



**БЪЛГАРСКА АКАДЕМИЯ НА НАУКИТЕ**  
**ИНСТИТУТ ПО НЕВРОБИОЛОГИЯ**

**ПЛАМЕНКА ХРИСТОВА НАНОВА**

**ПОЛОВИ РАЗЛИЧИЯ ПРИ ПРЕРАБОТКА НА  
ИНФОРМАЦИЯТА В ХОДА НА РАЗВИТИЕТО:  
СЪБИТИЙНО-СВЪРЗАНИ МОЗЪЧНИ ПОТЕНЦИАЛИ И  
ОСЦИЛАТОРНА ДИНАМИКА**

**А В Т О Р Е Ф Е Р А Т**

на дисертационен труд

за присъждане на образователната и научна степен „доктор“

по научната специалност „Психофизиология“

**Научен ръководител:** проф. д-р Юлияна Йорданова

**СОФИЯ**

**2019**

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БФТ	бърза трансформация на Fourier
B	високи тонове
ЕЕГ	електроенцефалограма
H	ниски тонове
ССО	събитийно-свързани осцилации
ССП	събитийно-свързани потенциали
Amax	максимална амплитуда, измерена от връх до връх
ANOVA (repeated measures ANOVA)	дисперсионен анализ с повтарящи се измервания
fMRI	функционален ядрено-магнитен резонанс
MRI	ядрено-магнитен резонанс
N	брой
NT-A	стимулен тип нетаргет, към който е насочено вниманието
NT-NA	стимулен тип нетаргет, към който не е насочено вниманието
PLC	условие на пасивно слушане
rms value	ефективна (средно-квадратична) стойност
RT	време на реакция
SLRT	серийна задача за обучение с реакция
SPL	ниво на звуково налягане
SRT	задача с проста реакция
SSWI	метод за вълнова идентификация на единични реализации
T-A	стимулен тип таргет тон, към който е насочено вниманието
T-NA	стимулен тип таргет тон, към който не е насочено вниманието
WT	Wavelet трансформация

## СЪКРАЩЕНИЯ ЗА СТАТИСТИЧЕСКИ ФАКТОРИ

A	възраст	St type	стимулен тип	MR	връзка с моторна задача
Att	внимание	Lat	латералност	MR-	без моторен отговор
G	пол	M	памет	MR+	с моторен отговор
Group	група	M-	без участие на памет	Reg	област
L	отвеждане	M+	с участие на памет	S stim	страна на стимулация

## РЕЗЮМЕ

Дълго време се е приемало, че разликите в способностите между двата пола се дължат до голяма степен на социални въздействия. Влиятелни съвременни тенденции също налагат разбирането за социалния смисъл на пола. В литературния обзор на дисертацията са обобщени данни относно наличието на множество анатомични и функционални полови разлики в мозъчната организация, които сочат, че половите различия в поведенческите способности могат да са причинени от невробиологичното влияние на пола. Изясняването на невробиологичните ефекти на пола върху поведението и когнитивните способности придобива все по-нарастващо значение.

**ЦЕЛ И ЗАДАЧИ:** Целта на настоящата работа е да се изследват невробиологичните основи на половите разлики при преработката на сензорна, сензо-моторна и когнитивна информация. Това беше осъществено чрез прилагане на методи за обективна оценка на преработка на информацията в мозъка въз основа на регистрация и анализ на биоелектрична мозъчна активност: електроенцефалограма (ЕЕГ), събитийно-свързани потенциали (ССП) и събитийно-свързани осцилации (ССО). Бяха формулирани следните задачи: (1) определяне на функционалната специфичност на половите разлики по отношение на сензо-моторни процеси, памет и внимание; (2) проследяване на възрастовата динамика на половите разлики в хода на развитието.

**МЕТОДИКА:** ЕЕГ, ССП и ССО са регистрирани и анализирани у нормални, здрави, десноръки деца, разделени на групи по възраст и пол в два експеримента с преобладаващо активиране на специфични процеси: (1) Слухова перцепция, сензо-моторна преработка и оперативната памет ( $n=36$ , 7-10 годишни в две възрастови групи 7-8 и 9-10 г.), в условия на пасивно слушане, задача с проста моторна реакция и серийна задача за заучаване с моторна реакция; (2) Слухово селективно внимание ( $n=110$ , 9-16 годишни в 4 възрастови групи 9–10, 11–12, 13–14 и 15–16 г.), при

поддържане на латерализирано вътрешно внимание и селективна моторна реакция към външни стимулни характеристики.

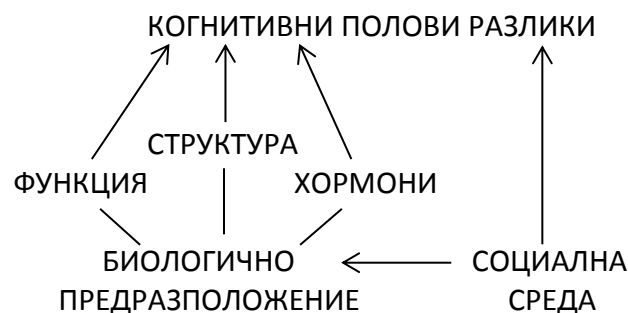
**РЕЗУЛТАТИ:** Скоростта на прости и селективни сензо-моторни реакции при слухово внимание не зависят от пола на деца и юноши от 7 до 16 г. В тази възраст обаче сензорните механизми на преработка на слухова информация са по-бързи при женския пол, като причината за това е по-ранното развитие на синхронизационните свойства на слуховите невронални мрежи. Възрастовото съзряване на процесите на оперативната памет настъпва на около 7 години при женския пол, с около 2 години по-рано от мъжкия, а неврофизиологична основа за тези полови различия е по-бързата когнитивна преработка в асоциативните (фронтални и париетални) корови области при женския пол. Полът влияе върху неврофизиологичните процеси на ранна стимулна селекция и късна стимулна преработка при селективно слухово внимание. Тези процеси са по-бързи и по-интензивни при женския в сравнение с мъжкия пол и са достигнали зрялост на около 9 г. при момичетата, което при момчетата настъпва с около четири-годишно закъснение.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** В хода на развитието при 7-16 г. деца и юноши съществуват когнитивни, невроелектрични и неврофункционални полови разлики при преработка на слухова информация. Въпреки че скоростта на сензо-моторните реакции не зависи от пола, възрастовото съзряване на неврофизиологичните процеси на сензорна и когнитивна преработка на слухова информация е забавено с около или повече от две години при мъжкия пол.

## 1. ВЪВЕДЕНИЕ, ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Редица факти както от миналото, така и от съвременния свят на глобализация и унификация демонстрират, че женският и мъжкият пол се различават в ежедневните и предпочитани дейности, и дори все още в професионалната ангажираност (Halpern, 1992). Особено съществено е, че в редица научни изследвания чрез обективни измервания са намерени полово-обусловени различия в сензорните и моторните функции на мозъка, както и в редица когнитивни функции: езикови, пространствена ориентация, математически способности, внимание, памет. За обяснение на тези различия винаги е съществувала полемиката „социална срещу биологична обусловеност“, която понастоящем придобива все по-голямо социално и политическо значение в световен мащаб.

В основата на тази полемика е поставено научното схващане, че човешкото поведение се формира в резултат на взаимодействието между биологични и социални влияния (Фиг.1). Биологичното влияние на пола върху поведението и свързаните с него психични и когнитивни процеси се определя от генетично-детерминираната мозъчна морфология и физиология,



**Фиг. 1** Схематично представяне на полемиката „социална срещу биологична обусловеност“ на когнитивните полови разлики.

биологичното влияние на хормони, включително полови и други. Социалното проявление се определя от развитието на индивида в социален контекст, който оформя мислите и действията му по

стереотипен начин. Но дали разликите в уменията между двата пола са породени от факторите, присъщи на биологията на пола, или от социално-обусловените опит и очаквания?

Сложността при отговора на този въпрос произтича от факта, че структурната и функционалната архитектура на мозъка се създават рано в жизнения цикъл чрез непрекъснати серии от динамични взаимодействия между генетичното влияние и условията на средата и опита (Fox et al., 2010). Мозъкът притежава капацитет да формира нови синапси в резултат на жизнения опит през целия жизнен цикъл (Greenough et al., 1986, 1987). Следователно, дори когато се установят полови разлики в невроналния субстрат, не се знае дали тези разлики се дължат на генетично-детерминирани от пола (невро)биологични механизми, дали те са невропластичен отговор на социалната среда или са в резултат на комбинация от двете.

Дълго време се е приемало, че разликите в способностите между двата пола се дължат до голяма степен на социални въздействия (Halpern, 2012). Влиятелни съвременни политики също налагат разбирането за социалния смисъл на пола. Съществуват обаче данни относно наличието на анатомични и функционални полови разлики в мозъчната организация, влиянието на половите хормони върху мозъчните функции и невропластичността, които налагат изключително внимателен поглед към подобни разбирания (Miller and Halpern, 2014). Във връзка с това, в *литературния обзор* на дисертацията са представени голям брой изследвания, които съобщават за наличието на (невро) биологични полови разлики при зрели индивиди и в хода на развитието у хора.

А) Представени са данни за *невроанатомични полови разлики*: в общия мозъчен размер, в размера и цитоархитектурата на кортекса, в размера и скоростта на нарастване и намаляване съответно на бялото и сивото мозъчно вещество, както и в

траекториите им на развитие. Открити са различия между половете в подкорови и корови структури, отговорни за пренос и преработка на сензорна и моторна информация (слух, зрение, движение), когнитивна информация (език, памет, внимание, учене, когнитивен контрол), емоционална информация (емоции, мотивация), бодърстване, сън, както и в транспорта и обмена на хранителни вещества, имунологичната и метаболитната мозъчна хомеостаза.

Б) Обобщени са доклади, според които *половите хормони* естроген, прогестерон и тестостерон са фактор за наличието на полови разлики в мозъчната организация и в когнитивните функции. В редица публикации е демонстрирано влиянието на половите хормони върху кортикалното съзряване, структурата и функцията на слуховия анализатор, размера на корпус калозум, както и върху редица когнитивни способности - вербални, пространствени, ръчна сръчност.

В) Представени са съобщения за намерени *полови разлики във функционалната активация на мозъка* по време на преработка на информация, чрез прилагането на функционален ядрено-магнитен резонанс (fMRI). По-специално, намерени са полови разлики в мозъчните зони, които се активират при изпълнение на задачи, изискващи участието на процесите внимание, памет, езикова и пространствена преработка, моторна инхибиция и интерферентен контрол. Обобщени са предположенията, че различната функционална активация е свързана с полови разлики в невро-функционалното включване, в съзряването на съответните мозъчни области или в използването на различни стратегии от представителите на двата пола при решаването на една и съща задача. Клинични данни за полово-зависима превалентност на психични заболявания също доказват съществуването на полово-диморфична функционална организация на мозъка.

Г) Представени са публикации, които демонстрират наличието на *полови разлики в неврофизиологичната преработка на информацията*. При зрели индивиди такива са намерени за сензорни и сензо-моторни процеси, процеси на внимание, паметови и езикови процеси, емоции, разпознаване, разграничаване, вземане на решения и езекутивен контрол, скоростта и интензивността на преработка на стимулната информация.

Всички тези данни от невроанатомичните, неврофункционалните и неврофизиологичните изследвания, обобщени в литературния обзор на дисертационния труд сочат, че половите различия в поведенческите способности могат да са причинени от невробиологичното влияние на пола върху сензорните, моторните и когнитивните функции. Невробиологичните фактори могат да се включват на неврогенетично и ранно хормонално ниво и да определят различна организация и свойства на невроналната структура, като трансфер и предаване на информация във всички или в обособени системи, организация на невроналните мрежи и невропластичност. Това може да доведе до различни стратегии на информационна преработка и до възникване на различни способности при двата пола дори на фона на еднакви социални влияния. Вероятно, обаче, невробиологичните разлики допълнително се модулират и потенцират/депотенцират от социално-обусловени фактори на външната среда. Направено е заключението, че допълнителното изясняване на този въпрос изисква специални изследователски подходи, доколкото по етични съображения (експерименти върху хора в изкуствена среда) е невъзможно да се осъществи директно и независимо измерване на влиянието на биологията и на социалната среда върху половите различия в когнитивните способности.



## ПОДХОДИ

За да се изясни допълнително влиянието на пола върху когнитивните способности и поведението на хора, в дисертационния труд са предложени следните подходи:

1. **Неврофизиологични измервания** за обективно характеризиране на мозъчното функциониране.
2. Изследване на половите разлики в **детска възраст**, когато (а) влиянието на половите хормони още не е включено или е слабо изразено и (б) когато въздействията на психо-социални, културни и образователни фактори са насложени в по-малка степен, което би позволило по-надеждно да се оцени истинската полово-специфична генетично-определена организация на невроналните системи, обуславящи поведението.
3. Изследване на половите разлики **в хода на развитието у деца**, което би позволило да се оцени тяхната динамика след включване на половите хормони и прогресивно-акумулиращи психосоциални въздействия.

