

На правах рукописи

Полякова Галина Юрьевна

НЕЗАВИСИМЫЕ КОМПОНЕНТЫ КОГНИТИВНЫХ ВЫЗВАННЫХ
ПОТЕНЦИАЛОВ ПРИ ДЕПРЕССИВНОМ РАССТРОЙСТВЕ

03.03.01 - физиология
14.01.06 - психиатрия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург - 2016

Работа выполнена в Северо-Западном государственном медицинском университете имени И.И. Мечникова и в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте Мозга Человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук.

Научные руководители:

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

кандидат медицинских наук,
Заслуженный врач РФ, доцент
Поляков Юрий Израилевич

Официальные оппоненты:

Клименко Виктор Матвеевич, доктор медицинских наук, профессор, НИИ экспериментальной медицины СЗО РАМН, руководитель физиологического отдела им. И.П. Павлова

Егоров Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, заведующий лабораторией нейрофизиологии и патологии поведения

Ведущая организация

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет

Защита состоится «__» _____ 2016 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.020.01 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН по адресу: 199034, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Института физиологии им.И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург, наб. Макарова, д.6) и на сайте <http://www.infran.ru/>

Автореферат разослан «__» _____ 2016

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор биологических наук

Ордян Н.Э.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Депрессивные расстройства являются одним из наиболее часто встречающихся видов психической патологии. Распространенность депрессий различной этиологии в последнее десятилетие колеблется от 6 до 30% в зависимости от используемых критериев, уровня социального благополучия, доходов населения. Согласно последним данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) именно эта группа расстройств выйдет на первое место среди причин снижения трудоспособности и смертности населения. История изучения депрессивных расстройств началась еще до нашей эры. Однако, несмотря на пристальное и длительное изучение, до сих пор не существует объективных физиологических критериев диагностики этой патологии, не найдено биологических маркеров заболевания, с чем, в большой степени, и связаны разногласия, касающиеся распространённости депрессивных расстройств. За последние два десятилетия произошло значительное совершенствование технических возможностей нейрофизиологических исследований психической деятельности, что позволило на существенно более высоком уровне производить регистрацию, обработку и анализ получаемых электрофизиологических данных. Однако, несмотря на растущий интерес исследователей к нейрофизиологическому анализу депрессивных расстройств, однозначных и корректных результатов обнаружить пока не удалось. Верификация депрессивного расстройства осуществляется на основании клинических критериев Международной классификации болезней – 10 (МКБ – 10).

Большая часть проведенных исследований свидетельствует о латерализации эмоциональных реакций и, соответственно, спектральной асимметрии в лобных отделах коры у пациентов с депрессивными расстройствами. Однако, в последних исследованиях было показано, что подобное отличие не может быть диагностическим критерием расстройства, так как встречается лишь у некоторых пациентов с превалированием меланхолической симптоматики и не встречается у пациентов с другими типами депрессий. В недавних работах было также показано, что асимметрия выявляется и при анализе когнитивных вызванных потенциалов (Кропотов, 2010). Именно на этих показателях в настоящее время сфокусировано внимание исследователей.

В настоящее время известно, что при депрессии в разной степени задействованы системы управления и эмоционального реагирования. Для изучения этих систем в современной нейрофизиологии используются тесты oddball и Go/NoGo парадигмы, позволяющие провести анализ мониторинга, вовлечения, подавления действия, реакции на новый стимул.

Анализ когнитивных вызванных потенциалов (ВП) не дает ответа на вопрос об источниках генерации электрической активности. Применение нового в нейрофизиологии метода анализа ВП – метода независимых компонент – позволило выделить несколько

составляющих в каждом из регистрируемых вызванных потенциалов. Каждая составляющая имеет «свою» локализацию, временную динамику и функциональный смысл (Kropotov et al., 2011). Выявление отличий на уровне независимых компонент вызванных потенциалов у пациентов с депрессивными расстройствами может лечь в основу разработки объективных диагностических критериев, что и определяет высокую актуальность исследования.

Цель исследования:

Определение особенностей когнитивных вызванных потенциалов и их независимых компонент при обработке сенсорных стимулов, селекции действий в тесте Go/NoGo у пациентов с депрессивным расстройством в сравнении с группой здоровых испытуемых, а также между группами разных типов депрессивных расстройств.

Основные задачи исследования:

1. Изучить характерные независимые компоненты когнитивных вызванных потенциалов при депрессивных расстройствах по сравнению с группой здоровых испытуемых;
2. Изучить особенности независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов при психопатологически разных видах депрессивных синдромов (меланхолическом, тревожном, деперсонализационном).
3. Изучить особенности независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов в группах пациентов в зависимости от этиологической природы депрессивного расстройства (преимущественно эндогенная, преимущественно реактивная).

Предмет исследования – сравнительный анализ психопатологических и поведенческих феноменов при депрессивных расстройствах с особенностями усредненных по группе когнитивных вызванных потенциалов и их независимых компонент при выполнении теста в парадигме Go/NoGo.

Объект исследования – пациенты с депрессивным расстройством в рамках рекуррентного депрессивного расстройства (F33), биполярного аффективного расстройства (F31), нарушений приспособительных реакций (F43.2) и здоровые испытуемые.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. У больных с депрессивной симптоматикой могут быть выделены характерные независимые компоненты когнитивных вызванных потенциалов, то есть новые нейрофизиологические корреляты депрессивного расстройства.
2. Двум наиболее часто встречающимся депрессивным синдромам (депрессивно-меланхолическому и тревожно-депрессивному) соответствуют различные независимые компоненты когнитивных вызванных потенциалов, что свидетельствует в пользу гипотезы о различных механизмах, лежащих в основе этих состояний.

3. Депрессивно-деперсонализационному состоянию соответствуют свои независимые компоненты когнитивных вызванных потенциалов, которые отличаются как от соответствующих «компонент» у здоровых испытуемых, так и у больных с другими видами депрессивных синдромов (с меланхолической или тревожной симптоматикой). Эти компоненты являются нейрофизиологическими коррелятами депрессивно-деперсонализационных состояний.
4. Определенные сочетания независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов достоверно коррелируют с одним из этиологических факторов депрессивного расстройства, реактивным или эндогенным, т.е. могут использоваться для объективизации природы депрессивного состояния.

Научная новизна результатов. Впервые с помощью метода эффективного решения задачи «слепого» разделения смешанного сигнала проведен анализ независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов, определены электрофизиологические корреляты (объективные критерии) депрессивных расстройств различного генеза, впервые выделены электрофизиологические маркеры, характерные для различных клинических вариантов депрессивных синдромов, впервые показана диагностическая ценность метода независимых компонент в анализе вызванных потенциалов при верификации депрессивных расстройств и оценке их динамики.

Научно-практическая ценность работы. Практическая значимость обусловлена возможностью объективизации диагностики депрессивных расстройств, а также объективизации дифференциальной диагностики отдельных психопатологически разных депрессивных синдромов, а также депрессивных синдромов разной этиологии. Полученные результаты могут быть использованы в клинической работе врачей-психиатров, неврологов, врачей общего профиля для формирования скринингового метода выявления депрессий, а также как дополнительный метод верификации в случае клинически неоднозначной картины расстройства.

