

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА ЭЭГ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ШИЗОФРЕНИИ

И.В. Кичук¹, Н.В. Соловьева², Е.В. Макарова^{2,3}, А.А. Митрофанов⁴,
И.В. Лусникова¹, М.Н. Русалова⁵, С.В. Чаусова¹

¹ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России

²Акционерное общество «Научный центр персонализированной медицины»

³ФБГУ «Национальный медицинский центр реабилитации и курортологии»

Министерства Здравоохранения Российской Федерации

⁴ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»

⁵Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН

Шизофрения – это прогрессивное хроническое психическое расстройство, характеризующееся разрушением социальных связей, формированием когнитивного дефицита и обеднением эмоционально-волевой сферы личности.

Пик развития болезни приходится на молодой возраст, что создает высокий процент инвалидизации и социальной дезадаптации пациентов, страдающих шизофренией [2].

Шизофрения требует тщательной дифференцировки как с другими психическими заболеваниями, так и с разнообразными состояниями, связанными с нарушениями адаптации и личностными особенностями. По данным ВОЗ, шизофренией в мире страдает не менее 45 млн. человек. Таким образом, распространенность данной патологии равна 15 человек на 100 000 населения или 0,8–1% общей популяции [3], а ежегодная заболеваемость достигла 2 млн. человек.

В России число больных превышает 500 тысяч человек. При этом 80% таких людей (300 тыс.) имеют инвалидность [5].

Данные показатели определяют актуальность изучения механизмов развития шизофрении, заставляют разрабатывать достоверно точные методы для ее раннего диагностирования, а также нацеливают на поиск и оценку качественных маркеров данной тяжелой патологии [82].

Картина ЭЭГ при шизофрении

Многие авторы используют ЭЭГ в диагностике шизофрении. По данным R.Abrams [9], среди пациентов, страдающих этим заболеванием, аномалии ЭЭГ встречаются вдвое чаще, чем при аффективных расстройствах. Нормативных ЭЭГ критериев для постановки диагноза шизофрении на сегодняшний день не разработано. Тем не менее, применение спектрального и когерентного анализов для обработки

ЭЭГ в последние годы позволяет выявить более чувствительные и специфичные признаки.

Для шизофрении характерно нарушение интегративных процессов в головном мозге, особенно связей между префронтальной корой (ПФК) и височными областями. По результатам МРТ выявлено, что у людей, страдающих шизофренией, отмечается дефицит серого вещества в медиальной височной доле, включая гиппокамп, ПФК, поясную извилину, верхнюю височную и заднюю теменную кору, а также таламус [20]. Данная картина сочетается с увеличением желудочков и истончением миелиновых оболочек. Лимбические пути, соединяющие гиппокамп с прифронтальной корой и другими структурами, страдающими при шизофрении, отвечают за сложные когнитивные процессы. И именно нарушением функции этих путей обусловлен когнитивный дефицит и диссоциативные процессы у пациентов. На ЭЭГ это проявляется снижением когерентности. Известно, что при шизофрении нарушаются интегративные связи с передними отделами мозга [6].

Данные литературы о частотных и пространственных изменениях ЭЭГ достаточно противоречивы. Многие авторы в своих работах отмечают снижение мощности основного (альфа) ритма преимущественно в лобных долях, что коррелирует с уменьшением кровотока в данных структурах и свидетельствует о снижении функциональной моторики лобной коры при шизофрении (так называемая «гипофронтальность») [79] и при функциональных нагрузках [15, 18, 77].

Параллельно наблюдается увеличение мощности медленноволновой дельта- и тета-активности, увеличение быстроволновой бета-активности у пациентов с шизофренией в сравнении с группой психически здоровых лиц. Увеличение активности коры было четко связано с позитивной симптоматикой [70].

Другим биологическим маркером шизофрении можно считать нарушенные межполушарных связей. Обнаружено, что у больных шизофренией имеет место не только снижение мощности альфа-ритма в затылочных областях, но и его более выраженная, в сравнении со здоровыми лицами, асимметрия. Для позитивной симптоматики характерно преобладание спектральной мощности в левой затылочной области, а для негативной – в правой. Отмечалось снижение лобно-затылочного градиента альфа-ритма и нарушение межполушарного баланса [29].