## ЦЕЛ

С оглед на тези предложения, целта на настоящата работа е:

**Да се изследват неврофизиологичните основи на половите разлики при преработката на сензорна, сензо-моторна и когнитивна информация в детска възраст и в хода на развитието при човека чрез регистрация и анализ на мозъчна биоелектрична активност.**

## ЗАДАЧИ

За осъществяване на тази цел са приложени методи за *обективна оценка* на неврофизиологичните механизми на преработка на информацията в мозъка, основаващи се на анализ на мозъчна биоелектрична активност: спектрален анализ на електроенцефалограма (ЕЕГ), мозъчни събитийно-свързани потенциали

(ССП) и мозъчни събитийно-свързани осцилации (ССО) и са формулирани следните задачи:

1. Да се определи *функционалната специфичност* на половите разлики. По-специално, в рамките на тази задача се определя дали неврофункционални полови разлики се наблюдават при всички процеси на информационна преработка или се отнасят до специфични процеси – сензорни, сензо-моторни, когнитивни. Това се адресира чрез анализ на мозъчната биоелектрична активност при различни условия:
  - в пасивно състояние (отразяващо спонтанната фонова организация на невроналните мрежи без активна преработка на външна информация),
  - при пасивна преработка на информация от външни стимули (свързана главно със сензорни функции и функции на възприятие),
  - при активна преработка на стимулната информация в сензо-моторни задачи, активиращи сензо-моторни процеси, както и когнитивни процеси на внимание, оценка на стимулната значимост и активация на оперативната памет.
2. Да се проследи *възрастовата динамика* на половите разлики при преработка на сензорна, сензо-моторна и когнитивна информация у деца. По-специално: (1) Има ли възрастова динамика на половите различия при преработка на информация в мозъка, т.е., кога в хода на развитието се появяват полови различия при преработка на информация в мозъка и достигат ли се стабилните патерни, характеризиращи зрялата възраст? (2) Зависи ли тази възрастова динамика от специфични процеси (сензорни, сензо-моторни, моторни, когнитивни), т.е. има ли за различните типове преработка на информацията различна възрастова динамика?

## **2. ОБЕКТИВНИ МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НА НЕВРО-ФИЗИОЛОГИЧНИТЕ МЕХАНИЗМИ**

В настоящата работа за изследване на неврофизиологичните механизми на преработката на информация в мозъка се използват мозъчните биоелектрични сигнали, оценени чрез анализ на електроенцефалограма, събитийно-свързани потенциали и събитийно-свързани осцилации.

**ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАМАТА** е време-вариращ сигнал, записан неинвазивно от скалпа (при човек), отразяващ сумарната мозъчна невроелектрична активност от различни невронални източници по време на покой или на функционална активация при различни мозъчни състояния. ЕЕГ сигналят е нелинеен по физически характеристики, но в рамките на времевия интервал от 0.5 до 20 s е приблизително стационарен (Cohen et al., 1977) и може да се анализира чрез линейни методи в честотна област (Basar, 1980).

**МЕТОДЪТ НА СЪБИТИЙНО-СВЪРЗАНИТЕ ПОТЕНЦИАЛИ** е един от най-често използваните методи за изследване на мозъчната активност при преработка на информация. ССП представлява осреднената време-варираща електроенцефалографска активност, която се генерира в отговор на външно или вътрешно събитие (Regan, 1989; Polich, 2003; Gazzaniga et al., 1998). За изчисление на ССП се прилага процедура на осредняване на множество ЕЕГ трасета след поява на стимули, което се прави поради допускането, че предизвиканата от стимула ЕЕГ активност е инвариантна (ЕЕГ отговор), а несвързаната със стимула (фонова) ЕЕГ активност е случайна. Затова при осредняване свързаният със стимула сигнал се усилва, а несвързаният се намалява (Ruchkin, 1988; Regan, 1989; Yordanova and Kolev, 2008). ССП се анализират обикновено във времевата област. Те съдържат последователни позитивни и негативни отклонения, наречени компоненти на ССП, появяващи

се най-често от 1 до 3 секунди след появата на стимула, които условно се категоризират като екзогенни (възникващи до 200-250 ms и отразяващи главно преработката на физическите характеристики на стимула) и ендогенни (с латентност над 250 ms, отразяващи преработката на информационното съдържание на стимула). Компонентите на ССП се характеризират чрез полярност, пикова латентност, разпределение по скалпа и специфична чувствителност към експериментални променливи (Picton and Stuss, 1980; Regan, 1989; Picton et al., 2000; Luck, 2014) и се обозначават в съответствие с полярността си и момента на максимална изразеност (напр. P2, N400 и т.н.). Измеримите им параметри са амплитуда и латентно време след стимула. *Тъй като компонентите на ССП са свързани с редица сензорни и когнитивни процеси, те обикновено се използват в психологичните и клиничните изследвания за изучаване на мозъчните функции* (Polich, 1998; Luck, 2012, 2014). Главни предимства на метода на ССП са неговата обективност и неинвазивност, както и че той позволява да се проследи времевата локализация и динамика на изследваните сензорни или когнитивни процеси. ССП обаче не предоставят информация за честотното съдържание на ЕЕГ отговора. По тази причина интерес представляват т. наречените събитийно-свързани осцилаторни ЕЕГ феномени, които носят информация за честотните характеристики на ЕЕГ отговора.

**МЕТОД НА СЪБИТИЙНО-СВЪРЗАНИТЕ ОСЦИЛАЦИИ.** ССО са осцилаторни ЕЕГ потенциали в различни честотни диапазони (делта, 0.5–4 Hz; тета, 4–7 Hz; алфа, 7–14 Hz; бета, 15–30 Hz; гама, 30–70 Hz; пи, над 100 Hz и пр.), които се регистрират след прилагане на външно или вътрешно въздействие (Basar 1980, 1998; Yordanova and Kolev, 2008, 2010). Според концепцията за индуцираните мозъчни ритми (Sayers et al., 1974; Basar, 1980), ЕЕГ активността произтича от съвместната

дейност на ансамбли или групи от генератори, които произвеждат ритмични осцилации в различни честотни диапазони. Тези ансамбли, организирани в разпределени мрежи с аналогична структура, оперират в определени честотни обхвати (Basar, 1998), където генерират спонтанни осцилации и реагират на външно или вътрешно въздействие. Тези генератори обикновено са активни независимо един от друг, но при въздействие настъпва реорганизация на тяхната активност като генераторите се синхронизират и започват да работят кохерентно, предизвиквайки принудени осцилации в различни честотни диапазони. Тези осцилации могат да бъдат с различна степен на синхронност със стимула - силно синхронизирани (предизвикани) и слабо или несинхронизирани (индуцирани) (Galambos, 1992). Най-важните показатели за събитийно-свързаната реорганизация на фоновата ЕЕГ в определен честотен диапазон са: мощностните или амплитудните промени в следстимулния период спрямо предстимулния и фазовата реорганизация и синхронизация след представения стимул (Yordanova and Kolev, 1998a). ССО могат да бъдат извлечени от ССП чрез подходящи аналитични процедури (Samar et al., 1995; Basar 1998; Yordanova and Kolev, 2008). Използването на ССО е основано и на информацията, която може да се извлече от невроелектричните сигнали въз основа на прилаганите аналитични подходи.

Типично, ССП се анализират във *времева област*. Класическото представяне на ССП във *времевата област* разкрива как се развиват подлежащите невронални събития във времето, но не дава информация за честотното съдържание на потенциала (Luck, 2012, 2014). Същият ССП сигнал може да бъде представен в *честотна област*, при което се получава информация за наличието на честотни компоненти (пикове в спектралното представяне). Тази информация е важна, защото

ЕЕГ активността от различните честотни обхвати (делта, тета, алфа, бета, гама) може да е специфично свързана с определен тип преработка на сензорна, когнитивна или моторна информация. Счита се, че осцилаторните отговори от различните честотни диапазони се генерират едновременно и всеки честотно-специфичен отговор показва специфична реактивност към променливите на задачата (Basar et al., 2001; Yordanova et al., 2004, Kolev et al., 2009). От своя страна анализът само в честотна област не разкрива как честотните компоненти варират във времето и дали са свързани по време на преработката на събитието. По тази причина е въведена още един вид декомпозиция на ССП - *време-честотната*, която дава едновременно информация за времето, честотата и големината на сигнала. Най-простият метод за време-честотен анализ е теоретичното цифрово филтриране на ЕЕГ епохи (или на ССП). Промяната на честотното съдържание на невроелектричните сигнали в хода времето се оценява също така и чрез време-честотна декомпозиция (например посредством Wavelet трансформация, WT, Kolev et al., 1997; Demiralp et al., 2001; Samar et al., 1995, 1999; Schiff et al., 1994).

### **3. ИЗСЛЕДВАНЕ НА НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНИТЕ ОСНОВИ НА ПОЛОВИТЕ РАЗЛИКИ ПРИ ПРЕРАБОТКА НА ИНФОРМАЦИЯТА В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ ЧРЕЗ СЪБИТИЙНО-СВЪРЗАНИ ПОТЕНЦИАЛИ**

#### **3.1 ТЕОРЕТИЧНА ОБОСНОВКА**

Във връзка с целта на дисертацията да се изследват неврофизиологичните основи на половите разлики при преработка на информация (а) в детска възраст и (б) в хода на развитието, в първото изследване от дисертационния труд са регистрирани ЕЕГ и мозъчни ССП у момчета и момичета на 7-10 г. възраст. Анализирани са спонтанната ЕЕГ активност (за получаване на

информация за фоновата организация и архитектурата на невроналния субстрат) и ССП (за изследване на преработката на сензорна, сензо-моторна и когнитивна информация). Във връзка със задачата за определяне на *функционалната специфичност* на половите различия, са използвани експериментални парадигми в слуховата модалност, при които диференцирано се включват сензо-моторни и когнитивни процеси: сензомоторна интеграция, стимулна дискриминация и селекция, оценка на стимулна релевантност и активиране на оперативната памет. Възрастовият диапазон на изследваните деца (7-10 г.) обхваща малки деца, при които в по-малка степен са натрупани социални въздействия, но от друга страна децата са достигнали степен на когнитивно развитие, която позволява да се включат адекватно в изпълнението на поставените им когнитивни и сензомоторни задачи (Mussen et al., 1987). Също така, този възрастов диапазон обхваща деца в пред-пубертетна и начална пубертетна възраст, което дава възможност да се разграничат ефектите на половите хормони.

Според публикациите в литературата до момента, полови различия в хода на развитието са демонстрирани във всяка от *сензорните системи*, включително и слуховата (Baker, 1987a,b; Berninger, 2007). *На неврофизиологично ниво в слуховата модалност* са демонстрирани полови разлики при изследване на зрели индивиди – от млади лица (20-30 г.) до стари индивиди над 80 г. (Taylor et al., 1990; Kamposano et al., 1992; Morita et al., 2001; Nagy, 2003; Solanki et al., 2005; Bourisly and Poten, 2016). Докато в детска и юношеска възраст публикациите са оскъдни на брой, изследвани са откъслечни възрастови диапазони и несистемно е проследена възрастова динамика на половите различия. Освен това, получените от отделните колективи резултати са разнородни (Everhart et al., 2001; Koelsch et al., 2003; Sumich et al., 2012; Liu et al., 2013; Vakos et al., 2016), поради което *влиянето*

на пола върху неврофизиологичните процеси на слухова информационна преработка в детска и юношеска възраст остава неизяснено. По тази причина се насочихме именно към слуховата модалност.

Полови различия в хода на развитието са демонстрирани и при редица когнитивни способности.: визуално-пространствена преработка (от 3-месечна възраст; De Luka et al., 2003; Moore and Johnson, 2011; Quinn and Liben, 2013) и решаване на математични проблеми (от късните ученически години; Maccoby and Jacklin, 1974; Lindberg et al., 2010), при езиковата (от 2-3 годишна възраст; Maccoby and Jacklin, 1974; Willingham and Cole, 1997; Bornstein et al., 2000; Dionne et al., 2003; Weiss et al., 2006; Robinson and Lubienski, 2011) и паметовата функции (след 6-годишна възраст; Mann et al., 1990; Undheim and Nordvik, 1992; Stumpf and Eliot, 1995; Chen, 2000; Ely and Ryan, 2008; Christie et al., 2013; Huguet and Regner, 2007, 2009; Kaufman, 2007), както и при задачи за селективно внимание (през пубертета; Klenberg et al., 2001). Тези факти бяха основание за изследване на лица в хода на развитието чрез използването на задачи, активиращи сензо-моторни и процеси на внимание и памет.

### **3.2 ЕКСПЕРИМЕНТАЛНА ПОСТАНОВКА И АНАЛИЗИ**

Изследвани се 36 деца на възраст 7-10 г., разделени на две възрастови групи: 7–8 и 9–10 годишни, всяка от които съдържа 18 деца с равен брой момчета и момичета, които са подбрани post-hoc по двойки момче–момиче, така че разликата във възрастта им да бъде по-малка от четири месеца. Децата са с подобен социално-икономически статус, десноръки, с нормален или по-висок от нормалния за възрастта коефициент на интелигентност (оценен с прогресивни матрици на Рейвън) и с нормални и по-високи от нормалните показатели за устойчиво внимание (оценени с тест за устойчиво внимание) и работна



памет (оценени чрез прав и обратен Digit Span Test) (Райчев и кол., 1985, 2012). Всички опитни лица са здрави, без соматични, неврологични, психиатрични, емоционални проблеми или проблеми със заучаването.

