

Длиннолатентные компоненты акустического вызванного потенциала (N100, N200 и P300) в прогнозе восстановления сознания у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой

С.н.с. Л.Б. ОКНИНА, рук. лаб. Е.В. ШАРОВА, в.н.с. О.С. ЗАЙЦЕВ, с.н.с. Н.Е. ЗАХАРОВА,
с.н.с. Е.Л. МАШЕРОВ, рук. лаб. Г.А. ШЕКУТЬЕВ, акад. В.Н. КОРНИЕНКО, акад. А.А. ПОТАПОВ

Long-latency components (N100, N200 and P300) of acoustic evoked potentials in prediction of mental recovery in severe traumatic brain injury

L.B. OKNINA, E.V. SHAROVA, O.S. ZAITSEV, N.E. ZAKHAROVA, E.L. MASHEROV, G.A. SCHEKUTIEV,
V.N. KORNIENKO, A.A. POTAPOV

Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (дир. — акад. РАМН А.Н. Коновалов), Москва

Проведен анализ корреляций значений амплитуды и латентности компонентов N100, N200 и P300 акустического вызванного потенциала (АВП), зарегистрированного в методических условиях прослушивания звуков и счета целевых стимулов, у 22 пациентов в вегетативном состоянии и мутизме с исходом черепно-мозговой травмы. Результаты анализировались в сопоставлении с данными диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии (МРТ) у 10 пациентов. Контролем служили данные АВП у 55 здоровых испытуемых. Для пациентов с последующим восстановлением до формально ясного сознания уже на стадии вегетативного состояния отмечено выделение всех трех компонентов АВП на целевой тон. Инструкция «считать» ведет к их лучшему выделению. Для пациентов, восстановившихся до минимальных проявлений сознания, характерно наличие всех компонентов при прослушивании звуков и только N100 и N200 на стандартный тон при инструкции «считать». Выявлено, что значения амплитуды имеют большую корреляцию по Спирмену с исходом заболевания по сравнению с латентностью. Эти особенности более характерны для компонентов N100 и N200 по сравнению с P300. Кроме того, при инструкции «считать звуки» отмеченные изменения между стадиями вегетативного состояния и мутизма значимы для отведений левого полушария, тогда как при прослушивании звуков — для сагиттальных отведений. Выявлено соответствие полученных изменений с данными МРТ. Хроническому бессознательному состоянию соответствует сочетание изменений в мозолистом теле (вплоть до полного так называемого «облысения») и кортико-спинальных трактов. Данные обсуждаются в свете гипотезы значимости морфофункциональных разобщений (стволово-таламическое и корково-таламическое, а также межполушарное) в нарушении функции внимания и в генезе разных форм посттравматического бессознательного состояния.

Ключевые слова: акустические вызванные потенциалы, посттравматическое угнетение сознания, вегетативное состояние, диффузионно-тензорная трактография.

The authors analyzed correlations of amplitude and latency levels of N100, N200 and P300 components of acoustic evoked potentials (AEP) registered during sonic stimulation and counting of target-oriented stimuli in 22 patients in vegetative state and mutism as an outcome of traumatic brain injury. Results were analyzed with association of electrophysiological findings with data of diffusion-tensor MRI. 55 healthy volunteers were included into control group. It is described that patients in vegetative state with formal recovery to the level of clear consciousness develop all three components of AEP in response to target-oriented tone. The instruction «to count» leads to their better development. Patients with restoration to minimal level of consciousness produce all components during audition of sounds and only N100 and N200 in response to standard tone after instruction «to count». It is discovered that levels of amplitude have bigger correlation according to Spearman's criterion with outcome in comparison to latency. There changes are more prominent in N100 and N200 components rather in P300. In addition, after instruction «to count sounds» the registered changes between stages of vegetative state and mutism are significant for leads of left hemisphere, and during audition of sounds — for sagittal leads. The study showed correspondence of acquired changes with MRI data. Chronic unconscious state is associated with changes in corpus callosum (degeneration fibers) and corticospinal tracts in the brainstem. The data are discussed in light of hypothesis of the role of morphofunctional disconnections (brainstem-thalamus and interhemispheric) in impairment of attention and in genesis of different forms of posttraumatic unconscious state.

Key words: acoustic evoked potentials, posttraumatic suppression of consciousness, vegetative state, diffusion-tensor tractography.

Одной из актуальных клинко-нейрофизиологических задач является оценка возможностей восстановления психической деятельности у больных, перенесших тяжелую черепно-мозговую трав-

му (ЧМТ). Постепенный выход из комы через вегетативное состояние и различные виды мутизма отмечается у $\frac{1}{3}$ таких пациентов [3]. Именно этот вариант ЧМТ проявляется чаще затяжным (более 1 мес)

и реже хроническим (более 6 мес) течением состояния угнетенного сознания.

К электрофизиологическим коррелятам высших корковых функций традиционно относят длиннотентные компоненты акустического вызванного потенциала (АВП) — N100, N200 и P300 [2, 9—11, 16, 17, 19, 21, 22, 25]. При этом пики N100 и N200 чаще рассматривают в связи с произвольным вниманием [11, 16], а компонент P300 — с произвольным [2, 13, 19, 24]. Поскольку внимание является одной из базисных церебральных функций, лежащих в основе сознания, его оценка представляется наиболее перспективной для прогнозирования течения травматической болезни, а также возможностей восстановления произвольных и произвольных психических процессов. В связи с этим целесообразным видится комплексный анализ всех трех длиннотентных компонентов АВП — N100, N200 и P300. Их выделяют, как правило, по методике необычности стимула (oddball paradigm) [2, 4, 6, 9—11, 13, 16—19, 21, 22, 24, 25]. При этом наиболее часто исследование проводят в условиях концентрации внимания на целевом стимуле (счет, нажатие на кнопку). Однако у лиц с выраженными нарушениями сознания или когнитивных функций приходится проводить регистрацию вызванных потенциалов без какой-либо инструкции (пассивные условия) либо с инструкцией, но без обратной связи с пациентом. Согласно данным литературы и результатам собственных исследований [1], длиннотентные компоненты АВП при прослушивании звуков выделяются. Мы полагали, что введение инструкции «считать» у пациентов с нарушенным сознанием позволит выявить степень сохранности (или возможность) процессов обработки информации.

В продолжение исследований пространственно-временной организации «когнитивных» компонентов АВП на ранних стадиях восстановления сознания после длительной травматической комы [14, 15] в настоящей работе решались следующие задачи:

1. Выявить наличие и описать выраженность компонентов N100, N200 и P300 АВП у пациентов с посттравматическим угнетением сознания при прослушивании и счете звуков.

2. Сопоставить амплитудно-временные показатели компонентов N100, N200 и P300 «пассивной» и «активной» модификаций АВП при разной степени посттравматического угнетения сознания (вегетативное состояние, мутизм) с учетом данных компьютерной (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ).

3. Проанализировать корреляции значений амплитудно-временных параметров компонентов N100, N200 и P300 «пассивного» и «активного» АВП с исходами ЧМТ.

Такой подход дает возможность оценить степень осознанности восприятия стимулов, а также про-

анализировать последовательность смены произвольного восприятия (в частности, внимания) на произвольное по стадиям восстановления сознания даже при отсутствии вербального контакта с пациентом.

Одним из аспектов работы была попытка пилотных сопоставлений АВП исследований с данными МР-трактографии для лучшего понимания патогенеза нарушений АВП при бессознательных состояниях.

Методика

АВП регистрировали в динамике у 22 пациентов, перенесших тяжелую ЧМТ с последующей длительной комой и находящихся на момент первого электрофизиологического исследования в вегетативном состоянии, мутизме или на стадии выполнения инструкций. Возраст пациентов варьировал от 13 (моложе 20 лет — 2 человека) до 57 лет (старше 40 лет — 2). Средний возраст составил $23,8 \pm 10,4$ года.

