

ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ НАУЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

**Горбунов И.А., Чепикова К.А., Гаевский А.А.,
Яничев Д.П.,**

*Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках
научного проекта*

№ 16-06-00182 РФФИ

. Friston K: «The free-energy principle: a unified brain theory?» (2010)

. MMN (Mismatch Negativity) – феномен, открытый Ристо Наатаненом (Naatanen R.) в 1978. Разность значений между реакцией ВП на девиантный (непрогнозируемый, неожиданный) и стандартный (прогнозируемый, ожидаемый) стимулы на участке в 150-250 мс.

. Shelley A. M: «Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia» (1991)

Виды процессов прогнозирования по M.Gluck's model (1988)

Вид прогнозирования	Имплицитное прогнозирование	Эксплицитное прогнозирование
Участие сознания в осуществлении процесса	нет	да
Вид научения, в основу которого положен данный способ прогнозирования	Имплицитное	Эксплицитное
Механизмы памяти, положенные в основу данного способа прогнозирования	Процедурная память	Декларативная память
Ситуации, с которыми связано осуществление прогнозирования	Ситуации, не связанные с целевой деятельностью, сопутствующий контекст окружающего мира	Ситуации, связанные с достижением поставленной цели, сознательной мотивацией

Гипотеза исследования

Больные шизофренией имеют особенности в когнитивной сфере, детерминированные нарушением функции прогноза последовательностей событий и отраженные в различных компонентах вызванных потенциалов мозга в ответ на неожиданные стимулы, имеющие различные когнитивные и аффективные характеристики.

Актуальность

- Возможность дифференциальной диагностики шизофрении с помощью объективных психофизиологических методов поможет повысить надежность при постановке диагноза пациентам. Разработка психофизиологических методов диагностики психических заболеваний является актуальным полем работы на сегодняшний день.

- До сих пор актуален вопрос о взаимосвязи когнитивных функций человека с функциями мозга, настоящее исследование поднимает вопрос о психофизиологических механизмах прогнозирования событий, хороший уровень способности к которому позволяет индивиду быть эффективным в обучении и решении когнитивных задач.

И наконец, особенности таких механизмов при шизофрении составляют главный интерес нашего исследования – вопрос о вовлечении когнитивных функций в процесс развития данного заболевания по-прежнему составляет интерес на современном этапе развития научной мысли, чётких ответов сформулировано не было.

Выборка исследования

28 условно здоровых испытуемых в возрасте от 18 до 34 лет: 14 женщин и 14 мужчин

и 18 испытуемых с диагнозом «шизофрения» в возрасте от 21 до 34 лет: 11 мужчин и 7 женщин, причиной для поступления в стационар для которых стало **наличие параноидных психотических приступов**.

В экспериментальную группу (испытуемые, имеющие диагноз «шизофрения») вошли пациенты стационара Городской Психиатрической больницы №6. 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**. Средняя оценка выраженности негативной симптоматики для группы равнялась $55,7 \pm 6,02$ (**диапазон от 10 до 89**). **Продолжительность болезни колебалась от 4 до 11 лет. Количество госпитализаций: от 2 до 11**. На момент исследования для каждого пациента отмечалось **отсутствие психотических приступов в течение 2-3 недель**. Все пациенты принимали **нейролептики и имели средние дозировки**.

В контрольную группу не допускались испытуемые, перенесшие болезнь, связанную с расстройством психики, злоупотреблявшие алкоголем или принимавшие наркотические вещества.

Процедура исследования

1 этап: Заполнение испытуемым экспериментальных психологических методик для оценки характеристик его когнитивного стиля (для всех испытуемых)

Характеристика когнитивного стиля	Название методики
Ригидный/гибкий познавательный контроль	Тест Струпа
Полезависимость/полнезависимость	Тест включенных фигур Готтшальдта
Узкий/широкий диапазон эквивалентности (аналитичность/синтетичность)	Методика «Свободная сортировка объектов»
Избирательность внимания и помехоустойчивость	Методика Мюнстерберга
Эмоциональный интеллект	Тест на эмоциональный интеллект Н. Холла

SANS.

Процедура исследования

2 этап: Психофизиологический эксперимент с регистрацией компонентов MMN и P300 вызванных потенциалов мозга:

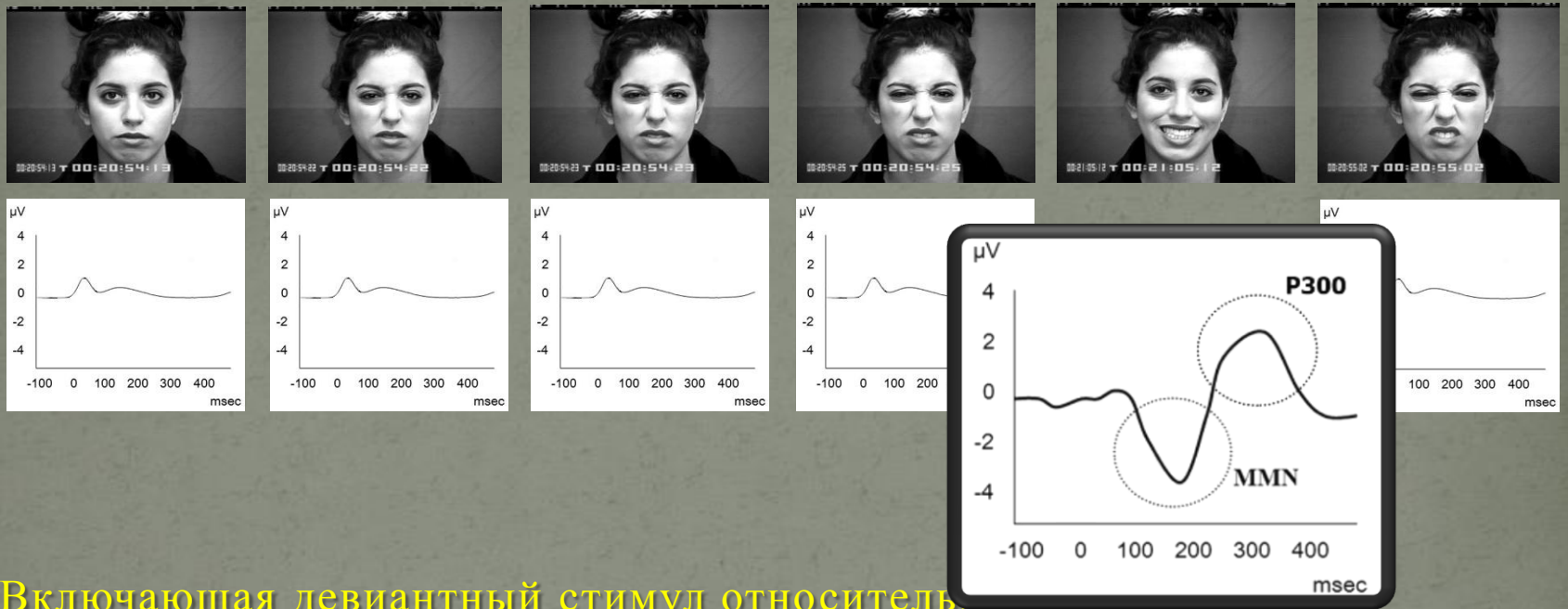
Испытуемому было предъявлено **170 последовательностей** стимулов: 85 звуковых, 85 визуальных. Последовательности представляли собой ряд стимулов, **изменяющихся по заданному параметру** (громкость, высота, длительность, эмоциональное выражение на лицах людей на фотографиях). Изменения представляли собой **простую для прогноза закономерность**.

Испытуемым предлагалось считать, сколько раз происходит изменение в каждой последовательности по заданному параметру, укладывающееся в правило найденной закономерности.

Треть последовательностей содержала **девиантный стимул** (изменение, которое невозможно предугадать) **относительно цели задания**, треть – **относительно контекста задания** (изменялся другой параметр, за которым изначально не нужно было следить), треть – **девиантный по обоим признакам**.

