

УДК 612.821.3

НАРУШЕНИЕ ОЦЕНКИ ЗНАЧИМОСТИ ИНФОРМАЦИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

© 2016 г. Баклушев М. Е., Иваницкий Г. А., Иваницкий А. М.

ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва

История изучения шизофрении насчитывает более 100 лет. За эти годы накоплено огромное количество данных о клинике болезни, психологических особенностях пациентов, различных биохимических и электрофизиологических данных, сопутствующих болезни. В этой связи становится всё более актуальным поиск концепции, которая могла бы объединить разные уровни исследования шизофрении (клинический, биохимический, социальный и т.д.), показать логические взаимосвязи между различными проявлениями болезни. В настоящей статье анализируются экспериментально-психологические данные о мышлении больных шизофренией, данные инструментальных исследований (ВП, фМРТ, ритмические паттерны мышления, дофаминовая теория), их связь с клиническими проявлениями болезни. Показано, что все эти данные дополняют друг друга и позволяют выделить нарушение различения большими главной и второстепенной информации (проявляющееся на разных уровнях – от биохимического до феноменологического) как базовое нарушение, по отношению к которому вся симптоматика шизофрении является производной.

Ключевые слова: шизофрения, нарушения мышления, салиентность, негативная симптоматика, дофаминовая теория, сеть салиентности.

ДАнные ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ПАТОПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ О НАРУШЕНИЯХ МЫШЛЕНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Исследователи шизофрении, клиницисты, начиная с автора термина “шизофрения” Блейлера, подчеркивали, что одним из основных симптомов этой болезни являются нарушения мышления, своеобразное изменение ассоциативного процесса. Отечественные психологи, в первую очередь, Зейгарник, подробно изучали эти нарушения мышления и разработали ряд тестов, позволяющих их выявить и отличить от других, не связанных с шизофренией когнитивных расстройств [2]. Основная суть этих тестов сводится к умению выделять главное и второстепенное. Именно эта способность дифференцировать информацию по значимости нарушена у больных шизофренией. Приведем примеры некоторых наиболее распространенных тестов:

“Четвертый лишний” Рисунок. Испытуемому демонстрируют карточки с четырьмя картинками. Задача найти “лишнюю” картинку. В данном примере очевидно, что лишним является грузовик. Испытуемому также просят объяснить, почему он делает тот или иной выбор. Большинство

людей ответят, что “лишний” грузовик, так как остальные “живые”, т.е. выполняя категоризацию по наиболее существенному признаку. На самом деле можно выделить множество других признаков категоризации. Например, указать, что все изображения повернуты в профиль и только коза смотрит в фас. По этому принципу лишним будет уже коза. Или, например, “козу, зайца и старый грузовик вполне можно встретить в России, а зебры в нашей стране не водятся”. В общем, ответ испытуемого зависит от того, на основе каких признаков он сделает обобщение. В норме человек интуитивно делает обобщение на основании наиболее существенных признаков (например, живое/неживое, как в данном примере), но при шизофрении обобщение, часто происходит по малосущественным, так называемым латентным признакам,

4-й лишний



что иллюстрирует нарушение оценки значимости той или иной информации. На этом же принципе основан тест “классификация”. Испытуемому предлагаются хаотично перемешанные карточки с различными изображениями (люди, предметы, животные, транспорт и т.д.) Задание – разложить карточки на группы. Здоровый испытуемый раскладывает их по наиболее важным смысловым категориям. Больной шизофренией может создавать группы с опорой на латентные признаки. Например, “самолет, бабочка, птица – летают”, “глобус, автомобиль и часы имеют вращающиеся элементы” и т.д. Еще один широко известный тест, иллюстрирующий мышление с опорой на латентные признаки, – сравнение понятий. Это провокационный тест, в котором предлагают сравнивать как легко сравнимые понятия, называя их сходство и различие (например, ель и береза – и то, и то дерево), так и “трудно сравнимые”, например, карандаш и ботинок, еж и молоко. Здоровый испытуемый при такой постановке вопроса, скорее всего, испытает затруднения, именно из-за понимания, что **существенного** сходства между этими понятиями нет. У больного, же размывается само понятие существенного и второстепенного. Поэтому в данном задании больные часто находят ответы, поражающие своей формальной правильностью, но в тоже время никак не связанные с основными свойствами сравниваемых предметов. Так, сравнивая карандаш и ботинок, больной может ответить, что и то и другое “оставляет след” – ботинок на земле, карандаш на бумаге. Сравнивая ежа и молоко, отметить их способность “сворачиваться”, хотя для каждого понятия и слово “сворачиваться” имеет разный смысл. Таким образом, еще до начала серьезных нейрофизиологических инструментальных исследований шизофрении было показано, что одной из ключевых особенностей данного заболевания является неспособность больными правильно оценить значимость той или иной ассоциации, неспособность правильно выделить главное и второстепенное.

Важно отметить, что такой симптом шизофрении как бред, по сути, является производным от описанного выше механизма нарушения ассоциаций. Бред не является чистой выдумкой, он всегда рождается из интерпретаций больным той или иной реальной информации. Между реальными событиями устанавливаются потенциально возможные, но крайне маловероятные ассоциативные связи. Информация воспринимается больным в контексте узкой бредовой парадигмы (например, идеи преследования). Все факты, собственные ощущения, могущие хоть как-то ассоциироваться с преследованием (например, хмурый взгляд

случайного прохожего), наделяются огромной значимостью. Факты, которые, с точки зрения здорового, говорят о том, что преследования нет, напротив, игнорируются, отбрасываются как малосущественные.

ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Появление “объективных” инструментальных методик исследования мозга человека, таких как электроэнцефалография, запись вызванных потенциалов, дало надежду на то, что понимание патогенеза, возможно, этиологии шизофрении значительно прояснится. Рутинная ЭЭГ больных шизофренией оказалась малоинформативна. Изучение вызванных потенциалов (ВП) принесло ряд интересных результатов, некоторые из которых будут рассмотрены в данной статье.

Вызванными потенциалами называют электрические потенциалы мозга человека, возникающие в ответ на то или иное событие. Само событие может носить внешнюю по отношению к испытуемому природу. Например, можно наблюдать вызванные потенциалы в ответ на предъявление испытуемому слухового или зрительного стимула (картинки, звука). Они также могут возникать при выполнении испытуемым той или иной деятельности – моторной или когнитивной, например, счет, принятие решения. Очевидно, что ВП, возникающие при предъявлении испытуемому внешних стимулов, отражают определенные физиологические процессы, связанные с восприятием информации. Эти процессы включают несколько этапов, которые находят свое отражение в волнах ВП.

Соответственно времени возникновения после стимула выделяют ранние и поздние компоненты ВП. Они обозначаются латинскими буквами, отражающими полярность пика (*N* – отрицательный и *P* – положительный) и цифрами, которые соответствуют времени регистрации пика в миллисекундах (*N100*, *N200*, *P300*, *N400*, *P600*). Эти компоненты несут разный физиологический смысл. Ранние компоненты ВП, к которым обычно относят волны ВП, возникающие до 100 мс от предъявления стимула, получили название сенсорных. Они отражают передачу информации о физических характеристиках стимула – цвет, звук, интенсивность действия стимула и т.д. Поздние компоненты ВП несут информацию о биологической значимости стимула [3].

В 60-ые гг. XX в. было выделено несколько основных особенностей ВП больных шизофренией:

1. Снижение амплитуды поздних волн ВП [23, 8].