У всех пациентов при поступлении и в динамике проводили КТ-исследование, у 10 из них выполнена диффузионно-тензорная МРТ с количественной и качественной оценкой состояния мозолистого тела и кортико-спинальных трактов [7, 8]. Контролем служили данные 8 здоровых добровольцев в возрасте от 22 до 57 лет (средний возраст 33 года). Метод трактографии оценивает диффузионные характеристики исследуемой среды, а также направленность диффузии воды (анизотропии) и, таким образом, дает информацию о степени целостности трактов белого вещества, а также различий в миелинизации волокон, диаметре и их направленности [7, 8].

Текущее функциональное состояние пациентов оценивали в соответствии с представлениями о стадиях восстановления психической деятельности после комы [5]. Были выделены 4 варианта исходов посттравматического бессознательного состояния (ПТБС) [5]:

- неблагоприятный: отсутствие восстановления сознания, вегетативное состояние (ВС);

- мутизм: акинетический мутизм (АКМ), акинетический мутизм с эмоциональными реакциями (АКМЭ), мутизм с пониманием обращенной речи (МПР);

- речевая дезинтеграция и корсаковский синдром;

- благоприятный исход: восстановление сознания при остаточных когнитивных, эмоционально-личностных и неврозоподобных нарушениях.

У 10 пациентов исследования были проведены в ВС, в 4 случаях — необратимом. В остальных наблюдениях отмечена разная степень его обратимости: у 3 пациентов произошло восстановление до уровня мутизма и у 3 — до более высоких стадий.

На стадии мутизма вызванные потенциалы зарегистрированы у 14 пациентов. Из них у 5 пациентов впоследствии так и не был восстановлен достаточно развернутый контакт, 2 перешли из АКМ в МПР и 7 — на более высокие стадии восстановления.

У 2 пациентов первое исследование проводили уже на стадии понимания речи и выполнения инструкций — с дальнейшим восстановлением всех формальных признаков ясного сознания.

Общее число исследований АВП на стадии ВС — 12, АКМ и АКМЭ — 20, при МПР — 12 и на дальнейших этапах психического восстановления — 9 (всего 53 исследования).

Контролем служили данные анализа АВП у 59 здоровых испытуемых (в возрасте от 18 до 60 лет). Подробный анализ компонентов N100, N250 и P300 у здоровых лиц разного возраста представлен в отдельной публикации [12].

Биопотенциалы регистрировали на полисомнографе SAGURA-2000 от затылочной (O2, O1), теменной (P4, P3), центральной (C4, C3), лобной (F4, F3, Fp2, Fp1) и височной (T6, T5, F8, F7) областей обоих полушарий, а также от сагиттальных отведений (Fz, Cz, Pz) относительно объединенных ушных индифферентных электродов. В исследованиях с костными дефектами черепа отдельные электроды могли исключаться из регистрации и дальнейшего анализа. Постоянная времени составляла 0,3, верхняя частота пропускания — 50 Гц.

При регистрации АВП использовали классическую двухстимульную звуковую последовательность методики необычности стимула (*oddball paradigm*). Учитывая состояние пациентов и их быструю утомляемость, предъявлялось всего 100 звуковых сигналов со следующими параметрами: стандартный (высокий тон) — интенсивностью 76 дБ над порогом слышимости, частотой 800 Гц и длительностью 80 мс; целевой (низкий тон) — интенсивностью 76 дБ, частотой 400 Гц, длительностью 80 мс. При этом стандартных тонов было 80%, целевых — 20%. Звуки подавались через наушники бинаурально в псевдослучайном порядке, т.е. на каждые 1—2 значимых стимула — 4—5 незначимых.

Экспериментальные ситуации. Первоначально пациентам предъявляли звуковую последовательность без какой-либо инструкции — ситуация «прослушивание». Затем, вне зависимости от состояния, им предлагалась та же самая звуковая последовательность с инструкцией «считать низкие звуки» — ситуация «счет».

Анализировали АВП в ответ на целевой и стандартный тона. Эпоха анализа составляла 800 мс, из которых 100 мс — до предъявления стимула и 700 мс — после. Определяли наличие пиков N100, N200 и P300. В случае их отчетливой выраженности вычисляли амплитуду и латентность каждого пика. В каче-

стве эталона сравнения использовали данные, полученные нами ранее у здоровых испытуемых контрольной группы [12]. Результаты анализировали на программном комплексе Scan 4.3 фирмы «Нейроботикс» (Россия) и открытого источника программы EEGLAB.

Первоначально проводили сравнительный качественный визуальный анализ изменений АВП у одного и того же пациента в процессе обратного развития бессознательного состояния, когда первое исследование служило контролем дальнейшим стадиям восстановления сознания.

Последующий статистический анализ амплитудно-временных параметров АВП был сделан на основе пакета Statistica 8.0. Прежде всего проводили многофакторный дисперсионный анализ ANOVA с учетом таких факторов, как отведение, состояние на момент исследования и экспериментальная ситуация (счет/прослушивание). Сравнение характеристик компонентов АВП между ситуациями счета и прослушивания внутри групп, а также между идентичными ситуациями и группами осуществляли по критерию Стьюдента, предварительно проверив соответствие данных нормальному распределению. Затем на основе дисперсионного анализа проводили сравнительную оценку амплитудно-временных показателей компонентов N100, N200 и P300 при счете и прослушивании звуков в зависимости от текущего состояния больного и исхода заболевания. Имеющими прогностическую значимость считались те характеристики ответа, для которых дисперсионный анализ показал достоверность на уровне $p < 0,05$. Рассчитывали также ранговую корреляцию между исходом и значениями латентности и амплитуды АВП. Для этого последние были переведены в ранговую шкалу, причем минимальному (с учетом знака) был присвоен ранг 1, а варианты исхода упорядочены по степени восстановления сознания. Расчет производился по формуле ранговой корреляции коэффициента Спирмена.

Результаты

Качественный визуальный анализ АВП у здоровых испытуемых выявил наличие всех трех длиннолатентных компонентов в обеих рассматриваемых экспериментальных ситуациях (рис. 1). Для компонента N100 большая амплитуда характерна при счете звуков по сравнению с прослушиванием, тогда как значения латентности не изменяются в зависимости от сложности задания. Латентность компонента N200 демонстрирует значительную стабильность по отношению к экспериментальной ситуации, тогда как амплитуда выше при счете звуков. Для компонента P300 также отмечена определенная зависимость амплитуды волны от экспериментальной ситуации в виде ее увеличения при счете звуков.

Таблица 1. Значения латентности и амплитуды компонентов N100, N250 и P300 на целевой тон при счете и прослушивании звуков, усредненные для 12 здоровых испытуемых в возрасте от 18 до 22 лет (средний возраст $19,6 \pm 1,4$ года).

