

УДК 616.895.8-036.4:616.831-073.97

*В.А. Абрамов, В.Н. Казаков, О.И. Лихолетова, Б.Б. Ивнев, А.Г. Снегирь***СВЯЗАННЫЕ С СОБЫТИЯМИ ПОТЕНЦИАЛЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРВЫЙ ПСИХОТИЧЕСКИЙ ЭПИЗОД ШИЗОФРЕНИИ**

Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького

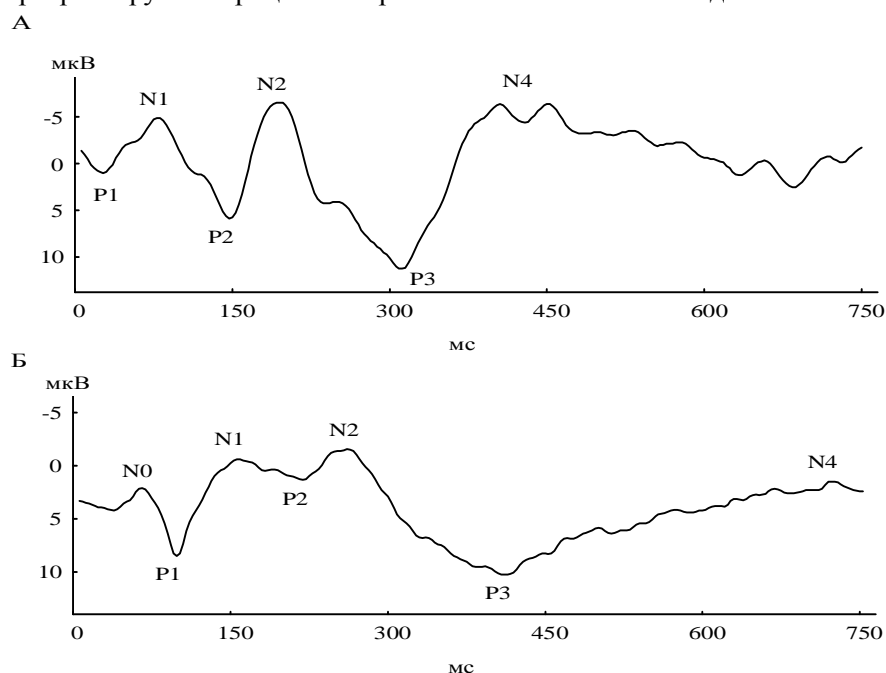
Ключевые слова: связанные с событиями потенциалы головного мозга, первый психотический эпизод шизофрении

Связанные с событием потенциалы (ССП) головного мозга представляют собой массовую электрическую реакцию, возникающую в нервной ткани в ответ на определенное афферентное раздражение. Научная ценность анализа ССП заключается в том, что этот метод дает возможность получить интегральное представление о процессах, происходящих в достаточно большой группе функционально связанных нервных клеток при поступлении к ним афферентного импульса [1]. ССП головного мозга позволяют исследовать мозговую электрическую активность во время когнитивной обработки информации [2].

Адекватность использования метода регистрации ССП мозга для больных шизофренией заключается в том, что в клинической картине данного заболевания важное место занимает нарушение когнитивного функционирования, которое начинается еще в продромальном периоде болезни и прогрессирует в процессе ее разви-

тия. Данный метод направлен именно на исследование когнитивных процессов и позволяет объективизировать имеющиеся у врача-психиатра данные клинического, патопсихологического и нейропсихологического исследования, существенно дополняя их.

Схематично компоненты ССП головного мозга представлены на рис.1. Среди представленных к ранним (экзогенным) компонентам относятся P1, N1 и P2, а к поздним (эндогенным) те, которые регистрируются с 200 мс, а именно N2, P3 и N4. Именно поздние компоненты отражают активность структур мозга, участвующих в когнитивной обработке информации. Эндогенные вызванные потенциалы являются индикатором электрических процессов работы мозга, связанных с восприятием и переработкой информации, включающими распознавание стимулов, запоминание, процессы мышления, связанные с принятием решения относительно поставленной когнитивной задачи.



**Рис.1** Слуховые (А) и зрительные ССП (Б) мозга на значимый стимул при реализации сенсомоторной реакции (oddball)

Наиболее ранний компонент ССП мозга – P1, появляющийся в диапазоне от 70 мс, отражает сенсорную регистрацию информации, и зависит от характера стимуляции, качества стимула и способа стимуляции. Авторами отмечается взаимосвязь компонентов P1 и N1 с селективным вниманием при предъявлении слуховых и зрительных сигналов [3]. Компонент N1, который обычно регистрируется в диапазоне 100-180 мс после предъявления стимула, отражает промежуточные механизмы дифференцированного внимания и зависит от процесса перцепции [4]. Предполагается, что роль дифференцированного внимания заключается в стабилизации деятельности корковых структур, вовлеченных в решение поведенческой задачи [5].

Ранний позитивный компонент P2 генерируется через 200–250 мс после предъявления стимула и отражает изменение уровня внимания. Комплекс N1P2 отражает сознательное выявление любого изменения звуков окружающей среды. Считается, что этот показатель можно использовать для того, чтобы измерить порог практически любых изменений звукового сигнала, таких, как локализация источника звука, его громкость и высота [6]. Комплекс P1-N1-P2 формирует так называемую V-волну [7], которая является собственно ответом слуховой коры на стимул, отражая процесс восприятия. При действии седативных препаратов амплитуда V-волны снижается, и, напротив, повышается при регистрации вызванной активности в фазу глубокого сна [8].

