

УДК 612.821

Уточнение роли среднего мозга в выделении изменений акустической среды

Канцерова А.О.¹, Окнина Л.Б.¹, Пицхелаури Д.И.², Подлепич В.В.², Быканов А.Е.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук.
117485, Москва, ул. Бутлерова д. 5А

² Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
125047, Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, д. 16

Актуальность. В ряде случаев при нарушениях восприятия слуховой информации у пациентов диагностируется сохранность внутреннего уха, непосредственно проведения по структурам ствола мозга и функций коры больших полушарий. Нейрофизиологическая основа таких нарушений остаётся неясной. Также не разработано ни одного надёжного метода, способного дать однозначный ответ, на каком уровне слуховой системы возникли функциональные нарушения. Подобная ситуация может вести к ошибкам диагностики и, как следствие, к затягиванию и значительному удорожанию лечения таких пациентов.

Цель. В данном исследовании была поставлена задача выявления скальповых аналогов активности среднего мозга, ассоциированной с изменением акустической среды, которые было бы возможно использовать в качестве неинвазивных методов оценки функциональной сохранности среднего мозга. За изменение акустической среды принимались начало и окончание звучания простого тона.

Методы. В работе проводили анализ и сопоставление активности среднего мозга, зарегистрированной с использованием глубинных электродов у 6 пациентов во время интраоперационного мониторинга (ИОМ) с активностью, зарегистрированной с использованием скальповых электродов у 17 здоровых добровольцев. Анализировали вызванные потенциалы (ВП) в ответ на простые тоны, предъявляемые с использованием модифицированной методики oddball.

Результаты. На ВП пациентов отчетливо выделялись пики, отражающие проведение звукового сигнала. Были выявлены комплексы коротколатентных пиков, ассоциированные с началом и окончанием звука, а также длиннолатентный пик E, регистрирующийся после окончания звучания тона. На ВП здоровых добровольцев регистрировались два комплекса пиков, ассоциированные с началом и окончанием звука, которые могут служить косвенным подтверждением корректной оценки изменений акустической среды средним мозгом. Аналогов глубинного пика E на скальповых ВП выявлено не было.

Заключение. Выявляемые на глубинных ВП комплексы пиков отражают реакцию среднего мозга на начало и окончание звука, а также разделение звукового потока на отдельные единицы. Выявляемые со скальпа комплексы пиков в ответ на начало и окончание звучания стимула могут служить косвенным подтверждением корректной оценки изменений слуховой среды в среднем мозге и могут быть рекомендованы в качестве дополнительного метода исследований слухового восприятия, позволяющего с высокой степенью надежности определять функциональную сохранность структур среднего мозга.

Ключевые слова: слуховое восприятие; вызванные потенциалы; средний мозг; кора; дискретизация звукового потока.

Для цитирования: Канцерова А.О., Окнина Л.Б., Пицхелаури Д.И., Подлепич В.В., Быканов А.Е. Уточнение роли среднего мозга в выделении изменений акустической среды. *Патогенез.* 2023; 21(1): 37-45.

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.01.37-45

Для корреспонденции: Канцерова Анна Олеговна, e-mail: anna.kantserova@gmail.com

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2021–2023 годы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 22.09.2022

Clarifying the role of the midbrain in identification of changes in the acoustic environment

Kantserova A.O.¹, Oknina L.B.¹, Pitskhelauri D.I.², Podlepich V.V.², Bykanov A.E.²

¹ Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences,
Butlerova St. 5A, Moscow 117485, Russian Federation

² N.N.Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery,
4th Tverskaya-Yamskaya St. 16, Moscow 125047, Russian Federation

Background. In some cases of impaired perception of auditory information, patients are diagnosed with preservation of the inner ear, direct conduction through brainstem structures, and functions of the cerebral cortex. The neurophysiological basis of such disorders remains unclear. In addition, no reliable method has been developed to answer conclusively the question at what level of the auditory system the functional disorders emerge. Such situation may lead to diagnostic errors and, as a result, to a delayed and significantly more expensive treatment.

Aim. To identify scalp analogues of the midbrain activity associated with changes in the acoustic environment, which could be used for noninvasive assessment of the midbrain functional safety. The beginning and the end a simple tone sound were taken as a change in the acoustic environment.

Methods. The study analyzed and compared the midbrain activity recorded with deep electrodes in 6 patients during intraoperative monitoring (IOM). The midbrain activity was recorded with scalp electrodes in 17 healthy volunteers. Evoked

potential (EP) responses to simple tones produced with a modified oddball technique were analyzed.

Results. Peaks reflecting the audio signal conduct were clearly distinguished on the patients' EPs. Complexes of short-latency peaks associated with the beginning and the end of the sound were identified, as well as the long-latency peak E that is recorded after the end of the tone. Two complexes of peaks associated with the beginning and the end of the sound were recorded on the EPs of healthy volunteers. These complexes can serve as an indirect confirmation of the correct assessment of changes in the acoustic environment by the midbrain. There were no analogues of the deep peak E on the scalp EPs.

Conclusions. The complexes of peaks detected on deep EPs reflect the midbrain response to the beginning and the end of the sound, as well as the division of the sound stream into separate units. The complexes of peaks detected from the scalp in response to the beginning and the end of the sound can serve as an indirect confirmation of the correct assessment of changes in the auditory environment in the midbrain. These complexes can be recommended as an additional method for studying the auditory perception, which allows highly reliable determination of the functional safety of midbrain structures.

Key words: auditory perception; evoked potentials; midbrain; cortex; division of the sound stream.

For citation: Kantserova A.O., Oknina L.B., Pitskhelauri D.I., Podlepich V.V., Bykanov A.E. Clarifying the role of the midbrain in identification of changes in the acoustic environment. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2023; 21(1): 37-45. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.01.37-45

For correspondence: Kantserova Anna, e-mail: anna.kantserova@gmail.com

Funding. The study was a part of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation for 2021-2023.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Accepted: 22.09.2022

Введение

Человек окружен большим количеством звуков, как природного, так и искусственного происхождения, которые в совокупности образуют акустическую среду. В акустической среде происходят постоянные изменения, включающие большое количество звуков и периодов тишины. В восприятии изменений акустической среды участвуют слуховые структуры продолговатого мозга, моста, среднего мозга, таламуса и коры больших полушарий. При этом традиционно с распознаванием звуков, осознанием их значимости и формированием адекватной ответной реакции связывают слуховые области коры больших полушарий [1]. Однако в клинической практике описаны случаи нарушения слухового восприятия при сохраненных функциях коры [2]. В ряде случаев у пациентов выявляется нормальная отоакустическая эмиссия, отмечаются сохраненные корковые ответы, тогда как стволовые ответы имеют ряд нарушений. Подобный набор клинических проявлений предполагает сохранность внутреннего уха, непосредственно проведения по структурам ствола мозга и функций коры больших полушарий. При этом источником возникающих нарушений предполагается искажение входящего слухового сигнала, что делает невозможным его восприятие и анализ корой больших полушарий.

