

## Нарушение слухо-моторной синхронизации у пациентов с опухолями мозжечка

В.Н. Касаткин<sup>1</sup>, М.А. Шурупова<sup>1,2</sup>, А.А. Рябова<sup>1</sup>, В.Н. Анисимов<sup>1,2</sup>, А.В. Ковалева<sup>1,3</sup>, А.Г. Румянцев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Лечебно-реабилитационный научный центр «Русское поле» ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 142321, Московская область, Чеховский район, СП Стрелиловское, д. Гришенки; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119234, Москва, ул. Ленинские Горы, 1, стр. 12; <sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт нормальной физиологии им. П.К. Анохина»; Россия, 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

**Контактные данные:** Владимир Николаевич Касаткин kasatkinv@bk.ru

Показатели восприятия и воспроизведения ритма могут быть высокоинформативными с точки зрения характеристики целого ряда моторных и когнитивных показателей, а также служить диагностическим инструментом в клинике нейроонкологических заболеваний у детей, для которых нарушения моторики являются высоко распространенным последствием перенесенных заболеваний и лечения.

**Целью исследования** было показать взаимосвязь патологических нарушений в мозге, вызванных опухолевым процессом и последующим лечением, с изменениями в показателях выполнения заданий на ритмический праксис. Также изучалась взаимосвязь тайминга с рабочей памятью и скоростью обработки информации. Дети с опухолями мозжечка и здоровые дети в качестве контрольной группы выполняли задания на слухо-моторную синхронизацию: удары под ритм метронома с частотой 40, 60 и 120 уд/мин. Оценивали точность и устойчивость воспроизведения ритма каждой частоты. Исполнительные функции оценивали при помощи батареи компьютеризированных нейропсихологических тестов CANTAB. Результаты показали, что как точность, так и устойчивость воспроизведения ритмов у детей с опухолями мозжечка достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. В результате анализа взаимосвязи показателей успешности выполнения заданий на ритмический праксис оказалось, что чем выше точность, тем лучше и устойчивость воспроизведения ритма. Выявлена положительная взаимосвязь между успешностью выполнения заданий на ритмический праксис с пространственной рабочей памятью и скоростью процессинга, а также с объемом зрительной пространственной памяти.

**Ключевые слова:** ритм, ритмический праксис, тэппинг, исполнительные функции, тайминг, опухоли задней черепной ямки, мозжечок, дети

DOI: 10.17650/2311-1267-2017-4-4-39-48

### Disorders of audio-motor synchronization in patients with cerebellar tumors

V.N. Kasatkin<sup>1</sup>, M.A. Shurupova<sup>1,2</sup>, A.A. Ryabova<sup>1</sup>, V.N. Anisimov<sup>1,2</sup>, A.V. Kovaleva<sup>1,3</sup>, A.G. Rumyantsev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>TRSC "Russkoe Pole" at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; v. Grishenki, SP Stremilovskoe, Chekhov district, Moscow region, 142321, Russia; <sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University; 1, Bldg. 12 Leninskie Gory St., Moscow, 119234, Russia; <sup>3</sup>P.K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology; 8 Baltiyskaya St., Moscow, 125315, Russia

Timing is extremely important for movement and speech, and understanding the neurobiological basis of rhythm perception and reproduction can be helpful in addressing motor and cognitive recovery after brain lesions.

**The aim of the present study** was to investigate temporal abilities in children treated for a malignant tumor in cerebellum. Children with a diagnosed medulloblastoma and astrocytoma and age-paired control children were given an audio-motor synchronization task: tapping according to the metronome sounds at 40, 60 and 120 beats per minute. Additionally correlations between timing accuracy and variability and working memory and processing speed were calculated (for executive functions assessment the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) was used). The performance in the audio-motor synchronization task (both accuracy and variability) was significantly poorer in children with cerebellum tumors than in controls. A linear correlation was revealed between timing accuracy and variability: the more accurately, the less variable the rhythm will be produced. Finally, it was shown that successful timing performance associated with fine spatial working memory, high processing speed and visual spatial span.

**Key words:** rhythm, rhythmical praxis, tapping, executive functions, timing, posterior fossa tumors, cerebellum, children

#### Введение

Ритм, в широком понимании этого термина, является сложно организованной структурой измерения

времени. Оценка временных интервалов между происходящими событиями является крайне важным адаптационным механизмом, позволяющим организовывать

вать и структурировать собственную деятельность. Усвоение заданного ритма может являться простейшим примером тайминга (от англ. *timing*) — способности прогнозирования последующего события, тесно связанной с исполнительными функциями — рабочей памятью, ингибированием, планированием [1, 2]. Таким образом, становится очевидным участие ритмических процессов не только в музыкальном восприятии, чтении, но и в когнитивной деятельности [3–6].

Восприятие и воспроизведение ритмических паттернов является комплексным согласованным процессом одновременной работы слуховых, моторных и префронтальных областей коры больших полушарий [7–9]. Слухо-моторная синхронизация предполагает как тщательность слуховой обработки для более точного оценивания временных интервалов, так и строгий моторный контроль над совершаемым движением, а также тонкую координацию между ними [6].

Как известно, ведущей структурой в моторной координации является мозжечок. Однако помимо его участия в базовых моторных функциях было предположено участие мозжечка в системе измерения времени [10, 11].

Методами позитронно-эмиссионной и функциональной магнитно-резонансной томографии была показана активация различных областей мозжечка при выполнении ритмических серийных ударов (тэппинга) под ритм метронома [9, 10]. В 2009 г. в работе M.H. Thaut et al. была продемонстрирована активация различных областей мозжечка (червя, передней и задней долей), получающих определенные проекции от сенсомоторных областей коры (первичной сенсомоторной, вторичной — нижнетеменной и третичной — дорсолатеральной префронтальной), в зависимости от временной структуры ритма. Таким образом, наличие различных кортико-мозжечковых петель позволяет рассматривать мозжечок как систему репрезентаций временной информации, моторного тайминга и планирования движений, работающей в тесной взаимосвязи с другими центрами — базальными ганглиями, таламусом, фронто-париетальной системой [12, 13].

