

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
НАУКИ ИНСТИТУТ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И  
НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ РАН

---

*На правах рукописи*

**Баклушев Михаил Евгеньевич**

**Нестабильность ритмических характеристик ЭЭГ при мышлении у больных  
шизофренией**

Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

03.03.01 – физиология

Научный руководитель -  
Чл.корр. РАН, Проф., дмн, Советник РАН  
Иваницкий Алексей Михайлович

**Москва, 2017**

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1 Информационные процессы при шизофрении	11
1.2 Нейрофизиология пространственного и вербально-логического мышления	32
1.3 Технология распознавания образов	37
ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1 Испытуемые	42
2.2 Методика исследования	44
2.3 Статистический анализ данных	48
ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.	49
3.1 Процент правильного распознавания типа мышления (ППР)	49
3.2 Связь ППР с клиническими особенностями болезни	53
3.3 Причины нарушений распознавания типа мышления	60
3.4 Особенности дисперсии ЭЭГ спектров единичных реализаций у больных шизофренией	64
ГЛАВА IV ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	67
4.1 Интерпретация результатов	67
4.2 Физиологическая роль ЭЭГ паттернов пространственного и вербально-логического мышления	73
4.3 Другие возможные интерпретации полученных результатов	75
4.4 Значение полученных данных	76
4.4.1 Практическое значение	76
4.4.2 Теоретическое значение	77
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
ВЫВОДЫ	80
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	82
ЛИТЕРАТУРА	84
ПРИЛОЖЕНИЕ	102

## Аннотация.

В ранее произведённых исследованиях было показано, что при решении мыслительных задач в ЭЭГ человека происходят ритмические перестройки с установлением определенного паттерна ЭЭГ, специфичного для данного вида мышления. С помощью специального программного обеспечения можно было распознать по ЭЭГ, какую задачу (пространственную или вербально-логическую) в данный момент решает человек. В настоящей работе ставилась задача изучить с использованием данной технологии процесс установления ритмического паттерна у больных шизофренией. Обнаружено, что ритмические паттерны у больных менее устойчивы, что может быть одним из механизмов нарушения мышления при данном заболевании. Показана также зависимость устойчивости ритмических паттернов от выраженности негативной симптоматики у больного. Высокая степень случайности ответных реакций психики на стимулы внешней среды при шизофрении рассмотрена на разных уровнях постановки проблемы. Показана связь экспериментальных электроэнцефалографических данных, полученных в настоящем исследовании, с данными других исследований, их место в существующих концепциях патогенеза шизофрении.

## **ВВЕДЕНИЕ.**

### **Актуальность исследования**

Шизофрения является одним из самых распространённых и драматичных по своим последствиям психических заболеваний. В отечественной и зарубежной литературе существует большое число работ, посвящённых проблеме шизофрении. Однако многое в патогенезе болезни остаётся непонятным, многообразная симптоматика болезни объясняется с позиций разных теорий, а нередко вообще рассматривается в рамках разных научных парадигм (нейрофизиологической, психоаналитической, клинко-психопатологической и т.д.) Появление и совершенствование современных методов инструментального неинвазивного исследования мозга человека, появление новейших методик компьютерного анализа ЭЭГ делают актуальным и перспективным поиск новых научных фактов о патогенезе болезни, которые при соотнесении их с другими ранее накопленными данными в обозримом будущем могли бы послужить материалом для построения единой непротиворечивой концепции патогенеза шизофрении.

### **Цель исследования.**

Изучение возможных изменений ЭЭГ-паттернов пространственного и вербально-логического мышления при шизофрении.

### **Задачи исследования:**

1. оценить формирование устойчивого ЭЭГ-паттерна при каждом типе мышления (пространственном и вербально-логическом) у больных шизофренией
2. сопоставить полученные данные с данными по здоровым лицам
3. проанализировать возможные связи полученных ЭЭГ-данных с клиническими проявлениями болезни

4. получить на этой основе новые сведения о механизмах нарушения мышления при шизофрении.

### **Научная новизна исследования**

В настоящем исследовании применена технология распознавания типа мышления, являющаяся частным случаем технологии распознавания образов. Данная технология позволяет исследовать и анализировать не отдельные показатели работы мозга, а их совокупность, возможные сочетания. Такой подход особенно важен при изучении сложных психических функций, в том числе мышления, так как эти функции, в свою очередь обеспечиваются сочетанной работой многих мозговых структур, параллельным протеканием нескольких процессов. Благодаря применению этой технологии было установлено, что ЭЭГ-паттерны пространственного и вербально-логического мышления при шизофрении менее стабильны, чем в норме.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Получены новые данные о электрофизиологии шизофрении. Эти данные дополняют существующие представления о патогенезе болезни, тесно соприкасаясь с многими существующими теориями (в частности, с теорией нарушенной салиентности). Кроме того, полученные данные вносят вклад в понимание физиологической роли ЭЭГ-паттернов разных типов мышления в норме. Полученные данные и выявленные в ходе исследования закономерности также могут лечь в основу новых диагностических методик с использованием ЭЭГ.

### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Распознавание типа мышления по ЭЭГ у больных шизофренией происходит хуже, чем у здоровых.

2. Трудности распознавания выражены по-разному у разных пациентов: чем больше у пациента негативных расстройств, тем хуже происходит распознавание типа мышления по ЭЭГ.
3. Трудности распознавания вызваны нестабильностью характерных ЭЭГ-паттернов, наблюдаемых в норме при той или иной когнитивной нагрузке.

### **Реализация и внедрения результатов работы**

Полученные результаты исследования внедрены в структуру комплексного обследования пациентов с использованием ЭЭГ в ООО «Клиника «Преображение».

### **Личный вклад автора.**

Автору принадлежит ведущая роль в выборе направления исследования, анализе и обобщении полученных результатов. Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии на всех этапах исследования: от постановки задач до обсуждения результатов в научных публикациях и докладах и их внедрения в практику.

### **Публикации результатов исследования.**

Материалы исследования обобщены в 6 публикациях (из них 2 статьи в рецензируемых ВАК научных журналах).

### **Апробация.**

Результаты диссертационной работы неоднократно представлялись для обсуждения научной общественности, в частности на XVI Школе-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии 23-24.10.2012; XVII Школе-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии 21.10.2013; XVIII Школе-конференции молодых ученых по физиологии

высшей нервной деятельности и нейрофизиологии 29.10.2014; II Международной научно-практической конференции «Нейронауки и благополучие общества: технологические, экономические, биомедицинские и гуманитарные аспекты» 28-29.05.2015; XIX Школе-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии 27-28.10.2015.

### **Объём и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 112 страницах текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, списка литературы (148 источников – 33 отечественных и 115 иностранных) и приложения. Работа иллюстрирована 9 таблицами, 7 рисунками и 3 клиническими наблюдениями.

### **Проблема патогенеза шизофрении.**

Перед тем, как перейти к обзору литературы и описанию исследования, мы считаем необходимым коснуться самой постановки проблемы патогенеза шизофрении. Это необходимо для обоснования и объяснения выбранного нами подхода к этой проблеме.

Рассуждая о патогенезе любой болезни, мы говорим о том, какие механизмы, какие патологические изменения в организме стоят за появлением клинически наблюдаемых симптомов. На сегодняшний день накоплен достаточно большой объём данных о морфологических, функциональных, биохимических, генетических аномалиях, сопутствующих шизофрении. Большое количество исследований посвящено связи тех или иных аномалий с определёнными симптомами. Так неоспоримым фактом, является дисбаланс дофамина, ведущий к появлению продуктивной симптоматики. На основании этого факта разработана нейролептическая терапия, определяющая сегодня значительные успехи психиатрии в лечении шизофрении. И всё же наблюдаемые закономерности, в большинстве случаев, являются эмпирическими наблюдениями, статистически

достоверными фактами. Точная причинно-следственная связь между повышением уровня дофамина и появлением идей преследования, обвиняющих «голосов» остаётся малопонятной. Очевидно, что проблема «понимания» патогенеза шизофрении является частным случаем более обширной проблемы - проблемы понимания того, как нейрофизиологические процессы, описываемые естественными науками, соотносятся с субъективной реальностью – сознанием и психикой.

Существует множество уровней описания и изучения сложных явлений психической жизни в норме и патологии. Мы можем давать феноменологические описания бреда и галлюцинаций, эмоциональных переживаний, можем рассматривать эти явления в контексте различных психологических теорий, можем оценить их роль и смысл в жизни семьи пациента или более широкой социальной группы. Мы даже можем рассмотреть бред и галлюцинации как явление культуральное, немаловажное для всего человечества. Вспомним высказывание К.Г. Юнга: «Я верю, что бред и галлюцинации – не просто симптомы, в них есть огромный общечеловеческий смысл» [Юнг, 1994]. Наконец, мы можем изучать функционирование нейронных сетей, отдельных нейронов или отдельных синапсов. Мы можем рассматривать роль отдельных молекул в передаче информации и формировании памяти. При этом ни один из указанных уровней не является достаточным для полноценного описания психики и её физиологических основ.

Наиболее оптимальным подходом для описания психических явлений в их связи с физиологическими процессами нам представляется концепция информационных процессов, используемая А.М. Иваницким [Иваницкий и др., 1984], П.К. Анохиным [Анохин, 1978], Д.И. Дубровским [Дубровский, 1980]. Понятия «информация» и «информационный процесс» являются наиболее универсальными для всех уровней описания психики. Так, информация может быть представлена субъективными переживаниями,



информацией являются волны ВП и ЭЭГ паттерны, о химическом и электрическом путях передачи информации мы говорим, рассматривая процессы, протекающие в синаптической щели и на отростках нейрона.

Здесь возникает новая трудность. Если измеряемые параметры работы мозга имеют конкретное математическое выражение, то информацию нашей субъективной реальности математически выразить нельзя. Изучая человеческий организм физиология, как правило, разбивала более сложные процессы на более мелкие и через доскональное понимание их сути приходила к пониманию процессов более сложных. Применительно к человеческой психике такое «разложение» проблемы на составляющие затруднительно. Достаточно популярное сравнение человеческого мозга с компьютером не может прийти на помощь. В вычислительных операциях компьютера можно чётко выделить минимальную информационную единицу – бит, в человеческом мозге такое выделение сложно.

Если подходить к проблеме существования информации в человеческом мозге с психологической стороны, можно обнаружить, прежде всего, связи, ассоциации одной информации с другой. Так, при виде ботинка, мы понимаем, что это обувь. Когда в нашем сознании всплывает понятие «обувь», мы «понимаем», увязываем его с процессом ходьбы, процесс ходьбы, также понимается, интерпретируется как перемещение и т.д. Таким образом, всякий фрагмент нашего когнитивного опыта оказывается ассоциативно связан со всем остальным опытом, остальным массивом информации, накопленным человеком. Более того, понимание даже такой малой части когнитивного опыта как понятие «ботинок» становится невозможно без привлечения всего опыта. В роли информации о ботинке, таким образом, выступают сами смысловые связи, ассоциации, которые ботинок вызывает в нашем сознании. И эти ассоциации неравнозначны. Мы можем привести множество характеристик ботинка и множество ассоциаций, обусловленных этими характеристиками. Мы можем характеризовать его по

цвету, форме, материалу, весу, возрасту, конструкции и т.д. Но именно ассоциация с его предназначением, то есть принадлежности к категории обуви (а не к категории мягких небольших предметов из кожи и резины с отверстиями) является для нас определяющей, наиболее важной. Очевидно, что без градации ассоциаций по их значимости, не возможно было бы осмысление информации, понимание человеком мира. В противном случае, человек просто не выделил бы среди множества возможных ассоциаций тех, которые позволяют выделить ключевое значение той или иной информации. Ассоциативные связи формируются в ходе жизненного опыта. Осмысление одной и той же информации в одном и том же контексте (восприятие ботинка именно как обуви) делает именно эту ассоциацию первостепенной. Формируется своего рода информационный фильтр, допускающий до осознания лишь наиболее значимые ассоциации, порождаемые той или иной информацией. Проблема присвоения значимости (салиентности) той или иной информации сегодня активно привлекает внимание нейрофизиологов. Биохимические и нейрофизиологические механизмы этого процесса имеют огромное значение для понимания феномена сознания, а «поломки» этих механизмов для понимания патогенеза шизофрении.

Сложный характер информационных процессов, заключающейся в том, что для осмысления даже элементарного понятия необходимо привлечение всего когнитивного опыта, диктует необходимость изучения когнитивных процессов в норме и патологии с помощью таких методов, которые позволяют анализировать комплекс нейрофизиологических характеристик, распознавать их сочетания. Именно такой подход в изучении пространственного и вербально-логического мышления больных шизофренией использован в настоящей работе.

## ГЛАВА I ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.

Можно выделить три проблемы, освещение которых необходимо перед изложением методики нашего эксперимента и полученных результатов.

1. Собственно проблема патогенеза шизофрении. Мы рассматриваем её как аномальное протекание информационных процессов на разных уровнях организации психики.
2. Нейрофизиология пространственного и вербально-логического мышления.
3. Технология распознавания образов – новый подход к изучению физиологических основ психики, использованный в данной работе.

### **1.1 Информационные процессы при шизофрении.**

Молекулярно-биологический уровень.

Среди многих теорий патогенеза шизофрении наибольшую практическую значимость на сегодняшний день имеет дофаминовая. Представление о том, что продуктивная симптоматика шизофрении связана с аномально усиленной дофаминергической передачей, привело к появлению большого класса лекарственных препаратов – нейролептиков, которые оказались успешны в лечении расстройств шизофренического спектра. Пытаясь ответить на вопрос, как именно дисбаланс дофамина приводит к появлению психотических расстройств, С. Капур сформулировал свою теорию «нарушенной салиентности», от английского «salience» – «значимость» [Капур, 2003]. Эта теория базируется на исследованиях биологической функции дофамина вне прямой связи с психозом. Расскажем подробнее о том как «прояснялась» функция этого нейромедиатора.

Достаточно устоявшимися являются положения о его роли в механизмах биологического «вознаграждения», получения удовольствия. Согласно

представлениям Вайз, дофамин является медиатором удовольствия, вызываемого едой, сексом и некоторыми наркотиками, а также нейтральными стимулами, вызывающими ассоциации с едой или сексом [Wise, 1978]. Против этой гипотезы есть некоторые возражения. Во-первых, показано значение дофамина и в реакции на неприятные стимулы [Salamone, 1994; Salamone et al., 1997]. Во-вторых, высвобождение дофамина нейронами не совсем совпадает по времени с моментом получения удовольствия. Оно начинается до этого момента и завершается, когда человек еще субъективно чувствует удовольствие [Apicella et al., 1991; Blackburn et al., 1989; Ljungberg et al., 1992; Richardson et al., 1996; Schultz et al., 1992; Schultz et al., 1997; Schultz, 1997; Wenkstern et al., 1993]. Наконец, показано, что блокаторы дофаминовых рецепторов уменьшают интерес к еде и сексу [Lopez, Ettenberg, 2001], но не уменьшают удовольствие от них [Berridge, Robinson, 1998]. Благодаря этим данным, начало складываться представление о том, что дофамин скорее отвечает за ожидание и предвкушение удовольствия [Schultz et al., 1997; Waelti et al., 2001]. Еще более точно биологическая роль дофамина получила оценку в работах Фибигера и Филлипса, которые начали говорить в ведущем значении дофамина в мотивационных процессах [Fibiger et al., 1986; Fibiger, Phillips, 1988]. Согласно их гипотезам, дофамин модулирует превращение нейтральной информации в эмоционально окрашенную, придает информации мотивационную функцию. Берридж говорит о роли мезолимбической дофаминовой системы в процессе «присвоения значимости» - процессе в ходе которого прежде нейтральная информация (будь то внешние стимулы, или внутренние представления, воспоминания, мысли) начинает привлекать внимание и определять мотивы целенаправленного поведения [Berridge, Robinson, 1998]. Таким образом, любая информация, обрабатываемая нашей психикой, имеет две категории свойств: она может быть приятной или неприятной, более или менее значимой. Мотивации нашего мозга формируются по принципу избегания наиболее значимого неприятного и стремления к наиболее значимому

приятному. Придание значимости той или иной информации напрямую связано с дофамином.

Учитывая вышеприведённые данные, Капур объясняет возникновение бреда через придание ложной («аберрантной») значимости той или иной информации. Психотический больной выхватывает из всего контекста реальности отдельные детали, наделяет их сверхзначимостью, выстраивает между ними ложные, маловероятные связи, в конечном итоге, ставит все свое поведение в зависимость от слов случайного прохожего, цвета обуви лечащего врача и других «малозначимых» для здорового человека фактов. Аналогичным образом Капур объясняет и возникновение галлюцинаций: избыточная дофаминергия приводит к присвоению ложной значимости хаотичным неосознаваемым переживаниям, накопленным в течение жизни. При этом он использует термин, который можно перевести как “спящий опыт” или “спящие переживания” [Kapur, 2003].

Существует довольно много гипотез, объясняющих не только патогенез бреда, но и патогенез галлюцинаций при шизофрении с позиций теории нарушенной салиентности. Так, многие исследователи связывают их возникновение с патологическим восприятием внутренней речи [Blakemore et al., 2000; Ford, Mathalon, 2004; Shergill et al., 2001; Allen et al., 2007; Vercammen et al., 2010; Strik et al., 2004]. При этом, однако, вновь речь идёт о «неправильном присвоении значимости внутренней речи» [Jardri et al., 2011]. Это говорит о том, что понятие неправильного присвоения значимости, неправильной оценки значимости достаточно универсально и используется в разных патогенетических концепциях, разными учёными.

Таким образом, основной особенностью информационных процессов при шизофрении на молекулярно-биологическом уровне является неправильное, произвольное присвоение значимости информации.

Электрофизиологический уровень.

Исследования ЭЭГ.

При шизофрении отмечают изменения частотно-амплитудных и пространственных характеристик ритмов ЭЭГ. Уже самые ранние исследования ЭЭГ больных шизофренией выявляют увеличение медленноволновой активности, в частности дельта-ритма, особенно в лобных отведениях [Karson et al., 1987]. В более современных исследованиях также показано увеличение спектральной мощности дельта- и тета-ритмов и уменьшение спектральной мощности альфа- и бета-ритмов [Borisov et al., 2005; Fehr et al, 2001], причём снижение мощности альфа- и бета-ритмов особенно выражено в лобных областях [Knyazeva et al., 2008]. Показано распространение дельта- и тета-ритма, большей частью, в лобно-височной и затылочной зоне, связь медленноволновой активности с продуктивной симптоматикой шизофрении [Fehr et al, 2001]. Показан сдвиг амплитудного максимума тета-ритма, а также нижних частот альфа-ритма кпереди, в то время как для здоровых характерна более высокая амплитуда этих ритмов в затылочных отведениях [Basar-Eroglu et al, 2008]. Показано снижение спектральной мощности тета-ритма в нижней височной области левого полушария, что наряду со снижением спектральной мощности дельта-ритма в нижней части лобной коры правого полушария расценивается как проявление функциональной «гипофронтальности» и «гипотемпоральности», характерной для шизофрении [Strelets et al., 2007].

Показано нарушение синхронизации различных ритмов ЭЭГ – гамма-ритма [Mulert et al., 2012; Maharajh et al., 2010], бета-ритма [Стрелец и др., 2004], тета-ритма [Koenig et al., 2001], альфа-ритма [Merrin, Floyd, 1996]. Эти изменения расцениваются учёными как проявление нарушения функциональных внутрикорковых взаимодействий.

Большое число исследований ЭЭГ при шизофрении посвящено отдельным ритмам ЭЭГ.

Обнаружены различные аномалии гамма-ритма в различных экспериментальных парадигмах [Hasenstaub et al., 2005; Kwon, 1999; Uhlhaas, Singer, 2010; Herrmann, Demiralp, 2005]. Показано уменьшение спектральной мощности гамма-ритма [Mulert et al., 2012; Maharajh et al., 2010]. Множество исследований посвящено корреляции между выраженностью этих нарушений и выраженностью продуктивной и негативной симптоматики болезни [Spencer et al., 2003; Mulert et al., 2012; Gonzalez-Burgos et al., 2010], выявлению характерных изменений гамма-ритма у ближайших родственников пациентов [Uhlhaas, Singer, 2010; Rass et al., 2012].

Показано, что у больных шизофренией нет характерного для здоровых усиления тета-ритма при определённых когнитивных нагрузках [Mathes et al., 2016]. Показана связь изменений тета-ритма в лобной коре при шизофрении с когнитивными расстройствами, характерными для этой болезни [Schmiedt et al., 2005].

Показано увеличение частоты медленного альфа-ритма (8-9Гц) и уменьшение мощности быстрого альфа-ритма (9-13Гц) при шизофрении, связь этих изменений с выраженностью психопатологической симптоматики [Omori et al., 1995]. Показано, что, в то время как у здоровых альфа-ритм больше выражен в лобно-центральных отделах коры, у больных он больше выражен в теменно-затылочной области [Başar-Eroğlu et al., 2013]. В то же время у больных с преобладанием негативной симптоматики отмечается снижение мощности альфа ритма во всех отведениях [Merrin, Floyd, 1996], а у пациентов с преобладанием психопродуктивных расстройств – повышение мощности альфа ритма в затылочных отведениях [Garakh et al., 2011]. Показана межполушарная асимметрия по альфа-ритму в лобных отведениях [Jetha et al., 2009].

Показано усиление спектральной мощности дельта ритма в левом полушарии у больных с преобладанием негативных расстройств [Bochkarev et al., 2015]. Множество исследований посвящено сокращению или отсутствию дельта-сна при шизофрении [Keshavan et al., 1998].

Таким образом, большинство наблюдаемых в разных исследованиях изменений ЭЭГ при шизофрении можно свести к следующим трём основным особенностям

1. Преобладание медленноволновых (дельта и тета) ритмов, снижение спектральной мощности альфа и бета-ритмов.
2. Функциональная гипофронтальность
3. Нарушение синхронизации по разным ритмам ЭЭГ, что трактуется как нарушение функциональных корковых взаимодействий.

Первые два пункта особенно интересны при рассмотрении коры больших полушарий и возникновения ритмов ЭЭГ в контексте онто- и филогенеза. Показано, что именно в лобной коре находятся наиболее молодые области с точки зрения филогенеза приматов [Шевченко, 1971]. Значительные области третичной коры человека, связанные с программированием действий и внутренней речью относятся к лобной коре и формируются медленнее и позднее многих других участков коры в онтогенезе [Шевченко, 1972]. В свою очередь дельта- и тета-ритмы, преобладающие у больных шизофренией устанавливаются онтогенетически более рано и наиболее хорошо выражены у детей 2-8 лет [Русинов и др., 1973]. Таким образом, можно говорить о том, что при шизофрении страдают, прежде всего, эволюционно наиболее новые механизмы обеспечения информационных процессов, реализация информационных процессов происходит с более активным, чем у здоровых вовлечением медленных ритмов, являющихся онтогенетически более ранними. Эта тенденция перекликается с явлениями, наблюдаемыми на клинико-феноменологическом уровне изучения шизофрении. Показано, что



мышление и картина мира больных шизофренией по мере прогрессирования болезни изменяются по определённым законам и становятся всё ближе по своей форме и содержанию к «мифологическому» мышлению, характерному для народов древности и современных народов, находящихся на примитивно-первобытной стадии развития [Зайцева-Пушкаш, 2010].

Исследования ВП.

Исследования ВП при шизофрении ведутся с 60-ых годов 20 века. Уже на заре этих исследований были обнаружены некоторые ключевые аномалии, не утратившие своей актуальности и в наши дни.

