МЕДИЦИНСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ И ПСИХОФИЗИОЛОГИЯ

УДК 159.91

Особенности физиологических механизмов когнитивных функций у больных шизофренией с различной фармакотерапией¹

И. А. Горбунов¹, К. А. Чепикова¹, А. А. Гаевский², Д. П. Яничев¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет,

Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

² Санкт-Петербургское государственное казенное учреждение здравоохранения

«Городская психиатрическая больница № 6 (стационар с диспансером)»,

Российская Федерация, 191167, Санкт-Петербург, наб. Обводного канала, 9

Для цитирования: Горбунов И. А., Чепикова К. А., Гаевский А. А., Яничев Д. П. Особенности физиологических механизмов когнитивных функций у больных шизофренией с различной фармакотерапией // Вестник Санкт-Петербургского университета. Психология и педагогика. 2018. Т. 8. Вып. 1. С. 83–104. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu16.2018.106>

Изложены результаты исследования нейрофизиологических механизмов когнитивных функций, связанных с параметрами различных когнитивных стилей. В качестве испытуемых участвовали больные шизофренией с параноидными приступами и условно здоровые люди, имеющие различные когнитивные стили. Испытуемые также были поделены на группы, отличающиеся по приему различных видов нейролептиков. В качестве методов исследования кроме психологических методик на измерение когнитивных стилей были использованы методы оценки негативной симптоматики при шизофрении SANS. Для оценки нейрофизиологических механизмов когнитивных функций применялись вызванные потенциалы на различные стимулы, выстраиваемые в последовательности по закономерным и девиантным изменениям определенных параметров, задаваемых и не задаваемых для отслеживания в инструкции. Были выявлены изменения нейрофизиологических механизмов когнитивных функций, связанных с кратковременной памятью и работой гиппокампальных структур, обеспечивающих потенциацию синапсов нейронов в зависимости от когнитивных стилей и приема различных видов нейролептиков.

Ключевые слова: прогнозирование, когнитивные стили, ЭЭГ, вызванные потенциалы мозга, фармакотерапия, типичные нейролептики, атипичные нейролептики, имплицитное научение, эксплицитное научение, нейровизуализация.

¹ Публикация подготовлена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект № 16-06-00182.

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2018

В работе мы акцентируем внимание на механизмах прогнозирования событий, лежащих, на наш взгляд, в основе большинства когнитивных функций человека. Прогнозирование событий как условие научения и последующей адаптации рассматривается во множестве теоретических схем [1–4]. С нашей точки зрения, научение как модификация межнейронных связей в нервной системе происходит вследствие реакции на рассогласование реального события с событием, прогнозируемым нервной системой. Иными словами, нервная система всегда формирует на своем входе с помощью нисходящих связей образ прогнозируемого события, который сравнивается с реальным образом, поступившим из окружающей среды. Именно рассогласование прогнозируемого образа с реальным образом является той информацией, которая используется для модификации связей с целью минимизации последующих ошибок. Однако исходя из существующих теоретических положений таких механизмов научения как минимум два [5; 6]. Один из них — «эксплицитный», который необходим для достижения приспособительного результата в процессе решения актуальной задачи, а другой — «имплицитный», необходимый для предварительного научения, помогающего более быстрой адаптации в будущем, когда задача, в которой фигурируют «имплицитно» выученные закономерности, станет актуальной. По мнению авторов этой концепции М. А. Gluck и Г. Н. Bower, в реализации рассматриваемых двух механизмов участвуют различные подкорковые центры, например при научении в процессе решения актуальной задачи значительную роль играют базальные ганглии, в то время как в процессе предварительного обучения — гиппокамп.

Частной задачей нашего исследования было выяснение особенностей отклонения рассматриваемых когнитивных механизмов при шизофрении, учитывая фактор фармакотерапии. В различных источниках указывается, что у больных шизофренией редуцируются негативные компоненты вызванных потенциалов (далее ВП), отражающие реакцию на ошибку прогноза [7–19]. В основе нашего исследования стояла гипотеза о том, что при шизофрении в разной степени отклоняется функционирование двух механизмов предсказания, что нарушает баланс между ними и способствует формированию типичных когнитивных отклонений и, возможно, негативной симптоматики.

Методы исследования

Исследование состояло из сложной экспериментальной процедуры, в которой мы стимулировали процесс предсказания событий, происходящих со стимулами различной сложности и модальности, а также аффективной окраски. При этом мы старались управлять двумя вышеперечисленными механизмами научения, организовывая эксперимент таким образом, что стимулы изменялись в некоторых случаях эксплицитно, а в некоторых — имплицитно.

Это удалось сделать, варьируя инструкцию. В инструкции предлагалось сосчитать, у скольких стимулов в серии изменений последовательно (по одному правилу) изменяется один и тот же параметр. Например, при звуковой стимуляции один и тот же по громкости и длительности тон с определенным интервалом увеличивает свою частоту на 100 Гц. Предполагалось, что изменение частоты одного из тонов не как обычно на 100 Гц, а, например, на 300 Гц будет активировать эксплицитный

механизм научения. Это произойдет вследствие того, что исходя из сформировавшегося правила изменение на 300 Гц — это ошибка прогноза, что неизбежно должно приводить к реакции нервной системы на эту ошибку с целью изменения правила. То есть в нервной системе будут происходить процессы изменения межнейронных весов для предсказания такого отклонения в рамках текущей актуальной задачи, заданной инструкцией.

Однако в серии мог оказаться стимул, который отклонялся от прогнозируемой закономерности по параметру, не связанному с инструкцией. Например, в этой же серии изменялась громкость одного стимула, а не частота, на которую указывала инструкция. С нашей точки зрения, такой стимул мог вызвать работу имплицитного механизма научения. То есть в нервной системе должно было происходить изменение имплицитного правила, согласно которому все звуки в серии имеют одну громкость.