С точки зрения нейропсихологии, существует три блока реализации когнитивных функций: энергетический блок, представленный стволовыми структурами мозга, центральные области восприятия и последующей переработки информации, расположенные в ассоциативных областях мозга, медиальных отделах височных и лобных долей, и блок программирования, ответственный за принятие решения с участием лобных долей мозга [9]. Электрофизиологическими эквивалентами функционирования указанных систем являются эндогенные ССП мозга, которые отражают перцептивные, перцептивно-центральные и центральные этапы обработки информации [10]. Попытки связать корковые (эндогенные) компоненты (N2, P300 и N4) с конкретными психическими функциями не привели к успеху, однако, их зависимость от когнитивной деятельности и ее стадии, процессов внимания, обучения, памяти, мышления – не вызывает сомнений. Эндогенные вызванные

потенциалы отражают вовлечение тех или иных структур мозга в реализацию определенных стадий когнитивного процесса, однако не несут какой-либо специфической информации о характере когнитивных функций.

Эндогенный компонент N2 (диапазон 200-350 мс) отражает процессы активного внимания к стимулу и его распознавания посредством сличения сенсорных характеристик сигнала с энграммами памяти. Кроме того, компонент N2 при зрительной стимуляции принимает участие в восприятии движения [1].

Компонент P300, который генерируется приблизительно на 350 мс, в большей степени отображает функцию контроля внимания, памяти и характеризует ассоциативные процессы, связанные с процессом окончательного принятия решения в ответ на стимуляцию извне, и запуска или не запуска моторной реакции (в нашем эксперименте – это нажатие кнопки). Johnson R.J. и соавторы выделяют 7 субкомпонентов P300 [11]. Три из них отображают новизну стимула. Максимальные амплитуды этих компонентов расположены в левой медиальной фронтальной зоне, левой парието-окципитальной и правой центрально-фронтальной зонах скальпа. Четвертый связывают с принятием решения и прочностью энграмм, его амплитуды регистрируются в левых центральных областях. Оставшиеся три субкомпонента связаны с общими процессами узнавания. Их максимальные амплитуды распределяются в правой и центральной фронтальной областях. Эти факты указывают на сложную циркуляцию возбуждения между пространственно распределенными в коре головного мозга популяциями нейронов, участвующих в дифференцировании сенсорной информации при включении механизмов эпизодической памяти [1, 11].

Компонент N4, появляющийся на 400 мс после активного распознавания сигнального стимула, также принимает участие в процессе принятия решения, а также отражает оценку испытуемым? правильности принятого решения. При правильном распознавании стимула амплитуда N4 увеличивается. Однако, по данным некоторых исследований, процесс выбора и принятия решения начинается уже на уровне компонента P200 [12].

Таким образом, у здоровых испытуемых в ответ на значимый стимул кроме V-волны (P1-N1-P2) – собственно процессом восприятия, выделяется четкая позитивная волна P300, связанная с распознаванием значимых стимулов. Процесс опознавания стимула связывают с ин-

тервалом N2-P2, а процесс принятия решения – с интервалом P3N4. Пик волны N2 обозначает правильность опознавания, а крутизна и длительность комплекса N2P3 определяются уровнем оперативной памяти у испытуемого [13].

Анализ литературного обзора исследований последних лет показал достаточно противоречивые данные относительно особенностей когнитивных вызванных потенциалов мозга у больных шизофренией. Основным биологическим маркером этих расстройств являются снижение амплитуды P300 слуховой модальности до 54-58% [14] в левой височной [15, 16] или височно-теменной областях [17, 18], что, по мнению авторов, свидетельствует о нарушении когнитивной обработки информации при участии процессов мышления, внимания и памяти у пациентов. Однако, по данным других исследователей [19, 20], эти нейрофизиологические изменения наблюдаются не у всех пациентов, зависят от тяжести патологического процесса и нарушения когнитивных функций, поэтому в большей степени могут считаться маркерами тяжести клинического состояния, а не маркерами болезни.

По результатам других исследований, снижение амплитуды слуховых P300 является биологическим предиктором уязвимости к психозу [21, 22], так как обнаруживается у лиц группы риска развития психоза, заболевших в будущем, а также выявляется в продромальную фазу болезни [23].

Исследования зависимости амплитуды слуховых P300 от клинической структуры синдрома отличаются противоречивыми результатами. Большая часть исследователей [24-26] отмечает обратную пропорциональность между величиной амплитуды слуховых P300 и тяжестью позитивных симптомов, и отсутствие зависимости амплитуды от выраженности негативных симптомов болезни. В то же время, другие авторы [27] отмечают наличие обратной корреляционной зависимости между амплитудой слуховых P300 и тяжестью негативных симптомов болезни. Ряд авторов [20, 25] выделяют в качестве значимого маркера не только амплитуду слуховых P300, но и время латентного периода этого

компонента, отмечая прямую зависимость между увеличением латентного периода и тяжестью клинических нарушений.

Исследования компонента P300 зрительной модальности в литературе малочисленны и дискутабельны. Одни исследователи рассматривают зрительные P300 в качестве маркера уязвимости к болезни [28], другие относят его к маркеру клинического состояния [29]. По данным некоторых авторов [30, 31] негативная симптоматика отражена в слуховых P300, а позитивная – в P300 зрительной модальности.

Исследования других нейрофизиологических компонентов ССП при шизофрении и психозах шизофренического спектра немногочисленны. По одним данным [32] они достоверно не отличаются при их сравнении у больных и здоровых людей, но некоторые авторы находят корреляционную зависимость между снижением амплитуды слуховых P200 и выраженностью негативной симптоматики [33], а также дефицитом компонента N100 [34], N200 [35] и компонента P50 [36].