В качестве элементарной модели исследования функции тайминга мы предлагаем использовать такое понятие, как ритмический праксис — ритмичную слухо-моторную синхронизацию (или синхронизацию другой модальности), являющуюся способностью воспроизводить предъявленные на слух ритмические последовательности. Ритмический праксис в данном случае представляет собой тэппинг-тест в той форме, которая принята в зарубежной традиции, — осуществление ритмичных ударов под заданный темп метронома (в отличие от отечественной, где под тэппингом понимается максимально быстрое выполнение движений). Ритмические серийные последовательности,

выполняемые путем сгибания лучезапястного сустава, не требуют высокой пространственной точности и являются достаточно простыми в координационном отношении, так как выполняются не за счет тормозящей активности мышц-антагонистов, как это имеет место при движении к пространственной цели, а путем гашения скорости за счет столкновения с твердой неподвижной поверхностью [14]. Ряд авторов отмечают [15], что тэппинг является наиболее простым ритмическим моторным актом у человека, а его показатели могут свидетельствовать о степени развития ряда моторных навыков, в том числе того, который А.Н. Бернштейн называл ловкостью [16].

Необходимо отметить, что чувство ритма достаточно активно изучается, однако преимущественно у здоровых взрослых и детей без клинических расстройств или повреждений мозга. Например, широко известен факт того, что явление нарушения чувства ритма распространено среди детей, имеющих учебные затруднения [17, 18]. Дети с подобными затруднениями плохо справляются с запоминанием и выстраиванием последовательностей, им тяжело выполнять составные инструкции [19]. Было показано, что нарушения тэппинга наблюдаются у детей с нарушениями речи [6, 15, 20, 21], поскольку ключевым моментом обработки языковой информации является точное выделение ее ритмических характеристик — частотной амплитуды и длительности [5]. Нарушение темпо-ритмической стороны речи оказывает отрицательное воздействие на становление коммуникативной компетенции младших школьников, снижает эффективность общения [21].

Кроме того, нарушения ритмических навыков тесно коррелируют с показателями баланса и координации, а также крупной моторики (от англ. *gross motor skills*) и зачастую связаны с моторной патологией, такой как диспраксия [18].

Перспективной возможностью коррекции функции ритмического праксиса являются занятия по тренировке чувства ритма. Было показано, что такие тренировки улучшают у детей слухо-моторную координацию и мануальную моторику [22], пространственные и силовые параметры [23], была продемонстрирована связь с ними даже навыков чтения [24]. Также тренинг ритмического праксиса оказывается эффективным для групп, страдающих моторными нарушениями вследствие некоторых видов нейропатологии, например болезни Паркинсона [25].

Всего две большие работы из доступной нам литературы оказались посвящены исследованию восприятия и воспроизведения ритма у интересующей нас группы детей с опухолью мозга, а именно с медуллобластомой [26, 27]. S. Droit-Volet et al. (2013) показали, что дети с медуллобластомой воспроизводят короткие интервалы как более длинные и с большей

вариабельностью, чем здоровые ровесники из контрольной группы. Кроме того, в данном исследовании оценивали и некоторые когнитивные функции, было выявлено, что наиболее надежным предиктором вариабельности в воспроизведении ритма является достоверно более низкая скорость процессинга у детей с повреждениями мозжечка по сравнению с контролем. В исследовании J. Provasi et al. (2014) пациентам, перенесшим лечение медуллобластомы, и здоровым детям предлагались различные задания на выполнение ритмичных движений в комфортном темпе, дифференцирование ритмов и синхронизацию с заданными ритмами. Авторы показали, что даже дети с поражениями области мозжечка в результате патологического процесса и/или агрессивного лечения могут восстановить процессы восприятия и воспроизведения ритма в результате тренировок. Кроме того, авторы, как и предыдущие исследователи, отмечают тесную связь результатов в заданиях на воспроизведение ритмов с результатами некоторых нейропсихологических тестов [27].

Особый интерес представляет изучение взаимосвязи тайминга (и его элементарной модели — ритмического праксиса) с другими исполнительными функциями. Последние исследования, выполненные с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии, демонстрируют активацию мозжечка при выполнении задач на рабочую память [28, 29] и исполнительные функции [30]. Они показывают, что улучшение восприятия времени через тренировку ритмического чувства приводит к увеличению количества белого вещества и улучшению работы исполнительных функций [31]. Рабочая память так же принимает участие в восприятии времени, как некоторый конечный ресурс, который при увеличении трудности задачи или увеличении решаемых задач истощается, что приводит к ошибкам, в том числе в восприятии временных интервалов [1]. Также было показано, что исполнительные функции могут оказывать влияние при повторении заданного ритма. Они участвуют в синхронизации движения (удара руки) с заданным ритмом и контроле над реализацией этой синхронности (что удар попадает в заданный ритм) [32]. Другая точка зрения говорит о том, что, несмотря на наблюдаемую связь между исполнительными функциями, рабочей памятью и восприятием или воспроизведением ритма, нельзя утверждать, что они оказывают непосредственное влияние друг на друга, так как существуют другие процессы, которые также оказывают влияние на ритмическое восприятие. И не только мозжечок, но и высшие мозговые структуры опосредованно могут влиять на ритм [33]. Таким образом, несмотря на то, что определенно существует связь исполнительных функций и рабочей памяти с ритмическим праксисом через общий мозговой суб-

страт-мозжечок, пока нет единого мнения о взаимном влиянии этих конструктов.

Итак, показатели ритмического праксиса потенциально оказываются высоко информативными с точки зрения характеристики целого ряда моторных и когнитивных характеристик и могут служить диагностическим инструментом, в том числе в клинике нейроонкологических заболеваний у детей, для которых нарушения слухо-моторной координации являются высоко распространенным последствием перенесенных заболеваний [4, 23]. Успехи в диагностике и лечении злокачественных новообразований у детей способствуют прогрессивному снижению смертности, однако практически у всех пациентов, находящихся в состоянии ремиссии, диагностируются отдаленные осложнения химиолучевой терапии и хирургического вмешательства. Онкологическое заболевание и его лечение негативно влияют не только на соматическое состояние ребенка, но и на его психику [34], в связи с этим актуальной задачей является реабилитация таких детей, восстановление их когнитивной и моторной сфер.

В нашей работе было проведено исследование, посвященное изучению ритмического праксиса у детей, перенесших опухоль мозжечка (у детей с опухолями задней черепной ямки (ЗЧЯ)). **Целью исследования** было выявить нарушения слухо-моторной синхронизации, связанной с патологическим характером функционирования мозжечка, возникшего в результате опухоли и ее лечения (хирургического вмешательства, химио- и лучевой терапии (ЛТ)). Кроме того, как было сказано ранее, в соответствии с принятием ритмического праксиса в качестве элементарной модели тайминга представилось возможным исследовать взаимосвязь между таймингом и другими исполнительными функциями, также страдающими у данной группы пациентов [27].

