



НЕЙРОННЫЕ МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ОРИЕНТИРОВКИ ВНИМАНИЯ У ДЕТЕЙ С РАССТРОЙСТВОМ АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА

СТРОГАНОВА Т.А. *, *Центр нейрокognитивных исследований (МЭГ-Центр), ГБОУ ВПО МГППУ, Москва, Россия, stroganova56@mail.ru*

ОРЕХОВА Е.В. **, *Лаборатория междисциплинарных исследований аутизма, ГБОУ ВПО МГППУ, Москва, Россия, orekhova.elena.v@gmail.com*

ГАЛЮТА И.А. ***, *Лаборатория междисциплинарных исследований аутизма, ГБОУ ВПО МГППУ, Москва, Россия, iliagaluta@gmail.com*

Расстройства аутистического спектра (РАС) традиционно рассматривают как нарушение взаимодействия с другими людьми. Расстройства внимания у людей с РАС, если и отмечались, то до последнего времени не входили в число основных критериев диагностики аутизма. Сейчас все больше исследователей приходят к выводу о том, что затруднения с переключением внимания, которые испытывают многие люди с РАС, могут быть узловым дефицитом, определяющим многие характерные для аутизма паттерны поведения. В предлагаемом вниманию читателя обзоре литературы мы выясним, что нового добавляют нейробиологические данные к пестрому ландшафту существующих в психологии гипотез о причинах нарушений внимания у детей с РАС. Далее, основываясь на этих данных, мы попробуем обосновать новую гипотезу о том, что ряд «низкоуровневых» нарушений при аутизме вызван функциональным дефицитом в никотиновой ветви холинергической модулирующей системы.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра (РАС), ориентировка внимания, модуляция сенсорного входа, оценка новизны, сенсорная фильтрация, связанные с событием вызванные потенциалы (ССВП), холинергическая система, никотин.

1. Введение

Из обзора психологических исследований (Строганова, Орехова, Галюта, 2014) следует, что мозг многих людей с аутизмом в определенной степени непроницаем для посторонних событий сенсорной среды, если их внимание до этого было на чем-то сосредоточено. Замедленная и затрудненная реакция на новые сенсорные стимулы, возникающие вне

Для цитаты:

Строганова Т.А., Орехова Е.В., Галюта И.А. Нейронные механизмы нарушений ориентировки внимания у детей с расстройством аутистического спектра // Экспериментальная психология. 2015. Т. 8. № 3. С. 7–23. doi:10.17759/exppsy.2015080302

* *Строганова Т.А.* Доктор биологических наук, профессор, руководитель Центра нейрокognитивных исследований (МЭГ-Центр), ГБОУ ВПО МГППУ. Москва, Россия. E-mail: stroganova56@mail.ru

** *Орехова Е.В.* Кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник, Лаборатория междисциплинарных исследований аутизма, ГБОУ ВПО МГППУ. Москва, Россия. E-mail: orekhova.elena.v@gmail.com

*** *Галюта И.А.* Научный сотрудник, Лаборатория междисциплинарных исследований аутизма, ГБОУ ВПО МГППУ. Москва, Россия. E-mail: iliagaluta@gmail.com



фокуса внимания, приводит к спектру необычных поведенческих реакций у людей с РАС, обозначаемых исследователями или как недостаточная чувствительность к внешней среде, или как трудности с переключением внимания. В данном сообщении мы проанализируем имеющиеся экспериментальные данные и гипотезы о нейробиологических основах нарушений внимания у детей с РАС, подчеркнув их противоречивость и пробелы в имеющихся экспериментальных доказательствах. В заключение мы постараемся обосновать наше предположение о холинэргической природе дефицита переориентировки внимания у значительной части детей с РАС.

2. Механизмы оценки новизны при аутизме: исследования ответов мозга на новизну и изменения физических параметров стимула

Обнаружение изменения стимула, или оценка его новизны, является неперенным условием автоматической переориентировки внимания. Усилия многих авторов были сосредоточены на попытках найти при аутизме аномалии компонентов электромагнитного ответа, отражающих реакцию мозга на неожиданные слуховые стимулы, новые по своим физическим или временным параметрам. Самым ранним компонентом слухового ответа, обнаруживающим такие свойства, является компонент P50 (Skinner, Homma, Garcia-Rill, 2004). Однако мы начнем обсуждение с более поздних компонентов (P3a и негативность рассогласования), поскольку большинство исследований посвящено именно им.

2.1. Парадигма «oddball»

Нейронные механизмы автоматической детекции изменений в параметрах сенсорных стимулов и последующей оценки их новизны изучают с помощью ПСМ – «парадигмы странного мяча» (oddball) в ее пассивном и активном варианте. В ПСМ в ряду быстро предъявляемых испытуемому идентичных слуховых стимулов изредка попадает «странный мяч» – слуховой стимул с несколько измененными характеристиками, например, частотой в случае монотональных звуков или спектральным составом в случае более сложного звука. Обычно, при пассивной ПСМ, внимание испытуемого отвлекают от потока слуховых стимулов, показывая ему, например, занимательный немой фильм. В этом случае процессы, которые происходят в мозге при обнаружении слухового стимула, «отклоняющегося» от последовательности стандартных звуков, являются автоматическими, не требующими вмешательства систем произвольного внимания. В активном варианте парадигмы испытуемого просят обращать внимание на отклоняющиеся стимулы и нажимать на кнопку, если он их заметил.

Многочисленные исследования показали, что отличающийся, девиантный стимул запускает в мозге строго определенную последовательность изменений слухового потенциала – увеличенный потенциал N1 с латентностью 100 мс, волны негативности рассогласования с латентностью 140 мс (MMN), потенциал N200 с латентностью около 200 мс, Nd и увеличение потенциала P3a с латентностью около 300 мс. Волна негативности рассогласования с латентностью 140 мс рассчитывается как разница ответов на стандартный и девиантный стимулы и рассматривается как начальный процесс детекции отклонения. Физиологические механизмы негативности рассогласования стали в последнее время предметом ожесточенных дискуссий (см. для обзора: May, Tiitinen, 2010). Даже относительно «простого» неперенного компонента MMN единого мнения не существует. Классические работы Р. Наатанена способствовали признанию MMN в качестве «маркера» или детектора



рассогласования текущей «девиантной» афферентной посылки с нейронной репрезентацией предыдущих стандартных стимулов в эхоической памяти (Naatanen et al., 2007). Другие, не менее авторитетные авторы, считают, что все аргументы Р. Наатанена в пользу самостоятельной функциональной роли MMN пригодны и для другого, более простого, объяснения. Повторение стандартных стимулов вызывает привыкание нейронов слуховой коры к одной и той же послышке, снижение их реактивности, тогда как «отклоняющийся стимул» задействует другие, «свежие», нейронные ансамбли слуховой коры (May, Tiitinen, 2010).

Считается, что изменение в физических характеристиках стимула обнаруживается мозгом на относительно ранних стадиях обработки, задолго (пару сотен миллисекунд) до тех этапов, когда происходит оценка новизны и значимости стимула, а тем более его сознательное восприятие. Детекция отклонения запускает процессы оценки стимула. В результате отклоняющийся стимул может привести к переключению внимания, если, как это происходит в активном варианте ПСМ, реакция на него соответствует целям субъекта. Поэтому, если бы у людей с РАС был нарушен базовый процесс детекции рассогласования, то это объясняло бы трудности переключения их внимания к новому стимулу.

Детекция различий у детей с РАС. Более сотни работ, посвященных ПСМ у людей с РАС, не дали однозначного ответа. Результаты менялись коренным образом от одного исследования к другому. Оказалось, что у людей с РАС негативность рассогласования может быть уменьшена, увеличена или не изменена по сравнению с обычными людьми (Andersson, Posserud, Lundervold, 2013; Kemner et al., 1995; Kujala et al., 2010; Lepisto et al., 2007). Традиционные причины расхождения результатов – неоднородность выборок людей с РАС по уровню интеллекта, возрасту, степени тяжести симптомов аутизма – в этом случае могут быть отвергнуты. Усиленная или сниженная детекция рассогласования были обнаружены у детей одного возраста, в выборках, одинаковых по степени задержки развития или по тяжести аутизма (Andersson, Posserud, Lundervold, 2013; Gomot et al., 2011; Kujala et al., 2010; Lepisto et al., 2007).

