

# Нейрофизиологические аспекты предполагаемого фундаментального дефицита при шизофрении

Judith M. Ford<sup>1,2</sup>, Veronica B. Perez<sup>2</sup>, Daniel H. Mathalon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Psychiatry Service, San Francisco VA Medical Center (США)

<sup>2</sup>Department of Psychiatry, University of California, San Francisco, USA (США)

Перевод: Жилиева Т.В. (Нижний Новгород)

Редактор: Алфимов П.В. (Москва)

Способность отличать внешние стимулы и стимулы, возникающие в результате собственных действий, является важнейшим условием выживания любого животного [1]. Для обеспечения этой дифференцировки в сенсорные области головного мозга выслаются т. н. опережающая копия (упреждающая модель) ожидаемых ощущений, вызванных собственными действиями. Можно назвать это копией стимула от «самого себя», выполненной под копирку и посылаемой в сенсорную кору. Предупрежденная таким образом сенсорная кора ослабляет или подавляет ощущения и различает их как ощущения, исходящие от «самого себя». Эту систему упреждающих моделей называют системой «эфферентных копий» или системой «сопутствующих разрядов». Эти термины часто взаимозаменяемы, однако мы определяем «эфферентную копию» как копию двигательного (моторного) плана, выслаемого из моторной в сенсорную область коры, а «сопутствующий разряд» — как ожидаемые сенсорные последствия, вызванные передачей эфферентной копии.

В оригинальной статье Feinberg [2] предложено следующее: слуховые галлюцинации вызваны дефектом в идеаторных системах эфферентных копий и сопутствующих разрядов. Автор полагает, что патология этих систем может привести к неспособности отличать собственную нейрональную активность от нейрональной активности, вызванной внешними стимулами. Таким образом, больные шизофренией могут быть неспособны отличать собственные мысли от голоса и других явлений внешней среды. Feinberg цитирует Хьюлинга Джексона, известного британского невролога XIX века, который рассматривал мышление как наиболее сложное моторное действие, «способное сохранять и задействовать вычислительные и интегративные механизмы, участвующие в физическом движении». Feinberg предположил, что мышление таким образом «записывает» успешные механизмы контроля, существующие на более низких уровнях интеграции. В 1987 Frith [3] расширил эту концепцию и провел ряд поведенческих экспериментов, подтверждающих дисфункцию системы сопутствующих разрядов при шизофрении. Такое подтверждение также было получено в слуховых и соматосенсорных экспериментах [4].

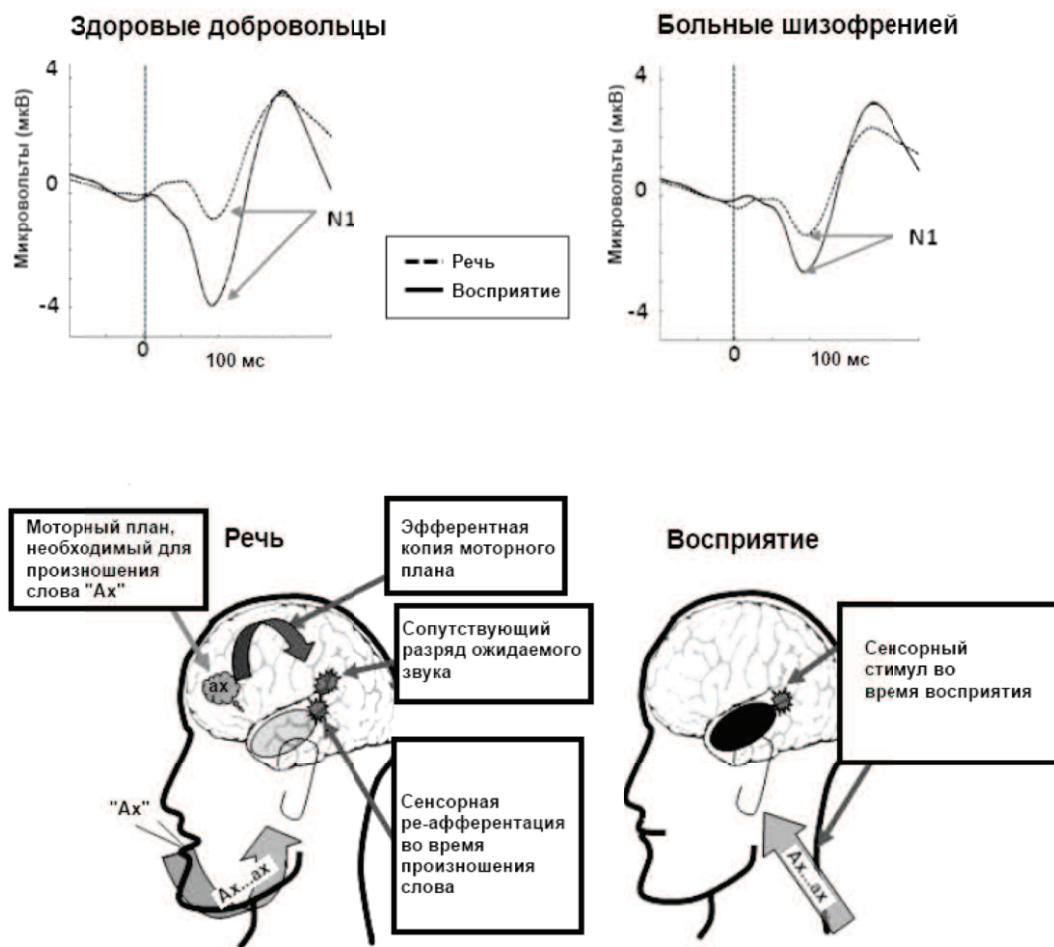
10 лет назад мы начали разрабатывать электрофизиологический метод изучения взаимосвязи между слуховыми галлюцинациями и биологическими механизмами, которые лежат в основе систем эфферентных копий и сопутствующих разрядов. Обратившись к трудам Х. Джексона, мы связали моторную систему мышления с моторной системой речи. В соответствии с этим нами разработан электроэнцефалографический (ЭЭГ) метод вызванных потенциалов, связанных с событием (event-related potentials, ERP), в ходе которого регистрируется реакция слуховой коры на разговорную речь [4]. Для оценки реакции слуховой коры на