У больных с острым психозом в анамнезе отсутствовала левосторонняя латерализация на фоне речевой активности, что характерно для взрослых людей в норме. Также при шизофрении возрастает синхронизация внутри отдельно взятого полушария, при нарушенной передаче сигнала между полушариями [59].

У пациентов с позитивной и негативной симптоматикой могут наблюдаться различные особенности. Минус-симптомы авторы связывают с гиперактивацией в левом полушарии, тогда как плюс-симптомы наблюдаются при повышении активности и когерентности в правом полушарии [54]. Значения частоты спектрального пика альфа-активности снижены по сравнению с нормой у больных с негативной симптоматикой и увеличены у больных с позитивной симптоматикой в левой затылочной области. При этом в обеих группах отмечалось снижение частоты пика альфа-активности в ПФК. По данным I.Sommer [68] и C.Spironelli [70] существует связь между гиперактивацией правого полушария и галлюцинациями: слуховыми и зрительными [16, 30].

Рядом исследователей также отмечались аномалии в проведении сигнала в зрительных и слуховых зонах коры, что говорит о патологической функции данных центров и нарушениях обработки сенсорной информации у больных шизофренией [68]. Усиление дельта-ритма – стабильный компонент ЭЭГ больных шизофренией, часто преобладающий в лобных отделах [45, 80, 83], и также свидетельствует о сниженной корковой активности.

В других работах отмечается снижение спектральной мощности дельта-диапазона в левой нижне-лобной области (F7) и тета-1-диапазона в левой нижневисочной области (T5) у больных по сравнению с нормой [32]. В более современных работах отмечается повышение общей когерентности дельта-ритма в отношении к тета-ритму [39] или, напротив, снижение дельта- по отношению к тета-ритму [72, 80]. T.V.Kam и соавт. описали снижение когерентности бета-ритма у больных шизофренией [35].

Компьютерный анализ ЭЭГ для диагностики шизофрении

Z.Dvey-Aharon и соавт. [22] использовали математический анализ с целью дифференциации нормальной функции мозга и при шизофрении. При проведении дискриминантного анализа авторами был сделан

вывод, что наибольшей достоверностью в отношении когнитивного дефицита обладает снижение мощности бета-ритма в диапазоне 15–27,5 Гц.

В работе F.M.Howells и соавт. [30] предлагается использовать соотношение дельта/альфа ритмов с целью дифференциальной диагностики психотического эпизода на фоне биполярного расстройства и шизофрении. Повышение дельта активности и снижение альфа-ритма на фоне десинхронизации альфа-ритма было оценено как характерное для шизофрении.

Исследователями из Тайваня проведена работа, куда было включено 24 испытуемых (12 больных и 12 здоровых). Ими был разработан способ дифференцирования шизофрении и нормы с помощью линейной дискриминантной формулы (ЛДФ), которая оценивала параметры слуховых вызванных потенциалов (ВП) у здоровых и больных лиц. Полученная формула имела точность 83,33% [74].

В работе С.А.Евдокимова и соавт. исследовались ЭЭГ-показатели больных с обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР), синдромом нарушения внимания и гиперактивностью (СНВГ), депрессией и шизофренией. Использовался анализ спектральных характеристик спонтанной ЭЭГ в состоянии спокойного бодрствования с открытыми глазами. Для определения чувствительности и специфичности нейромаркеров использовался дискриминантный анализ. Спектральный анализ выявил статистически значимое увеличение мощности спектра ЭЭГ для ОКР, депрессии и шизофрении, в то время как для СНВГ выявлялось снижение мощности спектров. Чувствительность формулы достигала 100% [4].

При когерентном анализе ЭЭГ, по данным В.Б.Стрелец и соавт. [8], у больных шизофренией в сравнении с нормой в покое с закрытыми глазами отмечается уменьшение количества внутри- и межполушарных когерентных связей в различных частотных полосах. Редукция ярко выражена для числа межполушарных связей в тета-, бета- и гамма-диапазонах, причем для больных с первым эпизодом были характерны более выраженные изменения, в сравнении с больными с хроническим течением болезни [58].

