

НЕИНВАЗИВНОЕ ОТОБРАЖЕНИЕ АКТИВНОСТИ ЛОКАЛЬНЫХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ У ЧЕЛОВЕКА ПО ДАННЫМ МНОГОКАНАЛЬНОЙ РЕГИСТРАЦИИ ЭЭГ

Н.Н. ДАНИЛОВА



Данилова Нина Николаевна — профессор факультета психологии МГУ им. М.В. Ломоносова, доктор психологических наук. Лауреат Ломоносовской премии и конкурса Института «Открытое общество» в рамках программы «Высшее образование». Имеет звания: Заслуженный профессор Московского университета, Почетный работник высшего профессионального образования, Заслуженный работник высшей школы Российской Федерации.

Автор более 150 научных работ, в т. ч. монографии «Функциональные состояния: механизмы и диагностика» (1985), коллективных монографий «Функциональные состояния мозга» (под ред. Е.Н. Соколова, Н.Н. Даниловой, Е.Д. Хомской, 1974), «Стресс и индивидуальные различия» (под ред. Н.Н. Даниловой и Я. Матысяка, Варшава, 1991), учебников «Физиология высшей нервной деятельности» (совм. с А.Л. Крыловой, 1989), «Психофизиологическая диагностика функциональных состояний» (1992), «Психофизиология» (1998–2004).

Контакты: danilovan@mail.ru

Резюме

Предложен новый экспериментальный подход для изучения структуры и динамики когнитивных процессов, базирующийся на пейсмекерной гипотезе происхождения высокочастотных ритмов ЭЭГ. Для проверки гипотезы разработан метод микроструктурного анализа осцилляторной активности мозга, включающий узкополосную частотную фильтрацию потенциалов, связанных с событиями (ERP), вычисление по данным многоканальной ЭЭГ эквивалентных токовых диполей и наложение их на структурные томографические магнитно-резонансные срезы индивидуального мозга. Выделен новый электроэнцефалографический показатель активности локальных нейронных сетей в виде частотно-селективных гамма- или бета-генераторов, характеризующихся дискретностью их активности во времени и пространстве и отображающих активность пейсмекерных нейронов в локальных сетях. Частотно-селективные генераторы реализуют функцию интеграции локальных нейронных сетей в системы за счет синхронизации их активности на общей частоте при ее фазовой привязке к стимулу, а также в результате периодически возни-

кающих всплесков совместной активности многих генераторов, работающих на разных частотах. Карты пространственной локализации эквивалентных дипольных источников активированных частотно-селективных генераторов выявляют типы взаимодействия локальных фокусов активности и их изменение во времени. При проекции локализованных диполей частотно-селективных генераторов на анатомические магнитно-резонансные томограммы индивидуального мозга точность картирования активированных участков мозга повышается. Возможности метода микроструктурного анализа осцилляторной активности мозга компенсируют недостатки томографических методов, связанные с их низким временным разрешением. Рассматривается продуктивность предлагаемого метода в выявлении активности локальных нейронных сетей мозга человека в рамках направления, ранее заложенного в нейродинамической концепции Е.И. Бойко.

Ключевые слова: частотно-селективный генератор, синхронизация осцилляций, эквивалентный диполь, пейсмекерный нейрон, локальная нейронная сеть, структурная магнитно-резонансная томография

Исследование активности локальных нейронных сетей у человека всегда сталкивается с большими трудностями, так как оно возможно только в условиях клиники, когда по медицинским показателям с помощью микроэлектродной техники необходимо зондировать работу отдельных структур мозга. В решение этой проблемы большой вклад внесли новые технологии отображения активности мозга — позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и особенно функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), неинвазивно отображающие фокусы активности мозга. Главным достижением томографических методов стало убедительное доказательство системного характера управления психической деятельностью. Показано, что любой вид когнитивной деятельности может быть представлен в виде паттерна очагов активности и ее провалов, распределенных по

пространству мозга, специфически связанного с выполняемой ментальной функцией (Corbetta, Shulman, 2002; Posner, 2004; Mantini et al., 2007; Corbetta et al., 2008).

Следует отметить, что первые исследования активности локальных сетей мозга у человека осуществлены Е.И. Бойко. Следуя идеям И.П. Павлова и используя время реакции в качестве поведенческого показателя активности, в 1950-х годах он разработал метод тестирующего стимула, выполняющего функцию зонда постоянной возбудимости в разных пунктах зрительного анализатора. Этот метод был успешно использован в экспериментах его сотрудниками (М.М. Власова, Н.И. Крылов, Т.Н. Ушакова, Н.И. Чуприкова и др.). Позже его ученики распространили данный метод и на исследования звукового анализатора, а также в связи с обработкой словесных сигналов в вербально-семантических

сетях (Ушакова, 2004). Тестирующий стимул позволил выявлять пространственные паттерны локальных очагов активности, а последовательное его применение с разными интервалами после «целевого» стимула, на который направлено произвольное внимание человека, давало представление об изменении во времени локальных процессов возбуждения и торможения. На этом основании он ввел термин нейрохронометрии — способ изучения динамики, временного течения нервных процессов. В работах Е.И. Бойко и его учеников, использовавших достаточно простые технические средства, впервые получили экспериментальное подтверждение системный характер очагов локальной мозговой активности человека и его зависимость от инструкции, формулирующей задачу индивиду.

При всей успешности современных томографических методов из-за низкого временного разрешения методы фМРТ и ПЭТ не могут исследовать динамику изменений как в пределах отдельного активированного локуса, так и быстро меняющегося взаимодействия между различными очагами активности в мозге. На сегодняшний день минимальное время, требуемое для томографического сканирования мозга и получения пространственной картины распределения очагов активации/инактивации, составляет около 2 с. Психические процессы отличает высокая скорость. Опознание объекта осуществляется уже в пределах 100 мс. Требованиям высокого временного разрешения, необходимого для исследования динамики психических процессов, отвечают методы регис-

трации ЭЭГ и МЭГ, однако последние не лишены недостатков. Так, МЭГ отображает активность на близком расстоянии от датчиков и поэтому регистрирует активность только коры. При регистрации ЭЭГ трудно разделить процессы, протекающие в коре и в подкорковых структурах мозга. Применение факторного анализа для многоканальных записей ЭЭГ также не решает этой проблемы. Поэтому актуальность приобретает задача разработки неинвазивного метода — эквивалента томографическим методам, позволяющего по данным многоканальной записи электроэнцефалограммы с высоким временным разрешением отображать очаги локальной мозговой активности в объеме целого мозга и тем самым исследовать мозговую структуру и динамику психических процессов.

