

УДК 612.822

## ЭФФЕКТЫ ПОВТОРЕНИЯ И РАССОГЛАСОВАНИЯ СТИМУЛОВ В СЕНСОРНЫХ ЗРИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТАХ ПОТЕНЦИАЛОВ, СВЯЗАННЫХ С СОБЫТИЯМИ

© 2019 г. Ю. Д. Кропотов<sup>1, \*</sup>, В. А. Пономарев<sup>1</sup>, М. В. Пронина<sup>1</sup>, Н. В. Полякова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: yurykropotov@yahoo.com

Поступила в редакцию 26.11.2018 г.

После доработки 19.12.2018 г.

Принята к публикации 03.04.2019 г.

Для исследования психических операций в условиях сенсорного повторения и рассогласования использовались три модификации парадигмы сравнения зрительных стимулов с образцом. В исследованиях участвовало 97 здоровых испытуемых, у которых анализировали 31-канальные потенциалы, связанные с событиями, в монтаже плотности источников тока. Показано, что повторение стимулов в активной, требующей ответной реакции, конструкции теста вызывает N250 компонент, локализованный в задних височных отведениях ( $T_5$ ,  $T_6$ ) и связанный предположительно с синаптическим привыканием. Напротив, рассогласование в физических характеристиках стимула вызывает положительный компонент P2, локализованный в тех же отведениях и связанный предположительно с возвратным приходом информации из высших отделов к низшим отделам коры. Сходные корреляты повторения/рассогласования наблюдаются и в пассивной, не требующей ответной реакции, конструкции теста, однако амплитуда компонент в пассивной конструкции была ниже.

**Ключевые слова:** операции повторения и рассогласования, парадигма сравнения с образцом, потенциалы, связанные с событиями (ПСС), компоненты N250 и P2.

DOI: 10.1134/S0131164619040064

Один из важнейших сенсорных процессов заключается в сравнении нейронных следов сенсорного стимула в рабочей памяти с реально предъявляемым стимулом [1]. Для исследований этого процесса используется парадигма сравнения с образцом (*A delayed match-to-sample task*) и его модификации [2]. В этой парадигме стимулы предъявляются последовательными парами, в которых первый стимул служит в качестве образца (*template*), а второй может совпадать с первым (*match*) или не совпадать (*mismatch*) с ним. Задача испытуемого реагировать по-разному при совпадении и несовпадении стимулов, например, нажимать на различные кнопки. Если в ответ на несовпадение испытуемый должен воздержаться от ответа, парадигма превращается в двустимульную *Go/NoGo* парадигму (*cued Go/NoGo paradigm*) [3]. Потенциалы, связанные с событиями (ПСС – *Event-related potentials* – *ERPs*) являются адекватным методом для изучения психических процессов в общем аспекте, и процессов сенсорного рассогласования в частности [4, 5]. В обеих парадигмах условие рассогласования связывается с

затылочно-височными положительными флуктуациями вызванных потенциалов [3, 6].

В предыдущих исследованиях мы использовали два метода слепого разделения источников: 1) метод независимых компонент (*ICA*) [7] и метод совместной диагонализации матриц ковариаций [8]. Оба метода на разностных кривых (несовпадение-совпадение) выявили положительный компонент с пиковой латентностью около 250 мс и локализацией в задних височных областях ( $T_5/T_6$  в системе 10/20). Поскольку в статьях использовали разностные кривые (несовпадение-совпадение) вопрос о том, какая динамика потенциала связана с совпадением, а какая с несовпадением стимулов, оставался открытым. Кроме того, не был решен вопрос о влиянии активного, требующего ответной реакции, состояния человека на изучаемые мозговые корреляты в сравнении и пассивным восприятием сходных проб, не предполагающих ответной реакции испытуемых.

Для ответа на эти вопросы в данной работе мы модернизировали парадигму в виде трех различных модификаций теста так, чтобы иметь воз-

