

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ У БОЛЬНЫХ С УЛЬТРАВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ШИЗОФРЕНИИ

Славуцкая М.В.¹, Лебедева И.С.², Карелин С.А.³, Омельченко М.А.⁴

¹ *Славуцкая Мария Валерьевна*

доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Москва, 119234, Россия. Тел.: 8 (495) 939-50-05;

ведущий научный сотрудник лаборатории Нейровизуализации и мультимодального анализа; федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», Каширское шоссе, 34, Москва, 115522, Россия. Тел.: 8 (495) 109-03-93.

E-mail: mvslav@yandex.ru

² *Лебедева Ирина Сергеевна*

доктор биологических наук, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией Нейровизуализации и мультимодального анализа; федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», Каширское шоссе, 34, Москва, 115522, Россия. Тел.: 8 (495) 109-03-93.

³ *Карелин Станислав Александрович*

ведущий инженер кафедры высшей нервной деятельности Биологического факультета; федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Ленинские горы, д. 1, стр. 12, Москва, 119234, Россия. Тел.: 8 (495) 939-28-37.

⁴ *Омельченко Мария Анатольевна*

кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Отдела юношеской психиатрии; федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья», Каширское шоссе, 34, Москва, 115522, Россия. Тел.: 8 (495) 109-03-93, доб. 2305.

Аннотация. Анализ параметров и топографии компонентов ВП в саккадической схеме «Go/No go» показал, что компоненты *P100* и *N150* могут рассматриваться как маркеры нарушения когнитивного контроля, включающего функции внимания, принятия решения и торможения, у больных с УВР развития шизофрении. Увеличение амплитуды и преобладание пиков компонента *Go-P100* во фронто-центральных областях коры у больных с УВР шизофрении может отражать процессы нейрокомпенсации нарушения когнитивных функций анализа стимулов, внимания и принятия решения, ассоциированные с дисфункцией префронтальной коры и снижением ее top-down влияний на доманифестном этапе шизофрении. Снижение амплитуды и латентности пика компонентов *Go-* и *No go-N150* у больных с УВР шизофрении может свидетельствовать о нарушениях процессов направленного внимания на этапе инициации движения и о подавлении внимания при торможении ответа, что может вести к увеличению числа ошибочных ответов. Отсутствие различий в параметрах и топографии компонента *No go-P100* у больных с УВР и здоровых испытуемых с преимущественной локализацией пиков во фронтальных зонах коры позволяет предположить некоторую сохранность тормозных процессов в доманифестный период шизофрении.

Ключевые слова: УВР шизофрении; саккада; «Go/No go»; компоненты ВП; когнитивный контроль; внимание; торможение; принятие решения.

УДК 159.9:616.895.8

Библиографическая ссылка

Нейробиологические маркеры нарушения когнитивного контроля у больных с ультравысоким риском развития шизофрении / М.В. Славуцкая, И.С. Лебедева, С.А. Карелин [и др.] // Медицинская психология в России. – 2020. – Т. 12, № 3. – С. 4. doi: 10.24412/2219-8245-2020-3-4

Поступила в редакцию: 10.03.2020 Прошла рецензирование: 15.04.2020 Опубликована: 08.05.2020

Введение

Исследование мозговых механизмов психической патологии и поиск нейробиологических коррелятов психических заболеваний являются актуальной проблемой современной нейронауки и психиатрии и имеют важное значение для выбора адекватных средств лечения и прогноза течения заболевания.

Одним из маркеров ряда психических заболеваний, и в частности шизофрении, являются нарушения саккадических движений глаз, которые непосредственно включены в процессы зрительного восприятия и внимания и участвуют в выборе зрительной цели, определяющей адекватность поведения. Нарушения саккадических движений глаз и когнитивный дефицит сопровождают многие психические заболевания [4; 14].

Одним из подходов для поиска нейрофизиологических маркеров нарушения когнитивного контроля при психических заболеваниях может служить анализ компонентов связанных с событием потенциалов ЭЭГ в саккадической парадигме «Go/No go», что также дает возможность изучать последовательность включения различных функций когнитивного контроля как при программировании саккады, так и при произвольном торможении саккадического ответа [13].