Как найти в ЭЭГ отображение активности локальных нейронных сетей? Одним из кандидатов на эту роль может претендовать высокочастотная электрическая активность мозга — гамма-ритм, охватывающий частотный диапазон от 30 до 200 Гц, а по некоторым данным и до 600 Гц (Sannita, 2000). Высокая частота гамма-ритма и высокий уровень синхронизации гамма-осцилляций локального поля со спайковыми разрядами нейронов (Singer, Gray, 1995; Logothetis et al., 2001) свидетельствует в пользу этого предположения.

Другое важное обстоятельство — связь гамма-осцилляций с самыми разными когнитивными процессами. Корреляция гамма-ритма выявлена с процессом внимания (Spydel et al., 1979; Tiitinen, et al., 1993), восприятием (Tallon-Baudry et al., 1995; Basar,

1999; Basar et al., 2000; Данилова, Астафьев, 2000; Данилова и др., 2002), памятью (Tallon-Baudry, Kreiter, Bertrand, 1999; Данилова, Ханкевич, 2001; Jensen, Lisman, 2005), процессами сознания (Singer, Gray, 1995), выполнением семантических операций (Lutzenberger et al., 1994; Pulvermuller et al., 1995). Показано, что гамма-ритм улучшает распознавание стимулов, выступая в качестве особого частотно-специфического механизма, селективно повышающего эффективность передачи сигнала в локальных нейронных сетях. На этом основании гаммаосцилляции можно рассматривать как неинвазивное электроэнцефалографическое отображение активности локальных сетей. Сходную точку зрения высказывает Е. Башар, рассматривающий гамма-осцилляции как мост через пропасть, разделяющую активность отдельных нейронов и их нейронных ансамблей (Basar et al., 2001).

Предлагается новый экспериментальный подход для выявления активности локальных нейронных сетей, основанный на локализации источников генерации высокочастотной активности ЭЭГ в гамма- и бета-диапазонах, позволяющий исследовать мозговую структуру и динамику когнитивных процессов. В его основе пейсмекерная гипотеза происхождения высокочастотных ритмов ЭЭГ. Метод получил название микроструктурного анализа осцилляционной активности мозга. Пейсмекерная гипотеза исходит из представления о внутриклеточном происхождении ритмической активности мозга, предполагающего поддержание ритмической активности у нейрона, полностью изолированного

от связей с другими клетками (Греченко, Соколов, 1979; Соколов, 1981). Эндогенная ритмическая активность «полностью изолированного нейрона» представлена последовательностью негативно-позитивных потенциалов, которые не обязательно переходят в спайковые разряды. Нейроны, обладающие эндогенной активностью, принято называть пейсмекерными нейронами. В таких нейронах пейсмекерный механизм, взаимодействующий с хемовозбудимой и электровозбудимой мембраной, превращает нейрон в устройство «с встроенным управляемым генератором» (Соколов, Незлина, 2007). Эти внутриклеточные генераторы и определяют появление ритмов ЭЭГ (Соколов, 2003). Сегодня показано, что нейроны с пейсмекерными свойствами широко представлены в самых различных структурах мозга и включены в самые различные психические функции. Они выявлены в неокортексе, таламусе, гиппокампе, мозжечке, нижней оливе и других структурах мозга (Греченко, 2008). Пейсмекерная гипотеза альтернативна концепции связывания (binding), рассматривающей ритмическую активность мозга как результат обратных и горизонтальных связей между нейронами, временно формирующими ансамбль — систему взаимосвязанных нейронов.

Пейсмекерные нейроны обладают способностью к изменению частоты генерируемых потенциалов. Внутриклеточная микроэлектродная регистрация пейсмекерных нейронов специфического таламуса кошки показала, что частота эндогенных потенциалов зависит от состояния нейрона, представленного уровнем

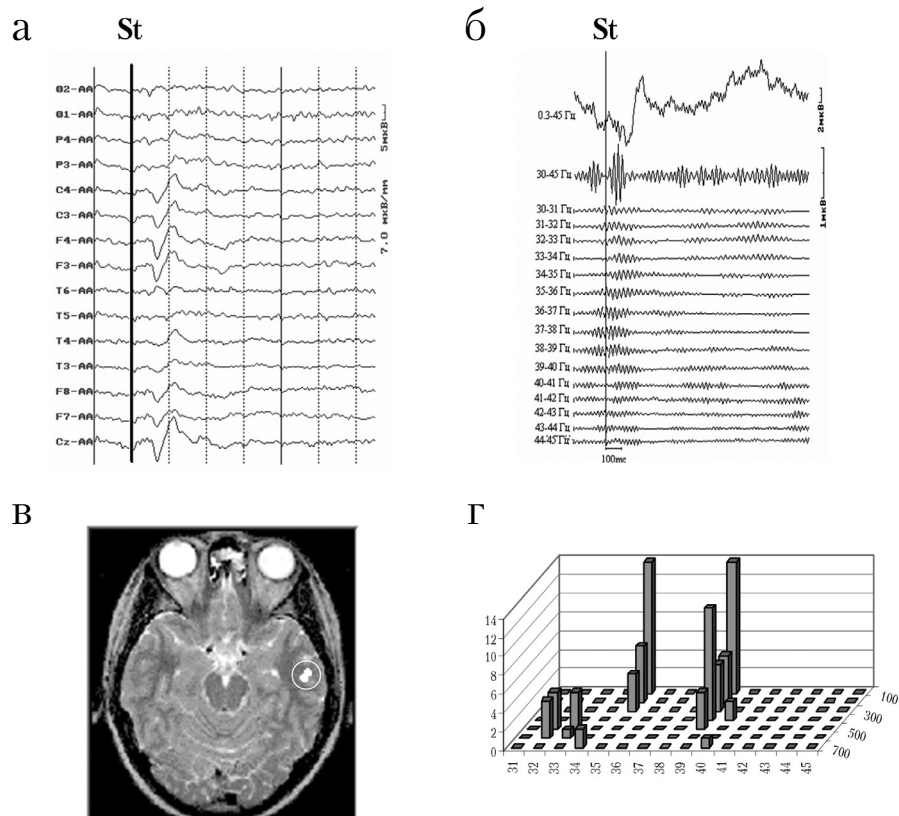
его мембранного потенциала. С деполаризацией нейрона частота их растет. Генерация гамма-осцилляций у нейрона-пейсмейкера связана с активацией высокопороговых ионных каналов кальция, локализованных на его дендритах. За медленные осцилляции на частоте альфа-колебаний ответственна низкопороговая кальциевая проводимость на сине того же нейрона (Pedroarena, Llinas, 1997). Другим важным свойством пейсмейкерных нейронов являются их реакции на внешние стимулы. Постсинаптические потенциалы, поступающие на пейсмейкерный нейрон, могут влиять на смещение фазы пейсмейкерной волны, вызывая ее перезапуск (reset). В результате пейсмейкерная волна, имеющая эндогенное происхождение, синхронизируется с внешним стимулом. Входной сигнал вызывает гиперполяризацию нейрона — тормозную паузу в ритмических эндогенных потенциалах, после которой они вновь восстанавливаются на прежней частоте (Kazantsev et al., 2004). Длительность тормозной паузы, определяющая величину фазового сдвига, зависит от параметров входного сигнала. Таким образом, пейсмейкерный нейрон реагирует на входные сигналы, следовательно, он может быть ими управляем. Способность пейсмейкерных нейронов к перезапуску обнаружена и у виноградной улитки (Палихова, 1995; Sheviakova, Palikova, 2002). Пейсмейкерный нейрон обладает свойством пластичности (Греченко, 2008), благодаря которой, работая на разной частоте, он может быть включен в состав различных нейронных сетей. Эти свойства пейсмейкерных нейронов делают их уникальными для функции управления.

