

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ ИМ.И.П.ПАВЛОВА РАН

На правах рукописи

ШЕСТОПАЛОВА
ЛИДИЯ БОРИСОВНА

НЕГАТИВНОСТЬ РАССОГЛАСОВАНИЯ И ПРОСТРАНСТВЕННЫЙ
СЛУХ

03.03.01- физиология

Диссертация на соискание ученой степени
доктора биологических наук

Научный консультант
д.б.н. Александров А.А.

Санкт-Петербург 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Потенциал негативности рассогласования (MMN)	15
1.2 MMN и пространственный слух	21
1.3 MMN и субъективные показатели слухового различения	25
1.4 Межполушарная асимметрия реакций мозга при локализации источника звука	31
Глава 2. МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
Глава 3. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ MMN К ВЗАИМНОМУ РАСПОЛОЖЕНИЮ СТИМУЛОВ	45
3.1 Результаты и обсуждение	47
3.2 Заключение	54
Глава 4. РАЗЛИЧЕНИЕ ПЛАВНОГО ДВИЖЕНИЯ СТИМУЛОВ	56
4.1 Результаты и обсуждение	59
4.2 Заключение	70
Глава 5. РАЗЛИЧЕНИЕ МГНОВЕННОГО ПЕРЕМЕЩЕНИЯ СТИМУЛОВ	71
5.1 Влияние величины углового смещения девианта на MMN, вызванную его плавным или скачкообразным перемещением от неподвижного стандарта	72
5.1.1 Результаты и обсуждение	75
5.2 MMN при мгновенном перемещении девианта в контексте плавно движущихся стандартов	82
5.2.1 Результаты и обсуждение	84
5.3 Сравнение результатов, полученных при неподвижных и	

движущихся стандартах	84
5.4 Общее обсуждение	90
5.5 Заключение	91
Глава 6. ОБЪЕКТИВНЫЕ И СУБЪЕКТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЛУХОВОГО РАЗЛИЧЕНИЯ ДВИЖУЩИХСЯ СТИМУЛОВ	92
6.1 MMN при подпороговых и надпороговых угловых смещениях	92
6.1.1 Результаты и обсуждение	95
6.1.2 Заключение	104
6.2 MMN и дифференциальные пороги по скорости	105
6.2.1 Результаты и обсуждение	108
6.2.2 Заключение	114
6.3 Общее заключение	115
Глава 7. MMN ПРИ СМЕНЕ КОНТЕКСТА	116
7.1 Влияние акустического контекста на различение азимутального движения звуковых сигналов	117
7.1.1 Результаты и обсуждение	122
7.1.2 Заключение	132
7.2 Влияние акустического контекста на различение амплитудно- модулированных сигналов	132
7.2.1 Результаты и обсуждение	140
7.2.2 Заключение	156
7.3 Общее обсуждение	157
7.4 Общее заключение	160

Глава 8. ЛАТЕРАЛИЗАЦИЯ СУММАРНЫХ ОТВЕТОВ НА ДВИЖУЩИЕСЯ СТИМУЛЫ	161
8.1 Межполушарная асимметрия ВП и MMN при движении девиантов от латерализованных стандартов	162
8.1.1 Результаты и обсуждение	166
8.1.2 Заключение	176
8.2 Межполушарная асимметрия ВП и MMN при движении девиантов от центра по длинным траекториям	177
8.2.1 Результаты и обсуждение	179
8.2.2 Заключение	201
8.3 Общее заключение	202
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	204
ВЫВОДЫ	206
ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ	209
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	211

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Обнаружение акустических изменений окружающей среды составляет основу правильной ориентации человека и является крайне необходимым для выживания фундаментальным навыком. Ориентация человека в пространстве неразрывно связана со способностью интерпретировать изменения слуховой сцены как исходящие от определенных звуковых объектов, изменяющих свое местоположение, т.е. со способностью к локализации звука. Исследования процессов, происходящих в мозге человека в ходе нейрональной обработки пространственных признаков звука, представляют неослабевающий научный интерес. Значительное место в этих исследованиях занимают работы по изучению слуховых длиннолатентных вызванных потенциалов, получивших широкое распространение в связи с несомненной теоретической и практической (клинической и аудиологической) значимостью этого класса реакций (Альтман, 2011).

Установлено, что обработка слуховой информации в мозге человека может происходить без приложения сознательных усилий и даже при фокусировке внимания на стимуляции другой модальности. При этом формируются так называемые автоматические (automatic), или предсознательные (preattentive), реакции мозга. Механизмы формирования этих первичных реакций и их соотношение с поведенческими откликами составляют краеугольную проблему современной когнитивной нейрофизиологии и нейропсихологии. Ключевым звеном исследований в этой области служит потенциал негативности рассогласования (mismatch negativity, MMN), принадлежащий к классу длиннолатентных вызванных потенциалов. Многочисленные исследования MMN при введении в стимуляцию разнообразных различий (по спектральному составу, интенсивности, длительности, пространственному положению или комплексным признакам звука) позволили сформулировать общий принцип:

этот потенциал генерируется, когда слуховая система обнаруживает несоответствие между поступающей информацией и нейрональной моделью, сформированной на основе закономерностей предшествующей стимуляции, и служит сигналом для обновления этой модели (Winkler, 2007).

Нейрональные процессы, связанные с ранними этапами обработки движения звука, до сих пор не изучались при помощи регистрации MMN. Основная масса работ по локализации человеком движущихся источников звука выполнена психофизическими методами. Однако, мы предположили, что потенциал негативности рассогласования может служить объективным показателем локализационных процессов в условиях динамической стимуляции, поскольку он характеризуется более широким временным окном, чем компонент N1, и способен отражать структуру стимула на протяжении как минимум 170 мс (Näätänen et al., 2007, 2011). Сопоставление параметров негативности рассогласования с психофизическими характеристиками, полученными в рамках единого комплексного исследования, позволит сделать принципиально новые выводы относительно преобразования слуховой информации на разных этапах обработки.

Одним из нерешенных вопросов нейрофизиологии пространственного слуха является так называемая «теория мгновенных отпечатков» («snapshot hypothesis»), выдвинутая на основе психофизических измерений (Grantham, 1986; Middlebrooks, Green, 1991) и до сих пор не получившая окончательного подтверждения или опровержения. Согласно этой теории, восприятие движения звука основывается на последовательной локализации дискретных точек траектории звукового источника, а в случае коротких стимулов (менее 250 мс) слуховая система обрабатывает только информацию о положении концов траектории движения (Saberі, Hafter, 1997). Таким образом, согласно теории «мгновенных отпечатков», слуховая система не способна различить стимулы, у которых положения начальных точек и концов траектории совпадают, а сами

траектории различаются. Регистрация негативности рассогласования, вызванной такими стимулами, позволит установить, каким образом функционирует предсознательное различение пространственных признаков звука: как «детектор концов траектории» или как показатель динамических характеристик движения.

Остаются также во многом противоречивыми представления о функциональной асимметрии нейронных структур, участвующих в пространственном слуховом анализе. Пространственный слух основывается на сложных взаимоотношениях между расположением источника звука в левом или правом акустическом пространстве и межполушарной асимметрией, т.е. различной активностью нейронных популяций, настроенных на левое и правое акустическое пространство в обоих полушариях мозга. В литературе имеются экспериментальные подтверждения различных моделей представления акустического пространства в активности кортикальных нейронных популяций человека (модели правостороннего доминирования, контралатерального доминирования, левостороннего игнорирования). Между тем, базовые аспекты межполушарной асимметрии предположительно связаны именно с предсознательной обработкой звуковой стимуляции, поэтому регистрация негативности рассогласования может дать существенную новую информацию относительно функциональной роли левого и правого полушарий в пространственном слуховом анализе.

Цели и задачи исследования

Целью настоящей работы являлось исследование процессов локализации человеком движущихся источников звука в ходе параллельных психофизических и электрофизиологических экспериментов с регистрацией негативности рассогласования.

Эта цель предусматривала решение следующих задач:

1) найти ответ на теоретический вопрос: какой из параметров движения является определяющим при генерации негативности рассогласования, угловое смещение стимула или его скорость. Для этого установить количественную связь параметров MMN и характеристик движения стимула¹;

2) выяснить, способен ли ранний корковый механизм обработки сигнала реагировать на динамику движения звука при совпадении концов траекторий стандарта и девианта, или же MMN является показателем только углового смещения стимулов;

3) оценить соотношение между параметрами MMN и психофизическими показателями различения движущихся стимулов, в том числе в условиях непосредственного сравнения скоростей;

4) найти ответ на теоретический вопрос о природе возникновения MMN: отражает ли данный потенциал физические различия между сигналами (являясь инвариантом относительно контекста), или же он в большей степени зависит от контекста стимульной последовательности, а физические различия для него вторичны. Для этого исследовать влияние перестановок в последовательности стимулов на величину перцептивных различий, оцениваемую по амплитуде MMN и по уровню осознанного обнаружения различий;

5) исследовать функциональную асимметрию вызванных потенциалов и негативности рассогласования и определить, какая из существующих моделей асимметрии точнее всего описывает суммарные реакции мозга на движение звука.

Научная новизна исследования

¹ Под движущимся стимулом подразумевается акустическая модель реального источника звука, воспроизводящая его действие при плавном или мгновенном перемещении в пространстве.

Впервые разработаны условия звуковой стимуляции, при которых потенциал MMN может служить показателем предсознательного различения движения стимулов. Впервые была установлена связь амплитуды и латентности MMN с параметрами движения звука. Тем самым удалось измерить временные характеристики неосознаваемой обработки сенсорной информации в мозге. Показано, что на ранних этапах кортикальной обработки движущихся сигналов слуховая система использует информацию о динамических свойствах стимулов, помимо информации о положении концов траектории. Новыми и не имеющими аналогов являются также данные об осознанном различении стимулов, полученные на той же группе испытуемых в таких же экспериментальных условиях, в которых регистрировалась негативность рассогласования.

Новыми и оригинальными являются звуковые сигналы, разработанные для решения проблемы множественных признаков при сравнении звуковых стимулов по скоростям плавного азимутального движения. Использование этих сигналов позволило показать, что при непосредственном сравнении скоростей MMN генерируется при различиях, лежащих значительно ниже психофизического дифференциального порога по скорости.

Оригинальным является комплексный подход к изучению влияния контекста стимульной последовательности на ранние и поздние этапы различения динамических стимулов. Для регистрации как MMN, так и уровня правильных ответов в психофизическом тестировании, к последовательностям, содержащим по три вида сигнала, применяли прием смены функциональных ролей стимулов (обратная oddball-парадигма). В результате впервые продемонстрирован эффект направления девиации для движущихся и для амплитудно-модулированных сигналов, и сделан вывод о существенном расхождении между процессами предсознательного и осознанного слухового различения.

Впервые проведено систематическое изучение динамических изменений функциональной асимметрии основных компонентов ВП и разностного

потенциала. Это позволило установить типы асимметрии вызванных ответов, соответствующие последовательным этапам пространственного слухового анализа.

Научно-теоретическое и практическое значение работы

Работа посвящена исследованию фундаментальной проблемы нейрофизиологии, связанной с изучением процессов, происходящих в мозге человека при локализации движущихся источников звука. Совокупность полученных результатов имеет весомое значение для развития современных представлений о последовательных этапах кортикальной обработки акустических изменений.

Теоретическое значение работы состоит в установлении общих нейрофизиологических принципов автоматического (предсознательного) различения движущихся звуковых стимулов. Согласно полученным результатам, потенциал MMN отражает прежде всего величину углового смещения стимула. Однако, автоматическое различение не функционирует исключительно как детектор концов траектории, а зависит также от динамических характеристик движения. Принципиальное значение имеет обнаружение зависимости ранних нейрональных этапов различения от контекста стимульного ряда. Величина акустических различий является важным, но не единственным параметром, определяющим автоматическое различение сигналов: чем больше различия сравниваемых сигналов, тем сильнее проявляется влияние контекста на величину MMN.

Теоретическая значимость диссертационного исследования также связана с расширением представлений о соотношении разрешающей способности слуховой системы при предсознательном и при осознанном различении движения звука. Установлено, что генерация MMN и процессы осознанного различения не только не коррелируют, но демонстрируют существенное расхождение. Негативность рассогласования отражает динамику изменений параметров сигнала, тогда как при осознанном различении в большей степени

оцениваются их начальные и конечные значения, что приводит к категориальности осознанного восприятия.

Значимость проведенного исследования для дальнейших работ в области физиологии слуха состоит в получении фундаментальных сведений о базовых процессах кортикальной обработки динамических изменений звуковой среды. Применение движущегося сигнала позволило предложить меру оценки временных характеристик обработки сенсорной информации. С точки зрения когнитивной нейрофизиологии и нейропсихологии, полученные в работе экспериментальные данные важны для формирования представлений о нейрональных механизмах организации когнитивной деятельности. Они создают предпосылки для разработки новых подходов к проведению электрофизиологического эксперимента, а также к диагностике и лечению заболеваний центральной нервной системы. Результаты проведенных исследований могут быть использованы при чтении курсов лекций по нейрофизиологии, нейропсихологии и физиологии слуха.

Положения, выносимые на защиту

1) Чувствительность негативности рассогласования (MMN) к движению звука проявляется при совпадении начального положения сравниваемых сигналов. Величина MMN монотонно зависит от углового смещения девиантных стимулов относительно неподвижного стандарта, причем угловое смещение является более важным признаком при формировании MMN, чем скорость стимула. Различия по скорости движения между сигналами вызывают MMN при совпадении концов траекторий стандарта и девианта.

2) Генерация MMN и процессы осознанного различения девиантов демонстрируют существенное расхождение. Амплитуда MMN не коррелирует с величиной индивидуального психофизического порога. Потенциал MMN более чувствителен к скорости изменения сигнала, чем субъективное (осознанное) различение. При осознанном различении сигналы воспринимаются как

принадлежащие к одной из двух категорий: содержащие либо не содержащие динамических изменений.

3) Потенциал MMN зависит от контекста стимульного ряда. Влияние контекста на величину MMN определяется величиной различий сравниваемых сигналов: чем больше различия, тем сильнее проявляются контекстные эффекты. При осознанном различении категориальность восприятия играет бóльшую роль, чем контекстные перестановки.

4) Потенциалам N1, P2 и MMN в реакциях на движение звука в oddball-парадигме соответствуют разные модели межполушарной асимметрии. Для компонентов N1 и P2 характерно правостороннее доминирование, максимально выраженное на нисходящей ветви волны N1. Потенциалу MMN соответствует модель левостороннего игнорирования, предполагающая одинаковые реакции на движение влево и вправо для MMN правого полушария и контралатеральное преобладание для MMN левого полушария. Скорость движения стимулов не оказывает систематического влияния на межполушарную асимметрию ВП и MMN.

Апробация работы

Материалы исследований докладывались на 3-й конференции, посвященной памяти чл.-корр. АН СССР Г. В. Гершуни «Физиология слуха и речи» (Санкт-Петербург, 2003), на II Международной конференции по когнитивной науке (Санкт-Петербург, 2006), на XX Съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (Москва, 2007), на 14 Всемирном конгрессе по психофизиологии “Olimpics of the Brain” (Санкт-Петербург, 2008), на V конференции-школе по физиологии слуха и речи (Санкт-Петербург, 2008), на 12-й международной Пушинской школе-конференции молодых ученых (Пушино, 2008), на 5-й Международной конференции по негативности рассогласования и ее клиническим приложениям (Будапешт, 2009), на 4-й Международной конференции по когнитивной науке (Томск, 2010), на 15 Всемирном конгрессе по психофизиологии (Будапешт, 2010), на Международной школе молодых

ученых FENS/IBRO “Cognition and action: systems neuroscience approaches to understanding complex behavior” (Дубровник, 2010), на 7 Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2011), на 5-й Международной конференции по когнитивной науке (Калининград, 2012), на 6-й Международной конференции по негативности рассогласования и ее клиническим приложениям (Нью-Йорк, 2012), на 8 Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2012), на Выездной сессии ОФФМ РАН, посвященной 80-летию со дня рождения акад. И.А. Шевелева «От детектора признака к единому зрительному образу» (Москва, 2012), на 16 Всемирном конгрессе по психофизиологии (Пиза, 2012), на VI конференции-школе по физиологии слуха и речи (Санкт-Петербург, 2013), на 9 Международном междисциплинарном конгрессе «Нейронаука для медицины и психологии» (Судак, 2013), на XXII Съезде общества им. И.П. Павлова (Волгоград, 2013), на 7-й Международной конференции по негативности рассогласования и ее клиническим приложениям (Лейпциг, 2015), на IEEE International Symposium SPCN-2016 «Video and Audio Signal Processing in the Context of Neurotechnologies» (Санкт-Петербург, 2016), на IEEE International Symposium SPCN-2017 «Video and Audio Signal Processing in the Context of Neurotechnologies» (Санкт-Петербург, 2017), на Всероссийском симпозиуме с международным участием «Physiological Mechanisms of Humans and Animals in the Processes of Adaptation to Environmental Changes» (Санкт-Петербург, 2017), на IEEE International Symposium SPCN-2018 «Video and Audio Signal Processing in the Context of Neurotechnologies» (Санкт-Петербург, 2018), на 8-й Международной конференции по негативности рассогласования “MMN from basic science to clinical applications” (Хельсинки, 2018).

Основные результаты опубликованы в 37 материалах конференций и 33 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК (в том числе 8 статей в международных журналах).

Личный вклад диссертанта

Все результаты, представленные на защиту, получены лично диссертантом или при его непосредственном участии. Автор формулировал цели и задачи исследований, разрабатывал и синтезировал звуковую стимуляцию, проводил эксперименты, обрабатывал и интерпретировал результаты. При проведении экспериментов и при обработке результатов автор использовал программное обеспечение, созданное сотрудниками лаборатории.

Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, семи глав собственных экспериментальных исследований и их обсуждения, общего заключения, выводов и списка цитированной литературы из 222 наименований. Диссертация изложена на 237 страницах, содержит 58 рисунков и 7 таблиц.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Одно из актуальнейших направлений современной нейрофизиологии связано с обработкой сенсорной информации в мозге человека, происходящей без приложения сознательных усилий и без фокусировки произвольного внимания. При этом формируются так называемые предсознательные (preattentive) реакции мозга. Механизмы возникновения этих реакций составляют фундаментальную проблему когнитивной нейрофизиологии и нейропсихологии. Ключевым звеном исследований в этой области служит потенциал негативности рассогласования (mismatch negativity, MMN), принадлежащий к классу длиннolatентных слуховых вызванных потенциалов (ВП). Впервые негативность рассогласования (далее MMN) была описана профессором Хельсинского Университета Ристо Наатаненом (Näätänen et al., 1978) и получила широчайшее распространение при оценке деятельности не только слуховой системы, но и других сенсорных систем человека (зрительной, обонятельной, соматосенсорной) (Наатанен, 1998; Näätänen et al., 2004, 2005, 2007). В последующих разделах обзора будут рассмотрены общие свойства MMN и ее интерпретация, а затем будут описаны накопившиеся к настоящему времени данные относительно MMN, вызванной изменениями пространственного положения звуковых сигналов. Отдельное внимание будет уделено соотношению между MMN и осознанным обнаружением стимулов, а также межполушарной асимметрии MMN при пространственном слуховом анализе.

1.1 Потенциал негативности рассогласования (MMN)

В первые годы после открытия MMN ее исследования проводились (и сейчас нередко проводятся) в условиях oddball-стимуляции, которая состоит в предъявлении испытуемому последовательности одинаковых звуковых стимулов (стандартов), в ряду которых с небольшой вероятностью появляются стимулы, отличающиеся по какому-либо параметру (девианты). При вычитании

ВП на стандартный стимул из ВП на девиант во фронто-центральных отведениях наблюдается негативная волна MMN, генерируемая главным образом в слуховой коре (Alho, 1995; Hari et al., 1984), хотя также имеются данные о формировании MMN во фронтальной коре (Alho, 1995; Opitz et al., 2002; Rinne et al., 2000).

Схематическое изображение компонентов ВП, регистрируемых в режиме oddball-стимуляции (рис.1), иллюстрирует общий характер ответов на стандартные и девиантные стимулы, а также разностные потенциалы, генерируемые при пассивном прослушивании (*ignore condition*) и при фокусировке внимания на звуковой стимуляции (*attend condition*). Процессы обработки сенсорной информации в данной парадигме могут быть в целом описаны последовательной трехэтапной моделью (Escera, Corral, 2003, 2007; Horváth, Winkler, 2010; Horváth et al., 2008). Первый этап связан с пассивной (автоматической, предсознательной) обработкой сенсорного сигнала и его фильтрацией. В вызванных потенциалах этот процесс находит отражение в виде негативной волны N1, характеризующей обнаружение сенсорного события (Näätänen, Picton, 1987), и волны MMN, реагирующей на различия в потоке стимулов (Näätänen et al., 2007). N1 и MMN принято считать модально-специфическими детекторами различий первого и второго порядка, соответственно. Латентность N1 варьирует в пределах от 80 до 120 мс от начала стимула, латентность MMN – от 100 до 300 мс от начала девиации.

Процессы, лежащие в основе N1 и MMN, могут привести к непроизвольному переключению внимания на девиантный стимул и переходу ко второму, когнитивному, этапу сенсорной обработки. Индикатором переключения внимания считается позитивный компонент вызванного потенциала P3a, максимально выраженный во фронто-центральных отведениях. Он может отражать как сенсорные, так и когнитивные аспекты сенсорного события без выраженной модальной специфичности (Barcelo, Escera, 2006; Friedman et al., 2001). В настоящее время связь между процессами,

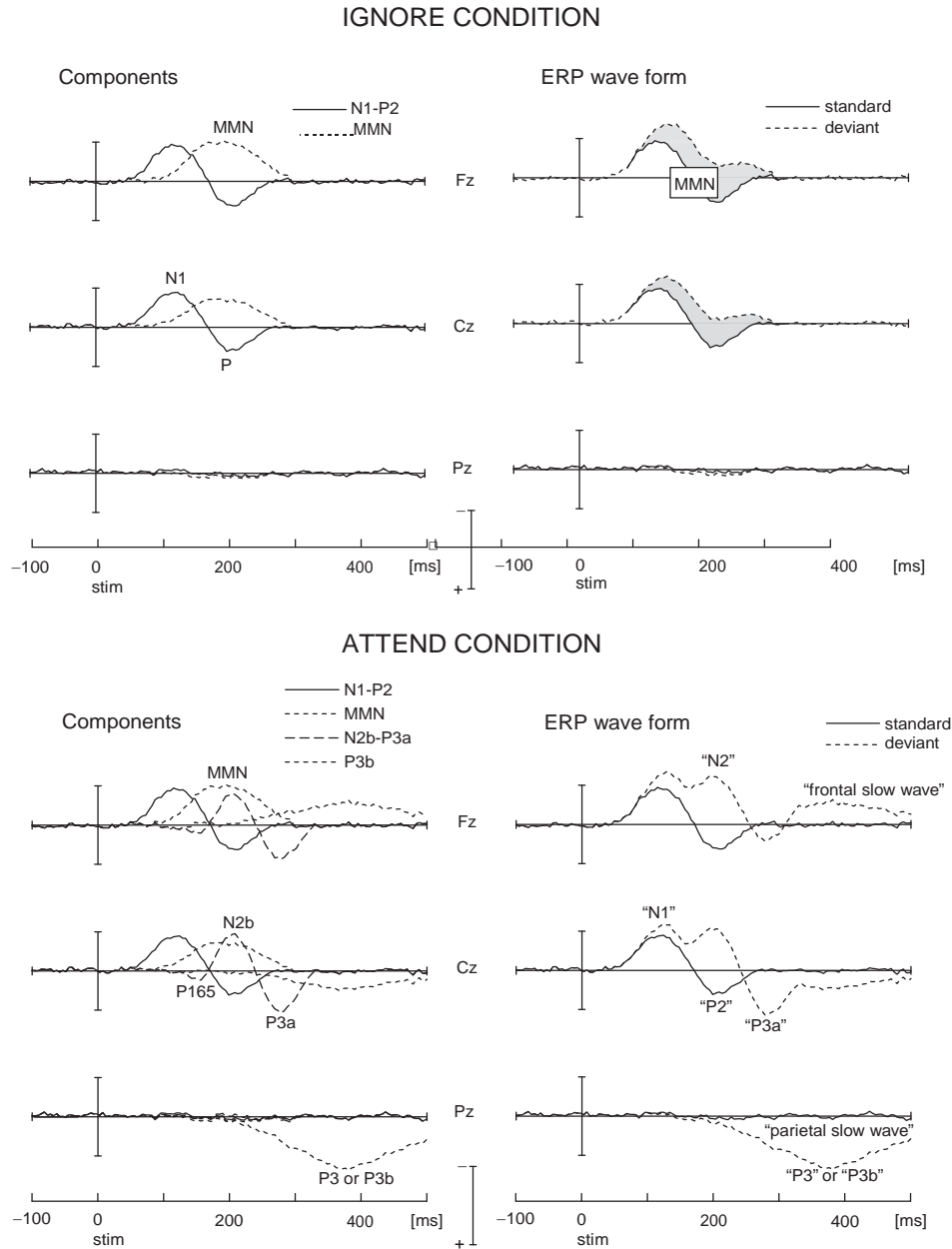


Рис. 1. Вверху слева: ВП на стандартные стимулы и MMN, регистрируемые в oddball-парадигме электродами Fz, Cz и Pz при пассивном прослушивании, т.е. без привлечения внимания к звуковой стимуляции. Эти компоненты отражают полностью автоматическую слуховую обработку. Вверху справа: ВП на стандартные и девиантные стимулы, регистрируемые теми же электродами. Параметры компонентов N1 и P2 могут различаться в зависимости от характера и вероятности предъявления стандартов и девиантов. Важно отметить более фронтальное формирование компонента MMN по сравнению с N1. Внизу слева: структура компонентов ВП при регистрации теми же электродами в активных условиях, т.е. при привлечении внимания слушателей к звуковой стимуляции. Важнейшее отличие от ВП, полученных в пассивных условиях, состоит в появлении комплекса N2b-P3a, перед которым часто наблюдается позитивная волна P165, а также медленных фронтальных негативных и теменных позитивных компонентов. Компонент N2b идентифицируется после удаления MMN из компонента N2 при вычитании. В зависимости от инструкции, привлечение внимания может увеличивать амплитуду N1 и MMN. Внизу справа: ВП на стандартные и девиантные стимулы, регистрируемые теми же электродами. Цит. по: Näätänen et al., 2011, figure 1.

формирующими N1 и MMN на первом этапе обработки информации и вызываемыми P3a на втором этапе этой обработки, остается до конца не выясненной (Horváth, Winkler, 2010; Rinne et al., 2006).

Когнитивные процессы, происходящие после переключения внимания, составляют третий этап сенсорной обработки. Нейрональная активность, связанная с переключением внимания, передается на височно-теменные области, где происходит генерация второго позитивного компонента вызванного потенциала - P3b. P3a и P3b принято относить к субкомпонентам волны P300. Их латентность варьирует в широких пределах (от 250 до 800 мс) и зависит от сложности задачи по различению стимулов и от индивидуальных когнитивных особенностей испытуемых (Coull, 1998; Polich, 2007). Наконец, в тех случаях, когда девиантный стимул, вызвавший переключение внимания, не требует немедленных действий (т.е. слушатель должен продолжать выполнять задание), произвольное внимание вновь фокусируется на звуковой последовательности согласно первоначальной инструкции. Этот процесс отражается в генерации модально неспецифического фронтально-центрального негативного компонента, носящего название "reorienting negativity" (RON) с латентностью 400-600 мс (Berti, Schröger, 2001; Horváth, Winkler, 2010; Schröger et al., 2000; Schröger, Wolff, 1998 a,b).

Потенциал MMN обладает следующими важными свойствами: 1) MMN возникает как при пассивном прослушивании сигналов (при чтении книги или выполнении зрительного задания), так и при активном распознавании девиантных стимулов; 2) амплитуда MMN увеличивается при уменьшении вероятности предъявления девиантного стимула в последовательности; 3) амплитуда MMN растет, а латентность уменьшается при увеличении акустических различий между стандартом и девиантом (Winkler, 2007).

Первоначальные интерпретации потенциала MMN основывались на двух гипотезах. Адаптационная гипотеза, или гипотеза рефрактерности (Näätänen 1990, 1992; Jääskeläinen et al., 2004; Näätänen, Jacobsen, Winkler, 2005; итоговый

обзор May, Tiitinen, 2010) предполагает, что негативный фронто-центральный компонент ВП в реакции на девиантный стимул представляет собой составную часть измененного компонента N1. Гипотеза рассогласования со следом в памяти (memory mismatch) рассматривает фронто-центральную негативность в качестве специфического компонента ВП, генерируемого в ответ на девиантный стимул и отражающего различие между девиантом и следом в сенсорной памяти, сформировавшимся при регулярном предъявлении стандарта (Näätänen 1990, 1992; Näätänen, Winkler, 1999). В результате интенсивной дискуссии и анализа большого количества экспериментальных данных, концепция рассогласования со следом в памяти была принята большинством исследователей (см. обзоры Näätänen et al., 2007, 2010; Winkler, 2007).

Однако, интерпретация разностного потенциала как специфического показателя автоматического различения требует важного уточнения. Во-первых, генераторы компонента N1 несомненно подвергаются адаптации при частом предъявлении стимула, и эффект адаптации для стандарта и девианта в одной последовательности будет разным, поскольку они появляются с разной частотой. Разное влияние адаптации может вносить вклад в разностный потенциал. Во-вторых, реакции на стандарт и девиант могут различаться даже при небольших различиях между ними, и это тоже может отражаться на потенциале MMN. Обе причины могут вести к искажениям при вычислении MMN как разности между ответами на девиант и стандарт в пределах одной последовательности. Чтобы избежать искажений, для получения «истинной» (genuine) MMN либо проводятся контрольные эксперименты, в которых оценивается величина возможных искажений, либо применяется так называемая «обратная oddball-парадигма» (reversed oddball), позволяющая вычислять MMN как разность между ответами на идентичные стимулы, предъявленные в качестве девианта в одной последовательности и в качестве стандарта – в другой (Евстигнеева, Александров, 2008; Schröger, Wolff, 1996; Jacobsen, Schröger, 2001,

2003; Winkler et al., 2002). Такой способ вычисления получил название «одностимульной» MMN (same-stimulus MMN).

Определенные ограничения для понимания процессов автоматического распознавания различий были связаны с тем, что потенциал MMN первоначально исследовался в условиях oddball-парадигмы, создающей слишком упрощенную модель акустической сцены. Важным шагом в развитии интерпретаций MMN явился переход к сложным конфигурациям сигналов, более близким к реальной звуковой среде, и не позволяющим соотнести след в сенсорной памяти с одним или несколькими конкретными стандартными стимулами. Представление о стандарте как «повторяющемся стимуле» было расширено до «повторяющегося соотношения между стимулами», а девиант стал рассматриваться как «нарушение закономерности» (regularity violation). Под закономерностью подразумевается неявное последовательное правило (sequential rule), извлекаемое слуховой системой из серии звуковых событий (см. обзор Winkler, Schröger, 2015). Примерами таких конфигураций могут служить нерегулярные изменения межстимульного интервала (Ford, Hillyard, 1981; Nordby et al., 1988), либо закономерности вида «чем выше частота – тем ниже интенсивность» (Paavilainen et al., 2001) или «за длинным стимулом следует высокий, а за коротким – низкий» (Paavilainen et al., 2007). MMN стала также применяться в качестве объективного показателя разделения конкурирующих слуховых потоков (stream segregation), формируемых при предъявлении чередующихся звуковых последовательностей (см. обзор Bendixen, 2014). Традиционная oddball-стимуляция рассматривается теперь как один из простых частных случаев парадигмы нарушения закономерности (Cowan et al., 1993; Winkler, 2007).

Согласно современным представлениям, основная функция генерации MMN – поддержание и обновление нейрональных моделей, лежащих в основе обнаружения и разделения слуховых объектов. Мозг кодирует слуховую и абстрактную (внесенсорную) информацию, характеризующую недавнюю

историю стимуляции, и на основании обнаруженных закономерностей формирует предсказательные модели относительно стимулов, которые появятся в ближайшем будущем. Результатом этого процесса является оценка не только сенсорных признаков стимула, но и соотношения стимула со звуковым контекстом и его соответствия выявленным закономерностям. Когда поступающий стимул нарушает обнаруженную закономерность, генерируется потенциал MMN, величина которого отражает степень девиации. Возникновение MMN служит сигналом к обновлению предсказательной модели, осуществляя обратную связь между моделью и обработкой текущей информации.

Будучи индикатором реакции мозга на ошибку предсказания, формирование MMN может предшествовать реакциям, обнаружимым на поведенческом уровне, и служить «сигналом тревоги», инициирующим переключение внимания на девиантное событие. Таким образом, даже на ранних кортикальных уровнях слуховой системы, предшествующих подключению внимания (preattentive level), могут выполняться достаточно сложные когнитивные операции, связанные с обобщением информации (см. обзоры Winkler, 2007; Näätänen et al., 2010; Paavilainen, 2013).

1.2 MMN и пространственный слух.

MMN при локализации неподвижного источника звука. Правильная акустическая ориентация человека во многом определяется способностью различать изменения пространственных характеристик источников звука. В изучении ранних этапов слухового анализа важная роль принадлежит работам по регистрации MMN как в условиях дихотического предъявления сигналов, так и при стимуляции в свободном звуковом поле.

Метод дихотической стимуляции получил широкое распространение в связи с возможностью изолированного или комбинированного предъявления бинауральных локализационных признаков звука - междушумных различий по

времени (ΔT) и интенсивности (ΔI). Регистрация MMN в дихотических условиях была применена для изучения механизмов обработки ΔT и ΔI , и в частности, для решения вопроса о том, является ли анализ этих признаков отдельным, или это совместный процесс. В исследовании Шрёгера с соавторами применялись стимулы с ΔT , с ΔI и с комбинацией этих признаков (Schröger, 1996; Schröger et al., 1997). Амплитуда каждой из MMN, возникающих при введении в девиант только одного из признаков, была меньше амплитуды MMN, генерируемой при сочетании признаков ΔT и ΔI в девианте. Авторы предполагают, что частичная аддитивность MMN указывает на параллельное и независимое (по крайней мере, отчасти) нейрональное кодирование этих двух признаков на уровне коры. В известной степени такой вывод согласуется с данными по положению дипольных источников компонента N1 ВП, свидетельствующими о наличии относительно независимой обработки ΔT и ΔI в слуховой коре человека (Ungan et al., 2001). Кроме того, он вполне укладывается в рамки дуплексной теории пространственного слуха, постулирующей наличие двух различных механизмов локализации источника звука по ΔT и ΔI (Альтман, 1972, 1983, 2011). Предположение о раздельном анализе локализационных признаков звука подкрепляется результатами исследования магнитных аналогов MMN с использованием виртуальных источников звука, сформированных по передаточной функции головы (Fujiki et al., 2002). Топографический анализ показывает, что различение бинауральных признаков, определяющих азимут источника звука, и различение спектральных признаков, связанных с вертикальным положением источника звука, обеспечиваются разными участками височной коры мозга. При этом бинауральные локализационные признаки (ΔT и ΔI) обрабатываются раньше, чем спектральные признаки (100-150 мс и 200-250 мс, соответственно).

Значительная часть исследований была посвящена изучению характеристик MMN как показателя пространственного различения сигналов. Впервые связь MMN с угловым расстоянием между девиантным и стандартным

стимулами была установлена в работе Паавилайна с соавторами (Paavilainen et al., 1989). В условиях латерализации девиантного стимула за счет междушных различий по фазе (тон 600 Гц) или по интенсивности (тон 3000 Гц) амплитуда MMN возрастала как функция угла смещения девианта относительно стандарта. Та же закономерность была выявлена в работе (Pakarinen et al., 2007) с использованием тональных сигналов с междушными различиями по времени. Сходные данные были получены в других работах при использовании различных шумовых сигналов и различном пространственном разнесении стандартного и девиантного стимулов по азимуту (Nager et al., 2003; Doeller et al., 2003; Sonnadara et al., 2006).

В отличие от исследований в условиях дихотической стимуляции, результаты работ, выполненных в свободном звуковом поле, оказались не столь однозначными (Colin et al., 2002; Deouell et al., 1998, 2006; Paavilainen et al., 1989; Winkler et al., 1998). Увеличение амплитуды MMN в зависимости от пространственного разнесения стандартного и девиантного стимулов обнаружена только в работе Deouell et al. (2006). В остальных исследованиях наблюдались изменения MMN по закону «все или ничего».

MMN может отражать не только воспринимаемое изменение в пространственном положении стимулов, но также различия в их пространственной протяженности. В работе Winkler et al. (1998) два источника девиантного сигнала располагались под углом 45° справа и слева от слушателя, и включались либо по очереди, либо одновременно. В последнем случае девиантный стимул воспринимался в том же месте, что и стандартный сигнал (по центру головы), но отличался от него большей пространственной протяженностью. Во всех трех случаях возникали MMN приблизительно равной амплитуды. Появление MMN в ответ на изменение пространственной протяженности стимулов согласуется с представлением о том, что в основе генерации пространственной MMN могут лежать более сложные виды признаков, помимо междушных различий в сигналах.

MMN при локализации движущегося источника звука. Одной из важных составляющих пространственного слуха является локализация движущихся источников звука. Анализ акустических признаков движения звука слуховой системой уже давно составляет предмет как психофизиологических, так и нейрофизиологических исследований. Полученные к настоящему времени экспериментальные факты указывают на наличие областей коры, избирательно активируемых движущимися звуковыми стимулами. Об этом свидетельствуют как данные нейровизуализации мозга человека (Baumgart et al., 1999; Bremmer et al., 2001; Griffiths et al., 1998; Griffiths et al., 1994; Griffiths et al., 2000; Hall et al., 2003; Krumbholz et al., 2005; Lewis et al., 2000; Warren et al., 2002), так и результаты регистрации активности одиночных нейронов на животных (Altman, 1968; Spitzer, Semple 1991; Ahissar et al., 1992; Toronchuk et al., 1992). Была выдвинута гипотеза о наличии в слуховой системе специализированных нервных элементов («детекторов движения»), обеспечивающих непрерывный анализ параметров источника звука по мере его движения (Altman, 1968). Электро- и магнитоэнцефалографические исследования показали, что при движении источника звука в коре генерируются выраженные слуховые вызванные потенциалы и их магнитные аналоги (Altman, Vaitulevich, 1990; Bidet-Caulet, Bertrand, 2005; Ducommun et al., 2002; Jerger, Estes, 2002; Xiang et al., 2002). Избирательность реакции к направлению движения, по мнению некоторых авторов, могла служить подтверждением наличия дирекциональной чувствительности нейронов слуховой коры (Mäkelä, McEvoy, 1996).

Эффективным новым подходом к исследованию кортикальных процессов обработки движения стимула может стать использование феномена MMN, что и составило тему настоящей диссертации. В литературе отсутствуют данные о регистрации MMN при предъявлении движущихся сигналов. Между тем, потенциал MMN может служить объективным показателем при решении вопроса о том, сводится ли первичная обработка движения стимула к локализации начальных и конечных точек его траектории. Установлено, что

формирование MMN происходит за счет анализа более длительного участка стимула, чем при формировании компонента N1. Генераторы N1 кодируют акустическую информацию в пределах 40-50 мс после включения сигнала, поэтому компонент N1 представляет собой в большей степени реакцию на включение сигнала, чем на его динамическую структуру. В то же время, MMN отражает структуру стимула на протяжении 300 мс и более (Näätänen, Kujala, & Winkler, 2011; Näätänen, Paavilainen, Rinne, & Alho, 2007). Следовательно, различия, введенные в функцию междушнорной задержки сигнала (ΔT и/или ΔI) в пределах 300 мс, могут быть адекватным образом отражены в параметрах потенциала MMN. Движение стимула с разными скоростями может быть успешно моделировано введением междушнорной задержки ΔT , изменяющейся по разным временным законам. Движение по траекториям разной длины моделируется путем введения ΔT разной величины. Сравнительный анализ характеристик MMN, вызванной динамическими изменениями ΔT , позволит определить, считывается ли на ранних корковых этапах слухового анализа информация о временной структуре сигнала, содержащаяся в средней части траектории его движения.

1.3 MMN и субъективные показатели слухового различения.

MMN и осознанное обнаружение стимулов. Соотношение объективных и субъективных показателей различения стимулов является одним из основных вопросов когнитивной психофизиологии. Как было сказано выше, первичная обработка слуховой информации происходит на уровне, предшествующем вниманию (preattentive level). Генерация MMN происходит в результате нарушения обнаруженных закономерностей звуковой стимуляции, включающих сенсорную информацию как о стимуле, так и о контексте, в котором он был предъявлен. Наименьшая величина акустических различий между стандартом и девиантом, приводящая к возникновению MMN, приблизительно соответствует минимальному обнаружимому изменению данного параметра (напр.,

длительности, частоты, пространственного положения и т.п.). На групповом уровне возникновение и амплитуда MMN изменяются вместе с различительной способностью к исследуемому признаку вследствие обучения, а также созревания или повреждения мозга (Aaltonen et al., 1993; Kraus et al., 1996; Koelsch et al., 1999; Lang et al., 1990; Näätänen et al., 1993). Амплитуда MMN может определяться величиной перцептивных различий в большей степени, чем акустических (Tiitinen et al., 1994; Winkler et al., 1997, 1998).

Нарушение закономерности в звуковой последовательности зачастую может быть обнаружено на сознательном уровне благодаря переключению внимания, происходящему после предъявления девианта (Näätänen, 1990; Winkler, 2007; Näätänen et al., 2011). Многочисленные работы показывают, что формирование следа стимула в сенсорной памяти, лежащее в основе генерации MMN, может быть исследовано также психофизическими методами (см. обзор Kujala et al., 2007). Однако, в некоторых случаях акустические различия, вызывающие MMN, оказываются ниже порога осознанного распознавания (Allen et al., 2000; Molholm et al., 2004; Bradlow et al., 1999; Jaramillo et al., 2001; Dalebout, Stack, 1999). Описаны также экспериментальные ситуации, когда перцептивно различные стимулы не вызывали MMN, либо формировались одинаковые MMN при наличии перцептивных отличий в стимулах (Bertoli et al., 2001; Pettigrew et al., 2004; Savela et al., 2003; Tervaniemi et al., 2005). Так, например, отсутствие MMN наблюдалось при предъявлении отчетливо различимых коротких стимулов (Александров, Бабанин, 2000; Aleksandrov et al., 2002; Raavilainen et al., 1993). В целом, корреляция между параметрами MMN и субъективной различимостью стимулов оказывается неустойчивой, особенно на индивидуальном уровне. Вопрос о взаимосвязи MMN и пространственного слухового различения остается недостаточно изученным, поэтому в представленной диссертации ему уделено специальное внимание.

Отсутствие корреляции между объективными и субъективными показателями различения может объясняться различиями механизмов

формирования осознанных реакций и MMN, связанными с разными уровнями обработки сенсорной информации в мозге. С другой стороны, это может быть вызвано чисто методическими различиями. Известно, что разные психофизические методы измерения дифференциальных порогов (например, метод «да-нет», метод вынужденного выбора) основываются на разных критериях субъективной оценки и могут давать разные результаты (Jäkel, Wichmann, 2006). Кроме того, измерения психофизических порогов и регистрация MMN в разных исследованиях проводились в неодинаковых условиях звуковой стимуляции. При измерении психофизических порогов обычно использовались процедуры интервального наблюдения, тогда как при регистрации MMN предъявляется последовательный ряд стимулов. Очевидно, что для корректного сравнения психофизических и электрофизиологических данных условия звуковой стимуляции должны совпадать. Это требование выполнено в настоящей работе (Глава 7), в которой электрофизиологическая и психофизическая части исследования были проведены в одних и тех же условиях классической oddball-парадигмы.

MMN при околороговых различиях в пространственных звуковых стимулах. Применительно к пространственному слуху, тема взаимосвязи субъективных и объективных характеристик слухового различения сигналов имеет два аспекта: 1) обнаружение движущегося стимула в контексте неподвижных и 2) различение сигналов, движущихся с разными скоростями. Существующие данные по дифференциальной чувствительности слуховой системы к скорости движения стимулов не позволяют напрямую соотнести характеристики субъективного восприятия скорости и его электрофизиологические показатели. Взаимозависимость параметров движения (времени, пути и скорости) составляет ключевую проблему субъективного различения скорости. Скорость движения определяется пройденным расстоянием и временем движения, которые сами по себе могут служить

признаком для различения стимулов, движущихся с разными скоростями. При варьировании скорости стимула за счет времени движения либо за счет длины траектории проблема множественности признаков остается нерешенной. Тем не менее, показано, что слуховая система способна напрямую оценивать скорость движения, однако присутствие в движущихся стимулах пространственных различий может существенно влиять на их различение по скорости (Grantham, 1986; Carlile, Best, 2002). Установлено, что слуховая система человека хуже различает быстрые движения источника звука по сравнению с медленными. С увеличением скорости движения источника слуховая чувствительность к его пространственному смещению постепенно снижается. Количественно это выражается в линейном возрастании минимально различимого угла движения источника звука с ростом его скорости (Альтман, 2011 (обзор)). Одновременно с ухудшением пространственной разрешающей способности слуховая система становится менее чувствительной к изменению скорости движения источника звука. Абсолютные значения дифференциального порога по скорости монотонно возрастают по мере увеличения скорости движения источника звука (Altman, Viskov, 1977; Waugh et al., 1979; Altman, Romanov, 1988; Carlile, Best, 2002; Kaczmarek, Niewiarowicz, 2013; Carlile, Leung, 2016 (обзор)).

Нейрофизиологические механизмы восприятия человеком скорости движения источника звука до конца не изучены. Исследования электрической активности мозга показывают, что характеристики слуховых ВП, в частности, комплекса N1P2, могут изменяться в зависимости от скорости движения. Увеличение скорости вызывает возрастание амплитуды и уменьшение латентности N1P2. Эти свойства реакции достаточно хорошо выражены на высоких скоростях движения (более 90 град/с) и полностью исчезают при переходе к более низким скоростям (Альтман, Вайтулевич, 1992). Нечувствительность ВП к медленным движениям звукового источника подтверждают исследования, в которых движение стимула производилось с задержкой относительно момента включения сигнала (Варфоломеев,

Старостина, 2006; Getzmann, 2008, 2009; Krumbholz et al., 2007). В этих условиях ВП, соответствующий движущемуся фрагменту сигнала, отсутствует на малых скоростях движения, появляется при скоростях 90-100 град/с и монотонно возрастает по величине при последующем увеличении скорости. При исследовании ВП показателем реакции на скорость стимула служит степень изменения величины ответа при изменении скорости. Аналогичный показатель можно получить с помощью регистрации MMN, что и было впервые выполнено в представленной диссертации.

Контекстные эффекты в исследованиях перцептивных различий звуковых стимулов. Как субъективные, так и объективные показатели слухового различения могут существенно изменяться в зависимости от акустического контекста стимуляции (напр., Sussman et al., 2014). Простейшим примером смены контекста служит перестановка местами пары сигналов, используемых в качестве стандарта и девианта. В этом случае физические различия между сигналами сохраняются неизменными, тогда как функциональное значение сигналов меняется на противоположное. При этом могут существенно изменяться и перцептивные различия между сигналами. Если уровень различения (объективный или субъективный) не изменяется при инверсии конфигурации стимулов, то данный показатель отражает только физические различия между сигналами. Если же уровень различения изменяется при перестановке стандарта и девианта, то используемый показатель характеризует, помимо физических различий, контекстные особенности стимульного ряда.

В современных исследованиях слухового восприятия контекста широко применяются также последовательности, в которых вероятности предъявления стандарта и девианта изменяются плавно, что приводит к постепенной смене ролей. Согласно принятым представлениям, амплитуда MMN обычно больше в последовательностях с медленной сменой ролей стандарта и девианта, чем с быстрой, поскольку быстрая смена ролей ведет к снижению точности

предсказательной модели, сформированной в мозге относительно поступающего потока стимулов (Friston, 2005; Winkler, 2007). Однако, величина MMN зависит также от того, какой из двух стимулов появился в роли девианта первым (order-driven bias: Todd et al., 2013, 2014). Остается неясным, какие области мозга участвуют в наблюдаемых контекстных эффектах, связанных с извлечением информации о вероятности появления стимулов. Накопленные данные свидетельствуют, что контекстные эффекты могут оказывать весьма существенное влияние на самых ранних этапах слухового анализа.

Режим звуковой стимуляции, при котором каждый вид стимулов выступает в роли стандарта в одних сериях и в роли девианта - в других, при одной и той же структуре всех серий, называется «обратной oddball-парадигмой» (reversed oddball paradigm). Такая стимуляция использовалась в ряде работ, чтобы устранить возможное влияние чисто акустических различий между стандартом и девиантом на разностный потенциал (напр., Alexandrov et al., 2011; Jacobsen and Schröger, 2003; Peter et al., 2010). Авторы применяли метод вычисления «одностимульной» MMN, при котором MMN получают вычитанием ответов на один и тот же стимул, служащий девиантом в одной и стандартом в другой серии. Этот метод успешно применялся в случаях различий по частоте и длительности (напр., Grimm et al., 2011; Jacobsen and Schröger, 2001, 2003; Peter et al., 2010; Ruhnau et al., 2012). Аналогичная методика получения MMN, вызванной пространственными различиями, применена в работе Schröger, Wolff (1996). Авторы использовали неподвижные звуковые стимулы различной локализации. Модифицированная MMN вычислялась путем вычитания ВП на контрольные равновероятные стимулы из ВП на девианты, т.е. вычитание производилось между ответами на идентичные стимулы, предъявленные с одинаковой вероятностью. Амплитуда модифицированной MMN оказалась меньше, чем традиционной.

Таким образом, вопрос о том, в какой мере параметры MMN отражают физические различия между стандартным и девиантным стимулом, а в какой – структуру звуковой последовательности в целом, до сих пор не получил окончательного решения. В этом направлении ведется множество работ, использующих комплексные последовательности, содержащие инвариантные элементы высшего порядка. MMN, вызванная девиантами, нарушающими абстрактные закономерности, носит название «MMN высшего порядка» (higher-order) или «абстрактная MMN» (abstract-feature), в отличие от MMN первого порядка или простой MMN, генерируемой в традиционных oddball-последовательностях (см. обзор Paavilainen, 2013).

1.4 Межполушарная асимметрия реакций мозга при локализации источника звука.

Модели функциональной асимметрии активности мозга. Относительно обработки бинауральных признаков звукового стимула в левом и правом полушариях мозга существуют две основные гипотезы: преимущественная обработка в полушарии, контралатеральной стороне звуковой стимуляции («контралатеральное доминирование»), и преобладающая роль правой слуховой коры в анализе пространственных признаков звука («правостороннее доминирование»). Однако в последнее время получено множество экспериментальных свидетельств того, что эти гипотезы не являются полностью взаимоисключающими.

Основой для гипотезы о контралатеральном доминировании полушарий мозга при обработке звуковых стимулов послужили результаты исследований на животных, убедительно показавшие большую величину контралатеральной реакции нейронов при моноауральной и бинауральной звуковой стимуляции (Phillips, Brugge, 1985). Контралатеральное доминирование реакций мозга человека при анализе пространственных признаков звука было также выявлено

во многих работах (Pavani et al., 2002; Krumbholz et al., 2005 – метод фМРТ; Briley et al., 2013 – регистрация ЭЭГ; McEvoy et al., 1993; Palomäki et al., 2005; Kaiser et al., 2000; Salminen et al., 2010 – регистрация магнитных реакций мозга). Контралатеральное преобладание ВП описано также в исследованиях, изучавших по отдельности реакцию на включение звука и реакцию на пространственные изменения стимуляции, начало которых отсрочено относительно момента включения. Реакция на начало движения формировалась раньше и была сильнее в полушарии, контралатеральном направлению движения, причем контралатеральное преимущество более выражено при движении звуковых стимулов влево, чем вправо (Krumbholz et al., 2007). В работе Getzmann (2009) была установлена связь между степенью асимметрии реакции и скоростью движения стимула. Контралатеральное преобладание реакций было сильнее при высоких скоростях движения, а при медленном движении амплитуда ответа становилась больше в правом полушарии.

В то же время, в некоторых работах контралатеральное доминирование при обработке слуховой информации не было обнаружено (Jäncke et al., 2002; Woldorff et al., 1999; Zimmer, Macaluso, 2005; Zimmer et al., 2006). Исследования, выполненные при повреждении участков мозга, а также методами фМРТ и МЭГ, выявили правостороннее доминирование реакций на пространственные звуковые стимулы (Baumgart et al., 1999; Brunetti et al., 2005; Griffiths et al., 1998; Tanaka et al., 1999; Hart et al., 2004; Xiang et al., 2002; Zatorre, Penhune, 2001; Spierer et al., 2009).

Результаты ряда исследований не укладывались полностью ни в одну из описанных теорий. Так, в работе Tiitinen et al. (2006) большая амплитуда компонентов N1m и P2m отмечалась в правом полушарии, но в то же время от полушария, контралатерального звуковому стимулу, регистрировалась большая амплитуда реакции, чем от ипсилатерального. Авторы делают вывод о специализации правого полушария при предсознательной обработке пространственных признаков стимула. Согласно данным Palomäki с соавторами,

в области левой и правой височной доли наблюдается выраженная контралатеральная активация; однако, в целом амплитуда компонента N1m больше при отведении от правого полушария, чем от левого (Palomäki et al., 2005). Установлено также, что реакции левого полушария активируются преимущественно правосторонним движением стимула, тогда как правое полушарие реагирует на движение звуковых стимулов с обеих сторон (иными словами, движение вправо активирует оба полушария, а движение влево – в основном правую кору) (Krumbholz et al., 2005; Briley et al., 2013; Ahveninen et al., 2014). Контралатеральность реакций левого полушария (при симметричности реакций в правом полушарии) рассматривается в литературе как проявление феномена «левостороннего игнорирования» (в англоязычной литературе – neglect model), под которым подразумевают преимущественную обработку контралатеральной пространственной информации в левом полушарии и обработку информации по всему внешнему пространству в правом полушарии мозга (Mesulam, 1999; Teshiba et al., 2013). Более выраженная контралатеральность реакций левого полушария в процессе обработки пространственной слуховой информации наблюдалась при исследовании электрофизиологических и гемодинамических реакций мозга человека, и предположительно связана с тем, что активность левой теменной коры модулируется фронтально-теменными нейрональными структурами правого полушария (Deouell et al. 1998; Kaiser et al. 2000; Schonwiesner et al., 2007).

Возможной причиной столь сильных расхождений в представлениях о том, как организована обработка пространственных признаков звука в центральных отделах слуховой системы человека, могут быть качественные различия в способах звуковой стимуляции, применяемых разными авторами. Установлено, что асимметрия реакций мозга существенно зависит от того, каким именно признаком определяется пространственное положение стимула: междушной задержкой ΔT или ΔI , либо их сочетанием, либо передаточной функцией головы (напр., Griffiths et al., 1998; Ungan et al., 2001; Xiang et al., 2002;

Palomäki et al., 2005; Johnson, Hautus, 2010). Влияние способа стимуляции на асимметрию реакции на начало движения непосредственно исследовалось в работе Getzmann, Lewald (2010). Контралатеральное преобладание ВП выявлено как при дихотической стимуляции с созданием эффекта движения за счет изменений ΔT и ΔI , так и при стимуляции в свободном поле, а также при использовании трехмерного виртуального движения, тогда как правополушарное преимущество реакций наблюдалось только для виртуального движения и движения в свободном поле.

Другая причина противоречивых результатов исследований латерализации реакций мозга может заключаться в разной направленности внимания испытуемых. В некоторых работах применялись условия пассивного прослушивания, в других внимание испытуемых было направлено на вторичное зрительное задание либо на определенные звуковые стимулы. Межполушарная асимметрия может зависеть от фокусировки внимания при локализации звука (см. обзор Alho et al., 2014). Базовые аспекты асимметрии могут быть связаны с предсознательной обработкой слуховой информации, поэтому феномен MMN в последнее время активно используется при изучении функциональной роли левого и правого полушарий в пространственном слуховом анализе. Имеются определенные свидетельства, что процесс автоматического распознавания различий вызывает более выраженную полушарную специализацию соответствующих нейронных структур, чем независимое предъявление стимулов вне процедуры регистрации MMN (Kaiser, Lutzenberger, 2001).

Функциональная асимметрия MMN, вызванной неподвижными стимулами. По данным ряда первых исследований, амплитуда MMN была больше в правом полушарии, чем в левом, независимо от стороны звуковой стимуляции (Alain et al., 1994, 1998; Giard et al., 1990; Levänen et al., 1996; Raavilainen et al., 1991; Deouell et al., 2000). В то же время, детальное исследование топографии MMN при дихотической стимуляции и в свободном поле выявило сложную картину асимметрии разных ее компонентов (Deouell et

al., 1998). Височный компонент MMN демонстрировал контралатеральное преобладание; фронтальный компонент был значительно смещен вправо при предъявлении левосторонних девиантов, но оставался совершенно симметричным в случае правосторонних. По мнению авторов, эти результаты соответствуют гипотезе о связи фронтального компонента MMN с процессами произвольного переключения внимания (Escera et al., 1998). Аналогичный результат был получен при регистрации магнитного эквивалента MMN: правосторонние девианты приводили к формированию MMN с одинаковой латентностью в обоих полушариях, тогда как при предъявлении левосторонних девиантов MMN в правом полушарии опережала MMN левого полушария (Kaiser et al., 2000). Последующие работы также подтвердили, что при отведении от полушария, контралатерального неподвижным латерализованным девиантным стимулам, регистрируется большая амплитуда MMN (Kaiser, Lutzenberger, 2001; Nager et al., 2003; Takegata et al., 2001; Tata, Ward, 2005). Еще одна попытка найти подтверждение какой-либо из конкурирующих гипотез относительно контралатерального и/или правостороннего преобладания MMN предпринята в работе Richter с соавторами (Richter et al., 2009). Авторы подтверждают вывод о преимущественно контралатеральной автоматической обработке пространственных различий звуковой стимуляции, но подчеркивают, что степень межполушарной асимметрии MMN зависит от положения девиантных стимулов относительно стандартных: контралатеральное преобладание MMN значительно более выражено при смещении стимулов от неподвижных стандартов к периферии, чем к средней линии головы.

Таким образом, несмотря на значительное количество и разнообразие упомянутых выше исследований, имеющих экспериментальных свидетельств недостаточно, чтобы определить, какая модель асимметрии в большей степени соответствует потенциалу MMN: правостороннее доминирование, контралатеральное доминирование или модель левостороннего игнорирования. Эти вопросы рассматриваются в заключительной части нашего исследования.

Подводя итог обзору литературы, следует отметить, что большая часть накопленных к настоящему времени сведений о свойствах MMN относится к неподвижным стимулам. Изучение этого показателя при различении динамических изменений стимуляции находится на самом начальном этапе. В последующих главах последовательно изложены наши собственные исследования, посвященные как предсознательному, так и осознанному различению движения звука.

Анализ имеющихся работ подтверждает, что на групповом уровне MMN может рассматриваться в качестве достаточно надежного инструмента для изучения автоматического различения пространственного положения звуковых стимулов. На индивидуальном уровне MMN может слабо коррелировать (или совсем не коррелировать) с субъективными показателями, измеренными психофизическими методами. Слабая корреляция наблюдается для самых различных видов стимуляции и экспериментальных парадигм (см. обзоры Kujala et al., 2007; Raavilainen, 2013). Проблемы взаимосвязи между механизмами формирования MMN и осознанным различением, а также роли избирательного внимания в обработке внезапных изменений акустической среды, требуют детального изучения и составляют предмет исследования в представленной работе.

Глава 2. МЕТОДИКИ ИССЛЕДОВАНИЯ.

Звуковые сигналы предъявлялись испытуемым дихотическим способом. Бинауральные звуковые стимулы представляли собой акустическую модель реального источника звука, воспроизводящую его движение в пространстве. В дальнейшем изложении под «движением стимула в пространстве» подразумевается данная модель. Пространственное положение стимулов или их перемещение задавалось постоянной или изменяющейся междушумной временной задержкой ΔT между дихотически предъявляемыми сигналами, моделирующими угловые смещения источника звука. Последовательности, использованные для получения MMN, состояли из неподвижных и движущихся стимулов, различавшихся только характером изменений междушумной задержки ΔT .

Методические подходы, использованные на первом этапе исследования, были нацелены на определение процедуры получения MMN, чувствительной к движению стимула. Впоследствии, при проведении основного блока экспериментов, были установлены методические приемы, общие для всего дальнейшего исследования. В данной главе излагается методика обоих экспериментальных этапов, исключая методические особенности, характерные для каждого из последующих экспериментов. Они приводятся в соответствующих главах диссертации.

Методика исследования чувствительности MMN к взаимному расположению стимулов.

Условия эксперимента и испытуемые. Все испытуемые были праворукими и имели нормальный слух и неврологический статус. Во время регистрации ВП слушатели располагались в экранированной звукозаглушенной камере и получали инструкцию не обращать внимания на звуковую стимуляцию.

Стимуляция. Стимулами служили дихотически предъявленные серии щелчков. Щелчок представлял собой прямоугольный импульс длительностью

100 мкс. Длительность серии составляла 200 мс, частота следования щелчков 50 Гц, период повторения серий (интервал от начала предыдущей серии до начала следующей) 1 с. Каждая серия состояла из 360 стандартных и 40 девиантных стимулов. Изменения междушумной временной задержки ΔT подробно описаны в Главе 3. Стандартные и девиантные стимулы предъявлялись в режиме традиционной oddball-парадигмы с вероятностями предъявления 90% и 10%, соответственно². Серии с девиантами разного типа предъявлялись блоками, внутри которых серии следовали в квазислучайном порядке. Каждый блок включал контрольную серию, состоящую из 400 стандартных стимулов. Запись ВП контрольной серии осуществлялась так же, как если бы она состояла из 360 стандартов и 40 девиантов.

Стимулы синтезированы с частотой дискретизации 44.1 кГц и записаны на компакт-диск. Звукоизлучателями служили телефоны ТДС-5 со сходными амплитудно-частотными характеристиками, имеющими в диапазоне 50-8000 Гц неравномерность ± 3 дБ. Интенсивность сигналов устанавливали на уровне 5 Нп (43.4 дБ) над порогом слышимости на каждом ухе испытуемого.

Регистрация. Регистрация ВП осуществлялась при помощи AgCl чашечных электродов (SA Instruments, USA), фиксированных электропроводящим гелем в точках С3 и С4 по системе 10-20. Референтные электроды помещались на мочки ушей, а заземляющий электрод – на левое запястье. Монополярную активность усиливали изолированной биологической системой (Mol PIP-08BA, SA Instr CO, USA) в частотном диапазоне 1-3 Гц, усредняли и записывали на диск компьютера Pentium-2. Каждому испытуемому было предъявлено 5-6 повторений каждого вида серий, так что процедура усреднения проводилась по 200-240 реализациям ответа на девиантный стимул.

Анализ данных. Негативность рассогласования вычисляли вычитанием ВП на стандартные стимулы из ВП на девианты. Статистическое сравнение

² В литературе по негативности рассогласования вероятность предъявления стимулов обычно выражается в процентах.

амплитуд и латентностей MMN проводилось при помощи дисперсионного анализа с повторными измерениями (repeated measures ANOVA) с поправкой Бонферрони для множественных сравнений и поправкой Гринхауза-Гайссера к степеням свободы при отклонении данных от сферичности. Принятый уровень значимости при всех сравнениях $p < 0.05$. Детальное описание статистического анализа дано в Главе 3.

Методика основного блока экспериментов.

