

2. Irwin MR. *Annu Rev Psychol* 2015;66:143-72.
3. Cho HJ, Lavretsky H, Olmstead R et al. *Am J Psychiatry* 2008;165:1543-50.
4. Irwin MR, Olmstead R, Carroll JE. *Biol Psychiatry* 2016;80:40-52.
5. Slavich GM, Irwin MR. *Psychol Bull* 2014;140:774-815.
6. Irwin MR, Opp MR. *Neuropsychopharmacology* 2017;42:129-55.
7. Dantzer R. *Biol Psychiatry* 2012;71:4-5.
8. Irwin MR, Cole SW. *Nature Rev Immunol* 2011;11:625-32.
9. Irwin MR, Olmstead R, Carrillo C et al. *J Clin Oncol* 2017;35:2656-65. DOI:10.1002/wps.20556

Обусловленные галлюцинации: факты из истории и перспективные направления

Восприятие – это *бессознательный процесс* синтеза, основанный на дополнении чувственными феноменами индивидуальной модели окружающего мира. Павлов предположил, что в основе этого процесса лежит, помимо прочего, классическое обусловливание поскольку ассоциации, которые формируют модель мира, складываются именно в процессе обучения на личном опыте. С 1895 г. известно, что такие выученные ожидания могут влиять на процесс синтеза чувственных данных, вплоть до индуцирования галлюцинаций¹.

Как показал J. Konorski в 1960 г. в эксперименте на крысах², усвоенные ассоциативным способом внутренние представления в ряде случаев провоцировали развитие галлюцинаций. Например, голодной крысе предъявляли звуковой тон и затем давали сахарный раствор. После нескольких предъявлений крыса запоминала, что тон предшествовал раствору. В этом случае тон вызывал очень реалистичное чувственное представление о сахаре, которое крыса с трудом отличала от реальных ощущений. В результате последующих тренировок эти индуцированные сигналом галлюцинации исчезали, но не на животных моделях, которые демонстрировали биологию психозов³.

В экспериментах с участием людей показано, как после одновременной презентации звука пороговой громкости и слабой вспышки лампочки испытуемые сообщали, что при вспышке лампочки слышали звук, даже если в действительности он отсутствовал⁴. Более подвержены этому эффекту пациенты с психотическими расстройствами – «голосами»⁵. Возможна и обратная ситуация, когда сигналом служат слуховые стимулы: отчетливо воспринимаемый тон частотой 1 кГц после нескольких совместных предъявлений со слабо видимым зрительным стимулом индуцировал соответствующую зрительную галлюцинацию⁶. Подобное состояние воспроизводимо и вне лаборатории: те же испытуемые в последующем сообщали, что, слыша звук с частотой 1 кГц, они видели соответствующий зрительный стимул на экране выключенного телевизора⁶.

Продолжая традицию подобных экспериментов, мы провели эксперимент с применением функциональной нейровизуализации на четырех группах испытуемых⁷. Группы дифференцировали в зависимости от наличия психотического расстройства и галлюцинаций: выделили группу страдающих психозом с галлюцинациями, страдающих психозом без галлюцинаций, не страдающих психозом, но испытывающих галлюцинации и группу не страдающих психозами и не обнаруживающих признаков галлюцинаций. После усвоения ассоциации между слуховым и зрительным стимулами участники из всех групп с уверенностью сообщали, что слышали тон, даже если в действительности его предъявления не происходило (таким образом констатирована обусловленная галлюцинация). В этот момент у участников эксперимента активировались области, которые ранее идентифицировались при исследовании слуховых галлюцинаций (передние отделы островка с двух

сторон, ассоциативная слуховая кора, нижняя лобная и верхняя височная извилины, червь мозжечка, парагиппокамповая и передняя поясная извилины). Однако среди пациентов с галлюцинациями, вне зависимости от того, есть ли у них диагностированное психотическое расстройство, обусловленные галлюцинации встречались гораздо чаще, чем у пациентов, обычно не имеющих галлюцинаций.

Далее мы применили формальную расчетную модель восприятия – трехуровневый иерархический фильтр Гаусса (HGF)⁸. Ответы испытуемых и сама структура задания HGF использовались с целью определить убеждения пациента относительно перцепторного опыта. Первый уровень модели (X_1) показывает, считает ли пациент, что тон действительно прозвучал, в каждом случае. Второй уровень (X_2) отражает убежденность испытуемого в том, что зрительный сигнал предвещает появление тона. Третий уровень (X_3) показывает изменения во мнении о взаимозависимости слухового и зрительного сигналов (т. е. изменчивость X_2). Участники, имевшие галлюцинации, демонстрировали более высокие показатели на первых двух уровнях (X_1 и X_2), а также приверженность своим прошлым убеждениям, что коррелировало с высокой активностью островка, верхней височной извилины и других элементов сети, задействованной в образовании обусловленных галлюцинаций. Пациенты с психотическими расстройствами, вне зависимости от того, страдают ли они галлюцинациями, с меньшей вероятностью замечали изменения в статистической структуре задания (X_3), по сравнению с участниками, не страдающими психозом. Также у них в меньшей степени наблюдалась активация мозжечка и парагиппокамповой извилины при оценке изменений во взаимозависимости звукового и светового сигналов.