## Материалы и методы

### Участники исследования

В данном исследовании участвовали 40 детей в возрасте 9–16 лет. Двадцать детей имели опухоль ЗЧЯ, являлись пациентами ЛРНЦ «Русское Поле» и проходили курс реабилитации. Гистологически преобладали пациенты с медуллобластомой (70,00 %), у 6 больных была пилоидная астроцитома (30,00 %). Характеристики лечения и ремиссии пациентов представлены в табл. 1. Никто из пациентов не страдал сенсорной тугоухостью по данным неврологического осмотра.

Двадцать детей, уравниваемые по возрасту, являлись группой сравнения. Данная группа не имела неврологических или других заболеваний. Для их участия в исследовании было получено добровольное информированное согласие, заполнявшееся детьми (возраст старше 14 лет) или их родителями.

**Таблица 1.** Характеристика пациентов с опухолями ЗЧЯ и здоровых испытуемых

Показатель	Пациенты	Здоровые испытуемые	p
Число	20	20	n. s.
Пол мужской/женский	12:8	14:6	n. s.
Возраст, годы (среднее (SD))	12,5 (2,48)	12,5 (2,16)	n. s.
Возраст на момент заболевания, годы (медиана)	6,5 (4–12)		
Срок ремиссии, мес (медиана)	20,0 (3–123)		
Диагноз медуллобластома/астроцитомы	14:6		
Объем терапии О/О + ЛТ/О + ЛТ + ПХТ	4:2:14		

**Примечание.** О — только оперативное вмешательство, ПХТ — полихимиотерапия.

### Процедура исследования

**Ритмический праксис.** Для исследования функции тайминга и ритмического праксиса была использована парадигма реализации серийных ритмических актов (тэппинга) в такт ударам метронома [14, 15].

Ребенок сидел в кресле и совершал удары кистью ведущей руки по поверхности тактильного перкуссионного модуля Roland Mesh Head™, опираясь локтем на подлокотник. Движения выполнялись главным образом за счет сгибания кисти в лучезапястном суставе. Ведущую руку определяли с помощью одного из заданий диагностического моторного теста Бруннка-Озерского. Исследование проходило в кабинете нейрофизиологических исследований в спокойной обстановке.

С целью изучить психофизиологические особенности тайминга различных временных интервалов были взяты следующие значения ритмов метронома: 40 уд/мин (интервал между ударами 1500 мс; 0,67 Гц), 60 уд/мин (1000 мс; 1 Гц), 120 уд/мин (500 мс; 2 Гц). Звук метронома представлял собой чистый тон 1000 Гц длительностью 100 мс, предъявлявшийся в беспроводных наушниках Sennheiser RS 160. Экспериментальная сессия состояла из следующей последовательности предъявления: 40 уд/мин, затем 60 уд/мин, затем 120 уд/мин, длительность предъявления каждого из значений ритма составляла 30 с. Экспериментальной сессии предшествовала короткая тренировочная сессия, в течение которой исследователь убеждался в том, что ребенок верно понял задание. Длительность исследования составляла около 5 мин.

Предъявление стимулов и обработка поступающих сигналов осуществлялись с помощью специального программного обеспечения «Сенсомоторный ритмограф» (Rhythm Graph v.0.7), разработанного на

**Table 1.** Characteristics of patients with tumors of posterior cranial fossa and healthy subjects

Variable	Patients	Healthy subjects	p
Number	20	20	n. s.
Sex male/female	12:8	14:6	n. s.
Age, years (average (SD))	12.5 (2.48)	12.5 (2.16)	n. s.
Age of the time at diagnosis, years (median)	6.5 (4–12)		
Term remission, month (median)	20.0 (3–123)		
Diagnosis of medulloblastoma/astrocytoma	14:6		
Treatment modalities S/S + RT/S + RT + PCT	4:2:14		

**Note.** S — only surgical intervention, PCT — polychemotherapy.

базе ЛРНЦ «Русское Поле». Сенсомоторный ритмограф имеет блок генерации стимулирующих сигналов метронома с интерфейсом настройки необходимых параметров, блок визуализации звуковых сигналов, блок вывода и анализа получаемой интервалограммы и блок вывода результатов по ряду оцениваемых параметров. В нашем исследовании использовались параметры «точность» (М) и «устойчивость» (D).

Параметр М оценивает среднюю величину отклонения воспроизведенных испытуемым интервалов от заданного (в мс):

$$M = \sum \frac{|t_{\text{воспр}} - t_{\text{зад}}|}{n},$$

где  $t_{\text{воспр}}$  — воспроизведенный интервал,  $t_{\text{зад}}$  — заданный интервал (т. е. 1500 мс для ритма 40 уд/мин и т. д.),  $n$  — число ударов.

Параметр D оценивает величину разброса воспроизведенных испытуемым интервалов без учета величины  $t_{\text{зад}}$ , т. е. аналогичен показателю дисперсии (в мс):

$$D = \sqrt{\frac{\sum (t_{\text{воспр}} - \bar{t})^2}{n}},$$

где  $\bar{t}$  — среднее значение воспроизведенных интервалов.

Для корректного сравнения выполнения тэппинга под разные ритмы метронома величины М и D нормировались на величину заданного интервала и становились безразмерными:

$$\bar{M} = \frac{M}{t_{\text{зад}}}, \quad \bar{D} = \frac{D}{t_{\text{зад}}}$$



**Исследование методом CANTAB.** Для исследования состояния исполнительных функций у детей с опухолями мозжечка была применена методика CANTAB. CANTAB представляет собой батарею компьютеризированных нейропсихологических тестов, созданную в университете Кембриджа.

CANTAB оценивает удержание внимания, непосредственную и рабочую память. Была показана его эффективность для диагностики детей с опухолями ЗЧЯ, а также возможность его использования для оценки эффективности реабилитационных мероприятий, направленных на тренинг рабочей памяти [4, 35, 36].

В нашем исследовании для оценки рабочей памяти были использованы тесты Spatial Working Memory (SWM) и Spatial Span (SSP), а для оценки направленного внимания — тест Rapid Visual Information Processing (RVP).

**Тест SWM («Пространственная рабочая память»).** Тест оценивает возможность испытуемого удерживать в памяти и использовать в работе информацию пространственного характера. Оцениваемый показатель SWM strategy — эффективность выбранной стратегии для решения задачи, чем выше этот показатель, тем хуже результат.

**Тест SSP («Объем зрительно-пространственной памяти»).** Тест оценивает объем зрительно-пространственной рабочей памяти. Оцениваемый показатель SSP sequence — длина последовательности правильно запомненных элементов, чем выше этот показатель, тем лучше результат.