Примеры последовательностей относительно девиантного стимула

Включающая девиантный стимул для целевой деятельности



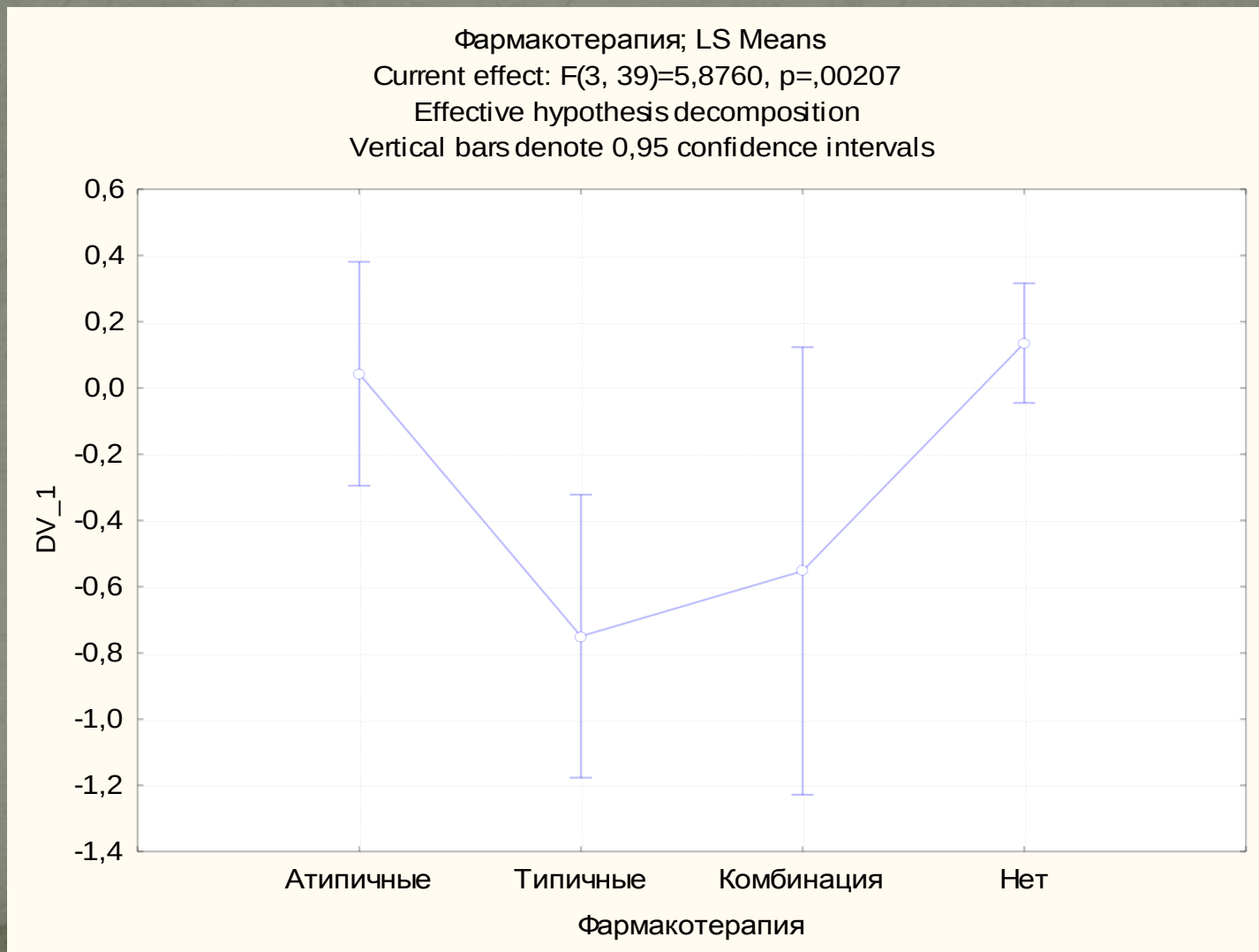
Включающая девиантный стимул относительно



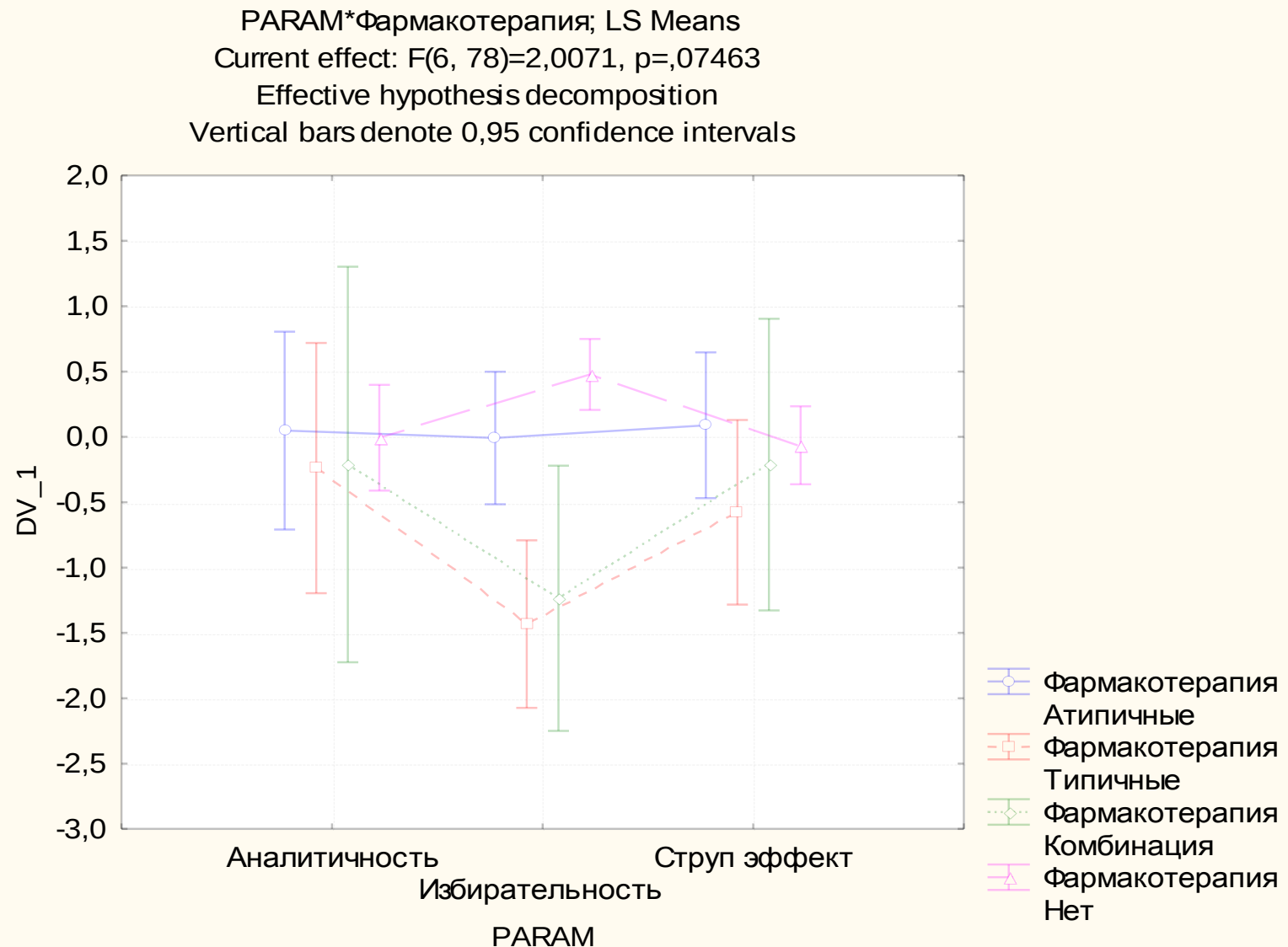
Факторные нагрузки когнитивных характеристик выборки