Можно предположить, что процесс детекции рассогласования у людей с РАС сильно зависит от контекста предъявления стандартных и девиантных стимулов. Обстановка, в которой оценивают MMN, обычно плохо контролируется в подобных исследованиях, поскольку она мало влияет на величину MMN у обычных людей.

Мы считаем, что таким обстановочным фактором может быть направленность или ненаправленность внимания на слуховой поток, в котором предъявляются стандартные и девиантные стимулы. Действительно, обычно, в пассивной парадигме, для того, чтобы отвлечь внимание от слухового потока, испытуемым показывают фильм. В разных исследованиях этот фильм мог быть «немым» или сопровождаться речью, быть фильмом, выбранным самим ребенком или экспериментатором. В зависимости от этих условий внимание ребенка могло быть больше или меньше отвлечено от слухового канала, в котором предъявлялись стандартные и девиантные звуки. Обычно считают, что поскольку MMN отражает автоматический мозговой процесс, который присутствует как в бодрствовании, так и во сне, то внимание к слуховому каналу мало влияет на его параметры. Однако даже у типичных детей это не так, внимание или невнимание к слуховому потоку модулирует амплитуду и латентность MMN. В еще большей степени контекст предъявления может сказываться на амплитуде и латентности MMN у детей с аутизмом, с их неподвижным фокусом внимания. Так, MMN может быть уменьшен у ребенка с аутизмом лишь в том случае, когда в фокусе его внимания оказался любимый мультфильм, вызывающий его устойчивый, «непод-

вижный» интерес, но не фильм, который выбран экспериментатором. К тем же последствиям может привести ситуация, когда «отвлекающий» фильм сопровождается звуком и может полностью завладеть вниманием ребенка.

Нужно подчеркнуть, что в тех немногих работах, где исследователи контролировали направленность внимания ребенка с РАС, результаты были однозначны. Так, в обоих исследованиях, где отвлекающий фильм сопровождался звуковым рядом и был выбран самим ребенком, амплитуда MMN была аномально снижена, а латентность увеличена (Dunn, Gomes, Gravel, 2008; Kuhl et al., 2005). Интересно, что в следующей работе Данн и др. в тех же «фоновых» условиях сравнили параметры MMN у детей в пассивной и активной ПСМ. Во втором случае они просили испытуемых обращать внимание на измененный стимул и нажимать при его появлении на кнопку. Оказалось, что сознательная концентрация внимания на слуховом канале, в котором подаются экспериментальные стимулы, полностью компенсирует изъян мозгового процесса детекции рассогласования у детей с РАС.

Похоже, что патологически узкий, неподвижный фокус внимания у детей с РАС служит серьезным препятствием для автоматической детекции изменений в том случае, когда эти изменения происходят за пределами фокуса. В то же время, процесс обнаружения изменений в сенсорном притоке как таковой не нарушен и вряд ли является первопричиной устойчивых нарушений переориентировки внимания при этом синдроме.

Оценка новизны у детей с РАС. Как уже говорилось, за детекцией изменений слухового стимула может следовать более сложный процесс оценки его новизны и значимости, сопровождающийся переориентировкой внимания к новому/значимому стимулу. В его основе лежит работа распределенной мозговой системы, включающей как слуховую кору, так и ассоциативные корковые зоны и лимбическую систему, а оценка новизны стимула, как считают, не требует участия сознания. Для того чтобы спровоцировать мозг на оценку новизны стимула используют так называемый трехстимульный вариант ПСМ. В поток стандартных и девиантных стимулов вводят так называемый новый или уникальный стимул, сильно отличающийся от них по своим перцептивным характеристикам и предъявляемый крайне редко. Например, стандарты и девианты могут быть тонами, различающимися только по частоте, а новый стимул представлять собой фонему. Отражением оценки новизны стимула в электромагнитном ответе мозга является разностная волна с латентностью 300 мс (P3a), которую получают вычитанием ответов на новый и стандартный стимул.

Судя по компоненту P3a электромагнитного ответа мозга, ориентировка внимания к новому стимулу у детей с аутизмом может быть уменьшена, увеличена или не изменена (Kemner et al., 1995). Значительные усилия были потрачены на то, чтобы доказать ключевую роль социальных/речевых характеристик стимула в неспособности мозга детей с РАС оценить его новизну. Авторы исходили из предположения, что поскольку основным симптомом при аутизме признан дефицит социальной мотивации, то особые сложности с оценкой новизны и перенаправлением внимания должны вызывать именно речевые стимулы. Отчасти это предположение подтвердилось, но совсем в другом ключе, чем предполагалось изначально. Действительно, в тех исследованиях, где применялись речевые стимулы, было показано, что P3a уменьшен при аутизме (Lepisto et al., 2007), а в тех, где использовали физические звуки – что P3a не изменен или увеличен (Gomot et al., 2011; Lepisto et al., 2007). Однако свидетельствуют ли эти данные об избирательном дефиците ориентировки к новому речевому стимулу?

Исследование А. Уайтхауз и Д. Бишоп позволяет ответить на этот вопрос отрицательно (Whitehouse, Bishop, 2008). Авторы показали, что у «высоко-функциональных» испы-



туемых с аутизмом нет базового нарушения ориентировки внимания на новый звук речи, и ответ мозга на новизну речевого звука зависит от контекста, в котором он появляется. Они предъявляли новые стимулы в двух контекстах. В первом стандартные и девиантные стимулы были тональными послылками, а речевой звук выступал в роли нового стимула. Во втором, напротив, звуки речи были стандартами и девиантами, а новым стимулом был сложный по своему спектральному составу, но неречевой звук. Оказалось, что новый речевой звук вызывает у детей с аутизмом увеличенный РЗа, если он встроен в последовательность физических звуков, а новый неречевой звук сопровождается сниженным РЗа в том случае, когда он предъявляется в потоке речевых стимулов.

Эти данные убедительно показывают, что дети с аутизмом игнорируют речевой поток, устойчивое внимание к нему у них снижено, скорее всего из-за общей тенденции к избеганию речевых средств коммуникации. Но способность их мозга оценивать новизну речевого стимула и кратковременно автоматически ориентировать к нему внимание у них не изменена.

В целом, нейрофизиологические исследования ответов мозга у людей с РАС свидетельствуют о том, что автоматические до-сознательные процессы обнаружения изменений в физических параметрах слухового стимула и оценки его новизны фундаментально не нарушены. Однако и тот и другой процесс у детей с аутизмом, в отличие от типично развивающихся сверстников, критически зависит от направленности внимания. Если изменения сенсорного притока происходят вне текущего фокуса их внимания, то как детекция изменений, так и оценки их новизны у детей с РАС затруднены. В принципе, данные парадигмы «странного мяча» хорошо согласуются с психологическими данными о чрезмерно узком, неподвижном внимании у людей с РАС (Строганова, Орехова, Галюта, 2014). Однако они мало что проясняют в нейронных основах такой организации внимания. В этом отношении более информативными оказались нейрофизиологические исследования ранних пусковых механизмов детекции неожиданного стимула в парадигме «сенсорной фильтрации».

2.2. Эраузал и парадигма фильтрации сенсорных стимулов (sensory gating)

В парадигме фильтрации сенсорных стимулов пары щелчков (обозначаемые как S1 и S2), разделенные коротким внутри-парным интервалом (1 с), предъявляются относительно редко, т. е. с длинными меж-стимульными интервалами (8–12 с). Второй щелчок в паре сопровождается снижением амплитуды так называемых «непременных» компонентов вызванного ответа мозга. У взрослых людей к ним относят компонент P1 с латентностью 50–80 мс и компонент N1 с латентностью примерно 100 мс. Высокая амплитуда ответа P1 на S1 щелчок отражает восходящий эраузал (Skinner, Homma, Garcia-Rill, 2004) и/или первичный ориентировочный ответ, обусловленный редким и неожиданным звуком S1, т. е. усиленное вовлечение нейронных ресурсов в его обработку (gating in). С другой стороны, считается, что подавление компонентов мозгового ответа на второй, идентичный первому, стимул обусловлено торможением повторного входа того же стимула в обрабатывающие информацию нейронные сети коры. Работа механизмов торможения необходима для фильтрации ненужной /избыточной сенсорной информации (gating-out), которая не имеет отношения к стоящим перед субъектом целям.