В последние несколько лет данной проблеме стали уделять достаточно много внимания, и в настоящее время с ней связывают целый спектр клинических нарушений восприятия слуховой информации, нейрофизиологическая основа которых до настоящего времени не определена [3]. Кроме того, до настоящего времени не разработано ни одного надежного метода, способного дать однозначный ответ, на каком уровне слуховой системы возникли функциональные нарушения. Подобная ситуация может вести к ошибкам диагностики

и, как следствие, к затягиванию и значительному удорожанию лечения таких пациентов. Это делает проблему разработки методов выявления патологий слухового восприятия, возникающих вследствие функциональных нарушений на уровне ствола мозга, достаточно актуальной и социально значимой.

Всю совокупность слуховых путей можно условно разделить на два яруса, граница между которыми проходит в среднем мозге на уровне нижних холмиков. На нижнем ярусе, начиная от слухового нерва, происходит расхождение слуховых путей. Они многократно ветвятся и дублируют друг друга, обеспечивая надежность первичной оценки слуховой информации. На границе двух ярусов, в нижних холмиках, происходит конвергенция всех нижележащих нервных путей. Конвергенция слуховых волокон сохраняется на протяжении всего верхнего яруса. Можно полагать, что корректная работа нейронов нижних холмиков является одним из необходимых условий правильной оценки корой входящих звуков [4].

Изучение физиологии подкорковых структур человека, участвующих в слуховом восприятии представлено, главным образом, неинвазивной регистрацией вызванных потенциалов (ВП) [5]. При помощи скальповой регистрации ВП можно получать информацию о работе всех уровней слуховой системы [6]. Данные о функционировании структур ствола мозга, полученные таким методом, обладают меньшей надёжностью и точностью, чем данные для коры больших полушарий [7]. Отчасти это связано с перекрытием во времени ответов от разных уровней обработки звуков и наибольшей амплитудой сигналов с коры из-за её поверхностного расположения [8].

Недостаток информации о роли срединных мозговых структур в обработке звуковых сигналов у человека во многом определяется возможностью регистрации биопотенциалов с глубинных структур мозга только

в отдельных случаях, строго по клиническим показаниям у пациентов с имплантированными электродами [9]. Это ведет к трудностям дифференцировки уровня нарушений слухового восприятия и ставит задачу поиска надежных маркеров нарушений, которые можно было бы получить, используя скальповую регистрацию ВП.

В слуховом ВП в ответ на акустические изменения (начало и окончание звучания стимула) выделяется комплекс пиков P1-N1-P2 (или P50-N100-P200) [10, 11]. Он регистрируется со скальпа в ответ на различные звуковые стимулы, такие как щелчки, простые тоны и короткие лексические стимулы [12, 13]. Комплекс пиков P1-N1-P2 появляется в пределах от 50 до 200 мс от изменения акустической среды [1]. В частности, комплекс P1-N1-P2 появляется в ответ на начало и окончание звучания простого тона. При этом амплитуда пиков комплекса, возникающего в ответ на окончание звучания тона, меньше амплитуды пиков комплекса, возникающего в ответ на начало звучания тона, при сходных по длительности интервалах между началом и концом звучания стимула [11].

В нашей предыдущей работе при регистрации слуховых ВП с использованием глубоких электродов была выявлена активность среднего мозга, ассоциированная с началом и окончанием звучания простого тона. В частности, был выявлен высокоамплитудный негативный пик E с широким основанием, который появлялся вслед за окончанием тона и предположительно отражал анализ звуковой информации в среднем мозге. Мы предположили, что средний мозг, является частью функциональной нейронной сети, обеспечивающей восприятие сложных слуховых стимулов и речи [14].

Учитывая невозможность глубокой регистрации ВП у здоровых испытуемых и сильно ограниченную возможность подобной регистрации у пациентов, актуальным является поиск компонентов ВП, которые являются скальповыми аналогами пиков, полученных при глубокой регистрации. Одной из методик регистрации глубоких потенциалов со скальпа является frequency-following response (FFR) [15]. FFR — это электрофизиологический ответ на звук, который генерируется преимущественно в среднем мозге и отражает нейронную обработку акустических характеристик звука с высокой точностью. Для выделения FFR используют большое количество (600 и более) усреднений [16].

В настоящем исследовании была поставлена задача выявления скальповых аналогов компонентов глубоких ВП, регистрирующихся в ответ на изменение акустической среды, которые было бы возможно использовать в качестве неинвазивных методов оценки функциональной сохранности среднего мозга. В качестве изменения акустической среды рассматривали начало и окончание звучания простого тона. Для достижения поставленной цели у здоровых испытуемых регистрировали скальповые ВП в ответ на простые тоны различной длительности. Полученные данные сопоставляли с ранее зарегистрированными в ходе интраоперационного мониторинга (ИОМ) глубинными ВП.

Объект и методы исследования

Исследование основано на принципах биомедицинской этики, сформулированных в Хельсинкской декларации, и одобрено этическим комитетом ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко Минздрава России (Москва) (протокол № 1/2016). Все участники были осведомлены о целях и методах исследования и подписывали добровольное информированное согласие. Регистрация ВП у пациентов проводилась в рамках интраоперационного мониторинга (ИОМ).

Критерии включения в исследование. В исследовании принимали участие 17 здоровых добровольцев (5 мужчин и 12 женщин; средний возраст 31 ± 10 лет) и 6 пациентов (табл. 1), проходивших хирургическое лечение доброкачественных новообразований, расположенных в непосредственной близости к стволу мозга, в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко МЗ РФ.