Личный вклад автора. Автором осуществлен анализ литературных данных по теме исследования, составлен протокол исследования, проведена верификация диагноза отобранных пациентов по международной классификации болезней (МКБ – 10), выявлен ведущий психопатологический синдром с использованием психометрических шкал, выполнена регистрация электроэнцефалографических данных (спектральных характеристик, когнитивных вызванных потенциалов). Все представленные в диссертации результаты получены, обработаны и проанализированы автором самостоятельно.

Апробация диссертационной работы состоялась 01.04.2016 на заседании кафедры психиатрии и наркологии Федерального Государственного Бюджетного Образовательного

Учреждения Высшего Образования «Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные результаты диссертационной работы были представлены на следующих конференциях:

1. Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической медицины (Россия, Санкт-Петербург, 2012),
2. 4th international Medical Congress for Students and Young Doctors. Chisinau, Republic of Moldova (Молдавия, Кишинёв, 2012),
3. Всероссийская Байкальская научно-практическая конференция молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (79-ая итоговая научно-практическая конференция НОМУС им. И. И. Мечникова ИГМУ) (Россия, Иркутск, 2012),
4. XXII съезд физиологического общества имени И.И. Павлова (Россия, г. Волгоград, 2013),
5. Российская научная конференция с международным участием "Психиатрия: дороги к мастерству" (Россия, Ростов-на-Дону, 2013),
6. Всероссийская школа молодых психиатров (Россия, Сузdalь, 2013),
7. Международная конференция "Противодействие влияниям свободных радикалов, повреждающих сердечно-сосудистую и другие физиологические системы организма" (Россия, Санкт-Петербург, 2013)

Работа поддержана: индивидуальным грантом Фонда поддержки малых инновационных предприятий «УМНИК», грантом РГНФ №14-06-00973а, грантом комитета по науке при правительстве СПБ «Субсидии молодым ученым, молодым кандидатам наук вузов, отраслевых и академических институтов, расположенных на территории Санкт-Петербурга в 2013 году».

Структура и объем диссертации:

Диссертация изложена на 127 страницах и состоит из 4 основных глав, введения, заключения, выводов, списка сокращений, списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 22 рисунками и 3 таблицами. Список цитированной литературы включает 199 источников.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Испытуемые. В исследовании приняли участие 102 пациента с депрессивными расстройствами (диагноз выставлялся врачами-психиатрами по месту лечения пациента, в

дальнейшем верифицировался на основании МКБ-10, синдромальных классификаций автором - ассистентом кафедры психиатрии и наркологии, врачом-психиатром) в возрасте от 20 до 59 лет.

В исследовании приняли участие пациенты с депрессивной симптоматикой в рамках депрессивного эпизода при биполярном аффективном расстройстве (F31.3), в рамках депрессивного эпизода при рекуррентном депрессивном расстройстве (F 33.0, F33.1, F33.2), а также пациенты с превалированием депрессивной симптоматики в рамках расстройства приспособительных реакций (F 43.2).

Диагноз депрессивный эпизод выставлялся согласно критериям МКБ-10. В случае наличия в анамнезе пациента эпизодов гипоманиакального или маниакального характера выставлялся диагноз «биполярное аффективное расстройство, депрессивный эпизод». Диагноз «рекуррентное депрессивное расстройство» основывался на текущем депрессивном эпизоде и депрессивных эпизодах в анамнезе пациента.

Также в исследовании участвовали пациенты с депрессивной реакцией, обусловленной расстройством адаптации (F43.2). Диагноз «расстройство адаптации» выставлялся в соответствии с критериями МКБ-10.

Таким образом, в исследовании приняли участие пациенты со следующей нозологической идентификацией: с депрессивным эпизодом в рамках биполярного аффективного расстройства – 33 человека, с депрессивным эпизодом в рамках рекуррентного депрессивного расстройства – 54 человека, с депрессивной реакцией в рамках расстройства адаптации – 15 человек.

Пациенты были разделены по этиологическому критерию на две группы: с эндогенными депрессиями и депрессиями реактивной природы.

Группа с эндогенной этиологией составила 87 человек, группа с реактивной депрессией - 15 человек.

По синдромальному признаку, согласно классификации Нуллера Ю.Л., Михаленко И.Н. (1988) в группе пациентов с эндогенной этиологией расстройства было выделено 3 дополнительные группы пациентов: пациенты с меланхолической депрессией – 25 человек, пациенты с тревожно-депрессивным синдромом – 47 человек, пациенты с депрессивно-деперсонализационной симптоматикой – 15 человек

В исследование не включались пациенты с депрессивными эпизодами в рамках каких-либо других расстройств (например, шизофрении, органического поражения головного мозга, психических расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, в рамках расстройств личности, врожденного или приобретенного слабоумия).

Выраженность депрессивной симптоматики определялась с помощью клинико-психопатологического метода, психометрических шкал. На момент проведения исследования все пациенты принимали психотропные препараты. 63 пациента принимали антидепрессанты

(из группы ингибиторов обратного захвата серотонина - пароксетин, из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина - дулоксетин, из группы ингибиторов обратного захвата серотонина, норадреналина и допамина - венлафаксин), и препарат из группы анксиолитиков (феназепам). 19 человек принимали только антидепрессанты из вышеуказанных групп, 11 человек принимали только, 9 человек принимали, наряду с указанными выше антидепрессантами, антипсихотики (кветиапин, хлорпротиксен), нормотимики (седалит).

Исследование было одобрено на заседании Локального Этического комитета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. Все больные давали информированное согласие на участие в исследовании. Группа сравнения (контрольная группа) – международная нормативная база данных вызванных потенциалов HBI DataBase здоровых испытуемых (310 здоровых испытуемых от 20 до 59 лет.

Клинико-психопатологический метод. Метод включает в себя расспрос (психиатрическое интервьюирование) и наблюдение. В рамках интервьюирования подробно собираются данные анамнеза (как субъективного, так и объективного характера), тщательно выясняются жалобы пациента психического и соматического свойства, оценивается психический статус на момент осмотра. На основе данных анамнеза, жалоб пациента и его психического статуса выявляется психопатологическая структура синдрома, выставляется предположительный диагноз. В нашей работе клинико-психопатологический метод использовался для верификации диагноза согласно МКБ-10, а также для разделения пациентов по этиологическому и психопатологическому критериям (группы указаны выше).

Психометрический метод. Для оценки тяжести депрессии использовалась стандартизированная шкала Монтгомери-Асберг (Montgomery, Asberg, 1979). Шкала учитывает основные симптомы депрессии, содержит 10 пунктов. Выраженность депрессии определялась суммой баллов.

Для оценки выраженности тревоги в структуре психопатологического синдрома использовалась клиническая рейтинговая шкала тревоги Гамильтона (Hamilton, 1960). Шкала состоит из 14 пунктов, 13 пунктов относятся к проявлениям тревоги в повседневной жизни. 14-ый - к проявлению тревоги при осмотре.

Согласно данным обследования по этой шкале у 15 пациентов общая сумма баллов составила менее 17 баллов, что свидетельствует о минимальной выраженности тревоги, у 59 человек отмечалась средняя степень выраженности тревожного компонента – от 18 до 24 баллов, у 28 человек была выявлена тяжелая тревога (свыше 25 баллов).

Для оценки деперсонализационного компонента применялась шкала деперсонализации Ю.Л. Нуллера (Нуллер, 1988). Выраженность деперсонализации определялась суммой баллов, набранных по всем 16 пунктам. Пациенты, набравшие по этой шкале 15 баллов и более, были

отнесены к группе с депрессивно-деперсонализационной симптоматикой (группа составила 15 человек).

