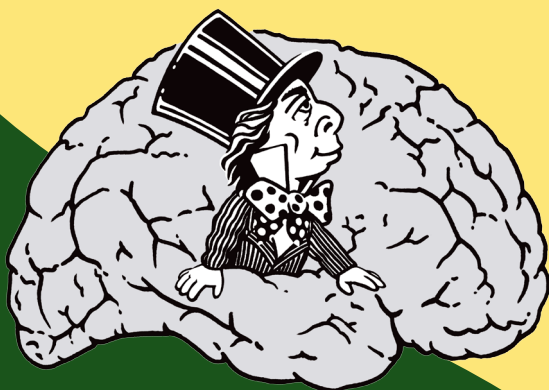


КОГНИТИВНАЯ НАУКА

В МОСКВЕ



НОВЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

МАТЕРИАЛЫ
КОНФЕРЕНЦИИ
2023

Под ред. Е.В. Печенковой, М.В. Фаликман, А.Я. Койфман

УДК 159.9
ББК 88.25
К57

Когнитивная наука в Москве: новые исследования. Материалы конференции 21 – 22 июня 2023 г. Под ред. Е.В. Печенковой, М.В. Фаликман, А.Я. Койфман. – М.: ООО «Буки Веди», Московский институт психоанализа. 2023 г. – 604 стр.

© Авторы статей, 2023

ISBN 978-5-4465-3880-5

УДК 159.9
ББК 88.25

ISBN 978-5-4465-3880-5

© Авторы статей, 2023

МЕДЛЕННЫЕ ВОЛНЫ ЭЭГ КАК МАРКЕРЫ НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНОГО КОНТРОЛЯ У БОЛЬНЫХ С ПЕРВЫМ ЭПИЗОДОМ ШИЗОФРЕНИИ

М. В. Славуцкая*(1, 2), И. С. Лебедева (2), А. В. Котенев (1), Д. В. Тихонов (2),
В. Г. Каледа (2)

mvslav@yandex.ru

1 – МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва;

2 – ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

Аннотация. Для исследования когнитивного контроля опережающей преднастройки к действию изучали медленные негативные потенциалы (МНП1 и 2) в односекундном интервале перед предъявлением императивного стимула в саккадической парадигме «Go/No go delay» на 20 здоровых испытуемых и 20 больных с первым эпизодом шизофрении. В группе больных показано увеличение числа ошибок и величины латентного периода правильных саккад по сравнению с группой нормы, что свидетельствует о снижении исполнительного контроля на ранних стадиях шизофрении. В группе больных установлено увеличение амплитуды компонентов медленной опережающей негативности (МНП1 и 2) по сравнению с группой нормы. Обнаружены межгрупповые различия в локализации пиков компонентов МНП с их преимущественной представленностью во фронто-центральных отведениях у здоровых испытуемых и диффузно представленными в различных отведениях у больных при целевых стимулах справа. Полученные результаты позволяют предположить нарушение когнитивного контроля в период подготовки к ответу при ожидании целевого стимула в парадигме «Go/No go delay», что ассоциируется с усилением активации коры (вероятно, компенсаторного характера) и дезорганизации нейронных сетей левого полушария на раннем этапе развития шизофрении. Исследование показало, что компоненты МНП 1 и 2 могут рассматриваться как потенциально значимые для клиники маркеры нарушений когнитивного контроля при шизофрении.

Ключевые слова: когнитивный контроль, преднастройка к действию, внимание, саккада, медленные негативные волны, парадигма «Go/No go delay»

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (тема № 121032500081-5 и № 05820190031).

Введение

Актуальной проблемой современной нейронауки является изучение структурно-функциональных механизмов когнитивной регуляции процессов адаптивного поведения, включающего предиктивные процессы внимания, торможения и двигательной преднастройки, нарушения которых при шизофрении ассоциируются с дисфункцией префронтальной коры и дезорганизацией

фронтально-париетальных сетей мозга (Kveraga et al., 2007). Однако нейрональные механизмы опережающих процессов подготовки к ответному действию и их нарушений при шизофрении остаются недостаточно изученными. Информативной моделью для исследования этой проблемы может служить саккадическая парадигма «Go/No go delay». Прогностические процессы зрительно-пространственного внимания, оценки и выбора сигнального значения стимула, а также формирование моторной или тормозной готовности могут найти отражение в медленных усредненных потенциалах в предстимульном интервале периода задержки (*delay*; см. Славущая и др., 2008).

Цель данной работы заключалась в том, чтобы изучить параметры и топографию медленных негативных потенциалов ЭЭГ в период ожидания целевого стимула в саккадической парадигме «Go/No go delay» как возможных маркеров когнитивного контроля преднастройки к действию у больных с первым эпизодом шизофрении.