Критериями включения в исследование здоровых добровольцев было отсутствие патологий центральной нервной системы, нарушений слуха, эпилептиформных и локальных изменений на электроэнцефалограмме (ЭЭГ). Комплекс пиков P1-N1-P2 в ответ на начало простого тона был зарегистрирован у 11 добровольцев (5 мужчин и 6 женщин; средний возраст 32 ± 12 лет).

Критериями включения пациентов в исследование было отсутствие на предоперационной магнитно-резонансной томографии (МРТ) признаков вовлечения в опухолевый процесс структур среднего мозга, патологий слуховой системы, когнитивных нарушений до и после операции, нарастания очаговой неврологической симптоматики и других осложнений в послеоперационном периоде, а также эпилептической активности на ЭЭГ.

Регистрация ЭЭГ/ВП. Во время операции при ИОМ пациентам в просвет водопровода временно (на 10–15 мин) устанавливался глубокий электрод, содержащий три электрода-контакта. Два из них выполняли регистрирующую функцию, а третий использовался в качестве референта. Заземляющий электрод находился в проекции плечевого сустава. Одновременно со скальпа проводилась регистрация ЭЭГ. Для регистрации использовали 12 скальповых отведений, расположенных по системе 10–20% (Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, T3, T4, P3, P4, O1, O2) и объединённый ушной референт (контакты располагались на мастоидах). Более подробно строение глубинного электрода и процедура регистрации глубоких ВП (глВП) со среднего мозга во время ИОМ описаны ранее [14].

Регистрация ЭЭГ/ВП проводилась на фоне внутривенной инфузии пропофола и фентанила. Доза пропофола колебалась в пределах 6–9 мг/кг/час и определялась врачом-анестезиологом. На ЭЭГ выявлялись паттерны «вспышка и подавление» (burst-suppression) с индексом подавления 0,3–0,4.

У здоровых добровольцев ЭЭГ/ВП регистрировались от 32 скальповых хлорсеребряных электродов, располо-

женных по системе 10–10% (Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, FCz, FC1, FC2, FC3, FC4, FC5, FC6, Cz, C1, C2, C3, C4, C5, C6, T3, T4, CPz, CP1, CP2, CP3, CP4, CP5, CP6, P3, P4). В качестве референтного использовался объединённый ушной электрод (контакты располагались на мастоиде). Заземляющий электрод располагался в проекции Frz.

Регистрация биопотенциалов проводилась на приборе Нейро-ИОМ-32/S («Нейрософт», Россия) с частотой дискретизации 10 000 Гц; ФВЧ – 0,01 Гц и ФНЧ – 4 000 Гц.

При регистрации ВП стимулы предъявлялись при помощи программы «Presentation» (Neurobehavioral Systems, Inc. USA).

При регистрации ВП все использованные звуковые последовательности представляли собой модифицированную парадигму oddball, в которую входили 4 типа стимулов одинаковой громкости. Каждый из тонов имел восходящую фазу – 10 мс, и нисходящую фазу – 10 мс. Каждый тон имел частоту встречаемости в последовательности 25%. Все стимулы подавались бинаурально при помощи накладных наушников.

Детальный анализ глубинных ВП у пациентов в ответ на все предъявляемые тоны описан ранее. Были выявлены пики, проявляющиеся вне зависимости от параметров тона и ассоциированные с началом и окончанием звучания стимула [14]. Учитывая сходный характер регистрируемых на глубинный ВП компонентов в ответ на тоны разной частоты, в настоящей работе проводится анализ ВП в ответ только на тон 800 Гц. Тоны этой частоты были выбраны для регистрации ВП у здоровых добровольцев.

Здоровым добровольцам предъявлялась последовательность из 1600 тонов частотой 800 Гц и длительностью 300, 400, 500 и 600 мс. Межстимульный интервал варьировал от 270 до 330 мс.

Анализ данных. ЭЭГ/ВП обрабатывали в программе «Brainstorm» (MATLAB, USA). В анализ принимали участки записи без артефактов, которые впоследствии подвергались фильтрации в диапазоне 2–500 Гц, использовали режекторный фильтр 50 Гц.

У здоровых добровольцев выделяли два типа скальповых ВП (скВП). Первый тип относительно начала стимула

– скВП_с (S – от английского «start» – «начало») (рис. 1, А, Б). Второй тип относительно окончания стимула – скВП_е (E – от английского «end» – «конец») (рис 1, А, Б).

В обоих типах скВП было по 1600 усреднений для каждого испытуемого. В выделенном ВП предстимульный интервал составлял 100 мс, послестимульный – 800 мс. Максимальная выраженность пиков ВП была отмечена в отведениях Fz и FCz. ВП с отведения Fz используется в данной работе для иллюстраций. Также для иллюстрации появления пиков после звука каждой длительности приведены скВП_с, усреднённые по тону каждой длительности по всем добровольцам (grand mean).

У здоровых добровольцев на скВП регистрировались две группы пиков: P1_с-N1_с-P2_с – выделялась на скВП_с (после начала стимула), и P1_е-N1_е-P2_е – выделялась на скВП_е (после окончания стимула). Выполняли сравнение латентностей и амплитуд одноимённых пиков между двумя группами.

Для оценки идентичности компонентов скВП_с и скВП_е проводили сравнение латентностей одноимённых пиков скВП_с и скВП_е по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Затем рассчитывалась разница амплитуд между пиками P1_с и N1_с, N1_с и P2_с, P1_е и N1_е, N1_е и P2_е, и так же сравнивались значения амплитуд между скВП_с и скВП_е по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Сравнение амплитуд проводилось для сопоставления полученных в работе данных с данными литературы [11].

Поскольку у пациентов все стимулы имели одинаковую длительность, то не было необходимости выделять отдельно два типа глубинных ВП (глВП): глВП_с и глВП_е. Все глВП у пациентов усреднялись относительно начала стимула. На полученных у пациентов глВП после окончания стимула выделялся пик E. Затем проводилось сравнение латентностей глубинного пика E, зарегистрированного у пациентов, и скальповых пиков P1_е, N1_е, P2_е, выделяющихся у здоровых добровольцев, по непараметрическому критерию Манна-Уитни для оценки идентичности этих компонентов.