Т. о. по данным имеющихся исследований ключевых достоверных биологических маркеров шизофрении не найдено. Исследований, посвященных анализу электрической активности мозга у больных с первым психотическим эпизодом (ППЭ) шизофрении очень мало. В настоящий момент нет достаточных однозначных доказательств, чтобы включить биологические критерии шизофрении в МКБ-10, хотя некоторые из них представляются достаточно надежными. Многочисленными исследованиями подтверждается факт зависимости амплитуды слуховых P300 от стадии болезненного процесса, структуры и выраженности психопатологических симптомов, а также выраженности когнитивного дефицита [29, 37], однако эти данные отличаются противоречивостью.

Целью данного исследования является комплексное изучение физиологических механизмов работы мозга у больных, перенесших ППЭ шизофрении методом регистрации ССП, выявление электрофизиологических маркеров болезни.

### Материал и методы исследования

Регистрация ССП проводилась в двух группах обследованных: основную группу составили 33 пациента мужского и женского пола в возрасте 18–35 лет с впервые диагностированной шизофренией (рубрика F2 в соответствии с МКБ–10 [38]), прошедшие лечение в отделениях Областной клинической психиатрической

больницы г. Донецка или в дневном стационаре Областного психоневрологического диспансера г. Донецка; контрольную группу составили 30 психически здоровых лиц, набранных среди студентов и сотрудников Донецкого национального медицинского университета им. М.Горького, репрезентативных основной группе по полу и

возрасту. У всех испытуемых обеих групп были сохранены функции зрения и слуха. В основную группу включались пациенты, которые перенесли только один (первый) психотический эпизод шизофрении и дали информированное согласие на исследование. Запись ССП мозга проводилась в течение 1 месяца после купирования острой психотической симптоматики заболевания (так как в состоянии обострения пациенты не могли выполнять условия эксперимента). Все пациенты на момент проведения исследования получали медикаментозное лечение основного заболевания.

Регистрация ССП мозга и времени сенсомоторной реакции (СМР), а также корректность реализации осуществлялись с использованием компьютеризированного диагностического комплекса «Amplaid mk-15» (Италия).

Испытуемому согласно oddball парадигмы [39] предъявлялась последовательность сигналов 2-х типов, на один из которых необходимо было реагировать нажатием кнопки, другой тип - игнорировать. Время СМР (мс) регистрировалось автоматически и отражало время от момента предъявления испытуемому зрительного или слухового сигнала до момента нажатия кнопки. Электроды располагали по системе 10/20 в точках отведений: Fpz – заземляющий электрод, Cz и Oz – активные электроды, A1+A2 – референтный общий ушной электрод. На предплечье помещали дополнительный заземляющий электрод. При записи электрических сигналов эпоха анализа составляла 750 мс после предъявления стимула. Регистрация осуществлялась по принципу когерентного накопления, т. е. получался усредненный сигнал, необходимый для отсеивания случайных и выявления закономерных реакций мозга. Перед проведением регистрации проводилось инструктирование с разъяснением задачи и кратковременная тренировка.

Частота предъявления как зрительных, так и слуховых стимулов составляла 0,5/с. Общее ко-

личество предъявляемых стимулов составляло 100 для каждого варианта стимуляции. Зрительная стимуляция проводилась с помощью телевизионного монитора черно-белого изображения, расположенного на расстоянии 1,5 м от испытуемого. При слуховой стимуляции звуковой сигнал подавался бинаурально через наушники. В пределах каждой модальности осуществляли два варианта псевдослучайного предъявления стимулов: с вероятностью появления значимого стимула, равного 20% и 50%. При таком варианте реагирования изменялась степень напряжения вероятности появления стимула. В ответ на стимул у пациентов возникал ряд электрических событий в мозге, которые отражали последовательную активацию структур мозга, воспринимающих и обрабатывающих поступающую информацию.

Оцифровывание усредненных электрических потенциалов для их компонентного анализа проводилось по пиковым значениям амплитуд (мкВ) и латентных периодов (мс) основных компонентов: P1, N1, P2, а также «чисто эндогенных» компонентов – N2, P300, N4. С учетом того, что компонент P300 имеет сложное полигенераторное происхождение [40, 41], латентный период его пиковых значений отмечался в соответствии с рекомендациями Международной ассоциации клинических нейрофизиологов. При наличии более одного пика в комплексе P300, при расчете пиковой латентности этого комплекса, учитывалось положение точки, найденной при пересечении двух прямых, экстраполирующих восходящий и нисходящий отрезки волны P300 [42].

Математическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета программ для статистической обработки данных «Statistica 5.0» с использованием непараметрических методов статистического анализа (U-критерий Манна-Уитни). При проверке статистических гипотез критический уровень значимости составлял 0,05 ( $p < 0,05$ ).

### Результаты исследования и их обсуждение

СМР включает в себя такие стадии обработки информации, как восприятие сенсорного сигнала, осознание его, т. е. сравнение его характеристик с имеющимися в памяти образцами, и принятие конкретного решения. При этом решение может либо реализоваться, либо нет в виде моторной реакции. Результат зависит от контекста когнитивной задачи, которую выполняет испытуемый, совокупности афферентных сигналов, поступающих из окружающей среды и, в значитель-

ной степени, от интероцептивных полей. В случае запуска моторной реакции, осуществляется контроль ее эффективности с возможной дальнейшей коррекцией. Каждый этап этого процесса влияет на конечный результат действия и возможно, изменяется под влиянием болезни. Модальность стимула, являющаяся пусковым сигналом СМР, вносит свой вклад в модификацию как времени и коррекции ее реализации, так и связанных с ней вызванных ответов мозга [1].

