

УДК 612.821

## ПСИХОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ НАРУШЕНИЙ УСТОЙЧИВОСТИ ВНИМАНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

© 2021 г. А. В. Киренская<sup>1</sup>, \*, В. В. Мямлин<sup>1</sup>, \*\*, А. А. Ткаченко<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

\*E-mail: neuro11@yandex.ru

\*\*E-mail: vad.myamlin@yandex.ru

Поступила в редакцию 22.05.2020 г.

После доработки 23.06.2020 г.

Принята к публикации 02.09.2020 г.

С целью изучения психофизиологических механизмов процессов внимания в норме и при шизофрении проведено исследование показателей выполнения теста на устойчивость внимания (версия *IMT* – *immediate memory task*), связанных с событиями вызванных потенциалов (ВП) *N100* и *P300* и их взаимосвязи с участием 34 больных шизофренией и 50 здоровых добровольцев. Стимулы (5-значные числа) длительностью 500 мс предъявлялись на экране монитора с интервалом 500 мс в течение 10 мин. При совпадении текущего числа с предыдущим следовало нажимать на клавишу. ВП получали при усреднении от целевых стимулов в 2-стимульной парадигме *oddball*. У больных по сравнению с нормой обнаружено существенное снижение качества выполнения теста на устойчивость внимания (увеличение процента ошибочных ответов, снижение сенсорной чувствительности (*A'*), повышение вариативности времени реакции) и изменения характеристик ВП (снижение амплитуды *N100* и *P300*, увеличение латентности *P300*). В группе нормы большинство значимых корреляций ( $p < 0.01$ ) относилось к компоненту *N100*. В группе больных все корреляции относились только к компоненту *P300* – снижение амплитуды и удлинение латентности ассоциировались со снижением качества выполнения теста на устойчивость внимания. Разные паттерны корреляционных взаимосвязей могут быть обусловлены изменениями психофизиологических механизмов, обеспечивающих устойчивость внимания при шизофрении.

**Ключевые слова:** тест на устойчивость внимания, слуховые вызванные потенциалы *N100* и *P300*, шизофрения.

**DOI:** 10.31857/S0131164621010069

В последние годы многочисленные исследования направлены на изучение нейробиологических механизмов когнитивных нарушений при шизофрении, которые демонстрируют генетическую обусловленность, выявляются еще на стадии продрома и характеризуются прогрессивностью и резистентностью к терапии [1, 2].

Нарушения внимания рассматриваются как центральный компонент когнитивного дефицита при шизофрении и включают такие аспекты как снижение устойчивости и концентрации, нарушения избирательности внимания, и не зависят от модальности внешних стимулов [3–5].

*Continuous Performance Task (CPT)* относится к наиболее распространенным тестам на устойчивость внимания, или поддержание бдительности к внешним стимулам во времени. У больных шизофренией наблюдается выраженное ухудшение

выполнения тестов на устойчивость внимания, в том числе на ранних стадиях заболевания [6–10]. Кроме того, нарушения выполнения *CPT* выявляются также у здоровых родственников больных [11–13], что свидетельствует о генетической обусловленности нарушений.

Разработаны различные модификации *CPT*, которые отличаются модальностью и характеристиками стимулов, темпом их предъявления, вероятностью целевых стимулов, нагрузкой на рабочую память, длительностью стимуляции (обычно варьирует в пределах от 6 до 22 мин) [6, 14].

Тест *IMT (immediate memory task)* является модификацией усложненной версии теста на устойчивость внимания – *CPT-IP* (с идентичными парами – *identical pairs*) [15, 16]. В качестве стимулов в тесте *IMT* используются 5-значные числа, предъявляемые на экране монитора. Задача ис-

пытуемого состоит в нажатии на клавишу при совпадении двух последовательных стимулов. Данный тест позволяет оценивать устойчивость внимания, рабочую память, центральные тормозные процессы, и показал свою эффективность в исследованиях нормативных и клинических популяций [15–17]. В настоящее время дефицит внимания, обнаруживаемый при выполнении *CPT*, в том числе *CPT-IP*, включен в список нейрокогнитивных эндофенотипов шизофрении [7, 18], т.е. рассматривается как генетический маркер заболевания.

Несмотря на актуальность, нейрофизиологические механизмы, обеспечивающие устойчивость внимания, особенно при шизофрении, изучены недостаточно. Очевидно, что низкое качество выполнения теста *CPT* больными может быть обусловлено поражением нейронных систем, вовлеченных в решение этой задачи [19, 20].

Вызванные потенциалы (ВП) широко применяются для изучения нейрофизиологических коррелятов внимания и обработки информации. Парадигма *oddball* традиционно используется для регистрации связанных с событиями ВП. Двух-стимульная парадигма *oddball* соответствует простой версии теста *CPT*, в которой чередуются целевые и нецелевые стимулы с вероятностью 20 и 80%, соответственно [6]. ВП в ответ на целевой стимул включает несколько компонентов, которые отражают функциональную активность сетей мозга на последовательных этапах обработки информации [21–23]. Амплитуда и латентность компонентов слуховых ВП *N100* и *P300*, позволяют оценить количественно уровень активации нейронных сетей мозга и временные параметры базовых когнитивных процессов, связанных с регистрацией, сенсорной дискриминацией, детекцией целевых стимулов, рабочей памятью, принятием решения.

Регистрация ВП непосредственно при выполнении *CPT* позволяет оценивать активность мозга в связи с выполнением данного теста [19, 24, 25]. Однако одновременная регистрация ЭЭГ накладывает существенные ограничения на сложность задачи, прежде всего на длительность стимулов и темп стимуляции, увеличивая интервал между стимулами (до 2 с и более), которые, однако, являются важными параметрами для оценки устойчивости внимания.

В настоящей работе для изучения механизмов нарушений устойчивости внимания при шизофрении была исследована взаимосвязь между показателями выполнения теста *IMT* и ВП, зарегистрированными в отдельной сессии в парадигме *oddball*. Тест *IMT* у больных шизофренией ранее не исследовался. Задачей настоящего исследования явился сравнительный анализ в группах нормы и больных шизофренией: 1) качества выпол-

нения тестов *IMT* и *oddball*, 2) характеристик ВП *N100* и *P300*, 3) взаимосвязи показателей выполнения теста *IMT* и функциональной активности мозга по параметрам *N100* и *P300*.