Последовательности состояли из двух групп стимулов, отличающихся между собой как модальностью, так и эмоциональной нагрузкой. Первый тип (80 последовательностей) — звуки, в которых могли изменяться частота и громкость. Второй тип (80 последовательностей) — фотографии лиц людей (Cohn-Kanade AU-Coded Facial Expression Database), в которых могли изменяться мимика, с той или иной степенью выраженности определенной эмоции, пол человека на фотографии, национальная принадлежность. Здесь основной эксплицитно задаваемой закономерностью было изменение мимики со все более четким выражением той или иной эмоции. Такие разные по модальности и типу стимулы были выбраны для оценки степени универсальности работы когнитивных механизмов предсказания событий. Также интересна была работа когнитивных механизмов больных шизофренией именно с точки зрения оценки эмоций на лицах людей.

Все остальные изменения в последовательности рассматривались как «имплицитные» и не задавались в инструкции (см. рис. 1). Всего каждому испытуемому предъявлялось 160 последовательностей (80 — зрительных, 80 — слуховых), состоящих из серий от 6 до 12 стимулов. Каждый стимул предъявлялся на период, составляющий случайное число: для звуков — 30–100 мс, с задержкой 800–1300 мс, для фотографий — 900–1300 мс.

Перед каждой последовательностью задавалась инструкция, в которой предлагалось считать все стимулы, в которых закономерно изменяется тот или иной параметр (эксплицитный), например громкость или частота (для звукового стимула) или эмоция (на фотографии). Все стимулы с точки зрения предсказания можно разделить на пять классов:

- 1) стимулы в начале предъявления (первые три), когда еще не сформировались никакие правила (не были использованы в дальнейшем анализе);
- 2) стимулы, у которых все параметры изменялись закономерно по сформированному правилу;
- 3) стимулы, у которых изменилось эксплицитное правило;
- 4) стимулы, у которых изменилось имплицитное правило;
- 5) стимулы, у которых изменились оба правила.

В конце предъявления серии предлагалось нажать на клавишу, соответствующую количеству стимулов, предъявляемых в последовательности по предлагаемо-

Рис. 1. Пример визуальной последовательности, содержащей девиантный стимул, позволяющий проверить взаимодействие двух систем прогнозирования (и «эксплицитно», и «имплицитно» девиантный стимул) — изменение эмоции и национальности. Изображения из открытой базы Cohn-Kanade AU-Coded Expression Database

му правилу, исключая все изменившиеся не по правилу. В процессе предъявления стимулов регистрировались вызванные потенциалы мозга, синхронизированные с началом предъявления стимулов.

Регистрация психофизиологических параметров велась на комплексной электрофизиологической установке, предназначенной для исследования и диагностики центральной нервной системы, включающей компьютерный электроэнцефалограф «Телепат-104П» (ООО «Потенциал», Россия) с полиграфическими каналами и персональный компьютер для стимуляции испытуемого. На базе психоневрологического диспансера (ПНД) № 6, где обследовались участники экспериментальной группы, электроэнцефалограмма (ЭЭГ) фиксировалась с помощью электроэнцефалографа «Мицар-202».

Регистрация ЭЭГ осуществлялась монополярно, с помощью неполяризующихся хлорсеребряных электродов от 19 активных энцефалографических отведений, установленных в соответствии с международной схемой 10–20 %, с фильтрацией от 0,16 до 70 Гц (голосовой фильтр 49–51 Гц). В качестве референта использовались закороченные (соединенные) электроды, установленные на мочках ушей. Одновременно регистрировалась электроокулограмма, используемая в дальнейшем для удаления артефактов от движений глаз с помощью регрессионных уравнений, встроенных в программу WinEEG. Последовательности стимулов предъявлялись в программе ExperStim v.4.0, разработанной на базе лаборатории психофизиологии факультета психологии СПбГУ. Вызванные потенциалы усреднялись шагами по 40 мс, в окне в 800 мс после стимула. Из усредненных потенциалов вычиталась базовая линия, подсчитанная как среднее за период от –200 мс до начала стимула.

Перед экспериментом измерялись некоторые параметры когнитивных функций и психического состояния испытуемых с помощью следующих методик:

- 1) модификации методики «Фигуры Готтшальдта» на определение полнезависимости — полнезависимости;
- 2) методики «Тест Струпа» для определения ригидного/гибкого когнитивного контроля [20], учитывались параметры сдвига по скорости и качеству выполнения;
- 3) методики оценки избирательности внимания и помехоустойчивости Мюнстерберга [20];
- 4) методики «Свободная сортировка объектов» Р.Гарднера в модификации В. А. Колги (аналитичность/синтетичность) [21];
- 5) шкалы негативной симптоматики SANS (N. Andersen) (только у участников экспериментальной группы).

Методы оценки когнитивных функций выбирались специально для рассмотрения баланса в работе имплицитного и эксплицитного механизмов. В этих методиках всегда есть целевой (эксплицитный) стимул, который теряется в шуме (имплицитных стимулах).

В эксперименте участвовали 46 испытуемых. Контрольную группу составили 28 условно здоровых испытуемых (14 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 19 до 54 лет. Средний возраст — 28,47 лет, сигма — 10,33 года.

Экспериментальную группу составили 18 больных шизофренией (11 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 18 до 50 лет, средний возраст — 30,44 лет, сигма — 10,28 года, в процессе течения болезни у которых наблюдались параноидные приступы. В группу не включались больные с клинически выраженным нейролептическим синдромом на момент исследования и синдромом поздней дискинезии. Длительность заболеваний — 7,5 лет, сигма — 2,7 лет, общее количество госпитализаций — 6,5 лет, сигма — 3,45 года. В основном безработные люди или люди, не окончившие вузы по причине проблем со здоровьем. Фармакотерапию, которую принимают данные больные, можно условно разделить на четыре типа:

- 1) принимающие типичные нейролептики — галоперидол, клопексол (5 человек, 27,8 %);
- 2) принимающие атипичные нейролептики — рисполепт, инвега, азалептин (8 человек, 44,4 %);
- 3) принимающие комбинацию типичных и атипичных нейролептиков (2 человека, 11,1 %);
- 4) тип нейролептиков не установлен (3 человека, 16,7 %).

Анализ результатов

В процессе обработки мы сжали массив психологических данных, измеряющих когнитивные функции, с помощью факторного анализа. Факторный анализ (метод главных компонент с Varimax вращением) объяснил 67 % дисперсии с помощью трех факторов:

- 1) синтетичность (количество групп слов (Гарднер) — 0,94, макс. слов 0,79);
- 2) избирательность внимания и полнезависимость (по Мюнстербергу — 0,87, полнезависимость по методике Готтшальдта — 0,80);

3) Струп-эффект (эффект по времени 0,76, по качеству — 0,73).