Эти аномалии следующие:

1. Снижение амплитуды поздних волн ВП [Callaway et al., 1965; Стрелец, 1968].
2. Большая вариабельность ВП [Callaway et al., 1965]. Первоначально больным подавались разные звуковые тоны, сравнивались ВП. Было обнаружено, что различия между ВП при подачи разных тонов у больных более существенны, чем у здоровых. Этот результат был интерпретирован как раз в контексте более тонкого восприятия больными мелких деталей. Однако дальнейшие исследования показали, что у больных, прежде всего, более существенны различия между ВП, вызванными одинаковыми тонами. Лифшиц в 1969 году показал, что корреляция между ВП, вызванными одинаковыми тонами у больных составляет 0.428, а у здоровых – почти в два раза больше - 0.785 [Lifshitz, 1969].
3. Парадоксальное снижение амплитуды при повышении интенсивности стимула [Spilker, Callaway, 1969].

Важно отметить, что физиологическая роль поздних волн ВП состоит в передаче информации о биологической значимости стимула [Иваницкий,

1976]. Таким образом, и на этом уровне исследований мы встречаем понятие значимости.

Дальнейшие исследования ВП больных шизофренией обнаружили аномалии не только поздних, но и ранних волн ВП, в частности, в недавних исследованиях было показано уменьшение латентности и амплитуды ранних волн P100 и N170 при шизофрении [Стрелец и др., 2012; Марьина и др., 2012]. На сегодняшний день можно найти современные данные об аномалиях многих других волн ВП при шизофрении - P50 [Chang et al., 2011], N100 [Boutros et al., 2009], P200 [Ferreira-Santos et al., 2012], N200 [Huang et al., 2011], P300 [Galderisi et al., 2009]. Описано снижение амплитуды негативности рассогласования [Umbricht, Krljes, 2005]. Такое многообразие экспериментальных данных в какой-то степени «размыло» первоначально четко оформившуюся концепцию об аномалиях поздних волн ВП, связанных с нарушением оценки биологической значимости стимула.

Однако, большинство экспериментальных парадигм, в которых были получены данные об аномалиях ранних компонентов ВП представляют собой так называемую одболл парадигму или ее усложненные варианты. В этой парадигме испытуемому предъявляется ряд одинаковых стимулов, среди которых встречаются редкие отличные от остальных стимулы. Их называют целевыми, именно на них обычно дают задание как-либо реагировать испытуемому. Было показано, что уже на ранних, сенсорных этапах информации происходит выделение целевых и нецелевых стимулов – амплитуда волн P50 и N100 значительно различаются для целевых и нецелевых стимулов. Эта закономерность получила название сенсорного поиска, гейтинга. Мозг как бы ищет новые ощущения в потоке старых, привычных. В основе этого процесса настройка периферических нейронных реле под действием центральных влияний [Иваницкий и др., 1984]. У больных шизофренией был обнаружен «дефицит» сенсорного поиска – отсутствие значимой разницы в амплитуде P50 при предъявлении целевых и

нецелевых стимулов [Su et al., 2010]. Дискутировался вопрос, связано ли это с аномальной реакцией на новые стимулы или с нарушением угасания P50 при предъявлении привычных нецелевых стимулов. Мета-анализ многих исследований показал, что и тот и другой механизмы имеют место, однако, вклад нарушения механизмов торможения при повторных предъявлениях стимула выше [Chang et al., 2011]. Обнаружены аномалии и другой волны, связанной с сенсорным поиском. Показано снижение амплитуды волны N100 у больных, а также корреляция этого снижения с выраженностью негативной симптоматики и когнитивного дефицита [Boutros et al., 2009]. Показано также увеличение латентности данной волны для отведений Fz, Cz и Pz [Huang M.W., 2011]. Помимо собственно волн ВП для обнаружения аномалий реакции на девиантные стимулы в оддболл парадигме может быть использована негативность рассогласования. Это разность между негативными компонентами ВП на целевой и нецелевой стимулы, наблюдаемая во временном интервале примерно 150-250 мс. Латентность негативности рассогласования может колебаться в зависимости от типа стимула. Негативность рассогласования впервые была описана Р. Наатаненом в 1978г. [Näätänen et al., 1978]. Получены убедительные данные о снижении амплитуды негативности рассогласования для аудиальных стимулов при хронизации шизофренического процесса. В то же время у лиц с первым приступом шизофрении негативность рассогласования, в большинстве случаев не изменена [Umbricht, Krljes, 2005]. Изучалась также негативность рассогласования у больных со слуховыми псевдогаллюцинациями и без таковых. Было обнаружено, что у больных без галлюцинаций и здоровых лиц амплитуда негативности рассогласования выше в лобных отведениях, чем в височных, а у больных со слуховыми галлюцинациями негативность рассогласования достигает наибольшей амплитуды в височных областях [Fisher et al., 2008]. Таким образом, исследуя ранние компоненты ВП больных шизофренией, мы вновь сталкиваемся с трудностями выделения главной и второстепенной информации.

Что касается поздних компонентов ВП, то многочисленные современные исследования с использованием более сложных экспериментальных парадигм укрепили точку зрения об их аномалиях при шизофрении. Так, редукция пика Р 300 или снижение его амплитуды у больных шизофренией показано во многих исследованиях [Onitsuka, 2013; Boutros et al, 2014]. Показано также увеличение латентности Р300 у больных [Huang et al., 2011]. Интересные результаты получены при изучении волны N400. Показана ее связь с тем, насколько предъявленный стимул выпадает из окружающего контекста. Чем больше предъявляемое слова «контрастирует» с предыдущим (выпадает из контекста), тем выше амплитуда N400. [Bentin et al., 1985]. У больных шизофренией показано нарушение этой закономерности: амплитуда N400 практически не зависит от степени выпадения слова из контекста [Boyd et al., 2014]. Фактически для пациента с шизофренией не существует слов, вырывающихся из контекста. Наоборот, каждое новое слово, новый стимул задает новый контекст, все дальше уводя пациента в лабиринт искаженной логики восприятия. Методика вызванных потенциалов позволила начать изучение такого сложного явления как восприятие человеческих лиц и мимики [Михайлова, Розенберг, 2006]. Нарушение адекватности этого восприятия лежит в основе коммуникативных сложностей, плохого понимания эмоционального контекста разговора, которые характерны для больных шизофренией. Формально пациент видит то же лицо, что и здоровый, однако, та информация, которая для здорового автоматически маркируется как наиболее значимая – улыбка, выражение глаз и т.д., для пациента не выделяется из массы другой информации, обрабатываемой мозгом при предъявлении сложного стимула - человеческого лица. Получены данные о электрофизиологических коррелятах этих нарушений, - снижении амплитуды волн N170 и N250, в норме играющих существенную роль в восприятии лиц [McCleery et al., 2015].

Таким образом, практически на всех этапах обработки стимула мы видим у больных шизофренией аномалии, связанные с отсутствием или уменьшением разницы в реакции на редкие (выделяющиеся из контекста) стимулы и частые (невыпадающие из контекста) стимулы. Очевидно, что именно редкие стимулы, являясь носителями некой новой информации, обладают большей биологической значимостью. Но выделить эти значимые стимулы из общего информационного потока, больной оказывается не в состоянии. Кроме того, мы видим, что шизофренические аномалии охватывают практически все этапы обработки стимула - от ранних, сенсорных, что проявляется изменением амплитуды ранних компонентов ВП, до поздних, включающих смысловую оценку информации, ее вовлечение в общий ситуационный информационный контекст (компонент N400). При этом биологический смысл этих аномалий один и тот же – нарушение различения значимого и второстепенного.

Исследования функциональных нейронных сетей.

При помощи фМРТ было обнаружено несколько функциональных нейронных сетей. Первоначально была выделена основная сеть, активирующаяся в покое, при отсутствии когнитивной нагрузки, которая получила название базовая сеть покоя. Была обнаружена также спонтанная синхронная активация анатомических областей, не соответствующих базовой сети покоя. Так было выделено еще несколько функциональных нейронных сетей (зрительная, слуховая, моторная, семантическая, центральная исполнительная сеть), которые были вначале описаны анатомически, а в последствие по мере накопления данных об их активации при тех или иных когнитивных нагрузках, появилось представление об их функциональной роли. В. Менон сформулировал понятие о трёх базовых сетях: базовой сети покоя, сети исполнительного контроля и сети салиентности (значимости), взаимодействие которых, во-многом, определяет работу мозга в норме и при психической патологии [Menon, 2011]. Их

взаимодействие он описывает с помощью объединённой тройной модели (unifying triple network model). Суть этой модели в том, что, встречаясь со значимыми стимулами, сеть салиентности активирует центральную исполнительную сеть и деактивирует базовую сеть покоя, тем самым заставляя мозг выходить из состояния покоя и предпринимать те или иные действия в ответ на значимые стимулы. Эта модель хорошо показывает происхождение эмоционально-волевых расстройств шизофрении из нарушений салиентности. Когда мозг не может выделить главное и второстепенное или такое выделение происходит случайным образом, не могут сформироваться и устойчивые мотивации, целенаправленное поведение.

Сеть салиентности описывают как фронтально-цингулярно-покрышечную систему, связанную с дорзальной передней цингулярной корой и фронтоинсулярной корой, функцией которой является обнаружение, интеграция и фильтрация значимой информации [Seeley et al., 2007]. Сеть салиентности также включает миндалины и чёрную субстанцию.

При шизофрении описаны многочисленные структурные и функциональные аномалии сети салиентности [White et al., 2010]. Обнаружено билатеральное уменьшение объёма серого вещества в области дорзальной передней цингулярной коры и передней инсулярной коры при шизофрении. Более того, показана связь между степенью уменьшения объёма коры и тяжестью симптоматики [Palaniyappan et al., 2011]. У пациентов с вербальным галлюцинозом обнаружено значительное усиление активности передней инсулярной коры и фронтальной покрышки. Это свидетельствует в пользу гипотез возникновения галлюцинаций в результате неправильного присвоения значимости внутренним представлениям [Sommer et al., 2008]. Показана связь дисфункции передней инсулярной коры и дорзальной передней цингулярной коры с возникновением бреда, что также

подтверждает гипотезу о формировании бреда по принципу неправильного присвоения значимости [Palaniyappan, Liddle, 2012; Palaniyappan et al., 2011].

Патопсихология шизофрении.

В отечественной литературе тема нарушений мышления при шизофрении получила наибольшую разработку в трудах Ю.Ф. Полякова и Б.В. Зейгарник. Ю.Ф. Поляковым разработан ряд диагностических тестовых методик, выпукло демонстрирующих характерные особенности мышления больных шизофренией [Поляков, 1974]. Б.В. Зейгарник создала классификация нарушений мышления при разных психических заболеваниях с выделением 4 основных групп расстройств. Рассмотрим эту классификацию в контексте нарушений мышления при шизофрении [Зейгарник, 1986].

1. Нарушения мыслительных операций. К этой группе относят нарушения процесса обобщения, проявляющееся снижением уровня обобщения и искажением процесса обобщения. Снижение уровня обобщения – обеднение ассоциативного процесса – нарушение, при котором стимул (понятие), вызывает столь мало ассоциаций, что фактически становится невозможной его категоризация. Такие больные не способны выйти за рамки конкретно-наглядного значения слова, стимула-картинки. Такого мышления олигофренов, а также людей страдающих, тяжёлыми органическими заболеваниями головного мозга. Для шизофрении это нарушение нехарактерно. Процесс обобщения у больных шизофренией, в какой-то степени, изменяется противоположным образом. Их ассоциативный «фильтр», напротив, допускает большое количество ассоциаций. Однако, патология заключается в том, что эти ассоциации хаотичны и оторваны от смысла слова – стимула. Обобщая разные понятия, больные опираются на так называемые латентные ассоциации, то есть ассоциации малозначимые в данном контексте. Для иллюстрации этой особенности разработан ряд тестов. Приведём некоторые из них.

Тест “Четвертый лишний” – рисунок 1.

#### 4-ый лишний

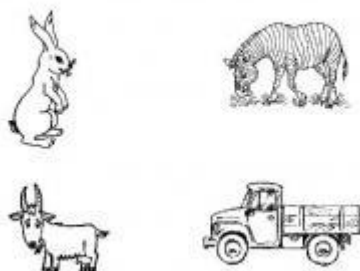


Рисунок 1. Типичный тест, иллюстрирующий механизм нарушения ассоциативного процесса при шизофрении.

Испытуемому демонстрируют карточки с 4 картинками. Задача найти “лишнюю” картинку. В данном, довольно примитивном примере, очевидно, что лишним является грузовик. Испытуемого также просят объяснить, почему он делает тот или иной выбор. Большинство людей ответят, что “лишний” грузовик, так как остальные «живые», то есть выполняют категоризацию по наиболее существенному признаку. На самом деле можно выделить множество других признаков категоризации. Например, указать, что все изображения повернуты в профиль и только коза смотрит в фас. По этому принципу лишним будет уже коза. Или, например, “козу, зайца и старый грузовик вполне можно встретить в России, а зебры в нашей стране не водятся”. В общем, ответ испытуемого зависит от того, на основе каких признаков он сделает обобщение. В норме, человек интуитивно делает обобщение на основании наиболее существенных признаков (например, живое/неживое, как в данном примере), но при шизофрении обобщение, часто происходит по малосущественным, латентным признакам, что иллюстрирует нарушение оценки значимости той или иной информации. “Классификация”. Испытуемому предлагаются хаотично перемешанные карточки с различными изображениями (люди, предметы, животные,



транспорт и т.д.) Задание – разложить карточки на группы. Здоровый испытуемый раскладывает их по наиболее важным смысловым категориям. Больной шизофренией может создавать группы с опорой на латентные признаки. Например, “самолет, бабочка, птица – летают”, “глобус, автомобиль и часы имеют вращающиеся элементы” и т.д. В эксперименте со свободными ассоциациями больные демонстрируют оторванность ассоциаций от смысла понятий, давая ответы по созвучию («лечение» - «течение», «топор» - «бор»), ответы по типу речевых штампов («пожар» - «шумел пожар московский», «цель» - «цель оправдывает средства»). Оторванность ассоциаций больных от контекста реальности рождает бесплодное мудрствование или резонёрство, хорошо известное в клинике. Эта особенность хорошо демонстрируется при описании сюжетных картинок. Так, картинку, где изображена женщина, колющая дрова, один из таких больных описывает следующим образом: "Маленькая теорийка о назначении жизненных условий". Другой больной про эту же картинку говорит: "Здесь снято все для человека — это называется его жизненный путь"; третий больной объясняет: "Это женщина и ее судьба". Эта же произвольность ассоциативного процесса видна при определении больными понятий, причём достаточно конкретных. Приведём некоторые примеры. "Часы - механический предмет, вид предметности или объект логики". Шкаф - это вещь, относящаяся к неживой природе, она имеет прикладное значение для сохранения других материальных частиц".

2. Нарушения личностного компонента мышления. Сюда относят такое свойства мышления больных шизофренией, как разноплановость. Лучше всего это нарушение иллюстрирует уже упоминавшийся выше тест «классификация». Однако, если выше мы говорили об опоре на латентные признаки при категоризации картинок в ту или иную группу, то больной с разноплановостью мышления при выполнении задания сочетает сразу несколько принципов классификации. Так часть карточек может быть

разложена им по смысловому содержанию (живое/неживое, предметы, растения и т.д.), а часть карточек по их цвету. При этом ни один из двух принципов классификации не становится для больного абсолютно приоритетным. В этом мы видим тесную связь разноплановости мышления с мотивационными нарушениями – ведь задача выбрать приоритетный принцип категоризации – задача мотивационно-волевой сферы. Аналогичным образом разноплановость проявляется и в других диагностических тестах («четвёртый лишний», «сравнение понятий»).

3. Нарушения динамики мыслительных операций – не играют существенной роли при шизофрении.

4. Нарушения саморегуляции познавательной деятельности. Эта группа расстройств также тесно связана с мотивационно-волевой сферой. Собственно под ними и понимают трудности в постановке целей, выборе той или иной стратегии поведения при отсутствии конкретно-детализированной задачи.

Анализируя нарушения мышления при шизофрении, зарубежные авторы, в целом, отмечают те же особенности, что и Б.В. Зейгарник. Так, исследователи отмечают парадоксальное сочетание символизма в собственном мышлении с непониманием символов в чужой речи, парадоксальное обобщение с опорой не на основные, а на малозначимые признаки предметов и понятий [Kasanin, 1964; Payne et al., 1959], патологический полисемантизм [Wrobel, 1989]. Заметим, что единой классификации нарушений мышления за рубежом не существует. Большинство классификаций привязано к конкретным психологическим шкалам, характерно присутствие формулировок, которые можно интерпретировать по-разному. Так, одной из наиболее распространённых систем оценки нарушений мышления - PRIPRO – наряду с формулировками, имеющими чёткие аналоги в отечественной патопсихологии («неуместное вмешательство личного опыта», «ассоциации по созвучию», «далёкие

ассоциации»), встречаются достаточно пространные термины – «смешение воображения и реальности», «обмолвки», «текущие образы». Подобные достаточно субъективные категории нарушений мышления при шизофрении («абсурд», «путанная и противоречивая логика», «аутистическая логика») широко распространены и в других классификациях и оценочных системах [Чередникова, 2010].

Для понимания нарушений мышления при шизофрении полезно рассмотреть вопрос о том, из каких структурных элементов, мыслительных операций складывается мышление. Б.Д. Карвасарский [Карвасарский, 1982] выделял следующие операции:

Анализ – мысленное разложение целого на части

Синтез – мысленное соединение частей

Сравнение – установление сходства или различия

Обобщение – мысленное выделение в предметах и явлениях общего и основанное на этом мысленное объединение их друг с другом.

Систематизация или классификация – мысленное распределение предметов и явлений по группам подгруппам в зависимости от их сходства и различия

Абстракция –отвлечение каких-либо свойств предметов и явлений от других и их изолированное рассмотрение.

Очевидно, что все эти операции взаимосвязаны и нарушение какой-либо одной из них приведёт к нарушению прочих. У больных шизофренией, как было показано выше, более всего нарушено обобщение. Оно осуществляется с опорой на второстепенные признаки предметов и явлений. Б.Д. Карвасарский приводит яркий пример такого искажённого обобщения: "Шли два студента и дождь, один - в университет, второй - в пальто, третий - в осенний вечер".

Искажение обобщения автоматически приводит к нарушению сравнения, так как критерии сходства и различия оказываются ложными. Существуют классические примеры парадоксального сравнения «малосравнимых» понятий больными шизофренией [Поляков, 1974]. Опираясь на латентные ассоциации, при сравнении ботинка и карандаша пациент указал, что и то, и другое «оставляет след». Сравнивая ежа и молоко, сказал, что и то и другое «сворачивается». Тест на поиск сходства между «малосравнимыми» понятиями сегодня является важным элементом патопсихологического обследования при диагностике шизофрении.

Нарушение сравнения, в свою очередь, порождает неверную классификацию. Неверная классификация предоставляет мозгу неверный материал для синтеза. Таким образом, незатронутыми, относительно сохранными при шизофрении остаются лишь анализ и абстракции. Причём способность к абстрагированию порой выражена у больных очень хорошо. Здесь сказывается то, что прочные ассоциативные связи между предметом и его свойством для больных оказываются не столь стабильны в силу произвольного присвоения значимости разным ассоциациям.

Феноменологический (клинический) уровень.

Неспособность пациентов, страдающих шизофренией, выделить главное и второстепенное проявляется не только в специфических тестах, но и в повседневной жизни. Нарастающая дезорганизация ассоциативного процесса была выделена ещё Блейлером в качестве главной черты шизофрении [Bleuler, 1950]. Хорошо описаны ассоциативные нарушения и отечественными авторами. «Большая часть ассоциаций носит характер нестандартных, несущественных, что, как и нарастание показателя энтропии, может свидетельствовать о процессах дезорганизации, беспорядочности в вероятностно-статистической структуре ассоциаций» [Карвасарский, 1982]. Здесь интересно употребление термина «энтропия». Этот термин впервые появился в термодинамике как функция состояния термодинамической

системы, определяющая меру необратимого рассеивания энергии. Согласно Шеннону, информационная энтропия – мера хаотичности информации или мера внутренней неупорядоченности информационной системы [Шеннон, 1963]. Шеннон рассматривает решение любой абстрактной Задачи как постепенное (в ходе решения) уменьшение неопределённости – уменьшение количества (разнообразия) возможных вариантов решения и, в конечном итоге, выбор одного наиболее оптимального. Мы можем легко перенести эту модель на ассоциативный процесс и процесс целеполагания. Ранее мы говорили о множестве ассоциативных связей, благодаря которым всякая информация осознаётся, встраивается в целостную субъективную реальность человека. При этом, благодаря механизмам салиентности, из потенциально бесконечного множества ассоциаций и смыслов выбираются ключевые, соответствующие контексту ситуации. Поломку этого механизма при шизофрении можно рассматривать как повышение неопределённости информационной системы, увеличение энтропии. Эта же произвольность, неупорядоченность ассоциативного процесса, в конечном итоге, приводит к нарушениям целенаправленного поведения, то есть уже к мотивационно-волевым нарушениям. Энтропия информационных процессов при шизофрении имеет тенденцию к нарастанию по мере прогрессирования заболевания. На начальных этапах болезни мы сталкиваемся с чужаковатым, не всегда понятным поведением. В речи пациента появляются единичные расстройства мышления – «соскальзывание», разноплановость. Постепенно мышление становится всё более резонёрским, непродуктивным. Наконец, болезнь может дойти до крайних степеней энтропии - шизофазии (набор бессмысленных фраз при сохранении их грамматической структуры) и «словесной крошки» (набор отдельных слов) [Сергеев и др., 2009].

Стоит отдельно остановиться на рассмотрении, пожалуй, наиболее яркого феномена клиники шизофрении – бреда. Как было сказано выше, почвой для формирования бреда является всё то же неправильное присвоение

значимости той или иной информации, обусловленное дофаминовыми аномалиями и нарушением взаимодействия базовых нейронных сетей. Матуссек даёт описание бредового восприятия, в котором мы можем проследить всё то же характерное искажение информационных процессов: «прикованность» больного к объекту восприятия, выделение отдельных его частей, чаще частей лица, нарушение «ранга» элементов восприятия, при котором несущественное выступает на первый план, разрыв нормальных связей между элементами восприятия и формирование новых патологических связей [Matussek, 1952]. В то же время, в отличие от резонёрства, шизофазии и прочих проявлений ассоциативной нестабильности, бред представляет собой очень чётко организованную структуру. Фабула бреда может сохраняться годами, не претерпевая сколько-нибудь существенных изменений. Сюжеты бреда универсальны для разных эпох, культур и социальных слоёв. Бредовые идеи отстаиваются пациентами с поразительным упорством, реализуются с несвойственной им в прочих сферах жизни стеничностью [Сергеев, 2009]. Часто момент формирования бреда, так называемой «кристаллизации» бреда воспринимается больными с чувством субъективного облегчения [Балинский, 1958].

Всё это в разные времена наводило учёных на мысль о своеобразной патологической, но в то же время компенсаторной природе бреда. Эта компенсаторная природа, в свою очередь, понималась по-разному. Так, представители психоаналитического направления (Шильдер, Кант, Кан, Юнг) видели в бреде, прежде всего, компенсацию психологических комплексов. И.Г. Оршанский рассматривал бред как «логическое приспособление к ненормальным ощущениям, которые больной получает как от своих телесных органов, так и от внешнего мира» [Оршанский, 1910]. В работе Sandyk [Sandyk, 1993] бред связывается с компенсаторной дофаминергией на фоне общей тенденции к ослаблению дофаминергической передачи, обуславливающей развитие негативной симптоматики. Показано,

что чем более выражена продуктивная симптоматика шизофрении, в частности бредовые расстройства, тем меньше хронизация болезни. Возвращаясь к понятию энтропии, предложенному Карвасарским, мы можем рассматривать бред, благодаря его чёткой и устойчивой структуре, как антиэнтропийный процесс, попытку психики противостоять энтропии за счёт своеобразных болезненных механизмов компенсации. Эти механизмы реализуются при задействовании образов и идей, которые, благодаря своей универсальности и значительной роли для человеческой культуры, получили название архетипических. По всей видимости, они отражают некие универсальные принципы организации психики. Доказательством их универсальности является не только постоянство бредовых сюжетов и галлюцинаторных образов, но многочисленные аналогии этих сюжетов и образов с содержанием мифов, ритуалов и символических представлений народов древности, а также современных народов, находящихся на первобытной стадии развития [Юнг, 1994; Зайцева-Пушкаш, 2010].