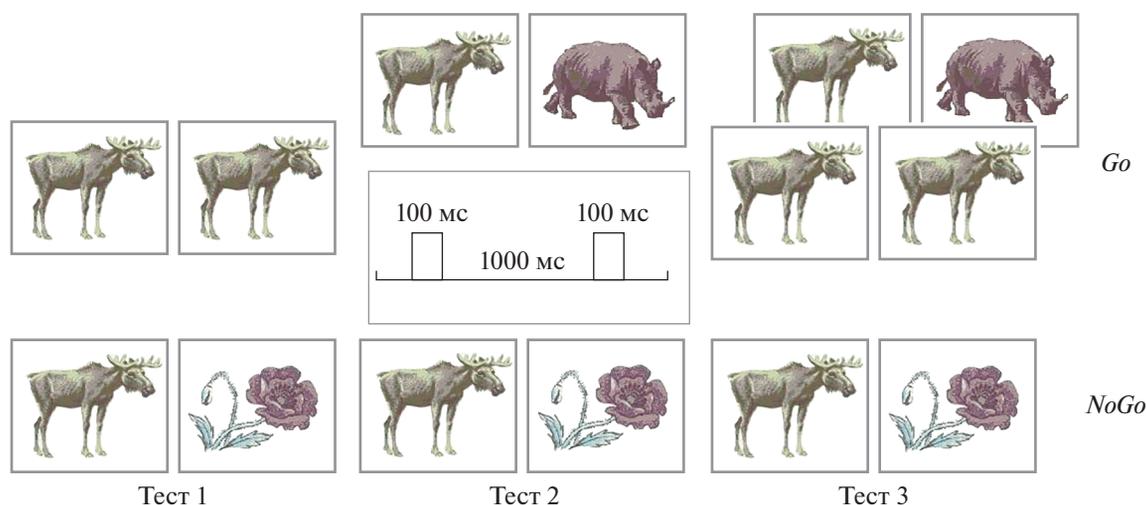


Рис. 1. Схематическое изображение трех тестов. Объяснения см. в тексте.

возможность исследовать различные парные условия: а) активное состояние в сравнении с пассивным состоянием, б) ситуацию, когда образ ожидаемого стимула находится в рабочей памяти, по сравнению с условиями, когда ожидаемый стимул не может быть предсказан. Поскольку в предыдущих работах мы достаточно точно локализовали источник искомой компоненты (электроды  $T_5$  и  $T_6$ ) в данной работе мы использовали монтаж плотности источников тока (*Current Source Density – CSD*) [9].

## МЕТОДИКА

В исследованиях участвовали 97 здоровых испытуемых в возрасте от 18 до 55 лет (61 женщина). На экране монитора предъявляли две категории зрительных стимулов: по 20 различных изображений животных (Ж) и растений (Р). Изображения с угловыми размерами порядка  $3.8^\circ$  предъявляли в центре экрана на белом фоне. Между предъявлением изображений – белый фон. Предъявление изображений не сопровождали миганием экрана монитора. Для предъявления стимулов использовали программу *Psytask*.

Испытуемые выполняли три различные модификации базового теста (рис. 1). Тесты состояли из нескольких сотен проб. Число проб в тестах 1 и 2 – 400, а в тесте 3 – 600. Общая длительность тестов 1 и 2 – 21 мин, а теста 3 – 31 мин. В каждой пробе стимулы предъявляли парами. Длительность предъявления стимулов – 100 мс, интервал между стимулами в паре – 1000 мс, а интервал между началами пар стимулов – 3100 мс. Все пробы разделили на четыре равные группы, в зависимости от сочетания стимулов в паре. Использовали следующие сочетания пар стимулов: Ж–Ж,

Ж–Р, Р–Р и Р–Ж. Пробы предъявляли в квазислучайном порядке.

*Тест 1.* Физическое совпадение стимулов в парах Ж–Ж и Р–Р. В каждой паре стимулов Ж–Ж или Р–Р изображения животных или растений были одинаково физическими, например, изображение одного и того же медведя на первом и втором месте в паре Ж–Ж.

*Тест 2.* Физическое несовпадение стимулов в парах Ж–Ж и Р–Р. В каждой паре стимулов Ж–Ж или Р–Р изображения разных животных или растений.

*Тест 3.* Совпадение стимулов в половине пар Ж–Ж и Р–Р и несовпадение стимулов в других парах. В 50% пар стимулов Ж–Ж или Р–Р изображения животных или растений были одинаковыми, в остальных 50% пар стимулов Ж–Ж или Р–Р изображения животных или растений были разными.

Испытуемые нажимали на кнопку правой рукой как можно точнее и быстрее после предъявления пары изображений Ж–Ж. В тестах 1 и 2 нажимали левую кнопку. В тесте 3 на одинаковые пары нажимали левую кнопку, а на разные пары – правую кнопку. Пробы, в которых испытуемые неправильно выполняли задание, исключили из анализа. Перед началом теста испытуемый выполнял несколько десятков проб для тренировки. В ходе теста делали одну или несколько кратковременных пауз (длительностью 1–2 мин) для отдыха испытуемого.