**Тест RVP («Быстрая обработка зрительной информации»).** Тест направлен на оценку возможностей поддержания зрительного внимания. Оцениваемый показатель RVP mistakes — количество допущенных ошибок, чем выше этот показатель, тем хуже результат.

Для выполнения того или иного теста ребенок совершал нажатие на сенсорный экран или тачпад. Перед началом каждого теста психолог давал ему короткую инструкцию. Если в начале выполнения теста ребенок допускал ошибки, психолог повторял инструкцию. Если и после повторения инструкции он продолжал выполнять тест неправильно, исследование прекращалось. Длительность тестирования составляла около 40 мин.

### Анализ данных

Для сравнения показателей выполнения ритмического праксиса ( $\bar{M}$  и  $\bar{D}$ ) под разные ритмы метронома пациентами и здоровыми детьми использовался двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA с повторяющимися измерениями. При этом внутригрупповым фактором являлось значение ритма с уровнями 1, 2, 3, где 1 — 40 уд/мин, 2 — 60 уд/мин, 3 — 120 уд/мин; межгрупповым — фактор наличия заболевания с уровнями 1 и 2, где 1 — пациент с опухолью ЗЧЯ, 2 — здоровый

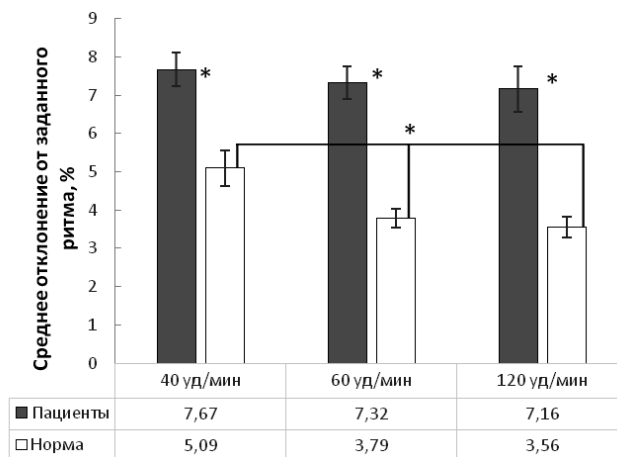
ребенок. Для парных сравнений между показателями ритмов использовался Post-hoc тест Бонферрони. Для исследования взаимосвязи между показателями ритмического праксиса и тестов CANTAB применяли корреляции Пирсона. Для каждой величины значения, превышающие  $\pm 2\sigma$  (выбросы), были выброшены из статистических расчетов. Статистическая обработка производилась в Minitab® Statistical Software (v.17; Minitab Inc.).

### Результаты

Для оценки выполнения задания на ритмический праксис были использованы 2 величины: нормированная точность ( $\bar{M}$ ), отражающая способность попадать в заданный ритм, и нормированная устойчивость ( $\bar{D}$ ), отражающая способность удерживать ритм. То есть, например, если ребенок воспроизводит временные интервалы, в среднем равные 60 уд/мин, но при этом их размах варьирует от 40 до 80 уд/мин, то показатель  $\bar{D}$  будет низкий, а показатель  $\bar{M}$  высокий, что свидетельствует о точном, но неустойчивом воспроизведении. И наоборот, высокий показатель  $\bar{D}$  и низкий показатель  $\bar{M}$  будут свидетельствовать об устойчивом воспроизведении одинаковых временных интервалов, но не равных заданному.

### Оценка точности попадания в заданный ритм

Методом двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA было показано, что пациенты с опухолями ЗЧЯ попадают в ритм менее точно, чем здоровые дети, для всех значений ритмов (рис. 1; влияние межгруппового фактора  $F_1 = 37,55$ ;  $p < 0,0001$ ; влияние взаимодействия межгруппового и внутригруппового факторов  $F_2 = 3,85$ ;  $p = 0,026$ ).



**Рис. 1.** Средняя величина отклонения воспроизведенного интервала от заданного в % (погрешность). Отмечаются высоко достоверные различия между пациентами и здоровыми детьми по всем значениям ритмов, а также у здоровых детей между ритмами 40, 60 и 120 (показаны звездочками)

**Fig. 1.** The average of the absolute deviations from a central point in % (error). There are highly reliable differences between patients and healthy children for all values of rhythms, as well as in healthy children between 40, 60 and 120 beats per minute (shown as asterisks)

Post-hoc тест Бонферрони показал значимые различия между точностью попаданий в ритм при значениях ритмов 40 и 60 уд/мин, и 40 и 120 уд/мин у здоровых детей (табл. 2, см. рис. 1;  $p_{40, 60} = 0,008$ ;  $p_{40, 120} = 0,008$ ), в то время как у пациентов различий не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Таким образом, у больных погрешность выполнения тэппинга оказывается одинаковой на всех значениях ритмов, а здоровым детям точнее удастся выполнять тэппинг на ритмах 60 и 120 уд/мин.

#### Оценка устойчивости удержания ритма

Методом двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA было показано, что пациенты с опухолями ЗЧЯ удерживают ритм хуже, чем здоровые дети, для всех значений ритмов (рис. 2; влияние межгруппового фактора  $F_1 = 34,66$ ;  $p < 0,0001$ ; влияние взаимодействия межгруппового и внутригруппового факторов  $F_2 = 3,85$ ;  $p = 0,026$ ).

Post-hoc тест Бонферрони показал значимые различия между вариативностью производимых интервалов при значениях ритмов 40 и 60 уд/мин, и 40 и 120 уд/мин у здоровых детей (табл. 3, см. рис. 2;  $p_{40, 60} = 0,008$ ;  $p_{40, 120} = 0,008$ ), в то время как у пациентов различий не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Таким образом, у больных детей вариативность выполнения тэппинга оказывается одинаковой на всех значениях ритмов, а здоровым удастся выполнять тэппинг более устойчиво на ритмах 60 и 120 уд/мин.

#### Взаимосвязь точности попадания и устойчивости удержания ритма

Для оценки взаимосвязи точности попадания в ритм и удержания ритма были взяты средние величины  $\bar{M}$  и  $\bar{D}$  по всем 3 ритмам для каждого пациента. Оказалось, что точность попадания в ритм и удержание ритма высоко достоверно связаны друг с другом как у пациентов (рис. 3;  $r = 0,905$ ;  $p < 0,00001$ ), так и у здоровых детей (см. рис. 3;  $r = 0,867$ ;  $p < 0,00001$ ).