Другие авторы отмечали увеличение когерентных связей у больных шизофренией: выявлено увеличение меж- и внутрислошарной когерентности в дельта-диапазоне в задних регионах [78], внутрислошарной – в тета-диапазоне в лобно-височных регионах слева [42], а для альфа-волн – в передних левых и ряде областей правой гемисферы [43]. В двух исследованиях выявлена тенденция к увеличению внутри- и межполушарной когерентности в передних и задних отделах коры бета-активности [53]. Но есть и ряд исключений. G.Winterer и соавт. [80] обнаружили у больных достоверное снижение задневисочной межполушарной когерентности в дельта-полосе, а V.K.Yeragani и соавт. [85] – снижение лобно-центральной правополушарной когерентности в бета- и гамма-диапазонах.

Противоречивость результатов проявляется в исследовательских работах в состоянии покоя с открытыми глазами. J. Tausher и соавт. [72] при шизофрении обнаружили снижение внутриволновой когерентности в различных ритмических диапазонах. Другие авторы свидетельствуют о ее повышении [45]. Третьи не зафиксировали различий между больными и здоровыми, по крайней мере, относительно альфа-активности [29]. K. Mann и соавт. [42] отметили у больных шизофренией незначительное увеличение внутриволновой альфа- и бета-когерентности, а также снижение силы межполушарных связей для медленных волн.

Визуальный и спектральный методы анализа ЭЭГ обнаружили большой полиморфизм нарушений электрической активности мозга у больных шизофренией. В недавней работе E. Olejarczyk [52] был проведен графический анализ ЭЭГ 14 пациентов с шизофренией и 14 здоровых людей для изучения степени согласованности работы мозга. Статистически значимые различия были выявлены в виде снижения показателей когерентности в альфа диапазоне и низкого уровня синхронизации альфа и дельта-ритмов во всех отделах головного мозга. Синхронизация по гамма-мощности была усилена.

Такая дезинтеграция сопровождалась ускорением проведения биопотенциалов (ускоренный поток информации), при этом наиболее высокие показатели были зарегистрированы при передаче импульса из левого полушария в правое. Внутри левого полушария проводимость, напротив, была замедлена. Разница между группами здоровых и больных лиц была также в степени интеграции и сегрегации. Отмечались снижение лобно-затылочного градиента по альфа-ритму и нарушение межполушарного баланса [20].

Проведенный с использованием нейросети и машинного обучения анализ показал, что мозг пациентов с шизофренией имеет специфическую особенность формировать «кластеры» активности на фоне сниженной интеграции и эффективности работы в сравнении со здоровыми людьми [62].

A. Y. Ibanez-Molina и соавт. провели исследование, где сравнили данные 18-ти пациентов больных шизофренией и 17-ти здоровых лиц. Испытуемым показывали картинки и просили во время регистрации ЭЭГ назвать то, что на них изображено. Авторы оценивали общую интегративную способность головного мозга двух групп по ЭЭГ с помощью анализа Лемпеля-Зива. У больных шизофренией исходно отмечалась высокая интегрированность работы передней доли мозга по высокочастотным ритмам. В группе контроля интегрированность повышалась при выполнении задания в левой темпоральной области. Выявлены также отличия гетерогенности локальной активности групп нейронов. Авторами был сделан вывод о сниженной адаптивной способности мозга пациентов с шизофренией [31].

Интересно также изучение ВП при шизофрении, поскольку они отражают интегрированность работы

головного мозга и иллюстрируют характер сенсорных и когнитивных нарушений. Подавление P50 компонента аудиального ВП всегда снижено или отсутствует у пациентов с шизофренией [10, 12, 23]. Этот признак считается достаточно достоверным признаком заболевания [11, 17, 26]. В исследовании Y. Hirano и соавт. подавление P50 у больных шизофренией отсутствовало также и на человеческую речь [27].

В исследовании, в которое было включено 144 пациента, был сделан вывод, что и у ближайших родственников пациентов с шизофренией регистрируется низкий компонент P50 [17]. D. Potter и соавт. было высказано предположение, что отсутствие подавления P50 при шизофрении связано с позитивной симптоматикой [56]. Снижение амплитуды N100 является находкой ученых, исследующих ВП у пациентов с шизофренией, и считается одним из ее биомаркеров [61].

Снижение амплитуды негативности рассогласования (НР) встречается у пациентов с шизофренией, что отражает нарушение обработки аудиальной информации [75].

В других работах, касающихся ВП при шизофрении, также отмечались следующие изменения: низкая амплитуда аудиального и визуального компонента P300, отсутствие повышения амплитуды P100 и N170 в процессе распознавания лица, замедление P100, связь амплитуд N170 со степенью социальной адаптации и социального функционирования, выраженное повышение амплитуды N400 на фоне когнитивной нагрузки [33, 40, 75].

