

Итоговый отчет по гранту РФФИ

Психофизиологические механизмы прогнозирования последовательностей событий при шизофрении

(№ 16-06-00182 от 08.02.2016)

Руководитель: Горбунов Иван Анатольевич.

Оглавление	
Реферат	3
Введение	4
Основная часть отчета о НИР.....	9
Экспериментальный план:	9
Выполнение работ	10
Итоги работы.....	11
Список опубликованных по гранту работ:.....	13
Заключение.....	15
Список использованных источников:.....	16

Реферат

Проект был направлен на изучение особенностей психофизиологических механизмов функции прогнозирования событий, влияющих на развитие когнитивных функций у людей с диагнозом «шизофрения» по сравнению с нормой. Производилась оценка характеристик когнитивных стилей испытуемых, степени выраженности негативной симптоматики (SANS) для условно здоровых людей, и людей с диагнозом «шизофрения» и компонентов MMN и P300 вызванных потенциалов мозга в ответ на предъявление стандартных и девиантных стимулов для ситуации имплицитного и эксплицитного прогнозирования (модель Gluck and Bower's (1988)). Предрасположенность к имплицитному прогнозированию положительно зависит от таких характеристик когнитивного стиля как: полезависимость и синтетичность; к эксплицитному – от таких характеристик, как: избирательность внимания и гибкий познавательный контроль, что будет отражаться в выраженности определенных компонентов ВП.

В исследовании проводилось изучение психофизиологических механизмов формирования определенных особенностей когнитивной деятельности в основе которой лежит прогнозирование последовательности событий. Маркером выявляющим особенности этих механизмов являются определенные волны вызванных потенциалов мозга на стимулы, имеющие разную степень прогнозируемости в задачах, действующих имплицитные и эксплицитные механизмы прогнозирования и обучения. Выявлено, что для испытуемых с диагнозом шизофрения в определенных фазах развития заболевания вероятно нарушение баланса различных когнитивных подсистем, что определяет высокие значения характеристик когнитивного стиля «полезависимая синтетичность» с преобладанием работы системы имплицитного прогнозирования при подавлении способности к эксплицитному прогнозированию. Типичные нейролептики подавляют способность к имплицитному прогнозированию, за счет снижения активации мозга в районе гиппокампа и нижневисочных областей в процессе генерации волны P3b при восприятии отклонения от имплицитного прогноза, что приводит к редукции P3b. Ответы мозга больных, принимающих типичные нейролептики были схожи с ответами мозга испытуемых контрольной группы входящих в кластер полезависимых. Также схожими были их когнитивные функции по результатам психологических методов. В основном эксперименте исследовались только больные шизофренией (28 человек) в течение 1 года в четыре периода: осень, зима, весна и лето с повторными измерениями. Экспериментальный план был несколько редуцирован, из него были исключены последовательности звуков и оставлены только мимические данные. Всего было проведено 86 измерений, из которых было выбрано 80 качественных измерений. По результатам анализа выявлена возможность диагностики психотических эпизодов как по психологическим показателям, так и по их вызванным потенциалам на имплицитные девиантные стимулы.

Введение

Исследование направлено на изучение особенностей психофизиологических механизмов функции прогнозирования событий, влияющих на развитие когнитивных функций у людей с диагнозом «шизофрения» по сравнению с нормой, а потому полученные результаты могут являться основой для разработки метода объективной диагностики шизофрении.

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 в первую очередь поднимает вопрос о психофизиологических механизмах прогнозирования событий, хороший уровень способности к которому позволяет индивиду быть эффективным в обучении и решении когнитивных задач. От структуры и особенностей когнитивных механизмов зависят и особенности когнитивного стиля. 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.

«Негативность рассогласования» (англ. mismatch negativity (MMN)), открытая в XX веке финским ученым Ристо Наатаненом, отражается на электроэнцефалограмме в виде негативного всплеска биоэлектрической активности мозга, который возникает, когда организм сталкивается с чем-то, что не было ожидаемо им в окружающей его среде, с чем-то не соответствующим ранее построенному прогнозу (Naatanen R., 1995).

Негативность рассогласования является разницей волн компонентов предвнимания латентностью 150-250 мс связанных с событием вызванных потенциалов (event-related potential (ERP)), генерирующихся в ответ на стандартные и девиантные (неожиданные) стимулы в последовательностях событий.

По мнению I.Winkler здесь следует говорить о взаимодействии ощущений от стимулов между собой, которое «записывается» в памяти как «правило» – прогноз относительно протекания событий во внешнем мире. Психика постоянно сверяет эти правила с окружающей средой. Если правило не описывает окружающую среду, тогда возникает негативность рассогласования (Winkler, 2007).

Способность к прогнозированию событий – основополагающий регуляторный фактор приспособительного поведения организмов, служащий сохранению жизни в целом. В вероятностно организованном мире способность к прогнозированию должна быть вероятностно-ориентированной достаточно для того, чтобы обеспечивать способность субъекта к адекватному целенаправленному поведению (Анохин П.К., 1980; Матвеев Е.В., 1997; Ширяев Д.А., 1986; Johnson L.M., Morris E.K., 1987).

О психических процессах, связанных со способностью организмов осуществлять прогностическую деятельность, говорят чаще всего оперируя терминами «вероятностное прогнозирование» (Русалов В.М., 1979; Фейгенберг И.М., Иванников В.А., 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 объяснения механизмов прогнозирования, лежащих в основе поведения MMN и других компонентов вызванных потенциалов, реагирующих на расхождение действительности с прогнозом, мы предлагаем принцип минимизации свободной энергии Карла Фристона (*Free energy principle by Friston (2003)*), исходя из которого 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. Сенсорная система в целом стремится к снижению ошибки предсказания последующей информации за счет поступления предсказаний с более высоких уровней иерархии на более низкие. Ошибка в предсказании (*mismatch*) вызывает повторяющийся, самоорганизующийся обмен сигналами в иерархии уровней обработки информации; циркуляция возбуждения происходит, пока ошибка в предсказании не находит объяснения. Систематическое повторение ошибки вызывает процесс перцептивного обучения, оптимизирующий кортикальные связи и снижающий ошибку предсказания – так, со временем возбуждение минимизируется.