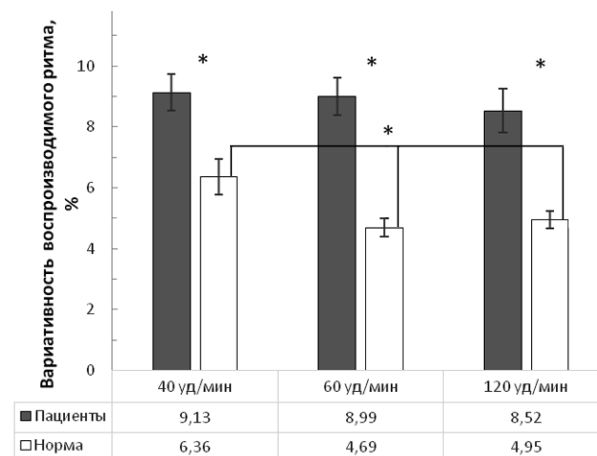


Рис. 2. Дисперсия воспроизводимых интервалов в % (вариативность). Отмечаются высоко достоверные различия между пациентами и здоровыми детьми по всем значениям ритмов, а также у здоровых детей между ритмами 40, 60 и 120 уд/мин (показаны звездочками)

Fig. 2. Dispersion of reproducible intervals in % (variability). There are highly reliable differences between patients and healthy children for all values of rhythms, as well as in healthy children between rhythms of 40, 60 and 120 beats per minute (shown as asterisks)

Таблица 2. Средние значения и стандартные отклонения показателей  $\bar{M}$  и  $\bar{M}$  у пациентов и здоровых детей по всем значениям ритмов

Показатель	Пациенты				Здоровые дети			
	40 уд/мин	60 уд/мин	120 уд/мин	p	40 уд/мин	60 уд/мин	120 уд/мин	p
$\bar{M} \pm SD$ (мс)	103,2 $\pm$ 8,1	73,2 $\pm$ 4,3	39,0 $\pm$ 4,2	—	76,4 $\pm$ 6,9	39,9 $\pm$ 3,1	17,8 $\pm$ 1,3	—
$\bar{M} \pm SD$ (%)	7,67 $\pm$ 0,45	7,32 $\pm$ 0,43	7,16 $\pm$ 0,59	$\begin{matrix} 40, 60 > 0,1 \\ 60, 120 > 0,1 \\ 40, 120 > 0,1 \end{matrix}$	5,09 $\pm$ 0,46	3,79 $\pm$ 0,25	3,56 $\pm$ 0,27	$\begin{matrix} 40, 60 = 0,008 \\ 60, 120 > 0,1 \\ 40, 120 = 0,008 \end{matrix}$

Примечание. Красным цветом выделены достоверно различающиеся значения (при  $p < 0,05$ ).

Table 2. Mean values and standard deviations of “accuracy” and “normalized accuracy” in patients and healthy children for all values of rhythms

Variable	Patients				Healthy children			
	40 bpm	60 bpm	120 bpm	p	40 bpm	60 bpm	120 bpm	p
$\bar{M} \pm SD$ (мс)	103.2 $\pm$ 8.1	73.2 $\pm$ 4.3	39.0 $\pm$ 4.2	—	76.4 $\pm$ 6.9	39.9 $\pm$ 3.1	17.8 $\pm$ 1.3	—
$\bar{M} \pm SD$ (%)	7.67 $\pm$ 0.45	7.32 $\pm$ 0.43	7.16 $\pm$ 0.59	$\begin{matrix} 40, 60 > 0.1 \\ 60, 120 > 0.1 \\ 40, 120 > 0.1 \end{matrix}$	5.09 $\pm$ 0.46	3.79 $\pm$ 0.25	3.56 $\pm$ 0.27	$\begin{matrix} 40, 60 = 0.008 \\ 60, 120 > 0.1 \\ 40, 120 = 0.008 \end{matrix}$

Note. Red color indicates significantly different values (for  $p < 0.05$ ).

Таблица 3. Средние значения и стандартные отклонения показателей D и  $\bar{D}$  у пациентов и здоровых детей по всем значениям ритмов

Показатель	Пациенты				Здоровые дети			
	40 уд/мин	60 уд/мин	120 уд/мин	p	40 уд/мин	60 уд/мин	120 уд/мин	p
D ± SD (мс)	131,7 ± 10,1	89,9 ± 6,1	42,6 ± 3,6	—	95,4 ± 8,6	49,4 ± 3,7	24,74 ± 1,5	—
$\bar{D}$ ± SD (%)	9,13 ± 0,61	8,99 ± 0,62	8,52 ± 0,72	40, 60 > 0,1 60, 120 > 0,1 40, 120 > 0,1	6,36 ± 0,58	4,69 ± 0,31	4,95 ± 0,29	40, 60 = 0,008 60, 120 > 0,1 40, 120 = 0,008

Примечание. Красным цветом выделены достоверно различающиеся значения (при  $p < 0,05$ ).

Table 3. Mean values and standard deviations of the “stability” indicators and “normalized stability” in patients and healthy children for all values of rhythms

Variable	Patients				Healthy children			
	40 bpm	60 bpm	120 bpm	p	40 bpm	60 bpm	120 bpm	p
D ± SD (мс)	131.7 ± 10.1	89.9 ± 6.1	42.6 ± 3.6	—	95.4 ± 8.6	49.4 ± 3.7	24.74 ± 1.5	—
$\bar{D}$ ± SD (%)	9.13 ± 0.61	8.99 ± 0.62	8.52 ± 0.72	40, 60 > 0.1 60, 120 > 0.1 40, 120 > 0.1	6.36 ± 0.58	4.69 ± 0.31	4.95 ± 0.29	40, 60 = 0.008 60, 120 > 0.1 40, 120 = 0.008

Note. Red color indicates significantly different values (for  $p < 0.05$ ).