ЭЭГ регистрировали с помощью компьютерного электроэнцефалографа “Мицар-ЭЭГ”. Электроды располагали в соответствии с модифицированной системой 10-10 в точках  $Fp_1$ ;  $Fpz$ ;  $Fp_2$ ;  $F_7$ ;  $F_3$ ;  $Fz$ ;  $F_4$ ;  $F_8$ ;  $FT_7$ ;  $FC_3$ ;  $FCz$ ;  $FC_4$ ;  $FT_8$ ;  $T_3$ ;  $C_3$ ;  $Cz$ ;  $C_4$ ;  $T_4$ ;  $TP_7$ ;  $CP_3$ ;  $CPz$ ;  $CP_4$ ;  $TP_8$ ;  $T_5$ ;  $P_3$ ;  $Pz$ ;  $P_4$ ;  $T_6$ ;  $O_1$ ;  $Oz$ ;

Таблица 1. Качество выполнения трех тестов

Номер теста и условие	Пропуски в % и стандартное отклонение ( <i>SD</i> )	Ложные нажатия в % и ( <i>SD</i> )	Время реакции (ВР) в мс и ( <i>SD</i> )	Стандартное отклонение ВР в мс и ( <i>SD</i> )
Тест 1	4.5 (5.8)	0.4 (0.6)	360 (77)	98 (33)
Тест 2	5.1 (7.5)	0.6 (1.1)	379 (74)	93 (35)
Тест 3	—	0.4 (0.8)	—	—
Совпадение	3.2 (4.5)	—	511 (82)	120 (25)
Несовпадение	4.6 (5.3)	—	558 (80)	114 (24)

$O_2$ . Референт — объединенные электроды, расположенные на мочках ушей, заземляющий — в лобной области. Сопротивление электродов не превышало 5 кОм. Частота квантования сигналов — 250 Гц. Параметры ФВЧ и ФНЧ — 0.53 Гц ( $\tau = 0.3$  с) и 50 Гц соответственно. Для подавления сетевой электромагнитной помехи использовали цифровой режекторный фильтр с полосой непропускания 45–55 Гц.

Для обработки данных использовали программу *WinEEG*. Коррекцию артефактов моргания проводили путем обнуления соответствующих независимых компонент ЭЭГ [10]. Также из дальнейшего анализа исключали пробы, содержащие артефакты. Считали, что проба содержит артефакты, если в ней наблюдаются: 1) потенциалы более 50 мкВ для электродов  $Fp_1$  и  $Fp_2$  и более 100 мкВ для остальных электродов; 2) медленные волны в диапазоне от 0.53 до 1 Гц, с амплитудой более 50 мкВ; 3) быстрые колебания сигнала в интервале частот от 20 до 35 Гц, с амплитудой более 35 мкВ. Эти пороговые значения подбирали эмпирически, путем многократного выполнения обработки с различными параметрами и последующего визуального анализа результатов.

ЭЭГ, записанную по отношению к объединенным ушным референтам, преобразовывали в “плотность источников тока” (*CSD*) с помощью алгоритма, основанного на интерполяции распределения потенциалов сферическими сплайнами [11], и дающего адекватные результаты при анализе ЭЭГ, записанной с помощью относительно редкой сетки электродов [12].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