Для контроля полученных глВП и скВП вычислялись псевдоВП. Для этого на записи биопотенциала

Таблица 1

Характеристика пациентов, принявших участие в исследовании

| Пациент | Пол | Возраст | Расположение опухоли | Хирургический доступ |
|---------|-----|---------|---|--|
| 1 | Ж | 65 | Левый зрительный бугор | Передний транскортикальный-трансвентрикулярный |
| 2 | Ж | 41 | Продолговатый мозг | Срединный субокципитальный |
| 3 | М | 39 | Пинеальная область и продолговатый мозг | Срединный субокципитальный |
| 4 | М | 30 | Третий желудочек | Передний Транскортикальный-трансвентрикулярный |
| 5 | М | 42 | Четвёртый желудочек | Срединный субокципитальный |
| 6 | М | 52 | Четвёртый желудочек | Срединный субокципитальный |

лов случайным образом расставлялось соответственно 25 и 1600 меток, относительно которых проводили усреднение псевдоВП.

Статистический анализ полученных значений проводили в пакете STATISTICA 10.

Результаты исследования

Компоненты глВП у пациентов. На глВП вслед за началом и окончанием звучания стимула у всех пациентов на обоих регистрирующих электродах-контактах регистрировались две группы коротколатентных пиков. Группа, следующая за началом тона, включала пики V_s , VI_s , $S1_s$, $S2_s$, $S3_s$ («start») (рис. 2, А). Группа, следующая за окончанием тона, включала пики V_e , VI_e , $S1_e$, $S2_e$, $S3_e$ («end») (рис. 2, Б).

На глВП вслед за окончанием стимула у всех пациентов на обоих регистрирующих электродах-контактах также выделялся длиннолатентный высокоамплитуд-

ный негативный пик Е. Вслед за началом стимула на глВП ни у одного пациента длиннолатентных пиков выявлено не было. У пациентов при записи со скальповых электродов не было выделено ни одного пика. На глубинных псевдоВП ни одного из пиков также не было обнаружено (рис. 2, А, Б). Более подробно результаты анализа глВП у пациентов уже описаны ранее [14].

Компоненты скВП у здоровых добровольцев. На скВП, зарегистрированные со скальпа, у здоровых испытуемых выделялось две группы пиков:

– первая группа, следующая за началом звучания тона (на скВП_с), включал пики $P1_s$, $N1_s$ и $P2_s$ (рис. 3, А–Г, рис. 1, А);

– вторая группа, следующая за окончанием звучания тона (на скВП_е), включала пики $P1_e$, $N1_e$ и $P2_e$ (рис. 3, А–Г, рис. 1).

Латентности пиков $P1_s$, $N1_s$ и $P2_s$, рассчитанные от начала звучания стимула, статистически достоверно не отличались ($p > 0,05$) от латентностей пиков $P1_e$,

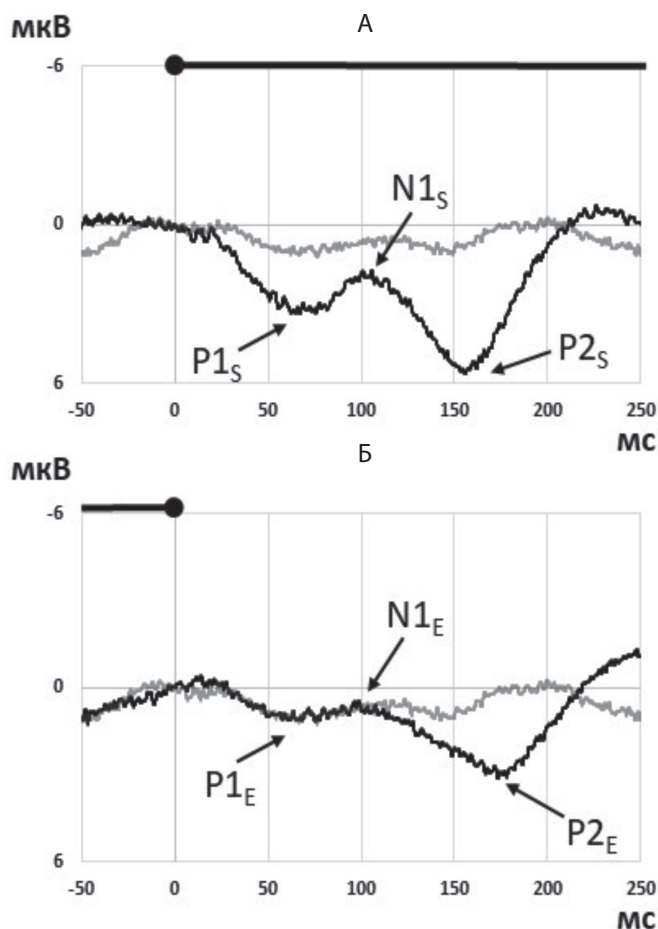


Рис. 1. Индивидуальные (для добровольца 2) скВП в ответ на тоны частотой 800 Гц и разной длительности, от отведения Fz. А – усредненные от начала звучания тонов всех длительностей. Б – усредненные от окончания звучания тонов всех длительностей. Черный отрезок над графиками обозначает звучание тона. Черная кривая – скВП, серая кривая – псевдоВП (объяснения см. в тексте).