Зрительный двустимульный тест Go/NoGo. Для регистрации когнитивных вызванных потенциалов использовался психофизиологический зрительный двустимульный тест в парадигме Go/NoGo на селективное внимание. Тест включал 400 проб в парадигме Go/NoGo. В качестве зрительных стимулов использовались изображения животных, растений, человека. Каждая проба состояла из пары зрительных стимулов: животное-животное (проба Go), животное-растение (проба NoGo), растение-растение (проба Ignore), растение-человек. Эта проба сопровождалась звуковым сигналом громкостью 7дБ (проба Novel).

Пробы подавались в случайном порядке. Перед началом предъявления теста давалась четкая инструкция нажимать на кнопку в случае предъявления пары животное-животное и не нажимать при предъявлении других пар стимулов. Структура пробы: длительность пробы – 3000 мс, престимульный интервал - 300 мс, длительно обоих стимулов – 100 мс, длительность интервала между стимулами в паре – 1000 мс. Интервал между парами стимулов – 1900 мс.

Регистрация электроэнцефалографических данных и ВП. Регистрация электроэнцефалографических данных производилась с помощью 19-канального цифрового электроэнцефалографа «Мицар» (производства ООО «Мицар», С.-Петербург). На поверхности головы, согласно международной системе 10-20 (Jasper, 1958), располагались хлорсеребряные чашечковые электроды. На мочках ушей располагались референтные электроды. Заземляющий электрод располагался в центральной лобной области. Во время регистрации сопротивление электродов не превышало 5 кОм. Частота оцифровки ЭЭГ составляла 250 Гц. Параметры фильтров высокой и низкой частоты составляли соответственно 0,3 Гц и 30 Гц, также использовался режекторный фильтр - 50 Гц. Дополнительно регистрировался сигнал от нажатия кнопки, что позволяло контролировать правильность выполнения и время реакции.

Обработка данных. Все электроэнцефалографические записи перед обработкой переводились в средний взвешенный монтаж. Коррекция артефактов производилась визуально и автоматически. Коррекция артефактов от движения глаз осуществлялась с помощью метода независимых компонент.

Во избежание эффектов, связанных с привыканием, из анализа исключались первые пять проб в начале каждого исследования и после каждого перерыва. Пробы с ошибками пропуска и ложных нажатий исключались из анализа вызванных потенциалов. Отдельно учитывалось количество пропусков и ложных (неправильных) нажатий, проводилось сравнение между группами. Усреднение фрагментов ЭЭГ производилось отдельно для каждого типа проб.

Независимые компоненты вызванных потенциалов рассчитывались автоматически в программе WinEEG с использованием алгоритма INFOMAX. Для выделения восьми компонент

использовались пространственные фильтры, рассчитанные на основании нормативной базы данных. Эти компоненты были выбраны на основании анализа независимых компонент вызванных потенциалов у здоровых испытуемых из базы данных по Go/NoGo тесту как имеющие максимальную амплитуду и выделяемые у большинства индивидуумов. Фильтры рассчитывались на основании матриц топографий, построенных для каждой компоненты, выделенные независимые компоненты усреднялись отдельно для каждой группы испытуемых. При сравнении усредненных вызванных потенциалов, а также независимых компонент, анализировался интервал в 500 мс после начала предъявления второго стимула. Статистический анализ усредненных вызванных потенциалов проводился автоматически с использованием параметрического Т-критерия Стьюдента. Параметрический критерий был использован в связи с доказанным нормальным распределением усредненного вызванного потенциала (Кропотов, 2008). Для определения локализации независимых компонент вызванных потенциалов и получения соответствующих топографий использовалась sLORETA.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Более ранние исследования когнитивных функций с использованием двустимульного теста Go/NoGo позволили выявить модель поведения испытуемых при выполнении теста в парадигме Go/NoGo. Парадигма Go/NoGo подразумевает необходимость реагировать на стимул Go определенным образом, согласно инструкции (например, нажатием клавиши) и воздерживаться от действия после предъявления NoGo стимула, в процессе предъявления стимулов испытуемый формирует определенную модель поведения (Folstein, Van Petten, 2008). Формируемая модель поведения включает 2 части: сенсорную и двигательную.

В нашей работе был использован Go/NoGo тест, в котором предупреждающим первым стимулом было предъявление картинки животного, после чего в качестве второго стимула предъявлялось либо изображение животного, либо растения, что приводило либо к совпадению с моделью и последующему нажатию клавиши, либо к рассогласованию, соответственно, отказу от действия.

В работе впервые для анализа электрофизиологических показателей пациентов с депрессивными расстройствами был использован новый метод анализа вызванных потенциалов – метод независимых компонент, позволивший выявить источники сигнала и локализовать их с помощью программы sLORETA. На основании нормативной базы были выделены 8 основных независимых компонент ВП, по которым сравнивались пациенты с усредненными показателями по группе здоровых испытуемых и отдельными подгруппами пациентов в общей группе больных. Топография независимых компонент определялась с помощью программы sLORETA.

Ранние компоненты усредненных ВП связывают с сенсорным анализом, то есть обработкой физических параметров зрительных и слуховых стимулов, поздние компоненты отражают этапы более сложной когнитивной обработки стимула, а также принятие решений и подготовкой действий, связанных с этими стимулами (Кропотов, 2011).

Метод независимых компонент, используемый для анализа большого количества нейрофизиологических данных здоровых испытуемых при предъявлении двустимульного зрительного теста Go/NoGo, позволил выделить компоненты, связанные как с обработкой сенсорных стимулов, так и с процессами управления действиями (Kropotov et al., 2011). Процессы сенсорного рассогласования, возникавшие в связи с несоответствием ожидаемого и предъявляемого стимулов, находили свое отражение в изменении амплитуд компонент. Компоненты, отражающие процессы вовлечения в действие, подавление действия, мониторинг конфликта между необходимым и запланированным действием, генерировались в лобных и теменных отделах коры и были близки аналогичным компонентам P300 вызванных потенциалов в oddball и Go/NoGo тестах (Kropotov et al., 2011).

Поведенческие показатели. Пациенты с депрессивными расстройствами по сравнению со здоровыми испытуемыми совершают достоверно больше пропусков во время выполнения теста, что свидетельствует о снижении концентрации внимания.

Достоверное увеличение времени реакции у пациентов с депрессивными переживаниями может свидетельствовать о замедлении общего психомоторного темпа, что является характерным именно для этой группы пациентов с аффективной патологией (Смулевич, 1997). Увеличение дисперсии времени реакции у пациентов с депрессивными расстройствами может свидетельствовать о нестабильности процессов, обеспечивающих объем и концентрацию внимания.

Внутри группы больных значимых отличий по поведенческим показателям не обнаружено, что косвенно свидетельствует о том, что такие факторы как этиология или ведущий психопатологический синдром не влияли на выполнение теста (поведение в условиях исследования), а также отчетливо показывает гомогенность группы пациентов по уровню психомоторного темпа, являющегося одним из основных критериев депрессивного расстройства в целом.

Сравнение ВП и независимых компонент ВП общей группы пациентов с депрессивными расстройствами с группой здоровых испытуемых. Результаты исследований когнитивных ВП при депрессивных расстройствах по данным современной литературы достаточно противоречивы. Данные, связанные с обработкой зрительных стимулов и отражающиеся в ранних волнах вызванных потенциалов, полученные в нашем исследовании и ранее в работах других исследователей (Urretavizcaya, 2003, Gangadhaer, 1993) коррелируют друг с другом.