Условия эксперимента и испытуемые. Испытуемые располагались в комфортном кресле в экранированной звукозаглушенной камере. Звуковые сигналы предъявлялись испытуемым дихотическим способом. Все испытуемые являлись праворукими и имели нормальный слух и неврологический статус. Исследования проводились в двух экспериментальных условиях: пассивное прослушивание (без привлечения внимания к звуковым стимулам) и активное прослушивание (с привлечением внимания). В пассивных условиях осуществлялась регистрация ЭЭГ при предъявлении звуковых стимулов в режиме oddball-парадигмы, в то время как испытуемым предлагалось читать книгу по своему выбору и не обращать внимания на звуковую стимуляцию. В активных условиях различение стимулов исследовалось путем психофизического тестирования, при котором испытуемые фиксировали свой ответ согласно полученному заданию посредством нажатия кнопки на специальной клавиатуре. Перед началом психофизических измерений проводилось индивидуальное предварительное обучение, имевшее целью ознакомление слушателей с акустической стимуляцией и стабилизацию их реакций.

Стимуляция. Звуковые сигналы синтезированы с частотой дискретизации 96 кГц на основе отрезков белого шума, фильтрованного в полосе 100 Гц – 1300 Гц. Сигналы преобразовывались в аналоговую форму с помощью многоканальной звуковой карты Gina24 (Echo Audio, США). Для подачи

стимулов непосредственно к барабанной перепонке применялись звукоизлучатели ER-2 (Etymotic Research Inc., США) с амплитудно-частотными характеристиками, имеющими в диапазоне 0.1-10 кГц неравномерность ± 3 дБ. Наконечники звукоизлучателей обеспечивали дополнительное подавление внешних шумов на 30 дБ.

Перед началом каждого эксперимента проводилось измерение порогов слышимости на каждом из ушей испытуемого. После этого на каждое ухо подавался сигнал интенсивностью 50 дБ над измеренным порогом. Затем проводилось центрирование бинаурального стимула с нулевой междушной задержкой в субъективном акустическом пространстве за счет введения коррекции на 1-2 дБ в один из каналов. Эта коррекция представляет собой поправку на глубину/угол погружения звукоизлучателей ER-2 в слуховой проход. Длительность стандартных и девиантных стимулов была всегда одинакова и составляла 200 мс, за исключением эксперимента по различению плавного движения (Глава 4), в котором использованы также стимулы длительностью 100 мс. Фронты нарастания и спада не включались в длительность стимула, составляли 10 мс каждый и сглаживались косинусоидальной функцией.

Пространственное положение стимулов задавалось величиной междушной временной задержки ΔT между бинаурально предъявляемыми сигналами. Отрицательные величины ΔT соответствовали смещению звукового образа от средней линии головы в направлении левого уха, положительные – в направлении правого. Во всех экспериментах междушная задержка $\Delta T = 800$ мкс принималась соответствующей азимутальному смещению 90° . Следует подчеркнуть, что значения угловых скоростей, рассчитанные на основе этого соотношения, не представляли собой реальных воспринимаемых скоростей звуковых образов.

В экспериментах использовались два типа динамических пространственных признаков стимула: плавное движение и мгновенное перемещение. Для краткости мгновенное (скачкообразное) перемещение стимула в дальнейшем изложении именуется «скачок». В последующих главах будут подробно описаны конкретные параметры стимулов в каждом эксперименте, однако способ синтеза стимулов, принадлежащих к указанным двум типам, был одинаковым на протяжении всего исследования. Для создания сигналов, моделирующих мгновенное перемещение звукового образа от средней линии головы, применялось скачкообразное изменение ΔT , для чего из середины сигнала на одном из каналов удалялся отрезок нужной длительности. Сигналы, моделирующие плавное движение от средней линии головы, синтезировались путем линейного сдвига отсчетов в одном из каналов в соответствии с заданной величиной ΔT и последующей передискретизации со сплайн-интерполяцией (рис.2).

После этого исходный и измененный сигналы фильтровались в полосе 100 Гц – 1300 Гц и предъявлялись бинаурально. Стимулы со скачкообразным изменением ΔT воспринимались слушателями как резкое смещение звукового образа в сторону уха, на которое подается измененный сигнал. Стимулы с линейно нарастающей ΔT вызывали у слушателей ощущение плавного смещения звукового образа в сторону уха, на которое подается исходный сигнал.

Регистрация ЭЭГ в oddball-парадигме. Регистрация ЭЭГ проводилась при помощи хлорсеребряных электродов, в 32 точках по международной системе 10-20, с заменой точек отведения PO3/PO4 на C5/C6. Монтаж всегда начинали с определения положения электрода Cz на равном расстоянии от точек nasion иinion, на средней линии головы. Дополнительные электроды располагались на мочках ушей и на носу. В качестве референтных использовались объединенные электроды на мочках обеих ушей.

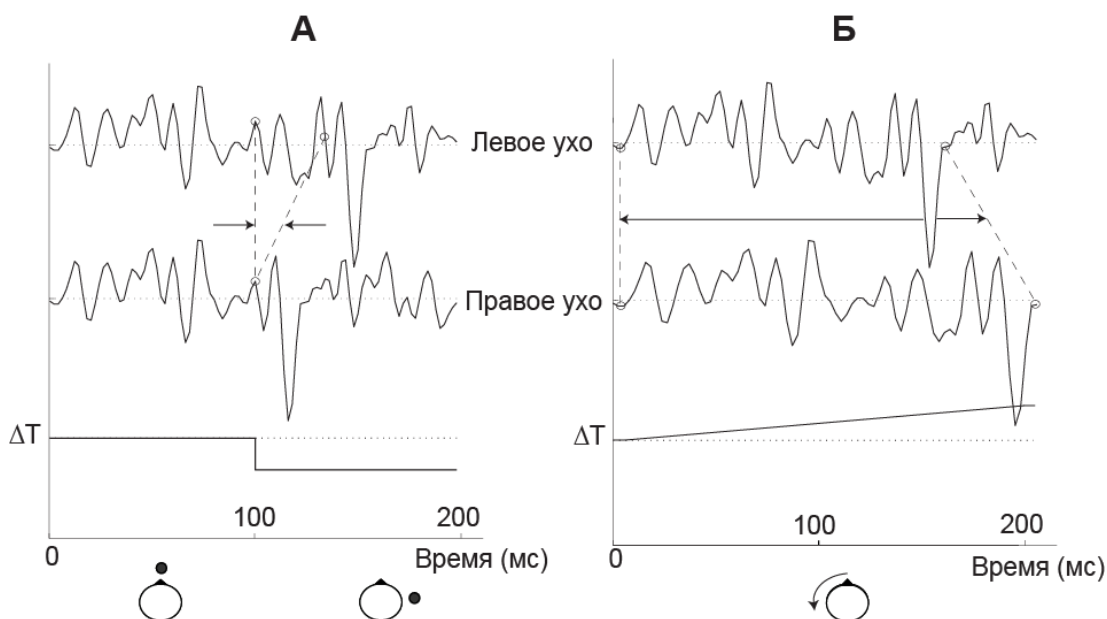


Рис.2. Схематическое представление синтеза звуковых стимулов. А – скачкообразное изменение ΔT путем удаления отрезка сигнала на правом канале. При бинауральном предъявлении создается эффект мгновенного смещения стимула вправо. Б – линейное изменение ΔT путем линейного сдвига отсчетов в правом канале. При бинауральном предъявлении создается эффект плавного смещения стимула влево.

Горизонтальная и вертикальная электроокулограммы регистрировались электродами, установленными над правым глазом и под левым глазом. Регистрация ЭЭГ осуществлялась с помощью цифрового энцефалографа (Active Two, BIOSEMI) и специально разработанной программы, обеспечивающей фильтрацию сигналов и запись на жесткий диск компьютера. ЭЭГ оцифровывалась в полосе 0-102 Гц с частотой дискретизации 2048 Гц и последующим понижением до частоты 512 Гц, а затем фильтровалась в полосе 2-30 Гц.

Межстимульный интервал (от начала сигнала до начала следующего) во всех экспериментах составлял 1000 мс. Для анализа ЭЭГ выделялись эпохи длительностью 1000 мс, включая предстимульный интервал длительностью 300 мс, по которому определялась базовая линия. Эпохи, содержащие электроокулограммы с амплитудой более 150 мкВ или другие возможные

артефакты, исключались из анализа. В каждом эксперименте доля исключенных эпох не превышала 25% всей записи ЭЭГ.

На протяжении всего исследования при регистрации ЭЭГ применялся режим oddball-стимуляции с одним стандартом и двумя видами девиантов. Вероятности их предъявления всегда составляли 84% для стандартов и по 8% для каждого из двух девиантов. Длительность одной серии составляла около 8 мин. Через каждые 25 минут записи слушателям предоставлялись короткие перерывы. Каждая серия предъявлялась испытуемому 6-7 раз в разные дни. В один экспериментальный день испытуемому предъявлялось 6-8 серий разного типа. Для каждого экспериментального условия накапливали минимум 240 эпох, содержащих реакцию на девиантные стимулы одного вида. Серии, соответствующие разным условиям, предъявлялись в квазислучайном порядке.

Анализ данных. После удаления артефактов вычислялись вызванные потенциалы (ВП) на стандартные и девиантные стимулы для каждого испытуемого и в среднем по группе (гранд-усреднение). Негативность рассогласования получали вычитанием ВП на стандарты из ВП на девианты. Исключение составляет исследование контекстных эффектов (Глава 7), в котором MMN вычисляется как разность ВП на один и тот же стимул, выступающий в роли стандарта в одной серии и в роли девианта – в другой, поскольку в этих экспериментах исследовался эффект перестановок местами стандартов и девиантов. Для подтверждения достоверности формирования MMN для каждого вида девиантов измеряли индивидуальные средние значения разностного потенциала в отведении Fz во временном окне шириной ± 25 мс по обе стороны от пика гранд-усредненной кривой. Затем при помощи одностороннего парного t-критерия (тест Стьюдента) устанавливали достоверность отличия полученных выборок от нуля.

Статистическое сравнение амплитуд и латентностей MMN проводилось при помощи дисперсионного анализа с повторными измерениями (repeated

measures ANOVA) с поправкой Бонферрони для множественных сравнений и поправкой Гринхауза-Гайссера к степеням свободы при отклонении данных от сферичности. Принятый уровень значимости при всех сравнениях $p < 0.05$. Детальное описание статистического анализа дано для каждого эксперимента в отдельности.

Глава 3. ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ MMN К ВЗАИМНОМУ РАСПОЛОЖЕНИЮ СТИМУЛОВ.

Первый эксперимент по регистрации MMN, вызванной движущимися девиантными стимулами, проводился с целью установить процедуру эксперимента и параметры дихотической стимуляции, при которых потенциал MMN может в максимальной степени проявлять чувствительность к динамическим пространственным признакам стимула. Локализационные признаки стимулов определялись величиной междушной задержки ΔT между бинаурально предъявляемыми сигналами. В эксперименте использовались неподвижные стандартные стимулы, расположенные вблизи средней линии головы («центральные»), либо латерализованные слева или справа, и три типа девиантов: неподвижные, либо движущиеся по направлению к стандартным стимулам или от них. Исследовалось влияние расположения стандартов и направления движения девиантов на амплитуду и латентность MMN.

Условия эксперимента и испытуемые. Полный цикл экспериментов проведен на 5 испытуемых (возраст 26-40 лет, 2 мужчин). Еще пятеро слушателей (возраст 25-40 лет, 3 мужчин) участвовали в дополнительных экспериментах с использованием только центральных стандартов. Все испытуемые были правшами с нормальным слухом.

Звуковая стимуляция. Стимулами служили дихотически предъявленные серии щелчков (подробное описание см. в Главе 2). Пространственное положение стандартных стимулов задавалось либо нулевой междушной задержкой ($\Delta T=0$), либо $\Delta T = \pm 800$ мкс. Таким образом, азимутальное положение стандартов принимало три значения: 0° (у средней линии головы, центральный стандарт), $+90^\circ$ и -90° (у правого и левого уха, латеральные стандарты). Девиантные стимулы также подразделялись на три типа в соответствии с характером изменений ΔT : 1) линейное изменение ΔT от 0 до ± 800 мкс моделировало плавное движение стимула от средней линии головы к

одному из ушей 2) линейное изменение ΔT от ± 800 до 0 мкс моделировало плавное движение стимула от одного из ушей к средней линии головы 3) постоянная величина $\Delta T = 0$ или ± 800 мкс соответствовала неподвижно локализованному стимулу вблизи средней линии или вблизи одного из ушей. Полная схема пространственных стимулов показана на рис.3.

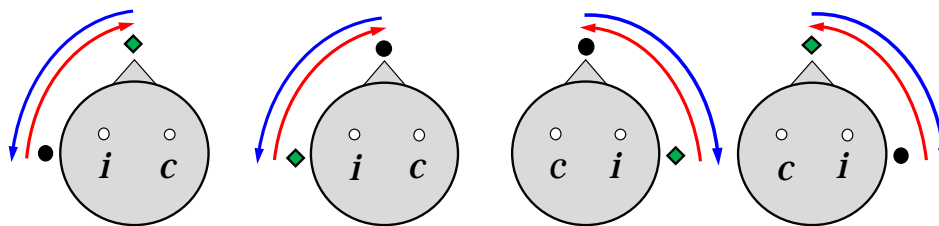


Рис.3. Схема пространственных стимулов. Черными кружками показано положение стандартных стимулов, зелеными ромбиками – положение неподвижных девиантов, цветными стрелками – траектории движущихся девиантов. *i*, *c* – ипси- и контралатеральное положение электродов.

В сериях с центральным стандартом неподвижный девиант располагался у левого или правого уха, а движущиеся девианты перемещались к стандарту (КС) или от стандарта (ОС) в левом или правом акустическом полупространстве. В сериях с латеральным стандартом ($+90^\circ$ и -90°) неподвижный девиант располагался у средней линии (0°), а движущиеся перемещались к стандарту или от него в том же акустическом полупространстве.

Негативность рассогласования вычисляли вычитанием ВП на стандартные стимулы из ВП на девианты. Амплитуды и латентности MMN подвергали 4х-факторному дисперсионному анализу (repeated measures ANOVA) с факторами Стандарт (центральный, латеральный), Сторона предъявления девианта (слева, справа), Электрод (ипси- или контралатеральный относительно стороны стимуляции) и Девиант (неподвижный (Н), движущийся от стандарта (ОС), движущийся к стандарту (КС)).

Чтобы оценить, как влияет размер выборки на уровень значимости обнаруженных эффектов, были проведены дополнительные эксперименты, повторяющие описанную выше процедуру, но включающие только серии с

центральными девиантами. В этих экспериментах приняли участие 5 испытуемых, не участвовавших в основном эксперименте. Данные дополнительных и основных экспериментов были объединены в одну выборку ($N = 10$) и подвергнуты 3х-факторному дисперсионному анализу (repeated measures ANOVA) с факторами Сторона предъявления девианта (слева, справа), Электрод (ипси- или контралатеральный относительно девианта) и Девиант (неподвижный (Н), движущийся от стандарта (ОС), движущийся к стандарту (КС)). Поправка Гринхауза-Гайссера к степеням свободы применялась в случаях отклонения данных от сферичности. Последующие попарные сравнения проводили с поправкой Бонферрони. Уровень значимости при всех сравнениях $p < 0.05$.

3.1 Результаты и обсуждение.

Вызванные потенциалы, полученные при всех комбинациях стандартных и девиантных стимулов, приведены на рис.4 (усреднение по 5 испытуемым для латеральных стандартов и по 10 испытуемым для центральных). Важнейшая особенность этих реакций состоит в том, что Н- и КС-девианты вызывали выраженные негативные отклонения потенциала в интервале формирования компонента N1 (110-130 мс), тогда как негативность, вызванная ОС-девиантами, возникала позже: в интервале 140-220 мс для левосторонних и 190-260 мс для правосторонних девиантов. Соответствующие разностные потенциалы показаны на рис.5.

Дисперсионный анализ латентностей MMN, полученных на 5 испытуемых при латеральном и центральном положении стандарта, выявил значимый главный эффект Девианта ($F(1.47, 5.87) = 94.5, p < 0.001$) и значимое 3х-факторное взаимодействие Стандарт*Сторона*Девиант ($F(1.81, 7.24) = 4.88, p < 0.05$). Средние значения латентностей MMN для данного взаимодействия

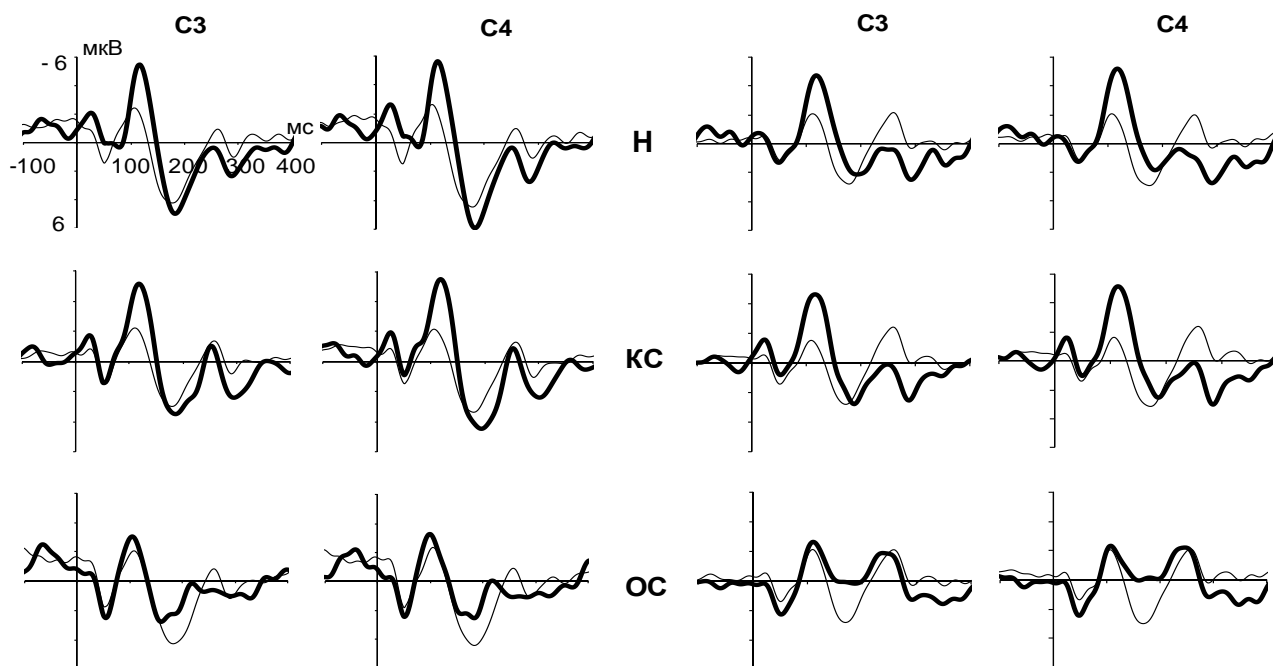
ЛЕВОСТОРОННИЕ ДЕВИАНТЫ

Латеральный стандарт (-90°)

Усреднение по 5 испытуемым

Центральный стандарт

Усреднение по 10 испытуемым



ПРАВСТОРОННИЕ ДЕВИАНТЫ

Латеральный стандарт (+90°)

Усреднение по 5 испытуемым

Центральный стандарт

Усреднение по 10 испытуемым

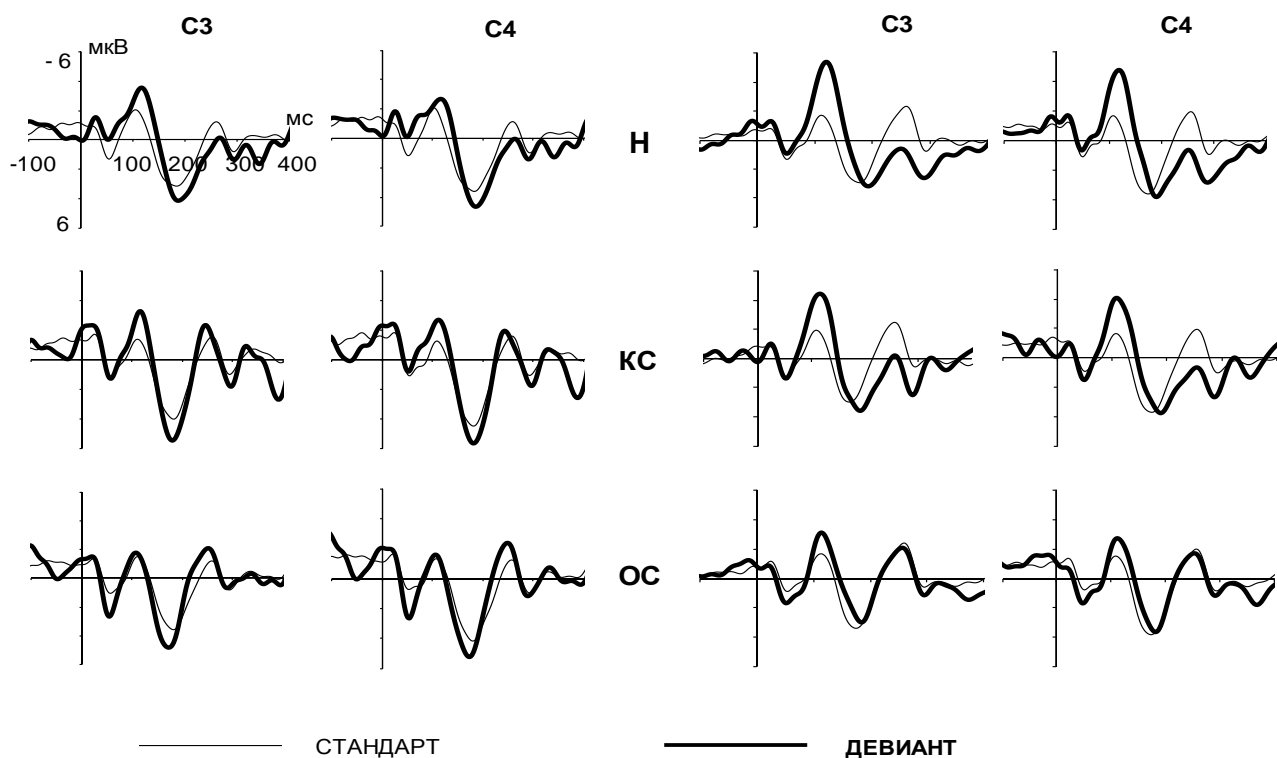


Рис.4. Вызванные потенциалы на стандартные и девиантные стимулы. Н, КС и ОС – виды девиантов. С3, С4 – точки отведения.

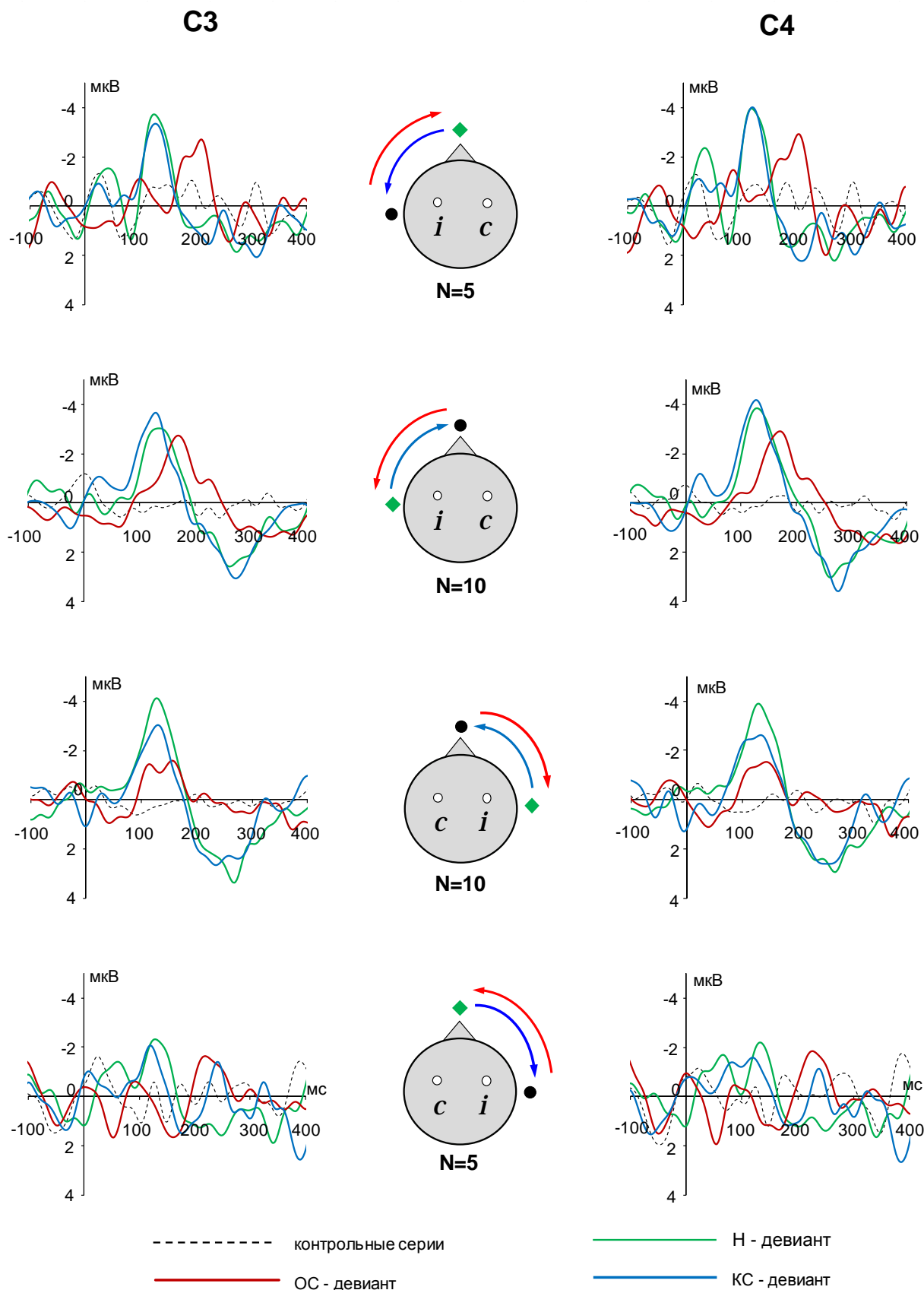


Рис.5. Гранд-усредненные разностные потенциалы. Цветные линии – потенциалы, содержащие компонент MMN для трех видов девиантов; пунктир – разностные потенциалы контрольных серий. Черный кружок – неподвижный стандарт, зеленый ромб, – неподвижный девиант.

приведены на рис.6. В случае латеральных стандартов ОС-девианты вызывали значительно более позднюю MMN (202 мс для левосторонних и 221 мс для правосторонних), чем КС-девианты (130 и 137 мс) и Н-девианты (127 и 124 мс, соответственно).

В случае центральных стандартов и правосторонних девиантов, различия латентностей MMN были незначительны (12-26 мс, $p > 0.05$). Левосторонние ОС-девианты вызывали MMN наибольшей латентности, но эти различия достигали уровня достоверности только при сравнении с КС-девиантами (49 мс, $p < 0.05$ для КС и 47 мс, $p > 0.05$ для Н-девиантов).

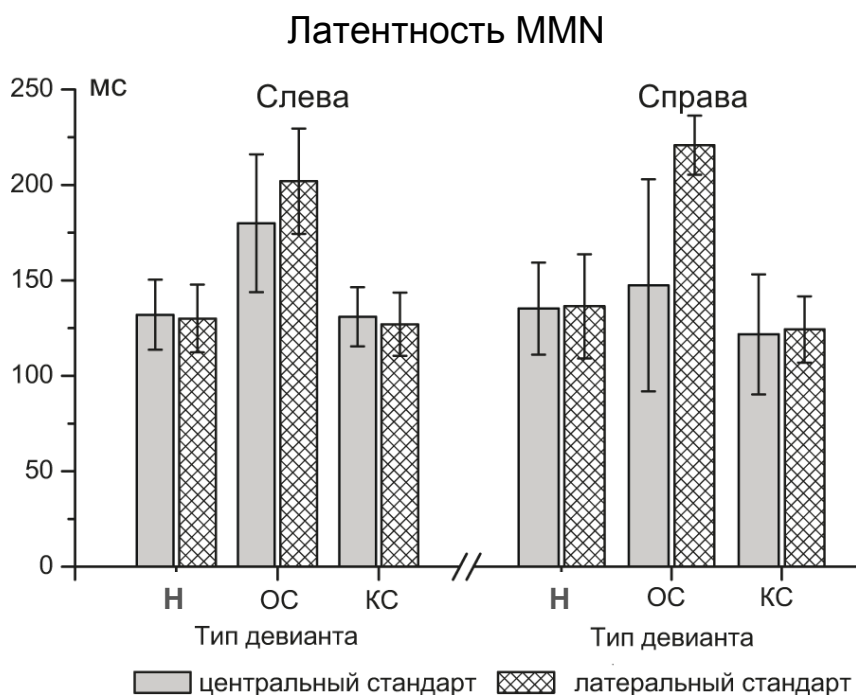


Рис.6. Влияние типа девианта на латентность MMN. Наибольшая латентность наблюдается в случае при движении от стандарта (ОС-девианты).

Обнаружено также значимое взаимодействие Стандарт*Электрод ($F(1.00, 4.00) = 12.6$, $p < 0.05$). В случае латеральных стандартов более ранняя MMN регистрировалась от контралатерального отведения ($p < 0.05$), а для центральных стандартов значимые различия отсутствовали ($p > 0.05$).

Дисперсионный анализ амплитуд MMN выявил два главных эффекта: эффект Стандарта ($F(1.00, 4.00) = 8.57, p < 0.05$), связанный с большей величиной MMN при центральных стандартах, и эффект Electroда ($F(1.00, 4.00) = 10.63, p < 0.05$), связанный с большей амплитудой MMN в контралатеральных отведениях. Значимых взаимодействий обнаружено не было.

Данные экспериментов на расширенной выборке ($N = 10$), полученные при центральном положении стандарта, были подвергнуты 3х-факторному дисперсионному анализу (repeated measures ANOVA) с факторами Сторона предъявления девианта (слева, справа), Electroд (ипси- или контралатеральный относительно девианта) и Девиант (неподвижный (Н), движущийся от стандарта (ОС), движущийся к стандарту (КС)). Анализ латентностей MMN выявил главные эффекты Стороны ($F(1.00, 9.00) = 5.47, p < 0.05$) и Девианта ($F(1.75, 15.77) = 6.96, p < 0.01$) при значимом взаимодействии Сторона*Девиант ($p < 0.05$). Согласно результатам попарных сравнений, левосторонние ОС-девианты вызывали более позднюю MMN, чем КС- и Н-девианты (разница латентностей 51 мс, $p < 0.001$ и 33 мс, $p < 0.058$, соответственно). Для правосторонних ОС-девиантов эти различия были незначимы (11 и 20 мс, $p > 0.05$). Анализ амплитуд MMN выявил единственный главный эффект Девианта ($F(1.89, 16.97) = 4.67, p < 0.05$), в отсутствие значимых взаимодействий. Этот главный эффект был обусловлен меньшей величиной MMN, вызванной ОС-девиантами, по сравнению с Н-девиантами ($p < 0.05$).

Таким образом, анализ латентностей MMN по расширенной выборке выявил те же закономерности, какие наблюдались для $N = 5$: ОС-девианты вызывали MMN наибольшей латентности, особенно при движении влево. Увеличение количества испытуемых не привело к обнаружению новых эффектов для латентности MMN, но зато оно позволило выявить отсутствовавшее при $N = 5$ влияние вида девианта на амплитуду MMN: ОС-девианты вызывали MMN наименьшей амплитуды.

Формирование более поздней и низкоамплитудной MMN при предъявлении ОС-девиантов, по сравнению с Н- и КС-девиантами, становится понятным при сопоставлении временных интервалов, в которых генерировалась связанная с девиантами негативность (рис. 4 и 5). При перемещении девианта от стандарта (ОС-девианты) соответствующий негативный компонент ВП (*deviant-related negativity*) развивался не в области латентностей N1, а заметно позже, в интервале P2 и даже позднее. В результате суперпозиции этого негативного колебания с позитивным компонентом P2 возникает низкоамплитудная MMN.

Для последующего систематического исследования MMN, вызванной динамическими пространственными признаками стимулов, важно выбрать характеристики стандартов и девиантов таким образом, чтобы по возможности избежать типичных методологических проблем, описанных в обширной литературе по MMN. К таким проблемам прежде всего относятся следующие: 1) вызванное предъявлением девианта негативное отклонение потенциала может быть связано с избирательной реакцией на девиантный стимул 2) негативное отклонение потенциала может развиваться в том же временном интервале, что и компонент N1. И в том, и в другом случае полученное негативное отклонение не может быть корректно интерпретировано как негативность рассогласования, т.е. как показатель сравнения стимулов в сенсорной памяти. Рассмотрим с этой точки зрения результаты проведенного эксперимента.

Избирательность настройки нейрональных ансамблей на определенные пространственные характеристики источника звука действительно может влиять на параметры ВП (Altman, Vaitulevich, 1990; Butler, 1972; Näätänen et al., 1988), однако описанные в литературе амплитудные различия ВП при разной локализации стимула не превышают 20%. В настоящей работе достоверные различия амплитуды ВП на центральные и латеральные стандарты отсутствовали. В то же время, прирост ВП при предъявлении девиантных стимулов составил 200-250%. Поэтому есть основания утверждать, что

вызванное предъявлением девианта негативное отклонение потенциала не может быть объяснено вкладом избирательно настроенных нейронов, а отражает процесс сравнения стимулов в сенсорной памяти, лежащий в основе формирования MMN (Näätänen, Picton, 1987).

Что касается возможности разделить вклад в негативное колебание потенциала компонентов N1 и MMN, то в случае девиантов, движущихся к стандарту (КС), это сделать затруднительно. Начальная точка траектории КС-девианта была всегда смещена на 90° относительно стандарта и совпадала с положением Н-девианта из того же блока стимулов. Процесс слуховой обработки и сравнения КС- или Н-девианта с центральным или с латеральным стандартом всегда начинался с оценки большого пространственного разнесения стимулов, поэтому КС- и Н-девианты вызывали раннее негативное отклонение, захватывающее диапазон латентностей компонента N1 (около 110 мс). Соответственно, при этом формировалась ранняя MMN, статистически неразличимая для КС- и Н-девиантов. С другой стороны, начало траектории движения ОС-девиантов всегда совпадало с положением стандарта. Обнаружение пространственных различий в этом случае происходило постепенно, по мере перемещения девиантного стимула, и завершалось в пределах временного окна интеграции, величина которого в литературе оценивается в 150-170 мс и более (Sussman et al., 1999; Tervaniemi et al., 1994; Winkler et al., 1998a; Yabe et al., 1998, 2001). Более продолжительный процесс сравнения стимулов находит отражение в большей латентности потенциала MMN, полученной в настоящей работе.

Таким образом, процесс сравнения динамических пространственных различий может быть оптимальным образом выявлен при использовании ОС-девиантов, т.е. при перемещении девиантного стимула влево или вправо от неподвижного стандарта.

Проведенное исследование показало также, что положение неподвижного стандарта может влиять на параметры MMN. Оптимальным с точки зрения формирования MMN оказалось центральное положение стандарта. Возможно, это связано с более точной локализацией источников звука, расположенных во фронтальном секторе, по сравнению с латерализованными стимулами (обзор Middlebrooks, Green, 1991; Teder-Sälejärvi et al., 1999).

3.2 Заключение.

На основании проведенных экспериментов можно заключить, что чувствительность потенциала MMN к движению стимулов максимально проявляется при совпадении начального положения стандарта и девианта. Поэтому при исследовании MMN, вызванной движением звуковых стимулов, следует избегать пространственного разнесения девианта и стандарта в момент начала стимула.

В полученных данных амплитудные закономерности оказались неустойчивыми по причине сильного зашумления записи. Для получения устойчивых амплитудных закономерностей при варьировании параметров движения стимулов следует в дальнейшем подбирать сигналы, условия эксперимента и обработку таким образом, чтобы снизить влияние шума. В частности, целесообразно использовать стимулы с равномерным спектром (шумовые посылки), фильтрованные в низкочастотном диапазоне. Кроме того, необходимо проводить очистку полученных записей от возможных артефактов при помощи современных вычислительных средств.

Помимо этого, необходимо обеспечить контроль направленности внимания испытуемых. Запись ЭЭГ в oddball-парадигме для получения MMN следует проводить в строго пассивных условиях, когда внимание слушателей отвлечено от звуковой стимуляции и сфокусировано на решении простой

зрительной задачи (например, чтение книги). Психофизические измерения, напротив, проводятся в активных условиях, которые предполагают оценку воспринимаемого пространственного положения стимулов и фиксацию ответа испытуемого тем или иным регистрирующим устройством.

Глава 4. РАЗЛИЧЕНИЕ ПЛАВНОГО ДВИЖЕНИЯ СТИМУЛОВ

Основной целью данного эксперимента было установление количественной связи параметров MMN и характеристик движения стимула во фронтальном акустическом секторе. Ключевая проблема исследований восприятия движения источника звука – это проблема множественных признаков, которая вытекает из взаимосвязанности параметров движения (времени, пути и скорости). Скорость движения определяется пройденным расстоянием и временем движения, которые сами по себе могут служить различительными признаками для стимулов, движущихся с разными скоростями. Чтобы разделить влияние расстояния и времени на слуховое различение, нужно создать экспериментальную ситуацию, в которой либо угловое смещение, либо время движения будут зафиксированы. Такой подход был применен в классической работе Grantham (1986), выполненной в свободном звуковом поле. В данном эксперименте этот подход реализован в условиях дихотической стимуляции за счет использования двух условий: 1) варьирование междушумной задержки ΔT при постоянной длительности стимула 2) изменение длительности при фиксированной ΔT . Сравнение параметров MMN в обоих условиях позволит заключить, какой из локализационных признаков (пространственный, временной или собственно скорость) является определяющим при формировании потенциала MMN.

Вторая задача состояла в сравнении пространственной разрешающей способности слуховой системы, показателями которой служат амплитуда MMN и величина порога различения, измеренная психофизическим методом. Пространственная различительная способность слуха характеризуется минимальным различимым углом движения, т.е. наименьшим угловым смещением, при котором слушатели способны отличить движущийся стимул от неподвижного либо определить направление его движения. В данном эксперименте пороговые значения ΔT , при которых движущийся стимул

отличается от неподвижного, измерены на той же группе испытуемых, на которой проводится запись ЭЭГ и получение MMN. Тем самым можно будет проверить предположение, что MMN является более чувствительным показателем слухового различия, чем психофизические измерения.

Стимулы. В ходе данного эксперимента использовались два типа пространственных звуковых стимулов: неподвижные стимулы, локализуемые вблизи средней линии головы, и плавно движущиеся от средней линии влево или вправо. Для создания неподвижных стимулов идентичные шумовые посылки подавались диотически ($\Delta T=0$). Плавное движение дихотических стимулов создавалось за счет введения линейно изменяющейся ΔT от 0 до ± 20 , ± 40 , ± 120 и ± 200 мкс, что соответствовало угловым смещениям в $\pm 2^\circ$, $\pm 5^\circ$, $\pm 14^\circ$ и $\pm 23^\circ$.

Для создания стимулов, движущихся плавно до одних и тех же угловых положений, но с разными скоростями, использовали сигналы длительностью 100 и 200 мс, не считая фронтов нарастания и спада, которые составляли 10 мс и сглаживались косинусоидальной функцией. Две длительности и четыре значения ΔT соответствовали набору из 8 угловых скоростей: $11^\circ/\text{с}$, $23^\circ/\text{с}$, $68^\circ/\text{с}$ и $113^\circ/\text{с}$ для длинных стимулов и $23^\circ/\text{с}$, $45^\circ/\text{с}$, $135^\circ/\text{с}$ и $225^\circ/\text{с}$ для коротких стимулов

(рис.7).

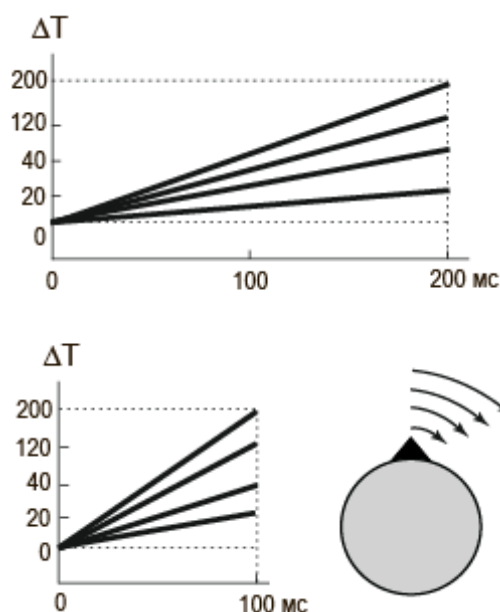


Рис.7. Длинные и короткие звуковые стимулы, моделирующие плавное движение звука. По вертикальной оси – набор междушумных задержек ΔT , использовавшихся при записи ЭЭГ. На схеме головы показаны соответствующие траектории. Схема отображает только движение вправо, а в эксперименте использовалось также движение влево от средней линии.

Психофизические измерения, чередовавшиеся с записью ЭЭГ, основывались на методе лестниц (см. ниже). Для формирования лестниц набор угловых смещений был дополнен таким образом, чтобы минимальный шаг изменения ΔT в психофизической процедуре составил 10 мкс. Полный набор угловых смещений включал $\Delta T = \pm 10, \pm 20, \pm 30 \dots \pm 200$ мкс.

Процедура эксперимента. В эксперименте принимали участие 8 слушателей (3 мужчин и 5 женщин, возраст от 18 до 43 лет). В сериях с длинными стимулами (200 мс) участвовали все испытуемые, а в сериях с короткими стимулами (100 мс) – шестеро из них (2 мужчин и 4 женщин).

В ходе записи ЭЭГ слушателям предъявлялись серии звуковых стимулов, состоявшие из 420 неподвижных стандартов ($\Delta T = 0$), 40 левосторонних и 40 правосторонних девиантов. Каждая серия соответствовала одному из значений $\Delta T = \pm 20, \pm 40, \pm 120, \pm 200$ мкс и одной длительности стимулов (100 или 200 мс). Поскольку межстимульный интервал во всех экспериментах был равен 1000 мс, пауза между концом стимула и началом следующего в сериях с длинными сигналами составляла 800 мс, а с короткими – 900 мс.

Серии с записью ЭЭГ в пассивных условиях чередовались с психофизическими измерениями. В активных условиях сигналы предъявлялись в режиме двухальтернативного вынужденного выбора при помощи трансформированного метода лестниц (Levitt, 1971) с пошаговым изменением ΔT . В начале каждой серии испытуемому сообщали длительность и направление движения стимулов (влево или вправо от средней линии головы). В ходе каждой пробы испытуемому предъявлялась пара звуковых стимулов: неподвижный ($\Delta T = 0$) и движущийся, и испытуемого просили нажимать определенную кнопку на клавиатуре в зависимости от того, первым или вторым стимулом в паре был движущийся. Пауза между стимулами в паре составляла 700-900 мс, а величина интервала между ответом испытуемого и предъявлением следующей пары стимулов изменялась в случайном порядке от 2 до 4 с. Начальная величина ΔT в

движущемся стимуле составляла 200 мкс, начальный шаг лестницы - 40 мкс, конечный шаг - 10 мкс. Уменьшение величины задержки происходило после 3-х правильных ответов, а увеличение - после одного неправильного (адаптивная процедура 1 up - 3 down). Продолжительность тестирования устанавливалась таким образом, чтобы пороговую величину задержки можно было вычислить на основе 6 точек поворота лестницы при шаге 10 мкс. Для определения каждой пороговой величины проводили 5-6 тестирований каждого слушателя.

Анализ данных. Статистическое сравнение амплитуд и латентностей MMN отдельно для серий с короткими и длинными стимулами проводилось при помощи дисперсионного анализа с повторными измерениями (repeated measures ANOVA) с поправкой Бонферрони для множественных сравнений. Парные сравнения для соседних значений ΔT проводились по методу Фишера (LSD). Поправка Гринхауза-Гайссера к степеням свободы применялась в случаях отклонения данных от сферичности. Результаты для стимулов двух длительностей были получены на разном количестве испытуемых (8 для длинных стимулов и 6 для коротких), поэтому сравнение этих данных между собой проводили при помощи дисперсионного анализа ANOVA, не основанного на парных тестах. Результаты психофизических измерений подвергали двухфакторному дисперсионному анализу ANOVA с факторами Длительность (100 мс и 200 мс) и Направление движения девианта (влево, вправо).

4.1 Результаты и обсуждение.

Все девиантные стимулы вызывали негативное колебание потенциала, регистрируемого от центральных и фронтальных отведений. При наименьших величинах междушумной задержки $\Delta T = \pm 20$ мкс амплитуда компонента MMN была незначительной, поэтому его корректная идентификация требовала статистического подтверждения при помощи одностороннего парного t-критерия

относительно нуля. Величины t-статистики лежали в пределах от 2.01 до 9.11 при $0.001 < p < 0.05$.

Гранд-усредненные ВП показаны на рис.8. Вызванное девиантами негативное отклонение (показано линиями с пометкой «MMN») может быть легко отделено от компонента N1 при обеих длительностях стимулов. Аналогичное формирование поздней негативности при перемещении девиантного стимула от неподвижного стандарта описано в Главе 2.

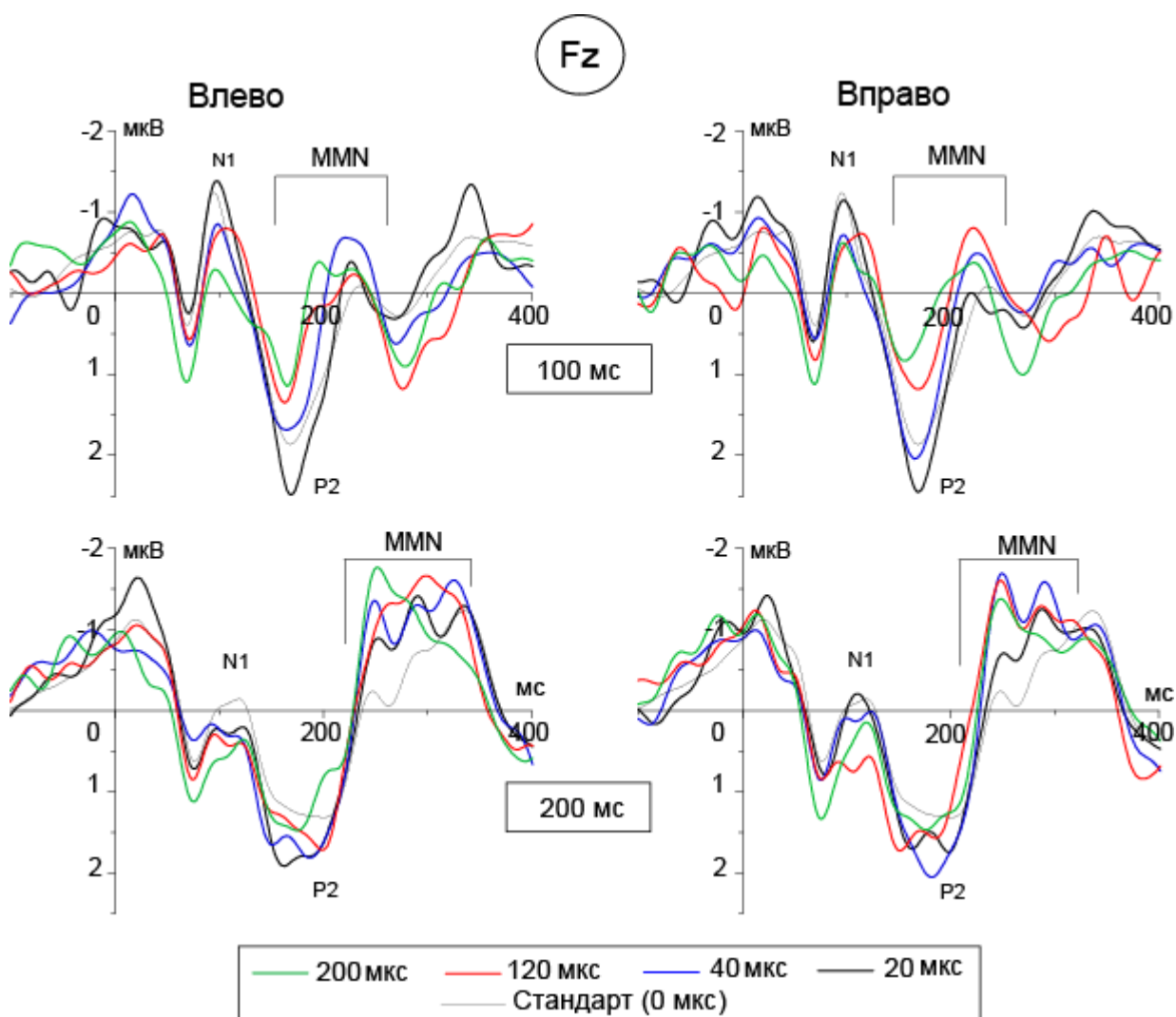


Рис.8. Гранд-усредненные ВП на стандартные и девиантные стимулы. Вертикальные линии с пометкой «MMN» указывают временные интервалы формирования негативности рассогласования. Верхний ряд – длительность стимулов 100 мс, нижний ряд – длительность 200 мс.

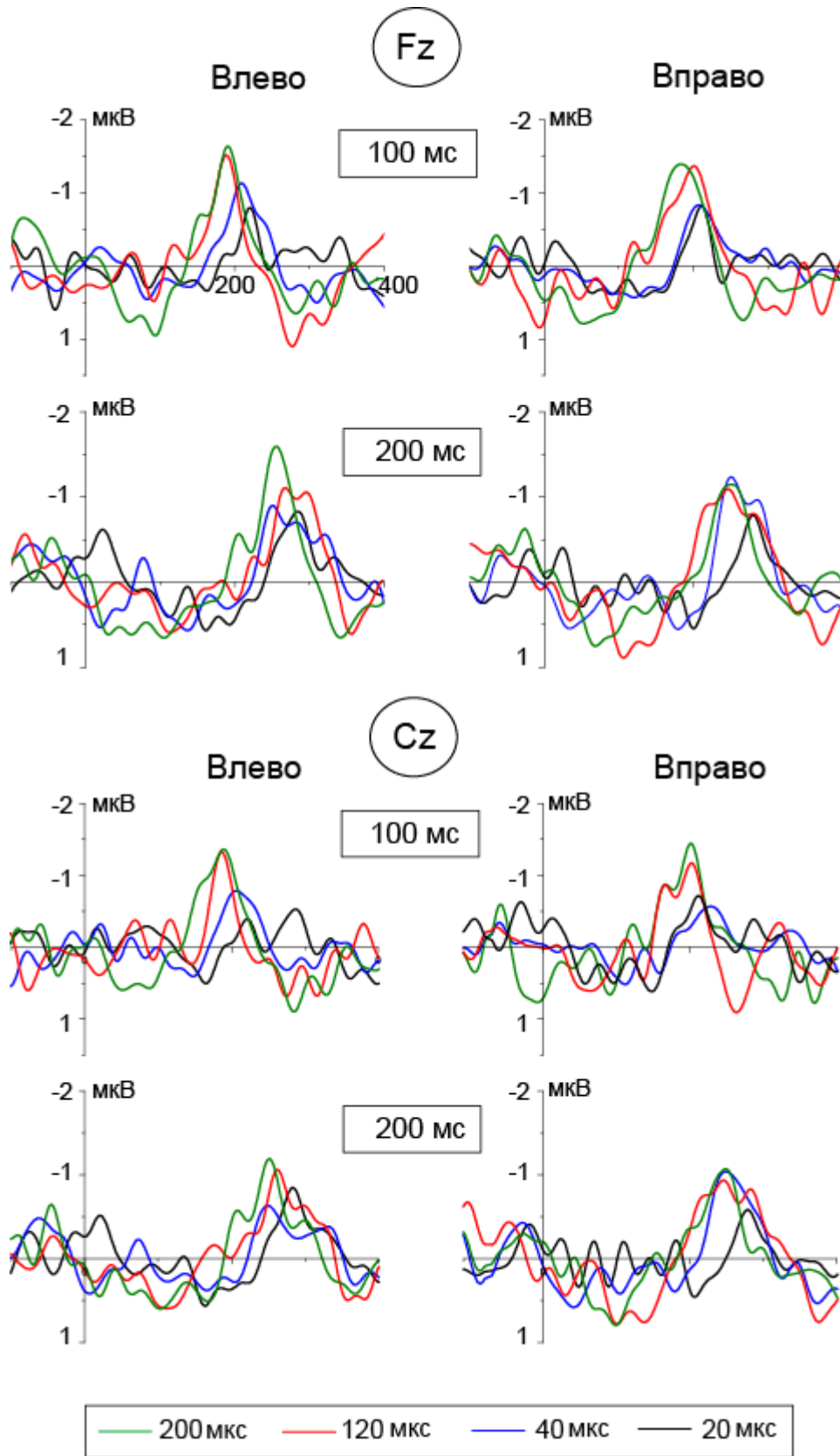


Рис.9. Гранд-усредненные разностные потенциалы в отведениях Fz и Cz.

Гранд-усредненные разностные потенциалы приведены на рис.9. При обеих длительностях стимулов амплитуда MMN снижалась, а латентность MMN возрастала при уменьшении величины ΔT . Этот результат наглядно иллюстрирует рис.10, на котором индивидуальные пиковые амплитуды MMN усреднены по всей группе и отложены на шкале междушумных задержек (А) и на шкале скоростей (Б).

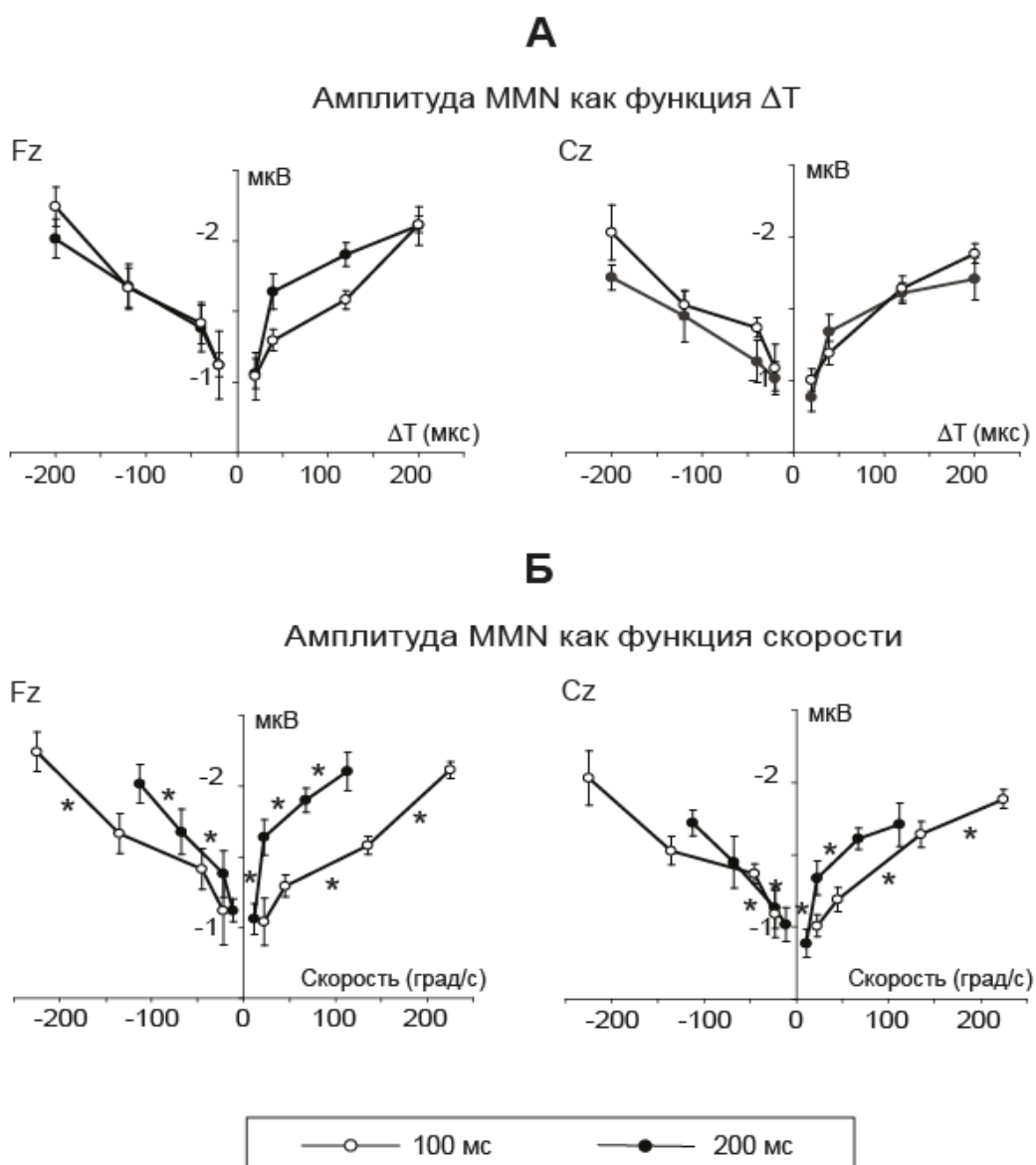


Рис.10. Средние пиковые амплитуды MMN как функции междушумной задержки ΔT (А) и скорости стимула (Б). Достоверные различия между соседними точками показаны звездочками на (Б). Отрицательные величины скорости соответствуют движению от центра влево.

Амплитуды MMN. Двухфакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями (repeated measures ANOVA) с факторами Направление движения (влево, вправо) и ΔT (20, 40, 120, 200 мкс) для пиковых амплитуд MMN в отведениях Fz и Cz выявил главный эффект ΔT при обеих длительностях стимулов, отражающий зависимость величины MMN от степени пространственных отличий (Табл.1). Направление движения девиантов не оказывало влияния на амплитуду MMN. Значимое взаимодействие Направление* ΔT было связано с MMN, полученными при наименьших ΔT . Достоверные различия MMN между соседними значениями ΔT (по данным попарных сравнений) показаны на рис.10 звездочками.

		100 мс		200 мс	
		Fz	Cz	Fz	Cz
ΔT	Амп	44.25 *** (1.19, 5.97)	35.37 *** (2.13, 10.63)	25.01 *** (2.12, 14.84)	20.01 *** (1.96, 13.69)
	Лат	n.s.	4.67 * (1.82, 9.09)	8.58 ** (2.34, 16.38)	10.20 ** (1.72, 12.05)
Напр	Амп	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
	Лат	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ΔT * Напр	Амп	5.09* (2.77, 19.37)	n.s.	n.s.	n.s.
	Лат	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, n.s. - $p > 0.05$.

Таблица 1. Величины F-статистики, полученные в результате дисперсионного анализа (repeated measures ANOVA) для амплитуд и латентностей MMN (Амп, Лат). Факторы анализа ΔT (20, 40, 120, 200 мкс) и Направление движения (Напр: влево, вправо) расположены по строкам. Длительности стимулов (100 мс, 200 мс) и точки отведения (Fz, Cz) расположены по столбцам. Степени свободы, скорректированные поправкой Гринхауза-Гайссера, приведены в скобках вместе с величинами F-статистики. Уровни достоверности различий показаны звездочками.

Амплитуды MMN для двух длительностей стимулов при каждом значении ΔT подвергались 3х-факторному дисперсионному анализу ANOVA с факторами Электрод (Fz, Cz), Длительность (100 мс, 200 мс) и Направление движения (влево, вправо). Анализ показал, что ни длительность, ни направление движения не оказывали значимого влияния на амплитуду MMN ($p > 0.05$). Главный эффект фактора Электрод был выявлен только при $\Delta T = 200$ мкс ($F = 9.36, p < 0.005$): в отведении Fz амплитуда MMN была выше.

Латентности MMN. Усредненные по всей группе латентности MMN приведены на рис.11. Двухфакторный дисперсионный анализ с повторными измерениями (repeated measures ANOVA) с факторами Направление движения (влево, вправо) и ΔT (20, 40, 120, 200 мкс) выявил единственный главный эффект ΔT при длительности стимулов 200 мс (Табл.1). Эффект направления не был достоверно значимым, хотя левосторонние девианты вызывали в целом более позднюю MMN, чем правосторонние. Парные сравнения латентностей MMN для соседних значений ΔT выявили значимые различия только для длительности стимулов 200 мс (см. звездочки в левой части рис.11).

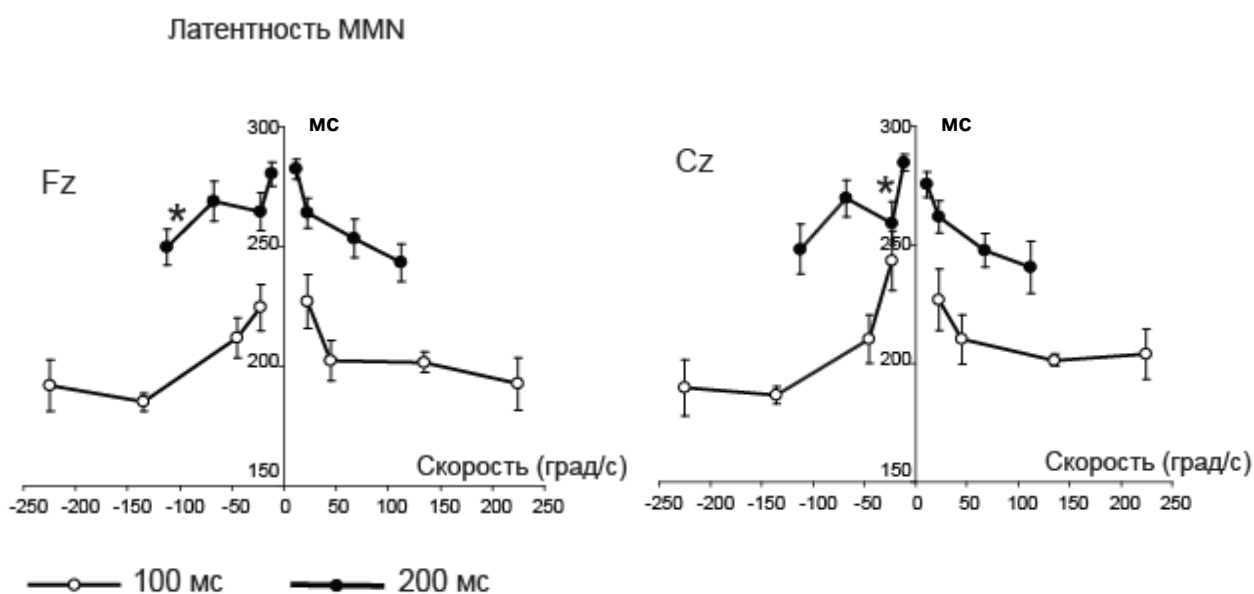


Рис.11. Средние пиковые латентности MMN как функции скорости стимула. Звездочками показаны достоверные различия между соседними точками.

Стимулы большей длительности ожидаемо вызывали более позднюю MMN, чем короткие: 3х-факторный анализ ANOVA показал $F= 49.62, 190.08, 81.57$ и 79.01 для $\Delta T = 200, 120, 40$ и 20 мкс, соответственно, при $p < 0.001$.

Психофизические измерения. Пороговые величины ΔT , полученные методом лестниц, сравнивались двухфакторным дисперсионным анализом ANOVA по факторам Длительность (100 мс, 200 мс) и Направление движения (влево, вправо). Как и в случае амплитуд MMN, анализ не выявил главных эффектов этих факторов ($p > 0.05$). Чтобы установить, отличались ли пороговые значения ΔT от тех минимальных ΔT , при которых получены достоверно идентифицируемые MMN (± 20 мкс), индивидуальные пороговые ΔT были введены в односторонний парный t-тест относительно константы 20 (рис.12). Значимые различия были обнаружены для движения вправо ($p < 0.05$), а при движении влево различия были близки к уровню значимости ($p < 0.07$). Пороги обнаружения движения после усреднения по всей группе составили 26 ± 3 мкс и 30 ± 3 мкс (влево и вправо) для коротких стимулов и 25 ± 4 мкс и 27 ± 3 мкс (влево и вправо) для длинных стимулов. Таким образом, минимальная междушная задержка $\Delta T = \pm 20$ мкс, при которой получена MMN, оказалась меньше величины психофизического порога.