Методика

У 20 больных с первым эпизодом шизофрении (F20, МКБ-10) и 20 здоровых испытуемых мужского пола в возрасте 20 ± 2 года в обеих группах, с правой ведущей рукой регистрировали ЭЭГ от 25 отведений головы монополярно и горизонтальную ЭОГ. На темном экране монитора предъявляли три типа зрительных стимулов белого цвета: центральный фиксационный стимул (ЦФС — длительность 980–1000 мс, кружок), периферический сигнальный стимул (СС — 150 мс, кружок) и периферический целевой стимул (Go или No go, ЦС — 150 мс, кружок или крестик). СС включался на расстоянии 7° слева или справа от ЦФС (с вероятностью 50%) сразу после его выключения и указывал на последующую локализацию ЦС. После межстимульной паузы в 2800–3200 мс в случайном порядке (50%) предъявляли ЦС. Применяли метод контрбалансировки ЦС, у половины участников Go-стимул был крестиком, а No go — кружком, у второй половины — наоборот.

Испытуемым давали инструкцию фиксировать взор на ЦФС и при включении СС продолжать удерживать взор в центре экрана, при появлении Go-стимула как можно быстрее перевести на него взор, а при No-go-стимуле удерживать взор в центре экрана. Каждому испытуемому предъявляли от 250 до 400 зрительных стимулов в течение эксперимента, их число зависело от скорости зрительного утомления субъекта. Стимулы предъявляли блоками по 50 в каждом. Между блоками стимулов испытуемым и больным предоставляли возможность отдыха. Эксперименту предшествовало обучение не совершать произвольные саккады на тормозный стимул, в течение которого предъявляли от 1 до 3 стимульных блоков.

Планирование и управление экспериментом, сбор и первичный анализ данных проводили средствами комплексной электрофизиологической лаборатории CONAN-NVX. Поиск саккад, вычисление величины их латентного периода (ЛП), устранение артефактов от моргания, усреднение ЭЭГ-записей и их анализ осуществляли автоматически с помощью системы CONAN-m, включающей специализированный программный блок ERP. Для выделения медленных

ЭЭГ-потенциалов использовали метод обратного выборочного усреднения ЭЭГ на отрезке 1с до включения ЦС (0с), фильтрацию сигналов проводили в диапазоне 0.05 – 5 Гц. Для усреднения выбирали записи, не содержащие ЭЭГ артефактов в эпохе анализа. Усредняли только саккады со средней величиной ЛП ($M \pm 20 - 30$ мс), который отражает оптимальный для каждого субъекта уровень внимания и функционального состояния. В зависимости от испытуемого число записей ЭЭГ, удовлетворяющих выбранному критерию усреднения, колебалось от 25 до 30. Амплитуда усредненных потенциалов ЭЭГ измерялась от нулевой линии. Для статистической оценки данных использовали двухфакторный дисперсионный анализ, критерий Стьюдента (t) и двухвыборочный критерий Вилкоксона (W). Для коррекции множественных сравнений применяли поправку Бонферрони. Различия в частотах событий оценивали по Z критерию согласия частот.

Результаты

Анализ поведенческих данных показал существенное увеличение числа ошибочных ответов у больных с первым эпизодом шизофрении. В 24.8 ± 6 у больных и в $6.9 \pm 3\%$ случаев у здоровых испытуемых встречались ошибки «ложная тревога» в виде саккад на No-go-стимулы ($Z = 3.66, p = .0002$), а в 40.3 ± 8 случаев у больных и в $7.2 \pm 3\%$ случаев у здоровых – ошибки пропуска Go-стимула ($Z = 5.67, p < .0001$). Величина саккады ЛП на Go-стимул у больных также была больше, чем у здоровых (472 ± 72 и 442 ± 76 мс, соответственно $W = 447, p = .012$).

В обеих группах, независимо от условий стимуляции, за одну секунду до включения ЦС в межстимульной паузе регистрировали медленную усредненную волну премоторной негативности, имеющую два компонента – МНП1 и МНП2 (рис. 1). Волны МНП1 и МНП2 возникали, соответственно, в интервалах 1000 – 500 и 600 – 0 мс до включения ЦС. Латеральных различий в параметрах компонентов МНП не обнаружено; их средние значения представлены в табл. 1.