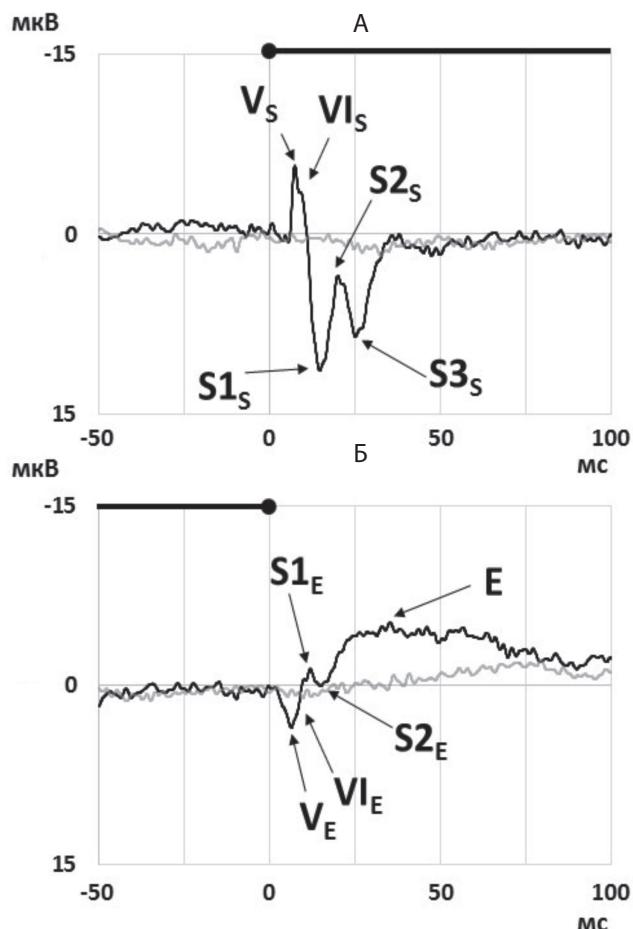


Рис. 2. Индивидуальные (для пациента 3) глВП, зарегистрированные в ответ на простой тон. Данные пики выделялись в ответ на все предъявляемые тоны. Более детально глВП у пациентов описаны ранее [14]. А – усреднение относительно начала звучания тона. Б – усреднение относительно окончания звучания тона. Черный отрезок над графиками обозначает звучание тона. Черная кривая – глВП, серая кривая – псевдоВП.

$N1_E$ и $P2_E$, рассчитанных от окончания звучания стимула, соответственно (табл. 2). Разница амплитуд между пиками $P1_S-N1_S$ статистически значимо отличалась от разницы амплитуд между пиками $P1_E-N1_E$ (табл. 2). Разница амплитуд между пиками $N1_S-P2_S$ статистически значимо отличалась (от разницы амплитуд между пиками $N1_E-P2_E$) (табл. 2). На псевдоВП ни одного из пиков обнаружено не было (рис. 1, А–Б).

Сравнение компонентов глВП и скВП, зарегистрированных у пациентов и у здоровых добровольцев, соответственно. Латентности пика Е у пациентов статистически значимо отличались от латентностей любого из пиков $P1_S$, $N1_S$, $P2_S$, $P1_E$, $N1_E$ или $P2_E$, выявленных у здоровых добровольцев (табл. 3). Форма пика Е также отличается от формы любого из пиков $P1_S$, $N1_S$, $P2_S$, $P1_E$, $N1_E$ или $P2_E$ (рис. 1, А–Б, рис. 2, А–Б, рис. 3 А–Г).

Обсуждение

В данной работе рассматриваются глВП и скВП, зарегистрированные от среднего мозга пациентов и со скальпа здоровых добровольцев. На скВП при изменении акустической среды, т.е. в ответ на начало и на окончание звучания простых тонов вне зависимости от длительности тона, регистрировались схожие между собой комплексы пиков $P1_S-N1_S-P2_S$ и $P1_E-N1_E-P2_E$ (рис. 3, А–Г, рис. 1, А–Б). Латентности пиков $P1_S$, $N1_S$ и $P2_S$ (на скВП_S) и пиков $P1_E$, $N1_E$ и $P2_E$ (на скВП_E) соответственно не имели между собой статистически достоверных различий (табл. 2, рис. 1, А–Б). Это предполагает сходный механизм генерации обоих комплексов, ассоциированных с анализом изменений акустической среды, что подтверждается данными литературы, согласно которым комплекс P1-N1-P2 появляется через 50–200 мс после любого изменения акустической среды, в том числе после начала и окончания звучания стимула, и генерируется в верхней височной извилине [1, 10, 11]. Также в литературе отмечается, что амплитуда пиков комплекса P1-N1-P2 в ответ на окончание звучания стимула меньше, чем в ответ на начало звучания стимула [11], что совпадает с полученными в данной работе результатами. У пациентов при записи со скальповых электродов данные пики выделены не были. Это согласуется с тем фактом, что при внутривенной инфузии пропофола происходит уплощение комплекса P1-N1-P2 слуховых ВП [17].

На глВП пациентов вслед за началом и за окончанием стимула появлялась группа коротколатентных пиков, отражающая проведение нервного импульса по слуховому пути (рис. 2, А–Б). Вслед за окончанием звучания тона также появлялся длиннотентный высокоамплитудный негативный пик Е (рис. 2, А–Б). Длиннотентных пиков, следующих за началом звучания тона, на глВП выявлено не было. На скальповых электродах у пациентов ни после начала, ни после окончания стимула длиннотентные пики не выделялись.

Основываясь на регистрации из водопровода мозга, морфологии пика и времени его появления, в нашей предыдущей работе была выдвинута гипотеза о том, что пик Е генерируется в среднем мозге и, соответственно, отражает активность нейронов среднего мозга человека, связанную с первичной