Убедительно показано, что компонент P1 вызванного электромагнитного ответа на S1 в парадигме сенсорной фильтрации отражает неспецифическую активацию холинергической ветви системы эраузал (Skinner, Homma, Garcia-Rill, 2004). Во-первых, компонент P1 присутствует в ответе мозга в двух фазах континуума сон–бодрствование, характеризую-

щихся высоким уровнем холинергического эраузала (бодрствование и парадоксальная фаза сна), но исчезает во время фазы ортодоксального сна, когда холинергические механизмы неспецифической активации подавлены. Во-вторых, генерация компонента P1 в ответ на S1 опосредуется, по крайней мере, частично, вовлечением никотиновых холинергических рецепторов и блокируется холинолитиками, т. е. препаратами, разрушающими никотин-зависимый холинергический эраузала. В-третьих, этот компонент демонстрирует быстрое привыкание к стимуляции, превышающей 2 Гц, т. е. P1 чувствителен к изменениям временного интервала между стимулами, или временной «новизне». Его генерация во вторичных слуховых областях, которые получают вход от неспецифических таламо-корковых путей, проходящих вне медиальной петли, также согласуется с тем, что P1 связан с вовлечением в обработку стимула процессов общей активации мозга (Skinner, Nomma, Garcia-Rill, 2004).

У детей в ответе мозга на щелчок за волной с латентностью 50 мс следует другая положительная волна с латентностью около 90–140 мс (P100). Присутствие «P1-комплекса», включающего две положительные волны (P50 и P100), отличает ответ у детей на слуховые щелчки от волновой формы P50–N100 у взрослых. В период позднего детства и отрочества «поздняя» часть P1-комплекса (компонент P100) постепенно маскируется поздно формирующимся компонентом N100 (Ponton et al., 2002). Однако даже у взрослых некоторые исследователи идентифицируют две последовательные позитивные волны, составляющие компонент P1, получившие названия P1a и P1b (Yvert et al., 2001). Предположительно, компоненты P1a и P1b у взрослых соответствуют компонентам P50 и P100 у детей. У детей позитивную волну с латентностью 100–140 мс часто ошибочно расценивают как онтогенетический аналог компонента P50 у взрослых. Однако различие компонентов P50 и P100 у детей является важным, поскольку они могут отражать разные процессы и, как мы обсудим ниже, по-разному нарушены при аутизме.

Сенсорная фильтрация у детей с РАС. Во всех опубликованных исследованиях «сенсорной фильтрации» у детей с РАС ребенка занимали просмотром немного кино, чтобы отвлечь его внимание и успокоить во время предъявления слуховых стимулов. Подаваемые стимулы, таким образом, оказывались вне фокуса внимания детей. В случае слухового компонента P50, амплитуда в ответ на S1 щелчок и отношение S2/S1, были нормальными у детей с РАС, не имеющих умственной отсталости (Orekhova et al., 2008). Уменьшение отношения S2/S1 для амплитуды компонента P50 было найдено только у детей с РАС с выраженной задержкой психического развития (Orekhova et al., 2008). Но даже и они имели нормальную амплитуду компонента P50 в ответ на S1. «Нормальное» поведение компонента P50 существенно отличает людей с аутизмом от пациентов с шизофренией. Вторые обычно демонстрируют нарушения компонента P50 в виде повышенного соотношения амплитуд на второй и первый щелчок (S2/S1), в первую очередь за счет плохого привыкания P50 в ответ на S2 щелчок (Chang et al., 2011). Эта особенность пациентов с шизофренией часто рассматривается как свидетельство нарушенных механизмов фильтрации внешней информации, приводящее к их перегруженности сенсорной средой и вызывающее тревогу и реакции избегания. Похоже, что этот вывод излишне поспешен, ведь схожее поведение характеризует и людей с РАС в отсутствие каких-либо изменений ответов мозга в окне компонента P50.

Аномалии P100, обнаруженные у «высоко-функциональных» детей с РАС, резко контрастируют с нормальной динамикой их P50. В серии исследований с использованием парадигмы «сенсорной фильтрации» Е.В. Ореховой и др. удалось показать, что у детей с РАС второй компонент P1 комплекса (P100) резко снижен в ответ на S1, и эта особенность ран-



него ответа мозга на новый стимул не зависит ни от их возраста, ни от степени задержки развития (Orekhova et al., 2012). Подавление P100 ответа на первый стимул наблюдали в трех разных выборках детей с РАС, в Швеции и России, применяя как разные способы подачи слухового сигнала – бинауральная и моноуральная подачи, так и разные методы регистрации ответа – ЭЭГ и МЭГ. Основные свойства P100 оставались неизменными: в ответ на S1 компонент P100 был аномально снижен в правом полушарии, оставаясь «нормальным» в левом. Если слуховые стимулы подавались в левое и правое ухо по отдельности, то нарушался лишь ответ на левый стимул, поступающий преимущественно в правое полушарие. Похоже, что на сегодняшний день сниженный правополушарный P100 компонент ответа на редко возникающий слуховой стимул – единственная устойчивая черта детей с РАС, явно связанная с особенностями их реакции на внешние сенсорные раздражители. В самом деле, и в дошкольном и в подростковом возрасте была обнаружена надежная обратная связь между амплитудой P100 на первый стимул и устойчивыми нарушениями сенсорной модуляции в повседневной жизни (Stroganova et al., 2013). Интересно, что, судя по отчетам родителей, искаженные реакции на сенсорные раздражители у их детей были еще более явными в младенчестве, постепенно нормализуясь с возрастом. Например, некоторые родители на первом году жизни своего ребенка подозревали, что он глухой. Ранние особенности слуховой чувствительности также коррелировали со снижением P100. Возможно, нарушения механизмов мозга, лежащие в основе изменений слухового поведения и аномального слухового вызванного ответа мозга на новый звук, возникают в развитии ребенка с аутизмом в раннем возрасте и сохраняются в течение последующего возрастного развития.

В совокупности исследования сенсорной фильтрации показали, что у детей с РАС нарушены механизмы, усиливающие обработку (gating in) потенциально значимых, но находящихся вне фокуса внимания и плохо предсказываемых (предъявляемых с длительным и изменяющимся интервалом) слуховых стимулов. Это нарушение в эксперименте проявляется в недостаточной реактивности слуховой коры правого полушария через 100 мс после начала подачи стимула и отражает дефицит неспецифической модуляции корковых слуховых областей со стороны восходящих холинергических путей ретикулярной системы. Сбой в холинергической системе эраузал с неизбежностью должен приводить к нарушениям последующих этапов обработки «постороннего» стимула, т. е. детекции его измененных физических параметров, оценке его новизны и переориентировке к нему внимания. «Правополушарный» дефицит эраузал, таким образом, может быть тем же нейронным механизмом, который лежит в основе периодического отсутствия поведенческих реакций на сенсорные стимулы у людей с РАС и, в том числе, определяет их трудности с переориентировкой внимания на постороннее событие. Гипотеза предсказывает, что особые проблемы у людей с РАС должны возникать при необходимости перенаправить внимание справа налево, т. е. в том случае, если посторонний стимул возник слева от текущего фокуса их внимания.

3. Латерализованные аномалии переориентировки внимания при аутизме

Вентральная система мозга, ответственная за переориентировку внимания, в основном латерализована в правом полушарии. В результате, одностороннее повреждение правого полушария гораздо чаще, чем повреждение левого полушария, приводит к трудностям переориентировки внимания к контралатеральной левой части субъективного пространства (синдром одностороннего игнорирования – hemi-spatial neglect) и, в целом, к снижению уровня активного бодрствования (Corbetta, Shulman, 2011).