Обнаруживается достоверное снижение амплитуды волн P1, N1 в пробах Ignore - «растение-растение», Novel – «растение-человек+звук», Go – «животное-животное», NoGo – «животное-растение», что может быть связано со снижением уровня внимания при выполнении теста у пациентов с депрессивным расстройством. Этот феномен отмечался у всех групп пациентов с депрессивными расстройствами в нашем исследовании и имеет четкое подтверждение в клинической картине заболевания (Тиганов, 1997, Нуллер, 1981).

Противоречивость данных в большей степени проявляется в оценке поздних волн когнитивных вызванных потенциалов, в том числе в волнах P300, связанных со сложными этапами обработки зрительной информации и когнитивными процессами. В исследовании группы ученых под руководством F. Karaaslan (2003) снижение амплитуды волны P300 наблюдалось только у пациентов с психотическими симптомами в рамках депрессивного расстройства. В нашем исследовании, как и в работах M. Ruchsow, M. Urgretavizcaya, Gangadhar, отмечалось снижение амплитуды поздних волн когнитивных вызванных потенциалов у всех пациентов с депрессивным расстройством, независимо от этиологии, ведущего синдрома. Более поздние волны ВП отражают когнитивные процессы: принятие решения, реакцию на новый стимул, оценку «правильности» действия, вовлечение в действие, подавление запланированного действия. Снижение амплитуды этих волн у пациентов с депрессивным расстройством, вероятно, связаны с временным нарушением когнитивных процессов, нарушением мотивационной сферы, что наряду с гипотимией является основой клинической картины депрессии. Выделяется Р3а («автоматический») компонента волны P300, определяющаяся в пробе Novel, отражающая реакцию на новизну и Р3b компонента («произвольный»), определяющаяся в пробе NoGo. Обе этих компоненты волны P300 у пациентов с депрессивным расстройством уменьшены по амплитуде.

В результатах исследования, полученных с использованием функциональной ядерно-магнитной резонансной томографии на здоровых испытуемых, отражено, что области генерации Р3а и Р3b компонент соответствуют фронтальным и височно-теменным областям соответственно (McCarthy et al., 1997; Menon et al., 1997; Ford et al., 1999).

Эти данные согласуются с результатами нейровизуализационных исследований депрессивных пациентов, демонстрируют уменьшение объема серого вещества префронтальной коры и передней поясной извилины (Brambilla et al., 2005), а также уменьшение потребления глюкозы с этих областях (Mayberg, 2003).

Сравнение независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов обнаруживает схожие по физиологическому смыслу и топографии изменений различия между депрессивными пациентами и группой здоровых испытуемых.

Наибольшее отличие между группами наблюдалось при анализе поздних волн, как

вызванных потенциалов, так и независимых компонент вызванных потенциалов позитивной полярности (P300), что отражает нейрофизиологические различия когнитивных процессов, связанных с принятием решения и управлением действиями.

В общей группе пациентов по сравнению с группой здоровых испытуемых отмечалось выраженное снижение усредненного значения амплитуды независимой компоненты P3a (проба Novel), отражающей реакцию на новый стимул и локализующейся по данным sLORETA в премоторной области коры, что аналогично компоненте P3a вызванных потенциалов и согласуется с данными нейровизуализационных методик. Наибольшее достоверное отличие этой компоненты определялось в интервале 180-270 мс. (рисунок 1).

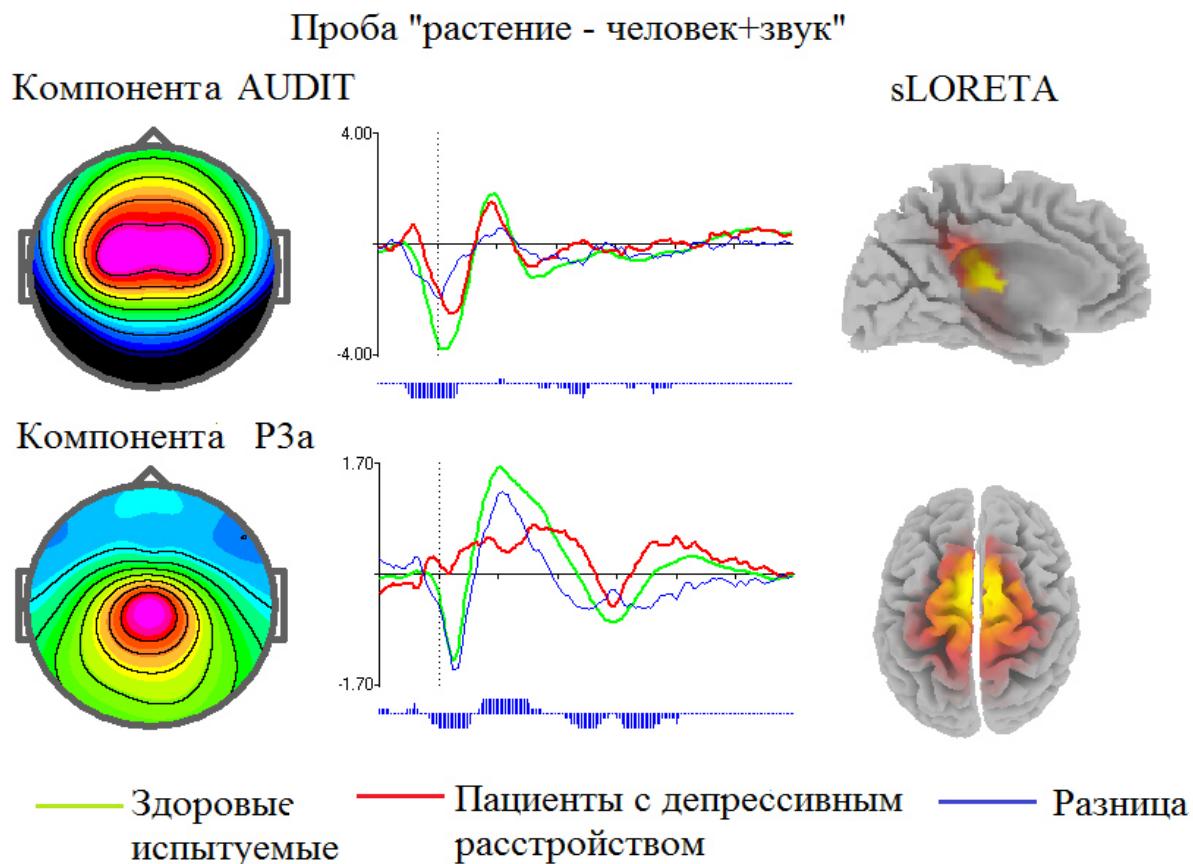


Рисунок 1 - Сравнение независимых компонент вызванных потенциалов в пробе «растение – человек+звук» (проба Novel) между пациентами с депрессивными расстройствами и здоровыми испытуемыми. По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$.

В пробах Go и NoGo достоверно отличались все шесть независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов. Компонента ВА 5 Medial, наилучшим образом выделяемая в ответ на пробу Go (рисунок 2), аналогична параметрам волны P3b вызванных потенциалов и имеет сходную топографию в центральной теменной области. В ряде работ

показано, что функциональное значение этой компоненты – вовлечение в действие. У пациентов с депрессивным расстройством амплитуда полуволны этой компоненты достоверно меньше, чем у здоровых испытуемых в интервале 250-410 мс, что вероятно является физиологическим коррелятом сходного клинического феномена.