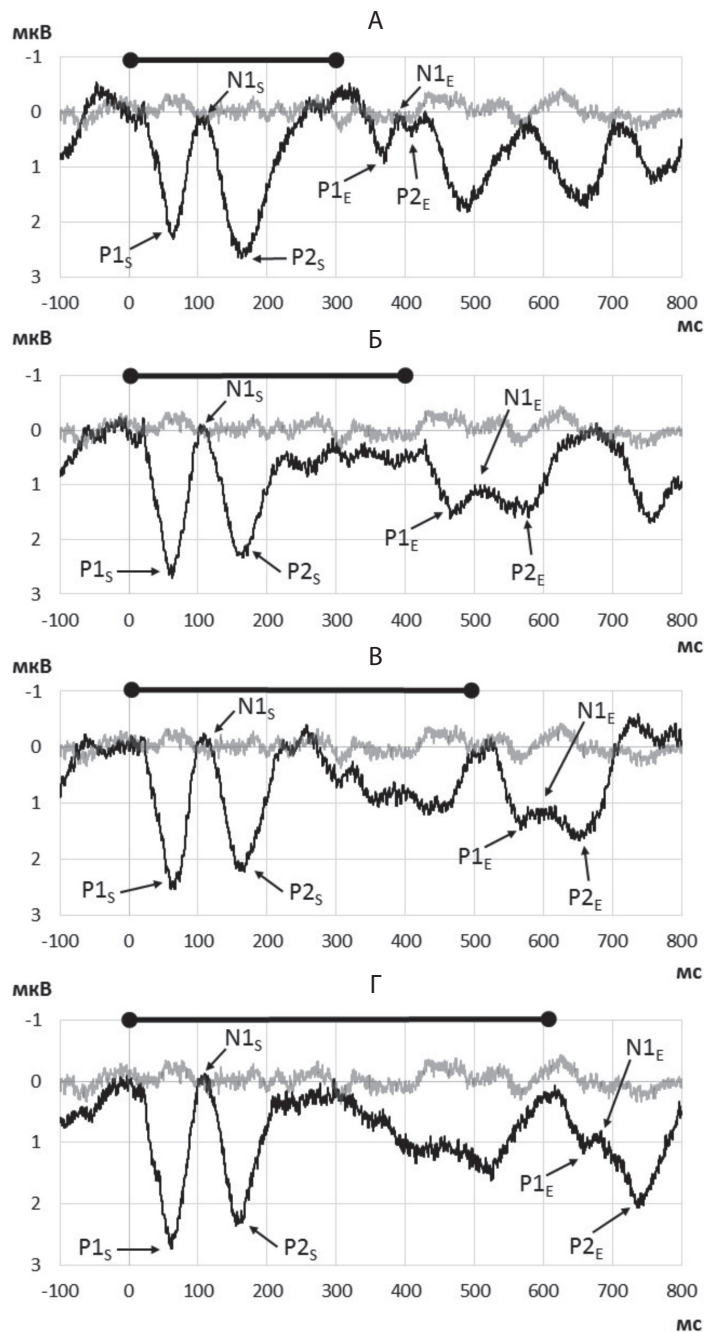


Рис. 3. Усреднённые по всем добровольцам (grand mean) скВП в ответ на тоны частотой 800 Гц и разной длительности, от введения Fz. А – тон длительностью 300 мс. Б – тон длительностью 100 мс. В – тон длительностью 200 мс. Г – тон длительностью 500 мс. Черный отрезок над графиками обозначает звучание тона. Черная кривая – скВП, серая кривая – псевдоВП.

дискретизацией звукового потока и выделения в нем периодов звучания и тишины [14].

Вслед за изменением акустической среды происходят изменения в проведении нервных импульсов, отражающиеся в генерации средним мозгом комплекса коротколатентных пиков V, VI, S1, S2, S3 и корой комплекса длиннолатентных пиков P1-N1-P2. Один из видов изменений акустической среды – окончание звучания стимула – имеет важное смысловое значение, заключающееся в делении звукового потока на смысловые единицы. Следовательно, можно предположить, что средний мозг осуществляет первые этапы кодирования акустической информации, то есть разделяет её на отдельные смысловые фрагменты, каждый из которых анализируется корой как единая структура. Полученные данные позволяют предположить, что средний мозг входит в функциональную нейронную сеть, которая обеспечивает восприятие сложных акустических стимулов, в том числе речи. Нарушения слухового восприятия речи, выявляемые при сохранности коры [18], могут быть вызваны нарушением процесса дискретизации звукового потока средним мозгом, выражающимся в отсутствии пика E.

Латентности пиков E, полученные в наших предыдущих исследованиях, были короче латентностей любого из пиков P1_E, N1_E и P2_E (табл. 2), а форма пика E отличается от формы любого из пиков P1_E, N1_E и P2_E. Сравнения по амплитуде пиков E, P1_E, N1_E и P2_E проводить некорректно из-за различного (глубинного для пика E и скальпового для пиков P1_E, N1_E и P2_E) расположения регистрирующих электродов.

Во время записи глубинных потенциалов пациент находился в состоянии глубокой анестезии. Во время оперативного вмешательства проводилась внутривенная инфузия пропофола и фентанила, и глубина анестезии отслеживалась по наличию паттерна «вспышка и подавление» на ЭЭГ [14]. Паттерн «вспышка и подавление», а также доминирование альфа-колебаний в лобных отведениях во время «вспышек» активности указывают на ингибирование под действием пропофола таламокортикальных связей ретикулярным ядром таламуса, что говорит о разобщении таламуса и коры [19]. По данным литературы, латентности пиков P1, N1, P2 при седации пропофолом увеличиваются [17]. Однако латентности пика E меньше, чем латентности любого из пиков P1_E, N1_E и P2_E. Следо-

Таблица 2

Амплитудно-временные параметры пиков скВП здоровых добровольцев и результаты их сравнения

| параметр | пики | Q1 | Me | Q3 | p (по критерию Манна-Уитни) при сравнении скВП _S и скВП _E |
|-----------------|----------------------------------|------|------|------|---|
| латентность, мс | P1 _S | 56 | 64 | 71 | 0,9738 |
| | P1 _E | 51 | 63 | 85 | |
| | N1 _S | 97 | 103 | 113 | 0,1574 |
| | N1 _E | 87 | 97 | 106 | |
| | P2 _S | 158 | 164 | 166 | 0,3241 |
| | P2 _E | 141 | 157 | 169 | |
| амплитуда, мкВ | P1 _S -N1 _S | 2,28 | 3,45 | 5,61 | 0,0004 * |
| | P1 _E -N1 _E | 0,88 | 1,31 | 1,75 | |
| | N1 _S -P2 _S | 1,92 | 3,89 | 4,65 | 0,0058 * |
| | N1 _E -P2 _E | 0,80 | 1,58 | 2,53 | |

Примечания: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

Таблица 3

Амплитудно-временные параметры пиков скВП здоровых добровольцев и результаты их сопоставления с пиком E, зарегистрированным на глВП

| параметр | пики | Q1 | Me | Q3 | p (по критерию Манна-Уитни) при сравнении скВП _S и скВП _E |
|-----------------|-----------------|-----|-----|-----|---|
| латентность, мс | E | 26 | 29 | 34 | — |
| | P1 _S | 56 | 64 | 71 | 0,0012 * |
| | P1 _E | 51 | 63 | 85 | |
| | N1 _S | 97 | 103 | 113 | 0,0003 * |
| | N1 _E | 87 | 97 | 106 | |
| | P2 _S | 158 | 164 | 166 | 0,0003 * |
| | P2 _E | 141 | 157 | 169 | |

Примечания: * – статистически значимые различия ($p < 0,05$)

вательно, аналогов глубинного пика Е на скальповых ВП в ответ на окончание звучания стимула выявлено не было.