2. Большая вариабельность ВП [23] Первоначально больным подавались разные звуковые тоны, сравнивались ВП. Было обнаружено, что различия между ВП при подаче разных тонов у больных более существенны, чем у здоровых. Этот результат был интерпретирован как раз в контексте более тонкого восприятия больными мелких деталей. Однако дальнейшие исследования показали, что у больных, прежде всего, более существенны различия между ВП, вызванными одинаковыми тонами. Лифшиц в 1969 г. показал, что корреляция между ВП, вызванными одинаковыми тонами у больных составляет 0.428, а у здоровых – почти в 2 раза больше – 0.785[42].

3. Парадоксальное снижение амплитуды при повышении интенсивности стимула [63]. Таким образом, уже на заре изучения ВП больных шизофренией начало формироваться представление о нарушении оценки биологической значимости стимула.

Дальнейшие исследования ВП больных шизофренией обнаружили аномалии не только поздних, но и ранних волн ВП. На сегодняшний день можно найти данные о тех или иных аномалиях практически любой волны ВП – P50 [24], N100 [20], P200 [29], N200 [38], P300 [35]. Описано снижение амплитуды негативности рассогласования [66]. Такое многообразие экспериментальных данных в какой-то степени “размыло” первоначально четко оформившуюся концепцию нарушения восприятия биологической значимости.

Однако большинство экспериментальных парадигм, в которых были получены данные об аномалиях ранних компонентов ВП представляют собой так называемую оддболл-парадигму или ее усложненные варианты. В этой парадигме испытуемому предъявляется ряд одинаковых стимулов, среди которых встречаются редкие отличные от остальных стимулы. Их называют целевыми, именно на них обычно дают задание как-либо реагировать испытуемому. Важно отметить, что данное условие эксперимента не является чем-то отвлеченным от биологических реалий жизни. Напротив, в реальных жизненных условиях все достаточно сложно организованные организмы постоянно сталкиваются с “оддболл-парадигмой”: бабочка выделяет “целевые стимулы” цветков в зеленом однообразии “нецелевых стимулов” луга, наш далекий предок концентрировал внимание при появлении “целевого” подозрительного шороха в траве, который мог означать приближение хищника или врага. Было показано, что уже на ранних, сенсорных этапах

информации происходит выделение целевых и нецелевых стимулов – амплитуда волн P50 и N100 значительно различаются для целевых и нецелевых стимулов. Эта закономерность получила название сенсорного поиска, гейтинга. Мозг как бы ищет новые ощущения в потоке старых, привычных. В основе этого процесса настройка периферических нейронных реле под действием центральных влияний [4]. У больных шизофренией был обнаружен “дефицит” сенсорного поиска – отсутствие значимой разницы в амплитуде P50 при предъявлении целевых и нецелевых стимулов [65]. Дискутировался вопрос, связано ли это с аномальной реакцией на новые стимулы или с нарушением угасания P50 при предъявлении привычных нецелевых стимулов. Мета-анализ многих исследований показал, что и тот и другой механизмы имеют место, однако, вклад нарушения механизмов торможения при повторных предъявлениях стимула выше [24]. Обнаружены аномалии и другой волны, связанной с сенсорным поиском. Показано снижение амплитуды волны N100 у больных, а также корреляция этого снижения с выраженностью негативной симптоматики и когнитивного дефицита [20]. Показано также увеличение латентности данной волны для отведений Fz, Cz и Pz [38]. Помимо собственно волн ВП для обнаружения аномалий реакции на девиантных стимулов в оддболл-парадигме может быть использована негативность рассогласования. Это разность между негативными компонентами ВП на целевой и нецелевой стимулы, наблюдаемая во временном интервале примерно 150–250 мс. Латентность негативности рассогласования может колебаться в зависимости от типа стимула. Негативность рассогласования впервые была описана Наатаненом в 1978 г. [47]. Получены убедительные данные о снижении амплитуды негативности рассогласования для аудиальных стимулов при хронизации шизофренического процесса. В то же время у лиц с первым приступом шизофрении негативность рассогласования, в большинстве случаев не изменена [66]. Изучалась также негативность рассогласования у больных со слуховыми псевдогаллюцинациями и без таковых. Было обнаружено, что у больных без галлюцинаций и здоровых лиц амплитуда негативности рассогласования выше в лобных отведениях, чем в височных, а у больных со слуховыми галлюцинациями негативность рассогласования достигает наибольшей амплитуды в височных областях [32]. Таким образом, исследуя ранние компоненты ВП больных шизофренией, вновь сталкиваемся с трудностями выделения главной и второстепенной информации.

Что касается поздних компонентов ВП, то многочисленные современные исследования с использованием более сложных экспериментальных парадигм укрепили точку зрения об их аномалиях при шизофрении. Так, редукция пика P300 или снижение его амплитуды у больных шизофренией показано во многих исследованиях [50, 21]. Показано также увеличение латентности P300 у больных [38]. Интересные результаты получены при изучении волны N400. Показана ее связь с тем, насколько предъявленный стимул выпадает из окружающего контекста. Чем больше предъявляемое слово “контрастирует” с предыдущим (выпадает из контекста), тем выше амплитуда N400. [14]. У больных шизофренией показано нарушение этой закономерности: амплитуда N400 практически не зависит от степени выпадения слова из контекста [22]. Фактически для пациента с шизофренией не существует слов, вырывающихся из контекста. Наоборот, каждое новое слово, новый стимул задает новый контекст, все дальше уводя пациента в лабиринт искаженной логики восприятия. Методика вызванных потенциалов позволила начать изучение такого сложного явления как восприятие человеческих лиц и мимики. Нарушение адекватности этого восприятия лежит в основе коммуникативных сложностей, плохого понимания эмоционального контекста разговора, которые характерны для больных шизофренией. Формально пациент видит то же лицо, что и здоровый, однако та информация, которая для здорового автоматически маркируется как наиболее значимая – улыбка, выражение глаз и т.д., для пациента не выделяется из массы другой информации, обрабатываемой мозгом при предъявлении сложного стимула – человеческого лица. Получены данные о электрофизиологических коррелятах этих нарушений, – снижении амплитуды волн N170 и N250, в норме играющих существенную роль в восприятии лиц [25].

Таким образом, практически на всех этапах обработки стимула видно у больных шизофренией аномалии, связанные с отсутствием или уменьшением разницы в реакции на редкие (выделяющиеся из контекста) стимулы и частые (невыпадающие из контекста) стимулы. Очевидно, что именно редкие стимулы, являясь носителями некой новой информации, обладают большей биологической значимостью. Но выделить эти значимые стимулы из общего информационного потока, большой оказывается не в состоянии. На лицо аналогия с патопсихологическими данными, когда больной не может вычленил “девиантную” картинку в тесте “4-й лишний”, не может определиться с принципом категоризации в тесте “классификация”.

Кроме того, видно, что шизофренические аномалии охватывают практически все этапы обработки стимула – от ранних, сенсорных, что проявляется изменением амплитуды ранних компонентов ВП, до поздних, включающих смысловую оценку информации, ее вовлечение в общий ситуационный информационный контекст (компонент N400). При этом биологический смысл этих аномалий один и тот же. Это может наводить на мысль о некоем общем механизме маркировки информации по значимости, который имеет место на разных этапах обработки информации, и нарушения которого определяют клинику шизофрении.