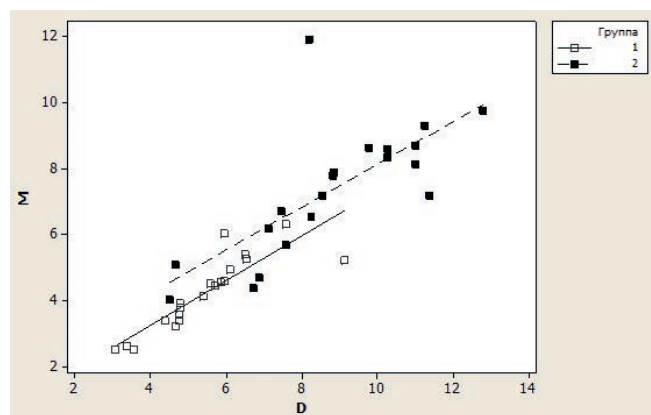


Рис. 3. Индивидуальная для каждого ребенка зависимость модуля ошибки произведенного им временного интервала ( $\bar{M}$ ) от вариативности этих интервалов ( $\bar{D}$ ). Черным цветом отмечена группа пациентов, белым — здоровых детей

Fig. 3. Individual dependence of the error module of the time interval produced by each child on the variability of these intervals. A group of patients was marked by black colour, a group of healthy children was marked by white colour

### Взаимосвязь точности попадания и устойчивости с выполнением тестов SANTAB

Для оценки взаимосвязи точности попадания в ритм и удержания ритма с показателями теста SANTABeclipse (на рабочую память, непосредственную память и скорость реакции) у детей с опухолями ЗЧЯ были вычислены коэффициенты корреляций. Было показано, что параметры SWM strategy, SSP sequence достоверно коррелируют с показателями  $\bar{M}$

и  $\bar{D}$  для ритма 120 уд/мин, а параметр RVP mistakes — на уровне тенденции (табл. 4). Достоверных корреляций для других значений ритмов обнаружено не было. Положительные корреляции параметров ритмического праксиса и SWM strategy и RVP mistakes свидетельствуют о том, что чем выше погрешность и вариабельность воспроизведения ритма, тем хуже дети выполняют эти тесты (хуже стратегия в SWM, больше ошибок в RVP), а отрицательная корреляция SSP sequence — чем выше погрешность и вариабельность, тем меньше элементов в рабочей памяти.

### Обсуждение

В данной работе исследовали особенности воспроизведения различных ритмов у пациентов, перенесших опухоль ЗЧЯ, и здоровых детей в связи с некоторыми исполнительными функциями (рабочая память, процессинг).

Нами было выявлено, что как точность, так и устойчивость воспроизведения 3 ритмов (с частотой 40, 60 и 120 уд/мин) у детей с опухолями ЗЧЯ достоверно ниже по сравнению с контрольной группой. Полученные в работе результаты согласуются с результатами S. Droit-Volet et al. (2013) и J. Provasi et al. (2014), где также было отмечено ухудшение процессов, связанных с восприятием и воспроизведением ритмов (ритмического праксиса) у больных с медуллобластомой.

При анализе результативности выполнения заданий на удержание ритмов с частотой 40, 60 и 120 уд/мин

**Таблица 4.** Коэффициенты корреляций Пирсона и уровни достоверности для показателей выполнения заданий на ритмический праксис с показателями психологического тестирования CANTABclipse у детей с опухолями ЗЧЯ

Параметр	Исследуемая функция	М			D		
		40 уд/мин	60 уд/мин	120 уд/мин	40 уд/мин	60 уд/мин	120 уд/мин
SWM strategy	Пространственная рабочая память	0,241	0,219	0,506	0,150	0,262	0,558
SSP sequence	Пространственная рабочая память	0,214	0,010	-0,532	0,276	0,074	-0,547
RVP mistakes	Процессинг: скорость и точность	0,184	0,403	0,439	0,193	0,394	0,432

**Примечание.** Красным цветом выделены достоверные  $r$ -коэффициенты корреляций при  $p < 0,05$ .

**Table 4.** Pearson correlation coefficients and confidence levels for indicators of rhythmic praxis tasks with indicators of psychological testing of CANTABclipse in children with posterior fossa tumors

Parameter	Investigated function	Accuracy			Stability		
		40 bpm	60 bpm	120 bpm	40 bpm	60 bpm	120 bpm
SWM strategy	Spatial working memory	0.241	0.219	0.506	0.150	0.262	0.558
SSP sequence	Spatial working memory	0.214	0.010	-0.532	0.276	0.074	-0.547
RVP mistakes	Processing: speed and accuracy	0.184	0.403	0.439	0.193	0.394	0.432

**Note.** Red color indicates significant  $r$  correlation coefficients for  $p < 0.05$ .

выявилась следующая особенность: для пациентов с опухолями ЗЧЯ, по-видимому, эти 3 задания между собой не различались по сложности, поскольку и среднее отклонение от заданного ритма, отражающее точность попадания в ритм (см. рис. 1), и дисперсия воспроизводимого ритма, отражающая устойчивость удержания ритма (см. рис. 2), во всех 3 заданиях были у них одинаковыми. Что же касается группы контроля, то очевидно, что для этих детей удержание более быстрых ритмов (90 и 120 уд/мин) было легким заданием, так как стандартное отклонение от заданного ритма и дисперсия воспроизводимых интервалов при этом оказались ниже, чем при воспроизведении ритма в 60 уд/мин.

Известно, что мозжечок участвует не только в продуцировании ритмичных движений, но и в их восприятии (перцепции) [9, 12, 37]. По-видимому, дети с поражением области мозжечка вследствие опухоли ЗЧЯ хуже различают ритмы, что может объяснить одинаковую вариативность в воспроизведении ритмов с разными частотами этими детьми. В то же время у здоровых детей можно выделить предпочтительные ритмы, в воспроизведении которых они более успешны. Кроме того, неточное воспроизведение медленного ритма у здоровых детей (40 уд/мин) может быть связано с тем, что восприятие и воспроизведение временного межстимульного интервала, превышающего 1 с (супрасекундного), задействует разные структуры

головного мозга, в том числе отделы коры головного мозга [26]. В то время как при воспроизведении более быстрых субсекундных интервалов (менее 1 с) вырабатываются устойчивые автоматизмы, в которых главную роль играет мозжечок. Возможно, именно в связи с этим дети с опухолями ЗЧЯ одинаково плохо воспроизводят как супра-, так и субсекундные ритмы, поскольку у них нарушена корректная работа мозжечковых функций.

В исследовании также был проведен анализ зависимости ошибки воспроизведения временного интервала от вариативности (устойчивости) этих интервалов (см. рис. 3). Зависимость оказалась прямой линейной для обеих групп детей: чем больше ошибка, тем больше вариативность, другими словами, чем выше точность, тем лучше и устойчивость воспроизведения ритма. Можно отметить, что картина в группе детей с опухолью ЗЧЯ оказалась менее однозначной, наблюдается больший разброс индивидуальных зависимостей по сравнению с группой контроля.