Вычисленные факторные оценки для испытуемого по каждому из факторов использовались для дальнейших вычислений.

На рисунке 2 изображены средние значения и доверительные интервалы (95 %) факторов когнитивных функций в контрольной и экспериментальной группах.

Достоверные различия, вычисленные с помощью ANOVA, существуют только по фактору избирательность внимания — $F(1,44) = 28,38, p = 0,000003$.

Следовательно, у изучаемых нами больных шизофренией основные отличия когнитивных функций наблюдаются в снижении избирательности внимания и полезависимости. Это такие изменения, которые действительно могут зависеть от дисбаланса в прогнозировании событий эксплицитного и имплицитного механизмов научения.

Действительно, обе методики (фигуры Готтшальдта, и методика Мюнстерберга), вошедшие в фактор избирательности внимания, в своих заданиях используют стимулы, которые мешают решению задачи, затрагивая имплицитный механизм научения. Успешное решение может быть только на основе сепарации целевых (эксплицитных) стимулов от шума (имплицитных стимулов).

Рис. 2. Сравнение среднего уровня выраженности факторов когнитивных функций в контрольной и экспериментальной группах

Следующим этапом обработки стало выделение из общей выборки, включающей обе группы, типичных групп испытуемых, обладающих различными когнитивными особенностями.

Рис. 3. Средние значения по факторам когнитивных функций (в Z-шкалах) в трех выделенных кластерах

С помощью кластерного анализа (метода К-средних) были выделены три кластера, обладающих различной выраженностью когнитивных функций (см. рис. 3). Мы включили в кластерный анализ испытуемых обеих групп, так как основная научная цель исследования — физиологические механизмы когнитивных функций, и такое заболевание, как шизофрения, является в данном случае моделью изменения когнитивных механизмов, которая будет отражаться на формировании определенных, возможно специфических, когнитивных стилей.

Все три фактора когнитивных функций в кластерах отличаются между собой на уровне $p < 0,001$, по оценке ANOVA.

На рисунке 3 видно, что первый кластер (11 человек) представляет группу людей с наиболее низкой избирательностью внимания, средними значениями синтетичности и достаточно низким Струп-эффектом. Условно назовем эту группу «полезависимыми». Второй кластер включает людей с высокой синтетичностью, высоким Струп-эффектом и средней по выборке избирательностью. Этот кластер условно назовем «синтетиками».

Третий кластер объединяет людей с самой высокой среди всех кластеров избирательностью внимания, самой большой аналитичностью и Струп-эффектом средней выраженности. Условно назовем его «полнезависимые аналитики». Если рассмотреть частотный состав в кластерах испытуемых контрольной и экспериментальной групп, то он отражен в гистограммах на рисунке 4.

Рис. 4. Частотный состав испытуемых контрольной и экспериментальной групп в выделенных по когнитивным функциям кластерах

Исходя из наших теоретических представлений можно предположить, что слишком тесное взаимодействие между эксплицитным и имплицитным механизмами научения наблюдается в группе «полезависимых», так как посторонние (имплицитные) отклонения от закономерностей, зашумляющие целевые стимулы в методиках Мюнстерберга и Готтшальдта, мешают формировать эксплицитные правила и проверять эксплицитные гипотезы по поиску целевых стимулов.

На рисунке 4 видно, что больные шизофренией в основном попадают в кластер «полезависимых» (10 человек — 90 %) и частично в кластер «синтетиков» (6 человек — 30 %), в кластере «полнезависимых аналитиков» больных шизофренией всего 2 — 13,33 % от общего количества людей в кластере. Отличия в частотах больных шизофренией в разных кластерах значимы на уровне $p = 0,00018$ (Pearson $\chi^2 = 17,273$, $df = 2$).

Обращает на себя внимание различие в частотах когнитивных стилей у больных, принимающих различную фармакотерапию (см. рис. 5). На гистограммах видно, что самый большой процент принимающих типичные нейролептики наблюдается в кластере полезависимых. Их существенно меньше в кластере синтетичных и совсем нет в кластере полнезависимых аналитиков. Значимость различий частот в данных группах — Pearson $\chi^2 = 8,208$, $df = 2$ $p = 0,017$.

Можно предположить, что когнитивные изменения у больных шизофренией в большой степени зависят от принимаемых нейролептиков. Если больной принимает типичные нейролептики, у него наблюдаются изменения в сторону полезависимости и нарушения избирательности внимания, если атипичные — то скорее в сторону синтетичности.

Рис. 5. Частота встречаемости больных, принимающих и не принимающих типичные нейролептики, в кластерах с различными когнитивными стилями

Конечно, по мнению некоторых специалистов, существует тенденция, согласно которой типичные нейролептики обычно прописывают больным, имеющим более тяжелое состояние, характеризующееся негативной и позитивной симптоматикой. Следовательно, у больных шизофренией, принимающих типичные нейролептики, более тяжелая степень заболевания. Однако это должно, например, сказываться на увеличении негативной симптоматики по методике SANS.

Данная тенденция не обнаруживается. На рисунке 6 мы видим одинаковую выраженность негативной симптоматики как для больных в группе полезависимых (где большинство больных принимают типичные нейролептики), так и в группе синтетиков, где большинство не используют типичные нейролептики.

Только в группе больных с полнезависимостью, в которой всего два человека, SANS имеет сниженные значения на уровне статистической тенденции. Конечно, этот вопрос мы полностью раскрыть здесь не сможем, но наши результаты являются убедительным аргументом в пользу того, что когнитивные отклонения у больных шизофренией в сторону полезависимости детерминированы в первую очередь приемом типичных нейролептиков.