Чрез високоговорител в свободно звуково поле са подавани *слухови стимули* с интензитет 60 dB SPL , продължителност 50 ms (при време на нарастване и спадане на фронта на стимула 10 ms) и случайни междустимулни интервали (вариращи между 3.5 и 6.5 s), появяващи се в *три условия*, всяко с продължителност от 5 до 10 минути и кратки почивки между тях:

- (1) PLC (passive listening condition, условие на пасивно слушане), при което са представени тонове с честота 800 Hz (на брой, number, N=50) и опитните лица са инструктирани да седят спокойно и да релаксират със затворени очи;
- (2) SRT (simple reaction task, задача с проста реакция), в която са представени тонове с честота 800 Hz (N=50) и опитните лица са инструктирани да реагират на всеки тон възможно най-бързо с натискане на бутон с водещата си ръка;
- (3) SLRT (serial learning reaction task, серийна задача за заучаване с реакция), в която са представени тонове с честота 800 Hz (ниски тонове – Н) и 1200 Hz (високи тонове – В) с еднаква вероятност на появяване (50%). Тоновите с честота 800 Hz са цели (таргетни) и изискват бърз и верен моторен отговор с доминантната ръка (Yordanova et al., 1992). Двата типа стимули са представени в структурирана последователност, съставена от шест стимула (В-В-Н-В-Н-Н), която се повтаря 16 пъти по време на експеримента (общо 96 стимула). Опитните лица са информирани, че стимулите имат определен ред, инструктирани са да насочват вниманието си към стимулната последователност и да се опитат да разберат нейната структура, за да предвиждат следващия стимул и да реагират по-бързо на таргетните стимули. При откриване на стимулния ред, децата трябва да обявят устно

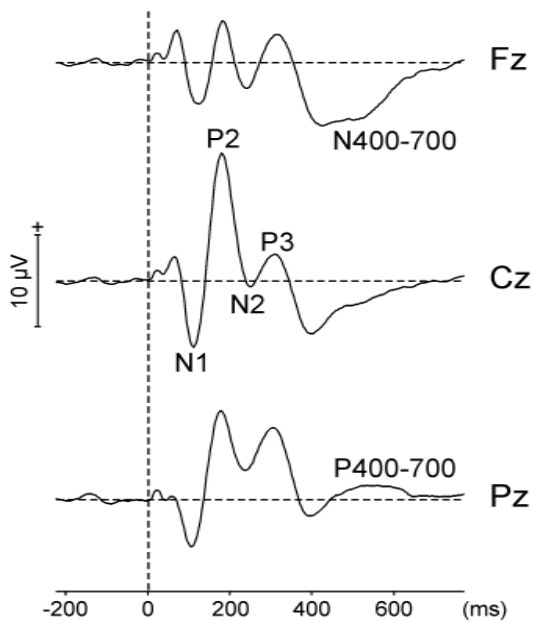
момента на откриването и да продължат да изпълняват задачата, а след експеримента - да възпроизведат устно стимулната последователност. Коректността на изпълнението на задачата е оценена по два критерия: (1) значимо намаляване на времето на реакция (RT, reaction time) след вербалното обявяване на откриването на последователността и (2) коректно възпроизвеждане на стимулния ред. При всички експериментални условия децата са инструктирани да поддържат очите си затворени. Използваните експериментални условия се основават на тяхното предишно разработване и апробация в детска възраст при изследвания в нашата лаборатория (Йорданова, 1990).

ЕЕГ е регистрирана от средните фронтални, централни и париетални електроди (Fz, Cz и Pz) по системата 10-20 спрямо свързани мастоиди като референт и заземяващ електрод на челото, при гранични честоти 0.5 и 70 Hz. Усилените ЕЕГ сигнали са дискретизирани с време на дискретизация 4 ms (честота на семплиране 250 Hz). Преди анализ, артефактите от всякакъв произход (очни движения, мускулна активност и пр.) са изключени чрез визуална инспекция. В задачите, изискващи моторен отговор (SRT и SLRT), са измерени и анализирани времената на реакция.

*Спонтанната ЕЕГ* е анализирана в честотна област посредством бърза трансформация на Fourier (БФТ). Чрез осредняване на отделни епохи с продължителност 1.024 s е получен мощностен спектър с честотна резолюция 0.977 Hz. За всеки спектрален бин от 1 до 18 Hz са измерени абсолютните и относителните спектрални стойности, които са нормализирани чрез логаритмуване и подложени на статистически анализ.

*Осреднени събитийно-свързани потенциали:* На Фиг. 2 са илюстрирани компонентите на осреднените ССП, анализирани в изследването: N1, P2, N2 и P3 от Fz, Cz, Pz, N400-700 от Fz и

P400-700 от Pz, който е идентифициран като компонента P3b при деца (Yordanova and Kolev, 1997, 1998a). Единичните ССП са осреднени за всяко лице, отвеждане и стимулно условие. Измерени са абсолютните стойности на амплитудите и пиковите латентности на компонентите на ССП. За базова линия е използван интервал от 200 ms преди появата на стимула.



**Фиг. 2** Осреднени групови ССП в PLC. Означени са компонентите на ССП: N1, P2, N2, P3, N400-700 и P400-700. (Nanova et al., 2008).

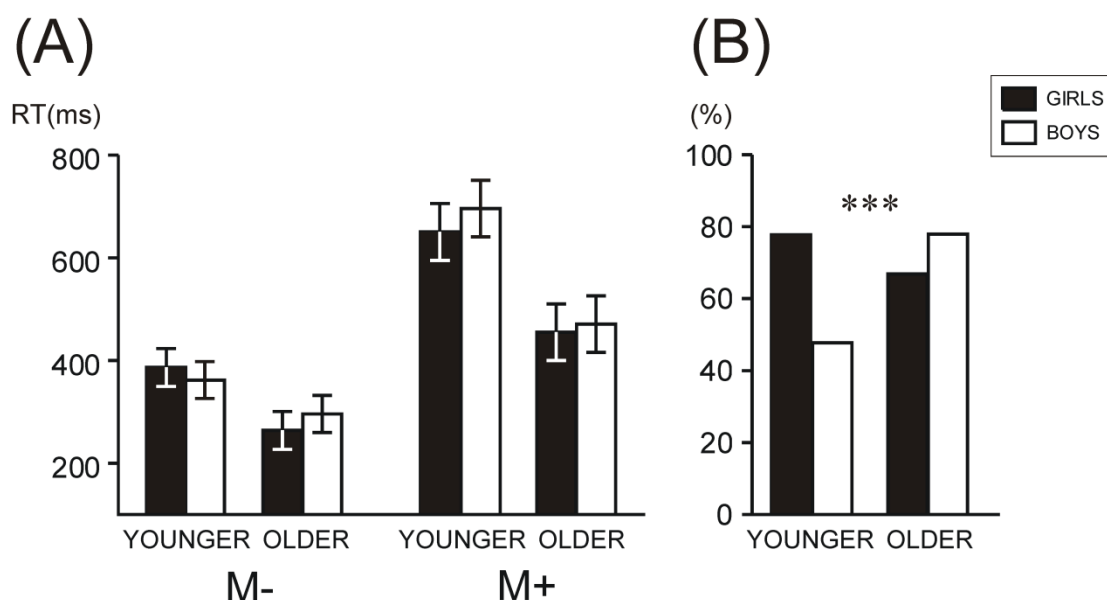
*Статистическият анализ* е проведен върху измеримите параметри на ССП, спонтанна ЕЕГ активност и поведенческият показател RT чрез дисперсионен анализ с повтарящи се измервания (ANOVA). При анализа на ССП между-груповите фактори са възраст (age/A/: 7-8 спрямо 9-10 годишни) и пол (gender/G/: момчета спрямо момичета). Вътре-групови фактори са връзка с моторната задача (motor-relevance/MR/: моторно-релевантни/MR+/ спрямо моторно-нерелевантни/MR-/), паметово натоварване (memory/M/: с /M+/ спрямо без /M-/ паметово натоварване) и отвеждане (lead/L/: Fz, Cz, Pz). Нивата на фактора MR се образуват чрез групиране на условията PLC и SLRT-нетаргет за MR- и SRT и SLRT-таргет за MR+. Нивата на фактора M се образуват чрез групиране на условията PLC и SRT за M- и SLRT-таргет и SLRT-нетаргет за M+.

Спектралната мощност на спонтанната ЕЕГ е измерена за всеки честотен бин от 1 Hz между 1 и 18 Hz. Статистическият анализ е проведен поотделно за абсолютните и относителните спектрални стойности на делта (1-4 Hz), тета (4-8 Hz), алфа (8–14 Hz) и бета (14–18 Hz) честотни диапазони, след логаритмично трансформиране. Между-групови фактори са пол и възраст, а вътре-групови фактори са отвеждане и честотен бин. Статистическият резултат е коригиран за множествени тестове (брой честотни диапазони, т.е., 4), при което нивото на значимост е коригирано на  $p$  по-малко от 0.0125.

Реакционните времена от условията SRT и SLRT-таргет са оценени чрез същия статистически модел с между-групови фактори пол и възраст и вътре-групов фактор условие (SRT спрямо SLRT-таргет).

### **3.3 РЕЗУЛТАТИ**

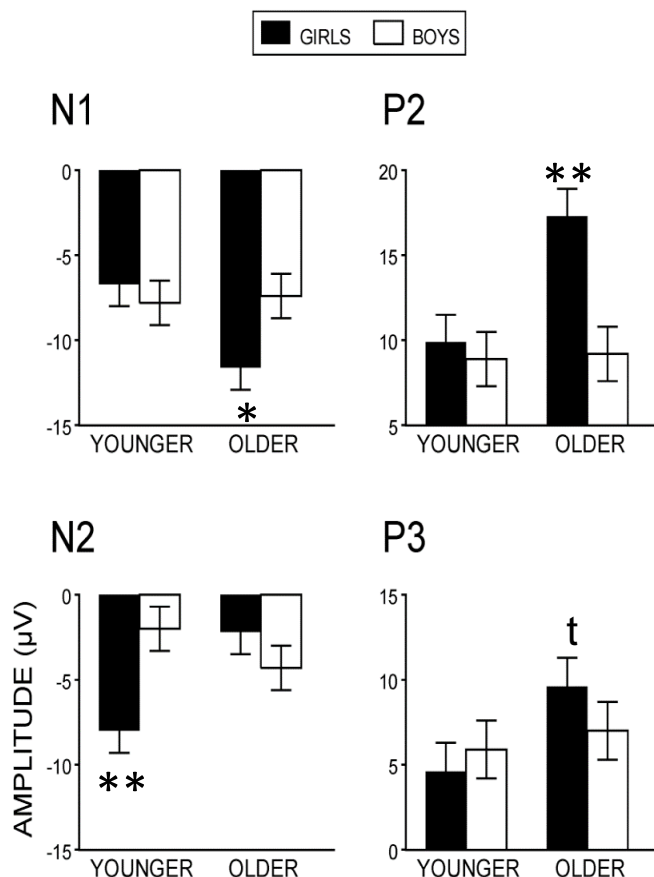
**ПОВЕДЕНЧЕСКИ РЕЗУЛТАТИ:** (1) *Експлицитно откриване на регулярност.* Процентът на момчетата, които се справиха успешно с изпълнението на SLRT (достигнаха до експлицитно знание за стимулната подредба) не се променяше с възрастта (Фиг. 3В), тъй като този процент беше вече висок в групата на 7–8 годишните деца. За разлика, процентът на 7–8 годишните момчета, които се справиха успешно със задачата, беше значимо по-нисък от процента на справилите се момчета, като в групата на момчетата този процент нарастваше с възрастта ( $\chi^2=23.8$ ,  $p<0.001$ ) и на 9-10 годишна възраст изпълнението на SLRT на момчетата и момчетата се изравняваше ( $\chi^2=3.0$ ,  $p>0.05$ , ns). (2) *Време на реакция.* Поведенческият показател RT не зависеше от пола (Фиг. 3А), а само от възрастта (А,  $F(1/32)=16.4$ ,  $p<0.001$ ), или от взаимодействието на възрастта с паметовото натоварване ( $M \times A$ ,  $F(1/32)=4.32$ ,  $p<0.05$ ).



**Фиг. 3 (А)** Средни времена на реакция  $\pm$  една стандартна грешка за групи по пол (момичета, girls; момчета, boys) и възраст (по-малки, younger; по-големи, older) в непаметовото (M-) и паметовото (M+) условие. **(В)** Процент на децата, които достигат до експлицитно знание за стимулната подредба в SLRT.

**СПОНТАННА ЕЕГ.** Значим ефект на пола беше намерен само за фронталната абсолютна и относителна *тета* активност, която беше по-голяма при момичетата спрямо момчетата (Fz, 7Hz,  $F(1/32)=7.64$ ,  $p=0.009$ ) независимо от възрастта.

**ССП. (1) Ранни компоненти:** Амплитудите на ранните компоненти на ССП зависеха от взаимодействието на възрастта и пола: N1 (GxA,  $F(1/32)=4.0$ ,  $p=0.05$ ); P2 (G,  $F(1/32)=7.7$ ,  $p<0.01$ ), (GxA,  $F(1/32)=4.6$ ,  $p<0.05$ ); N2 (GxA,  $F(1/32)=7.2$ ,  $p<0.01$ ). Това се получаваше, защото амплитудата на всеки един от тях се увеличаваше с възрастта само при момичетата: N1 (A,  $F(1/16)=5.7$ ,  $p<0.05$ ), P2 (A,  $F(1/16)=10.3$ ,  $p<0.01$ ), N2 (A,  $F(1/16)=8.3$ ,  $p<0.01$ ), докато при момчетата тя не се променяше в хода на развитието (Фиг. 4).