Предложенная модель позволяет дифференцировать испытуемых с психотическими расстройствами от не страдающих психозами, а также имеющих и не имеющих галлюцинации. Система, основанная на расчетах данных, может упростить выявление лиц с высоким риском галлюцинаций и психоза. Деление взаимосвязанных структур, отвечающих за появление обусловленных галлюцинаций, согласно основанным на расчетах моделям, позволяет выявить внутри взаимосвязи отдельные узловые элементы, которые соответствовали бы функциям разных расчетных уровней. Исследование показало, что островок и верхняя височная извилина вовлечены в расшифровку связанных со стимулами убеждений более низкого уровня. Мозжечок и парагиппокамповая извилина необходимы для оценки изменчивости усвоенных взаимосвязей.

Указанная дифференциация важна для применения реперитивной транскраниальной магнитной стимуляции (rTMS) и других методов нейромодуляции как потенциального лечения. Для каждой отдельной области могут подходить разные виды модуляции: повышенная активность в области верхней височной извилины или островка может быть скорректирована с помощью медленной rTMS, включая

ингибиторную пластичность. Сниженную активность в области мозжечка и парагиппокампальной извилины и затруднения в адаптации убеждений может облегчить потенцирующая стимуляция тета-вспышками. Применение такого метода к области верхней височной извилины продемонстрировало эффективность при лечении слуховых галлюцинаций⁹. К тому же червь мозжечка не только активируется многочисленными сенсорными модальностями, но и задействован в этиологии шизофрении и определен как потенциальная цель для глубокой мозговой стимуляции при лечении психозов.

С точки зрения математики, первичным является отношение уровней уверенности в предшествующем знании и уверенности в воспринимаемой сенсорной информации. Следовательно, привести это отношение к норме можно путем снижения уверенности в предшествующем знании или повышения уверенности в воспринимаемых сенсорных данных. Уверенность в чувственном восприятии зависит от холинергической медиации: ацетилхолин повышает дискриминационную способность относительно звуковых сигналов и склонность делать заключения о воспринятом на основании чувственных данных. Блокада холинергических рецепторов снижает чувствительность к восприятиям, уменьшает склонность полагаться на чувственно воспринимаемые данные в процессе бессознательного синтеза и может как вызывать спонтанные галлюцинации, так и создавать предрасположенность к обусловленным¹⁰. Повышение холинергической медиации, напротив, облегчает психотические симптомы у людей и в моделях шизофрении на животных.

Сочетая знания о давно известных феноменах у людей и животных с современными возможностями вычислительной нейровизуализации, данная работа выдвигает новые идеи в области биологии и психологии галлюцинаций, что предвещает появление новых терапевтических подходов.

Philip R. Corlett, Albert R. Powers

Department of Psychiatry, Yale University, Connecticut Mental Health Center, New Haven, CT, USA

Перевод: Шишковская Т.И. (Самара)

Редактура перевода: к.м.н. Захарова Н.В. (Москва)

Библиография

1. Seashore CE. *Stud Yale Psych Lab* 1895;3:1-67.
2. Konorski J. *Integrative activity of the brain: an interdisciplinary approach*. Chicago: University of Chicago Press, 1967.
3. McDannald M, Schoenbaum G. *Schizophr Bull* 2009;35:664-7.
4. Ellison DG. *J Exp Psychol* 1941;28:1-20.
5. Kot T, Serper M. *J Nerv Ment Dis* 2002;190:282-8.
6. Davies P, Davies GL, Bennett S. *Perception* 1982;11:663-9.
7. Powers AR, Mathys C, Corlett PR. *Science* 2017;357:596-600.
8. Mathys CD, Lomakina EI, Daunizeau J et al. *Front Hum Neurosci* 2014;8:825.
9. Orlov ND, Giampietro V, O'Daly O et al. *Transl Psychiatry* 2018;8:46.
10. Warburton DM, Wesnes K, Edwards J et al. *Neuropsychobiology* 1985;14:198-202.

DOI:10.1002/wps.20557