ЭЭГ и биомаркеры при шизофрении

При сравнительном анализе ЭЭГ здоровых людей и пациентов с шизофренией P. J. Uhlhaas и соавт. [76] отметили аномальную синхронизацию между бета- и гамма-частотами среди больных людей и описали связь между сниженным синтезом ГАМК и низкой мощностью бета- и гамма-частот. Поскольку уровень ГАМК имеет свойство определять характер бета- и гамма-частот, по мнению авторов, именно дефицит ГАМК-эргической иннервации обуславливает низкую интеграцию коротко-кортикальных связей и когнитивный дефицит, снижение перцепции и концентрации внимания.

Полиморфизм гена, кодирующего холинэргические рецепторы, может быть ассоциирован с появлением компонента P50 на ЭЭГ и замедлением проведения сенсорного импульса у лиц с шизофренией [71]. В работах C. M. Yee, а также D. Oranje описано восстановление адекватной реакции P50 на внешние раздражители у пациентов с шизофренией после назначения рисперидона и кветиапина [55, 84].

Глутаматергическая система, а именно НМДА-рецепторы, с высокой вероятностью способны модулировать степень НР. Несколькими авторами отмечено, что назначение блокаторов НМДА-рецепторов снижает амплитуду негативности рассогласования [49].

Известно, что при шизофрении НР связана с дофамином, серотонином, ГАМК, мускарином, никотиновой кислотой и с дисфункцией мускариновых рецепторов, но данные о роли этих веществ противоречивы. Зафиксирована нормализация параметров НР на фоне назначения галоперидола [73]. Однако последние работы свидетельствуют об отсутствии модулирующего влияния на НР как блокаторов D₁, так и D₂ рецепторов. Отмечено снижение амплитуды НР на фоне диеты с исключением триптофана, но эксперимент с блокаторами серотониновых рецепторов не подтвердил какой-либо связи уровня серотонина и НР [10]. Влияние ГАМК на НР изучалось на фоне назначения бензодиазепинов, что приводило к её снижению [47].

G. Winterer и соавт. [80] в своей работе привели доказательства, что электрофизиологическая активность в ПФК у пациентов с шизофренией характеризуется более высокой вариабельностью кортикального ответа и появлением «шумов» на записи ЭЭГ. Данный феномен исследователи связали с уровнем дофамина, поскольку повышение его концентрации коррелировало с уменьшением «шумов». На основании этой точки зрения были описаны математические модели, изучающие влияние дофамина на ПФК у больных шизофренией [21, 37].

Исследователями из Бостона, P.J. Siekmeier и D.P. Vanmaanen, была создана программа, имитирующая работу гиппокампа у пациента с шизофренией и у здорового человека. Данные модели функционировали на 72-процессорном суперкомпьютере. В качестве критерия шизофрении была взята неспособность мозга к синхронизации на частоте 40 Гц. На этой модели ими было изучено влияние дофамина на активность головного мозга и сделаны следующие выводы: повышение уровня дофамина в контрольной модели приводило и к повышению мощности бета-ритма на частоте 40 Гц, тогда как в модели шизоф-

рении высокие концентрации дофамина влекли за собой снижение резонанса на частоте 40 Гц [64, 65].

Достаточно сложно сделать однозначный вывод о связи нейромедиаторов и биопотенциалов головного мозга. Имеющиеся данные разрозненны, иногда противоречивы, работы отличаются по методике выполнения, дизайну и поставленным задачам, для исследований характерны небольшие выборки пациентов, сложности в интерпретации полученных данных. Поэтому данные публикации также больше соответствуют пилотным исследованиям и требуют дальнейшей разработки.

Тем не менее, можно утверждать, что уровень биогенных аминов и гормонов влияет на характер ЭЭГ. Снижение уровня серотонина, дофамина и катехоламинов формирует тенденцию к снижению мощности спектров ЭЭГ, как правило в альфа- и бета-диапазонах, и нарушению интегративных процессов.

Поднятые в настоящей статье вопросы представляют обширное поле для дальнейшего изучения проблемы и накопления знаний, выявления предикторов, специфичных для каждой нозологии, с последующим внедрением метода в широкую клиническую практику.