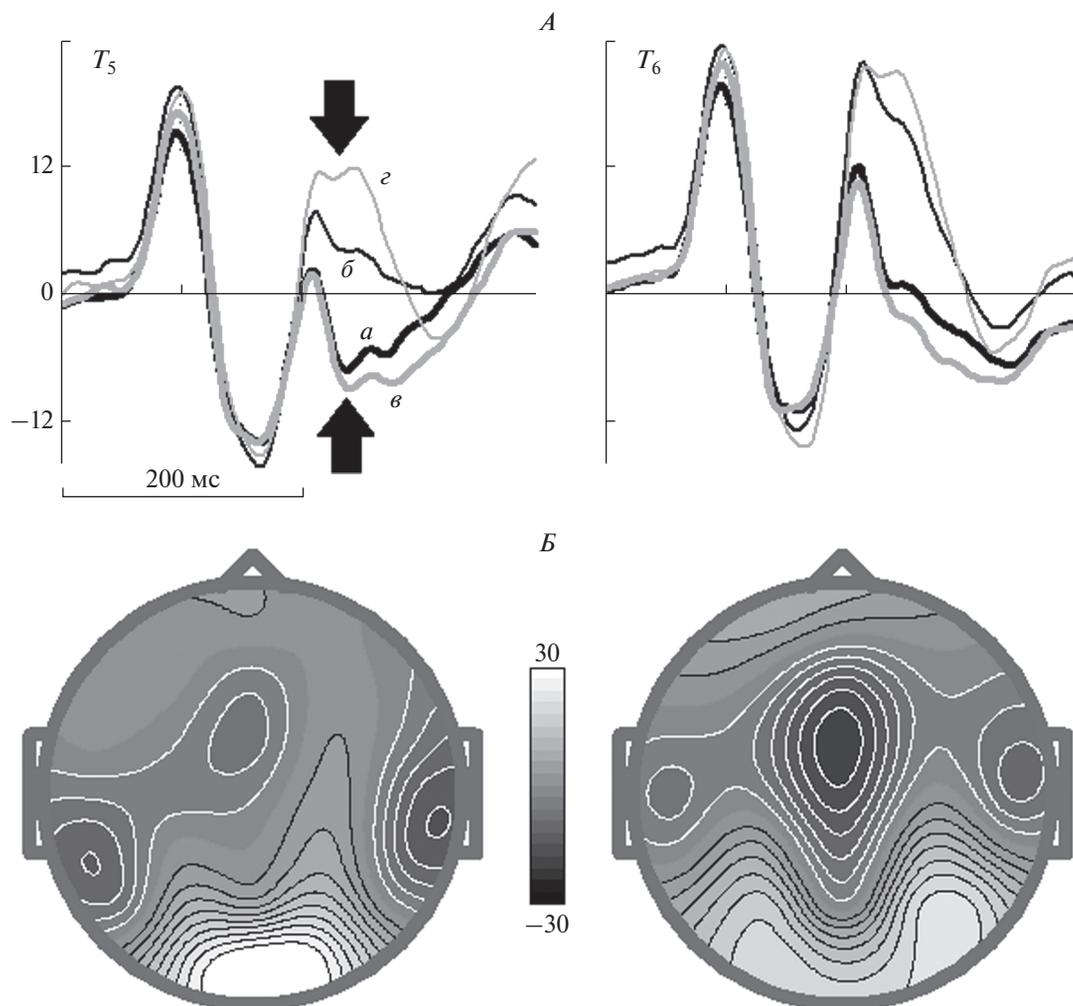
*Поведенческие показатели.* Усредненные по группе испытуемых показатели выполнения тестов и их стандартные отклонения (*SD*) представлены в табл. 1. По данным табл. 1 видно, что число пропусков и ложных нажатий в трех тестах примерно одинаковое, однако время реакций в

третьем тесте значительно превосходит таковое в первых двух.

*Go условие — совпадение и несовпадение.* Рис. 2 представляет усредненную плотность источников тока для височных электродов ( $T_5$  и  $T_6$ ) для *Go* (Ж–Ж) стимулов во всех трех тестах. Отчетливо видно, что различия в динамике ответов на физически разные и одинаковые изображения животных наблюдаются спустя 200 мс после начала второго стимула в паре. При физическом совпадении стимулов наблюдается отрицательное отклонение потенциала с минимумом около 250 мс слева — волна  $N250$ . При физическом несовпадении стимулов наблюдается положительное отклонение в интервале 200–300 мс — волна  $P200$ . Статистическая значимость различий среднего электрического потенциала в интервале 210–280 мс для *Go* условий в трех тестах, полученная с помощью двухфакторного дисперсионного анализа для повторных измерений с коррекцией Гринхауза–Гейсера (факторы: “условие” — 4 уровня, “локализация” — 2 уровня), следующая: основной эффект для фактора “условие” —  $F[3,288] = 151.0$ ,  $\epsilon = 0.77$ ,  $p < 10^{-6}$ , взаимодействие факторов —  $F[3,288] = 12.3$ ,  $\epsilon = 0.86$ ,  $p < 10^{-5}$ .

*NoGo условие — несовпадение.* Рис. 3 демонстрирует усредненные по группе вызванные потенциалы для трех *NoGo* условий (Ж–Р). Из рис. 3 видно, что *NoGo* условие сопровождается высоко-амплитудной  $P200$  волной. Статистическая значимость различий среднего электрического потенциала в интервале 210–260 мс для *NoGo* условий в трех тестах следующая: основной эффект для фактора “условие” —  $F[2,192] = 28.4$ ,  $\epsilon = 0.96$ ,  $p < 10^{-6}$ , взаимодействие факторов —  $F[2,192] = 3.3$ ,  $\epsilon = 0.99$ ,  $p < 0.05$ .

