

На правах рукописи

Баклушев Михаил Евгеньевич

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

автореферат

диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

03.03.01 – физиология

Москва, 2017

Диссертационная работа выполнена в лаборатории высшей нервной деятельности человека Федерального государственного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

Научный руководитель -

Член-корр. РАН, Проф., д.м.н., Советник РАН
Иваницкий Алексей Михайлович

Официальные оппоненты:

Д.м.н., доцент, зав. каф. психиатрии и медицинской психологии РНИМУ им.
Н.И. Пирогова Шмилович Андрей Аркадьевич

К.б.н., доцент, ведущий научный сотрудник Курчатовского комплекса
НБИКС-технологий НИЦ «Курчатовский институт» Ушаков Вадим
Леонидович

Ведущая организация: Кафедра высшей нервной деятельности
биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Защита состоится 22 ноября 2017 года в 15.30 часов на заседании диссертационного совета Д 002.044.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН по адресу: 117485, Москва, ул. Бутлерова 5А.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

http://www.ihna.ru/news/?ELEMENT_ID=6306

Автореферат разослан «___» __ 2017г.

Ученый секретарь диссертационного совета, д.б.н. Иерусалимский Виктор Николаевич



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

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, 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Научные предпосылки к исследованию. Отправной точкой настоящего исследования послужили эксперименты, ранее проведенные в лаборатории ВНД человека ИВНД и НФ РАН (Иваницкий Г.А., 1997; Наумов Р.А., 2010; Роик А.О, Иваницкий Г.А., 2011; Николаев А.Р. и др., 1998). Было доказано, что два принципиально разных вида когнитивной деятельности - вербально-логический и пространственно-образный отражаются на ЭЭГ установлением характерных ритмических паттернов, которые могут быть распознаны с помощью специального программного обеспечения - «обучаемого классификатора». Эти паттерны в значительной степени индивидуальны, однако применительно к одному и тому же человеку крайне устойчивы. Технология распознавания типа мышления постоянно совершенствуется, благодаря этому распознавание происходит всё с большей точностью. Однако уже в ранних экспериментах было выявлено, что процент правильного распознавания (ППР) разный у разных испытуемых. Была высказана гипотеза о том, что более высокий ППР у наиболее мотивированных, прикладывающих большее «когнитивное усилие»

испытуемых (Иваницкий Г.А., 1997). В нашей работе проводилось распознавание типа мышления у больных шизофренией.

Испытуемые. В исследовании приняли участие 37 пациентов – больных шизофренией, в возрасте от 18 до 39 лет, средний возраст – 27 ± 5.1 лет, 19 женщин, 18 мужчин, ведущая рука - правая. 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). Обследование и отбор пациентов для эксперимента осуществлялся врачом-психиатром. Методика обследования пациентов включала клинико-психопатологический метод, патопсихологическое обследование, оценку клинической симптоматики по шкале PANSS. 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 ± 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].

Процедура и стимулы. Использованный в ранее проведённых исследованиях стимульный материал был адаптирован для больных шизофренией. 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.

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.

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» (рис.1 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 «дополняет» верхнюю фигуру до квадрата (рис. 1 справа). Ответ давался с помощью кнопок мыши (левая, центральная, правая). Нажатие кнопки мыши означало конец предъявления стимула, переход к следующему стимулу, позволяло фиксировать время решения пространственной задачи.

Рисунок 1. Примеры стимульного материала: вербально-логический стимул (анаграмма) - слева и пространственная задача (справа).



Регистрация и анализ ЭЭГ. Параллельно выполнению пациентами когнитивных заданий велась запись ЭЭГ с помощью аппарата «Энцефалан»: 19 каналов записи по международной системе отведений 10-20, кроме Frz и

Оз, фильтры НЧ 0.1Гц, ВЧ 70Гц, режектор 50Гц, записывалась также окулограмма. Эта запись была разделена на отдельные реализации, соответствующие решению конкретных задач. Проводилась очистки ЭЭГ от глазодвигательных артефактов с помощью регрессионной процедуры. 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 Р.А., 2010). ЭЭГ-спектры единичных реализаций использовались для обучения классификатора и распознавания типа мышления. Рассчитывался процент правильного распознавания (ППР). При расчёте ППР использовалась искусственная нейронная сеть, ранее разработанная и используемая для распознавания типа мышления в лаборатории ВНД человека ИВНД и НФ РАН (Иваницкий Г.А., 1997).

С помощью специального программного обеспечения, разработанного в лаборатории в рамках настоящего исследования, 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. Значения дисперсии для 19 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 испытуемых.