Выводы

Результаты современного компьютерного анализа ЭЭГ обладают высокой достоверностью и могут быть полезны для дифференциальной диагностики шизофрении. Такие методы как дискриминантный и когерентный анализы, использование нейросетей, машинного обучения и математических моделей являются перспективными для дальнейшего изучения и применения.

Выявление корреляционных соотношений нейрофизиологических и биохимических показателей может помочь не только в диагностике шизофрении, но и в подборе персонализированной терапии с учетом патофизиологических механизмов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астякова А.С., Ковтюх Г.С. Эволюция представлений о шизофрении: исторический обзор и современные концепции // История изучения шизофрении. 2016. С. 1–6.
2. Вид В.Д. Психотерапия шизофрении. СПб.: Питер, 2008. 512 с.
3. Гофман А.Г. Алкоголизм, сочетающийся с шизофренией и заболеваниями шизофренического спектра // Вопросы наркологии. 2014. № 3. С. 127–136.
4. Евдокимов С.А., Пронина М.В., Кропотов Ю.Д. Анализ специфичности и чувствительности нейромаркеров психических заболеваний для компонент когнитивных вызванных потенциалов и спектральных компонент ЭЭГ; 2016. С. 1–3
5. Карташова Э.В., Долгова Е.М. Анализ статистических данных заболеваемости шизофренией в саратовском регионе за последнее тридцатилетие // Евразийский союз ученых. 2015, № 3–5. С. 83–84.
6. Мельникова Т.С., Алфимова М.В. использование когерентного анализа для выявления особенностей интегративной деятельности мозга при шизофрении // Успехи физиологических наук. 2013. Т. 44, № 2. С. 20–40.
7. Сафуанов Ф.С. Психодиагностические исследования в судебно-психиатрической практике // Медицинская и судебная психология. Курс лекций: учебное пособие / Под ред. Т.Б. Дмитриевой, Ф.С. Сафуанова. М.: Генезис, 2005. С. 11–31.
8. Стрелец В.Б., Гарах Ж.В., Новоготский-Власов В.Ю., Магомедов Р.А. Соотношение между мощностью и синхронизацией ритмов ЭЭГ в норме и при когнитивной патологии // Журн. ВнД. 2005. Т. 55. С. 496–504.
9. Abrams R. Differential EEG Patterns in Affective Disorder and Schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. 1979. Vol. 36. P. 1355.
10. Atkinson R.J., Michie P.T., Schall U. Duration mismatch negativity and p3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 98–104.
11. Adler L.E., Pachtman E., Franks R.D., Pecevic M., Waldo M.C., Freedman R. Neurophysiological evidence for a defect in neuronal mechanisms involved in sensory gating in schizophrenia // Biol. Psychiatry 1982. Vol. 17. P. 639–654.
12. Bramon E., Shaikh M., Broome M. et al. Abnormal P300 in people with high risk of developing psychosis // Neuroimage. 2008. Vol. 41. P. 553–560.
13. Brisch R., Saniotis A., Wolf R., Bielau H., Bernstein H.G., Steiner J., Gos T. The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue // Frontiers in Psychiatry. 2014. Vol. 5.
14. Brunelin J., Fecteau S., Suaud-Chagny M.F. Abnormal Striatal Dopamine Transmission in Schizophrenia // Curr. Med. Chem., 2013. Vol. 20. P. 397–404.
15. Buchsbaum M., Hazlett E. Relative metabolic rate in frontal lobe of normals and schizophrenics assessed by positron emission tomography // Schizophrenia: scientific progress / C.Schults, C.Tamminga (Eds.). NY: Oxford University Press, 1989. P. 247–259.
16. Çavuş I., Reinhart R.M.G., Roach B.J., Gueorguieva R., Teyler T.J., Clapp W.C., Fordab J.M., Krystal J.H., Mathalon D.H. Impaired Visual Cortical Plasticity in Schizophrenia // Biol. Psychiatry. 2012. Vol. 71. P. 512–520.