О низкой выраженности MMN при шизофрении сначала сообщила в 1991 Shelley (Shelley et al (1991)). С тех пор до начала нового века было по крайней мере 26 дополнительных исследований дефицита MMN у пациентов с диагнозом «шизофрения» с предъявлением стандартных и девиантных стимулов (Alain et al 1998; Baldeweg et al 2002; Catts et al 1995; Hirayasu et al 1998; Javitt et al 1993, 1995, 1998, 2000a, 2000b; Jessen et al 2001; Kasai et al 1999, 2002; Kathmann et al 1995; Kirino and Inoue 1999; Kreitschmann-Andermahr et al 1999; Michie et al 2000; O'Donnell et al 1994; Oades et al 1996, 1997; Schall et al 1998, 1999; Shelley et al 1999; Shinozaki et al 2002; Shutara et al 1996; Todd et al 2000, 2001; Umbricht et al 1998, 1999).

Из этих 26 исследований пять не обнаружили значимых отличий в выраженности негативности рассогласования при шизофрении. Исследования, проведенные S.V. Catts (1995) и R.D. Oades (1997), не выявили никаких особенностей для MMN у пациентов с биполярным и обсессивно-компульсивным расстройством, включенных в контрольную группу: они продемонстрировали нормальную негативность рассогласования. Эти результаты могут свидетельствовать в пользу повышенной чувствительности шизофрении к проявлениям MMN в ответ на отклоняющиеся от прогноза события окружающей среды.

Негативность рассогласования, как было обнаружено также в исследованиях Catts S.V. (1995), Kasai (2002), Korostenskaja M. (2005), относительно неуязвима для эффектов

антипсихотического лечения у больных шизофренией (Catts S. V. et al., 1995; Kasai et al 2002; Korostenskaja M. et al., 2005). Не было выявлено никакой корреляции между изменениями в амплитуде MMN и изменениями в дозировке лечения, в соответствии с отчетом Shelley (Shelley et al., 1991). Кроме того, как было показано Javitt D. C., Shelley A. M. и Ritter W. (2000), сниженная амплитуда MMN коррелирует с увеличенной выраженностью отрицательных симптомов при шизофрении (Javitt D. C., Shelley A. M., Ritter W., 2000).

Хотя компоненту MMN в практике клинических и экспериментальных исследованийделено большее внимание, это не единственный компонент ERP, который «вступает в отношения» с фактором болезни при шизофрении. Об изменениях амплитуды и латентности было сообщено также для N1 (Ford et al 1994b; Kessler and Steinberg 1989; O'Donnell et al 1994), P2 (O'Donnell et al 1994; Sandman et al 1987), однако особое место в этом ряду по количеству внимания о соотнесенности с функцией прогноза событий занимает так же компонент P300.

P300 (P3) – компонент ERP, обычно выявляемый в процессе принятия решения. Компонент отражается на электроэнцефалограмме в виде положительного отклонения латентностью в диапазоне 250-500 мс. P300, как считается, отражает процессы, вовлеченные в оценку стимула или его классификацию (Naatanen R. et al., 1978). В исследованиях Ford (1999), McCarley (1991), Pritchard (1986) было показано, что амплитуда компонента P300 достоверно уменьшена у людей с диагнозом «шизофрения» (Ford 1999; McCarley et al 1991; Pritchard 1986).

Существуют исследования, авторам которых удалось найти обратную корреляцию между выраженной амплитуды P300 в слуховых, связанных с событиями потенциалах и выраженной позитивной симптоматики при шизофрении (например, Egan (1994); McCarley (1991)). В исследованиях Egan et al (1994); Juckel et al (1996); Ward et al (1991) была замечена связь между сокращением амплитуды P300 и развитием формальных расстройств мышления.

По-видимому, нарушение выраженной электроположительного ответа на участке P300, являющегося, согласно принципу минимизации свободной энергии Карла Фристона (Karl Friston (2003)) внешним признаком обработки сигнала верхними уровнями иерархии сенсорных систем, является маркером нарушения способности к глубокой обработке сложных вариантов рассогласования имеющихся у субъекта предсказаний с реальными условиями внешнего мира, что ведет к нарушению необходимого уровня сложности жизни у людей с диагнозом «шизофрения», к когнитивному и эмоциональному уплощению. Корреляция данных процессов с уменьшением амплитуды компонента P300 выявлена в клинических исследованиях Blackwood et al (1987); Eikmeier et al (1992); Ford et al (1999); Maurer et al (1990); Pfefferbaum et al (1989); Pritchard (1986); Strik et al (1993); Ward et al (1991) для слуховых ВП.

Однако, любопытен тот факт, что некоторые исследователи показали отсутствие всякой корреляции между этим компонентом и выраженной дефекта при шизофрении (например, Barrett et al (1986); Coburn et al (1998); Laurent et al (1993); Shenton et al (1989); Brecher and Begleiter (1983); Ford et al (1994c)

До какой-то степени подобные различия могут быть вызваны различными подходами к пониманию феномена шизофренического дефекта - классический подход предполагает его следствием накопления негативной симптоматики, в то время как другие авторы считают его следствием активного шизофренического процесса, то есть своеобразным эквивалентом психоза, именно данной точки зрения мы и будем придерживаться в рамках нашего исследования.

Таким образом, остается неразрешенным вопрос о той части экспериментально полученных данных, что вступают в противоречие с намеченной более широким кругом исследований зависимостью угнетения MMN и P300 от усиления дефекта. Мы обратились к модели Gluck and Bower (1988), располагающей достаточными информационными ресурсами для выдвижения предположения о возможных причинах разности результатов, а также для выдвижения некоторых следствий, полезных для исследования.

