

ДИНАМКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ВНИМАНИЯ ПРИ ОДНОСТОРОННЕМ ЛУЧЕВОМ ВОЗДЕЙСТВИИ⁸

*Данилов Г.В.** , Кроткова О.А.** , Алексеева А.Н. * , Кулева А.Ю.* , Каверина М.Ю.** , Галкин М.В.** , Ениколопова Е.В.* (Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова* ; ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак.*

*Н.Н.Бурденко» Минздрава России** , Москва, Россия)
gdanilov@nsi.ru, OKrotkova@nsi.ru, braindoneziya@yandex.ru, kylaria@mail.ru,
telli777@gmail.com, MGalkin@nsi.ru, enikolopov@mail.ru,*

իերկայացման ամս.' 31.07.2019

գրախոսման ամս.'04.08.2019

լրջագրություն ընդունման ամս.' 13.09.2019

Изучались ближайшие последствия лучевой терапии у больных с внемозговыми опухолями, прилежащими к гиппокампу со стороны базальных отделов мозга. При таком лечении воздействию терапевтической радиации неизбежно подвергаются нормальные структуры на стороне расположения опухоли, в том числе - гиппокамп. Участниками исследования были 23 пациента с менингиомами хиазмально-селлярной области (12 с левосторонним расположением опухоли и 11 с правосторонним). Больных исследовали двукратно: до начала лучевого лечения и сразу после его окончания. Контрольную группу составили 40 здоровых испытуемых, также дважды выполнивших задания исследования. Были получены факты, свидетельствующие об эффекте перераспределения зрительного внимания при лучевом воздействии на правое полушарие мозга. Выдвигается гипотеза о большей уязвимости правого полушария к воздействию радиации.

Ключевые слова: внимание, память, лучевая терапия, гиппокамп, асимметрия полушарий мозга.

Актуальность изучения последствий воздействия радиации на когнитивные процессы человека продиктована как наличием этого фактора при крупных техногенных катастрофах, так и всё возрастающим значением лучевой терапии в лечении патологических новообразований. Радиотерапия больных с опухолями головного мозга, несмотря на свою эффективность, сталкивается с проблемой побочных нейротоксических эффектов ионизирующего излучения, проявляющихся в снижении когнитивных функций, в первую очередь, внимания, памяти, способности к решению новых задач [8].

Однако в подавляющем большинстве работ, посвященных изучению последствий воздействия радиации на мозг человека, рассматривается ситуация

⁸ Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 17-15-01426.

лучевого воздействия на весь мозг, в сочетании с патологическим влиянием самой опухоли [9, 10]. Работы, посвященные локальным лучевым воздействиям на мозг, и в ситуации немозговых доброкачественных новообразований, не вызывающих отчетливых когнитивных дефицитов, практически отсутствуют.

Наиболее пристальный интерес в публикациях, посвящённых воздействию радиации на мозг, обращён к гиппокампу. Гиппокамп, с одной стороны, является структурой, функции которой тесно связаны с переработкой информации и следовыми процессами [2, 1]. С другой стороны, гиппокамп является нейрогенной структурой, то есть областью, в которой осуществляется продукция новых нейронов из прогениторных клеток. Ионизирующее облучение оказывает сильнейшее подавляющее воздействие на этот процесс. Предполагается, что угнетение взрослого нейрогенеза является одной из главных причин формирования когнитивных изменений после лучевой терапии [7].

Целью работы являлось изучение особенностей изменения под воздействием лучевой терапии внимания и памяти пациентов с менингиомами хиазмально-селлярной области (МХСО), прилежащими к гиппокампу. Эти немозговые новообразования располагаются на основании мозга в непосредственной близости от медио-базальных отделов правой или левой височной доли. Они компримируют структуры «своего» полушария, однако не инфильтрируют вещество мозга (не разрушают его). С целью предотвращения дальнейшего роста опухоли больным проводится лучевая терапия, во время которой ионизирующему излучению преимущественно подвергается также полушарие на стороне расположения опухоли. Прилегающая к опухоли часть гиппокампа может получить дозовую нагрузку, сопоставимую с нагрузкой на саму опухоль. Добиться её существенного снижения невозможно, так как ограничение нагрузки на гиппокамп приводит к значительному снижению дозы в мишени и, соответственно, к снижению эффективности лечения. Все перечисленные факторы приводят к ухудшению функционального состояния одного из полушарий без сколько-нибудь отчетливых локальных выпадений в его работе [6].