Межполушарная асимметрия MMN. Для исследования возможных межполушарных различий индивидуальные разностные потенциалы для каждого вида стимулов были усреднены в двух симметричных электродных кластерах, исключая отведения, расположенные по средней линии головы: C3, C5, FC1, FC5, F3, F7, AF3, Fp1 для левого полушария и C4, C6, FC2, FC6, F4, F8, Fp2 для правого. Кластеры рассматривались как ипси- и контралатеральный относительно направления движения девиантов. Индивидуальные пиковые амплитуды MMN, измеренные в обоих кластерах, анализировались для каждой длительности и каждой величины ΔT по отдельности при помощи дисперсионного анализа с повторными измерениями, с факторами Направление

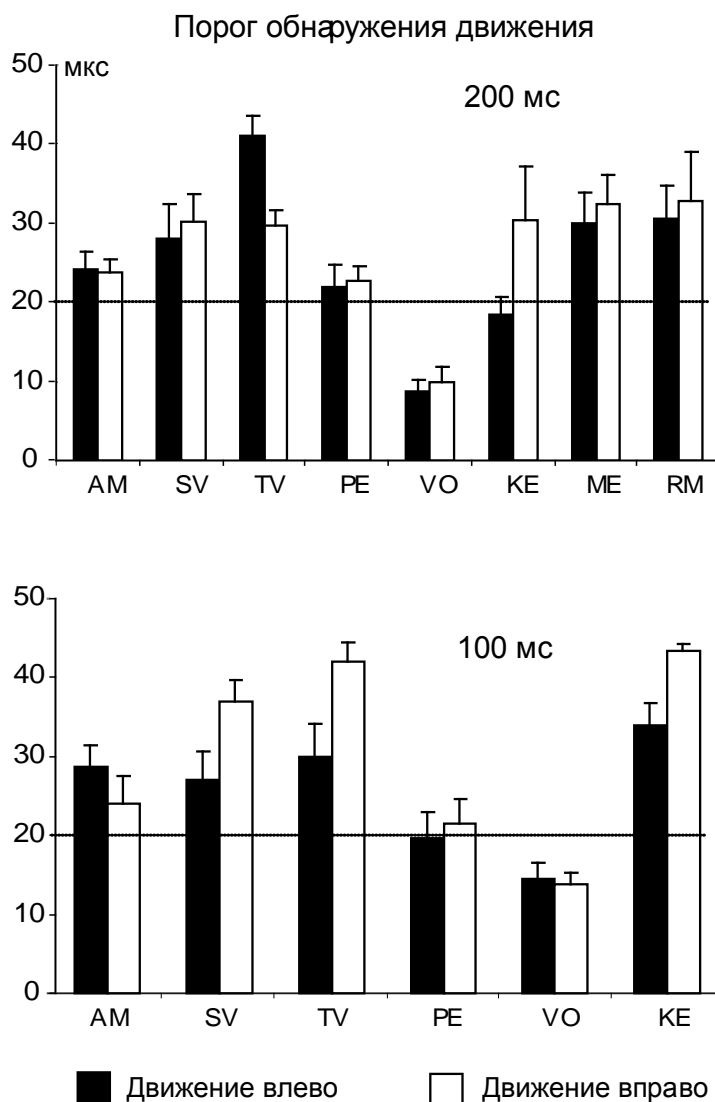


Рис.12. Индивидуальные пороговые величины ΔT , полученные методом лестниц.

движения (влево, вправо) и Сторона отведения (ипси, контра). Единственный значимый главный эффект стороны отведения указывал на контралатеральное доминирование MMN при длительности 200 мс и больших значениях задержки: $F(1,7) = 9.09, p < 0.05$ при $\Delta T = \pm 200$ мкс and $F(1,7) = 14.30, p < 0.01$ при $\Delta T = \pm 120$ мкс. Других значимых эффектов или взаимодействий обнаружено не было. Усредненные пиковые амплитуды MMN в ипси- и контралатеральных отведениях приведены на рис.13 вместе с пространственными распределениями, для которых была выявлена значимая межполушарная асимметрия.

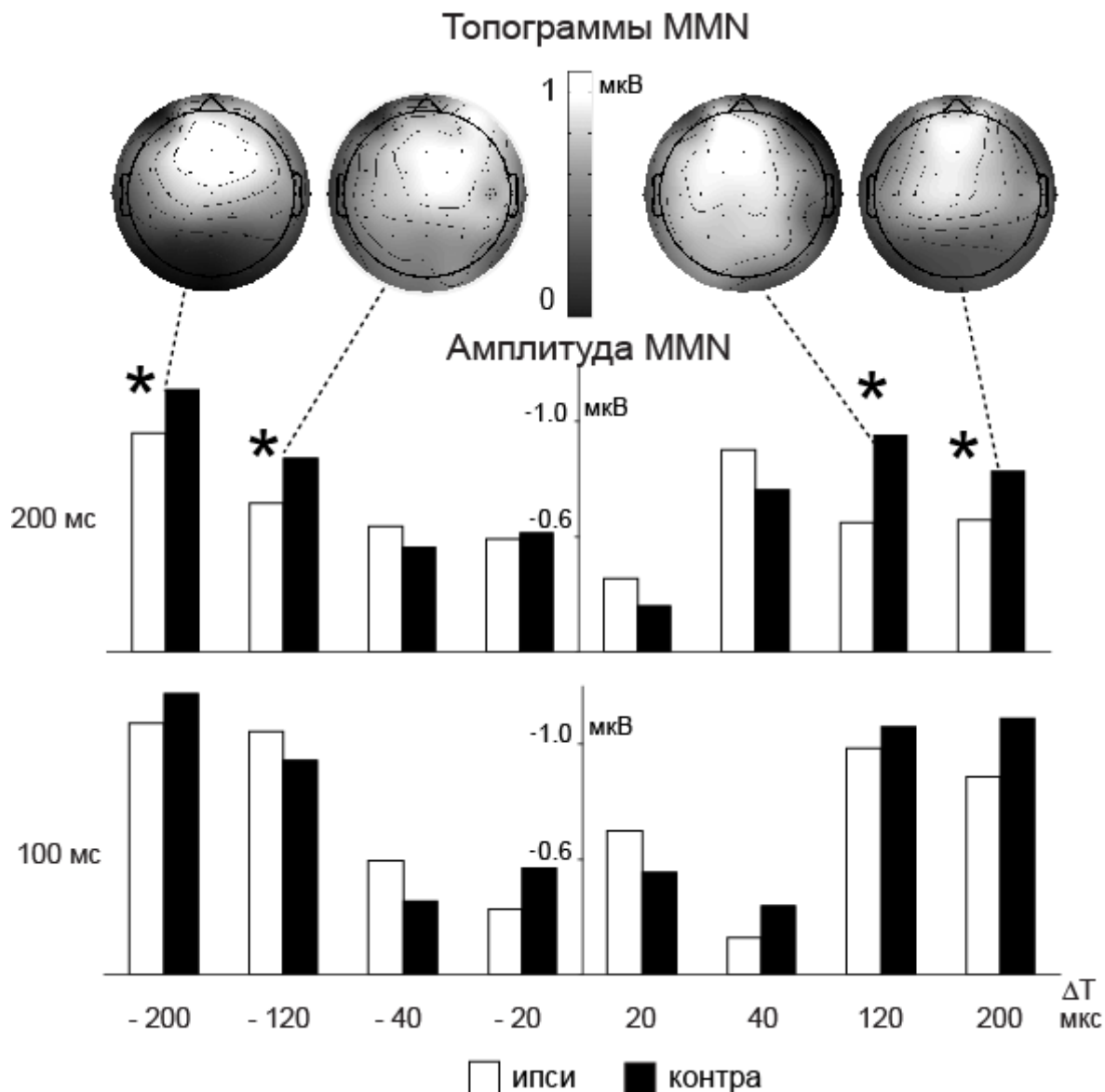


Рис.13. Межполушарная асимметрия MMN. Вверху: достоверно асимметричные распределения амплитуды MMN. Внизу: средние пиковые амплитуды MMN в ипси- и контралатеральных отведениях. По горизонтальной оси – величины ΔT . Отрицательные значения ΔT соответствуют движению влево. Звездочками показаны значимые различия.

Обсуждение.

MMN как показатель пространственной разрешающей способности слуха. Основной результат проведенного эксперимента состоит в подтверждении функциональной связи между амплитудой MMN и угловым смещением движущегося стимула. Ранее было показано, что MMN зависит от величины девиации, монотонно увеличиваясь по амплитуде и снижаясь по латентности при увеличении различий между стандартом и девиантом (Näätänen et al., 2007,

обзор). Амплитуда MMN демонстрировала линейную зависимость от пространственного положения неподвижного звукового стимула (Deouell et al., 2006; Pakarinen et al., 2007). С другой стороны, высказывались предположения, что корреляция между величиной девиации и амплитудой MMN имеет место только при надпороговых величинах девиации, а при околопороговых девиациях амплитуда MMN может отражать вероятность обнаружения девианта (Horváth et al., 2008; Näätänen and Alho, 1997). Набор стимулов, использованных в данном эксперименте, включал два околопороговых (20 мкс и 40 мкс) и два надпороговых девианта (120 мкс и 200 мкс). Наклон зависимостей амплитуды MMN от ΔT оказался более крутым при околопороговых величинах девиации, но тем не менее амплитуды MMN при надпороговых девиациях тоже достоверно различались. Можно предположить, что практически линейные зависимости амплитуды MMN при $\Delta T \geq 40$ мкс отражают величину пространственной девиации сигналов, а низкие амплитуды MMN при $\Delta T = \pm 20$ мкс объясняются не только малой величиной девиации, но также и тем, что она ниже психофизического порога обнаружения движения, из-за чего некоторый процент девиантов мог оставаться необнаруженным на этапе предсознательной обработки.

Исследования в условиях свободного звукового поля показали, что величина минимального воспринимаемого угла движения составляет около $2 \div 5^\circ$ для низкочастотных стимулов, расположенных вблизи средней линии головы (Grantham, 1997). Пороги обнаружения движения составили $25 \div 30$ мкс, что соответствует приведенному выше угловому диапазону. В то же время, значения $\Delta T = \pm 20$ мкс, при которых зарегистрирована MMN, были ниже пороговых величин. Безусловно, прямое сравнение данных, полученных при использовании метода вынужденного выбора и при регистрации ЭЭГ в oddball-парадигме не вполне корректно, поскольку количество предъявленных сигналов и режим предъявления существенно различаются. Однако, следует учесть, что по

окончании предварительной тренировки испытуемых индивидуальный уровень различения не изменялся. Поэтому наличие значимой MMN при $\Delta T = \pm 20$ мкс может указывать на более высокую чувствительность ранних этапов корковой обработки движения звука, по сравнению с психофизически измеренными порогами обнаружения движения.

MMN, вызванная стимулами разной длительности. Принимая во внимание, что локализация звука улучшается с увеличением длительности стимула (Blauert, 1983; Yost and Hafter, 1987), можно было ожидать более высоких показателей различения движения звука в случае длительных стимулов. Однако, амплитуда MMN не зависела от длительности сигнала. Девиантные стимулы, смещавшиеся на одни и те же угловые расстояния с разными скоростями за счет различия в длительности, вызывали MMN одинаковой амплитуды, но разной латентности. Это свидетельствует о том, что угловое расстояние, пройденное звуковым стимулом, является более важным признаком для формирования MMN, чем собственно скорость.

Различия в длительности коротких и длинных стимулов составляли 100 мс, тогда как различия в латентности соответствующих MMN были значительно меньше и составляли в среднем около 50 мс (рис.11). Объяснением этого расхождения может служить давно установленное свойство сенсорной памяти сравнивать стимулы в пределах так называемого «временного окна интеграции», оцениваемого чаще всего как 160-170 мс (Sussman et al., 1999; Tervaniemi et al., 1994; Winkler et al., 1998a; Yabe et al., 1998, 2001). Возможно, окончание длинного стимула (200 мс) попадает за пределы окна интеграции, поэтому его обработка в сенсорной памяти завершается до того, как стимул достигнет конца своей траектории.

Межполушарная асимметрия MMN. Потенциал MMN демонстрировал достаточно слабую, но достоверную контралатеральную асимметрию, проявляющуюся только в случае длинных стимулов и только при больших

угловых смещениях девиантов. Направление движения стимулов не оказывало влияния на межполушарную асимметрию MMN. Можно предположить, что асимметрия была бы более выраженной, если бы траектории стимулов были длиннее и не ограничивались фронтальным акустическим сектором (Richter et al., 2009).

4.2 Заключение.

Основной результат представленного эксперимента состоит в подтверждении функциональной связи между амплитудой MMN и угловым смещением движущегося стимула. Важно подчеркнуть, что величина углового смещения оказалась более важным признаком при формировании MMN, чем скорость стимула. Кроме того, полученные данные косвенно свидетельствуют, что пространственная различительная способность по отношению к движению звука может быть выше на уровне генерации MMN, чем на уровне формирования субъективных реакций слушателя.

Глава 5. РАЗЛИЧЕНИЕ МГНОВЕННОГО ПЕРЕМЕЩЕНИЯ СТИМУЛОВ

Данный эксперимент был направлен на исследование зависимости параметров MMN от временного паттерна динамических изменений междушумной задержки ΔT . Как было показано ранее (Глава 4), при одном и том же угловом смещении стимулов, движущихся плавно с разной скоростью, формировалась одинаковая по амплитуде MMN. Если бы величина углового смещения являлась единственным определяющим параметром при формировании MMN, то это означало бы, что механизм автоматического пространственного различения основывается на оценке положения только начальных и конечных точек траектории. Такая гипотеза была выдвинута ранее в классических психофизических исследованиях слуха (Grantham, 1986; Middlebrooks, Green, 1991) и получила название «теории мгновенных отпечатков» («snapshot» theory). Согласно этой теории, восприятие движения звука основывается не на специализированных нейрональных «детекторах движения», а на последовательной локализации дискретных точек траектории звукового источника. В случае коротких (менее 250 мс) стимулов слуховая система обрабатывает только информацию о положении концов траектории движения (Saber, Hafer, 1997). Таким образом, согласно теории «мгновенных отпечатков», слуховая система не способна различить стимулы, смещающиеся на одно и то же угловое расстояние за одинаковое время по разным траекториям. Для проверки этой гипотезы в следующем эксперименте были использованы два вида изменений ΔT (плавное и мгновенное нарастание) в движущихся звуковых стимулах. Если предсознательное различение пространственных признаков звука функционирует как «детектор концов траектории», то девиантные стимулы с плавным и мгновенным изменением ΔT , предъявленные относительно неподвижных стандартов, вызовут близкие по величине потенциалы MMN. Кроме того, комбинация плавного и мгновенного нарастания ΔT в стандартах и

девиантах одного блока стимулов приведет к отсутствию MMN, поскольку такие стимулы окажутся неразличимыми.

Эксперимент включал в себя, помимо записи ЭЭГ, параллельные психофизические измерения различимости стимулов, и проводился в два этапа. На первом этапе исследовалось влияние величины ΔT на параметры MMN, вызванной плавным и скачкообразным изменением ΔT в девиантном стимуле при неподвижном стандарте. Проверялось предположение, что при высокой субъективной различимости стандарта и девианта два вида изменений ΔT приведут к формированию MMN разной величины и/или латентности. Задачей второго этапа был ответ на вопрос, способен ли механизм генерации MMN реагировать на субъективно плохо различимые стимулы (плавное и мгновенное нарастание ΔT), при совпадении концов траекторий их движения.

5.1 Влияние величины углового смещения девианта на MMN, вызванную его плавным или скачкообразным перемещением от неподвижного стандарта.

Стимулы. В ходе данного эксперимента использовались три типа пространственных звуковых стимулов: 1) неподвижные стимулы, локализуемые вблизи средней линии головы (далее – центральные); 2) плавное движение звукового образа от средней линии влево или вправо; 3) мгновенное смещение звукового образа на такие же угловые расстояния (далее - скачок). Для создания неподвижных стимулов идентичные шумовые посылки подавались диотически ($\Delta T=0$). Плавное или мгновенное перемещение дихотических стимулов создавалось за счет введения линейно или скачкообразно изменяющейся ΔT от 0 до ± 20 , ± 40 , ± 120 и ± 200 мкс, что соответствовало угловым смещениям в $\pm 2^\circ$, $\pm 5^\circ$, $\pm 14^\circ$ и $\pm 23^\circ$. Синтез цифровых сигналов описан подробно в Главе 2.

Психофизические измерения, чередовавшиеся с записью ЭЭГ, основывались на методе лестниц (см. ниже). Для формирования лестниц набор угловых смещений был дополнен таким образом, чтобы минимальный шаг изменения ΔT в психофизической процедуре составил 10 мкс. Полный набор угловых смещений включал $\Delta T = \pm 10, \pm 20, \pm 30 \dots \pm 200$ мкс.

Процедура эксперимента. В эксперименте принимали участие 9 слушателей (3 мужчин и 6 женщин, возраст от 18 до 43 лет). В ходе записи ЭЭГ слушателям предъявлялись серии звуковых стимулов, состоявшие из 420 неподвижных стандартов ($\Delta T = 0$), 40 левосторонних и 40 правосторонних девиантов (рис.14 А). Каждая серия соответствовала одному типу девиантных стимулов (плавное или мгновенное перемещение) и одному из значений $\Delta T = \pm 20, \pm 40, \pm 120, \pm 200$ мкс.



Рис.14. Схема предъявления стимулов на первом и втором этапе эксперимента (А и Б, соответственно). Длительность всех стимулов 200 мс, длина эпохи анализа – 1000 мс.

Серии с записью ЭЭГ в пассивных условиях чередовались с психофизическим тестированием. В активных условиях сигналы предъявлялись в режиме двух-альтернативного вынужденного выбора при помощи трансформированного метода лестниц с пошаговым изменением ΔT , как описано выше в Гл.4. В начале каждой серии испытуемому сообщали тип и направление перемещения девианта (влево или вправо от средней линии головы). В ходе каждой пробы испытуемому предъявлялась пара звуковых стимулов: неподвижный ($\Delta T=0$) и движущийся (либо скачок), и испытуемого просили нажимать определенную кнопку на клавиатуре в зависимости от того, первым или вторым стимулом в паре был движущийся. Инструкция не зависела от типа стимула, поскольку плавное движение и скачок характеризуются высоким перцептивным сходством. Пауза между стимулами в паре составляла 700-900 мс, а величина интервала между ответом испытуемого и предъявлением следующей пары стимулов изменялась в случайном порядке от 2 до 4 с. Начальная величина ΔT в движущемся стимуле составляла 200 мкс, начальный шаг лестницы - 40 мкс, конечный шаг - 10 мкс. Уменьшение величины задержки происходило после 3-х правильных ответов, а увеличение - после одного неправильного (адаптивная процедура 1 up - 3 down). Продолжительность тестирования устанавливалась таким образом, чтобы пороговую величину задержки можно было вычислить на основе 6 точек поворота лестницы при шаге 10 мкс. Для определения каждой пороговой величины проводили 5-6 тестирований каждого слушателя.

Анализ данных. Статистическое сравнение амплитуд и латентностей MMN проводилось при помощи 3х-факторного дисперсионного анализа с повторными измерениями (repeated measures ANOVA) с факторами Направление движения девианта (влево, вправо), Девиант (движение, скачок) и Величина ΔT (20, 40, 120, 200 мкс). Множественные сравнения проводились с поправкой Бонферрони ($p < 0.05$), за исключением попарных сравнений для соседних значений ΔT ,

которые проводились по методу Фишера (LSD). Результаты психофизических измерений подвергали двухфакторному дисперсионному анализу ANOVA с факторами Стимул (движение, скачок) и Направление движения (влево, вправо).

5.1.1 Результаты и обсуждение.

В центральных и фронтальных отведениях все девиантные стимулы вызывали негативное колебание потенциала, развивавшееся значительно позже компонента N1 (рис.15). Аналогичная структура потенциала при перемещении девиантного стимула от неподвижного стандарта описана выше в Главе 3. Гранд-усредненные разностные потенциалы приведены на рис.16. При наименьших величинах междушумной задержки $\Delta T = \pm 20$ мкс амплитуда компонента MMN была незначительной, поэтому его корректная идентификация требовала статистического подтверждения при помощи одностороннего парного t-критерия относительно нуля. Величины t-статистики лежали в пределах от 3.87 до 7.85 при $p < 0.002$. Рост амплитуды MMN и снижение ее латентности при увеличении ΔT иллюстрирует рис.17, на котором усредненные по всей выборке пиковые амплитуды MMN отложены на шкале междушумных задержек (отрицательные величины ΔT соответствуют перемещению стимулов влево). Дисперсионный анализ амплитуд MMN в отведении Fz (repeated measures ANOVA) с факторами Направление (влево, вправо), Девиант (движение, скачок) и величина ΔT (20, 40, 120, 200 мкс) выявил главные эффекты типа девианта и ΔT ($F(1, 8) = 58.66$ и $F(2.29, 18.29) = 101.16$, $p < 0.001$). Значимое взаимодействие Девиант* ΔT ($F(1.99, 15.91) = 8.81$, $p < 0.001$) было связано с тем, что тип девианта оказывал влияние на амплитуду MMN только при $\Delta T = 40$ мкс и выше. Амплитуды MMN, вызванной обоими девиантами при соседних значениях ΔT , достоверно различались ($p < 0.05$).

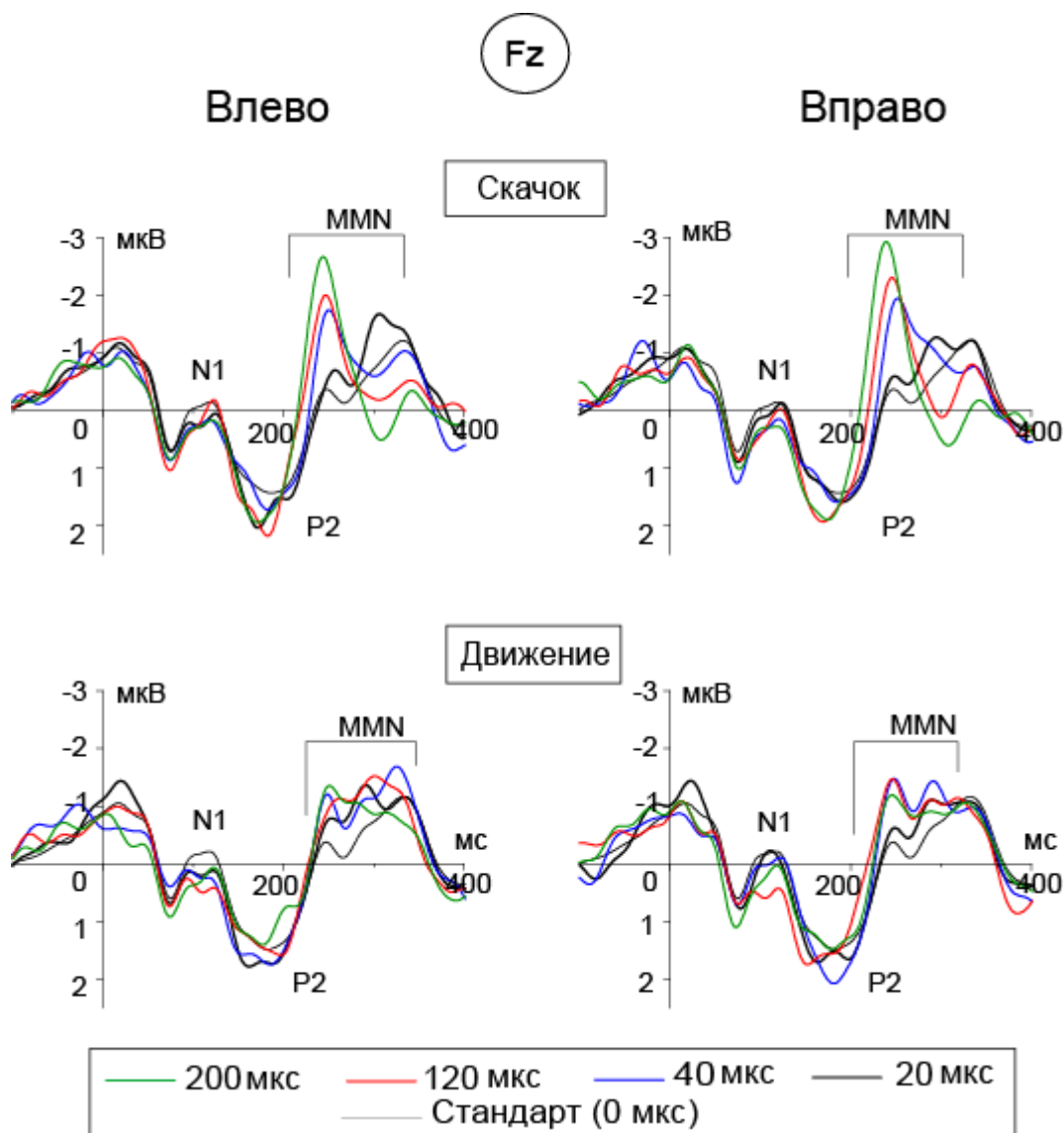


Рис.15. Гранд-усредненные ВП на стандартные и девиантные стимулы. Вертикальные линии с пометкой «MMN» указывают временные интервалы формирования негативности рассогласования.

Дисперсионный анализ латентностей MMN выявил единственный главный эффект ΔT ($F(2.37, 18.99) = 34.65, p < 0.001$). Парные сравнения показали, что латентности MMN, полученных при соседних значениях ΔT , достоверно различались ($p < 0.01$), за исключением $\Delta T = 40$ и 120 мкс. Направление перемещения девиантов не оказывало значимого влияния ни на величину MMN, ни на ее латентность.

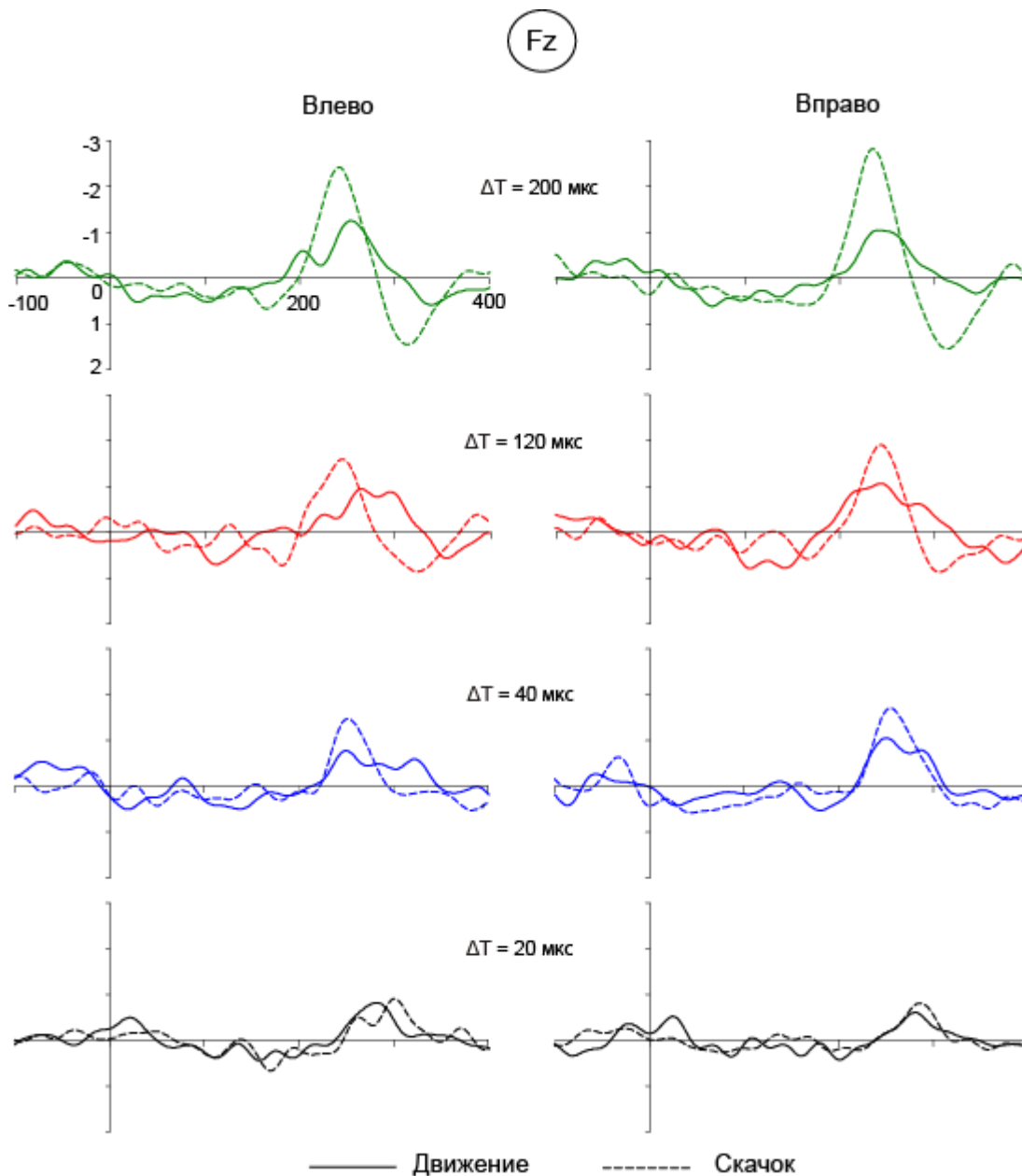


Рис.16. Гранд-усредненные разностные потенциалы. Цветовая кодировка такая же, как на рис.15.

Пороговые значения межушной задержки, определенные методом лестниц как наименьшие величины ΔT , при которых слушатели распознавали смещение стимула, составили в среднем по выборке 26 ± 3 мкс и 27 ± 3 мкс (влево и вправо) для плавного движения и 33 ± 3 мкс (влево и вправо) для скачка. Индивидуальные значения порогов подвергали сравнению при помощи 2х-факторного

дисперсионного анализа (repeated measures ANOVA) с факторами Направление (влево, вправо) и Стимул (движение, скачок). Как и в случае

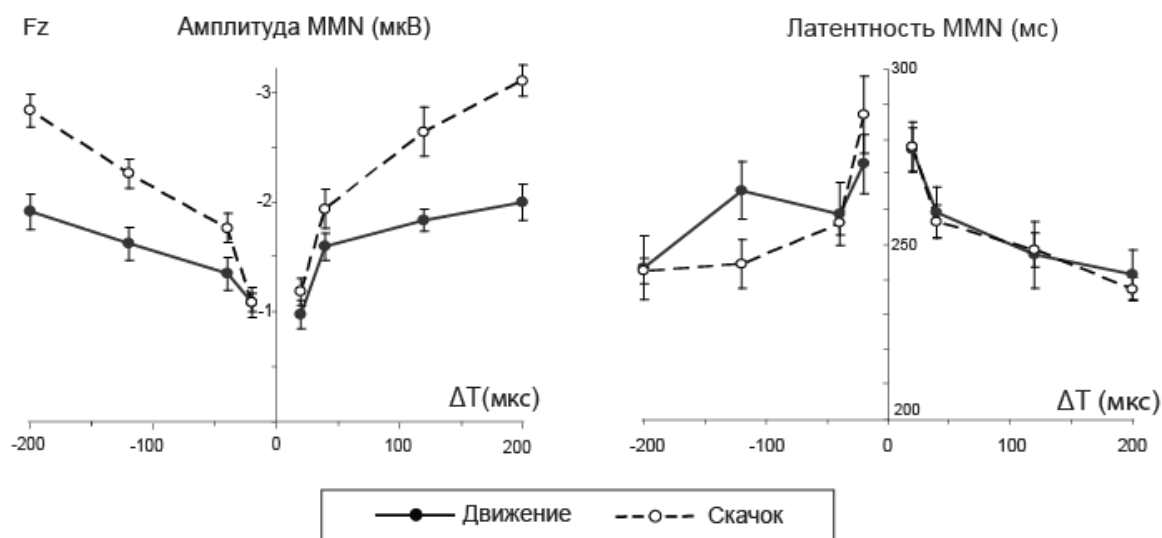


Рис.17. Средние пиковые амплитуды и латентности MMN как функции междушумной задержки.

амплитуды MMN, анализ не выявил главного эффекта направления перемещения ($p > 0.05$). Единственным значимым фактором был тип стимула ($F(1, 8) = 7.29, p < 0.05$). Согласно последующим сравнениям, более высокие пороги по ΔT были получены при различии скачка, независимо от направления перемещения.

Возможные корреляции между результатами психофизических измерений и амплитудами MMN, полученными при минимальных ΔT , исследованы путем вычисления коэффициентов корреляции Спирмена для каждого типа стимулов в отдельности. Значимых корреляций обнаружено не было ($p > 0.05$). Чтобы установить, отличаются ли средние значения психофизических порогов от минимальной ΔT , при которой возникала достоверно идентифицируемая MMN, индивидуальные пороговые величины вводили в односторонний парный t-тест относительно уровня 20, что соответствовало $\Delta T = 20$ мкс. Полученный уровень значимости различий составил $p < 0.05$ для плавного движения вправо и $p < 0.01$ в остальных случаях. Таким образом, минимальные величины междушумной

задержки $\Delta T = 20$ мкс, при которых получена значимая MMN, были достоверно ниже психофизически измеренных порогов по ΔT (рис.18).

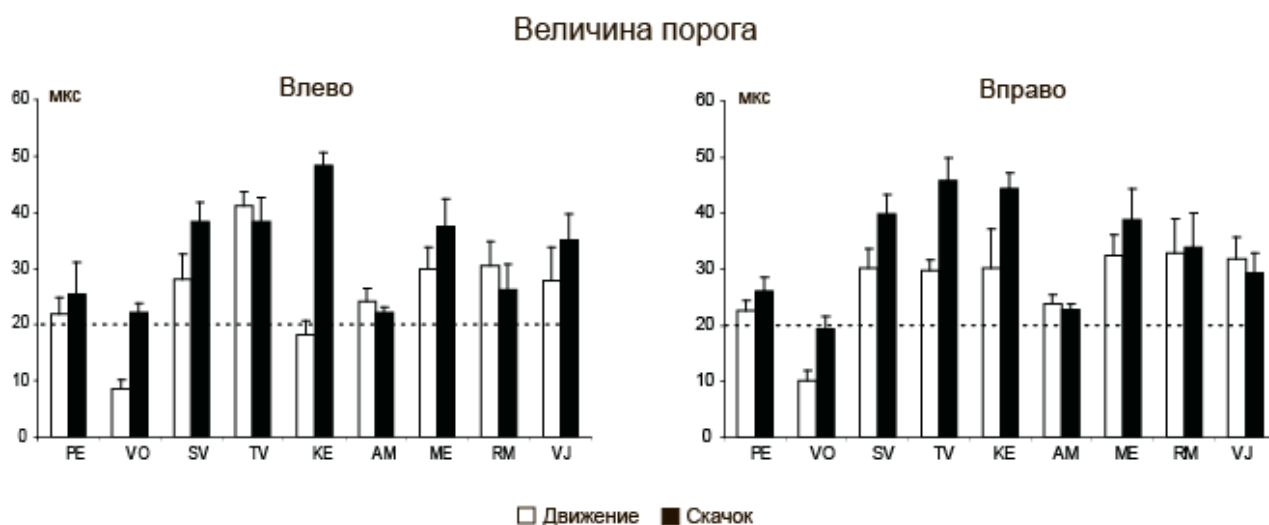


Рис.18. Индивидуальные пороги различения движения, полученные методом лестниц. По горизонтальной оси – буквенные коды испытуемых. Пунктиром показана минимальная величина ΔT , при которой получена значимая MMN. Вертикальные линии – стандартная ошибка среднего.

Обсуждение.

Зависимость MMN от углового смещения девианта. Основной результат первого этапа эксперимента состоит в том, что два типа изменения ΔT (плавное и мгновенное) приводили к разным зависимостям MMN от величины углового смещения. Ранее было показано (Глава 4), что в случае плавно движущихся стимулов амплитуда MMN определялась угловым смещением девиантов, а не их скоростью (Altman et al., 2010). Результаты проведенного эксперимента свидетельствуют, что при $\Delta T \geq 40$ мкс скачок вызывал бóльшую MMN, чем плавное движение, при одной и той же величине углового смещения. Следовательно, величина MMN может определяться не только пройденным угловым расстоянием, но и характером динамических изменений ΔT . Это означает, что динамические свойства стимула могут быть вовлечены в обработку движения звукового стимула наряду с информацией о концах его траектории.

Формирование MMN, вызванной скачком и плавным движением, можно рассмотреть с точки зрения понятия «временного окна интеграции», производящего усреднение бинауральной информации с определенной постоянной времени (Blauert, 1972; Grantham, Wightman, 1978) (не путать с упомянутым в Главе 3 окном интеграции, характеризующим MMN). Временное интегрирование акустической информации в бинауральной слуховой системе рассматривается в виде экспоненциально убывающей функции, присваивающей более низкие веса более удаленным событиям в прошлом (Kollmeier, Gilkey, 1990; Culling, Summerfield, 1998; Bernstein et al., 2001). Обработку стимула слуховой системой можно представить как свертку функции междушной задержки сигнала с функцией временного окна. Результат временного интегрирования окажется больше для скачкообразного изменения междушной задержки, чем для линейной функции, соответствующей плавному движению. В текущем эксперименте использовались плавное движение и скачок при одинаковом угле смещения девиантного стимула. Большие амплитуды MMN в реакции на скачок (по сравнению с плавным движением) подтверждают правомерность рассмотрения обработки плавного и скачкообразного движения слуховой системой как процесса временного интегрирования. Наличие в бинауральной слуховой системе интеграционных процессов позволяет относить стимулы с мгновенным изменением ΔT к категории движущихся плавно с очень большой скоростью, и в дальнейшем использовать их в качестве модели «самого быстрого стимула» в задачах сравнения скоростей.

При малых угловых смещениях ($\Delta T = 20$ мкс) чувствительность MMN к динамическим изменениям пространственной характеристики стимула снижалась. Оба типа девиантов (движение и скачок) вызывали MMN, близкие по амплитуде и латентности и определявшиеся, по всей видимости, обнаружением минимального углового смещения конца траектории.

Психофизические пороги. Низкая чувствительность MMN к динамическим изменениям в пределах малых угловых смещений ($\Delta T = 20$ мкс) приводила к предположению, что уровни субъективного различения плавного движения и скачка относительно неподвижного центрального стимула также будут близки. Имеются также данные о более высокой различительной способности слуховой системы для скачкообразного перемещения стимулов, чем для плавного движения (Saberі, Nafter, 1997). Однако, психофизические измерения минимального различимого смещения стимула показали, что пороговые значения ΔT выше для скачка (33 ± 3 мкс влево и вправо), чем для движения (26 ± 3 мкс и 27 ± 3 мкс (влево и вправо)). Это означает, что различительная способность слуховой системы для скачка оказалась хуже, что согласуется с высказанным выше предположением, что скачок можно рассматривать как стимул, движущийся с очень большой скоростью. Тогда его различение подчиняется установленной ранее закономерности: минимальный различимый угол движения возрастает с ростом скорости источника звука (Perrot, Musicant, 1977; Saberі, Perrot, 1990; Chandler, Grantham, 1992).

При усреднении по всей выборке, психофизически измеренные пороги оказались выше минимальных ΔT , при которых регистрировалась MMN. Это подтверждает выводы предыдущего эксперимента (Глава 4) (Altman et al., 2010) о более высокой чувствительности MMN к движению стимулов, по сравнению с психофизическими измерениями методом лестниц. В то же время, индивидуальные пороговые значения ΔT не коррелировали с амплитудами MMN при $\Delta T = 20$ мкс. У испытуемых, демонстрировавших низкий уровень субъективного различения стимулов, могла быть зарегистрирована высокая амплитуда MMN, и наоборот. Отсутствие корреляции может объясняться различиями механизмов формирования MMN и осознанного различения, связанными с разными уровнями обработки сенсорной информации в мозге. Однако, следует иметь в виду, что прямые сравнения чувствительности MMN и

психофизических показателей могут быть некорректными, поскольку режим предъявления стимулов и их количество в этих методах различаются. При измерении психофизических порогов использовалась процедура интервального наблюдения, тогда как при регистрации MMN предъявляется последовательный ряд стимулов. Вопрос о корреляции объективных и субъективных методов оценки разрешающей способности слуховой системы по отношению к движущимся стимулам требует дальнейшего тщательного исследования.

5.2 MMN при мгновенном перемещении девианта в контексте плавно движущихся стандартов.

Как показали результаты первого этапа данного эксперимента, при $\Delta T \geq 40$ мкс амплитуда MMN отражала различия в характере изменений ΔT в девиантных стимулах. Следовательно, механизм автоматического слухового различения не является простым детектором положения концов траектории движения, и динамические изменения ΔT могут распознаваться на ранних этапах кортикальной обработки пространственных звуковых стимулов. Однако, процедура первого этапа не включала различения двух видов изменений ΔT непосредственно между собой, в пределах одного блока стимулов. С другой стороны, предварительные психофизические измерения показали, что субъективное различение плавного движения и скачка представляет собой достаточно трудную задачу для слушателей. Поэтому на втором этапе была поставлена задача подтвердить либо опровергнуть выводы первого этапа путем получения значимой MMN при предъявлении девиантов со скачкообразным изменением ΔT в контексте плавно движущихся стандартов, при совпадении начальных и конечных значений ΔT всех стимулов. Наличие достоверно идентифицируемой MMN при низкой субъективной различимости стимулов будет свидетельствовать о независимости объективных и субъективных показателей различения.

Испытуемые. На втором этапе в исследовании принимали участие 7 слушателей (1 мужчина и 6 женщин) из числа участников первого этапа. Все семеро прошли полный курс психофизических и электрофизиологических исследований. Кроме того, в психофизическом тестировании дополнительно приняли участие 10 слушателей, ранее не участвовавших в исследовании.

Процедура эксперимента. В ходе записи ЭЭГ слушателям предъявлялись серии звуковых стимулов, в которых стандартом служили 420 плавно движущихся стимулов, а девиантами - 40 стимулов типа «скачок» с тем же направлением перемещения, что и стандартный стимул, и 40 неподвижных стимулов, локализуемых по средней линии головы (см. рис.14 Б). Реакции на неподвижные девианты составляли часть другого, параллельно проводимого исследования, и описаны ниже в Главе 7. Конечная величина ΔT во всех движущихся стимулах составляла 200 мкс. Серии с обоими направлениями перемещения (влево или вправо от средней линии головы) предъявлялись в квазислучайном порядке. Вероятности предъявления стандартов и девиантов, а также остальные параметры стимуляции, были идентичны применявшимся на первом этапе.

Серии с записью ЭЭГ в пассивных условиях чередовались с психофизическим тестированием. В активных условиях скачок и движение предъявлялись в режиме 2х-альтернативного вынужденного выбора. Предварительное тестирование показало, что различение скачка и плавного движения между собой представляет гораздо более сложную задачу, чем различение любого из них от неподвижного стимула. Поэтому измерение порогов различения проводилось путем построения психометрических кривых как функций процента правильных ответов при различении плавного движения и скачка от конечной величины ΔT в стимулах, при ее изменении от 200 до 800 мкс с шагом 100 мкс.

Предварительную тренировку слушателей начинали с предъявления стимулов с большими угловыми смещениями ($\Delta T \geq 600$ мкс), при которых плавное движение и скачок достаточно хорошо различимы, так что слушатели имели возможность выработать критерий различения на надпороговом уровне. К основному эксперименту приступали после стабилизации надпорогового различения движения и скачка. Каждый блок серий начинался с больших величин ΔT , а в дальнейшем серии с разными ΔT и разными направлениями перемещения стимулов предъявлялись в квазислучайном порядке.

В начале каждой серии испытуемому сообщали длину траектории (200, 300, 400, 500, 600, 700 или 800 мкс) и направление перемещения звуковых образов (влево или вправо от средней линии). В ходе каждой пробы испытуемому предъявлялась пара звуковых стимулов: движение и скачок, порядок предъявления стимулов в пределах пары устанавливался случайным образом. Интервал между стимулами в паре составлял 700 – 900 мс. Испытуемого просили определить, какой из стимулов в паре представлял скачок, и нажать соответствующую клавишу на клавиатуре. Величина интервала между ответом испытуемого и предъявлением следующей пары стимулов изменялась случайным образом от 2 до 4 с. В каждом тестировании предъявлялось 26 пар стимулов. Для каждой траектории проводили 3 – 6 тестирований каждого испытуемого; тем самым, накапливали от 78 до 156 ответов. По окончании экспериментов вычисляли процент правильных ответов испытуемого для каждой длины траектории.

5.2.1 Результаты и обсуждение.

Психометрические кривые для различения плавного движения и скачка приведены на рис.19. Порог различения, определяемый как 75% правильных ответов, был достигнут только при $\Delta T = \pm 600$ мкс, что соответствует

практически полной латерализации звукового образа у человека. Следует отметить, что при $\Delta T = \pm 200$ мкс только двое из 17 испытуемых демонстрировали надпороговый уровень различения, а в среднем по всей выборке процент правильных ответов составил $59 \pm 2\%$ для обоих направлений перемещения.

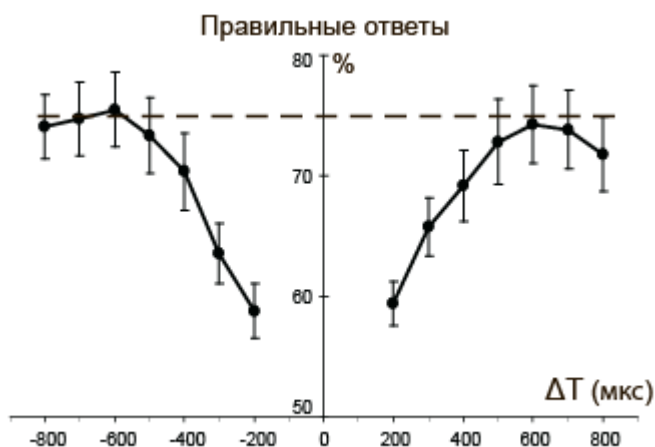


Рис. 19. Психометрические кривые для различения плавного движения и скачка. По вертикальной оси – процент правильных ответов, усредненный по 17 испытуемым, по горизонтальной оси – межушная задержка. Отрицательные величины ΔT соответствуют перемещению влево. Пунктиром показано принятое значение порога (75%). Вертикальные линии – стандартная ошибка среднего.

Электрофизиологический эксперимент показал, что при $\Delta T = \pm 200$ мкс девиант-скачок в контексте плавно движущихся стандартов вызывал хорошо выраженную негативность в интервале 200-250 мс от начала стимула. Соответствующие разностные потенциалы достигали амплитуды порядка 1.5 мкВ при латентности пика около 220 мс (рис.20). Наличие компонента MMN статистически подтверждено при помощи одностороннего парного t-критерия относительно нуля. Величины t-статистики лежали в пределах от 4.23 до 4.92 (при перемещении влево и вправо) при $p < 0.005$.

Основной результат второго этапа состоит в том, что девиант-скачок вызывал значимую MMN в контексте плавно движущихся стандартов, тогда как субъективное различение этих стимулов снижалось при уменьшении величины

ΔT и было существенно ниже 75%-ного порога при $\Delta T = \pm 200$ мкс. Это означает, что нейрональные структуры, генерирующие MMN, более точно различают плавное и мгновенное перемещение, демонстрируя более высокую чувствительность к пространственным признакам звука. Возможные причины расхождения между MMN и психофизическими измерениями рассмотрены в обзоре Kujala с соавторами (2007). Предполагается, что MMN отражает ранние корковые этапы слухового анализа, в то время как поведенческое различение включает более поздние стадии обработки информации и может быть подвержено влиянию целого ряда субъективных факторов (внимание, мотивация и т.п.). Очевидно, психофизическая задача требовала высокой фокусировки внимания, что и привело к невысокому уровню различения движения и скачка. Предсознательное различение, показателем которого является MMN, оказалось в данном случае более эффективным.

5.3 Сравнение результатов, полученных при неподвижных и движущихся стандартах.

Проведение обоих этапов эксперимента на одной и той же группе испытуемых дает возможность сравнивать их результаты непосредственно. На рис.20 вверху приведены гранд-усредненные ВП на центральный и движущийся стандарты (первый и второй этап, соответственно), а также ВП на девиант-скачок, полученные в обоих экспериментах при $\Delta T = \pm 200$ мкс.

Негативное отклонение ВП, вызванное девиантом, развивалось после 220 мс и имело пик около 240-250 мс. В этом временном интервале различия между ВП на центральный и движущийся стандарты не превышали 0.3 мкВ и не могли оказывать существенного влияния на формирование потенциала MMN в обеих конфигурациях стимулов. Влияние движения стимулов более явно отразилось на ранних компонентах ВП. Для исследования этого эффекта амплитуды комплекса N1P2 были измерены для каждого испытуемого и подвергнуты дисперсионному

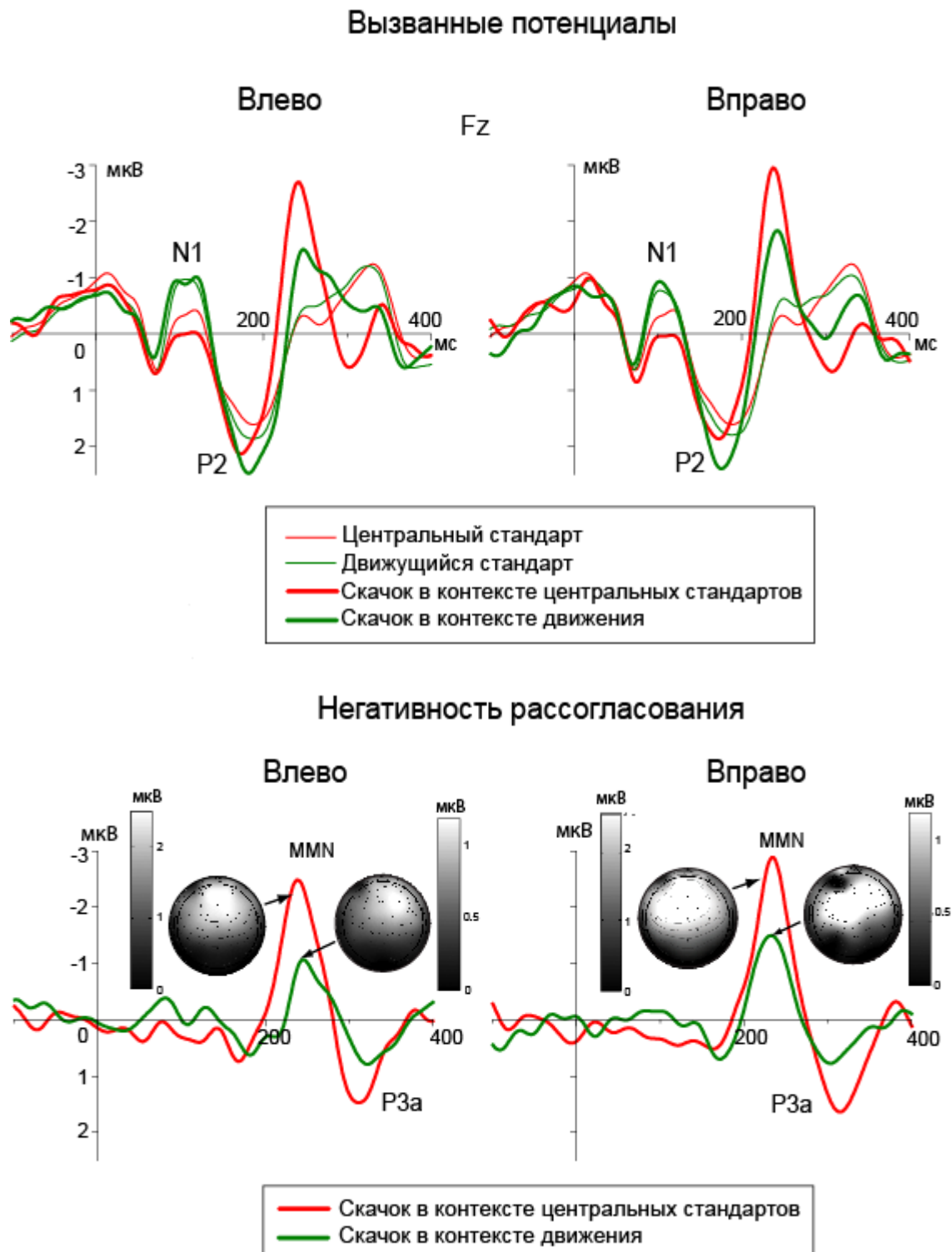


Рис.20. Гранд-усредненные ВП и MMN в реакциях на скачок, предъявляемый в контексте центральных и движущихся стандартов. Вверху – ВП на стандарты и девианты, внизу – разностные потенциалы и топограммы амплитуд MMN.

анализу (repeated measures ANOVA) с фактором Стандарт (центральный, движение влево, движение вправо). Обнаружен значимый эффект ($F(1.87, 11.22)=4.71, p < 0.05$), связанный с низкой амплитудой N1P2 в реакции на

центральный стандарт по сравнению с N1P2 в реакции на движение ($p < 0.05$ в попарных сравнениях).

Гранд-усредненные разностные потенциалы приведены в нижней части рис.20. Девиант-скачок в контексте центральных стандартов вызывал MMN такой же латентности, но большей амплитуды, чем в контексте движущихся стандартов, и в случае центральных стандартов после MMN следовал отчетливый позитивный компонент P3a. Амплитуды и латентности MMN были подвергнуты дисперсионному анализу (repeated measures ANOVA) с факторами Стандарт (центральный, движение) и Направление (влево, вправо). Анализ выявил значимый главный эффект стандарта для амплитуды MMN ($F(1,6) = 63.58$, $p < 0.001$) и главный эффект направления для латентности MMN ($F(1,6) = 15.93$, $p < 0.01$), при отсутствии значимых взаимодействий. Согласно попарным сравнениям, скачок вызывал большую MMN в контексте центральных стандартов, чем в контексте движущихся. Эффект направления для латентности MMN наблюдался только в эксперименте второго этапа и был связан с более поздней MMN, возникающей при перемещении стандарта и девианта влево, чем вправо. Латентности MMN, полученные в обоих экспериментах, статистически не различались.

Пространственное распределение MMN, вызванной скачком в первом и втором экспериментах, также приведено на рис.20. В контексте центральных стандартов контралатеральное преимущество MMN было более выражено при перемещении девиантных стимулов вправо, а в контексте движущихся стандартов – при перемещении влево.

Анализ корреляции между психофизическими показателями различения движущихся стимулов в первом и втором экспериментах был выполнен путем вычисления коэффициентов корреляции Спирмена для порогов плавного и мгновенного перемещения влево/вправо и уровней различения скачка и движения при минимальных ΔT . Обнаружены значимые коэффициенты

корреляции для левосторонних стимулов ($\rho = -0.82$ и -0.79 для движения и скачка, соответственно, $p < 0.05$) и отсутствие корреляции для правосторонних стимулов.

Переходя к обсуждению результатов первого и второго экспериментов, следует прежде всего отметить, что их электрофизиологическая часть показала следующее: 1) движущиеся стандарты вызывали комплекс N1P2 большей амплитуды, чем неподвижные центральные стандарты 2) девиант-скачок вызывал большую MMN в контексте центральных стандартов, чем в контексте движущихся.

Амплитудные различия ВП, вызванных центральным и движущимся стандартами, могут отражать активацию различных (по крайней мере, частично) нейронных популяций, участвующих в формировании следа стандартных стимулов в сенсорной памяти. При обработке движущихся стандартов могут активироваться нейроны, настроенные на разные ΔT , либо чувствительные к динамическим изменениям ΔT , в то время как при предъявлении неподвижных стандартов генерация ВП может осуществляться только за счет нейронов, настроенных на нулевую ΔT . Помимо возможных различий афферентных вкладов в комплекс N1P2, нельзя исключить и влияние нейрональной адаптации в случае неподвижных стандартов (Jääskeläinen et al., 2004).

Механизм формирования MMN, вызванной скачком в контексте движущихся стандартов, может так же быть рассмотрен с точки зрения вовлечения различных нейронных групп в обработку плавного и резкого изменения ΔT . При предъявлении последовательности движущихся стандартов и девианта-скачка происходит возбуждение сильно перекрывающихся нейронных популяций, и поэтому генерируется низкоамплитудная MMN. В контексте неподвижных стандартов тот же девиант-скачок приводит к появлению высокоамплитудной MMN, поскольку след стандартного стимула и реакция на девиант формируются за счет вклада разных групп нейронов. Следует

подчеркнуть, что амплитуда MMN зависела от контекста, тогда как амплитуда ВП во временном интервале MMN в двух контекстах практически совпадала.

Различия пространственных распределений MMN, вызванной скачком в двух разных контекстах (рис.20), также косвенно указывают на топографические различия в процессах, лежащих в основе различия мгновенного изменения ΔT в этих условиях.

Субъективное различие плавного и скачкообразного движения было исследовано как в первом эксперименте (относительно центрального неподвижного стимула), так и во втором (относительно друг друга). Индивидуальные показатели различения в обоих условиях демонстрировали значимую корреляцию только в случае перемещения стимулов влево. Испытуемые не могли быть разделены на группы с хорошим и плохим различением. Чтобы оценить, связана ли эта асимметрия корреляции с особенностями восприятия левонаправленного и правонаправленного движения, или же полученный результат объясняется недостаточной величиной выборки, необходимы дальнейшие исследования.

5.4 Общее обсуждение.

Целью проведенного эксперимента было исследование различия плавного и мгновенного перемещения звуковых стимулов электрофизиологическим и психофизическим методом на одной и той же группе испытуемых. Первой этап исследования показал, что при $\Delta T \geq 40$ мкс плавное движение и скачок субъективно различаются от центральных стимулов, а скачок вызывает MMN большей амплитуды, чем плавное движение, при таком же угловом смещении. Это свидетельствует о том, что величина потенциала MMN определяется не только пройденным угловым расстоянием, но и характером изменения ΔT в девиантном стимуле. Было также установлено, что пороговые величины ΔT при субъективном различии скачка и движения от центрального

стимула больше тех минимальных ΔT , при которых регистрировалась значимая MMN. Это указывает на большую различительную способность ранних уровней кортикальной обработки движения звука, предшествующих подключению внимания. Второй эксперимент показал, что девиант-скачок вызывал значимую MMN в контексте плавно движущихся стандартов, хотя эти стимулы были субъективно неразличимы между собой. Тем самым, результаты первого этапа дополнены данными о том, что система, генерирующая MMN, способна различать динамические изменения ΔT в субъективно неразличимых стимулах с совпадающими пространственными положениями концов траекторий. Таким образом, динамические параметры стимулов могут быть вовлечены в процессы обработки движения звукового стимула, наряду с информацией о положении его концов.

5.5 Заключение.

Зависимость MMN от величины углового смещения девиантного стимула неодинакова для разных паттернов изменений ΔT (плавного и мгновенного). Значимые потенциалы MMN формировались при введении чисто динамических изменений в траекторию движения стимулов, при сохранении положения ее концов. Эти результаты свидетельствуют, что ранний корковый механизм обработки движения звука не функционирует как детектор концов траектории, а использует информацию о временном паттерне траектории.

Глава 6. ОБЪЕКТИВНЫЕ И СУБЪЕКТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЛУХОВОГО РАЗЛИЧЕНИЯ ДВИЖУЩИХСЯ СТИМУЛОВ

Задача следующих двух экспериментов - изучение соотношений между объективными и субъективными показателями различения человеком звуковых стимулов. Как показали предыдущие результаты (Глава 5), субъективное различение плавного движения и скачка в пределах фронтального акустического сектора (угловые смещения менее 200 мкс) не достигало порогового 75%-ного уровня ни у одного из слушателей. Однако, у той же группы испытуемых достоверно регистрировалась MMN при предъявлении скачка в контексте плавно движущихся стандартов. При этом ни амплитуда, ни латентность MMN не коррелировали на индивидуальном уровне с вероятностью правильного выбора в психофизическом тестировании. На основании этих данных были сформулированы направления дальнейшего исследования: различение плавного движения и скачка при больших угловых смещениях (первый этап) и различение скоростей плавного движения также при больших угловых смещениях (второй этап).

6.1 MMN при подпороговых и надпороговых угловых смещениях.

На первом этапе были исследованы объективный и субъективный показатели различения звуковых стимулов в условиях подпороговых и надпороговых изменений в их пространственных характеристиках. Для этого в психофизических экспериментах сначала определяли уровень субъективного различения движущихся звуковых стимулов при варьировании длины траектории. Затем стимулы, соответствующие подпороговому и надпороговому различению, использовали в качестве стандартов и девиантов в экспериментах с регистрацией MMN. Проверялось предположение, что при переходе к длинным траекториям, соответствующим надпороговому различению паттернов

изменения ΔT , объективный и субъективный показатели различения движения достигнут значимой корреляции.

В экспериментах приняли участие 11 испытуемых (четверо мужчин и семь женщин) с нормальным слухом в возрасте от 20 до 40 лет (средний возраст 27.4 года).

Использовались два вида движущихся стимулов (движение и скачок), различавшиеся только временным паттерном изменения междушумной задержки:

- стимул «движение» моделировал плавное движение звукового образа влево или вправо от средней линии головы за счет линейного нарастания междушумной задержки ΔT от 0 до $\pm 200, \pm 300, \pm 400, \pm 500, \pm 600, \pm 700, \pm 800$ мкс.

- стимул «скачок» моделировал мгновенное перемещение звукового образа влево или вправо от средней линии за счет скачкообразного изменения ΔT от 0 до тех же значений $\pm 200, \pm 300 \dots \pm 800$ мкс. Изменение задержки происходило в середине сигнала через 100 мс после его включения.

Психофизическое тестирование проводилось методом двухальтернативного вынужденного выбора согласно процедуре, описанной в Главе 5 (раздел 5.1.1). В ходе каждой пробы испытуемому предъявляли пару стимулов «движение» и «скачок» и просили определить, какой из стимулов в паре представлял скачок, и нажать соответствующую клавишу на клавиатуре.

Электрофизиологическая часть эксперимента проводилась в режиме классической oddball-парадигмы. Использовались две длины траектории движения стимула: в стимулах с короткой траекторией движения величина ΔT изменялась от 0 до 200 мкс, в стимулах с длинной траекторией – от 0 до 800 мкс. В последнем случае звуковой образ достигал крайнего бокового положения (полной латерализации). Стандартом служил плавно движущийся стимул, девиантом – скачок. Схематическое представление стимулов дано на рис.21. В пределах одной серии стандарт и девиант перемещались всегда в одну и ту же

сторону от средней линии головы. Вероятность предъявления девианта в обоих видах серий была одинаковой и составляла 8%; межстимульный интервал (от начала стимула до начала следующего) был равен 1 с. Длительность серии составляла около 8 мин. Для каждого испытуемого было записано по семь лево- и правосторонних серий.