Таблица 1. Параметры компонентов медленной предстимульной негативности в норме и у больных с первым приступом шизофрении ($M \pm SEM$)

Группы	Здоровые				Больные			
	А (мкВ)		ПЛ (мс)		А (мкВ)		ПЛ (мс)	
Условие	Go	No go	Go	No go	Go	No go	Go	No go
МНП1	$6.2 \pm 0.4^{**}$	$5.7 \pm 0.5^{***}$	897 ± 17	875 ± 15	$9.6 \pm 0.9^{**}$	$10.5 \pm 1.1^{***}$	856 ± 18	867 ± 18
МНП2	$6.2 \pm 0.5^{***}$	$5.6 \pm 0.4^{***}$	512 ± 18	513 ± 17	$11.3 \pm 1.3^{***}$	$9.6 \pm 0.9^{***}$	486 ± 22	498 ± 18

Примечание. А – максимальная амплитуда пика волны; ПЛ – латентность пика волны; M – среднее значение, SEM – стандартная ошибка среднего; ** – достоверность межгрупповых различий средних значений с вероятностью $p < .005$, *** – достоверность межгрупповых различий средних значений с вероятностью $p < .001$.

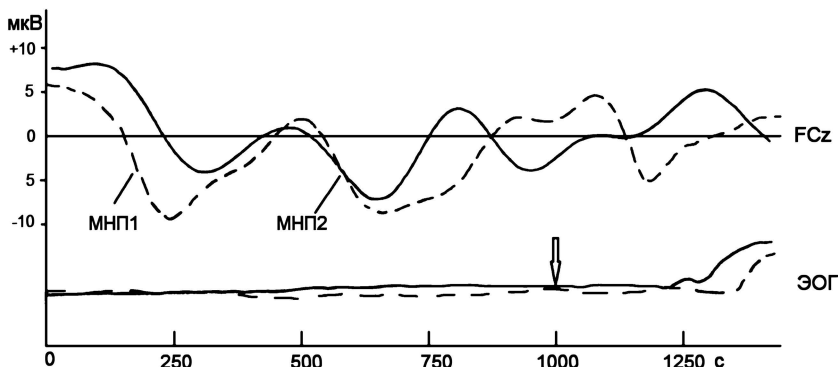


Рисунок 1. Усредненные медленные волны ЭЭГ в интервале 1000 мс до включения Go-стимула (стрелка) в группе здоровых испытуемых (сплошная линия) и больных с первым приступом шизофрении (штриховая линия)

Показано увеличение амплитуды компонентов медленной негативности у больных по сравнению с группой здоровых: в Go-условиях — на 3.6 ± 0.6 ($t=3.2, p=.003$) для компонента МНП1 и на 5.1 ± 0.6 мкВ ($t=3.2, p=.0008$) для компонента МНП2; а в No-go-условиях — на 10.5 ± 0.9 ($t=3.2, p=.0003$) для компонента МНП1 и на 5.0 ± 0.9 мкВ ($t=4.2, p=.0005$) для компонента МНП2. У здоровых испытуемых пики максимальной амплитуды МНП1 и МНП2, независимо от сигнального значения и пространственного расположения, ЦС чаще были локализованы во фронто-центральных отведениях по сравнению с теменно-затылочными, (в Go-условиях $Z=-3.75, p=.0012$ и $Z=-4.33, p=4.87 \times 10^{-5}$, в No-go-условиях $Z=-4.75, p=2.07 \times 10^{-6}$, и $Z=-3.25, p=.001$). В группе больных пики компонентов МНП1 и МНП2 преобладали во фронто-центральных отведениях только при стимулах слева $Z=-2.524$ ($p=.006$) в Go-условиях и $Z=-2.593, p=.009$ в No-go-условиях, тогда как перед стимулами справа они располагались диффузно в различных отведениях коры, в зависимости от субъекта ($p > .05$).

Обсуждение и выводы

Таким образом, исследование обнаружило увеличение саккадических ответов ЛП и числа ошибок в группе больных по сравнению со здоровыми. Эти факты позволяют предположить нарушение исполнительного контроля, включающего процессы внимания, принятия решения и произвольного торможения на ранней стадии шизофрении (Reilly et al., 2008), что может быть следствием нарушения при шизофрении функционирования префронтальной коры как ведущей в исполнительных функциях (Perlstein et al., 2003; Camchong et al., 2008).

Изучаемые в работе медленные волны премоторной негативности в предстимульном интервале межстимульной паузы (МНП1 и МНП2) могут

рассматриваться как аналоги раннего и позднего компонентов волны CNV (Klein et al., 2000), которые отражают последовательные этапы реализации установочных процессов, включающих мотивацию, внимание, произвольный контроль (МНП1) и опережающие процессы переработки зрительной цели, моторное внимание, активацию зон саккадической генерации и/или их проактивное торможение (МНП2). Однако у здоровых испытуемых фокусы компонента МНП2 также преобладали во фронто-центральных отведениях, а не в задне-теменных, как описано для позднего компонента CNV. Мы предполагаем, что в условиях парадигмы «Go/No go delay», включающей неопределенность сигнального значения императивного стимула и соответствующей ответной реакции, требуется дополнительное вовлечение нейронных сетей префронтальной коры как ведущей в когнитивном контроле, что и определяет топографию компонента МНП2.

