Российский журнал боли
2024, т. 22, № 1, с. 18-26
https://doi.org/10.17116/pain20242201118

Russian Journal of Pain
2024, vol. 22, no 1, pp. 18-26
https://doi.org/10.17116/pain20242201118

Хронизация головной боли: анализ вызванных потенциалов на стимул

© Р.Р. ПАРСАМЯН[1], О.М. ПОСНЕНКОВА[1], М.О. ЖУРАВЛЕВ[2, 3], А.О. СЕЛЬСКИЙ[1, 2], А.Р. КИСЕЛЕВ[3], А.В. ФИСУН[1], А.Е. РУННОВА[1, 2, 3]

[1]ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия;
[2]ФГБУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, Россия;
[3]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящей работе мы исследуем возможность классификации отклика головного мозга пациентов при сравнении среднего количества приступов мигрени в месяц. Такой подход хотя и является определенно новаторским среди литературы, но расширяет понимание значимых изменений в когнитивных функциях и потенциалах у пациентов с мигренью.
Цель исследования. Классификация пациентов на базе автоматического анализа вызванных зрительным стимулом потенциалов, связанных с событием, для выявления маркеров хронизации мигрени.
Материал и методы. В исследовании приняли участие 24 человека с мигренью без ауры. Все исследуемые проходили специальный электроэнцефалографический мониторинг, позволяющий выделить и проанализировать вызванные потенциалы на стимулы.
Результаты. В используемой парадигме мы видим, что пространственное распределение качества наблюдаемых вызванных потенциалов оказывается скорее индивидуальной характеристикой каждого испытуемого, однако сравнительное исследование скальповых зон низкого и высокого качества вызванных потенциалов позволяет достоверно определить различия между пациентами с редкой эпизодической и более частой мигренью. Возможно, хронизация болевого процесса здесь приводит к нейрофизиологическим изменениям в активности головного мозга. При этом отсутствие разницы между пациентами с хронической и частой мигренью вызывает некоторые опасения в плане потенциальной возможности перехода у части пациентов частой мигрени в хроническую, что может быть связано именно с развитием некоего нейрофизиологического механизма хронизации.
Заключение. Представленный метод в своем дальнейшем развитии может позволить на ранней стадии выявлять тенденцию к хронизации боли, что будет способствовать ранней терапевтической профилактике хронического мигренозного расстройства.

Ключевые слова: *мигрень, головная боль, вызванные потенциалы, диагностика, хронизация головной боли.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Парсамян Р.Р. — https://orcid.org/0000-0002-6509-5958
Посненкова О.М. — https://orcid.org/0000-0001-5311-005X
Журавлев М.О. — https://orcid.org/0000-0002-8620-1609
Сельский А.О. — https://orcid.org/0000-0003-3175-895X
Киселев А.Р. — https://orcid.org/0000-0003-3967-3950
Фисун А.В. — https://orcid.org/0000-0002-1967-1803
Руннова А.Е. — https://orcid.org/0000-0002-2102-164X
Автор, ответственный за переписку: Парсамян Рузанна Робертовна — e-mail: kvl.prr@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Парсамян Р.Р., Посненкова О.М., Журавлев М.О., Сельский А.О., Киселев А.Р., Фисун А.В., Руннова А.Е. Хронизация головной боли: анализ вызванных потенциалов на стимул. *Российский журнал боли*. 2024;22(1):18–26. https://doi.org/10.17116/pain20242201118

Headache chronification: analysis of evoked potentials for stimulus

© R.R. PARSAMYAN[1], O.M. POSNENKOVA[1], M.O. ZHURAVLEV[2, 3], A.O. SELSKII[1, 2], A.R. KISELEV[2], A.V. FISUN[1], A.E. RUNNOVA[1, 2, 3]

[1]Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov, Russia;
[2]Saratov State University, Saratov, Russia;
[3]National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To identify the markers of migraine chronification using automatic analysis of evoked potentials.
Material and methods. The study involved 24 persons with migraine without aura. Special EEG monitoring was made in all patients to identify and analyze the stimulated evoked potentials.
Results. Spatial distribution of the quality of evoked potentials turns out to be more as an individual characteristic of each patient. However, comparison of scalp zones of low and high quality evoked potentials revealed significant differences between patients with rare episodic and frequent migraine attacks. Perhaps, migraine chronification in this case leads to neurophysiological cere-

bral changes. At the same time, no difference between patients with chronic and frequent migraine causes some concerns regarding potential transformation of frequent migraines to chronic pain in certain patients. This may be due to some neurophysiological mechanism of chronification process.
Conclusion. The presented method in further development can reveal a tendency towards pain chronification and contribute to early therapeutic prevention of chronic migraine.

Keywords: *migraine, headache, evoked potentials, diagnosis, headache chronification.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Parsamyan R.R. — https://orcid.org/0000-0002-6509-5958
Posnenkova O.M. — https://orcid.org/0000-0001-5311-005X
Zhuravlev M.O. — https://orcid.org/0000-0002-8620-1609
Selskii A.O. — https://orcid.org/0000-0003-3175-895X
Kiselev A.R. — https://orcid.org/0000-0003-3967-3950
Fisun A.V. — https://orcid.org/0000-0002-1967-1803
Runnova A.E. — https://orcid.org/0000-0002-2102-164X
Corresponding author: Parsamyan R.R. — e-mail: kvl.prr@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Parsamyan RR, Posnenkova OM, Zhuravlev MO, Selskii AO, Kiselev AR, Fisun AV, Runnova AE. Headache chronification: analysis of evoked potentials for stimulus. *Russian Journal of Pain*. 2024;22(1):18–26. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/pain20242201118

Введение

Работы по исследованию динамики вызванных потенциалов у пациентов с мигренью активно ведутся уже более 20 лет. В обзоре A. Raggi и R. Ferri (2020) приводятся, в частности, результаты оценок различий когнитивных вызванных потенциалов между пациентами с мигренью и здоровыми участниками группы контроля [1]. Например, удается продемонстрировать некоторые снижения когнитивных функций, коррелирующие с изменением латентности компонента P300. В работе M. Titlic и соавт. (2015) изменение основных компонентов когнитивного вызванного потенциала напрямую связывается с когнитивными дисфункциями, возникшими по причине мигренозных нарушений функционирования головного мозга, однако наблюдаемые изменения весьма неоднородны [2]. Кроме того, достаточно часто возникает вопрос, насколько контрольные группы для таких исследований могут считаться контрольными в связи с широкой распространенностью коморбидных диагнозов у пациентов с мигренью, а также большими охватами наблюдаемых острых и хронических болевых синдромов у населения. Во многом именно с этой ситуацией может быть связана наблюдаемая некоторая противоречивость результатов подобных исследований. В частности, ряд работ свидетельствуют о повышении латентности P300 в области сенсомоторной коры [3], другие же говорят об отсутствии значительных изменений данного компонента у пациентов с мигренью [4].