Теперь рассмотрим вызванные потенциалы на ошибки предсказания разного рода. На рисунке 7 мы видим усредненные по всем испытуемым вызванные потенциалы на стимулы в отведении Cz, параметры которых содержат нарушение правила изменения, заданного инструкцией (эксплицитная ошибка), и на все стимулы,

Влияние фактора «Кластер когнитивного стиля»; Маргинальные средние

ANOVA эффект: $F(2, 9) = 3,8346, p = ,06244$

Вертикальные ограничители 0,95 доверительные интервалы

Рис. 6. Сравнение выраженности негативной симптоматики по тесту SANS в группах с различными когнитивными стилями

Взаимодействие факторов Время*Эксплицитная ошибка ANOVA

эффект: $F(19, 763553) = 3,1486, p = ,00000$

Вертикальные ограничители: (0,95) доверительные интервалы

Рис. 7. Различия вызванных потенциалов на стимул, содержащий нарушение эксплицитного правила (ошибку), в отличие от стимулов, не содержащих его

Рис. 8. Различие вызванных потенциалов на стимул, содержащий нарушение имплицитного правила (ошибку), в отличие от стимулов, не содержащих его

не имеющие таких отклонений (нет эксплицитной ошибки), содержащие доверительные интервалы (0,95). Как видно на графиках, практически на всем протяжении ВП ответ мозга отклоняется в положительную область. Именно в отведении Cz наблюдаются максимальные отличия на различные виды ошибок, например в парадигме MMN [3].

Особенно эффект «позитивации» наблюдается начиная с 300 мс после стимула (волна P300) и далее практически до конца анализа. Достоверность различий этих двух графиков по форме (изменения отклонений между потенциалами ВП в разные временные периоды), определенная с помощью ANOVA с повторными измерениями, не вызывает сомнения — $p < 0,00001$ (см. шапку рис. 7).

Даже различия среднего отклонения всего графика потенциала на девиантный стимул, содержащий эксплицитную ошибку, в электропозитивную сторону достоверны: $F(1,40187) = 12,849, p = 0,00034$. Следовательно, можно предположить, что типичной реакцией на эксплицитную ошибку может быть позитивное отклонение потенциала ЭЭГ.

На следующем рисунке мы видим различие между вызванными потенциалами на стимулы, содержащие имплицитную ошибку, и стимулы, ее не содержащие (рис. 8).

На рисунке видно, что стимулы, содержащие имплицитную ошибку, вызывают негативность на протяжении почти всего времени анализа, кроме периода от 280 до 360 мс, т. е. кроме волны P300. Даже усредненный потенциал за все время анализа на имплицитную ошибку отличается от потенциала на стимулы, не содержащие ее, большей негативностью. Достоверность отклонения потенциала на содержа-

Время*Тип стимула*Имплици́тная ошибка
ANOVA эффект: $F(19, 763553) = 5,6670, p = ,00000$
Вертикальные ограничители: (0,95) доверительные интервалы

Рис. 9. Различие вызванных потенциалов на стимулы различной модальности, содержащие нарушение имплицитного правила (ошибку), в отличие от стимулов, не содержащих его

щий имплицитную ошибку стимул оценивалась по ANOVA: $F(1,40191) = 5,3193, p = 0,02109$. Сравнивались средние всех потенциалов во время 240 мс и 380–800 мс.

Небольшое снижение значимости различий, возможно, связано с тем, что не на всех временных промежутках для всех типов стимулов данное соотношение имеет место. Это иллюстрируют графики на рисунке 9. Видно, что в период от 360 до 480 мс (выделено ограничителями) ВП на зрительные и слуховые стимулы отличаются с точки зрения отклонений на контекстную ошибку. Для звуковых стимулов контекстная ошибка вызывает отклонение в позитивную сторону, а для зрительных стимулов в этот период зафиксировано негативное отклонение. В остальном наблюдаемая закономерность сохраняется для обеих модальностей, что и проявляется в указанном выше общем статистическом эффекте.

В целом эффект «негативации» на имплицитную ошибку лучше выражен на зрительные стимулы, что вполне может объясняться более четким разделением на эксплицитные и имплицитные стимулы для зрительной модальности. Для зрительных стимулов в инструкции всегда задавалось условие: параметр, который нужно отслеживать, — это выраженность эмоции, в то время как для звуковых стимулов этот параметр варьировал между громкостью и частотой.

Теперь посмотрим на отличия в вызванных потенциалах на различные виды ошибок у разных групп испытуемых. На рисунке 10 показаны ВП на эксплицитные ошибки, в отличие от ВП на стимулы, не содержащие таких ошибок, в трех кла-

Рис. 10. Различие вызванных потенциалов на стимулы, содержащие нарушение эксплицитного правила (ошибку), в отличие от стимулов, не содержащих его, в группах испытуемых с различными когнитивными стилями

стерах испытуемых, разделенных выше по когнитивным стилям. Достоверность взаимодействия факторов «Время»*«Эксплицитная ошибка»*«Кластер» значима на уровне $p = 0,015$ (см. шапку рис. 10). Этот факт говорит о том, что в различных группах испытуемых отклонения в ВП на эксплицитную ошибку от остальных стимулов различаются в разные промежутки времени. Однако эти различия имеют невысокую достоверность.

На рисунке 10 видно, что испытуемые с высокой поленезависимостью и аналитичностью отличаются большими по амплитуде ВП на стимулы, содержащие эксплицитную ошибку, с выраженной волной P3b в диапазоне времени 440–480 мс, и позитивной волной в диапазоне 680 мс. Волна P300 (300–320 мс) немного снижена, зато более негативна волна N200 (240мс).

Наиболее отличны от этой закономерности пара графиков, соответствующих кластеру «полезависимость». Здесь основным отличием является волна P3b (480 мс). Она практически не наблюдается в ВП, хотя сам ВП на эксплицитную ошибку тоже позитивен. Заметно, что волна N200 (240 мс) слабее выражена как в группе «полезависимых», так и в группе «синтетиков». ВП в группе «синтетиков» более похожи на ВП «поленезависимых аналитиков», но имеют ту же тенденцию, т. е. редукцию P3b и N200 и усиление P300.

Теперь для сравнения рассмотрим отличия, связанные с появлением «имплицитной» ошибки в кластерах по когнитивным стилям (рис. 11).