Сравнение средних значений времени СМР в исследуемых группах представлено в табл. 1. Анализ времени СМР показал достоверное его увеличение у испытуемых основной группы по сравнению с группой контроля при зрительной стимуляции (при 50% вероятности значимого

стимула  $p=0,001$ , при 50% -  $p=0,006$ ), так и при слуховой стимуляции ( $p=0,002$  и  $p=0,009$  соответственно). Таким образом, при регистрации ССП головного мозга у пациентов, перенесших ППЭ шизофрении, имело место выраженное увеличение времени СМР.

Таблица 1

Сравнение средних значений времени СМР в исследуемых группах

Сенсомоторная реакция (мс)	Основная группа (N=33) (Me±m)	Группа контроля (N=30) (Me±m)	U-критерий	Уровень значимости различия (p)
СМР при зрительной стимуляции (50% вероятности значимого стимула)	637±24,1	494,0±21,4	88,0	<b>0,001*</b>
СМР при зрительной стимуляции (20% вероятность значимого стимула)	643,0±18,3	591,0±18,7	109,5	<b>0,006*</b>
СМР при слуховой стимуляции (50% вероятность значимого стимула)	487,0±20,3	385,0±21,5	95,0	<b>0,002*</b>
СМР при слуховой стимуляции (20% вероятность значимого стимула)	485,0±27,6	408,0±22,9	115,5	<b>0,009*</b>

Примечание: \* – различия статистически значимы, при  $p<0,05$

В группе лиц, перенесших ППЭ шизофрении, отмечалось не только изменение времени СМР, но также менялся качественный состав вызванных ответов мозга. Усредненные кривые ССП мозга типичных представителей основной и контрольной

групп слуховой и зрительной модальностей представлены на рис. 2 и 3. На рисунках отчетливо выражено снижение значений амплитуд и увеличение латентных периодов компонентов P2, N2, P300 и N4 у испытуемых основной группы.

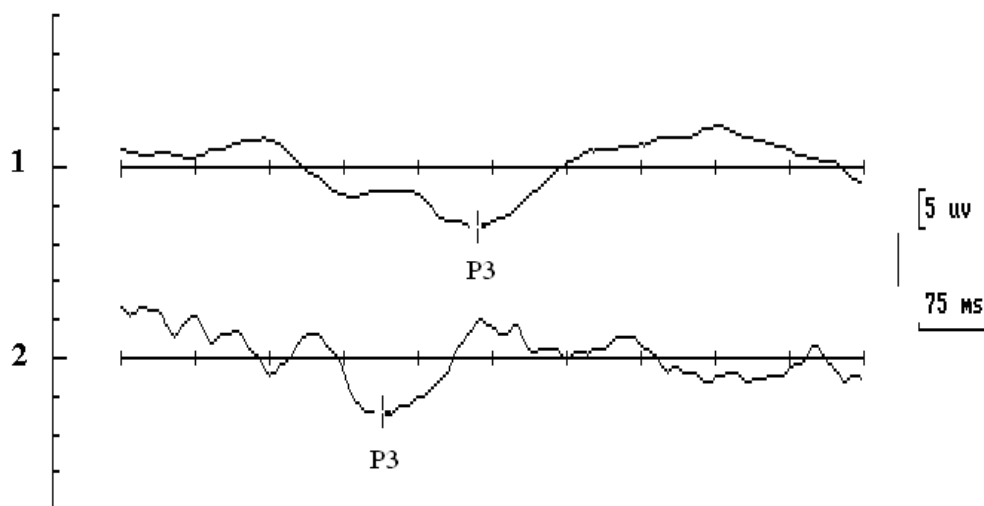
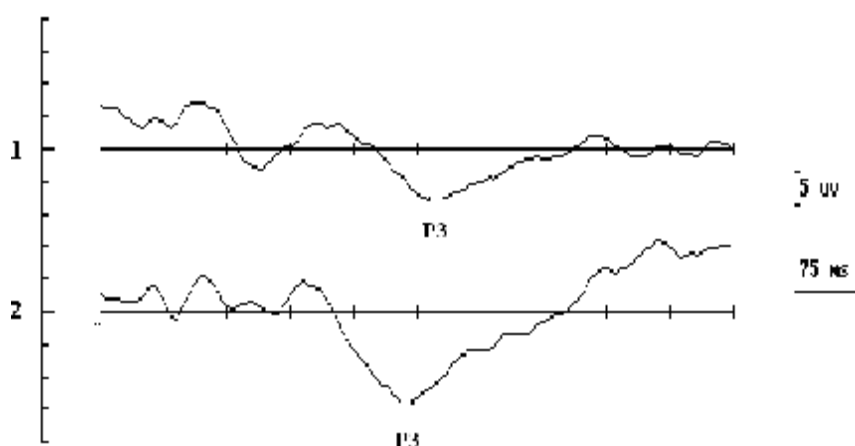


Рис. 2 Усредненные кривые ССП мозга типичных представителей основной (1) и контрольной (2) групп слуховой модальности при 20% вероятности предъявления сигнального стимула



**Рис. 3** Усредненные кривые ССП мозга типичных представителей основной (1) и контрольной (2) групп зрительной модальности при 20% вероятности предъявления сигнального стимула

Средние значения компонентов зрительных ССП мозга при 20% и 50% вероятности предъявления сигнального стимула при реализации СМР

в исследуемых группах представлены в табл. 2 и 3, а средние значения компонентов слуховых ССП мозга – в табл. 4 и 5 соответственно.