В частности, применение вызванных потенциалов может быть направлено на объединение клинических характеристик и нейрофизиологических биомаркеров. Например, в работе M. Lisicki и соавт. (2017) было показано достоверное отличие структурных характеристик зрительных вызванных потенциалов у пациентов со стрессовым триггером мигрени [5]; работа B. Zhu и соавт. (2019) продемонстрировала возможности машинного обучения для определения наличия/отсутствия клинического диагноза мигрени у пациента и даже статуса пациента в случае данного диагноза [6]. Отдельной важной задачей стоит исследование нейрофизиологических особенностей, возникающих при диагнозе мигрени с аурой [7, 8]. Сегодня в большинстве работ, направленных на исследования состояния пациентов при мигрени, успешно применяется анализ соматосенсорных вызванных потенциалов. В то же время хорошо известна достаточно устойчивая связь длительной хронической мигрени и развития нарушений когнитивных функций у пациентов [9]. В настоящей работе мы представляем результаты объективной детекции электрофизиологических характеристик в контексте изменений когнитивных вызванных потенциалов у пациентов с различными типами мигрени.

Объективная детекция, проведенная в рамках данного исследования пациентов, страдающих мигренью, основана на расчете специальной характеристики для каждого компонента вызванных потенциалов, включающей в себя оценки относительной амплитуды, латентности и ценности компонента для проводимой работы. Полученные результаты объективных различий в электрофизиологических характеристиках головного мозга, возникающих у пациентов с различными статусами, могут быть полезны в персонализации подходов к лечению мигрени и для контроля данного процесса. Стратегия лечения хронической головной боли основывается на подключении адъювантных болеутоляющих лекарственных средств лишь при синдромах головной боли с высокой степенью хронизации, превышающей 14 приступов в месяц, и стратегия оказания специализированной помощи может опираться лишь на субъективные ощущения, выявляемые при опросах пациента. Отсутствие четких прогностических маркеров эффективности лечения и объективных предикторов выбора терапии косвенно способствует плохой приверженности пациентов достаточно длительной терапии и общей неудовлетворенности пациентов процессом и результатами лечения.

Цель представленной работы — классификация пациентов на базе автоматического анализа вызванных зрительным стимулом потенциалов, связанных с событием, для выявления маркеров хронизации мигрени. Мы предполагаем, что пациенты, страдающие мигренью, могут быть объективно разделены на основе нейрокогнитивного тестирования согласно выраженности болевого процесса,

Таблица 1. **Сводные данные об испытуемых на основе анкетирования**
Table 1. **Data on subjects scheduled for survey**

№	Пол	Возраст	ИМТ	Тип мигрени	Количество приступов за последний месяц
1	Жен.	38	18,71	ХМ	15—17
2	Жен.	44	23,42	ЭМ	0—1
3	Жен.	60	25,10	ЭМ	0—1
4	Жен.	41	22,76	ЭМ	6—8
5	Жен.	45	24,80	ЭМ	6—8
6	Жен.	65	25,65	ЭМ	6—8
7	Муж.	27	24,48	ЭМ	4—6
8	Жен.	66	24,21	ЭМ	0—1
9	Жен.	32	20,86	ЭМ	10—12
10	Жен.	60	24,80	ЭМ	6—8
11	Жен.	62	31,24	ЭМ	4—7
12	Муж.	39	24,75	ЭМ	6—8
13	Жен.	58	23,12	ЭМ	0—1
14	Муж.	60	24,67	ЭМ	0—1
15	Жен.	59	32,39	ЭМ	4—6
16	Жен.	48	20,57	ЭМ	4—6
17	Жен.	37	30,07	ЭМ	4—6
18	Муж.	64	29,98	ЭМ	0—1
19	Муж.	57	30,47	ЭМ	0—1
20	Жен.	52	22,09	ЭМ	0—1
21	Жен.	47	19,13	ЭМ	4—6
22	Жен.	43	20,04	ХМ	Ежедневно
23	Муж.	62	24,93	ХМ	Ежедневно
24	Жен.	50	22,58	ХМ	20—25

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ЭМ — эпизодическая мигрень без ауры; ХМ — хроническая мигрень без ауры.

а их терапия может корректироваться и контролироваться с использованием данной классификации.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 24 человека обоих гендеров (6 мужчин и 18 женщин) в возрасте 27—66 лет (средний возраст 44,8 года) с мигренью без ауры: 20 пациентов с эпизодической мигренью и 4 пациента с хронической мигренью. Исследование проводилось на базе Клиники лечения боли (Саратов, Россия, https://болит-голова.рф). Диагноз мигрени устанавливали согласно Международной классификации головной боли 3-го пересмотра (МКГБ-3) (2018) [10] и российским клиническим рекомендациям «Мигрень» (2021) [11]. Всем пациентам было проведено клиническое и неврологическое обследование для исключения вторичной природы головной боли. Пациентов обследовали в период отсутствия или наименьшей выраженности боли для минимизации влияния боли на показатели нейропсихологического тестирования (интенсивность боли во время обследования составила 0—3 балла по 10-балльной визуально-аналоговой шкале).

Критерии исключения из исследования: оценка более 13 баллов по шкале депрессии Бека (BDI), более 7 баллов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), более 5 баллов индекса апноэ/гипопноэ (AHI) или индекса периодических движений конечностей во время ночной полисомнографии; применение психотропных препаратов в течение последнего месяца; любое заболевание, которое может помешать участникам выполнить всю экспериментальную работу (например, слепота, глухота и тяжелые языковые трудности); текущее медицинское или неврологическое состояние, которое может повлиять на когнитивные способности (например, деменция, болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, болезнь Лайма, шизофрения, биполярное расстройство, большое депрессивное расстройство, множественные черепно-мозговые травмы в анамнезе, алкогольная/наркотическая зависимость в настоящее время или в течение последних 3 лет); прогрессирующее или нестабильное тяжелое заболевание, которое может повлиять на безопасность, переносимость и оценки исследования или подвергнуть участника особому риску (например, активный гепатит, ВИЧ-инфекция, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, неконтролируемое или серьезное сердечное заболевание, включая недавний (в течение 6 мес) инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность (3—4-й функциональный класс) или нестабильная стенокардия).