разговорную речь использовался компонент ERP N1 (N1 — направленная вверх негативная волна, достигающая пика через 100 мс после подачи звукового сигнала; генерируется в первичной и вторичной слуховой коре). Наша методика похожа на методики других исследователей, используемые для изучения систем эфферентных копий и сопутствующих разрядов в экспериментах на человеке и обезьянах [4].

Наша методика представлена на рисунке 1. Над схематичными изображениями человека, говорящего слово «ах» и слушающего (воспринимающего) слово «ах», приведены диаграммы потенциалов ERP, зарегистрированные на макушке головы. Запись потенциала начиналась в момент 0 мс (вертикальная пунктирная линия). Пунктирная линия соответствует произношению, а сплошная линия — восприятию речевого сигнала. На левой диаграмме представлены сводные данные, полученные на 75 здоровых добровольцах. У здоровых людей волна N1 в ответ на речевой сигнал подавляется во время произношения и не подавляется во время восприятия речи [5]. На диаграммах ось Y отражает амплитуду потенциала в мкВ, а ось X — время в мс. Намерение произнести слово «ах» представлено в виде «облака мысли» над речевыми областями лобной коры. Изогнутая стрелка, указывающая на слуховую кору, обозначает передачу эфферентной копии моторного плана, в ходе которой создается сопутствующий разряд ожидаемого ощущения в слуховой коре. Когда ожидаемое ощущение (сопутствующий разряд) сопоставляется с фактическим ощущением (сенсорная ре-эфферентация) в слуховой коре (серая вспышка), восприятие подавляется. Сильные реакции в слуховой коре во время восприятия окрашены черным, а более слабые реакции во время произношения — серым.

Обнаружено, что чувствительность слуховой коры к речевым стимулам во время произношения у здоровых людей подавляется в большей степени, чем у больных шизофренией [5-9]. На диаграмме справа, составленной по данным 75 пациентов с шизофренией, показано относительно слабое подавление волны N1 во время произношения [5].

Вопреки нашим ожиданиям, выраженность подавления волны N1 в ответ на речевые стимулы во время произношения не была связана со слуховыми галлюцинациями [6-8]. Тем не менее, обнаружена связь галлюцинаций с феноменом синхронизации на ЭЭГ, который регистрируется за 100 мс до начала речи. В виду того, что доречевая синхронизация коррелировала с последующим подавлением волны N1 во время произношения у здоровых лиц, мы выдвинули предположение о том, что синхронизация на ЭЭГ, предваряющая речь, может отражать действие эфферентной копии «моторной команды на произношение» [7]. Возможно, слуховым галлюцинациям соответствует не недостаточное подавление восприятия, а невозможность вычленивать идеаторный акт как исходящий от самого индивида.



