

## Динамика электроэнцефалографических и психофизиологических показателей при острых отравлениях нейротоксикантами на этапе реабилитации на фоне различных методов лечения

И.Ю. БЕРЕЗИНА<sup>1\*</sup>, А.В. БАДАЛЯН<sup>1,2</sup>, Л.И. СУМСКИЙ<sup>1</sup>, Ю.С. ГОЛЬДФАРБ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, Россия; <sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва, Россия

**Цель исследования.** Оценка динамики функциональной активности структур головного мозга, обеспечивающих когнитивные функции у больных энцефалопатией при острых отравлениях нейротоксическими веществами на этапе реабилитации. **Материал и методы.** Обследованы 56 больных. Основную группу составили 40 больных, для лечения которых использовали внутривенное капельное введение мексидола — 10 пациентов, комбинацию мексидола с немедикаментозными методами лечения в виде мезодиэнцефальной модуляции (МДМ) — 10 пациентов, гипербарической оксигенации (ГБО) — 10 пациентов и сочетания МДМ и ГБО — 10 больных. Группу сравнения составили 16 человек. Всем больным регистрировали ЭЭГ, вызванные слуховые (связанные с событием) потенциалы (ССП) и проводили нейропсихологическое тестирование. **Результаты и заключение.** Изменения ЭЭГ отмечали у всех обследованных при большей их выраженности, отмечалось доминирование признаков нарушения функциональной активности образований диэнцефального, либо мезодиэнцефального уровня. После проведенного лечения в основной группе положительная динамика была выявлена в 60% случаев. В 80% случаев положительная динамика отмечалась при использовании комбинации мексидола, МДМ и ГБО. Отрицательная динамика в основной группе отмечена в 5 (12,5%) случаях, при этом она чаще выявлялась при использовании в процессе лечения только мексидола. Результаты первичного нейропсихологического исследования показали, что в основной группе в 97,5% случаев и у 100% больных группы сравнения выявлялись нарушения когнитивной деятельности различной степени выраженности. После проведенного лечения у пациентов основной группы в 62,5% улучшились показатели по нейропсихологическим тестам, отмечалось сокращение показателей латентного периода компонентов N200, P300, нарастание амплитуды вызванных потенциалов. Таким образом, использование в лечении пациентов с энцефалопатией при острых отравлениях различными нейротоксикантами на этапе реабилитации мексидола, ГБО и МДМ приводит к улучшению показателей, отражающих функциональное состояние мозга в целом и состояние когнитивных функций.

*Ключевые слова:* энцефалопатия, острые отравления нейротоксикантами, электроэнцефалография, слуховой связанный с событием потенциал (P300), психофизиологическое тестирование, мексидол, мезодиэнцефальная модуляция, гипербарическая оксигенация.

## Dynamics of eeg and psychophysiological indicators of acute poisoning neurotoxicants on the stage of rehabilitation on the background of different methods of treatment

I.YU. BEREZINA, A.V. BADALYAN, L.I. SUMSKY, YU.S. GOLDFARB

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia; Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Federal Public Educational Institution of Additional Professional Postgraduate Education of Russian Federation Healthcare Ministry, Moscow, Russia

**Objective:** To evaluate the dynamics of functional activity of brain structures underlying cognitive functions in patients with encephalopathy due to poisoning with neurotoxicants on the stage of rehabilitation. **Material and methods:** Fifty-six patients were examined. The main group consisted of 40 patients treated with intravenous injections with mexidol (n=10), combination of mexidol with non-pharmacological methods – mesodiencingal modulation (MDM) (n=10), hyperbaric oxygenation (HBO) (n=10) and the combination of MDM and HBO (n=10). The comparison group included 16 people. All patients underwent neurophysiological (EEG, auditory event-related potentials) and neuropsychological examinations. **Results:** Marked EEG changes were noted in all patients. The domination of disturbances of functional activity on the diencephalic or mesodiencingal levels was observed. After treatment, positive changes were found in 60% of patients. The positive dynamics was observed in 80% patients when the combination of mexidol, MDM and HBO was used. The negative dynamics was noted in 5 (12,5%) of patients of the main group, in particular when mexidol only was used. The results of the primary neuropsychological study revealed that cognitive impairment of different severity was found in 97,5% of patients of the main group and 100% of patients of the comparison group. After treatment, performance on neuropsychological tests improved by 62,5%, N200 and P300 latencies reduced, while the amplitudes increased, in the patients of the main group. **Conclusion:** The use of mexidol, MDM and HBO in the treatment of patients with encephalopathy due to poisoning with neurotoxicants on the stage of rehabilitation improved the indicators of functional brain activity and cognitive functions.

*Keywords:* encephalopathy, acute poisoning with neurotoxicants, electroencephalography, auditory event-related potential (P300), psychophysiological testing, mexidol, mesodiencingal modulation, hyperbaric oxygenation

Затяжное течение реабилитационного периода и увеличение в связи с этим сроков лечения больных при острых отравлениях чаще всего связаны с возникающими на данном этапе осложнениями. Одним из наиболее серьезных осложнений при многих видах острых отравлений химической этиологии является энцефалопатия, развивающаяся вследствие воздействия на головной мозг токсикантов, вызвавших отравления, и его гипоксического повреждения, сопровождающаяся определенными изменениями функциональной активности мозга. Как правило, энцефалопатия проявляется соответствующей неврологической симптоматикой, астеническими, мнестическими, аффективными нарушениями, снижающими степень реабилитации и социальной адаптации [1—4]. В настоящее время существуют данные о наличии широкого спектра когнитивных расстройств (гнозис, праксис, речь, память, интеллект) у пациентов с энцефалопатией при острых отравлениях нейротоксикантами [5—7].

Известно, что для сохранности когнитивной деятельности важна интактность структур, входящих в лимбическую систему, в связи с чем, можно предположить, что нарушения функциональной активности определенных образований лимбической системы могут приводить к развитию когнитивных расстройств различной степени выраженности. Исходя из этих представлений, возрастает значение объективных методов оценки функционального состояния мозга, среди которых ведущее место занимает слуховой, связанный с событием потенциал (ССП), поскольку генез его поздних компонентов связан с активностью структур, входящих в лимбическую систему [8—10]. Данный метод позволяет объективно оценить выраженность когнитивных расстройств и их нейрофизиологические механизмы при энцефалопатии, сопутствующей острым отравлениям нейротоксикантами, что особенно важно на этапе реабилитации, поскольку от этого в дальнейшем будет зависеть качество жизни пациента.

Цель исследования — оценка динамики функциональной активности структур и систем головного мозга, обеспечивающих когнитивные функции у больных энцефалопатией при острых отравлениях нейротоксикантами на этапе реабилитации.

## Материал и методы

Обследованы 56 больных с отравлениями различными нейротоксическими веществами (психофармакологические средства, наркотики, этанол), течение которых осложнилось развитием токсикогипоксической энцефалопатии. Все больные проходили реабилитацию в токсикологическом отделении Центра лечения острых отравлений Научного исследовательского института скорой помощи им. Н.В. Склифосовского после окончания реанимационных и детоксикационных мероприятий и интенсивной терапии. Основную группу составили 40 больных, средний возраст — 37 лет, для лечения которых использовалось внутривенное капельное введение 5% раствор мексидола в дозе 4 мл/сут в течение 5—10 дней (1-я группа) — 10 больных, а также комбинация мексидола с немедикаментозными методами лечения в виде мезодиэнцефальной модуляции (МДМ) (2-я группа) — 10 человек, гипербарической оксигенации (ГБО) (3-я группа) — 10 больных, МДМ и ГБО (4-я группа — 10 больных). Сеансы ГБО проводили ежедневно при давлении 0,4—0,6 избы-

точных атмосфер в течение 40 мин курсами по 10 сеансов в одноместных барокамерах ОКА-МТ и БЛКС. МДМ-терапию осуществляли на отечественном аппарате серийного производства «МДМ-101». Electroды располагали контактно по лобно-затылочной схеме, отрицательный электрод — на затылке. Частота импульсов составила  $80 \pm 1$  Гц, сила тока колебалась в пределах 0,1—6 мА. Процедуры длительностью 10 мин проводили ежедневно в течение 4—5 дней. Группу сравнения составили 16 пациентов, средний возраст — 36 лет, которые получали только базовую терапию, включающую усиление естественной детоксикации (промывание желудка, очищение кишечника, форсированный диурез), восстановление эффективной гемодинамики, витаминотерапию, ноотропную и симптоматическую терапию, по показаниям — седативные средства.