СЕТЬ САЛИЕНТНОСТИ

Было обнаружено наличие у человека нескольких функциональных нейронных сетей. Их выделяют на основании синхронных колебаний уровня насыщения крови кислородом в покое. Первоначально была выделена основная сеть, активирующаяся в покое, при отсутствии когнитивной нагрузки, которая получила название базовая сеть покоя. Была обнаружена также спонтанная синхронная активация анатомических областей, не соответствующих базовой сети покоя. Так было выделено еще несколько функциональных нейронных сетей (зрительная, слуховая, моторная, семантическая, центральная исполнительная сеть), которые были вначале описаны анатомически, а впоследствии по мере накопления данных об их активации при тех или иных когнитивных нагрузках, появилось представление об их функциональной роли. Одна из таких сетей получила название сети салиентности или, в дословном переводе, значимости. Анатомически к ней относят орбитальную фронтоинсулярную кору и дорзальную часть передней цингулярной коры в их тесной функциональной связи с подкорковыми лимбическими структурами [60]. В многочисленных исследованиях показана их активация в ответ на стимулы, обладающие высокой биологической значимостью. Так, они участвуют в эмоциональной оценке боли [53], активируются при сопереживании чужой боли [62], метаболическом стрессе, голоде [27], удовольствии от музыки [19], восприятии лиц близких [12], социальном отвержении [28]. Большинство нервных узлов сети салиентности представляют собой подкорковые структуры, связанные с эмоциями, регуляцией гомеостаза и “центром удовольствия” [49, 45]. Сеть салиентности находится в тесном функциональном взаимодействии с центральной исполнительной сетью и базовой сетью покоя. Встречаясь со значимыми стимулами, она активирует цент-

ральную исполнительную сеть и деактивирует базовую сеть покоя, тем самым заставляя мозг выходить из состояния покоя и предпринимать те или иные действия в ответ на значимые стимулы [46]. Очевидно, что описывая сеть салиентности, ученые говорят скорее о ее роли в выявлении и обработке стимулов высокой биологической значимости, нежели о ее роли в выделении главного и второстепенного в том или ином контексте. Имеет ли первая и вторая задачи один и тот же физиологический механизм, связанный с одними и теми же мозговыми структурами, еще предстоит выяснить. Учитывая полученные на сегодняшний день данные о нарушениях маркировки информации по значимости при шизофрении и физиологических свойствах сети салиентности, предположения о ее дисфункции при шизофреническом процессе кажутся уместными. Уже сегодня появляется довольно много сообщений об аномалиях сети салиентности при шизофрении.

СЕТЬ САЛИЕНТНОСТИ И ШИЗОФРЕНИЯ

Начнем с чисто клинических данных о более частом по сравнению с нормой нарушении базовых потребностей у больных шизофренией. Это и сексуальные перверзии, и нарушения пищевого поведения (анорексия, булемия), чаще встречающиеся на фоне шизофрении, отказ от еды по бредовым мотивам, часто ставящий больных на грань физической гибели вопреки инстинкту самосохранения. Ярким примером извращения базовых потребностей служат поражающие своей вычурностью несуицидальные самоповреждения больных [7]. При этом часто больные заявляли, что в момент нанесения себе или иных повреждений не чувствовали боли.

Получены данные о чисто анатомических аномалиях областей, связанных с сетью салиентности при шизофрении. В посмертных исследованиях передней цингулярной коры больных шизофренией выявлены аномалии цитоархитектоники [37]. Показано уменьшение объема серого вещества указанных областей и корреляция изменения объема с тяжестью симптоматики [51].

Области, задействованные в сети салиентности, также вовлечены в мезокортикальный дофаминовый путь. Именно со снижением активности дофаминергических взаимодействий в этом пути связывают развитие негативной симптоматики шизофрении (теория гипофронтальности).

Собственно данные фМРТ также показывают аномалии сети салиентности при шизофрении.

Показано уменьшение происходящей в норме активации областей, входящих в сеть салиентности при предъявлении эмоционально значимых стимулов [41], при выделении редких девиантных стимулов [34]. Показано нарушение реципрокных взаимодействий между передней островковой корой (сеть салиентности) и дорзолатеральной префронтальной корой (сеть исполнительного контроля) [52, 10]. В экспериментах с денежным поощрением на здоровых лицах была продемонстрирована зависимость активации фронтоинсулярной коры от значимости стимула (размера поощрения). В экспериментах с больными шизофренией эта зависимость теряла свою силу, хотя сама по себе активность фронтоинсулярной коры не была снижена. Кроме того, показана активация дополнительных областей коры, которую авторы исследования считают компенсаторной [71].

ДОФАМИНОВАЯ ТЕОРИЯ ШИЗОФРЕНИИ И САЛИЕНТНОСТЬ

Одной из основных теорий, объясняющих патогенез шизофрении с точки зрения дисбаланса нейромедиаторов, является дофаминовая. Суть этой теории в том, что избыток дофамина в синапсах мезолимбического дофаминового пути вызывает продуктивную симптоматику шизофрении, а недостаток его в синапсах мезокортикального пути – причина негативной симптоматики. Эта теория базируется на экспериментальных данных о том, что

а) стимуляция дофаминовых рецепторов вызывает шизофреноподобные психозы;

б) блокада дофаминовых рецепторов, особенно D2-рецепторов, вызывает редукцию бреда и галлюцинаций.

Какова же биологическая роль дофамина, вне контекста его связи с психозом? Достаточно устоявшимися являются положения о его роли в механизмах биологического “вознаграждения”, получения удовольствия. Согласно представлениям Вайз, дофамин является медиатором удовольствия, вызываемого едой, сексом и некоторыми наркотиками, а также нейтральными стимулами, вызывающими ассоциации с едой или сексом [70]. Против этой гипотезы есть некоторые возражения. Во-первых, показано значение дофамина и в реакции на неприятные стимулы [55, 56]. Во-вторых, высвобождение дофамина нейронами не совсем совпадает по времени с моментом получения удовольствия. Оно начинается до этого момента и завершается, когда человек еще субъективно чувствует удовольствие [11, 17, 43, 54, 57, 58, 59,

69]. Наконец, показано, что блокаторы дофаминовых рецепторов уменьшают интерес к еде и сексу [44], но не уменьшают удовольствие от них [15]. Благодаря этим данным начало складываться представление о том, что дофамин скорее отвечает за ожидание и предвкушение удовольствия [58, 68]. Еще более точно биологическая роль дофамина получила оценку в работах Фибигера и Филлипса, которые начали говорить о ведущем значении дофамина в мотивационных процессах [30, 31]. Согласно их гипотезам, дофамин модулирует превращение нейтральной информации в эмоционально окрашенную, придает информации мотивационную функцию. Берридж говорит о роли мезолимбической дофаминовой системы в процессе “присвоения значимости” – процессе в ходе которого прежде нейтральная информация (будь то внешние стимулы, или внутренние представления, воспоминания, мысли) начинает привлекать внимание и определять мотивы целенаправленного поведения [15]. Таким образом, любая информация, обрабатываемая психикой, имеет две категории свойств: она может быть приятной или неприятной, более или менее значимой. Мотивации мозга формируются по принципу избегания наиболее значимого неприятного и стремления к наиболее значимому приятному. Придание значимости той или иной информации напрямую связано с дофамином.