**Фиг. 4** Средно групови стойности  $\pm$  една стандартна грешка на амплитудите на компонентите N1, P2, N2 и P3 на момичета и момчета от възрастовите групи: по-малки и по-големи (вж. означенията на Фиг. 3). Значимо нарастване на амплитудата се наблюдава само в групата на момчетата \*\*,  $p \leq 0.01$ ; \*,  $p \leq 0.05$ ; t, тенденция,  $p \leq 0.1$

(2) *Късни компоненти:* Полът на децата влияеше върху латентностите на фронталните и париеталните ендогенни компоненти. Латентността на фронталния негативен комплекс N400-700 на момчетата беше по-къса от тази на момчетата само при паметово натоварване ( $M \times G$ ,  $F(1/32)=5.6$ ,  $p < 0.05$ ). Латентността на париеталния позитивен комплекс *P400-700* намаляваше значимо с възрастта ( $A$ ,  $F(1/32)=31.0$ ,  $p < 0.001$ ). Обаче възрастово-зависимото скъсяване беше с тенденция да е по-изразено за момчетата отколкото за момчетата ( $G \times A$ ,  $p = 0.06$ ), независимо от условията на задачата.

(3) *Контролен анализ.* Както беше описано, броят на момчетата и момчетата, които достигнаха до експлицитно знание за подредбата на стимулите в SLRT, се различаваше само в групата на малките деца. По-малките момичета, за разлика от по-малките

момчета, показаха постижение подобно на по-голямата възрастова група. Това постави въпроса дали влиянието на пола върху ССП в хода на развитието е предизвикано от разлика в когнитивните способности на децата, а не от самия пол. За да се отговори на този въпрос бяха анализирани ССП само на децата, които откриват регулярността: малки момичета (N=7), големи момичета (N=7) и големи момчета (N=8). Влиянието на фактора група (group/Group/: малки момичета, големи момичета, големи момчета) върху амплитудите на компонентите на ССП беше както следва: N1 (Group,  $F(2/19)=2.8$ ,  $p=0.08$ ); P2 (Group,  $F(2/19)=3.6$ ,  $p<0.05$ ); N2 (Group,  $F(2/19)=6.9$ ,  $p<0.005$ ); P3 (Group,  $F(2/19)=3.4$ ,  $p=0.05$ ). При всички анализи статистическата значимост на влиянието на групата беше поради по-големите стойности на амплитудите на ССП в групата на по-големите момичета спрямо амплитудите на ССП на по-малките момичета и по-големите момчета. Резултатите потвърждават влиянието на пола върху амплитудите на ССП и след отчитане на когнитивното съзряване.

### 3.4 ДИСКУСИЯ

Основните резултати сочат, че скоростта на поведенческите реакции в слухово-моторни задачи не зависи от пола у 7-10 г. деца. Съществува обаче, полова разлика в скоростта на когнитивно развитие. На 7-8 годишна възраст момчетата демонстрират по-добро *невро-когнитивно развитие* (отразено от изпълнението на задачата за оперативна памет) спрямо момчетата, докато на 9-10 години паметовите възможности на момчетата се повишават и достигат тези на момичетата. По-бързото когнитивно развитие при момичетата съответства на ускорени латентности на фронталните и париеталните ендеогенни компоненти на събитийно-свързаните им потенциали.

Екзогенните компоненти на слуховите ССП разкриват, че *процесите на сензорна преработка на слухова информация* както в пасивни условия, така и при сензо-моторно и когнитивно натоварване (активирани на оперативната памет) се ускоряват в хода на развитието у 7-10 г. деца. Според получените резултати, компонентите на слуховите ССП до 300 ms след стимула (N1, P2, N2, P3) не се различават между момичетата и момчетата в групата на по-малките (7-8 г.) деца. Обаче в групата на по-големите (9-10 г.) деца тези компоненти зависят от пола, като се явяват с по-големи амплитуди при момичетата спрямо момчетата, поради тяхното увеличение в хода на развитието само в групата на момичетата. Различната полово-обусловена динамика на развитие не зависи от специфичните условия на задачата, демонстрирайки че при 7-10 годишните момичета спрямо момчета, се наблюдават съществени и по-бързи промени в основните механизми на слухова преработка.

Анализът на спонтанната ЕЕГ активност разкрива, че невробиологичната *организация на невроналните мрежи* в детска възраст е полово специфична, като половата разлика вече е изразена на 7-8 годишна възраст. Спонтанната ЕЕГ активност при 7-10 годишните се характеризира с по-голяма фронтална тета активност при момичетата спрямо момчетата. Това показва, че полово-специфичните разлики в хода на развитието при слуховата информационна преработка не са причинени от полово-специфично съзряване на невроелектричните мрежи. По-скоро те отразяват ускорено съзряване на функционалната активация на мрежите за слухова преработка.

Изследването дава доказателство за ускорено невро-когнитивно (отразено от изпълнението на задачата за оперативна памет), невро-електрично (отразено от спонтанната ЕЕГ) и невро-функционално (отразено от слуховите ССП) развитие на 7-10 годишните момичета спрямо момчета.



## **4. ИЗСЛЕДВАНЕ НА НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНИТЕ ОСНОВИ НА ПОЛОВИТЕ РАЗЛИКИ ПРИ ПРЕРАБОТКА НА ИНФОРМАЦИЯТА В ДЕТСКА ВЪЗРАСТ ЧРЕЗ СЪБИТИЙНО-СВЪРЗАНИ ОСЦИЛАЦИИ**

### **4.1 ТЕОРЕТИЧНА ОБОСНОВКА**

Нарастването на амплитудите на ранните компоненти на ССП при момичетата може да се влияе както от големината, така и от фазовата синхронизация на ЕЕГ отговорите след стимулация, като по-големите единични реализации и по-силната фазова синхронизация предизвикват по-големи амплитуди на компонентите на ССП във времевата област (Kolev and Yordanova, 1997; Yordanova and Kolev, 1998a,b, 2009). В допълнение, нарастването на амплитудата на времевите компоненти на ССП при децата може да се дължи и на припокриваща активност на бавни корови потенциали, които обикновено характеризират ССП в детската възраст (Courchesne, 1983; Kurtzberg et al., 1984; Yordanova and Kolev, 1997; Yordanova et al., 2002) и по принцип са с много голяма амплитуда. Така че възможните причини за половите разлики в екзогенните компоненти на слуховите ССП може да са свързани с мощността на единичните ЕЕГ отговори, със стабилността на синхронизация при генерирането на ССП и със специфични за пола бавновълнови отмествания, характеризиращи отделните задачи при децата. Приносът на всяка една от тези възможни причини не може да се оцени чрез метода на ССП, но независимото им влияние може да се установи чрез метода на събитийно-свързаните мозъчни осцилации.

### **4.2 АНАЛИЗ**

Чрез анализиране на осреднените ССП в честотна (посредством БФТ) и време-честотна област (посредством Wavelet трансформация) и отчитане на индивидуалните спектри на ССП на децата

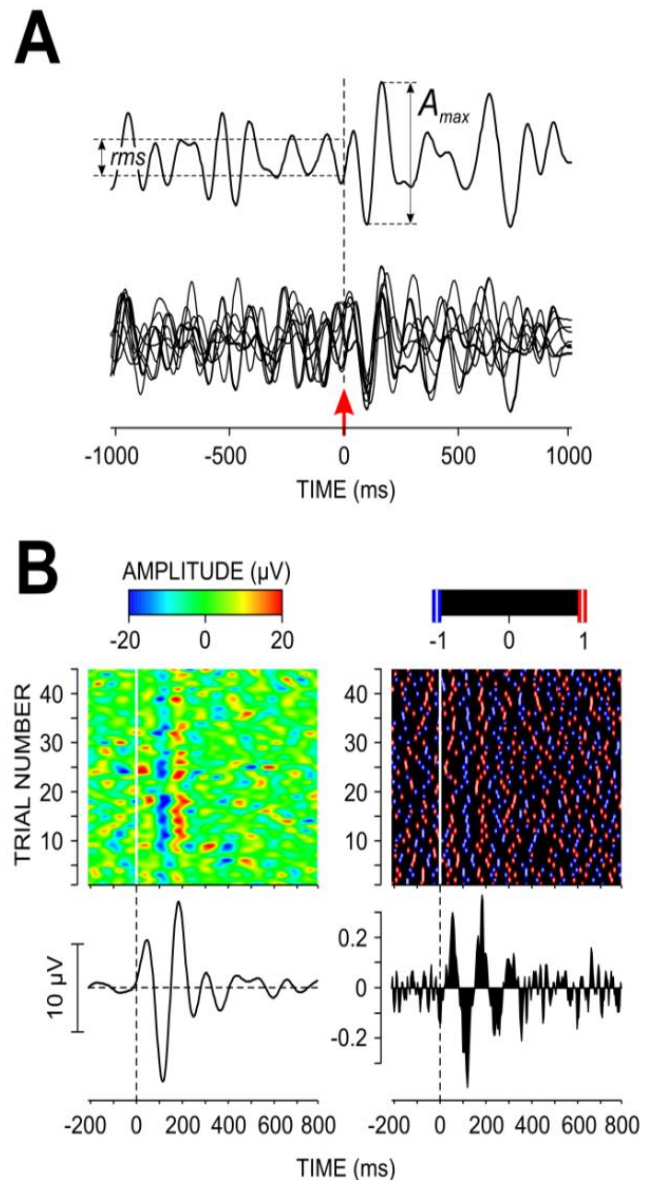
е обоснована необходимостта от анализиране на единичните реализации на ССП в честотните диапазони: делта (0.5–4 Hz), тета (4–7 Hz), бавна алфа (7–10 Hz) и бърза алфа (10–14 Hz). Измерими параметри са амплитудите (пред и след-стимулна) и фазовата синхронизация на цифрово филтрираните единични реализации. *Предстимулната амплитуда* е изчислена като ефективна (средно-квадратична) стойност (*rms value*, root-mean square value) на фоновата ЕЕГ (Фиг. 5А горе) и е измерена за тета, бавна и бърза алфа честотните диапазони от -500 до 0 ms, а за делта честотния диапазон – от -1000 до 0 ms. *Големината на единичните осцилаторни отговори след стимула*  $A_{\max}$  (max amplitude, максимална амплитуда от връх до връх) е измерена като разлика между най-позитивното и най-негативното отклонение в дефинираните времеви прозорци – за тета, бавна и бърза алфа диапазони от 0 до 300 ms след стимула, а за делта отговорите е измерена като средна амплитудна стойност в интервалите: 0–200, 200–400, 400–600 и 600–800 ms след стимула. Както беше споменато, за оценка на половите разлики в амплитудите на екзогенните ССП е важно да се анализира синхронизацията на осцилаторните компоненти, предизвикана от външния стимул. За да се изчисли *фазовата синхронизация* на единичните реализации е използван метод за вълнова идентификация на единични реализации (single-sweep wave identification, SSWI, Kolev and Yordanova, 1997). Този метод елиминира влиянието на амплитудите чрез заместване на амплитудните стойности на единичните реализации с кодове (+1 или -1 в зависимост от полярността). След сумиране на така кодиранияте единични реализации се получава хистограма, отразяваща броя на фазово синхронизираните единични вълни във функция на времето. На Фиг. 5 са представени методите за измерване в изследването. Фазовата синхронизация на тета и алфа (бавна и бърза) отговорите е измерена и анализирана във

времевия диапазон 0-300 ms, докато фазовата синхронизация в делта честотния диапазон е измерена и анализирана в диапазона 0–500 ms.

**Фиг. 5** Принципно представяне на методите за измерване. Представени са ССП и единични реализации в тета (4-7 Hz) честотен диапазон.

**(А)** Амплитудни измервания (**горе**): rms - средно-квадратична амплитуда (root-mean-square) за предстимулния период;  $A_{max}$  - максимална амплитуда, измерена от връх до връх в следстимулния период. **Долу**: насложени единични реализации, визуализиращи свързаната със стимула фазова синхронизация.

**(В)** Фазова синхронизация на единичните реализации. **Вляво**: осреднен ССП заедно с всички единични реализации (trials), участващи в осредняването с амплитуда, кодирана в цвят. **Вдясно**: единичните реализации са кодирани, независимо от големината на амплитудата, като максимумът е заместен с +1, а минимумът - с -1 и са представени един след друг в два цвята. Резултатът от осредняването на кодираните реализации е показан на хистограма, построена чрез принципа за вълнова идентификация на единични реализации (SSWI-хистограма), която се използва за по-нататъшни измервания. Позитивността е нагоре. (Nanova et al., 2011)



Изследвано е влиянието на възрастта, пола, връзката с моторната задача, паметта и отвеждането върху предстимулните rms стойности, максималните амплитуди на единичните отговори

и съвпаденията по фаза между единичните реализации. Тези параметри са подложени на 5-факторен ANOVA с повтарящи се измервания и вече описаните фактори възраст, пол, връзка с моторната задача (MR+ спрямо MR-), паметово натоварване (M+ спрямо M-) и отвеждане (Fz, Cz, Pz). Изследвани са простите ефекти и са описани само взаимодействията, в които е включен факторът пол.