17. Clementz B.A., Geyer M.A., Braff D.L. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first-degree biological relatives // *Am. J. Psychiatry*. 1998. Vol. 155. P. 1691–1694.
18. Cohen R., Semple W., Gross M. et al. Dysfunction in a prefrontal substrate of sustained attention in schizophrenia // *Life Sci*. 1987. Vol. 40. P. 2031–2039.
19. De Jonge J.C., Vinkers C.H., Hulshoff H.E., Marsman A. GABAergic Mechanisms in Schizophrenia: Linking Postmortem and In Vivo Studies // *Frontiers Psychiatry*. 20178.
20. Di Lorenzo G., Daverio A., Ferrentino F., Santarnecchi E., Ciabattini F., Monaco L., Lisi G., Barone Y., Di Lorenzo C., Niolu C., Seri S., Siracusano A. Altered resting-state EEG source functional connectivity in schizophrenia: the effect of illness duration // *Front. Hum. Neurosci*. 2015.
21. Durstewitz D., Seamans J.K., Sejnowski T.J. Dopamine-Mediated Stabilization of Delay-Period Activity in a Network Model of Prefrontal Cortex // *J. Neurophysiol*. 2000. Vol. 83. P. 1733–1750.
22. Dvey-Aharon Z., Fogelson N., Peled A., Intrator N. Schizophrenia Detection and Classification by Advanced Analysis of EEG Recordings Using a Single Electrode Approach // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10. P. e0123033.
23. Freedman R., Adler L.E., Waldo M.C., Pachtman E., Franks R.D. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia: Comparison of medicated and drug-free patients // *Biol. Psychiatry*. 1983. Vol. 18. P. 537–551.
24. Grace A.A. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: A hypothesis for the etiology of schizophrenia // *Neuroscience*. 1991. Vol. 41. P. 1–24.
25. Hayashi T., Nishikawa T., Koga I., Uchida Y., Horiguchi J., Yamawaki S. Involvement of the α 2 -adrenergic system in polydipsia in schizophrenic patients: a pilot study // *Psychopharmacology*. 1997. Vol. 130. P. 382–386.
26. Heinrichs R.W. Meta-analysis and the science of schizophrenia: Variant evidence or evidence of variants? // *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2004. Vol. 28. P. 379–394.
27. Hirano Y., Hirano S., Maekawa T. et al. Auditory gating deficit to human voices in schizophrenia: A MEG study // *Schizophr. Res*. 2010. Vol. 117. P. 61–67.
28. Hoffman R.E., Buchsbaum M.S., Escobar M.D. et al. EEG coherence of prefrontal areas in normal and schizophrenic males during perceptual activation // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. 1991. Vol. 3. P. 169–175.
29. Hoffman R.E., Hawkins K.A., Gueorguieva R. et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2003. Vol. 60. P. 49–56.
30. Howells F.M., Temmingh H.S., Hsieh J.H. et al. Electroencephalographic delta/alpha frequency activity differentiates psychotic disorders: a study of schizophrenia, bipolar disorder and methamphetamine-induced psychotic disorder // *Transl. Psychiatry*. 2018. Vol. 8. P. 75.
31. Ibañez-Molina A.J., Lozano V., Soriano M.F., Aznarte J.I., Gómez-Ariza C.J., Bajo M.T. EEG Multiscale Complexity in Schizophrenia During Picture Naming // *Front. Physiol*. 2018. Vol. P. 9.
32. Itil T.M. Qualitative and quantitative EEG findings in schizophrenia // *Schizophr. Bull*. 1977. Vol. 3. N 1. P. 61–79.
33. Jackson F., Foti D., Kotov R., Perlman G., Mathalon D.H., Proudfit G.H. An incongruent reality: The N400 in relation to psychosis and recovery. *Schizophr. Res*. 2014. Vol. 60. P. 208–215.
34. Kafka M.S., van Kammen D.P. α -Adrenergic Receptor Function in Schizophrenia: Receptor Number, Cyclic Adenosine Monophosphate Production, Adenylate Cyclase Activity, and Effect of Drugs // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1983. Vol. 40. P. 264–270.
35. Kam J.W. et al. Resting state EEG power and coherence abnormalities in bipolar and schizophrenia // *J. Psychiatr. Res*. 2013. Vol. 47, N 12, P. 1893–1901.
36. Kesby J., Eyles D., McGrath J. et al. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience // *Transl. Psychiatry*. 2018. Vol. 8. P. 30.
37. Kömek K., Bard E.G., Walker C.P., Cho R.Y. Dopamine and gamma band synchrony in schizophrenia - insights from computational and empirical studies // *Eur. J. Neurosci*. 2012. Vol. 36. P. 2146–2155.
38. Kumar N.S., Mahil J., Shiji A.S., Joshua K.P. Detection of Autism in Children by the EEG Behavior Using Hybrid Bat Algorithm-Based ANFIS Classifier // *Circuits, Systems, Signal Processing*. 2019. Vol. 10.
39. Lehmann D. et al., Functionally aberrant electrophysiological cortical connectivities in first episode medication-naïve schizophrenics from three psychiatry centers // *Front. Hum. Neurosci*. 2014, Vol. 8. P. 635.
40. Lynn S.K., Salisbury D.F. Attenuated modulation of the N170 ERP by facial expressions in schizophrenia // *Clin. EEG Neurosci*. 2008. Vol. 39. P. 108–111.
41. Maelic V., Eramo A., Gwin K., Offord S.J., Duffy R.A. The Role of Norepinephrine and Its α -Adrenergic Receptors in the Pathophysiology and Treatment of Major Depressive Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review // *Front.n Psychiatr*. 2018. Vol. 8.