Метод микроструктурного анализа осцилляторной активности мозга использует данные многоканальной ЭЭГ для вычисления эквивалентных токовых диполей (модель подвижных диполей) для узкополосных частотных составляющих, извлекаемых частотной фильтрацией с шагом в 1 Гц из потенциалов, связанных с событиями (ERP) (рисунок 1 а, б). По полученным координатам эквивалентные диполи накладываются на структурные томографические магнитно-резонансные срезы индивидуального мозга. Сумма полученных диполей для выбранного кванта времени и частотного диапазона используется в качестве меры осцилляторной активности мозга.

Ранее в экспериментах с многократным предъявлением звукового стимула в условиях пассивного и активного внимания (Данилова, Быкова, 2003) выявлена частотно-временная дискретность активности узкополосных гамма-осцилляций. Это отчетливо видно на частотно-временной гистограмме ERP, где активность гамма-осцилляций представлена количеством диполей для каждой частоты от 30 до 45 Гц и каждого временного окна величиной в 100 мс на протяжении 0.8 секунды после стимула (рисунок 1 г). Частотно-временную избирательность активности гамма-осцилляций в составе ERP с позиции пейсмейкерной гипотезы можно объяснить тем, что перезапуск осцилляций с сохранением фазовой привязки к стимулу происходит не на всех частотах. Это означает, что среди пейсмейкерных нейронов, генерирующих различную частоту эндогенной активности, только отдельные пейсмейкеры реагируют на стимул

Рисунок 1

4 этапа метода микроструктурного анализа осцилляторной активности мозга



Примечание. а — получение потенциала, связанного с событиями (ERP); б — узкополосная частотная фильтрация ERP; в — локализация эквивалентных диполей частотно-селективного генератора на индивидуальных томографических срезах мозга испытуемых; г — получение частотно-временных гистограмм активированных частотно-селективных генераторов. По горизонтали — шкала частот в Гц, по вертикали — сумма локализованных диполей, в глубину — шкала времени в квантах в 100 мс.

перезапуском своей пейсмекерной волны. Высокая частотно-временная избирательность узкополосных гамма-осцилляций, представляющих «вызванный», синхронизированный по фазе со стимулом гамма-ритм, позволяет ввести понятие частотно-селективных гамма-генераторов, ото-

бражающих активность пейсмекерных нейронов. Уровень активности частотно-селективного гамма-генератора определяется числом его дипольных источников, вычисленных для его частоты по данным многоканальной ЭЭГ. Чем больше диполей гамма-осцилляций локализовано

в объеме целого мозга, тем выше уровень активности частотно-селективных гамма-генераторов. При высокой активности одного частотно-селективного гамма-генератора соседние, отличающиеся частотой в 1 Гц, могут быть не активированы. Активность частотно-селективных гамма-генераторов во времени носит прерывистый характер, что отображается в изменении количества его эквивалентных диполей.

Анализ мозговой локализации эквивалентных дипольных источников активированных гамма-генераторов позволяет выявлять те структуры мозга, в которых активирован тот или иной генератор. Этим способом можно получать картины очагов активности мозга при реализации самых различных когнитивных процессов. Применение этого метода показало, что мозговая локализация эквивалентных диполей узкополосных гамма-генераторов характеризуется точечной привязкой к структуре мозга (Данилова, 2006). Повторно появляющиеся диполи, отображающие активность определенного частотно-селективного генератора, устойчиво сохраняют свою локализацию (рисунок 1 в). Это показывает, что для активности частотно-селективных гамма-генераторов характерна не только частотно-временная, но и пространственная дискретность.

Ниже представлены результаты исследования мозговой структуры когнитивных процессов и ее изменения в экспериментах с рабочей памятью по данным мозговой локализации активированных частотно-селективных гамма- и бета-генераторов.