*Таблица 2*

**Средние значения компонентов зрительных ССП при 50% вероятности предъявления значимого стимула в исследуемых группах**

Компоненты ССП	Основная группа (N=33) (Me±m)	Группа контроля (N=30) (Me±m)	U-критерий	Уровень значимости различия (p)
<b>Латентный период (мс)</b>				
L P1	96,0±1,3	96,0±1,3	196,0	0,58
L N1	144,0±3,3	132,0±2,9	116,0	<b>0,009*</b>
L P2	213,0±3,8	192,0±5,6	89,5	<b>0,001*</b>
L N2	267,0±5,5	243,0±5,3	55,0	<b>0,00004*</b>
L P3	381,0±8,1	351,0±8,4	114,5	<b>0,009*</b>
L N4	483,0±13,2	465,0±15,6	134,5	<b>0,04*</b>
<b>Амплитуда (мкВ)</b>				
A P1	0,2±0,7	0,9±1,6	206,0	0,76
A N1	- 5,9±0,7	- 7,7±1,2	175,0	0,28
A P2	2,5±1,0	0,1±1,9	129,0	<b>0,025*</b>
A N2	- 1,7±0,5	- 3,8±1,2	106,0	<b>0,005*</b>
A P3	6,2±0,7	6,4±0,7	181,5	0,36
A N4	- 1,5±0,6	0,2±0,7	189,5	0,47

Примечания: здесь и далее в таблицах представлены значения медианы ± стандартная ошибка, \* – различия статистически значимы, при p<0,05

При сравнении полученных результатов в исследуемых группах обратило на себя внимание значительно большее количество

достоверных различий между компонентами ССП при зрительной стимуляции (см. табл. 2 и 3).

Средние значения компонентов зрительных ССП при 20% вероятности предъявления значимого стимула в исследуемых группах

Компоненты ССП	Основная группа (N=33) (Me±m)	Группа контроля (N=30) (Me±m)	U- критерий	Уровень значимости различия (p)
<b>Латентный период (мс)</b>				
L P1	99,0±1,7	96,0±1,2	171,0	0,23
L N1	129,0±2,9	141,0±3,8	175,5	0,28
L P2	219,0±4,9	201,0±6,8	144,5	0,06
L N2	276,0±6,5	243,0±6,5	61,5	<b>0,00008*</b>
L P3	429,0±7,9	396,0±7,8	108,0	<b>0,005*</b>
L N4	585,0±15,0	519,0±13,9	109,0	<b>0,006*</b>
<b>Амплитуда (мкВ)</b>				
A P1	0,4±1,2	0,4±1,3	211,0	0,86
A N1	- 7,7±1,1	- 9,7±1,2	178,5	0,32
A P2	4,1±0,5	- 1,8±0,8	43,0	<b>0,00001*</b>
A N2	- 3,1±0,7	- 4,4±1,3	186,0	0,42
A P3	6,9±1,1	10,4±0,8	134,0	<b>0,03*</b>
A N4	- 2,1±0,8	1,7±0,8	114,0	<b>0,009*</b>

Таблица 4

Средние значения компонентов слуховых ССП при 50% вероятности предъявления значимого стимула в исследуемых группах

Компоненты ССП	Основная группа (N=33) (Me±m)	Группа контроля (N=30) (Me±m)	U- критерий	Уровень значимости различия (p)
<b>Латентный период (мс)</b>				
L P1	60,0±5,2	54,0±2,9	157,0	0,12
L N1	105,0±6,4	102,0±3,6	217,5	0,98
L P2	180,0±7,5	168,0±9,9	197,5	0,60
L N2	246,0±8,1	204,0±13,9	172,0	0,25
L P3	354,0±16,8	342,0±23,4	188,5	0,46
L N4	510,0±23,0	444,0±27,9	180,0	0,34
<b>Амплитуда (мкВ)</b>				
A P1	- 1,4±0,9	- 7,6±1,8	97,0	<b>0,002*</b>
A N1	- 7,3±1,1	- 14,3±1,9	69,0	<b>0,0002*</b>
A P2	- 1,8±1,0	- 8,4±1,3	83,0	<b>0,0007*</b>
A N2	- 5,3±1,0	- 9,6±1,2	113,0	<b>0,008*</b>
A P3	7,3±1,0	5,9±2,4	197,0	0,59
A N4	- 2,3±0,9	- 0,9±1,7	164,0	0,17

Так, у представителей основной группы отмечалось достоверное снижение амплитуды P2 ( $p=0,025$ ) и удлинение времени его латентного периода ( $p=0,001$ ) при 50% вероятности значимого стимула и снижение амплитуды данной волны при 20% вероятности ( $p<0,001$ ). Кроме того, при 20% вероятности сигнального стимула в основной группе отмечалось достоверное

снижение амплитуд P300 ( $p=0,03$ ) и N4 ( $p=0,009$ ) и увеличение времени латентных периодов этих компонентов ( $p=0,005$  и  $p=0,006$  соответственно). Указанные изменения электрофизиологических параметров являются отражением нарушения когнитивного функционирования (процессов внимания, памяти, ассоциативной деятельности) у больных, перенесших ППЭ ши-

зофрении. Можно предположить, что снижение амплитуд и увеличение продолжительности латентных периодов поздних ССП мозга при визуальной стимуляции является маркером, отражающим дефицитарные процессы в когнитивной сфере у больных шизофренией.

Для большей детализации и уточнения необходимо определение корреляционных зависимостей параметров компонентов P2, P300 и N4 с данными нейропсихологического исследования, что будет нами осуществлено в последующих работах.