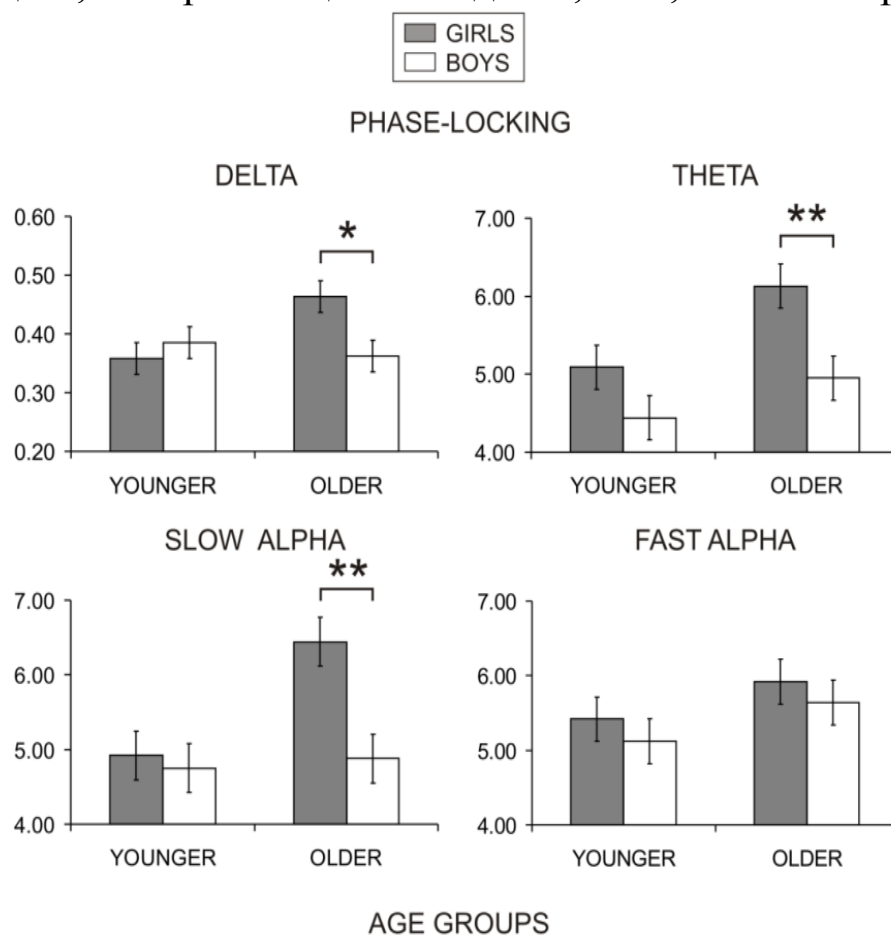
### 4.3 РЕЗУЛТАТИ

(1) *Амплитуда.* Полът влияеше върху амплитудата на свързания със стимула *делта* отговор за времевите интервали 0–200 и 200–400 ms. В хода на развитието само при момичетата възникваше anteriorno-posterioren градиент, отразявайки фронтално негативни и париеално позитивни стойности (LxGxA,  $F(2/64)=3.7$ ,  $p<0.05$ ), при което париеалната *делта* активност беше по-голяма при по-големите момчета спрямо по-големите момчета за времевия интервал 200–400 ms (G,  $F(2/64)=4.1$ ,  $p<0.05$ ). Такава разлика не се наблюдаваше в групата на по-малките деца (G,  $p>0.1$ ).

(2) *Фазова синхронизация.* Взаимодействието на пола и възрастта влияеше върху синхронизацията на *делта* (GxA,  $F(1/32)=5.8$ ,  $p<0.05$ ), *тета* (по-големи деца, G,  $F(1/32)=11.2$ ,  $p<0.01$ ) и *бавна алфа* (G,  $F(1/32)=6.4$ ,  $p<0.05$ ; GxA,  $F(1/32)=4.1$ ,  $p<0.05$ ) осцилации, тъй като беше значимо по-силна при момичетата спрямо момчетата само в групата на по-големите деца (Фиг. 6).

(3) *Множествен регресионен анализ.* За проверка на връзката между полово-специфичното развитие на амплитудите на ССП (намерено в предишното изследване) и синхронизацията на ССО, беше приложен множествен стъпков регресионен анализ, в който зависимите променливи бяха амплитудите на компонентите N1,

P2, N2 и P3, а независими предиктори бяха стойностите на амплитудата, синхронизацията на делта, тета, бавна и бърза алфа



**Фиг. 6** Влияние на пола върху фазовата синхронизация (phase-locking) на ССО в различните честотни диапазони (delta, делта; theta, тета; slow alpha, бавна алфа; fast alpha, бърза алфа). Значима разлика се наблюдава само между по-големите момичета и момчета за делта, тета и бавна алфа честотни диапазони (\*  $p \leq 0.05$ , \*\*  $p \leq 0.01$ ) (вж. означенията на Фиг.3).

осцилациите, възрастта и пола. Съгласно значимите решения на модела, амплитудата на компонента N1 се определяше от амплитудата на делта и синхронизацията на бавните алфа осцилации ( $F(2/431)=183.7$ ,  $p < 0.0001$ ), амплитудата на P2 се определяше от амплитудата на делта и синхронизацията на тета осцилациите ( $F(2/431)=288.6$ ,  $p < 0.0001$ ), а амплитудите на N2 ( $F(1/431)=409.2$ ,  $p < 0.0001$ ) и P3 ( $F(1/431)=678.4$ ,  $p < 0.0001$ ) се определяха от амплитудата на делта осцилациите във времевия

диапазон 200–400 ms след стимула. Тези резултати показват, че влиянието на пола върху амплитудите на ССП се осъществява главно чрез полово-специфичното съзряване на тета/алфа синхронизацията и ранните делта осцилации.

#### **4.4 ДИСКУСИЯ**

Основните резултати от изследването на ССП във време-честотната област чрез събитийно-свързани осцилации показват, че подобно на амплитудите на N1, P2, N2 и P3 компоненти на ССП, синхронизацията между единичните реализации на ССО нараства значимо с възрастта от 7 до 10 години само при момчетата, но не при момчетата. Това увеличение се наблюдава през първите 300 ms след появата на стимула за осцилации от делта, тета и бавна алфа честотни диапазони, регистрирани от всички електродни позиции. Нарастването на амплитудите на N1 и P2 се определя основно от фазовата синхронизация на бавна алфа и тета осцилациите, а амплитудите на делта вълните допълнително и независимо предсказват всеки един от ранните компоненти на ССП - N1, P2, N2 и P3, от което се заключава, че влиянието на пола в хода на развитието върху компонентите на слуховите ССП се опосредства от синхронизационните свойства на ССО в тета и бавна алфа честотен диапазон и от амплитудите на ранните делта отговори.

Промените във фазовата синхронизация не са съпроводени от съответстващи им промени в амплитудата на тези осцилации, въпреки че париеалните делта отговори показват подобен ефект на усилване само при по-големите момчета.

Така представеното неврофизиологично ниво на изследването показва, че причина за усиленото функционално включване на сензорните процеси при слухова преработка при женския пол е по-ранното съзряване на времевите синхронизационни свойства

на слуховите невронални мрежи, което при момичетата започва на около 9-10 години.

## **5. ИЗСЛЕДВАНЕ НА НЕВРОФИЗИОЛОГИЧНИТЕ ОСНОВИ НА ПОЛОВИТЕ РАЗЛИКИ ПРИ ПРЕРАБОТКА НА ИНФОРМАЦИЯТА В ХОДА НА РАЗВИТИЕТО ЧРЕЗ СЪБИТИЙНО-СВЪРЗАНИ МОЗЪЧНИ ПОТЕНЦИАЛИ**

### **5.1 ТЕОРЕТИЧНА ОБОСНОВКА**

Във връзка с целта и със задачата на дисертацията да се изследва възрастовата динамика на неврофизиологичните основи на половите разлики, възрастовият диапазон на изследваните лица е разширен и са включени деца и юноши от 9 до 16 години. За изследване на функционалната специфичност на половите разлики е използвано участието и на друг базов когнитивен процес – вниманието, при изпълнение на слухова задача за селективно внимание, за което няма данни в литературата. Влиянието на пола върху активацията на различните мозъчни области при стимулна преработка е изследвано освен по средната линия, още и с електроди поставени върху фронталните, централните и париеталните мозъчни области на лявата и дясната хемисфера.

### **5.2 МЕТОДИКА**

Изследвани са *110 деца и юноши от 9 до 16 години*, разделени на четири възрастови групи: 9–10 годишни (30 лица), 11–12 годишни (32 лица), 13–14 годишни (22 лица) и 15–16 годишни (26 лица), в които има еднакъв брой момчета и момичета, избрани *post-hoc* по двойки момче–момиче, така че разликата във възрастта им да е по-малка от четири месеца. Данните са извлечени от международна база данни, в която е удостоверено чрез валидизирани батерии от психологични и медицински тестове, че всички опитни лица са здрави, с нормално психично и когнитивно развитие, без соматични, неврологични,

психиатрични, емоционални или обучителни проблеми. Всички лица са десноръки.

Представени са два рандомизирани *слухови стимулни типа* чрез слушалки в лявото и дясното ухо. Единият стимулен тип е нецелев (нетаргетен) тон с честота 1000 Hz, вероятност на поява 60% (брой 144). Другият стимулен тип е целеви (таргетен) тон с честота 1500 Hz, вероятност 40% (брой 96). Общият брой на стимулите е 240. Всички стимули са с интензивност 85 dB SPL, продължителност 120 ms (при време на нарастване и спадане на фронта на стимула 10 ms) и случайни междустимулни интервали, вариращи между 1150 и 1550 ms. Представени са еднакъв брой от всеки стимулен тип в лявото (отляво) и в дясното ухо (отдясно), в две условия, всяко с продължителност 5-6 минути и кратка почивка между тях. В *първото условие* опитните лица са инструктирани да натискат бутон в отговор на таргетите, само когато те са представени вдясно, докато във *второто условие* опитните лица натискат бутон в отговор на таргетите, само когато те са представени вляво. Така във всяка серия има четири стимулни типа: *таргетни*, изискващи моторен отговор, към които стимули е *насочено вниманието* (T-A, *target-attended*, N=48); *таргетни*, неизискващи отговор, *без насочване на вниманието* към тях (T-NA, *target-non-attended*, N=48); *нетаргетни*, към които е *насочено вниманието* (NT-A, *non-target-attended*, N=72) и *нетаргетни*, към които *не е насочено вниманието* (NT-NA, *non-target-non-attended*, N=72). По време на експеримента изследваните лица държат очите си отворени и отговарят на стимулите, изискващи моторен отговор, с натискане на бутон с водещата си дясна ръка. На опитните лица е платено за участието.

ЕЕГ данните са записани от фронтално (F1, Fz, F2), централно (C1, Cz, C2) и париетално (P1, P2) разположени електроди, реферирани към свързани мастоиди и заземяващ електрод на



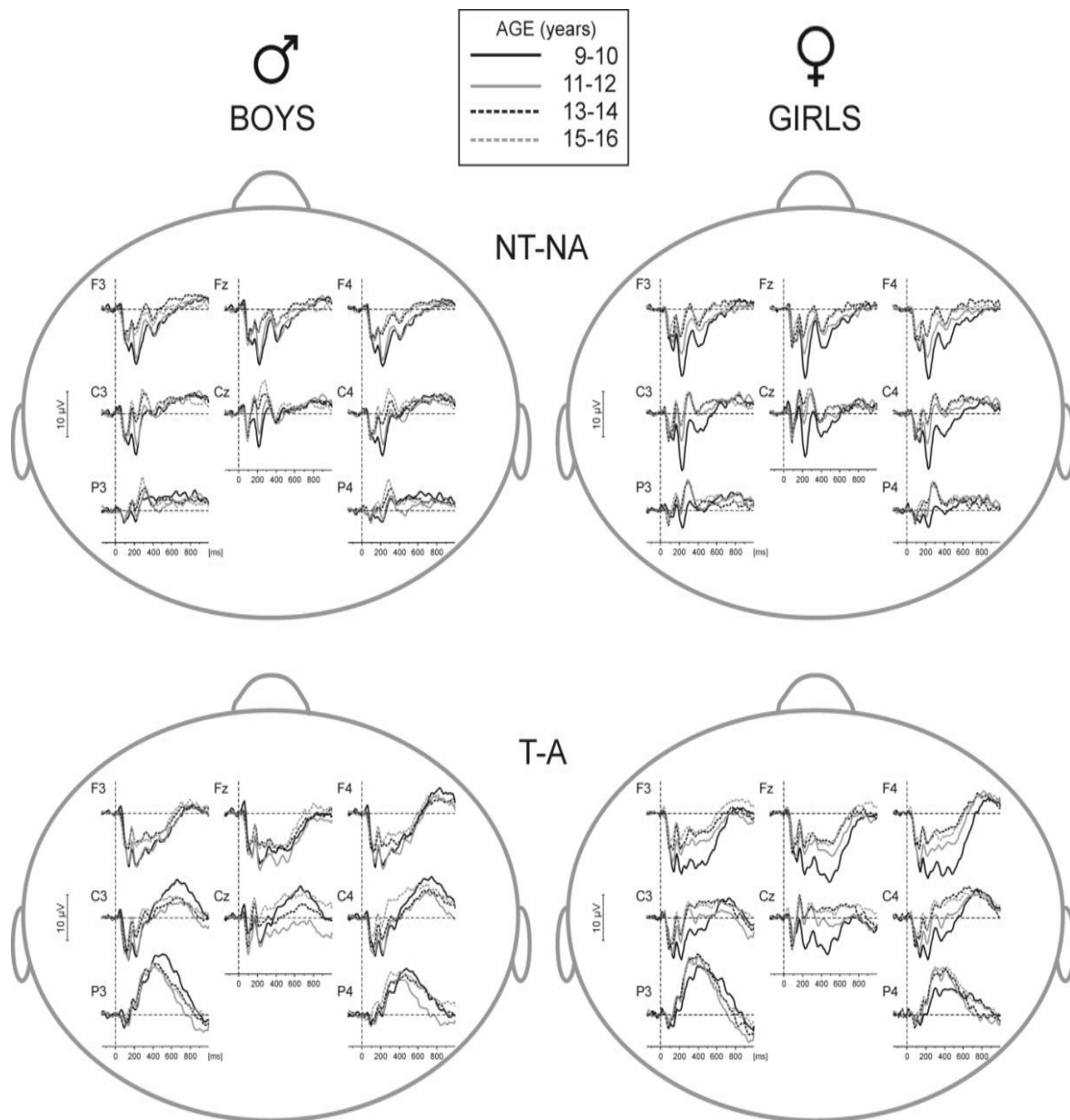
челото. Анализирани са свободни от артефакти епохи в диапазона от 150 ms преди до 1000 ms след началото на стимула. Като поведенчески показател са измерени времената на реакция.