В исследовании рабочей памяти субъект запоминал четыре пары дву-

значных чисел (St1) и удерживал их в памяти на интервале задержки для последующего сравнения со стимулами St2 или St3, содержащими однодвузначное число. Числа для запоминания никогда не повторялись. На стимул St2 нужно было отвечать моторной реакцией, так как он совпадал с одним из чисел St1 и был целевым. Стимул St3 был дифференцировочным, его числа не совпадали ни с одним из чисел стимула St1. Продолжительность экспозиции каждого стимула — 1 с. Длительность интервала задержки — 5 с. Исследование выполнено на 10 субъектах в возрасте 20–23 лет. ЭЭГ регистрировалась с помощью компьютерной системы «Brainsys» фирмы НМФ «Статокин» (Россия). Использовалась 15-канальная запись ЭЭГ по международной системе 10–20% с отведениями в O2, O1, P4, P3, C4, C3, CZ, T6, T5, T4, T3, F4, F3, F8, F7. Референтом служил объединенный ушной электрод. Частота оцифровки ЭЭГ 400 Гц. Полоса пропускания 0.3–80 Гц. Применялся режекторный фильтр на частоте 50 Гц. Для каждого типа стимулов вычислялся усредненный потенциал, связанный с событиями (ERP), который обрабатывался методом микроструктурного анализа, включающем узкополосную частотную фильтрацию с шагом в 1 Гц в полосе бета- (14–30 Гц) и гамма- (31–45, 55–75 Гц) ритма. По компьютерной программе Brainloc (модель одного подвижного диполя) для выделенных осцилляций рассчитывались координаты эквивалентных диполей. При частоте оцифровки ЭЭГ в 400 Гц определение наличия дипольного источника производилось каждые 2.5 мс. Рассчитанные по

15-канальной ЭЭГ координаты источников осцилляций при коэффициенте дипольности в 0.95 проецировались на структурные томографические срезы мозга конкретных субъектов, полученных на магнитно-резонансном томографе TOMIKON S50 (BRUKER) в Центре магнитно-резонансной томографии и спектроскопии (ЦМТС) МГУ.

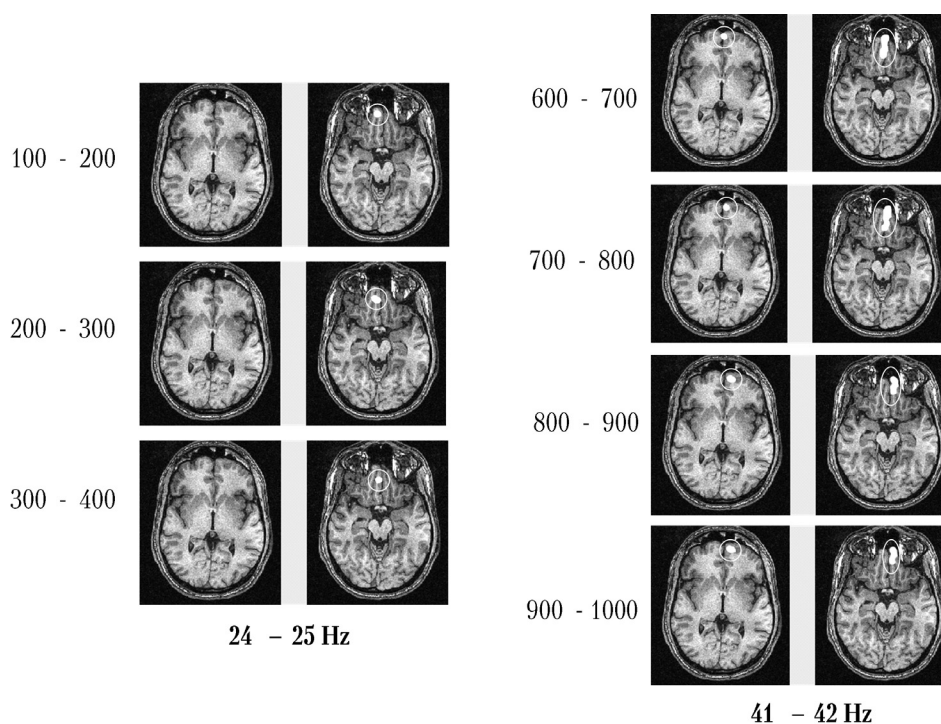
В экспериментах с рабочей памятью для групповых данных выявлена высокая активность фронтальных зон мозга. Активация фронтальной коры представлена как на интервале предъявления чисел для запоминания, так и на интервале задержки. Помимо фронтальных зон мозга, в активность вовлечена ассоциативная кора (височная, теменная), сенсорная зрительная кора и мозжечок. Активность этих структур доминирует как на стадии предъявления чисел, так и на интервале задержки. Только небольшое число диполей локализовано в области таламуса и гиппокампа.

По числу локализованных эквивалентных диполей гамма- и бета-генераторов средний уровень суммарной активности структур мозга во время экспозиции чисел для запоминания в два раза выше, чем на интервале задержки. При этом преобладает активность во фронтальной коре, которая нередко возрастает к концу экспозиции чисел (рисунок 2). Видно, что в конце предъявления чисел, на интервале 600–1000 мс после включения стимула, число диполей в фокусе активности фронтальной коры существенно превосходит количество диполей, полученное для начала восприятия (100–400 мс после стимула).

Соотношение активности четырех выделенных структур меняется с переходом от интервала предъявления чисел к периоду задержки. Во время экспозиции чисел для запоминания 32.9% всех диполей, полученных для четырех структур мозга, представлено во фронтальной доле. Активность ассоциативной, затылочной коры и мозжечка, измеренная числом локализованных диполей и выраженная в процентах к их общей сумме, соответственно составляет 28.3%, 20.5% и 18.2%. На интервале задержки максимум активности перемещается из фронтальной к ассоциативной коре (34.1%) и мозжечку (29.2%). Фронтальные зоны и зрительная кора также вовлечены в активность, но уровень их ниже, он представлен меньшим числом локализованных дипольных источников (18.7% и 17.9% соответственно). Перемещение фокуса активности от фронтальной коры к ассоциативной на интервале задержки подкрепляет гипотезу о существовании операции перезаписи информации из ассоциативных зон мозга в префронтальную кору. Это делает данную операцию важным звеном процесса удержания информации в памяти. Рост активности мозжечка на интервале задержки, который обнаружен в этих же опытах, по-видимому, связан с формированием моторной готовности и способностью предсказывать момент предъявления стимула, требующего поведенческой реакции. Сходный эффект ранее уже был отмечен в условиях многократного выполнения одного и того же моторного задания на звуковые стимулы, следующие с фиксированным временными интервалами (Дани-

Рисунок 2

Возрастание активности частотно-селективных генераторов во фронтальной системе мозга к концу восприятия чисел для запоминания



Примечание. Зоны активности выделены окружностями. Возрастание активности частотно-селективных генераторов во фронтальной системе мозга к концу восприятия чисел для запоминания представлено увеличением числа локализованных диполей и возрастанием частоты активированных генераторов с 25 Гц до 42 Гц. При этом локализация диполей сохраняется. Данные одного испытуемого (С.З.).