*Активное по сравнению с пассивным.* Для демонстрации влияния условия (активное по сравнению с пассивным) были вычислены разностные кривые для третьего теста. Выбраны оба *Go* варианта (совпадения или несовпадения изображений животных) и оба условия, когда пары иг-



**Рис. 2.** Усредненные по группе ПСС в ответ на Go условия в отведениях  $T_5$  и  $T_6$  (А) и топографии волн  $N_{250}$  (Б, слева) и  $P_{200}$  (Б, справа).

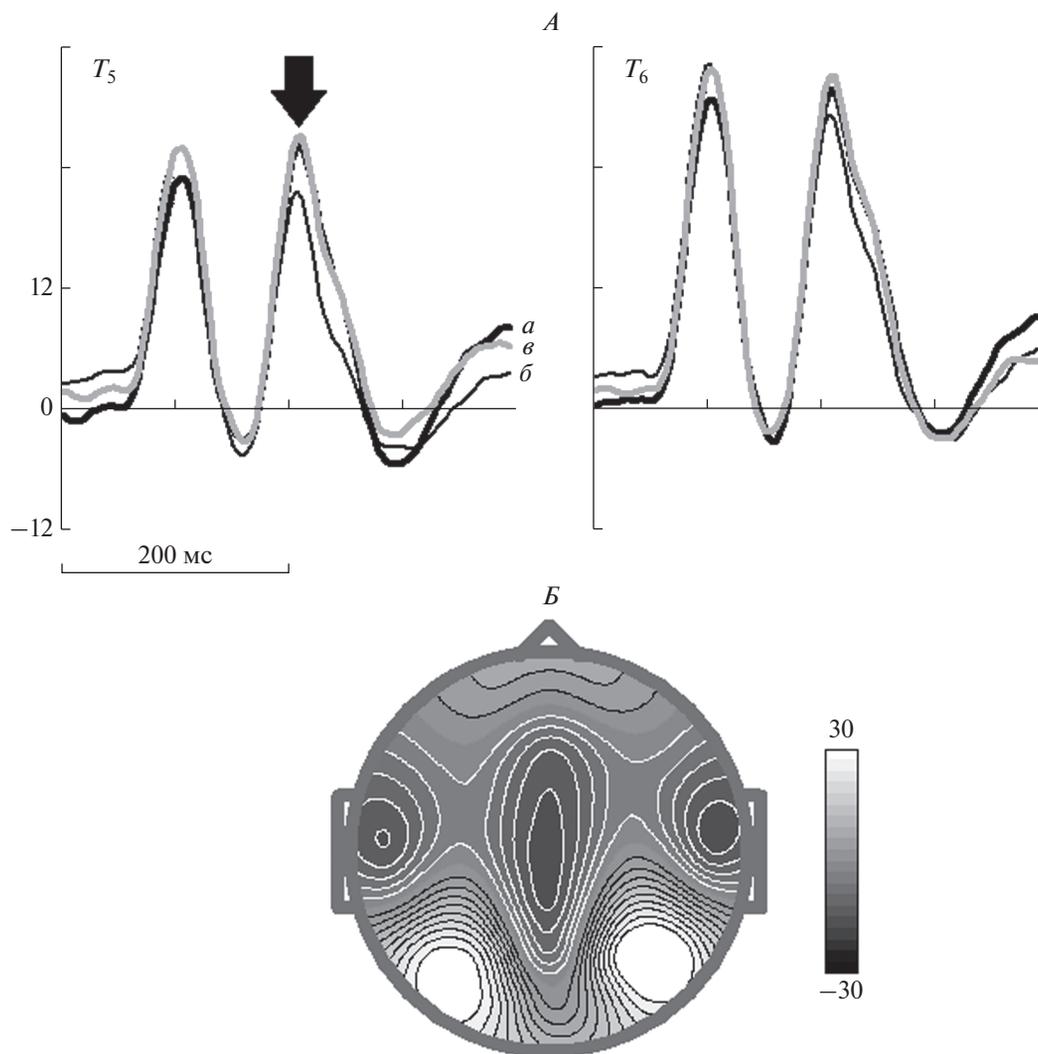
По горизонтали – время, по вертикали – плотность источника тока в  $\mu\text{В}/\text{м}^2$ . Стрелки указывают на соответствующие волны  $N_{250}$  и  $P_{200}$ . *a* – тест 1, *б* – тест 2, *в* – тест 3, совпадение, *г* – тест 3, несовпадение, *з* – тест 3, несовпадение.