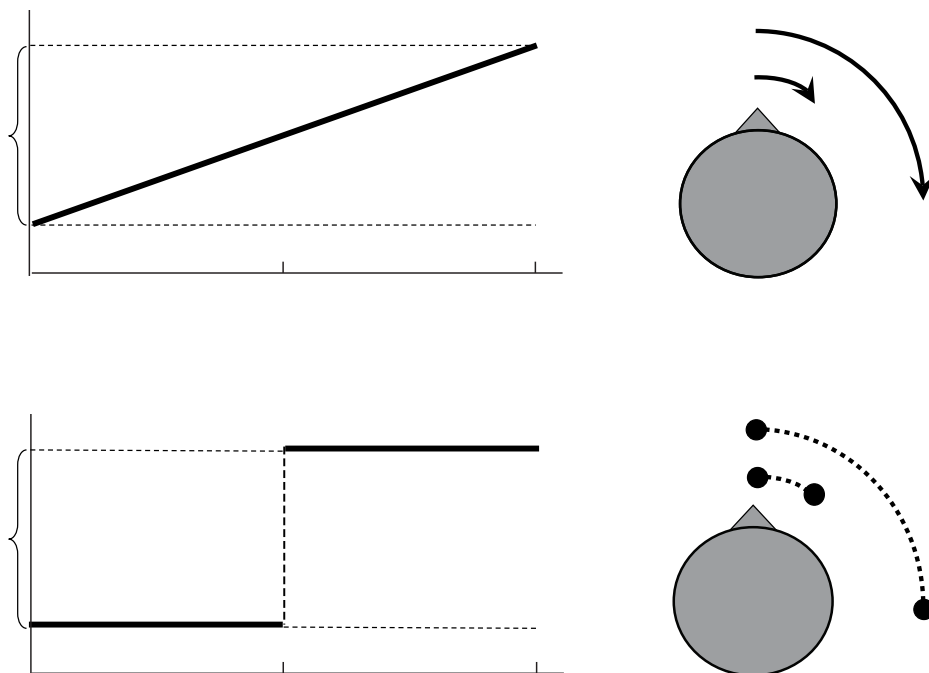


Рис.21. Схематическое представление стимулов с длинными и короткими траекториями. Вверху – плавное движение, внизу – мгновенное смещение (скачок). На схемах головы показаны короткие и длинные траектории стимулов. Стрелки – траектории плавного движения, точки с пунктиром – скачок. Цифры рядом с траекториями – конечные величины междушумной задержки ΔT . В эксперименте использовалось движение как вправо, так и влево от средней линии головы.

Анализ электрофизиологических данных проводили для отведения Fz, где негативность рассогласования выражена максимально. Измеренные по индивидуальным данным пиковые амплитуды MMN подвергли двухфакторному дисперсионному анализу (repeated measures ANOVA) с уровнем значимости $p < 0.05$. Наличие корреляции между электрофизиологическими и

психофизическими показателями проверялось при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

6.1.1 Результаты и обсуждение.

Результаты психофизического тестирования испытуемых представлены на рис.22. Процент правильных ответов, полученных при выполнении задачи различения двух типов перемещения звукового образа (скачка и непрерывного движения), представлен как функция величины межшумной задержки. На рис.22 слева приведены индивидуальные данные всех испытуемых, а справа – усредненные психометрические кривые и величина стандартной ошибки для данной выборки. Принимая в качестве порога различения величину 75%, следует отметить, что в среднем по всей группе испытуемых нарастание межшумной задержки до максимального значения 800 мкс приводило к улучшению различения движения и скачка вплоть до надпорогового уровня: процент правильных ответов возрастал от $61\pm 3\%$ до $77\pm 3\%$ при перемещении

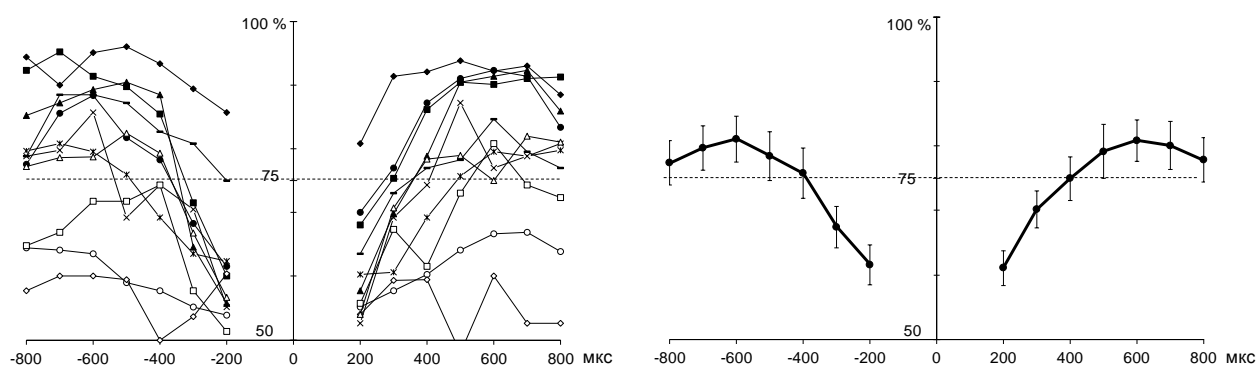


Рис.22. Результаты психофизического тестирования по различению плавного и резкого перемещения (скачка) звуковых образов. Слева – индивидуальные данные 11 испытуемых, справа - усредненные психометрические кривые (вертикальные черточки - стандартная ошибка среднего). По оси абсцисс – величина межшумной задержки ΔT (мкс) для перемещения звуковых образов вправо (положительные значения) и влево (отрицательные значения) от средней линии головы; по оси ординат – процент правильных ответов. Горизонтальная пунктирная линия – пороговый уровень, соответствующий значению 75%.

звукового образа влево и вправо. Однако, у троих испытуемых процент правильных ответов все же оставался ниже порога.

На рис.23(а, б) приведены усредненные по всей группе испытуемых вызванные потенциалы в отведении Fz при плавном движении стандартных стимулов по короткой и длинной траектории (изменения ΔT на 200 мкс и 800 мкс), а также при скачкообразном перемещении девиантных стимулов на такие же угловые расстояния. В то время как вызванные ответы на плавное движение практически не менялись на всем своем протяжении при увеличении углового смещения стимула, в реакциях на скачок наблюдаются существенные изменения в интервале 200 – 300 мс после начала звучания. При увеличении углового смещения негативный компонент ВП в этом интервале возрастает, причем его рост был более выражен при перемещении звукового образа вправо от средней линии головы, чем влево. Возрастание негативного компонента ВП в интервале 200 – 300 мс находит свое отражение в разностной волне в виде потенциала негативности рассогласования (рис.23 в, г), имеющего пиковую латентность около 250 мс. Согласно результатам одностороннего t-теста Стьюдента, MMN достоверно идентифицировалась во всех экспериментальных условиях ($p < 0.001$). В случае короткой траектории (пунктирная линия) амплитуда MMN принимала значения 1.2-1.3 мкВ для скачка влево и вправо; в то же время при длинной траектории скачок вправо приводил к формированию MMN заметно большей амплитуды, чем скачок влево. Усредненные по всей группе испытуемых пиковые амплитуды MMN приведены в табл. 2. Сравнение амплитуд MMN при помощи двухфакторного дисперсионного анализа с факторами Направление (влево/вправо) и ΔT (200 мкс/800 мкс) подтвердило значимость увеличения амплитуды MMN при переходе от подпороговых к надпороговым локализационным отличиям ($F(1,10) = 12.45, p < 0.005$). Кроме того, последующие попарные сравнения показали, что направление движения

оказывало значимое влияние на амплитуду MMN только при угловом смещении на 800 мкс ($p < 0.05$).

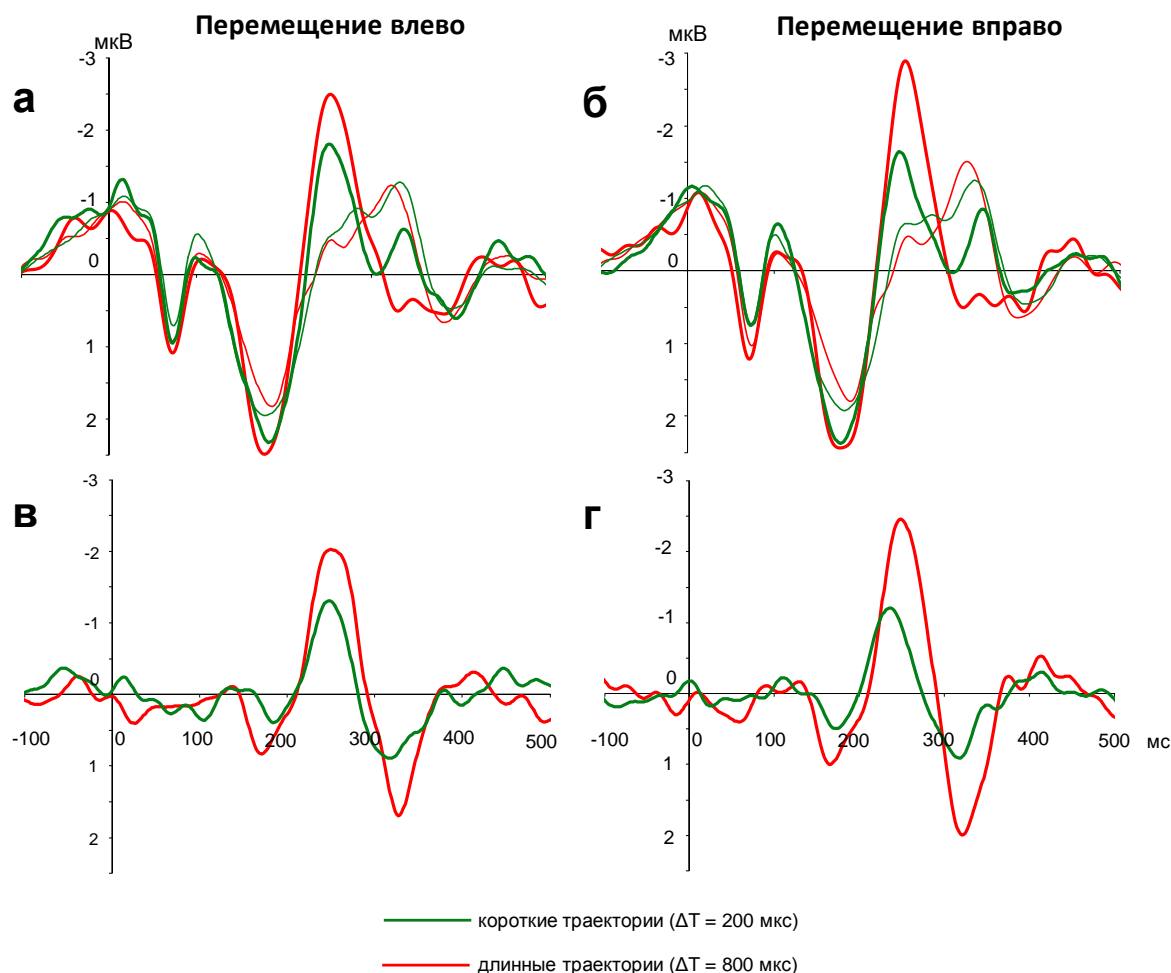


Рис.23. Гранд-усредненные вызванные потенциалы и негативности рассогласования. а,б – вызванные потенциалы, в,г – негативности рассогласования, полученные в отведении Fz при перемещении звукового образа влево и вправо. Тонкие линии – вызванные ответы на стандартные стимулы (движение). Жирные линии – реакция на девиантные стимулы (скачок).

Конечное значение ΔT	Перемещение влево	Перемещение вправо
$\Delta T = 200$ мкс	1.41 мкВ (± 0.16)	1.42 мкВ (± 0.21)
$\Delta T = 800$ мкс	2.20 мкВ (± 0.25)	2.47 мкВ (± 0.29)

Таблица 2. Усредненные по всей группе испытуемых пиковые амплитуды негативности рассогласования при перемещении звуковых образов на разные угловые расстояния. В скобках указана стандартная ошибка среднего.

На рис.24 приведены диаграммы рассеяния по данным электрофизиологических и психофизических экспериментов, выполненных на одной и той же группе испытуемых. Пороговый уровень различения (75%) отмечен вертикальным пунктиром. Формирование высокоамплитудной MMN на индивидуальном уровне не всегда сопровождалось высоким уровнем субъективного различения, поэтому корреляция между объективным и субъективным показателями различения стимулов оказывается чрезвычайно слабой. Анализ ранговой корреляции Спирмена (табл.3) подтвердил, что амплитуда MMN не обнаруживает достоверной корреляции с вероятностью правильного ответа в психофизическом тестировании ни при короткой, ни при длинной траектории перемещения стимула ($p>0.05$). Следует отметить, что высокое субъективное различение могло сочетаться с небольшой амплитудой MMN, а низкое – с большими амплитудами MMN.

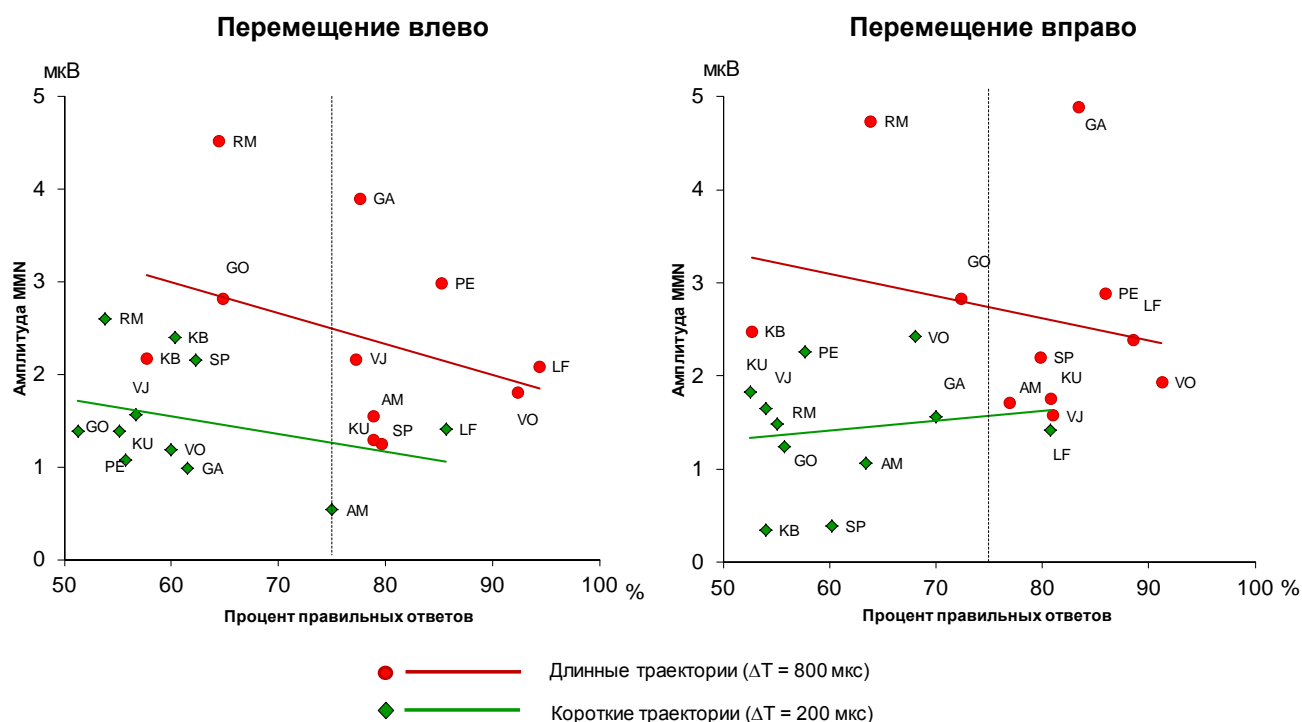


Рис.24. Диаграммы рассеяния, отражающие результаты электрофизиологических и психофизических экспериментов. Ось абсцисс – процент правильных ответов в психофизическом тестировании. Ось ординат - амплитуды негативности рассогласования. Вертикальный пунктир - пороговый уровень субъективного различения (75%). Цветные линии – линейная регрессия, отражающая чрезвычайно слабую корреляцию данных.

	$\Delta T = 200$ мкс	$\Delta T = 800$ мкс
Перемещение влево	-0.269 ($p = 0.423$)	-0.478 ($p = 0.137$)
Перемещение вправо	0.014 ($p = 0.968$)	-0.018 ($p = 0.729$)

Таблица 3. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена ρ для процента правильных ответов и амплитуды негативности рассогласования не достигал уровня значимости.

Для того чтобы уменьшить возможное влияние индивидуальной вариабельности данных на корреляцию между объективным и субъективным показателями различения, для каждого испытуемого был вычислен относительный прирост амплитуды MMN при увеличении длины траектории движения звука как отношение разности амплитуд MMN при обеих траекториях к амплитуде MMN при длинной траектории. Аналогично вычислялось относительное увеличение процента правильных ответов. Обнаружено, что субъективное различение возрастает в среднем по группе на 20% для лево- и правосторонних стимулов, причем его дисперсия не изменяется. Амплитуда MMN возрастала при переходе от короткой к длинной траектории на 28% и 39% для лево- и правосторонних стимулов, соответственно, причем ее дисперсия увеличивалась в три раза.

Кроме того, для индивидуальных относительных величин повторно проводился анализ ранговой корреляции Спирмена. Оказалось, что корреляция между относительными показателями также отрицательна, причем коэффициент корреляции достигает уровня значимости только при движении стимула вправо ($\rho = -0.06$, $p > 0.05$ и $\rho = -0.73$, $p < 0.01$ при движении влево и вправо, соответственно).

Обсуждение.

При рассмотрении электрофизиологических результатов прежде всего обращают на себя внимание различия в вызванных потенциалах при короткой и длинной траекториях движения стимулов (рис.23 а, б), соответствовавших подпороговому и надпороговому уровню субъективного различения, измеренного психофизическим методом. Плавное движение, формировавшее контекст стандартных стимулов, при разной длине траектории вызывало практически одинаковый потенциал N1P2. Поскольку длительность стимулов была во всех случаях одинаковой (200 мс), то стимулу с большей длиной траектории соответствовала более высокая скорость движения (расчетные величины скоростей составляли 113 град/с и 450 град/с на короткой и длинной траекториях, соответственно). В этих условиях можно было бы ожидать определенную зависимость ВП от скорости движения стимула. Наличие такой зависимости было показано в ряде работ (Altman, Vaitulevich, 1990; Mäkelä, McEvoy, 1996; Xiang et al., 2005; Getzmann, 2009). Однако, результаты настоящей работы не выявили влияния скорости движения ни на ранние, ни на поздние компоненты ВП. Нечувствительность параметров ВП к скорости стимула может объясняться, во-первых, достаточно коротким межстимульным интервалом (1с), соответствующим предъявлению стимулов в рамках oddball-парадигмы, и во-вторых, интерференцией ответа на включение сигнала с ответом на его движение. В исследованиях с временным отставлением момента начала движения стимула относительно момента включения сигнала показано, что ответ на включение сигнала существенно превосходит ответ на движение стимула (Mäkelä, McEvoy, 1996; Варфоломеев, Старостина, 2006; Getzmann, 2009).

Реакция на девиант-скачок во временном интервале комплекса N1P2 также слабо зависела от длины траектории. При этом негативность разностной волны

(рис.23 в,г) определялась более поздним негативным компонентом вызванного потенциала, развивавшимся спустя 200 мс после начала стимула.

Обнаружение в настоящей работе достоверной MMN, полученной при использовании подпороговых различий в стимулах, подтверждает, что электрические реакции мозга могут быть зарегистрированы в ответ на субъективно неразличимые стимулы. Это указывает на способность мозга к пространственному различению сигналов на уровнях, предшествующих формированию осознанного восприятия.

Согласно психофизическим данным (рис.22), при увеличении длины траектории движения стимула вплоть до полной латерализации, субъективное различие плавного и скачкообразного типов движения возрастало в среднем по группе на 20%. У отдельных испытуемых даже при самой длинной траектории движения различие не достигало порогового уровня. В целом испытуемые плохо различали движение и скачок при совпадении положения начальных и конечных точек траектории.

Одним из возможных признаков различения плавного движения и скачка могли быть различия в субъективной длине их траекторий. Однако, в работе Петропавловской с соавторами (2011) было показано, что при междушных задержках, использованных в наших электрофизиологических экспериментах (200 и 800 мкс) воспринимаемая длина траектории плавного движения достоверно не отличается от длины траектории скачка. Следовательно, наблюдаемое увеличение амплитуды MMN при переходе к длинным траекториям (на 28% и 39% для лево- и правосторонних стимулов) связано с разной динамикой движения стимула (паттерном изменения ΔT) при его плавном и скачкообразном перемещении. Интересно отметить, что в отличие от субъективных показателей, рост амплитуды MMN сопровождается существенным увеличением ее дисперсии (стандартная ошибка возрастает в полтора раза). Иными словами, при переходе к длинной траектории осознанное

различение в среднем по выборке улучшается более стабильно, чем электрофизиологические показатели различения.

В целом оказывается, что переход к надпороговому различению приводит к улучшению электрофизиологических и психофизических показателей различения в среднем по группе, но не на индивидуальном уровне. Согласно представленным результатам, с увеличением длины траектории стимула коэффициент корреляции между амплитудой MMN и процентом правильных ответов не достигает уровня достоверности, хотя и становится более отрицательным (табл.2). Аналогичный вывод следует из сопоставления относительных показателей различения: значительное улучшение процента правильных ответов отнюдь не обязательно сопровождается значительным увеличением амплитуды MMN. Относительное приращение амплитуды MMN и процента правильных ответов коррелировали отрицательно. Из троих испытуемых, не достигших 75%-ного порога различения, у двоих при переходе к длинной траектории наблюдался существенный рост амплитуды MMN при перемещении звука в обе стороны, а у одного – только при перемещении вправо.

В какой-то мере отсутствие положительной корреляции может быть объяснено тем, что способность к различению стимулов в текущем эксперименте тестировалась в существенно разных условиях: в психофизическом тестировании использовался метод двухальтернативного вынужденного выбора с предъявлением сигналов парами, а регистрация MMN проводилась в условиях классической oddball-парадигмы. Можно предположить, что для более эффективного различения сигналов важно наличие постоянно предъявляемого стандартного контекста. Как отмечалось выше, формирование MMN может предшествовать поведенческим реакциям и служить «сигналом тревоги», инициирующим произвольное переключение внимания на девиантное событие, тем самым обостряя способность к различению.

Однако, разная чувствительность психофизического и электрофизиологического методов не объясняет полученных расхождений объективных и субъективных показателей в индивидуальных данных. Как было показано выше, у некоторых испытуемых (GO, RM и KB, рис.24) формировалась высокоамплитудная MMN (более 2 мкВ), при том, что субъективное различие стимулов у них оставалось заведомо ниже 75%. Напротив, другие испытуемые (напр., VO и LF) демонстрировали высокие уровни различения (более 90%) при низких амплитудах MMN.

Вероятнее всего, исследованные нами электрофизиологические и психофизические показатели слухового различения характеризуют разные этапы обработки пространственной слуховой информации. Иными словами, нейрональный ответ, формируемый на ранних этапах слухового анализа, не обязательно выводится на более высокие уровни, включающие осознанную интеграцию сенсорной информации и обеспечивающие поведенческое различие. Аналогичные выводы были сделаны в работе Allen с соавторами (Allen et al., 200) при исследовании вызванных ответов в условиях подпорогового и надпорогового различения речевых стимулов. Интересно отметить, что в этом исследовании была получена практически совпадающая по всем параметрам MMN для подпороговых и надпороговых перцептивных различий. Авторы объясняют это тем, что объективные акустические отличия под- и надпороговых стимулов были недостаточно велики, чтобы получить отражение в параметрах MMN, зависящей от величины физических различий между стимулами. В нашей работе, напротив, перцептивные различия под- и надпороговых стимулов оказались относительно небольшими (61% и 77%). В то же время физические различия по длине траекторий движения оказались достаточными для значимого возрастания MMN.

Представляется важным отметить, что при переходе к длинной траектории движения амплитуда MMN начинала демонстрировать чувствительность к

направлению движения звука: при перемещении звуковых образов вправо амплитуда MMN оказалась больше. Кроме того, только при перемещении вправо появляется значимая (хотя и отрицательная) корреляция между относительными показателями объективного и субъективного различия двух типов перемещения. Во всех предыдущих исследованиях, использовавших аналогичные стимулы, перемещение звукового образа происходило вблизи средней линии головы. При этом направление движения звука не являлось значимым фактором для амплитуды MMN, регистрируемой в отведении Fz (Альтман и др., 2010; Василенко, Шестопалова, 2010; Altman et al., 2010; Shestopalova et al., 2012). Используемые в данном эксперименте условия не позволяют заключить, какой именно фактор привел к появлению дирекциональной чувствительности MMN, длина траектории или скорость перемещения звука. Как было сказано выше, для прохождения более длинной траектории требовалась большая скорость (расчетные величины 113 град/с и 450 град/с на короткой и длинной траекториях). Возможно, на амплитуду MMN оказали влияние оба фактора. Для систематического дальнейшего исследования дирекциональной чувствительности MMN было бы целесообразно использовать разные скорости перемещения звука по длинным траекториям, а также проанализировать топографию скальпового распределения величины MMN.

6.1.2 Заключение.

Подпороговые (субъективно неразличимые) стимулы с плавным и скачкообразным движением вызывали формирование значимой MMN. Это подтверждает данные предыдущих экспериментов (Главы 4 и 5) о высокой разрешающей способности ранних этапов слухового анализа, предшествующих осознанному восприятию свойств стимула.

Переход к надпороговым различиям в перемещении стимулов приводил к улучшению как субъективного, так и электрофизиологического показателей

различия в среднем по группе, но не на индивидуальном уровне. При увеличении длины траектории движущихся стимулов, амплитуда MMN и процент правильных ответов в психофизическом тестировании не достигали значимой корреляции.

6.2 MMN и дифференциальные пороги по скорости.

Следующий эксперимент продолжает изучение соотношений между объективными и субъективными показателями различения скорости звуковых стимулов. Его основной целью было сравнение разрешающей способности слуховой системы к скорости движения стимула, измеренной психофизическим методом и путем регистрации MMN. Предыдущие эксперименты (Главы 4 и 5) показали, что MMN проявляет более высокую чувствительность к обнаружению движения стимула по сравнению с психофизическим тестированием (Altman et al., 2010; Shestopalova et al., 2012), причем параметры MMN при изменении скорости в значительной степени определяются сопутствующими изменениями длины угловой траектории. Поэтому для следующего эксперимента был специально разработан набор плавно движущихся стимулов, в которых переменным параметром являлась скорость, а длительность и угловая траектория оставались постоянными. Такие сигналы позволяют избежать проблемы множества признаков в задаче различения стимулов по скорости их движения. Субъективными показателями служили дифференциальные пороги по скорости движения. В качестве объективных показателей использовались характеристики слуховых вызванных потенциалов и потенциала MMN.

Эксперименты проведены на 11 испытуемых (4 мужчин, 7 женщин, все праворукие) с нормальным слухом в возрасте от 20 до 40 лет. Все испытуемые проходили полный экспериментальный цикл, состоящий из электрофизиологической и психофизической частей.

Использовались два вида движущихся стимулов (движение и скачок), различавшиеся временным паттерном изменения междушумной задержки. Стимулы вида «движение» вызывали ощущение плавного движения звукового образа за счет линейного изменения ΔT (рис.25 А). У самого медленного стимула величина ΔT непрерывно изменялась от 0 мкс до 800 мкс на протяжении всего времени действия сигнала. С учетом времени движения (200 мс) и длины траектории (90 град), расчетное значение скорости движения стимула составляло 450 град/с.

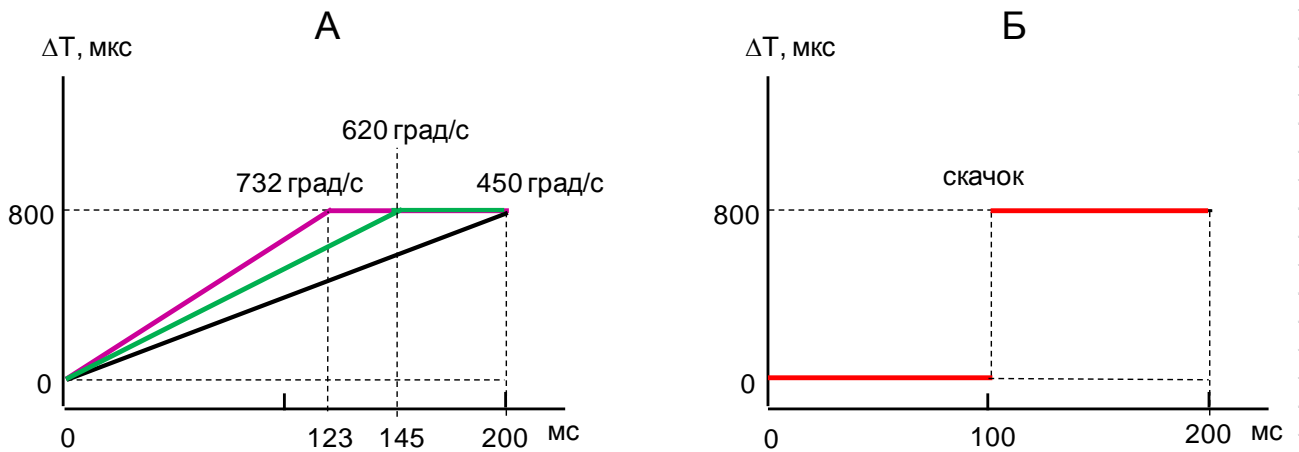


Рис.25. Схематическое представление стимулов, разработанных для определения дифференциальных порогов по скорости. А – три примера стимулов, моделирующих плавное движение звукового образа с разными скоростями. Сплошными линиями показаны динамические изменения ΔT в стимулах. 732 град/с, 620 град/с и 450 град/с - расчетные скорости движения стимулов. В электрофизиологическом эксперименте использовались стимулы со скоростями 620 град/с и 450 град/с; в психофизическом эксперименте тестирование начиналось с максимальной скорости 732 град/с. Б – мгновенное перемещение звукового стимула (скачок).

Во всех остальных стимулах величина ΔT изменялась быстрее и по достижении конечной величины 800 мкс оставалась постоянной на протяжении остальной части сигнала. Время достижения конечной ΔT (время движения) изменялось в пределах 123 - 200 мс. В соответствии с этими значениями расчетные скорости движения стимулов составляли 450-732 град/с. Несмотря на наличие стационарного участка в сигнале, испытуемые воспринимали стимулы как

непрерывно движущиеся, не замечая неподвижного фрагмента сигнала в конце его действия.

Стимул «скачок» характеризовался мгновенным изменением ΔT от 0 до 800 мкс в середине сигнала (через 100 мс после включения) (рис.25 Б) и вызывал у испытуемых ощущение резкого перемещения звукового образа от средней линии головы к левому или правому уху.

Для получения негативности рассогласования звуковые стимулы предъявляли согласно классической oddball-парадигме (Глава 2). Каждая серия состояла из 420 стандартных и по 40 девиантных стимулов двух видов. В качестве стандартного сигнала использовался самый медленный из движущихся стимулов (расчетная скорость 450 град/с), обозначенный как Дв_450. Девиантами служили скачок и плавно движущийся стимул с расчетной скоростью 620 град/с (Дв_620). В стимуле Дв_620 изменения ΔT заканчивались через 145 мс после начала сигнала (рис 25 А). В пределах одной последовательности стандарты и девианты перемещались в одну и ту же сторону от средней линии головы. Каждому испытуемому предъявляли по семь лево- и правосторонних последовательностей сигналов.

Психофизическое тестирование проводилось методом двухальтернативного вынужденного выбора согласно процедуре, описанной в Главе 5 (раздел 5.1.1). В каждой пробе испытуемому предъявляли два движущихся звуковых стимула, один из которых двигался с наименьшей из использованных скоростей (450 град/с), а другой двигался быстрее (либо являлся скачком). Испытуемого просили определить, какой из стимулов в паре движется быстрее, и нажать соответствующую клавишу на клавиатуре. Серия начиналась с предъявления пары стимулов с наибольшей разницей скоростей движения (450 и 732 град/с). После двух правильных ответов испытуемого скорость более быстрого стимула в паре уменьшалась на 6 град/с, после одного неправильного ответа скорость увеличивалась на ту же величину (adaptive staircase method, 1 up

- 2 down procedure). В связи с тем, что задача по различению скоростей оказалась достаточно сложной, для достижения стабильного результата разным испытуемым требовалось от 6 до 30 тренировочных серий. После периода обучения проводили основное тестирование. Дифференциальный порог по скорости вычислялся по трем или более лестницам с 4 точками поворота.

Статистический анализ пиковых амплитуд компонентов N1 и P2 ВП, а также средних амплитуд MMN для отведения Fz проводили методом двухфакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями с уровнем значимости $p < 0.05$. Результаты психофизического тестирования сравнивались при помощи парного t-теста Стьюдента с уровнем значимости $p < 0.05$. Наличие корреляции между электрофизиологическими и психофизическими показателями проверялось при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

6.2.1 Результаты и обсуждение.

На рис.26 приведены усредненные по всей группе испытуемых вызванные потенциалы, полученные в отведении Fz. При сравнении ответов на предъявляемые стимулы (Дв_450, Дв_620 и скачок) наибольшие различия наблюдались между реакциями на стимулы Дв_450 и скачок. Индивидуальные пиковые значения амплитуды компонентов N1 и P2 в реакциях на стандартный (Дв_450) и девиантные стимулы (скачок и Дв_620) сравнивали при помощи двухфакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями (repeated measures ANOVA). Факторами служили Тип стимула (стандарт и два вида девиантов) и Направление перемещения стимула (вправо, влево). Дисперсионный анализ показал высокую значимость только одного главного фактора, а именно – типа стимула ($F(1.47, 14.69) = 16.07, p < 0.001$), и только для амплитуды компонента P2, при отсутствии значимых взаимодействий. Амплитуды компонента N1 во всех экспериментальных условиях были

статистически неотличимы. По результатам попарных сравнений, компонент P2 был максимально выражен в реакции на девиант-скачок (-2.77 ± 0.20 мкВ и -2.81 ± 0.18 мкВ при перемещении влево и вправо, соответственно) и минимально – в реакции на стандартный стимул Дв_450 (-1.92 ± 0.17 мкВ и -1.85 ± 0.19 мкВ при перемещении влево и вправо). Амплитуда компонента P2 в реакции на девиант-скачок была больше, чем в реакции на стандартный стимул ($p < 0.001$) и на плавно движущийся девиант Дв_620 ($p < 0.05$).

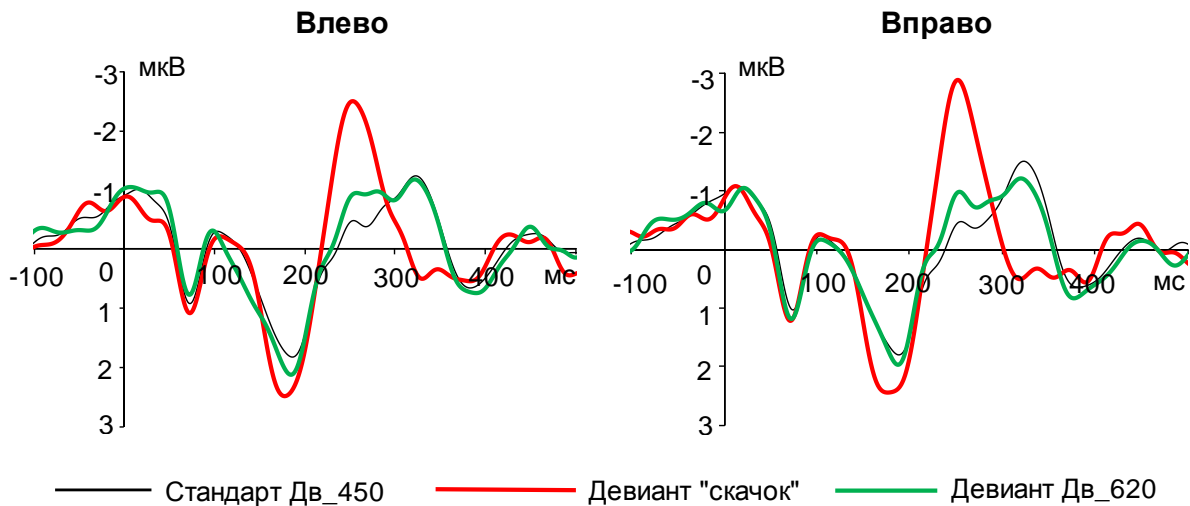


Рис.26. Гранд-усредненные вызванные потенциалы на стандартные и девиантные стимулы.

Усредненные по всей группе разностные потенциалы, полученные в отведении Fz, приведены на рис.27. Односторонний t-тест Стьюдента подтвердил достоверную идентификацию MMN во всех экспериментальных условиях ($p < 0.01$). Компоненты MMN для всех девиантов формировались с латентностью 200 - 300 мс. Для последующего сравнения с психофизическими данными важно отметить, что значимая MMN регистрировалась в условиях изменения скорости движения девианта (Дв_620) относительно стандарта (Дв_450) на 170 град/с, что соответствует относительному приращению скорости на 38%. Амплитуда MMN была значительно большей при предъявлении в качестве девианта скачка, чем плавного движения. Индивидуальные средние

значения амплитуды MMN подвергали двухфакторному дисперсионному анализу (repeated measures ANOVA) с факторами Тип девианта (скачок, движение) и Направление перемещения (вправо, влево). Дисперсионный анализ подтвердил значимое влияние Типа девианта на амплитуду MMN ($F(1, 10) = 25.54, p < 0.001$), при отсутствии влияния фактора Направление и значимых взаимодействий. Последующие попарные сравнения показали, что при перемещении звукового стимула вправо формировалась MMN большей амплитуды, чем при перемещении влево. Различия MMN при перемещении влево и вправо отмечались как при предъявлении скачка, так и плавного движения, однако в обоих случаях не достигали уровня значимости.

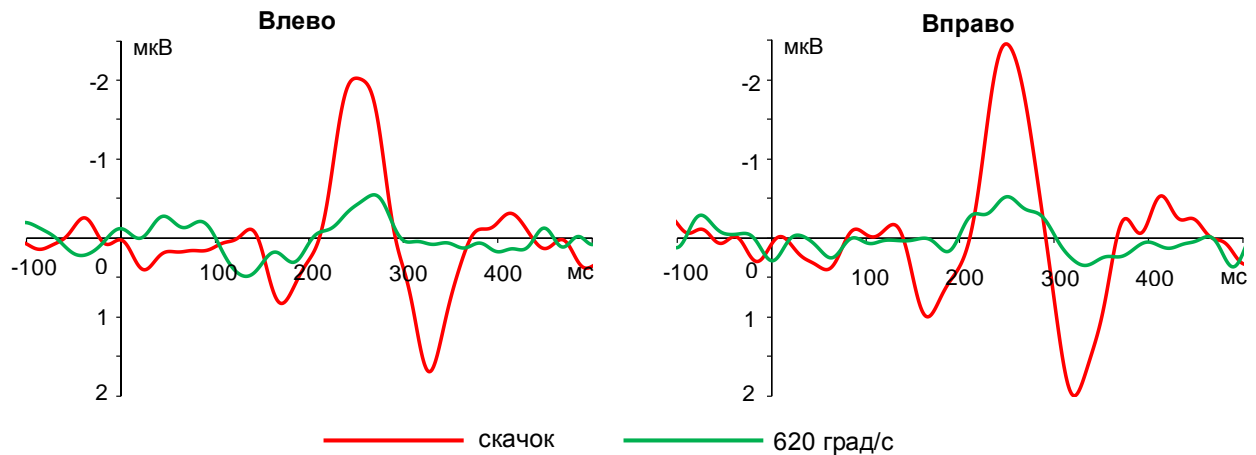


Рис.27. Гранд-усредненные разностные потенциалы.

Индивидуальные и усредненные абсолютные дифференциальные пороги по скорости движения стимула представлены на рис.28. По вертикальной оси отложена разность скоростей движения, при которой стимулы становились субъективно различными. Штрихпунктирной линией показана величина приращения скорости, при которой регистрировалась значимая MMN в электрофизиологическом эксперименте (170 град/с). Для большинства испытуемых задача по различению скорости движения стимулов оказалась достаточно трудной. Даже после предварительного обучения пороги различения скоростей у многих испытуемых оставались достаточно высокими (более 250

Абсолютные дифференциальные пороги по скорости

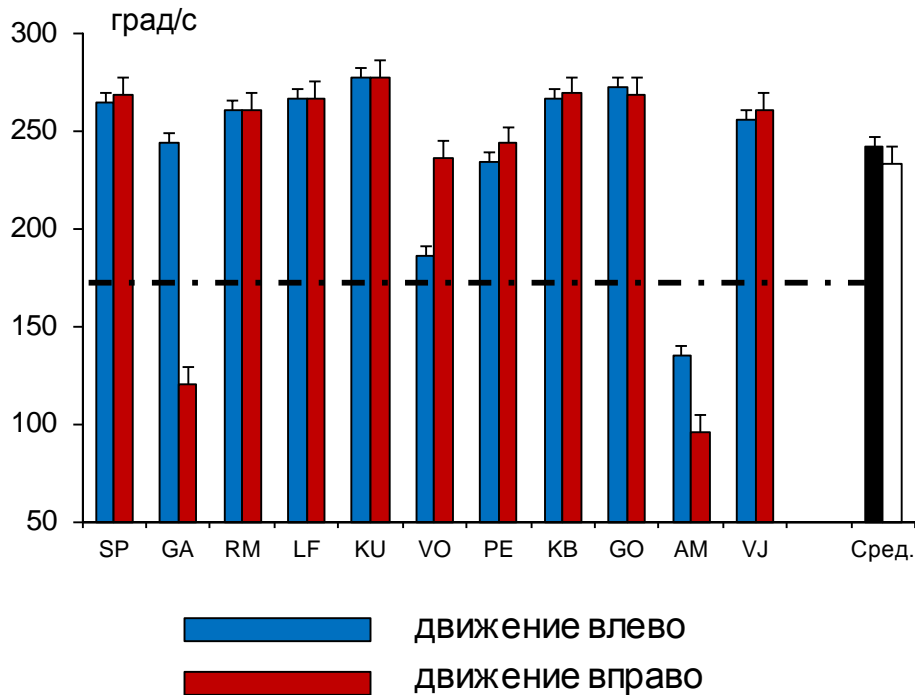


Рис.28. Абсолютные дифференциальные пороги различения скоростей плавного движения. Индивидуальные данные – цветные столбики, усредненные значения порогов – черно-белые столбики справа. По оси ординат – разность скоростей движения стимулов, при которой они становились субъективно различными (град/с). Штрихпунктирной линией показана величина приращения скорости, при которой регистрировалась значимая MMN в электрофизиологическом эксперименте (170 град/с).

град/с). Согласно результатам парного t-теста Стьюдента, направление перемещения звуковых стимулов не оказывало значимого влияния на субъективное различение скоростей ($p > 0.05$). В среднем по группе величина порога составила 242 ± 13 град/с при перемещении стимулов влево и 234 ± 19 град/с при их перемещении вправо. В относительных единицах пороговые величины составляли 54% и 52%, соответственно. Обе величины значительно превысили разность в скоростях движения стимулов, вызывающую достоверную MMN (170 град/с, или 38%). Анализ ранговой корреляции Спирмена для индивидуальных данных показал, что амплитуда MMN не коррелировала с уровнем субъективного различения в психофизическом тестировании ни для каких видов стимулов.

На рис. 29 показаны проценты правильных ответов испытуемых при выполнении задачи по различению скачка и плавно движущегося стимула (Дв_450). Пунктирной линией обозначен 75%-ный уровень различения сигналов, принятый в качестве порогового. Можно видеть, что у большинства испытуемых уровень различения скачка и движения оказался выше порогового, однако в среднем по группе испытуемых различение лишь незначительно превысило этот уровень ($78 \pm 4\%$ при перемещении влево и вправо).

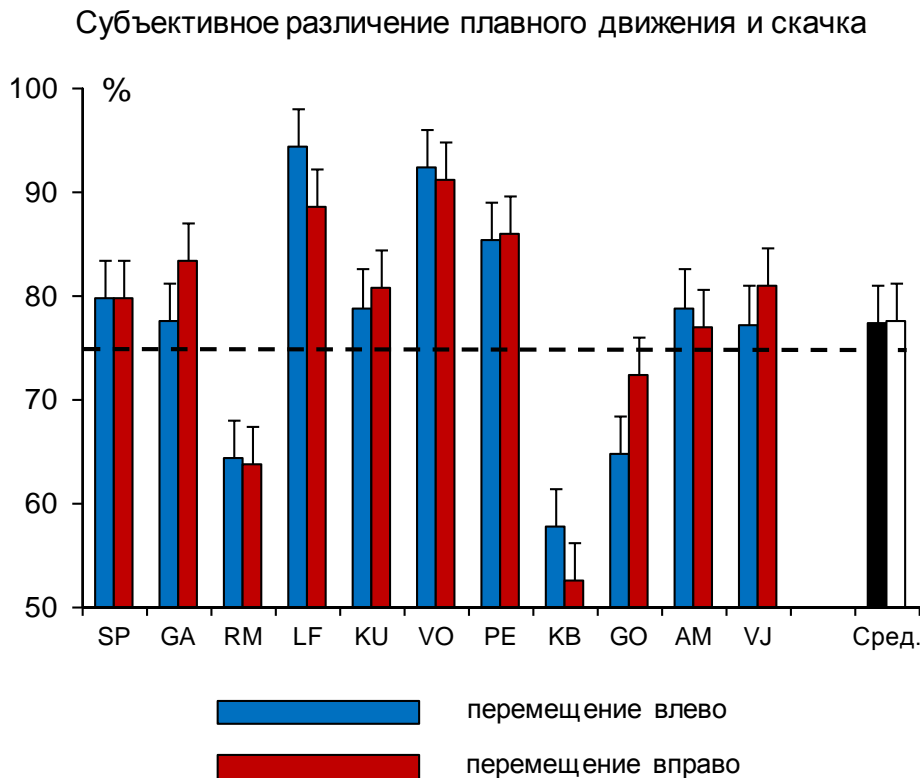


Рис.29. Субъективное различение мгновенного и плавного перемещения звукового образа. Индивидуальные данные – цветные столбики, усредненные значения – черно-белые столбики справа. По оси ординат - проценты правильных ответов при различении скачка и Дв_450. Пунктирной линией обозначен 75%-ный уровень различения сигналов, принятый в качестве порогового.

Обсуждение.

Исследование слуховых ВП показало наличие определенной чувствительности их основных компонентов к скорости движения стимула. Стимулы, представлявшие движущийся стандарт (Дв_450) и два более быстрых девианта (Дв_620 и скачок), вызывали ответы с близкими амплитудами компонента N1 и выраженными различиями амплитуд компонента P2 и последующего негативного колебания с латентностью около 250 мс. Амплитуда P2 и позднего негативного компонента была максимальной в реакциях на стимул «скачок».

Согласно полученным результатам, потенциал MMN возникал как реакция на изменение скорости не только в паре «движение – скачок», но также в паре плавно движущихся стимулов (450 град/с и 620 град/с). Среди всех использованных движущихся сигналов стимул «скачок» отличается наибольшей эффективностью различения. Вследствие инерционных свойств слуховой системы, мгновенное перемещение стимула субъективно воспринимается как быстрое движение. С этой точки зрения стимулы «скачок» и «движение» могут быть отнесены к одной категории движущихся стимулов, различающихся по скорости перемещения. Это подтверждается проведенным ранее психофизическим исследованием распознавания сигналов в категориях «движение» и «скачок» (Шестопалова и др., 2014; Shestopalova et al., 2012).

При сопоставлении электрофизиологических и психофизических данных следует прежде всего отметить наличие достоверной MMN при разнице скоростей движения стандарта и девианта 170 град/с (или 38%). По сравнению с этой величиной дифференциальные пороги по скорости у большинства испытуемых и в среднем по группе оказались гораздо выше и составили 242 ± 13 град/с при перемещении стимулов влево и 234 ± 19 град/с при перемещении вправо (или 54% и 52%, соответственно). Полученные значения дифференциальных порогов оказались значительно выше величин, известных из

литературы. Расхождение с литературными данными может объясняться несколькими причинами. В проведенных ранее исследованиях дифференциальные пороги по скорости определялись в основном для достаточно длительных сигналов (более 600 мс) и для скоростей движения не выше 150 град/с. В этих условиях величины порогов не превышали 30 град/с (Альтман, 2011; Agaeva, 2004).

Высокие пороги различения скорости могли быть также обусловлены малой длительностью сигналов (200 мс), использованных в настоящей работе. Выбор длительности сигналов ограничивался временными рамками, связанными с конечным временем формирования слуховых ВП. Известно, что различение движущихся стимулов ухудшается с уменьшением длительности сигнала, поскольку для формирования ощущения движения источника звука требуется определенное время (порядка 150-300 мс) (Альтман, 2011; Grantham, 1986). Высокие значения дифференциальных порогов по скорости, полученные в нашей работе, служат также подтверждением выводов Carlile, Best (2002) о важной роли дополнительных признаков, которыми могут воспользоваться слушатели при сравнении движущихся звуковых стимулов. В использованных нами стимулах время действия и длина траектории движения оставались постоянными, что ограничивало испытуемых в возможности опираться в своих оценках на эти признаки, и вынуждало их вырабатывать субъективные критерии, связанные непосредственно со скоростью движения.

6.2.2 Заключение.

Значимая MMN зарегистрирована при относительном приращении скорости движения стимулов 38%, а относительные дифференциальные пороги по скорости, измеренные методом лестниц, составили более 50%. Сравнение электрофизиологических и психофизических данных позволяет заключить, что

амплитуда MMN является более чувствительным показателем различения стимулов по скорости их движения по сравнению с осознанным различением.

6.3 Общее заключение.

Генерация MMN и процессы осознанного различения движущихся девиантов демонстрируют существенное расхождение. Величина MMN не коррелирует с процентом правильных ответов в психофизическом тестировании. Потенциал MMN более чувствителен к скорости азимутального движения, чем субъективное различение.

Глава 7. MMN ПРИ СМЕНЕ КОНТЕКСТА.

В предыдущих экспериментах (Главы 4-6) наблюдалось отсутствие значимой корреляции между объективными и субъективными показателями различения. Это могло быть связано с разными уровнями обработки сенсорной информации в мозге при формировании MMN и при осознанном различении стимулов, но могло быть также обусловлено и методическими причинами. На предыдущих этапах исследования (Главы 4-6) измерения психофизических порогов и регистрация MMN проводились в неодинаковых условиях звуковой стимуляции. При измерении психофизических порогов использовались обычные процедуры интервального наблюдения на основе двухальтернативного вынужденного выбора, тогда как при регистрации MMN предъявлялся последовательный ряд стимулов. Очевидно, что для корректного сравнения психофизических и электрофизиологических данных условия звуковой стимуляции должны совпадать. Это требование выполнено на следующих этапах исследования, где электрофизиологическая и психофизическая части эксперимента проведены в одних и тех же условиях классической oddball-парадигмы. Представленные эксперименты были направлены на исследование влияния контекста стимульной последовательности на величину MMN и на уровень осознанного обнаружения различий в динамических звуковых сигналах. Смена контекста создавалась путем перестановки местами стандартных и девиантных стимулов, так что физические различия между сигналами оставались неизменными, а их функциональные отношения менялись на противоположные.

На первом этапе использовались пространственные сигналы, аналогичные описанным в Главе 5, а на втором этапе впервые задействованы амплитудно-модулированные звуковые стимулы, имеющие такую же временную структуру, как пространственные сигналы первого этапа. Поскольку контекстно-зависимое различение предположительно связано с выделением из слухового потока

стимулов, представляющих для человека наибольшую значимость, контекстные эффекты могут различаться для сигналов разного класса. Задачей текущего исследования было сравнение влияния перестановок стандартов и девиантов на предсознательное и осознанное различение пространственных и амплитудно-модулированных стимулов.

7.1 Влияние акустического контекста на различение азимутального движения звуковых сигналов.

Испытуемые. В экспериментах приняли участие 13 праворуких испытуемых (2 мужчин, 11 женщин) с нормальным слухом в возрасте от 20 до 43 лет. Исследование проведено в двух экспериментальных условиях: пассивное прослушивание (без привлечения внимания к звуковым стимулам) и активное прослушивание (с привлечением внимания). В условиях пассивного прослушивания проводилась регистрация ЭЭГ на группе из 8 испытуемых (женщины). Субъективное различение стимулов исследовалось путем психофизического тестирования, при котором испытуемые фиксировали обнаружение девиантов в ряду стандартных стимулов посредством нажатия кнопки на специальной клавиатуре. В тестировании принимали участие 9 человек (2 мужчин, 7 женщин), четверо из которых прошли также полный цикл электрофизиологического эксперимента.

Стимулы. Использовались три вида пространственных стимулов, различавшиеся только временным паттерном изменения междушумной задержки: «неподвижный», «медленный» и «скачок»:

- «неподвижные» стимулы моделировали звуковой образ, расположенный по средней линии головы. Междушумная задержка ΔT в этих стимулах была равна 0 мкс.

- «медленные» стимулы моделировали плавное движение звукового образа влево или вправо от средней линии головы за счет линейного нарастания междушной задержки ΔT от 0 до 200 мкс.

- стимул «скачок» моделировал мгновенное перемещение звукового образа влево или вправо от средней линии за счет скачкообразного изменения ΔT от 0 до 200 мкс. Изменение задержки происходило в середине сигнала, через 100 мс после его включения. Слуховая система в силу инерционных свойств обрабатывает мгновенные изменения в положении звукового источника путем их сглаживания с некоторой постоянной времени (Saberі, Hafter, 1997), поэтому скачкообразное изменение ΔT субъективно ощущается как быстрое движение стимула. В рамках данного эксперимента скачок представлял более высокую скорость перемещения, по сравнению с медленным стимулом.

Психофизическая процедура. Принципиально новый методический прием, по сравнению с психофизическими процедурами, описанными в Главах 4-6, заключается в том, что звуковые стимулы предъявляли испытуемым по схеме традиционной oddball-парадигмы. Эксперимент включал шесть видов серий, в каждой из которых один из 3 типов стимулов (неподвижный, медленный или скачок) использовался в качестве стандартного, а один из двух других – в качестве девиантного. На рис.30 схематически показаны шесть конфигураций предъявления стандартов и девиантов. В каждой из комбинаций неподвижного, медленного и скачка они обозначены заглавными буквами, когда используются в роли девиантов (Н, М, СК), а строчными – в роли стандартов (н, м, ск).

В сериях с неподвижным стандартом направление перемещения девиантных стимулов (влево или вправо от средней линии головы) устанавливалось в квазислучайном порядке. В сериях с движущимся стандартом девианты перемещались в том же направлении, что и стандартный стимул, и

Предъявление стимулов при психофизическом тестировании

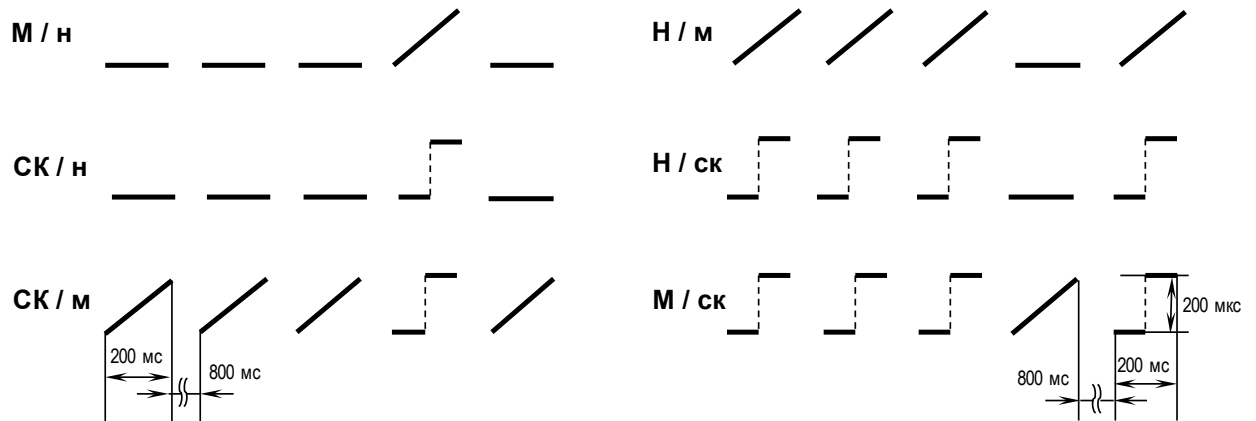


Рис.30. Конфигурации предъявления стимулов при психофизическом тестировании и соответствующие им обозначения стандартов и девиантов. По горизонтали - временная структура стимуляции: длительность каждого стимула 200 мс, пауза между концом одного стимула и началом следующего 800 мс. По вертикали - изменения межшумной задержки в сигналах от 0 до 200 мкс: неподвижный стимул (н), медленный стимул (м), и скачок (ск). Заглавными буквами обозначены девианты, строчными - стандарты. На рисунке показаны только положительные изменения задержки, соответствующие перемещению стимула вправо; в эксперименте использованы также стимулы, движущиеся влево.

различие между ними состояло только в скорости перемещения. Количество левосторонних и правосторонних серий было сбалансировано. Все серии состояли из 210 стандартных и 40 девиантных стимулов, так что вероятность предъявления составляла 84% для стандартных стимулов и 16% для девиантного. Межстимульный интервал от начала сигнала до начала следующего составлял 1 с, длительность одной серии - около 4 мин.

Психофизическое тестирование проводилось методом «да-нет». Испытуемый должен был нажимать клавишу на специальной клавиатуре при распознавании девиантных стимулов в контексте стандартов. Уровень распознавания характеризовали с помощью двух базовых величин – процента правильного обнаружения сигнала (ПО) и процента ложных тревог (ЛТ). Дополнительным показателем уровня различения служило время реакции (ВР), измеряемое как временной интервал от начала предъявления стимула до нажатия на клавишу.

Анализ данных тестирования. Статистические сравнения проводились по индивидуальным данным, полученным в результате усреднения величин, зарегистрированных в левосторонних и правосторонних сериях. ПО сигнала, ЛТ и ВР подвергали двухфакторному дисперсионному анализу с повторными измерениями. По фактору Более быстрый стимул (девиант, стандарт) исследовалось влияние соотношения скоростей в каждой из трех пар девиант-стандарт, а по фактору Конфигурация (Скачок-Неподвижный (СК – Н), Медленный–Неподвижный (М - Н), Скачок–Медленный (СК – М)) - влияние трех разных комбинаций стандартов и девиантов. При этом в одну выборку объединялись две противоположные конфигурации стимулов, соответствующие смене контекста. Например, в выборку СК-Н были включены конфигурации СК/н (где девиант был более быстрым стимулом) и Н/ск (где более быстрым стимулом был стандарт).

Процедура получения ММН. Электрофизиологическая часть исследования проведена с использованием тех же сигналов, что и психофизическое тестирование. Эксперимент проводился в режиме oddball-парадигмы и включал три вида серий, в каждой из которых один из 3 типов стимулов (неподвижный, медленный или скачок) использовался в качестве стандартного, а два других – в качестве девиантных. Все серии состояли из 420 стандартных и 80 девиантных стимулов, предъявляемых в квазислучайном порядке с межстимульным интервалом 1 с, так что длительность одной серии составляла около 8 мин. В сериях с неподвижным стандартом 40 медленных девиантов и 40 скачков перемещались в одну и ту же сторону (либо влево, либо вправо). В сериях, где стандартом являлся медленный стимул, девиантными стимулами служили 40 скачков с тем же направлением перемещения, что и стандарт, и 40 неподвижных стимулов. В сериях со стандартом-скачком девиантами служили 40 медленных стимулов, движущихся в том же направлении, и 40 неподвижных. Таким образом, вероятности предъявления составляли 84% для стандартных стимулов и 8% для каждого типа девиантов, так что условия различения были такими же,

как в психофизической части исследования. Для каждого испытуемого было записано по шесть-семь серий каждого вида. Количество левосторонних и правосторонних серий было сбалансировано.

нализ данных ЭЭГ. Зарегистрированные вызванные потенциалы на стандартные и девиантные стимулы использовались для получения потенциала MMN, вычисляемого как разность ответов на один и тот же стимул, служащий девиантом в одной серии и стандартом в другой. При дальнейшем анализе MMN использовались те обозначения конфигураций стимулов, в которых регистрировались ВП. ВП на неподвижный стандарт (н) вычитали из ВП на неподвижный девиант (Н) в серии с медленным стандартом или стандартом-скачком (конфигурации Н/м или Н/ск, соответственно). ВП на медленный стандарт (м) вычитали из ВП на медленный девиант (М) в серии с неподвижным стандартом или стандартом-скачком (М/н или М/ск, соответственно). ВП на стандарт-скачок (ск) вычитали из ВП на быстрый девиант (СК) в серии с медленным или неподвижным стандартом (СК/м или СК/н, соответственно).

Таким способом были вычислены шесть разностных потенциалов для каждого испытуемого. Затем они были усреднены по всей выборке для получения гранд-усредненного потенциала MMN. Статистический анализ данных проводили для отведения Fz, где негативность рассогласования выражена максимально. При анализе MMN разностные потенциалы, полученные для лево- и правосторонних перемещений динамических стимулов, усреднялись для каждого испытуемого в отдельности. Затем вычислялись средние значения MMN во временном окне ± 25 мс по обе стороны от пика гранд-усредненной кривой. Они объединялись в выборку для двухфакторного дисперсионного анализа с повторными измерениями, проведенного с теми же факторами, которые были установлены для анализа результатов психофизического тестирования: Конфигурация (Скачок-Неподвижный (СК – Н), Медленный–

Неподвижный (М - Н), Скачок – Медленный (СК – М)) и Более быстрый стимул (девиант, стандарт).

7.1.1 Результаты и обсуждение.

Психофизические показатели. Результаты психофизического тестирования приведены на рис.31. Распознавание девиантных стимулов в конфигурациях СК–Н и М – Н было выше 75%-ного уровня, а в конфигурации СК – М не достигало 50%.

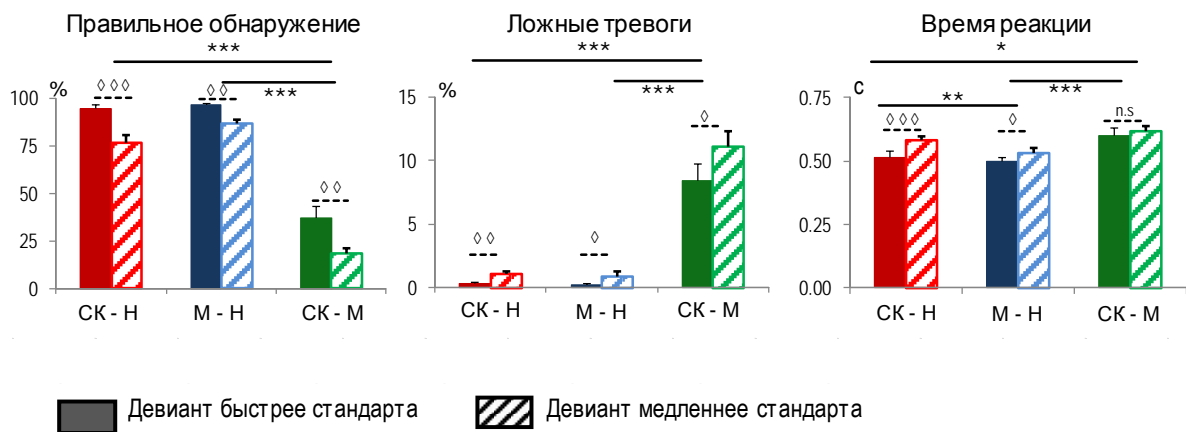


Рис.31. Показатели субъективного различения девиантных стимулов. Расположенные попарно сплошные и штрихованные столбики представляют противоположные конфигурации стимулов, соответствующие смене контекста. СК – Н - конфигурации СК\н и Н/ск, М – Н - конфигурации М/н и Н/м, СК – М - конфигурации СК/м и М/ск, согласно обозначениям, принятым на рис.30. Горизонтальные линии со звездочками или ромбиками показывают уровни статистической значимости различий: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, n.s. – статистически недостоверно ($p > 0.05$).

При этом зависимость процента правильного обнаружения (ПО) девианта от соотношения скоростей в паре девиант-стандарт была одинакова во всех конфигурациях: различение девиантных стимулов было более успешным, когда они перемещались быстрее стандартов.