Таблица 5

**Средние значения компонентов слуховых ССП при 20% вероятности предъявления значимого стимула в исследуемых группах**

Компоненты ССП	Основная группа (N=33) (Me±m)	Группа контроля (N=30) (Me±m)	U-критерий	Уровень значимости различия (p)
<b>Латентный период (мс)</b>				
L P1	57,0±5,4	54,0±2,0	187,5	0,44
L N1	102,0±7,9	99,0±3,3	208,0	0,80
L P2	162,0±8,9	156,0±11,6	199,0	0,63
L N2	225,0±9,1	204,0±11,4	168,0	0,21
L P3	345,0±13,7	336,0±18,4	177,5	0,31
L N4	498,0±18,3	459,0±23,9	182,5	0,37
<b>Амплитуда (мкВ)</b>				
A P1	- 1,3±1,2	- 4,6±2,3	157,0	0,12
A N1	- 7,9±0,9	- 10,8±2,4	157,0	0,12
A P2	- 0,8±1,4	- 3,9±1,9	155,0	0,11
A N2	- 6,2±1,4	- 10,4±2,1	145,0	0,06
A P3	11,4±0,9	10,7±2,3	180,0	0,34
A N4	- 3,8±0,9	- 5,3±1,8	185,0	0,40

При сравнительном анализе величин амплитуд и латентных периодов изучаемых компонентов слуховых ССП при 20% вероятности сигнального стимула (см. табл. 5), не было выявлено достоверных отличий в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ). Особенно обращало на себя внимание отсутствие различий амплитуды и латентного периода слуховых P300, как при 50%, так и при 20% вероятностях сигнального стимула ( $p > 0,05$ ). В предыдущих зарубежных исследованиях [15,19,21,23,25] ССП головного мозга у больных шизофренией, с использованием различных режимов регистрации, большое внимание уделялось компоненту P300 слуховой модальности. Во многих указанных исследованиях снижение амплитуды данного компонента связывали с наличием позитивных симптомов, выраженным когнитивным дефицитом у длительно болеющих, с низким уровнем социального функционирования, а также с наличием когнитивных нарушений в продромальной фазе шизофрении у пациентов, не получавших лечения. Некоторые исследователи даже рассматривали слуховой P300, в качестве маркера шизофрении.

В настоящем исследовании величина ампли-

туды волны P300 слуховой модальности достоверно не отличалась от группы контроля, как в случае 50% вероятности предъявления значимого стимула ( $p = 0,59$ ), так и в случае 20% вероятности ( $p = 0,34$ ). Подобные же результаты были получены при анализе латентного периода слуховых P300 в исследуемых группах на 50% и 20% вероятностях ( $p > 0,05$ ). Это может свидетельствовать о чувствительности компонента P300 слуховой модальности к лечению нейролептиками в плане позитивных симптомов болезни, симптомов дезорганизации и когнитивного функционирования, что ярко выражено в острую фазу болезни и редуцируется по мере наступления ремиссии. Возможно, компонент P300 слуховой модальности является значимым маркером клинического состояния пациента и отражает остроту патологического процесса с точки зрения позитивных симптомов болезни. Это требует более детального анализа и определения корреляционных зависимостей параметров слуховых P300 с данными патопсихологического исследования (шкал позитивных, негативных симптомов и симптомов дезорганизации). Это будет рассматриваться в ходе наших дальнейших исследований.



Отмечается достоверное снижение у пациентов основной группы амплитуд комплекса P1-N1-P2 (V-волны) при слуховой стимуляции ( $p=0,002$ ;  $p<0,001$  и  $p<0,001$  соответственно) (см. табл. 4). Это может быть обусловлено седативным эффектом, привносимым нейролептическими препаратами, прием которых в качестве поддерживающей терапии осуществлялся всеми испытуемыми основной группы.

Таким образом, исследование когнитивных вызванных потенциалов головного мозга у больных шизофренией является одним из наиболее эффективных инструментов среди нейрофизиологических исследований, так как позволяет проследивать динамику когнитивных процессов на различных этапах деятельности мозга. Представляется возможным регистрация вызванных ответов мозга у больных, перенесших первых психотический приступ шизофрении, с целью понимания физиологических механизмов работы мозга в норме и на ранних этапах шизофрении, определения значимых электрофизиологических параметров, отражающих уровень когнитивных нарушений, обнаружения значимых маркеров клинического и функционального состояния пациента в динамике, а также, возможно, обнаружения маркеров неблагоприятного прогноза болезни.

Полученные в результате настоящего исследования данные показали, что у больных, перенесших ППЭ шизофрении и находящихся на момент исследования на стадии формирования

ремиссии, отмечались нарушения когнитивных процессов (внимания, памяти, мышления), что с точки зрения физиологических механизмов подтверждалось выраженным увеличением времени СМР и качественными изменениями вызванных ответов мозга. При сопоставлении с нормой у больных шизофренией имели место различия в когнитивной обработке информации в зависимости от модальности стимулов (слуховые или зрительные) и вероятности предъявления сигнальных стимулов (50% или 20% вероятность). Наибольшее количество достоверных отличий от нормы отмечалось при анализе ССП зрительной модальности. Особое внимание заслуживали величины амплитуд и латентных периодов поздних ССП головного мозга (P2, P300 и N4) при визуальной стимуляции. Нами выдвинуто два предположения: 1) снижение амплитуд и увеличение продолжительности латентных периодов поздних ССП мозга при визуальной стимуляции может являться маркером, отражающим дефицитные процессы в когнитивной сфере у больных шизофренией; 2) компонент P300 слуховой модальности чувствителен к лечению нейролептиками и может рассматриваться в качестве маркера клинического состояния пациента, отражающего остроту патологического процесса с точки зрения позитивных симптомов болезни. Однако, эти предположения требуют дальнейшего изучения и сопоставления с данными патопсихологического и нейропсихологического исследований.