Учитывая приведенные выше данные о биологической роли дофамина, становятся понятными характерные для шизофрении нарушения мышления. Психотический больной выхватывает из всего контекста реальности отдельные детали, наделяет их сверхзначимостью, выстраивает между ними ложные, маловероятные связи, в конечном итоге, ставит все свое поведение в зависимость от слов случайного прохожего, цвета обуви лечащего врача и других “малозначимых” для здорового человека фактов. Именно поэтому, анализируя особенности клиники шизофрении и их связь с дофаминовым патогенезом, Капур сформулировал свою “теорию психотической болезни как нарушения салиенса” [40].

СЛУХОВЫЕ ПСЕВДОГАЛЛЮЦИНАЦИИ

Одним из наиболее тяжелых и распространенных симптомов шизофрении являются слуховые псевдогаллюцинации. Гипотезы, объясняющие их патогенез, можно разделить на две группы – объясняющие возникновение галлюцинаций как патологическое восприятие внутренней речи и объясняющие их возникновение другими способами.

Псевдогаллюцинации – как патологическое восприятие внутренней речи

Под внутренней речью понимают беззвучную, мысленную речь, которая возникает в тот момент, когда человек думает о чем-либо, решает в уме какие-либо задачи, мысленно составляет планы, припоминает прочитанные книги и разговоры, молча читает и пишет. Для внутренней речи характерна крайняя фрагментарность. Так, по Выготскому, она может быть представлена лишь начальными буквами представляемых слов: “Внутренняя речь есть в таком смысле речь почти без слов”. Существенно отличается она и по грамматической структуре – “состоит с психологической точки зрения из одних сказуемых... Закон для внутренней речи — всегда опускать подлежащее...” [1].

Одними из первых исследований, косвенно указывающих на роль внутренней речи в возникновении слуховых галлюцинаций были исследования Гулд 1948 г., в которых на ЭМГ была показана субвокализация – мельчайшие движения мимической мускулатуры в процессе слуховых галлюцинаций [36].

Интересно наблюдение Бика и Кинсбурна, которые приводят данные о больных способных самостоятельно “убрать голоса”, открыв рот. Тем самым, по мнению авторов, они препятствовали произвольному проговариванию мыслей, прекращали или значительно уменьшали внутреннюю речь, что, в конечном итоге, приводило к редукции галлюцинаций [16]. Надо сказать, что в нашей практике один галлюцинирующий пациент закусывал одеяло, объясняя, что делает это, “чтобы через него не разговаривали”. Здесь также налицо попытка уменьшить внутреннюю речь напряжением мышц, задействованных в речи.

Впоследствии в ходе нейровизуализационных исследований было получено множество данных о связи слуховых псевдогаллюцинаций и внутренней речи. Общая идея этих исследований в том, что при слуховых псевдогаллюцинациях возникает одновременная активация зоны Брока и зоны Вернике, что трактуется как распространение внутренней речи в слуховую кору и патологическое восприятие ее там в качестве галлюцинаторных “голосов”. По мнению ученых, это происходит в результате неправильной оценки внутренней речи, как внешней речи, “придании ложной значимости внутренней речи” [39]. Для объяснения феномена псевдогаллюцинаций Блэкмор использует пример с щекоткой. Известно, что человек практически не может щекотать себя сам, т.е. щекотка, производимая самим человеком,

не вызывает у него тех характерных тактильно-эмоциональных ощущений (смех, дискомфорт), какие вызывает щекотка, производимая другим лицом. По мнению Блэкмора, это происходит благодаря копии эфферентации, которая позволяет дифференцировать стимулы как внешние и внутренние и соответственно по-разному их воспринимать, по-разному на них реагировать. Блэкмор также показывает, что у галлюцинирующих больных меньше разницы в ощущениях, возникающих при щекотке другими людьми или самим пациентом [18]. О нарушении копии эфферентации говорят также исследования Джуди Форда. По его данным, у галлюцинирующих пациентов не наблюдается характерных для здоровых признаков копии эфферентации при речи и внутренней речи: нет волны $M1$ вызванного потенциала, отсутствует когерентность между моторными и сенсорными центрами речи [33]. Отсутствие копии эфферентации, таким образом, приводит к тому, что внутренняя речь идентифицируется как внешняя, что и приводит к галлюцинациям.

Помимо центров речи происходит и активация других структур во время слуховых галлюцинаций. Именно с их дисфункцией связывают неправильное восприятие внутренней речи. В качестве таких структур называют премоторную и инсулярную кору [61], переднюю цингулярную кору [9]. Важно напомнить, что, согласно МРТ-данным, инсулярная кора входит в функциональную сеть салиентности.

Кроме того, показаны различные нарушения функциональных связей, которые также расценивают как дисрегуляцию, ведущую к патологическому восприятию внутренней речи. Так, в исследованиях Веркаммена показано нарушение функциональных связей между левой височной бороздой и правым гомологом центра Брока в правом полушарии, сопутствующее появлению галлюцинаций [67]. Стрик с соавторами описывают морфологические изменения нейронных путей, соединяющих центр Брока с извилиной Гешля, где, в свою очередь, располагается центр восприятия речи. Благодаря диффузной тензорной визуализации, им удалось показать нарушения пространственной организации латерального тракта аркуатного пучка. Этот результат исследователи расценивают как пластическую реакцию на патологическое ретроградное возбуждение, передающееся из моторного в сенсорный речевой центр при галлюцинациях [64].

Слабым местом гипотез, использующих внутреннюю речь для объяснения возникновения слуховых псевдогаллюцинаций, являются данные о

невербальных галлюцинациях – музыке, криках животных, шуме воды, слышимых в голове, а также множественных “голосах”, “голосах” других людей. Эти феномены, по мнению многих ученых, никак не выводятся из внутренней речи.

Альтернативные гипотезы возникновения слуховых галлюцинаций

Не связанные с внутренней речью гипотезы слуховых галлюцинаций рассматривают их как патологическую активацию, осознание тех информационно-процессов, которые в норме не осознаваемы. Такая точка зрения близка к юнговским представлениям, согласно которым содержимое бессознательного, полное универсальных архетипических символов прорывается в сознание во время психоза. Психоз, таким образом, становится окном, через которое можно заглянуть в бессознательное, в том числе коллективное. Надо сказать, что само понятие бессознательного крайне размыто и во многом является скорее философской категорией, нежели научным фактом. При этом, однако, созданная Юнгом модель хорошо описывает и психологически объясняет многие феномены галлюцинаторно-бредовой реальности. Так, становится понятным, почему сюжеты бреда и галлюцинаций не случайны и хаотичны, не связаны напрямую с текущими мыслями пациента (как этого можно было бы ожидать, приняв точку зрения о происхождении галлюцинаций из внутренней речи), но подчиняются определенным закономерностям, проявляющимся вне зависимости от менталитета и ситуационного окружения пациента. Более того, галлюцинаторные “голоса” чаще всего проявляют антагонизм к текущим переживаниям и жизненным установкам пациента. Довольно часто они “приказывают” совершать те действия, которые в здоровом состоянии пациент бы не совершил. Это наводит на мысль, что являясь продуктом психики, галлюцинации все же представляют собой не простое “звучание мыслей”, но продукт специфической болезненной переработки прошлого опыта. Такой точки зрения придерживается Капур, объясняя возникновение галлюцинаций присвоением ложной значимости хаотичным неосознаваемым переживаниям, накопленным в течение жизни. При этом он использует термин, который можно перевести как “спящий опыт” или “спящие переживания” [40].

Берендт связывает возникновение галлюцинаций с актуализацией “перцептуального опыта” [13]. По его мнению, вся воспринятая человеком информация не исчезает бесследно, но в той или иной форме существует благодаря циркуляции нервного импульса в таламокортикальных сетях.