Еще одной важной частью данной работы был поиск взаимосвязей между результатами выполнения заданий на ритмический праксис и некоторыми исполнительными функциями, по данным литературы, связанными с восприятием и воспроизведением ритма. Получены статистически значимые коэффициенты корреляции пространственной рабочей памяти, объема зрительной пространственной памяти и ско-



рости обработки информации (процессинга) с показателями точности и устойчивости удержания только одного ритма — с частотой 120 уд/мин. Вероятно, это связано с тем, что для всех детей эта частота оказалась самой легкой для воспроизведения. Итак, выявленные корреляционные связи позволяют заключить, что хорошие показатели точности и устойчивости в заданиях на ритмический праксис связаны с хорошей пространственной рабочей памятью, ее объемом и скоростью процессинга. Полученные результаты согласуются с имеющимися данными S. Droit-Volet et al. (2013) и J. Provasi et al. (2014) о связи успешности синхронизации с ритмом и рабочей памяти и процессинга. Кроме того, в работе A.T. Tierney et al. [6] были также обнаружены сильные корреляции когнитивных функций с более быстрым значением ритма. По-видимому, быстрый тэппинг и описанные выше когнитивные процессы используют общие механизмы работы нейронных сетей головного мозга, связанные с быстрым восприятием и обработкой поступающей информации.

Таким образом, усвоение и воспроизведение ритмических временных интервалов, относящиеся к функции тайминга, имеют стойкую взаимосвязь с другими исполнительными функциями — рабочей памятью, вниманием, скоростью процессинга. Нарушение функции тайминга тесно связано с нарушениями исполнительных функций, и в нашем исследовании было показано, что важную роль в этом нарушении играет дисфункция мозжечка.

### Заключение

Исследование на восприятие и воспроизведение ритмических звуковых последовательностей (ритмический праксис) позволяет выявить нарушения чувства ритма и тайминга у детей с поражением области ствола и мозжечка в результате перенесенной опухоли ЗЧЯ (медуллобластома, астроцитомы) и последующего агрессивного лечения (облучение и химиотерапия).

Дети с таким анамнезом отличаются от здоровых детей той же возрастной группы более низкой точностью воспроизведения ритмов разной частоты и большей вариабельностью воспроизводимых интервалов (устойчивостью воспроизведения ритмов). Причем, если для здоровых детей есть ритмы, с которыми они справляются более успешно, чем с другими (как правило, это более быстрые ритмы, в нашем исследовании с частотами 60 и 120 уд/мин), то для детей с опухолями ЗЧЯ нет разницы между ритмами разной частоты, со всеми они справляются примерно одинаково.

Ожидаемые результаты были получены при анализе взаимосвязей успешности выполнения заданий на ритмический праксис с исполнительными функциями: пространственной рабочей памятью и скоростью обработки зрительной информации (процессинг). Известно, что в результате корреляционного анализа невозможно выявить причинно-следственные отношения между переменными (в нашем случае между исполнительными функциями и таймингом), можно лишь констатировать наличие и направление связей. В связи с этим полученные в настоящей работе результаты подтверждают опубликованные в литературе данные о том, что процессы, связанные с восприятием и воспроизведением ритма, для своей успешной реализации, возможно, требуют определенного уровня рабочей памяти и процессинга.

Таким образом, проведенное исследование позволяет подойти к разработке реабилитационных программ для детей с опухолями головного мозга на основе простых, быстрых и несложных в исполнении и понятных заданий на ритмический праксис. Однако возможность улучшения исполнительных и других функций в результате тренировки на ритмографе требует проведения дополнительного исследования.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ogden R.S., Salominaite E., Jones L.A., Fisk J.E., Montgomery C. The role of executive functions in human prospective interval timing. *Acta Psychol (Amst)* 2011;137(3):352–8. doi: 10.1016/j.actpsy.2011.04.004.
2. Brown S.W. Timing and executive function: Bidirectional interference between concurrent temporal production and randomization tasks. *Mem Cognit* 2006;34(7):1464–71. doi: 10.3758/BF03195911.
3. Цуканов Б.И. Время в психике человека. Одесса: Астропринт, 2000. Т. 13. [Tsukanov B.I. Time in the human psyche. Odessa: Astroprint, 2000. Vol. 13. (In Russ.).]
4. Касаткин В.Н., Карачунский А.И., Малых С.Б. и др. Когнитивные характеристики и проблемы поведения у детей с острым лимфобластным лейкозом, завершивших лечение по протоколу МБ-2008: пилотное исследование. Вопросы практической педиатрии 2008;5:1–6. [Kasatkin V.N., Karachunskiy A.I., Malykh S.B. et al. Cognitive characteristics and behavioral problems in children with acute lymphoblastic leukemia who completed treatment according to the MB-2008 protocol: a pilot study. *Voprosy prakticheskoy pediatrii* = Questions of Practical Pediatrics 2008;5:1–6. (In Russ.).]
5. Goswami U. A temporal sampling framework for developmental dyslexia. *Trends Cogn Sci* 2011;15(1):3–10. doi: 10.1016/j.tics.2010.10.001.
6. Tierney A.T., Kraus N. The ability to tap to a beat relates to cognitive, linguistic, and perceptual skills. *Brain Lang* 2013;124(3):225–31. doi: 10.1016/j.bandl.2012.12.014.
7. Chen J.L., Penhune V.B., Zatorre R.J. Listening to musical rhythms recruits motor regions of the brain. *Cereb Cortex* 2008;18(12):2844–54. doi: 10.1093/cercor/bhn042.