лова, Быкова, 2003; Данилова и др., 2003). Можно предположить, что на интервале задержки активируются не только следы сенсорной, но и моторной памяти.

Изучение динамики удержания следов памяти на интервале задержки показало, что на интервале задержки частотно-селективные генераторы, работающие на различных частотах бета- и гамма-диапазонов,

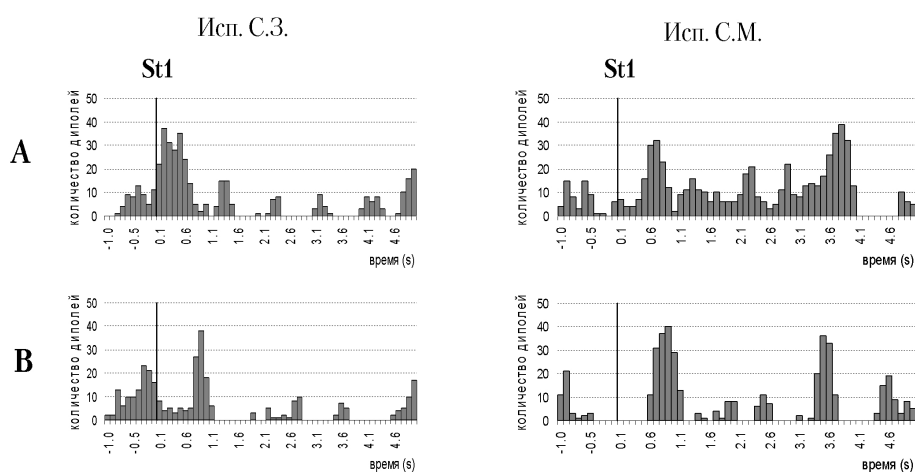
формируют вспышки совместной активности, которые периодически появляются и исчезают. Частота флуктуации их активности — около 1 Гц. На рисунке 3 представлены индивидуальные гистограммы временного распределения суммы эквивалентных диполей гамма- и бета-генераторов в составе ERP, полученного на стимул St1 — зрительное предъявление четырех чисел для запоминания.

Длительность ERP — 6 с., включая 1 с. до стимула, 1 с. во время его предъявления и интервал задержки длительностью в 4 с. Шкала времени разделена на кванты, равные 100 мс. В каждом кванте представлена сумма всех локализованных эквивалентных диполей, отображающих активность частотно-селективных генераторов в двух частотных диапазонах: бета- (А) и гамма- (Б) независимо от их локализации в структурах мозга. Гистограммы демонстрируют хорошо выраженные флуктуации активности частотно-селективных генераторов, измеряемой числом локализованных диполей.

На интервале задержки каждой волне увеличения числа диполей соответствует свой паттерн очагов активности в мозге. На рисунке 4 показаны локусы активности всех генераторов, которые были активированы на волне увеличения числа диполей от 3300 до 3700 мс после включения стимула St1. На этом интервале активированы генераторы во фронтальной (27 Гц), зрительной (15 Гц) и ассоциативной коре (35 Гц) совместно с мозжечком. Видна устойчивая привязка каждого генератора к своей структуре, которая может сохраняться на протяжении 200–300 мс. Совместную активность генераторов,

Рисунок 3

Индивидуальные гистограммы временного распределения суммы эквивалентных диполей гамма- и бета-генераторов в составе ERP, полученного на стимул St1



Примечание. Гистограммы временного распределения числа суммы эквивалентных диполей для всех активированных частотно-селективных бета-генераторов в частотном диапазоне 14–30 Гц (А) и гамма-генераторов в диапазоне частот 30–75 Гц (Б) в составе ERP на стимул St1, содержащий числа для запоминания. Длительность ERP 6 с., включая 1 с. во время его предъявления и интервал задержки в 5 с. Шкала времени разделена на кванты в 100 мс. Данные двух испытуемых: С.З и С.М.

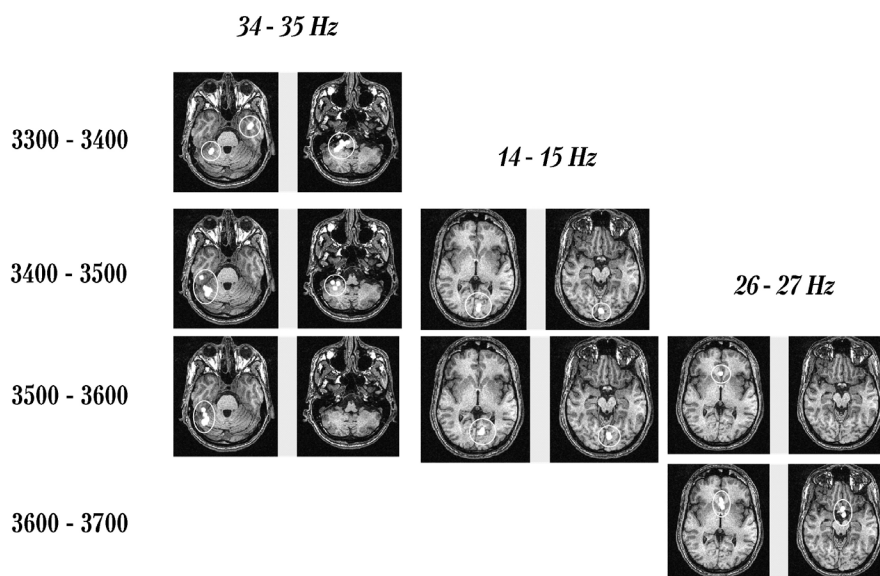
локализованных в различных структурах мозга, можно рассматривать как отображение системы их взаимодействия. Пространственно удаленные локальные сети формируют систему. Их интеграция в систему достигается за счет особого вида синхронизации осцилляторной активности частотно-селективных генераторов, которая обеспечивается низкочастотной модуляцией из другого источника. Флуктуации подобного типа были выявлены в гемодинамическом сигнале в работах с фМРТ. При исследовании зрительного пространственного внимания у человека и обезьяны авторы выделили систему целенаправленного внимания и дефолт-систему (Cog-

beta et al., 2008). Системы находятся в реципрокных отношениях: периодически активность одной из них сменяется активностью другой. Авторы рассматривают этот процесс как отображение поведенческой конкуренции между вниманием, сфокусированном на задаче, и процессами, обслуживающими события и мысли, нерелевантные задаче. Они связывают колебания гемодинамического сигнала с колебательной активностью нейронных ансамблей, в том числе с ультрамедленными колебаниями суммарной мощности гамма-ритма.

