ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**фЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТвЕННОЕ Бюджетное ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ**

**ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ**

**«Санкт-Петербургский государственный университет» (СПбГУ)**

**Факультет психологии**

**Кафедра медицинской психологии и психофизиологии**

Выпускная квалификационная работа на тему:

***Психофизиологические механизмы прогнозирования событий у больных шизофренией при различной фармакотерапии***

по специальности 030401 – Клиническая психология.

Специализация: Клиническая психодиагностика, консультирование и психотерапия

|  |  |
| --- | --- |
| Рецензент:  кандидат технических наук, заведующий  информационно-аналитическим отделом  ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России  Меклер Алексей Александрович | Выполнила:  студентка 6 курса  дневного направления  Ягич Олеся Николаевна  Научный руководитель:  кандидат психологических наук, старший преподаватель кафедры медицинской психологии и психофизиологии  Горбунов Иван Анатольевич |

Санкт-Петербург

2018

Оглавление

[Аннотация 2](#_Toc515310653)

[Введение 2](#_Toc515310654)

[Глава 1 Обзор литературы 2](#_Toc515310655)

[1.1 Прогнозирования событий в различных терминах. 2](#_Toc515310656)

[1.1.1 Прогнозирование как антиципация 2](#_Toc515310657)

[1.1.2 Прогнозирование как схема. Системно-уровневая концепция 2](#_Toc515310658)

[1.1.3 Прогнозирование как вероятность 2](#_Toc515310659)

[1.1.4 Прогнозирование как рефлекс 2](#_Toc515310660)

[1.2 Прогнозирование последовательности событий в психофизиологии 2](#_Toc515310661)

[1.2.1 Негативность рассогласования (Mismatch Negativity) 2](#_Toc515310662)

[1.2.2 Объяснительные концепции механизма MMN 2](#_Toc515310663)

[1.2.3 Модель Винклера 2](#_Toc515310664)

[1.2.4 Модель перцептивного предсказания Фристона 2](#_Toc515310665)

[1.2.5 Прогнозирование событий при шизофрении. MMN при шизофрении. 2](#_Toc515310666)

[1.2.6 P300 при шизофрении 2](#_Toc515310667)

[1.2.7 Mодель Gluck and Bower (1988) 2](#_Toc515310668)

[1.3 Фармакотерапия при шизофрении. 2](#_Toc515310669)

[1.3.1 Виды антипсихотической психофармакотерапии. 2](#_Toc515310670)

[1.3.2 Компоненты ВП мозга при фармакологическом лечении шизофрении. 2](#_Toc515310671)

[Глава 2 Методы и организация исследования психофизиологических механизмов прогнозирования событий при шизофрении 2](#_Toc515310672)

[2.1. Цель, задачи, гипотеза, объект, предмет 2](#_Toc515310673)

[2.2. Описание выборки исследования 3](#_Toc515310674)

[2.3. Методы исследования и стимульный материал 4](#_Toc515310675)

[2.4. Процедура исследования 12](#_Toc515310676)

[2.5. Математико-статистические методы обработки данных 16](#_Toc515310677)

[Глава 3 Результаты исследования и их обсуждение 18](#_Toc515310678)

[3.1 Результаты исследования 18](#_Toc515310679)

[3.1.1 Факторный анализ 18](#_Toc515310680)

[3.1.2 Кластерный анализ 18](#_Toc515310681)

[3.1.3 Дискриминантный анализ 18](#_Toc515310682)

[3.1.4. Анализ ВП. 18](#_Toc515310683)

[3.2 Обсуждение 18](#_Toc515310684)

[Список литературы 18](#_Toc515310685)

[Приложение 1 18](#_Toc515310686)

[Приложение 2 18](#_Toc515310687)

# Аннотация

В целях исследования психофизиологических механизмов прогнозирования событий у людей с диагнозом «шизофрения» и роли фармакотерапии, было обследовано 25 здоровых испытуемых и 23 испытуемых с диагнозом «шизофрения», у которых наблюдались параноидные психотические приступы. Измерялись характеристики когнитивных стилей испытуемых (Тест Струпа, Тест включенных фигур Готтшальдта, Методика «Свободная сортировка объектов», Методика Мюнстерберга, Методика Экмана),  PANS (шкала оценки позитивных симптомов), SANS (шкала оценки негативных симптомов). Также измерялись компоненты MMN и P300 вызванных потенциалов мозга, проявляющих себя в ответ на предъявление стандартных и девиантных стимулов в ситуациях прогнозирования (имплицитного и эксплицитного). В результате были получены статистически значимые результаты (факторный, кластерный, дискриминантный анализ для оценки когнитивных стилей; многомерный дисперсионный анализ (MANOVA) с повторными измерениями для оценки различий между кривыми вызванных потенциалов), исходя из которых можно сделать следующие выводы:

Наличие выраженной полезависимости и синтетичности в когнитивном стиле предвосхищает предрасположенность к имплицитному прогнозированию; избирательность внимания и гибкий познавательный контроль – эксплицитному прогнозированию, что наблюдается в отражении определенных компонентов вызванных потенциалов мозга.

У больных шизофренией существует связь высоких значений характеристик полезависимости и синтетичности с преобладанием работы системы имплицитного прогнозирования при подавлении или полном отказе способности к эксплицитному прогнозированию.

**ABSTRACT**

In order to investigate psychophysiological charaсteristics of the predictive cognitive mechanisms of people diagnosed with "schizophrenia" as well as the role of pharmacotherapy, we compared 25 healthy subjects with 23 schizophrenic patients, who was accepted to the hospital by reason of paranoid psychotic attacks.

**Empirical methods:**Stroop test, Gottschaldt's Hidden Figure Test, Object Sorting Test, Munsterberg test, Ekman test, PANS and SANS for schizophrenic patients, registration of the MMN and P300 components evoked potentials in response to the presentation of standard and deviant stimuli for the situation of implicit and explicit prediction.

**Statistical methods:** factor analysis, discriminant analysis, cluster analysis to assess the cognitive styles; multivariate analysis of variance (MANOVA) with repeated measurements to assess the differences between the evoked potentials.

**Results:** predisposition to implicit prediction directly depends on such characteristics of cognitive style as field dependence and synthetic thinking. As for explicit prediction, there were dependence from selective attention and flexible cognitive control. It is reflected in expressiveness of the EP components. For people with the diagnosis "schizophrenia" exists interrelation of high level of characteristics of cognitive style "synthetical field dependence" with a predominance of the system of implicit prediction at suppression or full refusal of ability to explicit forecasting.

# Введение

Способность к прогнозированию событий не составляет какую-то частную, избирательную функцию мозга, она многомерна и проявляет себя во множестве процессов. Известно, что любая сложная система по мере своего развития приобретает возможность предвосхищать дальнейший ход деятельности, что раскрывает одну из функций предвосхищение – адаптацию. (Анохин П.К., 1980).

Обширные исследования по изучению прогнозирования событий при психической патологии отражает существенные различия по этому показателю по сравнению с здоровыми людьми. Однако, остается не раскрытым вопрос о значении нарушения прогноза в природе патологических нарушений - первично ли оно или опосредовано другими явлениями. Также не в полной мере изучен механизм его работы и связь с другими процессами. К примеру, трудно ответить на вопрос связано ли нарушенное прогнозирование с неэффективным научением.

В настоящей работе для объяснения механизмов предлагается модель двух систем прогнозирования (имплицитной и эксплицитной), а так как прогнозирование событий так или иначе лежит в сфере обработки информации, для более подробного изучения данного вопроса было обращено внимание на когнитивные стили, как некие универсалии данной переработки, в норме и при шизофрении.

**Гипотеза:** Больные шизофренией имеют особенности в когнитивной сфере, связанные с нарушением функции прогноза последовательностей событий, что отображается в компонентах вызванных потенциалов мозга в ответ на неожиданные стимулы.

**Предмет:** Психофизиологические механизмы прогнозирования событий у людей с различными когнитивными стилями в норме и при шизофрении.

**Объект:** Изменения биоэлектрической активности мозга в форме вызванных потенциалов головного мозга при восприятии стимулов в последовательностях (стандартных и отклоняющихся).

**Цель:** Оценить разницу в психофизиологических механизмах функции прогнозирования событий у людей с различными когнитивными стилями в норме и при шизофрении, учесть влияние фармакотерапии на данный механизм.

**Задачи:**

1. Анализ литературы по теме прогнозирования событий здоровыми людьми и людьми с диагнозом «шизофрения».
2. Разработка и дальнейшая проверка стимульного материала, соответствующего цели исследования.
3. Разработка и создание такой экспериментальной процедуры, которая делает возможным получить эмпирические данные особенностей когнитивного стиля и позволяет оценить способность к прогнозированию последовательностей событий на имплицитном и эксплицитном уровне в форме различий в активности мозга.
4. Проведение эксперимента.
5. Количественный и качественный анализ данных на предмет корреляции между когнитивными стилями, особенностями и соотношением имплицитного и эксплицитного прогнозирования в норме и патологии, а также оценка влияние принимаемой фармакотерапией у больных шизофренией на механизмы прогнозирования.
6. Психологическая интерпретация разницы в механизмах прогнозирования в норме и при шизофрении на основе полученных данных.

**Методы:** Для реализации целей исследования была разработана экспериментальная процедура. Запись изменений электрической активности мозга (ЭЭГ) проводилась методом электроэнцефалографии на базе учебной лаборатории психофизиологии факультета психологии СПбГУ и кабинета психофизиологии Городской Психиатрической больницы №6. Оценка когнитивных стилей испытуемых производилась набором психологических методик. Статистическая обработка данных осуществлялась в программе StatSoft STATISTICA 8.

**Актуальность:** Возможность дифференциальной диагностики шизофрении с помощью объективных психофизиологических методов поможет повысить надежность при постановке диагноза пациентам. Также психофизиологические данные могут опосредованно служить для оценки эффективности фармакотерапии при шизофрении.

В исследовании поднимается вопрос о психофизиологических механизмах прогнозирования событий, высокие показатели которых разрешает быть более эффективным в обучении и решении когнитивных задач.

# Глава 1 Обзор литературы

## 1.1 Прогнозирования событий в различных терминах.

На сегодняшний день нет однозначного понимания термина «прогнозирование событий». О психических процессах, которые можно объединить этой темой используют следущие понятия: «вероятностное прогнозирование» (Фейгенберг И.М.,1978), «опережающее отражение действительности» (Анохин П.К., 1998), «Память и антиципация» (Ломов Б.Ф., Сурков Е.Н., 1980; Геллерштейн С.Г., 1966), «прогностическая способность» (Регуш Л.А., 1997), «ожидание» (Бандура А., 2000; Фейгенберг И.М., Иванников В.А., 1978), «экстраполяция» (Крушинский Л. В, 1993). Для ориентации в проблеме и знакомства с основными направлениями предлагается рассмотреть некоторые из вышеуказанных понятий.

### 1.1.1 Прогнозирование как антиципация

Под антиципацией в психологии понимается способность действовать и принимать те или иные решения с определенным временно-пространственным упреждением в отношении ожидаемых, будущих событий (Сурков Е.Н., 1980).

Антиципация как универсальный феномен в настоящий момент изучается в различных сферах.

В психологии развития антиципация представляет собой одну из функций, разворачивающийся в онтогенезе. По мнению Г.К.Ушакова способность ребенка активно предвосхищать события, формируется лишь после 11—13 лет.

Большая роль процессу антиципации и ее механизмам отводятся процессу чтения. Так, известны эксперименты, где наличие помех, отсутствие букв в слове и даже целых слов в тексте не значительно мешают восприятию информации и формированию полной картины. Также антиципация важна в изучении языков, где ранее усвоенные схемы родного языка являются базисом для изучения нового, основой предсказательной схемы (Мезинова О.В, 2017).

Отсюда можно перейти к другому направлению – патопсихологии. Здесь давно применяется «проба Эббингауза», где испытуемым необходимо заполнить пропуски в тексте и по ответам можно судить о критичности мышления.(Зейгарник Б.В., 1976). Данные патопсихологии позволяют узнать как распадается процесс антиципации и по каким критериям это можно отследить.

В медицинской психологии антиципация может служить объяснительным признаком патогенеза. Например в антиципационной концепции неврозогенеза рассмотривают этиопатогенез обратимых психических расстройств в связи с прогностическими процессами на психологическом и психофизиологическом уровнях. (Менделевич В.Д, Соловьева С.Л., 2016).

В отношении данной работы наиболее важно обсуждение антиципации в рамках психофизиологии, что будет рассмотрено далее.

### 1.1.2 Прогнозирование как схема. Системно-уровневая концепция

Б. Ф. Ломовым и Е. Н. Сурковым разработали схему системно-уровневой концепции антиципации, согласно которой антиципация существует на пяти уровнях в зависимости от сложности выполняемых задач: субсенсорном, сенсомоторном, перцептивном, представлений и вербально-логическом. Чем сложнее задача, тем выше уровень антиципации включается в работу.

Соответственно концепции антиципация выполняет когнитивную, регулятивную и коммуникативную функцию. Авторы отводят роль регулятивной функции как ведущей и понимают под ней снижение степеней свободы организма в рамках пространственно-временной структуры видимого мира. Менее значимая коммуникативная функция проявляет себя в способности к предвидению в социальном контексте, и, соответственно, здесь классификационные схемы и эталоны восприятия используются в процессе коммуникации. Последняя, когнитивная функция в свою очередь отражается речемыслительным процессом, что делает опосредованно (через мышление) возможным осознанное моделирование. Соотношение данных функций объединяет в себе характер и направление действий индивида в различных ситуациях (Ломов Б.Ф., Сурков Е.Н., 1980).