Компонент	Прослушивание		Счет	
	латентность, с	амплитуда, мкВ	латентность, с	амплитуда, мкВ
N100	$0,093 \pm 0,027$	$-3,66 \pm 4,69$	$0,107 \pm 0,023$	$-5,30 \pm 5,90$
N200	$0,224 \pm 0,019$	$-10,44 \pm 5,47$	$0,223 \pm 0,014$	$-11,48 \pm 6,77$
P300	$0,398 \pm 0,044$	$8,22 \pm 7,01$	$0,389 \pm 0,046$	$11,67 \pm 10,28$

Примечание. Здесь и в табл. 2: приведены значения, усредненные по отведениям F4, Fz, F3, C4, Cz, C3, P4, Pz, P3 («GrandMean»). Здесь и в табл. 2 и 3: значения представлены в виде средних $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Таблица 2. Значения латентности и амплитуды пиков N1, N2 и P300 на целевой тон при счете и прослушивании звуков у 12 испытуемых в возрасте от 32 до 59 лет (средний возраст $41,2 \pm 7,2$ года)

Компонент	Прослушивание		Счет	
	латентность, с	амплитуда, мкВ	латентность, с	амплитуда, мкВ
N100	$0,117 \pm 0,017$	$-1,39 \pm 2,26$	$0,110 \pm 0,06$	$-1,72 \pm 4,02$
N200	$0,227 \pm 0,029$	$-7,26 \pm 5,40$	$0,226 \pm 0,022$	$-7,96 \pm 6,06$
P300	$0,389 \pm 0,050$	$5,86 \pm 3,09$	$0,405 \pm 0,070$	$5,01 \pm 5,45$

Таблица 3. Значения амплитудно-временных параметров при прослушивании и счете звуков на разных стадиях восстановления сознания

Компонент	BC		AKM		МПП	
	латентность, с	амплитуда, мкВ	латентность, с	амплитуда, мкВ	латентность, с	амплитуда, мкВ
Прослушивание						
N100	$0,100 \pm 0,076$	$-1,6 \pm 0,84$	$0,110 \pm 0,018$	$-1,8 \pm 1,7$	$0,086 \pm 0,006$	$-2,01 \pm 0,91$
N200	$0,256 \pm 0,034$	$-3,72 \pm 2,72$	$0,232 \pm 0,017$	$-2,7 \pm 0,8$	$0,249 \pm 0,019$	$-5,8 \pm 2,4$
P300	$0,407 \pm 0,036$	$3,6 \pm 1,4$	$0,375 \pm 0,028$	$3,2 \pm 1,2$	$0,462 \pm 0,030$	$2,9 \pm 1,1$
Счет						
N100	$0,091 \pm 0,010$	$-1,7 \pm 0,9$	$0,112 \pm 0,024$	$-1,9 \pm 1,5$	$0,096 \pm 0,006$	$-1,8 \pm 1,19$
N200	$0,227 \pm 0,026$	$2,5 \pm 1,4$	$0,308 \pm 0,048$	$-2,6 \pm 1,5$	$0,235 \pm 0,003$	$-5,9 \pm 9,18$
P300	$0,426 \pm 0,054$	$2,7 \pm 0,9$	$0,418 \pm 0,022$	$4,01 \pm 2,06$	$0,434 \pm 0,021$	$4,12 \pm 1,9$

Количественные значения амплитудно-временных параметров рассматриваемых компонентов АВП у здоровых испытуемых разного возраста представле-

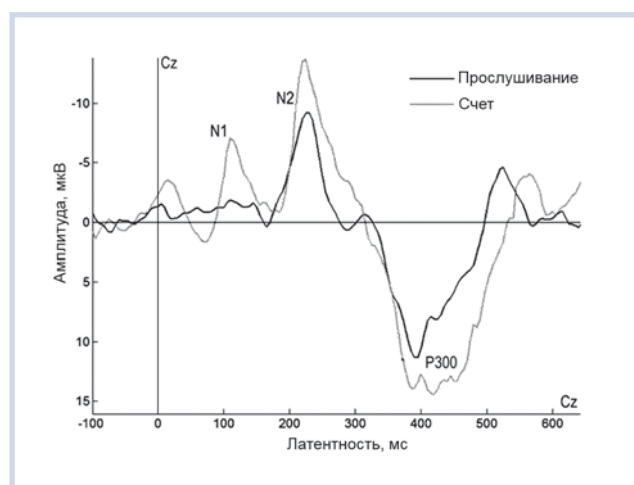


Рис. 1. АВП у здоровых испытуемых (усредненный для 12 испытуемых в возрасте от 18 до 23 лет) при прослушивании звуков и счете целевых стимулов.

ны в табл. 1, 2. Более детальному их разбору посвящена отдельная публикация [12].

По данным диффузионно-тензорной МРТ, для здоровых испытуемых характерна сохранность структуры мозолистого тела, а также целостность и симметричность кортико-спинальных трактов (см. рис. 1 в публикации [8]).

У всех пациентов с обратимым бессознательным состоянием и восстановлением психических функций до развернутого контакта и ясного сознания уже в первых исследованиях, на стадии BC, отмечено четкое выделение всех трех рассматриваемых компонентов АВП (N100, N200 и P300) при прослушивании звуков (рис. 2, а; рис. 3, а), хотя и со снижением амплитуды наряду с увеличением латентности по сравнению с нормой (табл. 3).

Введение инструкции «считать» приводило к изменению значений латентности и амплитуды компонентов на всех стадиях восстановления сознания (см. табл. 3). Наиболее «реактивной» была латентность. Так, для компонента N100 ее различия между ситуациями прослушивания и счета достигали статистически значимых величин: на стадии BC она

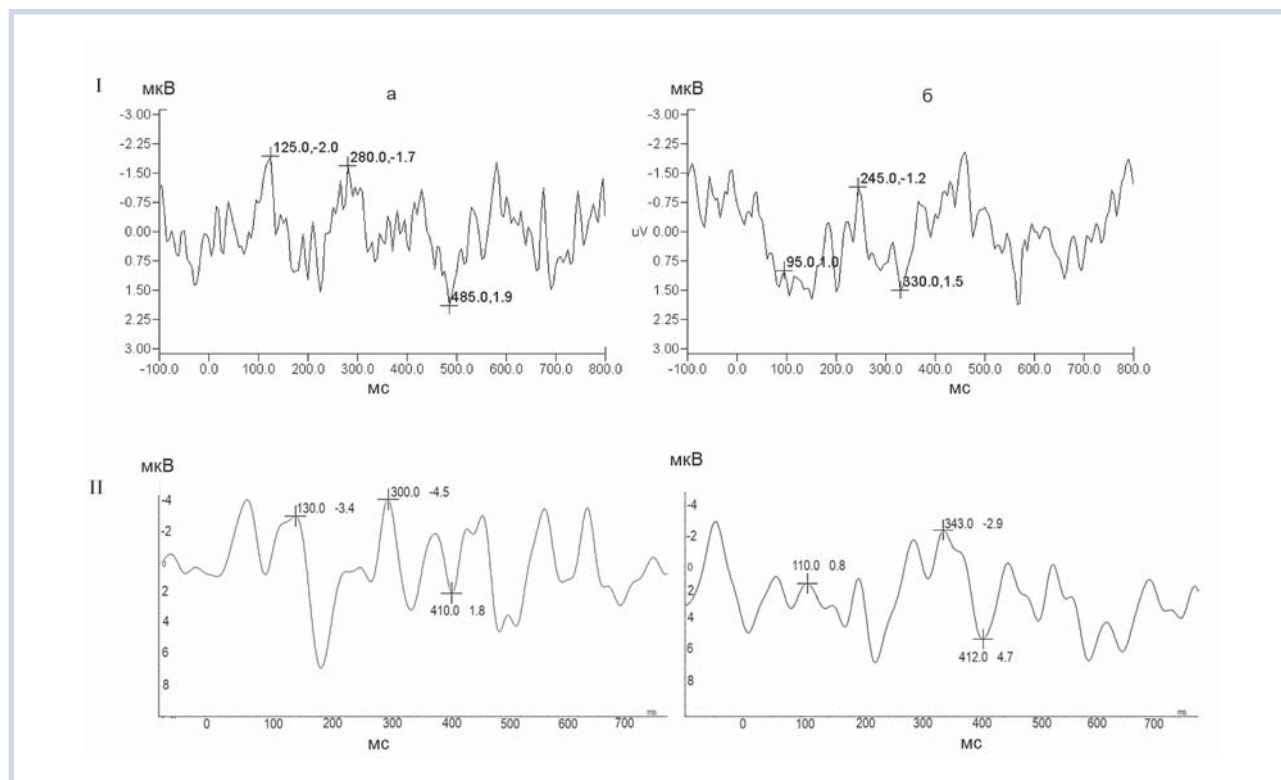


Рис. 2. АВП у пациентки Р. 20 лет. Тяжелая сочетанная травма. Тяжелое диффузное аксональное повреждение головного мозга.