Электроэнцефалограмму (ЭЭГ) и слуховой ССП регистрировали соответственно международной схеме 10—20% с расположением референтных электродов на мочках ушей с каждой стороны. ЭЭГ, ССП записывали на установке Нейрон-Спектр — 5/ВП фирмы «НейроСофт» (Иваново, Россия). Была проведена компьютерная обработка полученных данных с вычислением мощности частотного спектра и построением топографических карт основных ритмов ЭЭГ. Для локализации эквивалентных дипольных источников патологической активности использовали программу BrainLoc (Россия). Анализировали эквивалентные источники с коэффициентом дипольности 95 и выше.

Для оценки когнитивных функций использовали метод слухового ССП и комплекс психологических тестов: краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE), батарею тестов для оценки лобной дисфункции (БЛД), тесты Мюнстерберга, вербальных ассоциаций, связи чисел (вариант А); рисования часов, таблицы Шульце.

При записи слухового ССП звуковые стимулы двух тональностей подавали в случайном порядке согласно традиционной парадигме (англ.: odd-ball paradigm) с межстимульным интервалом 1 с через наушники одновременно на оба уха. Пациентам предлагали считать звуки более высокого тона, которые предьявлялись реже в случайной последовательности (соотношение значимого/незначимого стимулов — 1:4). Продолжительность подачи стимула — 50 мс; интенсивность стимула (значимый и незначимый) — 80 дБ (SPL); частота наполнения для незначимого стимула — 1000 Гц, для значимого стимула — 2000 Гц. Нижняя полоса пропускания частот усилителя — 0,5 Гц, верхняя полоса пропускания — 75 Гц, эпоха анализа — 950 мс. Усреднялось 100 ответов. Анализировали: компоненты N100, P200, N200, P300 ССП. У этих компонентов измеряли пиковые латентности (ЛП), амплитуду и их межполушарную разницу. При описании ЛП компонентов N200, P300 ССП незначительными изменениями считали показатели, не превышающие 255 мс для компонента N200 и 355 мс для компонента P300; умеренными — 280 мс для компонента N200, 380 мс — для компонента P300; выраженными изменениями считали показатели, превышающие 285 мс для компонента N200 и 385 мс для компонента P300.

Исследования проводили в реабилитационном периоде отравления до начала лечения и перед выпиской.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ IBM SPSS Statistics

21. Полученные результаты представлены в виде Me (Q1; Q3). Сравнение независимых групп по количественному признаку осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна—Уитни (Mann—Whitney, U-test), а зависимых групп — с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon). Представленные результаты основаны на статистически значимых данных с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

При первичном анализе ЭЭГ в основной группе у 3 пациентов регистрировались легкие диффузные изменения суммарной спонтанной электрической активности головного мозга, выражающиеся в нарушении амплитудно-частотных характеристик альфа-ритма, который характеризовался полиморфностью, нерегулярностью, снижением амплитуды (средняя амплитуда 22 мкВ (22; 35)) и индекса в сочетании с единичными колебаниями тета-частотного диапазона, диффузного характера. В 28 (70%) наблюдениях регистрировались умеренные диффузные изменения ЭЭГ с признаками нарушения функциональной активности образований диэнцефального, либо мезодиэнцефального уровней, выражающиеся в наличии множественных билатеральных колебаний тета-частотного диапазона генерализованного характера. Альфа-ритм и зональные различия были сохранены, при этом основной ритм мог быть нерегулярным и полиморфным. В 5 наблюдениях отмечалась межполушарная асимметрия со снижением амплитуды альфа-ритма слева. В 14 (35%) случаях было выявлено значительное повышение мощности высокочастотной ритмики диффузного и/или билатерального характера, которая в 4 наблюдениях доминировала в спектре ЭЭГ. Чаще всего это был поддиапазон бета-1 и только у 3 больных регистрировали бета-ритм частотой более 20 Гц. В 9 наблюдениях регистрировались грубые изменения ЭЭГ с доминированием активности медленно-волнового спектра частот как диффузного характера, так и в виде билатеральных всплесков, преимущественного генерализованного характера (рис. 1). Альфа-ритм в 2 наблюдениях был значительно нарушен, а в 7 полностью отсутствовал. В 10 наблюдениях была выявлена пароксизмальная активность по типу феномена «острая волна», преимущественно генерализованного характера с преобладанием амплитуды колебаний в одном из полушарий, чаще слева (7 больных).

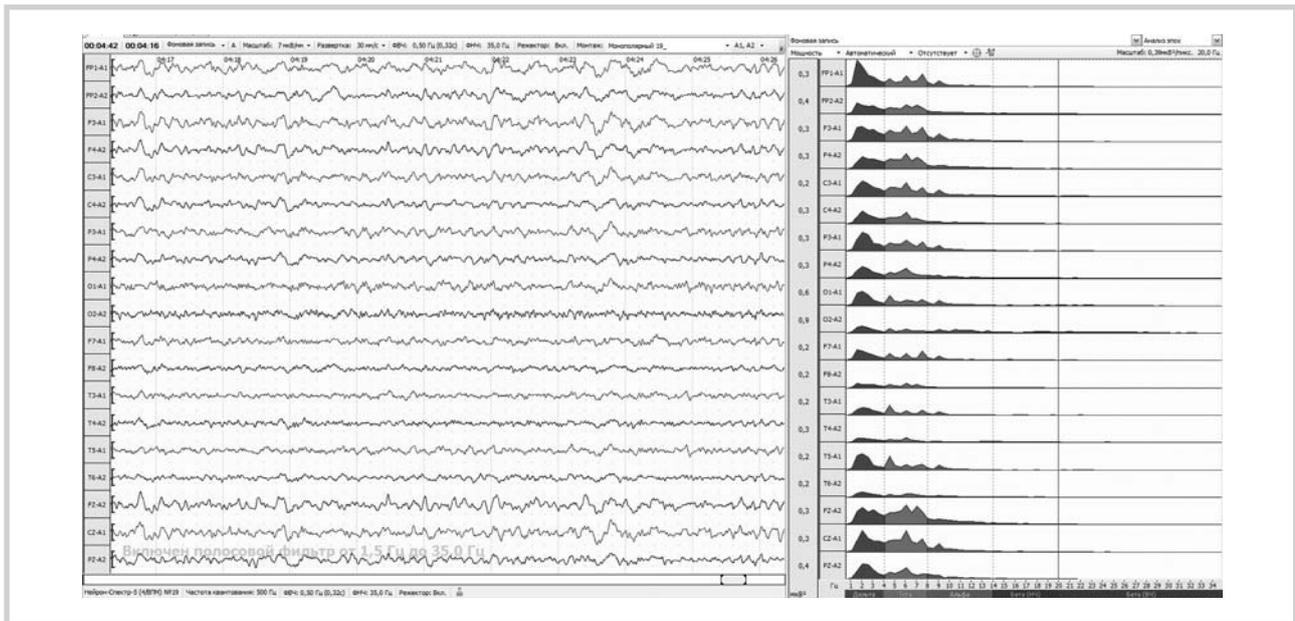
В ходе динамического наблюдения пациенты основной группы были поделены на 4 подгруппы в зависимости от способа лечения. Необходимо отметить, что пациенты, у которых в дневной ЭЭГ регистрировалась пароксизмальная активность, не получали при лечении сеансы ГБО. У пациентов 1-й группы после проведенного лечения положительная динамика была выявлена только в 3 (30%) случаях и выразилась в нормализации альфа-ритма, снижении мощности медленной активности как диффузного, так и билатерального характера. В 5 (50%) наблюдениях существенной динамики выявлено не было. Отрицательная динамика была отмечена у 2 (20%) пациентов и выражалась в нарастании индекса и мощности колебаний медленно-волнового спектра частот, пароксизмальной активности. У пациентов 2-й группы после проведенного лечения положительная динамика была выявлена в 6 (60%) случаях, что проявлялось увеличением индекса и