Цель работы — изучить различия в параметрах и пространственно-временной динамике компонентов *P100* и *N150* усредненного вызванного потенциала (ВП) на включение «пусковых» (Go) и «тормозных» (No go) стимулов как возможных маркеров нарушений когнитивного контроля у больных с ультравысоким риском (УВР) развития шизофрении в экспериментальной схеме Go/No go.

Продромальная фаза, или синдром ультравысокого риска (УВР) развития шизофрении, предшествует развитию шизофрении [2; 6]. Механизмы перехода продромальной фазы в шизофрению мало изучены. Существуют лишь единичные работы, анализирующие специфику движений глаз в группе УВР шизофрении, в которых также показаны нарушения процессов внимания и торможения [3; 9], что делает настоящее исследование актуальным.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 20 здоровых мужчин в возрасте 18—22 лет и 20 мужчин в возрасте 17—23 лет из клинической группы, впервые госпитализированные в клинику с непсихотическими формами психических расстройств (первичные диагнозы по МКБ-10 F31; F32; F33; F60; F21), у которых в структуре ведущего психопатологического синдрома выявлялись критерии ультравысокого риска по шизофрении. Все участники имели нормальное или скорректированное зрение, преимущественно правый профиль асимметрии с ведущей правой рукой.

ЭЭГ регистрировали с 24 отведениями головы по международной системе 10-10. Горизонтальные движения глаз регистрировали биполярно с помощью ЭОГ. Использовали саккадическую парадигму Go/No go, которая позволяет исследовать процессы внимания и произвольного торможения в соответствии с инструкцией. На темном экране монитора включали центральный фиксационный стимул (длительностью 900—1300 мс). Одновременно с его выключением в неопределенном порядке предъявляли периферические зрительные стимулы Go или No go (кружок или крестик длительностью 150 мс) на расстоянии 7 град. слева или справа от центрального фиксационного стимула. В течение обследования предъявляли от 250 до 400 стимулов. Go- или No-go-стимулы предъявляли равновероятно, чтобы избежать формирования установки на совершение саккады или их торможение. Сигнальное значение стимулов Go или No go (кружок и крестик соответственно, или наоборот) с равной вероятностью чередовалось у различных участников.

Использовали выборочный способ усреднения ЭЭГ перед саккадами, величина латентного периода (ЛП) которых варьировалась в узком диапазоне от среднего

значения ($M \pm 20$ мс). Подобный метод усреднения необходим из-за широкого диапазона колебаний величины ЛП саккады у каждого из участников исследования (от 90 до 500 мс) и позволяет оценить локальные компоненты ВП, связанные с последовательными стадиями программирования саккады в латентном периоде. Записи ЭЭГ с окулографическими артефактами в усреднение не включали. Число записей ЭЭГ для усреднения колебалось от 25 до 30 в зависимости от субъекта.

Планирование и управление экспериментом, сбор и анализ данных осуществляли средствами комплексной электрофизиологической лаборатории CONAN-m. Для оценки достоверности различий средних значений использовали *t*-критерий Стьюдента и непараметрический двухвыборочный критерий Вилкоксона (*W*) с поправкой Бонферрони для коррекции множественных сравнений. Различия в частотах событий оценивали по *Z*-критерию согласия частот.

Результаты исследования

Исследование выявило существенные различия между здоровыми испытуемыми и больными в поведенческих характеристиках саккадических ответов и характеристиках компонентов ВП. У больных с УВР шизофрении наблюдалось увеличение числа ошибочных саккад на тормозный стимул ($46 \pm 7\%$ ошибок у больных и $24 \pm 4\%$ ошибок у здоровых; $p < 0,001$) и уменьшение величины ЛП саккады на *Go*-стимул по сравнению со здоровыми испытуемыми (209 ± 76 мс и 251 ± 72 мс соответственно; $p < 0,0001$).