Синдром левостороннего игнорирования у пациентов с правополушарным инсультом возникает вследствие повреждения нейронных структур коры, входящих в вентральную систему переориентировки внимания (Corbetta, Shulman, 2011). Менее известно, что низкий уровень восходящего эраузал вносит свой вклад в возникновение синдрома игнорирования, и стимуляция системы эраузал может компенсировать симптомы игнорирования у пациента. Хотя основной корпус данных о синдроме игнорирования относится к зрительной модальности, убедительно показано, что аналогичные симптомы присутствуют и в других модальностях, в частности, слуховой. При этом электрофизиологический показатель эраузал – компонент P1 слухового потенциала у пациентов с синдромом левостороннего игнорирования снижен в ответ на левостороннюю, но не правостороннюю слуховую стимуляцию (Tarkka et al., 2011). Асимметричное ослабление P1 компонента слухового потенциала у пациентов с игнорированием левой части пространства поразительно схоже с аналогичной находкой у детей с РАС и предполагает схожесть дефицитов в двух клинических популяциях.

Два десятилетия назад С. Брайсон и др. (Bryson, Wainwright-Sharp, Smith, 1990) предположили, что аномалии внимания у людей с аутизмом могут представлять собой «онтогенетический синдром игнорирования». В подтверждение этой гипотезы Б. Кейси и др. (Casey et al., 1993) обнаружили, что люди с аутизмом демонстрировали выраженные трудности с извлечением и переносом зрительного внимания к левому полуполу зрения. Хотя данные о дефиците извлечения внимания при аутизме были впоследствии воспроизведены во многих исследованиях людей разного возраста (см. для обзора: Ames, Fletcher-Watson, 2010), пространственная асимметрия этого дефицита либо не изучалась, либо был показан его билатеральный характер.

Может показаться, что экспериментальные факты плохо согласуются с нашим прогнозом о том, что людям с РАС труднее переключать внимание к стимулу, возникшему в левой половине поля зрения. Однако даже у пациентов со структурным повреждением мозга и субклинической формой синдрома левостороннего игнорирования асимметрию в трудностях переключения зрительного внимания можно обнаружить только в специальных условиях, при глубокой концентрации на текущем фокусе внимания. Следовательно, и у людей с РАС пространственная асимметрия внимания может выявляться далеко не всегда и зависеть от специфики и сложности экспериментальной задачи. Так, было показано, что при выполнении сложной задачи на пространственную рабочую память трех- пятилетних дети с РАС часто ошибались, когда от них требовалось переключить внимание справа налево, но делали меньше ошибок в симметричной ситуации переключения внимания слева направо (Tsetlin et al., 2008). Этот правосторонний сдвиг внимания отсутствовал у их типично развивающихся сверстников.

Ю. Кавакубо и др. (Kawakubo et al., 2007) получили первые электрофизиологические доказательства дисфункции системы извлечения внимания при аутизме в парадигме «gap-overlap». В данной экспериментальной модели от испытуемого требуется перевести взгляд от центрального фиксационного стимула к вновь возникающему периферическому стимулу. При этом центральный стимул либо исчезает до появления целевого периферического стимула (gap), либо сохраняется на экране (overlap). Во втором, но не в первом случае для перевода взора по направлению к периферическому стимулу необходимо извлечь внимание из его предыдущего местоположения. Авторы обнаружили аномально увеличенный пре-саккадический потенциал у взрослых людей с аутизмом и высоким интеллектом толь-



ко в ситуации, когда периферический стимул предъявлялся одновременно с первоначальным центральным фиксационным стимулом (overlap). Как полагают авторы, увеличение пре-саккадического потенциала отражает дополнительные мозговые ресурсы, привлекаемые для извлечения внимания из текущего фокуса. Любопытно, что увеличенный потенциал у людей с РАС предшествовал переводу взгляда налево, но не направо. Эти данные позволяют предположить, что испытуемым с аутизмом труднее переключать внимание налево, хотя эти дополнительные усилия не всегда проявляются в изменении поведенческих параметров.

В совокупности результаты исследований демонстрируют некоторое сходство между людьми с РАС и пациентами с синдромом одностороннего игнорирования, имеющими повреждение правого полушария. Хотя и в разной степени, обе группы испытывают больше трудностей с переключением внимания к левой половине пространства. Асимметрия в переключении внимания становится очевидной, если внимание предварительно сильно привлечь к центру или к правой части пространства. Мы хотели бы подчеркнуть, что предполагаемая роль дисфункции правого полушария в трудностях с переориентировкой внимания при аутизме не означает, что расстройства аутистического спектра являются «расстройствами правого полушария». В действительности, структурные аномалии серого и белого вещества при аутизме обнаруживаются в обоих полушариях. Атипичный паттерн латерализации структур коры больших полушарий у детей с РАС также подразумевает искаженное развитие обоих полушарий, а не специфический односторонний дефицит. Аномальная латерализация речевых функций в правом полушарии часто наблюдается при аутизме и коррелирует с более серьезными нарушениями речи (Lindell, Hudry, 2013). Таким образом, существуют убедительные доказательства того, что аутизм связан с атипичной латерализацией и специализацией функций мозга, а не с дефектом одного из двух полушарий. Тем не менее, принимая во внимание нормальную «правополушарную» латерализацию функции переориентировки внимания, дисфункция правого полушария, по-видимому, имеет особое значение для возникновения проблем с вниманием при аутизме.

Люди с РАС, в отличие от пациентов с синдромом одностороннего игнорирования, не имеют явных структурных повреждений коры правого полушария мозга. Скорее можно ожидать, что асимметричные нарушения внимания при РАС имеют причиной дисфункцию восходящей системы эраузал, которая особенно неблагоприятно влияет на нейронные сети внимания в правом полушарии. Мы предполагаем, что у людей с РАС дефицит холинергической ветви эраузал является одним из механизмов, способствующих как аномально латерализованным «непременным» слуховым ответам мозга на новый стимул, так и «низкоуровневым нарушениям», включающим трудности переключения внимания.

4. Аномалии холинергической системы эраузал и организация внимания при аутизме

Хорошо известно, что холинергическая система нейро-модуляции принципиально важна для переориентировки внимания и регуляции уровня общей активации неокортекса (Sarter et al., 2005). Таким образом, есть все основания полагать, что холинергический дефицит, выявляемый у части людей с аутизмом (Anand et al., 2011), должен вести к возникновению у них аномалий внимания.

Существует две основные группы холинергических нейронов. Первая группа расположена в базальных отделах переднего мозга и часто упоминается как магноцеллюлярная базальная холинергическая система переднего мозга (Mesulam, 1995). Базальное ядро



Мейнерта является основным ядром базальных отделов переднего мозга, которое дает проекции к коре больших полушарий и миндалине, в то время как ядро диагональной связки Брока является другим важным холинергическим ядром, которое иннервирует гиппокамп. Вторая группа холинергических ядер расположена в области среднего мозга на уровне моста и в сером веществе дорсолатеральной покрывки. Холинергические нейроны ствола мозга в основном иннервируют таламус.

Обнаружение стимула, усиленная обработка новых или значимых стимулов опосредуются восходящими норадренергическими проекциями, которые рекрутируют холинергические ядра базальных отделов переднего мозга. Холинергические проекции, в свою очередь, активируя нейронные сети коры, увеличивают соотношение сигнала к шуму в обрабатывающих информацию нейронных сетях. Таким образом, целостность холинергических проекций базальных ядер переднего мозга и их взаимодействие с норадренергической ветвью эраузала имеет важное значение для эффективной ориентировки внимания к новой и значимой стимуляции.

Отметим, что у детей с аутизмом были обнаружены морфологические аномалии как в сером веществе базальных отделов переднего мозга, так и в проекциях, связывающих базальные отделы с височной и орбитофронтальной корой, а также гиппокампом.