### 1.1.3 Прогнозирование как вероятность

Проблемой вероятностного прогнозирования в свое время занимались такие отечественны исследователи как А.В Брушлинский, Н.А Бернштейн, И.М Фейгенберг и др. В основу их работ легло рассмотрение общепсихологических механизмов прогнозирования событий. Рассмотрим более подробно одну из них.

Согласно Фейгенбергу, механизм прогнозирования развился в филогенезе и имеет большое биологическое значение – способствует адаптации. Под вероятностным прогнозированием понимается предвосхищение будущего, основанное на вероятностной структуре прошлого опыта и информации о текущей ситуации. Прошлый опыт и текущая ситуация создают гипотезу о предстоящем будущем с приписыванием определенная вероятности. Далее происходит преднастройка — мобилизация, приводящая с наибольшей вероятностью к достижению некоторой цели.

Каждое неожиданное изменение обстановки приводит к тому, что наступает рассогласование между имеющейся в данный момент реальности (на уровне органов чувств) и той ситуацией, которую ожидал, прогнозировал организм. Такое несоответствие определяется как потенциальный вред и чем больнее неожиданным рассматривается событие, тем больший заряд оно в себе содержит. Далее образуется некоторая упрощенная модель среды, в которой имеется лишь несколько альтернатив. (Фейгенберг И.М., 1977).

Фейгенберг изучал вероятностное прогнозирование в норме и патологии. В своих исследованиях он пришел к выводу, что в норме в прошлом опыте сохраняются следы не только самих событий и связи между ними, но и информация о том, с какой вероятностью те или иные события происходят совместно.

При шизофрении данный процесс прогнозирования расстраивается: прошлый опыт и набор связей в памяти не изменяются, но теряется возможность опираться на вероятностную организацию опыта прошлого. Другими словами, сглаживается различия между вероятностями наступления различных ситуаций – любое событие становится равновозможным.

### 1.1.4 Прогнозирование как рефлекс

Говоря о способности субъекта к прогнозированию в психофизиологии, одно из наиболее употребимо понятие экстраполяционного рефлекса. Этот термин был введен отечественным Л. В. Крушинским как основополагающим для понимания рассудочной деятельности животных. Под ним автор понимает единицы рассудочной деятельности, не сводящейся к обычным условно-рефлекторным реакциям (Крушинский Л. В, 1993).

П.К. Анохин в своих работах разрабатывал гипотезу, предназначенная для объяснения феномена экстраполяции на уровне структур мозга, которые используется в осуществлении высших форм психической деятельности. Экстраполяции отводится роль предвосхищать события, которые должны произойти, т.е глобально – способ отражать действительность. Опережающее отражение становится возможным, благодаря скорости работы мозговых механизмов – к моменту разворачивания определенного события в мозговых структурах уже присутствует образование копии явления, предмета, являющегося продолжением последовательности еще до того, как это явление или предмет возникнет в реальности. Способность к опережающему отражению тем точнее, чем качественнее субъектом экстраполируется реальный ход - направление развития и динамика отражаемого процесса внешнего мира (Анохин П. К., 1968).

## 1.2 Прогнозирование последовательности событий в психофизиологии

Обобщенной характеристикой индивидуальных свойств нейрофизиологического уровня считается суммарная биоэлектрическая активность мозга – электроэнцефалограмма (ЭЭГ). В дополнение к этому в психофизиологии существуют более тонкие методы анализа электрической активности мозга – связанные с событиями потенциалы или вызванные потенциалы .

Анализ ЭЭГ получил достаточно широкое распространение, так как является неинвазивным методом, позволяющим проводить исследования нейрофизиологических особенностей. Так, анализ ЭЭГ используется в генетических, клинических, психофизиологических исследованиях и включает в себя, как правило, анализ сложных компонентов ЭЭГ. К таким показателям относятся ритмы ЭЭГ и отдельные компоненты, проявляющие себя на разных стадиях обработки информации мозгом (Александров Ю.И., 2013).

Известно, что в ЭЭГ проявляются устойчивые особенности функционирования мозга, которые по возможности могут являются основой формирования индивидуальных различий и в когнитивных способностях. К примеру, частотная рефрактерность и частота альфа‑ритма являются частью алгебраических уравнений, определяющих время реакции, объем оперативной памяти, быстродействие зрительного и мнемического поиска (Князев Г.Г и др., 2004).

Совершенствование электрофизиологических методов регистрации активности мозга привело к возникновению новых направлений исследований, связанных с нейрофизиологической интерпретацией и количественной оценкой психических процессов, в том числе в норме и патологии. На данный момент большое число работ, в которых установлены корреляционные связи между различными параметрами ЭЭГ и такими процессами как память, восприятие, различные виды интеллектуальной деятельности, моторика, личностные характеристики и др.

Рассмотрим далее основные компоненты прогнозирования событий и основные теоретические модели, объясняющие их природу.

### 1.2.1 Негативность рассогласования (Mismatch Negativity)

В 1978 году был описан феномен, получивший обозначение негативность рассогласования (mismatch negativity, MMN), являющийся проявлением элементарной формы «перцетивной» памяти (Näätänen, 1978). Негативность рассогласования отражается на электроэнцефалограмме в виде негативного всплеска биоэлектрической активности мозга в ответ на неожидаемое событие, несоответствующее ранее построенному прогнозу. В первых исследованиях феномен MMN был описан для звуковой модальности, после был обнаружен и в других. (Näätänen R., 1995).

Негативность рассогласования является разницей волн компонентов предвнимания связанных с событием слуховых потенциалов, генерирующихся в ответ на стандартные и девиантные стимулы в последовательностях событий. Появление стимула, отличающегося по своим характеристикам от неоднократно предъявленных до этого схожих друг с другом стандартных стимулов - девиантного стимула - приводит к увеличению амплитуды негативного компонента вызванного потенциала на участке 150-250 мс по сравнению с реакцией на стандартный стимул (см. Рис.1). Негативность рассогласования имеет типичное начало приблизительно на 50 мс, достигает максимума приблизительно на 200 мс и имеет максимальное фронто-центральное распределение.

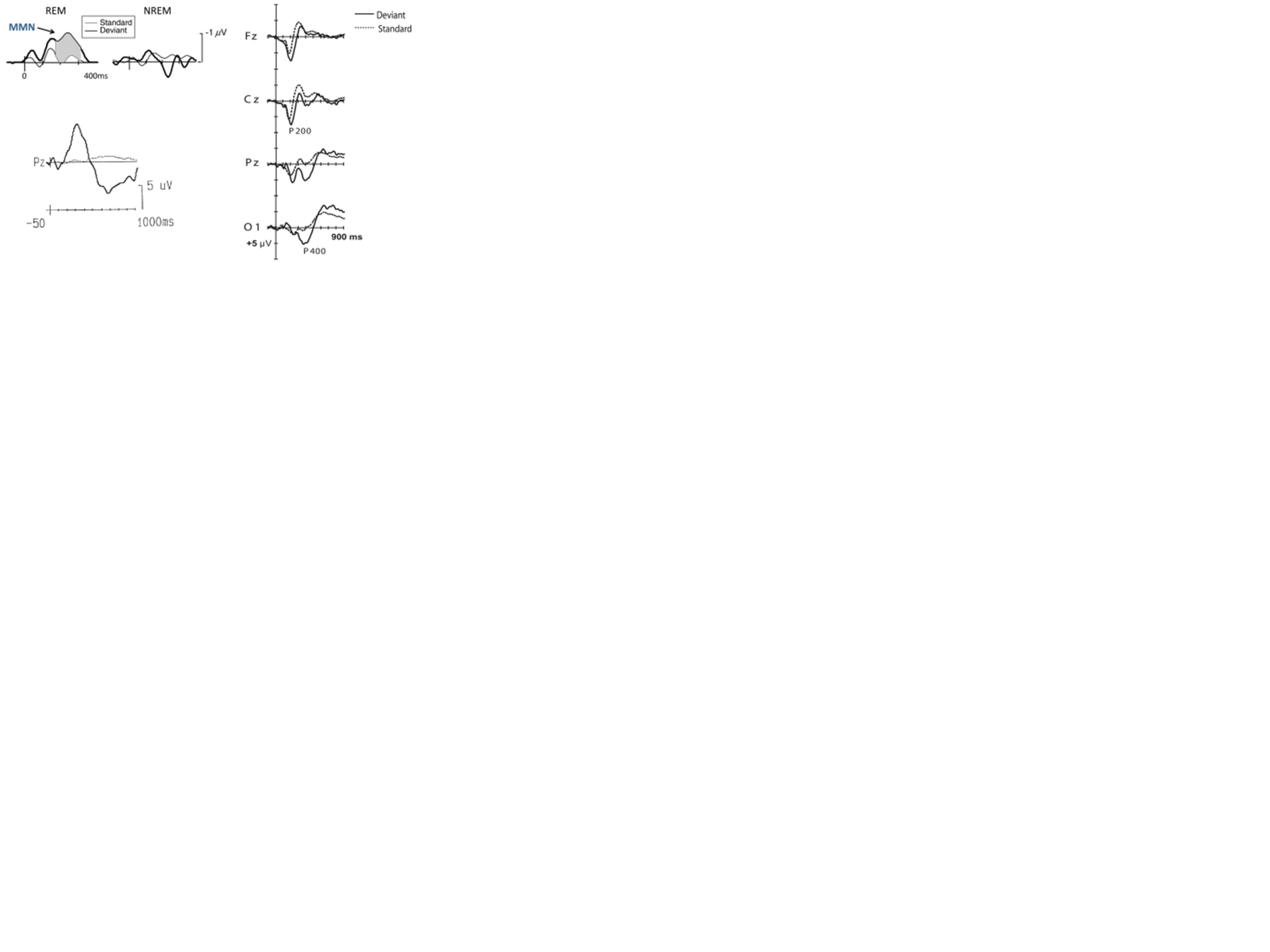


Рис. 1. MMN на графике ВП (вызванного потенциала). MMN получается из разницы, полученной путем вычитания реакции на стандартный стимул из реакции на девиантный стимул.

Любой вновь поступающий слуховой стимул сравнивается с шаблоном или следом памяти, т.е каждый новый стимул проходит процедуру сравнения с прогнозом относительно того, какой по параметрам стимул должен прозвучать. Если происходит рассогласование с прогнозом, то есть мозг обнаруживает ошибку в ранее созданной модели того, что должно произойти, - выявляется негативность рассогласования (Bridler R.2003)..

Классический дизайн эксперимента на MMN выглядит следующим образом: 90% предъявлений составляет серия стандартных тонов (1000 Гц, 50 мс - длительность) , остальные 10% приходится на девиантные звуковые сигналы (1000 Гц, 1000 мс - длительность). В качестве инструкции испытуемых просят игнорировать слышимые звуки или выполнять какую-либо вторичную слуховую задачу или просят смотреть немое кино (Wynn J. K. et al., 2010).

### 1.2.2 Объяснительные концепции механизма MMN

Выводы относительно природы и характера MMN по мнению Naatanen выглядят следующим образом:

- амплитуда MMN обратно пропорциональна вероятности предъявления отклоняющегося стимула;

- амплитуда MMN прямо пропорциональна величине отличия девиантного стимула от стандартного;

- MMN наблюдается не только на игнорируемые изменения в ряду стандартных стимулов, но и в ситуации сознательного распознавания девиантных стимулов;

- MMN зависит от наличия в кратковременной памяти следа предыдущих стимулов, по этой причине негативность рассогласования не возникает, если стимулы появляются уже после исчезновения следа (Naatanen, 2007).

Тем не менее, эти основные положения не всегда находят свое отражения в других исследованиях. К примеру, MMN возникает и на равновероятностные характеристики. Gomes, Bernstein, Ritter было замечено, что если звук состоит из нескольких характеристик, которые встречаются одинаково часто, но среди них есть редкие комбинации, то на эти звуки будет возникать MMN (цит. по Winker, 2007).

Другим примером может служить исследование Paavilainen по теме закономерностей в механизмах предвнимания. В своем эксперименте внимание испытуемых было отвлечено посторонним заданием и вместе с этим редъявлялись синусоидальные звуковые сигналы, различающиеся по громкости и по частоте, разделенные тишиной, длительность которой составляла 400 мс. Стимулы были равновероятны, также в них было заложено правило: если следующий стимул выше предыдущего, то он также должен быть громче. Выяснилось, что нарушение этого правила вызывало MMN. В другой группе испытуемым нужно было отмечать те звуковые стимулы, которые на их взгляд отличались от других. В этом случае испытуемые довольно хорошо различали девиантные звуки, что впоследствии исследователи объяснили тем, что у них не выработалось определенная закономерность предъявления стимулов. Таким образом, можно предположить, что на появление негативности рассогласования влияет имплицитная форма правила. (Paavilainen P. et al., 2001).

В связи с представленными противоречиями относительно проявления MMN следует рассмотреть некоторые объяснительные концепции других авторов, отличающиеся от взгляда Naatanen.

### 1.2.3 Модель Винклера

Альтернативный механизм возникновения MMN описывается Винклером. Он отрицает главную роль следов в кратковременной памяти, т.к. такое предположение не учитывает структуры стимула. В модели Наатанена в памяти сохраняется след только от стимулов, но не интервал между ними, то есть модель полностью игнорирует отсутствие стимулов, что иногда является важной характеристикой окружающей среды. Альтернативная модель основывается на взаимодействии стимулов между собой, которые представляют собой в памяти как некое правило - прогноз относительно протекания событий во внешнем мире. Негативность рассогласования происходит тогда в том случае, если существующее правило не отражает окружающую среду (Winkler, 2007).