*Компонентите на ССП* са анализирани във времева област. Единичните събитийно-свързани потенциали са осреднени и за всяко изследвано лице, електрод и стимулен тип са определени основните компоненти на ССП - N1, P2, N2, P3 и големите бавни вълни: фронтално регистрирана негативна и париеално регистрирана позитивна (Фиг. 7). За да се отстрани влиянието на бавните вълни върху амплитудата на компонентите на ССП, амплитудите са измерени от връх до връх. Пиковите латентности на компонентите на ССП са измерени от началото на подаване на стимула до върха. Амплитудите N1P2, P2N2, N2P3 и пиковите латентности на N1, P2, N2 и P3 са подложени на *статистически анализ*, в които са тествани простите ефекти и описани взаимодействията, в които е включен факторът пол.

Изследвано е влиянието на пола и на развитието върху поведенческия показател RT чрез използване на трифакторен ANOVA с повтарящи се измервания с междугрупови фактори възраст (age/A/: 9–10, 11–12, 13–14 и 15–16 годишни) и пол (gender/G/: момичета спрямо момчета) и вътрегрупов фактор - RT стойността (RT при внимание вдясно спрямо RT при внимание вляво).

За да се проучи влиянието на възрастта, пола и свързаните със задачата експериментални фактори върху амплитудите и латентностите на компонентите на ССП е използван 6-факторен ANOVA с повтарящи се измервания. Междугруповите фактори са възраст (age/A/: 9-10, 11-12, 13-14, 15-16 годишни) и пол (gender/G/: момчета спрямо момичета). Вътрегруповите фактори са отвеждане (lead/L/: F3, C3, P3, F4, C4, P4, Fz, Cz), внимание (attention/Att/: с включено спрямо без включено внимание), страна на стимулация (side of stimulation/S stim/: дясна спрямо

лява) и стимулен тип (stimulus type/ St type/: целиви спрямо нецеливи).

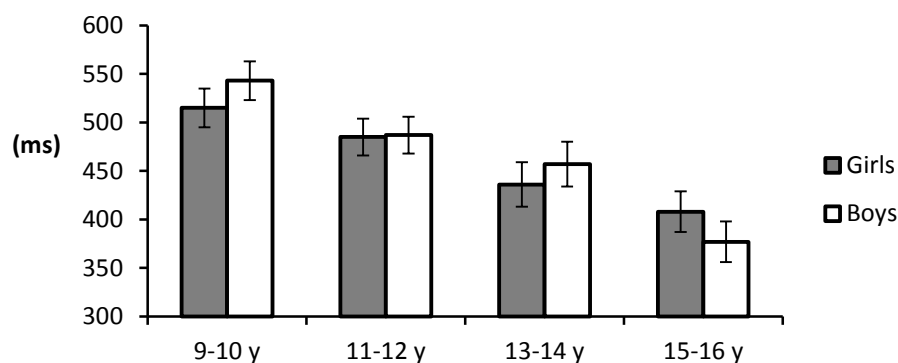


**Фиг. 7** Средни групови ССП на момчетата (girls) и момчетата (boys) на различните възрастови групи (age: 9-10, 11-12, 13-14, 15-16 г.) за стимулните условия NT-NA (non-target–non-attended) и T-A (target–attended) от F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, P4 електродни позиции.

За проучване на топографското разпределение на амплитудите на компонентите на ССП в зависимост от пола и възрастта, в гореописания дисперсионен анализ факторът отвеждане (L) е заменен с факторите латералност (laterality/ Lat/: ляво (F3, C3, P3) спрямо дясно (F4, C4, P4)) и област (region/ Reg/: фронтална (F3, F4) спрямо централна (C3, C4) спрямо париеална (P3, P4)). Изследвани са простите ефекти и са описани взаимодействията, в които е включен факторът пол.

### 5.3 РЕЗУЛТАТИ

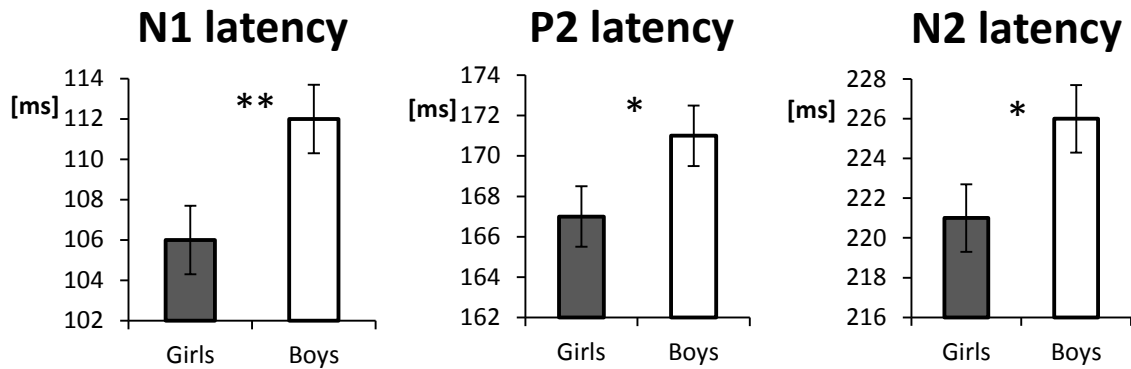
**ПОВЕДЕНЧЕСКИ РЕЗУЛТАТИ:** Не беше намерена полова разлика между RT на момичетата и момчетата (G,  $p > 0.1$ ). Според



**Фиг. 8** Средни времена на реакция  $\pm$  една стандартна грешка за групи по пол (момичета, girls; момчета, boys) и възраст (9-10, 11-12, 13-14, 15-16 г.)

очакванията RT намаляваше в хода на развитието (A,  $F(3/102)=16.3$ ,  $p < 0.001$ ) (Фиг. 8).

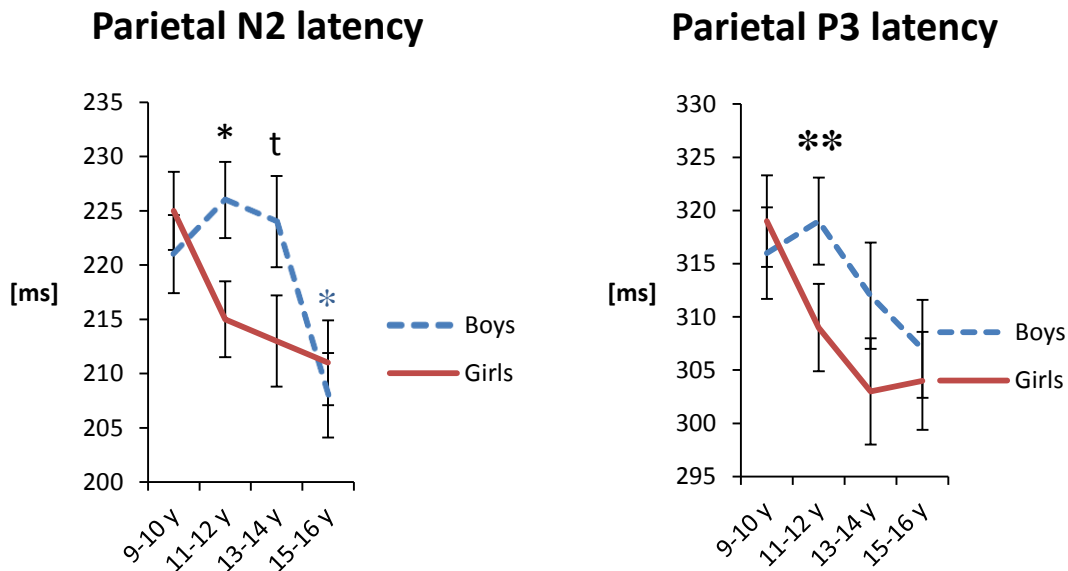
ССП: (1) *Ранни компоненти:* Латентностите на компонентите N1 (G,  $p < 0.01$ ), P2 (G,  $p < 0.05$ ) и N2 (G,  $p < 0.05$ ) бяха по-къси при момичетата спрямо момчетата (Фиг. 9) и намаляваха в хода на развитието: N1 (A,  $p < 0.01$ ), N2 (A,  $p < 0.01$ ).



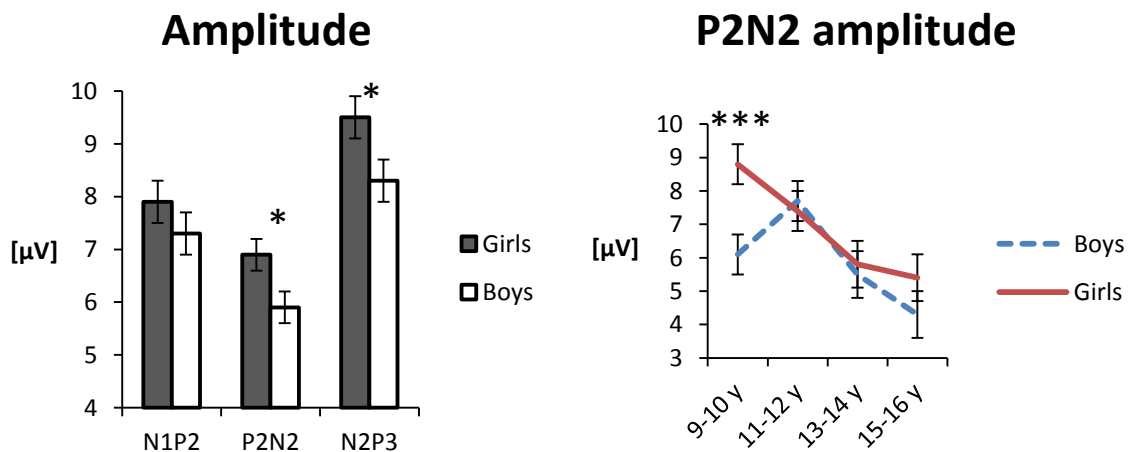
**Фиг. 9** Групови средни  $\pm$  една стандартна грешка на латентностите на компонентите N1, P2 и N2 за групи по пол (момичета, girls; момчета, boys); \*,  $p \leq 0.05$ ; \*\*,  $p \leq 0.01$ .

Латентността на N2 в париеталната мозъчна област се променяше по различен начин в хода на развитието при двата пола (RegxAxG,  $p=0.05$ ) (Фиг.10 ляво): при момчетата във възрастта от 9 до 16 години намаляваше, а при момчетата започваше да намалява с две години по-късно от 11-12 годишна възраст и към 15-16 години половата разлика се заличаваше.

Амплитудата P2N2 беше по-голяма при момчетата спрямо момчетата (G,  $p < 0.05$ ) (Фиг.11 ляво). Тази полова разлика се наблюдаваше само за нетаргетните стимули (St typexG,  $p < 0.001$ ) и се заличаваше след 11 години (GxA, trend; 9–10 годишни; G,  $p < 0.001$ ) (Фиг.11 дясно). P2N2 амплитудата намаляваше в хода на развитието (A,  $p < 0.001$ ) с различна възрастова динамика при момчетата и момчетата: при момчетата намаляваше във възрастта от 9 до 16 години, а при момчетата започваше да намалява с около две години по-късно.



**Фиг.10** Групови средни  $\pm$  една стандартна грешка на латентностите на N2 и P3 компоненти на ССП за групи по пол (момичета, момчета) и възраст (9-10, 11-12, 13-14 и 15-16 год.). \*\*,  $p \leq 0.01$ ; \*,  $p \leq 0.05$ ; t, тенденция,  $p \leq 0.1$ .



**Фиг. 11** Ляво: Групови средни за всички възрасти  $\pm$  една стандартна грешка на N1P2, P2N2 и N2P3 амплитуди на момичета и момчета. Дясно: Групови средни  $\pm$  една стандартна грешка на амплитудата P2N2 за групи по пол (момичета, girls; момчета, boys) и възраст (9-10, 11-12, 13-14 и 15-16 г.). \*,  $p \leq 0.05$ ; \*\*\*,  $p \leq 0.001$

Ефектът на пола върху P2N2 амплитудата беше хемисферно латерализиран (LatxG,  $p < 0.05$ ). В лявата хемисфера P2N2 беше по-голяма при момчетата спрямо момчетата, а в дясната хемисфера нямаше значима полова разлика. Съответно, при момчетата P2N2 амплитудата беше по-голяма в лявата спрямо

дясната хемисфера, а при момчетата имаше тенденция за разлика.