Эти функциональные нейронные сети существуют в частности за счет синхронизации гамма-ритма между таламусом и соответствующей областью коры. В норме активность этих сетей подавляется двумя факторами:

1. Поступлением все новой информации от органов чувств (“сенсорный вход”).

2. Влиянием префронтальных и лимбических механизмов внимания, в том числе входящих в сеть салиентности. Так, в нейровизуализационных исследованиях была показана положительная корреляция уровня метаболизма передней цингулярной коры с интенсивностью слуховых галлюцинаций [26].

Первый фактор хорошо объясняет возникновение галлюцинаций при сенсорной депривации. Второй фактор вновь указывает на мысль о том, что в результате патологии неких дофаминергических префронтальных и лимбических механизмов происходит неправильная сортировка информации. Перцептуальный опыт не подавляется, но наоборот, приобретает патологическую значимость, начинает определять поведение больного посредством императивных галлюцинаторных “голосов”.

Возможно, имеют место оба механизма возникновения галлюцинаций – и патологическое восприятие внутренней речи, и патологическое восприятие перцептуального опыта. И той, и другой гипотезе есть клинические подтверждения. Образование галлюцинаций из внутренней речи видно при так называемом “эхе” мыслей. При этом феномене пациенты жалуются на то, что их собственные мысли словно “звучат” в голове. Из внутренней речи, возможно, происходят и “комментирующие” галлюцинации – тоже довольно частое явление, заключающееся в том, что некий (чужой или собственный) “голос” “комментирует” все действия, мысли и чувства пациента. Модель возникновения галлюцинаций из перцептуального опыта лучше объясняет те галлюцинаторные феномены, которые чаще видны у относительно более тяжелых, давно болеющих пациентов – императивные галлюцинации, “хор голосов”, галлюцинации в виде музыки или отдельных звуков, галлюцинации вычурных локализаций (“голоса в животе”). В последнем случае, возможно, имеет место одновременная актуализация неких висцеральных и слуховых ощущений. Принципиально важно то, что исследователи довольно единодушно говорят о том, что галлюцинаторная реальность не появляется в момент острого психоза и не исчезает в ремиссии. Она существует всю жизнь (в виде копии эфферентации речи или в виде

“накопления впечатлений” в таламокортикальных сетях). При болезни же происходит патологическое восприятие этой реальности, она начинает осознаваться, перестает правильно интерпретироваться мозгом и наравне с собственно реальностью начинает определять действия больного. Такое неправильное восприятие информации, не предназначенной для осознания, по сути, и есть придание ложной значимости. Таким образом, современные теории возникновения галлюцинаций у больных шизофренией хорошо согласуются с концепцией нарушенной салиентности.

“РИТМИЧЕСКАЯ МАТРИЦА” МЫШЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Одним из популярных направлений нейрофизиологических исследований в данное время является так называемое “чтение мозга”. Суть этих исследований в том, что по определенным показателям работы мозга, снятым с помощью ЭЭГ, МЭГ или фМРТ, удается восстановить ту информацию, которую в данный момент обрабатывает мозг. Так, например, исследователям под руководством Нишимото [48] удалось восстановить по данным фМРТ видеоролик, который просматривал испытуемый. В лаборатории ВНД человека института ВНД и НФ РАН была показана принципиальная возможность распознавания по ЭЭГ типа мышления – пространственного или вербально-логического у здоровых испытуемых [5]. Технология такого распознавания основана на том, что при решении пространственных или вербально-логических задач образуется достаточно устойчивый ЭЭГ паттерн, который может быть “распознан” с помощью специального программного обеспечения. Уже в первых исследованиях на здоровых было показано, что распознавание происходит лучше всего при решении более сложных задач и у наиболее мотивированных на решение задач испытуемых, высказана гипотеза о связи устойчивости наблюдаемых паттернов с мотивационно-волевой сферой.

Позднее анализировалась возможность распознавания типа мышления у больных шизофренией. Было показано, что данная технология применима и к больным. У многих пациентов распознавание происходило достаточно хорошо – с вероятностью 80–85%, что в общем близко к вероятности правильного распознавания у здоровых. В то же время у многих пациентов процент правильного распознавания оказывался значительно ниже, у некоторых больных достоверного распознавания

не происходило. Таким образом, исследуемая группа больных оказалась неоднородна по отношению к классификатору и возможности распознать тип мышления по ЭЭГ. Корреляционный анализ связей процента правильного распознавания с различными клиническими проявлениями болезни показал, что распознавание затруднено, прежде всего у больных с выраженной негативной симптоматикой. Интересно, чем объясняются трудности распознавания. Было выдвинуто две гипотезы:

1. ЭЭГ паттерны пространственного и вербально-логического мышления у больных схожи между собой.

2. ЭЭГ паттерны различны, но внутри каждой выборки столь вариабельны, что классификатор не выделяет характерных признаков того или иного типа мышления, в результате две разнородные выборки оказываются плохо различимы.

Анализ связей между процентом правильного распознавания, дисперсией спектров единичных реализаций и расстоянием между спектрами позволил подтвердить вторую гипотезу. Таким образом, причина нарушения распознавания – высокая вариабельность, неустойчивость ЭЭГ паттернов у больных.

Задания, требующие актуализации вербально-логического мышления, представляли собой анаграммы, в которых требовалось переставить буквы, чтобы получить слово. Интересно, что эти задания вообще вызвали у больных больше сложностей, по сравнению с пространственными задачами, где требовалось мысленно передвигать геометрические фигуры так, чтобы они образовывали квадрат. Пациенты, решая анаграммы, довольно часто отвлекались на их звучание, пытались увязать по смыслу слова, полученные в ходе решения анаграмм. Представляется, что наблюдаемые феноменологические и электроэнцефалографические закономерности также являются частным проявлением нарушения салиентности. Анаграммы для больных оказываются более полисемантическими, чем для здоровых, порождая большее количество латентных ассоциаций. Не исключено также, что в некоторых случаях у больных происходит не вполне осознанный анализ геометрии самих букв, составляющих анаграммы. Именно поэтому в некоторых случаях видели сближение усредненных ЭЭГ спектров при решении анаграмм и геометрических задач. Здесь уместно вспомнить пример, который приводит А.А. Кирпиченко, рассказывая о восприятии пациентом мишени: “Вижу большой круг, а внутри несколько маленьких. Посередине точка”

[6]. Таким образом, путь поиска решения задачи у больных становится всякий раз новым за счет актуализации разных признаков стимула (цвет, смысл, звучание, геометрия, контекстный смысл). Это “блуждание” в поисках наиболее важного для данной задачи признака на ЭЭГ проявляется вариабельностью ЭЭГ спектров, меньшей устойчивостью ЭЭГ паттернов у больных. Сами ЭЭГ паттерны, представляют собой своего рода матрицу мышления, ритмический стереотип, обеспечивающий оптимальную работу мозга в контексте той или иной задачи. При шизофрении эта “матрица” распадается, что феноменологически проявляется актуализацией латентных (далеких от контекста) ассоциаций.