Наблюдается гораздо более статистически значимое взаимодействие факторов $p = 0,00001$ (эффект в заголовке графика $F = 2,33$). Кластер «аналитичность — поленезависимость» отличается незначительной «негативацией» на стимулы, содер-

Рис. 11. Различие вызванных потенциалов на стимулы, содержащие нарушение имплицитного правила (ошибку), в отличие от стимулов, не содержащих его, в группах испытуемых с различными когнитивными стилями

жащие имплицитную ошибку, в областях N400 (400 мс), негативностью от 540 до 800 мс, ранней негативностью от 0 до 240 мс. Позитивность также наблюдается в волнах P300 и P3b (480 мс). Совсем не такими выглядят различия в графиках в кластере «полеза́висимость». Здесь мы наблюдаем «негативность» на имплицитные ошибки практически во все временные отрезки, кроме волны P300. Кластер «синтетичность» менее отличается от «поле́неза́висимых аналитиков» и имеет более выраженную волну N200 (240 мс).

Волна P3b на имплицитную ошибку у испытуемых с когнитивным стилем «поле́неза́висимость и аналитичность» характеризуется высокой позитивностью, в то же время у испытуемых с когнитивным стилем «синтетичность» эта волна уже менее позитивна, а у испытуемых кластера «полеза́висимость» она просто негативна. Если усреднить только потенциалы во время 480–520 мс, то взаимодействие факторов «имплицитная ошибка»*«кластер» также будет статистически значимо ($F(2,42993) = 5,9191, p = 0,00269$).

Однозначно можно сказать, что когнитивный стиль отражается в основном в реакции на имплицитную ошибку, так как эффект влияния кластера на форму ВП существенно выше и значимость его больше. Особенно это отражается на волне P3b (480 мс). На следующем рисунке отражены изменения в реакциях на имплицитную ошибку у больных шизофренией, использующих различную фармакотерапию (рис. 12).

Рис. 12. Различие вызванных потенциалов на стимулы, содержащие нарушение имплицитного правила (ошибку), в отличие от стимулов, не содержащих его, в экспериментальной группе в зависимости от используемой фармакотерапии

На графиках видны сходные (с рис. 11) отклонения вызванных потенциалов. У больных, использующих типичные нейролептики и комбинацию типичных и атипичных нейролептиков, отклонения в вызванных потенциалах на имплицитную ошибку очень похожи на изменения ВП у группы полезависимых. Также не наблюдается волны P3b (480 мс) в реакциях на имплицитную ошибку, в отличие от больных, принимающих атипичные нейролептики, и условно здоровых испытуемых.

Взаимодействие факторов «Имплицитная ошибка»* «Фармакотерапия» только по потенциалу в период времени 480 мс, по оценке ANOVA, составляет $F(3,40213) = 5,2889, p = 0,00121$ (см. на рис. 12 только точки в период 480 мс).

Мы еще раз видим, что у больных шизофренией, принимающих типичные нейролептики, существенно изменяется форма ВП на стимулы, содержащие имплицитную ошибку. Основные изменения формы ВП касаются волны P3b, которая редуцируется и переходит в негативную сторону. Видимо, этот физиологический механизм стоит за формированием высокой полезависимости и низкой избирательности внимания, измеряемой методиками Готтшальдта и Мюнстерберга.

На рисунке 13 представлена объемная визуализация усредненного ВП на стимулы, содержащие имплицитную ошибку волны P3b (в период 480 мс после стимула). Визуализация реализована с помощью программного обеспечения LORETA [22]. Вызванные потенциалы усреднены в группе «полезависимых аналитиков».

На рисунке видно, что активация наблюдается в области цингулярной коры ближе к париетальной и окципитальной областям (выделено более темным тоном).

Рис. 13. Объемное распределение активации усредненных потенциалов мозга в период волны P3b (480 мс) на стимул, содержащий имплицитную ошибку, у испытуемых в кластере «полнезависимые аналитики», построенное с помощью программного обеспечения LORETA. Темным цветом отражена активация коры

Также наблюдается повышенная активация в левой височной области. Следовательно, можно предположить, что у испытуемых данной группы волна P3b вызвана активацией париетальных отделов цингулярной коры и верхней задневисочной области коры. Эти данные согласуются с множеством источников, исследующих локализацию генераторов волны P3b [23], которая отличается более задней локализацией, чем волна P3a (280 мс).

На рисунке 14 показано изображение, отражающее разницу в активации мозга при восприятии стимулов, содержащих и не содержащих имплицитную ошибку, в период волны P3b (480 мс) в группе «полнезависимых аналитиков».

На рисунке видно, что активация мозга существенно выше (более темные области) в правой гиппокампальной и парагиппокампальной области и менее значима, но более обширна в левой гиппокампальной области, левой задневисочной и правой височной областях. Основным признаком изменения реакции на стимулы, содержащие имплицитную ошибку, будет увеличение активации височных,

Рис. 14. Сравнение активаций коры мозга в период волны P3b (480 мс) на стимул, содержащий имплицитную ошибку и не содержащий ее, в группе «полнезависимых аналитиков». Изображение получено с помощью программного обеспечения LORETA. Цветом выделены максимально отличающиеся между двумя состояниями точки. Основанием для изменения цвета являются Z-оценки разницы активации между состоянием: есть имплицитная ошибка / нет ошибки. Предел отклонения Z-оценки от нуля при $p < 0,05 = 3,5740$ (см. цветовую шкалу внизу рисунка). Значимость различий рассчитана с поправкой на множественность сравнений

Рис. 15. Сравнение активаций коры мозга в период волны P3b (480 мс) на стимул, содержащий имплицитную ошибку и не содержащий ее, в группе «полезависимых». Цветом выделены максимально отличающиеся в двух состояниях точки. Основанием для изменения цвета являются Z-оценки разницы активации между состояниями: есть имплицитная ошибка / нет ошибки. Предел отклонения Z-оценки от нуля при $p < 0,05 = 3,8760$ (см. цветовую шкалу внизу рисунка). Цветовая шкала имеет два полюса, так как есть области снижения активации на стимулы с имплицитной ошибкой, которые на данных срезах мозга не наблюдаются и имеют существенно меньшую значимость по всем областям коры

нижневисочных и гиппокампальных областей с преимуществом в правом гиппокампе. Такая активация может быть объяснена запуском механизмов кратковременной памяти, которые, как известно, связаны с гиппокампом. У испытуемых из группы «полнезависимых аналитиков» стимулы, содержащие имплицитную ошибку, более существенно активизируют кратковременную память с целью модифицировать межнейронные связи для лучшего дальнейшего предсказания параметров, вызвавших ошибку предсказания. Такой активации гиппокампальной области и височных отделов коры мозга не наблюдается у испытуемых, относящихся к кластеру «полезависимых». Различия в активации коры мозга при восприятии стимулов, содержащих имплицитную ошибку и не содержащих ее, у группы испытуемых из кластера «полезависимых» представлены на рисунке 15. Видно, что в период 480 мс активация увеличена на участке верхней и средней фронтальной коры.