Материал и методы. В исследовании приняло участие 23 пациента с МХСО: 12 с левосторонним расположением опухоли и 11 – с правосторонним. Лечение осуществлялось в режиме стандартного фракционирования (30 сеансов) с разовой очаговой дозой 1,8 Гр, суммарной дозой 52,2 – 59,4 (медиана 54 Гр, $p > 0,05$). Обследования больных осуществлялись перед началом лучевого лечения и сразу после его окончания (примерно через 45 дней). Контрольную группу составили 40 здоровых испытуемых, сопоставимых по возрасту, образованию и гендерным характеристикам с группой больных МХСО. Испытуемые контрольной группы так же проходили исследование двукратно.

Всем испытуемым проводилось полное стандартизированное нейропсихологическое исследование по методу А.Р.Лурия, тесты из шкалы памяти Векслера,

а также оригинальная методика, в которой при помощи айтрекинга оценивалось пространственное распределение зрительного внимания и последующее сохранение визуальной информации в памяти – Методика АВП (Айтрекинг-Внимание-Память) [4].

Во время выполнения Методики АВП испытуемый рассматривал стимулы, представляющие три расположенных в ряд цветных картинки – триплеты. Через 10 минут после окончания презентации проводилась процедура свободного воспроизведения. Испытуемый должен был вспомнить и назвать в любом порядке картинки, которые он недавно видел на экране. Еще через 15 минут проводилась процедура узнавания стимульного материала. На мониторе компьютера в псевдослучайном порядке появлялись одиночные картинки, среди которых были как полностью идентичные исходному образцу, так и несколько отличающиеся от него мелкими деталями, цветом и расположением в пространстве, а также совершенно новые, никак не связанные с исходным образцом изображения. Испытуемый должен был сказать, видел ли он раньше именно эту картинку, видел ли похожую на нее или такой картинки не было совсем. Подсчитывалось число ошибок свободного воспроизведения (число забытых стимулов) и ошибок узнавания (число неправильно опознанных стимулов). Статистический анализ полученных в результате эксперимента данных производился с помощью языка статистического программирования и программной среды R (www.project.org, версия 3.5.0). Для оценки статистической значимости различий распределения численных величин использовался непараметрический критерий Вилкоксона—Манна—Уитни. Различия в распределениях значений категориальных переменных оценивали с помощью критерия Хи-квадрат и точного критерия Фишера. Различия или корреляционная связь признавались статистически значимыми на уровне значимости $p < 0.05$.

Результаты. Пациенты с правосторонним и левосторонним расположением опухоли статистически значимо не отличались по возрасту, полу, образованию, локализации опухоли, объему гиппокампов, наличию глазодвигательных нарушений и расстройств зрения ($p > 0,05$). На рисунках 1 и 2 представлены основные результаты проведенного исследования. Видно, что у здоровых испытуемых двукратное выполнение методики АВП не приводило к изменениям каких-либо параметров. Также видно, что при первом исследовании (до начала лучевой терапии) у больных обеих групп показатели методики не отличались от соответствующих показателей у здоровых испытуемых. Эти данные, с одной стороны, характеризуют надежность применявшейся экспериментальной процедуры, а с другой – ещё раз доказывают, что внеозговые новообразования, не инфильтрирующие структуры мозга, в целом не сопровождаются значимыми изменениями в когнитивной сфере пациентов.

Повторное исследование, которое у пациентов проводилось после окончания лучевой терапии, выявило следующую динамику в клинических группах. У больных с правосторонним расположением опухоли ухудшились результаты свободного воспроизведения стимулов. Однако значимые различия регистрировались только для стимулов, которые больные видели в левой части триплетов. Эти стимулы стали хуже вспоминаться пациентами как по сравнению с их первым исследованием: динамика среднего числа ошибок от 1,1 до 2,5 ($p=0,010$), так и по сравнению с показателями здоровых испытуемых – средние значения ошибок у которых были 1,3 ($p<0,05$). При этом результаты свободного воспроизведения у больных с левосторонним расположением опухоли статистически значимо от первого ко второму исследованию не изменились.