мощности альфа-ритма, сокращением мощности бета-ритма диффузного характера, снижением мощности медленной активности как диффузного, так и билатерального характера. В 2 (20%) наблюдениях существенной динамики выявлено не было. Отрицательная динамика была отмечена у 2 (20%) пациентов и выражалась в нарастании нарушений альфа-ритма, увеличении мощности активности бета-диапазона, нарастании индекса и мощности колебаний медленно-волнового спектра частот. У пациентов 3-й группы после проведенного лечения положительная динамика была выявлена в 8 (80%) случаях и сопровождалась нарастанием мощности альфа-ритма, сокращением индекса пароксизмальной активности, снижением индекса и мощности колебаний медленно-волнового спектра частот. В 2 (20%) наблюдениях значительная динамика на ЭЭГ отсутствовала. Отрицательной динамики отмечено не было. У пациентов 4-й группы после проведенного лечения положительная динамика была отмечена в 7 (70%) случаях в виде нормализации либо появления альфа-ритма, снижении мощности медленной активности как диффузного, так и билатерального характера (рис. 2), снижении мощности бета-ритма. В 2 (20%) наблюдениях существенной динамики выявлено не было. Отрицательная динамика была отмечена только у 1 (10%) пациента и проявлялась нарастанием индекса и мощности колебаний медленно-волнового спектра частот генерализованного характера.

В группе сравнения при первичной регистрации ЭЭГ только у 1 пациента регистрировались легкие изменения электрической активности диффузного характера с преимущественным нарушением альфа-ритма и зональных различий. В 10 (62,5%) случаях регистрировались умеренные изменения электрической активности, представленные в 3 наблюдениях высокочастотной ритмикой диффузного характера (рис. 3), а в 7 наблюдениях — билатеральными колебаниями альфа-тета-частотных диапазонов, генерализованного характера. Выраженные нарушения электрической активности с высоким индексом медленных колебаний как диффузного характера, так и в виде билатеральных колебаний тета-дельта-частотных диапазонов генерализованного характера с преобладанием амплитуды колебаний в лобно-височных отведениях, были выявлены у 5 пациентов. Пароксизмальная активность по типу феномена «острая волна» генерализованного характера с преобладанием амплитуды колебаний в одном из полушарий была зарегистрирована в 7 наблюдениях.

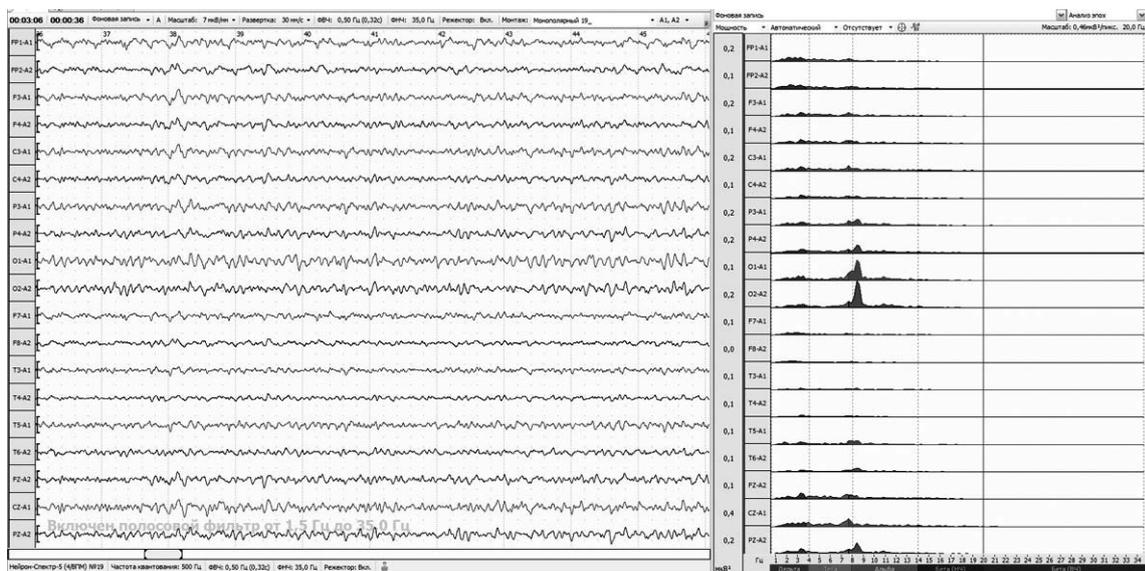
В ходе динамического наблюдения в группе сравнения положительная динамика по данным ЭЭГ была выявлена у 3 пациентов и выражалась в увеличении индекса альфа-ритма, снижении индекса и мощности медленной активности. В 7 наблюдениях существенной динамики не отмечалось (рис. 4). Отрицательная динамика наблюдалась у 6 пациентов и выражалась в дезорганизации альфа-ритма, появлении, либо нарастании индекса и мощности колебаний медленно-волнового спектра частот.

Как показало проведенное исследование, нарушения спонтанной электрической активности головного мозга различной степени выраженности отмечаются у всех больных с энцефалопатией при острых отравлениях химической этиологии на этапе реабилитации. В подавляющем большинстве случаев они носят умеренный (38 (68%) больных), либо выраженный (14 (25%) больных) характер, с доминированием признаков нарушения функциональ-



**Рис. 1.** Увеличение спектральной мощности колебаний медленно-волнового спектра частот и снижение индекса и мощности, альфа-ритма у пациента основной группы до начала лечения.

Здесь и на рис. 2—4: слева: нативная ЭЭГ; справа: результаты Фурье анализа в виде графиков спектральной мощности).



**Рис. 2.** Снижение спектральной мощности колебаний медленно-волнового спектра частот и увеличение спектральной мощности альфа-ритма у пациента группы IV после проведенного лечения.

ной активности образований диэнцефального либо мезодиэнцефального уровня. Кроме этого, в 17 (30%) наблюдениях регистрируется пароксизмальная активность по типу феномена «острая волна» генерализованного характера с преобладанием амплитуды колебаний в одном из полушарий и локализацией эквивалентных дипольных источников (по данным программы BrainLoc) в медиобазальных отделах лобной и височной долей одного из полушарий (чаще слева). После проведенного лечения в ос-

новной группе пациентов положительная динамика была выявлена в 24 (60%) случаях, в группе сравнения — только в 3 (19%) случаях и выражалась в нормализации альфа-ритма, снижении индекса и мощности медленной, а также пароксизмальной активности. Преимущественно, положительная динамика отмечалась при комбинации в процессе лечения как медикаментозных (мексидол), так и немедикаментозных (ГБО, МДМ) методов лечения. Отрицательная динамика в основной группе была отмечена