Таким образом, анализ информационных процессов, протекающих при шизофрении на разных уровнях, даёт понятие о некоторых универсальных закономерностях. Для шизофрении характерна неправильная оценка значимости информации. В норме значимость той или иной информации оценивается в зависимости от контекста ситуации. Из множества ассоциаций, появляющихся у нас при виде ботинка, мы автоматически выбираем те, которые указывают на его функцию. Аналогичным образом мы ассоциируем карандаш с его принадлежностью к предметам рисования. Такое заданное привычным контекстом присвоение значимости ассоциациям, не даёт нам объединить их по признаку «оставление следа». Иначе происходит у больных шизофренией, у которых механизм задания значимости перестаёт быть строго детерминирован контекстом. Этот процесс приобретает случайный, вероятностный характер. Благодаря этому мы можем говорить о нарастании энтропии ассоциативного процесса при шизофрении. Это явление хорошо

видно на психологическом уровне, который собственно и рассматривает возникновение тех или иных ассоциаций. Однако универсальность аберрантной салиентности для разных уровней организации информации заставляет нас искать и признаки нарастания энтропии не только на психологическом, но и на электрофизиологическом уровне.

## **1.2 Нейрофизиология пространственного и вербально-логического мышления.**

Так как в диссертации рассматриваются ЭЭГ паттерны пространственного и вербально-логического мышления больных шизофренией, приведём инструментальные данные других исследователей по анализу этих типов мышления.

### Нейрофизиологические данные, полученные в экспериментах с решением анаграмм (вербально-логическое мышление).

Ряд исследований посвящён исследованию гемодинамики при решении анаграмм. Показано увеличение кровенаполнения и улучшение оксигенации крови в префронтальной области [Chance et al., 2003]. Показано увеличение кровотока лобных и височных долей [Schneider et al., 1996]. В этом же исследовании сравнивалось решение принципиально решаемых и «нерешаемых» анаграмм (буквосочетаний, которые при перестановке букв не давали слов). При решении решаемых анаграмм наблюдалось повышение активности гиппокампа и понижение активности сосцевидных тел. При решении «нерешаемых» анаграмм кровотоки усиливались в сосцевидных телах и миндалинах и ослаблялись в гиппокампе. Полученные данные учёные связывают с появлением сильных негативных эмоций в ситуации невозможности решить анаграмму.

фМРТ исследование, посвящённое решению анаграмм, провели Vartanian O. и Goel V. Авторы сравнивали простое решение анаграмм и решение



анаграмм как элемент более сложных заданий, имеющих дополнительную семантическую нагрузку. Сравнивая активацию различных областей мозга, исследователи пришли к выводу, что активация правой вентральной латеральной префронтальной коры связана с непосредственной перестановкой букв в неусложнённых заданиях, а активация верхней лобной извилины, фронтополярной коры, правой верхнетеменной доли, правой постцентральной извилины и теменно-затылочной борозды связана с семантическим поиском, семантической категоризацией и другими фоновыми когнитивными процессами [Vartanian, Goel, 2005]. Ещё одно исследование посвящено колебанию уровня церебральной цитохромоксидазы в головном мозге при решении анаграмм методом транскраниальной спектроскопии ближней инфракрасной области. Были получены данные о повышении уровня данного фермента на фоне когнитивной нагрузки [Kolyva et al., 2012].

Нейрофизиологические проявления инсайта при решении анаграмм изучались в исследовании Aziz-Zadeh L., Kaplan J.T., Iacoboni M. Авторы показывают, что при решении анаграмм, происходящем за счёт инсайта происходит активация нейронной сети, включающей островковые доли, правую префронтальную кору и переднюю цингулярную кору [Aziz-Zadeh et al., 2009]. Вспомним, что и островковая кора, и передняя цингулярная кора входят в функциональную сеть салиентности, роль которой в дифференцировке значимых стимулов описана выше [Menon, 2011].

Ряд исследований посвящён вопросу о том, какое изначальное состояние мозга лучше способствует решению анаграмм. Показано, что решение посредством инсайта чаще всего происходит у испытуемых, у которых в состоянии покоя более выражена межполушарная асимметрия с преобладанием правополушарной активности [Kounios et al., 2008]. Показано, что лучшие результаты в решении анаграмм, показывают испытуемые,

разбуженные в REM-сне, по сравнению с испытуемыми, разбуженными в другие фазы [Walker et al., 2002.]

Ряд исследований посвящён решению анаграмм на фоне приёма различных медикаментов. Показано сокращение времени решения анаграмм при приёме пропранолола (центральный бета-адреноблокатор) [Campbell et al., 2008; Silver et al., 2004] более существенное, чем при приёме надолола (периферический бета-адреноблокатор) [Beverdors et al., 2002]. В то же время показано, что приём бромкриптина (агонист дофаминовых рецепторов) и лоразепама (агонист бензодиазепиновых рецепторов) не влияет на скорость решения анаграмм [Smyth, Beverdors, 2007; Silver et al., 2004].

Нами не обнаружено исследований, посвящённых нейрофизиологии процесса решения анаграмм у больных шизофренией. Имеются лишь данные о влиянии некоторых эмоциональных расстройств на процесс решения [Zarantonello et al., 1984; Papsdorf et al. 1982].

### Пространственное мышление.

В качестве областей, преимущественно вовлечённых в восприятие пространственных отношений называют верхнюю прецентральную и интрапариетальную извилины. С помощью фМРТ показано, что эти в этих областях существует своего рода карта пространства. Активация различных групп нейронов в этих областях в целом отражает пространственные соотношения между стимулами, вызывающими эту активацию [Jerde, Curtis, 2013]. Показана роль нижней теменной коры в интеграции пространственной и непространственной информации [Gottlieb, Snyder, 2010]. Существуют данные, указывающие на роль гиппокампа в обработке пространственной информации [Mizumori et al., 2009].

Значительные исследования зрительного восприятия различных геометрических объектов здоровыми испытуемыми проведены в

Лаборатории физиологии сенсорных систем. Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. Изучались особенности восприятия элементарных геометрических объектов (полосок, крестов, углов). Показаны различия в ВП при предъявлении линий и крестов. Причём эти различия касаются как амплитудно-временных характеристик ВП, так и их локализации. Так, показано нарастание амплитуды волны P1 от затылочной к нижневисочной коре, характерное для предъявления крестообразных фигур [Михайлова и др., 2006]. Было также показано, что сложные изображения более устойчивы к влиянию маскировки, чем простые геометрические объекты [Михайлова и др., 2009].

В литературе есть данные о нарушениях пространственного мышления при шизофрении. Однако, суть этих нарушений как правило не раскрывается, упоминается лишь тот факт, что в структуре многочисленных и разнообразных когнитивных нарушений встречаются и нарушения пространственного мышления, проявляющиеся худшим по сравнению с нормой решением пространственных когнитивных заданий [Schaub et al., 2013; Agarwal et al., 2015; Hardoy et al., 2004]. В диссертации Иванова М.В. «Пространственные представления у детей и юношей с расстройствами шизофренического спектра» рассматривается восприятие геометрических фигур больными шизофренией. Основной особенностью этого восприятия является фрагментарность, трудности в восприятии целостного геометрического образа. Эта особенность восприятия зрительных образов хорошо известна клиницистам. Вспомним пример А.А. Кирпиченко с больным, который рассматривая мишень сказал: «Вижу большой круг, а внутри несколько маленьких. Посередине точка» [Кирпиченко, 1970]. Показаны также трудности, возникающие при необходимости мысленно повернуть фигуру на  $180^\circ$  [Иванов, 2013]. Интересные результаты получили исследователи под руководством Martinez-Cascales. Они предлагали больным шизофренией и здоровым испытуемым определить на глаз середину отрезка,

затем сравнивали точность ответов. Оказалось, что больные шизофренией выполняют это задание лучше, чем здоровые, более того, точность определения середины положительно коррелировала с тяжестью заболевания [Martinez-Cascales et al., 2013]. Это исследование интересно уже тем, что выделяется из большой массы исследований шизофрении, констатирующих неспецифическое ухудшение тех или иных психических функций. На наш взгляд, полученные результаты вполне согласуются с данными о нарушениях мышления при шизофрении, описанными выше. В обоих случаях налицо менее избирательное восприятие информации при шизофрении, которое в некоторых случаях может позволить больным уловить детали, ускользающие от взгляда здорового.

Существуют работы, описывающие соотношения пространственного и вербального мышления. Chatterjee изучал то, как человек описывает пространство и пространственные отношения с помощью языка. Им отмечена важная роль париетальной коры в восприятии пространственных отношений [Woods et al., 2014]. Показана активация различных областей коры при восприятии высказываний, содержащих указания на положение в пространстве или геометрическую форму. Показана также разница в активации тех или иных областей коры в зависимости от того, носит ли данное указание конкретный (например, «прямолинейный человек») или абстрактно-метафорический (например, «на вершине успеха») смысл. [Nagels et al., 2013].

Исследования пространственного и вербально-логического мышления в лаборатории ВНД человека.

В лаборатории ВНД человека было проведено фМРТ исследование, целью которого было изучение активации тех или иных корковых зон при пространственном и вербально-логическом мышлении. Было показано, что каждый тип мышления обеспечивается преимущественной активностью

разного, узко специфичного, набора структур - при решении вербальных заданий наблюдалась преимущественная активация левого полушария с вовлечением зоны Брока, активация зрительного поля 18, при решении пространственных задач преимущественно активировалась средняя лобная извилина справа, зрительное поле 19 и мозжечок [Иваницкий и др., 2013]. Была создана технология, позволяющая анализировать комплекс показателей ЭЭГ (частоту, амплитуду, локализацию) и на основе такого комплексного анализа различать паттерны вербально-логического и пространственного мышления. Эта технология стала возможна благодаря использованию специального программного обеспечения – обучаемого классификатора. Программа сначала учится распознавать тип мышления, обрабатывая большой объём ЭЭГ данных, полученных в ходе решения испытуемым когнитивных заданий, а затем «распознаёт», какое задание в данный момент выполняет человек – пространственное или вербально-логическое. Эта технология постоянно совершенствуется, повышается точность распознавания. К настоящему моменту процент правильного распознавания у здоровых лиц составляет до 95%. Важно отметить, что описываемая технология представляет собой частный случай технологии распознавания образов, которая в свою очередь легла в основу такого подхода к изучению мозга человека, как «brain reading» или буквально – «чтение мозга».

### **1.3 Технология распознавания образов**

В настоящий момент человечество обладает достаточно богатым инструментарием для изучения головного мозга и протекающих в нём процессов. Накоплен значительный объём данных, полученных при помощи нейровизуализации и иллюстрирующих те или иные аномалии, свойственные шизофрении [Kambeitz, Koutsouleris, 2014]. В то же время в последнее время становится понятно, что физиологические процессы, определяющие высшую нервную деятельность – мышление, сознание, эмоционально-волевую сферу, не могут быть описаны с помощью какого-либо одного параметра работы

мозга. Исследователям приходится иметь дело с комплексом характеристик. Применительно к ЭЭГ таким комплексом может быть сочетание частоты, амплитуды и топографии ритмов. В этой связи становятся актуальными исследования, позволяющие судить о целостной работе мозга, анализировать комбинации нейрофизиологических показателей.

Такой подход требует использования сложного математического аппарата, в частности, методов *machine learning*. Это направление получает в последнее время всё более широкое распространение в исследованиях психической патологии, применяется для распознавания структурных аномалий мозга на МРТ [Dazzan, 2014], а также особенностей ЭЭГ больных шизофренией в состоянии покоя и под когнитивной нагрузкой [Khodayari-Rostamabad et al., 2010b]. В данном исследовании, благодаря распознаванию комбинации ЭЭГ-признаков, обучаемый классификатор «распознавал шизофрению» с вероятностью 85%. С помощью обучаемого классификатора также прогнозировали положительный ответ пациентов на терапию клозапином [Khodayari-Rostamabad et al., 2010a]. Таким образом, распознавание тех или иных паттернов ЭЭГ с помощью обучаемого классификатора становится перспективным направлением в изучении шизофрении. Использование специального математического аппарата сделало возможным так называемое «чтение мозга» (*brain reading*). Суть этого подхода в том, что по определенным показателям работы мозга, снятым с помощью ЭЭГ, МЭГ или фМРТ, удается восстановить ту информацию, которую в данный момент обрабатывает мозг. Так, например, исследователям под руководством Нишимото [Nishimoto, 2011] удалось восстановить по данным фМРТ видеоролик, который просматривал испытуемый. Эти эксперименты наглядно демонстрируют единство информационных процессов на разных уровнях организации информации. Зрительные образы нашего сознания, которые ранее были предметом рассмотрения исключительно психологии, «закодированы» в электрических импульсах мозга, которые, в свою очередь,

рассматривались физиологами. С помощью сложного математического аппарата учёные научились восстанавливать эти образы по «коду» электрических импульсов, по сути, осуществляя перевод с одного информационного языка (электрические сигналы) на другой (зрительные образы).

Распознавание типа мышления у здоровых испытуемых.

Отправной точкой настоящего исследования послужили эксперименты, ранее проведенные в лаборатории ВНД человека ИВНД и НФ РАН [Иваницкий, 1997; Наумов, 2010; Роик, Иваницкий, 2011; Николаев и др., 1998]. Было доказано, что два принципиально разных [Гиппенрейтер, 2008; Mandler, Mandler, 1964] вида когнитивной деятельности - вербально-логический и пространственно-образный отражаются на ЭЭГ установлением характерных ритмических паттернов, которые могут быть распознаны с помощью «обучаемого классификатора». Под паттерном мы понимаем набор характеристик ЭЭГ (амплитуда, частота, топография), устанавливающийся при выполнении той или иной когнитивной операции.

Для распознавания использовались ЭЭГ спектры единичных реализаций. Вся выборка спектров произвольным образом делилась на две равные части. Половина спектров использовалась для «обучения» «классификатора», во второй половине происходило собственно «распознавание» - выявление характерного набора (паттерна) характеристик ЭЭГ (частота, спектральная мощность, топография). Рассчитывался процент правильного распознавания, который отражал то, насколько выражены различия между двумя типами мышления на ЭЭГ у конкретного испытуемого. В ходе исследований по распознаванию типа мышления у здоровых была показана принципиальная возможность такого распознавания. Было показано, что пространственному или вербально-логическому мышлению соответствуют различные ЭЭГ-паттерны. Эти паттерны в значительной степени индивидуальны, однако

применительно к одному и тому же человеку крайне устойчивы. Так, при повторении эксперимента через месяц наблюдались те же ЭЭГ-паттерны, что и при первом предъявлении стимульного материала. Эксперименты на здоровых выявили не только большие различия между ЭЭГ-паттернами разных испытуемых, но и существенную разницу в проценте правильного распознавания у разных людей. Более того, уже во время экспериментов на здоровых была выдвинута гипотеза о том, что распознавание происходит тем лучше, чем более мотивирован испытуемый на выполнение когнитивных заданий. Эти особенности наводят на мысль о том, что успешность распознавания зависит от некоторых характеристик психики и делают целесообразным привлечение к подобному эксперименту лиц с нарушениями мышления и мотивационно-волевой сферы – больных шизофренией.

Таким образом, распознавание типа мышления - частный случай применения технологии «чтения мозга». Только в данном случае по «коду», представляющему собой комбинации показателей ЭЭГ, восстанавливались не зрительные образы, а суть когнитивного процесса – решение той или иной задачи.

Актуальность исследования по распознаванию типа мышления у больных шизофренией.

Ранее было показано, что сопоставление информационных процессов, протекающих на разных уровнях, позволяет выделить некоторые их ключевые особенности, характерные для шизофрении. В этой связи «чтение мозга», технология распознавания образов становится актуальной для исследования шизофрении по нескольким причинам. Во-первых, позволяет связать несколько уровней организации информации. Во-вторых, позволяет анализировать комбинации нейрофизиологических показателей, что особенно важно при исследовании сложных когнитивных процессов, как в норме, так и в патологии. Кроме того, распознавание типа мышления у



здоровых лиц дало представление о существовании устойчивого набора (паттерна) характеристик ЭЭГ, сопровождающих протекание того или иного когнитивного процесса. Использование технологии распознавания типа мышления у больных могло бы дать понимание о том, что происходит с этим паттерном при шизофреническом процессе, как проявляется тенденция к нарастанию энтропии информационной системы на электрофизиологическом уровне, как проявляются на этом уровне другие изменения информационных процессов, характерные для шизофрении. Наконец, понимание того, как меняются ЭЭГ паттерны двух типов мышления при психической патологии, позволило бы лучше понимать их физиологическую роль в норме.

## ГЛАВА II МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

### 2.1 Испытуемые.

Все пациенты проходили стационарное лечение в частной психиатрической клинике «Преображение», подписали информированное согласие об участии в эксперименте, одобренное этическим комитетом Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН. Исследование велось в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации).

В рамках данной работы все пациенты предварительно обучались решению когнитивных заданий и допускались до участия в эксперименте с записью ЭЭГ только при чётком понимании инструкции и минимальном количестве ошибок при выполнении заданий. В ходе эксперимента контролировалась правильность выполнения заданий. В середине эксперимента больные давали отчёт о своём состоянии и продолжали эксперимент лишь при подтверждении своей готовности к решению задач, отсутствии признаков утомления и рассеянного внимания. У нескольких пациентов эксперимент проводился в два дня (каждый день пациент решал по 30 заданий каждого вида), что позволяло поддерживать достаточный уровень сосредоточения на всём протяжении эксперимента. Аналогичным образом проводился эксперимент у здоровых испытуемых. Из исследования исключались пациенты, допускающие в ходе решения задач более 25% ошибок. Таким образом, изначально к участию в эксперименте было привлечено 45 больных шизофренией, из них у 37 пациентов произведена запись ЭЭГ, данные которой легли в основу настоящей работы.

Возраст пациентов - от 18 до 39 лет, средний возраст –  $27 \pm 5.1$  лет, 19 женщин, 18 мужчин, ведущая рука - правая.

Все пациенты были госпитализированы в клинику «Преображение» с диагнозами, соответствующими критериям рубрик F20, F23, F25 по МКБ-10. Клиническая симптоматика пациентов была представлена продуктивными и негативными расстройствами разной степени выраженности. Среди продуктивных расстройств преобладала параноидная и аффективно-бредовая симптоматика. Негативные симптомы включали апато-абулические расстройства, формальные расстройства мышления и производные от них нарушения социальной адаптации. Обследование и отбор пациентов для эксперимента осуществлялся врачом-психиатром. Методика обследования пациентов включала клинико-психопатологический метод, патопсихологическое обследование, оценку клинической симптоматики по шкале PANSS.

Клинико-психопатологическое обследование пациентов включало оценку текущего психического статуса и предшествующей динамики болезни (количество и продолжительность госпитализаций, наличие и качество ремиссий), оценку социального статуса пациента и динамики этого статуса в течение жизни, сбор сведений о наследственности, оценку критики к болезни и приверженности лечению. Собирались как субъективные анамнестические сведения, так и объективные сведения со слов родственников пациентов.

Патопсихологическое обследование включало исследование кратковременной и долговременной памяти, внимания, мышления (методики «четвёртый лишний», «классификация», «сравнение понятий», «пиктограммы», «интерпретация пословиц и метафор»), исследование характерологических особенностей и эмоциональной сферы пациента с использованием проективных методик («дом, дерево, человек», «тест Люшера»). Патопсихологическое обследование проводилось клиническими психологами вовремя стационарного лечения обследуемых пациентов в клинике «Преображение». Пациенты с выраженными изменениями памяти и внимания не допускались до участия в исследовании.

Все пациенты были консультированы терапевтом и неврологом с целью исключения сопутствующей соматической и неврологической патологии. При этом исключались пациенты с сопутствующими алкогольной или наркотической зависимостью, черепно-мозговыми травмами в анамнезе, эпилепсией.

Для сравнительного анализа были привлечены ранее полученные данные по здоровым лицам, которые были подвергнуты дополнительной обработке исходя из целей настоящего исследования. В ранее проведенных исследованиях здоровых испытуемых приняло участие 36 человек, 13 мужчин, 23 женщины в возрасте от 20 до 32 лет, средний возраст  $24 \pm 3.2$  года, без психических или неврологических заболеваний, без алкогольной и других аддикций. В группах здоровых и пациентов не было достоверных различий по возрасту ( $t=1.99$ ,  $p<0.05$ ), но существовала разница по соотношению полов. Однако, в ранее проведенных исследованиях не было обнаружено влияния фактора пола на процесс распознавания [Иваницкий, 1997].

## 2.2 Методика исследования

**Процедура и стимулы.** Использованный в ранее проведенных исследованиях стимульный материал был адаптирован для больных шизофренией. При этом было отмечено, что для распознавания типа мышления важно не столько правильное решение задачи, сколько приложенное когнитивное усилие – желание и попытка испытуемого решить задачу. Адаптируя стимульный материал, мы исходили из того, что когнитивное усилие, приложенное нашими пациентами должно соответствовать когнитивному усилию здоровых лиц в прежних экспериментах. Когнитивное усилие мы оценивали по времени решения задач. Стимульный материал формировался таким образом, что среднее время решения когнитивных заданий составляло 10 с для обоих типов задач и достоверно не отличалось от среднего времени решения заданий

здоровыми, которое составляло 12 с ( $p < 0.05$ ). Количество ошибок в обеих группах не должно было превышать 25%. В конечном итоге, мы оставили пространственные задачи без изменений, а пятибуквенные анаграммы сократили до четырёхбуквенных. Эта разница в восприятии двух типов заданий, на наш взгляд, объясняется тем, что анаграммы, несущие большую по сравнению с геометрическими задачами семантическую нагрузку (цвет и геометрия букв, смысл слов, звучание псевдослов), порождали у больных больше случайных ассоциаций, чем пространственные задачи. Так, некоторые больные во время эксперимента пытались связать по смыслу предъявляемые в случайном порядке анаграммы.

Каждому пациенту было предложено по 60 пространственных и 60 вербально-логических задач. Задания предъявлялись на мониторе компьютера в случайном порядке с помощью коммерческой программы предъявления стимулов Presentation (производитель Neurobehavioral Systems, USA). Рандомизация стимулов осуществлялась с помощью встроенного в данную программу алгоритма на этапе создания сценария эксперимента. Вербально-логические задачи представляли собой четырёхбуквенные анаграммы. Необходимо было мысленно переставить буквы таким образом, чтобы получилось слово. Например, «НЕЖА» → «ЖЕНА» (рисунок 2 слева). Ответ давался вслух, после чего испытуемые нажимали любую кнопку мыши для перехода к следующему стимулу-задаче и фиксации времени решения задачи. В пространственных задачах требовалось мысленно собрать квадрат из нескольких вариантов геометрических фигур. Испытуемому демонстрировались четыре геометрические фигуры – одна сверху, три снизу. Нижние фигуры были пронумерованы – один, два, три, соответственно. Необходимо было выбрать из пронумерованных нижних фигур ту, которая при совмещении с верхней даёт квадрат (рисунок 2 справа). Ответ подавался с помощью кнопок мыши (левая, центральная, правая). Нажатие кнопки мыши означало конец предъявления стимула, переход к следующему

стимулу, позволяло фиксировать время решения пространственной задачи. Правильность ответа оценивалась экспериментатором и фиксировалась в протоколе эксперимента. Максимальным временем предъявления стимулов было 25 с. После истечения этого интервала стимул менялся автоматически.