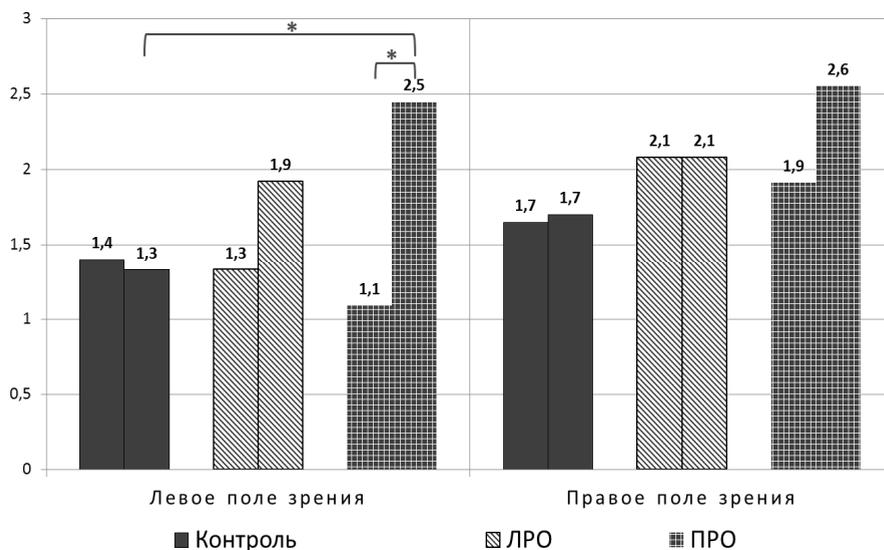
Сходная, от части, тенденция наблюдалась в ситуации узнавания стимульного материала. У больных с правосторонним расположением опухоли от первого ко второму исследованию значимо возросло число ошибок узнавания в левом поле зрения: от среднего значения 3,8 до 5,4 ($p=0,036$). Расположенные в левой части триплета стимулы после лучевой терапии стали узнаваться хуже, чем в группе здоровых испытуемых, у которых среднее значение ошибок было 3,5 ($p<0,05$) и хуже, чем у больных с левосторонним расположением опухоли и средним числом ошибок 3,8 ($p<0,05$). Однако противоположная тенденция наблюдалась в отношении расположенных справа стимулов. Их узнавание улучшилось с показателя средних ошибок 2,8 до 0,9 ($p=0,067$). При повторном исследовании узнавание правой части триплета у больных с правосторонним расположением опухоли стало лучше, чем у здоровых испытуемых со средним числом ошибок 2,7 ($p<0,05$), и лучше, чем у пациентов с левосторонним расположением опухоли со средним числом ошибок 4,0 ($p<0,001$). Таким образом, при узнавании стимулов у больных с правосторонним расположением опухоли наблюдалась разнонаправленная динамика: ухудшение узнавания в левой части зрительного поля и улучшение – в правой.

У больных с левосторонним расположением опухоли каких-либо статистически значимых изменений узнавания стимульного материала от первого ко второму исследованию ни в левой (среднее число ошибок – 3,7 и 3,8), ни в правой (среднее число ошибок – 3,9 и 4,0) частях триплета не наблюдалось.