норируются (совпадения или несовпадения изображений растений). Отчетливо видно влияние условий – амплитуда разностной кривой в активном условии значительно превосходит амплитуду разностной кривой в пассивном условии. Статистическая значимость различий средней разницы электрического потенциала в интервале 210–280 мс для этих условий следующая: основной эффект для фактора “условие” –  $F[1,96] = 191.3$ ,  $\varepsilon = 1.0$ ,  $p < 10^{-6}$ , взаимодействие факторов – незначимо (рис. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

*Компонент  $N_{250}$  как индекс операции повторения.* Первое описание влияния эффекта повторения на зрительную волну  $N_{250}$  было опубликова-

но в 2002 г. [13]. Авторы исследовали эффекты повторения на распознавание знакомых лиц с помощью регистрации ПСС. Никакого влияния повторений не наблюдалось для более раннего компонента  $N_{170}$ , но наблюдалась значительная модуляция волны  $N_{250}$ . Волна  $N_{250}$  была наибольшей при повторном предъявлении лиц людей, но наблюдалась и для других изображений (в частности, морд обезьян). В последующих исследованиях было доказано, что волна  $N_{250}$  не специфична к лицам, но скорее является показателем хранения внутренних образов в зрительной рабочей памяти [14]. Далее было показано, что волна  $N_{250}$  является показателем сходства зрительного стимула и образа в рабочей памяти: чем больше стимул похож на образ, тем выше  $N_{250}$  [15]. В этих исследованиях изображения лиц



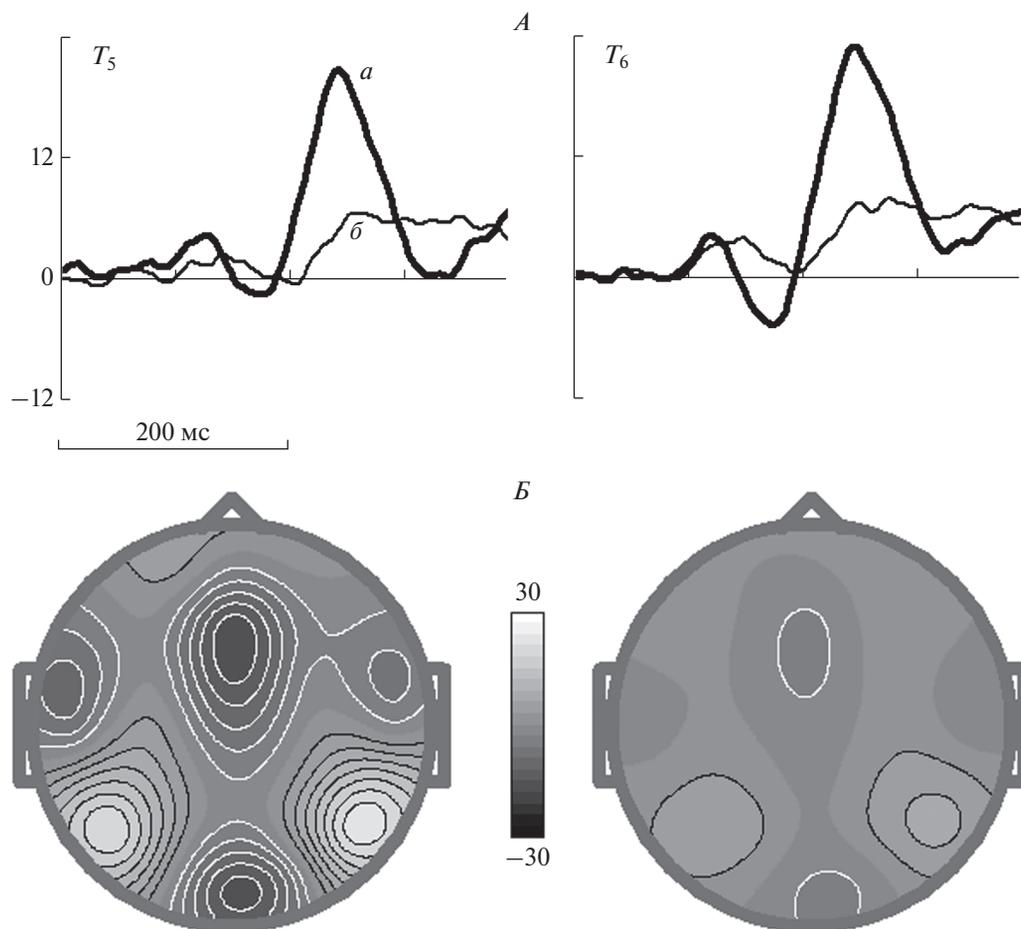
**Рис. 3.** Усредненные по группе ПСС в ответ на *NoGo* условия в отведениях  $T_5$  и  $T_6$  (А) и топография волны  $P200$  (Б). Стрелка указывает на соответствующую волну  $P200$ . *a* – тест 1, *б* – тест 2, *в* – тест 3. Остальные обозначения см. рис. 2.