Взгляд Винклера хорошо иллюстрируется следующим экспериментом. В экспериментах Sussman и коллег, пока испытуемые читали книгу, проигрывалась простая последовательность тонов, где каждый тон отстоял от соседних не больше, чем на 200 мс. Со временем испытуемые начинали демонстрировать негативную волну рассогласования на изменения последовательности, то есть они отследили правило. Оказалось, что если временной промежуток между тонами в последовательности увеличить до 750 мс, то негативность рассогласования испытуемыми не генерируется. Но если попросить их специально слушать последовательность тонов, то MMN снова появляется. Пока испытуемые не обращали внимание на последовательность звуков, они могли найти правило только если интервал между звуками был не более 200 мс, но если они начинали обращать внимание на эту последовательность звуков, то находили правило и при интервале 750 мс. Таким образом, знание о структуре последовательности может влиять на простейшие перцептивные процессы. Здесь идёт речь о более высоком уровне экстраполяционной способности к отражению событий (Sussman , 2007).

Таким образом в вышеизложенном примере в сравнение друг с другом идут уже не отдельные стимулы в последовательности, а найденное правило и стимул. Правило и стимул являются объектами разной природы, то есть их нельзя сравнивать непосредственно. Для того, чтобы решить эту дилемму был предложен косвенный способ проверки правил: с помощью правила делается экстраполяция сигнала и сравнивается с сигналом, который произошел в реальности. В случае их несоответствия генерируется негативность рассогласования (Winkler, 2003). В следующей главе будет рассмотрена вычислительная модель (Friston, 2006), объединяющая все рассмотренные разновидности компонент вызванных потенциалов с помощью гипотезы об экстраполяции правил.

### 1.2.4 Модель перцептивного предсказания Фристона

В данной концепции постулируется, что в каждый момент времени сенсорная система стремится предугадать последующую стимуляцию за счёт формирования нейрональных моделей окружающей среды. В основе этого положения лежит представление об иерархической организации сенсорных систем; обработка информации производится на каждом из уровней иерархии, однако высшие уровни осуществляют более сложную обработку информации. Уровни иерархии связаны между собой как восходящими, так и нисходящими связями – возможен не только односторонний поток информации от рецепторов к высшим уровням, но и наоборот (см. Рис.2). (Friston, 2006).

Simplified scheme of the hierarchical predictive coding framework (Friston, 2005, 2008, 2010). The figure shows message passing between two putative neuronal populations: error units (E) and representation units (R). In this framework, bottom-up forward connections convey prediction errors (MMN or mismatch response) and top-down backward connections carry predictions, which explain away prediction errors (repetition suppression). Representation units residing in deep layers of cortical columns are thought to code the causes of sensory inputs. Representation units receive input from error coding units (E) in superficial layers in the same level (dotted lines) and lower hierarchical levels, and also from lateral connections at the same level (not shown). Lateral interactions between R and E units are proposed to select and sharpen R units, which in turn encode the causes of a given sensory inputs. Error units residing in superficial layers of cortical columns receive input from representation units in the same level and the level above. Inhibitory intrinsic connections are depicted by means of black arrows above and below E and R units, respectively. Perception depends upon a set of prior expectations, i.e., regularities extracted from earlier sensory events. Environmental statistical regularities are transformed into predictions about current sensory signals via the interaction of E and R populations. In MMN experiments using scalp EEG recordings the deviant ERP is contrasted to the standard ERP and components of their difference are commonly interpreted as manifestation of a prediction error signal. On the other hand, electrophysiological studies involving repetition suppression, i.e., the decrease in response amplitude over multiple presentations, provide only indirect evidence for the existence of putative representation units. That said, a recent functional magnetic resonance imaging (fMRI) study (de Gardelle et al., 2013) provides initial evidence for units coding perceptual predictions. Nevertheless, the hierarchical predictive coding framework elegantly accommodates the âfatigue modelâ and âmemory mismatchâ account of the visual and auditory mismatch negativity.

Рис.2. Упрощенная схема иерархической структуры прогнозирующего кодирования (Friston, 2006). На рисунке показано сообщение, проходящее между двумя предполагаемыми группами нейронов: единицами ошибок (E) и единицами представления (R). В этой структуре восходящие прямые соединения передают ошибки прогнозирования (MMN или ответ несоответствия) и обратные соединения сверху вниз несут прогнозы, которые объясняют ошибки прогнозирования (подавление повторения).

Принцип минимизации свободной энергии является общим принципом для всех уровней сенсорных систем (Friston, 2006). Система стремится к снижению ошибки предсказания. Для этого с более высоких уровней иерархии на нижние постоянно поступают предсказания относительно последующей стимуляции, что приводит к снижению ошибки предсказания на нижних уровнях.

Ошибка в предсказании вызывает повторяющийся, самоорганизующийся обмен сигналами в иерархии уровней обработки информации, а циркуляция возбуждения происходит, пока ошибка в предсказании не находит объяснения. Систематическое повторение ошибки вызывает процесс перцептивного научения, оптимизирующий кортикальные связи и снижающий ошибку предсказания, приводя к тому, что со временем возбуждение минимизируется.

В концепции Фристона закономерность природы MMN исходит из работы двух фундаментальных механизмов: перцептивного предсказания и перцептивного научения.

Единицы индивидуального опыта в рамках концепции автора рассматриваются как ориентиры для предсказания последующего раздражения. Специфика предсказания определяется двумя параметрами: набором имеющегося индивидуального опыта и степенью активности отдельных единиц индивидуального опыта. В случае, если предсказание сбывается, происходит минимальная затрата энергоресурсов нервной системы на переработку стимула. Если же предсказание не сбывается, то появляется ошибка предсказания, объяснение которой требует частичной перестройки перцептивной системы, что отражается в увеличении нейрональной активности. Такой механизм происходит на всех уровнях коры головного мозга. Ошибка предсказания, возникнув на нижележащих уровнях, распространяется на вышележащие до тех пор, пока не будет объяснена (см. Рис. 3).

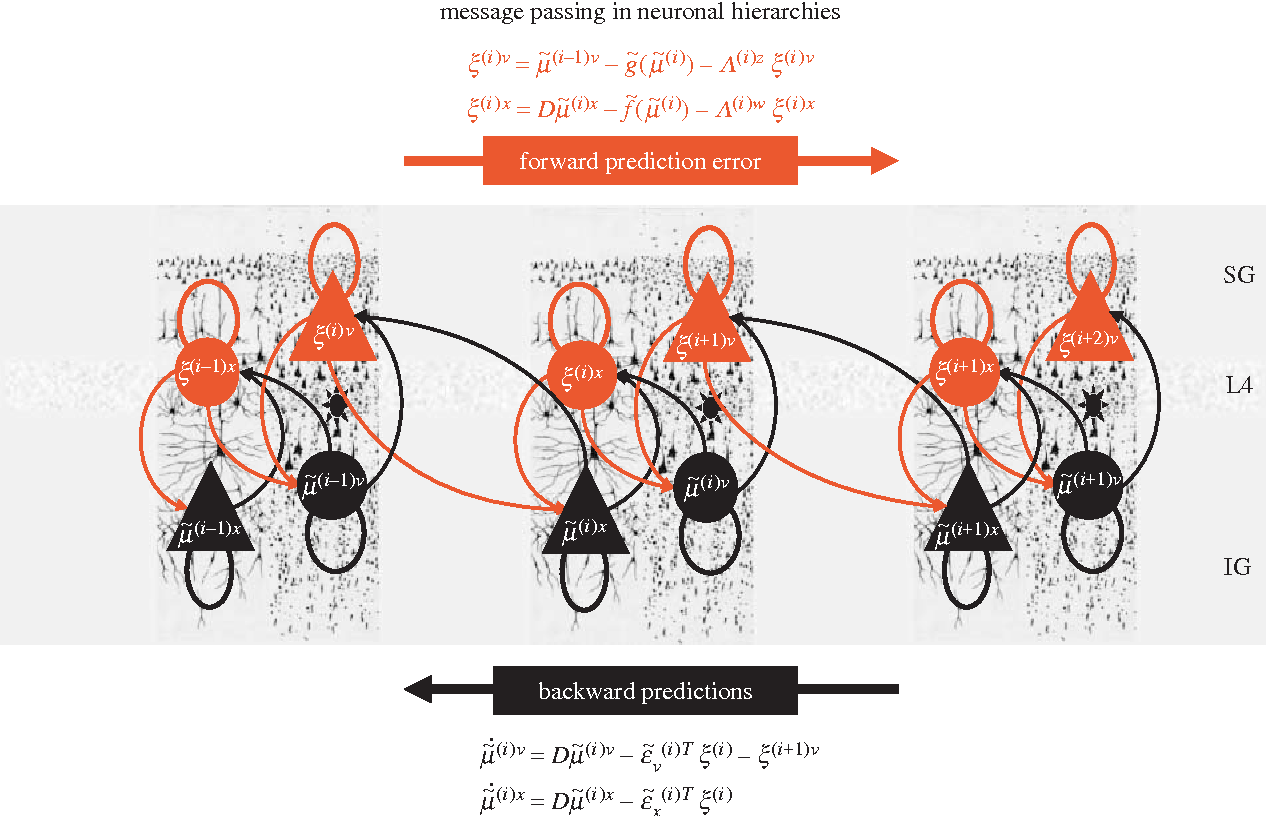


Рис. 3

Рисунок 3. Схематическое изображение прямых и обратных связей (Friston, 2003). В нейронах **ξi** происходит сличение восходящей информации от **фi** (или от **u** для **ξ1**) и предсказания, спускаемого от высших слоев **фi+1** (сплошная стрелка от **фi+1** к **ξi**).

Без подобной системы предсказания количество негативно воздействий на организм со стороны внешней среды было бы колоссально, что бы существенно усложняло способность организмов к целенаправленной, последовательной деятельности или вовсе лишало организмы этой способности, иными словами привело бы к дезадаптации.

Резюмируя, принцип минимизации свободной энергии Фристона не только описывает на феноменологическом уровне нейрональные процессы, протекающие при восприятии стандартных и девиантных стимулов, но и предлагает обобщённое объяснение этих процессов, что связывают воедино как эмпирические данные, полученные при изучении способности к прогнозированию и детекции ошибок, так и результаты изучения негативности рассогласования.

### 1.2.5 Прогнозирование событий при шизофрении. MMN при шизофрении.

В клинической практике негативность рассогласования служит одним из маркеров, позволяющих проводить диагностику заболеваний нервной системы.

Более 30 исследований обнаружили значительное снижение амплитуды ММN у пациентов с шизофренией, как для частотных, так и для длинных девиантов (Umbricht and Krljes, 2005). Более того, индивидуальные амплитуды ММN коррелируют с тяжестью заболевания и когнитивной дисфункцией (Baldeweg et al., 2004) и функциональным статусом (Light and Braff, 2005), хотя имеются противоречивые сообщения об их связи с генетическим риском для шизофрении (Bramon et al., 2004).

Две особенности делают MMN особенно интересным компонентом для исследований шизофрении. Во-первых, MMN зависит от сигнализации NMDA-рецептора: было показано, что фармакологическая блокировка NMDA-рецепторов значительно снижает MMN, как при исследованиях ЭЭГ-записей у обезьян (Javitt et al., 1996), так и в исследованиях человека (Umbricht et al, 2002). Это важно, потому что критическая роль NMDA-рецептора в пластичности глутаматергических синапсов лежит в основе современных патофизиологических теорий шизофрении (Friston 1995). Во-вторых, клинические исследования пациентов с шизофренией требуют очень простых парадигм, которые устойчивы к изменениям внимания и производительности.

О низкой выраженности MMN при шизофрении сначала сообщила в 1991 (Shelley et al (1991)). С тех пор до начала нового века было по крайней мере 26 дополнительных исследований дефицита MMN у пациентов с больных шизофренией. Двадцать одно исследование было посвящено изучению MMN в ответ на звуковые стимулы, девиантные по частоте, восемь исследований посвящено изучению корреляции MMN в ответ на появление девиантных звуковых стимулов с измененной длительностью звучания, и одно исследование было посвящено MMN в ответ на нарушение простого правила чередования предъявляемых звуковых стимулов (D Umbricht, et al, 2003). Эти результаты могут свидетельствовать в пользу повышенной чувствительности шизофрении к проявлениям MMN в ответ на отклоняющиеся от прогноза события окружающей среды.

При шизофрении, как правило, отмечается уменьшение амплитуды MMN, что принято связывать с появлением продуктивных симптомов (галлюцинаций, бреда и т.д.). Кроме того, при шизофрении, еще до психотических проявлений (на уровне негативной симптоматики) отмечено уменьшение длительности MMN (Bodatsch, 2014).

### 1.2.6 P300 при шизофрении

Компонент Р300 отражает процессы распознавания, запоминания, сравнения стимула и принятия решения. В основе выделения Р300 лежит подача серии различных стимулов (звуковые, зрительные), среди которых подаются незначимые и значимые стимулы, где задача испытуемого состоит в реакции на последние (Рис.4). Значимый ( целевой) стимул отличается от незначимого (девиантного) определенными характеристиками, он подается среди большего количества незначимых в случайном порядке, его нужно опознать и подсчитать количество. Таким образом, выделяются и анализируются эндогенные процессы в мозге, связанные с опознанием стимула, его обработкой и сохранением в памяти. (Александров Ю.И., 2013).