## МЕТОДИКА

В исследовании принимали участие 50 психически здоровых лиц и 34 больных шизофренией (рубрика *F20* по МКБ-10, длительность заболевания от года до 20 лет). Все исследуемые были праворукими мужчинами в возрасте от 22 до 40 лет. Средний возраст здоровых лиц составлял  $27.0 \pm 0.5$  года, больных шизофренией –  $28.6 \pm 0.9$  лет. В течение 7 дней до проведения исследования больные не получали психотропных препаратов.

Экспериментальная схема включала: 1) тест на устойчивость внимания, и 2) регистрацию вызванных потенциалов при выполнении задачи *oddball*. Интервал между исследованиями (1) и (2) составлял 30–40 мин.

*Тест на устойчивость внимания CPT-IMT.* Стимульную информацию предъявляли на мониторе персонального компьютера. Тест состоял из последовательности 5-значных чисел, отображаемых черным цветом на белом экране монитора (рис. 1). Каждая цифра имела размеры  $2.8 \times 4.3$  см. Числа генерировали в псевдослучайном порядке, и каждое число предъявляли на 500 мс с межстимульным интервалом в 500 мс.

В тесте использовали три типа стимулов:

1) Целевые стимулы – 5-значное число, идентичное предыдущему. Нажатие на клавишу в ответ на целевой стимул учитывали как правильный ответ.

2) Стимулы-ловушки – число, отличающееся от предыдущего на одну цифру, положение которой выбиралось случайно. Ответы на такие стимулы учитывались как ложные тревоги, увеличение количества которых рассматривается как признак импульсивности [15, 16].

3) Простые стимулы (наполнители) – случайные 5-значные числа, все цифры которых отличались от предыдущего стимула.

Перед началом исследования испытуемые выполняли короткую ознакомительную серию.

Основной этап исследования включал 2 экспериментальных блока по 300 стимулов в каждом, длительностью по 5 мин. Перерыв между блоками составлял около 30 с.

В каждом блоке вероятность появления целевого стимула и стимула ловушки составляла 33%, а стимула-наполнителя – 34%.

Для оценки качества выполнения теста вычисляли количество (в %) пропусков целевых стимулов (Пр), ложных тревог на стимул-ловушку (ЛТр\_лов) и ложных тревог на простой стимул

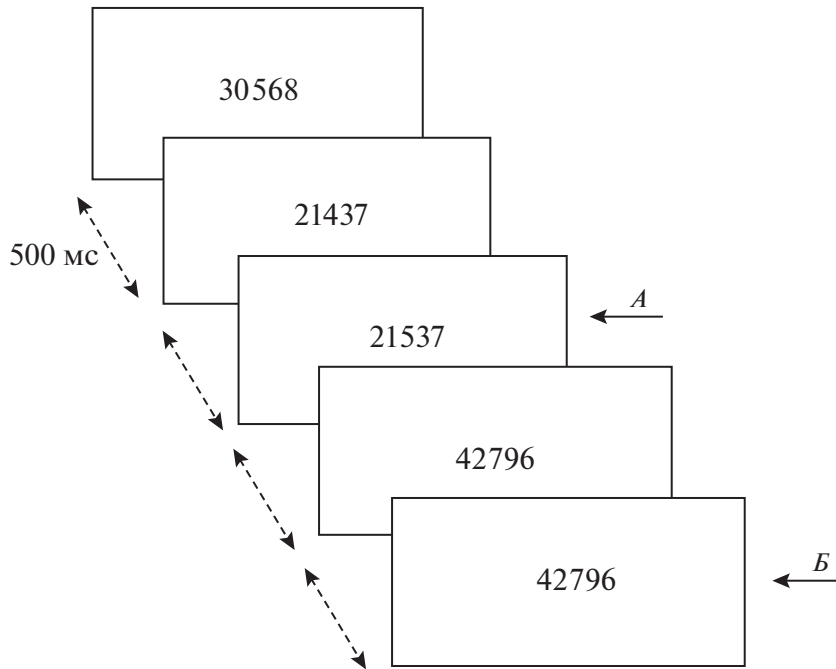


Рис. 1. Пример последовательности стимулов в тесте CPT-IMT.

*A* – стимул-ловушка, отличается от предыдущего стимула на одну цифру; *B* – целевой стимул, идентичен предыдущему. Длительность предъявления стимулов 500 мс, межстимульный интервал – 500 мс.

(ЛТр\_ст), а также время реакции (мс) правильных ответов (ВР1) и его вариативность (как стандартное отклонение, мс). Наряду с этим, вычисляли интегральные показатели сенсорной чувствительности (*A'*) и сенсорной стратегии (*B''*).

Показатель сенсорной чувствительности *A'* выявляет способность субъекта к детекции целевых стимулов на фоне нецелевых. Эта величина

основывается на чувствительности субъекта к стимулу, которая включает аспекты восприятия и внимания. Величина показателя лежит в пределах от 0 до 1. Более высокие значения *A'* соответствуют лучшей способности отличать целевые стимулы от нецелевых. *A'* вычисляется по следующей формуле [15]:

$$A' = \frac{1/2 + (pHits - pFalse Alarms)(1 + pHits - pFalse Alarms)}{4[pHits(1 - pFalse Alarms)]}, \quad (1)$$

где *Hits* – реакции на целевые стимулы; *False Alarms* – реакции на нецелевые стимулы; *pHits* – отношение количества целевых реакций к общему количеству стимулов (вероятность правильного ответа); *pFalse Alarms* – отношение количества нецелевых реакций к общему количеству стимулов (вероятность ложной тревоги).

Показатель *B''* отражает критерий стратегии выполнения теста, возникающей в процессе принятия решения. Либеральная стратегия проявляется в большом числе реакций на нецелевые сти-

мулы (ложные тревоги) в попытке среагировать на большее число целевых, в то время как консервативная стратегия выражается в тенденции пропускать целевые стимулы в попытке избежать ошибочных реакций на нецелевые стимулы и увеличивая, таким образом, количество ошибок-пропусков. Величина параметра *B''* лежит в пределах от –1 до 1. Значения ниже нуля указывают на либеральную стратегию, а выше нуля – на консервативную. Формула вычисления показателя сенсорной стратегии *B''* [15]:

$$B'' = \frac{(1 - pHits)(1 - pFalse Alarms) - (pHits)(pFalse Alarms)}{(1 - pHits)(1 - pFalse Alarms) + (pHits)(pFalse Alarms)}. \quad (2)$$

**Вызванные потенциалы.** Регистрацию слуховых ВП проводили в затемненном экранированном помещении, испытуемые сидели в кресле с закрытыми глазами.