Мы предлагаем рассмотреть концепцию Марка Глака и Гордона Г. Бауэра (Gluck and Bower's model (1988)) о двух, противоположных по принципу функционирования и выполняемых задачам, системах прогнозирования событий (обучения последовательностям событий), в основе которых лежат разные механизмы обучения, описанные в научной литературе: имплицитное и эксплицитное обучение.

Авторы концепции говорят о существовании двух параллельных механизмов адаптации созданной модели прогноза к текущим условиям внешней среды: быстрый неосознаваемый процесс, обрабатывающий сигналы и вероятности вознаграждения (то есть правильного и своевременного прогноза будущих стимулов), и процесс, который связан с более сложными закономерностями и поведением, требующий включенности сознания. Каждый из способов прогнозирования, Марк Глак связывает с работой разных подкорковых центров. Неосознаваемый процесс прогнозирования он характеризует как процесс предобучения, являющийся атрибутом латентного или имплицитного обучения, в основе которого лежат механизмы процедурной памяти. Такое прогнозирование происходит непроизвольно, без участия сознательной мотивации, и чаще всего относится к контекстным процессам окружающего мира, не связанным с целевым действием, осуществляемым в данный момент организмом. Напротив, процесс сознательного прогнозирования как раз занят в осуществлении сознательной деятельности по достижению поставленной в данный момент перед организмом цели и требует осознанного вовлечения процессов обучения, которое в данном случае характеризуется М. Глаком как эксплицитное, с лежащими в основе механизмами декларативной памяти. Филогенетически, осознанное прогнозирование является более поздним приобретением и связано с большим вовлечением корковых механизмов в процесс своего осуществления.

Мы предполагаем, что есть зависимость между уровнем развития способности к эксплицитному и имплицитному прогнозированию и определенным набором личностных черт. В нашем исследовании мы попробуем выявить взаимозависимость между склонностью субъекта к воздействию той или иной функции прогноза и присущим ему когнитивным стилем.

В соответствие с результатами, выраженность той или иной функции у субъекта оказывается на выраженности компонентов вызванных потенциалов (MMN и P300) в

ответ на предъявление девиантных стимулов в ситуации имплицитного и эксплицитного прогнозирования. Исследование нацелено на проверку этого предположения для здоровых испытуемых и людей с диагнозом «шизофрения». Таким образом, мы хотим подойти к объяснению разноречивых результатов исследования MMN и P300 при шизофрении прошлых лет (Umbrecht D. et al., 2003): разные показания для амплитуд компонентов ВП, MMN и P300.

Исходя из приведенных данных мы предполагаем наличие зависимости между предрасположенностью к одному из двух способов прогнозирования и различными стадиями течения болезни, при которых может нарушаться баланс между двумя вышеописанными механизмами в ту или иную сторону, что позволит нам также сделать вывод о характеристиках когнитивного стиля, находящихся в зависимости от ситуации болезни.

Для этого необходимо провести мониторинг состояния когнитивных функций испытуемых на разных стадиях.

Основная часть отчета о НИР

Для диагностики и мониторинга состояния сознания больных шизофренией мы использовали определенную экспериментальную процедуру, оценивающую работу когнитивных механизмов предсказания последовательностей событий, базирующуюся на измерении вызванных потенциалов мозга в ответ на стимулы различных групп, отличающиеся степенью предсказуемости, модальностью (слуховые, зрительные) и степенью аффективной нагруженности.

В основе подхода стоит предположение о наличии двух параллельных механизмов научения - эксплицитном и имплицитном, баланс между которыми может нарушаться, что в общем случае ведет к формированию определенных когнитивных стилей, а в крайних значениях служит основой для формирования продуктивной симптоматики при шизофрении и, возможно других психозах.

Отсутствие учета наличия двух параллельных когнитивных механизмов в предыдущих исследованиях вызывало противоречия в них, за счет преимущественного акцента на один из них в экспериментальной процедуре при исследовании больных шизофренией.

Также на результаты исследования могло существенно влиять течение заболевания и его фаза. Можно предположить, что в различных фазах баланс между вышеуказанными механизмами нарушается в различные стороны.

Также, для дополнительного контроля выраженности тех или иных черт когнитивных стилей у испытуемых в зависимости от свойственного каждому испытуемому механизма научения, мы использовали комплекс психологических методик (в частности: тест Струпа, тест включенных фигур Готтшальдта, методика «Свободная сортировка объектов», методика Мюнстерберга, тест на эмоциональный интеллект Н. Холла).

Данный комплекс методик позволил адекватно выделить отличия в стилях познавательной деятельности принявших участие в исследовании испытуемых, знание о которых послужит для ответа на вопрос о взаимосвязи между видами прогнозирования и когнитивными особенностями, которые они детерминируют.

Экспериментальный план:

1. Измерение характеристик когнитивных стилей испытуемых контрольной и экспериментальной групп с помощью комплекса специально подобранных методик (тест Струпа, тест включенных фигур Готтшальдта, методика «Свободная сортировка объектов», методика Мюнстерберга, тест на эмоциональный интеллект Н. Холла и другие).
2. Измерение степени выраженности негативной симптоматики (шкалирование, например, SANS) у людей с диагнозом «шизофрения» с своевременной фиксацией возможных приступов.

3. Проведение регистрации компонентов MMN и P300 вызванных потенциалов мозга в ответ на предъявление стандартных и девиантных стимулов для ситуации имплицитного и эксплицитного прогнозирования (модель Gluck and Bower's (1988)). Причем, в случае с экспериментальной группой: поквартальные измерения.