Все участники являлись добровольцами, подписали информированное добровольное согласие на участие в экспериментальной работе и получили все необходимые объяснения касательно процесса проведения исследования, также все участники дали свое согласие на дальнейшую публикацию результатов. Полученные экспериментальные данные обрабатывались с соблюдением конфиденциальности и анонимности респондентов исследования. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, его проведение одобрено локальным этическим комитетом Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

Таблица 2. **Результаты дисперсионного анализа возраста испытуемых в группах с хронической и эпизодической мигренью**
Table 2. **Variance analysis of age in groups with chronic and episodic migraine**

Дисперсионный анализ, одномерный критерий	Сумма квадратов	Степени свободы	Средний квадрат	F	*p*-value
Эффект	28,03	1	28,03	0,2116	0,650068
Ошибка	2915,30	22	132,51		

Основные данные о пациентах представлены в **табл. 1**. В зависимости от частоты приступов мигрени в месяц все исследуемые были условно разделены на три подгруппы: с редкой эпизодической мигренью без ауры (до 1 приступа в месяц; раздел 2.1 МКГБ-3) — 8 пациентов; с частой эпизодической мигренью без ауры (2—14 приступов в месяц; раздел 2.2 МКГБ-3) — 12 пациентов; с хронической мигренью без ауры (от 15 приступов в месяц; раздел 1.3 МКГБ-3) — 4 пациента. Анализ возрастных различий между пациентами был выполнен на основе дисперсионного анализа, результаты которого приведены в **табл. 2**. Явных межгрупповых различий по возрасту не наблюдается, *p*-value существенно превосходит уровень 0,005.

Все участники исследования прошли специальный электроэнцефалографический (ЭЭГ) мониторинг, позволяющий выделить и проанализировать вызванные потенциалы на стимулы. Мониторинг проходил в первой половине дня в помещении с приглушенным освещением (мягкий, теплый свет) и низким уровнем посторонних шумов. Ни у одного из испытуемых не наблюдалось недосыпания в предыдущие дни. Каждый участник соблюдал нормальный цикл работы и отдыха с достаточной продолжительностью сна (приблизительно 7—8 ч сна каждую ночь) в течение недели перед экспериментом. Кроме того, участники не употребляли алкоголь или напитки с кофеином и не выполняли никаких физических упражнений за день до эксперимента.

ЭЭГ-сигналы были получены с использованием метода монополярной регистрации и классической расширенной системы расстановки электродов 10—10. Электрическая активность регистрировалась с помощью 31 электрода, два электрода были референтными и располагались на мочках ушей. Заземляющий электрод был расположен чуть выше лба. В эксперименте использовались чашечковые адгезивные электроды Ag/AgCl, помещенные на пасту Tien-20 (Weaver and Company, Колорадо, США), при этом в ходе эксперимента значение подэлектродного импеданса не превышало 20 кОм. Непосредственно перед началом эксперимента были проведены все необходимые процедуры для повышения проводимости кожи с помощью абразивного геля NuPrep (Weaver and Company, Колорадо, США). Для усиления и аналого-цифрового преобразования ЭЭГ-сигналов использовался серийный сертифицированный многоканальный регистратор биопотенциалов «Энцефалан-ЭЭГР-19/26» (ООО НПКФ «Медиком МТД», Россия), который осуществлял запись зарегистрированных сигналов с частотой дискретизации 250 Гц при разрядности квантования 16 бит на канал. ЭЭГ-сигналы фильтровались полосовым фильтром с точками отсечения 0,016 и 70 Гц и режекторным фильтром (50 Гц) с помощью встроенного аппаратно-программного обеспечения. Отдельно для регистрации обратной связи от испытуемого использовался беспроводной отметчик событий (пульт), полностью синхронизированный с электроэнцефалографом «Энцефалан-ЭЭГР-19/26». Фильтрация глазодвигательных артефактов была выполнена на основе описанного ранее метода с использованием окулографии [12].

Стимулы были продемонстрированы на 24-дюймовом ЖК-мониторе с пространственным разрешением 1920×1080 пикселей и частотой обновления 60 Гц. Яркость монитора составляла 185 кд/м^2 (для белого) и 0,2 кд/м^2 (для черного), статическая контрастность составляла 919:1. Участники эксперимента располагались на расстоянии 125—135 см от монитора, угол обзора составлял примерно 0,25 рад. Размер стимула на мониторе составлял 14,2 см, угловой размер стимула составлял примерно 0,1 рад. Испытуемые были проконсультированы находиться в максимально расслабленном состоянии и постараться избегать какой-либо произвольной мышечной активности.

В начале и конце мониторинга (по 10 мин) была проведена запись пассивного бодрствования, когда пациент отдыхал с закрытыми глазами (показано белым цветом на схеме на **рис. 1, а**). Активная часть исследования включала в себя предъявление 350 визуальных стимулов (изображений, примеры которых представлены на **рис. 1, б**). Общая длительность нейропсихологического мониторинга составила около 1 ч 20 мин.

Предъявление стимулов осуществлялось с помощью специальной компьютерной программы [13], автоматически записывающей протокол прохождения тестирования испытуемым, синхронный с ЭЭГ-мониторингом. В качестве визуальных стимулов были выбраны изображения с различным числом (от 2 до 6) квадратов, продемонстрированных на **рис. 1, б**. Длительность предъявления стимулов составляла 0,12 с, затем следовала пауза длительностью 2,5—3,5 с, во время которой на мониторе демонстрировался серый фон. Порядок предъявления стимулов и длительность пауз между их предъявлениями были заранее сгенерированы в псевдослучайном порядке. Таким образом, для всех испытуемых протокол экспериментальной работы являлся полностью идентичным. Испытуемые были проинструктированы оценить, наблюдают ли они четное или нечетное количество квадратов при каждом предъявлении визуального стимула, при этом участникам было предложено нажать либо левую клавишу пульта левой рукой, в том случае если участник увидел четное количество объектов, либо правую клавишу пульта правой рукой, в том случае если участник увидел нечетное количество объектов. Данный дизайн экспериментальной работы в рамках нейропсихологического тестирования предоставил возможность оценки вызванного потенциала на стимул для участников работы в несколько необычной парадигме для оценки когнитивных функций, когда каждый предъявляемый стимул является для испытуемого значимым. В этом случае предъявление каждого стимула было