I — исследование через 3,5 мес после травмы на стадии АКМ; II — исследование через 4 года после травмы. Восстановление сознания, умеренная инвалидизация, левосторонний гемипарез.

Здесь и на рис. 3:

а — АВП на целевой тон при прослушивании звуковой последовательности; б — АВП на целевой тон после инструкции «считать низкие звуки».

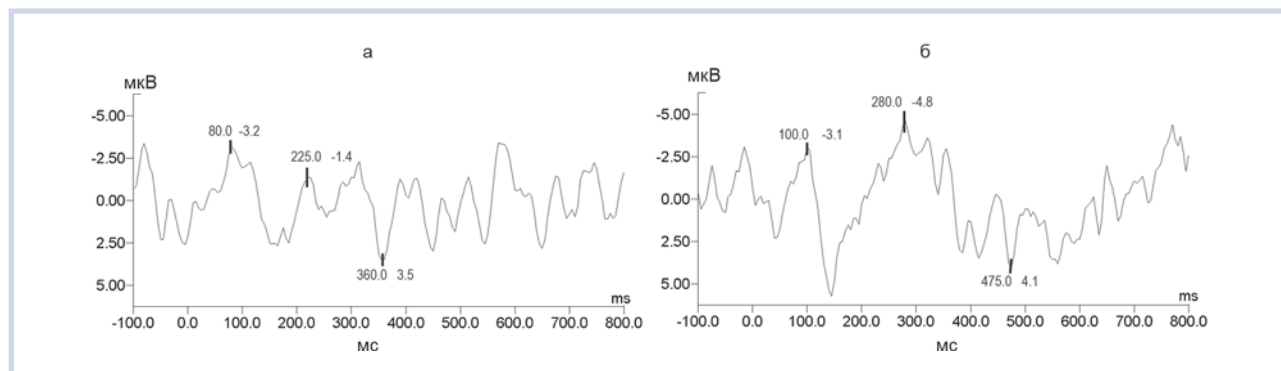


Рис. 3. АВП у пациента Н. 41 года. Тяжелая сочетанная травма. Исследование через 2 мес после травмы на стадии ВС. В дальнейшем восстановление до дезинтеграции речи, тяжелая инвалидизация.

достоверно уменьшалась ($p < 0,01$), на стадии МПР — увеличивалась ($p < 0,001$). Для компонента N200 латентность изменялась на всех стадиях восстановления сознания, уменьшаясь на стадиях ВС ($p < 0,01$) и МПР ($p < 0,01$) и увеличиваясь на стадии АКМ ($p < 0,001$). Для компонента P300 латентность на стадии АКМ достоверно уменьшалась ($p < 0,01$), на стадии МПР — увеличивалась ($p < 0,003$). Кроме того, у

компонента P300 на стадии МПР отмечено достоверное увеличение амплитуды при введении инструкции «считать звуки» ($p < 0,01$), тогда как для компонентов N100 и N200 достоверных различий амплитуды между экспериментальными ситуациями не выявлено.

Наличие покомпонентных амплитудно-временных различий между состояниями параметров АВП,

хотя и отличных от нормы, свидетельствует о специфических нейродинамических изменениях ЦНС, не исключающих внутреннюю деятельность (счет) пациентов.

По характеру проявления АВП на стадии ВС можно отметить особенности амплитудно-временных показателей ответа, свойственные разной степени успешности последующего восстановления сознания. Так, у пациентки *P.* с последующим относительно быстрым восстановлением сознания до ясного АВП уже в первом исследовании через 3,5 мес после травмы характеризуется наличием всех компонентов N100, N200 и P300 в обеих ситуациях. При этом следует отметить, что наибольшие изменения

характерны для компонентов N100 и P300 в виде достоверного снижения латентности компонентов (рис. 2, Iб). В отдаленном периоде после травмы (4 года) АВП также характеризуется наличием всех трех компонентов, при этом при инструкции «считать» по сравнению с прослушиванием отмечается уменьшение латентности компонента N100 и увеличение амплитуды компонента P300 (рис. 2, II б).

У пациента *H.* с крайне замедленным восстановлением сознания до дезинтеграции речи АВП также характеризовался наличием всех трех компонентов. Однако при инструкции «считать» отмечено увеличение латентности компонентов N100 и P300 (см. рис. 3).

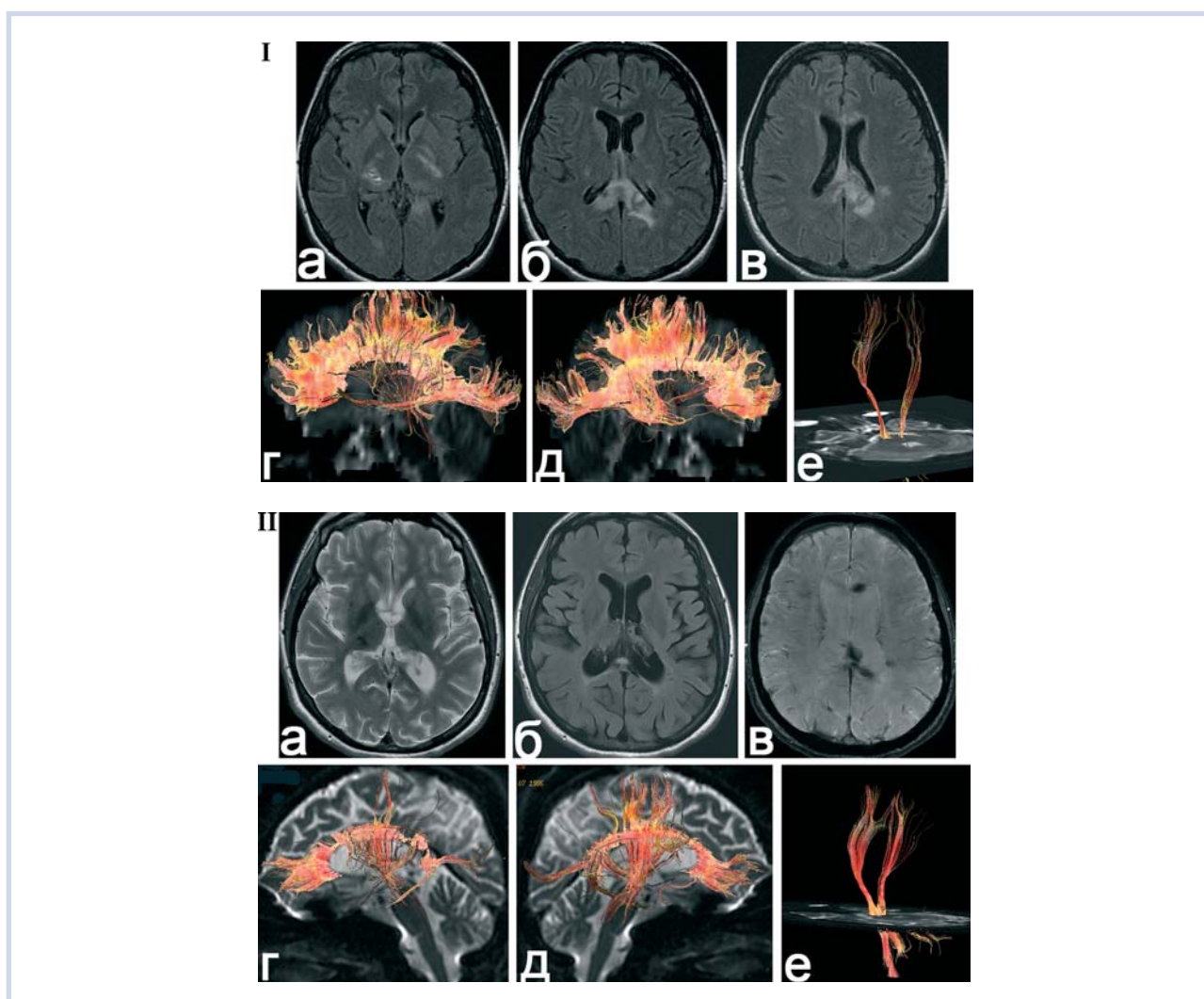


Рис. 4. МР-томограмма пациентки *P.* (см. рис. 2) с диффузным аксональным повреждением.