Рисунок 2. Примеры стимульного материала: вербально-логический стимул (анаграмма) - слева и пространственная задача (справа).

**Регистрация ЭЭГ.** Параллельно выполнению пациентами когнитивных заданий велась запись ЭЭГ с помощью аппарата «Энцефалан»: 19 каналов записи по международной системе отведений 10-20, кроме Fpz и Oz, фильтры НЧ 0.1Гц, ВЧ 70Гц, режектор 50Гц, записывалась также окулограмма. Эта запись была разделена на отдельные реализации, соответствующие решению конкретных задач. Для этого использовались метки, обозначающие начало и конец предъявления каждого пространственного и каждого вербально-логического стимула. Проводилась очистка ЭЭГ от глазодвигательных артефактов методом линейной регрессии.

**Анализ ЭЭГ.** Посредством модуля преобразования Фурье и последующего сглаживания трёхточечным фильтром вычислялись ЭЭГ спектры единичных реализаций. Размер временного окна составил 8,2 секунды (2048 отсчётов при частоте 250Гц). У более длинных реализаций брались последние 2048 отсчётов, у коротких - добавлялись нули до длины в 2048 отсчётов, и при вычислении преобразования Фурье эти нули соответствующим образом учитывались. Ранее была показана оптимальность именно такого временного

окна для распознавания типа мышления [Наумов, 2010]. ЭЭГ-спектры единичных реализаций использовались для обучения классификатора и распознавания. При расчёте процента правильного распознавания (ППР) использовалась искусственная нейронная сеть, ранее разработанная и используемая для распознавания типа мышления в лаборатории ВНД человека ИВНД и НФ РАН [Иваницкий, 1997].

С помощью специального программного обеспечения, разработанного в лаборатории, были получены данные о дисперсии спектров единичных реализаций у каждого больного для пространственных и вербально-логических задач. При этом изначально были получены значения дисперсии для 19 отведений и 245 частотных отсчётов. В дальнейшем значения дисперсии для 245 частотных отсчётов суммировались. Анализировались различия дисперсии для разных отведений и различных ритмов ЭЭГ (для этого спектральные отчёты были соотнесены с соответствующими им тета-, альфа- и бета-ритмами). Значения дисперсии для разных отведений усреднялись. Эти усреднённые значения использовались для сравнения стабильности ЭЭГ спектров при решении двух типов когнитивных заданий. Усреднённая дисперсия по двум типам заданий использовалась для анализа возможных связей между дисперсией и ППР, дисперсией и клинической симптоматикой пациента.

Была также рассчитана средняя разность между спектрами, соответствующими решению вербально-логических и пространственных задач для каждого больного. Для этого из спектральной мощности ЭЭГ одного типа мышления вычиталась спектральная мощность ЭЭГ другого типа мышления по каждому частотному отчёту в каждом отведении. Модули полученных разностей суммировались для каждого отведения. Анализировались корреляционные связи разности между спектрами и дисперсии спектров единичных реализаций со значениями ППР. Данные, полученные в ходе исследований пациентов, сравнивались с ранее

полученными данными здоровых испытуемых. При этом результаты ранее проведенных исследований были подвергнуты дополнительной обработке, исходя из целей настоящей работы. Так, были получены данные по дисперсии ЭЭГ спектров единичных реализаций и расстоянию между спектрами у здоровых.

### **2.3 Статистический анализ данных.**

Клиническая симптоматика больных была оценена клинико-психопатологически, патопсихологически, а также с помощью международной шкалы PANSS. Диапазон оценки позитивных синдромов составил от 11 до 31 балла, диапазон оценки негативных синдромов – от 8 до 32 баллов, диапазон оценки общих психопатологических синдромов – от 23 до 58 баллов. Таким образом, принявшие участие в исследовании пациенты довольно существенно отличались по своему психическому статусу. Это позволило нам сопоставлять различия в клинической картине с ЭЭГ данными. Для этого был проведён корреляционный анализ по методу Спирмена между суммарными баллами позитивных, негативных, общих психопатологических синдромов и ППР. Также по методу Спирмена анализировалась связь ППР с клиническими особенностями болезни и количеством ошибок, допущенных испытуемыми в ходе эксперимента. Для расчета коэффициента корреляции использовалась программа Microsoft Excel 2007. Для оценки достоверности различия между средними значениями ППР у больных и здоровых, а также средними значениями дисперсий использовался U-тест Манна-Уитни. Для оценки корреляционных связей между значениями ППР, дисперсией ЭЭГ спектров, ППР и расстояниями между спектрами использовался коэффициент Спирмена. Для оценки корреляционных связей между суммарным баллом негативной симптоматики и величиной дисперсии ЭЭГ спектров также применялся коэффициент Спирмена.



## ГЛАВА III РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.

### 3.1 Процент правильного распознавания типа мышления

Нами были получены усреднённые ЭЭГ-спектры пространственного и вербально-логического мышления у больных шизофренией. Сами спектры имели ряд особенностей, ранее описанных при изучении ЭЭГ спектров больных [John et al., 2009; Gross et al., 2006; Kostyunina, Chaianov, 2004; Elbert et al., 1992; Kessler, Kling, 1991; Karson et al., 1987]. Так, у 19 пациентов (51%) отмечалось повышение мощности тета-ритма преимущественно в лобных отведениях, у 22 пациентов (59%) имели место уплощённые ЭЭГ-спектры со слабо выраженным альфа-ритмом, у четырёх пациентов наблюдалось сочетание этих признаков. Особенно выражены были эти особенности у пациентов с преобладанием негативных симптомов. Изучение особенностей ЭЭГ-спектров больных шизофренией, однако, не являлось задачей настоящего исследования. Как и в группе здоровых, ЭЭГ-паттерны исследуемых типов мышления существенно различались у разных испытуемых.

Нас интересовало то, насколько отличаются ЭЭГ-паттерны пространственного и вербально-логического мышления у больных. Критерием этого различия служил процент правильного распознавания. Этот показатель у больных шизофренией оказался достоверно ниже, чем у здоровых ( $p < 0,0001$ ) и составил в среднем 71% (в выборке здоровых среднее значение ППР 85%). Иными словами, «обучаемый классификатор» хуже распознавал, какую задачу решал пациент. В то же время сама величина ППР колебалась в довольно значительных пределах: среднее квадратичное отклонение у больных составило 10.76, у здоровых – 6.55. Гистограммы распределения значений ППР у больных и здоровых показаны на рисунках 3 и 4.

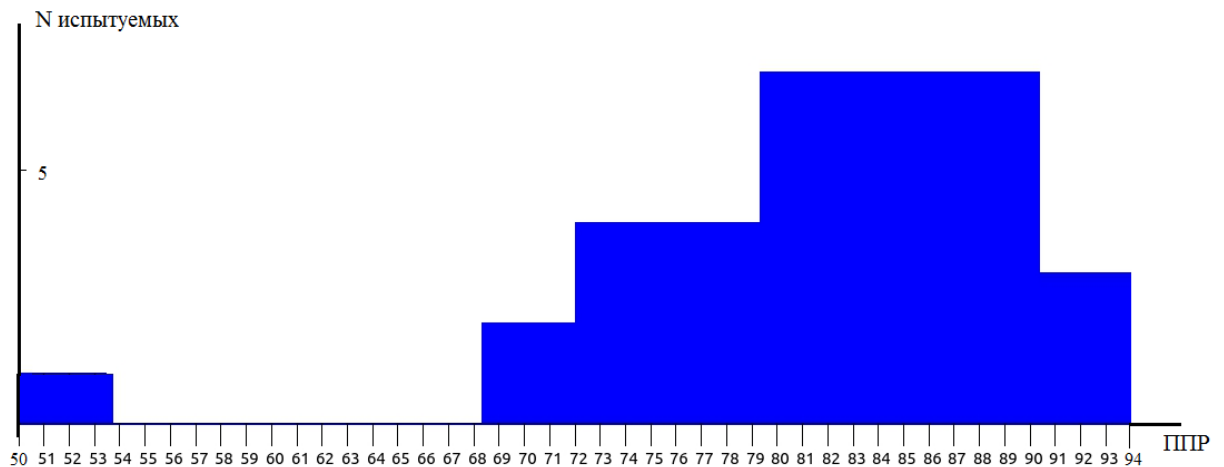


Рисунок 3. Гистограмма распределения значений ППР у здоровых испытуемых

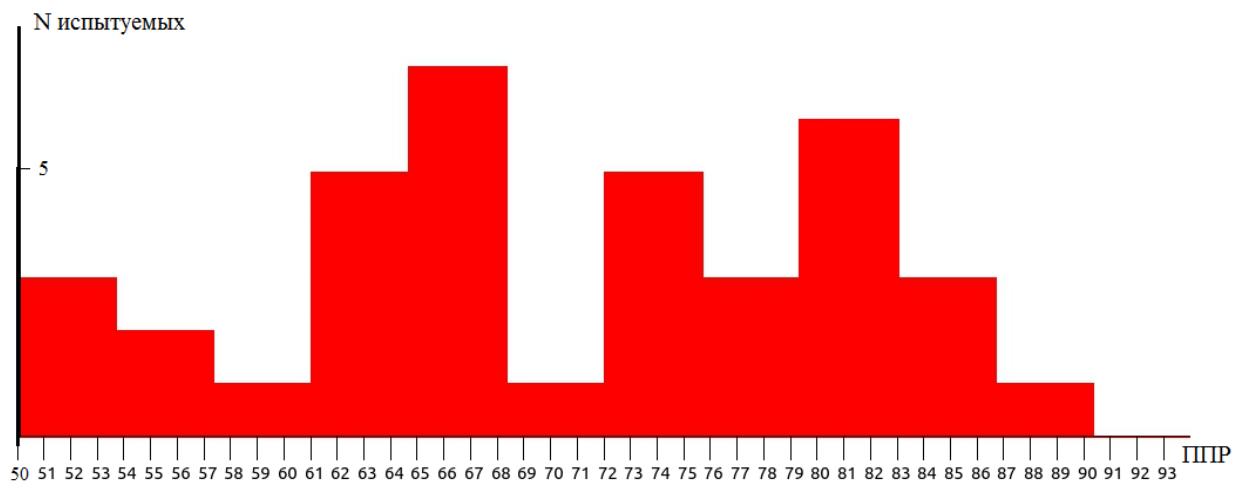
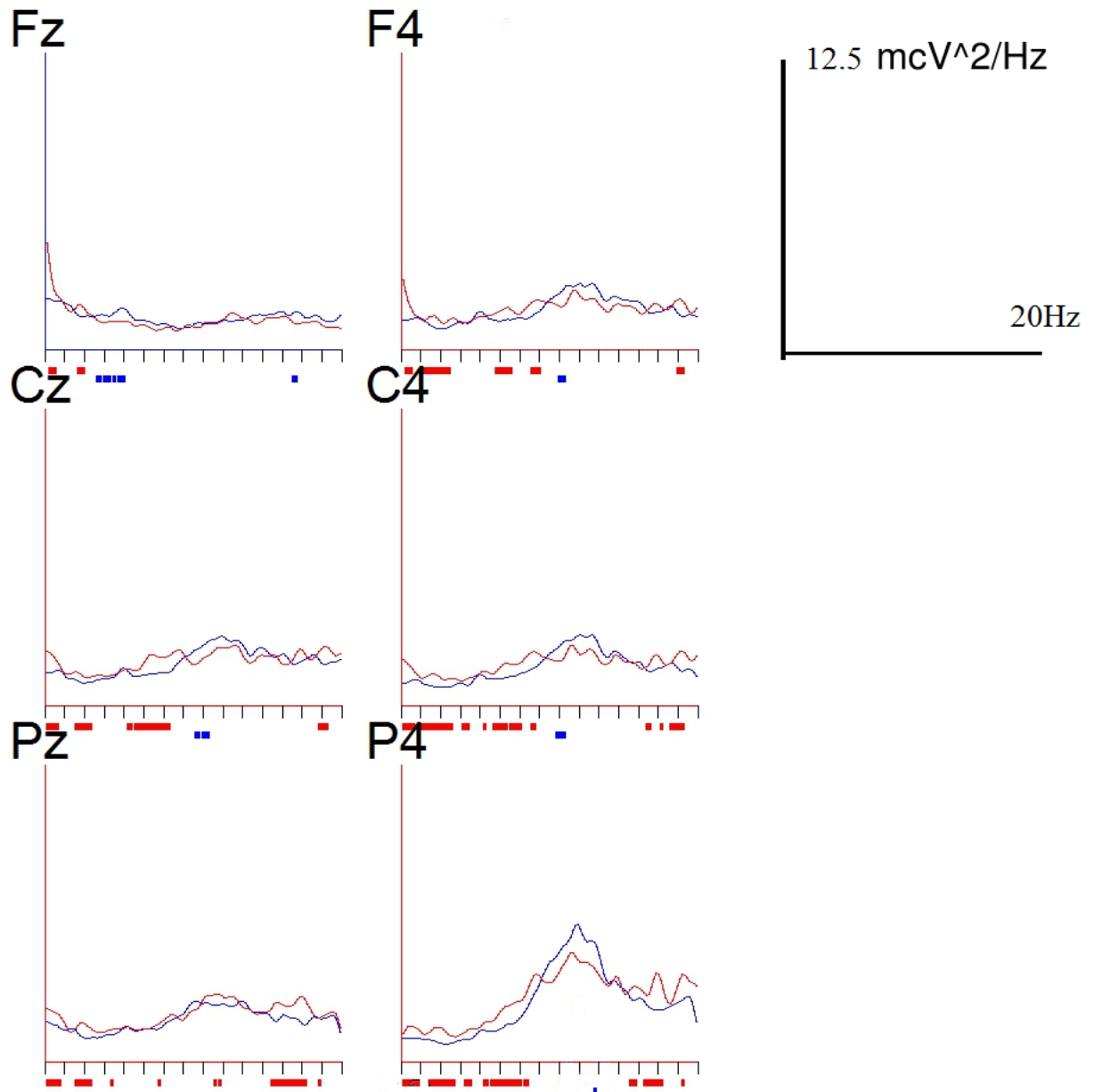


Рисунок 4. Гистограмма распределения значений ППР у больных шизофренией

У 10 пациентов (27%) ППР превышал 80%, у 11 пациентов (30%) оказался ниже 65%, то есть, фактически, распознавание типа мышления было не возможно. У 16 человек, (43%) ППР колебался в пределах 65-80%. ЭЭГ-паттерны, благодаря которым происходило распознавание типа мышления, были в значительной степени индивидуальны. Основные различия между усреднёнными спектрами пространственного и вербально-логического

мышления наблюдались в области альфа-ритма, преимущественно в отведениях F3, F4, C3, C4, P3, P4 (рисунок 5).



**Рисунок 5. Усреднённые спектры ЭЭГ больного шизофренией (синяя линия – пространственные задачи, красная – анаграммы). Подчёркнуты области статистически достоверной разницы между спектрами. Приведены отведения с наиболее существенной разницей между спектрами.**

В ходе решения пациентами заданий контролировалась правильность ответов. Испытуемые допускали разное количество ошибок. Чтобы оценить влияние количества ошибок на значение ППР нами проводился поиск

корреляционной связи между значениями ППР и количеством ошибок. При этом достоверной связи обнаружено не было ( $\rho = -0.18, p < 0.05$ ), а количество ошибок, допущенных пациентами было сопоставимо с количеством ошибок у здоровых испытуемых: средние значения  $16.4 \pm 2$  и  $15 \pm 3.1$  соответственно (t-критерий Стьюдента 0.89,  $p < 0.05$ ). Значения ППР и количество ошибок, допущенных испытуемыми, приведены в таблице 1.

**Таблица 1. Значения ППР и количество ошибок, допущенных при решении задач. Статистически достоверной связи между величинами не обнаружено.**

Пациент	ППР	Количество ошибок
1 ANO	73.3	21
2 ART	81.1	18
3 BAS	57.7	6
4 BEL	81.7	19
5 BELT	65.3	24
6 VET	50	12
7 GAS	67.7	10
8 DAS	75.5	5
9 DER	63.3	22
10 DRU	75	16
11 IVA	70	12
12 ISA	62.5	15
13 KAY	80.8	15
14 KAZ	76.7	6
15 KOV	84.2	10
16 KON	56.2	18
17 KUD	66.7	17
18 KUL	80.3	21
19 LAP	76.6	14
20 LAS	84.1	17
21 LASH	85	9
22 MAV	80.4	21
23 MAM	67.8	15
24 MAR	74.1	13
25 MIH	53.4	14
26 MOI	74.8	19
27 NIL	53.3	18
28 OSI	88.8	13
29 OHR	77.5	21
30 OSH	80.2	11
31 PAN	53.7	28
32 PET	62.9	22
33 RAZ	67.8	25
34 ROD	66.6	27
35 SUB	62.4	9

Пациент	ППР	Количество ошибок
36 SHE	67.5	21
37 SCH	63.7	22

### **3.2 Связь ППР с клиническими особенностями болезни**

Клинико-психопатологический анализ состояния пациентов, имеющих низкий (ниже 65%), средний (65-80%) и высокий (80% и более) ППР показал наличие существенных отличий в этих трёх группах.

#### **3.2.1. Клиническая характеристика группы больных с высоким значением ППР.**

Большинство пациентов, имеющих высокий ППР перенесли или единичный приступ болезни или имели редкие (один раз в несколько лет) острые клишеобразные приступы с выраженным аффективным компонентом. Важно отметить, что наличие таких острых приступов, со схожей симптоматикой, развивающихся в течение нескольких дней и, как правило, быстро редуцирующихся на фоне нейролептической терапии, служит показателем хорошего прогноза болезни в целом [Сергеев и др., 2009]. Преобладающей симптоматикой у пациентов этой группы была аффективно-бредовая, у одного пациента ведущим синдромом был параноидный, один пациент перенёс острый кататоно-бредовой приступ.

Межприступный период пациентов этой группы характеризовался качественной ремиссией: 7 пациентов работали по профессии, 1 пациентка работала не по профессии, одна занималась домашним хозяйством, один пациент потерял работу за несколько месяцев до острого приступа болезни, а в дальнейшем, после выписки из клиники наблюдался нами незначительное время, поэтому достоверных сведений о его трудоустройстве нет. Пациенты поддерживали социальные связи, в подавляющем большинстве (9 из 10 человек) имели семью. Большая часть обследуемых данной группы были критичны к своему заболеванию и комплаентны в плане психиатрической

помощи, у остальных - наблюдалась неполная критика, они были менее аккуратны при приёме лекарств. Средний возраст дебюта заболевания в этой группе был наиболее поздним и составил 27.7 лет.

### **3.2.2. Клиническая характеристика пациентов с низким значением ППР.**

Противоположная картина наблюдалась в группе больных с низким значением ППР. Представителей этой группы отличали частые госпитализации, неполные ремиссии с наличием резидуальной симптоматики, у трёх пациентов был установлен непрерывно-прогредиентный тип течения болезни. Лишь у одного пациента данной группы на момент наблюдения был зафиксирован единичный психотический эпизод. Однако, после выхода из психоза, не смотря на формально упорядоченное поведение, отсутствовала критика к болезни, отмечалось сужение круга контактов, необычная «холодность» в общении с родными. Сами психотические приступы, приведшие этих пациентов в клинику, отличались менее выраженным аффективным компонентом: аффективно-бредовые психоз перенесли 4 пациента данной группы, у трёх пациентов ведущим синдромом был параноидный, а у четырёх – парафренный. Стоит отметить, что появление парафренного бреда в развитии болезни является тем этапом, за которым следует распад психики и свидетельствует о значительной тяжести шизофренического процесса [Сергеев и др., 2009].

Для пациентов этой группы было характерно выраженное уплощение аффекта, социальная дезадаптация: лишь 2 пациента из данной группы были трудоустроены по профессии, трое занимались низко квалифицированным трудом. Более половины пациентов этой группы не были трудоустроены и фактически не могли быть привлечены к какой-либо продуктивной деятельности. Пациенты этой группы были также наименее комплаентны: как правило, они не считали себя больными или признавали наличие душевной болезни со значительными «оговорками», приём лекарств дома

происходил под контролем и по инициативе родных. Средний возраст дебюта заболевания в данной группе был наиболее ранним и составил 23.7 лет.

### **3.2.3. Клиническая характеристика пациентов со средним значением ППР.**

Группа больных со средними значениями ППР была наиболее «пёстрой» в клиническом отношении, включала пациентов с разным течением болезни: у одного пациента на момент исследования отмечался единичный приступ болезни на протяжении 3 лет, у четырёх пациентов был диагностирован приступообразно-прогредиентный тип течения, у трёх пациентов – отмечались клишеобразные острые приступы болезни с полноценными стойкими ремиссиями. Восемь пациентов имели на момент обследования единичный приступ болезни, но в последующем не наблюдались в клинике длительное время, поэтому тип течения болезни не мог быть достоверно установлен. Преобладающей симптоматикой у большинства пациентов (11 человек) была аффективно-бредовая, у 4 пациентов ведущим синдромом был параноидный и лишь у одного пациента – парафренный. В этой группе чаще всего отмечалась формальная критика к болезни (10 пациентов), у трёх пациентов существовало полноценное понимание болезни, ещё трое пациентов даже в ремиссии, при отсутствии психопродуктивных расстройств не были критичны к болезни.

Для пациентов было характерно некоторое сужение круга социальных контактов, чуть более половины пациентов (9 человек) имели собственную семью, включая гражданский брак. В профессионально-трудовой сфере присутствовали явления «социального дрейфа». Не смотря на то, что большинство, 11 пациентов на момент исследования имели работу или учились в ВУЗе, для них была характерна частая смена места работы, три пациента занимались низкоквалифицированным трудом и двое – не были

трудоустроены и нигде не учились. Средний возраст начала заболевания в данной группе составил 23.9 лет.

Связь ППР с особенностями течения болезни представлена в таблицах 2 - 7.