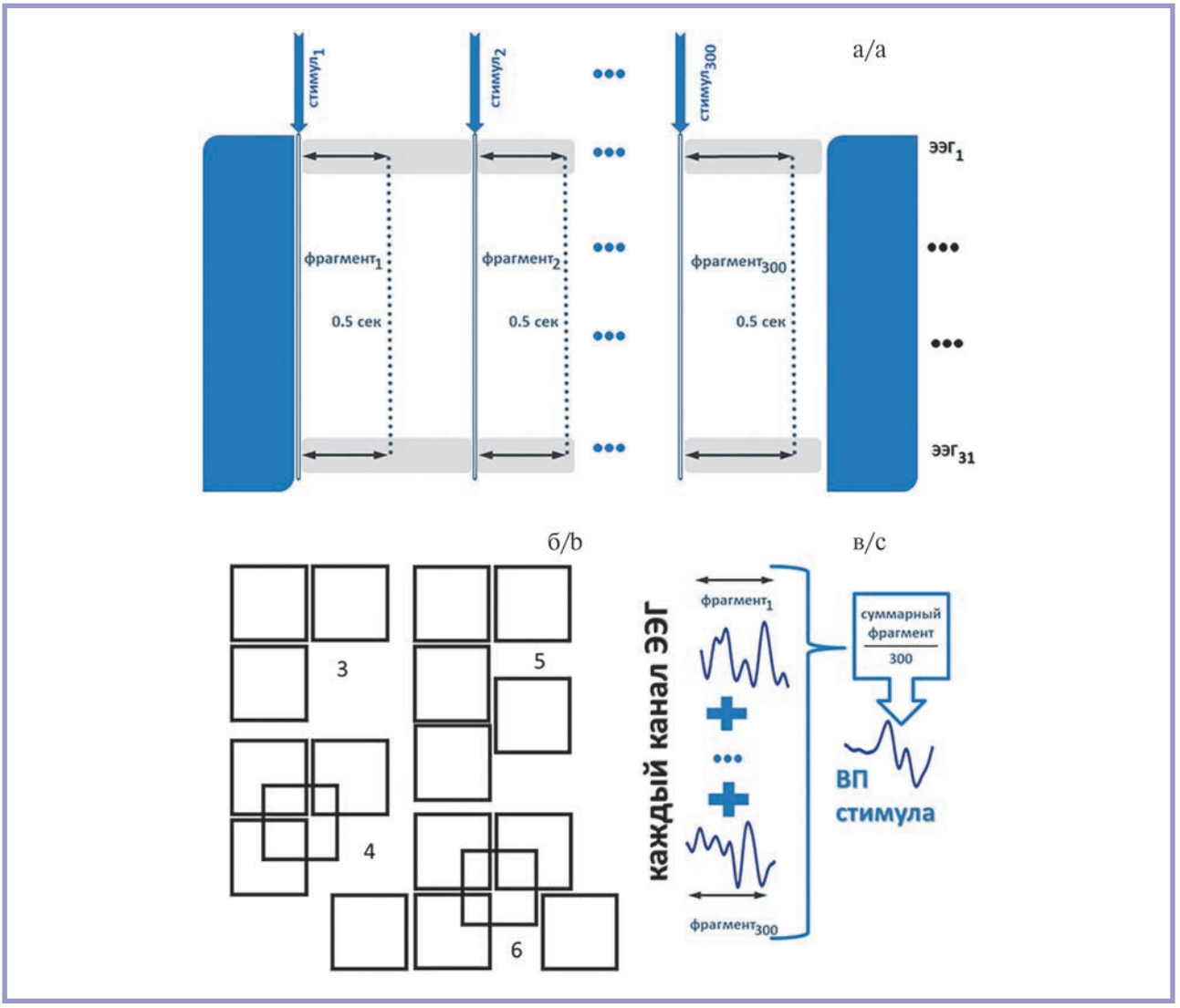

Рис. 1. **Структура эксперимента.**
а — схема проведения эксперимента. Серым цветом показаны паузы после предъявления визуальных стимулов, черными стрелками продемонстрированы фрагменты ЭЭГ-записи, которые используются для дальнейшего построения вызванных потенциалов на стимул, цифрами от 1 до 31 около ЭЭГ в нижнем индексе обозначены каналы ЭЭГ-записи; б — примеры визуальных стимулов; в — иллюстрация построения вызванных потенциалов на стимул из ЭЭГ-сигнала одного из каналов мониторинга.

Fig. 1. **Scheme of experiment.**
a — scheme of the experiment. Pauses after presentation of visual stimuli — gray; EEG fragments for further construction of evoked potentials to stimulus — black arrows; numbers 1—31 near the EEG in the subscript — EEG recording channels; b — examples of visual stimuli; c — evoked potentials to stimulus for one EEG channel.

условно неожидаемым и привыкания к данным объектам не возникало.

На сегодня общая методика нахождения вызванных потенциалов хорошо освещена в литературе [14—20]. Мы использовали стандартную методику, а именно: (1) для каждого предъявления визуального стимула был выделен фрагмент длительностью 0,5 с из записи каждого ЭЭГ-канала по всей длительности ЭЭГ-мониторинга **(см. рис. 1, а)**, (2) было проведено сглаживающее усреднение по всем выделенным тремстам фрагментам каждого канала ЭЭГ, как показано на **рис. 1, в**. Таким образом, была произведена оценка реакции отклика на биопотенциалах в ответ на повторяющиеся стимулы. После каждого предъявления стимула первые 0,5 с записи каждого ЭЭГ-канала были использованы для построения вызванных потенциалов. Далее на каждом вызванном потенциале автоматически были детектированы экстремумы (точки максимумов и минимумов) на базе численного анализа первой производной от рассчитанной зависимости. Далее производилась оценка попадания всех обнаруженных максимумов и минимумов в «обычные» интервалы латентности для каждого компонента стандартного вызванного потенциала. Средняя латентность и стандартные отклонения для большого числа компонентов вызванных потенциалов были взяты из значительных выборок, приводимых в [21—25], значения приводятся в **табл. 3**.