Интересные данные, поддерживающие идею дисфункции холинергической системы при аутизме, получены Е. Лемонье и др. (Lemonnier et al., 2013). Авторы показали в популяции детей с РАС аномально высокую распространенность «красного дермографизма» – местного резкого изменения окраски кожи при ее механическом раздражении, обусловленного дисфункцией холинергической системы. Об этой же дисфункции свидетельствует и значительное снижение доли сна с быстрыми движениями глаз (БДГ-сон) у детей с РАС по сравнению с типично развивающимися или умственно отсталыми детьми без аутизма (Buckley et al., 2010). Поскольку ацетилхолин является основой БДГ-сна, Бакли и др. (Buckley et al., 2010) предположили, что относительное укорочение БДГ-сна при аутизме может свидетельствовать о холинергическом дефиците.

В мозге ацетилхолин связывается с трансмембранными рецепторами двух основных типов – мускариновыми и никотиновыми. Снижение экспрессии генов, кодирующих холинергические рецепторы, было обнаружено в посмертных исследованиях тканей мозга людей с аутизмом (Martin-Ruiz et al., 2004) и в особенности затрагивало $\alpha 4$ и $\beta 2$ *никотиновые* ацетилхолиновые рецепторы (nACh) в «неспецифических» ядрах таламуса (Anand et al., 2011). Интересно, что значительное снижение концентрации $\alpha 4\beta 2$ -nACh-рецепторов было также обнаружено у людей с РАС в зоне височно-теменного стыка (TPJ), т. е. в области коры, которая участвует в процессах переориентировки внимания (Martin-Ruiz et al., 2004). Локализованный дефицит nACh-рецепторов при аутизме, по всей видимости, является посттранскрипционным (Anand et al., 2011). Так, в посмертных исследованиях мозга людей с РАС выявлено значительное снижение продуктов экспрессии генов, кодирующих nACh-рецепторы, но не их мРНК (Anand et al., 2011). Аномалии нейрорексина-1 (neurorexin-1), обнаруженные у некоторых людей с аутизмом, также могут способствовать холинергической дисфункции, поскольку они приводят к неправильному позиционированию $\alpha 4\beta 2$ -nACh-рецепторов в постсинаптической мембране.

Доказано, что nACh-рецепторы имеют особое значение для регуляции извлечения и переноса внимания у людей с типичным развитием нервной системы (Greenwood, Parasuraman, Espeseth, 2012; Witte, Davidson, Marrocco, 1997). Нормальная генетическая



изменчивость $\alpha 4$ -nACh-рецепторов играет существенную роль в способности человека к переориентировке (извлечению) внимания к левому полуполу зрения, так же как и присутствии различных аллелей, кодирующих $\alpha 4$ -nACh-рецепторы, влияет на активацию теменно-височной коры правого полушария мозга во время переориентировки внимания. Эти наблюдения не только подтверждают вовлеченность $\alpha 4$ -nACh-рецепторов в процессы переориентировки внимания у людей с типичным развитием нервной системы, но и проясняют связь между аномалиями nACh-рецепторов и трудностями переориентировки внимания при аутизме. Более того, дефицит именно этого типа рецепторов к ацетилхолину может приводить как к нарушениям внимания, так и к латерализованным изменениям слухового ответа мозга на «посторонние» новые события у людей с РАС.

Как уже говорилось, холинергические механизмы активации участвуют в генерации комплекса P1 слухового ответа как у людей, так и у животных (Skinner, Nomma, Garcia-Rill, 2004). Дисфункция $\alpha 4\beta 2$ -nACh-рецепторов у детей с РАС может быть одной из возможных причин, объясняющих подавление одного из компонентов этого комплекса (P1b или P100) при этом синдроме. Данное предположение основано, во-первых, на приведенных данных об избирательном снижении рецепторов именно этого типа в коре у людей с РАС (Martin-Ruiz et al., 2004), а, во-вторых, на вероятной роли $\alpha 4\beta 2$ -nACh-рецепторов в генерации компонента P100, показанной в экспериментах на животных. В-третьих, для гипотезы принципиально важны факты, показывающие, что влияние никотина на P1 компонент слухового ответа является асимметричным (Imrey et al., 2013). Так, однократное введение никотина у здоровых людей увеличивает амплитуду компонента P1 в ответ на зрительные периферические целевые стимулы только в правом полушарии. Таким образом, асимметричное снижение компонента P1 в правом полушарии у детей с РАС согласуется с гипотезой о дефиците никотин-зависимого холинергического эраузала при этом заболевании.

Столь же асимметрично никотиновая холинергическая активация влияет на нейронные сети переориентировки внимания и, соответственно, на эффективность переключения внимания субъекта к левой и правой части субъективного пространства. Е. Уэтт и др. (Witte, Davidson, Marzocco, 1997) обнаружили, что, как у человека, так и у обезьяны никотин улучшает извлечение внимания, в основном за счет сокращения времени реакции на целевые стимулы, предъявляемые в левое полуполе зрения и поступающие преимущественно в правое полушарие. К. Тиел и др. (Thiel, Fink, 2007) показали, что введение никотина во время привлечения внимания к зрительным и слуховым стимулам усиливало BOLD-сигнал во многих областях коры, распределение регионального кровотока зависело от сенсорной модальности стимула-мишени внимания, а единственной «над-модальной» зоной оказался височно-теменной стык в правом полушарии. С. Воссель и др. (Vossel et al., 2010) исследовали влияние никотина на внимание у пациентов с синдромом одностороннего игнорирования и показали, что препарат улучшает переориентировку внимания только у тех пациентов, у которых правая теменная и височная кора остались не поврежденными, и только в ситуациях переориентировки внимания к левому полупространству.

Подведем итог: в норме никотин-зависимый холинергический эраузала, опосредованный $\alpha 4\beta 2$ -nACh-рецепторами, в большей степени усиливает активацию вентральной системы переориентировки внимания правого полушария. Предполагаемая никотиновая холинергическая дисфункция способна объяснить асимметричные аномалии нейрофизиологи-

ческого индикатора холинергического эраузала – компонента P100 слухового ответа мозга у детей с РАС. Более того, «холинергическая» гипотеза проливает свет на один из потенциальных механизмов, лежащих в основе трудностей с переключением внимания и игнорированием «посторонних» сенсорных событий, ярких поведенческих нарушений у части детей с аутизмом.

5. Заключение

Мы предполагаем, что недостаточность холинергического эраузала может являться ядром нейро-функционального дефицита, лежащего в основе медленной и неэффективной переориентировки внимания у людей с РАС на протяжении всей жизни. Этот дефицит возникает либо из-за изменений в нейронах холинергических ядер базальных отделов переднего мозга, чьи нейронные терминалы обеспечивают холинергический эраузал коры, либо, что более вероятно, из-за эпигенетических нарушений определенного типа никотин-зависимых трансмембранных рецепторов корковых нейронов, связывающих ацетилхолин. Похоже, что у детей с РАС надежным электрографическим маркером обсуждаемого дефицита может служить аномальная латерализация «детского» компонента P100 слухового ответа на новый стимул в парадигме «сенсорной фильтрации».

Предлагаемая гипотеза может и должна быть проверена экспериментально в серии последующих исследований. Преимущества использования электрографического маркера определенных нейрхимических нарушений при аутизме достаточно велики. Во-первых, есть основания думать, что дефицит холинергического эраузала возникает у части детей с РАС уже на первом году жизни. Несложный в получении электрографический маркер при обследовании младенцев из группы высокого риска по аутизму может обнаружить этот дефицит задолго до того, как он проявится в видимых нарушениях поведения. Во-вторых, наличие такого промежуточного физиологического маркера в перспективе может способствовать выбору персонализированной фармакологической терапии у детей с РАС. Расстройства аутистического спектра представляют скорее группу разных нарушений, чем разные варианты одного и того же расстройства развития. Одни и те же фармако-препараты могут быть эффективны у одних и совершенно бесполезны у других детей с РАС. В недавнем исследовании было показано, что у животных экспериментальная блокада холинергических рецепторов в структурах мозга, входящих в вентральную систему внимания, вызывает сходные с аутизмом нарушения поведения, проявляющиеся в его ригидности, узком диапазоне интересов и избегании социальных контактов (Karvat, Kimchi, 2014). Направленное введение ацетилхолина полностью снимало симптомы «аутизма». В свете этих данных, возможность определения особой подгруппы детей с РАС, сходных по наличию холинергического дефицита, выглядит чрезвычайно привлекательно.