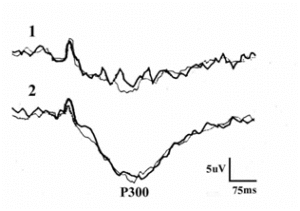


Рисунок 4. P300.Когнитивные ВП в ответ на незначимый (1) и значимый (2) стимулы

Изменения параметров волн P300 вызванных потенциалов при различных психических нарушениях оценивались неоднократно. Наиболее значительное влияние на компонент Р300 оказывают возраст и когнитивные способности, в частности состояние оперативной памяти.

В отношении шизофрении в работах было показано снижение амплитуды этой волны у пациентов (McCarley et al.,1991), что позволило полагать уменьшение P300 наиболее стабильным биологическим маркером шизофрении. Подобные изменения были обнаружены и у родственников таких пациентов и у больных расстройствами шизофренического спектра (Blackwood et al., 1999).

Существуют исследования, авторам которых удалось найти обратную корреляцию между выраженностью амплитуды P300 в слуховых, связанных с событиями потенциалах и выраженностью позитивной симптоматики при шизофрении (McCarley et al 1991). В исследованиях была замечена связь между сокращением амплитуды P300 и развитием формального нарушения мышления.

Основываясь на принцип минимизации свободной энергии Карла Фристона можно предположить, что нарушение выраженности электроположительного ответа на участке P300 (если рассматривать волну как внешний признак обработки сигнала верхними уровнями иерархии сенсорных систем), является показателем нарушения способности к глубокой обработке сложных вариантов рассогласования предсказаний с реальными условиями внешнего мира. В терминах шизофренического дефекта это можно связать с нарушением необходимого уровня сложности жизни людей с диагнозом «шизофрения», к когнитивному и эмоциональному уплощению.

Тем не менее, некоторые исследователи показали отсутствие всякой корреляции между этим компонентом и выраженностью дефекта при шизофрении (Brecher and Begleiter 1983; Ford et al 1994; Mathalon D. H., et al, 2000).

Можно сделать вывод, что присутствует связь в соотношении изменений выраженности MMN и P300 в ответ на фактор болезни при шизофрении. Понижение общего когнитивного фона в ответ на угнетение прогностической способности закономерно.

Для понимания различий в результатах полученных в приведенных выше обзорах исследований P300 и MMN при шизофрении (не всегда амплитуда компонентов одинаково реагировала уменьшением на фактор болезни), стоит обратить внимание на модель Gluck and Bower’s (1988).

### 1.2.7 Mодель Gluck and Bower (1988)

В основе концепции Марка Глака и Гордона Г. Бауэра (Gluck and Bower’s model (1988)) лежат две системы прогнозирования событий (обучения последовательностям событий) - противоположные по принципу функционирования и выполняемым задачам - имплицитное и эксплицитное научение.

Чтобы наглядно приблизиться к пониманию основных аспектов концепции, обратимся к небольшому примеру:

В эксперименте Nieuwenhuis (2001), было установлено, что испытуемые, которые осознавали свои ошибки в прогнозе и генерировали большие P300, со временем уменьшали количество допускаемых ошибок, так как научались лучше прогнозировать вероятность появления той или иной последовательности. Однако, если испытуемые не осознавали того, что допускают ошибку прогноза, то количество допускаемых ошибок тоже сокращалось и это было связано с амплитудой ранних компонентов ВП, отвечающих за процессы первичного, досознательного обнаружения.

Таким образом, можно предположить наличие двух параллельных механизмов адаптации путем прогноза к текущим условиям внешней среды: быстрый неосознаваемый процесс, обрабатывающий сигналы и вероятности вознаграждения (соответственно, правильного и своевременного прогноза), и процесс, который связан с более сложными закономерностями и поведением, тесно связанный с осознаванием.

Неосознаваемый процесс прогнозирования автор характеризует как процесс предобучения, являющийся атрибутом латентного или имплицитного научения, основанные на механизмах памяти. Характер такого прогноза непроизволен, без включения сознательной мотивации. Чаще всего он относится к контекстным процессам среды, не связанным с целевым действием, осуществляемым в данный момент организмом.

Другой, более сложный вид прогнозирования участвует в осуществлении сознательной деятельности по достижению поставленной в насущной цели и требует осознанного вовлечения процессов научения. Такое научение характеризуется как эксплицитное, связанное с механизмами декларативной памяти. Филогенетически, осознанное прогнозирование является более современным приобретением и связанно с большим вовлечением корковых механизмов в процесс своего осуществления.

Данные виды прогнозирования объединено определенными затратами энергии и вовлеченностью работы мозговых структур, а потому задействование одного связано с понижением энергоресурсов для осуществления второго.

При имплицитном научении новая информация усваивается без сознательного намерения, носит поверхностный характер, однако, приобретенные таким образом навыки устойчивы ко времени и психическим расстройствам. Основанный на таком научении прогнозирование условное можно «имплицитным». Оно не требует привлечение сознания и работает с контекстом среды.

Далее логичным следует определить систему «эксплицитного прогнозирования». Этот механизм лежит в основе эксплицитного научения, процессы которого активизируется путём сознательного создания предположений и дальнейшем включении декларативной памяти в виде достаточно чётких, но не устойчивых ко времени и болезням конструктов.

## 1.3 Фармакотерапия при шизофрении.

### 1.3.1 Виды антипсихотической психофармакотерапии.

В настоящем исследовании наибольший интерес представляет фармакотерапия и ее возможное влияние на предмет исследования, в особенности классы типичных и атипичных нейролептиков, которые предположительно влияют на имплицитное и эксплицитное прогнозирование различным способом. Рассмотрим подробнее механизм их работы.

Согласно дофаминовой гипотезе, являющейся долгое время ведущей, основным механизмом, лежащим в основе патогенеза шизофрении, считалась гиперактивность дофаминовых нейронов (Meltzer H.Y, Stahl S.M., 1976). Со временем появлялись данные, противоречащей данной гипотезе. Известно, что препараты, обладающие антидофаминергической активностью, эффективны в отношении продуктивной симптоматики, но малоэффективны в отношении негативной. Кроме того, время развития терапевтического эффекта значительно превышает ожидаемое, если принимать в основу действия простую модель антагонизма с дофаминовыми рецепторами. Эти факты, а также частое возникновение неврологических (экстрапирамидный синдром) и иных нежелательных эффектов, значительно снижающих качество жизни пациентов на фоне терапии *типичными нейролептиками*, послужили стимулом к поиску новых препаратов.

Механизм действия клозапина, сочетающий в себе блокаду не только дофаминовых, но и серотониновых рецепторов (Blin О., 1999) послужил основой для синтеза целого ряда *атипичных антипсихотических препаратов*. Данным соединениям свойственна не только минимальная выраженность экстрапирамидных побочных эффектов, но и эффективность в отношении ранее считавшихся практически резистентными негативных симптомов и когнитивных нарушений при шизофрении (Ипатов М.Ю., 2003).

Интересен и другой препарат – фенилциклидин.Он способен вызывать психоз, имеющий крайне сходную с шизофренией клиническую картину - позитивные, негативные симптомы и когнитивный дефицит. (Dalmau J. et al, 2011) . Как известно, данное вещество является непрямым ингибитором глутаматергических NMDA рецепторов: связываясь с NMDA рецептором, он блокирует его для адекватного ответа на глутамат. На основании этого факта, а также выявленного снижения уровня глутамата в цереброваскулярной жидкости у больных шизофренией было сделано предположение о важной роли нарушений в глутаматергической системе в патогенезе шизофрении (Glantz L. A., 2000.).

В настоящее время известно, что NMDA рецепторы являются наиболее широко представленным подтипом глутаматергических рецепторов с медленным возбуждающим постсинаптическим потенциалом, который играет ведущую роль при сложных формах поведения, таких как обучение, активная память, гибкость поведения, внимания, которые зачастую нарушены при шизофрении. Нейротрансмиттером глутаматергических NMDA рецепторов является глутаминовая аминокислота или глутамат. Ее главное предназначение - участие в синтезе белков.

После того, как было обнаружено, что уровень предшественника глутаминовой кислоты - глутамина повышен у пациентов, не получавших терапию нейролептиками, и снижается после проведенного ими лечения, была разработана модель шизофрении, связанная с гипофункцией NMDA рецепторов . (Dalmau J. et al, 2011), согласно которой, длительное сниженное функциональное состояние этих рецепторов приводит к развитию нейродегенеративных процессов, результатом чего на клиническом уровне могут являться негативная симптоматика и снижение когнитивных способностей больных шизофренией.

NMDA рецепторы являются ионотропными рецепторами, регулирующими поступление ионов кальция в клетку, что в норме обеспечивает физиологическое возбуждение, необходимое для нормального функционирования. Эффект препаратов, блокирующих кальциевые каналы оказывается существенно выраженным при патологическом возбуждении и минимально сказывается на нормальной электрической активности нейронов. Предполагают, что при обычных условиях кальциевые электроуправляемые каналы нейронов находятся в пассивном состоянии и не несут такой физиологической нагрузки как при патологии (Козловский В.Л., 1997).

### 1.3.2 Компоненты ВП мозга при фармакологическом лечении шизофрении.

Фармакологически индуцированные изменения в MMN были исследованы в многочисленных исследованиях, используя различные препараты, влияющие на различные системы нейротрансмиттеров, рассмотренных выше.

Наиболее надежный и, возможно, самый важный нейрофармакологический эффект, учитывая его важность для связывания MMN с шизофренией, проявляется через рецепторы NMDA. Об этом свидетельствует обнаруженное сильное снижение амплитуды ММН под действием антагониста NMDA кетамина (Ehrlichman et al., 2008).

В отличие от рецепторов NMDA, роли допамина, серотонина, никотиновых, мускариновых и ГАМК-рецепторов для генерации MMN являются более противоречивыми. Рассмотрим некоторые из исследований.

Касательно допамина в ранних исследованиях сообщалось об уменьшении амплитуды MMN у пациентов с болезнью Паркинсона (Pekkonen et al., 1995) и у здоровых добровольцев, леченных галоперидолом-антагонистом D2-рецептора (Kähkönen et al., 2001). Последующее комбинированное исследование здоровых добровольцев, получавших галоперидол, не могло повторить этот результат, но только обнаружило более короткую латентность MMN, которая была специфичной для измерений (Pekkonen et al., 2002). Исследование с использованием как агонистов D1-, так и D2-рецепторов не обнаружило доказательств модуляции MMN допаминергическими рецепторами (Leung et al., 2007).

Данные о соотношении рецепторов серотонина к генерации MMN также несовместимы. Kähkönen et al. (2005) использовали триптофан на здоровых добровольцах для снижения синтеза серотонина в головном мозге. В результате они обнаружили значительно уменьшенную ММN амплитуду и сокращенную задержку.

# Глава 2 Методы и организация исследования психофизиологических механизмов прогнозирования событий при шизофрении

## 2.1. Цель, задачи, гипотеза, объект, предмет

**Гипотеза:** Больные шизофренией имеют особенности в когнитивной сфере, связанные с нарушением функции прогноза последовательностей событий, что отображается в компонентах вызванных потенциалов мозга в ответ на неожиданные стимулы.

**Предмет:** Психофизиологические механизмы прогнозирования событий у людей с различными когнитивными стилями в норме и при шизофрении.

**Объект:** Изменения биоэлектрической активности мозга в форме вызванных потенциалов головного мозга при восприятии стимулов в последовательностях (стандартных и отклоняющихся).

**Цель:** Оценить разницу в психофизиологических механизмах функции прогнозирования событий у людей с различными когнитивными стилями в норме и при шизофрении, учесть влияние фармакотерапии на данный механизм.

**Задачи:**

1. Анализ литературы по теме прогнозирования событий здоровыми людьми и людьми с диагнозом «шизофрения».
2. Разработка и дальнейшая проверка стимульного материала, соответствующего цели исследования.
3. Разработка и создание такой экспериментальной процедуры, которая делает возможным получить эмпирические данные особенностей когнитивного стиля и позволяет оценить способность к прогнозированию последовательностей событий на имплицитном и эксплицитном уровне в форме различий в активности мозга.
4. Проведение эксперимента.
5. Количественный и качественный анализ данных на предмет корреляции между когнитивными стилями, особенностями и соотношением имплицитного и эксплицитного прогнозирования в норме и патологии, а также оценка влияние принимаемой фармакотерапией у больных шизофренией на механизмы прогнозирования.
6. Психологическая интерпретация разницы в механизмах прогнозирования в норме и при шизофрении на основе полученных данных.

## 2.2. Описание выборки исследования

В настоящем исследовании приняло участие в общей сложности 48 человек. Контрольную группу здоровых людей составило 25 человек, в экспериментальную вошло 23 человека с диагнозом «параноидная шизофрения». Возраст экспериментальной группы составляет от 24 до 46 лет, средний возраст равен 33 годам; в группу вошли 13 мужчин и 11 женщин. Возраст контрольной группе лежит в диапазоне о 24 до 39 лет, средний возраст составил 31 год; в группу вошло 14 женщин и 11 мужчин.Все испытуемые участвовали в исследовании на добровольных началах. У всех испытуемых были нормальные или скорректированные до нормального зрение и слух.