Далее для каждого вызванного потенциала была произведена оценка условного качества вызванных потенциалов согласно следующей методике [26]:

Таблица 3. **Средняя латентность и стандартное отклонение для большого числа компонентов вызванных потенциалов, согласно обзору статей [21—25]**

Table 3. **Mean latency and standard deviation for various evoked potential components [21—25]**

Компонент	Средняя латентность (L), мс	Стандартное отклонение (ΔL), мс
P1	58	6
N1	100	9
P2	179	26
N2	258	36
P3	336	73
N3	405	87

$$\varepsilon=\sum_{i=1}^{N} M g_i \Delta L_i/(50\cdot|L_i-\bar{L}_i|), \quad (1)$$

где N — число выделенных компонентов в данном вызванном потенциале; $M_i=|A_i-A_{i-1}|+|A_i-A_{i+1}|$ — относительная амплитуда i-го компонента из числа N, зависящая от значений данного и соседних экстремумов; в случае, когда соседние экстремумы не определены, их амплитуда принимается нулевой, т.е. $A_{i-1}=A_{i+1}=0$; g_i — коэффициент важности данного компонента, подбираемый для конкретной задачи, дизайна эксперимента и типа стимула; L_i — латентность данного экстремума из числа N; $\bar{L}_i$, ΔL_i — соответственно средняя латентность и стандартное отклонение для данного компонента, взятые из **табл. 2**. Время латентности, средняя латентность и стандартное отклонение латентности оценивались в отсчетах сигнала (например, в данном эксперименте частота дискретизации ЭЭГ была 250 Гц, один отсчет сигнала был равен 4 мс), и, таким образом, разница $(L_i-\bar{L}_i)$ всегда является целым числом. Если латентность выделенного максимума совпадает со средней, то $|L_i-\bar{L}_i|$ принимается равной 1, давая предел для максимального параметра ε при данной магнитуде и коэффициенте важности данного компонента.

Коэффициент ε из формулы (1) характеризует вызванный потенциал целиком, он основывается на расчете относительных амплитуд компонентов, их нахождения в заданной области латентности и их важности для исследователя. Все значения коэффициентов важности компонентов были выбраны равными 1, кроме компонента P3, для которого коэффициент важности был принят равным 2. Особое внимание к компоненте P3 обусловлено наличием ряда свидетельств об изменениях в его латентности у пациентов с хронической мигренью и мигренью с аурой [1—4].

Среднее значение, медиана, отклонение диапазона, отклонение квартиля и стандартное отклонение использовались в описательной статистике данных. Для сравнения количественных данных использовали критерий Уилкоксона—Манна—Уитни для независимых выборок [27]. Результаты со значениями $p<0{,}05$ считались статистически значимыми. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica версии 10.0 для Windows (StatSoft Inc.).

Результаты

Предложенный метод расчета коэффициента ε был использован для оценки когнитивных вызванных

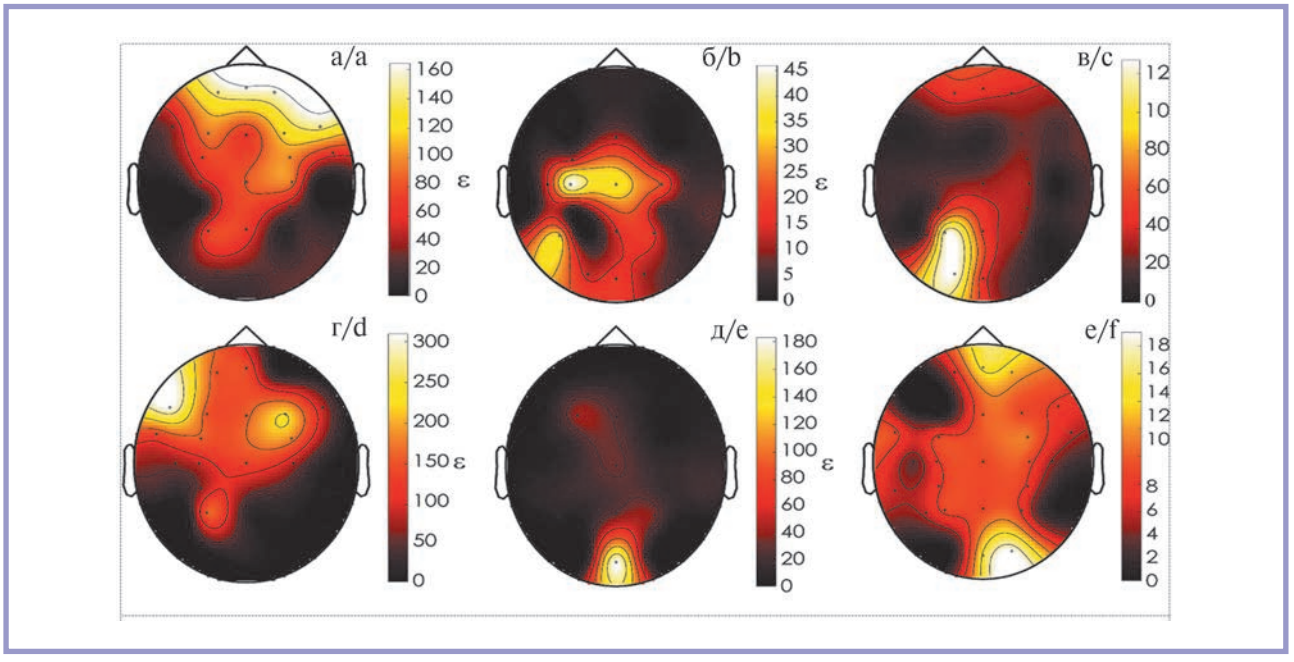

Рис. 2. **Пространственные карты значений коэффициента ε.**
Справа от каждой пространственной карты представлена цветовая шкала демонстрации значений коэффициента ε. а—е — пространственные карты значений коэффициента ε для шести участников, указанных в табл. 1 под номерами соответственно 2, 10, 3, 5, 17, 6. Построения выполнены с помощью свободно распространяемого модуля FieldTrip (MatLab, http://www.fieldtriptoolbox.org).

Fig. 2. **Spatial maps of coefficient ε.**
Color scale of appropriate values is to the right of each spatial map. a—f—spatial maps of coefficient ε for 6 participants (No. 2, 10, 3, 5, 17, 6). Calculations were made using free FieldTrip module (MatLab, http://www.fieldtriptoolbox.org).