42. Mann K., Maier W., Franke P. et al. Intra- and interhemispheric electroencephalogram coherence in siblings discordant for schizophrenia and healthy volunteers // *Biol. Psychiatry*. 1997. Vol. 42. P. 655–663.
43. Mann N.Y., Okubo Y., Matsuura M. et al. EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients: topographical study of predominantly never medicated cases // *Biol. Psychiatry*. 1992. Vol. 32. P. 1028–1034.
44. McCutcheon R.A., Abi-Dargham A., Howes O.D. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms // *Trends Neurosci*. 2019. Vol. 4.
45. Merrin E.L., Floyd T.C., Fein G. EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients // *Biol. Psychiatry*. 1989. Vol. 25. P. 60–66.
46. Meszaros K., Lenzinger E., Füreder T., Hornik K., Willinger U., Stompe T., Heiden A.M., Resinger E., Fathi N., Gerhard E., Fuchs K., Müller-Reiter E., Pfersmann V., Sieghart W., Aschauer H.N., Kasper S. Schizophrenia and the dopamine- β -hydroxylase gene // *Psychiatric Genetics*. 1996. Vol. 6. P. 17–22.
47. Näätänen R., Kähkönen S. Central auditory dysfunction in schizophrenia as revealed by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent MMNm: a review // *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2009. Vol. 12. P. 125–135.
48. Narayanaswamy J., Venkatasubramanian G., Joseph B. Insight in schizophrenia: Relationship to positive, negative and neurocognitive dimensions // *Indian J. Psychol. Med*. 2015. Vol. 37. P. 5.
49. Neuhaus A.H., Popescu F.C., Rentzsch J., Gallinat J. Critical Evaluation of Auditory Event-Related Potential Deficits in Schizophrenia: Evidence From Large-Scale Single-Subject Pattern Classification // *Schizophr. Bull*. 2013. Vol. 40. P. 1062–1071.
50. O'Connor F. The role of serotonin and dopamine in schizophrenia // *J. Am. Psychiatric Nurses Assoc*. 1998. Vol. 4. P. S30–S34.
51. O'Donnell P., Grace A.A. Dysfunctions in multiple interrelated systems as the neurobiological bases of schizophrenic clusters // *Schizophr. Bull*. 1998. Vol. 24. P. 267–283.
52. Olejarczyk E., Jernajczyk W. Graph-based analysis of brain connectivity in schizophrenia // *PLOS ONE*. 2017. Vol. 12. P. e0188629.
53. Oluboka O.J., Stewart S.L., Sharma V. et al. Preliminary assessment of intrahemispheric QEEG measures in bipolar mood disorders // *Can. J. Psychiatry*. 2002. Vol. 47. P. 368–374.
54. Onitsuka T., Oribe N., Nakamura I., Kanba S. Review of neurophysiological findings in patients with schizophrenia // *Psychiatr. Clin. Neurosci*. 2013. Vol. 67. P. 461–470.
55. Oranje B., Aggemaes B., Rasmussen H., Ebdrup B.H., Glenthøj B.Y. P50 suppression and its neural generators in antipsychotic-naïve first-episode schizophrenia before and after 6 months of quetiapine treatment // *Schizophr. Bull*. 2013. Vol. 39. P. 472–480.
56. Potter D., Summerfelt A., Gold J., Buchanan R.W. Review of clinical correlates of P50 sensory gating abnormalities in patients with schizophrenia // *Schizophr. Bull*. 2006. Vol. 32. P. 692–700.
57. Quednow B.B., Geyer M.A., Halberstadt A.L. Serotonin and Schizophrenia // *Handbook Behav. Neurobiol. Serotonin*. 2010. P. 585–620.
58. Ramlund S., Nottage J., Shaikh M., Dutt A., Constante M., Walshe M., Hall M.-H., Friston K., Murray R., Bramon E. Resting EEG in psychosis and at-risk populations — A possible endophenotype? // *Schizophr. Res*. 2014. Vol. 153. P. 96–102.
59. Ribolsi M., Daskalakis Z.J., Siracusano A., Koch G. Abnormal Asymmetry of Brain Connectivity in Schizophrenia // *Frontiers Human Neurosci*. 2014. Vol. 8.
60. Richter A., Petrovic A., Diekhof E.K., Trost S., Wolter S., Gruber O. Hyperresponsivity and impaired prefrontal control of the mesolimbic reward system in schizophrenia // *J. Psychiatric Res*. 2015. Vol. 71. P. 8–15.
61. Rosburg T., Boutros N.N., Ford J.M. Reduced auditory evoked potential component N100 in schizophrenia — A critical review // *Psychiatry Res*. 2008. Vol. 161. P. 259–274.
62. Rubinov M., Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and Interpretations // *NeuroImage*. 2010. Vol. 52, N 3, P. 1059–1069.
63. Salesky A. et al. Disrupted axonal fiber connectivity in schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. 2011. Vol. 69, N 1, P. 80–89.
64. Shen L.H., Liao M.H., Tseng Y.C. Recent advances in imaging of dopaminergic neurons for evaluation of neuropsychiatric disorders // *J. Biomed. Biotechnol*. 2012. Vol. 1.
65. Siekmeier P.J., vanMaanen D.P. Development of antipsychotic medications with novel mechanisms of action based on computational modeling of hippocampal neuropathology // *PLoS ONE*. 2013. Vol. 8. P. e58607.
66. Siekmeier P.J., vanMaanen D.P. Dopaminergic Contributions to Hippocampal Pathophysiology in Schizophrenia: A Computational Study // *Neuropsychopharmacology*. 2014. Vol. 39. P. 1713–1721.
67. Simpson E.H., Winiger V., Biezonski D.K., Haq I., Kandel E.R., Kellendonk C. Selective overexpression of dopamine D3 receptors in