Обращает внимание, что совместная активность фронтальных зон мозга со зрительной и височной

Рисунок 4

Совместная активность частотно-селективных гамма- и бета-генераторов на интервале 3300–3700 мс после предъявления чисел для запоминания. Генераторы (выделены окружностями) локализованы в височной коре и мозжечке, зрительной и фронтальной коре. Индивидуальные данные (С.З.)



корой возникает на интервале задержки и отсутствует во время восприятия чисел. Эти факты согласуются с гипотезой о том, что на интервале задержки взаимодействие локальных сетей обеспечивает перезапись информации о числах из ассоциативных зон мозга в префронтальную кору, где она приобретает активную форму для использования в поведении (Goldman-Rakic, 1996). Новым является то, что в процесс взаимодействия префронтальной и ассоциативной коры вовлекается также модально-специфическая зрительная кора.

При поиске электроэнцефалографического отображения активированных следов памяти обычно указывают на осцилляции в диапазоне тета-ритма (4–7 Гц), усиление которых наблюдается при работе с памятью. При этом многие исследователи подчеркивают либо отсутствие корреляции гамма-осцилляций с активацией следов памяти, либо недостаточность данных о причастности гамма-осцилляций к процессам рабочей памяти (Sarnthein et al., 1998; Jensen et al., 2002; Sauseng et al., 2007). Наши результаты об активации частотно-селективных генераторов, работающих на интервале задержки с частотой гамма- и бета-ритмов, указывают на вовлеченность высокочастотных осцилляций в процессы рабочей памяти, что согласуется и с результатами, полученными методом вейвлет-анализа (Tallon-Baudry et al., 1999). Традиционно увеличение гамма-ритма связывают с ростом внимания. Мы предлагаем другое объяснение. Усиление активности частотно-селективных гамма- и бета-генераторов — проявление ак-

тивности локальных нейронных сетей, выполняющих самые различные функции, в том числе операции, связанные с памятью. Известно, что при работе с числами используется не только кратковременная, но и долговременная память. Поэтому можно предположить, что совместная активация частотно-селективных гамма- и бета-генераторов отображает механизм перевода следов долговременной памяти о числах в режим кратковременной, рабочей памяти и сохранения следов активированной памяти на интервале задержки. Активированная энграмма имеет свой электрический эквивалент. Таким эквивалентом может быть активированный частотно-селективный гамма- или бета-генератор. Процесс удержания следа памяти в активной форме носит волновой характер. На это указывает периодическое возникновение совместной активности гамма- и бета-генераторов. Взаимодействие локальных нейронных сетей височной, префронтальной и зрительной коры возникает на вспышке их совместной активности. Можно предположить, что оно достигается за счет временной синхронизации осцилляторной активности частотно-селективных генераторов, работающих на разных частотах. При этом совместная активность гамма- и бета-генераторов модулируется низкочастотной волновой активностью мозга (Данилова, 2005; Данилова, Быкова, 2003). К сходным выводам об интеграции осцилляций разной частоты приходят и другие исследователи (Sauseng et al., 2007; Sauseng et al., 2008). Авторы рассматривают мгновенное фазовое выравнивание осцилляций с разными

частотами в качестве механизма интеграции за счет временного совмещения максимумов их позитивных фаз. Однако их заключение основано на вычислении фазовой синхронизации между тета- и гамма-осцилляциями, регистрируемыми для выбранных пар электродов. В нашем исследовании речь идет о синхронной осцилляторной активности частотно-селективных генераторов, локализация которых определяется по данным многоканальной ЭЭГ и отображает активность локальных нейронных сетей, которая определяется их пейсмекерными нейронами.

Один из вопросов, который волнует исследователей: как кодируется в нервной системе ожидание и предсказание, каков механизм выбора и координации мозговой активности, которая предсказывает появление стимула? Чтобы получить ответ на этот вопрос, ранее мы исследовали локализацию активированных частотно-селективных гамма-генераторов на интервале в 100 мс, предшествующем моменту предъявления звукового стимула (Данилова, Быкова, 2003; Данилова, 2006). Известно, что при регулярном предъявлении стимула с фиксированным межстимульным интервалом легко формируется условный рефлекс на время (Павлов, 1951). Условный рефлекс на время — простая форма антиципации, когда запоминается длительность межстимульного интервала, что позволяет концентрировать внимание перед предъявлением стимула. Однако антиципация превращается в более сложный процесс, когда речь идет об опережающей активности, которая работает на предвидение. Сопоставление локализаций диполей частот-

но-селективных гамма-генераторов во временном окне на интервале 100 мс перед звуковым стимулом и во время сенсорного ответа — 100 мс после стимула показало их хорошее совпадение. Ожидание стимула активировывает те же частотно-селективные гамма-генераторы и с той же локализацией в мозге, что и сам стимул. Тот факт, что диполи во время антиципации и сенсорного ответа обнаруживают большое сходство по координатам, позволяет утверждать, что реакция антиципации не только управляет вниманием к стимулу по типу условного рефлекса, но также формирует образ самого стимула, что облегчает и ускоряет процесс его опознания. Таким образом, во время активного внимания к стимулу происходит слияние двух потоков информации: «bottom-up» и «top-down», представленное одновременной активацией частотно-селективных гамма-генераторов во фронтальной и модально-специфической слуховой коре, работающих на общей частоте и имеющей одинаковую фазовую привязку к стимулу. Такое объединение сенсорных процессов с процессами памяти можно видеть не только во время сенсорного ответа, но и на стадии ожидания стимула. Таким образом, электрическую активность мозга, предшествующую стимулу, которую обычно называют фоновой и рассматривают как шум, нельзя игнорировать. Она содержит информацию об эндогенных когнитивных процессах, которые в общем виде обозначают как контекст, который существенно влияет на принятие решения.