Двухфакторный дисперсионный анализ показал высокую значимость главных эффектов факторов Конфигурация и Более быстрый стимул для ПО

($F(1.48, 11.80) = 274.67$, $F(1, 8) = 82.29$, $p < 0.001$), ЛТ ($F(1.01, 8.11) = 55.75$, $p < 0.001$ и $F(1, 8) = 16.46$, $p < 0.01$) и ВР ($F(1.19, 9.55) = 21.88$, $p < 0.001$ и $F(1, 8) = 19.26$, $p < 0.01$). Межфакторное взаимодействие было значимым только для ЛТ ($F(1.12, 8.93) = 7.11$, $p < 0.05$), и в попарных сравнениях оно не проявилось. Важно отметить, что ни ПО, ни ЛТ статистически не различались в конфигурациях СК – Н и М – Н, а высокая значимость фактора Конфигурация была обусловлена тем, что ПО был ниже, а ЛТ выше в паре СК - М, чем в парах СК – Н и М – Н ($p < 0.001$ в попарных сравнениях; показано на рис.31 звездочками). Соотношение скоростей в парах девиант-стандарт (фактор Более быстрый стимул) оказывало сходное влияние на все психометрические показатели. В конфигурациях с более быстрым девиантом ПО был выше, а ЛТ и ВР ниже, чем в противоположных конфигурациях (уровень значимости различий показан на рис.31 ромбиками).

Вызванные потенциалы. На рис.32 приведены усредненные вызванные потенциалы, полученные в отведении Fz при предъявлении стандартных и девиантных стимулов. ВП на стандарты (слева) различались не только величиной комплекса N1P2, но и амплитудой негативного компонента с латентностью около 250 мс.

Дисперсионный анализ с повторными измерениями по фактору Стандарт (н, м, ск) ($F(1.69, 11.81) = 5.26$, $p < 0.05$) с последующими попарными сравнениями подтвердил, что амплитуда комплекса N1P2 максимальна в ответе на медленный стимул (м). Средние амплитуды ВП, измеренные по индивидуальным данным во временном интервале 225-275 мс, были также подвергнуты дисперсионному анализу с повторными измерениями по фактору Стандарт (н, м, ск). Обнаружена высокая значимость главного эффекта ($F(8.24, 1.18) = 10.07$, $p < 0.05$). Согласно попарным сравнениям, мгновенное перемещение стандартных стимулов (ск) вызывало поздний негативный компонент большей амплитуды, чем медленный и неподвижный стандарты (м, н) ($p < 0.05$). ВП на девиантные стимулы (рис.32, справа) также

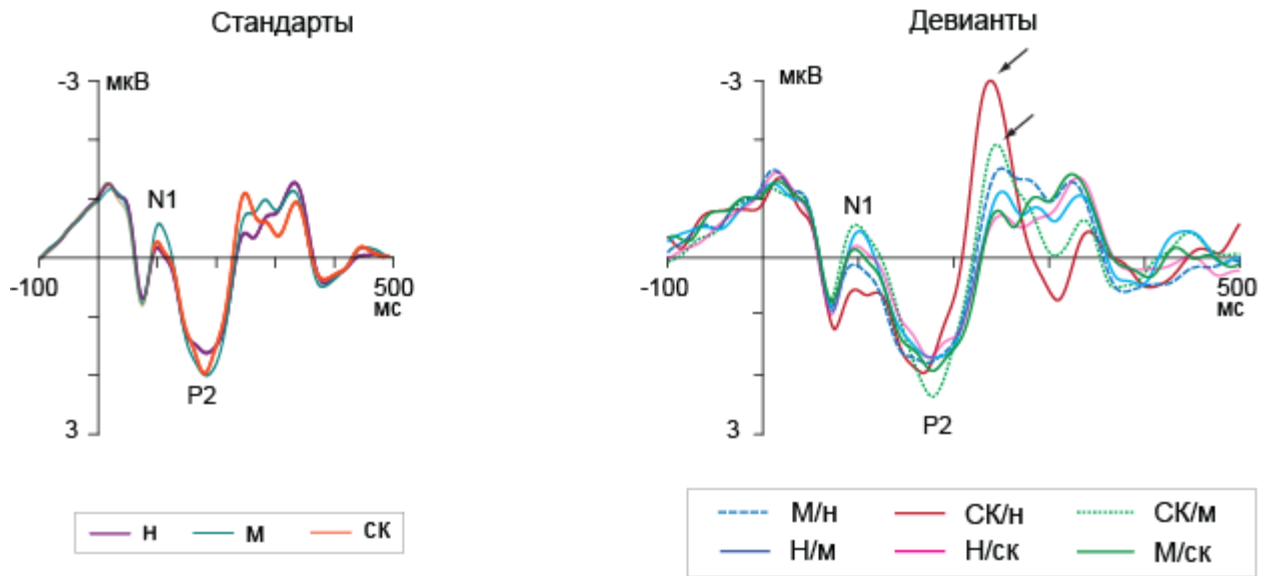


Рис.32. Гранд-усредненные вызванные потенциалы (ВП) на стандартные и девиантные стимулы. Слева: ВП на неподвижный, медленный стимул и скачок в роли стандартов (н, м и ск, соответственно). Справа: ВП на Скачок, Медленный и Неподвижный девианты в контексте неподвижных, скачков и медленных стандартов. Стрелками показана максимальная амплитуда негативного компонента, наблюдаемая в реакции на скачок (СК) в контексте неподвижных или медленных стандартов (н или м).

характеризуются выраженной негативностью в интервале 200-300 мс. Амплитуда негативного компонента была максимальна в реакции на мгновенное перемещение (быстрые девианты, СК) в контексте неподвижных или медленных стандартов (н или м). Статистический анализ поздней негативности в составе ВП на девиантные стимулы проведен после вычисления MMN (см. ниже). Высокая значимость различий ВП на стандартные стимулы с разными динамическими характеристиками подтверждает необходимость вычисления MMN «одностимульным» методом (same-stimulus method) (напр., Jacobsen and Schröger, 2001, 2003), т.е. как разности ответов на один и тот же сигнал, служащий девиантом в одной серии и стандартом в другой.

Негативность рассогласования. Достоверность отличия амплитуд полученных MMN от нуля проверялась при помощи одностороннего t-теста Стьюдента. Разностные потенциалы для всех использованных сочетаний стимулов (отведение Fz) представлены на рис.33, результаты t-теста приведены в

табл.4. Топограммы средних амплитуд MMN демонстрировали типичное фронтально-центральное распределение потенциала. Индивидуальные средние значения MMN, по которым проводился статистический анализ, усреднены по всей выборке и приведены на рис.34.

Конфигурация	Девиянт	Стандарт	Временное окно (мс)	t ₇
СК - н	Скачок	неподвижный	206 - 256	7.01***
Н - ск	Неподвижный	скачок	230 – 280	1.21
М - н	Медленный	неподвижный	224 – 274	1.84*
Н - м	Неподвижный	медленный	228 – 278	2.75*
СК - м	Скачок	медленный	218 – 268	3.38**
М - ск	Медленный	скачок	290 -340	1.72

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Таблица 4. Величина одностороннего t-критерия (7 степеней свободы, $t_{\text{крит}} = 1.90$), подтверждающего отличие от нуля средних значений негативности рассогласования (отведение Fz) в соответствующем временном интервале.

Наиболее значительное изменение величины MMN при перестановке местами стандартного и девиантного стимулов наблюдалась в сочетании скачка и неподвижного стимула. Это подтверждается результатами двухфакторного дисперсионного анализа, который показал высокую значимость главных эффектов факторов Конфигурация и Более быстрый стимул ($F(1.78, 12.48) = 8.78, p < 0.01$ и $F(1, 7) = 7.11, p < 0.05$) при их значимом взаимодействии ($F(1.90, 13.30) = 5.31, p < 0.05$). Согласно результатам попарных сравнений, соотношение скоростей в паре девиант-стандарт оказывало значимый эффект только в сочетании СК–Н: амплитуда MMN была выше при распознавании скачков в

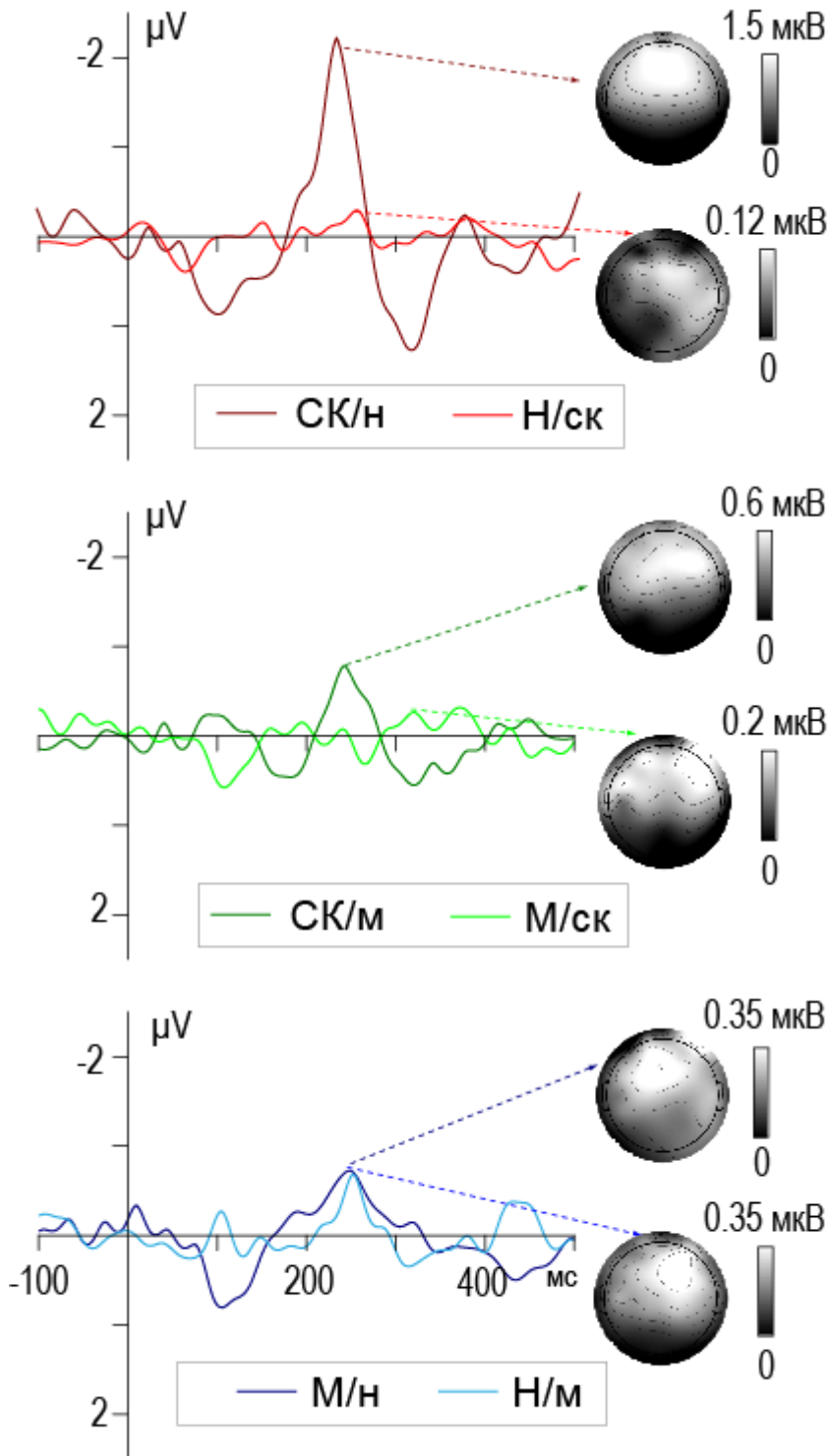


Рис.33. Гранд-усредненные разностные потенциалы, полученные в противоположных конфигурациях стандартных и девиантных стимулов. Справа – топограммы средних амплитуд MMN, вычисленных в 50-мс временном окне с центром на пике MMN. Стрелками показаны пики потенциала, для которых построены топограммы. Примечание: в конфигурациях Н/ск и М/ск компонент MMN достоверно не идентифицирован.

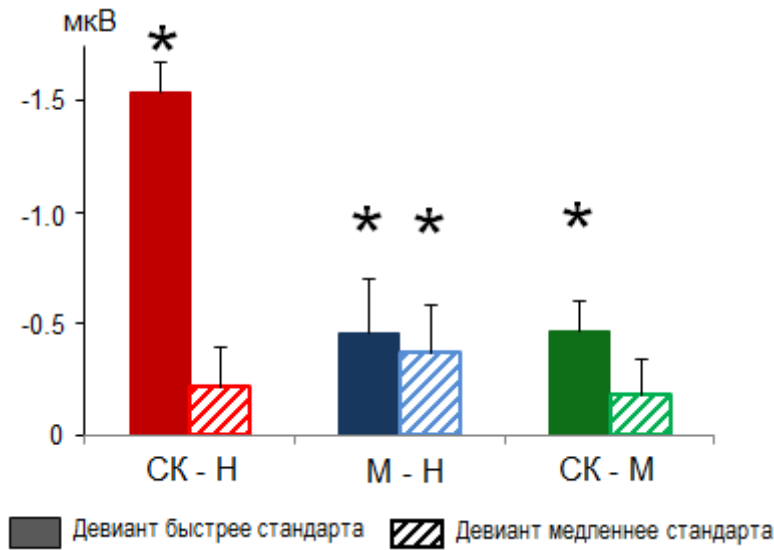


Рис.34. Амплитуды негативности рассогласования в парах противоположных конфигураций стандартных и девиантных стимулов. Расположенные попарно сплошные и штрихованные столбики представляют противоположные конфигурации стимулов, соответствующие смене контекста. Цветовая кодировка – как на рис. 31. СК– Н - конфигурации СК\н и Н/ск, М – Н - конфигурации М\н и Н/м, СК – М - конфигурации СК\м и М/ск.

контексте неподвижных стандартов ($p < 0.01$). В двух других конфигурациях стимулов (М–Н и СК–М) смена ролей стандарта и девианта не приводила к значимому изменению амплитуды MMN. Однако, при распознавании медленных девиантов в контексте скачков (М/ск) компонент MMN было невозможно достоверно идентифицировать (табл.4).

Взаимодействие факторов Конфигурация и Более быстрый стимул выразалось также в следующем: амплитуда MMN достоверно различалась только между теми конфигурациями, в которых девиант двигался быстрее стандарта (рис. 34, сплошные столбики: $p < 0.05$ для конфигураций СК\н и М\н и $p < 0.01$ для конфигураций СК\н и СК\м). В противоположных контекстах (рис.34, штрихованные столбики) амплитуда MMN не различалась ($p > 0.05$).

Обсуждение.

Согласно полученным результатам, как осознанное, так и предсознательное различие девиантных стимулов в контексте повторяющихся стандартов происходит эффективнее, если девиантные стимулы перемещаются быстрее стандартных. Влияние смены контекста можно интерпретировать как проявление в пространственном слухе так называемого «эффекта направления девиации» (effect of the direction of deviance), неоднократно описанного ранее в литературе по негативности рассогласования (Grimm et al., 2011; Ruhnau et al., 2012; Colin et al., 2009; Okazaki et al., 2006; Takegata et al., 2008; Peter et al., 2010). Под направлением девиации подразумевают нарастающие у девианта по отношению к стандарту (инкрементные) или убывающие от стандарта к девианту (декрементные) изменения параметра звукового сигнала в oddball-парадигме. Большинство авторов, исследовавших эффект направления девиации при регистрации MMN в ответ на изменение частоты или длительности сигналов, приходят к заключению, что инкрементное изменение параметра вызывает MMN большей амплитуды, чем декрементное. Этот вывод согласуется с имеющимися в литературе психофизическими данными, свидетельствующими о том, что обнаружение частотных различий между сигналами зависит от того, выше или ниже частота тестового тона по сравнению с частотой эталонного (Karanasiou et al., 2011).

Применительно к пространственному слуху вопрос о направлении параметрической девиации как фактора различения пространственного положения источников звука изучен в меньшей степени. Установлено, что ВП имеют большую амплитуду при удалении стимула от средней линии головы (при увеличении азимута) по сравнению с ответом на смещение стимула по направлению к средней линии (при уменьшении азимута) (Magezi, Krumbholz, 2010). Различия в амплитуде MMN при распознавании быстро движущихся девиантов в контексте более медленных стандартов по сравнению с

противоположным соотношением скоростей описаны в одной из наших работ (Шестопалова и др., 2013). Рассматривая полученные нами данные с точки зрения направления девиации, можно прийти к заключению, что инкрементные изменения скорости движения стимула, т.е. конфигурации с более быстрым девиантом в контексте медленного или неподвижного стандарта (СК/н, М/н и СК/м) распознавались эффективнее, чем декрементные (Н/ск, Н/м и М/ск), причем эта закономерность в целом верна как для психофизических показателей различения, так и для амплитуды MMN.

В то же время следует отметить, что в условиях активного различения эффект направления девиации действовал на психофизические показатели практически одинаково во всех трех сочетаниях девиант-стандарт, что подтверждается отсутствием статистических взаимодействий. При пассивном прослушивании результат оказался иным: направление девиации оказывало самый выраженный эффект на амплитуду MMN в конфигурациях СК/н – Н/ск, т.е. в сочетании неподвижного стимула с самым быстрым (скачком). В сочетании скачка с медленным стимулом (СК/м – М/ск) эффект направления девиации состоял в подавлении потенциала MMN до статистически незначимого уровня в конфигурации М/ск, в которой девиант был медленнее стандарта. В сочетании медленного стимула с неподвижным (М/н – Н/м) амплитуды инкрементной и декрементной MMN практически совпадали. По всей вероятности, в этом случае величина девиации была слишком мала, чтобы ее направление дало значимый эффект. Как было показано в Главе 6 (раздел 6.2), даже при разнице скоростей стандарта и девианта 170 град/с формируется крайне низкоамплитудная MMN (менее 1 мкВ), тогда как в настоящем исследовании величина девиации была еще меньше (113 град/с) (Шестопалова и др., 2015).

Интересная особенность субъективного различения состоит в том, что в сочетаниях неподвижного стимула с медленным или со скачком (М-Н и СК-Н)

практически совпадала не только разница между инкрементными и декрементными показателями, но и абсолютные значения уровней различения (рис.31). При этом ПО при различении быстрого и медленного стимулов между собой был значительно ниже 50%. Этот результат указывает на возможность отнесения скачка и медленного стимулов к одной перцептивной категории (движущиеся сигналы), а неподвижного стимула – к другой. Иными словами, психофизические показатели различения проявляют невысокую чувствительность к скорости движения стимулов, относящихся к одной категории. Что же касается объективного показателя (амплитуды MMN), то его чувствительность к скорости девиантных стимулов оказалась выше. Это следует, во-первых, из формирования значимой MMN в сочетании девианта-скачка и медленного стандарта, и во-вторых, из существенно разной выраженности эффекта направления девиации в сочетаниях неподвижного стимула с медленным или скачком (М-Н или СК-Н). Аналогичные выводы относительно разной чувствительности MMN и психофизических характеристик к скорости движения стимулов были сделаны в исследовании дифференциальных порогов по скорости (раздел 6.2) (Шестопалова и др., 2015).

В основе эффекта направления девиации, обнаруженного в настоящей работе для движущихся звуковых стимулов, может лежать явление адаптации, точнее, эффект последействия движения (*motion aftereffect*). Этот феномен предполагает снижение чувствительности бинауральной слуховой системы к движению тестового стимула, предъявляемого после движущегося адаптера (Grantham, 1992; Magezi et al., 2013). Величина эффекта последействия нарастает с увеличением скорости адаптера (Grantham, Wightman, 1979; Dong et al., 2000). Применительно к настоящему исследованию, можно рассматривать повторяющийся стандартный стимул в качестве движущегося адаптера. В тех конфигурациях, где стандартом служил скачок (декрементные конфигурации Н/ск и М/ск), скорость адаптера была наибольшей, и снижение чувствительности к движению девиантов было максимальным. Вследствие этого формирование

потенциала декрементной MMN было статистически недостоверным, а ПО был либо крайне низок (конфигурация М/ск – менее 50%), либо находился вблизи 75%-ного порога (конфигурация Н/ск – 77%). Можно предположить, что при предъявлении быстро движущихся стандартов имеет место селективная адаптация нейрональных популяций, имеющих широкие пространственные рецептивные поля с настройкой на разные величины междушумной задержки (в т. ч. 0), наряду с нейронами, чувствительными к движению (напр., Magezi et al., 2013; Malone et al., 2002). Селективная адаптация может приводить к снижению активности групп нейронов, настроенных на нулевую задержку и обеспечивающих реакцию на неподвижный центральный девиант. Напротив, при перестановке стимулов местами и предъявлении неподвижного адаптера и быстро движущегося девианта, снижение чувствительности не имеет места, поэтому в инкрементной конфигурации СК/н формируется высокоамплитудная инкрементная MMN и регистрируется высокий ПО девианта при осознанном различении.

Аналогично, при предъявлении медленных девиантов в контексте скачков реакция на оба сигнала обеспечивается нейрональными популяциями со сходными настроечными диапазонами, но более быстрый стандарт приводит к более выраженной адаптации. Поэтому декрементная MMN на медленные девианты (декрементная конфигурация М/ск) оказывается сниженной по сравнению с инкрементной MMN (СК/м), и психофизические показатели демонстрируют такое же соотношение.

Опираясь на явление адаптации, можно также объяснить, почему инкрементная и декрементная MMN в конфигурациях М/н и Н/м почти совпадали по амплитуде, и различия в уровне обнаружения девианта в этих конфигурациях также были наименьшими. Медленный стимул в роли стандарта является более слабым адаптером, чем скачок, но более сильным адаптером по сравнению с неподвижным стандартом. Поэтому нейрональная адаптация в этом

случае не приводит к столь выраженному эффекту направления девиации, как в сочетании неподвижного стимула с быстрым.

7.1.2 Заключение.

Смена акустического контекста влияла как на осознанное, так и на предсознательное различие движущихся звуковых стимулов. Эффект воздействия преимущественно зависел от направления девиации. Как вероятность субъективного обнаружения девианта, так и амплитуда MMN были больше в тех конфигурациях, в которых девиант перемещался быстрее стандарта. Хотя физические различия между стандартом и девиантом при смене контекста с инкрементного на декрементный оставались неизменными, перцептивные различия были больше при инкрементных комбинациях стимулов. Амплитуда MMN демонстрировала большую чувствительность к скорости движения, чем уровень субъективного обнаружения девианта и уровень ложных тревог. Этим определялись различия контекстных эффектов в активных и пассивных условиях. Результаты психофизического эксперимента указывали на категориальное восприятие движущихся стимулов: скачок и медленное движение могли быть отнесены к одной перцептивной категории (движущиеся сигналы), а неподвижный стимул – к другой.

7.2 Влияние акустического контекста на различение амплитудно-модулированных сигналов.

Эффект направления девиации, обнаруженный в предыдущем эксперименте (раздел 7.1) для движущихся стимулов, проявлялся при смене комбинации стандарт-девиант на противоположную. Следовательно, влияние смены контекста и влияние направления девиации невозможно было разделить. Такая возможность появляется при использовании звуковых сигналов с ростом и

спадом интенсивности. Перестановка ролей стандарта и девианта в этом случае позволит получить одно и то же направление девиации, как при росте, так и при спаде уровня сигнала. Например, комбинация нарастающих девиантов с постоянными стандартами или комбинация постоянных девиантов в контексте затухающих стандартов соответствуют инкрементной девиации, поскольку по ходу звучания девианта его уровень становится выше уровня стандарта. Таким образом, описанный выше прием перестановки в паре стандарт-девиант, будучи применен к сигналам с динамическими изменениями интенсивности, позволит исследовать по отдельности эффект направления девиации и эффект смены контекста.

Задача следующего этапа состояла в выяснении вопроса о том, проявляется ли в автоматическом распознавании стимулов, измеряемом по критерию MMN, перцептивное преимущество сигналов с ростом интенсивности, установленное в поведенческих экспериментах (Neuhoff, 1998; Ghazanfar et al., 2002; Hall, Moore, 2003). Как и на первом этапе (раздел 7.1), oddball-стимуляция применялась как при получении MMN, так и при психофизическом тестировании различения стимулов. Скорость изменения уровня сигналов (амплитудная модуляция) следовала точно такому же временному закону, как и локализационные параметры стимулов, описанных в разделе 7.1. Мы предполагали, что скачкообразное изменение интенсивности будет вызывать MMN большей амплитуды, чем плавное нарастание, и что обе MMN будут легко отделимы от волны N1, поскольку максимум девиации модулированных сигналов не совпадает по времени с моментом включения. Таким образом, в представленном эксперименте сравнивалось влияние направления девиации в стимульной последовательности (инкрементное или декрементное) и влияние изменения уровня сигнала (рост или спад) на параметры MMN, а также на субъективное различение.

Испытуемые. В эксперименте приняли участие 9 праворуких испытуемых (1 мужчина, 8 женщин) с нормальным слухом в возрасте от 20 до 43 лет. Исследование проведено в двух экспериментальных условиях: пассивное прослушивание (без привлечения внимания к звуковым стимулам) и активное прослушивание (с привлечением внимания). В условиях пассивного прослушивания проводилась регистрация ЭЭГ. Субъективное различение стимулов исследовалось путем психофизического тестирования, при котором испытуемые фиксировали обнаружение девиантов в ряду стандартных стимулов посредством нажатия кнопки на специальной клавиатуре. Все испытуемые прошли полный цикл электрофизиологического и психофизического эксперимента.

Стимулы. Стимулы с динамическими изменениями интенсивности создавались путем амплитудной модуляции одного и того же исходного сигнала при помощи специально разработанной программы. Сигналы предъявлялись диотически (одинаково на оба уха испытуемого) и вызывали ощущение слитного звукового образа, расположенного по средней линии головы. По характеру изменения интенсивности стимулы подразделялись на три типа, далее обозначаемые как «постоянный», «линейный» и «скачок» (рис.35):

- стимулы постоянной интенсивности (ПОСТ). Для создания таких стимулов использовался исходный немодулированный сигнал.

- стимулы с плавным нарастанием или убыванием интенсивности звукового сигнала (ЛИН). Для создания таких стимулов интенсивность исходного сигнала линейно увеличивалась или уменьшалась на 5 дБ.

- стимулы со скачкообразным нарастанием или убыванием интенсивности звукового сигнала (СК). Для создания таких стимулов амплитуда исходного сигнала скачкообразно увеличивалась или уменьшалась

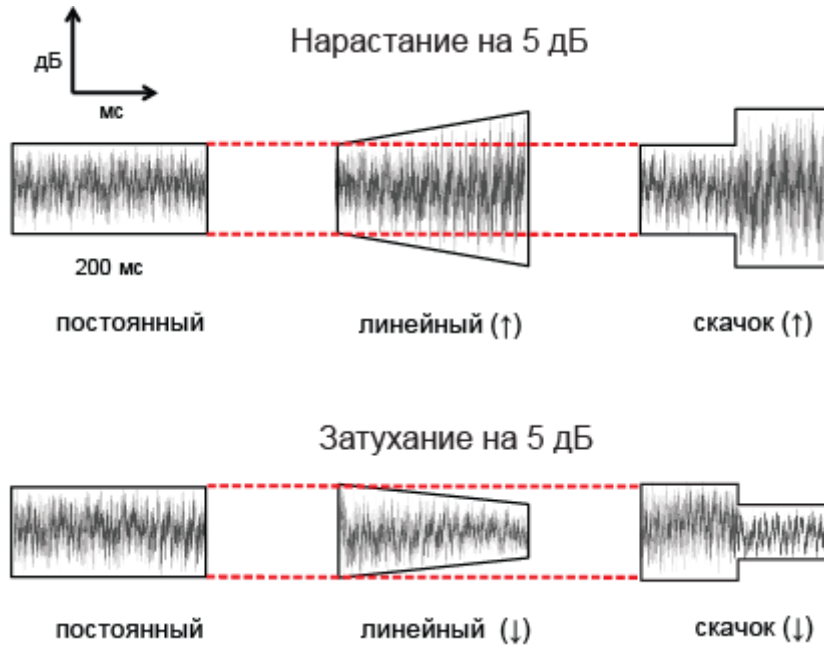


Рис.35. Схематическое изображение звуковых сигналов. Линейная и скачкообразная амплитудная модуляция показана сплошной огибающей линией. Направление модуляции (нарастание или спад) обозначены стрелками. Пунктиром показан уровень постоянного сигнала, относительно которого рассчитывалась модуляция.

на 5 дБ, причем момент скачка приходился на середину сигнала. Линейный стимул и скачок создавали ощущение плавного или резкого изменения громкости сигнала (шумовой посылки).

Выбор величины изменения интенсивности определялся по двум соображениям. С одной стороны, изменение на величину 5 дБ является достаточным для формирования MMN (Näätänen et al., 2007; Rinne et al., 2006) и для выявления асимметрии реакции на нарастание и спад интенсивности (Seifritz et al., 2002). С другой стороны, малые различия в интенсивности сигналов позволяют свести к минимуму амплитудно-временные различия между вызванными ими первичными реакциями.

Длительность всех звуковых посылок составляла 200 мс, что соответствует верхней границе эффекта временной суммации громкости (Uppenkamp, Röhl, 2014). Фронты нарастания и спада составляли 10 мс (за пределами основной длительности 200 мс) и сглаживались косинусоидальной функцией.

Интенсивность сигнала с постоянной громкостью устанавливалась на уровне 45 дБ над порогом слышимости на каждом ухе испытуемого. Интенсивность остальных стимулов в момент включения составляла 45 дБ и затем уменьшалась до 40 дБ или увеличивалась до 50 дБ в разных сериях.

Процедура получения ММН. Звуковые стимулы предъявляли испытуемым по схеме классической oddball-парадигмы с межстимульным интервалом (от начала стимула до начала следующего) 1000 мс. Эксперимент включал три вида серий, в каждой из которых один из 3 типов стимулов (постоянный, линейный или скачок) использовался в качестве стандартного, а два других – в качестве девиантных. Тем самым создавалась смена контекста, т.е. предъявление каждого вида девиантов в разных стандартных последовательностях. На рис.36 схематически показаны инкрементные и декрементные конфигурации стимулов. Инкрементной считалась конфигурация, в которой амплитуда девианта возрастала относительно стандарта, а декрементной - когда амплитуда девианта снижалась относительно стандарта. Важно подчеркнуть, что инкрементные последовательности могут состоять как из нарастающих, так и из затухающих стимулов, и декрементные так же. «Инкрементность» и «декрементность» характеризуют структуру последовательности в целом, тогда как рост и спад интенсивности характеризуют стандарты и девианты в отдельности. Слева на рис.36 приведены буквенно-символьные обозначения конфигураций. Заглавными буквами обозначены девианты (ПОСТ, ЛИН, СК), строчными – стандарты (пост, лин, ск), стрелками – направление амплитудной модуляции (↑ - рост, ↓ - спад интенсивности). В обозначениях конфигураций девианты указаны первыми.

Все серии состояли из 420 стандартных стимулов и двух видов девиантов, по 40 предъявлений каждого. В сериях с постоянным стандартом девиантными стимулами служили линейный и скачок с одним и тем же направлением

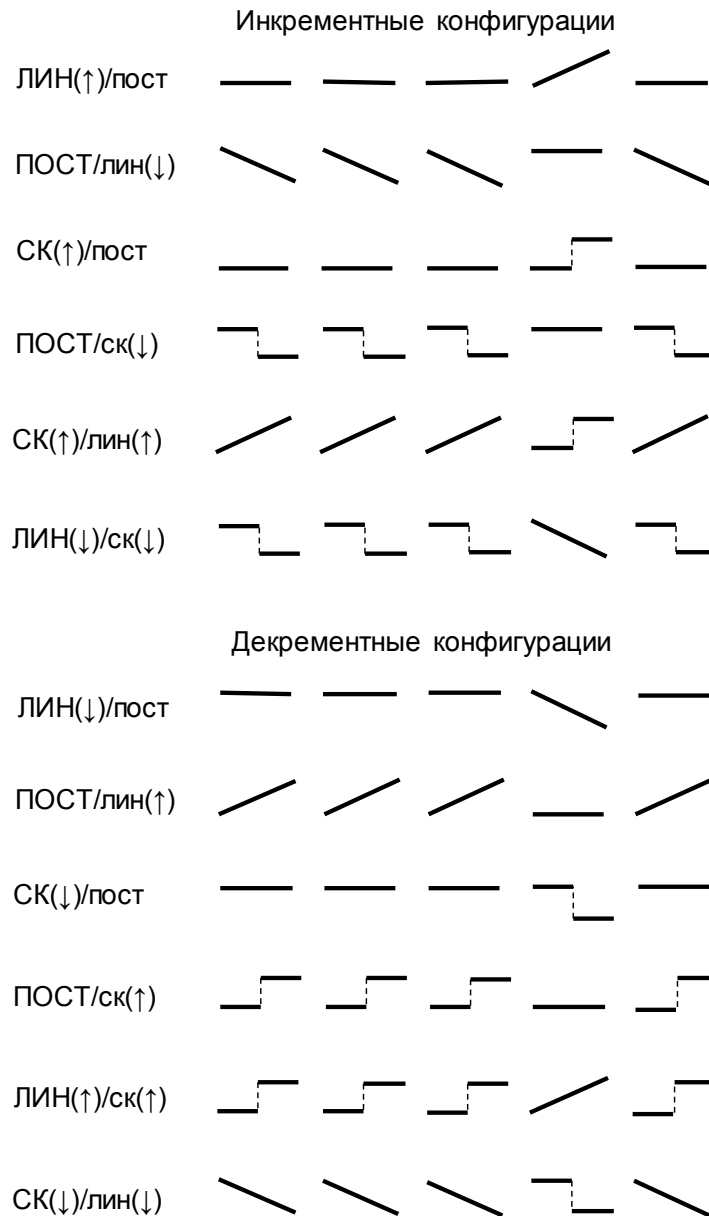


Рис.36. Инкрементные и декрементные конфигурации стимулов. В наименованиях конфигураций (слева) заглавными буквами обозначены девианты, строчными – стандарты, стрелками – нарастание или спад интенсивности сигнала.

модуляции: либо нарастание, либо снижение интенсивности. В сериях, где стандартом являлся линейный стимул либо скачок, девиантами служили, соответственно, скачок либо линейный сигнал с тем же направлением модуляции, как у стандарта, а также 40 постоянных сигналов. Таким образом, вероятности предъявления составляли 0.84 для стандартных стимулов и 0.08 для каждого типа девиантов. Для каждого испытуемого было записано по шесть-

семь серий каждого вида. Порядок серий был сбалансирован квазислучайным образом для каждого испытуемого в отдельности. Длительность серии составляла около 8 мин.

Компоненты N1 и P2 вызванного потенциала оценивали по средним значениям амплитуды, измеренным для каждого испытуемого во временном окне шириной ± 25 мс по обе стороны от пика гранд-усредненной кривой. По вызванным потенциалам на стандартные и девиантные стимулы вычисляли MMN как разность ответов на один и тот же стимул, служащий девиантом в одной серии и стандартом в другой. При дальнейшем анализе MMN использовались те обозначения конфигураций стимулов, в которых регистрировались ВП. ВП на постоянный стандарт (пост) вычитали из ВП на постоянный девиант (ПОСТ) в серии с линейным стандартом или стандартом-скачком (конфигурации ПОСТ/лин или ПОСТ/ск, соответственно). ВП на линейный стандарт (лин) вычитали из ВП на линейный девиант (ЛИН) в серии с постоянным стандартом или стандартом-скачком (ЛИН/пост или ЛИН/ск, соответственно). ВП на стандарт-скачок (ск) вычитали из ВП на девиант-скачок (СК) в серии с линейным или постоянным стандартом (СК/лин или СК/пост, соответственно).

Таким способом были получены по шесть индивидуальных разностных потенциалов для серий с ростом и спадом уровня сигнала. Далее они усреднялись по всей группе испытуемых для получения гранд-усредненных кривых. Временные интервалы, в которых компоненты MMN достоверно отличались от 0, определяли методом скользящего среднего. Для этого по индивидуальным кривым в отведении Fz находили средние значения амплитуды MMN во временном окне шириной 50 мс, последовательно сдвигая положение окна по временной оси с шагом в один отсчет (приблизительно 2 мс). Статистическое сравнение проводили при помощи одностороннего парного t-теста. Для применения дисперсионного анализа измеряли индивидуальные

средние значения MMN в отведении Fz во временном окне шириной ± 25 мс по обе стороны от пика гранд-усредненной кривой в каждой конфигурации стимулов.

Психофизическая процедура. Психофизическое тестирование проводилось методом «да-нет» согласно процедуре, описанной в разделе 7.1.1. Структура oddball-серий была аналогична применявшейся при записи ЭЭГ, с той разницей, что каждая серия содержала 210 стандартов и 40 девиантов одного вида, так что вероятности предъявления составляли 84% для стандартных стимулов и 16% для девиантного. В сериях, где стандартом являлся линейный стимул либо скачок, девиантами служили, соответственно, скачок либо линейный сигнал с тем же направлением модуляции, как у стандарта. Испытуемый должен был нажимать клавишу на специальной клавиатуре при распознавании девиантных стимулов в контексте стандартов. Уровень распознавания характеризовали с помощью процента правильного обнаружения сигнала (Hit) и процента ложных тревог (False Alarm (FA)). Затем эти два показателя объединяли в один и вычисляли истинный процент обнаружения (ИПО) при помощи формулы поправки на случайный успех, предложенной в рамках теории Блэквелла (Blackwell, 1953): $P(\text{истинного обнаружения}) = (P(\text{Hit}) - P(\text{FA})) / (1 - P(\text{FA}))$, где P обозначает вероятность. Дополнительным показателем уровня различения служило время реакции (ВР), измеряемое как временной интервал от начала предъявления стимула до нажатия на клавишу.

Анализ данных. Средние амплитуды и латентности MMN и психофизические показатели (ИПО и ВР) подвергали одному и тому же статистическому анализу. Влияние перестановок в сочетаниях стандарта и девианта и влияние направления изменений уровня сигнала исследовали при помощи трехфакторного дисперсионного анализа. Факторами служили Направление модуляции (рост, спад), Конфигурация (прямая, обратная) и Тип модуляции в паре девиант-стандарт (скачок, линейный, двойной). К прямым

конфигурациям отнесены СК/пост, ЛИН/пост и СК/лин, к обратным – ПОСТ/ск, ПОСТ/лин и ЛИН/ск. Тип модуляции считался скачком в парах СК/пост и ПОСТ/ск, линейным в парах ЛИН/пост и ПОСТ/лин, и двойным в парах СК/лин и ЛИН/ск. Корреляции между амплитудами MMN и психофизическими показателями анализировали при помощи корреляционного теста Спирмена ($p < 0.05$).

Для анализа межполушарной асимметрии MMN индивидуальные ВП на стандартные и девиантные стимулы были усреднены в двух электродных кластерах: Fp1, AF3, F3, F7, FC1, FC5, C3, C5 в левом полушарии и Fp2, AF4, F4, F8, FC2, FC6, C4, C6 в правом полушарии. Индивидуальные разностные потенциалы были вычислены в обоих кластерах в соответствии с описанным выше алгоритмом. Индивидуальные средние амплитуды MMN в 50-мс окне относительно пика гранд-усредненной кривой в каждом из условий анализировали при помощи 4-факторного дисперсионного анализа. Факторами служили Полушарие (левое, правое), Направление модуляции (рост, спад), Конфигурация (прямая, обратная) и Тип модуляции в паре девиант-стандарт (скачок, линейный, двойной).

7.2.1 Результаты и обсуждение.

Психофизические измерения. Направление модуляции было основным фактором, действовавшим на ИПО и ВР. Субъективное различение девиантных стимулов было лучше в сериях с ростом интенсивности, чем со спадом (рис.37). Результаты трехфакторного дисперсионного анализа приведены в табл.5. Помимо главных эффектов, анализ показал значимость двухфакторных взаимодействий для ИПО и ВР.

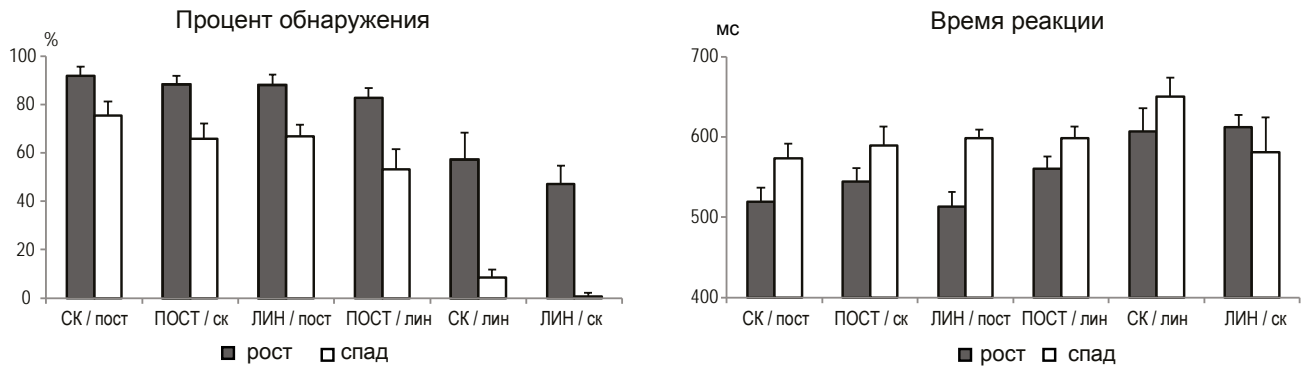


Рис.37. Истинный процент обнаружения девианта (ИПО) и время реакции (ВР), усредненные по всей группе. Вертикальными линиями показана стандартная ошибка среднего.

Смена контекста на противоположный (перестановки СК/пост – ПОСТ/ск, ЛИН/пост – ПОСТ/лин и СК/лин – ЛИН/ск) не оказывала влияния на ИПО (взаимодействия Направление*Конфигурация $F(1, 8) = 3.38, p > 0.05$ и Конфигурация*Тип модуляции $F(2, 16) = 0.77, p > 0.05$). Согласно множественным сравнениям, ИПО был выше в сериях с ростом уровня сигналов во всех конфигурациях ($p < 0.05$). Значимое взаимодействие Направление*Тип модуляции ($F(2, 16) = 6.43, p < 0.05$) было обусловлено отсутствием влияния типа модуляции на ИПО нарастающих стимулов ($p > 0.05$), в то время как ИПО затухающих стимулов были максимальны в случае Скачка и минимальны в парах с двойной модуляцией ($p < 0.05$ для обоих).

Эффекты, обнаруженные для ВР, в целом зеркально отражали аналогичные эффекты для ИПО. Значимое взаимодействие Направление*Тип модуляции ($F(2, 16) = 3.66, p < 0.05$) было связано с отсутствием влияния типа модуляции на ВР для затухающих стимулов ($p > 0.05$), в то время как в случае нарастающих стимулов наибольшие ВР наблюдались в парах с двойной модуляцией ($p < 0.01$). Анализ выявил также значимые взаимодействия Направление*Конфигурация $F(1, 8) = 10.98, p < 0.05$ и Конфигурация*Тип модуляции $F(2, 16) = 4.07, p < 0.05$). Согласно попарным сравнениям, ВР было

Факторы ANOVA (df)		Напр (1, 8)	Конф (1, 8)	Мод (2, 16)	Напр*Конф (1, 8)	Напр*Мод (2, 16)	Конф*Мод (2, 16)	Напр*Конф*Мод (2, 16)
MMN амп	F	5.91	2.83	9.59	22.51	5.24	8.24	26.78
	<i>p</i>	<0.05	0.13	<0.01 $\varepsilon=0.80$	<0.001	<0.05 $\varepsilon=0.80$	<0.05 $\varepsilon=0.58$	<0.001 $\varepsilon=0.97$
MMN лат	F	67.06	22.13	12.67	45.76	64.54	20.16	9.13
	<i>p</i>	<0.001	<0.01	<0.01 $\varepsilon=0.74$	<0.001	<0.001 $\varepsilon=0.92$	<0.001 $\varepsilon=0.63$	<0.01 $\varepsilon=0.96$
ИПО	F	47.28	8.23	59.81	3.38	6.43	0.28	0.77
	<i>p</i>	<0.001	<0.05	<0.001 $\varepsilon=0.58$	0.1	<0.05 $\varepsilon=0.55$	0.68 $\varepsilon=0.70$	0.47 $\varepsilon=0.88$
BP	F	13.37	0.3	6.77	10.98	3.66	4.07	0.62
	<i>p</i>	<0.01	0.6	<0.05 $\varepsilon=0.57$	<0.05	<0.05 $\varepsilon=0.77$	<0.05 $\varepsilon=0.82$	0.46 $\varepsilon=0.54$

Таблица 5. Величины F-статистики, уровней значимости (*p*) и поправки Гринхауза-Гайссера эпсилон (ε), полученные в результате дисперсионного анализа (repeated measures ANOVA) для амплитуд и латентностей MMN, истинного процента обнаружения девианта (ИПО) и времени реакции (BP). Факторы анализа Направление модуляции (Напр: рост, спад), Конфигурация (Конф: прямая, обратная) и Тип модуляции в паре девиант-стандарт (Мод: скачок, линейный, двойной) расположены по столбцам. Степени свободы (df) указаны в скобках. Отведение Fz.

меньше в нарастающих комбинациях СК(↑)/пост и ЛИН(↑)/пост ($p<0.001$), но не в противоположных им ПОСТ/ск(↑) и ПОСТ/лин(↑).

Электрофизиологические измерения. В левой части рис.38 и 39 приведены гранд-усредненные ВП на стандартные и девиантные стимулы. В реакциях на стандарты (тонкие линии на рис. 38 и 39 слева) наблюдалось позднее негативное колебание потенциала с максимумом около 250 мс, имевшее большую амплитуду для нарастающих, чем для постоянных стандартов. Средние амплитуды компонентов N1, P2 и поздней негативности в реакциях на стандарты

сравнивали при помощи двухфакторного дисперсионного анализа с факторами Стандарт (пост, лин, ск) и Направление модуляции (рост, спад). Обнаружен главный эффект направления модуляции для обоих негативных компонентов ($F(1, 8) = 5.75, p < 0.05$ для N1 и $F(1, 8) = 5.63, p < 0.05$ для поздней негативности), в отсутствие значимых взаимодействий. Этот эффект был связан с меньшей амплитудой N1 и большей амплитудой поздней негативности в реакции на рост уровня стандарта, по сравнению со спадом (на рис. 38 и 39 негативность вверх). Однако, величина обоих эффектов не превышала в среднем 0.2 мкВ, и в последующих сравнениях эффект направления модуляции не проявился ($p > 0.05$). Для компонента P2 никаких эффектов не выявлено. В реакциях на девианты также наблюдались выраженные негативные компоненты в интервале 200-300 мс (рис. 38 и 39, левая часть, жирные линии). Статистические сравнения этих компонентов проведены после вычисления MMN (см. ниже).

Разностные потенциалы, полученные в отведении Fz, и интервалы значимости MMN приведены на рис.38 и 39 справа. Схемы под кривыми показывают структуру последовательностей, в которых они были получены. Комбинации стандартов и девиантов относили к инкрементным, если интенсивность девианта была выше, чем у стандарта, и к декрементным, если ниже. Важно заметить, что направление модуляции (рост или спад интенсивности) не всегда совпадало с направлением девиации (инкремент, декремент).

ПРЯМЫЕ КОНФИГУРАЦИИ

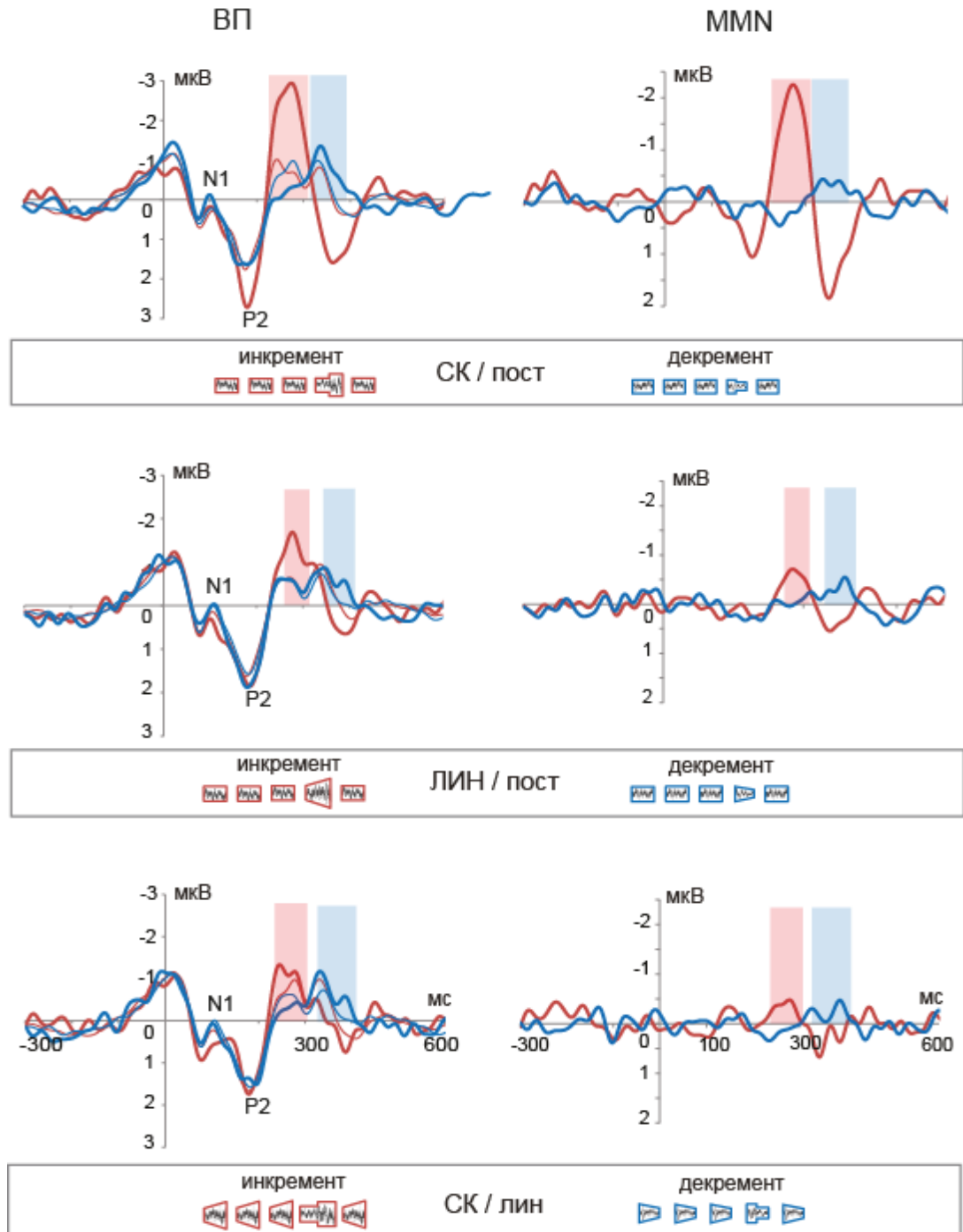


Рис.38. Гранд-усредненные ВП (слева) и разностные потенциалы (справа), полученные в отведении Fz в прямых конфигурациях стимулов. Тонкие и жирные линии слева – ВП на стандарты и девианты. Примечание: ВП, приведенные слева, использованы для «одностимульного» вычисления разностных потенциалов, приведенных справа. Инкрементные и декрементные конфигурации показаны схематически в каждом ряду. Комбинации стандартов и девиантов относили к инкрементным, если интенсивность девианта была выше, чем у стандарта, и к декрементным, если ниже. В частности, комбинации линейного стимула и скачка относили к инкрементным, если скорость нарастания уровня девианта была выше, чем скорость нарастания стандарта (СК(↑)/лин(↑)), либо когда скорость затухания девианта была ниже, чем скорость затухания стандарта (ЛИН(↓)/ск(↓)).

ОБРАТНЫЕ КОНФИГУРАЦИИ

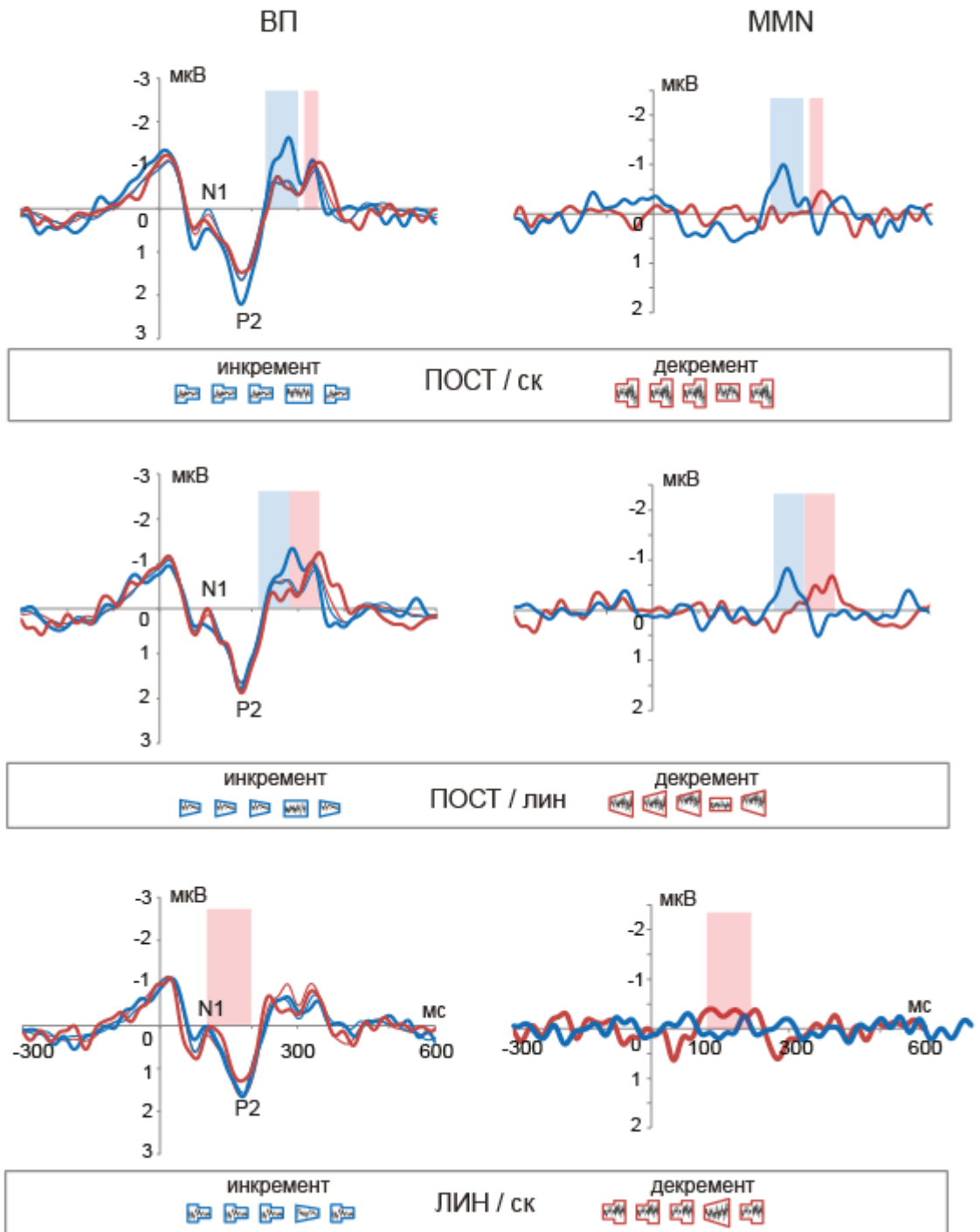


Рис.39. Гранд-усредненные ВП (слева) и разностные потенциалы (справа), полученные в отведении Fz в обратных конфигурациях стимулов. Обозначения – как на рис.38.

Важнейший результат текущего эксперимента заключался в том, что инкрементные и декрементные MMN сильно различались по латентности, как в прямых, так и в обратных конфигурациях: инкрементные MMN формировались раньше декрементных, так что их интервалы достоверности не перекрывались. Моменты начала декрементных MMN, определенные как начало интервалов достоверности, приходились на 70-90 мс позже моментов начала инкрементных MMN. Кроме того, наибольшая амплитуда MMN наблюдалась в случае инкрементного нарастающего девианта в конфигурации СК(↑)/пост, в то время как все остальные конфигурации стимулов вызывали низкоамплитудные MMN.

Интервалы достоверности MMN, полученной в разных точках отведения, исследовали при помощи метода скользящего среднего. Средние значения амплитуд MMN во временном окне шириной 50 мс, сдвигающемся по индивидуальным разностным кривым с шагом в 1 отсчет (приблизительно 2 мс), проверяли на отличие от нулевого уровня при помощи одностороннего парного *t*-теста, отдельно для каждого условия. Амплитуды MMN развернуты по временной шкале на рис. 40 и 41. Статистически значимые потенциалы MMN ($p < 0.05$ согласно *t*-тестам) в инкрементных и декрементных конфигурациях показаны красными и синими линиями и прямоугольниками.

Влияние роста/спада интенсивности, перестановок в комбинациях девиант-стандарт и влияние типа модуляции на средние амплитуды и пиковые латентности MMN исследовалось посредством трехфакторного дисперсионного анализа с факторами Направление модуляции (рост, спад), Конфигурация (прямая, обратная) и Тип модуляции в паре девиант-стандарт (скачок, линейный, двойной) (Табл.5). Помимо главных эффектов, были обнаружены сильные трехфакторные взаимодействия Направление*Конфигурация*Тип модуляции

ИНКРЕМЕНТНАЯ ДЕВИАЦИЯ ДЕКРЕМЕНТНАЯ ДЕВИАЦИЯ

ПРЯМЫЕ КОНФИГУРАЦИИ

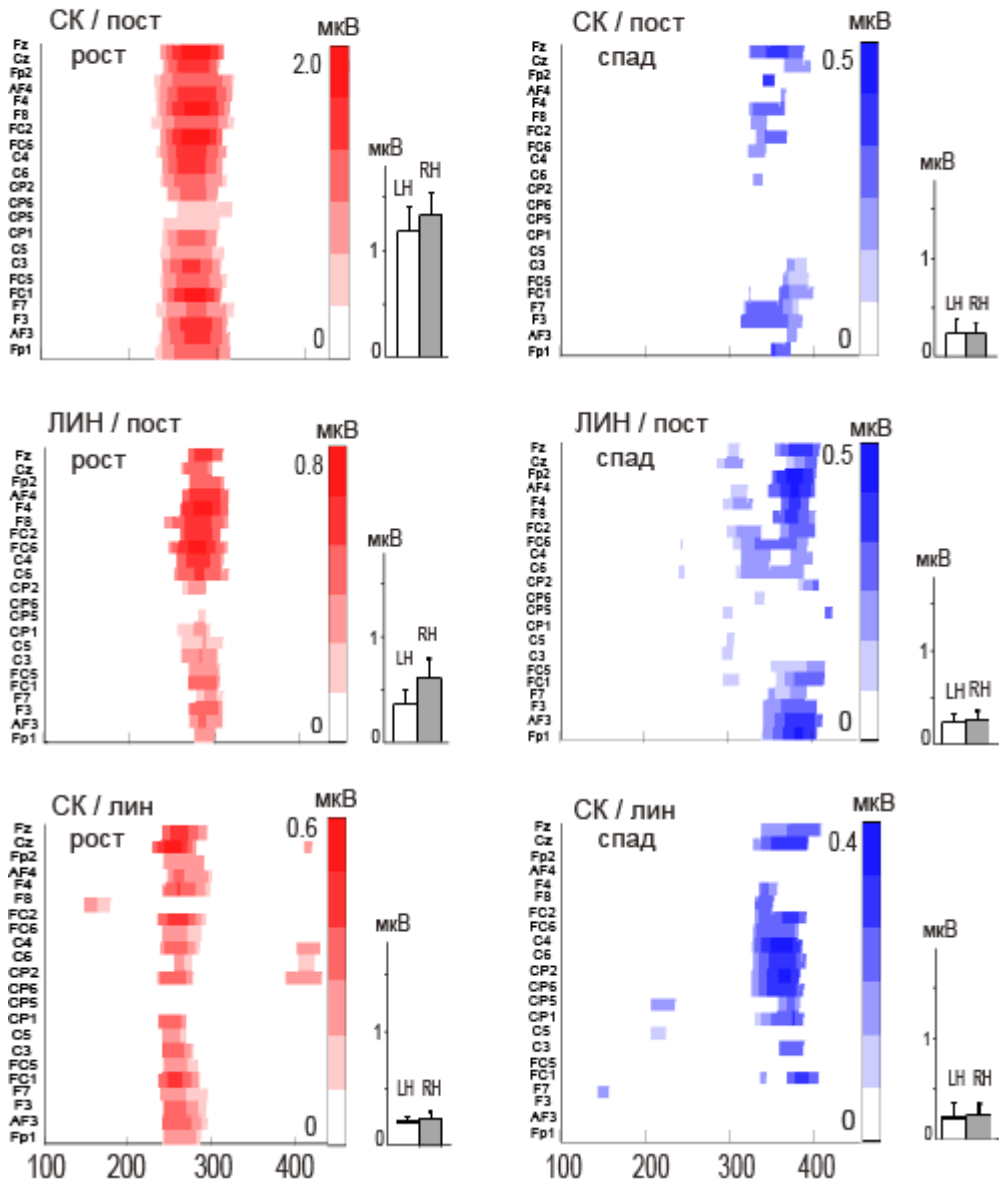


Рис.40. Средние амплитуды MMN, полученные в разных отведениях в прямых конфигурациях и представленные как функция времени (ось абсцисс, мс). Градиентные шкалы показывают статистически значимые амплитуды MMN ($p < 0.05$ согласно t -тестам). Слева - инкрементные последовательности, справа - декрементные. Красный и синий цвет - рост и спад интенсивности. Черно-белые диаграммы около каждой панели показывают амплитуды MMN, усредненные в отведениях левого полушария (LH: Fp1, AF3, F3, F7, FC1, FC5, C3, C5) и правого полушария (RH: Fp2, AF4, F4, F8, FC2, FC6, C4, C6). Вертикальные черточки - стандартная ошибка среднего. В прямых конфигурациях межполушарные различия не достигали значимости ($p < 0.05$).