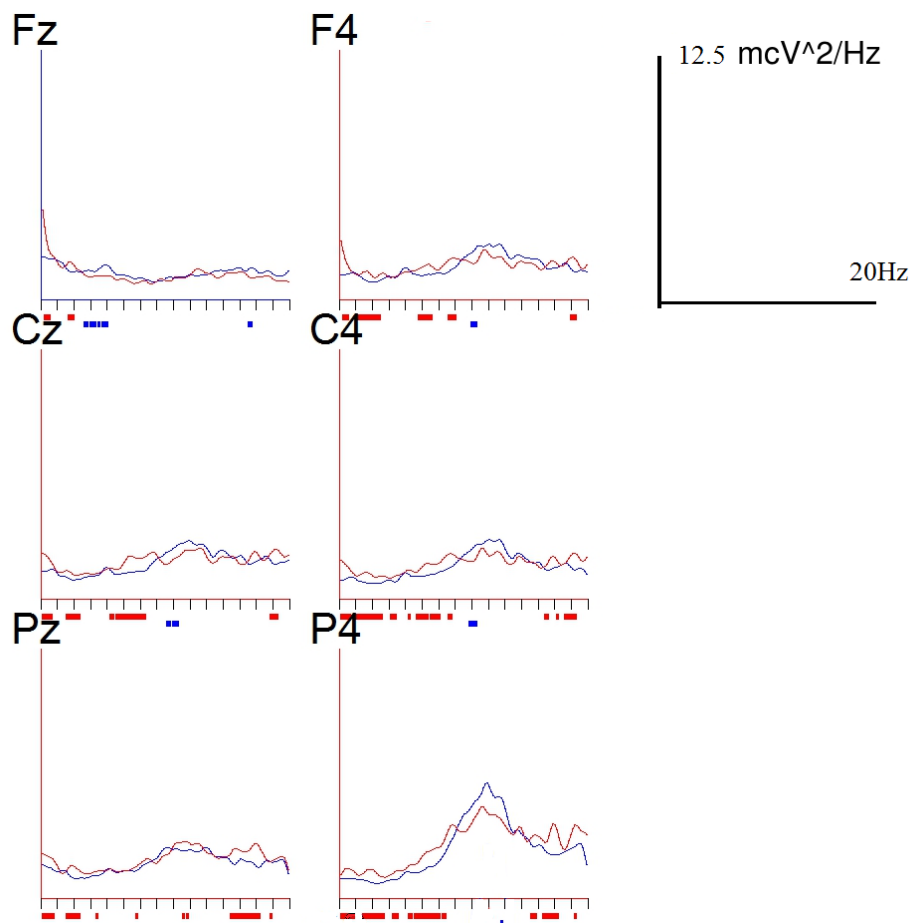
Статистический анализ данных. Клиническая симптоматика больных была оценена клинико-психопатологически, а также с помощью международной шкалы PANSS. Был проведён корреляционный анализ по методу Спирмена между суммарными баллами позитивных, негативных, общих психопатологических синдромов и ППР. Также 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

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 J.P. et al., 2009; Gross A. et al., 2006; Kostyunina M.B., Chaianov N.V., 2004; Elbert T. et al., 1992; Kessler C., Kling A., 1991; Karson C.N. et al., 1987).

Рисунок 2. 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



Изучение особенностей ЭЭГ-спектров больных шизофренией, однако, не являлось задачей настоящего исследования. 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.