Нужно вспомнить, что в группе «полезависимых» существенно больший процент больных шизофренией, принимающих типичные нейролептики. Активация мозга на стимулы, содержащие имплицитную ошибку, больше, чем на стимулы, ее не содержащие, но активация наблюдается без смещения в затылочную область. Таким образом, имплицитная ошибка не вызывает перераспределения активации в гиппокампальную область мозга (преимущественно в правую). То есть активации механизмов, отвечающих за запоминание результатов оценки и классификацию ошибочно предсказанных параметров имплицитного стимула, не происходит. Наоборот, активизируются фронтальные отделы новой коры. Этот процесс, возможно, связан с компенсаторным перераспределением произвольного внимания к данному стимулу без сохранения его в рабочей памяти.

Обсуждение результатов

Результаты работы в первую очередь отражают связь между когнитивным механизмом, обеспечивающим избирательность внимания, и шизофренией параноидной формы и выявляют типичные для нее когнитивные стили в исследуемой выборке. Однако оказывается, что изучаемые когнитивные нарушения при шизофрении, характеризующиеся нарушением избирательности внимания и полезависимостью, связаны в первую очередь с приемом типичных нейролептиков. Причем выраженность этих нарушений внимания не зависит от негативной симптоматики. Больные шизофренией при приеме типичных или атипичных нейролептиков демонстрируют разные когнитивные стили. Принимающие типичные нейролептики больные существенно чаще относятся к стилю «полезависимые», а принимающие атипичные нейролептики — к стилю «синтетика».

С точки зрения физиологических механизмов реализации такого когнитивного стиля, как полезависимость, можно указать искаженную обработку стимулов, содержащих имплицитную ошибку. То есть информация о параметрах этих стимулов хотя и вызывает усиление произвольного внимания к таким стимулам (индуцируемое волной P3a /280 мс/), но не вызывает оценки релевантности имплицитных стимулов к выполняемой деятельности, которая индуцируется волной P3b (480 мс). Эта роль волны P3b подчеркивается в нескольких работах [23–25]. При оценке активации структур мозга, связанных с данной волной, оказывается, что нарушается механизм запоминания выделенных и классифицированных непред-

сказанных параметров стимула, запускаемый сигналами из правого гиппокампа. Именно такой эффект наблюдается у полезависимых испытуемых, среди которых большинство составляют больные шизофренией, принимающие типичные нейролептики. Наоборот, эти стимулы задействуют произвольное внимание и интерферируют с выполняемой задачей, активируя верхнюю фронтальную кору мозга.

Волна P3b на имплицитную ошибку у испытуемых с когнитивным стилем «полезависимость и аналитичность» характеризуется высокой позитивностью, в то же время у испытуемых с когнитивным стилем «синтетичность» эта волна уже менее позитивна, а у испытуемых кластера «полезависимость» она негативна.

Интерпретация этого явления в психологических терминах может быть неоднозначна. Если предполагать, что имплицитная ошибка есть сигнал о том, что произвольные механизмы психики не способны спрогнозировать появившиеся параметры стимула, то реакция нервной системы должна заключаться в акте научения с целью последующего более успешного прогноза. Эта реакция с точки зрения изучения биологических механизмов внимания может вызывать начало потенциации синапсов в NMDA-рецепторах нейронов, производя тем самым модификацию связей нейронной сети [18].

Конечно, эта функция существует у всех трех когнитивных типов, но она сильнее у людей с полезависимостью. У испытуемых с полезависимостью и аналитичностью негативность, связанная с кратковременной потенциацией, модифицирующей синапсы NMDA-системы, отклоняется за счет позитивации в период P3b (480 мс). Эта позитивность может отражать перевод поступившей информации об ошибке через механизмы рабочей памяти к общему изменению представлений о структуре стимулов в выполняемой задаче. В этот момент начинает активироваться правая гиппокампальная область.

Испытуемые, имеющие когнитивный стиль «синтетичность», занимают промежуточное положение с точки зрения выраженности волны P3b. У них также наблюдается достаточно выраженная реакция N200 (240 мс), что может указывать на усиленную реакцию произвольного внимания на имплицитную ошибку, объясняющую противоречия в результатах некоторых работ, изучающих MMN при шизофрении [26; 27].

Одним из важных результатов работы является выяснение существенного влияния лекарственных препаратов на когнитивные механизмы больных шизофренией. Возникает необходимость учета приема лекарственных препаратов в исследованиях когнитивных функций больных шизофренией. В дальнейшем выяснение взаимодействия нейрокогнитивных механизмов реакции на имплицитную и эксплицитную ошибки, лежащих в основе избирательности внимания и многих других феноменов, позволит выявить различные когнитивные эффекты нарушения внимания и механизмов осознания при решении когнитивных задач.

Литература

1. Анохин П. К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина, 1975. 448 с.
2. Friston K. A theory of cortical responses // *Philosophical transactions of the Royal Society B: Biological sciences*. 2005. Vol. 360, N 1456. P. 815–836.
3. Winkler I. Interpreting the mismatch negativity // *Journal of Psychophysiology*. 2007. Vol. 21, N 3. P. 147–163.