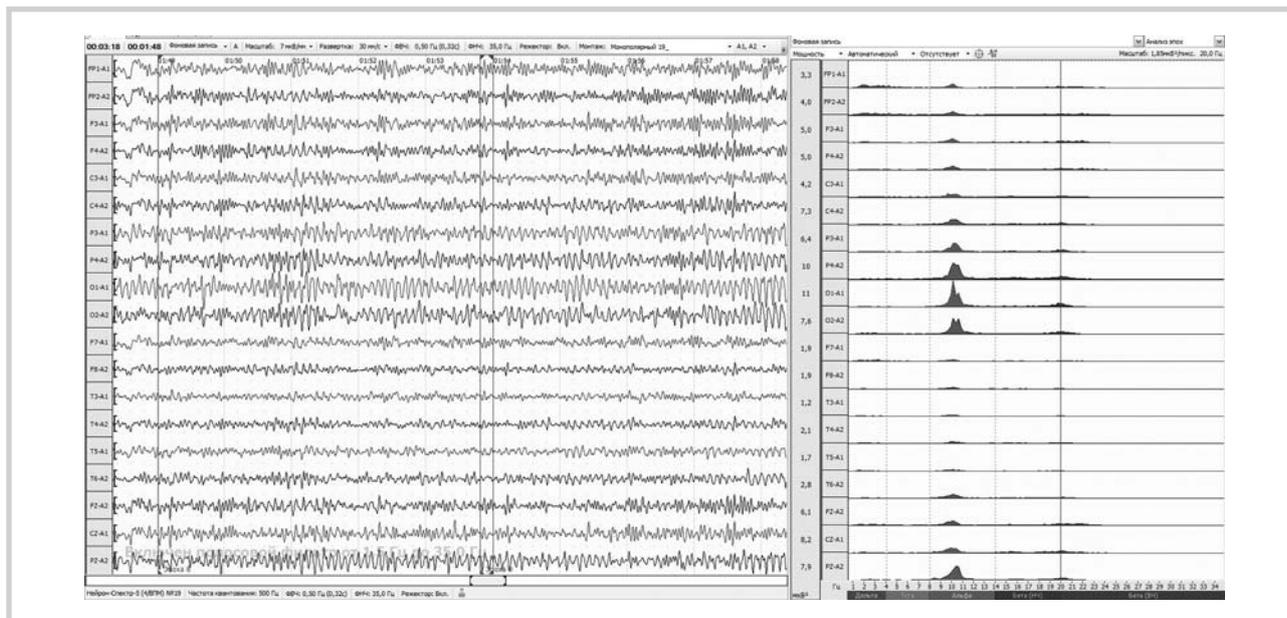


Рис. 3. Увеличение спектральной мощности высокочастотной ритмики (бета-1) у пациента группы сравнения до начала лечения.

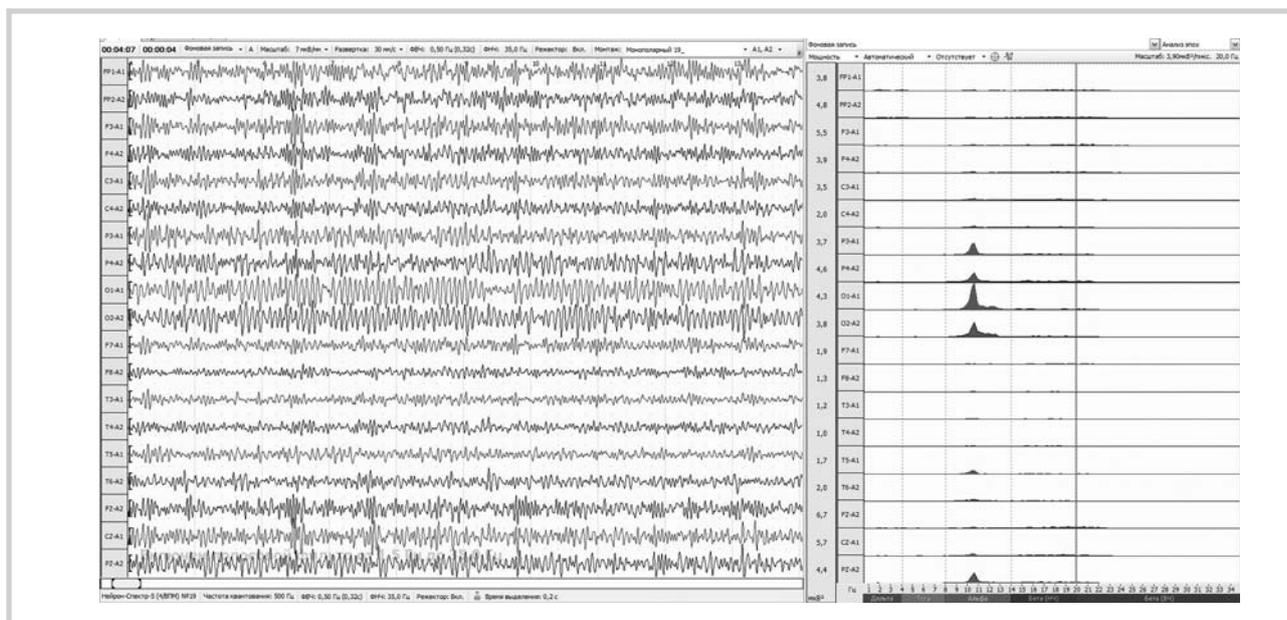


Рис. 4. Некоторое уменьшение спектральной мощности высокочастотной ритмики (бета-1) у пациента группы сравнения после проведенного лечения.

в 5 (12,5%), а в группе сравнения — в 6 (37,5%) наблюдениях и выражалась в дезорганизации альфа-ритма, нарастании индекса и мощности колебаний медленно-волнового спектра частот как диффузного характера, так и в виде билатеральных колебаний генерализованного характера, а также нарастанием индекса и мощности пароксизмальной активности. Чаще всего отрицательная динамика в основной группе пациентов была выявлена при использовании в процессе лечения только медикаментозных ме-

тодов (мексидол). В остальных случаях (11 (27,5%) больных — основная группа, 7 (44%) больных — группа сравнения) существенной динамики на ЭЭГ выявлено не было.

Результаты первичного нейропсихологического обследования показали, что до лечения в основной группе только у 1 пациента нарушений когнитивных функций не отмечалось. Во всех остальных случаях (39 (97,5%) больных) выявлялись нарушения когнитивной деятельности

различной степени выраженности (от легких когнитивных расстройств до выраженных). В группе сравнения у всех пациентов отмечались когнитивные расстройства преимущественно умеренного характера (12 (30%) больных). Общий уровень когнитивных функций, оцениваемых по шкале MMSE, в основной группе составил 25 (25; 25,25) баллов, в группе сравнения — 26 (25; 26). В структуре нейропсихологических нарушений преобладали нейродинамические и регуляторные расстройства в виде повышенной истощаемости, снижения концентрации и устойчивости внимания, низкой скорости переключения внимания и замедлении психических процессов. При выполнении таблиц Шульте темп сенсомоторных реакций и их быстрота оказывались нарушенными в 39 (97,5%) случаях в основной группе — 68,85 (65,6; 73,75) с при норме 35—40 с и во всех наблюдениях в группе сравнения — 75 (65; 85) с. По результатам теста БЛД у 35 (87,5%) больных основной группы отмечались нарушения функции лобных долей: в 3 (7,5%) случаях они были минимальными — 17 (17; 17) баллов из 18 и затрагивали преимущественно произвольную регуляцию праксиса, в 26 (65%) наблюдениях — умеренными — 15 (15; 16) баллов, а в 6 (15%) случаях — выраженными — 13,5 (13; 14) баллов. Преимущественно у обследованных больных нарушалась простая и усложненная реакция выбора, динамический праксис и беглость речи. В 62,5% случаев отмечались частые ошибки при выполнении пробы «кулак-ребро-ладонь», оценивающей динамический праксис. В группе сравнения нарушения функций лобных долей были диагностированы в 12 (75%) случаях — 15 (15; 15) баллов и затрагивали преимущественно динамический праксис, усложненную реакцию выбора, а также беглость речи. В 10 (62,5%) наблюдениях отмечались нарушения пространственного гнозиса при выполнении пробы «понимание логико-грамматических структур и понимание отношений между 3 предметами, выраженных 2 предложениями».

Нарушение пространственного праксиса (тест «рисование часов») отмечалось у 31 (77,5%) пациента в основной группе и у 13 (81%) пациентов группы сравнения. По результатам теста Мюнстерберга у всех пациентов основной группы и 15 (94%) группы сравнения отмечалось нарушение избирательности и концентрации внимания (количество выделенных слов в основной группе — 11,75 (11,25; 12,5) слов, в группе сравнения — 11 (8; 15) слов при норме 25. При оценке результатов теста «связь чисел» (вариант А) в 39 (97,5%) наблюдениях в основной группе и во всех случаях в группе сравнения отмечалось статистически значимое увеличение времени, затрачиваемого на соединение по порядку цифр от 1 до 25: основная группа — 68,05 (66,5; 69,3) с; группа сравнения — 70 (65; 95) с при норме 35—45 с.