Для стимуляции использовали стимулятор *STIM2 (Compumedics Neuroscan, США)*. Звуковые стимулы (75 дБ, 50 мс) подавали в соответствии со стандартной 2-стимульной парадигмой “*oddball*” через наушники бинаурально. Вероятность предъявления целевого стимула (тон 2000 Гц) составляла 20%, нецелевого (тон 1000 Гц) – 80%, при общем числе стимулов – 360. Стимулы подавали с межстимульным интервалом от 1800 до 2200 мс.

Испытуемому давали инструкцию как можно быстрее нажимать на клавишу в ответ на целевой стимул. Перед началом исследования проводили тренировочную серию.

Качество выполнения теста *oddball* оценивали по количеству допущенных ошибок (в %), которые делили на пропуски и задержанные ответы (с латентностью более 600 мс). Также определяли время реакции (ВР2) правильных ответов и его вариативность.

ЭЭГ регистрировали на электроэнцефалографе *Neuroscan Synamps System (Compumedics, США)* от 19 отведений (по системе 10–20) с референтными электродами, расположенными на мочках ушей. Использовали фильтр низких частот – 70 Гц, высоких – 1 Гц, частота дискретизации сигнала составляла 1000 Гц.

ВП получали с помощью специализированного программного блока системы *Scan 4.5*. После выделения свободных от артефактов реализаций, проводили усреднение, триггером для которого служил момент включения целевого стимула. Запись сегментировалась на эпохи анализа в 1000 мс (200 мс до целевого стимула и 800 мс после), которые перед усреднением подвергали низкочастотной фильтрации (с частотой среза 16 Гц для компонента *N100*, и 8.5 Гц для компонента *P300*). Всего в усреднение от целевого стимула включали 30 реализаций.

Компонент *N100* определяли как максимальное негативное отклонение в диапазоне от 60 до 140 мс после предъявления стимула, компонент *P300* – как максимальное позитивное отклонение в интервале от 250 до 400 мс после стимула. В качестве базовой линии использовали среднее значение потенциалов в предстимульном интервале (200 мс). Анализировали пиковые латентности и амплитуды *N100* и *P300* относительно базовой линии.

В анализ *N100* были включены данные лобных ( $F_z, F_3, F_4$ ) и центральных ( $C_z, C_3, C_4$ ) отведений, в которых этот компонент регистрируется наиболее стабильно. *P300* анализировали по 9 отведениям, включая также теменные ( $P_3, P_4, P_z$ ).

**Статистический анализ** зависимых переменных проводили с помощью пакета статистических программ *SPSS 11.5* по стандартной схеме, включающей дисперсионный анализ *ANOVA* и анализ средних.

Корреляционный анализ между показателями тестов *CPT, oddball* и ВП и проводили с использованием непараметрического метода Спирмена. После введения поправки на множественность корреляций (общее число корреляций для каждого испытуемого составляло 330) [26] в анализ вошли корреляции с уровнем значимости  $p < 0.01$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Показатели выполнения теста ИМТ.** Сравнение показателей выполнения теста на устойчивость внимания в исследуемых группах обнаружило значительное снижение качества выполнения у больных шизофренией по сравнению с психически здоровыми лицами (табл. 1). В группе больных было существенно выше количество пропусков целевых стимулов ( $p < 0.001$ ) и ложных тревог на простой стимул ( $p < 0.01$ ); вместе с тем, количество ложных тревог на стимул-ловушку было близким к значениям группы нормы. Также в группе больных наблюдалось выраженное увеличение вариативности времени реакции (ВР1) на целевые стимулы ( $p < 0.001$ ) по сравнению с нормой, при близких значениях показателя ВР1.

Анализ интегральных показателей выполнения теста обнаружил у больных шизофренией снижение сенсорной чувствительности ( $A'$ ,  $p < 0.001$ ) и повышение показателя сенсорной стратегии ( $B''$ ,  $p < 0.001$ ), свидетельствующее о более консервативной стратегии выполнения.

**Показатели выполнения теста oddball.** Качество выполнения теста *oddball* у больных шизофренией также было снижено по сравнению с группой нормы – общее количество ошибок на целевой стимул было достоверно увеличено ( $p < 0.01$ ). При этом количество пропусков целевого стимула в исследуемых группах было близким, а процент задержанных ответов (правильные реакции с ВР  $> 600$  мс) в группе больных более чем в 7 раз превышал значения группы нормы ( $p < 0.001$ ) (табл. 2). Кроме того у больных по сравнению с группой нормы было увеличено время реакции на целевые стимулы (ВР2,  $p < 0.01$ ) и его вариативность ( $p < 0.001$ ) (табл. 2).

**Характеристики вызванных потенциалов.** Сравнение характеристик потенциала *N100* показало значительное снижение амплитуды в группе больных шизофренией по сравнению с группой нормы (“Группа”:  $F(1,62) = 5.35, p = 0.024$ ) (рис. 2, А). Латентность *N100* в группе больных была укорочена относительно нормы, при значимости фактора “Группа” на уровне тенденции ( $F(1,62) =$

**Таблица 1.** Показатели теста на устойчивость внимания в группах нормы и больных шизофренией

Показатели СРТ		Группа нормы ( <i>n</i> = 47)	Группа больных шизофренией ( <i>n</i> = 30)	Уровень значимости (Т-тест)
Ошибки-пропуски, %		19.69 ± 1.73	52.14 ± 4.29	<i>p</i> < 0.001
Ложные тревоги	на стимул-ловушку, %	17.78 ± 1.12	19.76 ± 2.01	–
	на простой стимул, %	0.98 ± 0.16	7.29 ± 2.96	<i>p</i> < 0.01
А' – сенсорная чувствительность		0.92 ± 0.01	0.73 ± 0.05	<i>p</i> < 0.001
В' – сенсорная стратегия		0.32 ± 0.06	0.66 ± 0.06	<i>p</i> < 0.001
Правильные ответы	Время реакции (ВР1), мс	505.71 ± 7.95	509.37 ± 17.40	–
	Вариативность ВР1 (ст. откл.), мс	137.43 ± 4.43	191.18 ± 9.08	<i>p</i> < 0.001