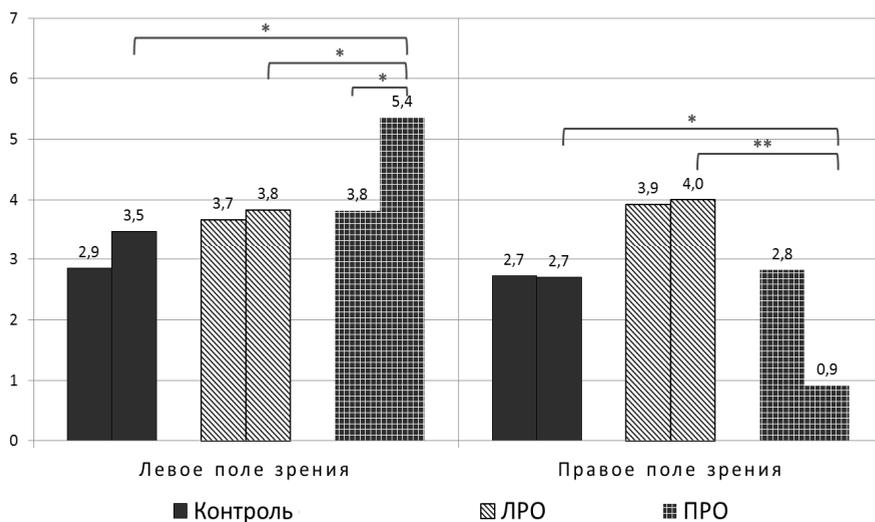
Важно подчеркнуть, что выявленный эффект перераспределения зрительного внимания в результате проведённой лучевой терапии у больных с правосторонним расположением опухоли, приводящий к ухудшению запоминания стимулов в левой части пространства и улучшению – в правой, регистрировался только при отдельном подсчете ошибок узнавания для каждого из трёх расположенных в линию стимулов. При усреднённом подсчете для трёх стимулов сразу – левого, среднего и правого – какой-либо статистически значимой динамики от первого ко второму исследованию ни в одной из групп не отмечалось. Общее число ошибок

узнавания для всех стимулов триплета при «правосторонней» лучевой терапии: 6,91 до лечения и 6,73 после лечения ($p=0,902$). Общее число ошибок узнавания для всех стимулов триплета при «левосторонней» лучевой терапии: 8,42 до лечения и 8,33 после лечения ($p=0,948$). Такое постоянство общей

Ошибки Свободного Воспроизведения



Ошибки Узнавания



На рисунках 1 и 2 в каждой паре столбиков первый соответствует средним по группе значениям ошибок до начала лучевой терапии, второй – сразу после лучевой терапии. Столбики без штриховки – группа здоровых испытуемых. Столбики с

косой штриховкой – левостороннее расположение опухоли (ЛРО). Столбики со штриховкой в клеточку – правостороннее расположение опухоли (ПРО). Достоверные различия между парами столбиков обозначены скобками.

эффективности запоминания материала от первого исследования (до начала лечения) ко второму (сразу после лечения) позволяет трактовать полученные результаты не как интегральное влияние лучевой терапии на память больных, но как изменение под воздействием радиации функционального состояния правого полушария, приводящее к перераспределению внимания пациентов на стадии восприятия стимулов.

Обсуждение результатов. В нашем исследовании с латеральным воздействием ионизирующего излучения на мозг и с захватом зоны гиппокампа был зарегистрирован эффект перераспределения фокуса зрительного внимания у больных, получавших лучевое воздействие на правое полушарие. Изменение функционального состояния правого полушария в ходе лечения приводило к ослаблению внимания к левой части пространства, где стимулы стали хуже запоминаться, воспроизводиться и узнаваться, и, параллельно - к некоторому улучшению восприятия и запоминания стимулов в правой части. Описанный эффект перераспределения зрительного внимания наблюдался только у больных, получавших лучевое воздействие на правое полушарие, и отсутствовал у больных с левосторонним расположением опухоли. Контрольная группа здоровых испытуемых, дважды участвовавших в той же экспериментальной процедуре, каких-либо изменений в показателях тестов не продемонстрировала.

Ранее различия в реакциях левого и правого полушарий на лучевое воздействие уже отмечались в коллективе ученых, изучавших последствия аварии на Чернобыльской АЭС [5, 3]. Более позднее нейровизуализационное исследование было посвящено наблюдениям за пациентами, перенесшими краниальную лучевую терапию по поводу острой лимфобластной лейкемии в детском возрасте, т.е. спустя 20-30 лет. Было показано, что у этих больных в процессе узнавания наблюдается большое количество «ложных тревог» и изменение BOLD-сигнала в гиппокампе, преимущественно в правом. Кроме того, у больных данной группы выявилась атрофия гиппокампов, также более выраженная справа [10]. Стройное теоретическое объяснение такой асимметрии на данный момент в литературе отсутствует.

Выводы.