Данное исследование имеет ряд ограничений. Комплексы пиков $P1_s-N1_s-P2_s$ и $P1_E-N1_E-P2_E$ были выявлены у 11 из 17 здоровых добровольцев. У 6 добровольцев не было четкой визуализации пиков по причине наличия мышечных артефактов в записи. Различное расположение заземляющего электрода и разное сопротивление на этом электроде у пациентов и у здоровых испытуемых могло привести к разному качеству записи у этих двух групп. Однако разница в сопротивлении на заземляющем электроде оказывает влияние преимущественно на регистрацию высокочастотных колебаний, которые не анализируются в данной работе.

Кроме того, количество предъявляемых тонов и их длительность для глВП пациентов и для скВП добровольцев были различными. СкВП регистрировались по методике FFR, которая подразумевает большое количество усреднений [16]. Количество предъявляемых пациентам стимулов диктовалось клиническими ограничениями. Длительность тонов, предъявляемых здоровым добровольцам, была значительно больше длительности тонов, предъявляемых пациентам, так как комплекс корковых пиков $P1_s-N1_s-P2_s$, появляющийся после начала стимула, имеет длительность не менее 300 мс. Таким образом, при предъявлении тонов длительностью 100 мс добровольцам было бы невозможно выявить и отделить друг от друга комплексы пиков $P1_s-N1_s-P2_s$ и $P1_E-N1_E-P2_E$.

Можно предположить, что ВП, регистрируемые с поверхности скальпа в ответ на изменение окружающей среды, отражают корректную работу нейронов среднего мозга. Однако необходимо учитывать, что исследования на среднем мозге проведены у пациентов во время нейрохирургического вмешательства и медикаментозного подавления активности коры, тогда как исследования активности коры у здоровых испытуемых выполнены при невозможности регистрации активности непосредственно от среднего мозга.

Вместе с тем анализ скальповых ВП, регистрируемых в ответ на изменение акустической среды, может быть использован в качестве дополнительного метода для уточнения уровня нарушений слухового восприятия, выявляемых при сохранности проведения и отсутствии структурных нарушений коры полушарий.

Заключение

Таким образом, можно полагать, что в среднем мозге происходит выделение изменений в слуховой среде и дискретизация входящего звукового потока. Выявляемые на глубинных ВП комплексы коротколатентных пиков отражают реакцию среднего мозга на начало и окончание звука, а пик Е отражает разделение структурами среднего мозга звукового потока на отдельные смысловые единицы. Выявляемые со скальпа комплексы пиков $P1-N1-P2$ в ответ на начало и окончание звучания сти-

мула могут служить косвенным подтверждением корректной оценки изменений акустической среды средним мозгом и могут быть рекомендованы в качестве дополнительного метода исследований слухового восприятия, позволяющего с высокой степенью надежности определять функциональную сохранность структур среднего мозга.

Авторский вклад

Канцерова А.О. — разработка методики, сбор данных, анализ данных, написание текста статьи. Окнина Л.Б. — управление проектом, разработка методики, сбор данных, анализ данных, редактирование текста статьи. Пицхелаури Д.И. — управление проектом, разработка методики, сбор данных, анализ данных, редактирование текста статьи. Подлепич В.В. — разработка методики, сбор данных, анализ данных, редактирование текста статьи. Быканов А.Е. — консультирование, редактирование текста статьи.

Список литературы

1. Kim J.R. Acoustic Change Complex: Clinical Implications. *J. Audiol. Otol.*; 19(3): 120–124. DOI: 10.7874/jao.2015.19.3.120
2. Буклина С.Б. *Нарушения высших психических функций при поражении глубинных и стволовых структур мозга*. Москва: МЕДпресс-информ, 2017. 312 с.
3. Pham N.S. The management of pediatric hearing loss caused by auditory neuropathy spectrum disorder. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017; 25(5): 396–399. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000390
4. Pickles J.O. Auditory pathways: anatomy and physiology. *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 129: 3–25. DOI: 10.1016/B978-0-444-62630-1.00001-9
5. Hoth S., Dziemba O.C. The Role of Auditory Evoked Potentials in the Context of Cochlear Implant Provision. *Otol. Neurotol.* 2017; 38(10): e522–e530. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001480
6. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. Таганрог: Издательство ТРТУ, 1997. 252 с.
7. Pérez-Abalo M.C., Valdés-Sosa M.J., Bobes M.A., Galán L., Biscay R. Different functional properties of on and off components in auditory brainstem responses to tone bursts. *Audiology.* 1988; 27(5): 249–259. DOI: 10.3109/00206098809081596
8. Picton T.W., Hillyard S.A., Krausz H.I., Galambos R. Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1974; 36(2): 179–190. DOI: 10.1016/0013-4694(74)90155-2
9. Swann N.C., de Hemptinne C., Miocinovic S., Qasim S., Ostrem J.L., Galifianakis N.B., Luciano M.S., Wang S.S., Ziman N., Taylor R., Starr P.A. Chronic multisite brain recordings from a totally implantable bidirectional neural interface: experience in 5 patients with Parkinson's disease. *J. Neurosurg.* 2018; 128(2): 605–616. DOI: 10.3171/2016.11.JNS161162
10. Nakagawa K., Otsuru N., Inui K., Kakigi R. Change-related auditory P50: a MEG study. *Neuroimage.* 2014;86: 131–137. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.082
11. Hillyard S.A., Picton T.W. On and off components in the auditory evoked potential. *Percept. Psychophys.* 1978; 24(5): 391–398. DOI: 10.3758/bf03199736
12. Martin B.A., Boothroyd A. Cortical, auditory, event-related potentials in response to periodic and aperiodic stimuli with the same spectral envelope. *Ea. Hear.* 1999; 20(1): 33–44. DOI: 10.1097/00003446-199902000-00004
13. Whiting K.A., Martin B.A., Stapells D.R. The effects of broadband noise masking on cortical event-related potentials to speech sounds /ba/ and /da/. *Ear Hear.* 1998; 19(3): 218–231. DOI: 10.1097/00003446-199806000-00005
14. Канцерова А.О., Окнина Л.Б., Пицхелаури Д.И., Подлепич В.В., Машеров Е.Л., Вологодина Я.О., Зибер И.А. Вызванные потенциалы среднего мозга человека, появляющиеся после окончания звучания простого тона. *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова.* 2022; 5(72): 707–716. DOI:10.31857/S0044467722050082