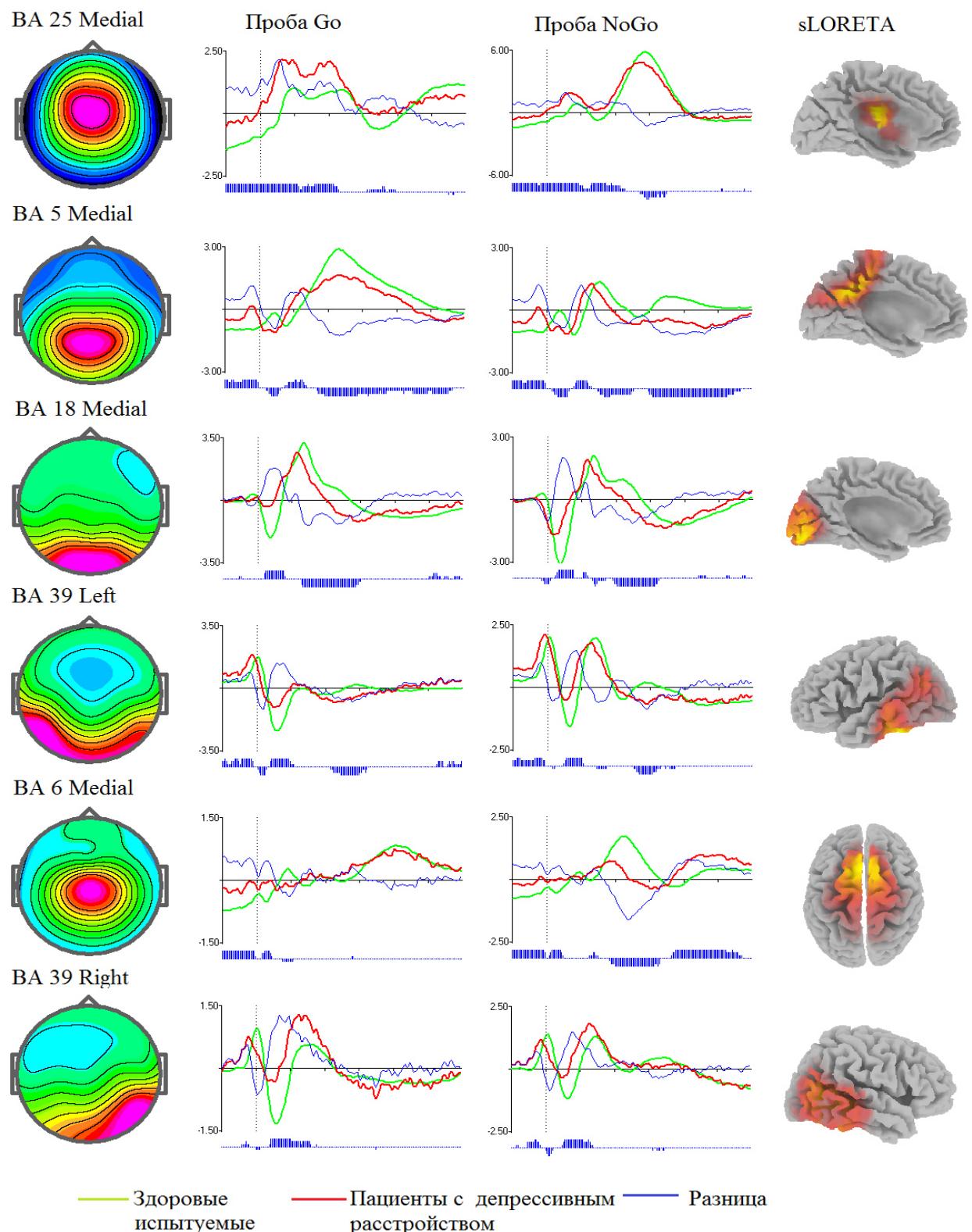


Рисунок 2 - Сравнение независимых компонент вызванных потенциалов в пробах «животное – животное» (пробы Go) и «животное – растение» (проба NoGo) между пациентами с депрессивными расстройствами и здоровыми испытуемыми. По оси ординат

– амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

Независимая компонента BA 6 Medial выделяется в вызванных потенциалах на NoGo-стимулы, согласно данным sLORETA, генерируется в премоторной коре, отражает процесс торможения подготовленного действия (Kropotov et al., 2011). Амплитуда этой компоненты была достоверно меньше в группе пациентов с депрессивным расстройством в интервале 280-390 мс. Эти результаты согласуются с данными ПЭТ-исследований по снижению метаболизма глюкозы в префронтальной коре (Mayberg, 2003).

Независимая компонента BA 25 Medial, иначе именуемая как компонента мониторинга действия, согласно данным sLORETA, генерируется в передней цингулярной коре (Поляков и др., 2011) и отражает процесс сравнения планируемого и реального действия. Амплитуда этой компоненты в интервале 300-420 мс в пробе Go была достоверно выше в группе пациентов с депрессивным расстройством, что согласуется с данными ряда исследователей об увеличении активации некоторых частей передней поясной извилины, в частности ее субгенуальной части у пациентов с депрессией (Savitz, Drevets, 2009). Вероятно, этим объясняется необходимость значительно большего напряжения и усилий при необходимости мониторинга действий для пациентов с депрессивным расстройством.

Амплитуда независимых компонент, генерируемых в затылочной и теменно-височных областях, а именно компонент BA 39 Left, BA39 Right, BA 18 medial, связанные с ранними этапами обработки зрительных стимулов, а также амплитуда ранней компоненты Audit у пациентов с депрессивным расстройством достоверно ниже, чем у здоровых испытуемых, что очевидно согласуется с замедленной реакцией пациентов на сенсорные стимулы, а в некоторых случаях и с гипостезией (Смулевич, 1997).

Сравнение ВП и независимых компонент ВП при сравнении психопатологически разных депрессивных синдромов. Следует отметить, что внутри группы пациентов с депрессивным расстройством выявляется меньше достоверных отличий между синдромами, чем между общей группой пациентов и группой здоровых испытуемых, что в свою очередь свидетельствует об относительной гомогенности анализируемой общей группы пациентов и правильности объединения. Тем не менее, выявлены различия вызванных потенциалов в лобно-височных отведениях с максимумом отличий на 192 мс в ответ на пробу Novel. Характер волн интересен тем, что высота амплитуды коррелировала с выраженностью тревоги в структуре психопатологического синдрома. Так наименьшая амплитуда отмечалась у пациентов с меланхолической симптоматикой (соответственно, с минимальной выраженностью тревоги),

чуть большая амплитуда у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом и максимальная амплитуда у пациентов с депрессивно-деперсонализационной симптоматикой (этому синдрому соответствует максимальная выраженность тревоги) (рисунок 3) Подобные изменения явно свидетельствуют о задействованности нейронов этих областей в механизмах формирования тревоги