	Factor 1 (Аналитичность)	Factor 2 (Избирательность)	Factor 3 (Струп эффект)
Избирательность (Мюнстерберг)	-0,031	0,870	-0,084
Струп эффект(t)	0,089	0,002	0,769
Струп эффект(Ошибки)	-0,073	-0,078	0,736
Гарднер(кол групп)	0,948	0,119	0,032
Гарднер(макс слов)	-0,791	0,092	-0,065
Гарднер(групп по 1 сл)	0,734	0,135	-0,117
Поленезависимость	0,203	0,807	0,038
Expl.Var	2,119	1,456	1,160
Prp.Totl	0,303	0,208	0,166

Влияние различных групп принимаемых препаратов на когнитивные функции испытуемых



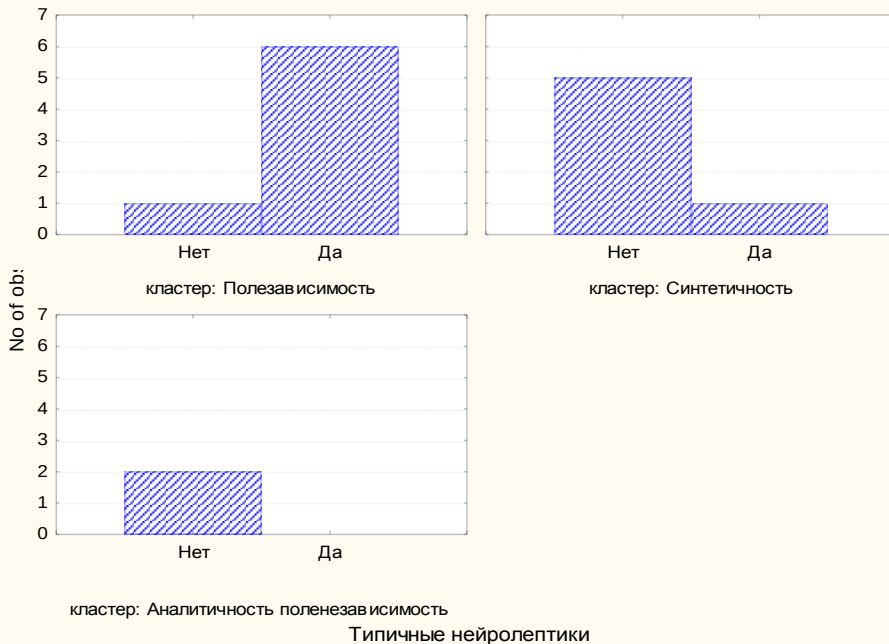
Влияние препаратов на различные когнитивные факторы



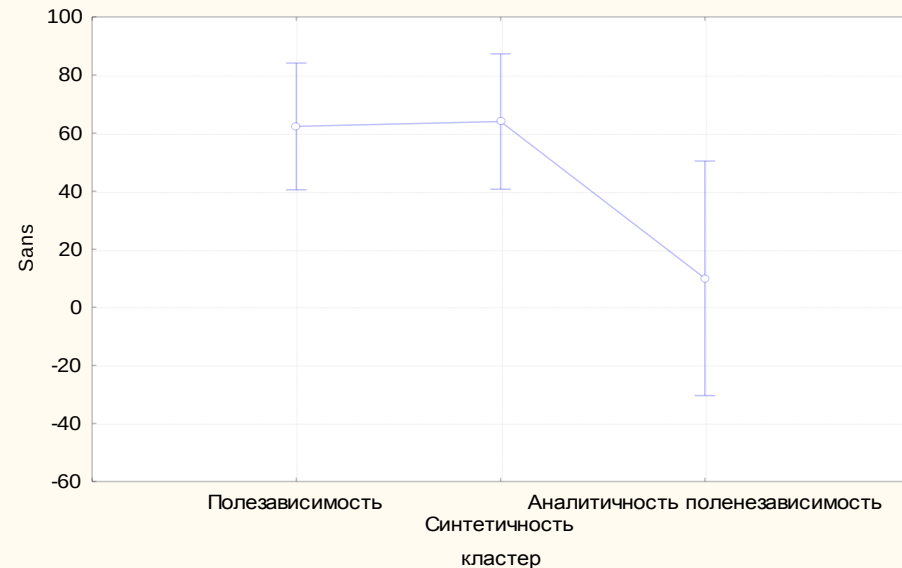
Кластерный анализ

- Полезависимые (Низкая избирательность внимания)
- Синтетики
- Поленезависимые аналитики

Categorized Histogram: кластер x Типичные нейролептики

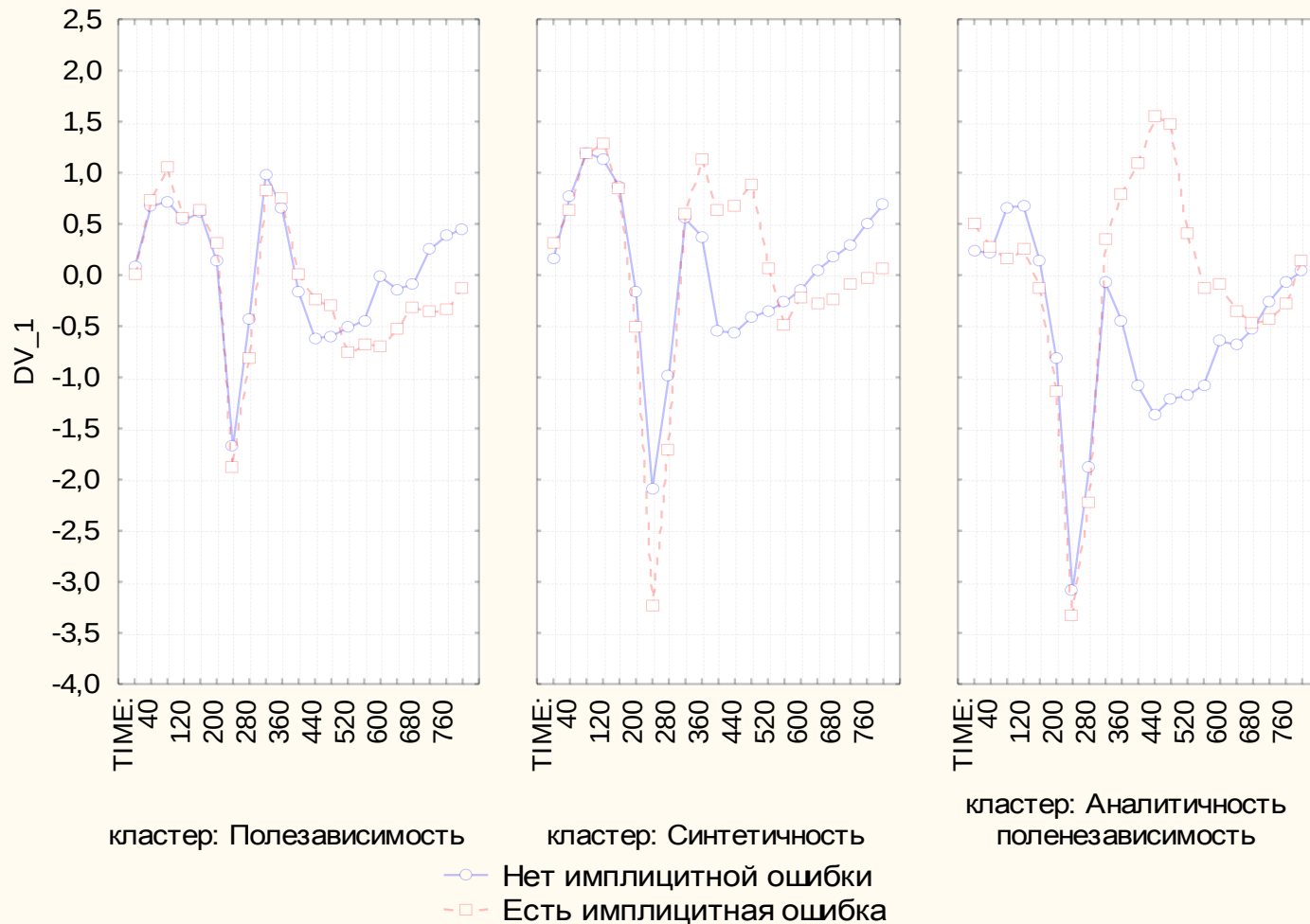


кластер; LS Means
Current effect: $F(2, 9)=3,8346$, $p=,06244$
Effective hypothesis decomposition
Vertical bars denote 0,95 confidence intervals