4. Baldeweg T. ERP repetition effects and mismatch negativity generation: A predictive coding perspective // *Journal of Psychophysiology*. 2007. Vol. 21, N 3–4. P. 204–213.
5. Gluck M. A. Behavioral and neural correlates of error correction in classical conditioning and human category learning // *Memory and Mind: A Festschrift for Gordon H. Bower*. Mahwah, New Jersey; London: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 2008. P. 281–305.
6. Gluck M. A. et al. Cerebellar substrates for error correction in motor conditioning // *Neurobiology of learning and memory*. 2001. Vol. 76, N 3. P. 314–341.
7. Ford J. M. et al. ERPs in schizophrenia: effects of antipsychotic medication // *Biological psychiatry*. 1994. Vol. 36, N 3. P. 153–170.
8. Ford J. M. Schizophrenia: the broken P300 and beyond // *Psychophysiology*. 1999. Vol. 36, N 6. P. 667–682.
9. Hirayasu Y. et al. Auditory mismatch negativity in schizophrenia: topographic evaluation with a high-density recording montage // *American Journal of Psychiatry*. 1998. Vol. 155, N 9. P. 1281–1284.
10. Javitt D. C., Shelley A. M., Ritter W. Associated deficits in mismatch negativity generation and tone matching in schizophrenia // *Clinical Neurophysiology*. 2000. Vol. 111, N 10. C. 1733–1737.
11. Jessen F. et al. Amplitude reduction of the mismatch negativity in first-degree relatives of patients with schizophrenia // *Neuroscience letters*. 2001. Vol. 309, N 3. P. 185–188.
12. Juckel G. et al. Residual symptoms and P300 in schizophrenic outpatients // *Psychiatry research*. 1996. Vol. 65, N 1. P. 23–32.
13. Kasai K. et al. Do high or low doses of anxiolytics and hypnotics affect mismatch negativity in schizophrenic subjects? An EEG and MEG study // *Clinical Neurophysiology*. 2002. Vol. 113, N 1. P. 141–150.
14. Kawakubo Y. et al. Phonetic mismatch negativity predicts social skills acquisition in schizophrenia // *Psychiatry research*. 2007. Vol. 152, N 2. P. 261–265.
15. Kessier C., Steinberg A. Evoked potential variation in schizophrenic subgroups // *Biological psychiatry*. 1989. Vol. 26, N 4. P. 372–380.
16. Korostenskaja M. et al. Effects of olanzapine on auditory P300 and mismatch negativity (MMN) in schizophrenia spectrum disorders // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2005. Vol. 29, N 4. P. 543–548.
17. Mathalon D. H., Ford J. M., Pfefferbaum A. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study // *Biological psychiatry*. 2000. Vol. 47, N 5. P. 434–449.
18. Näätänen R. et al. The mismatch negativity (MMN)—a unique window to disturbed central auditory processing in ageing and different clinical conditions // *Clinical Neurophysiology*. 2012. Vol. 123, N 3. P. 424–458.
19. Wynn J. K. et al. Mismatch negativity, social cognition, and functioning in schizophrenia patients // *Biological psychiatry*. 2010. Vol. 67, N 10. P. 940–947.
20. Холодная М. А. Когнитивные стили. О природе индивидуального ума. 2-е изд. СПб.: Питер, 2004. 384 с.
21. Колга В. А. Дифференциально-психологическое исследование когнитивного стиля и обучаемости: дис. ... канд. психол. наук. Л., 1976.
22. Pascual-Marqui R. D., Michel C. M., Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain // *International Journal of psychophysiology*. 1994. Vol. 18, N 1. P. 49–65.
23. Volpe U. et al. The cortical generators of P3a and P3b: a LORETA study // *Brain research bulletin*. 2007. Vol. 73, N 4. P. 220–230.
24. Goldstein A., Spencer K. M., Donchin E. The influence of stimulus deviance and novelty on the P300 and novelty P3 // *Psychophysiology*. 2002. Vol. 39. P. 781–790.
25. Patel S. H., Azzam P. N. Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potential // *Int. J. Med. Sci*. 2005. Vol. 2. P. 147–154.
26. Чепикова К. А., Микушкина Л. В., Горбунов И. А. Особенности психофизиологических механизмов прогнозирования последовательностей событий при шизофрении // Актуальные направления научных исследований: от теории к практике: мат-лы V Междунар. науч.-практ. конф. (Чебоксары, 26 июня 2015 г.). Чебоксары: ЦНС «Интерактив плюс», 2015. № 3 (5). С. 232–245.
27. Горбунов И. А., Чепикова К. А., Микушкина Л. В. Особенности психофизиологических механизмов прогнозирования последовательностей событий при шизофрении // The seventh international conference on cognitive science. 2016. P. 236–238.

Статья поступила в редакцию 7 декабря 2017 г.

Статья принята к публикации 22 января 2018 г.

Контактная информация:

Горбунов Иван Анатольевич — канд. психол. наук; i.a.gorbunov@spbu.ru

Чепикова Карина Андреевна — аспирант; karinach@inbox.ru

Гаевский Александр Александрович — gaevskyalexander@gmail.com

Яничев Дмитрий Павлович — канд. психол. наук; mryanichev@mail.ru

Features of physiological mechanisms of cognitive functions in patients with schizophrenia using different types of pharmacotherapy

I. A. Gorbunov¹, K. A. Chepikova¹, A. A. Gaevsky², D. P. Yanichev¹

¹ St. Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

² St. Petersburg state public institution “Psychiatric Hospital No. 6”, 9, Obvodnovo Kanala nab., St. Petersburg, 191167, Russian Federation

For citation: Gorbunov I. A., Chepikova K. A., Gaevsky A. A., Yanichev D. P. Features of physiological mechanisms of cognitive functions in patients with schizophrenia using different types of pharmacotherapy. *Vestnik of Saint Petersburg University. Psychology and Education*, 2018, vol. 8, issue 1, pp. 83–104. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu16.2018.106>

The article describes results of the study of the neurophysiological mechanisms of cognitive functions associated with the parameters of various cognitive styles. Subjects included schizophrenic patients with paranoid attacks and healthy people. Subjects also made up two groups based on the intake of various types of neuroleptics. Methods: psychological techniques for measuring cognitive styles, SANS. The ERP to different sequences, consisting of standard and deviant stimuli. Results: We have found changes in the neurophysiological mechanisms of cognitive functions depending on cognitive styles and the intake of various types of neuroleptics. Neurophysiological mechanisms of cognitive functions are associated with the short-term memory system and the work of the hippocampal structures that provide the potential of neuronal synapses.

Keywords: prediction, cognitive styles, EEG, event related potentials, pharmacotherapy, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, implicit learning, explicit learning, neuroimaging.