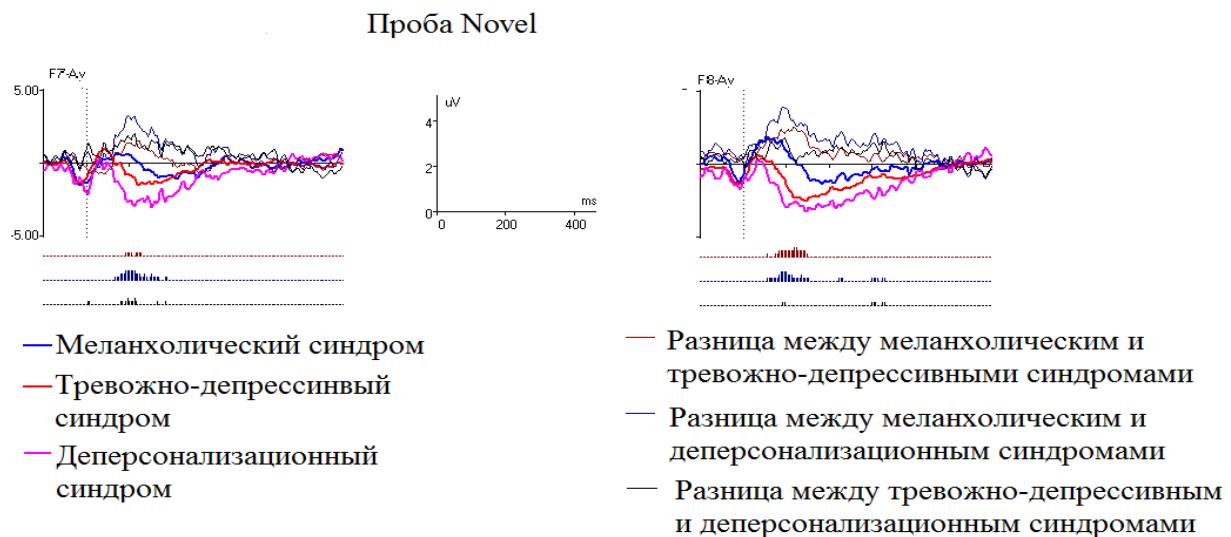


Рисунок 3 - Статистически значимые отличия по амплитуде вызванных потенциалов на второй стимул в паре «растение-человек+звук» (проба Novel), усредненных по группам пациентов с различными психопатологическими депрессивными синдромами (меланхолический синдром, тревожно-депрессивный синдром, депрессивно-деперсонализационный синдром). По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$

Отличия между группами пациентов с разными психопатологическими синдромами наблюдаемые в вызванных потенциалах на второй стимул в пробе Go, схожи по структуре. Максимальная амплитуда волны с латентностью 300 мс теменно-центральной области отмечалась у пациентов с деперсонализационной симптоматикой, средняя - у пациентов с тревожно-депрессивным синдромом, минимальная амплитуда была свойственна пациентам с меланхолической депрессией. В пробе NoGo ярко выделились отличия по амплитуде волны вызванных потенциалов с максимумом в правой височно-теменной области у пациентов с меланхолической симптоматикой, что, по-видимому, связано с увеличением латентного периода вызванных потенциалов, отражающих обработку зрительных стимулов у пациентов с меланхолической депрессией. Психомоторная заторможенность, характерная для классической меланхолической депрессии, возможно, является следствием замедления проведения информации уже на сравнительно ранних этапах обработки зрительных стимулов, так и на этапах принятия решения. Важно отметить, что наиболее выраженные отличия между

синдромами были выявлены для амплитуды волны P3 Go (рисунок 4). Отличия коррелировали с выраженностью тревоги в структуре синдрома, что является синдромообразующим симптомом наряду с тоской, согласно классификации Нуллера Ю.Л. (Нуллер, 1977).

Проба Go

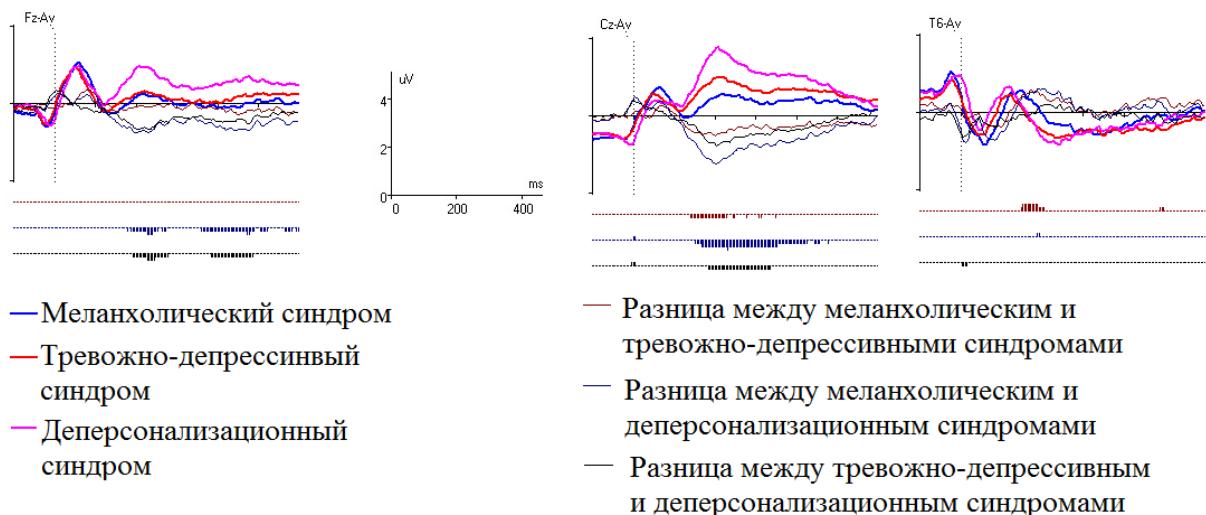


Рисунок 4 - Статистически значимые отличия по амплитуде вызванных потенциалов на второй стимул в паре «животное-животное» (проба Go), усредненные по группам пациентов с различными психопатологическими депрессивными синдромами (меланхолический синдром, тревожно-депрессивный синдром, деперсонализационный синдром). По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Статистическая достоверность разницы – столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота – $p < 0,01$, максимальная высота – $p < 0,001$.

При сравнении независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов наибольший интерес вызывают отличия группы пациентов с деперсонализационной симптоматикой от других групп (рисунок5) Достоверные отличия этой группы пациентов от других проявились в ответ на второй стимул в пробе Go в компоненте, генерируемой в цингулярной извилине (компоненте BA 25 Medial) и отражающей процесс мониторинга результатов действия в интервале 300-420 мс. Интересно отметить, что компонента, отражающая детекцию конфликта между планируемым действием и реальным у пациентов с депрессивно-деперсонализационным синдромом ведет себя схожим образом в случаях наличия и отсутствия конфликта, то есть передняя цингулярная кора избыточно реагирует в случаях отсутствия рассогласования между планируемым и реальным действием. Можно предположить, что именно это нарушение лежит в основе формирования тревоги, в последующем переходящей на уровень деперсонализационных переживаний, когда в клинической картине превалируют жалобы на отсутствие ощущений, неспособность распознать положительные и отрицательные эмоции.