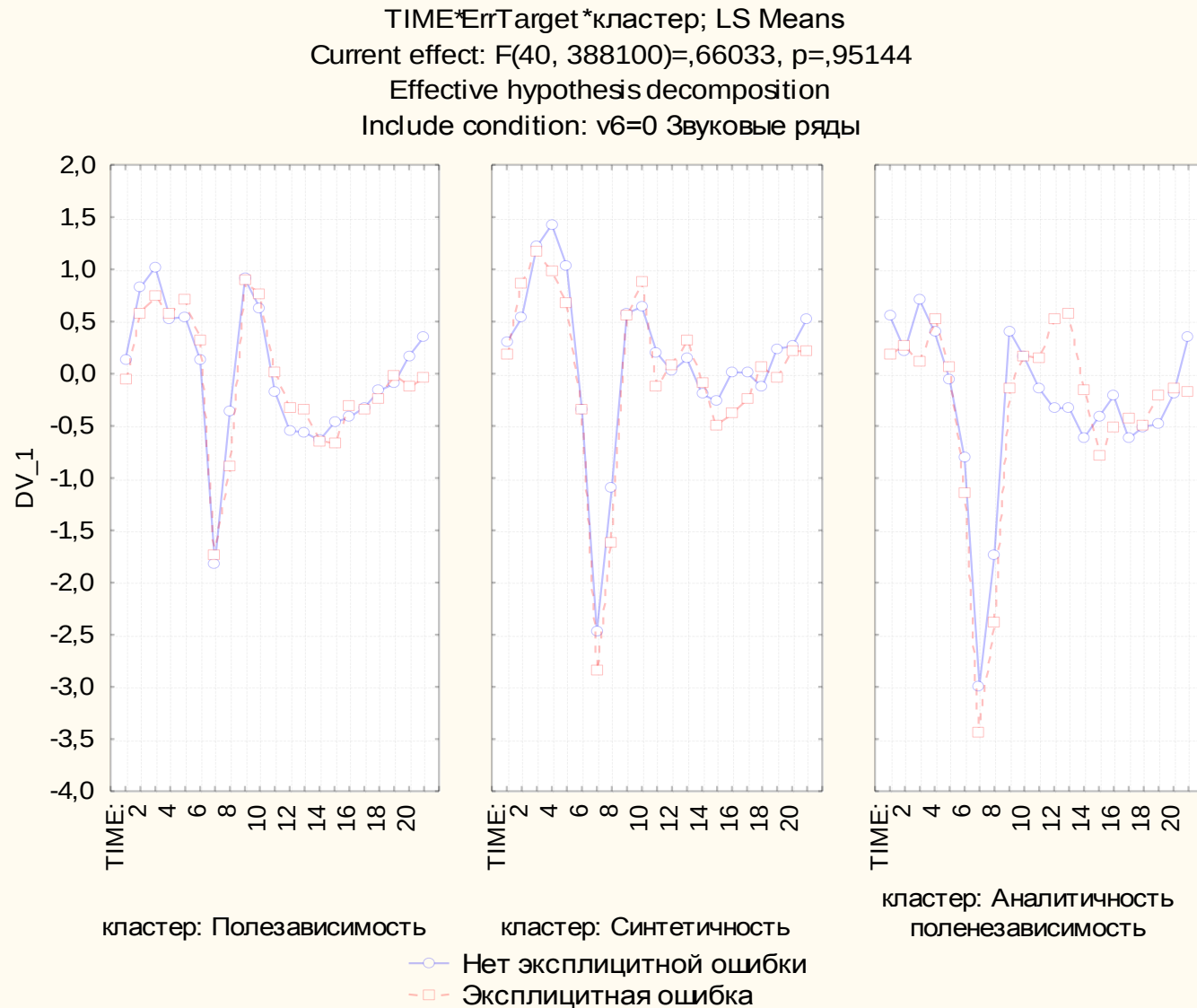


Влияние на отличие в ВП на контекстную ошибку в разных группах по когнитивному стилю

TIME*ErrContext *кластер; LS Means
Current effect: $F(40, 388100)=2,1546$, $p=,00003$
Effective hypothesis decomposition
Include condition: $v6=0$ Звуковые ряды



Влияние на отличие в ВП на целевую ошибку в разных группах по когнитивному стилю



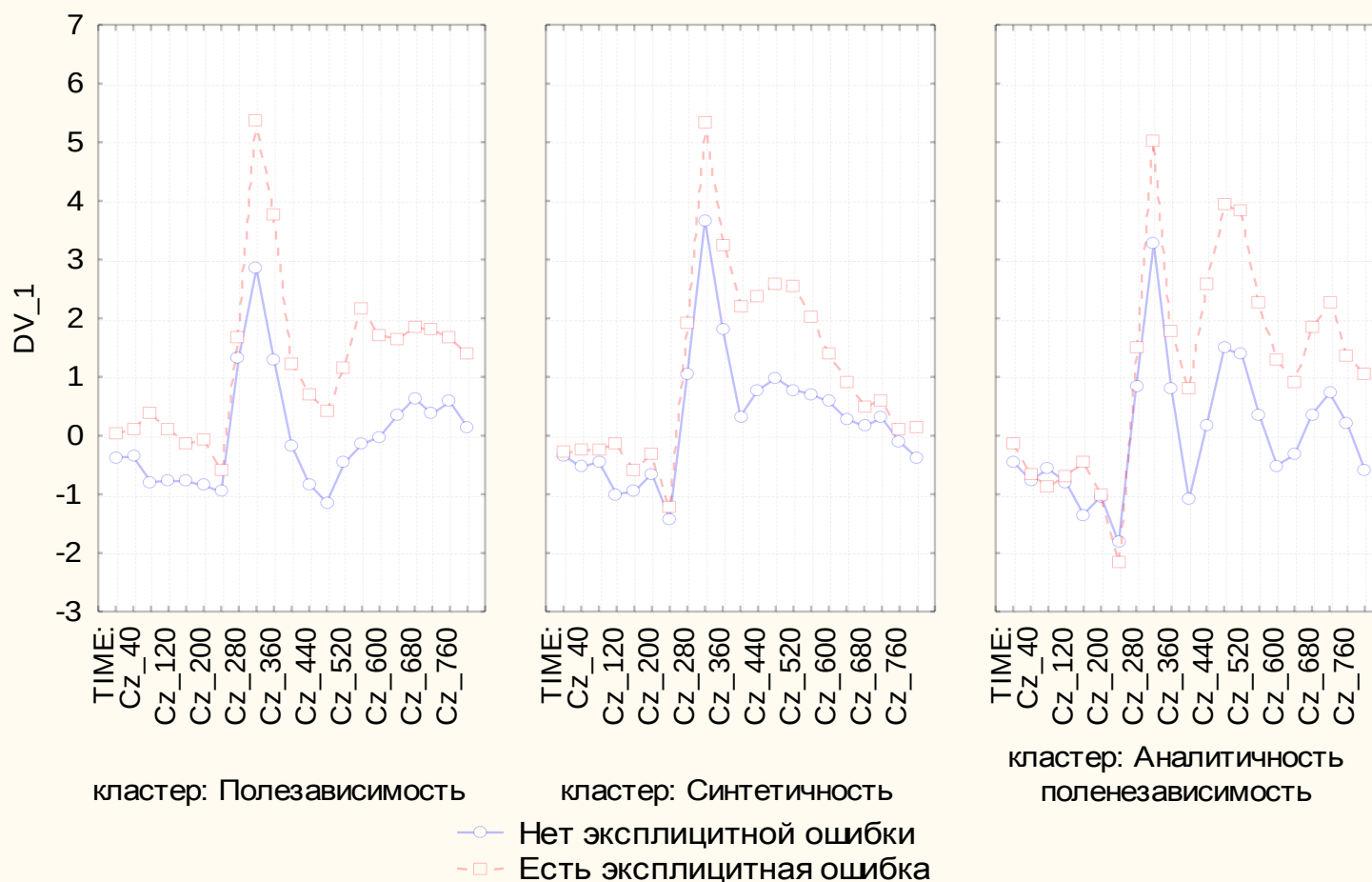
Влияние на отличие в ВП на целевую ошибку предсказания эмоции на лицах в разных группах по когнитивному стилю