Показатели MMSE, БЛД, динамического праксиса, простой и усложненной реакций выбора, беглости речи, скорости сенсомоторных реакций, пространственного праксиса, избирательности внимания (тест Мюнстерберга, тест «связь чисел») в основной группе и группе сравнения до начала лечения статистически значимо не различались (см. таблицу). Таким образом, у обследованных больных изменения когнитивных функций проявляются прежде всего нарушениями слухоречевой памяти, процессов направленного внимания, динамического праксиса и пространственного гнозиса, что может свидетельствовать о нарушении работы функциональных систем лобно-те-

менно-височных отделов головного мозга. Полученные данные согласуются с результатами других авторов [6, 11], которые указывают на то, что при гипоксической энцефалопатии выявляются как неспецифические нарушения — истощаемость, импульсивность, отвлекаемость, эмоциональные расстройства, так и нарушения когнитивных функций — трудности в восприятии пространственных признаков зрительных стимулов, нарушение понимания логико-грамматических отношений, оптико-пространственной памяти, сложных видов чувствительности и пространственного праксиса и персеверации, связанные с нарушением функции теменно-височных, теменно-затылочных и лобных отделов головного мозга.

Анализ амплитудно-временных показателей компонентов P100, N100 слухового ССП до проведения лечения в основной группе ( $n=40$ ) и в группе сравнения ( $n=16$ ), показал, что у всех пациентов показатели ЛП компонентов P100, N100 регистрировались в пределах вариантов разброса нормы (ЛП компонента P100: основная группа — 45 (40; 50) мс, группа сравнения — 45 (45; 55) мс, ЛП компонентов N100: основная группа — 85 (80; 85) мс, группа сравнения — 85 (80; 90) мс, что свидетельствует о сохранной работе слухового анализатора и нормальном поступлении сигнала в проекционную зону слуховой коры.

ЛП компонента P200 в большинстве случаев (38 (95%) больных — основная группа, 13 (81%) больных — группа сравнения) регистрировался в пределах вариантов нормы: основная группа: ЛП P200 — 175 (170; 180) мс, группа сравнения: ЛП P200 — 185 (175; 185) мс. Только у 5 пациентов (2 (5%) — основная группа; 3 (19%) — группа сравнения) отмечались удлинение ЛП компонента P200: основная группа — 214 (214; 215) мс, группа сравнения — 215 (215; 216) мс.

При анализе амплитудно-временных показателей поздних компонентов слухового ССП (N200, P300) только у 1 пациента основной группы показатели ЛП компонентов укладывались в нормативные данные: ЛП компонента N200 — 210,00 мс, ЛП компонента P300 — 316,00 мс. В остальных наблюдениях (97,5%) отмечалось удлинение ЛП компонента N200 и P300 с преобладанием нарушений в лобно-теменно-височных областях.

В 7 (17,5%) случаях в основной группе отмечалось незначительное удлинение ЛП компонента N200 ССП по всем зарегистрированным отведениям: 240 (240; 245) мс, в 22 (55%) случаях — умеренное: 260 (260; 265) мс, и в 10 (25%) наблюдениях — выраженное: 285 (280; 290) мс (рис. 5).

В группе сравнения в 5 (31%) наблюдениях отмечалось незначительное удлинение ЛП компонента N200 ССП: 245 (245; 250) мс, в 7 (44%) — умеренное: 260 (260; 265) мс, и в 4 (25%) наблюдениях — выраженное 295,00 мс.

Большинство авторов [12, 13] рассматривают компонент N200 как показатель опознания и дифференцировки слуховых сигналов. В ряде научных исследований результаты локализации источников компонента N200 показывают, что они находятся в медиальной лобной и передней поясной извилинах [14—22]. В других работах источники были локализованы в орбитофронтальной [23] и латеральной фронтальной коре [24]. В то же время известно, что когнитивная деятельность, отражающая процессы направленного внимания и дифференцировки слуховых сигналов, связана с функциональной активностью обра-

Динамика психофизиологических показателей у больных на фоне различных методов лечения

Показатель	Основная группа																			
	Группа сравнения (n=16)				1-я группа (n=10)				2-я группа (n=10)				3-я группа (n=10)				4-я группа (n=10)			
	начало лече- ния	после лече- ния	Wilcoxon, U-test	p	начало лече- ния	после лече- ния	Wilcoxon, U-test	p	начало лече- ния	после лече- ния	Wilcoxon, U-test	p	начало лече- ния	после лече- ния	Wilcoxon, U-test	p	начало лече- ния	после лече- ния	Wilcoxon, U-test	p
MMSE, общий балл	25 (25; 26)	26 (25; 26)	z=0,0608 p=0,3367		25 (25; 26)	25 (25; 26)	z=0,9802 p=0,3270		25 (24; 25)	26 (25; 26)	z=0,6116 p=0,5408		25,5 (25; 26)	27 (26; 27)	z=0,0510 p=0,9594		25 (24; 26)	26,5 (26; 27)	z=1,1558 p=,2477	
БЛД, общий балл	15 (15; 15)	15 (15; 16)	z=0,3638 p=0,7160		15 (15; 16)	16 (15; 17)	z=0,9120 p=0,3270		15 (15; 16)	16 (16; 17)	z=1,5213 p=0,1282		15,5 (15; 16)	17 (16; 17)	z=2,5205 p=0,117*		15 (15; 16)	17 (16; 17)	z=2,8031 p=0,0051*	
Динамический прак- сис, балл	2 (1; 2)	2,5 (2; 3)	z=0,0981 p=0,6365		2 (1; 2)	2 (2; 3)	z=1,7748 p=0,0759		1 (1; 2)	2,5 (1; 3)	z=1,4368 p=0,1508		1,5 (1; 2)	2 (1; 2)	z=2,3664 p=0,0180*		2 (1; 2)	3 (3; 3)	z=2,9341 p=0,0033*	
Простая реакция вы- бора, балл	2 (2; 3)	2 (2; 3)	z=0,4164 p=0,7184		2,5 (2; 3)	3 (3; 3)	z=0,9435 p=0,3454		2,5 (2; 3)	3 (3; 3)	z=0,8402 p=0,4008		2 (2; 2)	3 (2; 3)	z=1,9560 p=0,0505		2 (2; 2)	3 (3; 3)	z=2,6656 p=0,0077*	
Усложненная реакция выбора, балл	2 (2; 3)	2 (2; 3)	z=1,2439 p=0,2135		2 (1; 2)	2 (1; 2)	z=1,0142 p=0,3105		2 (1; 2)	2 (2; 3)	z=1,6903 p=0,0910		2 (1; 2)	3 (2; 3)	z=2,3664 p=0,0180		2 (1; 2)	3 (2; 3)	z=2,9341 p=0,0033*	
Беглость речи, коли- чество слов	7 (7; 11)	12 (9; 16)	z=2,9917 p=0,0064*		7,5 (7; 10)	10 (9; 11)	z=1,6181 p=0,1056		9 (8; 10)	12 (9; 16)	z=2,1974 p=0,0280*		8,5 (6; 10)	15,5 (8; 17)	z=2,3664 p=0,180*		8 (7; 10)	15,5 (10; 18)	z=2,5205 p=0,0117*	
Скорость сенсомотор- ных реакций, с	70 (65; 85)	72 (55; 80)	z=0,1625 p=0,8484		67 (60; 78)	65 (60; 70)	z=0,1529 p=0,8785		65,5 (60; 74)	50 (43; 55)	z=1,7178 p=0,0858		72 (55; 80)	50 (47; 54)	z=2,8031, p=0,0051*		75,5 (60; 95)	42,5 (37; 60)	z=2,0856 p=0,0367*	
Пространственный практик, балл	9 (8; 9)	9 (8; 10)	z=0,4364 p=0,0776		9 (8; 9)	9 (8; 10)	z=0,5241 p=0,6006		9 (8; 10)	10 (9; 10)	z=1,1832 p=0,2367		9 (8; 9)	10 (9; 10)	z=2,3664 p=0,0180*		9,5 (9; 10)	10 (10; 10)	z=2,6656 p=0,0077*	
Тест Мюнстербертера (количество слов)	11 (5; 4)	11 (6; 15)	z=0,4779 p=0,0827		12 (8; 17)	12 (8; 16)	z=0,8090 p=0,4185		13 (12; 15)	16,5 (16; 20)	z=1,9604 p=0,0499*		11 (10; 12)	15 (10; 19)	z=2,3664 p=0,0180*		11,5 (10; 13)	19 (17; 20)	z=2,5205 p=0,0117*	
«Связь чисел», с	70 (65; 95)	68 (65; 87)	z=0,3554 p=0,7223		70 (50; 100)	64 (55; 77)	z=1,7529 p=0,0796		67,5 (60; 80)	57,5 (55; 60)	z=1,8593 p=0,0630		65,5 (60; 70)	55 (55; 60)	z=2,3664 p=0,0180*		68,6 (60; 70)	55 (50; 60)	z=2,5205 p=0,0117*	
ЛП N200, мс	245 (230; 260)	250 (240; 260)	z=0,3535 p=0,7237		235 (220; 245)	232,5 (225; 240)	z=0,8402 p=0,4008		237,5 (235; 245)	230 (230; 235)	z=2,3953 p=0,0166*		247,5 (230; 245)	247,5 (230; 245)	z=2,5992 p=0,0093*		255 (240; 260)	240 (235; 240)	z=2,5205 p=0,0117*	
ЛП P300, мс	365 (355; 375)	370 (360; 380)	z=0,1845 p=0,7619		365 (355; 375)	355 (355; 360)	z=1,8257 p=0,0679		360 (355; 380)	347,5 (340; 350)	z=2,1974 p=0,0280*		355 (350; 375)	340 (335; 350)	z=2,3664 p=0,0180*		360 (355; 385)	337,5 (330; 350)	z=2,5205 p=0,0117*	