Рисунок 3. Гистограмма распределения значений ППР у здоровых испытуемых

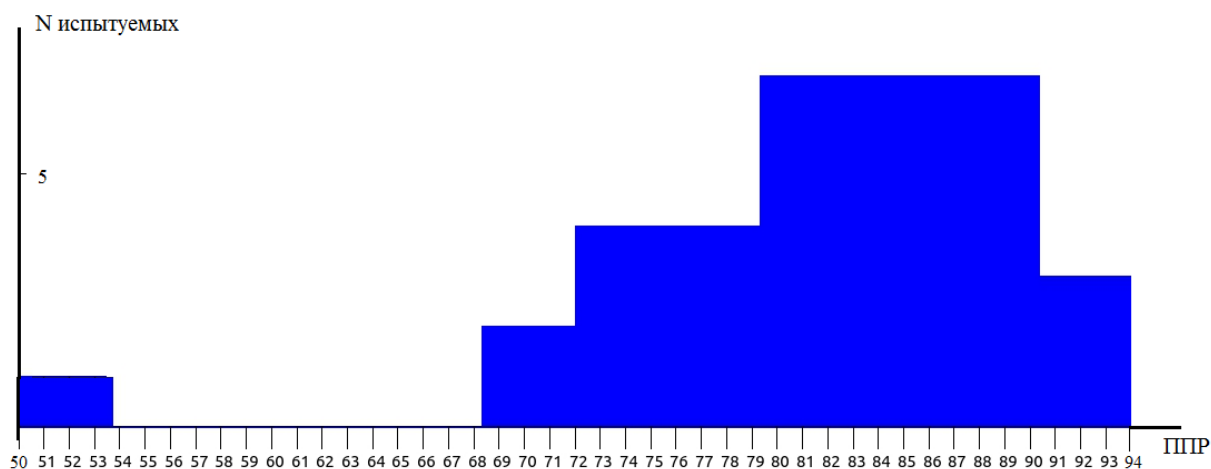
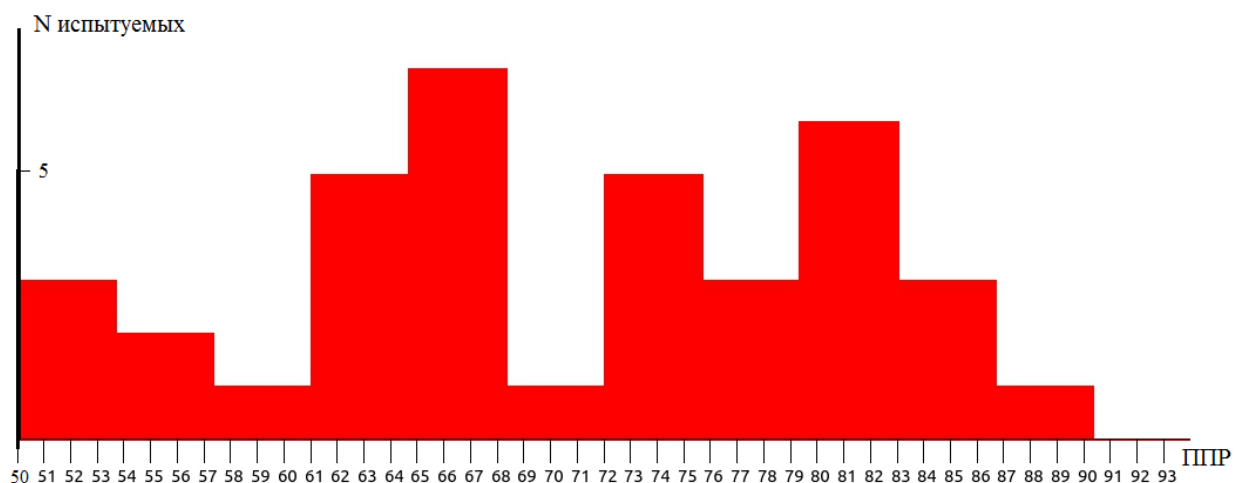


Рисунок 4. Гистограмма распределения значений ППР у больных шизофренией



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%.

В ходе решения пациентами заданий контролировалась правильность ответов. 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 ± 2 и 15 ± 3.1 соответственно (t-критерий Стьюдента 0.89, $p < 0.05$). Таким образом, количество допущенных ошибок не влияло на процесс распознавания типа мышления обучаемым классификатором.

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. 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 ($\rho = 0.57$, $p < 0.05$).

Межгрупповые различия пациентов представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1. 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 2. Связь значений ППР с уровнем социальной адаптации пациентов (указан процент пациентов в группе). Среди пациентов с высоким ППР чаще встречались работающие, занятые высококвалифицированным трудом, большинство пациентов имело свою семью; пациенты с низким значением ППР, в большинстве случаев, не были трудоспособны и семьи не имели.

	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%
Имели свою семью, в том числе гражданский брак	36.4%	56.2%	90%

Таблица 3. 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%
Средняя длительность болезни	5.6 лет	2.5 лет	1.7 лет
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%	-	-