В группе больных пики компонентов МНП1 и МНП2 также локализовались во фронто-центральных отведениях, однако только при ЦС слева. При предъявлении ЦС справа пики компонента МНП2 были представлены в различных отведениях головы. Этот факт дает основание предположить относительную сохранность механизмов когнитивного контроля правого полушария, куда преимущественно проецируются стимулы из левого зрительного поля, что согласуется с данными литературы о нарушениях процессов ранней сенсорной переработки в первичной зрительной коре левого полушария у больных с первым эпизодом шизофрении (Sklar et al., 2020). Увеличение амплитуды компонентов МНП1 и МНП2, обнаруженное в нашей работе в группе больных, и диффузная локализация пиков компонента МНП2 в различных отведениях при ЦС справа могут отражать компенсаторное усиление активации корковых зон и частичную «деорганизацию» кортикальных сетей когнитивного контроля в условиях снижения эффективности функционирования префронтальной коры на ранней стадии шизофрении. Исследование показало, что компоненты МНП1 и МНП2 могут рассматриваться как потенциально значимые для клинических маркеры нарушений когнитивного контроля при шизофрении.

Литература

Славущая М.В., Моисеева В.В., Шульговский В.В. Внимание и движения глаз. Психофизиологические представления, нейрофизиологические модели и ЭЭГ-корреляты // Журнал высшей нервной деятельности. 2008. Т. 58. № 2. С. 133–152.

Camchong J., Dyckman K.A., Austin B.P., Clementz B.A., McDowell J.E. Common neural circuitry supporting volitional saccades and its disruption in schizophrenia patients and relatives // Biological Psychiatry. 2008. Vol. 64. No.12. P. 1042–1050. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.06.015>

Klein C., Heinks T., Andresen B., Berg P., Moritz S. Impaired modulation of the saccadic contingent negative variation preceding antisaccades in schizophrenia // Biological Psychiatry. 2000. Vol. 47. No. 11. P. 978–990. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(00\)00234-1](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)00234-1)

Kveraga K., Ghuman A.S., Bar M. Top-down predictions in the cognitive brain // Brain and Cognition. 2007. Vol. 65. No. 2. P. 145–168. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.06.007>

Perlstein W.M., Dixit N.K., Carter C.S., Noll D.C., Cohen J.D. Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia // Biological Psychiatry. 2003. Vol. 53. No. 1. P. 25–38. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(02\)01675-x](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(02)01675-x)

Reilly J.L., Harris M.S.H., Khine T.T., Keshavan M.S., Sweeney J.A. Reduced attentional engagement contributes to deficits in prefrontal inhibitory control in schizophrenia // *Biological Psychiatry*. 2008. Vol. 63. No. 8. P. 776–783. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.11.009>

Sklar A.L., Coffman B.A., Salisbury D.F. Localization of early-stage visual processing deficits at schizophrenia spectrum illness onset using magnetoencephalography // *Schizophrenia Bulletin*. 2020. Vol. 46. No. 4. P. 955–963. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa010>

SLOW EEG WAVES AS MARKERS OF IMPAIRED COGNITIVE CONTROL IN PATIENTS WITH THE FIRST EPISODE OF SCHIZOPHRENIA

M. V. Slavutskaya* (1, 2), I. S. Lebedeva (2), A. V. Kotenev (1), D. V. Tikhonov (2), V. G. Kaleda (2)

mvslav@yandex.ru

1 - Lomonosov Moscow State University, Biological Faculty;

2 - Mental Health Research Centre, Moscow

Abstract. In order to study the cognitive control of the predictive preparation to a response, slow negative waves (SPN1, SPN2) have been analyzed in the 1-second interval before an imperative stimulus presentation in healthy individuals ($N=20$) and patients with the first episode of schizophrenia ($N=20$) in a saccadic “Go/No go delay” paradigm. In the patient group, executive control violations were manifested as an increase of the correct response latency and error numbers, compared to the norm. Additionally, SPN1 and SPN2 amplitudes were found to increase in the patient group, compared to the norm. In healthy participants, the maximum amplitude foci of these waves were predominantly localized in the prefrontal EEG leads, but in patients they were diffusely presented in different leads, depending on the individual, with stimuli presented on the right side. The data suggest a cognitive control violation in the early stage of schizophrenia, which is correlated with a cortical activation increase (compensatory nature, probably) and a neural network disorganization of the left hemisphere during the period of the target stimulus anticipation in the “Go/No go delay” paradigm. The study showed that SPN1 and SPN2 can be considered as potentially clinically significant markers of cognitive control disorders in schizophrenia.

Keywords: cognitive control, attention, inhibition, saccade, slow negative waves, “Go/No go delay”

The research was carried out within the state assignment of Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (theme No. 121032500081-5 and No. 05820190031).