предъявляли парами, так что степень различия между стимулами в паре менялась от пробы к пробе. Предъявление стимула вызывало появление волн  $N170$  и  $N250$ , причем сходство первого и второго стимулов влияло только на волну  $N250$ . Амплитуда  $N250$  была наибольшей для проб, в которых второй стимул был похож на предыдущий, и постепенно снижалась как функция уменьшения подобия первого и второго стимулов.

Результаты данного исследования находятся в полном согласии с предыдущими работами. Действительно, в наших исследованиях повторение стимула в паре вызывает отчетливую волну  $N250$ , регистрируемую в плотности источников тока в задней височной области (электроды  $T_5$  и  $T_6$ ). Возможно, она отражает механизм привыкания,

когда повторная активация корковых синапсов вызывает депрессию пост-синаптических потенциалов и растормаживание незадействованных синапсов.

*Компонент  $P200$  как индекс операции рассогласования.* Во многих ситуациях детекция рассогласования жизненно необходима для адаптивного поведения. Эволюция создала несколько механизмов для детекции разных типов рассогласования. Один такой механизм связан со слуховой и зрительной негативностями рассогласования [16, 17]. Этот механизм отвечает за автоматическую детекцию рассогласования, когда нарушается регулярный паттерн зрительной или слуховой стимуляции. Другой механизм не является автоматическим, а требует когнитивного усилия



**Рис. 4.** Усредненные по группе ПСС для контраста разности несовпадение — совпадение в 3 теста) в активном условии (а) и пассивном условии (б) для электродов  $T_5$  и  $T_6$  (А) и топографии, определенные для максимальных значений в активном (слева) и пассивном условиях (Б). Остальные обозначения см. рис. 2.

для формирования в рабочей памяти модели ожидаемого стимула. Этот когнитивный механизм детекции рассогласования выражается в волне  $P2$ , распределенной в височной области (рис. 3).

Волна  $P2$  в отличие от автоматических негативных волн рассогласования плохо описана в литературе. В контексте данной работы следует упомянуть исследования по ПСС-коррелятам зрительной маскировки, вызванной одновременным предъявлением стимула и маски (*common onset masking*) [18]. В этих исследованиях был обнаружен височно-затылочный компонент  $P2$ , амплитуда которого менялась в зависимости от степени маскировки. Авторы связывали этот компонент с повторной активацией зрительной коры, вызванной поступлением информации по нисходящим путям от высших зрительных обла-

стей к низшим областям. Схожая гипотеза была предложена в нашей книге на основе сравнительного анализа данных нейронной активности, локальных потенциалов и ПСС [19]. Согласно этой гипотезе переработка зрительной информации выполнялась двумя последовательными этапами, более поздний из которых связан с возвратным приходом информации из высших отделов, включая нижнюю префронтальную кору, к низшим отделам коры, включая височные области в составе вентрального зрительного пути. В рамках этой гипотезы мы можем предположить, что  $P2$  компонент в ответ на рассогласование отражает повторную активацию зрительной коры, когда задействуются новые синапсы и тормозятся старые адаптированные синапсы.

## ВЫВОДЫ

1. Нейроны задневисочных областей коры головного мозга обладают свойством привыкания к последовательному предъявлению одинаковых стимулов в активной парадигме теста, что отражается в величине компонента N250, локализованного в задних височных отведениях ( $T_5$ ,  $T_6$ ).

2. Рассогласование в физических характеристиках стимула вызывает положительный компонент P2, локализованный в задних височных отведениях ( $T_5$ ,  $T_6$ ) и связанный предположительно с возвратным приходом информации из высших отделов к низшим отделам коры.

3. Сходные корреляты повторения/рассогласования наблюдаются и в пассивной конструкции теста, однако амплитуда компонент в активной конструкции остается выше.

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены Комитетом по этике Институтом мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН (Санкт-Петербург).