Финансирование

Работа поддержана грантом Российского научного фонда 14-35-00060.

Литература

1. Строганова Т.А., Орехова Е.В., Галюта И.А. Монотропизм внимания у детей с аутизмом // Экспериментальная психология. 2014. Т. 7. №4. С. 66–82.
2. Ames C., Fletcher-Watson S. A review of methods in the study of attention in autism // Developmental Review. 2010. Vol. 30. № 1. P. 52–73.
3. Anand R., Amici S.A., Ponath G., Robson J.I., Nasir M., McKay S.B. Nicotinic acetylcholine receptor



- alterations in autism spectrum disorders – biomarkers and therapeutic targets // *Autism – A Neurodevelopmental Journey from Genes to Behaviour* / In ed. V. Eapen. InTech. 2011. P. 123–146.
4. *Andersson S., Posserud M.B., Lundervold A.J.* Early and late auditory event-related potentials in cognitively high functioning male adolescents with autism spectrum disorder // *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2013. Vol. 7. № 7. P. 815–823.
 5. *Bryson S.E., Wainwright-Sharp J.A., Smith I.M.* Autism: A developmental spatial neglect syndrome? // *Advances in Psychology* / In ed. T.E. James. North-Holland. 1990. Vol. 69, P. 405–427.
 6. *Buckley A.W., Rodriguez A.J., Jennison K., Buckley J., Thurm A., Sato S., Swedo S.* Rapid eye movement sleep percentage in children with autism compared with children with developmental delay and typical development // *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. 2010. Vol. 164. № 11. P. 1032–1037. doi: 10.1001/archpediatrics.2010.202
 7. *Casey B.J., Gordon C.T., Mannheim G.B., Rumsey J.M.* Dysfunctional attention in autistic savants // *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 1993. Vol. 15. № 6. P. 933–946. doi: 10.1080/01688639308402609
 8. *Chang W.P., Arfken C.L., Sangal M.P., Boutros N.N.* Probing the relative contribution of the first and second responses to sensory gating indices: a meta-analysis // *Psychophysiology*. 2011. Vol. 48. № 7. P. 980–992. doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.01168.x
 9. *Corbetta M., Shulman G.L.* Spatial neglect and attention networks // *Annual Review of Neuroscience*. 2011. Vol. 34. P. 569–599. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113731
 10. *Dunn M.A., Gomes H., Gravel J.* Mismatch negativity in children with autism and typical development // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2008. Vol. 38. № 1. P. 52–71. doi: 10.1007/s10803-007-0359-3
 11. *Gomot M., Blanc R., Clery H., Roux S., Barthelemy C., Bruneau N.* Candidate electrophysiological endophenotypes of hyper-reactivity to change in autism // *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2011. Vol. 41. № 6. P. 705–714. doi: 10.1007/s10803-010-1091-y
 12. *Greenwood P.M., Parasuraman R., Espeseth T.* A cognitive phenotype for a polymorphism in the nicotinic receptor gene *CHRNA4* // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2012. Vol. 36. № 4. P. 1331–1341. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.02.010
 13. *Impey D., Chique-Alfonzo M., Shah D., Fisher D.J., Knott V.J.* Effects of nicotine on visuospatial attentional orienting in non-smokers // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2013. Vol. 106. P. 1–7. doi: 10.1016/j.pbb.2013.02.015
 14. *Karvat G., Kimchi T.* Acetylcholine elevation relieves cognitive rigidity and social deficiency in a mouse model of autism // *Neuropsychopharmacology*. 2014. Vol. 39. № 4. P. 831–840. doi: 10.1038/npp.2013.274
 15. *Kawakubo Y., Kasai K., Okazaki S., Hosokawa-Kakurai M., Watanabe K., Kuwabara H., Ishijima M., Yamasue H., Iwanami A., Kato N., Maekawa H.* Electrophysiological abnormalities of spatial attention in adults with autism during the gap overlap task // *Clinical Neurophysiology*. 2007. Vol. 118. № 7. P. 1464–1471. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.015
 16. *Kemner C., Verbaten M.N., Cuperus J.M., Camfferman G., van Engeland H.* Auditory event-related brain potentials in autistic children and three different control groups // *Biological Psychiatry*. 1995. Vol. 38. № 3. P. 150–165. doi: 10.1016/0006-3223(94)00247-z.
 17. *Kuhl P.K., Coffey-Corina S., Padden D., Dawson G.* Links between social and linguistic processing of speech in preschool children with autism: behavioral and electrophysiological measures // *Developmental Science*. 2005. Vol. 8. № 1. P. F1–F12. doi: 10.1111/j.1467-7687.2004.00384.x
 18. *Kujala T., Kuuluvainen S., Saalasti S., Jansson-Verkasalo E., von Wendt L., Lepisto T.* Speech-feature discrimination in children with Asperger syndrome as determined with the multi-feature mismatch negativity paradigm // *Clinical Neurophysiology*. 2010. Vol. 121. № 9. P. 1410–1419. doi: 10.1016/j.clinph.2010.03.017
 19. *Lemonnier E., Grandgeorge M., Jacobzone-Leveque C., Bessaguet C., Peudenier S., Misery L.* Red dermatographism in autism spectrum disorders: A clinical sign of cholinergic dysfunction? // *Research in Autism Spectrum Disorders*. 2013. Vol. 7. № 5. P. 601–605.
 20. *Lepisto T., Nieminen-von Wendt T., von Wendt L., Naatanen R., Kujala T.* Auditory cortical change detection in adults with Asperger syndrome // *Neuroscience Letters*. 2007. Vol. 414. № 2. P. 136–140. doi: 10.1016/j.neulet.2006.12.009