ИНКРЕМЕНТНАЯ ДЕВИАЦИЯ ДЕКРЕМЕНТНАЯ ДЕВИАЦИЯ
ОБРАТНЫЕ КОНФИГУРАЦИИ

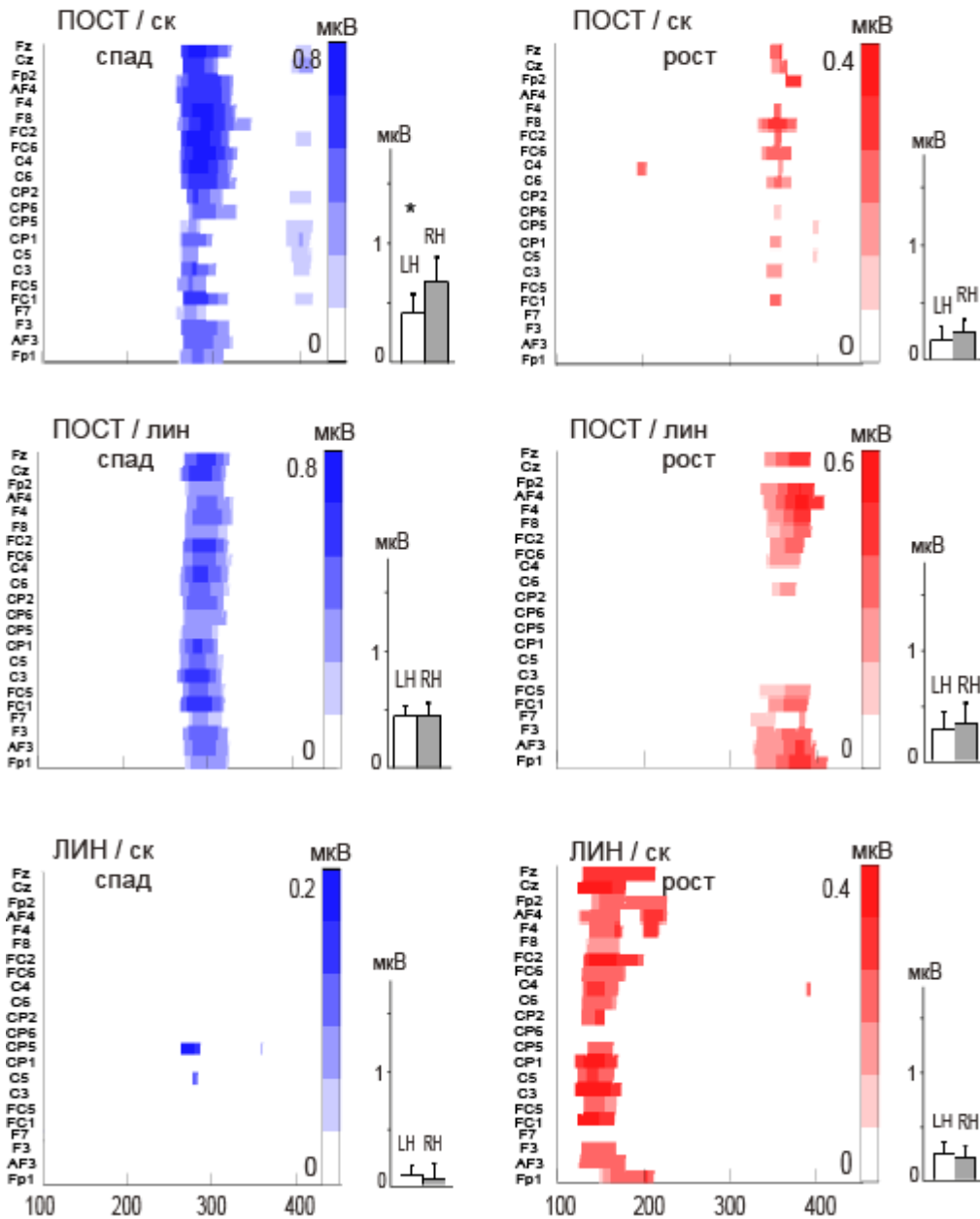


Рис.41. Средние амплитуды MMN, полученные в разных отведениях в обратных конфигурациях и представленные как функция времени (ось абсцисс, мс). Обозначения – как на рис.40. Значимые межполушарные различия показаны звездочкой ($p < 0.05$).

($F(2, 16) = 26.78, p < 0.001$ для средних амплитуд MMN и $F(1.91, 15.32) = 9.13, p < 0.01$ для пиковых латентностей MMN). Последующие сравнения показали, что только смена конфигурации с СК(↑)/пост на ПОСТ/ск(↑) приводила к значимым изменениям амплитуды MMN. Взаимодействие отражало большую амплитуду

MMN, вызванную скачкообразным ростом уровня девианта в контексте постоянных стандартов, по сравнению с остальными сочетаниями скачка и постоянного стимула ($p < 0.01$ в попарных сравнениях). Важно подчеркнуть, что рост и спад интенсивности не оказывали влияния на величину MMN в других конфигурациях ($p > 0.05$) (рис.42). Парные сравнения латентностей MMN подтвердили, что MMN формировалась раньше при предъявлении инкрементных комбинаций, состоящих либо из нарастающих стимулов в прямых конфигурациях ($p < 0.001$), либо из затухающих стимулов в обратных конфигурациях ($p < 0.01$).

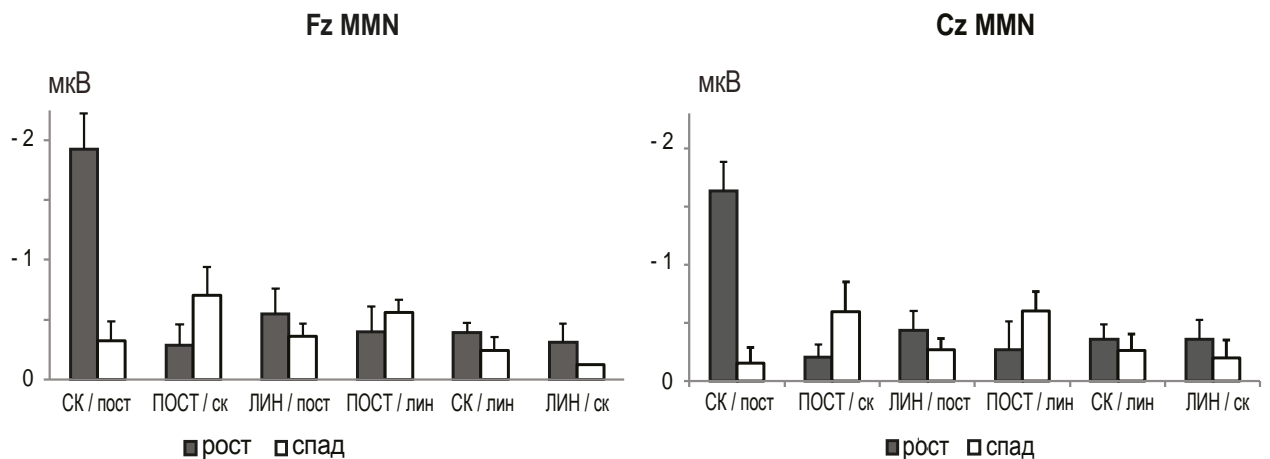


Рис.42. Средние амплитуды MMN в центральных отведениях. Вертикальные линии – стандартная ошибка среднего.

Топограммы MMN, полученные в моменты времени, соответствующие их пиковым латентностям, приведены на рис.43. MMN демонстрировала типичное фронтально-центральное распределение с тенденцией к смещению фокуса активности вправо. Для выявления возможного правостороннего доминирования, средние амплитуды MMN в левом и правом электродных кластерах подвергали 4-факторному дисперсионному анализу. Факторами служили Полушарие (левое, правое), Направление модуляции (рост, спад), Конфигурация (прямая, обратная) и Тип модуляции в паре девиант-стандарт (скачок, линейный, двойной). Значимый эффект Полушария обнаружен только в трехфакторном взаимодействии Полушарие*Направление*Конфигурация ($F(1,$

8) = 5.78, $p < 0.05$). Согласно попарным сравнениям, правополушарные MMN были больше левополушарных в большинстве комбинаций стимулов. Межполушарные различия были сильнее в инкрементных конфигурациях и достигали максимума в случае ЛИН(↑)/пост ($p < 0.06$) и ПОСТ/ск(↓) ($p < 0.05$). Для иллюстрации межполушарной асимметрии, средние амплитуды MMN в левом и правом кластерах показаны на диаграммах рядом с каждой панелью рис. 40 и 41.

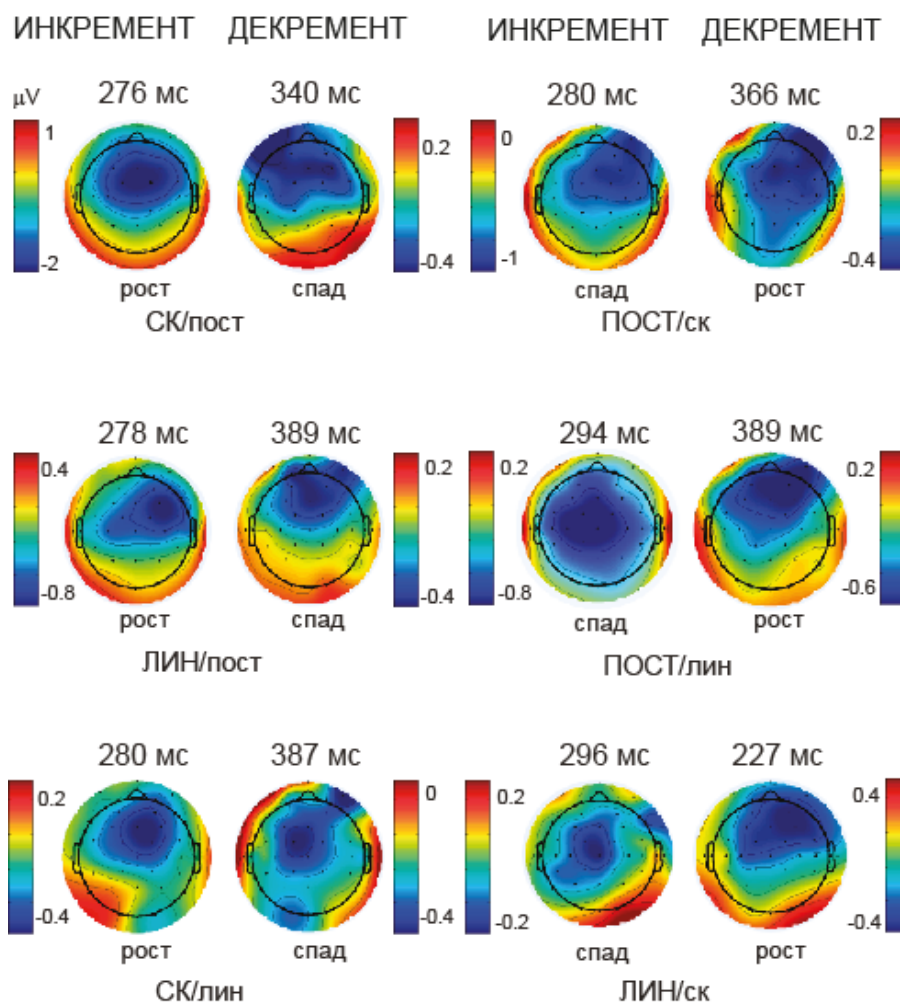


Рис.43. Пространственные распределения амплитуды MMN в моменты времени, указанные рядом с топограммами. Направление девиации указано в заголовках столбцов. Направление модуляции (рост, спад) приведено под каждой топограммой. Масштаб градиентных шкал установлен для каждой топограммы в отдельности. Негативность показана синим цветом, позитивность – красным.

Наличие корреляции между амплитудами MMN в отведении Fz и психофизическими показателями проверяли при помощи корреляционного теста Спирмена. Обнаружен единственный значимый результат: MMN, полученная в комбинации ЛИН(↑)/пост, положительно коррелировала с ИПО ($\rho=0.683$, $p < 0.05$). Во всех остальных последовательностях корреляция отсутствовала.

Обсуждение.

Основной результат проведенного эксперимента состоял в обнаружении диссоциации между ранними и поздними стадиями обработки слуховой информации: параметры MMN в основном определялись направлением девиации (инкремент, декремент), а субъективное различие зависело от направления изменения уровня сигнала (рост или спад интенсивности).

Измерения показателей субъективного различия сигналов в oddball-парадигме показали, что для ИПО и ВР наиболее существенным фактором является направление модуляции, т.е. рост или спад уровня сигнала, в противоположность тому, что было обнаружено для MMN (см. ниже). В последовательностях с ростом интенсивности девианты распознавались более эффективно, чем в последовательностях со спадом интенсивности, вне зависимости от контекстных перестановок. Это вполне соответствует имеющимся в литературе данным о преимуществе различия нарастающих сигналов, производимых приближающимися источниками звука (напр., Hall, Moore, 2003; Bach et al., 2008; Tajadura-Jiménez et al., 2008). Кроме того, ИПО и ВР демонстрировали схожие свойства в комбинациях постоянных сигналов со скачком и с линейным стимулом. Следовательно, по психофизическому критерию скачок и линейный стимул могли быть отнесены к одной перцептивной категории.

ВП, вызванные всеми типами стандартов, демонстрировали компонент N1 с пиком около 100 мс и позднее негативное колебание с латентностью около 250 мс. Поздняя негативность была более выраженной в реакциях на нарастающие стандарты, по сравнению с постоянными или затухающими. Следовательно, акустические параметры нарастающих стандартов могли бы иметь отражение в разностных потенциалах при их вычислении традиционным способом, т.е. в отдельно для каждого вида последовательностей. Это подтверждает целесообразность вычисления MMN примененном в настоящей работе «одностимульным» методом (напр., Jacobsen and Schröger, 2001, 2003), т.е. вычитанием ВП на идентичные стимулы, предъявленные в качестве стандарта в одной последовательности и в качестве девианта – в другой.

Все потенциалы MMN, полученные в настоящей работе, имели латентность более 250 мс и не перекрывались с компонентом N1. Хотя нельзя исключить, что нейрональные процессы, лежащие основе N1 и MMN, протекают на перекрывающихся временных интервалах, все же подтвердилось наше первоначальное предположение о возможности временного разделения этих компонентов при использовании динамических сигналов. Динамика изменений интенсивности обеспечивала отсутствие различий между стандартами и девиантами в момент начала звучания. В этом состоит основное отличие нашей работы от предшествующих сравнений инкрементной и декрементной MMN (Näätänen, 1992; Jacobsen et al., 2003; Rinne et al., 2006). Так, в работе Ринне с соавторами (Rinne et al., 2006) использовались постоянные стимулы с декрементными различиями -3 , -6 , -9 дБ или инкрементными $+3$, $+6$ и $+9$ дБ, и получены перекрывающиеся компоненты N1 и MMN в инкрементных комбинациях. Авторы делают вывод, что реакция на декрементные различия определялась именно волной MMN, в то время как инкрементные сочетания вызывали также изменения волны N1. Динамический рост или спад уровня сигнала в нашей работе создавал некоторую задержку момента девиации

относительно начала стимула, что позволило избавиться от влияния компонента N1 на MMN.

Интересно, что латентность MMN сильно зависела от направления девиации: в инкрементных последовательностях генерировалась гораздо более ранняя MMN, чем в декрементных. Разность пиковых латентностей инкрементных и декрементных MMN составляла 90-100 мс в разных конфигурациях, так что интервалы достоверности инкрементных и декрементных MMN не перекрывались. Следует иметь в виду, что инкрементные последовательности были образованы как нарастающими, так и затухающими сигналами, и декрементные так же. Поэтому момент начала формирования MMN (т.е. начало интервала достоверности), скорее всего, отражал направление девиации в последовательности, а не рост или спад уровня сигналов. Эти результаты расходятся с данными Альтманна и др. (Altmann et al., 2013), согласно которым отсутствуют различия между MMN, вызванными приближением и удалением звуковых источников. Возможно, этим авторам не удалось обнаружить различий из-за использования ими т.наз. «чередующейся» (roving) oddball-стимуляции, не позволяющей извлекать комплексную информацию, необходимую для определения направления девиации.

Влияние направления девиации на латентность MMN было аналогичным в разных точках отведения (рис.40 и 41). Топография MMN демонстрировала тенденцию к правостороннему доминированию в инкрементных конфигурациях, однако асимметрия MMN была выражена слабо и не коррелировала с типом модуляции.

Полученные в настоящей работе высокие ИПО и короткие ВР для нарастающих стимулов (рис.37) подтверждают гипотезу о том, что рост интенсивности может служить для слушателя внутренним (intrinsic), врожденным (а не усвоенным в процессе эксперимента) предупреждающим сигналом (Bach et al., 2008). Однако, короткие латентности инкрементных MMN

отражают скорее временное преимущество ранней обработки нарастающей девиации, а не роста интенсивности. Поэтому для прояснения взаимосвязи между гипотетическим внутренним предупреждающим сигналом и предсознательным, рефлекторным различием требуются дальнейшие детальные исследования.

Значимый эффект смены конфигурации на противоположную обнаружен только в одном случае: инкрементная MMN в комбинации СК(↑)/пост значительно превосходила по величине инкрементную MMN в комбинации ПОСТ/ск(↓). Хотя физические различия между стандартом и девиантом в этих комбинациях были одинаковы, и направление девиации было инкрементным как в прямой, так и в обратной последовательности, высокая амплитуда MMN в комбинации СК(↑)/пост указывает на то, что нарастающий девиант СК(↑) распознается на предсознательном этапе как наиболее значимое отличие. Об этом же свидетельствует и выраженный позитивный компонент P3a, следующий после MMN в этом случае. Во всех остальных конфигурациях величина девиации была, по всей видимости, слишком незначительна для проявления контекстных эффектов.

Характер модуляции оказывал влияние только на инкрементные MMN: комбинация СК(↑)/пост вызывала большую MMN, чем ЛИН(↑)/пост. Особенность стимула типа «скачок» состоит в том, что он представляет бесконечно большое акустическое изменение в единицу времени. Его обработку в слуховой системе можно поэтому сравнить с обработкой сигнала с мгновенным изменением пространственного положения (Shestopalova et al., 2015). При азимутальном движении звуковых стимулов наблюдалось практически такое же соотношение MMN в комбинациях СК/пост и ЛИН/пост MMN, как и в настоящей работе. По всей вероятности, зависимость MMN от динамического характера акустических изменений сигнала отражает более общее свойство автоматического различения, чем конкретные признаки тех или

иных сигналов. Генерация MMN в традиционной oddball-парадигме предположительно сопряжена с произвольным переключением внимания на потенциально значимые события внешней среды (Paavilainen, 2013, обзор). Считается, что эти быстрые переключения порождают позитивный компонент P3a, следующий в разностном потенциале после MMN. Именно это и было обнаружено нами в случае мгновенных изменений интенсивности в текущем эксперименте (Shestopalova et al., 2018) или азимута сигнала в предыдущем эксперименте (раздел 7.1) (Shestopalova et al., 2015). Когда же параметры девиантного стимула изменяются плавно в тех же пределах, генерируется MMN меньшей амплитуды без последующего колебания P3a, что указывает на меньшую величину девиации (рис.38 и 39).

Однако, существенная разница между реакцией на мгновенное и плавное изменение уровня сигнала наблюдалась при сравнении MMN, но отсутствовала при сравнении соответствующих психофизических показателей. Хотя уровень субъективного различения был выше в последовательностях со скачкообразной модуляцией девиантов, чем с линейной, всё же разница величин ИПО была гораздо менее выражена, чем разница амплитуд MMN. При непосредственном различении скачка и линейного стимула в инкрементной комбинации СК(↑)/лин(↑) получена достоверная, хотя и низкоамплитудная, MMN; при этом субъективное различение было чуть выше порога (ИПО=0.57). В то же время, соответствующая декрементная комбинация с затуханием СК(↓)/лин(↓) тоже вызывала значимую MMN, хотя в ней наблюдался очень низкий уровень субъективного обнаружения (ИПО=0.09). Таким образом, по критерию формирования MMN различение девианта СК(↑) в разных контекстах было более эффективным, чем ЛИН(↑), а по результатам психофизических измерений такого вывода сделать нельзя. Это свидетельствует о более высокой чувствительности механизмов генерации MMN к динамическим изменениям в стимулах, имеющих один и тот же уровень в начале и в конце звучания.

Аналогичные эффекты были обнаружены нами для ранних этапов кортикальной обработки движущихся стимулов (Глава 5) (Shestopalova et al., 2012).

7.2.2 Заключение.

Результаты проведенного эксперимента подтверждают наши предыдущие данные, указывающие на чувствительность ранних кортикальных механизмов к небольшим акустическим различиям, недоступным для осознанного восприятия (Shestopalova et al., 2012, 2015). Важнейший результат состоит в том, что предсознательное различение амплитудно-модулированных сигналов определялось главным образом структурой последовательности, а именно - направлением девиации в ней. В то же время, субъективные показатели различения зависели от направления модуляции в сигнале, т.е. от роста или спада интенсивности. Большую амплитуду MMN для инкрементных конфигураций можно интерпретировать как реакцию на структуру последовательности, в отличие от реакции на параметры сигнала, которую демонстрировали психофизические показатели.

Такое расхождение между нейрональными механизмами генерации MMN и процессами, лежащих в основе осознанного различения, служит иллюстрацией иногда возникающей диссоциации между автоматическими (рефлекторными, предсознательными) и высшими когнитивными функциями мозга. На ранних этапах сенсорной обработки нейрональные структуры мозга способны различать стандартные и девиантные слуховые события, которые становятся неразличимы на более поздних этапах восприятия, поскольку нейрональный отклик на автоматически обнаруженные отличия не выводится на уровень сознания. Субъективные показатели могут не всегда проявлять чувствительность к эффектам, происходящим на низших уровнях обработки и предшествующим переключению внимания, подготовке и выполнению моторного ответа (Hopfinger, & Parks, 2012; Paavilainen, 2013).

Формирование MMN меньшей латентности в инкрементных конфигурациях отражает временное преимущество обработки нарастающих различий на этапе предсознательного различения. С другой стороны, полученные нами высокие значения ИПО и короткие ВР для нарастающих стимулов можно рассматривать как свидетельство в пользу гипотезы о том, что рост интенсивности служит для слушателя внутренним, безусловным предупреждающим сигналом (Bach et al., 2008). Вопрос о взаимосвязи этого предупреждающего сигнала с автоматическим различением требует дальнейших исследований. На данном этапе можно заключить, что диссоциация между ранними и поздними этапами слуховой обработки может быть связана с большей биологической значимостью роста интенсивности. Информация о структуре последовательности играет меньшую роль при перераспределении ресурсов внимания в сторону потенциально опасных объектов, и поэтому перцептивное преимущество роста интенсивности не нашло отражения в параметрах MMN.

7.3 Общее обсуждение.

В эксперименте с амплитудно-модулированными сигналами эффекты направления девиации и направления динамических изменений параметров отдельных сигналов были методически разделены благодаря применению последовательностей с ростом и спадом интенсивности. Для непосредственного сравнения результатов, описанных в разделах 7.1 и 7.2, нужно сосредоточиться на эффектах контекстных перестановок и скорости изменения основного параметра (скачок или линейное изменение), которые исследовались в обоих экспериментах. Для этого амплитуды MMN и психофизические показатели, полученные для роста и спада интенсивности, были усреднены и приведены на рис.44 вместе с соответствующими показателями, полученными в разделе 7.1 для стимулов с азимутальным движением. Прежде всего, обращает на себя

внимание сходство данных обоих экспериментов для каждой из трех пар конфигураций, расположенных по горизонтальной оси. Процент обнаружения

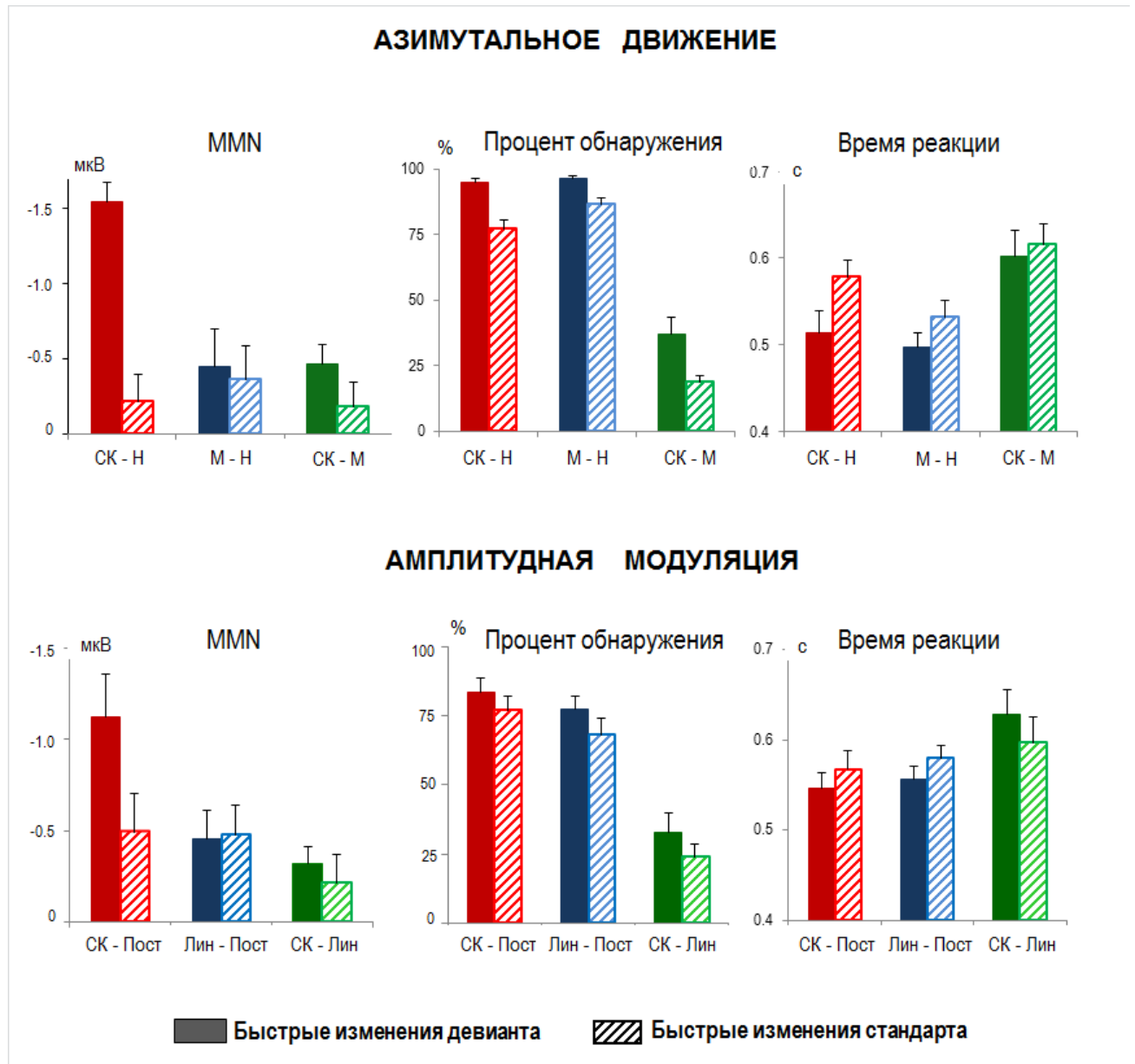


Рис.44. Средние амплитуды MMN и психофизические показатели, полученные в экспериментах с азимутальным движением и амплитудной модуляцией. По оси абсцисс – пары противоположных конфигураций стимулов. Вверху: Скачок – Неподвижный (СК-Н), Медленный-Неподвижный (М-Н), Скачок-Медленный (СК-М). Внизу: Скачок-Постоянный (СК-Пост), Линейный-Постоянный (Лин-Пост), Скачок-Линейный (СК-Лин). Сплошные столбики – более быстрое движение (вверху) или более быстрое изменение уровня (внизу) в девиантном стимуле. Штрихованные столбики - более быстрое движение (вверху) или более быстрое изменение уровня (внизу) в стандартном стимуле.

девианта как в случае азимутального движения, так и в случае амплитудной модуляции оказывается самым низким при распознавании скачкообразного и

линейного девианта в паре друг с другом. Это подтверждает наше предположение, что такие стимулы могут относиться к одной перцептивной категории, тогда как неподвижный (постоянный) стимул принадлежит к другой категории, и поэтому содержащиеся его последовательности анализируются более успешно.

Что касается амплитуды MMN, то общая закономерность также одинакова для азимутального движения и амплитудной модуляции: эффективность распознавания девианта сильно зависит от контекста в случае комбинации постоянного (неподвижного) стимула и скачка. Девиант-скачок в контексте постоянных стимулов распознается успешнее, чем в противоположном сочетании. В других двух конфигурациях контекстные эффекты выражены гораздо слабее.

В случае азимутального движения влияние контекстных перестановок можно интерпретировать в рамках специфического проявления адаптации, а именно эффекта последствия движения (см. раздел 7.1.3). В случае амплитудно-модулированных сигналов проявления адаптации не столь очевидны, поскольку до сих пор нет окончательной ясности относительно гипотезы о наличии специфичных к интенсивности нейронов слуховой коры (амплитопическая организация коры) (Pantev et al., 1989; Jacobsen et al., 2003; Uppenkamp, Röhl, 2014). Если данная гипотеза верна, и стимулы разной интенсивности активируют разные нейронные популяции (по крайней мере, частично), то мозг может распознавать различия стимулов по топическому признаку. Если же топическая специфичность отсутствует, то различия в интенсивности сигналов могут представляться в слуховой коре через изменения величины активных нейронных популяций. В рамках проведенного эксперимента невозможно установить наличие или отсутствие специфичных к интенсивности нейрональных групп, и такая задача не ставилась. Однако можно всё же предположить, что при предъявлении постоянных стандартов адаптация

охватывает только нейроны, максимально реагирующие на определенный уровень сигнала, поэтому скачкообразный рост интенсивности девианта вовлекает большие популяции нейронов, настроенных на другие уровни сигнала и не подвергшихся адаптации, что и приводит к генерации высокоамплитудной MMN.

7.4 Общее заключение.

В целом, результаты первого и второго этапов исследования контекстных эффектов подтвердили, что генерация MMN и процессы осознанного различения существенно различаются даже при одинаковом режиме стимуляции. Потенциал MMN демонстрирует более высокую чувствительность к скорости изменения сигнала, чем субъективное различение. Зависимость MMN от динамических изменений сигнала отражает общее свойство автоматического различения, не связанное непосредственно с конкретными признаками тех или иных стимулов. По всей вероятности, при генерации MMN и при осознанном различении в мозге действуют процессы разных временных масштабов. Потенциал MMN формируется на основе временного окна порядка 170 мс, в пределах которого скачок и линейное изменение считываются по-разному. Субъективное различение происходит на основе более широкого окна (не меньше длительности сигнала), с большей опорой на начальные и конечные значения параметров, поэтому скачок и линейное изменение воспринимаются как сигналы из одной категории. При категориальном различении влияние контекста, или эффект направления девиации, оказывается сходным для сигналов одной категории. При предсознательном различении (по критерию MMN) влияние контекста проявляется только для максимальной разницы в скорости сравниваемых сигналов.

Глава 8. ЛАТЕРАЛИЗАЦИЯ СУММАРНЫХ ОТВЕТОВ НА ДВИЖУЩИЕСЯ СТИМУЛЫ

Предсознательная обработка слуховой информации может быть связана с базовыми аспектами асимметрии слуховой активности мозга, поэтому потенциал MMN интенсивно используется наряду с ВП при изучении функциональной роли левого и правого полушарий в пространственном слуховом анализе. На начальных этапах нашего исследования (Главы 4 и 5) использовались стимулы, локализуемые в пределах фронтального акустического сектора, соответствующего диапазону междушумных задержек ΔT от -200 мкс до +200 мкс. Анализ межполушарной асимметрии MMN в этих условиях показывал тенденцию к преобладанию реакции от контралатеральных отведений по сравнению с ипсилатеральными относительно положения стимула. В целом асимметрия MMN была выражена достаточно слабо (Вайтулевич и др., 2015), но всё же результаты указывали на увеличение степени контралатеральности MMN с ростом ΔT . Оставалось неясным, можно ли при предъявлении движущихся стимулов наблюдать более отчетливую асимметрию пространственного распределения MMN, и какие именно параметры стимуляции могут являться для этого определяющими. Было выдвинуто предположение, что асимметрия MMN может проявиться сильнее либо при движении девиантных стимулов от латерализованных стандартов, либо при перемещении стимулов от центра к уху до положения максимальной латерализации. Поэтому на первом этапе было предпринято исследование ВП и MMN при использовании лево- и правосторонних стандартов, а на втором – исследование асимметрии ВП и MMN в реакциях на стимулы с длинными траекториями движения, разработанными для определения дифференциальных порогов по скорости (Глава 6, раздел 6.2).

8.1 Межполушарная асимметрия ВП и MMN при движении девиантов от латерализованных стандартов.

На всех предыдущих этапах исследования (Главы 4-7) использовались стимулы, направление движения которых совпадало со стороной акустического пространства, в которой происходило движение: в правой половине пространства стимулы перемещались только вправо, а в левой – только влево. Неподвижные стандарты (если они были) при этом всегда располагались по средней линии головы. Между тем, данные литературы (MMN: Richter et al., 2009; ВП: Magezi, Krumbholz, 2010; Briley et al., 2013; Getzmann, 2011) и результаты нашего первого эксперимента, описанного в Главе 3, свидетельствуют, что параметры ВП и MMN (особенно ее латентность) чувствительны к положению начала траектории стимулов. Смещение стимулов на одно и то же угловое расстояние по направлению к средней линии или от нее, т.е. в центростремительном или центробежном направлении, может отражаться на степени контралатеральной асимметрии реакции. Поэтому первый этап исследования асимметрии был посвящен сравнению параметров центробежной и центростремительной MMN. Для этого неподвижные стандарты были латерализованы, а девианты перемещались от них к средней линии либо в обратном направлении. На основании данных литературы были выдвинуты следующие предположения, относящиеся как к компонентам N1 и P2, так и к разностным потенциалам: 1) центробежная активность больше по амплитуде, чем центростремительная; 2) контралатеральность реакции нарастает при движении к периферии и падает при движении к центру. Задача текущего эксперимента состояла в проверке этих предположений.

Стимулы. В ходе данного эксперимента использовались два типа пространственных звуковых стимулов: неподвижные стимулы, локализуемые вблизи средней линии головы (в дальнейшем для краткости - по центру) и слева или справа от центра, локализуемые приблизительно на ± 20 град (расчетное

угловое смещение ± 23 град), а также плавно движущиеся от неподвижных стимулов влево или вправо.

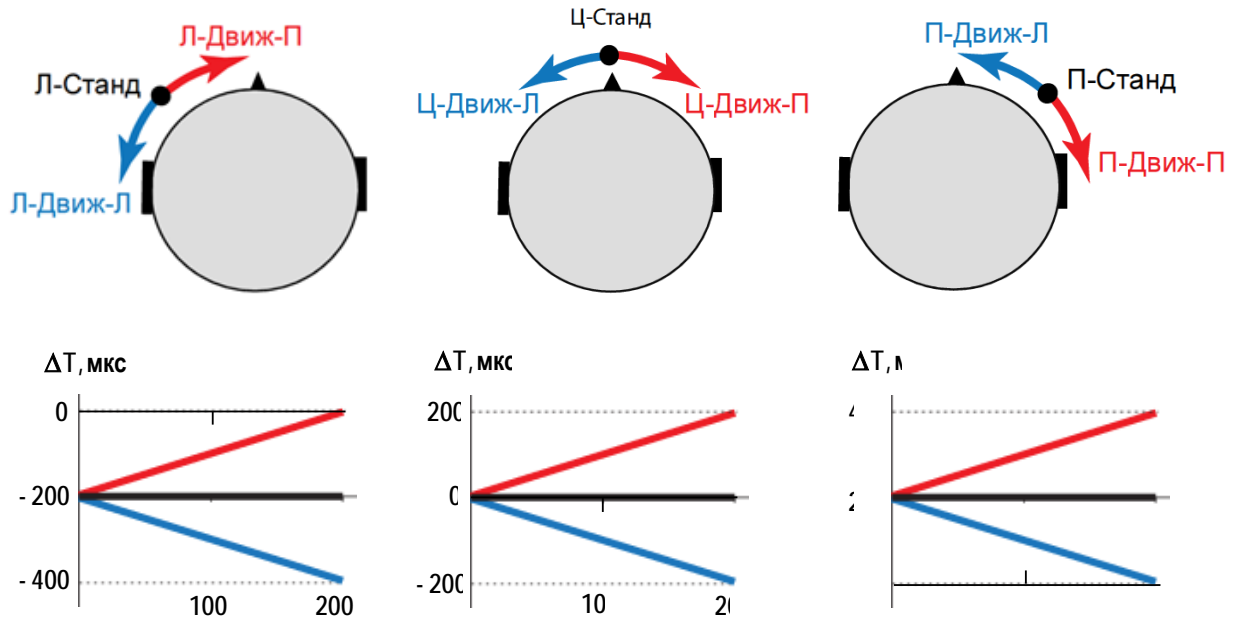


Рис.45. Неподвижные и движущиеся звуковые стимулы в сериях Левая, Центр и Правая. Вверху – схематическое изображение положения стандартного стимула и траекторий перемещения девиантов. Внизу - изменения межшумной задержки (ΔT) в стандартных и девиантных стимулах. По оси абсцисс – длительность стимула, мс. По оси ординат – межшумная задержка, мкс.

При записи ЭЭГ в режиме oddball-парадигмы неподвижные стимулы использовались в качестве стандартов, а движущиеся в качестве девиантов. По расположению стандарта стимулы объединялись в 3 типа серий: Центр, Левая и Правая (рис.45).

Серия Центр: Стандарт (Ц-Станд) – стимул с постоянным значением межшумной задержки $\Delta T = 0$ мкс, вызывающий ощущение неподвижного звукового образа, расположенного по центру. Девианты Ц-Движ-Л и Ц-Движ-П моделировали плавное движение вправо и влево от центра за счет линейного изменения ΔT от 0 до ± 200 мкс.

Серия Правая: Стандарт (П-Станд) – стимул с постоянным значением $\Delta T = 200$ мкс. Такой стимул воспринимался испытуемыми как неподвижный,

расположенный приблизительно в середине правой половины акустического пространства. Девиант П-Движ-П – плавное движение от стандарта к уху (вправо) за счет линейного нарастания ΔT от 200 до 400 мкс. Девиант П-Движ-Л – плавное движение от стандарта к центру (влево). Величина ΔT линейно уменьшается от 200 мкс до 0.

Серия Левая: Стандарт (Л-Станд) – стимул с постоянным значением $\Delta T = -200$ мкс, которому соответствовал неподвижный звуковой образ приблизительно в середине левой половины акустического пространства. Девиант Л-Движ-П – плавное движение от стандарта к центру линии головы (вправо) за счет линейного уменьшения ΔT от -200 мкс до 0. Девиант Л-Движ-Л – плавное движение от стандарта к уху (влево). Величина ΔT линейно нарастала от -200 до -400 мкс.

Процедура эксперимента. Эксперименты проведены на 12 испытуемых (2 мужчин, 10 женщин, все праворукие) в возрасте от 21 до 42 лет. В ходе записи ЭЭГ слушателям предъявлялись по 8 серий каждого вида (Левая, Правая и Центр), причем порядок серий был сбалансирован псевдослучайным образом для каждого испытуемого в отдельности. На каждом испытуемом записывали по 24 серии ЭЭГ (3 раза по 8 серий в разные дни). Каждая серия продолжалась около 8 минут, состояла из 500 стимулов с межстимульным интервалом от начала стимула до начала следующего 1 с, и содержала 420 стандартов и по 40 девиантов двух типов, движущихся влево и вправо от стандарта (итого 80 девиантов в одной серии). Длительность всех стимулов составляла 200 мс.

Анализ данных. Для анализа межполушарной асимметрии вызванной активности были выделены симметричные электродные кластеры в левом и в правом полушарии: FC1, Fp1, AF3, F3, C3, FC5, C5, F7 в левом и FC2, Fp2, AF4, F4, C4, FC6, C6, F8 - в правом, а также медиальный кластер (Fz, Cz) (рис.46).

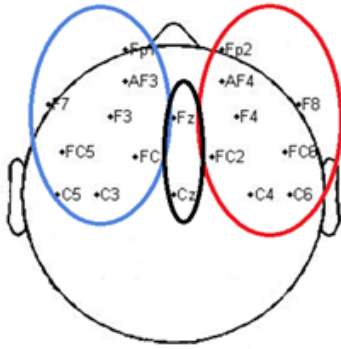


Рис.46. Симметричные электродные кластеры.

Слуховые вызванные потенциалы вычислялись для каждого кластера путем усреднения данных ЭЭГ по включенным в кластер каналам, для каждого типа стимула и для каждого испытуемого отдельно. Разностную волну получали вычитанием ответа на стандарт из ответа на девиант. Достоверность отличия амплитуд разностных потенциалов (MMN и P3a) от нуля проверялась методом скользящего среднего. Амплитуды индивидуальных разностных потенциалов усреднялись во временном окне шириной 50 мс, сдвигавшемся последовательно на протяжении всей эпохи анализа с шагом 2 мс. Отличие каждой полученной таким образом выборки от нуля проверялось при помощи двустороннего t-теста Стьюдента с уровнем значимости $\alpha=0.1$.

После получения для каждого кластера индивидуальных слуховых ВП на стандартные и девиантные стимулы, в них оценивали амплитуды компонентов N1, P2, MMN и P3a. Амплитуды всех компонентов измеряли как средние величины потенциала индивидуально для каждого испытуемого во временном окне ± 25 мс по обе стороны от соответствующего пика гранд-усредненной кривой в медиальном кластере. Индивидуальные пиковые латентности измеряли в том же временном окне относительно пика на гранд-усредненной кривой.

Измеренные по индивидуальным данным средние амплитуды и пиковые латентности компонентов N1, P2, MMN и P3a подвергали пилотному трехфакторному дисперсионному анализу с повторными измерениями (repeated measures ANOVA) с факторами Серия (левая, центр, правая), Стимул (влево от стандарта, стандарт, вправо от стандарта), Кластер (левый, медиальный, правый).

Пилотный статистический анализ выявил высокую значимость фактора Кластер для большинства исследуемых компонентов. Последующие попарные сравнения показали, что ответы в медиальном кластере имели большую

амплитуду и меньшую латентность, чем в двух других кластерах. Поскольку задача исследования состояла в сравнении активности двух полушарий, ответы медиального кластера не включались в дальнейший анализ.

Основной статистический анализ состоял из двух этапов. На первом этапе исследовалось влияние положения начала траектории (центральное или латеральное) на компоненты N1, P2, MMN и P3a. Начало траектории всегда совпадало с положением стандарта, поэтому в выборку объединяли ответы на центробежные девианты, движущиеся от центральных стандартов (Ц-Движ-Л и Ц-Движ-П) и от латерализованных стандартов (Л-Движ-Л и П-Движ-П), а также соответствующие разностные потенциалы. Проводили трехфакторный дисперсионный анализ с факторами Стандарт (центральный, латеральный), Направление (влево, вправо) и Кластер (левый, правый) для индивидуальных средних амплитуд и пиковых латентностей N1, P2, MMN и P3a.

На втором этапе исследовалось влияние на компоненты N1, P2, MMN и P3a направления движения к центру или к периферии. В выборку объединяли ответы на девиантные стимулы, движущиеся от латеральных стандартов (центростремительные - Л-Движ-П и П-Движ-Л, либо центробежные - Л-Движ-Л и П-Движ-П), а также соответствующие разностные потенциалы. Индивидуальные средние амплитуды и пиковые латентности N1, P2, MMN и P3a подвергали трехфакторному дисперсионному анализу с повторными измерениями с факторами Сторона звучания (левая, правая), Направление (центростремительное, центробежное), Кластер (левый, правый).

8.1.1 Результаты и обсуждение.

Все стандартные и девиантные стимулы вызывали отчетливые ВП во всех трех кластерах. Вызванные ответы на стандартные и девиантные стимулы и разностные потенциалы, зарегистрированные в медиальном кластере и усредненные по всем испытуемым, а также топограммы распределения

активности по скальпу представлены на рисунках 47-49. Различия вызванных ответов на девиантные стимулы и ответов на стандартные стимулы позволили выделить в разностных волнах компоненты MMN с латентностью 200 – 300 мс и P3a с латентностью 350 - 400 мс. Достоверность отличия разностных компонентов от нуля проверяли методом скользящего среднего. Соответствующие временные интервалы показаны цветом на рис. 47-49.

Влияние положения начала траектории на средние амплитуды и пиковые латентности компонентов N1, P2, MMN и P3a оценивали с помощью трехфакторного дисперсионного анализа (Стандарт (центральный, латеральный) * Направление (влево, вправо) * Кластер (левый, правый)). Для амплитуды компонента N1 анализ показал высокую значимость единственного главного эффекта кластера ($F(1, 11) = 10.7, p < 0.01$). Согласно попарным сравнениям, амплитуда компонента N1 в левом кластере больше, чем в правом, независимо от положения начала траектории. Это иллюстрирует рис.50, на котором приведены ВП на девианты левой и правой серий, усредненные по направлениям. Для амплитуды компонентов P2, MMN и P3a, а также для латентностей компонентов N1, P2 и MMN данный анализ не выявил значимых эффектов и взаимодействий ($p > 0.05$).

Фактор Стандарт, определяющий положение начала траектории, оказывал значимый эффект только на латентность компонента P3a ($F(1, 11) = 248.3, p < 0.01$). Согласно попарным сравнениям, латентность P3a при движении от центрального стандарта меньше, чем от латеральных (рис. 51 А). Этот эффект не зависел от направления движения и проявлялся одинаково в левом и правом кластерах.

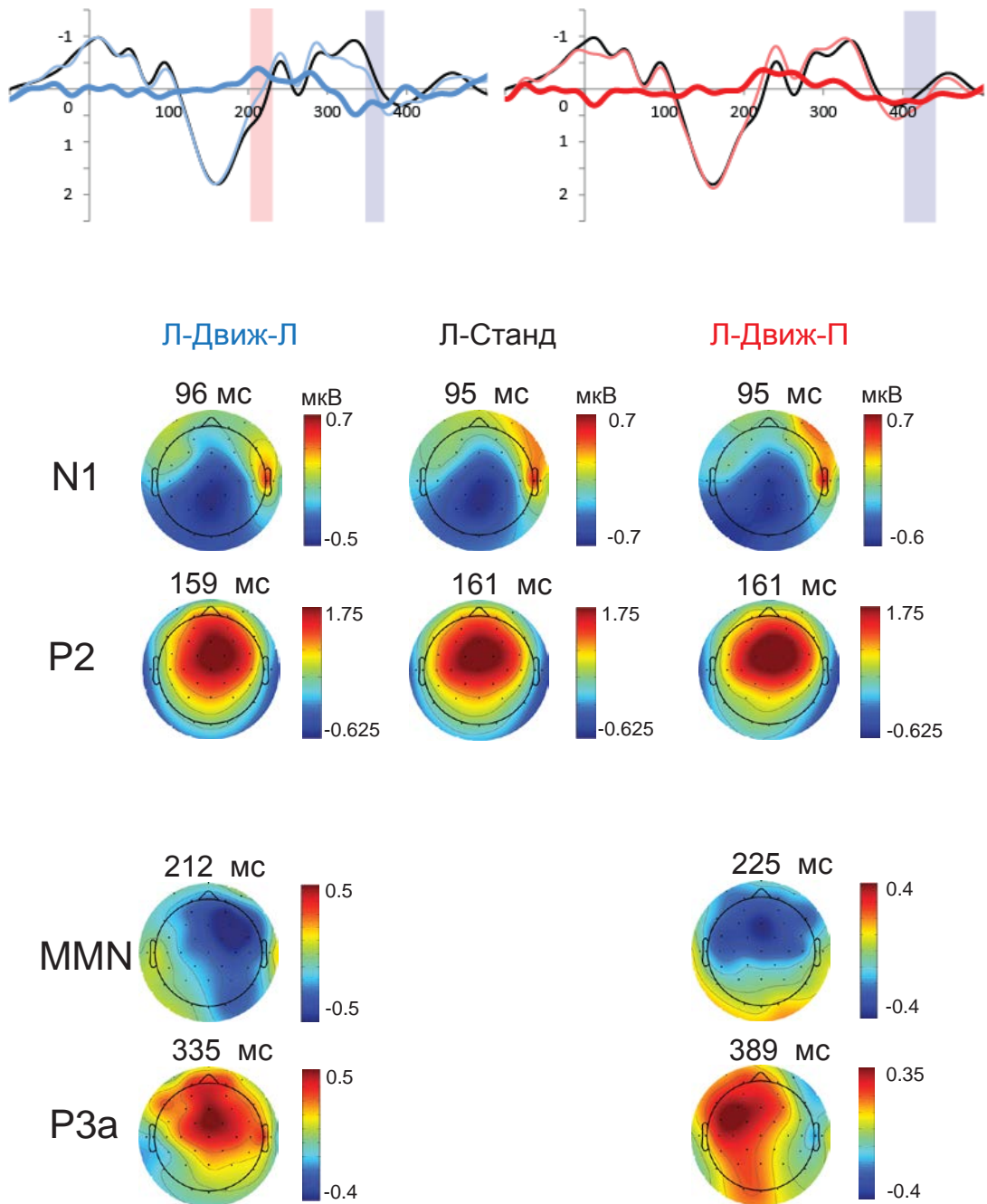


Рис.47. Вызванная активность медиального кластера при предъявлении левой серии. Вверху: гранд-усредненные ВП на стандартные и девиантные стимулы, а также соответствующие разностные потенциалы. Тонкие черные линии – реакции на стандарт, тонкие цветные – реакции на девиант, жирные цветные – разностный потенциал. Внизу - топограммы амплитуд компонентов ВП и разностных потенциалов, полученные в моменты времени, указанные рядом с каждой топограммой. Негативность показана синим цветом, позитивность – красным. Типы сигналов – как на рис.45.

Серия "Центр"

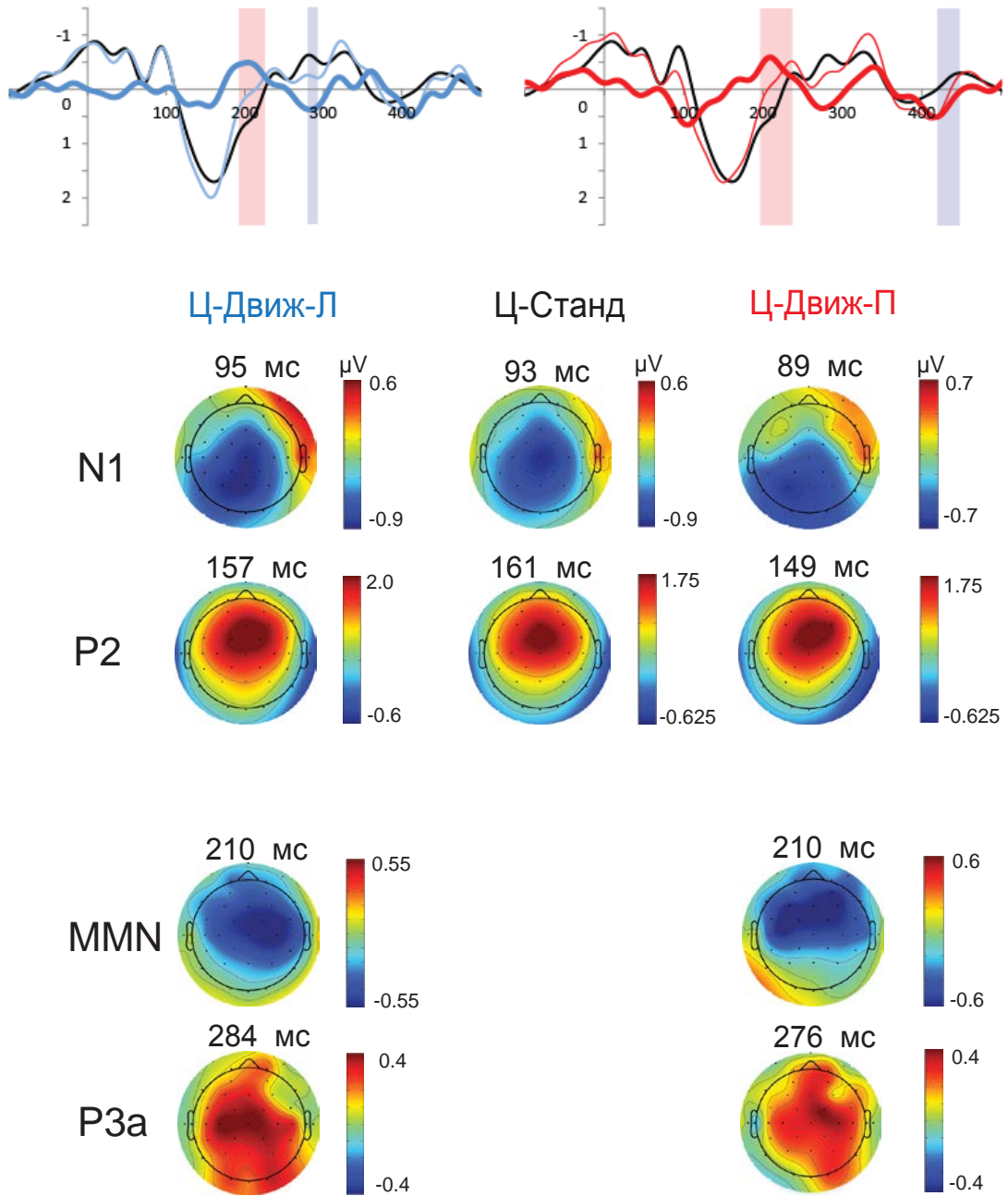


Рис.48. Вызванная активность медиального кластера при предъявлении центральной серии. Обозначения – как на рис.47.

Серия "Правая"

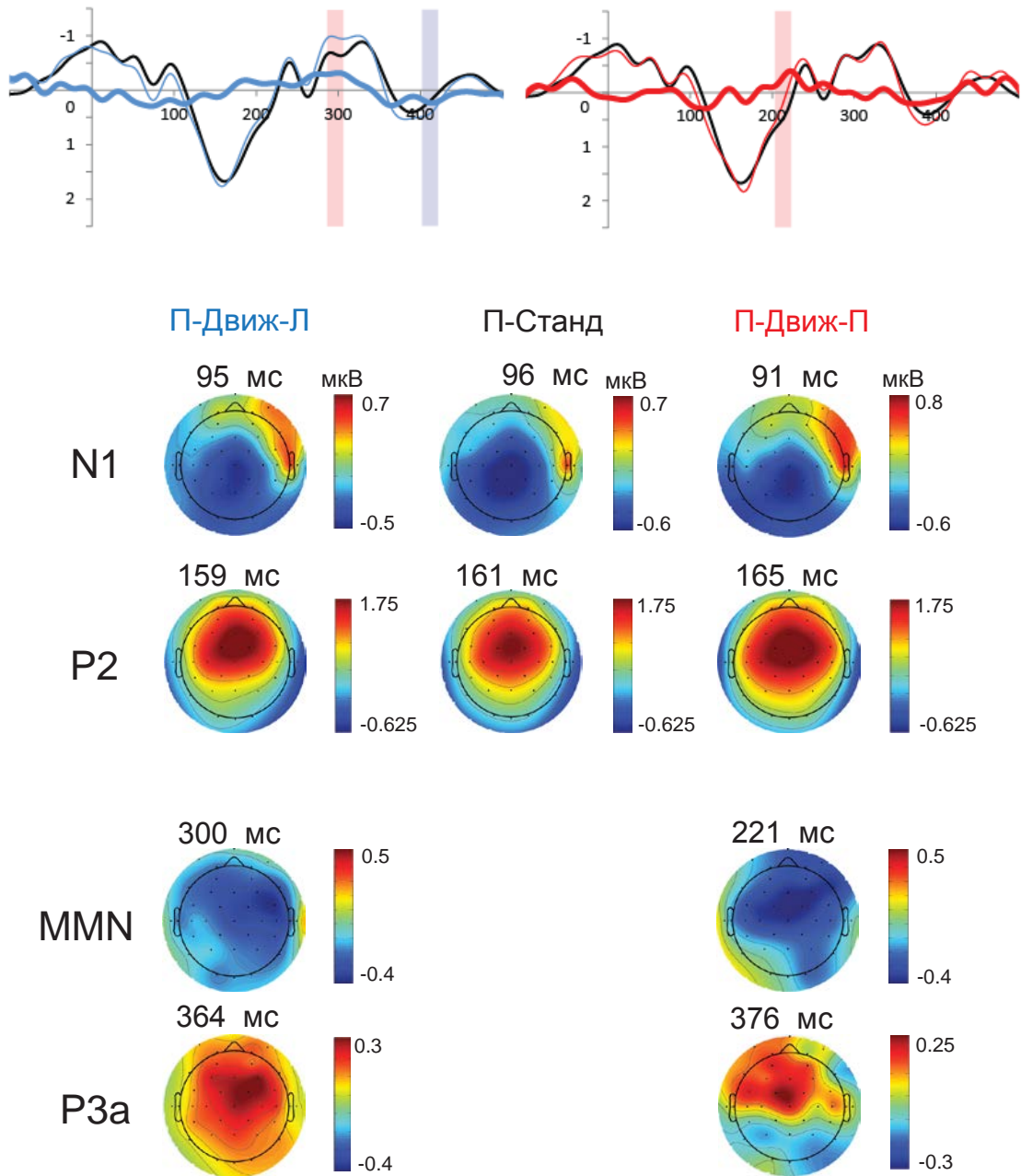


Рис.49. Вызванная активность медиального кластера при предъявлении правой серии. Обозначения – как на рис.47.

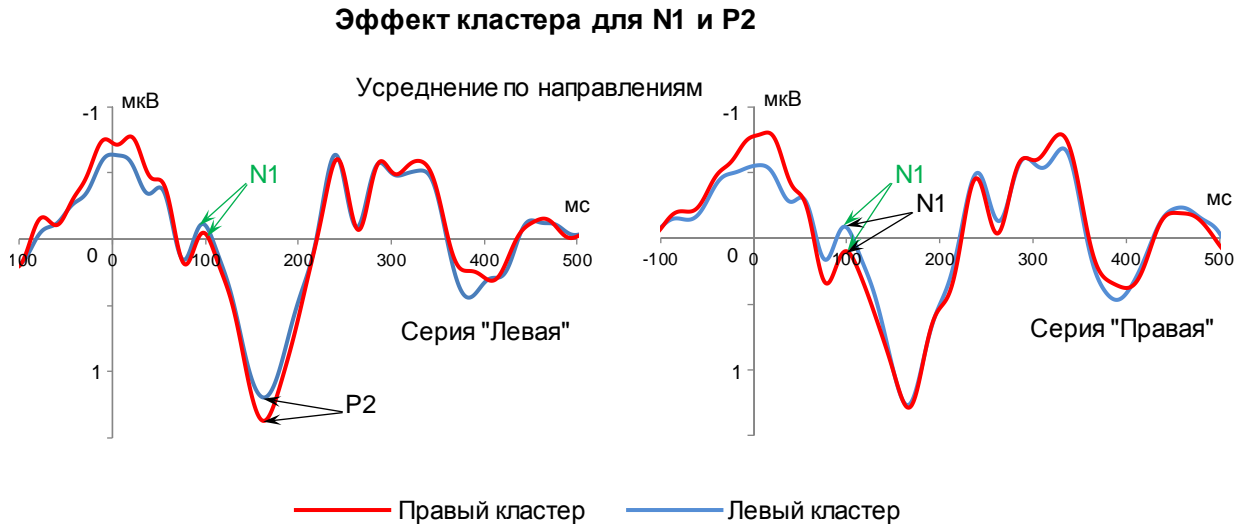


Рис.50. Эффект Кластера и взаимодействие Сторона*Кластер для компонентов N1 и P2, полученных при предъявлении левой и правой серий и усредненных по направлениям (к центру или к периферии). Значимые различия амплитуд показаны стрелками разных цветов: зеленые стрелки – результаты ANOVA по факторам Стандарт (центральный, латеральный) * Направление (влево, вправо) * Кластер (левый, правый); черные стрелки - результаты ANOVA по факторам Направление (центростремительное, центробежное) * Сторона звучания (левая, правая) * Кластер (левый, правый).

Влияние направления движения (от латеральных стандартов к центру или к периферии) на средние амплитуды и пиковые латентности компонентов N1, P2, MMN и P3a оценивали с помощью трехфакторного дисперсионного анализа Направление (центростремительное, центробежное) * Сторона звучания (левая, правая) * Кластер (левый, правый). Фактор Направление не оказал значимого влияния ни на амплитуду, ни на латентность компонентов N1 и P2 ($p > 0.05$). Был обнаружен главный эффект Кластера для амплитуд N1 и P2 ($F(1, 11) = 6.26$, и $F(1, 11) = 5.95$, $p < 0.05$), который сопровождался значимым взаимодействием Сторона*Кластер ($F(1,11) = 4.31$, $p = 0.062$ для N1 и $F(1, 11) = 5.67$, $p < 0.05$ для P2). Согласно попарным сравнениям, при движении с правой стороны амплитуда N1 в левом кластере (контралатеральном) была больше, чем в правом ($p < 0.05$). Амплитуда компонента P2 в правом кластере была больше, чем в левом, но эти различия достигали уровня достоверности только при движении с

левой стороны (контралатерально) (рис.50). Других значимых эффектов и взаимодействий не обнаружено ($p > 0.05$).

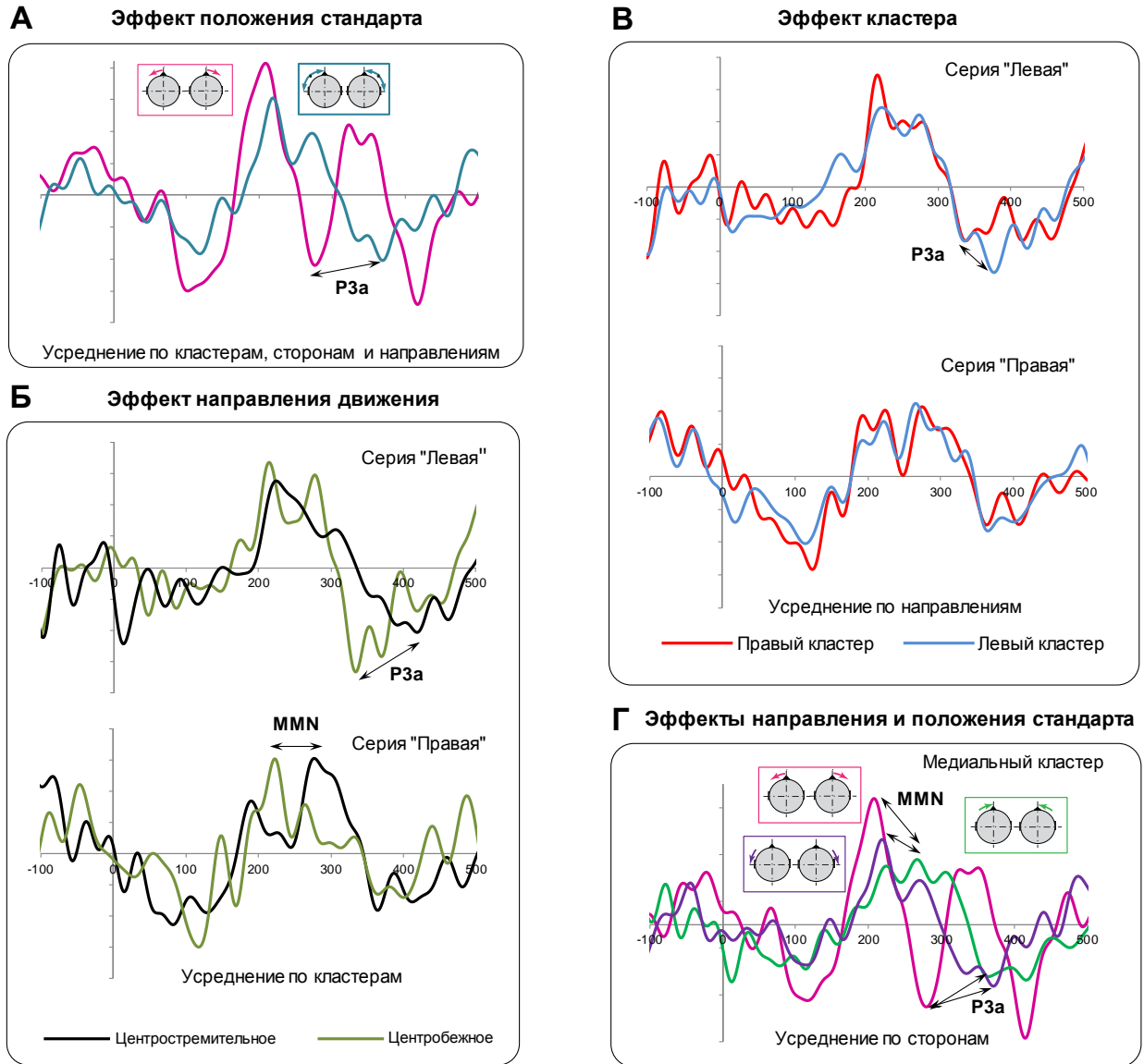


Рис.51. Эффекты кластера, положения стандарта и направления движения для grand-усредненных разностных потенциалов. Реакции на А, Б, В и Г были усреднены по факторам, указанным на каждой панели. Значимые различия показаны стрелками. Пояснения в тексте.