(Стимульный материал реализован в виде рядов фото и звуковых последовательностей с заранее заданным правилом предъявления, содержащих от 0 до 1 девиантного стимула каждая. Всего 160 последовательностей по 6-12 стимулов каждая. Фотографии представляют собой изображения лиц людей, демонстрирующих постепенное развитие заданной эмоции. Звуковые последовательности являются собой ряды звуков, каждый из которых отличается от предыдущего по одному из критериев (громкость, частота, длительность) в рамках каждой последовательности так, что изменения укладываются в легко угадываемую закономерность. Девиантные стимулы в обоих случаях - стимулы, не укладывающиеся в рамки заданных закономерностей внутри каждой последовательности. Возможно добавление в экспериментальный план различий по интонационной характеристике для звуков (например, в случае звучания междометий), а также рядов изображений с отсутствующим эмоциональным компонентом).

Выполнение работ

1 год:

Подготовка и валидизация стимульного материала и аппаратуры для проведения исследования:

Подготовка аппаратуры:

1. На базе психоневрологического диспансера при СПб ГКУЗ ГПБ №6 организована экспериментальная установка для исследования нейрофизиологических механизмов прогнозирования различных последовательностей событий. Для этого использовался электроэнцефалограф Мицар 202 и системы предъявления последовательностей стимулов на основе пакета ExperStim 3.0 разработанной в лаборатории психофизиологии СПбГУ. Установка соединяет два ПК в единую систему предъявления стимулов и регистрации ответов испытуемых, с одновременной синхронизированной регистрацией ЭЭГ и ВП.

2. Проверены и откалиброваны приборы для возможности совмещения и сравнения результатов ВП, измеренных на электроэнцефалографах Мицар и Телепат 104П в лаборатории психофизиологии СПбГУ и энцефалографа на базе ПНД №6.

Подготовка стимульного материала:

1. Разработаны нескольких параллельных экспериментальных планов, включающих в себя предъявление последовательностей стимулов, затрагивающих различные анализаторные системы и приводящих в действие имплицитные и эксплицитные механизмы прогнозирования, на различном уровне аффективной нагрузки, а также системы контроля качества выполнения заданий испытуемыми.

2. Разработан комплекс психологических методик, адекватно оценивающих особенности когнитивных стилей испытуемых

Проведен пилотажный эксперимент:

1. Оценена взаимосвязь различных компонентов ВП с особенностями работы имплицитных и эксплицитных когнитивных механизмов у испытуемых контрольной группы, имеющих различные когнитивные стили (15 человек).
2. Оценена взаимосвязь различных компонентов ВП с особенностями работы имплицитных и эксплицитных когнитивных механизмов у испытуемых экспериментальной группы, имеющих различные когнитивные стили (15 человек).
3. Проанализированы различия в ВП при работе когнитивных механизмов испытуемых контрольной и экспериментальной групп.

2 год:

Проведение полномасштабного исследования:

1. Поквартальное проведение измерений экспериментальной группы (прибл. 25 человек) с помощью параллельных форм экспериментальных планов, и мониторинг психического состояния испытуемых с фиксацией возможных приступов. (приблизительно 80=100 измерений)
2. Предварительный анализ данных 3 Подготовка годового отчета.

3 год:

1. Анализ данных 3 Подготовка годового отчета.

Итоги работы

В процессе работы над проектом было обследовано 28 здоровых испытуемых и более 50 больных шизофренией, в лонгитюдном эксперименте. 28 больных было обследовано от 1 до 4 раз в течение полутора лет с фиксацией их состояния как на когнитивном уровне, так и с оценкой динамики симптоматики шизофрении. В основной фазе эксперимента было проведено 80 надежных (из 87) измерений, включающих в себя оценку психиатрической негативной и позитивной симптоматики (SANS, SAPS), фиксацию хода лечения и принимаемых препаратов, оценку когнитивных функций (Методики Готшальда, Гарднера-Колги, Мюнстерберга, Струп-Тест), и психофизиологический эксперимент для оценки ВП на серии стимулов, включающих закономерные изменения различных параметров и их девиации.

Нарушения закономерностей происходили как в сознательно контролируемых закономерностях (данных в инструкции), так и в закономерностях, которые проявлялись имплицитно. В процессе анализа результатов, выяснилось, что нарушение закономерности, контролируемой сознательно (эксплицитно) отражаются в увеличении ранних Р200, и поздних позитивных компонентов ВП - Р300, Р3b и позднее. Иначе говоря, увеличивалась амплитуда практических всех позитивных волн. Нарушение имплицитной

закономерности вызывало увеличение негативности поздних компонентов ВП, например волны N400 и негативности в более поздние периоды.

Выделение испытуемых в группы, по схожим когнитивным функциям (когнитивным стилям) с помощью факторного и кластерного анализов показало, что всех испытуемых исследуемых групп условно можно разделить на группы: поленезависимые аналитики, полезависимые, синтетики. Большинство больных шизофренией (достоверно по Хиквадрат критерию) попадают в группы полезависимых и синтетиков. При этом больные, принимающие типичные нейролептиki чаще попадают в группу полезависимых, а принимающие атипичные - в группу синтетиков. Группы по когнитивным стилям и по принимаемым нейролептикам имеют достоверные особенности по реакциям ВП в первую очередь на нарушение имплицитных закономерностей. Основное отличие имеет волна P3b, которая практически инвертируется до отрицательного потенциала у больных принимающих типичные нейролептиki и у всех испытуемых, включенных в когнитивный стиль полезависимых. Мы предполагаем, что позитивная волна P3b, возникающая на нарушение имплицитной закономерности, отражает запуск физиологических механизмов идентификации и категоризации данного явления от схожих явлений и учет его в кратковременной, а затем и перевод в долговременную память, с участием подкорковых гиппокампальных структур. Активацию гиппокампальных структур преимущественно правого полушария можно увидеть с помощью нейровизуализации отличий волны P3b на девиантный стимул (нарушение имплицитной закономерности) от волны на стандартный стимул (имплицитная закономерность не нарушена) у поленезависимых испытуемых большинство из которых не принимает типичные нейролептиki. У испытуемых группы полезависимых, нейровизуализация различий той-же волны P3b на девиантные и стандартные стимулы показывает активацию конвекситальных областей префронтальной коры левого полушария. Все это говорит об изменении когнитивных механизмов имплицитного обучения у больных шизофренией под влиянием заболевания, с одной стороны, и принимаемых нейролептиков, с другой стороны.