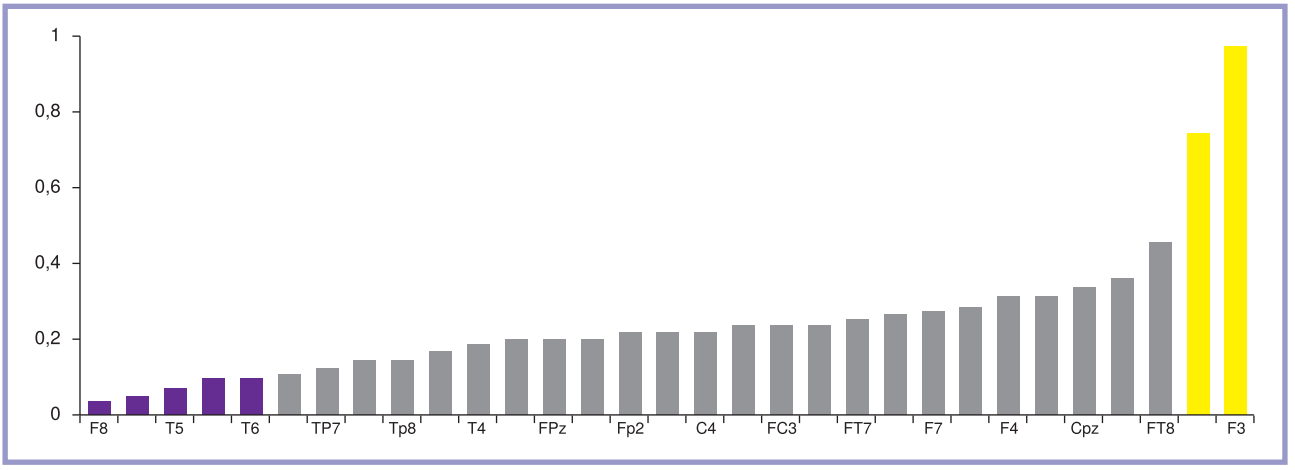

Рис. 3. **Ранжировка ЭЭГ-каналов по величине коэффициента ε условного качества вызванных потенциалов, выполненная для участника с порядковым номером 1.**

Fig. 3. **Ranking of EEG channels according to coefficient ε of evoked potential quality for the participant No. 1.**

потенциалов по 31 каналу регистрации ЭЭГ, зарегистрированных у группы пациентов. Такая оценка позволила автоматически очертить скальповые области, в которых наблюдаемые компоненты вызванных потенциалов наиболее точно соответствуют статистически стандартным когнитивным вызванным потенциалам, и, соответственно, предположить, какие области мозга демонстрируют выраженный ответ на представленный стимул. Визуализация карт пространственной плотности значений коэффициента ε продемонстрирована на **рис. 2** для нескольких испытуемых.

В целом подобная численная оценка демонстрирует, что в данной парадигме пространственное изменение биоэлектрической активности коры головного мозга происходит весьма индивидуально в ответ на визуальный стимул. Однако общим свойством является наличие выраженных минимальных и максимальных величин условного качества вызванных потенциалов. Для каждого испытуемого была произведена сортировка каналов регистрации ЭЭГ по величинам коэффициента ε, как показано на **рис. 3**.

Мы автоматически выделяли группы каналов с минимальными значениями оценки качества вызванных потенциалов ($\varepsilon_{min} \leqslant 0{,}1$, показаны фиолетовым (темно-серым) цветом на **рис. 3**) и максимальными значениями ($\varepsilon_{max} \geqslant 0{,}7$, показаны желтым (светло-серым) цветом на **рис. 3**), после чего рассчитывали соотношение суммарных значений по каналам с ε_{min} и ε_{max}, то есть оценивали величину $E\Sigma=(\Sigma\ \varepsilon min)/(\Sigma\ \varepsilon max)$ для каждого испытуемого. Отметим, что для случаев редкой мигрени значения суммарных коэффициентов $\Sigma\varepsilon_{min}$ и $\Sigma\varepsilon_{max}$ находились в границах [0,17; 0,50] и [1,47; 4,14] соответственно, для случаев частой мигрени суммарные коэффициенты $\Sigma\varepsilon_{min}$ и $\Sigma\varepsilon_{max}$ принимали значения [0,38; 1,41] и [1,75; 6,27] соответственно, а для случаев хронической мигрени — [0,44; 1,25] и [1,70; 3,67] соответственно. На **рис. 4, а** приведены относительные значения E_{Σ} для всех испытуемых.

На **рис. 4, б** продемонстрированы диаграммы размаха, изображающие распределение величин относительной оценки качества вызванных потенциалов, для каждой из подгрупп. Мы можем наблюдать, что группа с редкой эпизодической мигренью без ауры существенно отличается от двух других групп пациентов — страдающих частой эпизодической мигренью без ауры и хронической мигренью без ауры. Статистический критерий значимости Уилкоксона—Манна—Уитни для данных, рассчитанных для пациентов в группах с редкой эпизодической мигренью без ауры и хронической мигренью без ауры, продемонстрировал наличие значимых различий. В то же время количественные показатели вызванных потенциалов характеристик для групп с частой эпизодической и хронической мигренью без ауры статистически значимо не различаются, следовательно, динамика ЭЭГ мозга весьма схожа.

Обсуждение

В настоящей работе исследуется возможность классификации отклика головного мозга пациентов при сравнении среднего количества приступов мигрени в месяц. Такой подход расширяет понимание значимых изменений в когнитивных функциях и потенциалах у пациентов с мигренью.

Продемонстрированные нами изменения в потенциалах, вызванных зрительным стимулом, касаются комплексной оценки, объединяющей как соответствие амплитуд и латентности отдельных компонентов стандартным, так и саму пространственную локализацию вызванных потенциалов с компонентами, наиболее близкими к нормальным. В используемой парадигме мы видим, что пространственное распределение качества наблюдаемых вызванных потенциалов оказывается скорее индивидуальной характеристикой каждого испытуемого, однако сравнительное исследование скальповых зон низкого и высокого качества вызванных потенциалов позволяет достоверно определить различия между пациентами с редкой эпизодической и более частой мигренью. Возможно, хронизация болевого процесса здесь приводит к нейрофизиологическим изменениям в активности головного мозга. При этом отсутствие разницы между пациентами с хронической и частой мигренью вызывает некоторые опасения в плане потенциальной возможности перехода у части пациентов частой мигрени в хроническую, что может быть связано именно с развити-