Ухудшение функционального состояния мозга вызывает дефициты, связанные с пространственной неоднородностью внимания, тогда как хорошее функциональное состояние мозга (в группе здоровых испытуемых) не приводит к асимметричным результатам воспроизведения и узнавания информации в разных частях полей зрения.

Непосредственно после курса лучевой терапии регистрируется изменение функционального состояния правого полушария, проявляющееся в ухудшении показателей внимания и памяти относительно стимулов, расположенных в левой части пространства.

Литература

1. **Буклина С.Б.** Нарушения высших психических функций при поражении глубинных и стволовых структур мозга // Москва: МЕДпресс-информ, 2016, 312 с.
2. **Виноградова О.С.** Гиппокамп и память // Москва: Наука, 1975, 333 с.
3. **Горина И.С., Ениколопова Е.В.** Сравнительный анализ нейропсихологических синдромов у участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС и лиц с невротическими расстройствами // Актуальные проблемы психологии. Сборник научных трудов Института психологии им. Г.С. Костюка АПН Украины. К.: «Милениум», 2005, т.7, вып.5, с.115-125.
4. **Кроткова О.А., Каверина М.Ю., Данилов Г.В.** Движения глаз и межполушарное взаимодействие при распределении внимания в пространстве // Физиология человека, 2018, том 44, № 2, с.66 – 74. DOI: 10.7868/S0131164618020108_
5. **Хомская Е.Д.** Анализ последствий чернобыльской катастрофы с позиции экологической нейропсихологии // Психологический журнал, 1997, № 6, с.84-95.
6. **Alekseeva A., Enikolopova E., Krotkova O., Danilov G., Galkin M.** (2018) Dynamics of Cognitive Functions in Patients With Parasellar Meningiomas Undergoing Radiotherapy//in The Fifth International Luria Memorial Congress «Lurian Approach in International Psychological Science». Ed. J. Gluzman, O. Vindeker, место издания KnE Life Sciences, Netherlands, pages 42–48 DOI: 10.18502/11 DOI: 10.18502/kl.v4i8.3261
7. **Encinas J.M., Michurina T.V., Peunova N., Park J.H., Fishell G., Koulakov A., Enikolopov G.** Division-coupled astrocytic differentiation and age-related depletion of neural stem cells in the adult hippocampus // Cell Stem Cell, 2011, Vol. 8, № 4, p. 566-579.
8. **Greene-Schloesser D, Robbins M.E., Peiffer A.M., Shaw E.G., Wheeler K.T., Chan M.D.** Radiation-induced brain injury: a review // Front. Oncol., 2012, Vol. 2, No. 73. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2012.00073/full>
9. **Gondi V, Tomé WA, Mehta M.P.** Why avoid the hippocampus? A comprehensive review // Radiotherapy and Oncology, 2010, 97(3), p. 370–376.
10. **Monje M., Thomason M.E., Rigolo L., Wang Y., Waber D., Sallan S.E., Golby A.J.** Functional and Structural Differences in the Hippocampus Associated With Memory Deficits in Adult Survivors of Acute Lymphoblastic Leukemia // Pediatr Blood Cancer, 2013, 60, p. 293–300.

DYNAMICS OF ATTENTION DISTRIBUTION DURING UNILATERAL RADIOTHERAPY

*Danilov G.V. **, Krotkova O.A. **, Alekseeva A.N. *, Kuleva A.Yu. *, Kaverina M.Yu**, Galkin M.V. **, Enikolopova E.V. * (Lomonosov Moscow State University; N.N.Burdenko NMRCN *, Moscow, Russia)*

The immediate consequences of radiotherapy for extracerebral tumors adjacent to hippocampus from the basal surface of the brain were studied. Normal brain structures including hippocampus are affected by therapeutic irradiation with this kind of treatment. The participants of the investigation were 23 patients with meningiomas of chiasm-sellar region (12 – with left-sided tumors and 11 – with right-sided). The patients were tested two times: before radiotherapy and immediately after the last fraction of irradiation. The control group included 40 healthy volunteers, who also were tested two times. The data obtained indicates the effect of redistribution of visual attention after irradiation of the right hemisphere. We hypothesize the greater sensitivity of the right hemisphere to irradiation.

Key words: *attention, memory, radiotherapy, hippocampus, asymmetry of cerebral hemispheres.*