НЕГАТИВНАЯ СИМПТОМАТИКА КАК НАРУШЕНИЕ САЛИЕНТНОСТИ

В начале данной статьи говорилось о том, что именно негативная симптоматика является осевой симптоматикой шизофрении. Можно ли связать ее развитие с нарушением салиентности? Собственно всю негативную симптоматику (апатию, абулию, аутизацию) можно упрощенно описать как снижение реактивности центральной нервной системы на стимулы внешней среды. Человек не выказывает никаких эмоций, не предпринимает никаких действий, когда этого требуют обстоятельства. Его контакт с окружающими становится все более поверхностным и формальным. Для объяснения происходящего, лучше всего подходит модель Менона, описывающая взаимодействие между тремя функциональными нейронными сетями, уже упомянутая ранее [46]. В норме сеть салиентности выделяет значимые стимулы и в ответ на их появление активизирует центральную исполнительную сеть и деактивирует базовую сеть покоя. Собственно активация центральной исполнительной сети и приводит к некой реакции организма на стимул. Однако эта реакция наступает только тогда, когда стимул изначально был маркирован как значимый. Если же мы имеем дело с дисфункцией сети салиентности, то выделение значимого или происходит с ошибками, по принципу случайного присвоения значимости несущественной информации, либо не происходит вовсе. По-видимому, на первых этапах болезни имеет место произвольное присвоение значимости. В результате больные могут быть достаточно стеничны в достижении своих целей, однако иерархия значимости этих целей становится парадоксальной. Так один пациент в течение всего дня осаждал врача с двумя совершенно равнозначными для него требованиями: 1) немедленно выписать его из больницы и 2) дать

ему крестообразную отвертку. Очевидно, что первое требование гораздо значительнее второго, однако данный больной периодически полностью переключался на разговоры об отвертке, описывал, какая именно отвертка ему нужна, забывая о своем намерении выписаться. По мере прогрессирования болезни, вероятно, прогрессирует и дисфункция сети салиентности, что приводит к выделению все меньшего количества стимулов, на которые происходит какая-либо реакция, что клинически проявляется аспонтанностью, эмоциональной холодностью, сужением круга интересов. Таким образом, постепенное развитие негативной симптоматики является следствием прогрессирующей утраты больными способности разграничивать главную и второстепенную информацию.

В завершение данного обзора хочется привести короткий рассказ Д. Хармса “Вываливающиеся старухи”.

Одна старуха от чрезмерного любопытства вывалилась из окна, упала и разбилась.

Из окна высунулась другая старуха и стала смотреть вниз на разбившуюся, но от чрезмерного любопытства тоже вывалилась из окна, упала и разбилась.

Потом из окна вывалилась третья старуха, потом четвертая, потом пятая.

Когда вывалилась шестая старуха, мне надоело смотреть на них, и я пошел на Мальцевский рынок, где, говорят, одному слепому подарили вязаную шаль.

Не будем развивать дискуссию о правомерности установленного Д. Хармсу диагноза “шизофрения”, о том, насколько стиль данного произведения является следствием определенной литературной традиции абсурда или отражает особенности психики автора. Вероятно, и то, и другое имело место. Однако данное произведение, замечательно иллюстрирует те изменения, которые происходят во внутреннем мире человека с нарушениями салиентности – и подаренная слепому шаль и погибающие старухи – все равнозначно. Ничто, никакие стимулы, кажется, не могут вывести такого человека из позиции холодного равнодушного наблюдателя протекающих во внешнем мире процессов. Аналогичным образом меняется и отношение к внутренним стимулам. Мысли, воспоминания также проходят мимо отстраненного сознания пациентов, не вызывая в них какой-либо реакции. Не случайно отчужденность от собственных мыслей и даже телесных ощущений очень часто описывается больными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Накопленные данные говорят о том, что существует некий общий механизм, позволяющий психике сортировать информацию на главную и второстепенную по отношению к контексту, актуальным условиям, в которых она (психика) находится. Этот механизм малоизучен и, во многом представляет собой научную абстракцию, так же как довольно абстрактно понимание о том, как вообще существует информация в мозге. По сути дела, нельзя пока вычленить такой единицы информации, какой, например, является бит в компьютере. Говоря об информации применительно к мозгу, всякий раз говорится о связях – нейронных (на морфофункциональном уровне) или ассоциативных (на психологическом). Любой стимул вызывает активацию той или иной группы нейронов с физиологической точки зрения и ряд ассоциаций с психологической. Именно благодаря ассоциациям, увязывающим стимул с ранее накопленным жизненным опытом, хранящимся в памяти, становится возможна не просто обработка, но понимание информации. Потенциально таких ассоциаций может быть бесконечно много. Однако в реальной жизни мозг выделяет, ухватывает лишь ограниченный набор, позволяющий ему быстро и точно категоризировать стимул, отреагировать на него в соответствии с контекстом. При шизофрении этот механизм выделения главных ассоциаций нарушен. Накопленный материал клинических, инструментальных, биохимических и патопсихологических данных приводит к мысли о том, что именно эта поломка – основная в патогенезе шизофрении, и вся прочая симптоматика болезни является по отношению к ней производной.

Эта точка зрения не является принципиально новой и легла в основу многих современных теорий. Лучше всего она, отражена в работе Капура “Психоз как состояние нарушенного салиенса: биологический, феноменологический и фармакологический подход к проблеме шизофрении”. В данной работе говорится, прежде всего, о происхождении бреда и галлюцинаций. Делается акцент на том, что нарушения салиенса не только определяют психоз, но и приводят к развитию негативной симптоматики, своеобразию ассоциативного процесса больных.

Механизм отбора наиболее важных ассоциаций можно представить как фильтр, параметры работы которого могут существенно меняться. Если ассоциативное богатство полностью исчезнет, психика будет воспринимать любую информацию крайне односторонне, а реагировать все-

гда однотипно и предсказуемо. Так происходит у олигофренов, имеющих сниженный интеллект. Чем больше ассоциаций “проходит” фильтр, тем больше свойств реальности может подметить человек, чем богаче его воображение и арсенал возможных реакций.

При шизотипии, являющейся своего рода промежуточным звеном между нормой и шизофренией, количество латентных ассоциаций, проходящих “фильтр”, повышено по сравнению с нормой, но не прогрессирует, как при шизофрении. Эта особенность и определяет противоречивый образ шизоидной личности. Такие люди часто почти беспомощны в быту, несчастливы в личной жизни. О них говорят “не от мира сего”. Действительно, сквозь их информационный фильтр пробиваются ассоциации далекие от контекста ежедневных житейских проблем “сего мира”, из-за постоянного “информационного шума” они не могут быстро принять элементарных решений, правильно расставить жизненные приоритеты. Они малоэффективны там, где требуется действовать быстро и стереотипно. В то же время ассоциативное богатство шизоидов часто дает им определенное преимущество в тех сферах, где требуется создание новой информации – в науке (информация в виде логических схем) и искусстве (информация в виде образа). Примеры гениальных математиков, художников, писателей, имевших ярко выраженные шизоидные черты или даже клинические проявления шизофрении широко известны. Вся физика XX столетия полна парадоксов, возможных лишь благодаря “слову” привычного образа мысли.

При шизофрении неправильное присвоение значимости той или иной информации прогрессирует, все более снижая способность личности адекватно оценивать ситуацию, адекватно на нее реагировать, постепенно обедняя и само мышление. В конечном итоге, при неблагоприятном течении эндогенного процесса формируется апато-абулический дефект, характеризующийся почти полной утратой эмоций и мотиваций.

Выводы:

1. Многообразная симптоматика шизофрении может быть объяснена с позиции одного базового нарушения – аномальных критериев выделения главного в потоке входящей и извлекаемой из памяти информации, т.е. нарушения фильтрации информации по признаку значимости.