Интерпретация наблюдаемых в эксперименте явлений может быть следующей. Шизофрения, как болезнь, патологически интенсифицирует процесс научения имплицитным (неосознаваемым) закономерностям, представленным в опыте, с возможным усилением формирования «новых» функциональных систем, базирующихся на большом спектре поступающей неосознаваемой информации. При этом, имплицитные закономерности усваиваются без контроля сознания, а значит некритично. Эта, усиленная способность имплицитному научению вызывает накопление нерелевантного опыта, что в конечном счете само может продуцировать психотические реакции в виде бреда и галлюцинаций, так как запомненная нерелевантная информация о предсказании будущих образов и событий должна вызывать соскальзывание процессов представления, воображения и в конечном счете мышления человека в побочные, нерелевантные для его текущих задач сюжеты и траектории. Эта трактовка совпадает с коннекционистской моделью шизофрении (Grasemann U. Et al.,2009). Нейролептики различных типов корректируют этот процесс, редуцируя способность к категоризации, и дальнейшему запоминанию имплицитных закономерностей в той, или иной мере подавляя рецепторные белки различных медиаторных систем, в основном дофаминергические. Одновременно они препятствуют учету изменения этих имплицитных закономерностей в процессе

решения задач, что сказывается на избирательности внимания больных, снижении имплицитного запоминания и редукции продуктивной симптоматики. Таким образом, использование психофизиологических методик, наряду с измерением когнитивных функций в области избирательности внимания и полезависимости и синтетичности, с учетом принимаемых нейролептиков, может позволить диагностировать степень шизофренического дефекта и прогнозировать изменение продуктивной симптоматики накануне и во время психотических эпизодов.

Полученные результаты позволяют продолжить разработку системы диагностики баланса когнитивных механизмов при шизофрении, что в свою очередь может помочь в дифференциальной диагностике больных, прогнозированию психотических эпизодов и более точному подбору лекарственной терапии.

В результате по данному проекту было опубликовано более 9 научных работ (5 РИНЦ, 2 WoS) проведено 5 выступлений на международных конференциях, защищена 1 выпускная квалификационная работа специалиста по специализации "Клиническая психология" СПбГУ и 1 ВКР по аспирантуре по специальности "Психофизиология" на факультете Психологии СПбГУ

Список опубликованных по гранту работ:

2. Gorbunov I. A. et al. Psychophysiological mechanisms features of events sequences predicting in schizophrenia depending on neuroleptics different types //International Journal of Psychophysiology. – 2018. – Т. 131. – С. S81.
3. Горбунов И. А. Нейродинамическая система как основа методологии моделирования ментальных ресурсов человека //Ментальные ресурсы личности: теоретические и прикладные исследования материалов третьего международного симпозиума. Ответственные редакторы: МА Холодная, ГВ Ожиганова. – Институт психологии РАН, 2016. – С. 309-314.
4. Chepikova K. A. et al. Psychophysiological mechanisms features of events sequences predicting in schizophrenia //International Journal of Psychophysiology. – 2016. – Т. 108. – С. 119.
5. 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.
6. Горбунов И. А. и др. Особенности физиологических механизмов когнитивных функций у больных шизофренией с различной фармакотерапией //Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 16. Психология. Педагогика. – 2018. – Т. 8. – №. 1.
7. ГОРБУНОВ И.А., ЧЕПИКОВА К.А., ГАЕВСКИЙ А.А., ЯНИЧЕВ Д.П. ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ НАУЧЕНИЯ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ// АНАНЬЕВСКИЕ

- ЧТЕНИЯ - 2017: ПРЕЕМСТВЕННОСТЬ В ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ НАУКЕ: В.М. БЕХТЕРЕВ, Б.Г. АНАНЬЕВ, Б.Ф. ЛОМОВ, С-Пб 2017
8. Горбунов И. А. ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ИЗБИРАТЕЛЬНОСТИ ВНИМАНИЯ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ С РАЗЛИЧНОЙ ФАРМАКОТЕРАПИЕЙ. – 2018. // АНАНЬЕВСКИЕ ЧТЕНИЯ – 2018, С-Пб 2018
 9. Горбунов И.А. и др. Особенности физиологических механизмов когнитивных функций у больных шизофренией с различной фармакотерапией нейролептиками//ВОСЬМАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО КОГНИТИВНОЙ НАУКЕ 18–21 октября 2018 г., Светлогорск, Россия , Изд-во «Институт психологии РАН». М. 2018

3

Заключение

В рамках проекта была проведена серия исследований когнитивных механизмов больных шизофренией и условно здоровых испытуемых. С помощью вызванных потенциалов мозга изучалась способность прогнозирования событий на материале последовательностей звуковых тонов и изменений мимики лиц. Усредненные ответы мозга испытуемых, обладающих различными когнитивными стилями, находящихся на различных стадиях заболевания и принимающих различные нейролептики сравнивались в различных условиях эксперимента. Эксперимент включал предъявление серии стимулов (звуковых тонов и фотографий лиц) в которых была заложена определенная закономерность. Для звуков, это были одинаковые изменения частоты или громкости (на определенное число децибел или Герц) в данной серии, которая заканчивалась нарушением данного правила. Для мимики это были последовательные изменения лицевой экспрессии с увеличением выразительности одной и той же эмоции. В инструкции предлагалось сосчитать стимулы, которые соответствуют наблюдаемой закономерности. В сериях также случайно появлялись девиантные стимулы, которые не соответствовали данной закономерности, они были разделены на две части: с изменением параметров указанных в инструкции (эксплицитные). и не указанных (имплицитные). Был проведен пилотажный эксперимент, со сравнением контрольной и экспериментальной (больные шизофренией) групп. В нем участвовало 43 человека. Основными результатами были различия в вызванных потенциалах на имплицитные и эксплицитные девиантные стимулы. ВП на эксплицитные девиантные стимулы отличались увеличением поздних позитивных компонентов P300 и P3B и далее. Ответы мозга на имплицитные девиантные стимулы отличались негативностью в поздних компонентах N400 и позднее. Также выраженность этих компонентов, особенно на имплицитные девиантные стимулы отличалась в зависимости от когнитивного стиля, и вида фармакотерапии (типичные или атипичные нейролептики) Ответы мозга больных, принимающих типичные нейролептики были схожи с ответами мозга испытуемых контрольной группы входящих в кластер полезависимых. Также схожими были их когнитивные функции по результатам психологических методов. Далее, в основном эксперименте исследовались только больные шизофренией (28 человек) в течение 1 года в четыре периода: осень, зима, весна и лето с повторными измерениями. Экспериментальный план был несколько редуцирован, из него были исключены последовательности звуков и оставлены только мимические данные. Всего было проведено 86 измерений, из которых было выбрано 80 качественных измерений.