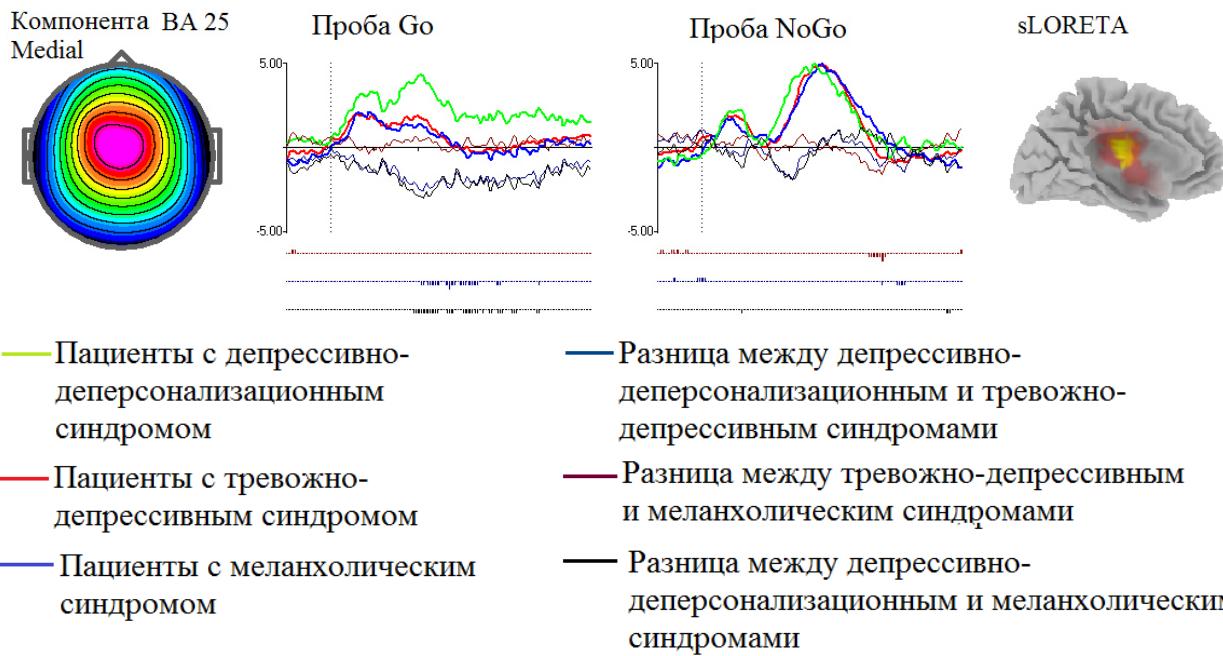


Рисунок 5 - Сравнение независимой компоненты вызванных потенциалов ВА 25 medial в пробах «животное – животное» (пробы Go) и «животное – растение» (проба NoGo) между пациентами с приходатологически разными депрессивными синдромами. По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Статистическая достоверность разницы - столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота - $p < 0,01$, максимальная высота - $p < 0,001$.

Сравнение ВП и независимых компонент ВП пациентов эндогенной и реактивной депрессии. При сравнении пациентов с разной природой депрессивного расстройства было выявлено значительно меньше достоверных отличий, чем между общей группой пациентов и здоровыми испытуемыми. Так в пробе Ignoge в вызванных потенциалах достоверных отличий найдено не было. Минимальные статистически значимые отличия были обнаружены в пробе Novel в правой височной области на 100 мс от момента предъявления второго стимула, у пациентов с эндогенной депрессией амплитуда этой волны была достоверно ниже. В пробе Go были найдены также минимальные отличия между группами центральных лобных областях в интервале 210-410 мс. У пациентов с реактивной депрессией амплитуда этой волны была достоверно меньше, чем у эндогенных пациентов. В пробе NoGo достоверных отличий обнаружено не было.

Наиболее значимые отличия в вызванных потенциалах наблюдались на второй стимул в пробе Go в лобном отведении Fz в интервале 270-380 мс (рисунок 6), амплитуда позитивной волны была достоверно выше в группе с эндогенной депрессией.

Проба Go

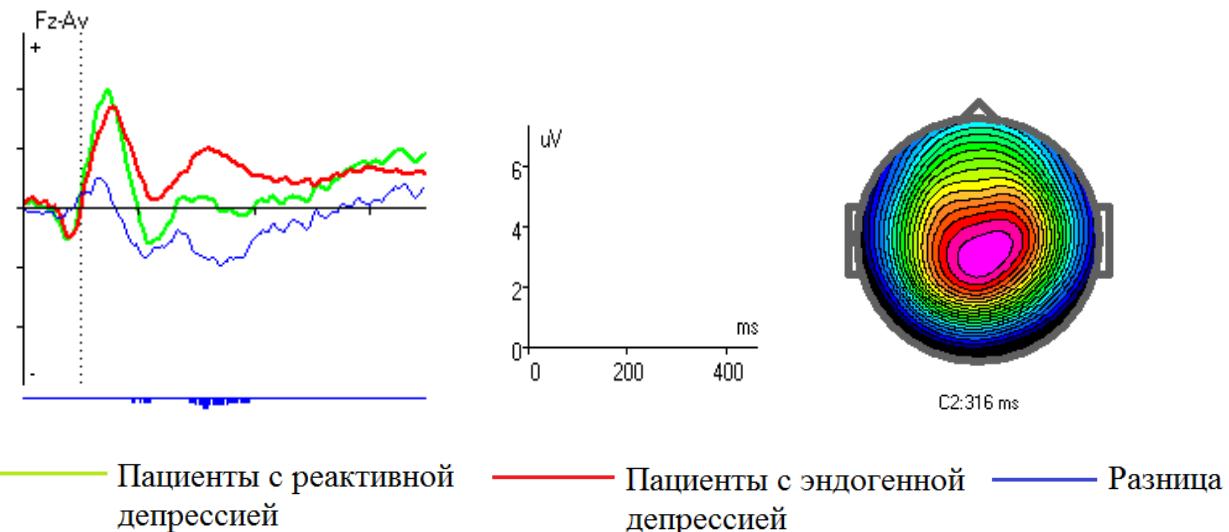


Рисунок 6 - Вызванные потенциалы в отведении Fz на второй стимул в паре «животное-животное» (проба Go), усредненные по группам пациентов с эндогенной и реактивной природой депрессивного синдрома. По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Статистическая достоверность разницы – столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота – $p < 0,01$, максимальная высота – $p < 0,001$.

Однако, при сравнении независимых компонент вышеупомянутых групп у пациентов с реактивной депрессией было выявлено снижение амплитуды теменной компоненты и повышение амплитуды компоненты, генерируемой в передней цингулярной извилине, что свидетельствует о том, что метод независимых компонент позволяет разделить сигналы, распределения которых в традиционных вызванных потенциалах перекрываются. На это же указывает тот факт, что в вызванных потенциалах значимых отличий на пробу NoGo не обнаруживается, а при анализе методом независимых компонент выявляется достоверное изменение амплитуды в компоненте, генерируемой в передней цингулярной извилине.

Интересно отметить, что у пациентов с реактивной природой депрессивного расстройства компонента мониторинга результатов действия ведёт себя схожим образом при наличии и отсутствии рассогласования планируемого и реального событий (рисунок 7). В то время как у пациентов с эндогенной депрессией временная динамика компоненты мониторинга меняется в зависимости от наличия или отсутствия конфликта.