**Таблица 2.** Показатели выполнения теста *oddball* в группах нормы и больных шизофренией

Поведенческие показатели в методике <i>oddball</i>		Группа нормы ( <i>n</i> = 40)	Группа больных шизофренией ( <i>n</i> = 29)	Уровень значимости (Т-тест)
Ошибки	Все, %	9.32 ± 1.82	22.92 ± 4.70	<i>p</i> < 0.01
	Пропуски, %	7.12 ± 1.44	6.18 ± 1.45	–
	Задерж. ответы, %	2.21 ± 0.75	16.74 ± 4.41	<i>p</i> < 0.001
ВР2	ВР2	373.55 ± 8.37	416.98 ± 10.84	<i>p</i> < 0.01
	Станд. отклонение	60.20 ± 1.77	80.67 ± 7.25	<i>p</i> < 0.001

= 3.81, *p* = 0.055) (рис. 2, А). При включении в анализ только лобных отведений ( $F_z$ ,  $F_3$ ,  $F_4$ ) эффект “Группы” был достоверным ( $F(1,62) = 5.73$ , *p* = 0.020).

При анализе *P300* у больных шизофренией найдено выраженное снижение амплитуды (“Группа”:  $F(1,66) = 24.32$ , *p* < 0.001), и удлинение латентности (“Группа”:  $F(1,66) = 17.14$ , *p* < 0.001) (рис. 2, Б).

*Корреляции параметров ИМТ и вызванных потенциалов.* У здоровых испытуемых большинство корреляций между показателями теста на устойчивость внимания *ИМТ* обнаружено для амплитуды *N100*, с величиной которой (по абсолютной величине) отрицательно коррелировало количество пропусков целевого стимула, и показатель сенсорной стратегии, и положительно – сенсорная чувствительность (табл. 3). Ложные тревоги на простой стимул отрицательно коррелировали с латентным периодом *N100* (*n* = 2) в центральных отведениях ( $C_3$ ,  $C_4$ ) (табл. 3).

С *P300* выявлены значимые положительные корреляции только между количеством ложных тревог на стимул-ловушку и латентным периодом *P300* в 8 из 9 отведений, включенных в анализ (табл. 3).

У больных шизофренией достоверные корреляционные связи между показателями теста *ИМТ* и параметрами компонента *N100* не обнаружены, однако значительное число (*n* = 24) достоверных

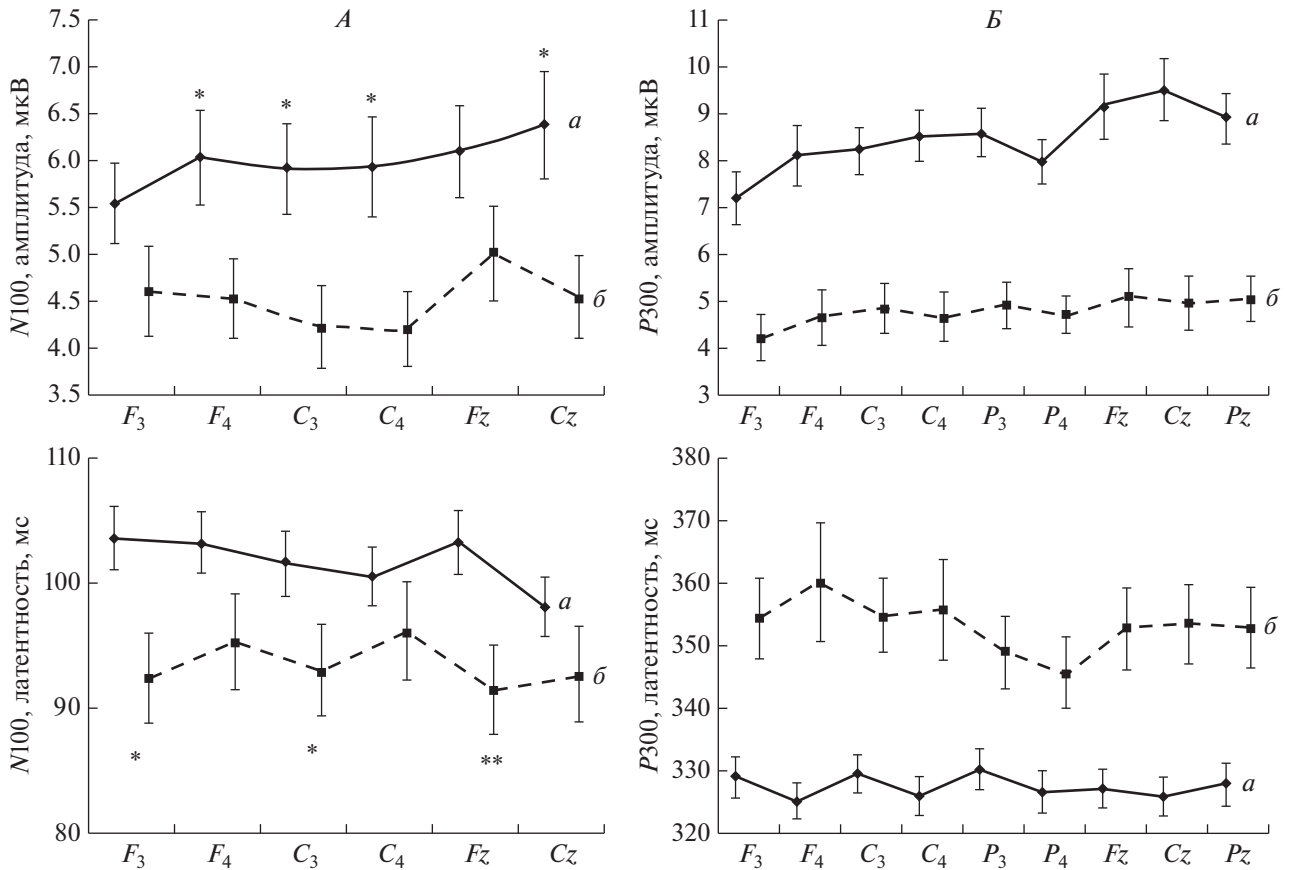
корреляций выявлено для волны *P300* (табл. 4). Количество ошибок-пропусков и показатель сенсорной чувствительности отрицательно коррелировали с амплитудой и положительно – с латентным периодом *P300*. Вариативность времени реакции (ВР1) отрицательно коррелировала с амплитудой *P300*. Зональной специфичности корреляционных связей не выявлено.