Список использованных источников:

1. Анохин П. К. Биология и нейрофизиология условного рефлекса/Анохин ПК–М //Медицина. – 1968. – 546 с.
2. Анохин П.К. Избранные труды: Кибернетика функциональных систем / Под ред. К.В. Судакова. – М.: Медицина, 1998. – 400 с.
3. Анохин П.К. Узловые вопросы теории функциональной системы. М., 1980.
4. Бандура А. Теория социального обучения. – СПб.: Евразия, 2000. – 320 с.
5. Бернштейн Н.А. Очерки по физиологии движения и физиологии активности. М., Медицина. 1966. с. 349
6. Бехтерева Н.П. Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. Л., Медицина. 1971. с. 64.
7. Бехтерева Н.П., Магия мозга и лабиринты жизни, СПб, «Нотабене», 1999. – С.114-116
8. Вундт В. Основание физиологической психологии.- СПб., 1880.- Т. 12.
9. Геллерштейн С.Г. Антиципация в свете проблемы бессознательного // Проблемы сознания. Материалы симпозиума. Март – апрель. – М., 1966. – С. 305 –316.
10. Гоулман Д. Эмоциональный интеллект. — М.: АСТ, 2008. — 478 с.
11. Грэй Д. А. Сила нервной системы, интроверсия-экстраверсия, условные рефлексы и реакция активации//вопр.психол. 1968. №3. С. 77-89
12. Дудьев В.П. Психомоторика : словарь справочник. – М.: Владос, 2008.
13. Зайнутдинов М.Р., Горбунов И.А. Модель формирования восприятия на основе многослойной нейронной сети // Материалы конференции "Психология XXI века" С-Пб. 2012 год, Санкт-Петербург, Россия
14. Колга В. А. Дифференциально-психологическое исследование когнитивного стиля и обучаемости //ВА Колга. – 1976.
15. Крушинский Л. В. Проблемы поведения животных: избранные труды. – М. " Наука", 1993. стр.63-74.
16. Лефрансуа Г. Теории научения. Формирование поведения человека. СПб.: Олма-Пресс, 2013. С. 278. (с.197 про декларативную и процедурную память)
17. Ломов Б.Ф., Сурков Е.Н. Антиципация в структуре деятельности. – М.: Наука, 1980. – 278 с.
18. Матвеев Е.В. Применение экспериментальной модели пространственно-временного прогнозирования для построения инструментальных средств оценки высшей нервной деятельности человека // Медицинская техника. 1997. № 6. С. 12-15.

19. Методика Мюнстберга. Диагностика избирательности внимания.
20. Н. П. Фетискин, В.В. Козлов, Г.М. Мануйлов Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп М.: ИИП, 2002 стр. 41-42 (Диагностика «эмоционального интеллекта» Н.Холл)
21. Найссер У. Познание и реальность. – М.: Прогресс, 1981. – 232 с.
22. Основы психофизиологии: Учебник / Отв. ред. Ю.И. Александров. -- М.: ИНФРА-М, 1997. - 349 с. Стр. 92-93
23. Павлов И.П. Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности животных. Поли. собр. соч., т. 3. кн. 1. М.-Л. 1951. С. 356, кн. 2.С.240.
24. Психология человека от рождения до смерти. Под ред. Реана А.А. СПб.: «НЕВА» 2002 – С.111
25. Регуш Л.А. Психология прогнозирования: способность, ее развитие и диагностика. – Киев: Вища шк., 1997. – 88 с.
26. Русалов В.М. Биологические основы индивидуально-психологических различий. – М.: Наука, 1979. – 352 с.
27. Синицын Е. С. Теория творчества, структурный анализ мышления, теория интегрированного обучения / - Новосибирск : НГАХА, 2001. - 448 с
28. Тест Струпа. Методика словесно-цветовой интерференции.
<http://expsy.spbu.ru/e15stroop.htm>
29. Ткачева Л.О., Горбунов И.А., Наследов А.Д. РЕОРГАНИЗАЦИЯ СИСТЕМНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ МОЗГА ПО МЕРЕ ОСОЗНАНИЯ СМЫСЛА ВИЗУАЛЬНО ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫХ ТЕКСТОВ С ВОЗРАСТАЮЩЕЙ ПОЛНОТОЙ ИНФОРМАЦИИ /Физиология человека. 2015. Т. 41. № 1. С. 17.
30. Фейгенберг И.М., Иванников В.А. Вероятностное прогнозирование и преднастройка к движениям. – М.: Издательство МГУ, 1978. – 112 с.
31. Фейгенберг И.М., Лаврик В.В. Вероятностное прогнозирование. Воображение. Мир психологии, 2001, № 1(25). С. 174-182.
32. Физиология человека. Учебник для мед. вузов. 2-е изд. Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротко. – М.: Медицина, 2003. – 656 с.
33. Фрит К. Мозг и душа. Как нервная деятельность формирует наш внутренний мир. – М.: Астрель, Corpus, 2010
34. Холодная М. А. Когнитивные стили. О природе индивидуального ума. 2-е изд. СПб.: Питер, 2004. 384 с.