Исследование рабочей памяти подтвердило факт формирования

антиципации при регулярном предъ-явлении стимулов, которая ранее была получена в опытах со звуковой стимуляцией в условиях пассивного и активного внимания. В составе ERP на стимул St2 на интервале 100 мс до стимула выявлена реакция антиципации, которая во многом воспроизводила сенсорный ответ. Как и в опытах со звуковыми стимулами, во время этих реакций активированные генераторы работали на общей частоте, которая по фазе была синхронизирована со стимулом. В опытах с рабочей памятью сходство в локализации дипольных источников выражено хуже, что, по-видимому, связано с большей неопределенностью, которая возникала из-за необходимости делать выбор относительно поведенческой реакции, что отсутствовало в опытах со звуковыми стимулами. Кроме того, в опытах с рабочей памятью диполи во фронтальной коре чаще возникали на интервале антиципации, чем во время сенсорного ответа. По существу, реакция антиципации совпадает с концом интервала задержки и сохраняет свойства, присущие процессу удержания следов памяти.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о существовании двух механизмов интеграции локальных нейронных сетей в системы. Один механизм — это совместная активность частотно-селективных гамма- и бета-генераторов, работающих на разных частотах, которые временно синхронизируют свою волновую активность. Используя активность частотно-селективных генераторов как показатель активности локальной нейронной сети, мы выявили факты параллельной активности час-

отно-селективных гамма- и бета-генераторов, работающих на разных частотах. При удержании информации в рабочей памяти на интервале задержки активность мозга флуктуирует и частотно-селективные генераторы, настроенные на различные частоты, имеют тенденцию к параллельному изменению своей активности. Сходное явление было обнаружено в наших опытах с привыканием к индифферентному стимулу в результате его многократного повторения (не опубликованные данные). Снижение активности наблюдалось параллельно у всех активированных гамма-генераторов, так же как и ее возрастание в результате растормаживания, возникающего спонтанно или под влиянием экстра-раздражителя. Другой механизм интеграции — это объединение локальных сетей в систему на основе генерации осцилляций на общей частоте при ее фазовой синхронизации со стимулом. Такой механизм обнаружен во время сенсорного ответа и реакции антиципации в опытах со звуком в условиях как пассивного, так и активного внимания. В последнем случае на интервале антиципации и сенсорного ответа активированные частотно-селективные гамма-генераторы во фронтальной и модально-специфической слуховой коре работали на одной частоте (Данилова, Быкова, 2003; Данилова и др., 2003). Таким образом, управление частотными и фазовыми характеристиками пейсмекерной эндогенной активностью локальных нейронных сетей представляется эффективным механизмом, обеспечивающим их активацию и интеграцию в более сложные системы.

Заключение

Предложен новый экспериментальный подход к изучению структуры и динамики когнитивных процессов, базирующийся на пейсмекерной гипотезе происхождения высокочастотных ритмов ЭЭГ. На этой основе разработан метод микроструктурного анализа осцилляторной активности мозга, включающий узкополосную частотную фильтрацию потенциалов, связанных с событиями (ERP), вычисление по данным многоканальной ЭЭГ эквивалентных токовых диполей и наложение их на структурные томографические магнитно-резонансные срезы индивидуального мозга.

Данным методом выделен новый электроэнцефалографический показатель активности локальных нейронных сетей в виде частотно-селективных гамма- и бета-генераторов, отображающих активность пейсмекерных нейронов в локальных сетях. Частотно-селективный генератор отличается избирательная настройка на частоту. Его активность измеряется суммой локализованных эквивалентных диполей и характеризуется дис-

кретностью во времени и пространстве (Данилова, 2005; Данилова и др., 2005; Данилова, 2006). Карты пространственной локализации эквивалентных дипольных источников активированных частотно-селективных бета- и гамма-генераторов выявляют различные типы взаимодействия локальных нейронных сетей и позволяют исследовать их изменения с высоким временным разрешением.

Разработка метода микроструктурного анализа осцилляторной активности мозга как показателя активности локальных нейронных сетей ставит вопрос о возможности его использования в исследованиях, проводимых в контексте концепции Е.И. Бойко. Применение метода не требует введения в эксперимент дополнительной и не органичной для исследуемой психологической деятельности произвольной реакции человека, что составляет его преимущество. В то же время расширение сферы его применения, в том числе для изучения вербально-семантических сетей мозга может послужить развитию и верификации предлагаемого метода.