**Таблица 2. Ведущая продуктивная симптоматика к структуре острого приступа (указан процент пациентов в группе). У пациентов с высокими цифрами ППР преобладала аффективно-бредовая симптоматика, считающаяся прогностически более благоприятной. У пациентов с низким ППР в структуре приступа чаще появлялись парафренные включения, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом.**

	ППР менее 65%	ППР 65- 80%	ППР более 80%
Аффективно-бредовый синдром	36.3%	31.2%	80%
Параноидный синдром	27.3%	62.5%	10%
Парафренный синдром	36.4%	6.2%	-
Кататоно-бредовой приступ	-	-	10%

**Таблица 3. Связь значений ППР с уровнем социальной адаптации пациентов (указан процент пациентов в группе). Среди пациентов с высоким ППР чаще встречались работающие, занятые высококвалифицированным трудом, пациенты с низким значением ППР, в большинстве случаев, не были трудоспособны.**

	ППР менее 65%	ППР 65- 80%	ППР более 80%
Работа по профессии, учёба в ВУЗе	18.2%	68.7%	70%
Низкоквалифицированный труд	27.3%	18.7%	10%
Не работали	54.5%	12.6%	20%

**Таблица 4. Семейный статус пациентов (указан процент пациентов в группе). Подавляющее большинство пациентов с высоким значением ППР, не смотря на болезнь, были хорошо адаптированы в социуме и имели семью, тогда как, пациенты с низким значением ППР, в большинстве случаев своей семьи не имели и сами находились на иждивении родителей и других родственников.**



	ППР менее 65%	ППР 65- 80%	ППР более 80%
Имели свою семью, в том числе гражданский брак	36.4%	56.3%	90%
Одинокое	63.6%	43.7%	10%

**Таблица 5. Наличие критики к болезни (указан процент пациентов в группе). Наиболее критичными к своей болезни были пациенты с высоким значением ППР. В группе больных с низким значением ППР, в большинстве случаев, критика к болезни отсутствовала.**

	ППР менее 65%	ППР 65- 80%	ППР более 80%
Полноценная критика к болезни	9.1%	18.7%	70%
Частичная критика	36.4%	62.6%	30%
Нет критики	54.5%	18.7%	-

**Таблица 6. Особенности течения болезни (указан процент пациентов в группе). Высокие значения ППР ассоциированы с более благоприятным течением болезни – единичным приступом или приступообразно-прогредиентным течением. Непрерывному типу течения шизофрении соответствуют низкие значения ППР.**

Возраст дебюта болезни и тип течения	ППР менее 65%	ППР 65- 80%	ППР более 80%
Средний возраст дебюта болезни	23.7	23.9	27.7
Единичный приступ	11.1%	12,5%	55.6%
Рекуррентное течение	22.2%	37.5	33.3
Приступообразно-прогредиентный тип течения	33.3%	50%	11.1%
Непрерывный тип течения	33.3%	-	-

**Таблица 7. ППР и давность заболевания. У пациентов с более длительным анамнезом болезни достоверно чаще наблюдается снижение ППР. Наиболее высокие значения ППР отмечены у недавно заболевших пациентов.**

Пациент	ППР	Давность заболевания
1 ANO	73.3	полгода
2 ART	81.1	2 года
Пациент	ППР	Давность заболевания
3 BAS	57.7	1 год
4 BEL	81.7	3 года
5 BELT	65.3	3 года
6 VET	50	4 года
7 GAS	67.7	4 года
8 DAS	75.5	8 лет
9 DER	63.3	15 лет
10 DRU	75	3 года
11 IVA	70	1 год
12 ISA	62.5	4 года
13 KAY	80.8	2 месяца
14 KAZ	76.7	5 лет
15 KOV	84.2	2 месяца
16 KON	56.2	1 год
17 KUD	66.7	3 года
18 KUL	80.3	3 года
19 LAP	76.6	2 года
20 LAS	84.1	2 месяца
21 LASH	85	2 месяца
22 MAV	80.4	1 год
23 MAM	67.7	3 года
24 MAR	74.1	полгода
25 MIH	53.4	1 год
26 MOI	74.8	2 года
27 NIL	53.3	2 года
28 OSI	88.8	1 месяц
29 OHR	77.5	1 год
30 OSH	80.2	7 лет
31 PAN	53.7	11 лет
32 PET	62.9	4 года
33 RAZ	67.8	3 года
34 ROD	66.6	полгода
35 SUB	62.4	18 лет
36 SHE	67.5	полгода
37 SCH	63.7	1 год

Таким образом, при анализе особенностей течения болезни была отмечена достоверная связь значений ППР с типом течения болезни ( $\rho = -0.42$ ,  $p < 0.05$ ), ведущим синдромом в структуре острого приступа ( $\rho = -0.35$ ,  $p < 0.05$ ),

давностью заболевания ( $\rho = -0.38, p < 0.05$ ) и семейным статусом пациентов ( $\rho = 0.57, p < 0.05$ ).

Клиническая симптоматика пациентов была оценена по шкале PANSS. Суммарные баллы продуктивной, негативной и общей психопатологической симптоматики представлены в таблице 8.

**Таблица 8. Суммарные баллы продуктивной, негативной и общей психопатологической симптоматики по шкале PANSS.**

Пациент	Продуктивная симптоматика	Негативная симптоматика	Шкала общей психопатологии
1 ANO	21	14	27
2 ART	21	15	42
3 BAS	17	19	25
4 BEL	17	16	40
5 BELT	24	32	45
6 VET	22	12	25
7 GAS	18	19	37
8 DAS	16	13	35
9 DER	17	18	41
10 DRU	11	18	37
11 IVA	19	17	30
12 ISA	24	23	57
13 KAY	27	12	24
14 KAZ	17	12	22
15 KOV	29	19	41
16 KON	20	11	27
17 KUD	24	20	40
18 KUL	12	14	26
19 LAP	23	11	33
20 LAS	21	9	36
21 LASH	11	8	25
22 MAV	20	9	43
23 MAM	24	14	31
24 MAR	26	10	31
25 MIH	18	18	26
26 MOI	17	15	38
27 NIL	16	24	31
28 OSI	31	8	23
29 OHR	31	16	35
30 OSH	10	10	27
31 PAN	24	17	32
32 PET	24	11	28
33 RAZ	20	13	29
34 ROD	30	24	31
35 SUB	26	32	58

36 SHE	24	16	39
37 SCH	15	18	34

Проводился корреляционный анализ между показателями шкалы PANSS и ППР. Несмотря на достаточно широкий диапазон суммарного балла продуктивной симптоматики в группе пациентов, связи значения ППР с выраженностью продуктивной симптоматики (бред, галлюцинации, аффект) выявлено не было. Не было также обнаружено достоверной связи между значением ППР и суммарным баллом по шкале общей психопатологии. Была обнаружена обратная корреляционная зависимость между величиной ППР и выраженностью негативной симптоматики (коэффициент корреляции ( $\rho = -0.42$ ,  $p < 0.05$ ). Эта закономерность вполне соответствует клиническим наблюдениям, показавшим, что низкие значения ППР достоверно чаще наблюдаются при непрерывно-прогредиентном типе течения болезни и большей давности заболевания. Чем глубже были эмоционально-волевые расстройства, социальная дезадаптация, аутизация пациента, тем хуже происходило распознавание решаемой задачи по спектру ЭЭГ.

### 3.3 Причины нарушений распознавания типа мышления

Предполагалось два возможных механизма снижения ППР у больных:

1. При мышлении у больных не формируются устойчивые ЭЭГ-паттерны, соответствующие тому или иному типу задач. Иными словами, при решении задач одного типа, возникают всякий раз разные ЭЭГ спектры. Это приводит к тому, что обучаемый классификатор вынужден сравнивать две разнородные выборки ЭЭГ-данных, которые, в результате, оказываются схожи между собой именно вследствие их изменчивости. При правильности этой гипотезы снижение ППР должно было быть связано с высокой дисперсией спектров единичных реализаций.
2. Паттерны, соответствующие пространственному и вербально-логическому мышлению у больных довольно устойчивы (схожи при решении задач одного

типа), но различия между ними невелики. В этом случае классификатор сталкивается с двумя достаточно однородными выборками, при этом сходство ЭЭГ-паттернов пространственного и вербально-логического мышления настолько велико, что различие становится затрудненным. При правильности этой гипотезы снижение ППР должно было быть связано с маленьким расстоянием между спектрами. Схематично эти две гипотезы представлены на рисунке 6.

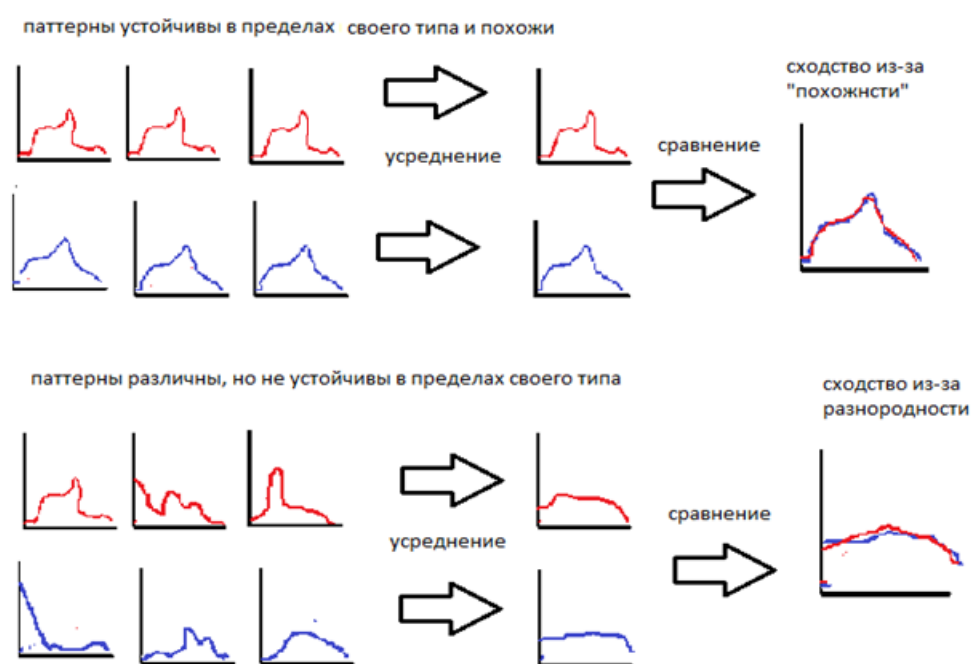


Рисунок 6. Две возможные причины затруднения распознавания типа мышления у больных.

Для проверки этих гипотез были проанализированы корреляционные связи ППР с дисперсией спектров единичных реализаций и расстоянием между спектрами. При этом низкий ППР коррелировал с высокой дисперсией (коэффициент корреляции ( $\rho = -0.68$ ,  $p < 0.05$ )). Сама средняя величина дисперсии у больных (1019) оказалась достоверно больше средней дисперсии у здоровых (552),  $p < 0.05$ . Статистически значимой корреляции между различием спектров и значениями ППР выявлено не было, в то же время, в ряде случаев низким значениям ППР соответствовало малое расстояние между спектрами.

Была выявлена также корреляция между величиной дисперсии и суммарным баллом негативной симптоматики по шкале PANSS,  $\rho = 0.35$ ,  $p < 0.05$ . Таким образом, высокая дисперсия ЭЭГ спектров не только «была ответственна» за ухудшение распознавания типа решаемой задачи, но и оказалась статистически связана с выраженностью негативных расстройств. Суммарные баллы негативной симптоматики, значения ППР и дисперсии представлены в таблице 9.

**Таблица 9. Значения процента правильного распознавания (ППР), суммарного балла негативной симптоматики по шкале PANSS (N) и дисперсии. Высокие значения дисперсии определяют низкие значения ППР и коррелируют с высоким суммарным баллом негативной симптоматики. У пациентов с низким суммарным баллом негативной симптоматики, как правило, достаточно высокие значения ППР и относительно низкая дисперсия.**

Пациент	ППР	Суммарный балл негативной симптоматики	Дисперсия
1 ANO	73.3	14	548.2
2 ART	81.1	15	419.1
3 BAS	57.7	19	1380
4 BEL	81.7	16	981.3
5 BELT	65.3	32	339.5
6 VET	50	12	2067.7
7 GAS	67.7	19	423.4
8 DAS	75.5	13	311.9
9 DER	63.3	18	1530.2
10 DRU	75	18	230.4
11 IVA	70	17	997.6
12 ISA	62.5	23	568.6
13 KAY	80.8	12	147.5
14 KAZ	76.7	12	143.8
15 KOV	84.2	19	163.4
16 KON	56.2	11	2563.3
17 KUD	66.7	20	2038
18 KUL	80.3	14	300.2
19 LAP	76.6	11	218.6
20 LAS	84.1	9	283.1
21 LASH	85	8	286.6
22 MAV	80.4	9	331.6
23 MAM	67.8	14	443.3
24 MAR	74.1	10	815.5
25 MIH	53.4	18	2405.4
26 MOI	74.8	15	3074.5
27 NIL	53.3	24	3230.5

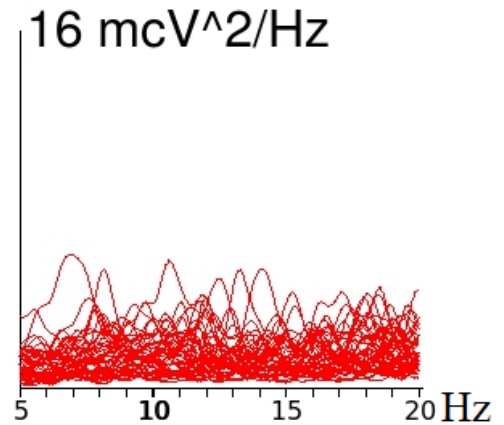
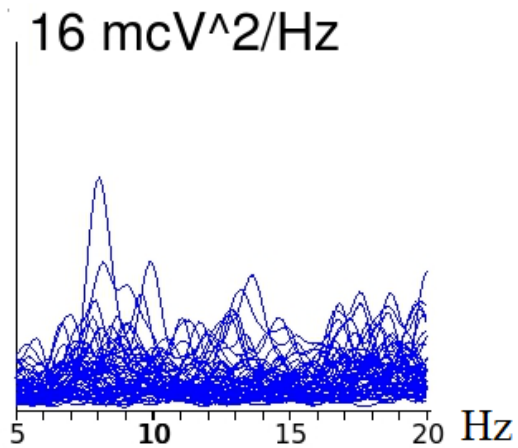
Пациент	ППР	Суммарный балл негативной симптоматики	Дисперсия
28 OSI	88.8	8	380
29 OHR	77.5	16	794.7
30 OSH	80.2	10	472.6
31 PAN	53.7	17	1024
32 PET	62.9	11	530
33 RAZ	67.8	13	1145.7
34 ROD	66.6	24	523.8
35 SUB	62.4	32	1866.5
36 SHE	67.5	16	2779.7
37 SCH	63.7	18	1992.9

Вариабельность спектров ЭЭГ единичных реализаций можно проиллюстрировать суперпозицией ЭЭГ спектров единичных реализаций – см. рисунок 7.

Пациентка, страдающая шизофренией

пространственные задачи

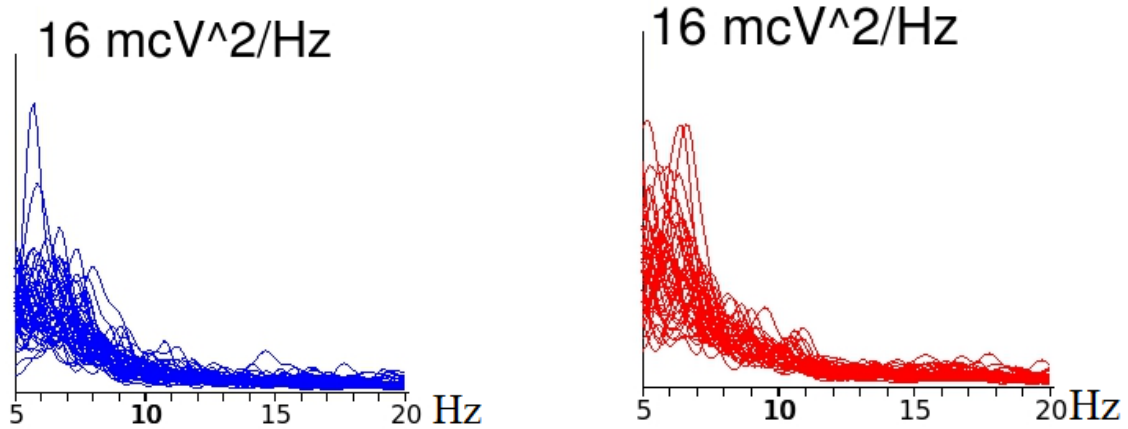
вербально-логические задачи



## Здоровый испытуемый

пространственные задачи

вербально-логические задачи



**Рисунок 7. Суперпозиции ЭЭГ-спектров единичных реализаций. За счёт наложения друг на друга различных по своей конфигурации спектров суперпозиция у больных выглядит более «ворсистой», «размытой».**

### **3.4 Особенности дисперсии ЭЭГ спектров единичных реализаций у больных шизофренией**

До сих пор, говоря о дисперсии, мы говорили о средней дисперсии ЭЭГ спектров при решении пространственных и вербально-логических задач, суммированной по всем частотным отчётам и усреднённой по отведениям.

Нами были также проанализированы различия дисперсии при решении каждого типа задач в отдельности, значения дисперсии по разным частотным отчётам и в разных отведениях.

Взятая по отдельности, величина дисперсии при решении пространственных или вербально-логических заданий в большинстве случаев различалась. У 29 пациентов (78%) дисперсия была в полтора и более раз больше при решении анаграмм (в среднем в 2.6 раз). У 1 пациента – дисперсия была в 1.6 раз больше при решении пространственных задач. У 7 пациентов не было существенных отличий дисперсии в двух типах заданий. У здоровых испытуемых в 41.7% случаях существенных различий в значениях дисперсии



между двумя типами заданий не отмечалось. У 11 испытуемых более высокая дисперсия отмечалась при решении пространственных задач, у 10 при решении анаграмм.

В большинстве случаев (24 испытуемых – 61%) не наблюдалось существенных отличий дисперсии в разных отведениях. В тех случаях, когда эти отличия были, как правило, более высокая дисперсия отмечалась в лобных отведениях (в среднем, в 1.9 раз выше средней). Эта высокая дисперсия у 8 пациентов отмечалась только в лобных отведениях, а у 4 пациентов сочеталась с высокой дисперсией в теменных (2 пациента) и височных отведениях (2 пациента). У одной пациентки наиболее высокой была дисперсия в теменных и затылочных отведениях (P3, Pz, O1, O2) – дисперсия, усреднённая по этим отведениям в 2.7 раз превосходила среднюю.

У большинства здоровых испытуемых также не отмечалось существенных различий в значениях дисперсии в разных отведениях. У 4 испытуемых более высокие значения дисперсии отмечались в лобных отведениях (в среднем в 2.5 раз выше средней), у 1 испытуемого - в теменных (C3, Pz, P4).

У значительной части пациентов (17 человек, 46%) наименее стабильным был тета-ритм. В среднем у этих пациентов значения дисперсии в частотных отсчётах, соответствующих тета-ритму были в 4.8 раз больше усреднённой дисперсии. У 7 человек наименее стабильным был альфа ритм. Различия в значениях дисперсии в этой группе больных были не столь разительными. В среднем значения дисперсии в частотных отсчётах, соответствующих альфа-диапазону, превосходили среднее значение дисперсии в 2.1 раза. У 4 испытуемых из этой же группы нестабильным оказался не только альфа-ритм, но и нижние частоты бета-ритма (13-16Гц). У 13 пациентов (37%) не было существенной разницы в показателях дисперсии в разных частотных диапазонах.

У половины здоровых испытуемых наименее стабильным был альфа-ритм. У 18 человек значения дисперсии в альфа-диапазоне были в 3 раза выше средних. У 10 испытуемых наименее стабильным был тета-ритм, значения дисперсии в тета-диапазоне в 3.3 раза превышали средние. У 8 испытуемых не было существенных отличий значений дисперсии в разных частотных диапазонах.

Таким образом, распределение значений дисперсии по разным спектральным диапазонам и отведениям у пациентов и здоровых имело ряд отличий. Однако эти отличия на материале данной выборки не носили статистически достоверного характера.

## ГЛАВА IV ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.

### 4.1 Интерпретация результатов

Выявленные закономерности позволяют сделать вывод, что снижение ППР у больных шизофренией объясняется, прежде всего, высокой вариабельностью, неустойчивостью ЭЭГ-паттернов, соответствующих решению того или иного типа задач. В рамках этой изменчивости в ряде случаев спектры ЭЭГ двух типов мышления могут также сближаться, что, по всей видимости, вносит дополнительный вклад в снижение ППР.

Вспомним основные факты, установленные в ходе настоящего исследования:

1. Распознавание типа мышления у больных шизофренией затруднено. Это связано с тем, что ЭЭГ паттерны, характеризующие пространственное или вербально-логическое мышление у них более вариабельны по сравнению с нормой.
2. Распознавание происходит тем хуже, чем более выражена у пациента негативная симптоматика, оцененная как по шкале PANSS, так и клинко-психопатологически. Трудности распознавания не связаны с выраженностью психопродуктивных расстройств.
3. ЭЭГ паттерны, соответствующие вербально-логическому мышлению менее устойчивы, чем ЭЭГ паттерны, соответствующие решению пространственных задач.

Рассмотрим физиологические интерпретации этих фактов, их связь с данными других исследований.

1. Полученные нами данные о высокой вариабельности ЭЭГ-паттернов при решении однотипных когнитивных заданий у больных шизофренией перекликаются с результатами исследований Callaway [Callaway, 1969] и Lifshitz [Lifshitz, 1969], полученными ещё на «заре» инструментальных

исследований шизофрении. Предъявляя пациентам одинаковые звуковые тоны, исследователи доказали, что возникающие ВП у больных шизофренией более переменны, чем у здоровых. В более современных исследованиях, также связанных с предъявлением звуковых тонов в рамках оддболл парадигмы показана аномальная переменность вызванных спектральных перестроек ЭЭГ при шизофрении в дельта- и тета-диапазонах [Shin et al., 2010]. Показана большая, по сравнению со здоровыми переменность альфа- и бета-ритмов в покое при шизофрении [Nikulin et al., 2012], связь переменности ВП с наличием генов, определяющих повышенный риск развития психоза [Saville et al., 2015]. Изменчивость и случайность ответных реакций пациентов на те, или иные стимулы, будь то элементарные звуковые тоны или сложные когнитивные задания, требующие от мозга анализа многих факторов, хорошо известна клиницистам и психологам. Вспомним высказывание О.В. Кербилова – «Внешние раздражения у этих больных вызывают, можно сказать, случайные и каждый раз непосредственные и изменчивые реакции и теряют закрепившиеся за ними в прежней жизни больного сигнальное значение. Несоответствие поведения прошлым жизненным установкам, а также настоящей ситуации – одна из характернейших особенностей шизофрении» [Кербилов, 1955]. Нарастающая по мере прогрессирования болезни случайность и произвольность ассоциаций у больных шизофрении позволила Б.Д. Карвасарскому говорить о нарастании энтропии информационной системы, «вероятностно-статистической» структуре ассоциаций [Карвасарский, 1982]. В нашем исследовании впервые показано, что ЭЭГ-паттерны, отражающие в норме те или иные когнитивные процессы, также становятся, в значительной степени, случайными, «вероятностными». Причём, в отличие от ассоциаций, изучаемых психологами, эта произвольность и переменность ЭЭГ паттернов получила чёткое математическое выражение в значениях дисперсии и ППР, что позволило провести статистически достоверное сравнение этих показателей с показателями здоровых лиц, а также

анализировать корреляционные связи этой variability с клиникой болезни.

Принцип нарастания энтропии информационной системы при шизофрении, является достаточно универсальным как для феноменологического уровня изучения болезни, так и для нейрофизиологических исследований. Проявлением этого принципа можно считать и обнаруживаемое во многих ЭЭГ-исследованиях шизофрении нарушение синхронизации тех или иных ритмов [Mulert et al., 2012; Maharajh et al., 2010; Стрелец и др., 2004; Koenig et al., 2001; Merrin, Floyd, 1996].

Каковы же причины и механизмы этой нарастающей произвольности ответных реакций у больных шизофренией, как объяснить неустойчивость ЭЭГ-паттернов при решении анаграмм и пространственных задач? Анализируя нейрофизиологические, клинические и патопсихологические данные, мы говорили о нарушении оценки значимости информации как об одном из базовых нарушений, определяющем многообразную клинику шизофрении. Это нарушение универсально для разных уровней изучения шизофрении, что позволяет обнаружить его как в ходе экспериментально-психологического обследования [Поляков, 1974; Зейгарник, 1984], так и в ходе нейрофизиологических исследований [Стрелец, 1968; Стрелец и др., 2012]. Человек постоянно сталкивается с множеством сложных стимулов, обладающих целым набором характеристик. Так, предъявляемые в нашем исследовании анаграммы могут быть охарактеризованы по их звучанию, по смыслу слов, получаемых при их решении, по цвету и форме букв, составляющих анаграммы. Из этого набора характеристик постоянно происходит отбор наиболее значимых, благодаря которым сложные стимулы становятся не просто набором физических параметров (цвет, форма, размер и т.д.), но осмысливаются – встраиваются в целостную систему человеческого опыта. С учётом контекста ситуации (в нашем случае – условия эксперимента) наиболее значимой характеристикой предъявляемых стимулов

- анаграмм – была возможность получения слов при перестановке букв. В силу описанных ранее нейрофизиологических механизмов при шизофрении выбор наиболее значимой характеристики перестаёт задаваться контекстом и становится в значительной степени произвольным. Это приводит к тому, что любая ответная реакция на тот или иной стимул, в том числе характерный ЭЭГ-паттерн, у больных по мере прогрессирования болезни становится всё более хаотичной и случайной.