Установлены различия в параметрах и топографии компонентов *P100* и *N150* на «пусковые» (*Go*) и «тормозные» (*No go*) стимулы у больных с УВР шизофрении и здоровых испытуемых. У больных с УВР шизофрении показано увеличение амплитуды компонента *Go-P100* по сравнению со здоровыми испытуемыми ($6,1 \pm 0,5$ мкВ и $4,3 \pm 0,3$ мкВ соответственно; $p < 0,01$). В группах как больных, так и здоровых наблюдались большие индивидуальные различия в локализации пиков компонента *Go-P100*. У больных с УВР шизофрении они чаще встречались в передних фронто-центральных зонах F3.4.Z, FC3.4.Z, C3.4.Z по сравнению с задними центрально-теменно-затылочными CP3.4.Z, P33.4.Z, O1.2 (24 против 16; $p < 0,05$), а у здоровых испытуемых — наоборот, в задних зонах по сравнению с передними (23 против 15; $p < 0,05$).

Различий в параметрах и топографии пиков компонента *No go-P100* у здоровых испытуемых и больных с УВР шизофрении обнаружено не было. При этом в обеих группах была показана преимущественная локализация пиков компонента *No go-P100* во фронто-центральных зонах коры.

Обнаружено уменьшение амплитуды компонента *N150* в группе больных по сравнению со здоровыми испытуемыми независимо от сигнального значения стимулов ($3,9 \pm 0,3$ мкВ против $4,7 \pm 0,4$ мкВ в «пусковых» условиях и $3,8 \pm 0,3$ мкВ против $4,9 \pm 0,4$ мкВ в «тормозных» условиях; $p < 0,05$). При этом латентность пика компонента *Go*- и *No go-N150* у больных с УВР была меньше ($109,5 \pm 6$ мс против 133 ± 6 мс и 129 ± 6 мс против 142 ± 6 мс соответственно; $p < 0,05$). Как у здоровых испытуемых, так и у больных с УВР фокусы компонента *N150* были представлены как в передних, так и в задних отведениях как в норме, так и у больных.

Обсуждение результатов

Таким образом, проведенное исследование с использованием саккадической парадигмы *Go/No go* выявило существенные различия как в поведенческих, так и в ЭЭГ-данных между здоровыми испытуемыми и больными с диагнозом ультравысокого риска развития шизофрении.

Обнаруженное увеличение числа ошибочных саккадических ответов у больных с УВР было показано ранее при шизофрении в различных глазодвигательных парадигмах и ассоциировалось с нарушениями пространственного внимания и ослаблением

тормозного контроля [5; 7]. Уменьшение латентного периода саккадических ответов у больных с УВР шизофрении также было показано при шизофрении [1; 12]. Предполагалось, что этот феномен отражает ускорение процессов сенсомоторной интеграции вследствие специфических когнитивных дисфункций: нарушения «сенсорной фильтрации», сокращения периода сенсорной обработки и нарушения произвольного внимания. Так же как и при шизофрении, главной причиной когнитивных нарушений при УВР шизофрении может служить дисфункция фронтальной коры и снижение ее нисходящих (top down) влияний, что ведет к нарушению анализа зрительных стимулов, а также контролируемых функций внимания и произвольного торможения [11].

Независимо от исследуемой группы в интервале латентного периода саккады локализовался только один позитивный потенциал — компонент *Go-P100*. Он развивается за 60—120 мс до начала саккады и по временным параметрам соответствует премоторному компоненту *P-100* при обратном усреднении от начала саккады. Этот компонент был подробно изучен ранее и ассоциирован с процессами моторной подготовки, принятием решения и сигналами инициации саккады [10].

У больных с УВР шизофрении показано увеличение амплитуды компонента *Go-P100* по сравнению со здоровыми испытуемыми. Этот факт, возможно, отражает дополнительную активацию корковых зон саккадического контроля и внимания на стадии оценки стимула и принятия решения и имеет функцию «компенсации фронтального дефицита» на доманифестном этапе шизофрении. Это предположение подтверждается преобладанием фокусов компонента *Go-P100* во фронто-центральных зонах коры у больных с УВР шизофрении, тогда как у здоровых испытуемых они преимущественно локализованы в теменно-затылочных зонах.

В тормозных условиях различий в параметрах и топографии компонента *No go-P100* между группами обнаружено не было. В обеих группах была показана преимущественная локализация пиков компонента *No go-P100* во фронтальных зонах коры, доминирующих в процессах внимания и торможения [15]. Эти факты позволяют предположить включение тормозных влияний на ранней стадии подготовки тормозного ответа и могут свидетельствовать о некоторой сохранности тормозных процессов в доманифестный период шизофрении.