Литература

- Греченко Т.Н.* Пейсмекерная активность нейронов: происхождение и функции // *Нейрон: Обработка сигналов. Пластичность. Моделирование* / Под ред. Е.Н. Соколова, В.А. Филиппова, А.М. Черноризова. Тюмень: Изд-во Тюмен. гос. ун-та; ООО «Компания МИР», 2008. С. 324–432.
- Греченко Т.Н., Соколов Е.Н.* Эндонейрональная пластичность изолированных нейронов виноградной улитки // *Журн. ВНД*. 1979. Т. 29, № 5. С. 1093–1095.
- Данилова Н.Н.* Частотная специфичность осцилляторов гамма-ритма // *Российский психологический журнал*. 2005. Т. 3, № 2. С. 35–60.
- Данилова Н.Н.* Роль высокочастотных ритмов электрической активности мозга в обеспечении психических процессов // *Психология. Журнал высшей школы экономики*. 2006. Т. 3, № 2. С. 62–72.
- Данилова Н.Н., Быкова Н.Б.* Осцилляторная активность мозга и информационные процессы // *Психология. Современные направления междисциплинарных исследований* / Под ред. А. Журавлева, Н. Тарабриной. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2003. С. 271–283.
- Данилова Н.Н., Быкова Н.Б., Анисимов Н.В., Пирогов Ю.А., Соколов Е.Н.* Гамма-ритм электрической активности мозга человека в сенсорном кодировании // *Биомедицинская радиоэлектроника*. 2002. № 3. С. 34–42.
- Данилова Н.Н., Астафьев С.В.* Внимание человека как специфическая связь ритмов ЭЭГ с волновыми модуляторами сердечного ритма // *Журн. высш. нерв. деят.* 2000. Т. 50, № 5. С. 791–804.
- Данилова Н.Н., Быкова Н.Б., Пирогов Ю.А., Соколов Е.Н.* Исследование частотной специфичности осцилляторов гамма-ритма методами дипольного анализа и анатомической магнитно-резонансной томографии // *Биомедицинские технологии и радиоэлектроника*. 2005. Т. 4, № 5. С. 89–97.
- Данилова Н.Н., Ханкевич А.А.* Гамма-ритм в условиях различения временных интервалов // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 14. Психология*. 2001. № 1. С. 51.
- Павлов И.П.* Полн. Собрание сочинений М.-Л.: Изд-во АН СССР, 1951.
- Палихова Т.А.* Виноградные улитки в психофизиологии // *Вестн. Моск. ун-та. Сер. 14. Психология*. 1995. № 4. С. 54–62.
- Соколов Е.Н.* Нейронные механизмы памяти и обучение. М.: Наука, 1981.
- Соколов Е.Н.* Восприятие и условный рефлекс: Новый взгляд. М.: УМК «Психология», 2003.
- Соколов Е.Н., Незлина Н.И.* Условный рефлекс и командный нейрон // *Журн. ВНД*. 2007. Т. 51, № 1. С. 5–22.
- Ушакова Т.Н.* Системно-структурная организация вербальных процессов человека // *Психология высших когнитивных процессов* / Под ред. Т.Н. Ушаковой, Н.И. Чуприковой. М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2004. С. 163–189.
- Basar E.* Brain function and oscillations. II: Integrative brain function. *Neurophysiology and cognitive processes*. Springer, 1999.
- Basar E., Basar-Eroglu C., Karakas S., Schurman M.* Brain oscillation in perception and memory // *International Journal of Psychophysiology*. 2000. 35. 95.
- Basar E., Basar-Eroglu C., Karakas S., Schurman M.* Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes // *International Journal of Psychophysiology*. 2001. 3. 241–248.
- Corbetta M., Patel G., Shulman G.L.* The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind // *Neuron*. 2008. 58. 306–324.

- Corbetta M., Shulman G.L.* Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain // *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. 3. 201–215.
- Goldman-Rakic P.C.* Regional and cellular fractionation of working memory // *PNAS.* 1996. 26. 93. 13473–13480.
- Jensen O., Lisman J.E.* Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multi-item working memory buffer // *TRENDS in Neuroscience.* 2005. 28. 2. 67–72.
- Jensen O., Tesche C.* Short Communication. Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task // *European Journal of Neuroscience.* 2002. 15. 1395–1399.
- Kazantsev V.B., Nekorkin V.I., Makarenko V.I., Llinas R.* Self-referential phase reset based on inferior olive oscillator dynamics // *PNAS.* 2004. 101. 52. 18183–18188.
- Logothetis N.K., Pauls J., Augath M., Trinath T., Oeltermann A.* Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal // *Nature.* 2001. 412. 6843. 150–157.
- Lutzenberger W., Pulvermuller F., Birbaumer N.* Words and pseudowords elicit distinct patterns of 30-Hz activity in humans // *Neurosci. Lett.* 1994. 176. 115.
- Mantini D., Perrucci M.G., Del Gratta C., Romani G.L., Corbetta M.* Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain // *PNAS.* 2007. 104. 32. 13170–13175.
- Pedroarena Ch., Llinas R.* Dendritic calcium conductances generate high-frequency oscillation in thalamocortical neurons // *PNAS.* 1997. 94. 724–728.
- Posner M.I.* Progress in Attention Research // *Cognitive Neuroscience of attention* / M. Posner (ed.). New York; London: The Guilford Press, 2004. P. 3–9.
- Pulvermuller F., Preissl H., Lutzenberger W., Birbaumer N.* Spectral responses in the gamma-band: physiological signs of higher cognitive processes? // *NeuroReport.* 1995. 6. 2057.
- Sannita W.G.* Stimulus-specific oscillatory responses of the brain: a time/frequency-related coding process // *Clinical Neurophysiology.* 2000. 111. 4. 565–583.
- Sarnthein J., Petsche H., Rappelsberger P., Shaw G.L., Stein A.* Synchronization between prefrontal and posterior association cortex during human working memory // *PNAS.* 1998. 95. 7092–7096.
- Sauseng P., Klimesch W., Cruber W.R., Hanslmayr S., Freunberger R., Doppelmayr M.* Are event-related potential components generated by phaseresetting of brain oscillations? // *Neuroscience.* 2007. 146. 1435–1444.
- Sauseng P., Hoppe J., Klimesch W., Gerloff C., Hummel F.C.* Dissociation of sustained attention from central executive functions: local activity and interregional connectivity in the theta range // *European Journal of Neuroscience.* 2007. 25. 587–593.
- Sauseng P., Klimesch W., Gruber W.R., Birbaumer N.* Cross-frequency phase synchronization: A brain mechanism of memory matching and attention // *NeuroImage.* 2008. 40. 308–317.
- Sheviakova A., Palikhova T.* Pacemaker activity as a frequency filter // *International Journal of Psychophysiology.* 2002. 45. 14.
- Singer W., Gray C.M.* Visual feature integration and the temporal correlation hypothesis // *Annu. Rev. Neurosci.* 1995. 18. 555–586.
- Spydel J.D., Ford M.R., Sheer D.E.* Task dependent cerebral lateralization of the 40 Hz EEG rhythm // *Psychophysiology.* 1979. 16. 347–350.
- Tallon-Baudry C., Bertrand O., Bouchet P., Pernier J.* Gamma-range activity evoked by coherent visual stimuli in humans // *Eu-*

ropean Journal of Neuroscience. 1995. 7. 1285–1291.

Tallon-Baudry C., Kreiter A., Bertrand O. Sustained and Transient Oscillatory Responses in the Gamma-Band and Beta-Band in a Visual Short-Term-Memory Task in

Humans // Visual Neuroscience 1999. 16. 3. 449–459.

Tütinen H., Sibkkonen J., Reinkainen K., Alho K., Lavikainen J., Naatanen R. Selective attention enhances the auditory 40-Hz transient response in humans // Nature. 1993. 364. 59–60.