Для амплитуды компонентов MMN и P3a значимых эффектов и взаимодействий также не обнаружено ($p > 0.05$). Для латентности MMN анализ показал высокую значимость фактора Сторона звучания ($F(1, 11) = 40.76$, $p < 0.01$) и двухфакторного взаимодействия Сторона*Направление ($F(1, 11) = 30.79$, $p < 0.01$). Парные сравнения показали, что при движении в правой части

слухового пространства латентность центростремительной MMN больше, чем центробежной (рис.51 Б). Для латентности P3a также обнаружено значимое двухфакторное взаимодействие Сторона*Направление ($F(1, 11) = 7.54, p < 0.05$), но попарные сравнения не подтвердили достоверность этих различий ($p > 0.05$). Кроме того, имело место значимое двухфакторное взаимодействие Сторона*Кластер ($F(1, 11) = 4.94, p < 0.05$). Согласно попарным сравнениям, движение с левой стороны вызывало более ранний компонент P3a в правом кластере (контралатеральном), чем в левом (рис.51 В).

Влияние направления движения (к центру или к периферии) на амплитуду и латентность MMN и P3a было также исследовано для реакций медиального кластера при помощи двустороннего парного t-теста. Реакции на лево- и правосторонние стимулы в этом анализе были усреднены (рис.51 Г). Для амплитуд обоих компонентов значимых различий не обнаружено. Латентность центростремительной MMN оказалась больше, чем центробежной, как при движении от центрального стандарта ($t = 6.33, p < 0.001$), так и при движении от латеральных ($t = 5.82, p < 0.001$). Латентность P3a была меньше при движении от центрального стандарта, чем от латеральных: $t = 10.12, p < 0.001$ при сравнении с центростремительным P3a и $t = 14.92, p < 0.001$ при сравнении с центробежным P3a. Аналогичный результат был описан выше для реакций левого и правого полушария (рис.51А).

Обсуждение.

В текущем эксперименте все стандартные стимулы были неподвижными и определяли положение начала траекторий девиантов. Исследовалось влияние положения начала траектории (центральное или латеральное) и направления движения (к центру или к периферии) на компоненты N1, P2, MMN и P3a, зарегистрированные в левом и правом полушариях.

Как показало исследование, компоненты N1 и P2 проявляли в целом слабую чувствительность к исследуемым факторам. Девианты, расположенные справа (независимо от направления), вызывали больший компонент N1 в левом полушарии, чем в правом. Девианты, расположенные слева (также независимо от направления) вызывали больший компонент P2 в правом полушарии, чем в левом. Оба результата указывают на контралатеральное преобладание ранних компонентов ВП, при том, что центральное или латеральное положение начала траектории и направление движения стимулов на эти компоненты не влияли. Однако, тот факт, что право- и левостороннее расположение стимулов отражалось на разных компонентах ВП, трудно объяснить на основании имеющихся представлений о природе суммарного ответа. Если рассматривать межполушарную асимметрию с точки зрения ее временной динамики, то согласно полученным результатам, контралатеральные реакции на правосторонние стимулы (реакции левого полушария) развивались раньше, чем в случае левосторонних стимулов (реакции правого полушария), и проявлялись на временных интервалах волн N1 и P2, соответственно. Если же рассматривать компоненты N1 и P2 как единый комплекс N1P2, который считается более устойчивой характеристикой ВП, чем его составляющие, то амплитуда комплекса N1P2 от пика до пика оказывается меньше для ипсилатеральных ответов, чем для контралатеральных. В правом кластере это различие достигается за счет меньшей амплитуды N1 и P2 в реакциях на правосторонние стимулы, а в левом кластере - за счет уменьшения амплитуды P2 в реакциях на левосторонние стимулы.

Положение начала траектории (центральное или латеральное) оказывало наиболее заметный эффект на латентность волны P3a, регистрируемой во всех трех кластерах (рис.51 А, Г). Самый ранний компонент P3a формировался при движении от центра. Как известно, этот позитивный компонент разностного потенциала считается индикатором переключения внимания на девиантный стимул. Он может отражать как сенсорные, так и когнитивные аспекты

сенсорного события без выраженной модальной специфичности (Barcelo et al., 2006; Friedman et al., 2001). В настоящее время связь между процессами, формирующими N1 и MMN на первом этапе обработки информации и вызываемыми P3a на втором этапе этой обработки, остается до конца не выясненной (Rinne et al., 2006; Horváth, Winkler, 2010). Результаты данного эксперимента также не позволяют установить, почему влияние положение начала траектории слабее проявлялось на этапе формирования MMN, чем на этапе P3a. В разностном потенциале, полученном при движении от центра, увеличение амплитуды MMN по сравнению с движением от латеральных стандартов было значимым только для медиальных отведений (рис.51Г). Единственная имеющаяся в литературе работа, в которой сравниваются разностные потенциалы при разной степени латерализации стандарта, свидетельствует о большей латентности MMN при смещении стандартов к периферии, по сравнению с центральным стандартом (Richter et al., 2009). Согласно нашим данным, такой эффект действительно наблюдался во всех кластерах, хотя и был статистически недостоверным. В нашем исследовании латентность волны P3a оказалась более чувствительным показателем восприятия начала траектории. В целом увеличение амплитуды MMN и формирование более раннего P3a при движении от центра соответствует представлениям о наибольшей чувствительности слуховой системы к источникам звука, расположенным во фронтальном акустическом секторе (Альтман, 1983, 2011).

Направление движения от латеральных стандартов к центру или к периферии также отражалось в большей степени на времени формирования MMN и P3a, чем на их величине. При движении девиантов в правой части слухового пространства центробежная MMN формировалась раньше, чем центростремительная (рис.7Б). При движении слева центробежный компонент P3a формировался раньше, чем центростремительный. Кроме того, при движении с левой стороны компонент P3a возникал раньше с контралатеральной стороны (в правом кластере), чем с ипсилатеральной (рис.7В); при этом на этапе

формирования MMN наблюдалась только слабая тенденция к контралатеральному преобладанию амплитуды разностного потенциала. Таким образом, левосторонние стимулы вызывали более поздние проявления эффекта направления, чем правосторонние (временные диапазоны MMN и P3a, соответственно), и такие же поздние проявления контралатеральности.

8.1.2 Заключение.

Подводя краткий итог проведенного эксперимента, можно охарактеризовать функциональную асимметрию комплекса N1P2 и разностных потенциалов как неустойчивое контралатеральное доминирование. В уже упоминавшейся работе Richter (2009) отмечена зависимость полушарной асимметрии MMN от направления смещения девиантов: при смещении к периферии от центральных или литеральных стандартов наблюдалось контралатеральное доминирование амплитуд MMN, а при смещении от латеральных стандартов к центру асимметрия отсутствовала. Исследования ВП на центробежные и центростремительные изменения ΔT показали большую величину ответа при смещении к периферии (Magezi, Krumbholz, 2010; Briley et al., 2013). Результаты текущего эксперимента не подтвердили эти выводы и не выявили связи между полушарной асимметрией ВП или разностных потенциалов и направлением смещения к центру или к периферии; эффект положения стандарта также оказался неустойчивым. Одной из возможных причин этого могли быть низкие амплитуды разностных потенциалов. Для сравнения, в работе Richter (2009) амплитуды MMN левого и правого полушарий составляли от 1.5 мкВ до 2.8 мкВ в разных условиях. Поскольку амплитуда MMN отражает степень различий между стандартом и девиантом, следующим шагом в исследовании асимметрии ВП и MMN должно стать использование стимулов с длинными траекториями движения, вызывающими высокоамплитудную MMN.

8.2 Межполушарная асимметрия ВП и MMN при движении девиантов от центра по длинным траекториям.

Как показали результаты, описанные в разделах 4.2, 5.1.2 и 8.1.2, движение девиантных стимулов по коротким траекториям вызывает MMN с достаточно слабой межполушарной асимметрией, и положение начала траектории не играет решающей роли в ее выраженности. Заключительный эксперимент был направлен на проверку предположения о том, что пространственное распределение MMN более чувствительно к длине траектории движения, чем к латерализации начала траектории. Использовались стимулы, движущиеся от центра к уху, разработанные для определения дифференциальных порогов по скорости (раздел 6.2.1).

Эксперименты проведены на 11 испытуемых (4 мужчин, 7 женщин, все праворукие) с нормальным слухом в возрасте от 20 до 40 лет. Подробное описание методики содержится в Главе 6 (раздел 6.2.1). Использовались два вида движущихся стимулов, различавшиеся временным паттерном изменения междушумной задержки (движение и скачок). Для получения негативности рассогласования звуковые стимулы предъявляли согласно классической oddball-парадигме. В качестве стандартного сигнала использовался стимул, движущийся плавно с расчетной скоростью 450 град/с (в дальнейшем Дв_450). Девиантами служили скачок и плавно движущийся стимул с расчетной скоростью 620 град/с (в дальнейшем Дв_620). В быстром стимуле изменения ΔT заканчивались через 145 мс после начала сигнала (рис 25). Междушумная задержка во всех стимулах изменялась от 0 до 800 мкс. Длительность всех стимулов составляла 200 мс. В пределах одной последовательности стандарты и девианты перемещались в одну и ту же сторону от средней линии головы. Межстимульный интервал от начала предыдущего стимула до начала последующего был равен 1 с.

Для анализа межполушарных различий данные ЭЭГ были объединены в электродные кластеры (рис.52) путем усреднения записей по каналам: FC5, C5,

F7, T7 и FC6, C6, F8, T8 (левый и правый фронтолатеральные кластеры), FC1, Fp1, AF3, F3, C3 и FC2, Fp2, AF4, F4, C4 (левый и правый фронтомедиальные кластеры), CP5, CP1, P3, P7, O1 и CP6, CP2, P4, P8, O2 (левый и правый затылочно-теменные кластеры).

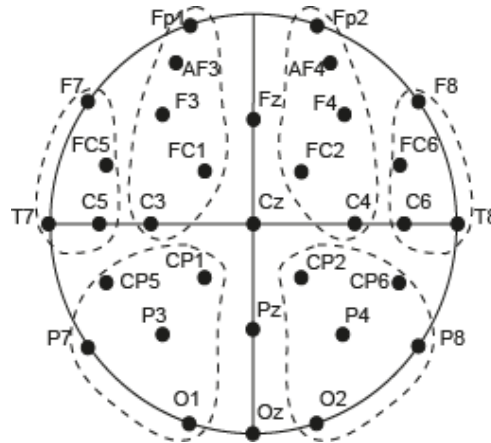


Рис.52. Симметричные электродные кластеры.

Компоненты N1 и P2 в реакциях на стандарты и девианты во фронтолатеральных и фронтомедиальных кластерах оценивали по индивидуальным величинам пиковой амплитуды и латентности. В затылочно-теменных отведениях пиковые амплитуды N1 было невозможно корректно измерить у некоторых испытуемых, поэтому затылочно-теменные кластеры не были включены в анализ компонентов ВП. Параметры N1 и P2 подвергали 4-факторному дисперсионному анализу (repeated measures ANOVA) с факторами Кластер (фронтолатеральный, фронтомедиальный), Полушарие (левое, правое), Направление перемещения стимула (ипси-, контралатеральное стороне отведения), Стимул (Дв_450, Дв_620, скачок). Взаимодействия между факторами Полушарие, Направление и Стимул исследовали при помощи дополнительного 3-факторного дисперсионного анализа (repeated measures ANOVA), отдельно для каждого уровня фактора Кластер.

Индивидуальные разностные потенциалы в каждом электродном кластере вычисляли путем вычитания ВП на стандартные стимулы из ответа на девианты.

Достоверность формирования MMN определяли в каждом кластере стандартным способом (Глава 2). Пиковые амплитуды и латентности MMN, измеренные в каждом кластере для каждого испытуемого в каждом из условий, сравнивали посредством 4-факторного дисперсионного анализа (repeated measures ANOVA) с факторами Кластер (фронтолатеральный, фронтомедиальный, затылочно-теменной), Полушарие (левое, правое), Направление перемещения стимула (ипси-, контралатеральное стороне отведения), Девиант (Дв_620, скачок). Взаимодействия между факторами Полушарие, Направление и Девиант исследовали при помощи дополнительного 3-факторного дисперсионного анализа (repeated measures ANOVA), отдельно для каждого уровня фактора Кластер.

При данной раскладке факторов дисперсионного анализа, правостороннее доминирование сравниваемых компонентов будет проявляться как значимый главный эффект Полушария с большими величинами потенциалов N1, P2 или MMN в правом полушарии мозга. Дирекциональная чувствительность (т.е. контра- или ипсилатеральное доминирование) будет проявляться как значимый главный эффект Направления с большими величинами потенциалов N1, P2 или MMN в ответах на контра- или ипсилатеральные стимулы относительно стороны отведения. Различия между полушариями в степени контралатерального преобладания, соответствующие концепции «левостороннего игнорирования» (neglect model), будут проявляться в виде значимого взаимодействия между факторами Полушарие и Направление.

8.2.1 Результаты и обсуждение.

Все стандартные и девиантные стимулы вызывали отчетливые ВП во фронтолатеральных и фронтомедиальных отведениях (рис.53). Компоненты N1 и P2 имели пиковую латентность около 117 ± 19 мс и 183 ± 12 мс во фронтолатеральном и 111 ± 19 мс во фронтомедиальном кластере, соответственно

(при усреднении по условиям и полушариям). Пространственные распределения амплитуды N1, приведенные на рис.54 вверху, указывают на сильное правостороннее преобладание компонента N1 приблизительно через 120 мс после начала стимула.

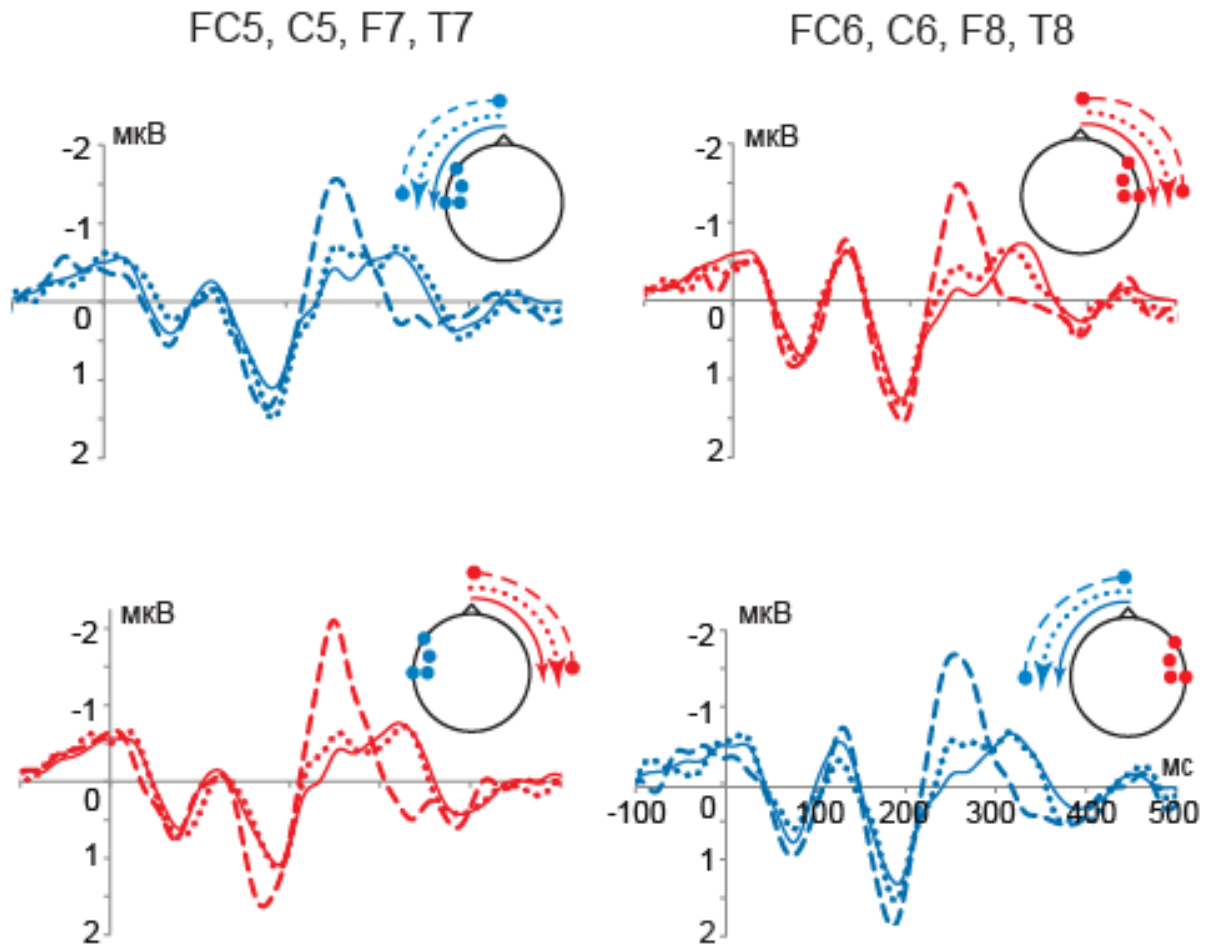


Рис.53. Гранд-усредненные ВП во фронтолатеральных отведениях. На схемах головы показаны точки отведения и траектории перемещения стимулов. Цветом кодируются сторона отведения и направление движения (синий – левый, красный – правый). Сплошная линия - стандарт Дв_450, точечный пунктир - Дв_620, длинный пунктир – скачок.

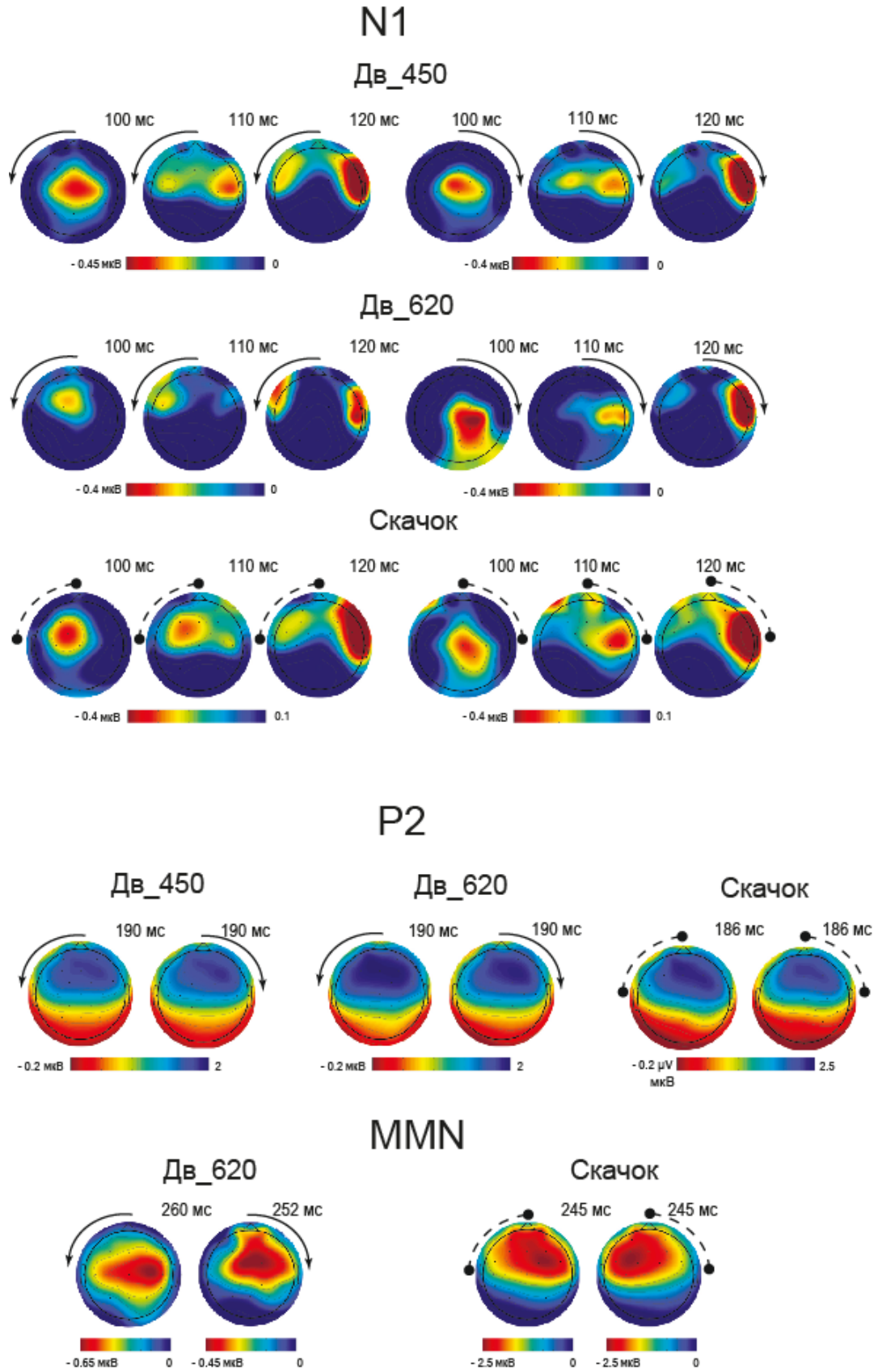


Рис. 54. Топограммы амплитуд компонентов N1, P2 и MMN в моменты времени, указанные цифрами. Топограммы N1 получены с интервалом 10 мс, топограммы P2 и MMN – вблизи их пиковых латентностей. Направление перемещения стимулов показано стрелками. Негативность показана красным цветом, позитивность – синим.

Вначале, примерно через 100 мс после включения стимула, распределение N1 характеризовалось центральной или фронтоцентральной негативностью. После этой первоначальной негативности формировалась правосторонняя височная активность с латентностью около 110 мс. Далее, при латентности около 120 мс, все стимулы интенсивно активировали правую височную область. Распределение компонента P2 (рис.54, средняя часть) характеризуется доминирующей фронтоцентральной позитивностью и затылочно-теменной негативностью, с тенденцией к преобладанию в правом полушарии независимо от направления движения стимула. При плавном и скачкообразном перемещении картина активации была сходной.

Для более детального изучения развития правостороннего доминирования во времени, индивидуальные значения амплитуд на гомологичных электродах правого и левого полушарий усредняли методом скользящего среднего во временном окне шириной 10 мс, последовательно сдвигая положение окна по временной оси с шагом в один отсчет (приблизительно 2 мс). Затем для каждого сигнала на каждой латентности проводили статистическое сравнение индивидуальных средних амплитуд на гомологичных электродах при помощи *t*-теста ($N=11$). При последующей графической визуализации результатов использовали абсолютные значения разности амплитуд и кодировали их при помощи градиентной шкалы (рис.55). Правостороннее доминирование амплитуд негативных и позитивных колебаний ВП показано красным и синим цветом, соответственно. Черные контуры очерчивают области статистической достоверности межполушарных различий ($p < 0.05$). Фронтоцентральные отведения демонстрировали значительно меньшую асимметрию по сравнению с фронтолатеральными отведениями. Пиковые амплитуды и латентности компонентов N1 и P2 во фронтолатеральном кластере приведены на рис.56.

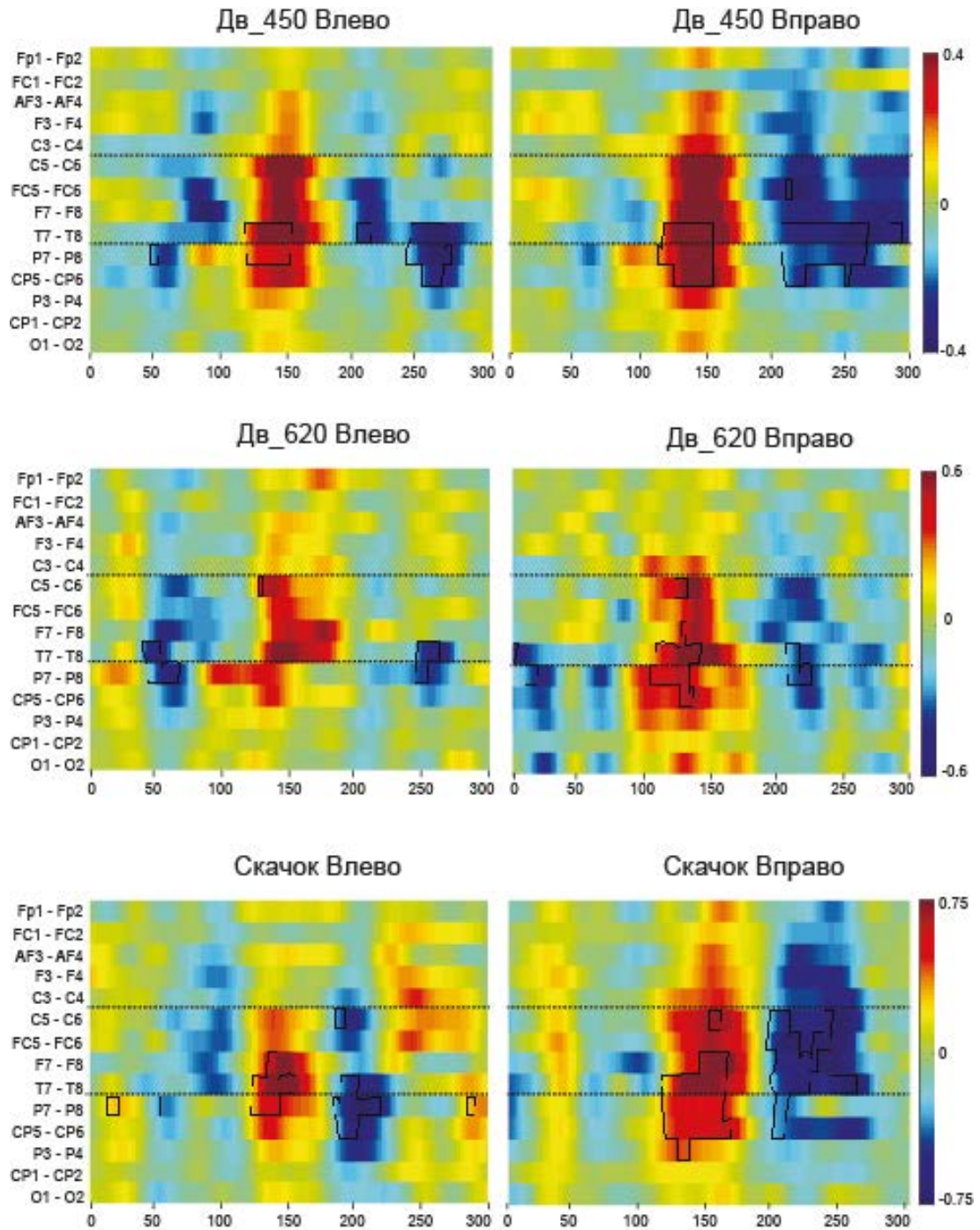


Рис.55. Сравнение амплитуд ВП на гомологичных электродах левого и правого полушарий. По оси абсцисс – время (мс). Пары электродов расположены от фронтальных к затылочным сверху вниз, кластеры показаны пунктиром. Градиентные шкалы показывают разность амплитуд левого и правого отведений (мкВ). Правополушарное доминирование негативных и позитивных колебаний ВП показано красным и синим цветом, соответственно. Черные контуры очерчивают области, в которых получены статистически достоверные различия амплитуд (t-тест, N=11).

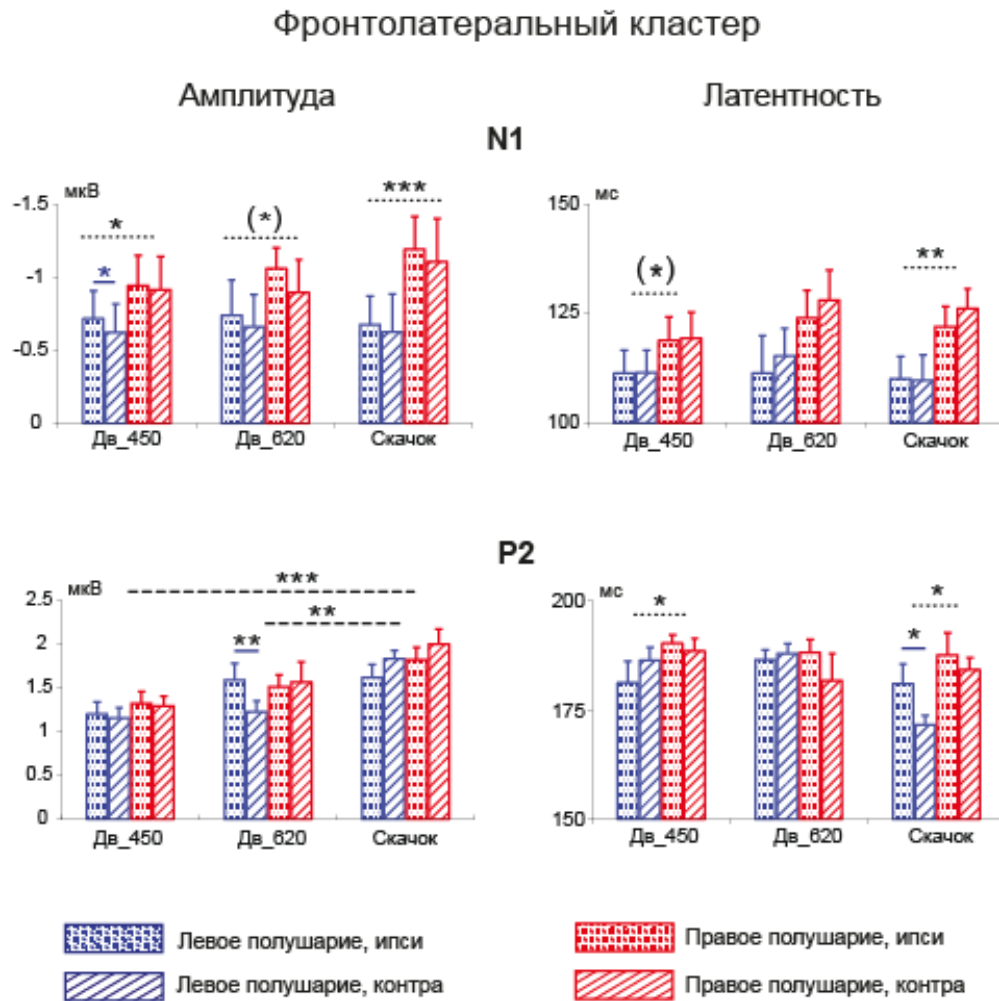


Рис.56. Средние пиковые амплитуды и латентности компонентов N1 и P2, полученные во фронтолатеральных отведениях. Активность левого и правого полушарий (FC5, C5, F7, T7 и FC6, C6, F8, T8) представлена синим и красным цветом, соответственно. Ипси- и контралатеральное перемещение стимула (относительно стороны отведения) показано точечной и диагональной штриховкой. Статистически значимые различия показаны горизонтальными линиями со звездочками: длинный пунктир – различия между типами стимулов, точечный пунктир – различия между полушариями, сплошные линии – различия между направлениями перемещения в активности левого полушария (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$). Вертикальные линии – стандартная ошибка среднего.

Факторы ANOVA (df)	N1 амп		N1 лат		P2 амп		P2 лат	
	F	p	F	p	F	p	F	p
Кла (1, 10)	0.14	0.72	5.79	<0.05	46.91	<0.001	4.38	0.063
Пш (1, 10)	6.74	<0.05	9.44	<0.05	2.54	0.14	8.35	<0.05
Напр (1, 10)	2.43	0.15	5.60	<0.05	0.02	0.91	3.78	0.08
Стм (2, 20)	0.47	0.63 $\varepsilon=0.79$	1.05	0.37 $\varepsilon=0.74$	24.45	<0.001 $\varepsilon=0.90$	1.53	0.24 $\varepsilon=0.89$
Кла*Пш (1, 10)	20.25	<0.001	5.18	<0.05	2.29	0.16	0.00	0.98
Кла*Стм (2, 20)	2.22	0.14 $\varepsilon=0.87$	3.11	0.07 $\varepsilon=0.98$	4.11	<0.05 $\varepsilon=0.62$	0.11	0.85 $\varepsilon=0.78$
Напр*Стм (2, 20)	0.61	0.55 $\varepsilon=0.98$	1.14	0.33 $\varepsilon=0.71$	6.29	<0.05 $\varepsilon=0.86$	1.90	0.19 $\varepsilon=0.65$
Кла*Напр (1, 10)	0.72	0.42	0.38	0.55	0.25	0.63	0.07	0.80
Пш*Напр (1,10)	0.05	0.84	0.01	0.91	0.43	0.53	1.57	0.24
Пш*Стм (2, 20)	1.08	0.35 $\varepsilon=0.77$	0.97	0.38 $\varepsilon=0.78$	0.08	0.92 $\varepsilon=0.99$	1.83	0.19 $\varepsilon=0.88$
Кла*Пш*Стм (2, 20)	3.83	<0.05 $\varepsilon=0.91$	0.69	0.50 $\varepsilon=0.88$	0.67	0.51 $\varepsilon=0.88$	2.26	0.14 $\varepsilon=0.83$
Кла*Пш*Напр (1, 10)	0.09	0.78	0.68	0.43	1.95	0.19	0.02	0.89
Кла*Напр*Стм (2, 20)	0.22	0.79 $\varepsilon=0.92$	0.01	0.97 $\varepsilon=0.70$	2.49	0.12 $\varepsilon=0.89$	1.01	0.37 $\varepsilon=0.79$
Пш*Напр* Стм (2, 20)	0.37	0.68 $\varepsilon=0.93$	0.27	0.74 $\varepsilon=0.88$	1.70	0.21 $\varepsilon=0.97$	0.42	0.62 $\varepsilon=0.79$
Кла*Пш*Напр* Стм (2, 20)	0.99	0.36 $\varepsilon=0.63$	2.37	0.13 $\varepsilon=0.86$	0.90	0.42 $\varepsilon=0.89$	1.79	0.20 $\varepsilon=0.87$

Таблица 6. Результаты 4-факторного анализа (ANOVA: величины F , p и ε) пиковых амплитуд и латентностей N1 and P2 по факторам Кластер (Кла: фронтолатеральный, фронтотемпальный), Полушарие (Пш: левое, правое), Направление перемещения стимула (Напр: ипси-, контралатеральное стороне отведения), Стимул (Стм: Дв_450, Дв_620, скачок). Степени свободы (df) даны в скобках. Отличные от единицы поправки Гринхауза-Гайссера ε приведены под значениями p .

Результаты 4-факторного анализа с факторами Кластер (фронтолатеральный, фронтомедиальный), Полушарие (левое, правое), Направление перемещения стимула (ипси-, контралатеральное стороне отведения), Стимул (Дв_450, Дв_620, скачок) для амплитуд и латентностей приведены в Табл.6. Помимо главных эффектов, анализ выявил значимые взаимодействия Кластер*Полушарие и Кластер*Стимул. Дополнительный 3-факторный анализ (Полушарие*Направление*Стимул) выявил следующие эффекты для фронтолатерального и фронтомедиального кластеров.

Компонент N1. Во фронтолатеральных отведениях, 3-факторный анализ показал главный эффект Полушария для пиковой амплитуды и латентности N1 ($F(1, 10) = 13.39, p < 0.01$ и $F(1, 10) = 7.63, p < 0.05$). Значимых взаимодействий не обнаружено. Последующие попарные сравнения подтвердили, что колебания N1 большей амплитуды и поздней латентности генерировались в правом полушарии (рис.56). Аналогичный анализ (Полушарие*Направление*Стимул) для фронтомедиальных компонентов N1 не выявил никаких значимых эффектов и взаимодействий.

Компонент P2. Трехфакторный анализ для пиковых амплитуд и латентностей компонента P2 (Полушарие*Направление*Стимул) показал сходные результаты во фронтолатеральном и фронтомедиальном кластерах. Фактор Полушарие не оказывал влияния на амплитуду волны P2, но был значимым для ее латентности ($F(1, 10) = 4.99, p < 0.05$ во фронтолатеральном и $F(1, 10) = 8.35, p < 0.05$ во фронтомедиальном кластере). Этот эффект был связан с более поздними ответами P2 в правом полушарии ($p < 0.05$ в попарных сравнениях). Значимый главный эффект Стимула для амплитуды P2 ($F(1.81, 18.12) = 24.61, p < 0.001$ во фронтолатеральном и $F(1.65, 16.45) = 20.88, p < 0.001$ во фронтомедиальном кластере) определялся более сильным ответом на скачок по сравнению с Дв_450 ($p < 0.001$ в обоих кластерах при попарных сравнениях)

и Дв_620 ($p < 0.01$ во фронтолатеральном и $p < 0.05$ во фронтомедиальном кластере при попарных сравнениях).

В целом, 3-факторный анализ компонентов N1 и P2 выявил более выраженные межполушарные различия во фронтолатеральных отведениях: в реакциях на все стимулы оба компонента имели большую амплитуду и более позднюю латентность в правом полушарии (FC6, C6, F8, T8), чем в левом (FC5, C5, F7, T7).

Различия в активации правого и левого полушарий проявились также в наличии дирекциональной чувствительности реакций левого полушария (рис.56). Ипсилатеральное перемещение стимулов всегда вызывало волну N1 большей амплитуды, чем контралатеральное, но эти различия достигали уровня значимости только в реакции левого полушария на Дв_450 ($p < 0.05$), при отсутствии эффекта для латентностей N1. В левом полушарии ипсилатеральное движение Дв_620 вызывало большую волну P2 ($p < 0.01$), а ипсилатеральный скачок вызывал более позднюю волну P2 ($p < 0.05$), чем соответствующие контралатеральные стимулы. Правополушарные компоненты P2 не проявляли чувствительности к направлению перемещения стимулов.

Негативность рассогласования. Усредненные по всей группе испытуемых разностные потенциалы, полученные во фронтолатеральных, фронтомедиальных и затылочно-теменных отведениях, приведены на рис.57. Средние амплитуды MMN были статистически значимы во всех условиях, кроме MMN, вызванной в левостороннем затылочно-теменном кластере ипсилатеральным скачком (Таблица 7). Пиковые латентности MMN (усредненные по полушариям и по всем стимулам) составили 251 ± 19 мс, 251 ± 18 мс и 244 ± 24 мс во фронтолатеральном, фронтомедиальном и затылочно-теменном кластерах, соответственно. Пространственные распределения MMN (рис.54, внизу) характеризовались фронтоцентральной негативностью и затылочно-теменной позитивностью, при более выраженной активации в полушарии,

контралатеральном направлении движения стимула. При этом контралатеральность реакции была более заметна в реакциях на скачок.

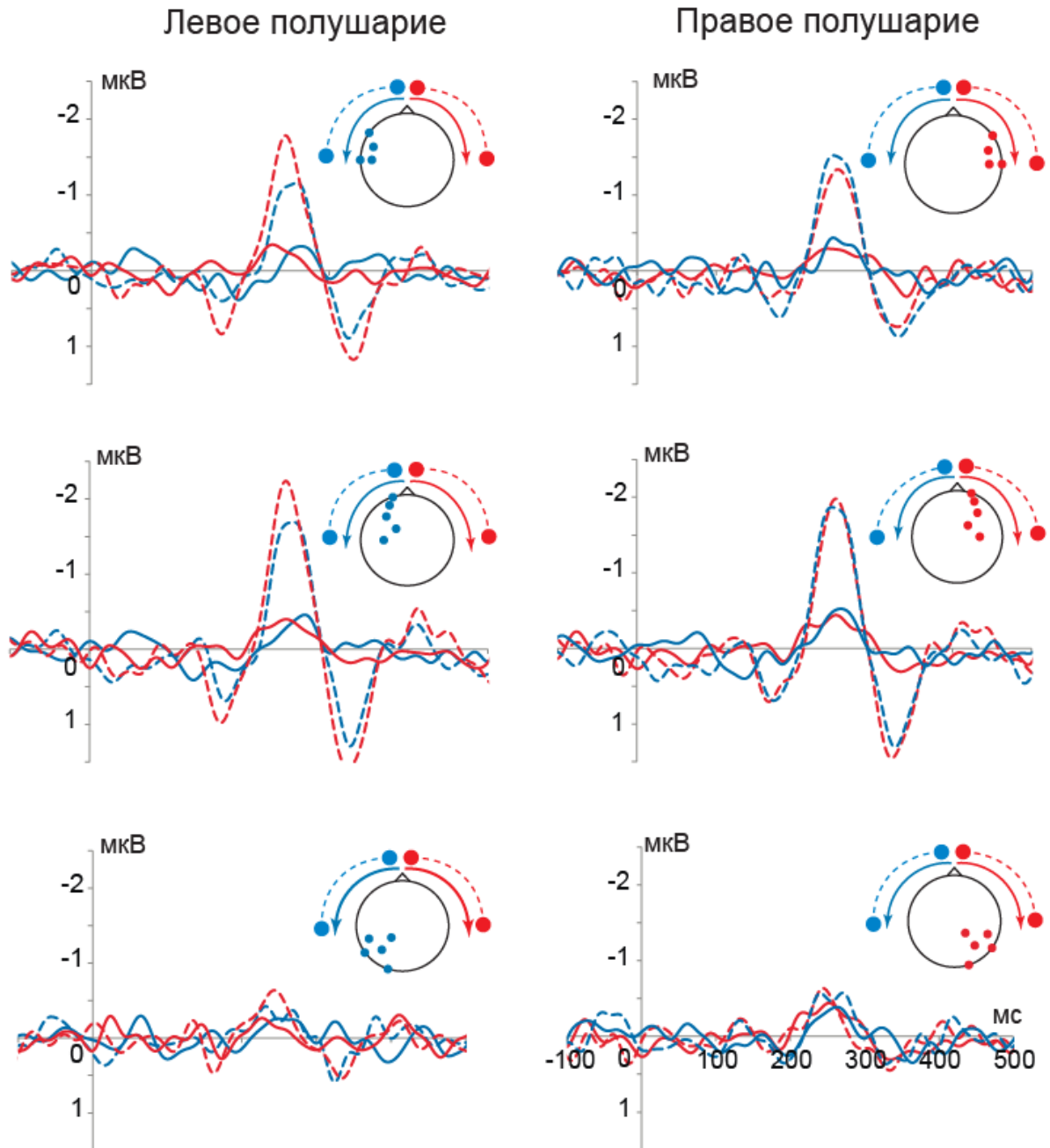


Рис.57. Гранд-усредненные разностные потенциалы в левом и правом полушариях. Верхний ряд: фронтолатеральные отведения (FC5, C5, F7, T7 и FC6, C6, F8, T8). Средний ряд: фронтомедиальные отведения (FC1, Fp1, AF3, F3, C3 и FC2, Fp2, AF4, F4, C4). Нижний ряд: затылочно-теменные отведения (CP5, CP1, P3, P7, O1 и CP6, CP2, P4, P8, O2). На схемах головы показаны точки отведения и траектории перемещения стимулов. Цветом кодируются сторона отведения и направление движения (синий – левый, красный – правый). Сплошная линия - Дв_450, пунктир - скачок.

		Фронтолатеральный		Фронтомедиальный		Затылочно-теменной	
		Левый	Правый	Левый	Правый	Левый	Правый
Ипси	Дв_620	0.23 (0.13) $t_{10}=1.77^*$	0.25 (0.08) $t_{10}=3.05^{**}$	0.32 (0.12) $t_{10}=2.75^{**}$	0.35 (0.10) $t_{10}=3.45^{**}$	0.22 (0.11) $t_{10}=1.94^*$	0.15 (0.06) $t_{10}=2.50^*$
	Скачок	0.96 (0.17) $t_{10}=5.56^{***}$	1.10 (0.17) $t_{10}=6.37^{***}$	1.46 (0.24) $t_{10}=6.12^{***}$	1.57 (0.26) $t_{10}=6.02^{***}$	0.27 (0.19) $t_{10}=1.47$	0.43 (0.11) $t_{10}=3.88^{**}$
Контра	Дв_620	0.25 (0.07) $t_{10}=3.84^{**}$	0.29 (0.07) $t_{10}=4.45^{***}$	0.33 (0.09) $t_{10}=3.73^{**}$	0.42 (0.08) $t_{10}=5.45^{***}$	0.17 (0.05) $t_{10}=3.31^{**}$	0.29 (0.12) $t_{10}=2.47^*$
	Скачок	1.35 (0.20) $t_{10}=6.71^{***}$	1.29 (0.24) $t_{10}=5.46^{***}$	1.74 (0.25) $t_{10}=7.08^{***}$	1.60 (0.28) $t_{10}=5.72^{***}$	0.48 (0.11) $t_{10}=4.47^{***}$	0.40 (0.14) $t_{10}=2.79^{**}$

Таблица 7. Средние амплитуды MMN (мкВ) и величины t-статистики (df=10), подтверждающие отличие MMN от нуля. Потенциалы MMN усреднены в пределах левого и правого электродных кластеров (фронтолатеральный: FC5, C5, F7, T7 и FC6, C6, F8, T8; фронтомедиальный: FC1, Fp1, AF3, F3, C3 и FC2, Fp2, AF4, F4, C4; затылочно-теменной: CP5, CP1, P3, P7, O1 и CP6, CP2, P4, P8, O2). Кластеры левого и правого полушарий расположены по столбцам. Типы и направления перемещения девиантов (ипси- или контралатерально относительно стороны отведения) расположены по строкам. Стандартные ошибки среднего приведены в скобках. Звездочками обозначен уровень значимости компонента MMN.

Полный 4-факторный дисперсионный анализ с факторами Кластер (фронтолатеральный, фронтомедиальный, затылочно-теменной), Полушарие (левое, правое), Направление перемещения стимула (ипси-, контралатеральное стороне отведения), Девиант (Дв_620, скачок) выявил значимые взаимодействия Кластер*Девиант, Направление*Девиант и Полушарие*Направление (таблица 3), в отсутствие дальнейших взаимодействий. Дополнительный 3-факторный анализ (Полушарие*Направление*Девиант) проводили отдельно для каждого из трех уровней фактора Кластер. Пиковые амплитуды и латентности MMN во всех кластерах приведены на рис.58 вместе с результатами попарных сравнений.

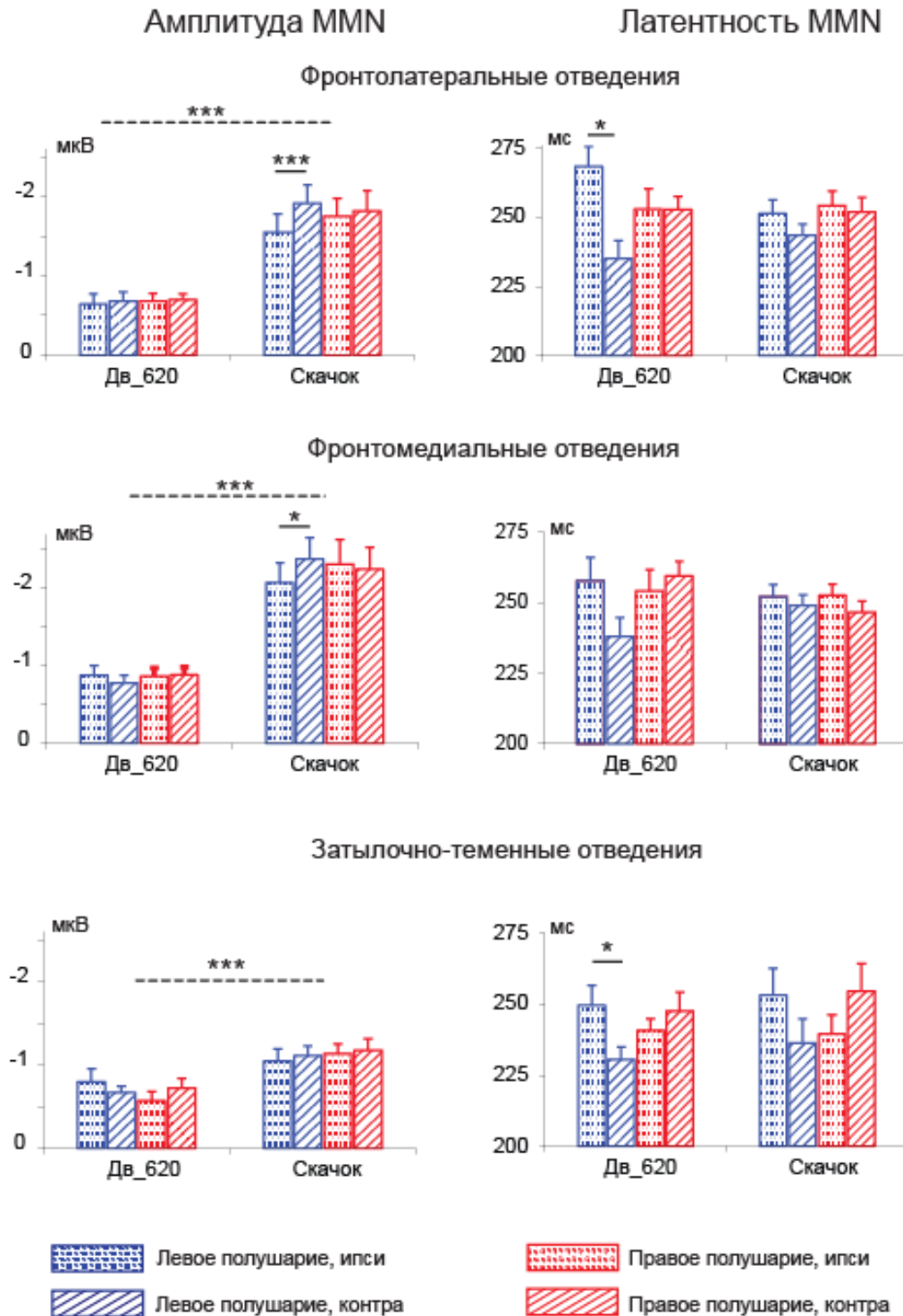


Рис.58. Средние пиковые амплитуды и латентности MMN. Фронтолатеральные отведения: FC5, C5, F7, T7 и FC6, C6, F8, T8. Фронтомедиальные отведения: FC1, Fp1, AF3, F3, C3 и FC2, Fp2, AF4, F4, C4. Затылочно-теменные отведения: CP5, CP1, P3, P7, O1 и CP6, CP2, P4, P8, O2. Активность левого и правого полушарий представлена синим и красным цветом, соответственно. Ипси- и контралатеральное перемещение стимулов (относительно стороны отведения) показано точечной и диагональной штриховкой. Статистически значимые различия показаны горизонтальными линиями со звездочками: длинный пунктир – различия между типами девиантов, сплошные линии – различия между направлениями перемещения в активности левого полушария (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$). Вертикальные линии – стандартная ошибка среднего.

Во фронтолатеральном кластере был обнаружен значимый главный эффект Девианта для амплитуды MMN ($F(1, 10) = 25.73, p < 0.001$) и главный эффект Направления для латентности MMN ($F(1, 10) = 8.24, p < 0.05$), при значимом взаимодействии Девиант*Направление для амплитуды MMN ($F(1, 10) = 7.37, p < 0.05$) и Полушарие*Направление для латентности MMN ($F(1, 10) = 5.67, p < 0.05$). Согласно попарным сравнениям, различия в латентности были связаны с более ранними MMN левого полушария, вызванными контралатеральным движением Дв_620, по сравнению с ипсилатеральным. Амплитудные различия определялись большей величиной MMN левого полушария, вызванной контралатеральным скачком, по сравнению с ипсилатеральным ($p < 0.001$). Правополушарные MMN на оба девианта не проявляли асимметрии по отношению к контра- или ипсилатеральному направлению перемещения.

Во фронтомедиальном кластере анализ выявил единственный главный эффект Девианта для амплитуды MMN ($F(1, 10) = 29.29, p < 0.001$), связанный с большей величиной MMN на скачок, в отсутствие значимых взаимодействий. Дальнейшие сравнения подтвердили контралатеральное преобладание в левополушарных MMN на скачок, аналогичное описанному выше для фронтолатерального кластера.

В затылочно-теменных отведениях был обнаружен единственный главный эффект Девианта для амплитуды MMN ($F(1, 10) = 28.84, p < 0.001$) при значимом взаимодействии Девиант*Полушарие ($F(1, 10) = 15.70, p < 0.01$). Однако, попарные сравнения не показали значимых межполушарных различий амплитуды MMN ($p > 0.05$). Выявлено также значимое взаимодействие Полушарие*Направление для латентности MMN ($F(1, 10) = 5.14, p < 0.05$). Оно было связано с более ранней MMN, вызванной контралатеральным движением Дв_620, по сравнению с ипсилатеральным ($p < 0.05$), в то время как MMN правого полушария демонстрировала отсутствие чувствительности к направлению движения.

В отличие от компонентов N1 и P2, потенциалы MMN, полученные в правом и левом полушариях, не различались ни по величине, ни по латентности ($p > 0.05$ для главного эффекта Полушария во всех электродных кластерах). Однако, значимые взаимодействия Полушарие*Направление с последующими сравнениями свидетельствуют, что направление перемещения стимула оказывало влияние только на MMN левого полушария. В левом полушарии девиант Дв_620 вызывал более ранние MMN, а скачок вызывал MMN большей величины, когда стимулы перемещались контралатерально стороне отведения.

Обсуждение.

Исследовалось влияние стороны отведения (левой или правой) и направления перемещения стимула (ипси- или контралатерального стороне отведения) на компоненты N1 и P2 вызванного потенциала и на MMN при предъявлении звуковых стимулов, перемещающихся от средней линии головы к левому или правому уху с разными скоростями по длинным траекториям (от 0 до 800 мс). Проверялось предположение, что реакции левого полушария мозга более чувствительны к направлению движения стимула, чем реакции правого полушария. Кроме того, была исследована временная динамика развития межполушарной асимметрии, а также зависимость асимметрии от скорости движения стимула. Полученные результаты указывают на правостороннее доминирование компонентов N1 и P2: в отведениях от правого полушария регистрировались компоненты N1 большей амплитуды и латентности, чем в левом полушарии. Аналогичные тенденции отмечены и для компонента P2. Потенциалы MMN, напротив, не демонстрировали правополушарной асимметрии. MMN, полученные в левом полушарии, характеризовались контралатеральным преобладанием, тогда как MMN правого полушария не зависели от направления движения стимулов. Скорость движения не оказывала

систематического влияния на межполушарную асимметрию компонентов ВП и MMN.

Ниже последовательно рассматривается влияние факторов стороны отведения, направления движения и скорости стимулов на параметры ВП и MMN.

Вызванные потенциалы.

Правосторонняя асимметрия ВП. Все звуковые стимулы приводили к выраженной межполушарной асимметрии ВП: в правом полушарии регистрировались компоненты N1 большей амплитуды и латентности, чем в левом. Для компонента P2 наблюдались аналогичные тенденции. Полученная правосторонняя асимметрия укладывается в представления о первостепенной важности правой слуховой коры для обработки движения звука (напр., Griffiths et al., 1998; Brunetti et al., 2005; Deouell et al., 2000; Zatorre and Penhune, 2001; Xiang et al., 2002). Временная динамика пространственного распределения амплитуды N1 (рис.54) показала, что преобладающая правосторонняя височная активность развивается вслед за первоначальной фронтоцентральной негативностью. Чтобы обнаружить момент появления правосторонней негативности, величина межполушарных различий на гомологичных каналах была представлена как функция времени на рис.55. Все виды стимулов вызывали преобладающую правостороннюю активность во временном интервале 120 – 160 мс, максимально выраженную на нисходящей ветви компонента N1. Следующий интервал доминирования правосторонней активности начинался около 200 мс, что соответствовало восходящей ветви компонента P2.

Важно отметить, что правосторонняя асимметрия компонента N1 наблюдалась для всех скоростей движения стимула, в противоположность результатам исследования ВП на начало движения (Getzmann, 2009). По данным Гетцманна, более интенсивная активация правого полушария имела место

только для самого медленного движения стимула (90 град/с), в то время как более быстрое движение приводило к контралатеральному преобладанию реакции. Данное расхождение может быть отнесено на счет различий в экспериментальной парадигме между нашим исследованием и работой Гетцманна. Гетцманн использовал звуковые стимулы с началом движения, отсроченным относительно момента включения, а наш эксперимент проводился в режиме oddball-парадигмы с межстимульным интервалом 1000 мс и началом движения сразу после включения.

Таким образом, вполне возможно, что во фронтотемпоральном кластере волна N1 отражала главным образом реакцию на включение сигнала. Активность, регистрируемая от фронтотемпорального кластера, содержала суперпозицию реакции на включение и относительно слабую реакцию на движение, поэтому правосторонние компоненты N1 и P2 формировались позднее, чем левосторонние. Установлено, что движение стимула обычно обнаруживается позже, чем его включение. Это подтверждается различиями в латентности ответов на включение и на начало движения относительно вызвавшего его события: ВП на начало движения генерируется на 50-60 мс позже (Getzmann, 2009; Krumbholz et al., 2007). Можно предположить, что зависящее от скорости стимула правостороннее преобладание ответа, проявляющееся на нисходящей ветви волны N1, отражает качественные аспекты автоматического пространственного различения. В условиях проведенного нами эксперимента, детальная оценка параметров движения происходила, скорее всего, позднее, и наблюдалась во временном диапазоне волны P2, приблизительно через 190 мс после включения сигнала.

Помимо временной структуры стимульного ряда (напр., межстимульного интервала или отсроченного начала движения относительно включения сигнала), на функциональную асимметрию слуховой коры может влиять общий акустический контекст (Briley et al., 2016). В частности, oddball-стимуляция,

применяемая в нашем эксперименте, могла вызывать восходящее (bottom-up) переключение внимания на девиантные стимулы (Polich, 2007). Поэтому описанная выше правосторонняя асимметрия могла быть отчасти связана с дополнительной активацией правополушарных нейрональных сетей высокого уровня, обеспечивающих процессы непроизвольного внимания к изменениям акустической среды (Downar et al., 2000; Getzmann, Lewald, 2010; Teshiba et al., 2013).

Дирекциональная чувствительность ВП. Прежде всего следует подчеркнуть, что в данном эксперименте направление движения стимула совпадало с акустическим полупространством, в котором находилась траектория: движение слева направо происходило только с правой стороны от средней линии головы, а движение справа налево – с левой стороны. Поэтому нельзя исключить возможность взаимного наложения эффектов направления движения и эффектов стороны расположения звукового образа. Имея в виду эти ограничения, можно утверждать, что ВП, регистрируемые от левого и правого полушарий, имели разную чувствительность к направлению перемещения стимулов. Только ВП левого полушария демонстрировали значимые изменения при смене направления движения с ипси- на контралатеральное относительно стороны отведения. В правом полушарии подобная дирекциональная чувствительность не обнаружена. Эти результаты находятся в соответствии с принципиальной закономерностью, описанной в ряде исследований: для реакций левого полушария является типичной более сильная асимметрия, чем для правого (Deouell et al. 1998; Kaiser et al. 2000; Krumbholz et al., 2005; Briley et al., 2013; Teshiba et al., 2013; Schonwiesner et al., 2007). Левая слуховая кора демонстрирует выраженную контралатеральность, т.е. преобладание реакций на стимулы правого акустического полупространства, в то время как правая слуховая кора генерирует более симметричные ответы на стимулы из обеих сторон пространства. По все видимости, как левая, так и правая слуховая кора мозга человека содержит субпопуляции нейронов, настроенных на правую или

левую сторону пространства, однако сведения об относительных размерах ипсилатеральных и контралатеральных субпопуляций остаются противоречивыми. Так, например, по данным Krumbholz et al. (2005) и Briley et al. (2013), в левой слуховой коре контралатеральная субпопуляция больше ипсилатеральной, а в правой слуховой коре обе субпопуляции приблизительно одного размера; однако, результаты Salminen et al. (2010b) свидетельствуют об обратном.

Интересно отметить, что в нашем исследовании обнаружены компоненты N1 большей амплитуды в реакциях на ипсилатеральные перемещения стимулов (по сравнению с контралатеральными) при отведении от обоих полушарий, хотя уровень значимости эти различия достигали только в ответах левого полушария на движение стандарта (Дв_450). В левом полушарии ипсилатеральное движение девианта Дв_620 вызывало компонент P2 большей амплитуды, а ипсилатеральный скачок вызывал более поздний P2, чем соответствующие контралатеральные стимулы. Компоненты P2 в правом полушарии не проявляли чувствительности к направлению перемещения стимулов. Такие закономерности совершенно не соответствуют описанным ранее в фундаментальной работе Näätänen, Picton (1987).

Неожиданное на первый взгляд преобладание ипсилатеральных ответов N1 и P2 можно интерпретировать, принимая во внимание явление локализационной адаптации (*location-specific adaptation*), предполагающей снижение степени контралатеральности реакции в ситуациях, когда адаптер и тестовый сигнал локализуются с одной и той же стороны пространства (Getzmann, Lewald, 2011; Salminen et al., 2010a). В условиях *oddball*-стимуляции повторяющийся стандартный стимул выступает в роли адаптера, а девиант – в качестве тестового сигнала. Естественное соотношение реакций двух полушарий может подвергаться разному воздействию эффекта последствия движения, в зависимости от того, перемещается ли стандарт в ипси- или контралатеральном

полупространстве. Ранее нами был показан эффект локализационной адаптации (Shestopalova et al., 2015) в условиях oddball-стимуляции при гораздо более медленном движении стандарта, чем стимул Дв_450, служивший стандартом в настоящем исследовании. Известно, что адаптация усиливается с ростом скорости адаптера (Dong et al., 2000; Grantham and Wightman, 1979), поэтому можно было ожидать более выраженного эффекта последствия при скоростях 450 град/с и выше. Левая слуховая кора предположительно обладает большей чувствительностью к контралатеральным стимулам, поэтому левополушарные реакции на движение вправо могли подвергаться более сильной адаптации. Этим может объясняться преобладание в левом полушарии ипсилатеральных ответов N1 и P2, вызванных стимулами Дв_450 и Дв_620.

В отличие от Дв_450 и Дв_620, скачок ожидаемо вызывал большие и ранние контралатеральные ответы P2 в обоих полушариях, причем в левом полушарии контралатеральность P2 была больше. Важно подчеркнуть, что в данном эксперименте скачок подвергался действию того же адаптера, что и Дв_620, поскольку в роли стандарта всегда выступал стимул Дв_450. Следовательно, более сильная контралатеральная асимметрия реакции на скачок может объясняться его более высокой скоростью, по сравнению с Дв_620. Такое объяснение вполне соответствует уже упоминавшемуся исследованию Getzmann (2009), в котором описано увеличение контралатеральности ответов при более высоких скоростях движения.

Зависимость ВП от скорости движения стимула. Скорость стимулов не оказывала значимого влияния ни на межполушарную асимметрию компонентов N1, ни на величину N1. Однако, амплитуда волны P2 зависела от характера изменений междушумной задержки: скачок вызывал большие ответы P2, чем Дв_450 и Дв_620. Как уже говорилось в Главе 5, наличие в бинауральной слуховой системе интеграционных процессов позволяет относить стимулы типа «скачок» к категории движущихся плавно с очень большой скоростью. Таким

образом, полученные результаты подтверждают представления о волне N1 как о реакции преимущественно на включение сигнала, в то время как обработка движения стимула получает отражение в колебании P2 (Getzmann, 2011; Tiitinen et al., 2006).

Негативность рассогласования.

Отсутствие правосторонней асимметрии в потенциалах MMN.

Важнейшим результатом проведенного исследования явилось получение статистически неотличимых потенциалов MMN в левом и правом полушариях мозга. Нами не было обнаружено никакого преобладания правосторонней MMN, вопреки известным из литературы представлениям о специализации правого полушария для процессов автоматической обработки пространственных признаков звука (напр., Giard et al., 1990; Levänen et al., 1996; Paavilainen et al., 1991; Deouell et al., 2000). С другой стороны, наши результаты согласуются с данными Рихтер с соавторами (Richter et al., 2009), также не подтверждающими доминирование правого полушария при формировании пространственной MMN.