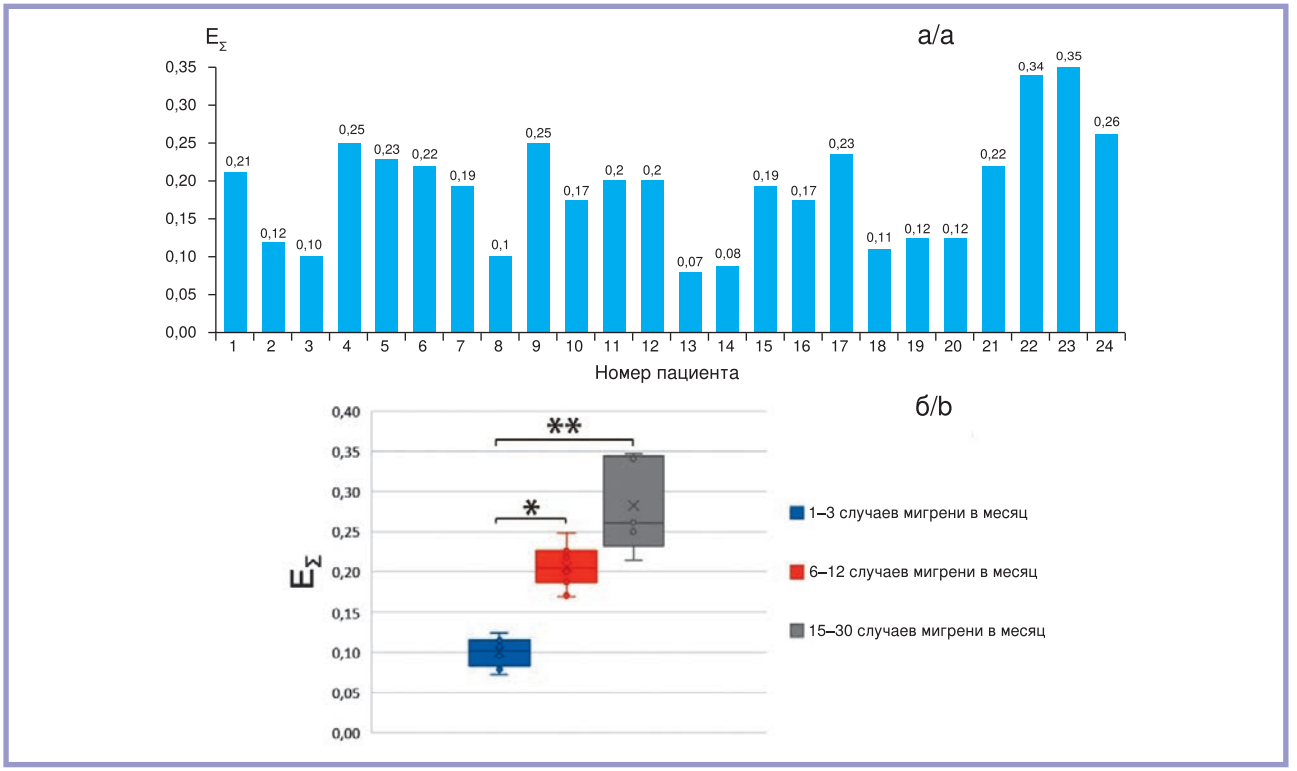

***Рис. 4.* Оценка относительных значений E_Σ.**
а — оценка относительных значений E_Σ для группы пациентов; б — оценка относительных значений E_Σ для подгрупп пациентов, разделенных по количеству приступов мигрени за месяц. Цветной ящик демонстрирует значения, входящие в 25% и 75% данных по подгруппе, концы усов — минимальное и максимальное значения данных, внутри ящика крестом показано среднее значение по подгруппе, линией — медиана. Сверху линия с двумя звездочками и одной звездочкой выделяет пары значений, соответствующих критерию Уилкоксона—Манна—Уитни с $p<0{,}001$ и $p<0{,}05$ соответственно.

***Fig. 4.* Relative values E_Σ.**
a — assessment of relative values E_Σ for a group of patients; b — assessment of the relative values of E_Σ for subgroups of patients divided by the number of migraine attacks per a month (* and ** — Wilcoxon-Mann-Whitney test $p<0.001$ and $p<0.05$, respectively).

ем некоего нейрофизиологического механизма процесса хронизации. Известно, что головной мозг при мигрени отличается непрерывными и повторяющимися пластическими изменениями функциональной активности оси «ствол мозга — таламус — кора». Данные структуры играют центральную роль в отборе, обработке и усвоении сенсорной информации, следовательно, эти функциональные изменения могут быть признаком лежащих в основе хронических дисфункций синоптических механизмов краткосрочного и долгосрочного процесса, которые физиологически лежат в основе феномена сенсибилизации. Однако, на рассматриваемые нами характеристики могут влиять и длительности интериктальных и иктальных периодов, которые в данном исследовании пока не были учтены.

В целом мы полагаем, что представленный метод в своем дальнейшем развитии может позволить на ранней стадии выявлять тенденцию к хронизации боли, что будет способствовать ранней терапевтической профилактике хронического мигренозного расстройства.

Заключение

В работе представлены результаты объективного автоматического анализа вызванных потенциалов у пациентов с редкой, частой и хронической мигренью без ауры. Разработан и описан автоматический метод оценки качества вызванных потенциалов. Пациенты с редкими приступами мигрени без ауры демонстрируют достоверные отличия по предложенной численной характеристике от пациентов с частой и хронической мигренью без ауры.

Информация о финансовой поддержке. Исследование поддержано проектом Российского научного фонда, № 22-72-10061.

Information about financial support. The study was conducted with the financial support of the Russian Science Foundation (Project No. 22-72-10061).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Raggi A, Ferri R. Information Processing in Migraine: A Review of Studies on P300. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2020;45(3):131-144. https://doi.org/10.1007/s10484-020-09469-w

2. Titlic M, Mise NI, Pintaric I, Rogosic V, Vanjaka-Rogosic L, Mihalj M, Jurinovic P, Katic AC, Andjelinovic M. The Event-related Potential P300 in Patients with Migraine. *Acta Inform Med*. 2015;23(6):339-342. https://doi.org/10.5455/aim.2015.23.339-342