(2) *Ендогенни компоненти:* Латентността на P3 имаше тенденция да е по-къса при момичетата в сравнение с момчетата (G,  $0.05 < p < 0.1$ ). В хода на развитието в париеталната мозъчна област латентността на P3 се променяше по различен начин при двата пола (RegxAxG,  $p < 0.01$ ) (Фиг.10 дясно). При момичетата между 9 и 14 години намаляваше, а при момчетата намаляването започваше две години по-късно – от 11-12. След 13 годишна възраст P3 латентността на момчетата доближаваше тази на момичетата и половата разлика се заличаваше.

Амплитудата N2P3 беше по-голяма при момичетата в сравнение с момчетата (G,  $p < 0.05$ ) (Фиг.11 ляво) върху париеталната мозъчна област (G,  $p < 0.001$ ) за стимулите, към които беше насочено вниманието (RegxAttxG,  $p < 0.05$ ). И при двата пола N2P3 амплитудата фронтално и централно, а само при момичетата и париетално беше по-голяма при насочено внимание спрямо ненасочено. При момчетата париетално N2P3 амплитудата не се влияеше от вниманието.

## 5.4 ДИСКУСИЯ

Установено е, че полът не влияе върху скоростта на изпълнение на слуховата задача за селективно внимание на 9–16 годишните деца ( подобни времена на реакция на момичетата и момчетата). Полът обаче влияе върху *неврофизиологичното ниво* на информационна преработка, което е отразено от наличието на полови разлики в компонентите на ССП. В ранните етапи на стимулна преработка 9-16 годишните момичета спрямо момчетата демонстрират по-бързи механизми на слухова преработка (по-къси латентности на ранните N1, P2 и N2 компоненти на ССП). В късните етапи на стимулна преработка 9-16 годишните момичета спрямо момчетата извършват по-бърза

(по-къса латентност на P3) и мобилизират по-голям ресурс (по-голяма N2P3 амплитуда) при когнитивната преработка на стимулната информация. В хода на развитието от 9 до 16 годишна възраст настъпва ускоряване на процесите на информационна преработка (скъсяващите се с възрастта латентности на N1, N2, P3), като възрастовото ускоряване на слуховата преработка в условие на селективно внимание при момчетата е забавено с около две години в сравнение с това на момичетата (париетални лат. на N2 и P3). На 11-12 годишна възраст при момчетата се наблюдава съзряване на функционалната активация на мрежите за слухова преработка, което е отразено от повишени амплитуди на ранните компоненти на ССП (N2P2). Това съзряване е забавено с около две години от аналогичното такова при момичетата. Влиянието на пола е свързано със специфичните условия на задачата, тъй като женският пол спрямо мъжкия между 9-16 г. изразходва по-голям ресурс (P2N2 ампл.) при преработката на стимулни характеристики, които не са релевантни за задачата и при когнитивна преработка на стимули, към които е насочено вътрешното внимание (N2P3 ампл.). Във възрастта 9-16 години женският пол демонстрира по-голяма ляво-хемисферна активация при преработка на слуховите стимулни характеристики в сравнение с мъжкия (N2P2 ампл.).

## **6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

При изследване на половите различия при преработката на слухова стимулна информация в хода на развитието са намерени полови разлики и на поведенческо, и на невробиологично ниво.

На поведенческо ниво скоростта на сензо-моторни реакции в слуховата модалност във фазата на конкретните операции при детско когнитивно развитие (7-10 г.) не зависи от пола. От пола не зависи и успеваемостта в условията на слухово селективно внимание във фазите на конкретните и на формалните операции (9-16 г.). За разлика от това, ефективността на оперативната памет се повишава по-рано при женския пол, като достига високо ниво още на 7-8 г., с около две години по-рано от мъжкия пол.

По-бързото когнитивно развитие на женския пол съответства на ускорена когнитивна преработка във фронталните и париеталните корови области (отразено от скъсените латентности на N400, P3b).

Невробиологичната организация на невроналните мрежи, отразено от спонтанната ЕЕГ активност, е полово специфична в детска възраст, което вече е изразено на 7-8 години.

Процесите на сензорна преработка на слухова информация и при пасивни условия, и при когнитивно натоварване се ускоряват в хода на развитието и са по-бързи при женския спрямо мъжкия пол (N1, P2, N2 ампл.). Причина за ускореното функционално активиране на слуховата преработка при женския пол е по-ранното съзряване на времевите синхронизационни свойства на слуховите невронални мрежи.

Неврофизиологичните процеси на ранна стимулна селекция в условията на селективно внимание в детска и юношеска възраст са по-бързи при женския пол и са достигнали зрелост на 9 г. възраст, което при мъжкия пол настъпва с около две години закъснение.



Когнитивните стратегии в условията на слухово селективно внимание са повлияни от пола, тъй като ранната преработка на нетаргетни стимули и късната преработка на стимули, изискващи вътрешно внимание, са по-интензивни при женския спрямо мъжкия пол.

## 7. ИЗВОДИ

- (1) Както простите, така и селективните сензо-моторни реакции се ускоряват в хода на детското когнитивно развитие от 7 до 16 години.
- (2) Анализът на екзогенните компоненти N1, P2, N2 на слуховите събитийно-свързани потенциали разкрива, че *процесите на сензорна преработка на слухова информация* както в пасивни условия, така и в условия на когнитивна преработка (активиране на селективното внимание и оперативната памет) се ускоряват в хода на развитието у 7-16 г. деца, доказателство за което е възрастово-зависимото скъсяване на латентностите на екзогенните компоненти. Анализът на ендегенния компонент P3b на ССП при когнитивни задачи показва, че неврофизиологичните *процеси на когнитивна стимулна оценка* се ускоряват в хода на развитието от 7 до 16 години, доказателство за което е възрастово-зависимото скъсяване на латентността на P3b.
- (3) На поведенческо ниво *полът не влияе* върху скоростта както на прости сензо-моторни реакции, така и на реакции по избор в условия на активирана оперативна памет и селективно слухово внимание във възрастта 7-16 години.
- (4) За разлика от това, неврофизиологичните процеси на *сензорна преработка* на слухова информация зависят от пола в детска възраст. Тези процеси са по-бързи и усилены при женския в сравнение с мъжкия пол, което се доказва от по-късите латентности и по-големите амплитуди на ранните N1, P2 и N2 компоненти на ССП при 7-16 годишните момичета спрямо момчета.
- (5) Анализът на фазовата синхронизация на ССП показва, че причината за усиленото функционално активиране на ранната слухова преработка при женския пол е по-ранното съзряване на времевите синхронизационни свойства на неврофизио-

логичните слухови мрежи, което при момчетата започва на около 9-10 годишна възраст, докато при момчетата няма възрастова промяна в този диапазон от около 2 години. Допълнителни изследвания са необходими за прецизиране на възрастта, в която се усилват синхронизационните свойства на слуховите мрежи при мъжкия пол.

- (6) Полът влияе върху когнитивната ефективност в детска възраст, която съзрява по-рано в хода на развитието при женския в сравнение с мъжкия пол. При активиране на оперативна памет, фокусирано внимание и екзекутивен контрол когнитивната ефективност при женския пол е достигнала ниво на зрялост на 7-8 г., с около две години по-рано от мъжкия пол.
- (7) По-ефективната активация на когнитивните функции при женския пол съответства на ускорена когнитивна преработка във фронталните и париеталните асоциативни корови области, доказателства за което са по-късите латентности на ендогенните компоненти на слуховите ССП (фронтална N400 и париетална P3b) при момчетата.
- (8) Полът също влияе върху когнитивните стратегии в условия на слухово селективно внимание в детска и юношеска възраст (9-16 г.). Анализът на ССП сочи, че ранната преработка на нетаргетни стимули, както и късната преработка на таргетни стимули, са по-интензивни при женския спрямо мъжкия пол в този възрастов диапазон.
- (9) Полът влияе върху възрастовото развитие на ранната стимулна селекция при селективно слухово внимание в детска и юношеска възраст. Анализът на ССП разкрива, че неврофизиологичните процеси на стимулна селекция са по-бързи при женския в сравнение с мъжкия пол и са достигнали зрелост на около 11-12 г., което при момчетата настъпва със закъснение от около 4 години на 15-16 годишна възраст.

(10) Анализът на спонтанната ЕЕГ активност разкрива, че невробиологичната организация на невроналните мрежи е полово специфична в детска възраст. Половата разлика вече е изразена на 7–8 годишна възраст, но допълнителни изследвания в по-ранна възраст са необходими за разкриване на възрастта, в която тя се появява.

## **ОБОБЩЕНИЕ**

Демонстрирани са неврокогнитивни, невроелектрични и неврофункционални полови разлики в хода на развитието при 7-16 г. деца и юноши в слуховата модалност:

- Полово-специфична невробиологична организация на невроналните мрежи;
- Полово-специфични неврокогнитивни стратегии при слухово селективно внимание;
- Полово-специфични неврофизиологични процеси на сензорна слухова преработка, които са по-бързи при женския пол;
- По-ранно възрастово неврофункционално развитие на времевите синхронизационни свойства на слуховите невронални мрежи при женския пол;
- По-ранно възрастово съзряване на процесите на оперативната памет при женския пол;
- По-ранно възрастово съзряване на неврофизиологични процеси на ранна стимулна селекция при селективно внимание при женския пол;
- Ускорено възрастово неврофункционално развитие на процесите на когнитивна преработка при женския пол.

Тези находки предоставят доказателства за биологичните ефекти на пола върху мозъчните когнитивни функции при преработка на информация. Освен това те разкриват важна дисоциация

между ефектите на пола върху поведението и неврофизиологичните процеси в детска и юношеска възраст. В приложен аспект описаната полова разлика в когнитивните способности и стратегии има практическа импликация при обучителните програми в детска възраст.

## 8. ПРИНОСИ

- (1) Чрез анализ на мозъчни потенциали и невроелектрични мозъчни осцилации за пръв път е показано, че в детска и юношеска възраст от 7 до 16 години сензорните механизми на преработка на слухова информация са по-бързи при женския спрямо мъжкия пол. Открито е, че причината за усилено функционално включване на сензорните процеси при женския пол се дължи на по-ранното развитие на синхронизационните свойства на слуховите невронални мрежи.
- (2) За пръв път са получени експериментални доказателства за по-ранно възрастово съзряване на процесите на оперативната памет при женския спрямо мъжкия пол в детска възраст (7-10 г.). Освен това е разкрита и неврофизиологичната основа за тези полови различия - по-ранно възрастово ускоряване на механизмите на когнитивна преработка в асоциативните (фронтални и париетални) корови области.
- (3) За пръв път са описани ефектите на пола върху слуховото селективно внимание при деца и юноши (7-16 г.), като са представени оригинални данни за неговите дисоциативни ефекти върху поведението и неврофизиологичните механизми: докато на поведенческо ниво полът не влияе върху скоростта на реакция, неврофизиологичните процеси на стимулна селекция са ускорени при женския спрямо мъжкия пол.
- (4) Представени са оригинални доказателства, че в детска и юношеска възраст от 7 до 16 г. възрастовото съзряване на неврофизиологичните процеси на сензорна и когнитивна преработка на слухова информация е забавено с около две години при мъжкия спрямо женския пол, с тенденция тази полова разлика да изчезва на около 16 г.

## 9. ПРИЛОЖЕНИЯ

### СПИСЪК НА ПУБЛИКАЦИИТЕ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИЯТА

- (1) **Nanova P**, Lyamova L, Hadjigeorgieva M, Kolev V, Yordanova J. Gender-specific development of auditory information processing in children: an ERP study. *Clinical Neurophysiology* 2008; 119 (9), 1992-2003, IF 2.972. DOI: DOI: 10.1016/j.clinph.2008.05.002
- (2) **Nanova P**, Kolev V, Yordanova J. Developmental gender differences in the synchronization of auditory event-related oscillations. *Clinical Neurophysiology* 2011; 122 (5), 907-915, IF 3.406. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.09.012
- (3) **Nanova P**, Kolev V, Yordanova J. Effect of proactive mode of processing on event-related oscillatory brain responses in children. *International Journal of Bioautomation* 2018; 22(3), 253-262, SJR (Scopus) 0.231. DOI: 10.7546/ijba.2018.22.3.253-262

### СПИСЪК С ЦИТИРАНИЯТА НА ПУБЛИКАЦИИТЕ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИЯТА

**Nanova P**, Lyamova L, Hadjigeorgieva M, Kolev V, Yordanova J. Gender-specific development of auditory information processing in children: an ERP study. *Clinical Neurophysiology* 2008; 119 (9), 1992-2003.