I — 13-е сутки после травмы. При МРТ в режиме FLAIR (а—в) определяется поражение мозолистого тела, подкорковых образований с обеих сторон; при МР-трактографии выявляется уменьшение восходящих волокон в области задней трети мозолистого тела (г, д), не визуализируется часть волокон кортико-спинальных трактов с обеих сторон (е).

II — через 4 года после травмы. При МРТ в режиме T2 (а) и FLAIR (б) определяется диффузное умеренно выраженное расширение конвексительных субарахноидальных пространств и желудочковой системы, в режиме градиентного эха (в) определяются участки отложения гемосидерина в зонах геморагий в области колена и задней трети мозолистого тела. При трактографии (г—е) — частичное отсутствие и укорочение волокон мозолистого тела (отрицательная динамика по сравнению с исследованием в остром периоде), легкая асимметрия кортико-спинальных трактов — несколько тоньше справа.

Результаты МР-трактографии у пациентов данной группы свидетельствовали о дегенерации волокон мозолистого тела разной степени, а также кортико-спинального тракта, более выраженной на контралатеральной по отношению к пирамидной симптоматике стороне (рис. 4, I б, II б).

У пациентов с последующим восстановлением сознания лишь до уровня понимания речи (МПР) все рассматриваемые компоненты АВП, хотя и выделялись на стадии ВС, однако различия их характеристик на стандартный и целевой тона отсутствовали. Инструкция «считать» приводила к некоторому улучшению выделения компонента N100 — как на стандартный, так и на целевой тон. Однако отмечаемая при этом большая амплитуда ответа носила статистически незначимый характер. Причем характеристики компонентов N200 и P300 оставались без изменения. На стадии фиксации взора и слежения (АКМ) у таких больных появлялись различия АВП между целевым и стандартным тоном с улучшением выделения на целевой тон в ситуации прослушивания звуков. Введение инструкции «считать» вело к более отчетливому выделению компонентов N100, N200 и P300 в ответ на стандартный тон, тогда как на целевой они или не менялись, или проявлялись менее отчетливо.

У больных с хроническим бессознательным состоянием (в виде ВС или АКМ) наблюдалась вари-

ативная динамика показателей АВП. У одного пациента в первом исследовании длиннотентные компоненты АВП выделить не удалось. В последующем, через полтора года после травмы, хотя пациент оставался в состоянии акинетического мутизма, обнаруживались компоненты N100 и N200 в правой лобно-центральной области при прослушивании звуков — в ответ на стандартный тон, однако на целевой тон ни один из рассматриваемых компонентов выделен не был.

У остальных пациентов в первом исследовании (на стадии ВС) рассматриваемые компоненты АВП выделялись достаточно отчетливо в обеих ситуациях. Однако при динамическом наблюдении отмечено, что введение инструкции «считать» вело к ухудшению выделения ответа, хотя при прослушивании звуков регистрировались практически идентичные ответы на целевой и стандартный тона. Подобные изменения сохранялись на протяжении длительного времени. На рис. 5 представлен АВП пациента на стадии АКМ через 7 лет после травмы.

При МР-трактографии у пациентов с хроническим бессознательным состоянием выявлено истончение и обеднение волокон мозолистого тела (феномен тотального «облысения» мозолистого тела), а также кортико-спинальных трактов (рис. 6; см. рис. 6 в публикации [8]). Важно подчеркнуть, что в некоторых наблюдениях в ранние сроки после

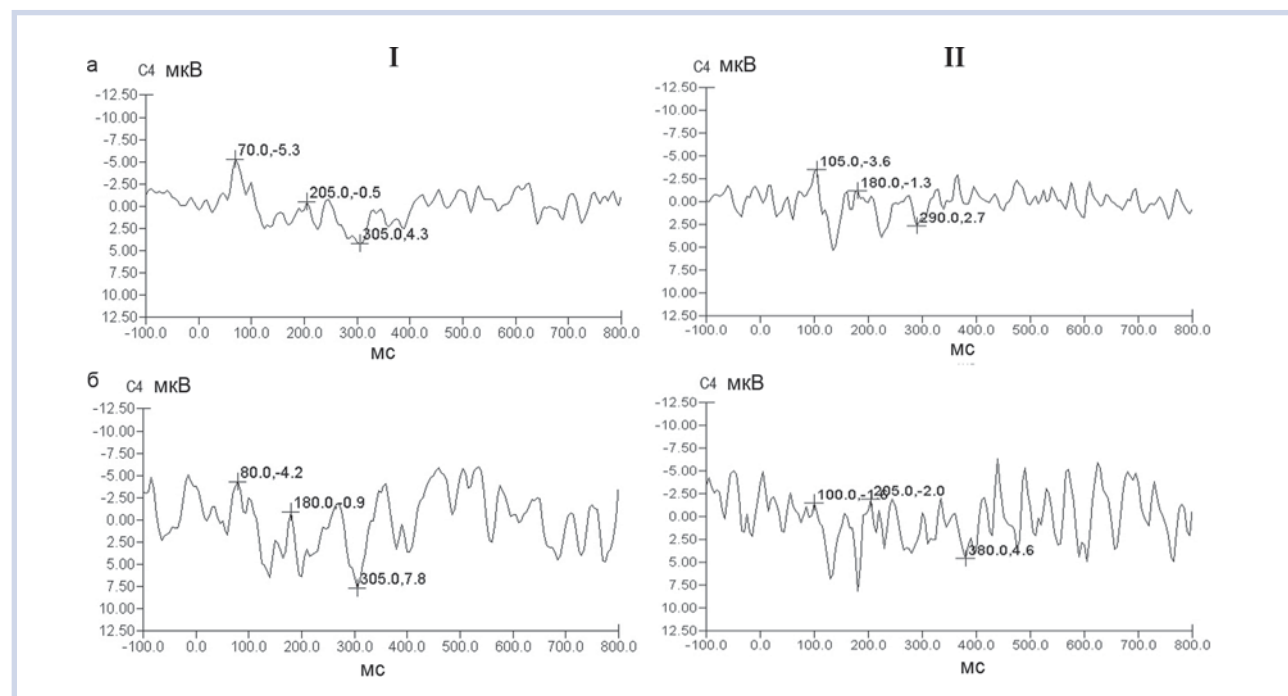


Рис. 5. АВП у пациента К. 34 лет (на момент травмы — 27 лет). 7 лет 4 мес после тяжелой ЧМТ. Состояние минимальных проявлений сознания (МПР): после настойчивых обращений временами поворачивает голову, переводит взгляд, намет на слежение и кратковременную фиксацию взора. По просьбе непостоянно может слегка пожимать правую руку, выполнения других инструкций не получено.

I — при прослушивании звуков; II — после инструкции «считать низкие звуки». а — АВП на стандартный тон; б — АВП на целевой (низкий) тон.