3. Zohsel K, Hohmeister J, Flor H, Hermann C. Altered pain processing in children with migraine: An evoked potential study. *European Journal of Pain*. 2008;12:1090-1101. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.02.001
4. Frese A, Frese K, Ringelstein EB, Husstedt IW, Evers S. Cognitive processing in headache associated with sexual activity. *Cephalalgia*. 2003;23:545-551. https://doi.org/10.1046/j.1468-2982.2003.00579.x
5. Lisicki M, Ruiz-Romagnoli E, Piedrabuena R, Giobellina R, Schoenen J, Magis D. Migraine triggers and habituation of visual evoked potentials. *Cephalalgia*. 2018;38(5):988-992. Epub 2017 July 10. https://doi.org/10.1177/0333102417720217
6. Zhu B, Coppola G, Shoaran M. Migraine classification using somatosensory evoked potentials. *Cephalalgia*. 2019;39(9):1143-1155. https://doi.org/10.1177/0333102419839975
7. Hansen JM, Charles A. Differences in treatment response between migraine with aura and migraine without aura: lessons from clinical practice and RCTs. *J Headache Pain*. 2019;20(1):96. https://doi.org/10.1186/s10194-019-1046-4
8. Coppola G, Di Lorenzo C, Parisi V, Lisicki M, Serrao M, Pierelli F. Clinical neurophysiology of migraine with aura. *J Headache Pain*. 2019;20(1):42. https://doi.org/10.1186/s10194-019-0997-9
9. Vuralli D, Ayata C, Bolay H. Cognitive dysfunction and migraine. *J Headache Pain*. 2018;19(1):109. https://doi.org/10.1186/s10194-018-0933-4
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. https://doi.org/10.1177/0333102417738202
11. *Клинические рекомендации «Мигрень»*. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Разработано Всероссийским обществом неврологов, Российским обществом по изучению головной боли. 2021. Ссылка активна на 04.04.23.
Klinicheskie rekomendatsii «Migren'». Ministerstvo zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii. Razrabotano Vserossijskim obshchestvom nevrologov, Rossijskim obshchestvom po izucheniyu golovnoj boli. 2021. Accessed April 04, 2023.
https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/%D0%9A%D0%A0%20%D0%9C%D0%B8%D0%B3%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%8C%202021.pdf
12. Руннова А.Е., Журавлев М.О., Ситникова Е.Ю., Короновский А.А., Храмов А.Е. Метод удаления глазодвигательных артефактов на ЭЭГ человека при распознавании неоднозначного зрительного образа. *Информационно-управляющие системы*. 2017;5(90):105-112.
Runnova AE, Zhuravlev MO, Sitnikova EYu, Koronovskii AA, Khramov AE. A method for removing oculomotor artifacts on the human EEG when recognizing an ambiguous visual image. *Information and Control Systems*. 2017;5(90):105-112. (In Russ.).
https://doi.org/10.15217/issn1684-8853.2017.5.105
13. Руннова А.Е., Журавлев М.О., Уколов Р.В., Попова М.А. *Программа для проведения экспериментальных работ по изучению активности головного мозга во время предъявления различных визуальных стимулов*. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ №2020664680/16.11.2020. Ссылка активна на 04.04.23.
Runnova AE, Zhuravlev MO, Ukolov RV, Popova MA. *Programma dlya provedeniya eksperimental'nykh rabot po izucheniyu aktivnosti golovnogo mozga vo vremya pred"yavleniya razlichnykh vizual'nykh stimulov*. Svidetel'stvo o gosudarstvennoj registratsii programmy dlya EVM №2020664680/16.11.2020. Accessed April 04, 2023.
https://www.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=c3139d93d4060b32a4d1e5268d88d6fb
14. Wang Y, Gao X, Hong B, Jia C, Gao S. Brain-computer interfaces based on visual evoked potentials. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*. 2008;27(5):64-71. https://doi.org/10.1109/MEMB.2008.923958
15. Kidmose P, Looney D, Ungstrup M, Rank ML, Mandic DP. A study of evoked potentials from ear-EEG. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2013;60(10):2824-2830. https://doi.org/10.1109/TBME.2013.2264956
16. Friman O, Volosyak I, Graser A. Multiple channel detection of steady-state visual evoked potentials for brain-computer interfaces. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 2007;54(4):742-750. https://doi.org/10.1109/TBME.2006.889160
17. Hillyard SA, Hinrichs H, Tempelmann C, Morgan ST, Hansen JC, Scheich H, Heinze HJ. Combining steady-state visual evoked potentials and fMRI to localize brain activity during selective attention. *Hum Brain Mapp*. 1997;5:287-292. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1997)5:4<287::AID-HBM14>3.0.CO;2-B
18. Makeig S, Westerfield M, Jung TP, Enghoff S, Townsend J, Courchesne E, Sejnowski TJ. Dynamic brain sources of visual evoked responses. *Science*. 2002;295:690-694. https://doi.org/10.1126/science.1066168
19. Mast J, Victor JD. Fluctuations of steady-state VEPs: interaction of driven evoked potentials and the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1993;78:389-401. https://doi.org/10.1016/0013-4694(91)90100-i
20. Schack B, Klimesch W. Frequency characteristic of evoked and oscillatory electroencephalographic activity in a human memory scanning task. *Neurosci Lett*. 2002;331:107-110. https://doi.org/10.1016/s0304-3940(02)00846-7
21. Sur S, Sinha VK. Event-related potential: An overview. *Industrial Psychiatry Journal*. 2009;18(1):70-73. https://doi.org/10.4103/0972-6748.57865
22. Fazel-Rezai R, Allison BZ, Guger C, Sellers EW, Kleih SC, Kübler A. P300 brain computer interface: current challenges and emerging trends. *Frontiers in Neuroengineering*. 2012;5:14. https://doi.org/10.3389/fneng.2012.00014
23. Huang M-W, Chou FH-C, Lo P-Y, Cheng K-S. A comparative study on long-term evoked auditory and visual potential responses between Schizophrenic patients and normal subjects. *BMC Psychiatry*. 2011;11:74. https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-74
24. Levichkina EV, Kaplan AYa. Unconscious Context Control of Visual Perception of Simple Stimuli: A Study Using Evoked Potentials. *Human Physiology*. 2009;35(2):74. https://doi.org/10.1134/S0362119709020030
25. Steffensen SC, Ohran AJ, Shipp DN, Hales K, Stobbs SH, Fleming DE. Gender-selective effects of the P300 and N400 components of the visual evoked potential. *Vision research*. 2008;48(7):917-925. https://doi.org/10.1016/j.visres.2008.01.005
26. Zhuravlev M, Novikov M, Parsamyan R, Selskii A, Runnova A. The Objective Assessment of Event-Related Potentials: An Influence of Chronic Pain on ERP Parameters. *Neurosci Bull*. 2023;39:1105-1116. https://doi.org/10.1007/s12264-023-01035-8
27. Woolson RF, William RC. *Statistical methods for the analysis of biomedical data*. Wiley in Probability and Statistics: Wiley; 2011.

Поступила 02.05.2023
Received 02.05.2023
Принята к печати 16.11.2023
Accepted 16.11.2023