Контрольную группу (испытуемые без диагноза шизофрения) составили в основном учащиеся ВУЗов Санкт-Петербурга, а также работающие граждане. В экспериментальную группу (испытуемые, имеющие диагноз «шизофрения») вошли пациенты стационара Городской Психиатрической больницы №6. Все пациенты перед началом эксперимента были опрошены на предмет самочувствия и готовности участвовать в исследовании. Также, если по каким-либо причинам пациент не мог или не хотел продолжать начатое участие в эксперименте, он покидал экспериментальную группу, а его данные не учитывались при анализе результатов.

В экспериментальной группе отсутствовали пациенты, в истории болезни которых были отмечены органические нарушения, эпилепсия и/или недавнее употребление наркотиков Пациенты были оценены на предмет выраженности негативной симптоматики по шкале SANS и PANS. Средняя оценка выраженности негативной симптоматики для группы равнялась 66 (диапазон от 48 до 103). Продолжительность болезни колебалась от 4 до 20 лет. Количество госпитализаций от 3 до 11 соответственно.

В контрольную группу не допускались испытуемые, перенесшие болезнь, связанную с расстройством психики, злоупотреблявшие алкоголем или принимавшие наркотические вещества и препараты, способные повлиять на данные ЭЭГ-исследования, например ноотропы.

## 2.3. Методы исследования и стимульный материал

Исследование проводилось нами в два этапа, для каждого из которых использовался свой набор методов. На первом этапе исследования, для измерения характеристик, присущих когнитивным стилям испытуемых, мы воспользовались следующими экспериментальными методиками (Таблица 2.1):

|  |  |
| --- | --- |
| **Характеристика когнитивного стиля** | **Название методики** |
| Ригидный/гибкий познавательный контроль | Тест Струпа |
| Полезависимость/поленезависимость | Тест включенных фигур Готтшальдта |
| Узкий/широкий диапазон эквивалентности (аналитичность/синтетичность) | Методика «Свободная сортировка объектов» |
| Избирательность внимания и помехоустойчивость | Методика Мюнстерберга |

Таблица 2.1 Набор экспериментальных методик первого этапа исследования

Стоит отметить, что под когнитивными стилями в данной работе понимается **«**индивидуально-своеобразные способы переработки информации о своем окружении в виде индивидуальных различий в восприятии, анализе, структурировании, категоризации, оценивании происходящего» (Холодная М. А., 2004).

**Ригидный/Гибкий познавательный контроль и тест Струпа**

Данная методика является компьютерной реализацией эффекта Струпа (англ. Stroop test) – психологического теста, направленный на изучение устойчивости и переключаемости внимания. Данный эффект показывает как меняется время реакции в зависимости от наличия интерференции между смыслом стимульного слова и цветом его изображения: если слово напечатано в цвете, отличном от цвета, который оно действительно обозначает (например, слово «зеленый» напечатано синим), то обследуемый, называя его, тратит больше времени и значительно чаще ошибается, чем когда значение слова конгруэнтно цвету, которым оно напечатано. Эффект был назван в честь John Ridley Stroop, впервые опубликовавшего данный эффект на английском языке в 1935 году.

Испытуемому предлагается таблица из слов, обозначающих разные цвета. Эти слова могут быть бесцветными (серыми) или написанными разными цветами. Испытуемый должен просматривать эти слова строчка за строчкой, слева направо, передвигаясь от слова к слову нажатием клавиши-стрелки "вправо" и вычеркивая все заданные слова нажатием клавиши-стрелки "вниз". В случае ошибки он может вернуться назад (клавиша "влево") и снять зачеркивание нажатием клавиши-стрелки "вверх". Задача - просматривать строчки и вычеркивать слова как можно быстрее, но самое главное - работать без ошибок, внимательно, ни одного заданного слова не пропустить и ни одного лишнего не вычеркнуть.

В таблице представлены последовательно строки бесцветных слов (написанных светло-серым цветом на черном фоне) и цветных слов (написанных цветом, в большинстве случаев не совпадающим с цветом, который обозначается этим словом) - последовательно по две строки цветных и бесцветных – для исключения влияния эффекта выработки навыка. Слова выровнены по яркости и заведены в отдельные ячейки, чтобы скорость обработки бесцветных слов не снижалась из-за необходимости выделять однообразно серые слова из фона (такой эффект был замечен на этапе разработки). Данные по работе испытуемого с первой и последней строками не обрабатываются (для исключения ошибок регистрации времени, связанных с периодом зрительного ознакомлением с таблицей и ожидания завершения теста на последней строке).

*Ригидный или гибкий познавательный контроль*характеризует величину внутренней трудности при изменении приемов переработки информационных потоков в ситуации когнитивного конфликта, когда ранее намеченная программа требует существенных изменений (Холодная М. А., 2004).

**Полезависимость/Поленезависимость и тест включенных фигур Готтшальдта**

В ходе выполнения теста, испытуемым нужно найти в тридцати замаскированных сложных фигурах одну из пяти эталонных простых фигур и отметить ее (Рис.1). Замаскированные фигуры предъявляются для поиска по одной. Исследователем фиксируется время, затрачиваемое на поиск каждой фигуры и количество неверных ответов, допущенных испытуемым.

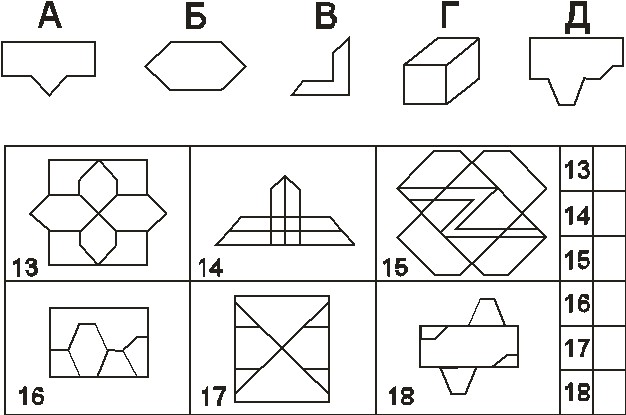


Рис.1. Пример заданий по тесту Готтшальдта среднего уровня сложности.

Результаты, полученные в результате прохождения испытуемым методики, позволяют сделать вывод о такой характеристике его когнитивного стиля, как полезависимость/поленезависимость.

*Поленезависимость/полезависимость* – стиль восприятия информации, характеризующий способность/неспособность субъекта придерживаться заранее поставленной в соответствие с внутренним мотивом цели при игнорировании давления наличной ситуации (Холодная М. А., 2004, С. 55).

Различия касаются и мотивации к обучению, эффективность которого для поленезависимых лиц может быть повышена главным образом за счет внутренней само-мотивации. Для полезависимых лиц в отсутствие хорошей способности к самомотивированию, а также когнитивному упорядочиванию внутренней системы мотивов, крайне полезную роль выполняет внешняя мотивация (мотивация со стороны группы), отсюда и более развитые социальные навыки, требующие большей коммуникативной подвижности и внимательности к проявлениям внешнего мира (Witkin, 1977).

**Узкий/широкий диапазон эквивалентности и методика «Свободная сортировка объектов»**

Мы использовали вариант методики «Свободная сортировка объектов», модифицированный В.Колгой. В отличае от классического вари анта проведения методики, где объектами сортировки выступают реальные предметы, в модифицированном варианте процедуры испытуемым предлагается для сортировки 35 слов, характеризующих различные аспекты категории «время», каждое из которых написано на отдельной карточке:

***Декада, мгновение, эра, сегодня, квартал, неделя, момент, завтра, минута, скоро, семестр, полдень, месяц, столетие, эпоха, вчера, вечность, тысячелетие, год, час, миг, смена, полночь, сумерки, век, сейчас, секунда, вечер, четверть, день, рассвет, ночь, сутки, утро, миллисекунда.***

Испытуемым предлагается распределить слова по группам, используя для сортировки любые субъективно выделяемые основания. Анализ производится на основе выделения следующих блоков данных для каждого испытуемого:

1. Количество выделенных групп
2. Количество слов в самой большой по объёму группе
3. Количество групп, содержащих лишь одно слово

На основе полученной информации можно сделать вывод о широте диапазона эквивалентности каждого испытуемого.

*Узкий - широкий диапазон эквивалентности (или аналитичность - синтетичность)* (Р. Гарднер**)** –это характеристика индивидуального стиля мышления, отражающая преобладание процессов синтеза или анализа в мыслительной деятельности (Шкуратова И. П., 2004). Чем больше количество выделенных групп, чем меньше слов в каждой из групп и чем больше количество групп, содержащих только одно слово - тем уже диапазон эквивалентности (и следовательно, выше понятийная дифференциация), тем ближе стиль мышления испытуемого к аналитическому.

*Аналитичность мышления* – склонность ориентироваться на выявление различий в ряду исследуемых объектов. (Колга, 1976).

*Синтетичность мышления* –склонность ориентироваться на выявление сходства в ряду исследуемых объектов. (Колга, 1976).

**Избирательность внимания и помехоустойчивость - методика Мюнстерберга**

В соответствие с процедурой проведения данной методики, испытуемые получали набор букв, напечатанных на одном листе. Набор букв включал в себя 23 слова. За 2 минуты испытуемые должны были находить и выделять эти слова:

***Тестовый материал***

Бсолнцесвтрпцоцэрайонзгучновостьъхэьгчяфактьуэкзаментрочягщшгцкппрокуроргурсеабетеорияемтоджебьамхоккейтроицафцуйгахттелевизорболджщзхюэлгщьбпамятьшогхеюжипдрпцхщнздвосприятиейцукендшизхьвафыпролдблюбовьабфырплосдспектакльячсинтьбюнбюерадостьвуфциеждлоррпнародшалдьхэипцгиернкуыфйшрепортажэкжлорлафывюфбьконкурсйфнячыувскапрлличностьзжэьеюдшщглоджинэприлаваииедтлжэзбьтрдшжнпркывкомедияшлдкуйфотчаяниейфрлньячвтлджэхьгфтасенлабораторияигщдщнруцтргшчтлроснованиезхжьбщдэркентаврсухгвсмтрпсихиатриябплмстчьйфясмтщзайэъягнтзхтм

Количество правильно найденных слов за 2 минуты характеризовало помехоустойчивость и уровень избирательности внимания испытуемых.

*Избирательность внимания* - выделение из окружения значимых для субъекта конкретных предметов и явлений. (*Реан А.А., 2002 г.)*

- возможность успешной настройки (при наличии помех) на восприятие информации относящейся к осознанной цели. (*Дудьев В.П., 2008 г.)*

Как нам кажется, хороший уровень избирательности внимания имеет тенденцию к возможной корреляции с такими показателями, как аналитичность и поленезависимость.

SANS и PANS

Также нами была использована методика SANS для оценки выраженности негативной симптоматики у людей, имеющих диагноз «шизофрения». Методика представляет собой специализированный бланк регистрации оценок по каждой из 5 шкал, связанных с теми или иными аспектами развития дефекта: 1) Аффективное уплощение или тупость; 2) Алогия; 3) Абулия – апатия; 4) Ангедония – асоциальность; 5) Нарушения внимания.

Методика PANS отражает позитивную симптоматику при шизофрении и регистрирует следующие показатели: 1)бред; 2) галлюцинации; 3) необычное поведение; 4) нарушения мышления.

Данную методику заполняли лечащие врачи-психиатры пациентов, принявших участие в эксперименте.

Для второй части исследования по регистрации ВП в ответ на стандартные и девиантные стимулы в последовательностях событий нами была разработана специальная экспериментальная процедура, предполагавшая особую форму подачи стимульного материала испытуемым.

Для нужд исследования нами был разработан стимульный материал, представляющий собой набор из 160 последовательностей стимулов, по 6-10 стимулов в последовательности.

Последовательности стимулов представляли собой ряды фотографий лиц людей, отображающих разные эмоции. Изображения были заимствованы из открытой базы фотографий лиц людей, предназначенной для исследователей, занятых в сфере изучения психологии эмоций - Cohn-Kanade AU-Coded Expression Database.

Каждое изображение было подвергнуто обработке в программе Adobe Photoshop CS 2 для выдержки единых стилистических параметров. Все изображения выровнены по яркости, размеру, цвету заднего фона и положению относительно центра экрана.

Внутри каждой из последовательностей фотографии располагались в порядке усиления мимического проявления одной из эмоций: радость, злость, грусть, обида, презрение, удивление, испуг, и так далее.

Исходя из того, что предполагаемой инструкцией была просьба к испытуемым следить за изменениями стимулов внутри каждой последовательности по заданному параметру, то есть, отслеживать некую закономерность в изменении строго определенного параметра, а именно количестве фотографий в каждой серии последовательностей.

Идея различия заключалась в том, чтобы сделать предъявляемую девиантными стимулами «ошибку» (расхождение с формирующимся за время предъявления первых стандартных стимулов «правилом» предъявления в «голове» испытуемого) характерной для одного из двух видов прогнозирования – имплицитного или эксплицитного (Gluck and Bower’s (1988)).

В последовательности событий существовало 3 типа, каждый из которых проверял тот или иной механизм прогнозирования и их комбинацию.

Первый набор последовательностей состоит из лиц мужчин (без улыбок), где на 4-8 фотографию в последовательности был добавлен некий атрибут – очки, усы, шляпа и др. Такие серии были введены для проверки имплицитного прогнозирования, где девиантной ошибкой выступил атрибут.

Второй тип последовательностей состоит из фотографий женщин (без улыбок), где на 4-8 фотографии в серии ее фотография сменялась на фотографию этой же женщины, но с другой эмоцией. В данных сериях и ответах ВП на них предполагается проследить эксплицитное прогнозирование.