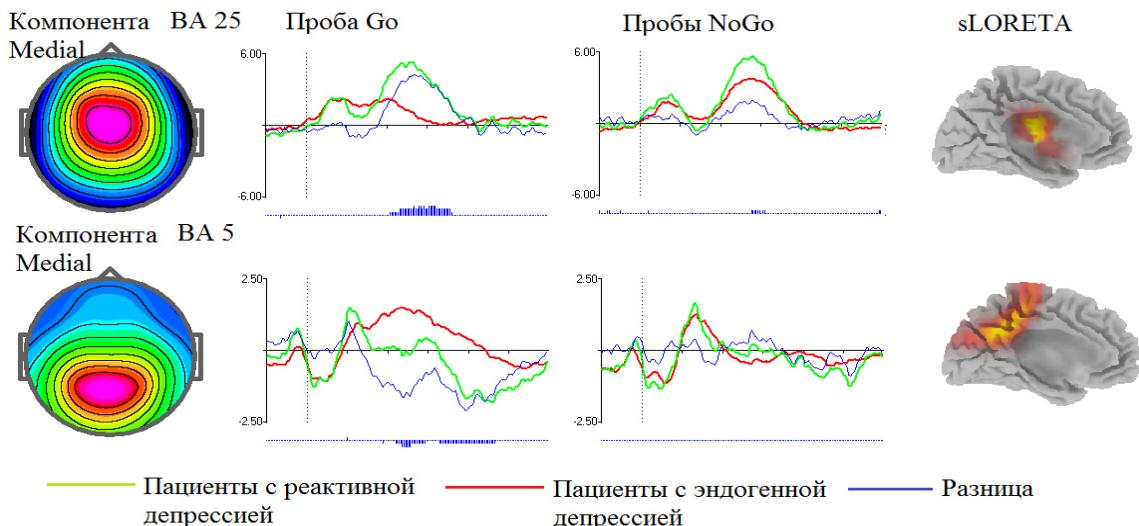


Рисунок 7 - Сравнение независимых компонент вызванных потенциалов BA 25 medial и BA 5 medial в пробах «животное – животное» (пробы Go) и «животное – растение» (проба NoGo) между пациентами с реактивной и эндогенной природой депрессивных расстройств. По оси ординат – амплитуда (мкВ), по оси абсцисс – время (мс). Вертикальный пунктир – время окончания второго стимула в паре. Статистическая достоверность разницы – столбики под графиком, минимальная высота столбика соответствует значимости $p < 0,05$, средняя высота – $p < 0,01$, максимальная высота – $p < 0,001$.

При сравнении этиологически различных групп также обнаружены различия в компоненте, генерируемой в теменной области и отвечающим за вовлечение в действие (BA5 Medial), при реактивной депрессии явное достоверное снижение амплитуды этой компоненты, что, возможно, является следствием сконцентрированности таких пациентов на психотравмирующей ситуации и снижению способности полноценно воспринимать окружающие события и вникать в их суть.

ВЫВОДЫ

1. Эффективность выполнения психофизиологического зрительного двустимульного теста в парадигме Go/NoGo на селективное внимание у пациентов с депрессивными синдромами по сравнению со здоровыми испытуемыми значительно ниже, что выражалось в увеличении количества пропусков значимого стимула и увеличении дисперсии времени реакции.
2. Для депрессивного расстройства характерно увеличение амплитуды независимой компоненты, генерируемой в цингулярной извилине и связанной с мониторингом действия, снижение амплитуды компоненты, генерируемой в премоторной коре и связанной с реакцией на новый стимул, снижение амплитуды поздних позитивных компонент

вызванных потенциалов, связанных с вовлечением и подавлением действия, генерируемых в теменной, премоторной коре.

3. Преобладание деперсонализационной симптоматики в клинической картине заболевания сопровождается увеличением амплитуды независимой компоненты, генерируемой в передней цингулярной извилине и связанной с мониторингом результатов действия, что может служить дополнительным объективным критерием указанного состояния.
4. Одним из отличительных нейрофизиологических признаков тревожно-депрессивного синдрома в сравнении с меланхолическим является увеличение амплитуды независимой компоненты, генерируемой в верхне-височной коре и связанной с первичной зрительной обработкой сигнала.
5. Эндогенный характер депрессии по сравнению с реактивным характером депрессивного расстройства нейрофизиологически верифицируется уменьшением амплитуды независимой компоненты, генерируемой в цингулярной извилине и отвечающей за мониторинг действия, и увеличением амплитуды независимой компоненты, генерируемой в теменной коре и отвечающей за вовлечение в действие.
6. Предлагаемый метод анализа независимых компонент вызванных потенциалов позволяет нейрофизиологически объективизировать депрессию, проводить дифференциальную диагностику этиологии и психопатологической структуры синдромов, таким образом оптимизировать комплексную диагностику депрессивных расстройств.

Основные публикации по теме диссертации

Публикации в рецензируемых журналах списка ВАК:

1. Полякова Г.Ю., Кропотов Ю.Д., Поляков Ю.И., Пронина М.В., Пономарев В.А., Точилов В.А. Независимые компоненты когнитивных вызванных потенциалов у больных с депрессивным расстройством. // Профилактическая и клиническая медицина. – 2012. - № 1 (42). – С. 19-24.
2. Евдокимов С.А., Пронина М.В., Полякова Г.Ю., Пономарев В.А., Поляков Ю.И., Кропотов Ю.Д. Анализ независимых компонент вызванных потенциалов пациентов с установленными диагнозами шизофрения, обсессивно-компульсивное и депрессивное расстройство. // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2014. - т. 64, №5. – С. 500-509.
3. Мучник П.Ю., Полякова Г.Ю., Снедков Е.В. Влияние диагностической установки психиатра на течение биполярного аффективного расстройства // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. - 2014. - №1. – С. 47-57.

Публикации в иных изданиях:

4. Полякова Г.Ю. Независимые компоненты когнитивных вызванных потенциалов у больных с депрессивным расстройством//Актуальные вопросы экспериментальной, клинической и профилактической медицины – 2012 // Сборник научных трудов сотрудников северо-западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова. - 2012. – С. 60.
5. Polyakova G.U. Independent components of the cognitive induced potentials in patients with depressive disorder // Abstract book 4th international Medical Congress for Students and Young Doctors. Chisinau, Republic of Moldova. – 2012. – C.62.
6. Полякова Г.Ю. Независимые компоненты вызванных потенциалов как электрофизиологические маркеры при депрессивном расстройстве // Материалы Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины» (79-ой итоговой научно-практической конференции НОМУС им. И. И. Мечникова ИГМУ) / Под редакцией д.м.н. Малова И. В, д.м.н. Ботвинкина А. Д., к.м.н. Макеева А. Г., Пилявина Л. Я. – Иркутск. – 2012. - С. 76.
7. Поляков Ю.И., Кропотов Ю.Д., Пономарев В..А., Пронина М.В. Полякова Г.Ю. Зрительные когнитивные вызванные потенциалы при определении физиологических маркеров ряда психических расстройств // Сборник тезисов XXII съезда физиологического общества имени И.П. Павлова, Волгоград. - 2013 – С. 423-424.
8. Полякова Г.Ю., Ю.Д. Кропотов, Ю.И. Поляков, В.А. Точилов. Разработка инструментальных объективных критериев депрессивных расстройств на основе анализа независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов // Материалы Российской научной конференции с международным участием "Психиатрия: дороги к мастерству". - Ростов-на-Дону. - 2013 - С. 612-624.
9. Полякова Г.Ю. Диагностика депрессий методом анализа независимых компонент когнитивных вызванных потенциалов // Сборник трудов XI Всероссийской школы молодых психиатров. – Сузdalь. - 2013. С.145.
10. Пронина М.В., Поляков Ю.И., Полякова Г.Ю., Пономарев В.А., Кропотов Ю.Д. Сравнительная характеристика когнитивных вызванных потенциалов у больных с разными психическими расстройствами // Материалы международной конференции "Противодействие влияниям свободных радикалов, повреждающих сердечно-сосудистую и другие физиологические системы организма". – Санкт-Петербург. - 2013. – С.16-17.