15. Krizman J., Kraus N. Analyzing the FFR: A tutorial for decoding the richness of auditory function. *Hear Res.* 2019; 382: 107779. DOI: 10.1016/j.heares.2019.107779
16. Akhoun I., Moulin A., Jeanvoine A., Ménard M., Buret F., Vollaire C., Scorretti R., Veuillet E., Berger-Vachon C., Collet L., Thai-Van H. Speech auditory brainstem response (speech ABR) characteristics depending on recording conditions, and hearing status: an experimental parametric study. *J. Neurosci. Methods.* 2008; 175(2): 196–205. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2008.07.026
17. van Hooff J.C., de Beer N.A., Brunia C.H., Cluitmans P.J., Korsten H.H. Event-related potential measures of information processing during general anesthesia. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1997; 103(2): 268–281. DOI: 10.1016/s0013-4694(97)00012-6
18. El Hatal de Souza A., Pinto J.D., Mezommo C.L., Vieira Biaggio E.P. Mismatch Negativity in children with Phonological Disorders. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2020; 139: 110445. DOI: 10.1016/j.ijporl.2020.110445
19. Purdon P.L., Sampson A., Pavone K.J., Brown E.N. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology.* 2015; 123(4): 937–960. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000841
9. Swann N.C., de Hemptinne C., Miocinovic S., Qasim S., Ostrem J.L., Galifianakis N.B., Luciano M.S., Wang S.S., Ziman N., Taylor R., Starr P.A. Chronic multisite brain recordings from a totally implantable bidirectional neural interface: experience in 5 patients with Parkinson's disease. *J. Neurosurg.* 2018; 128(2): 605–616. DOI: 10.3171/2016.11.JNS161162
10. Nakagawa K., Otsuru N., Inui K., Kakigi R. Change-related auditory P50: a MEG study. *Neuroimage.* 2014; 86: 131–137. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.07.082
11. Hillyard S.A., Picton T.W. On and off components in the auditory evoked potential. *Percept. Psychophys.* 1978; 24(5): 391–398. DOI: 10.3758/bf03199736
12. Martin B.A., Boothroyd A. Cortical, auditory, event-related potentials in response to periodic and aperiodic stimuli with the same spectral envelope. *Ea. Hear.* 1999; 20(1): 33–44. DOI: 10.1097/00003446-199902000-00004
13. Whiting K.A., Martin B.A., Stapells D.R. The effects of broadband noise masking on cortical event-related potentials to speech sounds /ba/ and /da/. *Ear Hear.* 1998; 19(3): 218–231. DOI: 10.1097/00003446-199806000-00005
14. Kantserova A.O., Oknina L.B., Pitskhelauri D.I., Podlepich V.V., Masherov E.L., Vologdina Y.O., Sieber I.A. [Electrophysiological response of human midbrain to the end of sound]. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity].* 2022; 5(72): 707–716. DOI:10.31857/S0044467722050082 (in Russian)

References

1. Kim J.R. Acoustic Change Complex: Clinical Implications. *J. Audiol. Otol.*; 19(3): 120–124. DOI: 10.7874/jao.2015.19.3.120
2. Buklina S.B. [Disorders of higher mental functions in the lesion of deep and stem structures of the brain]. Moscow: MED-press inform, 2017. 312 p. (in Russian)
3. Pham N.S. The management of pediatric hearing loss caused by auditory neuropathy spectrum disorder. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2017; 25(5): 396–399. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000390
4. Pickles J.O. Auditory pathways: anatomy and physiology. *Handb. Clin. Neurol.* 2015; 129: 3–25. DOI: 10.1016/B978-0-444-62630-1.00001-9
5. Hoth S., Dziemba O.C. The Role of Auditory Evoked Potentials in the Context of Cochlear Implant Provision. *Otol. Neurotol.* 2017; 38(10): e522–e530. DOI: 10.1097/MAO.0000000000001480
6. Gnezditskiy V.V. [Evoked potentials of the brain in clinical practice]. Taganrog: TRTU Publishing, 1997. 252 p. (in Russian)
7. Pérez-Abalo M.C., Valdés-Sosa M.J., Bobes M.A., Galán L., Biscay R. Different functional properties of on and off components in auditory brainstem responses to tone bursts. *Audiology.* 1988; 27(5): 249–259. DOI: 10.3109/00206098809081596
8. Picton T.W., Hillyard S.A., Krausz H.I., Galambos R. Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1974; 36(2): 179–190. DOI: 10.1016/0013-4694(74)90155-2
15. Krizman J., Kraus N. Analyzing the FFR: A tutorial for decoding the richness of auditory function. *Hear Res.* 2019; 382: 107779. DOI: 10.1016/j.heares.2019.107779
16. Akhoun I., Moulin A., Jeanvoine A., Ménard M., Buret F., Vollaire C., Scorretti R., Veuillet E., Berger-Vachon C., Collet L., Thai-Van H. Speech auditory brainstem response (speech ABR) characteristics depending on recording conditions, and hearing status: an experimental parametric study. *J. Neurosci. Methods.* 2008; 175(2): 196–205. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2008.07.026
17. van Hooff J.C., de Beer N.A., Brunia C.H., Cluitmans P.J., Korsten H.H. Event-related potential measures of information processing during general anesthesia. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1997; 103(2): 268–281. DOI: 10.1016/s0013-4694(97)00012-6
18. El Hatal de Souza A., Pinto J.D., Mezommo C.L., Vieira Biaggio E.P. Mismatch Negativity in children with Phonological Disorders. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2020; 139: 110445. DOI: 10.1016/j.ijporl.2020.110445
19. Purdon P.L., Sampson A., Pavone K.J., Brown E.N. Clinical Electroencephalography for Anesthesiologists: Part I: Background and Basic Signatures. *Anesthesiology.* 2015; 123(4): 937–960. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000841

Сведения об авторах:

Канцерова Анна Олеговна — аспирант лаборатории общей и клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; <https://orcid.org/0000-0002-5513-8627>

Окнина Любовь Борисовна — доктор биологических наук, заведующая лабораторией общей и клинической нейрофизиологии Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН; <https://orcid.org/0000-0002-7398-1183>

Пицхелаури Давид Ильич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий нейрохирургическим отделением (глиальные опухоли) Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-0374-7970>

Подлепич Виталий Вячеславович — врач-анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-3424-3815>

Быканов Андрей Егорович — кандидат медицинских наук, научный сотрудник, врач-нейрохирург нейрохирургического отделения (глиальные опухоли) Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0002-0588-4779>