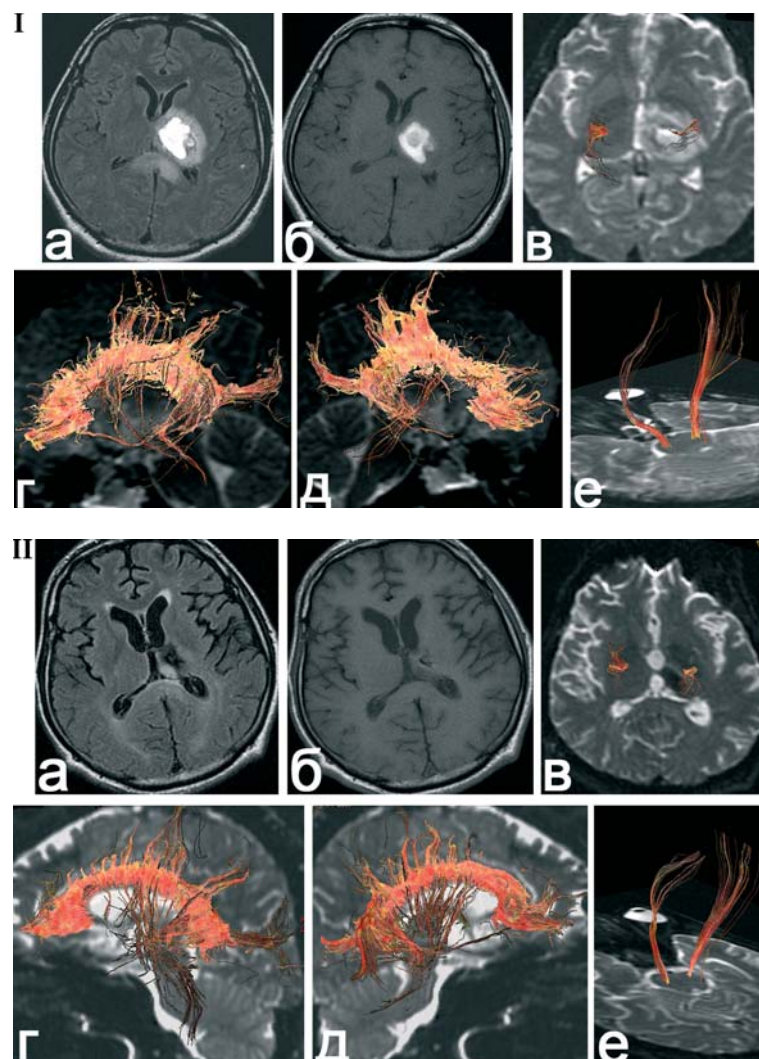


Рис. 6. МР-томограмма пациента Н. 41 года (см. рис. 3) с диффузным аксональным повреждением.

I — на 13-е сутки после травмы. При МРТ в режиме FLAIR (а) и T1 (б) определяется геморрагический очаг повреждения в области подкорковых образований слева, в режиме FLAIR — поражение валика мозолистого тела. При трактографии не визуализируется часть волокон левого кортико-спинального тракта, определяется его латеральное смещение (в, е), частичное укорочение волокон мозолистого тела (г, д).

II — через 4,5 мес после травмы, дезинтеграция речи, тетрапарез (легкий слева, глубокий справа). МРТ в режимах FLAIR (а) и T1 (б) выявляет диффузную умеренно выраженную атрофию больших полушарий, умеренное расширение желудочковой системы, а также участок изменения МР-сигнала в области подкорковых образований слева (зона геморрагии). МР-трактография в динамике показала асимметрию кортико-спинальных трактов — истончение слева (в, е), укорочение и частичное отсутствие восходящих волокон мозолистого тела преимущественно в области передней его половины и валика (г, д).

травмы тракты мозолистого тела могли быть относительно сохранными, а истончение и дегенерация их развивались на протяжении нескольких недель и месяцев [7].

Данные индивидуальных наблюдений указывают на вероятную связь выраженности ответа в разных экспериментальных ситуациях, а также особенностей его амплитудно-временных характеристик с исходом ПТБС. Это предположение проверялось посредством корреляционного анализа, направленного на исследование зависимости амплитуды и латентности компонентов N100, N200 и P300 от исхода

травматической болезни (ВС, МПР, ясное сознание). Были выявлены относительно сходные корреляции параметров ответов для прослушивания и счета звуков, однако с рядом специфических ситуационных особенностей. В целом можно отметить несколько большие корреляции при инструкции «считать звуки» по сравнению с ситуацией прослушивания.

Ситуация прослушивания звуков

Латентность компонента N100 на целевой тон обнаружила высокий уровень корреляции с исходом

травмы ($p<0,04$): значения латентности были больше при неблагоприятном течении травматической болезни. Амплитуда этого компонента коррелировала только с исходом заболевания ($p<0,03$),

Как латентность, так и амплитуда компонента N200 обнаруживала корреляции только с исходом заболевания. Причем эта зависимость более сильно выражена для амплитуды ($p<0,01$).

Выявлена также достоверная корреляция исходов с амплитудой компонента P300. Следует отметить, что значения амплитуды увеличивались по мере восстановления сознания пациента. Наиболее достоверных значений эта корреляция достигала для показателей в центральной, теменной и височной областях ($p<0,04$).

Ситуация счета звуков

В тех случаях, когда при инструкции «считать звуки» ответ выделялся, с исходом болезни отчетливо коррелировали параметры всех компонентов АВП в ответ на целевой тон: компонент N100 — $p<0,02$ для амплитуды и $p<0,04$ для латентности; компонент N200 — $p<0,04$ для латентности и $p<0,03$ для амплитуды; компонент P300 — $p<0,04$ для латентности и $p<0,04$ для амплитуды. Можно отметить, что по мере ухудшения исхода происходило увеличение латентности всех трех компонентов и снижение амплитуды в 3 раза и более по сравнению с нормой.

Сравнительный анализ корреляции амплитудно-временных параметров АВП с исходом ПТБС по коэффициенту Спирмена показал, что она несколько чаще проявляется по амплитуде компонентов по сравнению с латентностью (табл. 4). Больше значи-

мых корреляций выявляется для характеристик компонентов N100 и N200. Кроме того, значения коэффициентов корреляции в задачах активного счета несколько выше, чем при пассивном прослушивании. Связь с исходом при инструкции «считать звуки» характерна для показателей АВП, зарегистрированных в левом полушарии, тогда как при прослушивании звуков без инструкции — для сагиттальных.

Обсуждение

В предыдущих сообщениях нами была показана выделяемость компонента P300 АВП при прослушивании звуков в 75% наблюдений с посттравматическим угнетением сознания на самых ранних стадиях его восстановления — ВС и АКМ [14, 15]. Были выявлены различия амплитудно-временных характеристик, амплитудной топографии и структурного обеспечения P300 АВП у пациентов с обратимой и хронической формами бессознательного состояния, что расширяет представления о нейрофизиологических механизмах формирования ответа и имеет прогностическое значение. Вместе с тем данные о функциональных возможностях мозга человека при отсутствии контакта с ним и тем более о субъективных переживаниях пациента с внешними признаками отсутствия (угнетения) сознания явно недостаточны. В последние годы именно эти проблемы вызывают значительный интерес исследователей, в частности, в связи с развитием методов нейровизуализации [23].

В настоящей работе мы расширили границы исследования, проследив изменения не только компонента P300, но и его предшественников — N100 и N200. При этом исходили из того, что процесс восстановления сознания связан с одной из его базисных функций — внимания. По данным литературы [2, 11, 19], произвольная его форма больше сопряжена с компонентами N100 и N200, а произвольная — с P300. Анализируя «поведение» всех трех длиннотентных составляющих АВП, мы попытались оценить прогностическую информативность амплитудно-временных характеристик ответа относительно успешности дальнейшего восстановления сознания. Следует подчеркнуть, что по сравнению с предыдущими исследованиями были модифицированы (усложнены) и условия эксперимента: регистрация АВП не только при пассивном прослушивании звуков, но и с инструкцией «считать значимые». Записывая АВП при прослушивании звуков, мы полагали, что при этом в большей степени активизируются произвольные процессы восприятия информации, а с инструкцией «считать звуки» — произвольные.