35. Холодная М.А., Щербакова О.В., Горбунов И.А., Голованова И.В., Папоян М.И. Информационно-энергетические характеристики различных типов когнитивной деятельности //Психологический журнал. 2013. Т. 34. № 5. С. 96-107.
36. Ширяев Д.А. Психофизиологические механизмы вероятностного прогнозирования. Рига, 1986.
37. Шкуратова И. П. Когнитивные стили как регуляторы мировосприятия личности //Вестник МГУ. URL: http://irshkuratova.ru/kognitivnye_stili_kak_reguljatory_mirovosprijatija.html. – 2004.
38. Alain C., Hargrave R., Woods D. L. Processing of auditory stimuli during visual attention in patients with schizophrenia //Biological psychiatry. – 1998. – Т. 44. – №. 11. – С. 1151-1159.
39. Baldeweg T. ERP repetition effects and mismatch negativity generation: A predictive coding perspective //Journal of Psychophysiology. – 2007. – Т. 21. – №. 3-4. – С. 204.
40. Baldeweg T. et al. Impairment in frontal but not temporal components of mismatch negativity in schizophrenia //International Journal of Psychophysiology. – 2002. – Т. 43. – №. 2. – С. 111-122.
41. Blackwood D. H. et al. Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression //The British Journal of Psychiatry. – 1987. – Т. 150. – №. 2. – С. 154-160.
42. Catts S. V. et al. Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia //Am J Psychiatry. – 1995. – Т. 1. – №. 52. – С. 213.
43. Cohn-Kanade AU-Coded Facial Expression Database / <http://www.pitt.edu/~emotion/ck-spread.htm>
44. Egan M. F. et al. Event-related potential abnormalities correlate with structural brain alterations and clinical features in patients with chronic schizophrenia //Schizophrenia research. – 1994. – Т. 11. – №. 3. – С. 259-271.
45. Ford J. M. Schizophrenia: the broken P300 and beyond //Psychophysiology. – 1999. – Т. 36. – №. 06. – С. 667-682.
46. Friston K. A theory of cortical responses //Philosophical transactions of the Royal Society B: Biological sciences. – 2005. – Т. 360. – №. 1456. – С. 815-836.
47. Friston K. Hierarchical models in the brain //PLoS computational biology. – 2008. – Т. 4. – №. 11. – С. e1000211.
48. Friston K. Learning and inference in the brain //Neural Networks. – 2003. – Т. 16. – №. 9. – С. 1325-1352.
49. Friston K. The free-energy principle: a rough guide to the brain? //Trends in cognitive sciences. – 2009. – Т. 13. – №. 7. – С. 293-301.
50. Friston K. The free-energy principle: a unified brain theory? //Nature Reviews Neuroscience. – 2010. – Т. 11. – №. 2. – С. 127-138.

51. Friston K., Kilner J., Harrison L. A free energy principle for the brain //Journal of Physiology-Paris. – 2006. – T. 100. – №. 1. – C. 70-87.
52. Gluck M. A. Behavioral and neural correlates of error correction in classical conditioning and human category learning //Memory and Mind: A Festschrift for Gordon H. Bower. – 2008. – C. 281-305.
53. Gluck M. A. et al. Cerebellar substrates for error correction in motor conditioning //Neurobiology of learning and memory. – 2001. – T. 76. – №. 3. – C. 314-341.
54. Hirayasu Y. et al. Auditory mismatch negativity in schizophrenia: topographic evaluation with a high-density recording montage //American Journal of Psychiatry. – 1998. – T. 155. – №. 9. – C. 1281-1284.
- <http://psycabi.net/testy/579-test-myunsterberga-na-vospriyatie-i-vnimanie-diagnostika-izbiratelnosti-vnimaniya>
55. Isoglu-Alkac, U. et al. Event-related potentials during auditory oddball, and combined auditory oddball-visual paradigms //International Journal of Neuroscience. – 2007. – T. 117. – №. 4. – C. 487-506.
56. Jaramillo M., Paavilainen P., Naatanen R. Mismatch negativity and behavioural discrimination in humans as a function of the magnitude of change in sound duration //Neuroscience Letters. – 2000. – T. 290. – №. 2. – C. 101-104.
57. Javitt D. C. et al. Impaired mismatch negativity (MMN) generation in schizophrenia as a function of stimulus deviance, probability, and interstimulus/interdeviant interval //Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section. – 1998. – T. 108. – №. 2. – C. 143-153.
58. Javitt D. C., Shelley A. M., Ritter W. Associated deficits in mismatch negativity generation and tone matching in schizophrenia //Clinical Neurophysiology. – 2000. – T. 111. – №. 10. – C. 1733-1737.
59. Jessen F. et al. Amplitude reduction of the mismatch negativity in first-degree relatives of patients with schizophrenia //Neuroscience letters. – 2001. – T. 309. – №. 3. – C. 185-188.
60. Johnson L.M., Morris E.K. When Speaking of Probability in Behavior Analysis // Behaviorism. 1987. Vol. 15. № 2. P. 107-129.
61. Juckel G. et al. Residual symptoms and P300 in schizophrenic outpatients //Psychiatry research. – 1996. – T. 65. – №. 1. – C. 23-32.
62. Kasai K. et al. Do high or low doses of anxiolytics and hypnotics affect mismatch negativity in schizophrenic subjects? An EEG and MEG study //Clinical Neurophysiology. – 2002. – T. 113. – №. 1. – C. 141-150.
63. Kawakubo Y. et al. Phonetic mismatch negativity predicts social skills acquisition in schizophrenia //Psychiatry research. – 2007. – T. 152. – №. 2. – C. 261-265.