*Корреляции параметров теста oddball и вызванных потенциалов.* В группе нормы статистически достоверные корреляции между поведенческими показателями методики *oddball* и ВП не найдены.

В группе больных значимые корреляции показателей выполнения теста *oddball*, также как и для теста *ИМТ*, выявлены только для компонента *P300* (*n* = 19). Количество задержанных ответов отрицательно коррелировало с амплитудой и положительно – с латентным периодом *P300*. Вариативность ВР2, напротив, отрицательно коррелировала с амплитудой *P300* и положительно – с латентным периодом *P300* (табл. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, сравнительный анализ функции внимания у психически здоровых лиц и больных шизофренией по показателям теста на устойчивость внимания *ИМТ* обнаружил существенное снижение качества выполнения теста у больных. Прежде всего, это проявилось в увеличении количества двух типов ошибок – пропусков целе-



**Рис. 2.** Характеристики вызванных потенциалов N100 (А) и P300 (Б) в группах нормы (а, сплошная линия) и больных шизофренией (б, пунктир).

Ось ординат: вверху – амплитуда (мкВ) (для N100 амплитуда представлена по абсолютной величине), внизу – латентность (мс). Ось абсцисс – отведения ЭЭГ. Уровень значимости. P300 – различия по средним во всех случаях  $p < 0.01$ ; N100: \* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$ . Разбросы даны как ошибка среднего.

вых стимулов и ложных тревог на простые стимулы (ЛТр\_ст), при этом количество ложных тревог на стимулы-ловушки (ЛТр\_лов) было близким к нормативным значениям. Именно ошибки типа пропусков и ЛТр\_ст отражают снижение устойчивости внимания во времени, или бдительности, в то время как увеличение ЛТр\_лов свидетельствует о повышенной импульсивности [6, 9, 15, 16, 19]. Также в группе больных найдены значимые отличия от группы нормы интегральных показателей выполнения теста А' и В': снижение показателя сенсорной чувствительности А', т.е. способности идентифицировать целевые стимулы, и значительное увеличение показателя В'', свидетельствующее о более консервативной стратегии выполнения теста. Следует отметить, что ВР правильных ответов у больных шизофренией не отличалось от нормативных значений, тогда как его вариативность была значительно увеличена. Увеличение вариативности ВР при выполнении тестов СРТ согласуется с данными других авторов и рассматривается, наряду с ошибками-

пропусками, как проявление флуктуаций в уровне активации мозга, которые и приводят к снижению устойчивости внимания [14, 15, 19].

Тест *oddball* больные шизофренией также выполняли хуже, чем здоровые испытуемые: выявлено значительное увеличение процента задержанных ответов (с ВР более 600 мс), удлинение ВР правильных ответов и повышение его вариативности. По данным литературы увеличение ВР с увеличением межстимульных интервалов (как в случае *oddball* в нашей работе) отражает тенденцию к снижению бдительности (*vigilance*) [14].

Таким образом, анализ выполнения тестов ИМТ и *oddball* показал снижение устойчивости внимания, способности к идентификации значимых стимулов и флуктуации уровня бдительности у больных шизофренией.

Анализ ВП N100 и P300 выявил выраженное снижение амплитуды N100 и P300 и увеличение латентности P300 у больных шизофренией. Нарушения компонентов N100 и P300 при шизофрении широко освещены [27–32] и свидетельствуют

**Таблица 3.** Достоверные ( $p < 0.01$ ) корреляции (по Спирмену) между показателями теста *IMT* и характеристиками ВП в группе нормы ( $n = 40$ )

Показатели <i>IMT</i>	Отведения ЭЭГ (коэффициенты корреляции, $r$ )	
	амплитуда ВП	латентность ВП
	<i>N100</i> (абсолютные значения)	
Ошибки-пропуски, %	$F_z (r = -.570); F_3 (r = -.470); F_4 (r = -.527);$ $C_z (r = -.560); C_3 (r = -.540); C_4 (r = -.536)$	—
Ложные тревоги на простой стимул	—	$C_z (r = -.384); C_3 (r = -.468)$
<i>A'</i> – сенсорная чувствительность	$C_z (r = .512)$	—
<i>B'</i> – сенсорная стратегия	$F_z (r = -.482); F_3 (r = -.459); F_4 (r = -.500);$ $C_3 (r = -.491)$	—
	<i>P300</i>	
Ложные тревоги на стимул-ловушку	—	$F_3 (r = .415); F_4 (r = .432);$ $C_z (r = .479); C_3 (r = .418); C_4 (r = .559);$ $P_z (r = .492); P_3 (r = .448); P_4 (r = .572)$

**Таблица 4.** Достоверные ( $p < 0.01$ ) корреляции (по Спирмену) между показателями тестов *IMT* и *oddball* и характеристиками ВП в группе больных шизофренией ( $n = 25$ )

Показатели <i>IMT</i>	Отведения ЭЭГ (коэффициенты корреляции, $r$ )	
	амплитуда ВП	латентность ВП
	<i>IMT – P300</i>	
Ошибки-пропуски, %	$F_4 (r = -.49); C_4 (r = -.52);$ $P_z (r = -.48); P_4 (r = -.63)$	$F_3 (r = .47); F_4 (r = .53);$ $C_3 (r = .52); C_4 (r = .51)$
<i>A'</i> – сенсорная чувствительность	$F_z (r = .66); F_3 (r = .55); F_4 (r = .71);$ $C_z (r = .71); C_3 (r = .64); C_4 (r = .74);$ $P_z (r = .74); P_3 (r = .64); P_4 (r = .80)$	$F_3 (r = -.51);$ $C_3 (r = -.50); C_4 (r = -.54)$
Вариативность ВР1 (ст. откл.)	$F_4 (r = -.51); C_4 (r = -.52);$ $P_3 (r = -.57); P_z (r = -.60)$	—
Показатели <i>oddball</i>	<i>oddball – P300</i>	
Задержанные ответы, % (ВР > 600 мс)	$F_z (r = -.51); F_4 (r = -.49)$	$F_z (r = .49); F_3 (r = .54);$ $C_z (r = 0.48); C_3 (r = 0.53)$
Вариативность ВР2 (ст. откл.)	$F_z (r = -.72); F_3 (r = -.72); F_4 (r = -.70);$ $C_z (r = -.72); C_3 (r = -.74); C_4 (r = -.70);$ $P_z (r = -.72); P_3 (r = -.72); P_4 (r = -.64)$	$F_4 (r = .73); C_3 (r = .47);$ $C_4 (r = .53); P_3 (r = .50)$

о нарушениях функциональной активности систем мозга, участвующих в обеспечении процессов внимания. Снижение амплитуды *P300* и *N100* включено в список нейрофизиологических эндотипов шизофрении [29–32].