Примечание. \* — статистически значимое отличие от исходного показателя (p<0,05, Wilcoxon, U-test).

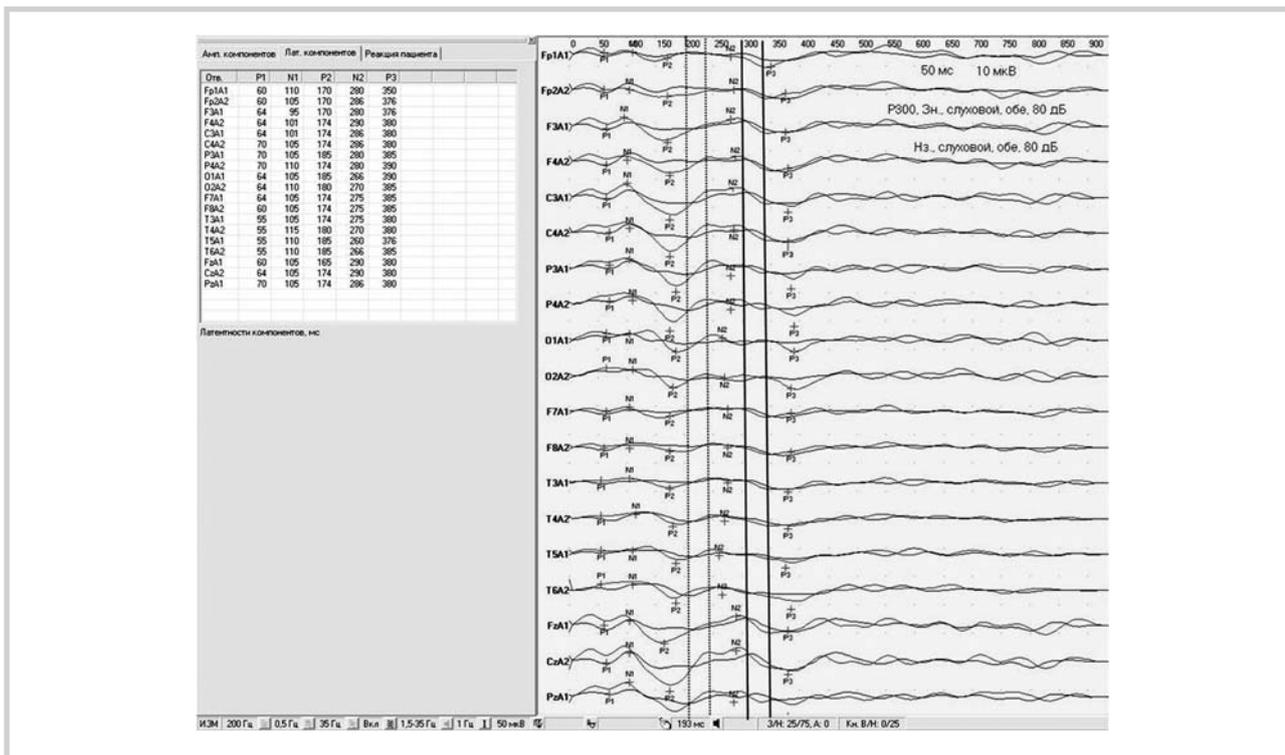


Рис. 5. Слуховой ССП у пациента основной группы: удлинение ЛП компонентов N2 и P3 (справа).

Здесь и на рис. 6: значения ЛП компонентов P1, N1, P2, N2, P3 (слева), черные пунктирные линии - диапазон разброса нормативных показателей ЛП компонента N2, черные сплошные линии - диапазон разброса нормативных показателей ЛП компонента P3.

зований медиобазальных отделов лобных и височных долей. Полученные нами данные позволяют предположить, что показатели компонента N200 ССП могут служить дополнительным диагностическим признаком, характеризующим изменения функционального состояния структур лимбической системы и степень нарушения процессов опознания и дифференцировки сигналов у больных энцефалопатией при острых отравлениях нейротоксикантами.

В 6 (15%) случаях в основной группе отмечалось незначительное удлинение ЛП компонента P300 ССП: 350 (350; 355) мс, в 21 случаях (52,5%) — умеренное: ЛП компонента P300 ССП: 370 (370; 375) мс, и в 12 (30%) наблюдениях — выраженное: 392,5 (385; 485) мс (рис. 6).

В группе сравнения в 4 (25%) случаях наблюдалось незначительное удлинение ЛП компонента P300 ССП по всем зарегистрированным областям: 355 (355; 355) мс, в 9 (56%) случаях — умеренное: 375 (365; 375) мс, и в 3 (19%) — выраженное: 430 (425; 438) мс.

Большинство авторов [13, 25–27] рассматривают компонент P300 как показатель реакции выбора, переработки информации и принятия решения. В то же время известно, что эти познавательные процессы связаны с функциональной активностью образований лимбической системы и новой коры. При этом генераторы компонента P300 чаще всего определялись в медиальных отделах височной доли и латеральной префронтальной коре [28], а также в лобных, теменных и височных областях коры, в поясной извилине, гиппокампе и некоторых подкорковых структурах, таких как таламус и базальные ганглии

[29–33], в связи с чем, можно предположить, что параметры компонента P300 ССП могут быть использованы как дополнительный диагностический признак, характеризующий степень нарушения процессов переработки информации и принятия решения, с нарушением функциональной активности структур лимбической системы и новой коры [34–36].

У всех обследованных пациентов как основной группы, так и группы сравнения амплитуда P300 была снижена — основная группа — 12 (11; 13) мкВ, группа сравнения — 11 (9; 12) мкВ.

В литературе существует точка зрения о том, что выраженность компонента P300 связана с сигнальной значимостью стимула и активацией внимания испытуемого [37–39]. По представлению авторов, снижение амплитуды компонента P300 при хронической гипоксической энцефалопатии в условиях, когда к предъявляемому стимулу привлекается внимание субъекта (он должен не только различать стимулы, но и считать их число) объясняется тем, что у больных при острых отравлениях снижается способность к концентрации и устойчивости внимания. В нашем исследовании у всех больных также отмечено удлинение времени переключения внимания, снижение его концентрации и распределения. Это позволяет предполагать, что снижение концентрации и устойчивости внимания может свидетельствовать о нарушении механизмов избирательного внимания, что в свою очередь может приводить к снижению амплитуды ССП.