2. Наличием такого дефекта можно объяснить результаты ряда инструментальных исследований, проведенных на больных шизофренией методами ЭЭГ, ВП и фМРТ. Представления о поломке

информационного фильтра находятся также в соответствии с дофаминовой теорией шизофрении.

3. Исследование спектральных паттернов ЭЭГ, устанавливаемых в норме при решении когнитивных заданий, показывает, что такие паттерны у больных шизофренией недостаточно стабильны. Такая нестабильность может быть одним из факторов, приводящих к поломке информационного фильтра и нарушениям мышления при шизофрении.

4. В то же время, аномалия выделения главного может приводить к актуализации латентных ассоциаций. Такие ассоциации иногда могут быть адаптивны и даже могут являться элементом творческого процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Выготский Л.С.* Мышление и речь. М.: Лабиринт. 1999. 352 с.
2. *Зейгарник Б.В.* Патопсихология. М.: Изд-во МГУ. 1986. 234 с.
3. *Иваницкий А.М.* Мозговые механизмы оценки сигналов. М., Медицина. 1976. 298 с.
4. *Иваницкий А.М., Стрелец В.Б., Корсаков И.А.* Информационные процессы мозга и психическая деятельность. М., Наука. 1984. 101 с.
5. *Иваницкий Г.А.* Распознавание типа решаемой в уме задачи по нескольким секундам ЭЭГ с помощью обучаемого классификатора // Журн. высшей нервной деятельности им. 1997. Т. 47. № 4. С. 743–747
6. *Кирпиченко А.А.* Исследование нейрофизиологических нарушений у больных шизофренией // Дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1970. 422 с.
7. *Левина С.Д.* Несуицидальные самоповреждения при расстройствах шизофренического спектра (варианты, феноменология, коморбидность) // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., РГМУ, 2007. 26 с.
8. *Стрелец В.Б.* Исследование биоэлектрической активности головного мозга больных шизофренией по показателям вызванных потенциалов // Невропатология и психиатрия. 1968. Т. 68. № 1. С. 82–89.
9. *Allen P., Amaro E., Fu C.H., et al.* Neural correlates of the misattribution of speech in schizophrenia // Br. J. Psychiatry. 2007. V. 190. P. 162–169.
10. *Alonso-Solis A., Vives-Gilabert Y., Grasa E. et al.* Resting-state functional connectivity alterations in the default network of schizophrenia patients with persistent auditory verbal hallucinations // Schizophr. Res. 2015. V. 161. № 2–3. P. 261–268.
11. *Apicella P., Scarnati E., Schultz W.* Tonicly discharging neurons of monkey striatum respond to preparatory and rewarding stimuli // Exp. Brain Res. 1991. V. 84. P. 672–675.

12. *Bartels A., Zeki S.* The neural correlates of maternal and romantic love // *Neuroimage* 2004. V. 21. P. 1155–1166.
13. *Behrendt R.P., Young C.* Hallucinations in schizophrenia, sensory impairment, and brain disease: a unifying model // *Behav. Brain Sci.* 2004. V. 27. № 6. P. 771–787.
14. *Bentin S., Mc Carthy G., Wood C.C.* Event-related potential, lexical decision and semantic priming // *EEG and Clinical Neurophysiology* 1985. V. 60. P. 343–355.
15. *Berridge K.C., Robinson T.E.* What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? // *Brain Res. Rev.* 1998. V. 28. P. 309–369.
16. *Bick P.A., Kinsbourne M.* Auditory hallucinations and subvocal speech in schizophrenic patients // *Am. J. Psychiatry.* 1987. V. 144. № 2. P. 222–225.
17. *Blackburn J.R., Phillips A.G., Jakubovic A., Fibiger H.C.* Dopamine and preparatory behavior, II: a neurochemical analysis // *Behav. Neurosci.* 1989. V. 103. P. 15–23.
18. *Blakemore S.J., Smith J., Steel R. et al.* The perception of self-produced sensory stimuli in patients with auditory hallucinations and passivity experiences: evidence for a break down in self-monitoring // *Psychol. Med.* 2000. V. 30. № 5. P. 1131–1139.
19. *Blood A.J., Zatorre R.J.* Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001 V. 98. P. 11818–11823.
20. *Boutros N.N., Brockhaus-Dumke A., Gjini K. et al.* Sensory-gating deficit of the N100 mid-latency auditory evoked potential in medicated schizophrenia patients // *Schizophr. Res.* 2009. V. 113. № 2–3. P. 339–346.
21. *Boutros N.N., Mucci A., Diwadkar V., Tandon R.* Negative symptoms in schizophrenia. *Clin. Schizophr. Relat. Psychoses.* 2014. V. 8. №1. P. 28–35.
22. *Boyd J.E., Patriciu I., McKinnon M.C., Kiang M.* Test-retest reliability of N400 event-related brain potential measures in a word-pair semantic priming paradigm in patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2014. V. 158. № 1–3. P. 195–203.
23. *Callaway E., Jones R.T., Layne R.S.* Evoked responses and segmental set of schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiat.* 1965. V. 12. P. 83–89.
24. *Chang W.P., Arfken C.L., Sangal M.P., Boutros N.N.* Probing the relative contribution of the first and second responses to sensory gating indices: a meta-analysis // *Psychophysiology*, 2011. V. 47. № 7. P. 980–992.
25. *Mc Cleery A., Lee J., Joshi A. et al.* Meta-analysis of face processing event-related potentials in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2015. V. 77. № 2. P.116–26.
26. *Cleghorn J.M., Garnett, E.S., Nahmias, C.* Regional brain metabolism during auditory hallucinations in chronic schizophrenia // *Brit. J. Psychiatry.* 1990. V. 157. P. 562–570.
27. *Craig A.D.* How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body // *Nat. Rev. Neurosci.* 2002. V. 3. P. 655–666.
28. *Eisenberger N.I., Lieberman M.D., Williams K.D.* Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion // *Science.* 2003. V. 302. P. 290–292.
29. *Ferreira-Santos F., Silveira C., Almeida P.R. et al.* The auditory P200 is both increased and reduced in schizophrenia? A meta-analytic dissociation of the effect for standard and target stimuli in the oddball task // *Clin. Neurophysiol.* 2012. V. 123. № 7. P. 1300–1308.
30. *Fibiger H.C., Phillips A.G.* Reward, motivation, cognition: psychobiology of mesotelencephalic dopamine systems // *Handbook of Physiology, Section 1: The Nervous System V. 4: Intrinsic Regulatory Systems of the Brain.* Edited by Bloom F.E. New York, Oxford University Press, 1986. 647–675
31. *Fibiger H.C., Phillips A.G.* Mesocorticolimbic dopamine systems and reward. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1988. V. 537. P. 206–215.
32. *Fisher D.J., Labelle A., Knott V.J.* Auditory hallucinations and the mismatch negativity: processing speech and non-speech sounds in schizophrenia // *Int. J. Psychophysiol.* 2008. V. 70. P. 3–15.
33. *Ford J.M., Mathalon D.H.* Electrophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia during talking and thinking // *J. Psychiatr. Res.* 2004. V. 38. № 1. P. 37–46.
34. *Gaebler A.J., Mathiak K., Koten J.W.Jr. et al.* Auditory mismatch impairments are characterized by core neural dysfunctions in schizophrenia // *Brain.* 2015. V. 138. № 5. P. 1410–1423.
35. *Galderisi S., Mucci A., Volpe U., Boutros N.* Evidence-based medicine and electrophysiology in schizophrenia // *Clin. EEG Neurosci.* 2009. V. 40. № 2. P. 62–77.
36. *Gould L.N.* Verbal hallucinations and activity of vocal musculature; an electromyographic study // *Am. J. Psychiatry.* 1948. V. 105. № 5. P. 367–372.
37. *Heckers S.* Neuropathology of schizophrenia: cortex, thalamus, basal ganglia, and the neurotransmitter-specific projection systems // *Schizophr. Bull.* 1997. V. 23. №3. P. 403–421.
38. *Huang M.W., Chou F.H., Lo P.Y., Cheng K.S.* A comparative study on long-term evoked auditory and visual potential responses between Schizophrenic patients and normal subjects. *Psychiatry* // 2011. V. 4. № 11. P. 74.
39. *Jardri R., Pouchet A., Pins D., Thomas P.* Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis // *Am. J. Psychiatry* 2011. V. 168. № 1. P. 73–81.
40. *Kapur S.* Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2003. V. 160. № 1. P. 13–23.