2. Было показано, что снижение ППР, и высокая вариабельность ЭЭГ-паттернов коррелирует с выраженностью негативных, но не продуктивных расстройств. Важно отметить, что и ранее, в других исследованиях, было показано, что именно негативная, но не продуктивная симптоматика, ассоциирована с определёнными статистически достоверными изменениями на ЭЭГ [Bochkarev et al., 2015]. Это наводит на мысль о разных патологических механизмах, стоящих за теми и другими проявлениями болезни. Принципиальная разница между этими группами симптомов состоит в том, что негативная симптоматика прогрессивна и необратима, приобретённые за годы болезни личностные изменения стойки и плохо поддаются какой-либо (медикаментозной или психотерапевтической) коррекции. Продуктивные же расстройства при всей их драматичности бывают полностью обратимы. Более того, чем более остро протекает психоз, тем лучше прогноз, тем меньший след оставляет болезнь при наступлении ремиссии. Вспомним гипотезу Sandyk [Sandyk, 1993] о компенсаторном повышении уровня дофамина, проявляющимся бредом и галлюцинациями. В многочисленных работах показано, что бредовая и галлюцинаторная симптоматика развивается по довольно строгим закономерностям и отражает универсальные механизмы организации информации, что позволяет расценивать их как антиэнтропийные процессы патологической компенсации. Подтверждением этого и является тот факт, что степень вариабельности ЭЭГ паттернов (проявление энтропии на

нейрофизиологическом уровне) коррелирует с выраженностью негативной симптоматики (проявление энтропии на феноменологическом уровне), но не связаны с такими антиэнтропийными проявлениями болезни как бред и галлюцинации. Полученные в нашем исследовании данные во многом сопоставимы с данными исследования Yang и др., в ходе которого изучалась устойчивость BOLD-сигналов больных шизофренией во времени. Было показано, что паттерны BOLD-сигналов у больных с преобладанием негативной симптоматики значительно менее стабильны, более случайны и переменчивы, чем паттерны BOLD-сигналов у пациентов с преобладанием продуктивных расстройств. На основании этих данных авторы также заявляют о разной патогенетической основе продуктивных и негативных расстройств [Yang et al., 2015].

3. ЭЭГ паттерны, наблюдаемые при решении анаграмм более переменчивы, чем ЭЭГ паттерны, наблюдаемые при решении пространственных задач. Это может быть объяснено относительной полисемантической анаграмм. Они несут большую по сравнению с геометрическими задачами семантическую нагрузку (цвет и геометрия букв, смысл слов, звучание псевдослов) и зачастую порождали у больных больше случайных латентных ассоциаций, чем пространственные задачи. Во время эксперимента некоторые больные пытались связать по смыслу предъявляемые в случайном порядке анаграммы. Так, правильно расшифровав анаграммы слов «двор», «жаба», «борщ», «жена», один пациент заявил: «жена, которая жаба, во дворе варит борщ». У некоторых пациентов в ходе эксперимента возникали ассоциации, связанные со звучанием предъявляемых псевдослов. Такие ассоциации, безусловно, могут возникать и у здоровых, нейрофизиологическим проявлением этого процесса может быть усиление кровотока не только в лобной, но и в височной коре при решении анаграмм [Schneider et al., 1996]. В то же время ассоциации «по созвучию», а не по смыслу, являющиеся частным случаем актуализации

латентных признаков, весьма характерны для шизофрении [Зейгарник, 1986]. Кроме того, при решении анаграмм могли возникать ассоциации, связанные с геометрией букв. Сталкиваясь с описанными трудностями выделения главного и второстепенного, больной может увидеть в буквах круги, линии и другие геометрические элементы. Склонность больных воспринимать не суть изображения, а его геометрические элементы описана в работах А.А. Кирпиченко [Кирпиченко, 1970] и М.В. Иванова [Иванов, 2013]. Мимолётная категоризация букв как геометрических объектов может в ряде случаев сблизить ЭЭГ-паттерны, соответствующие решению пространственных задач (чистая геометрия), с ЭЭГ-паттернами, соответствующими решению анаграмм (условная геометрия в восприятии больного). Это подтверждается и экспериментальными данными: в ряде случаев низкому значению ППР соответствовало малое расстояние между спектрами, хотя эта закономерность и не носила статистически достоверного характера.

В конечном итоге, по-видимому, именно этот относительный полисемантизм анаграмм по сравнению с пространственными задачами, проявляющийся на нейрофизиологическом уровне, меньшей стабильностью ЭЭГ паттернов, привёл к трудностям в решении анаграмм, которые мы наблюдали ещё до начала эксперимента с записью ЭЭГ. Пациенты хуже справлялись с решением анаграмм, при том, что уровень сложности анаграмм и пространственных заданий при предъявлении их здоровым лицам считался одинаковым. Из-за этого, чтобы уравнивать уровень сложности обоих когнитивных заданий для больных нам пришлось упростить именно анаграммы.

Пространственные же задачи несли меньшую смысловую нагрузку, чем анаграммы. У них не было, ни возможного звучания, ни какого-либо смысла, как у слов. Поэтому и ЭЭГ паттерны, соответствующие их решению оказались относительно более стабильны.



## **4.2 Физиологическая роль ЭЭГ паттернов пространственного и вербально-логического мышления**

Точного понимания, какая последовательность операций происходит при решении испытуемыми анаграмм или пространственных задач, нет ни на электрофизиологическом, ни на феноменологическом уровне, задача «разложения» когнитивных процессов на элементарные операции пока не решена и выходит за рамки настоящего исследования. Возможно, что этот набор операций разный у разных испытуемых. Так, по крайней мере, нам известно, что анаграммы можно решить при помощи инсайта или последовательной перестановкой букв, причём нейрофизиологические корреляты этих двух способов решения разнятся [Aziz-Zadeh et al., 2009]. В то же время чётко показано формирование специфических, распознаваемых паттернов, характеризующих именно решение анаграмм или пространственных задач для данного испытуемого. Сами паттерны, таким образом, представляют собой электрофизиологические стереотипы, которые отражают физиологический процесс адаптации мозга к тому или иному заданию, позволяют ему справляться с решением множества однотипных задач. При шизофрении этот процесс адаптации нарушен. При предъявлении множества однотипных заданий, не происходит формирования устойчивого ЭЭГ паттерна. Отметим, что разрушение стереотипа на самых разных уровнях (поведенческом или же (как в нашем исследовании) электрофизиологическом) – одна из характерных черт мышления больных шизофренией. Являясь с одной стороны проблемой, оно часто дает нашим пациентам определенное преимущество в тех сферах, где требуется создание новой информации – в науке (информация в виде логических схем) и искусстве (информация в виде образа). Примеры гениальных математиков, художников, писателей, имевших ярко выраженные шизоидные черты или даже клинические проявления шизофрении широко известны.

Исходя из условий эксперимента, больные справлялись с заданиями достаточно хорошо. При этом их ЭЭГ паттерны могли быть значительно менее стабильны. Возникает вопрос, насколько необходимы ЭЭГ паттерны того или иного типа мышления для успешного решения задач?

В ранее проведённых исследованиях здоровых лиц было показано, что данные паттерны отражают сам процесс решения задачи и не связаны напрямую с правильностью конечного результата [Иваницкий, 1997]. По нашим наблюдениям, у пациентов, эмоционально более вовлечённых в эксперимент, также отмечались более высокие цифры ППР вне зависимости от общей тяжести их психического состояния и количества допущенных при решении задач ошибок. Связь наблюдаемых паттернов с сохранностью эмоционально-волевой сферы, говорит о том, что они отражают не чистый когнитивный процесс решения задачи, а необходимый для его прохождения мотивационный фон.

Известно, что любые нарушения в человеческом организме и в ЦНС в частности, до определённого времени бывают компенсированы и не проявляются клинически. В данном случае, несмотря на нестабильность ЭЭГ-паттернов, больные всё же справляются с заданиями за счёт компенсаторных возможностей. В то же время мы отмечали необходимость упрощения анаграмм для успешного решения их пациентами. Фактическая невозможность решения большинством пациентов пятибуквенных анаграмм может быть объяснена срывом компенсаторных возможностей из-за «критического» снижения устойчивости ЭЭГ паттернов.

Отметим здесь ещё одну характерную черту исследуемых паттернов. Как в группе здоровых испытуемых, так и в группе больных в большинстве случаев значения дисперсии были близки в разных отведениях. Ранее было показано что, количественная разница между паттернами пространственного и вербально-логического мышления сходна в разных отведениях, а обучаемый классификатор в виде нейронной сети мог определить тип

мышления не только по совокупности всех отведений ЭЭГ, но и по их группам, расположенным в разных отделах коры справа и слева [Иваницкий, 1997]. Было высказано предположение о «голографическом» принципе работы мозга, вовлечении всей коры в тот или иной когнитивный процесс [Иваницкий, 2013]. Данные нашего исследования, таким образом, согласуются с этим принципом. ЭЭГ-паттерны или стабильны во всех отведениях или неустойчивы, но тоже во всех отведениях. При этом у некоторых пациентов всё же отмечается тенденция к более высокой дисперсии в лобных отведениях, что может быть объяснено как проявление функциональной гипопрофронтальности, описываемой при шизофрении [Strelets et al., 2007].

#### **4.3 Другие возможные интерпретации полученных результатов**

Как ещё можно было бы объяснить снижение ППР, увеличение дисперсии, связь этих данных с негативной симптоматикой?

1. Больные не справлялись с заданиями, давали произвольные ответы. Действительно пациенты, страдающие шизофренией, особенно имеющие расстройства негативного спектра, хуже привлекаются к какой-либо деятельности, даже в обыденной речи склонны давать формальные ответы по принципу «лишь бы отвязались». Однако в рамках данной работы все пациенты предварительно обучались решению когнитивных заданий и допускались до участия в эксперименте с записью ЭЭГ только при чётком понимании инструкции и минимальном количестве ошибок при выполнении заданий. В ходе эксперимента контролировалась правильность выполнения заданий. В середине эксперимента больные давали отчёт о своём состоянии и продолжали эксперимент лишь при подтверждении своей готовности к решению задач, отсутствию признаков утомления и рассеянного внимания. У нескольких пациентов эксперимент проводился в два дня (каждый день пациент решал по 30 заданий каждого вида), что позволяло поддерживать достаточный уровень сосредоточения на всём протяжении эксперимента.

2. Выявленные изменения обусловлены приёмом медикаментов. Возражением против этого довода является то, что у 10 пациентов, принявших участие в исследовании, ППР приближался или даже был несколько выше среднего значения ППР здоровых. При этом все они получали лечение нейрорептиками, но это лечение никак не отразилось на значении ППР. С другой стороны общим для всей этой группы пациентов является первый и на момент наблюдения единственный приступ болезни, минимальная выраженность личностных изменений, то есть ППР всё же связан с выраженностью негативной симптоматики, а не с принимаемой терапией.

3. В исследовании использовался упрощённый стимульный материал. Действительно, анаграммы, используемые в прежних экспериментах на здоровых, были адаптированы для больных, но уровень сложности их был уровнен за счёт примерно одинакового времени решения задач и количества ошибок. Кроме того, у ряда пациентов, несмотря на упрощение задания, получились довольно высокие цифры ППР, что указывает на принципиальную применимость данной экспериментальной методики к больным.

#### **4.4 Значение полученных данных**

##### **4.4.1 Практическое значение**

В ходе исследования выявлены существенные отличия процесса распознавания типа мышления при шизофрении от нормы. Эти отличия могут послужить материалом для создания объективных диагностических методик с использованием ЭЭГ. Значения ППР и дисперсии, благодаря их связи с тяжестью клинических проявлений болезни и, в особенности, негативной симптоматики, могут быть использованы для оценки тяжести заболевания, построения социально-медицинского прогноза.

Актуальной задачей современной психиатрии является разграничение первичной и вторичной негативной симптоматики. Под первичной негативной симптоматикой понимают те изменения, которые болезнь привносит в личность пациента: эмоциональное уплощение, аутизацию, утрату прежних интересов, изменения мышления и, как следствие, - нарушение социальной адаптации. Под вторичной негативной симптоматикой понимают сходные изменения стиля жизни и душевного облика больного, но обусловленные не болезнью, а комплексом экзогенных причин (побочные эффекты нейролептической терапии, стигматизация и самостигматизация, реакция на болезнь) или эндогенной депрессией. Очевидно, что лечебная тактика при первичной и вторичной негативной симптоматике различна. Благодаря выявленной корреляции между ППР, дисперсией и первичной негативной симптоматикой (именно она оценивалась в настоящем исследовании) эти показатели могут быть использованы для дифференциальной диагностики первичной и вторичной негативной симптоматики.

#### **4.4.2 Теоретическое значение**

Теоретическое значение данного исследования можно охарактеризовать несколькими пунктами:

1. Получены новые данные о нестабильности ЭЭГ-паттернов когнитивных процессов при шизофрении. Эти данные дополняют сложившееся представление о нарастании энтропии информационных процессов при шизофрении, проявляющемся как на уровне ассоциативного мышления и поведения, так и зафиксированного в ходе инструментальных исследований. При этом впервые анализируются сложные многокомпонентные когнитивные процессы (пространственное и вербально-логическое мышление), получены конкретные цифровые результаты, отражающие меру этой нестабильности (дисперсия ЭЭГ-спектров единичных реализаций),

проанализирована связь этой нестабильности с различными проявлениями болезни.

2. Показана связь нестабильности ЭЭГ паттернов с выраженностью негативной симптоматики. Полученные данные вносят вклад в понимание патогенетических механизмов продуктивных и негативных расстройств шизофрении. Согласно представлениям Менона [Menon, 2011] в основе и когнитивных, и эмоционально-волевых нарушений при шизофрении лежит одно и то же базовое нарушение – нарушение салиентности – произвольное присвоение значимости информации без учёта контекста. В нашем исследовании чётко показана связь произвольности и вариабельности ЭЭГ-паттернов, отражающих когнитивные процессы, с выраженностью негативной симптоматики, в частности, различных нарушений мотивационно-волевой сферы больных. И специфические когнитивные нарушения при шизофрении, и эмоционально-волевые нарушения можно рассматривать в контексте единого процесса нарастания энтропии информационной системы. При этом продуктивная симптоматика не связана с нестабильностью ЭЭГ паттернов и может быть рассмотрена как попытка сознания преодолеть нарастающую энтропию, структурировать фрагменты распадающейся субъективной реальности при помощи универсальных архетипических образов и сюжетов.

3. Показано, что в большинстве случаев дисперсия ЭЭГ спектров при решении анаграмм больше, чем дисперсия ЭЭГ спектров при решении пространственных задач. Этот факт указывает на связь нестабильности ЭЭГ паттернов с латентными ассоциациями, которые чаще возникали у пациентов при решении анаграмм.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью работы стало изучение изменений ЭЭГ-паттернов когнитивных процессов при шизофрении. Анализировалось пространственное и вербально-логическое мышление. Ранее эти два когнитивных процесса изучались у здоровых. Было показано существование весьма индивидуальных, но в то же время достаточно устойчивых ЭЭГ-паттернов, характеризующих тот и иной тип мышления. В нашем исследовании была применена технология распознавания типа мышления, позволяющая анализировать комплекс характеристик ЭЭГ и их комбинации.

К исследованию было привлечено 37 пациентов, страдающих шизофренией. Исследование проводилось в частной психиатрической клинике «Преображение» в г. Москва под научным и техническим руководством лаборатории ВНД человека ИВНД и НФ РАН.

В ходе исследования рассчитывался процент правильного распознавания (ППР) типа мышления – вероятность, с которой с помощью обучаемого классификатора происходило распознавание типа мышления (пространственного или вербально-логического) по ЭЭГ. Было показано, что среднее значение ППР в исследуемой группе больных достоверно меньше среднего значения ППР в группе контроля. В качестве группы контроля было привлечено 36 здоровых испытуемых. Далее проводилось сопоставление значений ППР с клиникой болезни. Были выявлены существенные отличия в клинике и течении болезни между группами больных с низким (до 65%), средним (65-80%) и высоким (более 80%) ППР. Связь значения ППР с клиникой болезни была подтверждена статистически: выявлена обратная корреляционная зависимость между ППР и суммарным баллом негативной симптоматики по шкале PANSS. Выявлена причина снижения ППР у больных шизофренией – трудности распознавания обусловлены меньшей устойчивостью, большей вариабельностью ЭЭГ паттернов того или иного типа мышления. Показано, что у большинства пациентов, наименее

стабильными являются ЭЭГ паттерны вербально-логического мышления, что может быть связано с относительной «полисемантичностью» анаграмм, предложенных в качестве стимульного материала.

Теоретическое значение работы состоит в том, что обнаружен новый научный факт: ЭЭГ-паттерны, выявляемые в норме при решении разных типов когнитивных заданий, при шизофрении становятся менее устойчивы, более вариабельны, и эта неустойчивость коррелирует с выраженностью негативной симптоматики, являясь проявлением универсальной для разных уровней изучения шизофрении тенденции к нарастанию энтропии информационных процессов. Тесная связь изменений ЭЭГ-паттернов с мотивационно-волевыми расстройствами, но не с продуктивной симптоматикой, указывает на разную патогенетическую почву продуктивных и негативных симптомов. В то же время неустойчивость ЭЭГ-паттернов коррелирует с выраженностью негативной симптоматики. Это указывает на то, что, когнитивные и эмоционально-волевые нарушения при шизофрении тесно связаны, и те и другие являются проявлением нарушения салиентности и нарастания энтропии информационной системы.

Практическое значение данной работы состоит в том, что обнаруженные изменения могут быть использованы в комплексной диагностике шизофрении, для оценки прогноза, а также для дифференциальной диагностики разных психопатологических синдромов.

## ВЫВОДЫ

1. Распознавание типа мышления по ЭЭГ обучаемым классификатором у больных шизофренией затруднено вследствие большей вариабельности ЭЭГ паттернов, характеризующих пространственное или вербально-логическое мышление.
2. Существует связь между вариабельностью ЭЭГ паттернов, трудностями распознавания и клинической симптоматикой пациентов. Чем



более выражена негативная симптоматика, тем хуже происходит распознавание типа мышления, тем более нестабильны ЭЭГ паттерны.

3. У большинства пациентов наименее стабильными являются ЭЭГ паттерны вербально-логического мышления.

#### СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ

Баклушев М.Е., Иваницкий Г.А., Атанов М.С., Иваницкий А.М. Снижение устойчивости паттернов, соответствующих разным типам мышления, при шизофрении //Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2016. – Т. 66 №5 – С.1-10;

Баклушев М.Е., Иваницкий Г.А., Иваницкий А.М. Нарушение оценки значимости информации при шизофрении. //Успехи физиологических наук - 2016. Т. 47 № 1 - С.34-47.

Баклушев М.Е. Распознавание типа решаемой задачи по ЭЭГ у больных шизофренией. Сборник материалов XVI Школы-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии. М. - 2012; С.13

Баклушев М.Е. Распознавание типа решаемой задачи по ЭЭГ у больных шизофренией. Сборник материалов XVII Школе-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии М. - 2013; С.9

Баклушев М.Е. Снижение устойчивости ЭЭГ-паттернов разных типов мышления при шизофрении. Сборник материалов II Международной научно-практической конференции «Нейронауки и благополучие общества: технологические, экономические, биомедицинские и гуманитарные аспекты». М. - 2015; С.24-26

Баклушев М.Е. Ритмические паттерны, устанавливающиеся в ЭЭГ при мышлении, у больных шизофренией менее устойчивы, чем в норме. Сборник материалов XIX Школы-конференции молодых ученых по физиологии высшей нервной деятельности и нейрофизиологии М.- 2015, С.16.

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

ВНД высшая нервная деятельность

ВП вызванный потенциал

ИВНД Институт высшей нервной деятельности

МКБ международная классификация болезней

МЭГ магнитная энцефалограмма

НФ нейрофизиология

ООО общество с ограниченной ответственностью

ПНД психоневрологический диспансер

ППР процент правильного распознавания

РАН Российская академия наук

фМРТ функциональная магнитно-резонансная томография

ЦНС центральная нервная система

ЭЭГ электроэнцефалограмма

BOLD blood-oxygen-level-dependent, связанный с уровнем кислорода в крови (сигнал, ответ)

PANSS The Positive and Negative Syndrome Scale, шкала оценки позитивных и негативных синдромов по С.П. Кею, Л.А. Оплеруи, А. Фицбейну

PRIPRO PRImary PROcess content scoring categories – система оценки нарушений мышления по Р. Хольту

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анохин П.К. Психическая форма отражения действительности. – Избр. Труды (Философские аспекты теории функциональной системы). - М.: Наука, 1978, - 399 с.
2. Балинский И.М. Лекции по психиатрии / Под ред. Н.И. Бондарева и Н.Н. Тимофеева. - СПб.: Медгиз, Ленинградское отд., 1958. - 215 с.
3. Под ред. Гиппенрейтер Ю.Б. Психология мышления. Хрестоматия. - М.: Астрель, 2008. - 672 с
4. Дубровский Д.И. Информация, сознание, мозг. - М.: Высш. школа, 1980. – 286 с.
5. Зайцева-Пушкаш И.А. Шизофрения: опыт юнгеанского анализа. - М.: Издательский дом Видар-М, 2010. – 521 с.
6. Зейгарник Б.В. Патопсихология. – М.: Издательство Московского университета, 1986. – 234 с.
7. Иваницкий А.М. Мозговые механизмы оценки сигналов. – М.: Медицина, 1976. - 298с.
8. Иваницкий А.М., Стрелец В.Б., Корсаков И.А. Информационные процессы мозга и психическая деятельность. М.: Наука, 1984. – 101 с.
9. Иваницкий А.М., Портнова Г.В., Мартынова О.В., Майорова Л.А., Федина О.Н., Петрушевский А.Г. Картирование мозга при вербальном и пространственном мышлении. Журн. высш. нервн. деят. - 2013. - Т.63. - №6. - С.677-686.
10. Иваницкий Г.А. Распознавание типа решаемой в уме задачи по нескольким секундам ЭЭГ с помощью обучаемого классификатора. Журн. высш. нервн. деят. - 1997. - Т. 47. - №4. - С. 743–747.