В работе также найдено уменьшение латентности *N100* у больных шизофренией, более значительное в лобных отведениях. Согласно данным В.Б. Стрелец и др. укорочение латентности

ВП ниже нормативных значений может указывать на дефицитность некоторых стадий процесса обработки информации [33].

С тем, чтобы ближе подойти к пониманию нейрофизиологических механизмов, вовлеченных в выполнение теста на устойчивость внимания и их нарушений при шизофрении, проведен анализ взаимосвязи между характеристиками выполнения теста *IMT* и ВП. Обнаружены различ-

ные паттерны корреляционных связей в группах здоровых лиц и больных шизофренией.

В группе нормы преобладали корреляции с показателями *N100*. При этом более высокие значения амплитуды *N100* (по абсолютной величине) соотносились с повышением качества выполнения теста — снижением числа пропусков и увеличением сенсорной чувствительности. Ранее в смешанной выборке здоровых испытуемых и больных шизофренией была найдена ассоциация снижения амплитуды *N100* с более низким качеством выполнения набора тестов на внимание, включавшего *CPT* [34].

Снижение латентности *N100* коррелировало с увеличением ложных тревог на простые стимулы, что подтверждает предположение об ассоциации укорочения латентности *N100* и нарушений в обработке информации.

Таким образом, все показатели, для которых обнаружены ассоциации с параметрами *N100* отражают, прежде всего, поддержание необходимого уровня бдительности. Эти корреляции вполне объяснимы, поскольку *N100* отражает ранние этапы активности системы внимания, отвечающей за распределение внимания, анализирующей специфические черты стимула, и связанной с неспецифической активацией (*arousal*) мозга [35–37].

Увеличение латентности *P300* в группе нормы коррелировало с увеличением количества ложных тревог на стимулы-ловушки, т.е. ассоциировалось с ошибочной идентификацией стимула и принятием неверного решения. Известно, что латентность *P300* отражает скорость центральных процессов [22], следовательно, ее увеличение при высоком темпе предъявления стимулов, как в тесте *IMT*, является критичным. Кроме того, в исследованиях здоровых лиц была выявлена взаимосвязь между латентностью *P300* и бдительностью [38].

В группе больных значимые корреляции параметров выполнения *IMT* и *N100* отсутствовали. Корреляции с *P300* найдены для тех показателей теста, которые относятся к индексам устойчивости внимания. Увеличение числа пропусков и снижение сенсорной чувствительности ассоциировались со снижением амплитуды и увеличением латентности *P300*, а увеличение вариативности *VP* — только со снижением амплитуды.

Анализ корреляций параметров выполнения теста *oddball* и *ВП* не обнаружил в группе нормы статистически достоверных корреляций, что может быть обусловлено низким уровнем сложности данного теста для психически здоровых лиц. Однако в группе больных шизофренией найдено значительное количество корреляций с компонентом *P300*, при этом повышение процента задержанных ответов и вариативности *VP* ассоции-

ровалось со снижением амплитуды и увеличением латентности *P300*.

Таким образом, согласно результатам анализа снижение качества выполнения тестов *IMT* и *oddball* у больных шизофренией тесно связано с нарушениями характеристик *P300*.

Анализ паттернов корреляций выполнения теста *IMT* и *ВП* в группах нормы и больных шизофренией не обнаружил ни одной одинаковой ассоциации, что свидетельствует о различиях в центральных механизмах обеспечения устойчивости внимания. Наиболее важным представляется отсутствие взаимосвязей между параметрами выполнения теста и компонентом *N100* в группе больных. Если в группе нормы устойчивость внимания обеспечивалась через активность нейронных сетей, вовлеченных в генерацию *N100*, то в группе больных — через активность сетей, вовлеченных в генерацию *P300*.

*N100* генерируется в распределенной нейронной сети коры мозга, включающей отделы височной, префронтальной (*ПФК*) и моторной коры [39]. Исследования, направленные на определение локализации генераторов *N100* (методом *LORETA*), обнаружили источники в височной коре (первичной и ассоциативной аудиторной коре) и в передней поясной извилине [40–42]. При этом сравнение здоровых лиц и больных шизофренией не выявило различий в активности височных генераторов, а активность генераторов в поясной извилине у больных была существенно снижена.

Сведения о вовлечении в генерацию *N100* поясной извилины и некоторых других отделов *ПФК* [39, 40] предполагают модуляцию сенсорных областей коры со стороны *ПФК*, структурные и функциональные нарушения которой рассматривают как ключевой фактор когнитивного дефицита при шизофрении [4]. В исследовании активности мозга методом *ПЭТ* при выполнении *CPT* также показано снижение активности *ПФК* у больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами [43].

С полученными результатами согласуются сведения о характерных для шизофрении нарушениях ранних этапов обработки слуховой и зрительной информации, которые не включают осознанный контроль и ассоциируются с сенсорной перегрузкой, нарушениями рабочей памяти и концептуальной дезорганизацией, риском психотических состояний [29, 44]. Это относится к дефициту торможения слухового *ВП P50* и предстимульного торможения акустической стартл-реакции (наиболее выраженного при интервале между предстимулом и стартл-стимулом в 60 мс) [29, 45], и к увеличению пороговой длительности опознания тестовых стимулов в экспериментах с обратной зрительной маскировкой [46, 47].



Регистрация ВП при выполнении задач, связанных с привлечением внимания, показала, что у больных шизофренией, в отличие от здоровых лиц, отсутствовала модуляция параметров N100 в зависимости от уровня сложности и контекста задачи [39, 48]. Анализ ВП, зарегистрированных в парадигме торможения P50 (предъявление парных стимулов с межстимульным интервалом 500 мс), обнаружил существенное снижение у больных уровня торможения как компонента P50, так и N100 в ответ на второй стимул в паре [34]. Эти данные также свидетельствуют о дефиците ранних этапов обработки информации при шизофрении и соотносятся с результатами настоящего исследования.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разные паттерны корреляционных взаимосвязей, полученные в группах психически здоровых лиц и больных шизофренией, по-видимому, обусловлены изменениями психофизиологических механизмов, обеспечивающих устойчивость внимания при шизофрении. Проведенный анализ позволил выделить 2 основных фактора снижения устойчивости внимания при шизофрении: 1) дефицит вовлечения нейронных сетей мозга, обеспечивающих ранние этапы обработки информации, вследствие нарушения центральных процессов, связанных с генерацией N100; 2) снижение функционального состояния сетей мозга, участвующих в генерации P300, которое проявилось в выраженном снижении амплитуды и увеличении латентности ВП.