Согласно многочисленным данным литературы, компонент *N150* рассматривается как маркер процессов направленного внимания, необходимого для детекции, оценки стимула и подготовки ответной реакции. Диффузный характер распределения пиков компонента по коре в зависимости от субъекта может быть обусловлен индивидуальным «паттерном» активации лобно-теменной сети внимания.

Отсутствие различий в параметрах *Go-* и *No go-N150* компонентов как в группе нормы, так у больных и их преимущественная контралатеральная локализация подтверждает отражение в этих компонентах процессов направленного внимания, а отсутствие зависимости его характеристик от условий эксперимента может свидетельствовать о включении внимания как в подготовку, так и в торможение саккадического ответа.

В то же время обнаружено уменьшение амплитуды *Go-* и *No go-N150* компонентов у больных с УВР шизофрении, что может свидетельствовать об ослаблении процесса внимания как на этапе инициации саккады, так и на стадии оценки стимула как тормозного при принятии решения. Уменьшение величины латентности пика компонента *Go-* и *No go-N150* в группе больных, коррелирующее с уменьшением величины латентного периода саккадического ответа, может отражать ускорение заключительного этапа принятия решения, снижающего эффективность ответа у больных с УВР шизофрении. Полученные факты дают основания рассматривать компонент *N150* в парадигме «Go/No go» как маркер нарушения когнитивного контроля на доманифестном этапе шизофрении.

Выводы

1. Показано, что нарушение когнитивного контроля саккадического поведения в парадигме «Go/No go» у больных с УВР шизофрении отражается в увеличении числа ошибочных ответов на тормозные стимулы и уменьшении величины ЛП саккадических ответов по сравнению со здоровыми испытуемыми.

2. Анализ параметров и топографии компонентов ВП на включение «пускового» и «тормозного» стимулов показало, что компоненты *P100* и *N150* могут рассматриваться как маркеры нарушения когнитивного контроля, включающего функции внимания, принятия решения и торможения у больных с УВР шизофрении.

3. Увеличение амплитуды и преобладание пиков компонента *Go-P100* во фронтально-центральных областях коры у больных с УВР шизофрении может отражать процессы нейрокомпенсации нарушения когнитивных функций анализа стимулов, внимания и принятия решения, ассоциированные с дисфункцией префронтальной коры и снижением ее top-down-влияний на доманифестном этапе шизофрении.

4. Отсутствие различий в параметрах компонента *No go-P100* у больных с УВР и здоровых испытуемых и преимущественная локализация его пиков во фронтальных зонах коры позволяют предположить некоторую сохранность тормозных процессов в доманифестный период шизофрении.

5. Снижение амплитуды и латентности пика компонентов *Go-* и *No go-N150* у больных с УВР шизофрении может свидетельствовать о нарушениях процессов направленного внимания на этапах инициации движения и торможения ответа, что может вести к увеличению числа ошибочных ответов.

Литература

1. Временные характеристики начальной стадии обработки вербальной информации в норме и при шизофрении / В.Б. Стрелец, Ж.В. Гарах, И.В. Марьяна [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2012. – Т. 62, № 2. – С. 165–173.

2. Характеристики саккадических ответов в экспериментальной схеме «Go/No Go» в норме и при ультравысоком риске развития шизофрении / М.В. Славуцкая, И.С. Лебедева, С.А. Карелин [и др.] // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2016. – Т. 66, № 6. – С. 682–689.

3. Antisaccade task performance in patients at ultra high risk for developing psychosis / D. Nieman, H. Becker, R. van de Fliert [et al.] // Schizophrenia Research. – 2007. – Vol. 95, № 1-3. – P. 54–60.

4. Broerse A., Crawford T.J., den Boer J.A. Parsing cognition in schizophrenia using saccadic eye movements: a selective overview // Neuropsychologia. – 2001. – Vol. 39, № 7. – P. 742–756.

5. Contingent negative variation (CNV) and determinants of the post-imperative negative variation (PINV) in schizophrenic patients and healthy controls / C. Klein, B. Rockstroh, R. Cohen [et al.] // Schizophrenia Research. – 1996. – Vol. 21, № 2. – P. 97–110.