Исследования АВП у здоровых испытуемых показали, что при простой задаче, т.е. классической

Таблица 4. Значения коэффициентов корреляции (по Спирмену) амплитудно-временных показателей АВП с исходом ПТБС (приведены только те отведения, где значения являются статистически значимыми)

Компонент	Характеристика АВП	
	амплитуда	латентность
Прослушивание		
N100	T4=0,48 F7=–0,77	F7=–0,77 F4=–0,46
N200	Cz=0,54 Pz=0,66	Cz=–0,69
P300	T5=–0,57 Pz=–0,61	
Счет		
N100	Fp1=0,67 F7=0,77 Pz=0,57	O2=0,75 Fp1=0,67
N200	Fp1=–0,72 C3=–0,66	C3=0,64 O1=–0,66 Cz=–0,56
P300	P4=0,69	Fp1=0,62 P3=–0,54

двухстимульной методике необычности стимула, значимые различия амплитудно-временных параметров компонента Р300 между задачами счета и прослушивания звуков не выявляются [12]. Однако можно полагать, что при угнетении сознания задача счета звуков является в достаточной степени сложной, чтобы различия компонентов АВП между ситуациями прослушивания и «счет звуков» были прогностически значимыми. Следует отметить, что в работах по исследованию длиннотентных компонентов АВП у пациентов с угнетенным сознанием [1, 14, 15, 17, 20, 23, 25] подобный подход не использовался. Поэтому выбранное нами направление исследований представляется перспективным.

В настоящей работе установлено, что для пациентов с хроническим бессознательным состоянием характерна вариативная динамика изменений АВП с тенденцией к ухудшению выделения и нарастанию отличий от нормы параметров всех компонентов (увеличение латентности и снижение амплитуды). Отсутствие длиннотентных компонентов АВП или наличие лишь N100 и N200 на стандартный тон в обеих задачах может рассматриваться в качестве неблагоприятного прогностического критерия в оценке возможностей восстановления сознания.

У пациентов, восстановившихся впоследствии только до стадии понимания речи, на фоне ВС в задаче с прослушиванием звуков значимые различия амплитудно-временных параметров длиннотентных компонентов АВП на стандартный и целевой тона отсутствуют. Это может отражать преимущественный вклад ориентировочной реакции (как простой формы непроизвольного внимания) в формировании ответа без дифференцировки стимулов в зависимости от их значимости или различий по физическим параметрам. Инструкция «считать» позволяет оценить возможности включения произвольных процессов у таких пациентов. Показано, что выделение компонента N100 в задаче счета в этой группе наблюдений несколько улучшалось. На стадии фиксации взора и слежения (АКМ) все рассматриваемые компоненты АВП выделялись при прослушивании звуков, а при инструкции «считать» — лучше на стандартный тон. На стадии понимания речи все компоненты четко выделялись при прослушивании в ответ на целевой тон, а при инструкции «считать» латентность компонентов увеличивалась. Однако остается неясным, о сохранности (или нес сохранности) каких видов переработки информации свидетельствуют эти данные.

В ряде динамических исследований АВП у пациентов с обратимой формой угнетения сознания (до развернутого контакта и выше) уже на стадиях ВС и АКМ компоненты N100, N200 и Р300 четко выделялись в обеих экспериментальных ситуациях. Введение инструкции «считать» приводило к уменьшению латентности исследуемых компонентов (не

достигая, однако, значений нормы) по сравнению с ситуацией прослушивания, т.е. мы столкнулись с лучшей выделением ответа на стандартный тон при инструкции «считать звуки» по сравнению с их пассивным прослушиванием. Вероятнее всего это отражает то, что пациенты даже при глубоком угнетении сознания могут обнаруживать признаки выделения (счета) звуков, которые наиболее просто удерживать в памяти и которые повторяются более часто. Таким образом, четкое выделение N100, N200 и Р300 при прослушивании и счете звуков на стадии мутизма, уменьшение латентности N200 и Р300 при инструкции «считать» по сравнению с прослушиванием на стадиях ВС и АКМ характерны для пациентов с наилучшим восстановлением.

Следует отметить тот факт, что знак корреляции с исходом для одноименных характеристик разных корковых зон может быть неодинаков (например, при счете звуков благоприятный исход положительно коррелирует с увеличением амплитуды N200 в левой центральной области, но с ее снижением в левой затылочной области). Эти данные о мозаичности поведения идентичных характеристик длиннотентных компонентов АВП по областям коры соответствуют нашим предшествующим результатам по Р300 в норме и при патологии [12, 15]. Они свидетельствуют о том, что сохранность регионарной функциональной специфичности коры в реакциях на внешние воздействия лежит в основе нормальной деятельности мозга.

Помимо прогностической значимости, полученные данные отражают значительные, до настоящего времени недоучитываемые в клинике, функциональные возможности ЦНС у пациентов в ВС, о которых свидетельствуют и функциональные МРТ-исследования последних лет [25]. Метод АВП позволяет выявить эти возможности проще и существенно дешевле. Принято считать, что длиннотентные компоненты АВП являются надежным электрофизиологическим коррелятом функций распознавания информации [1, 2, 4, 11, 14, 15, 21, 24]. Наличие длиннотентных вызванных потенциалов положительно коррелирует с выходом из комы [1]: по мнению автора, наличие комплекса N200—Р300 у больных в бессознательном состоянии свидетельствует о том, что мозг способен дифференцировать стимулы, но не позволяет утверждать, что эта дифференцировка сознательна. В нашей работе наличие длиннотентных компонентов при прослушивании звуков свидетельствует в пользу распознавания стимулов. Вместе с тем различия ответов, зарегистрированных при прослушивании и счете звуков, указывают на наличие произвольных процессов и дифференцировки стимулов, однако они не позволяют пока еще однозначно ответить на вопрос, насколько это распознавание осознанное (целенаправленное).

Для оценки степени тяжести структурного повреждения головного мозга были использованы данные КТ и МРТ в общих режимах (T1, T2, FLAER), а также диффузионно-тензорной МРТ. Последняя позволяет оценить степень структурного повреждения проводящих путей головного мозга, лежащего в основе нарушения психических функций и двигательной сферы. Анализировали, в частности, состояние комиссуральных (мозолистое тело) и проекционных (кортико-спинальные) трактов. Известно, что мозолистое тело, как наиболее крупная комиссуральная структура, обеспечивает согласованную работу больших полушарий головного мозга и, следовательно, интеграцию психической деятельности в процессе восстановления (или невозможности) сознания при патологии. Установлено, в частности, что выраженная степень дегенерации трактов мозолистого тела, вплоть до полной атрофии характерна для пациентов, оставшихся после тяжелой ЧМТ в персистирующем ВС или состоянии минимального сознания [8]. Для оценки степени повреждения проекционных путей анализировали состояние кортико-спинальных трактов, так как они наиболее просто и отчетливо выявляются с помощью МР-трактографии и могут служить индикатором повреждения срединно-стволовых структур мозга — в отличие от полисинаптических связей стволовой ретикулярной формации, которые не могут быть визуализированы с помощью данного метода. Вместе с тем повреждение рассматриваемых нами проекционных путей проходит в том числе и через ретикулярную формацию, целостность которой лежит в основе восстановления сознания.

На этом фоне важно было оценить нейрофизиологические аспекты психического восстановления, используя, например, длиннотентные компоненты АВП, сопряженные с состоянием функции внимания; выявить возможности этого показателя как вероятного предиктора восстановления сознания.