**Рисунок 1.** Метод исследования произношения и восприятия речи путем регистрации потенциалов ERP у здоровых добровольцев и больных шизофренией

В своей работе мы изначально пытались выявить связь между нарушением системы эфферентных копий и сопутствующих разрядов и слуховыми галлюцинациями. Однако в ходе «контрольного эксперимента» с нажиманием кнопки нами обнаружено, что у больных шизофренией также нарушена передача эфферентной копии в соматосенсорной системе, т. е. передача эфферентной копии моторной команды, предваряющей нажатие кнопки. Нейробиологическая манифестация этого феномена связана с моторными симптомами шизофрении, в частности с абулией и апатией [10]. Шизофрения — это болезнь всего мозга, затрагивающая почти все его механизмы, функции и структуры. Безусловно, у каждого симптома может быть свой патологический механизм, однако в задачу исследователей входит поиск некоего общего механизма, который может лежать в основе сразу нескольких нарушений. Мы предполагаем, что дисфункция упреждающей модели может отражать первичный нейрокognитивный дефицит у больных шизофренией.

Если наши измерения достоверны и не искажены антипсихотической терапией, они открывают новую область электрофизиологической диагностики, чувствительной к фундаментальным патофизиологическим нарушениям при шизофрении. Эти электрофизиологические сигналы, отражающие нарушение упреждающей (предвосхищающей) передачи в сенсомоторной системе, могут приводить к искажению идентификации и восприятия собственных действий. Эти сигналы могут лежать в основе искаженного вос-

приятия, связанного с множеством симптомов шизофрении — от слуховых галлюцинаций до апатобулических нарушений. Предложенный электрофизиологический метод может стать диагностическим инструментом для разработки и исследования новых способов лечения. Находки этого метода можно представить в виде нового эндотипа для выявления высокого риска развития шизофрении. Показано, что у людей, находящихся в группе риска, подавление волны N1 во время произношения ослаблено в большей степени, чем у здоровых лиц, и в меньшей степени, чем у пациентов с подтвержденным диагнозом шизофрении [5]. Обнаружение этого феномена у людей с продромальными симптомами может являться предиктором развития психоза.

Патофизиологические исследования, подобные настоящему, лежат в области прикладной нейронауки и открывают многообещающую возможность инвазивных манипуляций на животных моделях. Исследование механизма эфферентных копий можно провести на животных, способных к общению, например, птицах и приматах. В частности, в таких экспериментах можно выявить связь между нарушениями нейротрансмиссии при шизофрении и паттернами нейрональной активности, которые обнаруживаются при галлюцинациях.

#### Выражение признательности авторов

Эта работа была поддержана следующими грантами фонда VA Merit Review (J.M. Ford) и Национального института психического здоровья США: T32 MH089920

(V. Perez), K02 MH067967 и R01 MH58262 (J.M. Ford), R01 MH076989 (D.H. Mathalon).

Разрешение на воспроизведение рисунка 1 любезно предоставлено редакцией журнала Schizophrenia Bulletin.

#### Литература:

1. Crapse TB, Sommer MA. Corollary discharge across the animal kingdom. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:587-600.
2. Feinberg I. Efference copy and corollary discharge: implications for thinking and its disorders. *Schizophr Bull* 1978;4:636-40.
3. Frith CD. The positive and negative symptoms of schizophrenia reflect impairments in the perception and initiation of action. *Psychol Med* 1987;17:631-48.
4. Ford JM, Roach BJ, Mathalon DH. How to assess the corollary discharge in humans using non-invasive neurophysiological methods. *Nature Protocols* 2010;5:1160-8.
5. Perez VB, Ford JM, Roach BJ et al. Auditory cortex responsiveness during talking and listening: early illness schizophrenia and patients at clinical high-risk for psychosis. *Schizophr Bull* (in press).
6. Ford JM, Mathalon DH, Heinks T et al. Neurophysiological evidence of corollary discharge dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001;158:2069-71.
7. Ford JM, Roach BJ, Faustman WO et al. Synch before you speak: auditory hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164: 458-66.
8. Ford JM, Gray M, Faustman WO et al. Dissecting corollary discharge dysfunction in schizophrenia. *Psychophysiology* 2007;44: 522-9.
9. Heinks-Maldonado TH, Mathalon DH, Houde JF et al. Relationship of imprecise corollary discharge in schizophrenia to auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:286-96.
10. Ford JM, Roach BJ, Faustman WO et al. Out-of-synch and out-of-sorts: dysfunction of motor-sensory communication in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008;63:736-43.