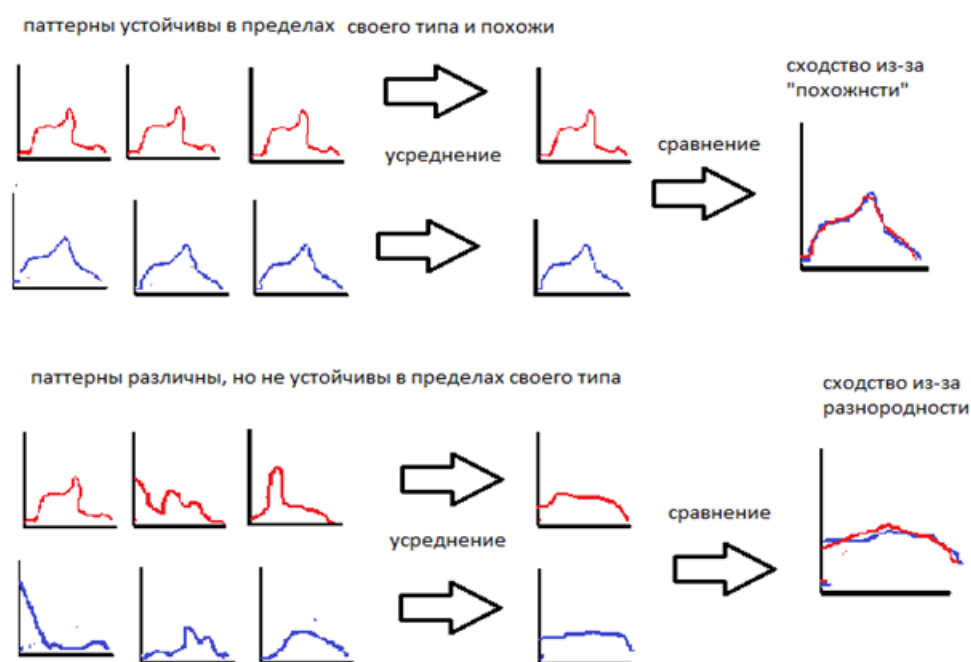
Проводился корреляционный анализ между показателями международной шкалы продуктивной и негативной симптоматики шизофрении PANSS и ППР. Была обнаружена обратная корреляционная зависимость между величиной ППР и выраженностью негативной симптоматики (коэффициент корреляции ($\rho = -0.42$, $p < 0.05$). 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.

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 5.

Рис. 5 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.

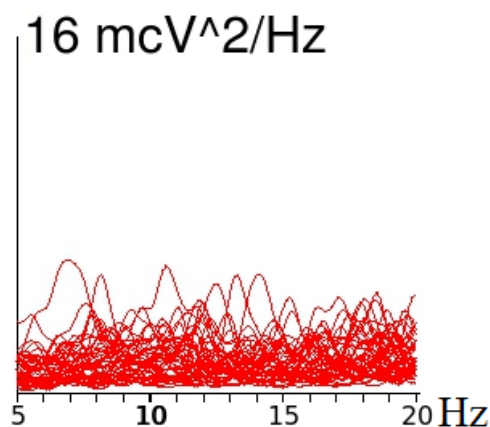
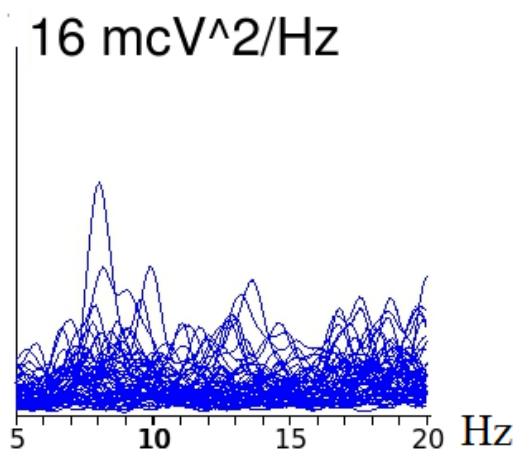
Вариабельность спектров ЭЭГ единичных реализаций можно проиллюстрировать суперпозицией ЭЭГ спектров – см. рисунок 6.

Рисунок 6. Суперпозиции ЭЭГ-спектров единичных реализаций. За счёт наложения друг на друга различных по своей конфигурации спектров суперпозиция у больных выглядит более «ворсистой», «размытой».

Пациентка, страдающая шизофренией

пространственные задачи

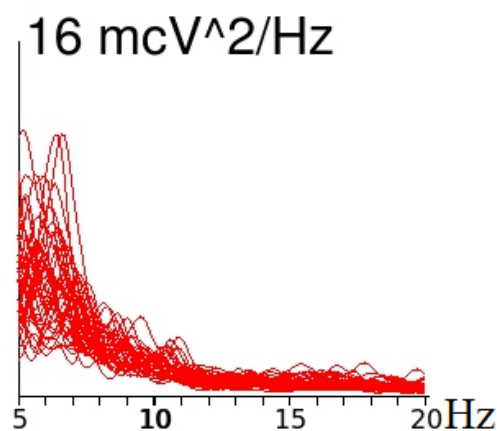
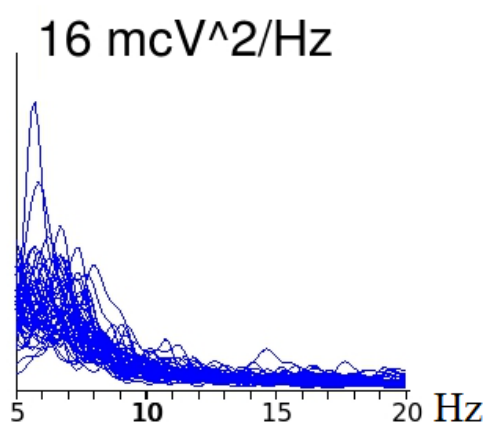
вербально-логические задачи