21. Lindell A.K., Hudry K. Atypicalities in cortical structure, handedness, and functional lateralization for language in autism spectrum disorders // *Neuropsychology Review*. 2013. Vol. 23. № 3. P. 257–270. doi: 10.1007/s11065-013-9234-5
22. Martin-Ruiz C.M., Lee M., Perry R.H., Baumann M., Court J.A., Perry E.K. Molecular analysis of nicotinic receptor expression in autism // *Molecular Brain Research*. 2004. Vol. 123. № 1–2. P. 81–90. doi: 10.1016/j.molbrainres.2004.01.003
23. May P.J., Tiitinen H. Mismatch negativity (MMN), the deviance-elicited auditory deflection, explained // *Psychophysiology*. 2010. Vol. 47. № 1. P. 66–122. doi: 10.1111/j.1469-8986.2009.00856.x
24. Mesulam M.M. Cholinergic pathways and the ascending reticular activating system of the human brain // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1995. Vol. 757. P. 169–179.
25. Naatanen R., Paavilainen P., Rinne T., Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review // *Clinical Neurophysiology*. 2007. Vol. 118. № 12. P. 2544–2590. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.026
26. Orekhova E.V., Stroganova T.A., Prokofyev A.O., Nygren G., Gillberg C., Elam M. Sensory gating in young children with autism: relation to age, IQ, and EEG gamma oscillations // *Neuroscience Letters*. 2008. Vol. 434. № 2. P. 218–223. doi: 10.1016/j.neulet.2008.01.066
27. Orekhova E.V., Tsetlin M.M., Butorina A.V., Novikova S.I., Gratchev V.V., Sokolov P.A., Elam M., Stroganova T.A. Auditory cortex responses to clicks and sensory modulation difficulties in children with autism spectrum disorders (ASD) // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. № 6. P. e39906. doi: 10.1371/journal.pone.0039906
28. Ponton C., Eggermont J.J., Khosla D., Kwong B., Don M. Maturation of human central auditory system activity: separating auditory evoked potentials by dipole source modeling // *Clinical Neurophysiology*. 2002. Vol. 113. № 3. P. 407–420.
29. Sarter M., Hasselmo M.E., Bruno J.P., Givens B. Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection // *Brain Research Reviews*. 2005. Vol. 48. № 1. P. 98–111. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.08.006
30. Skinner R.D., Homma Y., Garcia-Rill E. Arousal mechanisms related to posture and locomotion: 2. Ascending modulation // *Progress in Brain Research*. 2004. Vol. 143. P. 291–298. doi: 10.1016/s0079-6123(03)43028-8
31. Stroganova T.A., Kozunov V.V., Posikera I.N., Galuta I.A., Gratchev V.V., Orekhova E.V. Abnormal pre-attentive arousal in young children with autism spectrum disorder contributes to their atypical auditory behavior: an ERP study // *PLoS One*. 2013. Vol. 8. № 7. P. e69100. doi: 10.1371/journal.pone.0069100
32. Tarkka I.M., Luukkainen-Markkula R., Pitkanen K., Hamalainen H. Alterations in visual and auditory processing in hemispatial neglect: an evoked potential follow-up study // *International Journal of Psychophysiology*. 2011. Vol. 79. № 2. P. 272–279. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2010.11.002
33. Thiel C.M., Fink G.R. Visual and auditory alertness: modality-specific and supramodal neural mechanisms and their modulation by nicotine // *Journal of Neurophysiology*. 2007. Vol. 97. № 4. P. 2758–2768. doi: 10.1152/jn.00017.2007
34. Tsetlin M.M., Pushina N.P., Galuta I.A., Stroganova T.A. Spatial asymmetry of frontal tasks performance in young boys with autism // *International Journal of Psychophysiology*. 2008. Vol. 69. P. 267–267. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2008.05.211
35. Vossel S., Kukulja J., Thimm M., Thiel C.M., Fink G.R. The effect of nicotine on visuospatial attention in chronic spatial neglect depends upon lesion location // *Journal of Psychopharmacology*. 2010. Vol. 24. № 9. P. 1357–1365. doi: 10.1177/0269881109105397
36. Whitehouse A.J., Bishop D.V. Do children with autism 'switch off' to speech sounds? An investigation using event-related potentials // *Developmental Science*. 2008. Vol. 11. № 4. P. 516–524. doi: 10.1111/j.1467-7687.2008.00697.x
37. Witte E.A., Davidson M.C., Marrocco R.T. Effects of altering brain cholinergic activity on covert orienting of attention: comparison of monkey and human performance // *Psychopharmacology (Berl)*. 1997. Vol. 132. № 4. P. 324–334.
38. Yvert B., Crouzeix A., Bertrand O., Seither-Preisler A., Pantev C. Multiple supratemporal sources of magnetic and electric auditory evoked middle latency components in humans // *Cerebral Cortex*. 2011. Vol. 21. № 5. P. 411–423.



NEURAL BASIS OF ATTENTION ORIENTING ABNORMALITIES IN CHILDREN WITH AUTISM

STROGANOVA T.A. *, Centre for Neurocognitive Research (MEG Centre), Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, Russia,
e-mail: stroganova56@mail.ru

OREKHOVA E.V. **, Laboratory for Interdisciplinary Autism Research, Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, Russia,
e-mail: orekhova.elena.v@gmail.com

GALUTA I.A. ***, Laboratory for Interdisciplinary Autism Research, Moscow State University of Psychology and Education, Moscow, Russia,
e-mail: iliagaluta@gmail.com

Detection of new events occurring outside the focus of attention is fundamental to adaptive functioning and is most critical when attention is focused elsewhere. The unattended novel sensory events may demand further analysis according to their task relevance and may appear important for survival. Behavioral and physiological findings reviewed in this article imply that brains of many people with autism spectrum disorders (ASD) are, to a certain extent, impenetrable to such unattended but potentially salient changes in the immediate sensory environment. Here we reviewed neurophysiological studies investigating neural processing of salient (rare, novel or deviant) auditory stimuli in ASD. We put forward a hypothesis that atypical processing of deviance and novelty in a proportion of individuals with ASD may be grounded in the failure of nicotinic cholinergic arousal pathways to engage cortical mechanisms involved in detection of changes in the environment and appraisal of their novelty, if these changes occur beyond the currently attended sensory stream. Further studies linking neurophysiological findings with attention behavior and those searching for their neurochemical and genetic bases will help to understand causes of attention problems and sensory modulation difficulties in children with ASD and may prove helpful to direct early intervention.

Keywords: autism spectrum disorder (ASD), attention re-orienting, sensory modulation, sensory gating, auditory event-related potentials, cholinergic pathways, nicotine.

Funding

The study was supported by the Russian Scientific Foundation (grant № 14-35-00060).

References

1. Stroganova T.A., Orekhova E.V., Galuta I.A. Monotropizm vnimaniya u detey s autizmom [Monotropism of attention in children with autism], *Ekspериментальная психология [Experimental Psychology (Russia)]*, 2014, vol. 7, no. 4, pp. 66–82 (In Russian; abstract in English).

For citation:

Stroganova T.A., Orekhova E.V., Galuta I.A. Neural basis of attention orienting abnormalities in children with autism. *Ekspериментальная Психология = Experimental Psychology (Russia)*, 2015, vol. 8, no. 3, pp. 7–23 (In Russ., abstr. in Engl.). doi:10.17759/exppsy.2015080302

* *Stroganova T.A.* DSc (Biology), Professor, Head of Centre for Neurocognitive Research (MEG Centre), Moscow State University of Psychology and Education. Moscow, Russia. E-mail: stroganova56@mail.ru

** *Orekhova E.V.* PhD (Psychology), Leading Researcher, Laboratory for Interdisciplinary Autism Research, Moscow State University of Psychology and Education. Moscow, Russia. E-mail: orekhova.elena.v@gmail.com

*** *Galuta I.A.* Researcher, Laboratory for Interdisciplinary Autism Research, Moscow State University of Psychology and Education. Moscow, Russia. E-mail: iliagaluta@gmail.com