**Этические нормы.** Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальным биоэтическим комитетом Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского Минздрава России (Москва).

**Информированное согласие.** Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Иванов М.В., Незнанов Н.Г. Негативные и когнитивные расстройства при эндогенных психозах: диагностика, клиника, терапия. СПб.: Европейский Дом, 2008. 288 с.

2. Liddle P.F. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction // *Psychol. Med.* 1987. V. 17. № 1. P. 49.
3. Seidman L.J., Van Manen K.J., Turner W.M. et al. The effects of increasing resource demand on vigilance performance in adults with schizophrenia or developmental attentional/learning disorders: a preliminary study // *Schizophr. Res.* 1998. V. 34. № 1–2. P. 101.
4. Eisenberg D.P., Berman K.F. Executive function, neural circuitry, and genetic mechanisms in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2010. V. 35. № 1. P. 258.
5. Tan H.Y., Callicott J.H., Weinberger D.R. Prefrontal cognitive systems in schizophrenia: towards human genetic brain mechanisms // *Cogn. Neuropsychiatry*. 2009. V. 14. № 4. P. 277.
6. Cornblatt B.A., Keilp J.G. Impaired attention, genetics, and pathophysiology of schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1994. V. 20. № 1. P. 31.
7. Cornblatt B.A., Malhotra A.K. Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia // *Am. J. Med. Genet.* 2001. V. 105. № 1. P. 11.
8. Cremasco L., Cappa S.F. Attentional dysfunction of chronic schizophrenia: no association with long-term institutionalization // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2002. V. 56. № 4. P. 419.
9. Suwa H., Matsushima E., Ohta K., Mori K. Attention disorders in schizophrenia // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2004. V. 58. № 3. P. 249.
10. Hilti C.C., Delko T., Orosz A.T. et al. Sustained attention and planning deficits but intact attentional set-shifting in neuroleptic-naïve first-episode schizophrenia patients // *Neuropsychobiology*. 2010. V. 61. № 2. P. 79.
11. Laurent A., Biloa-Tang M., Bougerol T. et al. Executive/attentional performance and measures of schizotypy in patients with schizophrenia and in their nonpsychotic first-degree relatives // *Schizophr. Res.* 2000. V. 46. № 2–3. P. 269.
12. Finkelstein J.R., Cannon T.D., Gur R.E. et al. Attentional dysfunctions in neuroleptic-naïve and neuroleptic-withdrawn schizophrenic patients and their siblings // *J. Abnorm. Psychol.* 1997. V. 106. № 2. P. 203.
13. Chen W.J., Chang C.H., Liu S.K. et al. Sustained attention deficits in nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a recurrence risk ratio analysis // *Biol. Psychiatry*. 2004. V. 55. № 10. P. 995.
14. Egeland J., Kovalik-Gran I. Measuring several aspects of attention in one test: the factor structure of Conners's continuous performance test // *J. Atten. Disord.* 2010. V. 13. № 4. P. 339.
15. Dougherty D.M., Marsh D.M., Moeller F.G. et al. Effects of moderate and high doses of alcohol on attention, impulsivity, discriminability, and response bias in immediate and delayed memory task performance // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2000. V. 24. № 11. P. 1702.
16. Dougherty D.M., Marsh D.M., Mathias C.W. Immediate and delayed memory tasks: a computerized behavioral measure of memory, attention, and impulsivity // *Behav. Res. Methods Instrum. Comput.* 2002. V. 34. № 3. P. 391.
17. Lijffijt M., Lane S.D., Meier S.L. et al. P50, N100, and P200 sensory gating: relationships with behavioral inhi-