Таким образом, описанные изменения амплитудно-частотных характеристик компонентов N200, P300 у об-

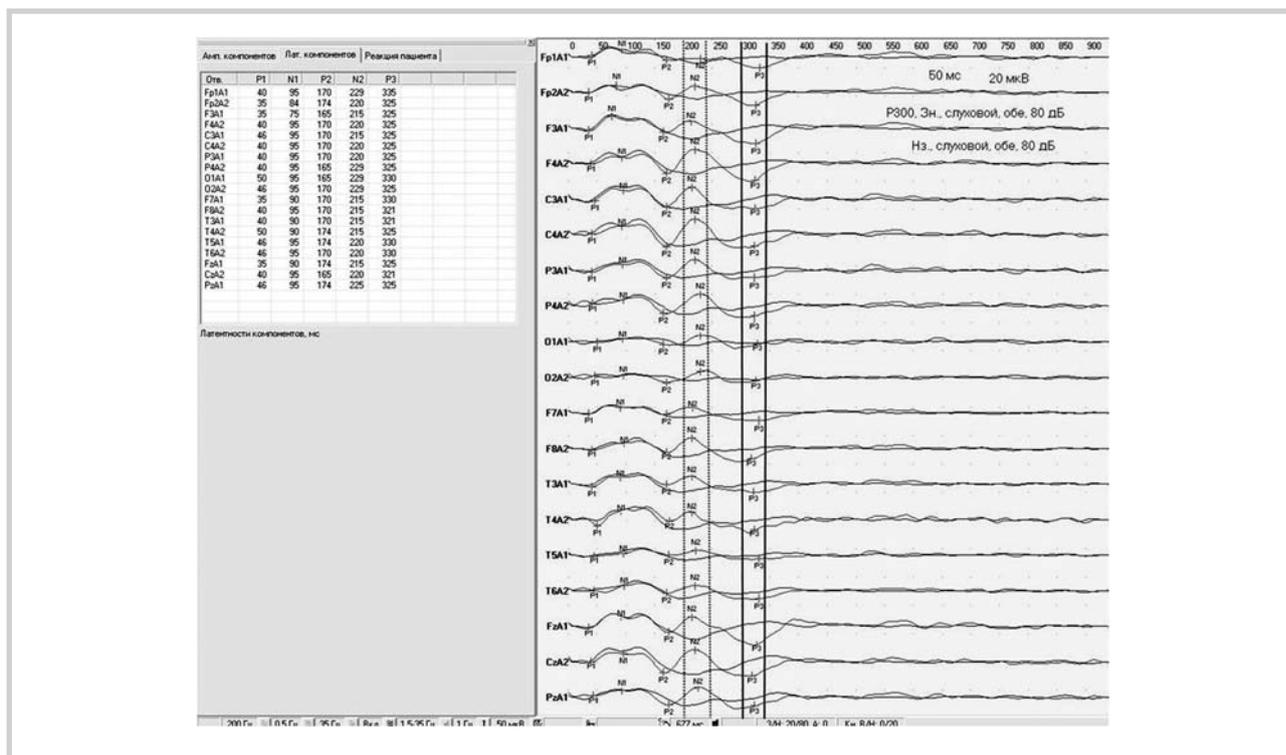


Рис. 6. Слуховой ССП у пациента группы IV после проведенного лечения: сокращение показателей ЛП компонентов N2, P3 (справа).

следованных пациентов могут отражать снижение уровня направленного внимания, частичное нарушение осознанного опознания и дифференцировки значимых стимулов, а также принятия решения и оперативной памяти на события. Кроме того, выявляемые изменения амплитудно-частотных характеристик компонентов N200, P300 совпадают с результатами нейропсихологического обследования, указывающими на нарушение функции лобно-теменно-височных отделов мозга.

После проведенного лечения у пациентов основной группы в большинстве случаев (25 (62,5%): 1-й группа — 4 (10%) больных, 2-я группа — 6 (15%), 3-я группа — 7 (17,5%), 4-я группа — 8 (20%) больных) улучшились показатели по тестам MMSE, БЛД, Мюнстерберга и «связь чисел» и таблицам Шульте, отмечалось сокращение показателей ЛП компонентов N200, P300 и нарастание амплитуды ответа. Отрицательная динамика была выявлена только в 5 (12,5%) наблюдениях и характеризовалась нарастанием степени выраженности когнитивных расстройств (ухудшение показателей по тестам MMSE, БЛД, Мюнстерберга, «связь чисел», таблицам Шульте, а также удлинение показателей ЛП компонентов N200, P300 слухового ССП). В группе сравнения положительная динамика была выявлена только в 3 (19%) наблюдениях по меньшему числу показателей (по тестам MMSE, тесту «Связь чисел», таблицам Шульте, по 3 субтестам (1, 2, 3) из 6 БЛД и менее выраженная по сравнению с основной группой. Отрицательная динамика была выявлена в 7 (44%) наблюдениях и выражалась в ухудшении показателей по всем, используемым в работе психофизиологическим методикам. В остальных случаях (10 (25%) больных — основная группа, 6 (37,5%) больных — группа сравне-

ния) существенной динамики по показателям психофизиологического тестирования выявлено не было.

В таблице представлены результаты по основным психофизиологическим показателям, полученным при обследовании пациентов основной группы до и после проведенного лечения, а также результаты группы сравнения. По абсолютному большинству психофизиологических параметров в основной группе результаты оказались лучше, чем в группе сравнения. При этом отмечаются статистически значимые различия по показателям динамического и пространственного праксиса, простой реакции выбора, скорости сенсомоторных реакций, избирательности внимания (тесты Мюнстерберга и «связь чисел»), а также ЛП компонентов N200, P300 ССП.

## Заключение

Результаты проведенного исследования подтверждают эффективность и высокую информативность психофизиологических методов исследования в выявлении широкого спектра когнитивных нарушений при острых отравлениях нейротоксикантами на этапе реабилитации. Также показано, что относительно группы сравнения использование на этапе реабилитации в лечении пациентов с энцефалопатией при острых отравлениях различными нейротоксикантами мексидола, ГБО и МДМ приводит к улучшению показателей, отражающих как функциональное состояние мозга в целом, так и состояние когнитивных функций. При этом наилучшие результаты дает использование в лечении не изолированного введения мексидола, а его комбинация с немедикаментозными методами лечения (ГБО и МДМ).

При острых отравлениях нейротоксикантами на этапе реабилитации в большинстве случаев регистрируются умеренные (68%), либо выраженные (25%) изменения электрической активности головного мозга диффузного характера, а также практически во всех случаях (98%) выявляются когнитивные расстройства различной степени выраженности.

Нормализация суммарной спонтанной электрической активности головного мозга отмечается в большинстве наблюдений при использовании в процессе лечения как медикаментозных (мексидол), так и немедикаментозных (ГБО и МДМ) методов, достигая максимального положительного эффекта (80% случаев) при комбинации мексидола, ГБО и МДМ.

По данным слухового ССП, а также нейропсихологического тестирования, изолированное введение мексидола приводит к положительному эффекту только в 40% случаев и касается преимущественно произвольного внимания, простой реакции выбора, скорости сенсомоторных реакций и оперативной памяти на события.

Использование в лечении комбинации мексидола с ГБО приводит к увеличению положительных результатов

(60% случаев) по существенно большему числу показателей (динамический праксис, простая реакция выбора, беглость речи, избирательность внимания, скорость сенсомоторных реакций и оперативная память на события). Максимальный положительный эффект наблюдается при комбинации мексидола с МДМ (70% случаев), а также с ГБО и МДМ (80% случаев) по абсолютному большинству психофизиологических показателей, отражающих процессы направленного внимания, динамического праксиса, пространственного гнозиса, скорости сенсомоторных реакций, а также слухоречевой памяти и оперативной памяти на события.