Третий тип объединяет экспрессия, стремящаяся к улыбке как у мужчин, так и у женщин. На 4-8 фотографии в ряду постепенно сменяющихся фотографий предъявлялось лицо того же человека, но с другой эмоцией и наличием атрибута. Здесь предположительно сочетается все два механизма прогнозирования событий.

## 2.4. Процедура исследования

В общей сложности первый (подготовительный) этап эксперимента длился 60-90 минут в зависимости от скорости установки электродов и настройки оборудования, а также скорости заполнения испытуемым экспериментальных психологических методик для оценки характеристик его когнитивного стиля. В начале участнику исследования предлагалось заполнить следующие психологические методики: Тест Струпа, Тест включенных фигур Готтшальдта, Методика «Свободная сортировка объектов», Методика Мюнстерберга.

После завершения прохождения методик испытуемым, экспериментатор приступал к установке электродов. Всего устанавливалось 19 электродов ЭЭГ (отведения Fp1, Fp2, F3, Fz, F4, F7, F8, C4, Cz, C3, T3, T4, T5, T6, P4, Pz, P3, O1, O2 по системе 10:20). Кроме основных электродов, использующихся для записи изменений биоэлектрической активности мозга, устанавливались 2 электрода электроокулограммы (ЭОГ). Эти электроды служили для записи движений глаз и использовались для чистки ЭЭГ от артефактов, вызванных этими движениями. Земля ставилась на темя, между электродами C3 и P3. В качестве референта использовались электроды, устанавливаемые на мочки ушей.

Электроды переустанавливались до получения оптимальных показателей электрического сопротивления (менее 50 килоом). После успешной установки электродов, экспериментатор давал испытуемому инструкцию для прохождения эксперимента в развернутом виде и уточняя информацию для испытуемого в случае вопросов с его стороны. Это делалось для того, чтобы обеспечить испытуемым лучшее понимание требований эксперимента и минимизировать беспокойство и неуверенность некоторых испытуемых перед началом эксперимента.

После этого начинался сам эксперимент, длительность которого варьировала от 30 до 40 минут в зависимости от времени, в течение которого испытуемые «выдерживали» свои 9 пауз для отдыха, равномерно появлявшихся в течение хода эксперимента. Сначала осуществлялась запись фоновой активности мозга в режиме спокойного бодрствования. На дисплее компьютера выводилась следующая инструкция:

*«Здравствуйте! Благодарим Вас за то, что согласились принять участие в эксперименте. Сейчас будет записано Ваше общее состояние. Сядьте в удобную для Вас позу. Постарайтесь во время исследования не двигать головой и глазами. Для начала записи нажмите "ПРОБЕЛ" и следуйте голосовой инструкции».*

После этого через колонки предъявлялась фраза «Закройте глаза». Через полторы секунды начиналась запись ЭЭГ. Фоновая активность записывалась в течение 15 секунд, после чего предъявлялась фраза «Откройте глаза». На дисплее компьютера выводилась инструкция касательно экспериментальной задачи испытуемого (теперь - в более тезисной форме):

*«Сейчас Вашему вниманию будут представлены ряды зрительных последовательностей. Каждая последовательность представляет собой череду фотографий, связанных между собой закономерностью: лицо на каждом последующем изображении все сильнее изображает эмоцию, начатую еще в предыдущем. Каждая последовательность демонстрирует лишь одну определённую эмоцию. Для продолжения инструкции нажмите "ПРОБЕЛ"*

*Ваша задача состоит в том, чтобы считать, из скольки фотографий, лица на которых всё больше изображают определённую эмоцию, состоит каждый ряд изменений. В конце каждой последовательности Вам необходимо будет ответить на вопрос о количестве изменений в последовательности с помощью клавиш цифр. Как только Вы будете готовы пройти тренировочное упражнение, нажмите "ПРОБЕЛ"».*

Далее следовало тестовое задание, где испытуемые на примере нескольких последовательностей проверяли свою готовность к основному заданию.

Как и говорится в инструкции, испытуемым на дисплее компьютера предъявлялись зрительных последовательностей в искусственно-рандомизированном порядке.

В конце каждой серии у испытуемых спрашивалось сколько фотографий они насчитали, далее выводилось «правильно» или «ошибка» в зависимости от ответа.

Ввиду большой продолжительности эксперимента по времени, в течении его хода, нами были предусмотрены 9 пауз, оповещение о каждой из которых появляется на экране компьютера в виде:

*«Это пауза. Сейчас Вы можете отдохнуть, закрыть глаза. Как только Вы будете готовы продолжить, нажмите "ПРОБЕЛ"»*

Пауза не имела фиксированного времени и ограничивалась только потребностями испытуемого.

Запись ЭЭГ велась в программе WinEEG. Значение фильтра высоких частот составляло 0,53 Гц. Значение фильтра низких частот – 70 Гц. Метки на ЭЭГ ставились при предъявлении стандартных и девиантных стимулов; нажатие клавиш на ЭЭГ не фиксировалось. Помимо записи ЭЭГ, во время эксперимента вёлся протокол предъявления стимулов и ответов испытуемых. Также эта программа отмечала цифрами принадлежность каждого стимула к определённой группе в зависимости от типа последовательности.

По расставленным меткам и их нумерации в дальнейшем строились суммарные вызванные потенциалы на предъявление различных групп стимулов. Чистка записей от артефактов, связанных с движениями глаз, осуществлялась в программе WinEEG.

## 2.5. Математико-статистические методы обработки данных

Для выделения групп испытуемых, имеющих между собой достоверные отличия в числовых значениях характеристик когнитивных стилей, на основе характерной для этих групп выраженности факторов (каждый фактора определялся теми методиками, результаты которых коррелируют для испытуемых) – нами были проведены: Эксплораторный факторный анализ, использован Метод главных компонент (МГК), многомерный многофакторный дисперсионный анализ (MANOVA), а также кластерный анализ данных методом K-средних для результатов, полученных после заполнения испытуемыми психологических методик, предъявлявшихся на первом этапе исследования.

Материалы, полученные методом ЭЭГ, подверглись обработке с помощью методов фильтрации ЭЭГ сигнала, очистки артефактов ЭОГ. Статистической обработке подвергались отрезки ЭЭГ после меток, обозначающих:

а) предъявление всех видов девиантных стимулов (брались отрезки в 700 мс),

б) предъявление всех стандартных стимулов (брались отрезки в 700 мс). Для оценки различий между кривыми ВП использовался метод усреднения ВП, регрессионный анализ, метод многомерного дисперсионного анализа (MANOVA) с повторными измерениями. Обработка данных осуществлялась в программе «StatSoft STATISTICA 8».

# Глава 3 Результаты исследования и их обсуждение

Полученные в ходе исследования данные были подвергнуты факторному, кластерному и дискриминантному анализу, также был проведен анализ вызванных потенциалов.

## 3.1 Результаты исследования

### 3.1.1 Факторный анализ

С целью сгруппировать переменные, описывающие когнитивный стиль и особенности внимания испытуемых, и выявить взаимосвязи между ними, нами был проведен факторный анализ.

Конкретно анализу были подвергнуты результаты теста Мюнстерберга, теста Струпа, теста на свободную сортировку и методики Готтшальдта для всех испытуемых – как из контрольной, так и из экспериментальной групп.

Рис.8 График убывания собственных чисел факторовИсходя из графика убывания собственных чисел факторов, мы выделили 3 фактора, так как 4-ый фактор уже не объясняет дисперсию, эквивалентную дисперсии хотя бы одной переменной. Согласно критерию Кайзера, дальнейшее выделение факторов не имеет смысла.

Эти три фактора в сумме объясняют 60,4% дисперсии переменных.

Таб. 1 Факторные нагрузки

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Фактор 1 | Фактор 2 | Фактор 3 |
| Мюнстерберг | -0,143 | 0,761 | 0,210 |
| Ст(t) | 0,357 | -0,483 | -0,002 |
| Ст(т) | 0,380 | 0,087 | 0,303 |
| СС(кол) | 0,904 | -0,051 | 0,133 |
| СС(макс) | -0,822 | -0,022 | 0,307 |
| СС(1с) | 0,190 | 0,196 | 0,721 |
| Фигуры Готтшальдта(N) | 0,128 | 0,803 | -0,111 |
| Фигуры Готтшальдта(t) | 0,209 | 0,078 | -0,813 |

В первый фактор вошли показатели Струп-эффекта, как по времени (0,357), так и по точности (0,38). Кроме того, в него вошли (с высоким факторным весом – 0,904) количество категорий в тесте на свободную сортировку и, со знаком минус, размер максимальной категории (-0,822), что явно указывает на аналитичность мышления. Первый фактор решено было назвать «ригидность-аналитичность», так как высокие показатели Струп-эффекта могут говорить о ригидном когнитивном контроле.

Во второй фактор вошли: результат теста Мюнстерберга (0,761), количество правильных ответов в методике Готтшальдта (0,803), и, со знаком минус, Струп-эффект по скорости (-0,483). Это говорит о повышенном внимании и помехоустойчивости, более гибком когнитивном контроле и поленезависимости. В совокупности, второй фактор можно интерпретировать как «избирательность внимания».

В третий фактор вошли показатели Струп-эффекта по точности (0,303), максимальный размер категории в тесте на свободную сортировку Гарднера-Колги (0,307), наличие категорий из одного объекта в том же тесте (0,721), и (со знаком минус) время выполнения методики Готтшальдта (-0,813). Понижение точности при разделении целевого и интерферирующего стимула, хаотичная классификация объектов и спешка при выполнении методики Готтшальдта могут быть объяснены импульсивностью испытуемого, склонностью к убыстренному решению невзирая на ошибки. Третий фактор – «импульсивность».

### 3.1.2 Кластерный анализ

Для того, чтобы разделить выборку по когнитивным стилям, нами был использован кластерный анализ по методу k-средних.

Вначале с помощью регрессионных уравнений были вычислены факторные оценки для каждого испытуемого. Используя 3 фактора, мы провели кластерный анализ, поделивший испытуемых на 4 группы. Согласно данным дисперсионного анализа, все 4 кластера достоверно влияют на дисперсию по этим 3 факторам. (p<=0,001)

Таб.2 дисперсионный анализ

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Σ квадратов откл. от центров кластеров | df | Σ квадратов откл. между центрами кластеров | df | F | p-уровень значимости |
| Фактор 1 | 24,092 | 3,000 | 19,150 | 41,000 | 17,193 | 0,000 |
| Фактор 2 | 25,956 | 3,000 | 17,923 | 41,000 | 19,792 | 0,000 |
| Фактор 3 | 27,675 | 3,000 | 14,182 | 41,000 | 26,670 | 0,000 |

Рис. 9 Средние значения по 3 факторам когнитивных функций в кластерах испытуемых, выделенных с помощью кластерного анализа



Для испытуемых, вошедших в первый кластер, характерны низкая избирательность внимания, высокая аналитичность и средняя импульсивность. В первый кластер вошли 5 человек (из них больных – 5, здоровых - 0). Исходя из наиболее крайних оценок в данном профиле можно назвать этот стиль – Полезависимость (низкая избирательность внимания).

Для второго кластера характерны средние значения по всем факторам: умеренная избирательность, достаточно низкая импульсивность. В целом, кластер ближе к норме. Во второй кластер вошел 21 испытуемый (из них больных - 8, здоровых - 13). Исходя из профиля можно назвать этот когнитивный стиль - умеренной рефлексивностью.

Для третьего кластера характерна очень высокая импульсивность и низкая аналитичность. В кластер вошли - импульсивные синтетики. В кластере 12 человек (из них больных - 6, здоровых - 6).

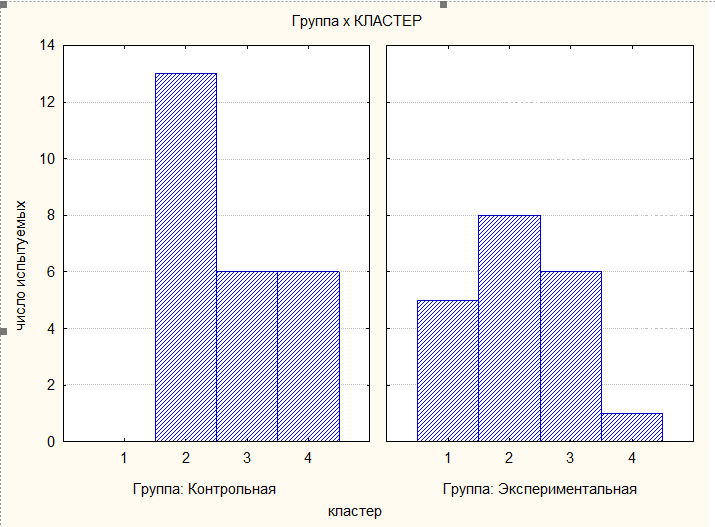
Для четвертого кластера характерна умеренно высокая избирательность внимания, высокая аналитичность и достаточно высокая импульсивность. В кластер попало 7 испытуемых (из них больных - 1, здоровых - 6). Данный стиль можно назвать - Импульсивная аналитичность.

С помощью критерия хи-квадрат установлено, что частоты попадания испытуемых контрольной и экспериментальной группы в различные кластеры достоверно (p<=0,05) отличаются.