11. Иванов М.В. Пространственные представления у детей и юношей с расстройствами шизофренического спектра. Дисс. канд. психол. наук: 19.00.07 / Иванов Михаил Владимирович - СПб., 2013. – 153 с.
12. Карвасарский Б.Д. Клиническая психология. - Л.: Медицина. - 1982. – 552 с.
13. Кербиков О.В. Лекции по психиатрии (избранные главы) М.: Медгиз. - 1955. – 239 с.
14. Кирпиченко А.А. Исследование нейрофизиологических нарушений у больных шизофренией. Дисс. докт. мед. наук: 03.03.01 / М., 1970. – 422 с.
15. Марьина И.В. Стрелец В.Б., Гарах Ж.В., Новотоцкий-Власов В.Ю., Зайцева Ю.С. Анализ вызванных потенциалов мозга на вербальные стимулы в норме и при шизофрении. Журн. высш. нервн. деят. - 2012. - Т.62. - №2. – С.157 - 164.
16. Михайлова Е.С., Розенберг Е.С. Индивидуально-типологические особенности опознания лицевой экспрессии и вызванные потенциалы мозга человека. Журн. высш. нервн. деят. - 2006. – Т.56. - №4. – С.481-489.
17. Михайлова Е.С., Славуцкая А.В., Конышев В.А., Шевелев И.А., Шараев Г.А. Вызванные потенциалы мозга человека на изображения полосок и крестообразных фигур. Журн. высш. нервн. деят. - 2006. – Т.56. - №1. – С.30-37.
18. Михайлова Е.С., Герасименко Н.Ю., Овсиенко А.В. Опознание простых и сложных изображений при их прямой маскировке. Физиология человека. - 2009. - Т.35. - № 3. - С.13-19.

19. Наумов Р.А. Распознавание типов мыслительной деятельности по ЭЭГ при решении пространственных и вербально-логических задач. Дисс. канд. биол. наук: 03.03.01 / Наумов Роман Александрович - М., 2010. – 102 с.
20. Николаев А.Р., Иваницкий Г.А., Иваницкий А.М. Воспроизводящиеся паттерны альфа-ритма ЭЭГ при решении психологических задач. Физиология человека. - 1998. – Т.24. - №3. – С.1–8.
21. Оршанский. И.Г. Учебник общей психиатрии. Харьков, 1910. - 272 с.
22. Поляков Ю.Ф. Патология познавательной деятельности при шизофрении. М., 1974. – 86 с.
23. Роик А.О., Иваницкий Г.А. Нейрофизиологическая модель когнитивного пространства. Журн. высш. нервн. деят. - 2011. – Т.61. - №6. – С.688-696.
24. Русинов В.С., Майорчик В.Е., Гриндель О.М., Соколова А.А., Болдырева Г.Н., Галкина Н.С., Гнездицкий В.В. Клиническая электроэнцефалография под редакцией члена-корреспондента АМН СССР В.С. Русинова. М.: «Медицина», 1973. – 264 с.
25. Сергеев И.И., Лакосина Н.Д., Панкова О.Ф. Психиатрия и наркология. М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 752с.
26. Стрелец В.Б. Исследование биоэлектрической активности головного мозга больных шизофренией по показателям вызванных потенциалов. Невропатология и психиатрия. - 1968. - Т.68. - №1. - С.82-89.
27. Стрелец В.Б., Магомедов Р.А, Гарах Ж. В., Новотоцкий-Власов В.Ю. Спектральная мощность и внутрикорковые взаимодействия по бета - ритму в норме и при шизофрении. Журн. высш. нервн. деят. - 2004. - Т.54. - №2. – С.259 -266.

28. Стрелец В.Б., Гарах Ж.В., Марьина И.В., Зайцева Ю.С., Гурович И.Я. Временные характеристики начальной стадии обработки вербальной информации в норме и при шизофрении. Журн. высш. нервн. деят. 2012. - Т.62. - №2. – С.165 - 173.
29. Чередникова Т.В. Феноменология патологического мышления при шизофрении (обзор зарубежной литературы второй половины XX – начала XXI века). Вестник психотерапии. - 2010. - №35. – С.9–17.
30. Шевченко Ю.Г. Эволюция коры мозга приматов и человека. М.: МГУ, 1971. – 463 с.
31. Шевченко Ю.Г. Развитие коры мозга человека в свете онто-филогенетических соотношений. М.: Медицина, 1972. – 256 с.
32. Шеннон К. Работы по теории информации и кибернетике. — М.: Изд. иностр. лит., 1963. – 832 с.
33. Юнг К. Г. Воспоминания, размышления, сновидения. Киев: Airland, 1994. - 406 с.
34. Agarwal S.M., Danivas V., Amaresha A.C., Shivakumar V., Kalmady S.V., Bose A., Narayanaswamy J.C., Venkatasubramanian G. Cognitive mapping deficits in schizophrenia: Evidence from clinical correlates of visuospatial transformations. Psychiatry Res. - 2015. V.228. - №3. – P.304-311.
35. Allen P., Amaro E., Fu C.H., Fu C.H.Y., Williams S.C.R., Brammer M.J., Johns L.C., McGuire P.K. Neural correlates of the misattribution of speech in schizophrenia. Br. J. Psychiatry. - 2007. - V.190. - P.162-169.
36. Apicella P., Scarnati E., Schultz W. Tonicly discharging neurons of monkey striatum respond to preparatory and rewarding stimuli. Exp. Brain Res. 1991.- V.84. - P.672-675.

37. Aziz-Zadeh L., Kaplan J.T., Iacoboni M. "Aha!":The neural correlates of verbal insight solutions. *Hum. Brain. Mapp.* – 2009. – V.30. - №3. – P.908-916.
38. Basar-Eroglu C., Schmiedt-Fehr C., Marbach S., Brand A., Mathes B. Altered oscillatory alpha and theta networks in schizophrenia. *Brain Res.* – 2008. - V.15. - №1235. – P.143-152.
39. Başar-Eroğlu C., Schmiedt-Fehr C., Mathes B. Auditory-evoked alpha oscillations imply reduced anterior and increased posterior amplitudes in schizophrenia. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* - 2013. – V.62. P.121-129.
40. Bentin S., Mc Carthy G., Wood C.C. Event-related potential, lexical decision and semantic priming. *EEG and Clinical Neurophysiology.* - 1985. V.60. - P. 343-355.
41. Berridge K.C., Robinson T.E. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *BrainRes. Rev.* 1998. - V.28. - P.309-369.
42. Beversdorf D.Q., White D.M., Chever D.C., Hughes J.D., Bornstein R.A. Central beta-adrenergic modulation of cognitive flexibility. *Neuroreport.* 2002. – V.13. - №18. – P.2505-2507.
43. Blackburn J.R., Phillips A.G., Jakubovic A., Fibiger H.C. Dopamine and preparatory behavior, II: a neurochemical analysis. *Behav. Neurosci.* - 1989. - V.103. - P.15-23.
44. Blakemore S.J., Smith J., Steel R. at al. The perception of self-produced sensory stimuli inpatients with auditory hallucinations and passivity experiences: evidence for a break down in self-monitoring. *Psychol. Med.* - 2000. - V.30. - №5. - P.1131-1139.



45. Bleuler E. Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias. — New York: International Universities Press, 1950. — P. 272.
46. Bochkarev V.K., Kirenskaya A.V., Tkachenko A.A., Samylkin D.V., Novototsky-Vlasov V.Y., Kovaleva M.E. EEG frequency and regional properties in patients with paranoid schizophrenia: effects of positive and negative symptomatology prevalence. Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im S.S. Korsakova. — 2015. — V.115. — №1. — P.66-74.
47. Borisov S.V., Kaplan A.Ia., Gorbachevskaja N.L., Kozlova I.A. Segmental structure of the EEG alpha activity in adolescents with disorders of schizophrenic spectrum. Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im I.P. Pavlova. - 2005 V.55 - №3. — P.329-335.
48. Boutros N.N., Brockhaus-Dumke A., Gjini K., Vedeniapin A., Elfakhania M., Burroughs S., Keshavan M. Sensory-gating deficit of the N100 mid-latency auditory evoked potential in medicated schizophrenia patients. Schizophr. Res. - 2009. - V.113. - №2–3. - P.339–346.
49. Boutros N.N., Mucci A., Diwadkar V., Tandon R. Negative symptoms in schizophrenia. Clin. Schizophr. Relat. Psychoses. - 2014. - V.8. - №1. - P.28-35.
50. Boyd J.E., Patriciu I., McKinnon M.C., Kiang M. Test-retest reliability of N400 event-related brain potential measures in a word-pair semantic priming paradigm in patients with schizophrenia. Schizophr. Res. - 2014. - V.158. - №1-3. P.195-203.
51. Callaway E., Jones R.T., Layne R.S. Evoked responses and segmental set of schizophrenia. Arch. Gen. Psychiat. - 1965. - V.12. - P. 83-89.
52. Campbell H.L., Tivarus M.E., Hillier A., Beversdorf D.Q. Increased task difficulty results in greater impact of noradrenergic modulation of cognitive flexibility. Pharmacol. Biochem. Behav. — 2008. — V.88. №3. — P.222-229.

53. 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. - V.47. - №7. - P.980-992.
54. Chance B., Nioka S., Sadi S., Li C. Oxygenation and blood concentration changes in human subject prefrontal activation by anagram solutions. *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2003. – V.510. – P.397-401.
55. Mc Cleery A., Lee J., Joshi A., Wynn J.K., Hellemann G.S., Green M.F. Meta-analysis of face processing event-related potentials in schizophrenia. *Biol. Psychiatry*. - 2015. - V.77. - №2. - P.116-126.
56. Dazzan P. Neuroimaging biomarkers to predict treatment response in schizophrenia: the end of 30 years of solitude? *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2014. – V.16. - №4. – P.491–503.
57. Elbert T., Lutzenberger W., Rockstroh B., Berg P., Cohen R. Physical aspects of the EEG in schizophrenics. *Biol. Psychiatry*. - 1992. – V.32. - №7. – P.595-606.
58. Fehr T., Kissler J., Moratti S., Wienbruch C., Rockstroh B., Elbert T. Source distribution of neuromagnetic slow waves and MEG-delta activity in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*. 2001. V.50. №2. – P.108-116.
59. Ferreira-Santos F., Silveira C., Almeida P.R. . Palha A., Barbosa F., Marques-Teixeira J. The auditory P200 is both increased and reduced in schizophrenia? A meta-analytic dissociation of the effect for standard and target stimuli in the oddball task. *Clin. Neurophysiol*. 2012. V. 123. №7. P.1300-1308.
60. Fibiger H.C., Phillips A.G. Reward, motivation, cognition: psychobiology of mesotelencephalic dopamine systems. *Handbook of Physiology, Section 1: The Nervous System V. 4: Intrinsic Regulatory Systems of the Brain.*

- Edited by Bloom F.E. New York, Oxford University Press. - 1986. - P.647-675.
61. Fibiger H.C., Phillips A.G. Mesocorticolimbic dopamine systems and reward. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1988. - V.537. - P.206-215.
  62. Fisher D.J., Labelle A., Knott V.J. Auditory hallucinations and the mismatch negativity: processing speech and non-speech sounds in schizophrenia. *Int. J. Psychophysiol.* - 2008. V.70. - P.3–15.
  63. Ford J.M., Mathalon D.H. Electrophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia during talking and thinking. *J. Psychiatr. Res.* 2004 - V.38. - №1. - P.37-46.
  64. Garakh Zh.V., Novototskiĭ-Vlasov V.Iu., Zaitsev Iu.S., Rebreĭkina A.B., Strelets V.B. Peak alpha frequency and psychopathological symptoms in schizophrenia. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I. P. Pavlova.* - 2011. V.61. №4. – P.444-451.
  65. Galderisi S., Mucci A., Volpe U., Boutros N. Evidence-based medicine and electrophysiology in schizophrenia. *Clin. EEG Neurosci.* - 2009. - V.40. - №2. P.62-77.
  66. Gonzalez-Burgos G., Hashimoto T., Lewis DA. Alterations of cortical GABA neurons and network oscillations in schizophrenia. *Curr. Psych. Rep.* – 2010. – V.12. P.335–344.
  67. Gottlieb J., Snyder L.H. Spatial and non-spatial functions of the parietal cortex. *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2010. V.20. - №6. P.731-740.
  68. Gross A., Joutsiniemi S.L., Rimon R., Appelberg B. Correlation of symptom clusters of schizophrenia with absolute powers of main frequency bands in quantitative EEG. *Behav. Brain Funct.* – 2006. - V29. - №2. P.23.

69. Hardoy M.C., Carta M.G., Catena M., Hardoy M.J., Cadeddu M., Dell'Osso L., Hugdahl K., Carpiniello B. Impairment in visual and spatial perception in schizophrenia and delusional disorder. *Psychiatry Res.* - 2004. V.127. №1-2. P.163-166.
70. Hasenstaub A., Shu Y., Haider B., Kraushaar U., Duque A., McCormick DA. Inhibitory postsynaptic potentials carry synchronized frequency information in active cortical networks. *Neuron.* – 2005. V.47. – P.423–435.
71. Herrmann C.S., Demiralp T. Human EEG gamma oscillations in neuropsychiatry disorders. *Clin. Neurophysiol.* – 2005. – V.116. – P.2719–2733.
72. Huang M.W., Chou F.H., Lo P.Y., Cheng K.S. A comparative study on long-term evoked auditory and visual potential responses between Schizophrenic patients and normal subjects. *Psychiatry.* - 2011. V.4. - №11. - P.74.
73. Jardri R., Pouchet A., Pins D., Thomas P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am. J. Psychiatry.* - 2011. - V.168. - №1.- P.73-81.
74. Jerde T.A., Curtis C.E. Maps of space in human frontoparietal cortex. *J. Physiol. Paris.* - 2013. V.107. - №6. – P.510-516.
75. Jetha M.K., Schmidt L.A., Goldberg J.O. Long-term stability of resting frontal EEG alpha asymmetry and power in a sample of stable community outpatients with schizophrenia. *Int. J. Psychophysiol.* - 2009. – V.72. - №2. – P.228-233.
76. John J.P., Rangaswamy M., Thennarasu K., Khanna S., Nagaraj R.B., Mukundan C.R., Pradhan N. EEG power spectra differentiate positive and negative subgroups in neuroleptic-naive schizophrenia patients. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2009. – V.21. - №2. – P.160-172.

77. Kambeitz J., Koutsouleris N., Neuroimaging in psychiatry: multivariate analysis techniques for diagnosis and prognosis *Nervenarzt.* – 2014. – V.85. №6. – P.714-719.
78. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry.* - 2003. - V.160. - №1. - P.13-23.
79. Karson C.N., Coppola R., Morihisa J.M., Weinberger D.R. Computed electroencephalographic activity mapping in schizophrenia. The resting state reconsidered. *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1987. – V.44. №6. P.514-517.
80. Kasanin J. S. Language and thought in schizophrenia. New-York : W.W. Norton & Company, Inc., 1964. – 133 p.
81. Keshavan M.S., Reynolds C.F., Miewald M.J., Montrose D.M., Sweeney J.A., Vasko R.C., Kupfer D.J. Delta sleep deficits in schizophrenia: evidence from automated analyses of sleep data. *Arch Gen Psychiatry.* – 1998. – V.55. - №5. – P.443-448.
82. Kessler C., Kling A. EEG power variation in schizophrenic subgroups: effects of emotionally salient stimuli. *Biol. Psychiatry.* – 1991. V.30. - №4. – P.335-348.
83. Khodayari-Rostamabad A., Hasey G.M., MacCrimmon D.J., Reilly J.P., DeBruin H. A pilot study to determine whether machine learning methodologies using pre-treatment electroencephalography can predict the symptomatic response to clozapine therapy. *Clin. Neurophysiol.* - 2010. V.121. P.1998–2006.
84. Khodayari-Rostamabad A., Reilly J.P., Hasey G., Debruin H., MacCrimmon D. Diagnosis of psychiatric disorders using EEG data and employing a statistical decision model. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* - 2010. - V.2010. – P.4006-4009.

85. Knyazeva M.G., Jalili M., Meuli R., Hasler M., De Feo O., Do K.Q. Alpha rhythm and hypofrontality in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* – 2008. - V.118. - №3. – P.188-199.
86. Koenig T., Lehmann D., Saito N., Kuginuki T., Kinoshita T., Koukkou M. Decreased functional connectivity of EEG theta-frequency activity in first-episode, neuroleptic-naïve patients with schizophrenia: preliminary results. *Schizophr. Res.* - 2001. V.50. - №1-2. – P.55-60.
87. Kolyva C., Tachtsidis I., Ghosh A., Moroz T., Cooper C.E., Smith M., Elwell C.E. Systematic investigation of changes in oxidized cerebral cytochromoxidase concentration during frontal lobe activation in healthy adults. *Biomed Opt. Express.* – 2012. V.3. - №10. - P.2550-2566.
88. Kostyunina M.B., Chaianov N.V. The multicomponent composition of the EEG alpha-band in schizophrenic patients. *Russ. Fiziol. Zh. Im I. M. Sechenova.* – 2004. V.90. - №10. – P.1222-1228.
89. Kounios J., Fleck J.I., Green D.L., Payne L., Stevenson J.L., Bowden E.M., Jung-Beeman M. The origins of insight in resting-state brain activity. *Neuropsychologia.* – 2008. - V.46. - №1. – P.281-291.
90. Kwon J.S. Gamma frequency-range abnormalities to auditory stimulation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* – 1999. – V.56. – P.1001–1005.
91. Ljungberg T., Apicella P., Schultz W. Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions. *J. Neurophysiol.* - 1992. - V.67. - P.145-163.
92. Lifshitz K. An examination of evoked potentials as indicators of information processing in normal and schizophrenic subjects. In «Average evoked potentials. Methods, results and evaluations» Ed. by E. Donchin, D. Lindsley, NASA Washington, 1969. P.357-362.

93. Lopez H.H., Ettenberg A. Dopamine antagonism attenuates the unconditioned incentive value of estrous female cues. *Pharmacol. Biochem. Behav.* - 2001. - V.68. - P.411-416.
94. Maharajh K., Teale P., Rojas DC., Reite ML. Fluctuation of gamma-band phase synchronization within the auditory cortex in schizophrenia. *Clin. Neurophysiol.* – 2010. – V.121. – P.542–548.
95. Mandler J.M., Mandler G. *Thinking: from Association to Gestalt*. N.Y.: John Wiley & Sons, Inc., 1964. - 415 p.
96. Martinez-Cascales I., de la Fuente J., Santiago J. Sr., Santiago J. Jr. Space and time bisection in schizophrenia. *Front. Psychol.* – 2013. - V.5. - №4. – P.823.
97. Mathes B., Schmiedt-Fehr C., Kedilaya S., Strüber D., Brand A., Basar-Eroglu C. Theta response in schizophrenia is indifferent to perceptual illusion. *Clin. Neurophysiol.* - 2016. – V.127. - №1. – P.419-430.
98. Matussek P. *Untersuchungen über die Wahnwahrnehmungen*, Arch. f. Ps. u. N. 1952, B. 189. H 4.
99. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn. Sci.* - 2011. - V.15. - P.483–506.
100. Merrin E.L., Floyd T.C. Negative symptoms and EEG alpha in schizophrenia: a replication. *Schizophr. Res.* - 1996. – V.19. - №2-3. – P.151-161.
101. Mizumori S.J., Puryear C.B., Martig A.K. Basal ganglia contributions to adaptive navigation. *Behav. Brain. Res.* – 2009. V.199. - №1. – P.32-42.
102. Mulert C., Kirsch V., Whitford T.J., Alvarado J., Pelavin P., Mc Carley R.W., Kubicki M., Salisbury D.F., Shenton M.E. Hearing voices: a role of interhemispheric auditory connectivity? *World J. Biol. Psychiatry.* – 2012. – V.13. – P.153–158.

103. Näätänen R., Gaillard A.W.K., Mäntysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychologica*. - 1978. - V.42. - P.313-329.
104. Nagels A., Chatterjee A., Kircher T., Straube B. The role of semantic abstractness and perceptual category in processing speech accompanied by gestures. *Front. Behav. Neurosci.* – 2013. – V.18. - №7. – P.181.
105. Nikulin V.V., Jönsson E.G., Brismar T. Attenuation of long-range temporal correlations in the amplitude dynamics of alpha and beta neuronal oscillations in patients with schizophrenia. *Neuroimage*. – 2012. – V.61. - №1. – P.162-169.
106. Nishimoto S., Vu A.T., Naselaris T., Benjamini Y., Yu B., Gallant J.L. Reconstructing visual experiences from brain activity evoked by natural movies. *Curr. Biol.* - 2011.- V.21 - №19. - P.1641-1646.
107. Omori M., Koshino Y., Murata T., Murata I., Nishio M., Sakamoto K., Horie T., Isaki K. Quantitative EEG in never-treated schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry*. – 1995. – V.38. - №5. – P.305-309.
108. Onitsuka T. Recent topics in neurophysiological studies of patients with schizophrenia. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. - 2013. - V.115. - №8. - P.847-852.
109. Palaniyappan L., Mallikarjun P., Joseph V., White T.P., Liddle P.F. Reality distortion is related to the structure of the salience network in schizophrenia. *Psychol. Med.* - 2011. – V.41. - №8. – P.1701-1708.
110. Palaniyappan L., Liddle P.F. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J. Psychiatry Neurosci.* - 2012. - V.37. - №1. - P.17–27.



111. Papsdorf J.D., Himle D.P., McCann B.S., Thyer B.A. Anagram solution time and effects of distraction, sex differences, and anxiety. *Percept. Mot. Skills.* - 1982. - V.55. - №1. - P.215-222.
112. Payne R.W., Mattussek P., George E.I. An experimental study of schizophrenic thought disorder. *J. Ment. Sci.* - 1959. - V.105. - P.627-652.
113. Rass O., Forsyth J.K., Krishnan G.P., Hetrick W.P., Klaunig M.J., Breier A., O'Donnell B.F., Brenner C.A. Auditory steady state response in the schizophrenia, first-degree relatives, and schizotypal personality disorder. *Schizophr. Res.* - 2012. - V.136. - P.143-149.
114. Richardson N.R., Gratton A. Behavior-relevant changes in nucleus accumbens dopamine transmission elicited by food reinforcement: an electrochemical study in rat. *J. Neurosci.* - 1996. - V.16. - P.8160-8169.
115. Salamone J.D. The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation. *Behav. Brain Res.* - 1994. - V.61. - P.117-133.
116. Salamone J.D., Cousins M.S., Snyder B.J. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* - 1997. - V.21. - P.341-359.
117. Sandyk R. Positive symptoms and chronicity of illness in schizophrenia. *Int. J. Neurosci.* - 1993. - V.70. - №1-2. - P.65-67.
118. Saville C.W., Lancaster T.M., Davies T.J., Toumaian M., Pappa E., Fish S., Feige B., Bender S., Mantripragada K.K., Linden D.E., Klein C. Elevated P3b latency variability in carriers of ZNF804A risk allele for psychosis. *Neuroimage.* - 2015. - V.116. - P.207-213.

119. Schaub A., Neubauer N., Mueser K.T., Engel R., Möller H.J. Neuropsychological functioning in patients with major depression or schizophrenia. *BMC Psychiatry*. – 2013. – V.2. - №13. – P.203.
120. Schmiedt C., Brand A., Hildebrandt H., Basar-Eroglu C. Event-related theta oscillations during working memory tasks in patients with schizophrenia and healthy controls. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* - 2005. – V.25. - №3. P.936-947.
121. Schneider F., Gur R.E., Alavi A., Seligman M.E., Mozley L.H., Smith R.J., Mozley P.D., Gur R.C. Cerebral blood flow changes in limbic regions induced by unsolvable anagram tasks. *Am. J. Psychiatry*.- 1996. – V.153. - №2. – P.206-212.
122. Schultz W., Apicella P., Scarnati E., Ljungberg T. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward. *J. Neurosci.* - 1992. - V.12. - P.4595-4610.
123. Schultz W., Dayan P., Montague P.R. A neural substrate of prediction and reward. *Science*. - 1997. - V.275. - P.1593-1599.
124. Schultz W. Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr. Opin. Neurobiol.* - 1997. - V.7. - P.191-197.
125. Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F., Keller J., Glover G.H., Kenna H., Reiss A.L., Greicius M.D. Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *J. Neurosci.* - 2007. – V.27. - №9. – P.2349 –2356.
126. Silver J.A., Hughes J.D., Bornstein R.A., Beversdorf D.Q. Effect of anxiolytics on cognitive flexibility in problem solving. *Cogn. Behav. Neurol.* - 2004 V.17. - №2. P.93-97.