ЭЭГ и психофизиологическое тестирование являются важными объективными методами оценки функционального состояния мозга в целом, а также состояния когнитивных функций у пациентов с острыми отравлениями нейротоксикантами на этапе реабилитации, позволяя объективно оценить эффективность применяемого лечения при отравлениях различными нейротоксическими веществами, и могут быть рекомендованы для диагностики и объективизации результатов лечения у данных пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Катаманова Е.В., Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Шевченко О.И., Денисова И.А. Когнитивные нарушения при токсическом поражении мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2015;2:11-15.  
doi: 10.17116/jnevro20151152111-15
2. Катаманова Е.В., Константинова Т.Н., Андреева О.К., Брежнева И.А. Нейрофизиологические критерии диагностики нейротоксикаций. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2011;13:1(7):1706-1709.
3. Катаманова Е.В., Лахман О.Л., Андреева О.К., Шевченко О.И., Константинова Т.Н. Сравнительная характеристика когнитивных нарушений у больных с токсической (ртутной) и сосудистой (дисциркуляторной) энцефалопатией. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2009;8(1-2):46-49.
4. Рукавишников В.С., Лахман О.Л., Соседова Л.М., Шаяхметов С.Ф., Кудалева И.В., Бодненко Г.М., Катаманова Е.В., Шевченко О.И., Русанова Д.В., Андреева О.К., Хомуев Г.Д., Маснабиева Л.Б., Якимова Н.Л., Титов Е.А. Токсические энцефалопатии в отдаленном постконтактном периоде профессиональных нейротоксикаций (клинико-экспериментальное исследование). *Медицина труда и промышленная экология*. 2010;10:22-30.
5. Лукачер Г.Я., Врублевский А.Г., Ласкова Н.Б. Неврологические аспекты опиоидной наркомании. *Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1987;87(11):1653-1657.
6. Илюк Р.Д., Громыко Д.И., Тархан А.У., Пименова Л.В. Нейрокогнитивные расстройства у больных неосложненной опиатной зависимостью и их нейропсихологическая диагностика. *Экология человека*. 2010;6:52-60.
7. Новохачки А.В., Денисламов М.М. клинико-психологические особенности органических расстройств при хроническом алкоголизме. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология*. 2015;8(4):61-69.  
doi: 10.14529/psy150407
8. Polich J, Criado JR. Neuropsychology and neuropharmacology of P3a and P3b. *Int J Psychophysiol*. 2006;60(2):172-185.  
doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.12.012
9. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(10):2128-2148.  
doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019
10. Al-Tahan AR, Zaidan R, Jones S, Husain A, Mobeireek A, Bahammam A. Event-related evoked potentials in chronic respiratory encephalopathy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2010;5:21-27.
11. Фаршатов Р.С., Хафизов Н.Х., Кильдебекоева Р.Н., Савлуков А.И. Нарушения когнитивных функций у больных острой алкогольной интоксикацией и их коррекция препаратами с антиоксидантной активностью. *Фундаментальные исследования*. 2012;7:208-210.
12. Boeijinga PH. Objective markers of drug effects on brain function from recordings of scalp potential in healthy volunteers. *Dialogues Clin Neurosci*. 2002;4(4):388-394.
13. Patel SH, Azzam PN. Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potential. *Int J Med Sci*. 2005;2(4):147-154.
14. Nieuwenhuis S, Yeung N, van den Wildenberg W, Ridderinkhof KR. Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: Effects of response conflict and trial type frequency. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2003;3(1):17-26.
15. Bekker EM, Kenemans JL, Verbaten MN. Source analysis of the N2 in a cued Go/NoGo task. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005;22(2):221-231.  
doi: 10.1016/j.cogbrainres.2004.08.011
16. Di Russo F, Taddei F, Aprile T, Spinelli D. Neural correlates of fast stimulus discrimination and response selection in top — level fencers. *Neurosci Lett*. 2006;408(2):113-118.  
doi: 10.1016/j.neulet.2006.08.085
17. Jonkman LM, Sniedt FL, Kemner C. Source localization of the Nogo-N2: a developmental study. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(5):1069-1077.  
doi: 10.1016/j.clinph.2007.01.017
18. Amodio DM, Master SL, Yee CM, Taylor SE. Neurocognitive components of the behavioral inhibition and activation systems: implications for theories of self — regulation. *Psychophysiology*. 2008;45(1):11-19.  
doi: 10.1111/j.1469-8986.2007.00609.x
19. Di Russo F, Spinelli D. Sport is not always healthy: Executive brain dysfunction in professional boxers. *Psychophysiology*. 2010;47(3):425-434.  
doi: 10.1111/j.1469-8986.2009.00950.x
20. Huster RJ, Westerhausen R, Pantev C, Konrad C. The role of the cingulate cortex as neural generator of the N200 and P300 in a tactile response inhibition task. *Hum Brain Mapp*. 2010;31(8):1260-1271.  
doi: 10.1002/hbm.20933
21. Enriquez-Geppert S, Konrad C, Pantev C, Huster RJ. Conflict and inhibition differentially affect the N200/P300 complex in a combined go/nogo and stop-signal task. *Neuroimage*. 2010;51(2):877-887.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.02.043
22. Pandey AK, Kamarajan C, Tang Y, Chorlian DB, Roopesh BN, Manz N, Stimus A, Rangaswamy M, Porjesz B. Neurocognitive deficits in male

- alcoholics: an ERP/sLORETA analysis of the N2 component in an equal probability Go/NoGo task. *Biol Psychol.* 2012;89(1):170-182.  
doi: 10.1016/j.biopsycho.2011.10.009
23. Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(12):2224-2232.
  24. Lavric A, Pizzagalli DA, Forstmeier S. When 'go' and 'nogo' are equally frequent: ERP components and cortical tomography. *Eur J Neurosci.* 2004;20(9):2483-2488.  
doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03683.x
  25. Näätänen R, Paavilainen P, Rinne T, Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(12):2544-2590.  
doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.026
  26. Awh E, Vogel EK, Oh SH. Interaction between attention and working memory. *Neuroscience.* 2006;139(1):201-208.  
doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.08.023
  27. Blumenfeld RS, Ranganath C. Dorsolateral prefrontal cortex promotes long-term memory formation through its role in working memory organization. *J Neurosci.* 2006;26(3):916-925.  
doi: 10.1523/JNEUROSCI.2353-05.2006
  28. Soltani M, Knight RT. Neural origins of the P300. *Crit Rev Neurobiol.* 2000;14(3-4):199-224.
  29. Horowitz SG, Skudlarski P, Gore JC. Correlations and dissociations between BOLD signal and P300 amplitude in an auditory oddball task: a parametric approach to combining fMRI and ERP. *Magn Reson Imaging.* 2002;20(4):319-325.
  30. Bledowski C, Prvulovic D, Goebel R, Zanella FE, Linden DE. Attentional systems in target and distractor processing: a combined ERP and fMRI study. *Neuroimage.* 2004;22(2):530-540.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2003.12.034
  31. Strobel A, Debener S, Sorger B, Peters JC, Kranczioch C, Hoehstetter K, Engel AK, Brocke B, Goebel R. Novelty and target processing during an auditory novelty oddball: a simultaneous event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *Neuroimage.* 2008;40(2):869-883.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.10.065
  32. Warbrick T, Mobascher A, Brinkmeyer J, Musso F, Richter N, Stoecker T, Fink GR, Shah NJ, Winterer G. Single-trial P3 amplitude and latency informed event-related fMRI models yield different BOLD response patterns to a target detection task. *Neuroimage.* 2009;47(4):1532-1544.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.05.082
  33. O'Connell RG, Balsters JH, Kilcullen SM, Campbell W, Bokde AW, Lai R, Upton N, Robertson IH. A simultaneous ERP/fMRI investigation of the P300 aging effect. *Neurobiol Aging.* 2012;33(10):2448-2461.  
doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.021
  34. Kirchoff BA, Wagner AD, Maril A, Stern CE. Prefrontal-temporal circuitry for episodic encoding and subsequent memory. *J Neurosci.* 2000;20(16):6173-6180.
  35. Wagner AD, Shannon BJ, Kahn I, Buckner RL. Parietal lobe contributions to episodic memory retrieval. *Trends Cogn Sci.* 2005;9(9):445-453.  
doi: 10.1016/j.tics.2005.07.001
  36. Grill-Spector K, Henson R, Martin A. Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends Cogn Sci.* 2006;10(1):14-23.  
doi: 10.1016/j.tics.2005.11.006
  37. O'Connor S, Hesselbrock V, Tasman A, DePalma N. P3 amplitudes in two distinct tasks are decreased in young men with a history of paternal alcoholism. *Alcohol.* 1987;4(4):323-330.
  38. Luck SJ, Woodman GF, Vogel EK. Event-related potential studies of attention. *Trends Cogn Sci.* 2000;4(11):432-440.
  39. Schupp HT, Flaisch T, Stockburger J, Junghöfer M. Emotion and attention: event-related brain potential studies. *Prog Brain Res.* 2006;156:31-51.  
doi: 10.1016/S0079-6123(06)56002-9