*В.А. Абрамов, В.М. Казаков, О.И. Лихолетова, Б.Б. Івнєв, А.Г. Снегір*

## **ПОВ'ЯЗАНІ З ПОДІЄЮ ПОТЕНЦІАЛИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ПЕРШИЙ ПСИХОТИЧНИЙ ЕПІЗОД ШИЗОФРЕНІЇ**

Донецький національний медичний університет ім. М.Горького

У даній статті показані особливості пов'язаних з подіями потенціалів головного мозку при реалізації сенсомоторної реакції у хворих, що перенесли перший психотичний епізод шизофренії. Наведено характеристики основних компонентів пов'язаних з подіями потенціалів мозку, які були використані в цьому дослідженні. Проведено аналіз літературних даних останніх років з проблеми викликаних відповідей мозку у хворих на шизофренію, зроблено висновок про суперечливість наявних у літературі даних. В результаті проведеного порівняння параметрів викликаних потенціалів мозку в групі хворих на шизофренію і у здорових випробовуваних, зроблені висновки та висунуті гіпотези, що вимагають подальшого вивчення і підтвердження. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2012. — № 3 (30). — С. 20-29).

*V.A. Abramov, V.N. Kazakov, O.I. Lykholetova, B.B. Ivnev, A.G. Snegir*

## **EVENT-RELATED-POTENTIAL IN PATIENTS WITH FIRST PSYCHOTIC EPISODE OF SCHIZOPHRENIA**

M. Gorky Donetsk state medical university

This article shows the special event-related brain potentials and sensorimotor response in patients with first-episode of schizophrenia. We described the main components of event-related brain potentials used in this study. There was conducted the analysis of the literature in recent years on the issue of brain evoked responses in patients with schizophrenia. There was concluded the contradictory data in the literature. As a result of the comparison parameters of evoked potentials in patients with schizophrenia and healthy subjects, there have done conclusions and put forward hypotheses for further research and confirmation. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2012. — № 3 (30). — P. 20-29).