Здоровый испытуемый

пространственные задачи

вербально-логические задачи



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.

Таким образом, в ходе исследования было показано, что ЭЭГ-паттерны, характеризующие тот или иной тип мышления, при шизофрении нестабильны. Показана связь этой нестабильности с негативной симптоматикой шизофрении. Показано, что наименее стабильными у больных шизофренией являются ЭЭГ-паттерны вербально-логического (а не пространственного) мышления.

Данные о высокой вариабельности ЭЭГ-паттернов при решении однотипных когнитивных заданий у больных шизофренией перекликаются с результатами

других исследований. Так, показана высокая вариабельность вызванных потенциалов (ВП) при предъявлении одинаковых звуковых тонов больным шизофренией (Callaway, 1969; Lifshitz, 1969), аномальная вариабельность вызванных спектральных перестроек ЭЭГ при шизофрении в дельта- и тета-диапазонах (Shin et al., 2010). Показана большая, по сравнению со здоровыми, вариабельность альфа- и бета-ритмов в покое при шизофрении (Nikulin et al., 2012), связь вариабельности 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, «вероятностно-статистическая структура ассоциаций» больных шизофренией хорошо известны клиницистам и психологам (Кербиков, 1955; Карвасарский, 1982). Причиной этой нарастающей по мере прогрессирования болезни случайности, вариабельности ЭЭГ-паттернов, ассоциаций, поведенческих реакций может быть так называемое нарушение «салиентности» (от английского *salience* – значимость) – нарушение присвоения значимости той или иной информации. Эта характерная для шизофрении аномалия описана в контексте дофаминовой теории шизофрении (Karur, 2003), а также в модели трёх функциональных нейронных сетей (Menon, 2011). Представление о нарушении оценки значимости информации при шизофрении хорошо согласуется с данными отечественных патопсихологов (Поляков, 1974; Зейгарник, 1986), данными об изменениях ВП при шизофрении (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 нарушения этого механизма 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.

Возвращаясь к используемому в нашем исследовании стимульному материалу, мы можем отметить, что большая вариабельность ЭЭГ-паттернов была присуща именно вербально-логическим заданиям. Они несли большую, по сравнению с пространственными задачами смысловую нагрузку. Таким образом, они порождали и больше латентных ассоциаций, что проявлялось большей вариабельностью ЭЭГ-паттернов.

Вызывает интерес связь нестабильности ЭЭГ-паттернов с негативной, но не с продуктивной симптоматикой шизофрении. Отметим, что и ранее, в других исследованиях, было показано, что именно негативная, но не продуктивная симптоматика, ассоциирована с определёнными статистически достоверными изменениями на ЭЭГ (Vochkarev et al., 2015). 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 вариабельны, чем паттерны BOLD-сигналов у пациентов с преобладанием продуктивных расстройств. На основании этих данных авторы заявляют о разной патогенетической основе

продуктивных и негативных расстройств [Yang et al., 2015]. Принципиальная разница между продуктивной и негативной симптоматикой состоит в том, что первая прогрессивна и необратима, вторая бывает полностью обратима. Более того, чем более остро протекает психоз, тем лучше прогноз, тем меньший след оставляет болезнь при наступлении ремиссии. 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 процессы патологической компенсации, в том числе компенсаторной дофаминергии (Sandyk, 1993; Зайцева-Пушкеш, 2010). С этой позиции логично, что наблюдаемые нами нестабильные ЭЭГ-паттерны отражают сам болезненный процесс, так как связаны с выраженностью негативной симптоматики, но не связаны с компенсаторными реакциями.

ВЫВОДЫ

1. Распознавание типа мышления по ЭЭГ обучаемым классификатором у больных шизофренией затруднено вследствие большей variability ЭЭГ паттернов, характеризующих пространственное или вербально-логическое мышление.
2. Существует связь между variability 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

- 1 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;
- 2 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.
- 3 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
- 4 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
- 5 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
- 6 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.