8. Pollok B., Gross J., Müller K., Aschersleben G., Schnitzler A. The cerebral oscillatory network associated with auditorily paced finger movements. *Neuroimage* 2005;24(3):646–55. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.10.009.
9. Konoike N., Kotozaki Y., Jeong H. et al. Temporal and Motor Representation of Rhythm in Fronto-Parietal Cortical Areas: An fMRI Study. *PLoS One* 2015;10(6):e0130120. doi: 10.1371/journal.pone.0130120.
10. Ivry R.B., Spencer R.M., Zelaznik H.N., Diedrichsen J. The cerebellum and event timing. *Ann N Y Acad Sci* 2002;978:302–17. PMID: 12582062.
11. Penhune V.B., Zatorre R.J., Evans A.C. Cerebellar contributions to motor timing: a PET study of auditory and visual rhythm reproduction. *J Cogn Neurosci* 1998;10(6):752–65. PMID: 9831742.
12. Thaut M.H., Stephan K.M., Wunderlich G. et al. Distinct cortico-cerebellar activations in rhythmic auditory motor synchronization. *Cortex* 2009;45(1):44–53. doi: 10.1016/j.cortex.2007.09.009.
13. Buhusi C.V., Meck W.H. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(10):755–65. doi: 10.1038/nrn1764.
14. Курганский А.В. Зависимость максимального темпа выполнения последовательности простых периодических движений рук от структурной сложности. Возрастной аспект. Новые исследования 2011;1(28):18–24. [Kurganskiy A.V. Dependence of the chain of simple periodic movements performed at maximum speed from its structural complexity. Age aspect. *Novye issledovaniya = New Research* 2011;1(28):18–24. (In Russ.)].
15. Coriveau K.H., Goswami U. Rhythmic motor entrainment in children with speech and language impairments: tapping to the beat. *Cortex* 2009;45(1):119–30. doi: 10.1016/j.cortex.2007.09.008.
16. Бернштейн Н.А. Физиология движений и активность. М.: Наука, 1990. 494 с. [Bernshteyn N.A. *Physiology of movements and activity*. M.: Nauka, 1990. 494 p. (In Russ.)].
17. Ефимова В.Л. Перспективы использования методики Interactive Metronome® в школе. Инновации и инвестиции: научно-аналитический журнал ВАК 2014;4:145–7. [Efimova V.L. Prospects for using Interactive Metronome® in school. *Innovacii i investicii: nauchno-analiticheskij zhurnal VAK = Innovations and investments: scientific and analytical journal of VAK* 2014;4:145–7. (In Russ.)].
18. Hill E.L. Non-specific nature of specific language impairment: a review of the literature with regard to concomitant motor impairments. *Int J Lang Commun Disord* 2001;36(2):149–71. PMID: 11344592.
19. Nicolson R.I., Fawcett A.J. Procedural learning difficulties: reuniting the developmental disorders? *Trends Neurosci* 2007;30(4):135–41. doi: 10.1016/j.tins.2007.02.003.
20. Ларина Е.А. Анализ особенностей интонационной стороны речи у детей с различными нозологическими формами речевой патологии. Вектор науки Тольяттинского государственного университета. Серия: Педагогика, психология 2011;4:169–72. [Larina E.A. The analysis of features of the intonational party of speech at children with various nosological forms of the speech pathology. *Vektor nauki Tol'jattinskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Pedagogika, psihologiya = Vector of science of Togliatti State University. Series: Pedagogy, Psychology* 2011;4:169–72. (In Russ.)].
21. Кижло И.В. Дифференцированный подход в формировании темпоритмической стороны речи у младших школьников с тяжелыми нарушениями речи на логоритмических занятиях. Специальное образование. Материалы XIII международной научно-практической конференции, 26–27 апреля 2017 г. Том II. СПб., 2017. С. 70–72. [Kizhlo I.V. A differentiated approach in the formation of the tempo-rhythmic aspect of speech in younger schoolchildren with severe speech disorders in logarithmic occupations. *Special education. Materials of the XIII International Scientific and Practical Conference, April 26–27, 2017. Volume II. SPb., 2017. Pp. 70–72. (In Russ.)].*
22. Shank T.M., Harron W. A retrospective outcomes study examining the effect of interactive metronome on hand function. *J Hand Ther* 2015;28(4):396–401; quiz 402. doi: 10.1016/j.jht.2015.06.003.
23. Thaut M.H. The discovery of human auditory-motor entrainment and its role in the development of neurologic music therapy. *Prog Brain Res* 2015;217:253–66. doi: 10.1016/bs.pbr.2014.11.030.
24. Ritter M., Colson K.A., Park J. Reading intervention using interactive metronome in children with language and reading impairment: a preliminary investigation. *Communication Disorders Quarterly* 2013;34(2):106–19. doi: 10.1177/1525740112456422.
25. Thaut M.H., Tian B., Azimi-Sadjadi M.R. Rhythmic finger tapping to cosine-wave modulated metronome sequences: Evidence of subliminal entrainment. *Human movement science* 1998;17(6):839–63. doi: 10.1016/S0167-9457(98)00031-1.
26. Droit-Volet S., Zélandi P.S., Dellatolas G. et al. Time perception in children treated for a cerebellar medulloblastoma. *Res Dev Disabil* 2013;34(1):480–94. doi: 10.1016/j.ridd.2012.09.006.
27. Provasi J., Doyère V., Zélandi P.S. et al. Disrupted sensorimotor synchronization, but intact rhythm discrimination, in children treated for a cerebellar medulloblastoma. *Res Dev Disabil* 2014;35(9):2053–68. doi: 10.1016/j.ridd.2014.04.024.
28. Küper M., Kaschani P., Thürling M. et al. Cerebellar fMRI activation increases with increasing working memory demands. *Cerebellum* 2016;15(3):322–35. doi: 10.1007/s12311-015-0703-7.
29. Koziol L.F., Budding D., Andreasen N. et al. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum* 2014;13(1):151–77. doi: 10.1007/s12311-013-0511-x.
30. Kirschen M.P., Chen S.H., Schraedley-Desmond P., Desmond J.E. Load- and practice-dependent increases in cerebro-cerebellar activation in verbal working memory: an fMRI study. *Neuroimage* 2005;24(2):462–72. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.08.036.
31. Metzler-Baddeley C., Cantera J., Coulthard E. et al. Improved executive function and callosal white matter microstructure after rhythm exercise in Huntington's disease. *J Huntingtons Dis* 2014;3(3):273–83. doi: 10.3233/JHD-140113.
32. Holm L., Ullén F., Madison G. Motor and executive control in repetitive timing of brief intervals. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 2013;39(2):365–80. doi: 10.1037/a0029142.
33. Vicario C.M. Cognitively controlled timing and executive functions develop in parallel? A glimpse on childhood research. *Front Behav Neurosci* 2013;7:146. doi: 10.3389/fnbeh.2013.00146.
34. Цейтлин Г.Я., Володин Н.Н., Румянцев А.Г. Современные подходы и направления реабилитации детей с онкологическими заболеваниями. Вестник восстановительной медицины 2014;5(63):2–9. [Tseitlin G.Ya., Volodin N.N., Roumyantsev A.G. Modern approaches and branches in rehabilitation in paediatric oncology. *Vestnik vosstanovitelnoy mediciny = Journal of Restorative Medicine & Rehabilitation* 2014;5(63):2–9. (In Russ.)].
35. Skaali T., Fosså S.D., Andersson S. et al. A prospective study of neuropsychological functioning in testicular cancer patients. *Ann Oncol* 2011;22(5):1062–70. doi: 10.1093/annonc/mdq553.
36. Müller C., Krauth K.A., Gerß J., Rosenbaum D. Physical activity and health-related quality of life in pediatric cancer patients following a 4-week inpatient rehabilitation program. *Support Care Cancer* 2016;24(9):3793–802. doi: 10.1007/s00520-016-3198-y.
37. Grahn J.A., Brett M. Rhythm and beat perception in motor areas of the brain. *J Cogn Neurosci* 2007;19(5):893–906. doi: 10.1162/jocn.2007.19.5.893.