Проводившееся в ряде наблюдений сопоставление результатов АВП-исследований с данными МР-трактографии, демонстрирующими высокую корре-

ляцию с обратимостью ПТБС [7, 8], способствует лучшему пониманию природы нарушений ответов мозга при разных формах угнетения сознания. Выявлено определенное соответствие степени и характера повреждений трактов мозолистого тела и кортико-спинальных с особенностями АВП. Нормальному АВП соответствуют целостность мозолистого тела и сохранность симметричных кортико-спинальных трактов. При хроническом бессознательном состоянии отсутствие длиннотентных компонентов АВП или наличие лишь N100—N200 в обеих задачах сопряжено с максимальными нарушениями проводящих путей в форме истончения и обеднения волокон мозолистого тела (феномен тотального «облысения» мозолистого тела) и кортико-спинальных трактов. Важно подчеркнуть, что в ряде наблюдений нарушения АВП, как и проводящих путей (мозолистое тело, кортико-спинальные тракты), проявляются не в момент угнетения сознания, а развиваются во времени.

Вместе с тем имеется определенное несоответствие данных АВП и трактографии при частично обратимом (лишь до уровня понимания речи) ПТБС, а также в случаях восстановления сознания с сохраняющимся дефектом в двигательной сфере: выраженное обеднение рассматриваемых трактов при наличии ответов АВП в задачах прослушивания и счета. Выявленные нелинейные морфофункциональные отношения позволяют предполагать, что решающую роль в сохранности функции внимания (маркером которой выступают длиннотентные компоненты АВП) играет не количество, а топография поврежденных трактов, либо их сочетание. В связи с этим дальнейшие электрофизиологические и МРТ-сопоставления представляются весьма перспективными.

Таким образом, анализ N100, N200 и P300 в задачах прослушивания и счета звуков может быть использован при прогнозе восстановления психических функций на ранних стадиях восстановления сознания после длительной комы.

Работа поддержана грантом РГНФ №11-06-01-060.

ЛИТЕРАТУРА

1. Герит Ж.М. Эндогенные и экзогенные вызванные потенциалы в диагностике ком. Рос журн анестезиол и интенс тер 1999;1:90—95.
2. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: Изд-во Таганрогского ун-та 1997;257.
3. Зайцев О.С. Психопатология тяжелой черепно-мозговой травмы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2004;50.
4. Данилова Н.Н. Психофизиология. М: Аспект-пресс 1998;373.
5. Доброхотова Т.А., Потапов А.А., Зайцев О.С., Лихтерман Л.Б. Обратимые посткоматозные бессознательные состояния. Журн соц и клин психиат 1996;2:26—36.
6. Дубровинская Н.В., Мачинская Р.И., Кулаковский Ю.В. Динамическая характеристика и возрастная обусловленность функциональной организации мозга при внимании. Журн высш нервн деят 1997;47:2:196—208.
7. Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н. и др. Динамическое исследование структуры мозолистого тела и кортико-спинальных трактов с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии при диффузном аксональном повреждении. Вопр нейрохир 2010;3:3—9.
8. Захарова Н.Е., Потапов А.А., Корниенко В.Н. и др. Оценка состояния проводящих путей головного мозга при диффузных аксональных повреждениях с помощью диффузионно-тензорной магнитно-резонансной томографии. Вопр нейрохир 2010;2:3—9.
9. Иваницкий А.М., Ильюченко И.Р., Иваницкий Г.А. Избирательное внимание и память — вызванные потенциалы при конкуренции

- зрительных и словесных сигналов. Журн высш нервн деят 2003;53:5:541—551.
10. Костандов Э.А. Психофизиология сознания и бессознательного. Ст-Петербург: Питер 2004;176.
 11. Наатанен Р. Внимание и функции мозга. М: Изд-во Московского ун-та 1998;560.
 12. Окнина Л.Б., Кузнецова О.А., Белостоцкий А.В. и др. Амплитудно-временные параметры длиннотентных компонентов АВП (N1, N2 и P300) у здоровых испытуемых молодого и зрелого возраста при счете и прослушивании звуков. Физиология человека 2011;37:1:49—56.
 13. Окнина Л.Б., Нечаева Н.Л., Кутакова Е.В. и др. P300 акустического вызванного потенциала и регуляторные функции человека. Конференция по когнитивной науке: Материалы. Ст-Петербург 2006;2:386.
 14. Окнина Л.Б., Шарова Е.В., Георгиевская Н.А. и др. P300 АВП в динамике восстановления сознания после тяжелой травмы мозга. Журн высш нервн деят 2006;56:6:757—766.
 15. Шарова Е.В., Окнина Л.Б., Потапов А.А. и др. Компонент P300 акустического вызванного потенциала в посттравматическом вегетативном состоянии. Журн высш нервн деят 1998;48:4:719—730.
 16. Alho K., Medvedev S.V., Pakhomov S.V. et al. Selective tuning of the left and right auditory cortices during spatially directed attention. Cognit Brain Res 1999;17:335—341.
 17. Deouell L.Y., Knight R.T. ERP measures of multiple attention deficits following prefrontal damage. Neuropsychology 2002;Chapter 56:339—344.
 18. Fjell A.M., Walhovd K.B. P3a and Neuropsychological 'Frontal' Tests in Aging. Aging Neuropsychol Cogn 2003;10:3:169—181.
 19. Gray H.M., Ambady N., Lowenthal W.T., Deldin P. P300 as an index of attention to self-relevant stimuli. J Exp Soc Psychol 2004;40:216—224.
 20. Monti M.M., Owen A.M., Laureys S. Reply to: Willful Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness. New Engl J Med 2010;362:1937—1938.
 21. Muller-Gass A., Campbell K. Event-related potential measures of the inhibition of information processing: I. Selective attention in the waking state. Int J Psychophysiol 2002;46:3:177—197.
 22. Norman D.A., Shallice T. Attention to action: willed and automatic control of behavior. In: Consciousness and self-regulation. Eds. R.J. Davidson, G.E. Schwartz, D. Shapiro. New York: Plenum 1986;1—18.
 23. Owen A.M., Hampshire A., Grahn J.A. et al. Putting brain training to the test. Nature 2010;465:775—779.
 24. Petel S.H., Azzam P.N. Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potentials. Int J Med Sci 2005;2:4:147—154.
 25. Phan Luu, Tucker D.M. In: Proverbio Self-Regulation and the Executive Functions: Electrophysiological Clues The cognitive electrophysiology of mind and brain. Ed. A. Zani. San Diego: Academic Press 2003.

Комментарий

Актуальность настоящей работы не вызывает сомнения. Она посвящена изучению нейрофизиологических основ восстановления сознания у больных, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму. В работе исследовались характеристики длиннотентных акустических вызванных потенциалов (АВП), которые являются чувствительным индикатором функционального состояния мозговых структур, обеспечивающих процессы внимания.

Показана значимость параметров компонентов N100, N200 и P300 АВП на стадии вегетативного состояния для прогноза восстановления сознания. Выявлено, что для пациентов с благоприятным прогнозом характерно выделение всех исследуемых компонентов, в то время как у больных с последующим минимальным восстановлением сознания выражены лишь более ранние компоненты — N100, N200, связанные с произвольным вниманием.

Представляет интерес фрагмент работы, посвященный МР-трактографии кортико-спинальных трактов и

мозолистого тела и сопоставлению полученных характеристик с электрофизиологическими данными. Выявлено определенное соответствие повреждения изученных трактов и изменений АВП и в то же время показано, что методы дают взаимодополняющую информацию.

Развитие работы в данном направлении с увеличением размера выборки, проведением МР-трактографии также других трактов, имеющих отношение к обработке слуховой информации (например, верхнего продольного пучка), оценкой влияния лечебных препаратов на изученные структурно-функциональные характеристики позволит значительно улучшить прогноз восстановления больных, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму.

Представленная работа будет полезна нейрохирургам, неврологам, нейрофизиологам, рентгенологам и другим специалистам, занимающимся проблемой черепно-мозговой травмы.

Н.В. Пономарева (Москва)