64. Korostenskaja M. et al. Effects of olanzapine on auditory P300 and mismatch negativity (MMN) in schizophrenia spectrum disorders //Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2005. – T. 29. – №. 4. – C. 543-548.
65. Kreitschmann-Andermahr I. et al. Impaired sensory processing in male patients with schizophrenia—a magnetoencephalographic study of auditory mismatch detection //Schizophrenia research. – 1999. – T. 35. – №. 2. – C. 121-129.
66. Mathalon D. H., Ford J. M., Pfefferbaum A. Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study //Biological psychiatry. – 2000. – T. 47. – №. 5. – C. 434-449.
67. McCarley R. W. et al. Event-related potentials in schizophrenia: their biological and clinical correlates and new model of schizophrenic pathophysiology //Schizophrenia research. – 1991. – T. 4. – №. 2. – C. 209-231.
68. Michie P. T. et al. Duration and frequency mismatch negativity in schizophrenia //Clinical Neurophysiology. – 2000. – T. 111. – №. 6. – C. 1054-1065.
69. Murakami T. et al. The effects of benzodiazepines on event-related potential indices of automatic and controlled processing in schizophrenia: a preliminary report //Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2002. – T. 26. – №. 4. – C. 651-661.
70. Myers C. E. et al. Latent learning in medial temporal amnesia: Evidence for disrupted representational but preserved attentional processes //Neuropsychology. – 2000. – T. 14. – №. 1. – C. 3.
71. Naatanen R. et al. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review //Clinical Neurophysiology. – 2007. – T. 118. – №. 12. – C. 2544-2590.
72. Naatanen R. The mismatch negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience //Ear and hearing. – 1995. – T. 16. – №. 1. – C. 6-18.
73. Naatanen R., Gaillard A. W. K., Mantysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted //Acta psychologica. – 1978. – T. 42. – №. 4. – C. 313-329.
74. Nieuwenhuis S. T. Control failures, error processing, and cognitive aging. – EPOS, experimenteel-psychologische onderzoekschool, 2001. – C. 144.
75. O'Donnell B. F. et al. Auditory ERPs to non-target stimuli in schizophrenia: relationship to probability, task-demands, and target ERPs //International Journal of Psychophysiology. – 1994. – T. 17. – №. 3. – C. 219-231.
76. Overbeek T. J. M., Nieuwenhuis S., Ridderinkhof K. R. Dissociable components of error processing: On the functional significance of the Pe vis-a-vis the ERN/Ne //Journal of Psychophysiology. – 2005. – T. 19. – №. 4. – C. 319.
77. Picton T. W. The P300 wave of the human event-related potential //Journal of clinical neurophysiology. – 1992. – T. 9. – №. 4. – C. 456-479.

78. Polich J. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b //Clinical neurophysiology. – 2007. – Т. 118. – №. 10. – С. 2128-2148.
79. Potts G. F. et al. High-density recording and topographic analysis of the auditory oddball event-related potential in patients with schizophrenia //Biological psychiatry. – 1998. – Т. 44. – №. 10. – С. 982-989.
80. Pritchard W. S. Cognitive event-related potential correlates of schizophrenia //Psychological Bulletin. – 1986. – Т. 100. – №. 1. – С. 43.
81. Salisbury D. F., Shenton M. E., McCarley R. W. P300 topography differs in schizophrenia and manic psychosis //Biological psychiatry. – 1999. – Т. 45. – №. 1. – С. 98-106.
82. Shelley A. M., Silipo G., Javitt D. C. Diminished responsiveness of ERPs in schizophrenic subjects to changes in auditory stimulation parameters: implications for theories of cortical dysfunction //Schizophrenia research. – 1999. – Т. 37. – №. 1. – С. 65-79.
83. Sherbakova Olga V., Gorbunov Ivan A., Golovanova Irina V. Mental Effort While Conceptual Tasks Solving: an EEG Study // European Congress of Psychology 9-12 July 2013, Stockholm, Sweden. Poster
84. Sherbakova Olga V., Gorbunov Ivan A., Irina V. Golovanova EEG correlates of various verbal tasks solving // 11th Symposium of Psycholinguistics March 20th – 23rd 2013, Tenerife, Spain p.51
85. Shinozaki N. et al. The difference in mismatch negativity between the acute and post-acute phase of schizophrenia //Biological psychology. – 2002. – Т. 59. – №. 2. – С. 105-119.
86. Shutara Y. et al. An event-related potential study on the impairment of automatic processing of auditory input in schizophrenia //Brain topography. – 1996. – Т. 8. – №. 3. – С. 285-289.
87. Sussman E. et al. Top-down effects can modify the initially stimulus-driven auditory organization //Cognitive Brain Research. – 2002. – Т. 13. – №. 3. – С. 393-405.
88. Sussman E., Winkler I., Wang W. MMN and attention: competition for deviance detection //Psychophysiology. – 2003. – Т. 40. – №. 3. – С. 430-435.
89. Todd J. et al. Auditory sensory memory in schizophrenia: inadequate trace formation? //Psychiatry research. – 2000. – Т. 96. – №. 2. – С. 99-115.
90. Umbricht D. et al. How specific are deficits in mismatch negativity generation to schizophrenia? //Biological psychiatry. – 2003. – Т. 53. – №. 12. – С. 1120-1131.
91. Umbricht D. S. G. et al. Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia //Biological psychiatry. – 2006. – Т. 59. – №. 8. – С. 762-772.
92. Ward P. B. et al. Auditory selective attention and event-related potentials in schizophrenia //The British Journal of Psychiatry. – 1991. – Т. 158. – №. 4. – С. 534-539.

93. Winkler I. Interpreting the mismatch negativity //Journal of Psychophysiology. – 2007. – T. 21. – №. 3. – C. 147-163.
94. Witkin H. A. et al. Psychological differentiation: Studies of development. – 1962.
95. Witkin H. A., Goodenough D. R. Field dependence and interpersonal behavior //Psychological bulletin. – 1977. – T. 84. – №. 4. – C. 661.
96. Wynn J. K. et al. Mismatch negativity, social cognition, and functioning in schizophrenia patients //Biological psychiatry. – 2010. – T. 67. – №. 10. – C. 940-947.