TIME*ErrTarget*кластер; LS Means

Current effect: $F(40, 461940)=1,6489, p=,00602$

Effective hypothesis decomposition

Include condition: v6=1 Последовательность эмоций на лицах



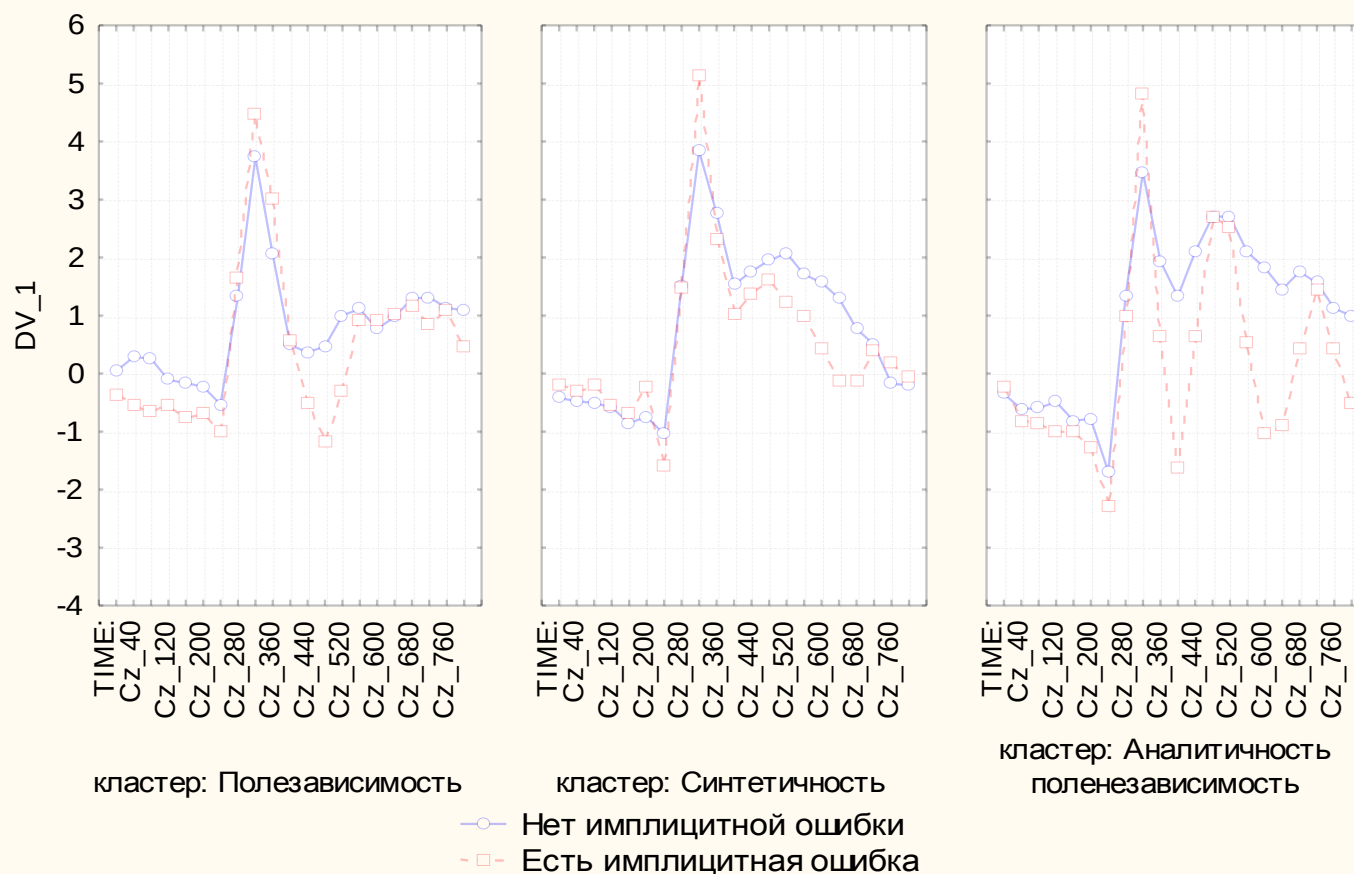
Влияние на отличие в ВП на целевую ошибку предсказания эмоции на лицах в разных группах по когнитивному стилю

TIME*ErrContext *кластер; LS Means

Current effect: $F(40, 461940)=3,8286, p=,00000$

Effective hypothesis decomposition

Include condition: v6=1 Последовательность эмоций на лицах



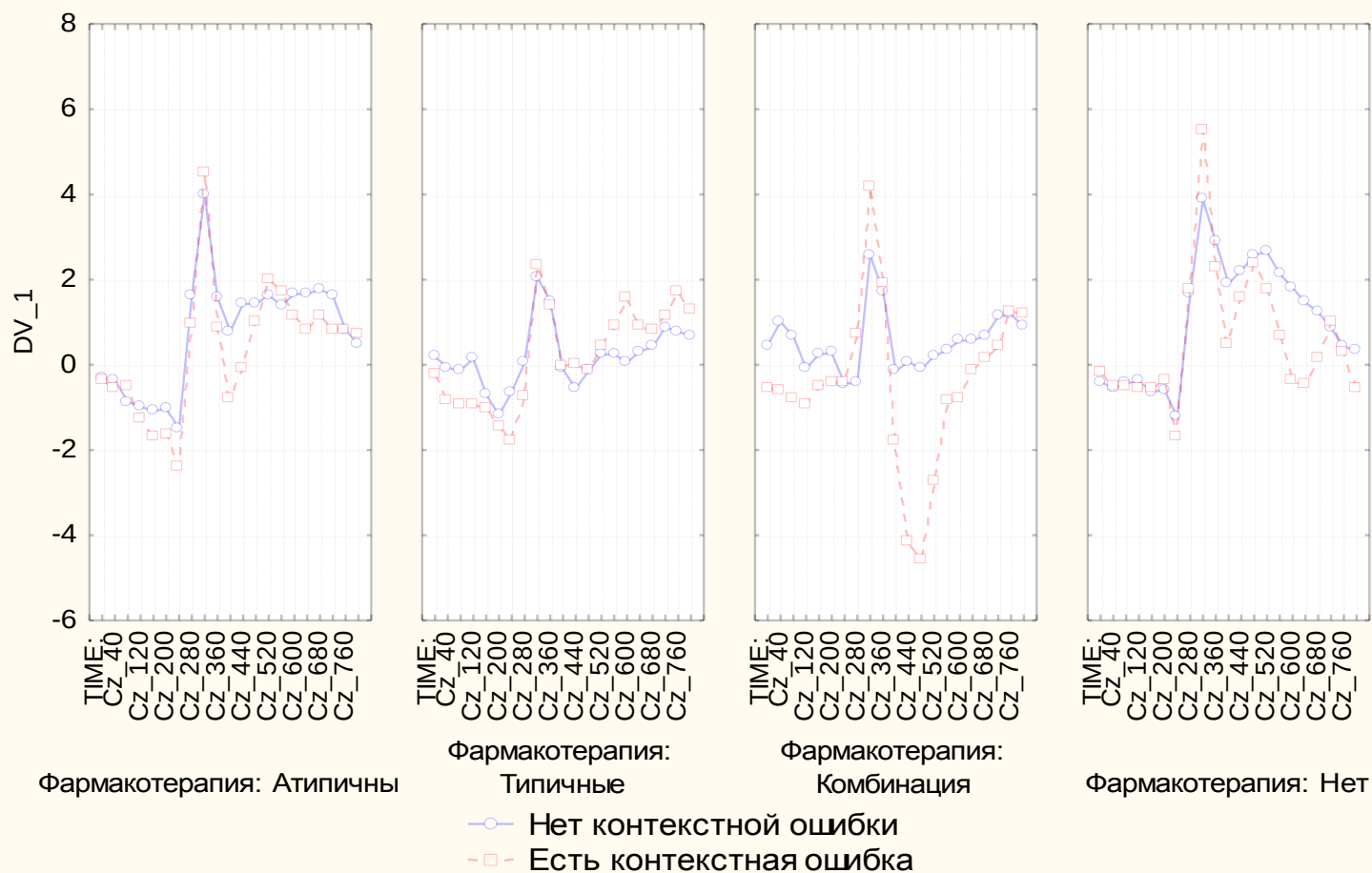
Влияние на отличие в ВП на контекстную ошибку предсказания эмоции на лицах в разных группах по применяемым препаратам