- (1) Gelissen, E.W.G. (2009) Do children with psychopathology have problems with moral reasoning and empathy? Master's thesis of Mental Health Science, Faculty of Health, Medicine and Life Sciences, Maastricht University, The Netherlands.
- (2) Xie, X.F., Wang, M., Zhang, R.G., Li, J., Yu, Q.Y. (2009) The role of emotions in risk communication. Working Paper No. 591. National Centre of Competence in Research, Financial Valuation and Risk Management, Swiss National Science Foundation, Zürich, Switzerland.
- (3) Quinn, M.T. (2009) Assessing and intervening with children with speech and language disorders. In: Miller D.C., Best Practices in School Neuropsychology: Guidelines for Effective Practice, Assessment, and Evidence-Based Intervention, John Wiley & Sons, Inc., pp. 551-578; Wiley Online Library.
- (4) Hintz, R.S. (2009) Science education in the Boy Scouts of America. Doctoral dissertation, The Ohio State University, USA, rave.ohiolink.edu.
- (5) Brizendine, L. (2010) The male brain. New York: Broadway Books.

eISBN: 978-0-307-58939-2

- (6) Bender, S., Behringer, S., Freitag, C.M., Resch, F., Weisbrod, M. (2010) Transmodal comparison of auditory, motor, and visual post-processing with and without intentional short-term memory maintenance. *Clinical Neurophysiology*, 121 (12), 2044-2064.
- (7) Huyck, J. (2010) Late maturation of naive performance and perceptual learning on basic auditory tasks. Northwestern University, ProQuest Dissertations Publishing, 3433584
- (8) Полунина, А.Г., Брюн, Е.А. (2010) Активность головного мозга у детей: возрастная динамика в норме и при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью. *Русский Журнал Детской Неврологии*, 5 (2), 3-16.
- (9) Gmehlin, D., Thomas, C., Weisbrod, M., Walther, S., Pfüller, U., Resch, F., Oelkers-Ax, R. (2011) Individual analysis of EEG background-activity within school age: Impact of age and sex within a longitudinal data set. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 29 (2), 163-170.
- (10) Xie, X.F., Wang, M., Zhang, R.G., Li, J., Yu, Q.Y. (2011) The role of emotions in risk communication. *Risk Analysis*, 31 (3), 450-465; DOI: 10.1111/j.1539-6924.2010.01530.x
- (11) Henderson, L.M., Baseler, H.A., Clarke, P.J., Watson, S., Snowling, M.J. (2011) The N400 effect in children: Relationships with comprehension, vocabulary and decoding. *Brain and Language*, 117 (2), 88-99.
- (12) Georgiev, S., Minchev, Z., Christova, C., Philipova, D. (2011) Gender event-related brain oscillatory differences in normal elderly population EEG. *Int. J. Bioautomation*, 15 (1), 33-48.
- (13) Sumich, A.L., Sarkar, S., Hermens, D.F., Ibrahimovic, A., Kelesidi, K., Wilson, D., Rubia, K. (2012) Sex differences in brain maturation as measured using event-related potentials. *Developmental Neuropsychology*, 37 (5), 415-433.
- (14) Gmehlin, D. (2012) Altersabhängige Veränderungen des EEGs in Kindheit und Adoleszenz. Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Doktorgrades (Dr. phil.) im Fach Psychologie an der Fakultät für Verhaltens- und Empirische Kulturwissenschaften der Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg, Germany.
- (15) Brizendine, L (2013) Das männliche Gehirn: warum Männer anders sind als Frauen. Hoffmann und Campe, Goldmann.
- (16) Liu, P., Chen, Z., Jones, J.A., Wang, E.Q., Chen, S., Huang, D., Liu, H. (2013) Developmental sex-specific change in auditory-vocal integration: ERP evidence in children. *Clinical Neurophysiology*, 124 (3), 503-513.
- (17) Scheerer, N.E., Liu, H., Jones, J.A. (2013) The developmental trajectory of vocal and event-related potential responses to frequency-altered auditory feedback. *European Journal of Neuroscience*, 38 (8), 3189-3200.



- (18) Caselli, R.J., Dueck, A.C., Locke, D.E.C., Baxter, L.C., Woodruff, B.K., Geda, Y.E. (2015) Sex-based memory advantages and cognitive aging: A challenge to the cognitive reserve construct? *Journal of the International Neuropsychological Society*, 21 (2), 95-104.
- (19) Chorlian, D.B., Rangaswamy, M., Manz, N., Kamarajan, C., Pandey, A.K., Edenberg, H., Kuperman, S., Porjesz, B. (2015) Gender modulates the development of theta event related oscillations in adolescents and young adults. *Behavioural Brain Research*, 292, 342-352. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.06.020
- (20) Scheerer, N.E. (2016) An examination of the factors that dictate the relative weighting of feedback and feedforward input for speech motor control. PhD thesis, Wilfrid Laurier University; scholars.wlu.ca.
- (21) Key, A.P. (2016) Human auditory processing: Insights from cortical event-related potentials. *AIMS Neuroscience*, 3 (2), 141-162. DOI: 10.3934/Neuroscience.2016.2.141
- (22) Chorlian, D.B., Rangaswamy, M., Manz, N., Meyers, J.L., Kang, S.J., Kamarajan, C., Pandey, A.K., Wang, J.C., Wetherill, L., Edenberg, H., Porjesz, B. (2017) Genetic correlates of the development of theta event related oscillations in adolescents and young adults. *International Journal of Psychophysiology*, 115, 24-39. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2016.11.007
- (23) Lowgren K., Baath R., Rasmussen A., Boele H.-J., Koekkoek S.K.E., De Zeeuw C.I., Hesslow G. (2017) Performance in eyeblink conditioning is age and sex dependent. *PLoS ONE*, 12 (5), Art. No. e0177849. DOI: 10.1371/journal.pone.0177849
- (24) Nagornova Z.V., Shemyakina N.V., Belisheva N.K., Soroko S.I. (2018) Analysis of age-related dynamics and gender-specific characteristics of spontaneous bioelectrical activity and components of auditory evoked potentials in junior school students living in the arctic region of the Russian Federation. *Human Physiology*, 44 (2), 191-201. DOI: 10.1134/S0362119718020147

**Nanova P, Kolev V, Yordanova J. Developmental gender differences in the synchronization of auditory event-related oscillations. *Clinical Neurophysiology*, 2011, 122 (5), 907-915.**

- (25) Montoya Pedrón, A. (2011) Potenciales evocados auditivos de estado estable a múltiples frecuencias: valoración de los estudios sobre localización de sus generadores cerebrales. *MEDISAN* vol.15 no.9, versión On-line ISSN 1029-3019.
- (26) Huart, C., Legrain, V., Hummel, T., Rombaux, P., Mouraux, A. (2012) Time-frequency analysis of chemosensory event-related potentials to

- characterize the cortical representation of odors in humans. *PLoS ONE*, 7 (3), Art. No. e33221.
- (27) Rosen, L.G. (2012) Modulation of short- and long-term plasticity in the rat auditory cortex. Master of Science Thesis, Queen's University, Kingston, Ontario, Canada, [qspace.library.queensu.ca](http://qspace.library.queensu.ca).
- (28) Liu, P., Chen, Z., Jones, J.A., Wang, E.Q., Chen, S., Huang, D., Liu, H. (2013) Developmental sex-specific change in auditory-vocal integration: ERP evidence in children. *Clinical Neurophysiology*, 124 (3), 503-513.
- (29) Scheerer, N.E., Liu, H., Jones, J.A. (2013) The developmental trajectory of vocal and event-related potential responses to frequency-altered auditory feedback. *European Journal of Neuroscience*, 38 (8), 3189-3200.
- (30) Solanki, J.D., Mehta, H.B. (2015) Sex as a source of variance affecting auditory evoked potential. *The Egyptian Journal of Otolaryngology*, 31 (2), 111-114.
- (31) Chorlian, D.B., Rangaswamy, M., Manz, N., Kamarajan, C., Pandey, A.K., Edenberg, H., Kuperman, S., Porjesz, B. (2015) Gender modulates the development of theta event related oscillations in adolescents and young adults. *Behavioural Brain Research*, 292, 342-352. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.06.020
- (32) Mathes, B., Khalaidovski, K., Wienke, A.S., Schmiedt-Fehr, C., Basar-Eroglu, C. (2016) Maturation of the P3 and concurrent oscillatory processes during adolescence. *Clinical Neurophysiology*, 127 (7), 2599-2609. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.019
- (33) Chorlian, D.B., Rangaswamy, M., Manz, N., Meyers, J.L., Kang, S.J., Kamarajan, C., Pandey, A.K., Wang, J.C., Wetherill, L., Edenberg, H., Porjesz, B. (2017) Genetic correlates of the development of theta event related oscillations in adolescents and young adults. *International Journal of Psychophysiology*, 115, 24-39. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2016.11.007
- (34) Mesrobian S.K., Villa A.E.P., Bader M., Gotte L., Lintas A. (2018) Event-related potentials during a gambling task in young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, 12, Art. No. 79. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00079
- (35) Wienke A.S., Basar-Eroglu C., Schmiedt-Fehr C., and Mathes B. (2018) Novelty N2-P3a Complex and Theta Oscillations Reflect Improving Neural Coordination Within Frontal Brain Networks During Adolescence. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, Art. No. 218. DOI: 10.3389/fnbeh.2018.00218

## УЧАСТИЯ В МЕЖДУНАРОДНИ И НАЦИОНАЛНИ НАУЧНИ ФОРУМИ

- (1) **Nanova P**, Silyamova V, Kolev V, Yordanova J. Event-related theta oscillations to passive auditory stimuli correlate with memory capacity in children. *Brain Development and Cognition in Human Infants II: Normal and Abnormal Cortical Functional Specialization – European Research Conference, La Londe les Maures (near Toulon), France, 15-20 September 2000*, Poster 32E, p. 63.
- (2) Lyamova L, **Nanova P**, Hadjigeorgieva M, Kolev V, Yordanova J. Working memory in children: Analysis of event-related oscillations. *Brain Development and Cognition in Human Infants II: Normal and Abnormal Cortical Functional Specialization – European Research Conference, La Londe les Maures (near Toulon), France, 15-20 September 2000*, Poster 31E, p. 62.
- (3) **Nanova P**, Kolev V, Hadjigeorgieva M, Lyamova L, Yordanova J. Developmental changes in the functional involvement of EEG alpha activity in task processing. *Brain Development and Cognition in Human Infants Emergence of Social Communication: Hands, Eyes, Ears, Mouths - European Research Conference, Acquafredda di Maratea (near Naples), Italy, 07 - 12 June 2002*, Poster F8, p. 83.
- (4) Hadjigeorgieva M, Kolev V, Lyamova L, **Nanova P**, Yordanova J. Effects of task processing on event-related delta responses in children. *Brain Development and Cognition in Human Infants Emergence of Social Communication: Hands, Eyes, Ears, Mouths - European Research Conference, Acquafredda di Maratea (near Naples), Italy, 07 - 12 June 2002*, Poster F4, p. 79.
- (5) Lyamova L, Kolev V, Hadjigeorgieva M, **Nanova P**, Yordanova J. Developmental responsiveness to environmental model restructuring. *Brain Development and Cognition in Human Infants Emergence of Social Communication: Hands, Eyes, Ears, Mouths - European Research Conference, Acquafredda di Maratea (near Naples), Italy, 07 - 12 June 2002*, Poster E8, p. 69.
- (6) Lyamova L, Hadjigeorgieva M, **Nanova P**, Kolev V, Yordanova J. Effects of age and memory load on event-related cortical alpha activity. *Second National Congress of Neuroscience with International Participation, October 24-26, 2002, Sofia, Bulgaria*, pp. 28-29.
- (7) Hadjigeorgieva M, Kolev V, Lyamova L, **Nanova P**, Yordanova J. Functional reactivity of event-related theta oscillations in children. *Second*

*National Congress of Neuroscience with International Participation, October 24-26, 2002, Sofia, Bulgaria, pp. 14-15.*

- (8) **Nanova P**, Kolev V, Yordanova J. Event-related theta oscillations of children correlate with cognitive performance in a serial reaction learning task. *X. International Conference on Cognitive Neuroscience, September 1-5, 2008, Bodrum, Turkey, p. 205.*
- (9) Kolev V, **Nanova P**, Yordanova J. Theta responses during passive listening depend on cognitive abilities in children. *X. International Conference on Cognitive Neuroscience, September 1-5, 2008, Bodrum, Turkey, p. 220.*
- (10) **Nanova P**, Lyamova L, Hadjigeorgieva M, Kolev V, Yordanova J. Gender effects on the development of auditory information processing in children. *48th Annual Meeting of the Society for Psychophysiological Research, October 1-5, 2008, Austin, Texas, USA, Psychophysiology, 2008, 45 (Sup. 1), S94.*
- (11) **Nanova P**, Kolev V, Lyamova L., Yordanova J. Gender-specific development of auditory information processing in children: time-frequency analysis. *49th Annual Meeting of the Society for Psychophysiological Research, October 21-24, 2009, Berlin, Germany, Psychophysiology, 2009, 46 (Sup. 1), S98.*
- (12) **Nanova P**, Kolev V, Yordanova J. Neurophysiological development of cognitive gender differences. Scientific Conference 145 years of the Bulgarian Academy of Sciences “Neuroscience – from theory to experiment”, Dec. 4, 2014, Sofia, Bulgaria, pp. 27-28.
- (13) **Nanova P**, Kolev V, Yordanova J. Effect of proactive mode of processing on event-related oscillatory brain responses in children. Scientific Session „Biomedicine and Quality of Life – Youth in Science“, 26–27 June 2017, Bulgarian Academy of Sciences - Institute of Biophysics and Biomedical Engineering, Sofia, Book of Abstracts, p. 58.
- (14) **Nanova P**, Kolev V, Heinrich H, Rothenberger A, Yordanova J. Developmental gender differences in selective attention: An ERP study. Scientific Conference with International Participation “70 years Institute of Neurobiology”, Nov. 30 – Dec. 1, 2017, Sofia, Book of Abstracts, pp. 31-32.