127. Shergill S.S., Bullmore E.T., Brammer M.J. et al. A functional study of auditory verbal imagery. *Psychol. Med.* - 2001. - V.31. - №2. - P.241-253.
128. Shin Y.W., Krishnan G., Hetrick W.P., Brenner C.A., Shekhar A., Malloy F.W., O'Donnell B.F. Increased temporal variability of auditory event-related potentials in schizophrenia and Schizotypal Personality Disorder. *Schizophr Res.* - 2010. - V.124. - №1-3. - P.110-118.
129. Smyth S.F., Beversdorf D.Q. Lack of dopaminergic modulation of cognitive flexibility. *Cogn. Behav. Neurol.* - 2007. - V.20. - №4. - P.225-229.
130. Sommer I.E.C., Diederer K.M.J., Blom J.D., Willems A., Kushan L., Slotema K., Boks M.P.M., Daalman K., Hoek H. W., Nèggers S.F.W., Kahn R. S. Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain: J. Neurol.* - 2008. V.131. - P.3169-3177.
131. Spencer K.M., Nestor P.G., Niznikiewicz M.A., Salisbury D.F., Shenton M.E., McCarley R.W. Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J. Neurosci.* - 2003. - V.23. - P.7407-7411.
132. Spilker B., Callaway E. «Augmenting» and «reducing» in averaged visual evoked responses to sine wave light. *Psychophysiology.* - 1969. - V.6. - №1. - P.49-57.
133. Strelets V.B., Novototskiĭ-Vlasov V.Iu., Garakh Zh.V., Zheligovskiĭ V.A., Kaplan A.Ia The multiple parameter combinatory analysis of EEG rhythms in norm and at schizophrenia. *Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im I.P. Pavlova.* - 2007. - V.57. - №6. - P.684-691.
134. Strik W.K., Hubl D., Dierks T. Structural and functional substrates of hallucinations in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology.* - 2004. - V.54. - №1-2. - P.47.

135. Su L., Hu H., Chen J. et al. P50 sensory gating studies in schizophrenics: a systematic review. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* - 2010. - V.90. - №29. - P.2020-2025.
136. Uhlhaas P.J., Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci.* – 2010. V.11. – P.100–113.
137. Umbricht D., Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* - 2005. - V. 6. - №1. - P.1-23.
138. Vartanian O., Goel V. Task constraints modulate activation in right ventral lateral prefrontal cortex. *Neuroimage.* – 2005. – V.27. №4. P.927-933.
139. Vercammen A., Knegtering H., den Boer J.A. et al. Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporo-parietal area. *Biol. Psychiatry.* - 2010. - V.67. - №10. - P.912-918.
140. Waelti P., Dickinson A., Schultz W. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory. *Nature.* - 2001.- V.412. - P.43-48.
141. Walker M.P., Liston C., Hobson J.A., Stickgold R. Cognitive flexibility across the sleep-wake cycle: REM-sleep enhancement of anagram problem solving. *Brain. Res. Cogn. Brain. Res.* – 2002. V.14. - №3. – P.317-324.
142. Wenkstern D., Pfaus J.G., Fibiger H.C. Dopamine transmission increases in the nucleus accumbens of male rats during their first exposure to sexually receptive female rats. *Brain Res.* - 1993. - V.618. - P.41-46.
143. White T.P., Joseph V., Francis S.T., Liddle P.F. Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophr. Res.* - 2010. – V.123. - №2-3. – P.105-115.

144. Wise R.A. Neuroleptic attenuation of intracranial self-stimulation: reward or performance deficits? *Life Sci.* - 1978. - V.22. - P.535-542.
145. Woods A.J., Hamilton R.H., Kranjec A., Minhaus P., Bikson M., Yu J., Chatterjee A. Space, time, and causality in the human brain. *Neuroimage.* – 2014. - V.92. – P.285-297.
146. Wrobel J. *Linguistic and Literary Studies in Eastern Europe.* Benjamins, 1989. 145p.
147. Yang A.C., Hong C.J., Liou Y.J., Huang K.L. Huang C.C., Liu M.E., Lo M.T., Huang N.E., Peng C.K., Lin C.P., Tsai S.J. Decreased resting-state brain activity complexity in schizophrenia characterized by both increased regularity and randomness. *Hum Brain Mapp.* - 2015. V.36. - №6. – P.2174-2186.
148. Zarantonello M., Slaymaker F., Johnson J., Petzel T. Effects of anxiety and depression on anagram performance, ratings of cognitive interference, and the negative subjective evaluation of performance. *J. Clin. Psychol.* - 1984. - V.40. - №1. - P.20-25.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Клинические иллюстрации.

Пациентка Л.Е.А., 1982г.р. Наследственность психопатологически неотягощена. Росла и развивалась в полной семье, отношения между родителями хорошие. Отец – спокойный, уравновешенный; мать – тревожная, эмоциональная, склонная к беспричинным перепадам настроения. От сверстников в развитии не отставала. Посещала детский сад, в детском коллективе адаптировалась хорошо, охотно бывала в центре внимания, имела много подруг. В школе училась на 4-5, лучше успевала по «точным предметам». В подростковом возрасте по характеру не менялась. Окончила институт, вплоть до настоящего времени работает в фирме, занимающейся продажей оборудования для хлебопекарен. В непосредственные обязанности входит заключение контрактов, консультации по эксплуатации оборудования. Вышла замуж, отношения с мужем хорошие.

Психическое состояние изменилось резко без видимых причин в феврале 2012 года. Снизилось настроение, нарушился сон, появилось необъяснимое чувство страха, скрытой угрозы, исходящей от окружающих людей, в том числе близких. Находила некий зловещий смысл во всей окружающей обстановке. В течение нескольких дней грубо нарушилось поведение: была чем-то напугана, узнавала в посторонних людях своих родных, а родных принимала за других людей, все обращённые к ней слова интерпретировала по-своему, как правило, наделяя их особым угрожающим смыслом. По инициативе родных прибыла в клинику. На фоне медикаментозной терапии психическое состояние стабилизировалось в течение нескольких дней: восстановился сон, ушла тревога, ушли бредовые переживания. На фоне упорядоченного поведения было проведено патопсихологическое обследование: выявлены негрубые нарушения мышления по типу опоры на латентные признаки. Полностью осознала болезненную природу перенесённого состояния. Была выписана с рекомендацией приёма

поддерживающей терапии, динамического наблюдения психиатра. Однако, недооценивая тяжесть перенесённого состояния и опасность рецидива, на повторные консультации приходила нерегулярно, а поддерживающую терапию отменила самостоятельно примерно через полгода после выписки. Тем не менее, чувствовала себя хорошо, вернулась к прежней работе, справлялась с обязанностями. Никаких странностей в поведении окружающие не замечали.

Психическое состояние изменилось вновь в январе 2014 года. Вновь без видимых причин появилось тоскливое настроение, тревога, чувство надвигающейся катастрофы. Видела во всей окружающей обстановке «недобрые знаки», намёки на грядущий конец света. Была напугана, перестала спать. Вновь по настоянию родных прибыла в клинику. Психическое состояние нормализовалось в течение нескольких дней: восстановился сон, ушли бредовые идеи, выровнялось настроение. Проведено повторное патопсихологическое обследование, которое не выявило отрицательной динамики. Полностью осознала болезненный характер перенесённого приступа болезни. Была выписана с рекомендацией приёма поддерживающей терапии. На этот раз продолжила наблюдение у психиатра, приём поддерживающей терапии. Вернулась к работе, справлялась с обязанностями. В феврале 2015 года предприняла самостоятельную попытку прекращения приёма лекарств, что привело к развитию бессонницы. Опасаясь дальнейшего ухудшения психического состояния, возобновила приём лекарств.

Не смотря на продолжение приёма лекарственной терапии, психическое состояние вновь ухудшилось в мае 2016 года после поездки на похороны дальнего родственника. В течение нескольких дней появилась тревога, нарушился сон. Самостоятельно увеличила себе дозу лекарств, однако психическое состояние продолжало ухудшаться. В течение одного дня резко изменилось поведение: была возбуждена, напугана, испытывала наплывы

зрительных галлюцинаций: видела перед собой «гарь», «сцены ада». По прибытии в клинику узнала лечащего врача, жаловалась на то, что её «мучают», «показывают ад», общалась шёпотом, периодически стремилась куда-то бежать. Узнавала в других пациентах клиники своих родных. Облила водой пожилую соседку по палате, заявив, что та «хочет пить». Через день после активного медикаментозного лечения состояние значительно улучшилось. Ушли галлюцинации, бредовые идеи, восстановился сон. Извинялась перед соседкой за свой поступок. Полностью понимала болезненную природу перенесённого состояния. Была выписана из клиники с рекомендациями по приёму поддерживающей терапии. Вскоре вернулась к работе. Наблюдается амбулаторно в клинике «Преображение» вплоть до настоящего времени.

Пациентка приняла участие в исследовании в 2012 году на выходе из первого психотического эпизода. На момент исследования сохранялась некоторая настороженность, растерянность. В целом понимала болезненную природу своего состояния, однако, полноценной критики к болезни и текущему состоянию не было. На тот момент продуктивная симптоматика по шкале PANSS была оценена на 11 баллов, негативная на 8 баллов, общие психопатологические синдромы – 25 баллов. Инструкцию по решению когнитивных задач усвоила легко. Задания выполняла аккуратно, но без интереса. Допустила 6 ошибок при решении пространственных задач, не успела решить две анаграммы.

ЭЭГ данные: ППР 85%, наиболее значимые различия между спектрами наблюдались в отведениях С3, Pz, P4, затылочных отведениях. Дисперсия 286.6, существенных различий дисперсии при решении пространственных задач и анаграмм нет. Наибольшая дисперсия в отведениях Fp1, Fp2, F7, наименьшая - T3, T4, T6. Наиболее нестабилен тета-ритм, наиболее стабилен бета-ритм.



Таким образом, болезнь у данной пациентки протекает относительно благоприятно. Первый приступ болезни в 30 лет, до этого возраста мы не видим ни психотических эпизодов, ни каких-либо указаний на личностные изменения. На благоприятное течение болезни указывает и структура приступов – острых, с выраженным аффективным компонентом, схожих по клинической картине. Все три приступа болезни развились и были купированы в течение нескольких дней. Между приступами отмечалась качественная ремиссия с полным восстановлением трудоспособности и прежних социальных связей. Пациентка осведомлена о своём диагнозе, полностью отдаёт себе отчёт о необходимости приёма терапии и наблюдения психиатром.

Благоприятной клинической картине соответствует достаточно высокое, вполне соответствующее цифрам здоровых испытуемых, значение ППР и низкое значение дисперсии.

Пациентка Д.Н.М., 1985 г.р. Наследственность психопатологически неотягощена. Мать с выраженным своеобразием: перенесла несколько пластических операций, хотя никогда не имела каких-либо дефектов внешности, всегда отличалась холодностью по отношению к дочери. По характеру была демонстративной, вспыльчивой. Отец – властный, целеустремлённый, несколько гиперактивный, успешно занимался бизнесом. В раннем детстве потеряла отца. Мать повторно вышла замуж и постепенно всё более дистанцировалась от дочери, предоставив воспитание бабушке. Детский сад не посещала. Пошла в школу с 6 лет. В детском коллективе адаптировалась легко. Росла способной, увлекающейся, эмоциональной. Особенно нравились гуманитарные предметы, охотно писала сочинения, за которые её часто хвалили педагоги. С подросткового возраста стала хуже учиться, уменьшился интерес к учёбе начала прогуливать занятия, тяготеть к маргинальным компаниям. Тем не менее, с учёбой, в целом, справлялась. Поступила в МГИМО. К учёбе достаточно быстро охладела, прогуливала

занятия. Часто влюблялась, причём склонна была расценивать нейтральное или дружеское отношение к ней как проявление явной симпатии или взаимной любви. На неудачи в личной жизни реагировала бурно, всегда сильно переживала разрывы даже непродолжительных отношений. Стала интересоваться мистическими философско-религиозными учениями. Считала себя православной, хотя в вопросах веры была ориентирована поверхностно. Появились периоды тягостного подавленного настроения, когда не посещала занятия, ни с кем не общалась. Практически физически ощущала тоску. В один из таких эпизодов, «чтобы заглушить» душевные переживания» нанесла самопорезы в области предплечья. В связи с этим впервые оказалась в поле зрения психиатров. Проходила стационарное лечение, была выписана с улучшением. Однако, после выписки рекомендованную терапию принимала неаккуратно. Склонна была назначать и отменять себе разные лекарственные препараты, постоянно переходить от одного лечащего врача к другому. Учёбу в институте оставила, периодически пыталась подрабатывать копирайтером, однако, на одном месте работы подолгу не задерживалась. Неоднократно повторно обращалась за помощью к психиатрам как самостоятельно, так и по инициативе родных. Жаловалась на подавленное настроение, тоску, бессонницу, мысли о собственной виновности, греховности.

В январе 2012 года психическое состояние резко ухудшилось. Появилось ощущение, что в голове «чужие» мысли хульного содержания. Полагала, что «отвержена Богом за грехи», что у неё «нет души», нет никаких эмоций. Была госпитализирована в психиатрическую больницу по месту жительства, затем по настоянию родных через два дня переведена в клинику «Преображение». Во время госпитализации обследована клиническим психологом. Выявлены негрубые нарушения мышления по типу опоры на латентные признаки. В личностном плане отмечено преобладание демонстративных черт. В отделении адаптировалась достаточно легко, была

общительна с другими пациентами, «опекала» некоторых тяжёлых больных. После лечения состояние значительно улучшилось, была выписана, наблюдалась амбулаторно.

В дальнейшем наступила относительная ремиссия, в течение которой, однако, наблюдались нарушения сна по типу ранних пробуждений, апатия. Часто конфликтовала с матерью. Отмечала, что все эмоции не такие яркие, как раньше. Сохранялись эпизоды сниженного настроения, когда была плаксива, тревожна, рассуждала о том, что она «самый плохой человек, раз нет никаких чувств и эмоций». Не могла заниматься никакой продуктивной деятельностью. Охотно посещала повторные плановые консультации, на которых несколько демонстративно рассказывала о своих жалобах, стремилась обсуждать лечение, вносить коррективы в схему поддерживающей терапии.

Зимой 2013 года появилось ощущение мысленной связи с «ангелом-хранителем», которому она могла задавать вопросы и получать ответы. Вновь появились идеи виновности и греховности. Была возбуждена, тревожна, перестала спать, конфликтовала с бабушкой. Была госпитализирована повторно. После лечения была выписана на фоне улучшения эмоционального состояния, купирования острой симптоматики. Продолжила амбулаторное наблюдение.

В дальнейшем сохранялись эмоциональные колебания, эпизоды слезливости, ранние пробуждения. Несколько улучшились отношения с матерью. На первый план вышли жалобы на отсутствие эмоциональной вовлечённости, нежелание и невозможность заниматься чем-либо. Сузился круг общения, попытки трудоустройства были неудачны. К лету 2013 года эмоциональное состояние несколько улучшилось. К своей болезни относилась двойственно. Охотно принимала лекарства, посещала психиатра, в то же время допускала, что изменения её психического состояния связаны с тем, что «предала Бога», раньше были «хульные мысли».

В течение 2014 года один раз госпитализировалась весной и дважды осенью в связи с депрессивно-бредовой симптоматикой. Во межприступные периоды ничем не занималась, жила на иждивении бабушки. В связи с частыми рецидивами болезни была поставлена на учёт в ПНД по месту жительства, с 2015 года получала помощь там, выпала из поля зрения врачей клиники «Преображение».

Пациентка приняла участие в исследовании во время психотического эпизода зимой 2013 года. На момент исследования симптоматика была представлена тревожно-тоскливым аффектом, неразвёрнутыми идеями виновности, греховности, эпизодами идеаторных автоматизмов. Несмотря на наличие психотической симптоматики, сохранялась частичная критика к болезни, проявляла интерес к лечению и обследованию. Продуктивная симптоматика по шкале PANSS составила 16 баллов, негативная 13 баллов, общие психопатологические синдромы – 35 баллов. Инструкцию по решению когнитивных задач усвоила достаточно легко. Задания выполняла с интересом. Допустила 4 ошибки при решении пространственных задач, не успела решить одну анаграмму.

ЭЭГ данные: ППР 75.5%, наиболее значимые различия между спектрами наблюдались в отведениях Cz, C4, P3, Pz, P4, затылочных отведениях. Дисперсия 311.9, при этом дисперсия при решении анаграмм превышала дисперсию при решении пространственных задач. Наибольшая дисперсия в отведениях F3, Fz, O2, наименьшая - в отведениях P3, P4, височных отведениях. Наиболее нестабильной по спектральным отчётам оказалась граница дельта- и альфа-ритмов, наиболее стабилен был бета-ритм.

Таким образом, дебют болезни приходится на поздний подростковый возраст. Болезнь начинается постепенно с довольно мягких аффективных колебаний. В то же время уже в первые годы болезни наблюдаются явления социальной дезадаптации (пациентка теряет место учёбы, не может устроиться на работу, наладить личную жизнь), которые могут быть

расценены как проявления негативной симптоматики. В дальнейшем эти расстройства усугубляются, приводя к выпадению пациентки из социума (не смотря на довольно высокий интеллект и определённую критику к болезни). Нарастающим негативным расстройствам, рассмотренным в данном примере, соответствуют уже довольно существенные трудности распознавания типа мышления – значение ППР существенно отличается от среднего значения ППР у здоровых.

Пациентка С.Е.С., 1981г.р. Наследственность психопатологически неотягощена. Воспитывалась матерью. Мать – тревожно-мнительная, религиозная, суеверная. С детства была беспокойной, капризной, детский сад не посещала. В школе держалась особняком, контакт со сверстниками носил формальный характер. Училась посредственно. Психическое состояние стало меняться в подростковом возрасте. Без видимых причин пропускала занятия в школе, появились эмоциональные колебания с преобладанием пониженного настроения, временами возникала бессонница, немотивированное чувство страха, чувство внутреннего дискомфорта. По инициативе матери в сопровождении последней однократно посетила «экстрасенса». К улучшению состояния «сеанс» не привёл. Наоборот стала заявлять, что всё происходящее с ней – следствие его воздействия, что у неё «комочек тёмной энергии в животе». Периодически чувствовала, что её мысли и чувства как бы управляются извне, связывала это с воздействием «экстрасенса». В связи с этими жалобами неоднократно госпитализировалась в психиатрическую больницу по месту жительства.

В институт не поступала, на работу не устроилась. Вплоть до настоящего времени проживает с матерью, находясь на полном её иждивении, практически не помогает матери по дому. На улицу выходит редко в сопровождении матери, друзей и знакомых нет.

Наблюдается в клинике «Преображение» с апреля 2012 года, когда впервые была госпитализирована в связи с очередным обострением болезни. При

поступлении активно высказывает бредовые идеи преследования, колдовского воздействия. Источников воздействия считает «экстрасенса», к которому обращалась ранее, а также своих прежних школьных знакомых. Полагает, что все эти люди всячески вредят ей в её настоящей жизни, пытаются управлять мыслями, вызывают неприятные ощущения в животе, пояснице, вызывают «насильственную улыбку», меняют настроение посредством «телепатии». Испытывает также наплывы истинных и ложных воспоминаний своей жизни, связанных со школой или пресловутым «экстрасенсом». Эти воспоминания, большей частью неприятные, трактует как попытки насильственного перемещения её во времени. Фиксирована на своих психопатологических переживаниях, в беседу на отвлечённые темы вовлекается неохотно. Суждения поверхностные, инфантильные. Жалуется на «мысли колдуна» в своей голове, различные ощущения в теле, которые трактует, как проявления наведённой порчи. Эмоциональные реакции однообразные, несколько манерна.

Во время лечения держится особняком от других пациентов. Контакт с медперсоналом носит формальный характер. При этом бывает крайне настойчива с предъявлением некоторых, часто нелепых требований. Пытается настаивать на применении тех или иных конкретных лекарств, по своему объясняя необходимость их назначения. С трудом вовлекается в психотерапию. Обследована клиническим психологом. Выявлены нарушения мышления по типу опоры на латентные признаки, разноплановости, патологического символизма. В личностной сфере обращает на себя внимание наличие шизоидных и демонстративных черт.

С этого времени попеременно госпитализируется то в клинику, то в психиатрическую больницу по месту жительства с незначительными межприступными интервалами. Госпитализации обусловлены сниженным настроением, тревогой и наплывами «чужеродных» мыслей, которые объясняла «наведённой на неё порчей». В августе 2012 года перенесла эпизод

императивных слуховых псевдогаллюцинаций, приказывающих выброситься из окна. На фоне лечения галлюцинации ушли, однако убежденность в том, что она является жертвой порчи, что против неё применяется колдовское воздействие сохранялись. С ноября 2012 года к наплывам «чужих мыслей» присоединились наплывы зрительных образов, усилились вычурные неприятные ощущения в теле. Появились высказывания о «голосах» Бога и дьявола в голове. Очередной раз проходила стационарное лечение.

С 2013 года состояние относительно стабильно. Опекается матерью, практически не выходит из дома. Эпизодически беспокоят наплывы мыслей, неприятные ощущения в теле, которые трактует как проявление магического воздействия. Эмоции сглажены. Наблюдается в ПНД по месту жительства, изредка по настоянию матери приходит на повторные консультации в клинику. На протяжении всего периода наблюдения остаётся не критична к своей болезни, убеждена в «магической природе» своей симптоматики. В то же время достаточно охотно соглашается на приём лекарств под предлогом, что пьёт их «от порчи».

Пациентка приняла участие в исследовании во время одной из многочисленных госпитализаций, в ноябре 2012 года. На момент исследования симптоматика была представлена идеями воздействия, эпизодами идеаторных автоматизмов, сенестопатиями. Имело место выраженное уплощение аффекта. Продуктивная симптоматика по шкале PANSS составила 26 баллов, негативная 32 балла, общие психопатологические синдромы – 58 баллов. Согласилась принять участие в исследовании без интереса, но и без сопротивления. Была допущена к исследованию с записью ЭЭГ после тренировки с решением аналогичных когнитивных заданий. В ходе исследования допустила 6 ошибок решения пространственных задач, не смогла вовремя расшифровать 2 анаграммы.

ЭЭГ данные: ППР 62.4%, значимые различия между спектрами наблюдались в отведениях F4, C4, P3, Pz, P4, T4. Дисперсия 1866.5, при этом дисперсия при

решении анаграмм превышала дисперсию при решении пространственных задач. Существенной разницы дисперсии по разным отведениям не было. Наиболее нестабильной по спектральным отчётам оказался альфа-ритм, причём для анаграмм это был диапазон 10-13Гц, для пространственных задач была характерна достаточно узкая «полоса нестабильности» - 12-13Гц.

Таким образом, у пациентки с преморбидными шизоидными и демонстративными чертами дебют болезни приходится на подростковый возраст. Болезнь течёт практически непрерывно. Выделение «приступов» - обострения галлюцинаторно-параноидной симптоматики и «ремиссий» - периодов относительно упорядоченного поведения довольно условно. Важно отметить тенденцию к парафренизации психотических переживаний, указывающую на неблагоприятный прогноз болезни. С самого начала болезни к грубым психотическим расстройствам присоединяется выраженная негативная симптоматика, сводящая к минимуму социальное функционирование пациентки.

В ЭЭГ-исследовании в данном случае мы сталкиваемся фактически с невозможностью распознавания типа мышления обучаемым классификатором, за которым стоит высокая дисперсия ЭЭГ-спектров единичных реализаций.