## Литература

1. Снегір А. Г. Модифікація сенсо-моторних реакцій і зв'язаних з ними викликаних потенціалів мозку при нормальному та патологічному старінні: дис. на здоб. наук. ступ. канд. мед. наук: 14.03.03. – Донецьк, 2003. – 206 с.
2. Muller T.J., Kalus P., Strik W.K. The neurophysiological meaning of auditory P300 in subtypes of schizophrenia // *World J Biol Psychiatry*. 2001 Jan;2(1):9-17.
3. Михайлова Е. С., Славущая А. В., Коньшев В. А. и др. Вызванные потенциалы мозга человека на изображения полосок и крестообразных фигур // *Журн. высш. нервн. деят.* – 2006. – Т.56. – №1. – С. 30 – 37.
4. Alho K., Escera C., Dhaz R. et al. Effects of involuntary auditory attention on visual task performance and brain activity // *Neuroreport*. – 1997. – Vol. 8. – №15. – P. 3233 – 3237.
5. Крылов И. Н., Шуваев И.Н., Третьяков Д.А. и др. Стабилизация корковых вызванных потенциалов при избирательном визуальном внимании // *Журн. Высш. Нерв. Деят. Им. И. П. Павлова.* – 1998. – Т. 48. – №6. – С. 926 – 935.
6. Михайлова Е. С., Славущая А. В., Шевелев И. А. и др. Различия в характеристиках вызванных потенциалов мозга человека на изображения полосок и крестообразных фигур // *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* – 2004. – Т.90. – №8. – С. 326 – 327
7. Гнездицкий В. В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1997. – 252 с.
8. Arehole S. A preliminary study of the relationship between long latency response and learning disorder // *Br. J. Audiol.* – 1995. – Vol. 29. – №6. – P. 295 – 298.
9. Лурія А. Р. Основы нейропсихологии. – М.: Медицина, 1976. – 263 с.
10. Kok A. Event-related-potential (ERP) reflections of mental resources: a review and synthesis // *Biol. Psychol.* – 1997. – Vol. 45. – №1 – 3. – P. 19 – 56.
11. Johnson R.J., Kreiter K., Russo B., et al. A spatio-temporal analysis of recognition-related event-related brain potentials // *Int. J. Psychophysiol.* – 1998. – Vol. 29. – №1. – P. 83 – 104.
12. Nandrino J., Elmassioni F. Temporal localization of the response selection processing stage // *Int. J. Psychophysiol.* – 1995. – Vol. 19. – №3. – P. 257 – 261.
13. Колкер И. А. Слуховые вызванные потенциалы в неврологии // *Международный неврол. журн.* – 2006. – Т.6. – №10. – С. 76 – 81.
14. Winterer G., Egan M. F., Rüdler T., et al. Event-related potentials and genetic risk for schizophrenia // *Biol Psychiatry*. – 2001. – Vol. 15. – №6. – P. 407 – 417.
15. Mathalon D. H., Ford J. M., Pfefferbaum A. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study // *Biol Psychiatry*. – 2000. – Vol. 47. – №5. – P. 434 – 449.
16. Shenton M. E., Faux S. F., McCarter R. W., et al. Clinical correlations of auditory P200 topography and left temporo-central deficits in schizophrenia: a preliminary study // *J. Psychiatr. Res.* – 1989/ – Vol. 23. – №1. – P. 13 – 34.
17. Papageorgiou C., Oulis P., Vasios C., et al. P300 alterations in schizophrenic patients experiencing auditory hallucinations // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2004. – Vol. 14. – №3. – P. 227 – 236.
18. Wang J., Hiramatsu K., Hokama H., et al. Abnormalities of auditory P300 cortical current density in patients with schizophrenia using high density recording // *Int. J. Psychophysiol.* – 2003. – Vol. 47. – №3. – P. 243 – 253.
19. Higashima M., Nagasawa T., Kawasaki Y., et al. Auditory P300 amplitude as a state marker for positive symptoms in schizophrenia: cross-sectional and retrospective longitudinal studies // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 59. – №2 – 3. – P. 147 – 157.
20. Iwanami A., Kato N., Kasai K., Kamio S., et al. P300 amplitude over temporal regions in schizophrenia // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2002. – Vol. 252. – №1 P. 1 – 7.
21. Bramon E., Shaikh M., Broome M., et al. Abnormal P300 in people with high risk of developing psychosis // *Neuroimage*. – 2008. – Vol. 41. – №2. – P. 553 – 560.
22. van Tricht M. J., Nieman D. H., Koelman J. H., et al. Reduced parietal P300 amplitude is associated with an increased risk for a first psychotic episode // *Biol Psychiatry*. – 2010. – Vol. 68. – №7. – P. 642 – 648.
23. Ozgurda S., Gudlowski Y., Witthaus H., et al. Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2008. – Vol. 105. – №1 – 3. – P. 272 – 278.
24. van der Stelt O., Frye J., Lieberman J. A., et al. Impaired P3 generation reflects high-level and progressive neurocognitive dysfunction in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 61. – №3. – P. 237 – 248.
25. Lebedeva I. S., Orlova V. A., Kaleda V. G., et al. P300 auditory evoked potentials in schizophrenia // *Zh. Nevrol. Psychiatr. Im. S.S. Korsakova.* – 2000. – Vol. 100. – №11. – P. 47 – 49.
26. Janshan C., Cadenhead K. S., Rissling A. J., et al. Automatic sensory information processing abnormalities across the illness course of schizophrenia // *Psychol. Med.* – 2012. – Vol. 42. – №1. – P. 85 – 97.
27. Scaife J.C., Groves J., Langley R.W., et al. Sensitivity of late-latency auditory and somatosensory evoked potentials to threat of electric shock and the sedative drugs diazepam and diphenhydramine in human volunteers // *J. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 20. – №4. – P. 485 – 495.
28. Laurent A., Garcia-Larrea L., Dalery J., et al. P 300 potential in schizophrenia // *Encephale*. – 1993. – Vol. 19. – №3. – P. 221 – 227.
29. Donochoe G., Morris D. W., De Sanctis P., et al. Early visual processing deficits in dysbindin-associated schizophrenia // *Biol Psychiatry*. – 2008. – Vol. 63. – №5. – P. 484 – 489.
30. Ford J. M., Mathalon D. H., White P. M., et al. Left temporal deficit of P300 in patients with schizophrenia: effects of task // *Int. J. Psychophysiol.* 2000. – Vol. 38. – №1. – P. 71 – 79.
31. Loberg E. M., Jurgensen H. A., Green M. F., et al. Positive symptoms and duration of illness predict functional laterality and attention modulation in schizophrenia // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2006. – Vol. 113. – №4. – P. 322 – 331.
32. Oknina L.V., Wild-Wall N., Oades R. D., et al. Frontal and temporal sources of mismatch negativity in healthy controls, patients at onset of schizophrenia in adolescence and others at 15 years after onset // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 76. – №1. – P. 25 – 41.
33. Chen Y., Huang X., Luo Y., et al. Differences in the neural basis of automatic auditory and visual time perception: ERP evidence from an across-modal delayed response oddball task // *Brain Res.* – 2010. – Vol. 14. – P. 100 – 111.
34. Rissling A. J., Light G. A. Neurophysiological measures of sensory registration, stimulus discrimination, and selection in schizophrenia patients // *Curr. Top. Behav. Neurosci.* – 2010. – Vol. 4. – P. 283 – 309.
35. Umbricht D. S., Bates J. A., Lieberman J. A., et al. Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 59. – №8. – P. 762 – 772.
36. Yee C. M., Williams T. J., White P. M., et al. Attentional modulation of the P50 suppression deficit in recent-onset and chronic schizophrenia // *J. Abnorm. Psychol.* – 2010. – Vol. 119. – №1. – P. 31 – 39.
37. Kemner C., Foxe J. J., Tankink J. E., et al. Abnormal timing of visual feedback processing in young adults with schizophrenia // *Neuropsychologia*. – 2009. – Vol. 47. – №14. – P. 3105 – 3110.
38. Міжнародна класифікація хвороб (10 перегляд). Класифікація психічних і поведінкових розладів. – СПб.: АДИС, 1994. – 304 с.
39. Huettel S., McCarthy G. What is odd about the odd-ball task? prefrontal cortex is activated by dynamic changes in response strategy // *Neuropsychologia*. – 2004. – Vol.42. – P. 379 – 386.
40. Ford J. M., Sullivan E. V., Marsh L. et al. The relationship between P300 amplitude and regional gray matter volumes depends upon the attentional system engaged // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1994. – Vol. 90. – P. 214 – 228.
41. Ebmeier K. P., Steele J. D., MacKenzie D. M. et al. Cognitive brain potentials and regional cerebral blood flow equivalents during two- and three-sound auditory «oddball tasks» // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1995. – Vol. 95. – P. 434 – 443.
42. Goodin D., Desmedt J., Maurer K. et al. IFCN recommended standards for longlatency auditory eventrelated potentials // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* – 1994. – Vol. 91. – P. 18 – 20.

Поступила в редакцію 14.09.2012