- bition, attention, and working memory // *Psychophysiology*. 2009. V. 46. № 5. P. 1059.
18. *Nuechterlein K.H., Green M.F., Calkins M. et al.* Attention/vigilance in schizophrenia: performance results from a large multi-site study of the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) // *Schizophr. Res.* 2015. V. 163. № 1. P. 38.
  19. *Riccio C.A., Reynolds C.R., Lowe P., Moore J.J.* The continuous performance test: a window on the neural substrates for attention? // *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2002. V. 17. № 3. P. 235.
  20. *Tana M.G., Montin E., Cerutti S., Bianchi A.M.* Exploring cortical attentional system by using fmri during a continuous performance test // *Computational Intelligence and Neuroscience*. 2010. V. 2010. Article ID 329213. 6 p.
  21. *Иваницкий А.М., Стрелец В.Б., Корсаков И.А.* Информационные процессы мозга и психическая деятельность. М.: Наука, 1984. 135 с.
  22. *Polich J.* Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b // *Clinic. Neurophysiol.* 2007. V. 118. № 10. P. 2128.
  23. *Risling A.J., Light G.A.* Neurophysiological measures of sensory registration, stimulus discrimination, and selection in schizophrenia patients / *Behavioral neurobiology of schizophrenia and its treatment* // Ed. Swerdlow N.R. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2010. V. 4. P. 284.
  24. *Behzadnia A., Ghassimi F., Chermahini S.A. et al.* The neural correlation of sustained attention in performing conjunctive continuous performance task: an event-related potential study // *Neuroreport*. 2018. V. 1. № 1. P. 1.
  25. *Verbaten M.N., Overtom C.C., Koelega H.S. et al.* Methylphenidate influences on both early and late ERP waves of ADHD children in a continuous performance test // *J. Abnorm. Child Psychol.* 1994. V. 22. № 5. P. 561.
  26. *Zaykin D.V., Zhivotovsky L.A., Westfall P.H., Weir B.S.* Truncated product method for combining p-values // *Genet. Epidemiol.* 2002. V. 22. № 2. P. 170.
  27. *Ford J.M.* Schizophrenia: The broken P300 and beyond // *Psychophysiology*. 1999. V. 36. № 6. P. 667.
  28. *Jeon Y.W., Polich J.* Meta-analysis of P300 and schizophrenia: patients, paradigms, and practical implications // *Psychophysiology*. 2003. V. 40. № 5. P. 684.
  29. *Turetsky B.I., Calkins M.E., Light G.A. et al.* Neurophysiological endophenotypes of schizophrenia: the viability of selected candidate measures // *Schizophr. Bull.* 2007. V. 33. № 1. P. 69.
  30. *Turetsky B.I., Greenwood T.A., Olincy A. et al.* Abnormal auditory N100 amplitude: a heritable endophenotype in first-degree relatives of schizophrenia probands // *Biol. Psychiatry*. 2008. V. 64. № 12. P. 1051.
  31. *Luck S.J., Mathalon D.H., O'Donnell B.F.* A roadmap for the development and validation of event-related potential biomarkers in schizophrenia research // *Biol. Psychiatry*. 2011. V. 70. № 1. P. 28.
  32. *Лебедева И.С., Каледва В.Г., Абрамова Л.И.* Нейрофизиологические аномалии в парадигме P300 как эндофенотипы шизофрении // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2009. № 1. С. 61.
  33. *Стрелец В.Б., Гарах Ж.В., Марьина И.В. и др.* Временные характеристики начальной стадии обработки вербальной информации в норме и при шизофрении // *Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2012. Т. 62. № 2. С. 165.
  34. *Smith K.A., Edgar C., Huang M. et al.* Cognitive abilities and 50 and 100 ms paired-click processes in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 2010. V. 167. № 10. P. 1264.
  35. *Näätänen R., Picton T.* The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: A review and analysis of component structure // *Psychophysiology*. 1987. V. 24. № 4. P. 375.
  36. *Hansen J.C., Hillyard S.A.* Temporal dynamics of human auditory selective attention // *Psychophysiology*. 1988. V. 25. № 3. P. 316.
  37. *Rockstroh B., Müller M., Wagner M. et al.* Event-related and motor responses to probes in a forewarned reaction time task in schizophrenic patients // *Schizophr. Res.* 1994. V. 13. № 1. P. 23.
  38. *Ramautar J.R., Romeijn N., Gomez-Herrero G. et al.* Coupling of infraslow functions in autonomic and central vigilance markers; skin temperature, EEG beta power, and ERP P300 latency // *Int. J. Psychophysiol.* 2013. V. 89. № 2. P. 158.
  39. *Rosburg T., Boutros N.N., Ford J.M.* Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia — a critical review // *Psychiatry Res.* 2008. V. 161. № 3. P. 259.
  40. *Gallinat J., Mulert C., Bajbouj M. et al.* Frontal and temporal dysfunction of auditory stimulus processing in schizophrenia // *Neuroimage*. 2002. V. 17. № 1. P. 110.
  41. *Giard M.H., Perrin F., Echallier J.F. et al.* Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: A scalp current density and dipole model analysis // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994. V. 92. № 3. P. 238.
  42. *Mulert C., Gallinat J., Pascual-Marqui R. et al.* Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia // *NeuroImage*. 2001. V. 13. № 4. P. 589.
  43. *Buchsbaum M.S., Haier R.J., Potkin S.G. et al.* Frontostriatal disorder of cerebral metabolism in never-medicated schizophrenics // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1992. V. 49. № 12. P. 935.
  44. *Киренская А.В., Сторожева З.И., Мямлин В.В., Ткаченко А.А.* Концепция эндофенотипов в нейрофизиологических исследованиях шизофрении // *Журн. высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2013. Т. 63. № 6. С. 625.
  45. *Storozheva Z.I., Kirenskaya A.V., Novototsky-Vlasov V.Y. et al.* Startle modification and P50 gating in schizophrenia patients and controls: Russian population // *Span. J. Psychol.* 2016. V. 19. P. E8.
  46. *Захаров И.М., Мямлин В.В., Киренская А.В.* Изучение психофизиологических механизмов восприя-

- тия и внимания в условиях обратной маскировки в норме и при шизофрении // Российский психиатрический журн. 2011. № 5. С. 37.
47. Мямлин В.В., Киренская А.В., Новотоцкий-Власов В.Ю. Применение теста с обратной маскировкой для изучения процессов обработки зрительной информации в норме и при шизофрении // Физиология человека. 2016. Т. 42. № 5. С. 31.  
Myamlin V.V., Kirenskaya A.V., Novototsky-Vlasov V.Y.
- Use of backward masking test for the study of visual information processing in healthy subjects and schizophrenic patients // Human Physiology. 2016. V. 42. № 5. P. 492.
48. Iwanami A., Isono H., Okajima Y. et al. Event-related potentials during a selective attention task with short interstimulus intervals in patients with schizophrenia // J. Psychiatry Neurosci. 1998. V. 23. № 1. P. 45.

## Psychophysiological Study of Mechanisms of Sustained Attention Deficit in Schizophrenia

A. V. Kirenskaya<sup>a, \*</sup>, V. V. Myamlin<sup>a, \*\*</sup>, A. A. Tkachenko<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>Federal State Budgetary Institution V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

<sup>b</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

\*E-mail: neuro11@yandex.ru

\*\*E-mail: vad.myamlin@yandex.ru

To investigate the psychophysiological mechanisms of attentional processes the study of the measures of Continuous Performance Test (CPT), Immediate Memory Task (IMT) version, auditory event-related potentials (ERP) N100 and P300, and their relationship was conducted with the participation of 34 schizophrenic patients and 50 healthy volunteers. The sequence of 5-digit numbers was presented on a computer screen during 10 minutes (500 ms presentation, 500-ms inter-trial interval). Participants were told to press the key when the current number coincided with the previous one. N100 and P300 evoked potentials were obtained in 2-stimulus oddball paradigm by averaging from target stimuli. IMT performance was significantly worse in patients compared to controls: elevated percent of error responses, reduced sensory sensitivity value (A'), and increased reaction time variability were observed. Amplitudes of N100 and P300 peaks were lower, and P300 latency was longer in patients in comparison with control subjects. The most of significant ( $p < 0.01$ ) correlations between IMT and ERP measures were related to N100 peak in the control group. In the patients group, all correlations were related to P300 component only: decreased amplitude and lengthened latency were associated with an increase of missing targets and a decrease in A' value. The revealed differences in the profiles of correlations indicated to abnormal psychophysiological mechanisms involved in the sustained attention in schizophrenia.

*Keywords:* Continuous Performance Test, auditory evoked potentials N100 and P300, schizophrenia.