Контралатеральность потенциалов MMN. Потенциалы MMN, регистрируемые от левого полушария, демонстрировали значимые изменения при смене направления движения стимулов с ипси- на контралатеральное относительно стороны отведения. Дирекциональная чувствительность была также обнаружена в левополушарных ВП, но потенциалы MMN левого полушария характеризовались другим типом асимметрии, а именно, явным преобладанием реакции на контралатеральные стимулы. Девиант Дв_620 вызывал более раннюю MMN, а скачок вызывал бóльшую MMN, когда стимулы перемещались контралатерально стороне отведения (вправо). Контралатеральная асимметрия MMN неоднократно описана в работах, использовавших неподвижные звуковые стимулы (Deouell et al., 2000; Kaiser, Lutzenberger, 2001; Kaiser et al., 2000; Nager et al., 2003; Richter et al., 2009). Как и Рихтер с соавторами (Richter et al., 2009), мы обнаружили более выраженную

контралатеральность MMN при отведении от фронтолатеральных электродов, чем от фронтомедиальных. Этот факт укладывается в представления о наличии генератора пространственной MMN в области *planum temporale* (Deouell et al., 1998, 2006; Sonnadara et al., 2006; Tata, Ward, 2005). В нашем эксперименте контралатеральная асимметрия амплитуды наблюдалась только для MMN, вызванной скачком; причина этого состояла, скорее всего, в том, что скачок представлял собой надпороговый уровень девиации, и поэтому вызывал MMN наибольшей величины.

В отведениях от левого полушария были получены более ранние MMN в реакциях на контралатеральные стимулы (т.е. движущиеся вправо). MMN правого полушария не имели значимых различий в латентности. Аналогичные результаты были описаны в исследовании ВП на начало движения (Krumbholz et al., 2007). Основываясь на значительном контралатеральном опережении ВП на движение влево, авторы высказали предположение, что большая часть ответа левого полушария на ипсилатеральное движение формируется за счет переключения активности контралатерального (правого) полушария через посредство связей мозолистого тела. Подтверждение гипотезы о том, что фронтотеменные нейрональные связи правого полушария модулируют активность левой теменной коры, было также получено в недавнем исследовании эффективных кортикальных связей, вовлеченных в локализацию звуковых стимулов в oddball-парадигме (Dietz et al., 2014).

Зависимость MMN от скорости движения девианта. Как уже было сказано в Главе 6, потенциал MMN генерировался как реакция на изменение скорости не только в паре «движение»- «скачок», но также в паре плавно движущихся стимулов (450 град/с и 620 град/с). Во всех трех электродных кластерах латентности MMN, вызванной Дв_620 и скачком, совпадали, но амплитуда MMN была выше в случае скачка. Это отражает зависимость MMN от величины пространственного смещения в единицу времени, то есть от скорости

стимула, и соответствует психофизическим данным (см. Главу 6), позволившим считать скачок надпороговым девиантом, а Дв_620 – подпороговым.

Исследование не выявило систематического влияния скорости девианта на степень контралатеральности MMN, хотя можно было ожидать более выраженной асимметрии MMN, вызванной более быстрым девиантом (скачком). Однако, полученные результаты подтверждают это предположение только в отношении амплитуды MMN, но не в отношении ее латентности. Неожиданным образом, разница в латентности между ипси- и контралатеральной MMN, вызванной Дв_620 в левом полушарии, была больше, чем в случае скачка. Можно предположить, что это связано с тем, что процессы обработки скачка происходят со значительным временным опережением и отражаются в большей степени на параметрах компонента P2.

Подводя итог вышесказанному, следует заключить, что реакции левого полушария на быстрый девиант (скачок) характеризовались контралатеральным опережением волны P2 и величины MMN, в то время как медленный девиант Дв_620 вызывал более раннюю контралатеральную MMN, но не влиял на ее величину. На основании имеющихся данных невозможно сделать более определенных выводов относительно влияния скорости девианта на характер межполушарной асимметрии MMN.

Полученное в данном эксперименте контралатеральное преобладание в левополушарных MMN находится в соответствии с работами, описывающими комбинацию контралатеральной и правосторонней асимметрии MMN и ее магнитного аналога (Deouell et al., 1998; Kaiser et al., 2000). По мнению этих авторов, ассоциативные слуховые области правого полушария вовлечены в обработку перемещений стимулов всего акустического пространства, тогда как области левого полушария реагируют преимущественно на контралатеральные слуховые события. Такую асимметрию связывают с асимметричным распределением нейрональных сетей, опосредующих произвольное

переключение внимания на слуховые события, которое ассоциировано с генерацией MMN. В нашем исследовании переключение внимания на более сильный девиант (скачок) сопровождалось появлением позитивной волны P3a, формирующейся непосредственно после MMN. Современные представления о механизмах внимания постулируют преимущественный контроль левого полушария за вниманием к контралатеральной части пространства, в то время как правое полушарие способно контролировать все акустическое пространство в целом (Deouell et al., 1998; Petit et al., 2007; Richter et al., 2009).

8.2.2 Заключение.

Исследование было направлено на выяснение вопроса о том, какая модель латерализации в большей степени соответствует потенциалам N1, P2 и MMN: правостороннее доминирование, контралатеральное доминирование или модель левостороннего игнорирования.

Было обнаружено явное правостороннее доминирование компонентов N1 и P2: в правом полушарии компонент N1 формировался раньше и был больше по величине, чем в левом полушарии, при аналогичной тенденции для компонента P2. Эти результаты служат подтверждением общепринятого взгляда на функциональное разделение полушарий мозга, при котором правое полушарие играет решающую роль в анализе пространственной и пространственно-временной информации (e.g., напр., Brunetti et al., 2005; Salminen et al., 2010a), а левое полушарие обеспечивает начальную базовую обработку звука и дальнейший анализ речевых стимулов (Devlin et al., 2003; Petit et al., 2007). Правая задняя верхневисочная извилина, наряду с правой латеральной фронтотемной областью, может образовывать супрамодалную нейрональную сеть, предназначенную для контроля внешнего пространства (Lewald et al., 2008; Teshiba et al., 2013; Zatorre et al., 1999).

В отличие от компонентов N1 и P2, потенциал MMN не демонстрировал правосторонней асимметрии. Напротив, исследование выявило контралатеральное преимущество для MMN левого полушария, в то время как MMN правого полушария не зависела от направления движения стимулов. Тем самым было продемонстрировано различие в асимметрии MMN, регистрируемой от обоих полушарий мозга при перемещении стимулов влево и вправо, и получено подтверждение модели левостороннего игнорирования для предсознательного различения движущихся звуковых стимулов. Проведенное исследование не выявило систематического влияния скорости стимулов на межполушарную асимметрию ВП и MMN.

8.3 Общее заключение.

Совокупность полученных данных свидетельствует, что ВП и MMN в реакциях на движение звука в oddball-парадигме могут демонстрировать разную межполушарную асимметрию. Подобные эффекты были описаны в электрофизиологических исследованиях реакций мозга на неподвижные и движущиеся стимулы, где было выдвинуто предположение о наличии двух последовательных этапов слуховой обработки движения звука (Ducommun et al., 2002; Getzmann, 2011). На первом этапе предположительно происходит интеграция акустических признаков стимула, а на втором – определение направления пространственного сдвига. По мнению Ducommun et al. (2002), эти два этапа обеспечиваются активностью различных нейронных сетей. Getzmann (2011) пришел к выводу, что ранняя и поздняя фаза ответа на начало движения, имеющие разный характер асимметрии, могут считаться электрофизиологическими коррелятами двух этапов обработки движения.

Безусловно, было бы не совсем корректно связывать напрямую характер межполушарной асимметрии отдельных компонентов вызванных ответов с их интерпретацией как коррелятов тех или иных нейрональных процессов. Как

показывают данные литературы и проведенные нами исследования, межполушарная асимметрия, оцениваемая по пространственному распределению амплитуды потенциалов, не является устойчивым показателем активности мозга, надежно воспроизводимым в разных экспериментах. Топография потенциалов сильно зависит от деталей экспериментальных условий и индивидуальных особенностей испытуемых.

Имея в виду эти ограничения, можно заключить, что результаты экспериментов, описанных в настоящей главе, соответствуют представлениям об отражении последовательных фаз слуховой обработки в ранних и поздних компонентах реакции (N1, P2 и MMN). Области пика волны N1 могут быть показателями эффекта включения звука, а независящее от скорости правостороннее преимущество, возникающее на нисходящей ветви волны N1, может быть связано с общим контекстом автоматического пространственного восприятия. Компонент P2 и MMN могут отражать непосредственную оценку скорости и перцептивного расстояния между движущимися стимулами. Позитивная волна P3a может являться показателем восприятия латерализации начала траектории.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одну из центральных проблем современной нейрофизиологии составляет поиск нейрональных коррелятов высших когнитивных функций человека. Таким коррелятом, отражающим ранние этапы кортикальной обработки акустических различий, является потенциал MMN. В многочисленных исследованиях двух прошедших десятилетий были описаны свойства MMN, вызванной пространственными различиями неподвижных источников звука. Однако, реальные акустические изменения окружающей среды имеют, как правило, динамический характер, т.е. изменяются во времени. В настоящей работе были впервые созданы условия динамической пространственной звуковой стимуляции, позволяющие исследовать MMN, вызванную различиями в движении стимулов.

Эксперименты, описанные в Главах 3-5, позволили установить связь параметров MMN с величиной углового смещения стимулов и доказать, что предсознательный механизм обработки движения звука не функционирует как детектор концов траектории, а использует информацию о временном паттерне движения. Результаты психофизического тестирования, характеризующие субъективное различие того же набора движущихся стимулов (Глава 6), показали, что величина MMN не коррелирует с уровнем правильного обнаружения. Ранние этапы слухового анализа характеризуются более высокой разрешающей способностью к скорости изменения сигнала, чем субъективное (осознанное) различие.

В Главе 7 впервые продемонстрированы эффекты смены контекста для азимутального движения и для амплитудно-модулированных сигналов. Описанное в настоящей работе существенное расхождение между действием нейрональных механизмов генерации MMN и процессами, лежащими в основе осознанного различения, служит иллюстрацией иногда возникающей диссоциации между автоматическими (рефлекторными, предсознательными) и

высшими когнитивными функциями мозга. Результаты исследования межполушарной асимметрии (Глава 8) соответствуют представлениям об отражении последовательных фаз слуховой обработки в ранних и поздних компонентах реакции (N1, P2 и MMN). Правостороннее доминирование, возникающее на нисходящей ветви волны N1, не зависит от скорости стимула и вероятно связано с общим контекстом предсознательного пространственного восприятия, а компоненты P2 и MMN отражают оценку скорости и перцептивного расстояния между движущимися стимулами.

Подводя итог проведенному исследованию, нужно отметить следующее. Свойства MMN указывают на то, что суммарные реакции мозга на движение звукового стимула характеризуются меньшими постоянными времени и большей чувствительностью к скорости изменения сигнала, чем субъективное восприятие. В то же время очевиден дефицит информации о нейрональных процессах, происходящих на промежуточном этапе между предсознательным и осознанным восприятием акустической информации. Представленное диссертационное исследование с одной стороны подчеркивает значимость изучения суммарных вызванных ответов, а с другой стороны - создает фундамент для исследования пространственной слуховой функции современными методами, направленными на углубленный анализ нейрональной основы суммарных реакций, а именно – динамических аспектов колебательной активности мозга, связанной со слуховыми событиями большой биологической или когнитивной значимости.

ВЫВОДЫ

1. Чувствительность MMN к движению звука проявляется при условии совпадения начального положения стандартных и девиантных сигналов, и отсутствует, если начало траектории девианта смещено относительно стандарта. Величина MMN монотонно возрастает с ростом углового смещения девиантных стимулов относительно неподвижных стандартов. Величина углового смещения является более важным признаком при формировании MMN, чем скорость стимула.

2. Динамика движения девиантных стимулов влияет на ход зависимости MMN от величины их углового смещения. При совпадении концов траекторий стандарта и девианта, MMN определяется различиями по скорости движения между сигналами. Таким образом, ранний корковый механизм обработки сигнала способен реагировать на динамику движения звуковых стимулов.

3. Амплитуда MMN является более чувствительным показателем различения стимулов по скорости движения по сравнению с субъективными показателями. MMN генерируется при различиях стимуляции, находящихся ниже порога осознанного различения. Амплитуда MMN не коррелирует с величиной индивидуального психофизического порога.

4. Смена акустического контекста влияет как на предсознательное (автоматическое), так и на осознанное различение движущихся звуковых стимулов. Хотя физические различия между стандартом и девиантом при перестановке остаются неизменными, оба вида различения оказываются лучше, когда девиант перемещается быстрее стандарта, чем в противоположной комбинации. Влияние контекста на величину MMN проявляется тем сильнее, чем больше различия сравниваемых сигналов. При осознанном различении сигналы воспринимаются как принадлежащие к одной из двух категорий: содержащие либо не содержащие динамических изменений.

5. При предсознательной обработке амплитудно-модулированных сигналов параметры MMN определяются структурой всей последовательности в целом: нарастающие различия вызывают более раннюю MMN. Субъективные показатели различения зависят не от структуры последовательности, а от роста или спада интенсивности в отдельных сигналах: преимущество получают сигналы с ростом интенсивности, независимо от нарастания или уменьшения различий между стимулами в последовательности. Обнаруженная диссоциация между автоматическим и завершающим этапом слуховой обработки свидетельствует, что оценка биологической значимости стимулов происходит после подключения внимания. На этом этапе физические свойства сигналов оцениваются по категориальному принципу, а избыточная информация о скорости изменений в сигналах отфильтровывается.

6. Функциональная межполушарная асимметрия реакций мозга на движение звуковых стимулов характеризуется правосторонним преобладанием компонентов N1 и P2. В отличие от N1 и P2, потенциал MMN демонстрирует контралатеральное преобладание в ответах левого полушария, в то время как MMN правого полушария не зависит от стороны звучания стимулов. Различие в асимметрии MMN левого и правого полушарий при перемещении стимулов влево и вправо подтверждает модель «левостороннего игнорирования» для автоматического различения движущихся стимулов. Скорость движения не оказывает влияния на межполушарную асимметрию компонентов N1, P2 и MMN.

7. Различия в характере межполушарной асимметрии ВП и MMN соответствуют гипотезе об отражении последовательных фаз слуховой обработки в ранних и поздних компонентах реакции. Вне зависимости от скорости стимула, пик волны N1 является показателем реакции на включение звука, а правостороннее доминирование, возникающее на нисходящей ветви волны N1, связано с общим контекстом автоматического пространственного

различения. Динамические свойства стимула проявляются в компонентах ВП, начиная с волны P2. Компонент P2 и MMN отражают непосредственную оценку скорости и перцептивного расстояния между движущимися стимулами, а позитивная волна P3a является показателем латерализации начальной точки движения стимула.

ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ И ОБОЗНАЧЕНИЯ

ВП – вызванный потенциал

ЭЭГ – электроэнцефалограмма

МЭГ - магнитоэнцефалограмма

фМРТ - функциональная магнитно-резонансная томография

ΔT – междушная задержка по времени.

ΔI - междушная задержка по интенсивности.

oddball-парадигма - вид стимуляции, в ходе которой испытуемому предъявляется последовательность рандомизированных частых стандартных и редких девиантных стимулов.

ANOVA – Analysis of Variance (дисперсионный анализ).

ПО - процент правильного обнаружения сигнала.

ИПО - истинный процент обнаружения сигнала.

ЛТ - процент ложных тревог.

ВР - время реакции.

Компоненты вызванного потенциала

N1 - компонент отрицательной полярности с пиковой латентностью порядка 100 мс для слуховых ВП.

P2 - компонент ВП положительной полярности, наблюдаемый после компонента N1.

MMN – mismatch negativity (негативность рассогласования), фронто-центральный компонент ВП отрицательной полярности.

P3a - фронто-центральный компонент ВП положительной полярности с пиковой латентностью более 250 мс.

P3b – теменной компонент ВП положительной полярности с пиковой латентностью более 250 мс, генерируемый в активных условиях.

RON - reorienting negativity, фронто-центральный негативный компонент ВП, наблюдаемый после P3a.

Обозначения звуковых стимулов

КС – девиантный стимул, движущийся к стандарту.

ОС - девиантный стимул, движущийся от стандарта.

Н – неподвижный стимул.

СК – скачок - стимул, содержащий скачкообразное изменение либо ΔT , либо интенсивности.

М – медленно движущийся стимул с линейным изменением ΔT .

Дв_450 – стимул, движущийся плавно с расчетной скоростью 450 град/с.

Дв_620 - стимул, движущийся плавно с расчетной скоростью 620 град/с.

ПОСТ - стимул постоянной интенсивности.

ЛИН - стимул с плавным нарастанием или убыванием интенсивности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александров А.А., Бабанин М.Е. Негативность рассогласования в вызванных потенциалах при использовании акустических стимулов небольшой продолжительности // Физиол. чел. – 2000. – Т. 26. – № 6. – С. 111–115.
2. Альтман Я.А. Локализация звука. – Л.: Наука. 1972. – 214с.
3. Альтман Я.А. Локализация движущегося источника звука. – Л.: Наука. 1983. 176с.
4. Альтман Я.А. Пространственный слух. – СПб.: Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН. 2011. 311с.
5. Альтман Я.А. Вайтулевич С.Ф. Слуховые вызванные потенциалы человека и локализация источника звука. – СПб.: Наука. 1992. 136с.
6. Альтман Я.А., Вайтулевич С.Ф., Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б. Различение человеком динамических изменений пространственного положения звуковых образов (электрофизиологическое и психофизическое исследование) // Физиол. чел. – 2010. – Т.36. – №1. – С. 1–9.
7. Вайтулевич С.Ф., Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б., Никитин Н.И. Межполушарная асимметрия суммарной активности мозга человека при локализации источника звука // Сенсорные системы. – 2015. – Т. 29. – №2. – С.148–162.
8. Варфоломеев А.Л., Старостина Л.В. Слуховые вызванные потенциалы человека при иллюзорном движении звукового образа // Росс. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2006. – Т. 92. – № 9. – С. 1046-1057.
9. Василенко Ю. А., Шестопалова Л.Б. Различение движущихся звуковых образов: негативность рассогласования и психофизическое тестирование // Физиол. чел. – 2010. – Т.36. – №2. – С.23–31.
10. Евстигнеева М.Д., Александров А.А. Негативность рассогласования: вклад различий в рефрактерности стимул-специфических нейрональных популяций // Росс. Физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2008. – Т. 94. – № 10. – С.1147–1157.

11. Наатанен Р. Внимание и функции мозга. Под ред. Соколова Е.Н. – М., Изд-во МГУ. 1998. 559с.
12. Петропавловская Е.А., Шестопалова Л.Б., Вайтулевич С.Ф. Предсказательная способность слуховой системы при плавном движении и скачкообразном перемещении звуковых образов малой длительности // Журнал ВНД. – 2011. – Т. 61. – № 3. – С.293–305.
13. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Вайтулевич С.Ф., Никитин Н.И. Проявление категориальности восприятия неподвижных и движущихся звуковых стимулов в характеристиках негативности рассогласования // Физиол. чел. – 2013. – Т.39. – №2. – С.114-124.
14. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Вайтулевич С.Ф., Никитин Н.И. Объективные и субъективные показатели слухового различения движущихся стимулов // Физиол. чел. – 2014. – Т.40. – №3. – С.36-44.
15. Шестопалова Л.Б., Петропавловская Е.А., Вайтулевич С.Ф., Никитин Н.И. Оценка чувствительности слуховой системы к скорости движения звуковых стимулов: дифференциальные пороги и негативность рассогласования // Физиол. чел. – 2015. – Т.41. – № 2. – С.14-22.
16. Aaltonen O, Tuomainen J, Laine M, Niemi P. Cortical differences in tonal versus vowel processing as revealed by an ERP component called mismatch negativity (MMN) // Brain and Lang. – 1993. – Vol. 44. – P.139–152.
17. Agaeva M. Velocity discrimination of auditory image moving in vertical plane // Hear. Res. – 2004. – Vol.198. – No.1-2. – P.359-365.
18. Ahissar M, Ahissar E, Bergman H, Vaadia E. Encoding of sound-source location and movement: Activity of single neurons and interactions between adjacent neurons in the monkey auditory cortex // J. Neurophysiol. – 1992. – Vol.67. – P.203–215.
19. Ahveninen J, Kopco N, Jääskeläinen IP. Psychophysics and neuronal bases of sound localization in humans // Hear. Res. – 2014. – Vol.307. – P.86–97. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2013.07.008>

20. Alain C, Woods DL, Knight R. A distributed cortical network for auditory sensory memory in humans // *Brain Res.* – 1998. – Vol.812. – P.23–37.
21. Alain C, Woods DL, Ogawa KH. Brain indices of automatic pattern processing // *Neuroreport.* – 1994. – Vol.6. – No.1. – P.140–144.
22. Aleksandrov AA, Babanin ME, Stankevich LN. Mechanisms of generation of mismatch negativity and their role in discrimination of short acoustical stimuli // *Russ. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova.* – 2002. – Vol. 88. – No.7. – P.809–816.
23. Alexandrov AA, Boricheva DO, Pulvermüller F, Shtyrov Yu. Strength of word-specific neural memory traces assessed electrophysiologically // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6. – No.8. –P.395-403. e22999. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0022999>.
24. Alho K. Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes // *Ear and Hearing.* – 1995. – Vol.16. – P. 38–51.
25. Alho K, Rinne T, Herron TJ, Woods DL. Stimulus-dependent activations and attention-related modulations in the auditory cortex: A meta-analysis of fMRI studies // *Hear. Res.* – 2014. – Vol. 307. – P. 29–41. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2013.08.001>.
26. Allen J, Kraus N, Bradlow A. Neural representation of consciously imperceptible speech sound differences // *Perception and Psychophys.* – 2000. – Vol. 62. – P. 1383-1393.
27. Altman JA. Are there neurons detecting direction of sound source motion? // *Exp. Neurol.* – 1968. – Vol. 22. – P. 13–25.
28. Altman JA, Romanov VP. Psychophysical characteristics of the auditory image movement perception during dichotic stimulation // *Int. J. Neurosci.* – 1988. – Vol. 38. – P. 369-379.

29. Altman JA, Vaitulevich SPh. Auditory image movement in evoked potential // *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* – 1990. – Vol.75. – P.323–333.
30. Altman JA, Vaitulevich SPh, Shestopalova LB, Petropavlovskaja EA. How does mismatch negativity reflect auditory motion? // *Hear. Res.* – 2010. – 268. – P. 194–201.
31. Altman JA, Viskov OV. Discrimination of perceived movement velocity for fused auditory image in dichotic stimulation // *J. Acoust. Soc. Am.* – 1977. – Vol. 61. – No. 3. – P. 816-819.
32. Altmann CF, Hiraumi H, Terada S, Adachi T, Votinov M, Ono K et al. Preattentive processing of horizontal motion, radial motion, and intensity changes of sounds // *Neuroreport.* – 2013. – Vol. 24. – P. 861–865. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/WNR.0000000000000006>.
33. Bach DR, Schächinger H, Neuhoff JG, Esposito F, Di Salle F, Lehmann C et al. Rising sound intensity: An intrinsic warning cue activating the amygdala // *Cereb. Cort.* – 2008. – Vol. 18. – P. 145–150. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhm040>.
34. Barcelo F, Escera C, Corral MJ, Periáñez JA. Task switching and novelty processing activate a common neural network for cognitive control // *J. Cognitive Neurosci.* – 2006. – Vol. 18. – P. 1734–1748.
35. Baumgart F, Gaschler-Markefski B, Woldorff MG, Heinze HJ, Schleich H. A movement-sensitive area in auditory cortex // *Nature.* – 1999. – Vol.400. – P.724–726.
36. Bendixen A. Predictability effects in auditory scene analysis: A review // *Front Neurosci.* – 2014. – Vol.8. – P.60. DOI: [10.3389/fnins.2014.00060](https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00060).
37. Bernstein LR, Trahiotis C, Akeroyd MA, Hartung K. Sensitivity to brief changes of interaural time and interaural intensity // *J. Acoust. Soc. Am.* – 2001. – Vol.109. – P.1604–1615.

38. Berti S, Schröger E. A comparison of auditory and visual distraction effects: behavioural and event-related indices // *Cogn. Brain. Res.* – 2001. – Vol.10. – P.265–273.
39. Bertoli S, Heimberg S, Smurzynski J, Probst R. Mismatch negativity and psychoacoustic measures of gap detection in normally hearing subjects // *Psychophysiology.* – 2001. – Vol.38. – P.334-342.
40. Bidet-Caulet A., Bertrand O. Dynamics of a temporo-fronto-parietal network during sustained spatial or spectral auditory processing // *J. Cogn. Neurosci.* – 2005. – Vol.17. – No.11. – P.1691–1703.
41. Blackwell, H. R. Psychophysical thresholds: Experimental studies of method of measurement. University of Michigan: Engineering Research Institute Bulletin №36. – 1953.
42. Blauert J. *Spatial Hearing: The Psychophysics of Human Sound Localization.* – MIT Press.: Cambridge, MA. – 1983.
43. Bradlow AR, Kraus N, Nicol TG, McGee TJ, Cunningham J, Zecker SG. Effects of lengthened formant transition duration on discrimination and neural representation of synthetic CV syllables by normal and learning-disabled children // *J. Acoust. Soc. Am.* – 1999. – Vol.106. – P.2086-2096.
44. Bremmer F, Schlack A, Shah NJ, Zafiris O, Kubischik M, Hoffmann K, Zilles K, Fink GR. Polymodal motion processing in posterior parietal and premotor cortex: a human fMRI study strongly implies equivalencies between humans and monkeys // *Neuron.* – 2001. – Vol.29. – No.1. – P.287–96.
45. Briley PM, Goman AM, Summerfield AQ. 2016. Asymmetries in the representation of space in the human auditory cortex depend on the global stimulus context // *Neuroreport.* – 2016. – Vol.27. – P.242–246. DOI:<http://dx.doi.org/10.1097/WNR.0000000000000527>.

46. Briley PM, Kitterick PT, Summerfield AQ. Evidence for Opponent Process Analysis of Sound Source Location in Humans // *JARO*. – 2013. – Vol.14. – P.83 – 101. DOI:10.1007/s10162-012-0356-x.
47. Brunetti M, Belardinelli P, Caulo M, Del Gratta C, Della Penna S, Ferretti A, Lucci G, Moretti A, Pizzella V, Tartaro A, Torquati K, Olivetti Belardinelli M, Romani GL. Human brain activation during passive listening to sounds from different locations: an fMRI and MEG study // *Hum. Brain Mapp.* – 2005. – Vol.26. – P.251–261.
48. Butler RA. The influence of spatial separation of sound sources on the auditory evoked responses // *Neuropsychol.* – 1972. – Vol.10. – P.219–225.
49. Carlile S, Best V. Discrimination of sound source velocity in human listeners // *J. Acoust. Soc. Am.* – 2002. – Vol.111. – No.2. – P.1026-1035. DOI:10.1121/1.1436067.
50. Carlile S., Leung J. The Perception of Auditory Motion // *Trends Hear.* – 2016. – Vol.20. – P.1–19. DOI: 10.1177/2331216516644254.
51. Chandler DW, Grantham DW.(1992). Minimum audible movement angle in the horizontal plane as a function of stimulus frequency and bandwidth, source azimuth, and velocity // *J. Acoust. Soc. Am.* – 1992. – Vol.91. – No.3. – P.1624–1636.
52. Colin C, Hoonhorst I, Markessis E, Radeau M, de Tourtchaninoff M, Foucher A, Deltenre P. Mismatch Negativity (MMN) evoked by sound duration contrasts: an unexpected major effect of deviance direction on amplitudes // *Clin. Neurophysiol.* – 2009. – Vol.120. – P.51-59. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2008.10.002.
53. Colin C, Radeau M, Soquet A, Dachy B, Deltente P. Electrophysiology of spatial scene analysis: the mismatch negativity (MMN) is sensitive to ventriloquism illusion // *Clin. Neurophysiol.* – 2002. – Vol.113. – P.507-518.

54. Coull JT. Neural correlates of attention and arousal: insights from electrophysiology, functional neuroimaging and psychopharmacology // *Prog. Neurobiol.* – 1998. – Vol.55. – P.343-361.
55. Cowan N, Winkler I, Teder W, Näätänen R. Memory prerequisites of the mismatch negativity in the auditory event-related potential (ERP) // *J. Exp. Psychol. Hum. Percept. Perform.* – 1993. – Vol.19. – P.909-921.
56. Culling JF, Summerfield Q. Measurements of the binaural temporal window using a detection task // *J. Acoust. Soc. Am.* – 1998. – Vol.103. – P.3540–3553.
57. Dalebout S, Stack J. Mismatch negativity to acoustic differences not differentiated behaviorally // *J. Am. Acad. Audiol.* – 1999. – Vol.10. – P.388-399.
58. Deouell LY, Bentin S, Giard MH. Mismatch negativity in dichotic listening: Evidence for interhemispheric differences and multiple generators // *Psychophysiol.* – 1998. – Vol.35. – No.4. – P.355–365.
59. Deouell LY, Bentin S, Soroker N. Electrophysiological evidence for an early (pre-attentive) information processing deficit in patients with right hemisphere damage and unilateral neglect // *Brain.* – 2000. – Vol.123(Pt 2). P.353–365.
60. Deouell LY, Parnes A, Pickard N, Knight R. Spatial locations accurately tracked by human auditory sensory memory: evidence from the mismatch negativity // *Eur. J. Neurosci.* – 2006. – Vol.24. – P.1488–1494.
61. Devlin JT, Raley J, Tunbridge E, Lanary K, Floyer-Lea A, Narain C, Cohen I, Behrens T, Jezzard P, Matthews PM, Moore DR. Functional asymmetry for auditory processing in human primary auditory cortex // *J. Neurosci.* – 2003. – Vol.23. – No.37. – P.11516–11522.
62. Dietz MJ, Friston KJ, Mattingley JB, Roepstorff A, Garrido MI. Effective connectivity reveals right-hemisphere dominance in audio-spatial perception:

- implications for models of spatial neglect // *J. Neurosci.* – 2014. – Vol. 34. – No.14. – P.5003–5011. DOI:<http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3765-13.2014>.
63. Doeller CF, Opitz B, Mecklinger A, Krick C, Reith W, Schröger E. Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence // *NeuroImage.* – 2003. – Vol.20. – P.1270–1282.
64. Dong Ch-J, Swindale NV, Zakarauskas P, Hayward V, Cynader M. The auditory motion aftereffect: Its tuning and specificity in the spatial and frequency domains // *Percept. Psychophys.* – 2000. – Vol.62. – No.5. – P.1099-1111.
65. Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment // *Nat. Neurosci.* – 2000. – Vol.3. – P.277–283.
66. Ducommun CY, Murray MM, Thut G, Bellmann A, Viaud-Delmon I, Clarke S, Michel CM. Segregated processing of auditory motion and auditory location: an ERP mapping study // *NeuroImage.* – 2002. – Vol.16. – No.1. – P.76-88.
67. Escera C, Alho K, Winkler I, Näätänen R. Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change // *J. Cogn. Neurosci.* – 1998. – Vol.10. – No.5. – P.590-604.
68. Escera C, Corral MJ. The distraction potential (DP), an electrophysiological tracer of involuntary attention control and its dysfunction. In: Reinvang I, Greenlee MW, Herrmann M. (eds) *The Cognitive Neuroscience of Individual Differences – New Perspectives.* – Bibliotheks-und Informationssystem der Universität. Oldenburg. Germany. 2003. pp.63–76.
69. Escera C, Corral MJ. Role of mismatch negativity and novelty-P3 in involuntary auditory attention // *J. Psychophysiol.* – 2007. – Vol.21. – P.251-264.
70. Ford JM, Hillyard SA. Event-related potentials, ERPs, to interruptions of steady rhythm. // *Psychophysiology.* – 1981. – Vol.18. – P. 322-330.

71. Friedman D, Cycowicz YM, Gaeta H. The novelty P3: an event-related brain potential (ERP) sign of the brain's evaluation of novelty // *Neurosci. Biobehav. R.* – 2001. – Vol.25. – P.355-373.
72. Friston K. A theory of cortical responses // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2005. – Vol.360. – P.815–836. DOI:10.1098/rstb.2005.1622.
73. Fujiki N, Riederer KAJ, Jousmäki V, Mäkelä JP, Hari R. Human cortical representation of virtual auditory space: differences between sound azimuth and elevation. // *Eur. J. Neurosci.* – 2002. – Vol.16. – P.2207-2213.
74. Getzmann S. Effects of velocity and motion-onset delay on detection and discrimination of sound motion // *Hear. Res.* – 2008. – V.246. – P.44-51.
75. Getzmann S. Effect of auditory motion velocity on reaction time and cortical processes // *Neuropsychologia.* – 2009. – Vol.47. – P.2625-2633.
76. Getzmann S. Auditory motion perception: onset position and motion direction are encoded in discrete processing stages // *Eur. J. Neurosci.* – 2011. – Vol.33. – P.1339-1350. DOI:10.1111/j.1460-9568.2011.07617.x.
77. Getzmann S, Lewald J. Effects of natural versus artificial spatial cues on electrophysiological correlates of auditory motion // *Hear. Res.* – 2010. – Vol.259. – P.44–54. DOI:10.1016/j.heares.2009.09.021.
78. Getzmann S, Lewald J. The effect of spatial adaptation on auditory motion processing // *Hear. Res.* – 2011. – Vol.272. – No.1–2. – P.21–29. DOI:http://dx.doi.org/10.1016/j.heares.2010.11.005.
79. Ghazanfar AA, Neuhoff JG, Logothetis NK. Auditory looming perception in rhesus monkeys // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2002. – Vol.99. – P.15755–15757.

80. Giard MH, Perrin F, Pernier J, Bouchet P. Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related study // *Psychophysiol.* – 1990. – Vol.27. – P. 627–640.
81. Grantham DW. Detection and discrimination of simulated motion of auditory targets in the horizontal plane // *J. Acoust. Soc. Am.* – 1986. – Vol.79. – No.6. – P.1939-1949.
82. Grantham DW. Adaptation to auditory motion in the horizontal plane: effect of prior exposure to motion on motion detectability // *Percept. Psychophys.* – 1992. – Vol.52. – No.2. – P.144-150.
83. Grantham DW. Auditory motion perception: snapshots revisited. In: Gilkey RH, Anderson TR (Eds.) *Binaural and Spatial Hearing in Real and Virtual Environments.* – Erlbaum Publ.: NJ. 1997. pp.295-313.
84. Grantham DW, Wightman FL. Detectability of varying interaural temporal differences // *J. Acoust. Soc. Am.* – 1978. – Vol. 63. – P.511–523.
85. Grantham DW, Wightman FL. Auditory motion aftereffects // *Percept. Psychophys.* 1979. – Vol.26. – No.5. – P.403-408.
86. Griffiths TD, Bench CJ, Frackowiak RS. Human cortical areas selectively activated by apparent sound motion // *Curr. Biol.* – 1994. – Vol.4. – P.892–895.
87. Griffiths TD, Green GG, Rees A, Rees G. Human brain areas involved in the analysis of auditory movement // *Hum. Brain Mapp.* – 2000. – Vol.9. – P.72–80.
88. Griffiths TD, Rees G, Rees A, Green GG, Witton C, Rowe D, Büchel C, Turner R, Frackowiak RS. Right parietal cortex is involved in the perception of sound movement in humans // *Nat. Neurosci.* – 1998. – Vol.1. – P.74–79.
89. Grimm S, Escera C, Slabu L, Costa-Faidella J. Electrophysiological evidence for the hierarchical organization of auditory change detection in the human brain //

Psychophysiology. – 2011. – Vol.48. – P.377-384.
DOI:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8986.2010.01073.x>.

90. Hall DA, Hart HC, Johnsrude IS. Relationships between human auditory cortical structure and function // *Audiol. Neurootol.* – 2003. – Vol.8. – No.1. – P.1–18.

91. Hall DA, Moore DR. Auditory Neuroscience: The Salience of Looming Sounds // *Curr. Biol.* – 2003. – Vol.13. – P.R91–R93.

92. Hari R., Hämäläinen M., Ilmoniemi R., Kaukoranta E., Reinikainen K., Salminen et al. Responses of the primary auditory cortex to pitch changes in a sequence of tone pips: Neuromagnetic recordings in man // *Neurosci. Lett.* – 1984. – Vol.50. – P.127–132.

93. Hart HC, Palmer AR, Hall DA. Different areas of human non-primary auditory cortex are activated by sounds with spatial and nonspatial properties // *Hum. Brain Mapp.* – 2004. – Vol.21. – P.178–190.

94. Hopfinger JB, Parks EL. Involuntary attention. In G. R. Mangun (Ed.). *The neuroscience of attention: Attentional control and selection.* – Oxford University Press.: New York. 2012. pp. 30–53.

95. Horváth J, Czigler I, Jacobsen T, Maess B, Schröger E, Winkler I. MMN or no MMN: no magnitude of deviance effect on the MMN amplitude // *Psychophysiology.* – 2008. – Vol.45. – P.60–69.

96. Horváth J, Winkler I. Distraction in a continuous-stimulation detection task // *Biol. Psychol.* – 2010. – Vol.83. – P.229–238.

97. Horváth J, Winkler I, Bendixen A. Do N1/MMN, P3a, and RON form a strongly coupled chain reflecting the three stages of auditory distraction? // *Biol. Psychol.* – 2008. – Vol.79. – P.139–147.

98. Jääskeläinen IP, Ahveninen J, Bonmassar G, Dale AM, Ilmoniemi RJ, Levänen S. et al. Human posterior auditory cortex gates novel sounds to consciousness // *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A.* – 2004. – Vol.17. – P.6809–6814.
99. Jacobsen T, Schröger E. Is there preattentive memory-based comparison of pitch? // *Psychophysiology*. 2001. – Vol.38. – P.723–727.
100. Jacobsen T, Schröger E. Measuring duration mismatch negativity // *Clin. Neurophysiol.* – 2003. – Vol.114. – P.1133–1143.
101. Jacobsen T, Horenkamp T, Schröger E. Preattentive memory-based comparison of sound intensity // *Audiol. Neurootol.* – 2003. – Vol.8. – P.338–346.
102. Jäkel F, Wichmann FA. Spatial four-alternative forced-choice method is the preferred psychophysiological method for naïve observers // *J. Vis.* – 2006. – Vol.6. – P. 1307-1322. DOI: 10.1167/6.11.13
103. Jäncke L, Wustenberg T, Schulze K, Heinze HJ. Asymmetric hemodynamic responses of the human auditory cortex to monaural and binaural stimulation // *Hear. Res.* – 2002. – Vol.170. – No.1–2. – P.166–178.
104. Jaramillo M, Ilvonen T, Kujala T, Alku P, Tervaniemi M, Alho K. Are different kinds of acoustic features processed differently for speech and non-speech sounds? // *Cogn. Brain Res.* – 2001. – Vol.12. – P.459-466.
105. Jerger J, Estes R. Asymmetry in event-related potentials to simulated auditory motion in children, young adults, and seniors // *J. Am. Acad. Audiol.* – 2002. – Vol.13. – No.1. – P.1–13.
106. Johnson BW, Hautus MJ. Processing of binaural spatial information in human auditory cortex: neuromagnetic responses to interaural timing and level differences. // *Neuropsychol.* – 2010. – Vol.48. – P.2610–2619.

107. Kaczmarek T, Niewiarowicz M. Auditory motion perception in normal hearing and in hearing impaired people. // *Acta. Acust. United Ac.* – 2013. – Vol.99. – P.283.
108. Kaiser J, Lutzenberger W. Location changes enhance hemispheric asymmetry of magnetic fields evoked by lateralized sounds in humans. // *Neurosci. Lett.* – 2001. – Vol.314. – P.17–20.
109. Kaiser J, Lutzenberger W, Preissl H, Ackermann H, Birbaumer N. Right-hemisphere dominance for the processing of sound-source lateralization. // *Journ. Neurosci.* – 2000. – Vol.20. – P.6631–6639.
110. Karanasiou IS, Papageorgiou C, Kyprianou M, Tsianaka EI, Matsopoulos GK, Ventouras EM, Uzunoglu NK. Effect of frequency deviance direction on performance and mismatch negativity // *J. Integr. Neurosci.* – 2011. – Vol.10. – No.4. – P.525-536.
111. Koelsch S, Schröger E, Tervaniemi M. Superior attentive and preattentive auditory processing in musicians. // *Neuroreport.* – 1999. – Vol.10. – P.1309–1313.
112. Kollmeier B, Gilkey RH. Binaural forward and backward masking: evidence for sluggishness in binaural detection. // *J. Acoust. Soc. Am.* – 1990. – Vol.87. – P.1709–1719.
113. Kraus N, McGee TJ, Carrell TD, Zecker SG, Nicol TG, Koch DB. Auditory neurophysiologic responses and discrimination deficits in children with learning problems. // *Science.* – 1996. – Vol.273. – P.971–973.
114. Krumbholz K, Hewson-Stoate N, Schönwiesner M. Cortical response to auditory motion suggests an asymmetry in the reliance on inter-hemispheric connections between the left and right auditory cortices. // *J. Neurophysiol.* – 2007. – Vol.97. – P.1649-1655.
115. Krumbholz K, Schönwiesner M, von Cramon DY, RübSamen R, Shah NJ, Zilles K, Fink GR. Representation of interaural temporal information from left and right

auditory space in the human planum temporale and inferior parietal lobe // *Cereb. Cortex.* – 2005. – Vol.15. – P.317–324.

116. Kujala T, Tervaniemi M, Schröger E. The mismatch negativity in cognitive and clinical neuroscience: Theoretical and methodological considerations. // *Biol. Psychol.* – 2007. – Vol.74. – P.1-19.

117. Lang HA, Nyrke T, Ek M, Aaltonen O, Raimo I, Näätänen R. Pitch discrimination performance and auditory event related potentials. In Brunia CHM, Gaillard AWK, Kok A, Mulder G, Verbaten MN (Eds.) *Psychophysiol. Brain Res.* (Vol.1. P.294–298). Tilburg University Press, Tilburg, The Netherlands. 1990.

118. Levänen S, Ahonen A, Hari R, McEvoy L, Sams M. Deviant auditory stimuli activate human left and right auditory cortex differently. // *Cereb. Cortex.* –1996. – Vol.6. – P.288–296.

119. Levitt H. Transformed up-down methods in psychoacoustics. // *J. Acoust. Soc. Amer.* – 1971. – Vol. 49(2). – P.467.

120. Lewald J, Riederer KA, Lentz T, Meister IG. Processing of sound location in human cortex. // *Eur. J. Neurosci.* – 2008. – Vol.27. – No.5. – P.1261–1270. DOI:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06094.x>.

121. Lewis JW, Beauchamp MS, DeYoe EA. A comparison of visual and auditory motion processing in human cerebral cortex // *Cereb. Cortex.* – 2000. – Vol.10. – No.9. – P.873–88.

122. May PJC, Tiitinen H. Mismatch negativity (MMN), the deviance-elicited auditory deflection, explained. // *Psychophysiol.* – 2010. – Vol.47. – P.66–122.

123. Magezi DA, Buetler KA, Chouiter L, Annoni JM, Spierer L. Electrical neuroimaging during auditory motion aftereffects reveals that auditory motion processing is motion sensitive but not direction selective // *J. Neurophysiol.* – 2013. – Vol.109. – P.321-331. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00625.2012>.

124. Magezi DA, Krumbholz K. Evidence for opponent-channel coding of interaural time differences in human auditory cortex // *J. Neurophysiol.* – 2010. – Vol.104. – P.1997-2007. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/jn.00424.2009>.
125. Malone BJ, Scott BH, Semple MN. Context-dependent adaptive coding of interaural phase disparity in the auditory cortex of awake macaques // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol.22. – No.11. – P.4625-4638.
126. Mäkelä JP, McEvoy L. Auditory evoked fields to illusory sound source movements // *Exp. Brain Res.* – 1996. – Vol.110. – No.3. – P.446-454.
127. McEvoy L, Hari R, Imada T, Sams M. Human auditory cortical mechanisms of sound lateralization. II. Interaural time differences at sound onset // *Hear. Res.* – 1993. – Vol.67. – P. 98–109.
128. Mesulam MM. Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 1999. – Vol.354. – P.1325 – 1346.
129. Molholm S, Gomes H, Lobosco J, Deacon D and Ritter W. Feature versus gestalt representation of stimuli in the mismatch negativity system of 7- to 9-year-old children // *Psychophysiol.* – 2004. – Vol.41. – P.385-393.
130. Middlebrooks JC, Green DM. Sound localization by human listeners // *Ann. Rev. Psychol.* – 1991. – Vol.42 – P.135–159.
131. Näätänen R. The role of attention in auditory information processing as revealed by event-related potentials and other brain measures of cognitive function // *Behav. Brain Sci.* – 1990. – Vol.13. –P.201-233.
132. Näätänen R. Attention and brain function. – Hillsdale, NJ: Erlbaum. 1992.

133. Näätänen R, Alho K. Mismatch negativity - the measure for central sound representation accuracy // *Audiol. Neuro-Otol.* – 1997. – Vol.2. – P.341-353.
134. Näätänen R, Astikainen P, Ruusivirta T, Huotilainen M. Automatic auditory intelligence: An expression of the sensory–cognitive core of cognitive processes // *Brain Res. Rev.* – 2010. – Vol.64. – P.123-136.
135. Näätänen R, Gaillard AWK, Mäntysalo S. Early selective attention effect on evoked potential reinterpreted // *Acta Psychologica.* – 1978. – Vol.42. – P.313-329.
136. Näätänen R, Jacobsen T, Winkler I. Memory-based or afferent processes in mismatch negativity (MMN): A review of the evidence // *Psychophysiol.* – 2005. – Vol.42. – P.25-32.
137. Näätänen R, Kujala T, Winkler I. Auditory processing that leads to conscious perception: A unique window to central auditory processing opened by the mismatch negativity and related responses // *Psychophysiol.* – 2011. – Vol.48. – P.4-22.
138. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: A review // *Clin. Neurophysiol.* – 2007. – Vol.118. – P.2544–2590.
139. Näätänen R, Pakarinen S, Rinne T, Takegata R. The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. // *Clin. Neurophysiol.* – 2004. – Vol.115. – P.140-144.
140. Näätänen R, Picton TW. The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and an analysis of the component structure. // *Psychophysiol.* – 1987. – Vol.24. P.375-425.
141. Näätänen R, Sams M, Alho K, Paavilainen P, Reinikainen K, Sokolov EN. Frequency and location specificity of the human vertex N1 wave // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1988. – Vol.69. – P.523–531.
142. Näätänen R, Schröger E, Karakas S, Tervaniemi M, Paavilainen P. Development of a memory trace for a complex sound in the human brain // *NeuroReport.* – 1993. – Vol.4. – P.503–506.

143. Näätänen R, Winkler I. (1999). The concept of auditory stimulus representation in cognitive neuroscience // *Psychol. Bull.* – 1999. – Vol.125. – P.826–859.
144. Nager W, Kohlmetz C, Joppich G, Möbes J., Münte T. Tracking of multiple sound sources defined by interaural time differences: brain potential evidence in human // *Neurosci. Lett.* – 2003. – Vol.344. – P.181-184.
145. Neuhoff JG. Perceptual bias for rising tones // *Nature.* – 1998. – Vol.395. – P.123–124.
146. Nordby H, Roth WT, Pfefferbaum A. Event-related potentials to time deviant and pitch deviant tones // *Psychophysiol.* – 1988b. – Vol.25. – P.249–261.
147. Okazaki S, Kanoh SI, Takaura K, Tsukada M, Oka K. Change detection and difference detection of tone duration discrimination // *Neuroreport.* – 2006. – Vol.17. – P. 395-399.
148. Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, von Cramon DY, Schröger E. Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results // *Neuroimage.* – 2002. – Vol.15. – P.167–174.
149. Paavilainen P. The mismatch-negativity (MMN) component of the auditory event-related potential to violations of abstract regularities: A review // *Int. J. Psychophysiol.* – 2013. – Vol.88. – P.109-123.
150. Paavilainen P, Alho K, Reinikainen K, Sams M, Näätänen R. Right hemisphere dominance of different mismatch negativities // *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* – 1991. – Vol.78. – P.466-479.
151. Paavilainen, P, Arajärvi P, Takegata R. Preattentive detection of nonsalient contingencies between auditory features // *NeuroReport.* – 2007. – Vol.18. – P.159–163.

152. Paavilainen P, Jiang D, Lavikainen J, Naatanen R. Stimulus duration and the sensory memory trace: An event-related potential study // *Biol. Psychology*. – 1993. – Vol.35. – P.139-152.
153. Paavilainen P, Karlsson ML, Reinikainen K, Näätänen R. Mismatch negativity to change in spatial location of an auditory stimulus // *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* – 1989. – Vol.73. – P.129-141.
154. Paavilainen P, Simola J, Jaramillo M, Näätänen R, Winkler I. Preattentive extraction of abstract feature conjunctions from auditory stimulation as reflected by the mismatch negativity (MMN) // *Psychophysiol.* – 2001. – Vol.38. – P.359–365.
155. Pakarinen S, Takegata R, Rinne T, Huotilainen M, Näätänen R. Measurement of extensive auditory discrimination profiles using the mismatch negativity (MMN) of the auditory event-related potential (ERP). // *Clin. Neurophysiol.* – 2007. – Vol.118. – P.177-185.
156. Palomäki KJ, Tiitinen H, Mäkinen V, May PJ, Alku P. Spatial processing in human auditory cortex: the effects of 3D, ITD, and ILD stimulation techniques // *Brain Res. Cogn. Brain Res.* – 2005. – Vol.24. – P.364 – 379.
157. Pantev C, Hoke M, Lehnertz K, Lütkenhöner B. Neuromagnetic evidence of an amplipopic organization of the human auditory cortex // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1989. – Vol.72. – P.225–231.
158. Pavani F, Macaluso E, Warren JD, Driver J, Griffiths TD. A common cortical substrate activated by horizontal and vertical sound movement in the human brain // *Curr. Biol.* – 2002. – Vol.12. – P.1584-1590.
159. Perrott DR, Musicant AD. Minimum audible movement angle: Binaural localization of moving sound sources // *J. Acoust. Soc. Am.* – 1977. – Vol.62. – No.6. – P.1463–1466.

160. Peter V, McArthur G, Thompson WF. Effect of deviance direction and calculation method on duration and frequency mismatch negativity (MMN) // *Neurosci. Lett.* – 2010. – Vol.482. – P.71–75. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2010.07.010>.
161. Petit L, Simon G, Joliot M, Andersson F, Bertin T, Zago L, Mellet E, Tzourio-Mazoyer N. Right hemisphere dominance for auditory attention and its modulation by eye position: an event-related fMRI study // *Restor.Neurol.Neurosci.* – 2007. – Vol.25. – No.3–4. – P.211–225.
162. Pettigrew CM, Murdoch BE, Ponton CW, Finnigan S, Alku P, Kei J. Automatic auditory processing of English words as indexed by the mismatch negativity, using a multiple deviant paradigm // *Ear and Hearing.* – 2004. – Vol.25. – P.284-301.
163. Phillips DP, Brugge JF. Progress in neurophysiology of sound localization // *Annu. Rev. Psychol.* – 1985. – Vol.36. – P.245-274.
164. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b // *Clin Neurophysiol.* – 2007. – Vol.118. – P.2128—2148.
165. Richter N, Schröger E, Rübsem R. Hemispheric specialization during discrimination of sound sources reflected by MMN // *Neuropsychol.* – 2009. – Vol.47. – P.2652–2659.
166. Rinne T, Alho K, Ilmoniemi RJ, Virtanen J, Näätänen R. Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources // *Neuroimage.* – 2000. – Vol.12. – P.14–19.
167. Rinne T, Sarkka A, Degerman A, Schröger E, Alho K. Two separate mechanisms underlie auditory change detection and involuntary control of attention // *Brain Res.* – 2006. – Vol.1077. – P.135-143.

168. Ruhnau Ph, Herrmann B, Schröger E. Finding the right control: The mismatch negativity under investigation // *Clin. Neurophysiol.* – 2012. – Vol.123. – P.507-512. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2011.07.035>.
169. Saberi K, Hafter ER. Experiments on auditory motion discrimination. In: R.H. Gilkey, & T.R. Anderson (Eds.) *Binaural and Spatial Hearing in Real and Virtual Environments.* – NJ: Erlbaum Publ. 1997. pp. 315–327.
170. Saberi K, Perrott DR. Minimum audible movement angles as a function of sound source trajectory // *J. Acoust. Soc. Am.* – 1990. – Vol.88. – No.6. – P.2639–2644.
171. Salminen NH, Tiitinen H, Miettinen I, Alku P, May PJ. Asymmetrical representation of auditory space in human cortex // *Brain Res.* – 2010a. – Vol.1306. – P.93-99.
172. Salminen NH, Tiitinen H, Yrttiaho S, May PJ. The neural code for interaural time difference in human auditory cortex // *J.Acoust.Soc.Am.* – 2010b. – Vol.127. – No.2. –P.EL60–EL65. DOI:<http://dx.doi.org/10.1121/1.3290744>.
173. Savela J, Kujala T, Tuomainen J, Ek M, Aaltonen O, Näätänen R. The mismatch negativity and reaction time as indices of the perceptual distance between the corresponding vowels of two related languages // *Cogn. Brain Res.* – 2003. – Vol.16. – P.250-256.
174. Schonwiesner M, Krumbholz K, Rubsamen R, Fink GR, von Cramon DY. Hemispheric asymmetry for auditory processing in the human auditory brain stem, thalamus, and cortex // *Cereb Cortex.* – 2007. – Vol.17. – P.492–499.
175. Schröger E. Interaural time and level differences: integrated or separated processing? // *Hear. Res.* – 1996. – Vol.96. – P.191-198.
176. Schröger E, Giard MH, Wolff C. Auditory distraction: event-related potential and behavioural indices // *Clin. Neurophysiol.* – 2000. – Vol.111. – P.1450-1460.

177. Schröger E, Tervaniemi M, Winkler I, Wolff C, Näätänen R. Processing of interaural cues used for auditory lateralization by the mismatch negativity. *Contribution to Psychological Acoustics*. – Bibliotheks-und Informationssystem der Carl von Ossietzky Universität Oldenburg. 1997. pp.49-56.
178. Schröger E, Wolff C. Mismatch response to changes in sound location // *NeuroReport*. – 1996. – Vol.7. – P.3005–3008.
179. Schröger E, Wolff C. Attentional orienting and reorienting is indicated by human event-related brain potentials // *Neuroreport*. – 1998a. – Vol.9. – P.3355-3358.
180. Schröger E, Wolff C. Behavioural and electrophysiological effects of task-irrelevant sound change: a new distraction paradigm // *Cogn. Brain Res*. – 1998b. – Vol.7. – P.71-87.
181. Seifritz E, Neuhoff JG, Bilecen D, Scheffler K, Mustovic H, Schächinger H. et al. Neural processing of auditory looming in the human brain // *Curr. Biol*. – 2002. – Vol.12. – P.2147–2151.
182. Shestopalova LB, Petropavlovskaja EA, Vaitulevich SPh, Vasilenko YuA, Nikitin NI, Altman JA. Discrimination of auditory motion patterns: The mismatch negativity study // *Neuropsychol*. – 2012. – Vol.50. – P.2720-2729.
183. Shestopalova LB, Petropavlovskaja EA, Vaitulevich SPh, Nikitin NI. Contextual effects on preattentive processing of sound motion as revealed by spatial MMN // *Int. J. Psychophysiol*. – 2015. – Vol.96. – P.49–56. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.021>.
184. Sonnadara R, Alain C, Trainor LJ. Occasional changes in sound location enhance middle latency evoked responses // *Brain Res*. – 2006. – Vol.1076. – P.187-192.
185. Spierer L, Bellmann-Thiran A, Maeder PH, Murray MM, Clarke S. Hemispheric competence for auditory spatial representation // *Brain*. – 2009. – Vol.132. – P.1953–1966. DOI:<http://dx.doi.org/10.1093/brain/awp127>.

186. Spitzer MW, Semple MN. Interaural phase coding in auditory midbrain: influence of dynamic stimulus features // *Science*. – 1991. – Vol.254. – No.5032. – P.721-724.
187. Sussman ES, Chen S, Sussman-Fort J, Dinces E. The Five Myths of MMN: Redefining how to use MMN in basic and clinical research // *Brain Topogr*. – 2014. – Vol.27. – No.4. – P.553-564. DOI:10.1007/s10548-013-0326-6.
188. Sussman E, Winkler I, Ritter W, Alho K, Näätänen R. Temporal integration of auditory stimulus deviance as reflected by the mismatch negativity // *Neurosci. Lett*. – 1999. – Vol.264. – P.161–164.
189. Tajadura-Jiménez A, Väljamäe A, Vastfjäll D. Emotional bias for the perception of rising tones // *J. Acoust. Soc. Am*. – 2008. – Vol.123. – No.5. – P.1597–1602. DOI:<http://dx.doi.org/10.1121/1.2933507>.
190. Takegata R, Huotilainen M, Rinne T, Näätänen R, Winkler I. Changes in acoustic features and their conjunctions are processed by separate neuronal populations // *Neuroreport*. – 2001. – Vol.12. – P.525–529.
191. Takegata R, Tervaniemi M, Alku P, Ylinen S, Näätänen R. Parameter-specific modulation of the mismatch negativity to duration decrement and increment: evidence for asymmetric processes // *Clin. Neurophysiol*. – 2008. – Vol.119. – P.1515-1523. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.025>.
192. Tanaka H, Hachisuka K, Ogata H. Sound lateralization in patients with left or right cerebral hemispheric lesions: relation with unilateral visuospatial neglect // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1999. – Vol.67. – P.481–486.
193. Tata MS, Ward LM. Early phase of spatial mismatch negativity is localized to a posterior “where” auditory pathway // *Exp. Brain Res*. – 2005. – Vol.167. – P.481–486.

194. Teder-Sälejärvi WA, Hillyard SA, Röder B, Neville HJ. Spatial attention to central and peripheral auditory stimuli as indexed by event-related potentials // *Cogn. Brain Res.* – 1999. – Vol.8. – P.213–227.
195. Tervaniemi M, Just V, Koelsch S, Widmann A, Schröger E. Pitch-discrimination accuracy in musicians vs. non-musicians: an event-related potential and behavioral study // *Exp. Brain Res.* – 2005. – Vol.161. – P.1-10.
196. Tervaniemi M, Saarinen J, Paavilainen P, Danilova N, Näätänen R. Temporal integration of auditory information in sensory memory as reflected by the mismatch negativity // *Biol. Psychol.* – 1994. – Vol.38. – P.157–167.
197. Teshiba TM, Ling J, Ruhl DA, Bedrick BS, Peña A, Mayer AR. Evoked and Intrinsic Asymmetries during Auditory Attention: Implications for the Contralateral and Neglect Models of Functioning // *Cereb. Cortex.* – 2013. – Vol.23. – No.3. – P.560-569. DOI:10.1093/cercor/bhs039.
198. Tiitinen H, May P, Reinikainen K, Näätänen R. Attentive novelty detection in humans is governed by preattentive sensory memory // *Nature.* – 1994. – Vol.372. – P.90-92.
199. Tiitinen H, Salminen NH, Palomaki KJ, Makinen VT, Alku P, May PJ. Neuromagnetic recordings reveal the temporal dynamics of auditory spatial processing in the human cortex // *Neurosci. Lett.* – 2006. – Vol.396. – P.17-22.
200. Todd J, Heathcote A, Whitson LR, Mullens D, Provost A, Winkler I. Mismatch negativity (MMN) to pitch change is susceptible to order-dependent bias // *Front. Neurosci.* – 2014. – Vol.8. – P.1-9. DOI:10.3389/fnins.2014.00180.
201. Todd J, Provost A, Whitson LR, Cooper G, Heathcote A. Not so primitive: Context-sensitive meta-learning about unattended sound sequences // *J. Neurophysiol.* – 2013. – Vol.109. – No.1. – P.99-105.

202. Toronchuk JM, Stumpf E, Cynader MS. Auditory cortex neurons sensitive to correlates of auditory motion : underlying mechanisms // *Exp. Brain Res.* – 1992. – Vol.88. – P.169-180.
203. Ungan R, Yagcioglu S, Goksoy C. Differences between the N1 wave of the responses to interaural time and intensity disparities: scalp topography and dipole sources // *Clin. Neurophysiol.* – 2001. – Vol.112. – P.485-498.
204. Uppenkamp S, Röhl M. (2014). Human auditory neuroimaging of intensity and loudness // *Hear. Res.* – 2014. – Vol.307. – P.65–73.
205. Warren JD, Zielinski BA, Green GG, Rauschecker JP, Griffiths TD. Perception of sound-source motion by the human brain // *Neuron.* – 2002. – Vol.34. – No.1. – P.139-148.
206. Waugh W, Strybel TZ, Perrott DR. Perception of moving sounds: velocity discrimination // *J.Aud.Res.* – 1979. – Vol.19. – P.103-110.
207. Winkler I. Interpreting the Mismatch Negativity // *J. Psychophysiol.* – 2007. – Vol.21. – No.3–4. – P.147-163.
208. Winkler I, Czigler I, Jaramillo M, Paavilainen P., Näätänen R. Temporal constraints of auditory event synthesis: evidence from ERPs // *Neuroreport.* – 1998a. – Vol.9. – P.495-499.
209. Winkler I, Korzykov O, Gumenyuk V, Cowan N, Linkenkaer-Hansen K, Alho K et al. Temporary and longer retention of acoustic information // *Psychophysiol.* – 2002. – Vol.39. – P.530-534.
210. Winkler I, Schröger E. Auditory perceptual objects as generative models: Setting the stage for communication by sound // *Brain Lang.* – 2015. – Vol.148. – P.1–22. DOI:<http://dx.doi.org/10.1016/j.bandl.2015.05.003>.

211. Winkler I, Tervaniemi M, Näätänen R. Two separate codes for missing fundamental pitch in the auditory cortex // *J. Acoust. Soc. Am.* – 1997. – Vol.102. – P.1072-1082.
212. Winkler I, Tervaniemi M, Schröger E, Wolff C, Näätänen R. Preattentive processing of auditory spatial information in human // *Neurosci. Lett.* – 1998b. – Vol.242. – P.49-52.
213. Woldorff MG, Tempelmann C, Fell J, Tegeler C, Gaschler-Markefski B, Hinrichs H, Heinz HJ, Scheich H. Lateralized auditory spatial perception and the contralaterality of cortical processing as studied with functional magnetic resonance imaging and magnetoencephalography // *Hum. Brain Mapp.* – 1999. – Vol.7. – No.1. – P.49-66.
214. Xiang J, Chuang S, Wilson D, Otsubo H, Pang E, Holowka S, Sharma R, Ochi A, Chitoku S. Sound motion evoked magnetic fields // *Clin. Neurophysiol.* – 2002. – Vol.113. – P.1–9.
215. Xiang J, Daniel SJ, Ishii R, Holowka S, Harrison R, Chuang S. Auditory Detection of Motion Velocity in Humans: a Magnetoencephalographic Study // *Brain Topogr.* – 2005. – Vol.17. – No.3. – P.139-149.
216. Yabe H, Tervaniemi M, Sinkkonen J, Huotilainen M, Ilmoniemi RJ, Näätänen R. Temporal window of integration of auditory information in the human brain // *Psychophysiol.* – 1998. – Vol.35. – P.615-619.
217. Yabe H, Winkler I, Czigler I, Koyama S, Kakigi R, Sutoh T, Hiruma T, Kaneko S. Organizing sound sequences in the human brain: the interplay of auditory streaming and temporal integration // *Brain Res.* – 2001. – Vol.897. – P.222–227.
218. Yost WA, Hafter ER. Lateralization. In: Yost WA, Gourevitch G. (Eds.) *Directional Hearing.* – Springer-Verlag, New York. 1987. pp. 49-85.

219. Zatorre RJ, Mondor TA, Evans AC. Auditory attention to space and frequency activates similar cerebral systems // *NeuroImage*. – 1999. – Vol.10. – P.544-554.
220. Zatorre RJ, Penhune VB. Spatial localization after excision of human auditory cortex // *Journ. Neurosci*. – 2001. – Vol.21. – P.6321-6328.
221. Zimmer U, Lewald J, Erb M, Karnath HO. Processing of auditory spatial cues in human cortex: An fMRI study // *Neuropsychol*. – 2006. – Vol.44. – P.454-461.
222. Zimmer U, Macaluso E. High binaural coherence determines successful sound localization and increased activity in posterior auditory areas // *Neuron*. – 2005. – Vol.47. – P.893-905.