Таб. 3

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | |  | | --- | | Хи-квадрат | | |  | | --- | | df | | |  | | --- | | p | |
| |  | | --- | | Хи-квадрат Пирсон | | 9,321428 | df=3 | p=,02531 |
| |  | | --- | | Хи-квадрат M-L | | 11,53919 | df=3 | p=,00914 |

рис. 10



Как видно из гистограммы, в первый кластер не вошел ни один испытуемый из контрольной группы, а в четвёртый кластер вошел только один человек из экспериментальной. Это может говорить о том, что для больных шизофренией характерны такие стили как низкая избирательность внимания, высокая аналитичность и средняя импульсивность. Высокая избирательность внимания, аналитичность и импульсивность в сочетании скорее характерны для здоровых людей.

### 3.1.3 Дискриминантный анализ

На следующей стадии работы нами был применен метод дискриминантного анализа (далее – ДА), с целью выявить различия между двумя априорно заданными группами испытуемых из экспериментальной группы по нескольким переменным одновременно. Выявленные с помощью программы Statistica дискриминантные функции можно использовать впоследствии для определения факта приёма больным соответствующих препаратов по профилю его когнитивного стиля, используя методики, примененные в нашей работе.

ДА проводился отдельно для типичных и атипичных нейролептиков.

В ходе построения модели перцептивного предсказания все респонденты были разделены на две группы: принимающие антипсихотические препараты и не принимающие. Таким образом, факт прохождения фармакологической терапии был выбран группирующим показателем, а в качестве характеризующих его признаков использовались факторы когнитивного стиля и избирательности внимания, составившие исходную совокупность дискриминантных переменных.

В качестве способа отбора информативных дискриминантных переменных был использован пошаговый метод с включением (Forward stepwise).

Итогом данного этапа ДА стало сокращение исходного количества переменных, описывающих зависимость, и выделение следующих информативных («значимых») признаков (табл. 1). Для типичных нейролептиков:количество категорий в тесте на свободную сортировку (ССкол), Струп-эффект по точности (СТт), Струп-эффект по времени (СТt), результат теста Мюнстерберга на избирательность внимания, максимальный размер категории в тесте на свободную сортировку (ССмакс) и время выполнения теста Готтшальдта. Для атипичных нейролептиков: Струп-эффект по времени (СТt), результат теста Мюнстерберга на избирательность внимания, количество категорий в тесте на свободную сортировку (ССкол) и наличие категорий из одного предмета в том же тесте (СС1с)

Таб. 4

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **типичные нейролептики** | | |  |  |  |  |
| Wilks' Lambda: ,24287 approx. F (6,13)=6,7546 p< ,0020 | | | | | |  |
|  | Wilks' | Partial | F-remove | p-level | Toler. | 1-Toler. |
|  | Lambda | Lambda | -1,13 |  |  | (R-Sqr.) |
| **СС(кол)** | **0,635** | **0,382** | **20,998** | **0,001** | **0,171** | **0,829** |
| **Ст(t)** | **0,503** | **0,483** | **13,900** | **0,003** | **0,331** | **0,669** |
| Ст(т) | 0,287 | 0,848 | 2,338 | 0,150 | 0,835 | 0,165 |
| *Мюнстерберг* | *0,310* | *0,784* | *3,582* | *0,081* | *0,491* | *0,509* |
| **СС(макс)** | **0,362** | **0,670** | **6,397** | **0,025** | **0,223** | **0,777** |
| Фигуры Готшальдта(t) | 0,279 | 0,871 | 1,917 | 0,189 | 0,608 | 0,392 |
| **атипичные нейролептики** | | |  |  |  |  |
| Wilks' Lambda: ,46964 approx. F (4,15)=4,2349 p< ,0172 | | | | | |  |
|  | Wilks' | Partial | F-remove | p-level | Toler. | 1-Toler. |
|  | Lambda | Lambda | -1,15 |  |  | (R-Sqr.) |
| **Ст(t)** | **0,947** | **0,496** | **15,232** | **0,001** | **0,453** | **0,547** |
| *Мюнстерберг* | *0,600* | *0,783* | *4,155* | *0,060* | *0,651* | *0,349* |
| *СС(кол)* | *0,578* | *0,812* | *3,466* | *0,082* | *0,680* | *0,320* |
| СС(1с) | 0,555 | 0,846 | 2,740 | 0,119 | 0,751 | 0,249 |

Анализ вклада выделенных переменных в классификацию, прежде всего, демонстрирует высокую значимость их совокупной дискриминативной способности (F=6,75; p<0.002 – для типичных нейролептиков и F=4,23; p<0.0172 – для атипичных).

Для типичных нейролептиков наиболее сильной стало количество категорий в тесте на свободную сортировку (F=20,99; p<=0.0005) и Струп-эффект по времени (F=13,9; p<=0,002). Для атипичных – Струп-эффект по времени (F=15,23; p<=0,0014) и тест Мюнстерберга (F=4,16; p<=0,05).

На этой стадии мы определили главные переменные, позволяющие нам производить дискриминацию между больными по факту приёма препаратов. Для получения дальнейших результатов о природе дискриминации мы провели канонический анализ и вычислили каноническую дискриминантную функцию

Проверка значимости дискриминантной (канонической) функции для типичных нейролептиков

Таб. 5

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Eigen-  value | Canonicl  R | Wilks'  Lambda | Chi-Sqr. | df | p-level |
| **3,117494** | **0,870134** | **0,242866** | **21,22867** | **6** | **0,001669** |

Проверка значимости дискриминантной (канонической) функции для атипичных нейролептиков

Таб. 6

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Eigen-  value | Canonicl  R | Wilks'  Lambda | Chi-Sqr. | df | p-level |
| **1,12931** | **0,728261** | **0,469636** | **12,09277** | **4** | **0,016675** |

Как видно из таблицы, достоверность разбиения групп канонической функцией значима (p<=0,05) в обоих случаях.

Исходные коэффициенты дискриминантной функции

Таб.7

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Типичные нейролептики | | Атипичные нейролептики | |
| СС(кол) | 0,89666 | Ст(t) | 8,8088 |
| Ст(t) | -8,0242 | Мюнстерберг | 0,2043 |
| Ст(т) | 1,57479 | СС(кол) | -0,2616 |
| Мюнстерберг | -0,1995 | СС(1с) | 1,6575 |
| СС(макс) | 0,20944 | Constant | -10,569 |
| Фигуры Готшальдта(t) | 0,0624 | Eigenval | 1,1293 |
| Constant | 0,87145 | Cum.Prop | 1 |
| Eigenval | 3,11749 |  |  |
| Cum.Prop | 1 |  |  |

Стандартизированные коэффициенты дискриминантной функции

Таб.8

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Типичные нейролептики | | Атипичные нейролептики | |
| СС(кол) | 2,18689 | Ст(t) | 1,448386 |
| Ст(t) | -1,43636 | Мюнстерберг | 0,792879 |
| Ст(т) | 0,49097 | СС(кол) | -0,72147 |
| Мюнстерберг | -0,76235 | СС(1с) | 0,622822 |
| СС(макс) | 1,39846 | Eigenval | 1,12931 |
| Фигуры Готшальдта(t) | 0,52832 | Cum.Prop | 1 |
| Eigenval | 3,11749 |  |  |
| Cum.Prop | 1 |  |  |

Средние канонических переменных для двух групп

Таб. 9

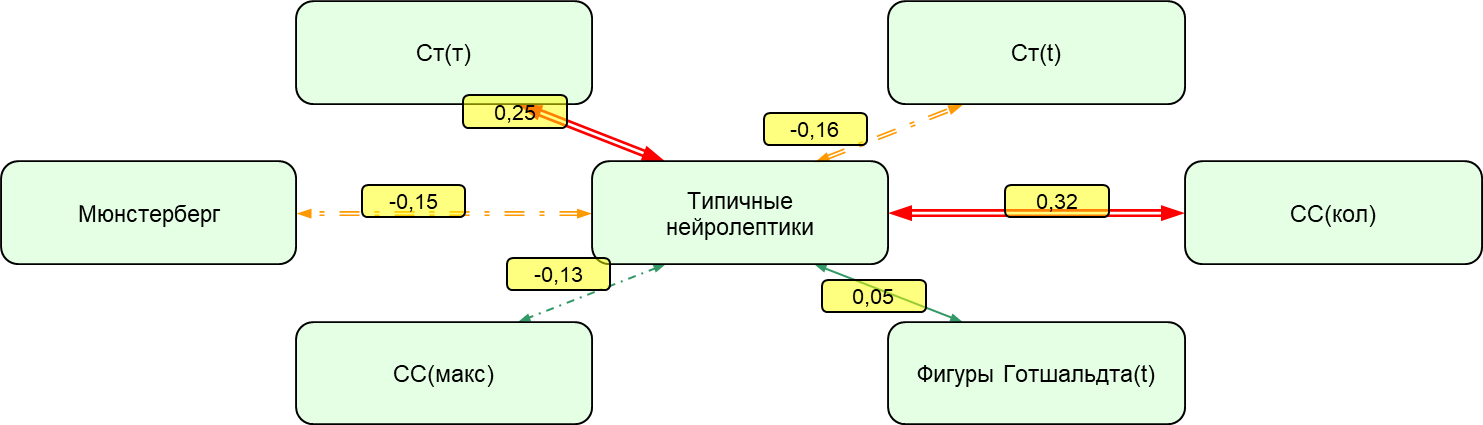
|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Типичные нейролептики | | Атипичные нейролептики | |
| НЕ принимают:0 | 1,85182 | НЕ принимают:0 | 0,82316 |
| Принимают:1 | -1,51513 | Принимают:1 | -1,23473 |

Факторная структура и интерпретация для типичных нейролептиков

Таб. 10

|  |  |
| --- | --- |
| СС(кол) | 0,318588 |
| Ст(t) | -0,155027 |
| Ст(т) | 0,249807 |
| Мюнстерберг | -0,146058 |
| СС(макс) | -0,130297 |
| Фигуры Готшальдта(t) | 0,05457 |

Рис. 11



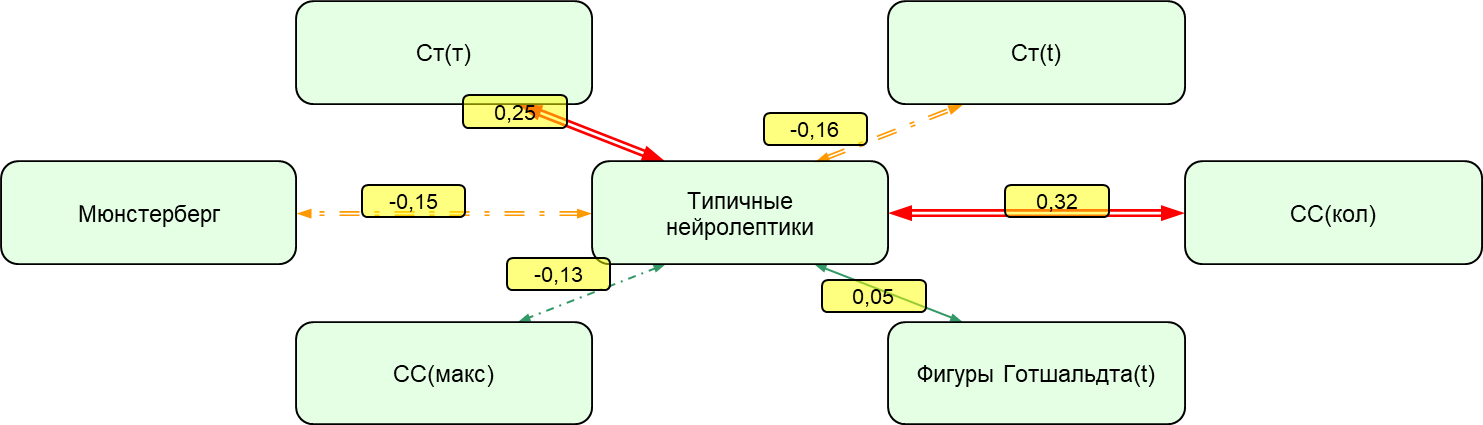
Больные, принимающие типичные нейролептики (), имеют определенный профиль когнитивного стиля, а именно, выражают большую аналитичность, (корреляция переменной СС(кол) с дискриминирующей канонической функцией 0,32); есть струп-эффект по точности (0,25), но нет по времени (-0,16). Это может предположительно говорить о подавленном эксплицитном механизме прогнозирования (см выше на стр. 23-24) и сохранном имплицитном контроле. Помимо этого, можно наблюдать снижение избирательности внимания (-0,15)

Факторная структура и интерпретация для атипичных нейролептиков

Таб. 11

|  |  |
| --- | --- |
| Ст(t) | 0,492559 |
| Мюнстерберг | 0,17216 |
| СС(кол) | -0,16151 |
| СС(1с) | 0,053882 |

Рис. 12



Для больных, принимающих атипичные нейролептики, характерен больший Струп-эффект по времени (корреляция с дискриминирующей функцией 0,49), что может свидетельствовать об осознании девиантного стимула, и предположительно, о длительной его обработке в лобных долях мозга. Так же для них характерны повышенное внимание и помехоустойчивость по тесту Мюнстерберга (0,17). Данные по тесту на свободную сортировку противоречивы: с одной стороны, уменьшается количество категорий (-0,16), с другой – появляются категории, состоящие из 1 предмета (0,05). Первое говорит о синтетичности, второе - о крайней степени аналитичности. Вместе это может указывать на распад когнитивного стиля больных, принимающих атипичные нейролептики.