41. Lee S.K., Chun J.W., Lee J.S. et al. Abnormal neural processing during emotional salience attribution of affective asymmetry in patients with schizophrenia // PLoS One. 2014. V. 9. № 3. P. 90792.
42. Lifshitz K. An examination of evoked potentials as indicators of information processing in normal and schizophrenic subjects. In "Average evoked potentials. Methods, results and evaluations" Ed. by E. Donchin, D. Lindsay. NASA Washington, 1969. 357–362.
43. Ljungberg T., Apicella P., Schultz W. Responses of monkey dopamine neurons during learning of behavioral reactions // J. Neurophysiol. 1992. V. 67. P. 145–163.
44. Lopez H.H., Ettenberg A. Dopamine antagonism attenuates the unconditioned incentive value of estrous female cues // Pharmacol. Biochem. Behav. 2001. V. 68. P. 411–416.
45. Menon V., Levitin D.J. The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system // Neuroimage. 2005. V. 28. P. 175–184.
46. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model // Trends Cogn. Sci. 2011. V. 15. P. 483–506.
47. Näätänen R., Gaillard A.W.K., Mäntysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted // Acta Psychologica 1978. V. 42. P. 313–329.
48. Nishimoto S., Vu A.T., Naselaris T. et al. Reconstructing visual experiences from brain activity evoked by natural movies // Curr. Biol. 2011. V. 21. № 19. P. 1641–1646.
49. Ongur D., Price J.L. The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys, and humans // Cereb. Cortex. 2000. V. 10. P. 206–219.
50. Onitsuka T. Recent topics in neurophysiological studies of patients with schizophrenia. Seishin Shinkeigaku Zasshi. 2013. V. 115. № 8. P. 847–852.
51. Palaniyappan L., Liddle P.F. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction // J Psychiatry Neurosci. 2012. V. 37. № 1. P. 17–27.
52. Palaniyappan L., Simmonite M., White T.P. et al. Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia // Neuron 2013. V. 79. № 4. P. 814–828.
53. Peyron R., Laurent B., Garcia-Larrea L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis // Neurophysiol. Clin. 2000. V. 30. P. 263–288.
54. Richardson N.R., Gratton A. Behavior-relevant changes in nucleus accumbens dopamine transmission elicited by food reinforcement: an electrochemical study in rat // J. Neurosci. 1996. V. 16. P. 8160–8169.
55. Salamone J.D. The involvement of nucleus accumbens dopamine in appetitive and aversive motivation // Behav. Brain Res. 1994. V. 61. P. 117–133.
56. Salamone J.D., Cousins M.S., Snyder B.J. Behavioral functions of nucleus accumbens dopamine: empirical and conceptual problems with the anhedonia hypothesis // Neurosci. Biobehav. Rev. 1997. V. 21. P. 341–359.
57. Schultz W., Apicella P., Scarnati E., Ljungberg T. Neuronal activity in monkey ventral striatum related to the expectation of reward // J. Neurosci. 1992. V. 12. P. 4595–4610.
58. Schultz W., Dayan P., Montague P.R. A neural substrate of prediction and reward. Science. 1997. V. 275. P. 1593–1599.
59. Schultz W. Dopamine neurons and their role in reward mechanisms // Curr. Opin. Neurobiol. 1997. V. 7. P. 191–197.
60. Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F. et al. Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control // J. Neurosci., 2007. V. 27. № 9. P. 2349–2356.
61. Shergill S.S., Bullmore E.T., Brammer M.J. et al. A functional study of auditory verbal imagery // Psychol. Med. 2001. V. 31. № 2. P. 241–253.
62. Singer T., Seymour B., O'Doherty J. et al. Empathy for pain involves the affective but not sensory components of pain // Science & 2004. V. 303. P. 1157–1162.
63. Spilker B., Callaway E. "Augmenting" and "reducing" in averaged visual evoked responses to sine wave light // Psychophysiology. 1969. V. 6. № 1. P. 49–57.
64. Strik W.K., Hubl D., Dierks T. Structural and functional substrates of hallucinations in schizophrenia // Int. J. Psychophysiol. 2004. V. 54. № 1–2. P. 47.
65. Su L., Hu H., Chen J. et al. P50 sensory gating studies in schizophrenics: a systematic review. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2010. V. 90. № 29. P. 2020–2025.
66. Umbricht D., Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis // Schizophr. Res. 2005. V. 76. № 1. P. 1–23.
67. Vercammen A., Knegtering H., den Boer J.A. et al. Auditory hallucinations in schizophrenia are associated with reduced functional connectivity of the temporoparietal area // Biol. Psychiatry 2010. V. 67. № 10. P. 912–918.
68. Waelti P., Dickinson A., Schultz W. Dopamine responses comply with basic assumptions of formal learning theory // Nature. 2001. V. 412. P. 43–48.
69. Wenkstern D., Pfau J.G., Fibiger H.C. Dopamine transmission increases in the nucleus accumbens of male rats during their first exposure to sexually receptive female rats // Brain Res. 1993. V. 618. P. 41–46.
70. Wise R.A. Neuroleptic attenuation of intracranial self-stimulation: reward or performance deficits? // Life Sci. 1978. V. 22. P. 535–542.
71. Wotruba D., Heekeren K., Michels L. et al. Symptom dimensions are associated with reward processing in unmedicated persons at risk for psychosis // Front Behav. Neurosci. 2014. V. 18. № 8. P. 382–389.

Поступила в редакцию
20.08.2015 г.

Violation of Assessing the salience of information in schizophrenia

M. E. Baklushev, G. A. Ivanitsky, A. M. Ivanitsky

Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences

The history of study of schizophrenia has more than 100 years. During all this period there was collected a lot of data on clinical picture of the disease, psychological peculiarities of patients, biochemical and electrophysiological phenomena. In this respect it becomes actual nowadays to look for a concept that could combine different levels of schizophrenia research (clinical, biochemical, social, etc.) and explain relationships with various symptoms of the disease. In this article we analyze experimental psychological data on thinking of patients, instrumental studies (*ERP, fMRI*, rhythmic patterns of thinking, dopamine theory) and their relationship with clinical implications. It is shown that all these data complement each other and allow us to tell about a basic violation in schizophrenia – the difficulty of patients to differentiate between more and less salient information. We can observe the violation on different levels of schizophrenia investigation and explain different symptoms of the disease as manifestations of that basic violation.

Key words: schizophrenia, thought disorder, aberrant salience, negative symptoms, dopamine theory, salient network.