6. Declining transition rate in ultra high risk (Prodromal) services: Dilution or reduction of risk? / A.R. Yung, H.P. Yuen, G. Berger [et al.] // Schizophrenia Bulletin. – 2007. – Vol. 33, № 3. – P. 673–681.

7. Disrupted Saccadic Corollary Discharge in Schizophrenia / K.N. Thakkar, J.D. Schall, S. Heckers [et al.] // Journal of Neuroscience. – 2015. – Vol. 35, № 27. – P. 9935–9945.

8. Enhanced Facilitation of Spatial Attention in Schizophrenia / K.M. Spencer, P.G. Nestor, O. Valdmann [et al.] // Neuropsychology. – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 76–85.

9. Increased saccadic rate during smooth pursuit eye movements in patients at Ultra High Risk for developing a psychosis / M.J. van Tricht, D.H. Nieman, L.J. Bour [et al.] // Brain and Cognition. – 2010. – Vol. 73, № 3. – P. 215–221.

10. Jagla F., Zikmund V. Changes in bioelectrical brain activity related to programming of saccadic eye movement // *Activitas Nervosa Superior*. – 1989. – Vol. 31, № 2. – P. 142–143.
11. Miller E.K., Cohen J.D. An integrative theory of prefrontal cortex function // *Annual Review of Neuroscience*. – 2001. – Vol. 24. – P. 167–202.
12. P50, N100, and P200 sensory gating: relationships with behavioral inhibition, attention, and working memory / M. Lijffijt, S.D. Lane, S.L. Meier [et al.] // *Psychophysiology*. – 2009. – Vol. 46, № 5. – P. 1059–1068.
13. Relationship between early and late stages of information processing: an event-related potential study / C. Portella, S. Machado, O. Arias-Carrión [et al.] // *Neurology International*. – 2012. – Vol. 4, № 3. – P. e16.
14. Simple viewing tests can detect eye movement abnormalities that distinguish schizophrenia cases from controls with exceptional accuracy / Ph.J. Benson, S.A. Beedie, E. Shephard [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2012. – Vol. 72, № 9. – P. 716–724.
15. Tian Y., Liang S., Yao D. Attentional orienting and response inhibition: insights from spatial-temporal neuroimaging // *Neuroscience Bulletin*. – 2014. – Vol. 30, № 1. – P. 141–152.

Neurobiological markers of cognitive control impairment in patients with ultra-high risk of schizophrenia

Slavutskaya M.V.^{1, 2}
E-mail: mvslav@yandex.ru

Lebedeva I.S.²

Karelin S.A.¹

Omelchenko M.A.²

¹ *Lomonosov Moscow State University*
1-12 Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia
Phone: +7 (495) 939-28-37

² *Mental Health Research Center*
34, Kashirskoye shosse, Moscow, 115522, Russia
Phone: +7 (495) 109-03-93

Abstract. The parameters and topography of the *P100* and *N150* ERP components in the "Go/No go" saccadic paradigm have been showed to be considered as markers of attention, decision-making and inhibition impairments in patients with UHR of schizophrenia. The *Go-P100* amplitude increase and the predominance of it peaks in the front-central cortex regions in patients with UHR of schizophrenia can reflect the impaired of stimulus analysis, attention and decision making processes that associated with the prefrontal cortex dysfunction and it top-down effects decrease in the prodromal stage of schizophrenia. The amplitude and peak latency decrease of *Go-* and *No go-N150* components in schizophrenia UHR patients can reflect impaired of directed attention at the stage of saccade initiation and response inhibition, that can lead to erroneous response. The *No go-P100* component parameters and topography did not different in patients with UHR and healthy subjects and it peaks predominant localized in the frontal cortex areas. This facts suggest some preservation of inhibitory processes in the prodromal period of schizophrenia.

Key words: UHR of schizophrenia, saccade, "Go/No go", ERP components, cognitive control, attention, inhibition, decision making.

For citation

Slavutskaya M.V., Lebedeva I.S., Karelin S.A., Omelchenko M.A. Neurobiological markers of cognitive control impairment in patients with ultra-high risk of schizophrenia. *Med. psihol. Ross.*, 2020, vol. 12, no. 3, p. 4. doi: 10.24412/2219-8245-2020-3-4 [in Russian, abstract in English].