TIME*ErrContext *Фармакотерапия; LS Means

Current effect: $F(60, 431960)=2,9699, p=,00000$

Effective hypothesis decomposition

Include condition: $v6=1$ последовательность эмоций



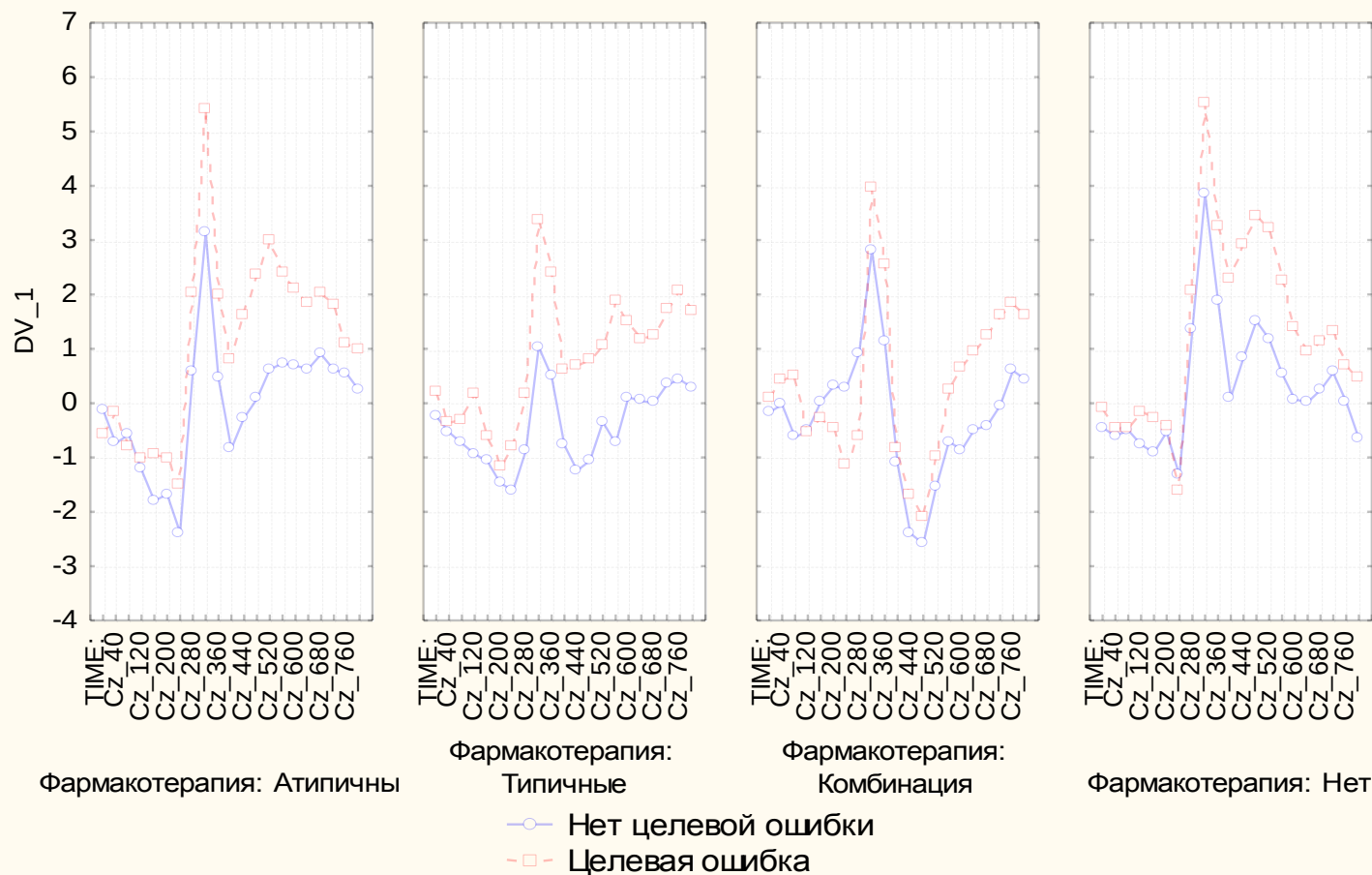
Влияние на отличие в ВП на целевую ошибку предсказания эмоции на лицах в разных группах по применяемым препаратам

TIME*ErrTarget*Фармакотерапия; LS Means

Current effect: $F(60, 431960) = 78037, p = .89293$

Effective hypothesis decomposition

Include condition: v6=1 Последовательность эмоций



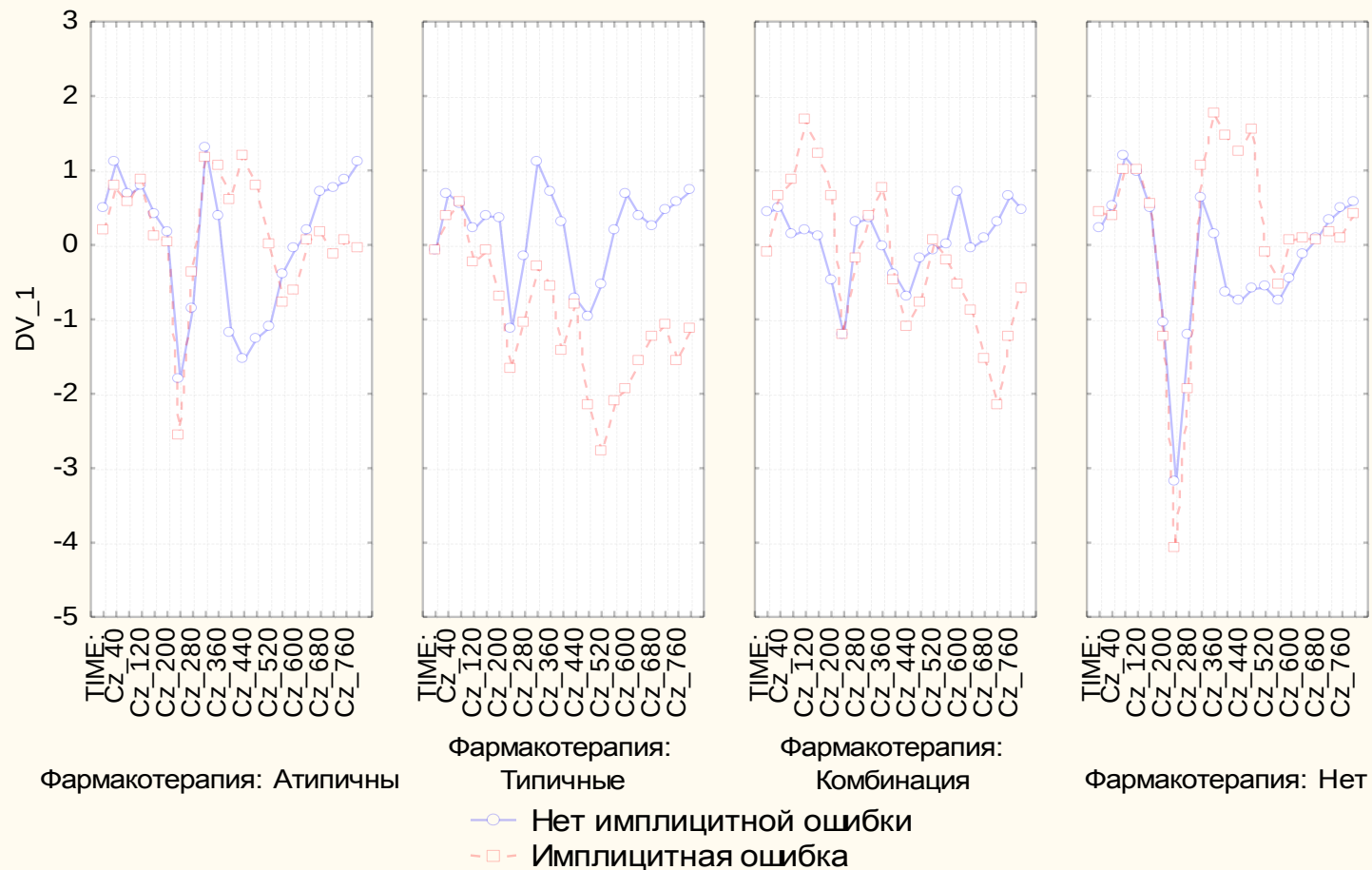
Влияние на отличие в ВП на контекстную ошибку предсказания звуков в разных группах по применяемым препаратам