**Информированное согласие.** Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

**Финансирование работы.** Работа поддержана РФФИ (грант № 16-15-10213).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rensink R.A. Change detection // Annual Review of Psychology. 2002. V. 53. P. 245.
2. Romo R., Salinas E. Flutter discrimination: neural codes, perception, memory and decision making // Nature Reviews Neuroscience. 2003. V. 4. № 3. P. 203.
3. Kropotov J.D., Ponomarev V.A. Decomposing N2 NOGO wave of event-related potentials into independent components // Neuroreport 2009. V. 20. P. 1592.
4. Kappenmann E.S., Luck S.J. ERP components: the ups and downs in brainwave recordings. The Oxford handbook of event-related potentials Oxford University Press, 2012. P. 3.
5. Kropotov J.D. Quantitative EEG, event-related potentials and neurotherapy. Academic Press, Elsevier, 2009. 542 p.
6. Kimura M., Katayama J., Murohashi H. Positive difference in ERPs reflects independent processing of visual changes // Psychophysiology. 2005. V. 42. № 4. P. 369.
7. Kropotov J.D., Ponomarev V.A., Hollup S., Mueller A. Dissociating action inhibition, conflict monitoring and sensory mismatch into independent components of event related potentials in GO/NOGO task // Neuroimage. 2011. V. 57. № 2. P. 565.
8. Kropotov J.D., Ponomarev V.A. Differentiation of neuronal operations in latent components of event-related potentials in delayed match-to-sample tasks // Psychophysiology. 2015. V. 52. № 6. P. 826.
9. Kayser J., Tenke C.E. On the benefits of using surface Laplacian (current source density) methodology in electrophysiology // International J. Psychophysiology. 2015. V. 97. № 3. P. 171.
10. Vigário R.N. Extraction of ocular artefacts from EEG using independent component analysis // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1997. V. 103. P. 395.
11. Perrin F., Pernier J., Bertrand O., Echallier J.F. Spherical splines for scalp potential and current density mapping // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. 1989. V. 72. P. 184.
12. Kayser J., Tenke C.E. Principal components analysis of Laplacian waveforms as a generic method for identifying ERP generator patterns: II. Adequacy of low – density estimates // Clinical Neurophysiology. 2006. V. 117. P. 369.
13. Schweinberger S.R., Pickering E.C., Jentsch I. et al. Event-related brain potential evidence for a response of inferior temporal cortex to familiar face repetitions // Brain Research. Cognitive Brain Research. 2002. V. 14. № 3. P. 398.
14. Pierce L., Scott L.S., Boddington S. et al. The N250 brain potential to personally familiar and newly learned faces and objects // Frontiers in Neuroscience. 2011. V. 5. № 111. P. 1.
15. Sreenivasan K.K., Sambhara D., Jha A.P. Working memory templates are maintained as feature-specific perceptual codes // J. Neurophysiology. 2011. V. 106. P. 115.
16. Näätänen R., Gaillard A.W., Mantysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted // Acta Psychologica. 1978. V. 42. № 4. P. 313.
17. Kimura M., Schröger E., Czigler I. Visual mismatch negativity and its importance in visual cognitive sciences // Neuroreport. 2011. V. 22. № 14. P. 669.
18. Kotsoni E., Csibra G., Mareschal D., Johnson M.H. Electrophysiological correlates of common-onset visual masking // Neuropsychologia. 2007. V. 45. № 10. P. 2285.
19. Kropotov J. Functional neuromarkers for psychiatry. 1st Edition. Applications for Diagnosis and Treatment. Academic Press, Elsevier, 2016. 498 p.

## **Effects of Repetition and Stimuli Mismatch in Sensory Visual Event-Related Components**

**Yu. D. Kropotov<sup>a,\*</sup>, V. A. Ponomarev<sup>a</sup>, M. V. Pronina<sup>a</sup>, N. V. Polyakova<sup>b</sup>**

*<sup>a</sup>N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia*

*<sup>b</sup>Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia*

*\*E-mail: yurykropotov@yahoo.com*

Psychological match/mismatch operations were studied in three modifications of a delayed match to sample task. The study included 97 healthy adult subjects. We analyzed 31-channel event-related potentials (ERPs) in a current source density (CSD) montage. It was found that the repetition (match) of the stimulus with the sample produced a N250 component localized in posterior temporal electrodes (T<sub>5</sub>, T<sub>6</sub>) and associated presumably with synaptic habituation. In contrast, mismatch of the stimulus with the sample produced a positive component P2 of the same localization but apparently associated with a recurrent visual input from higher to lower cortical areas. Similar ERP correlates of match/mismatch operations were also observed in passive task (recognition with no response needed) but the amplitude of the components was lower than in the active task.

*Keywords:* match/mismatch operations, delayed match to sample task, event-related potentials, N250 and P2 components.