С целью выявить сильные и слабые стороны полученных дискриминирующих функций и проверить их предсказательную способность, мы вычислили классификационные уравнения и сравнили их с априорной классификацией

Таб. 12 Классификационные уравнения для типичных нейролептиков

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | НЕ принимают:0 | Принимают:1 |
|  | p=,45000 | p=,55000 |
| СС(кол) | 2,9247 | -0,0943 |
| Ст(t) | 43,4849 | 70,5019 |
| Ст(т) | 18,3732 | 13,0709 |
| Мюнстерберг | 2,5171 | 3,1889 |
| СС(макс) | 0,6666 | -0,0386 |
| Фигуры Готшальдта(t) | 1,0132 | 0,8031 |
| Constant | -70,5817 | -72,7483 |

Таб. 13 Классификационные уравнения для атипичных нейролептиков

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | НЕ принимают:0 | Принимают:1 |
|  | p=,60000 | p=,40000 |
| Ст(t) | 102,5594 | 84,4319 |
| Мюнстерберг | 3,2087 | 2,7883 |
| СС(кол) | -1,3262 | -0,7878 |
| СС(1с) | 17,3406 | 13,9297 |
| Constant | -77,3653 | -56,4448 |

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Типичные нейролептики | | | | Атипичные нейролептики | | | |
| Columns: Predicted classifications |  |  |  | Columns: Predicted classifications |  |  |  |
|  | Percent | G\_1:0 | G\_2:1 |  | Percent | G\_1:0 | G\_2:1 |
|  | Correct | p=,45000 | p=,55000 |  | Correct | p=,60000 | p=,40000 |
| G\_1:0 | 100 | **9** | 0 | G\_1:0 | 91,66666 | **11** | 1 |
| G\_2:1 | 100 | 0 | **11** | G\_2:1 | 62,5 | 3 | **5** |
| Total | 100 | 9 | 11 | Total | 80 | 14 | 6 |

Таб. 14 Классификационная матрица

Матрица классификации для типичных нейролептиков показывает полное совпадение между априорно известными группами (больные, принимающие и не принимающие препараты) и группами, выделенными в ходе дискриминантного анализа. Совпадение для атипичных нейролептиков не стопроцентное. Это может свидетельствовать о том, что типичные нейролептики в большей степени влияют на когнитивные функции испытуемых.

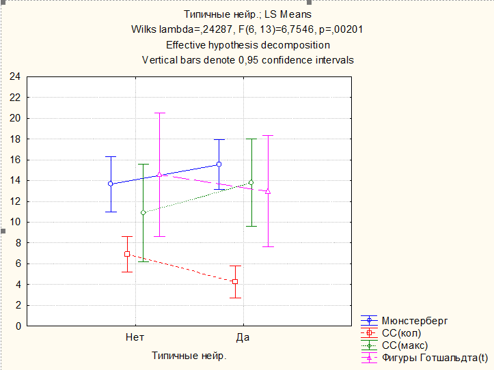
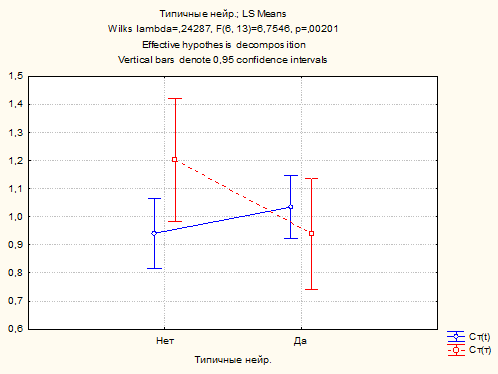
Рис. 13

Рис. 14

Многомерный дисперсионный анализ MANOVA

Таб. 15

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Test | Value | F | Effect | Error | p |
|  |  |  |  | df | df |  |
| Intercept | Wilks | 0,006493 | 331,5207 | 6 | 13 | 0 |
| **Типичные нейр.** | **Wilks** | **0,242866** | **6,7546** | **6** | **13** | **0,002012** |

### 3.1.4. Анализ ВП.

#### 3.1.4.1. Ошибка «эксплицитного» предсказания

Теперь рассмотрим ВП на ошибки предсказания разного рода. На рисунке 7 мы видим усредненные по всем испытуемым ВП в отведении Cz, в ответ на девиантные стимулы, параметры которых содержат нарушение правила постепенных изменений основного параметра, заданного инструкцией (эксплицитная ошибка) и усредненные ВП на все стимулы, не имеющие таких нарушений (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 (Winkler 2007).

Особенно этот эффект «позитивации» наблюдается начиная с300 миллисекунд после стимула (волна P300) и далее практически до конца эпохи анализа. Достоверность различия 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. на шапке рисунка 7).



Рис.15 Различие графиков ВП на стимулы, содержащие нарушение эксплицитного правила (ошибку) и на стимулы, не содержащие нарушения (стандартные).

Отличие в электропозитивную сторону среднего отклонения всего графика ВПна «эксплицитный» девиантный стимул от графика ВП на стандартный стимул достоверно: F(1,40187)=12,849, p=,00034. Следовательно, можно предположить, что типичной реакцией на эксплицитную ошибку, может быть позитивное отклонение потенциала ЭЭГ.

#### 3.1.4.2 Ошибка «имплицитного» предсказания

На следующем рисунке мы видим различие между ВП на стимулы, содержащие «имплицитную» ошибку, и стимулы, ее не содержащие (рисунок 16).



Рис. 16 Различие между ВП на стимулы, содержащие нарушение «имплицитного» правила (ошибку) и ВП на стимулы, не содержащие нарушения (стандартные).

На рисунке видно, что стимулы, содержащие «имплицитную» ошибку, вызывают негативность на протяжении почти всего времени анализа кроме периода от 280 до 360 мс, то есть кроме волны P300. Даже усредненный потенциал за всю эпоху анализа на «имплицитную» ошибку отличается от потенциала на стимулы, не содержащие ее большей негативностью. Достоверность отклонения потенциала на содержащий контекстную ошибку стимул оценивалась по ANOVA: F(1, 40191)=5,3193, p=,02109. Сравнивались средние всех потенциалов во времена 240 мс и 380-800 мс.

Некоторое 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 300 до 480 мс. 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 наблюдается негативное отклонение. В остальном наблюдаемая закономерность сохраняется для обеих модальностей, что и проявляется в указанном выше общем статистическом эффекте.

Рис. 17



Фармакотерапия

На следующем рисунке отражены изменения в реакциях на «имплицитную» ошибку у больных шизофренией, использующих различную фармакотерапию (Рисунок 18).



Рис. 18 ВП на стимулы, содержащие нарушение «имплицитного» правила (ошибку), в отличие от ВП на стимулы, не содержащие его, в экспериментальной группе в зависимости от используемой фармакотерапии

На графиках видны сходные (с рисунком 11) отклонения ВП. У больных, использующих типичные нейролептики и комбинацию типичных и атипичных нейролептиков, отклонения в ВП 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 компоненту латентностью 480мс, по оценке ANOVA составляет F(3, 40213)=5,2889, p=,00121. (см. рисунок 12 только точки в период 480 мс)

Мы еще раз видим, 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 Готшальда и Мюнстерберга.

## 3.2 Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования позволяют сделать следующие выводы:

1. Существуют типичные когнитивные стили, характерные для больных шизофрении. К таким стилям относятся …
2. Принимаемая фармакотерапия, в частности типичные и типичные нейролептики, существенно влияют на когнитивные функции при шизофрении параноидной формы. Причем, типичные нейролептики влияют на …., атипичные - …, что отражается результатами дискриминантного, кластерного и дисперсионного анализа данных.
3. Существует возможность оценки влияния антипсихотиков на когнитивные функции
4. Выраженные потенциалы мозга также зависят от принимаемой фармакотерапии, в частности существенно изменяется волна P3, которая принимает отрицательный потенциал в случае приема типичных нейролептиков.

# Список литературы

1. Александров Ю. И. Психофизиология: Учебник для вузов. 4-е изд. – Издательский дом.Питер, 2013.
2. Бернштейн Н. А. Очерки по физиологии движений и физиологии активности //М.: медицина. – 1966. – Т. 350.
3. Воронин А., Горюнова Н. Когнитивный ресурс. Структура, динамика, развитие. – Litres, 2018.
4. 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. – С. 236-238.
5. Зейгарник Б. В. Патопсихология. – Рипол Классик, 1976.
6. Князев Г. Г. Осцилляции мозга и поведение человека: эволюционный подход //Методологические проблемы современной психологии: иллюзии и реальность. Материалы Сибирского психологического форума. – 2004. – С. 16-18.
7. Крушинский Л. В. Проблемы поведения животных: Избранные труды. – " Наука", 1993.
8. Ломов Б. Ф., Сурков Е. Н. Антиципация в структуре деятельности. – Наука, 1980.
9. Мезинова О. В. Психофизиологические основы функционирования механизма догадки в процессе чтения на иностранном языке //Казанский педагогический журнал. – 2017. – №. 1. – С. 102-106.
10. Менделевич В. Д., Соловьева С. Л. Неврозология и психосоматическая медицина. – ИД" Городец", 2002.
11. Ушаков Г. К. Этология и персонология //Сб. трудов XIX—XX, посвящ. – 1974. – С. 89-92.
12. Blin O. A comparative review of new antipsychotics //The Canadian Journal of Psychiatry. – 1999. – Т. 44. – №. 3. – С. 235-244.
13. Bodatsch M, Ruhrmann S, Wagner M, Müller R, Schultze-Lutter F, Frommann I, Brinkmeyer J, Gaebel W, Maier W, Klosterkötter J, Brockhaus-Dumke A.(2011). *Prediction of psychosis by mismatch negativity.* Biol Psychiatry., 69, 959-66 [PMID 21167475](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21167475?dopt=Abstract)
14. Bridler R., Umbricht D. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia //Swiss Medical Weekly. – 2003. – Т. 133. – №. 5-6. – С. 63-76
15. Dalmau J. et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis //The Lancet Neurology. – 2011. – Т. 10. – №. 1. – С. 63-74.
16. Duncan C. C. et al. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400 //Clinical Neurophysiology. – 2009. – Т. 120. – №. 11. – С. 1883-1908.
17. Ehrlichman R. S. et al. Deviance-elicited changes in event-related potentials are attenuated by ketamine in mice //Journal of cognitive neuroscience. – 2008. – Т. 20. – №. 8. – С. 1403-1414.
18. Friston K., Kilner J., Harrison L. A free energy principle for the brain //Journal of Physiology-Paris. – 2006. – Т. 100. – №. 1-3. – С. 70-87.
19. Garrido M. I. et al. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms //Clinical neurophysiology. – 2009. – Т. 120. – №. 3. – С. 453-463.
20. Glantz L. A., Lewis D. A. Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia //Archives of general psychiatry. – 2000. – Т. 57. – №. 1. – С. 65-73.
21. Gluck M. A., Bower G. H. Evaluating an adaptive network model of human learning //Journal of memory and Language. – 1988. – Т. 27. – №. 2. – С. 166-195.
22. Jentsch J. D., Taylor J. R. Impulsivity resulting from frontostriatal dysfunction in drug abuse: implications for the control of behavior by reward-related stimuli //Psychopharmacology. – 1999. – Т. 146. – №. 4. – С. 373-390.
23. Kähkönen S. et al. Prefrontal transcranial magnetic stimulation produces intensity-dependent EEG responses in humans //Neuroimage. – 2005. – Т. 24. – №. 4. – С. 955-960.
24. McCarley R. W. et al. Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and new model of schizophrenic pathophysiology //Schizophrenia research. – 1991. – Т. 4. – №. 2. – С. 209-231.
25. Meltzer H. Y., Stahl S. M. The dopamine hypothesis of schizophrenia: a review //Schizophrenia bulletin. – 1976. – Т. 2. – №. 1. – С. 19.
26. Näätänen R., Gaillard A. W. K., Mäntysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted //Acta psychologica. – 1978. – Т. 42. – №. 4. – С. 313-329.
27. Näätänen R. The mismatch negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience //Ear and hearing. – 1995. – Т. 16. – №. 1. – С. 6-18.
28. Näätänen R. et al. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review //Clinical neurophysiology. – 2007. – Т. 118. – №. 12. – С. 2544-2590.
29. Ni, M., Leung, M. K., Leung, D. Y., & Sumathy, K. (2007). A review and recent developments in photocatalytic water-splitting using TiO2 for hydrogen production. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, *11*(3), 401-425.
30. Paavilainen P. et al. Preattentive extraction of abstract feature conjunctions from auditory stimulation as reflected by the mismatch negativity (MMN) //Psychophysiology. – 2001. – Т. 38. – №. 2. – С. 359-365.
31. Pekkonen E., Rinne T., Näätänen R. Variability and replicability of the mismatch negativity //Clinical Neurophysiology. – 1995. – Т. 96. – №. 6. – С. 546-554.
32. Shelley A. M. et al. Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia //Biological psychiatry. – 1991. – Т. 30. – №. 10. – С. 1059-1062.
33. Sussman E. S. A new view on the MMN and attention debate //Journal of Psychophysiology. – 2007. – Т. 21. – №. 3-4. – С. 164.
34. Umbricht D. et al. How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? //Biological psychiatry. – 2003. – Т. 53. – №. 12. – С. 1120-1131.,
35. Wynn J. K. et al. Mismatch negativity, social cognition, and functioning in schizophrenia patients //Biological psychiatry. – 2010. – Т. 67. – №. 10. – С. 940-947.