TIME*ErrContext *Фармакотерапия; LS Means

Current effect: $F(60, 371780)=1,7869, p=,00017$

Effective hypothesis decomposition

Include condition: $v6=0$ последовательность звуков

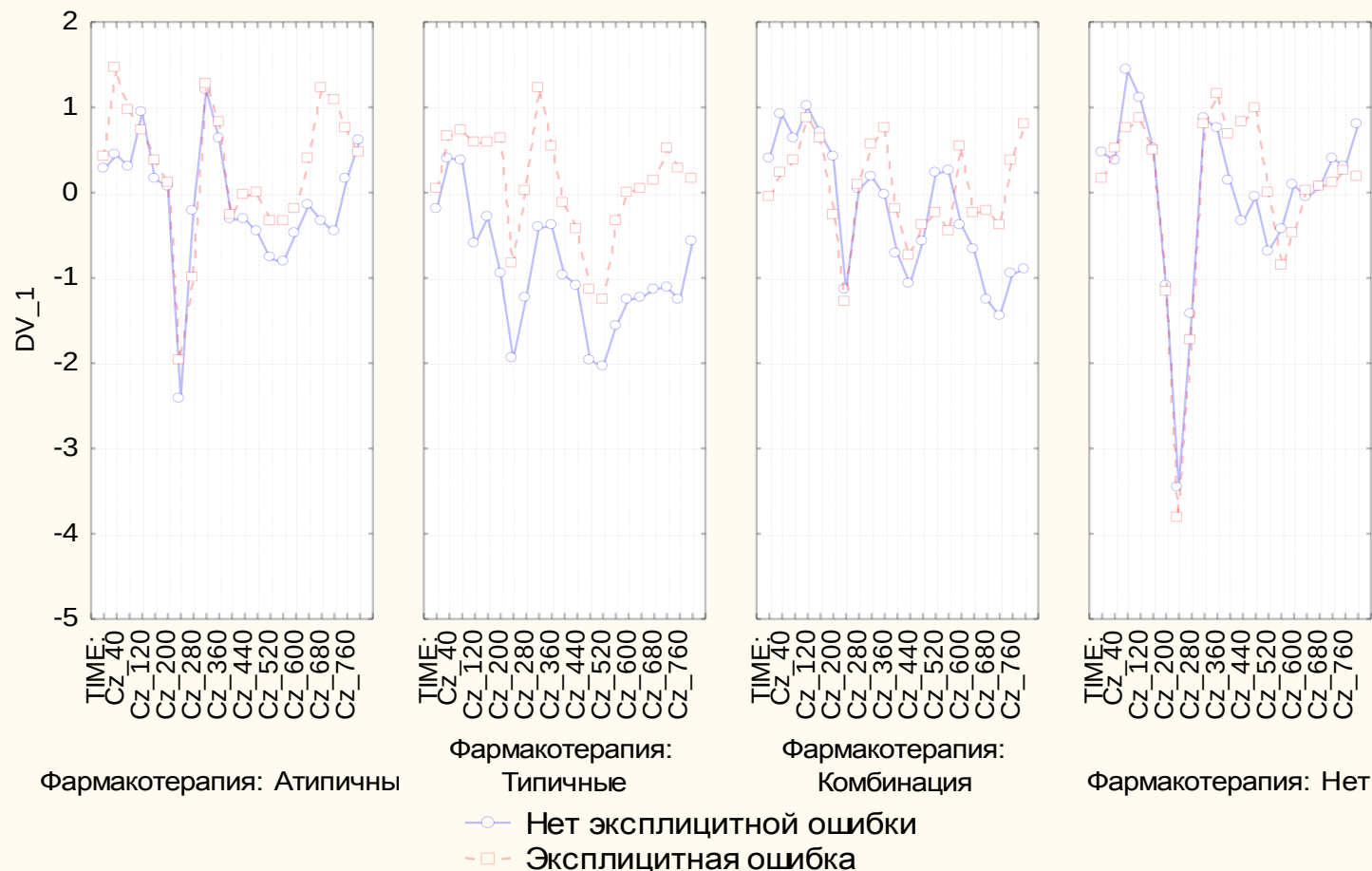


Влияние на отличие в ВП на целевую ошибку предсказания звуков в разных группах по применяемым препаратам

TIME*ErrTarget*Фармакотерапия; LS Means
Current effect: $F(60, 371780)=1,0085$, $p=,45729$

Effective hypothesis decomposition

Include condition: $v_6=0$ последовательность звуков



Выводы

- Для людей с диагнозом «шизофрения» среди когнитивных стилей преобладает «полезависимость»
 - У пациентов с диагнозом шизофрения разбалансированы функции имплицитного и эксплицитного прогнозирования с преобладанием имплицитного, который детерминирован приемом типичных нейролептиков.
 - Влияние нейролептиков в основном детерминирует искажение ВП на имплицитную ошибку усиливающее негативность ВП в различные временные промежутки.
-