References

1. Anohin P.K. *Ocherki po fiziologii funktsional'nykh sistem* [Essays on the Physiology of Functional Systems]. Moscow, Meditsina Publ., 1975. 448 p. (In Russian)
2. Friston K. A theory of cortical responses. *Philosophical transactions of the Royal Society B: Biological sciences*, 2005, vol. 360, no. 1456, pp. 815–836.
3. Winkler I. Interpreting the mismatch negativity. *Journal of Psychophysiology*, 2007, vol. 21, no. 3, pp. 147–163.
4. Baldeweg T. ERP repetition effects and mismatch negativity generation: A predictive coding perspective. *Journal of Psychophysiology*, 2007, vol. 21, no. 3–4, pp. 204–213. <http://dx.doi.org/10.1027/0269-8803.21.34.204>
5. Gluck M. A. Behavioral and neural correlates of error correction in classical conditioning and human category learning. *Memory and Mind: A Festschrift for Gordon H. Bower*. Mahwah; New Jersey; London, Lawrence Erlbaum Associates, Publishers, 2008, pp. 281–305.
6. Gluck M. A. et al. Cerebellar substrates for error correction in motor conditioning. *Neurobiology of learning and memory*, 2001, vol. 76, no. 3, pp. 314–341.
7. Ford J. M. et al. ERPs in schizophrenia: effects of antipsychotic medication. *Biological psychiatry*, 1994, vol. 36, no. 3, pp. 153–170.
8. Ford J. M. Schizophrenia: the broken P300 and beyond. *Psychophysiology*, 1999, vol. 36, no. 6, pp. 667–682.

9. Hirayasu Y. et al. Auditory mismatch negativity in schizophrenia: topographic evaluation with a high-density recording montage. *American Journal of Psychiatry*, 1998, vol. 155, no. 9, pp. 1281–1284.
10. Javitt D. C., Shelley A. M., Ritter W. Associated deficits in mismatch negativity generation and tone matching in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 2000, vol. 111, no. 10, pp. 1733–1737.
11. Jessen F. et al. Amplitude reduction of the mismatch negativity in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Neuroscience letters*, 2001, vol. 309, no. 3, pp. 185–188.
12. Juckel G. et al. Residual symptoms and P300 in schizophrenic outpatients, *Psychiatry research*, 1996, vol. 65, no. 1, pp. 23–32.
13. Kasai K. et al. Do high or low doses of anxiolytics and hypnotics affect mismatch negativity in schizophrenic subjects? An EEG and MEG study. *Clinical Neurophysiology*, 2002, vol. 113, no. 1, pp. 141–150.
14. Kawakubo Y. et al. Phonetic mismatch negativity predicts social skills acquisition in schizophrenia. *Psychiatry research*, 2007, vol. 152, no. 2, pp. 261–265.
15. Kessier C., Steinberg A. Evoked potential variation in schizophrenic subgroups. *Biological psychiatry*, 1989, vol. 26, no. 4, pp. 372–380.
16. Korostenskaja M. et al. Effects of olanzapine on auditory P300 and mismatch negativity (MMN) in schizophrenia spectrum disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2005, vol. 29, no. 4, pp. 543–548.
17. Mathalon D. H., Ford J. M., Pfefferbaum A. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biological psychiatry*, 2000, vol. 47, no. 5, pp. 434–449.
18. Näätänen R. et al. The mismatch negativity (MMN)—a unique window to disturbed central auditory processing in ageing and different clinical conditions. *Clinical Neurophysiology*, 2012, vol. 123, no. 3, pp. 424–458.
19. Wynn J. K. et al. Mismatch negativity, social cognition, and functioning in schizophrenia patients. *Biological psychiatry*, 2010, vol. 67, no. 10, pp. 940–947.
20. Holodnaya M. A. *Kognitivnye stili. O prirode individual'nogo uma* [Cognitive styles. About the nature of the individual mind]. 2nd ed. St. Petersburg, Peter Publ., 2004. 384 p. (In Russian)
21. Kolga V. A. *Differentsial'no-psikhologicheskoe issledovanie kognitivnogo stilia i obuchaemosti*. Dis. kand. psikhol. nauk [Differential-psychological study of cognitive style and learning. Diss.]. Leningrad, LGU Press, 1976. (In Russian)
22. Pascual-Marqui R. D., Michel C. M., Lehmann D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of psychophysiology*, 1994, vol. 18, no. 1, pp. 49–65.
23. Volpe U. et al. The cortical generators of P3a and P3b: a LORETA study. *Brain research bulletin*, 2007, vol. 73, no. 4, pp. 220–230.
24. Goldstein K., Spencer M., Donchin E. The influence of stimulus deviance and novelty on the P300 and novelty P3. *Psychophysiology*, 2002, vol. 39, pp. 781–790.
25. Patel S. H., Azzam P. N. Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potential, *Int. J. Med. Sci.*, 2005, vol. 2, pp. 147–154.
26. Chepikova K. A., Mikushkina L. V., Gorbunov I. A. [Peculiarities of psychophysiological mechanisms of predicting sequences of events in schizophrenia]. *Aktual'nye napravleniia nauchnykh issledovani: ot teorii k praktike: mat-ly V Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. (Cheboksary, 26 iyunia 2015 g.)* [Actual directions of scientific research: from theory to practice: materials V Intern. scientific-practical. Conf. (Cheboksary, June 26, 2015)]. Cheboksary, CNS «Interaktiv plus», 2015, no. 3 (5), pp. 232–245. (In Russian)
27. Gorbunov I. A., Chepikova K. A., Mikushkina L. V. Osobennosti psikhofiziologicheskikh mekhanizmov prognozirovaniia posledovatel'nostei sobytii pri shizofrenii [Features of psychophysiological mechanisms of predicting sequences of events in schizophrenia]. *The seventh international conference on cognitive science*, 2016, pp. 236–238. (In Russian)

Author's information:

Gorbunov Ivan A. — PhD; i.a.gorbunov@spbu.ru

Chepikova Karina A. — Postgraduate student; karinach@inbox.ru

Gaevsky Aleksandr A. — gaevskyalexander@gmail.com

Yanichev Dmitry P. — PhD; mryanichev@mail.ru