2. Ames C., Fletcher-Watson S. A review of methods in the study of attention in autism. *Developmental Review*, 2010, vol. 30, no. 1, pp. 52–73.
3. Anand R., Amici S.A., Ponath G., Robson J.I., Nasir M., McKay S.B. Nicotinic acetylcholine receptor alterations in autism spectrum disorders – biomarkers and therapeutic targets. In Eapen V. (ed.), *Autism - A Neurodevelopmental Journey from Genes to Behaviour*, InTech, 2011, pp. 123–146.
4. Andersson S., Posserud M.B., Lundervold A.J. Early and late auditory event-related potentials in cognitively high functioning male adolescents with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2013, vol. 7, no. 7, pp. 815–823.
5. Bryson S.E., Wainwright-Sharp J.A., Smith I.M. Autism: A developmental spatial neglect syndrome? In James T.E. (ed.), *Advances in Psychology*. North-Holland, 1990, pp. 405–427.
6. Buckley A.W., Rodriguez A.J., Jennison K., Buckley J., Thurm A., Sato S., Swedo S. Rapid eye movement sleep percentage in children with autism compared with children with developmental delay and typical development. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 2010, vol. 164, no. 11, pp. 1032–1037. doi: 10.1001/archpediatrics.2010.202.
7. Casey B.J., Gordon C.T., Mannheim G.B., Rumsey J.M. Dysfunctional attention in autistic savants. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 1993, vol. 15, no. 6, pp. 933–946. doi: 10.1080/01688639308402609
8. Chang W.P., Arfken C.L., Sangal M.P., Boutros N.N. Probing the relative contribution of the first and second responses to sensory gating indices: a meta-analysis. *Psychophysiology*, 2011, vol. 48, no. 7, pp. 980–992. doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.01168.x
9. Corbetta M., Shulman G.L. Spatial neglect and attention networks. *Annual Review of Neuroscience*, 2011, vol. 34, pp. 569–599. doi: 10.1146/annurev-neuro-061010-113731
10. Dunn M.A., Gomes H., Gravel J. Mismatch negativity in children with autism and typical development. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2008, vol. 38, no. 1, pp. 52–71. doi: 10.1007/s10803-007-0359-3
11. Gomot M., Blanc R., Clery H., Roux S., Barthelemy C., Bruneau N. Candidate electrophysiological endophenotypes of hyper-reactivity to change in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2011, vol. 41, no. 6, pp. 705–714. doi: 10.1007/s10803-010-1091-y
12. Greenwood P.M., Parasuraman R., Espeseth T. A cognitive phenotype for a polymorphism in the nicotinic receptor gene CHRNA4. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2012, vol. 36, no. 4, pp. 1331–1341. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.02.010
13. Impey D., Chique-Alfonzo M., Shah D., Fisher D.J., Knott V.J. Effects of nicotine on visuospatial attentional orienting in non-smokers. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 2013, vol. 106, pp. 1–7. doi: 10.1016/j.pbb.2013.02.015
14. Karvat G., Kimchi T. Acetylcholine elevation relieves cognitive rigidity and social deficiency in a mouse model of autism. *Neuropsychopharmacology*, 2014, vol. 39, no. 4, pp. 831–840. doi: 10.1038/npp.2013.274
15. Kawakubo Y., Kasai K., Okazaki S., Hosokawa-Kakurai M., Watanabe K., Kuwabara H., Ishijima M., Yamasue H., Iwanami A., Kato N., Maekawa H. Electrophysiological abnormalities of spatial attention in adults with autism during the gap overlap task. *Clinical Neurophysiology*, 2007, vol. 118, no. 7, pp. 1464–1471. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.015
16. Kemner C., Verbaten M.N., Cuperus J.M., Camfferman G., van Engeland H. Auditory event-related brain potentials in autistic children and three different control groups. *Biological Psychiatry*, 1995, vol. 38, no. 3, pp. 150–165. doi: 10.1016/0006-3223(94)00247-z
17. Kuhl P.K., Coffey-Corina S., Padden D., Dawson G. Links between social and linguistic processing of speech in preschool children with autism: behavioral and electrophysiological measures. *Developmental Science*, 2005, vol. 8, no. 1, pp. F1–F12. doi: 10.1111/j.1467-7687.2004.00384.x
18. Kujala T., Kuuluvainen S., Saalasti S., Jansson-Verkasalo E., von Wendt L., Lepisto T. Speech-feature discrimination in children with Asperger syndrome as determined with the multi-feature mismatch negativity paradigm. *Clinical Neurophysiology*, 2010, vol. 121, no. 9, pp. 1410–1419. doi: 10.1016/j.clinph.2010.03.017
19. Lemonnier E., Grandgeorge M., Jacobzone-Leveque C., Bessaguet C., Peudener S., Misery L. Red dermographism in autism spectrum disorders: A clinical sign of cholinergic dysfunction? *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2013, vol. 7, no. 5, pp. 601–605.
20. Lepisto T., Nieminen-von Wendt T., von Wendt L., Naatanen R., Kujala T. Auditory cortical change detection in adults with Asperger syndrome. *Neuroscience Letters*, 2007, vol. 414, no. 2, pp. 136–140. doi:



10.1016/j.neulet.2006.12.009

21. Lindell A.K., Hudry K. Atypicalities in cortical structure, handedness, and functional lateralization for language in autism spectrum disorders. *Neuropsychology Review*, 2013, vol. 23, no. 3, pp. 257–270. doi: 10.1007/s11065-013-9234-5
22. Martin-Ruiz C.M., Lee M., Perry R.H., Baumann M., Court J.A., Perry E.K. Molecular analysis of nicotinic receptor expression in autism. *Molecular Brain Research*, 2004, vol. 123, no. 1–2, pp. 81–90. doi: 10.1016/j.molbrainres.2004.01.003
23. May P.J., Tiitinen H. Mismatch negativity (MMN), the deviance-elicited auditory deflection, explained. *Psychophysiology*, 2010, vol. 47, no. 1, pp. 66–122. doi: 10.1111/j.1469-8986.2009.00856.x
24. Mesulam M.M. Cholinergic pathways and the ascending reticular activating system of the human brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1995, vol. 757, pp. 169–179.
25. Naatanen R., Paavilainen P., Rinne T., Alho K. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clinical Neurophysiology*, 2007, vol. 118, no. 12, pp. 2544–2590. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.026
26. Orekhova E.V., Stroganova T.A., Prokofyev A.O., Nygren G., Gillberg C., Elam M. Sensory gating in young children with autism: relation to age, IQ, and EEG gamma oscillations. *Neuroscience Letters*, 2008, vol. 434, no. 2, pp. 218–223. doi: 10.1016/j.neulet.2008.01.066
27. Orekhova E.V., Tsetlin M.M., Butorina A.V., Novikova S.I., Gratchev V.V., Sokolov P.A., Elam M., Stroganova T.A. Auditory cortex responses to clicks and sensory modulation difficulties in children with autism spectrum disorders (ASD). *PLoS One*, 2012, vol. 7, no. 6, pp. e39906. doi: 10.1371/journal.pone.0039906
28. Ponton C., Eggermont J.J., Khosla D., Kwong B., Don M. Maturation of human central auditory system activity: separating auditory evoked potentials by dipole source modeling. *Clinical Neurophysiology*, 2002, vol. 113, no. 3, pp. 407–420.
29. Sarter M., Hasselmo M.E., Bruno J.P., Givens B. Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs: interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Research Reviews*, 2005, vol. 48, no. 1, pp. 98–111. doi: 10.1016/j.brainresrev.2004.08.006
30. Skinner R.D., Homma Y., Garcia-Rill E. Arousal mechanisms related to posture and locomotion: 2. Ascending modulation. *Progress in Brain Research*, 2004, vol. 143, pp. 291–298. doi: 10.1016/s0079-6123(03)43028-8
31. Stroganova T.A., Kozunov V.V., Posikera I.N., Galuta I.A., Gratchev V.V., Orekhova E.V. Abnormal pre-attentive arousal in young children with autism spectrum disorder contributes to their atypical auditory behavior: an ERP study. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 7, pp. e69100. doi: 10.1371/journal.pone.0069100
32. Tarkka I.M., Luukkainen-Markkula R., Pitkanen K., Hamalainen H. Alterations in visual and auditory processing in hemispatial neglect: an evoked potential follow-up study. *International Journal of Psychophysiology*, 2011, vol. 79, no. 2, pp. 272–279. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2010.11.002
33. Thiel C.M., Fink G.R. Visual and auditory alertness: modality-specific and supramodal neural mechanisms and their modulation by nicotine. *Journal of Neurophysiology*, 2007, vol. 97, no. 4, pp. 2758–2768. doi: 10.1152/jn.00017.2007
34. Tsetlin M.M., Pushina N.P., Galuta I.A., Stroganova T.A. Spatial asymmetry of frontal tasks performance in young boys with autism. *International Journal of Psychophysiology*, 2008, vol. 69, pp. 267–267. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2008.05.211
35. Vossel S., Kukulja J., Thimm M., Thiel C.M., Fink G.R. The effect of nicotine on visuospatial attention in chronic spatial neglect depends upon lesion location. *Journal of Psychopharmacology*, 2010, vol. 24, no. 9, pp. 1357–1365. doi: 10.1177/0269881109105397
36. Whitehouse A.J., Bishop D.V. Do children with autism ‘switch off’ to speech sounds? An investigation using event-related potentials. *Developmental Science*, 2008, vol. 11, no. 4, pp. 516–524. doi: 10.1111/j.1467-7687.2008.00697.x
37. Witte E.A., Davidson M.C., Marrocco R.T. Effects of altering brain cholinergic activity on covert orienting of attention: comparison of monkey and human performance. *Psychopharmacology (Berl)*, 1997, vol. 132, no. 4, pp. 324–334.
38. Yvert B., Crouzeix A., Bertrand O., Seither-Preisler A., Pantev C. Multiple supratemporal sources of magnetic and electric auditory evoked middle latency components in humans. *Cerebral Cortex*, 2001, vol. 11, no. 5, pp. 411–423.