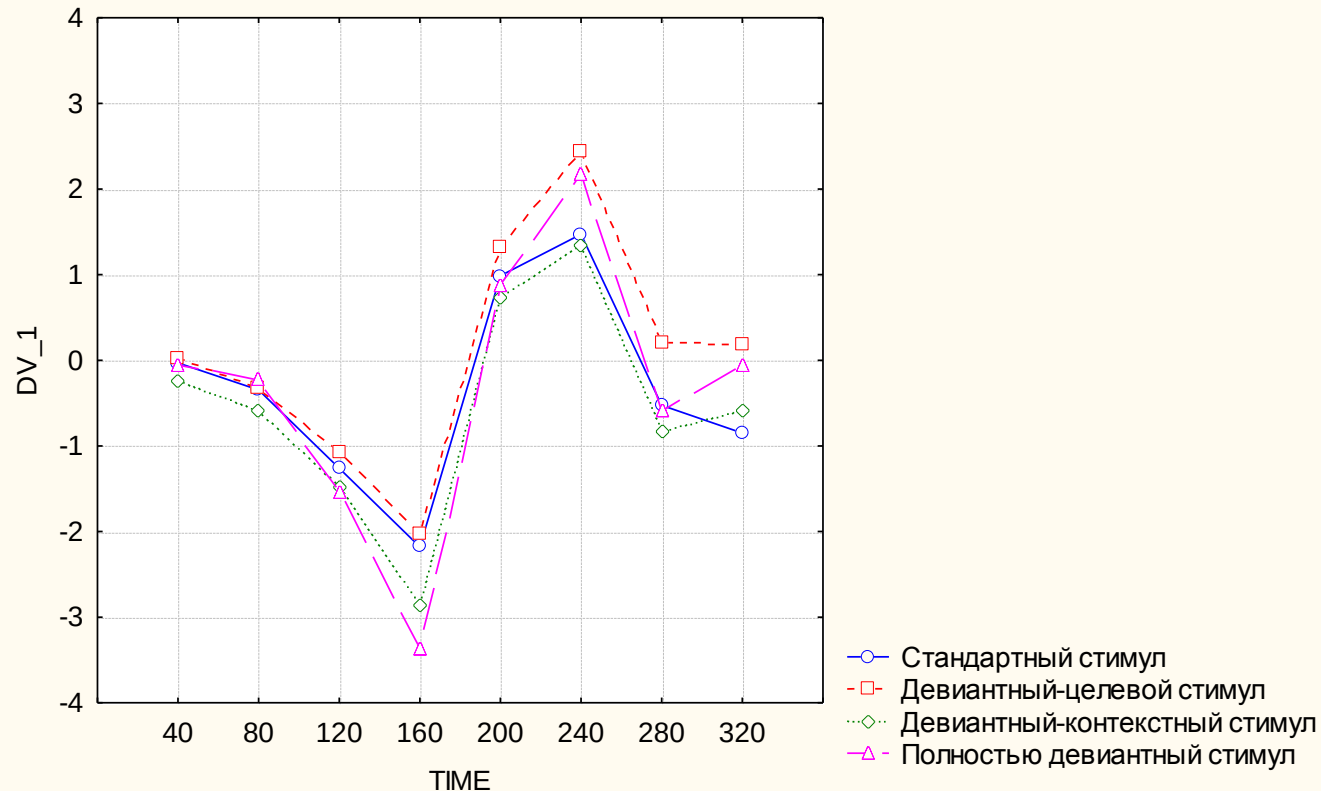
Выводы

- 1) Существует достоверное влияние фактора группы (болезни «шизофрения») на характеристики когнитивных стилей, отражающее высокую полезависимость и синтетичность больных шизофренией, наряду с низкой концентрацией внимания и ригидным познавательным контролем. Все пациенты не были отнесены к какому-нибудь одному когнитивному стилю. Однако, они имели более выраженные характеристики своего когнитивного стиля, будучи причисленными к группе «полезависимые синтетики», и менее выраженные характеристики своего когнитивного стиля – будучи причисленными к группе «полenezависимые аналитики».
- 2) В соответствие с моделью Gluck and Bower's (1988), можно сказать, что работа процесса эксплицитного прогнозирования при шизофрении затруднена. Амплитуда MMN в ответ на контекстные девиантные стимулы для людей с диагнозом «шизофрения» достигает бОльшей выраженности по сравнению с нормой. Повышенное внимание к ошибке прогноза контекстных событий внешнего мира затрудняет работу системы эксплицитного прогнозирования.
- 3) Существует взаимосвязь высоких значений характеристик когнитивного стиля «полезависимая синтетичность» и преобладания в функционировании организма работы системы имплицитного прогнозирования. То же верно и для пары: «полenezависимая аналитичность» и эксплицитное прогнозирование. Таким образом, преобладание процессов имплицитного прогнозирования над процессами эксплицитного прогнозирования при шизофрении может быть охарактеризовано яркой выраженностью черт, характерных для когнитивного стиля «полезависимая синтетичность».
- 4) Мы предположили, что одной из причин разноречивых результатов исследований MMN и P300 при шизофрении прошлых лет (разные показания для амплитуд компонентов ВП, MMN и P300 (Umbricht D. et al., 2003)) может быть задействование разных систем прогнозирования в экспериментальных задачах, предъявлявшихся испытуемым. В частности, MMN при шизофрении будет более выражено в экспериментальных процедурах, задействующих имплицитное прогнозирование.

Результаты исследования

Covariate means:
Respolept: ,2286596
SANS: 5,377569

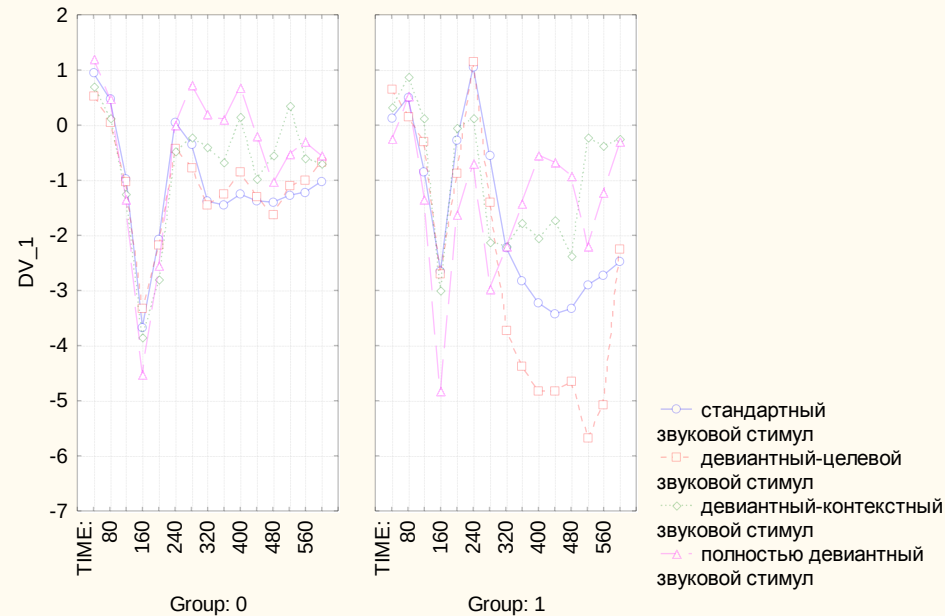
TIME*Dev; LS Means
ct: $F(21, 310394)=3,2240$, $p=,00000$
(Computed for covariates at their means)



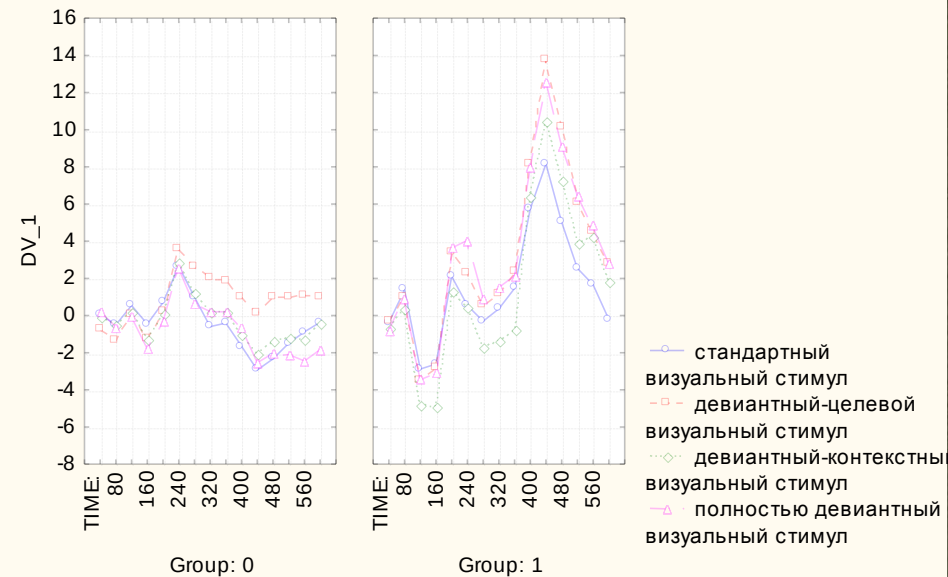
Суммарный ВП, полученный с электродов Fz, Cz и Pz, расположенных вдоль саггитального среза черепа, **в ответ на разные виды стимулов для двух групп испытуемых.**

Результаты исследования

TIME*TypStim*Group; LS Means
Current effect: $F(42, 292558)=1,9212$, $p=,00031$
Effective hypothesis decomposition



Covariate means: TIME*TypStim*Group; LS Means
Respost: ,2937567
SANS: 8,8262
Current effect: $F(42, 182294)=1,7750$, $p=,001$
(Computed for covariates at their mean)
Include condition: v10:



Суммарный ВП в ответ на разные виды стимулов: стандартный, девиантный-целевой, девиантный-контекстный, полностью девиантный, **для аудиальной модальности** для контрольной (0) и экспериментальной (1) групп испытуемых

Суммарный ВП в ответ на разные виды стимулов: стандартный, девиантный-целевой, девиантный-контекстный, полностью девиантный, **для визуальной модальности** для контрольной (0) и экспериментальной (1) групп испытуемых