- the striatum disrupts motivation but not cognition // *Biol Psychiatry* 2013. Vol. 10. P. 1016.
68. Sommer I., Ramsey N., Kahn R. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 178. P. 344–351.
 69. Spencer K.M., Niznikiewicz M.A., Nestor P.G. et al. Left auditory cortex gamma synchronization and auditory hallucination symptoms in schizophrenia // *BMC Neurosci*. 2009. Vol.10. P. 85.
 70. Spironelli C., Angrilli A., Calogero A., Stegagno L. Delta EEG Band as a Marker of Left Hypofrontality for Language in Schizophrenia Patients // *Schizophr. Bull.* 2009. Vol. 37. P. 757–767.
 71. Strik W., Stegmayer K., Walther S., Dierks T. Systems Neuroscience of Psychosis: Mapping Schizophrenia Symptoms onto Brain Systems // *Neuropsychobiology*. 2017. Vol. 75. P. 100–116.
 72. Sueyoshi K., & Sumiyoshi T. Electrophysiological Evidence in Schizophrenia in Relation to Treatment Response. *Frontiers in Psychiatry*, 2018. №9. doi:10.3389/fpsy.2018.00259
 73. Tauscher J., Fischer P., Neumeister A. et al. Low frontal electroencephalographic coherence in neuroleptic-free schizophrenic patients // *Biol. Psychiatry*. 1998. Vol. 44. P. 438–447.
 74. Thönnessen H., Zvyagintsev M., Harke K.C., Boers F., Dammers J., Norra C., Mathiak K. Optimized mismatch negativity paradigm reflects deficits in schizophrenia patients // *Biol. Psychol.* 2008. Vol. 77. P. 205–216.
 75. Tsung-Hao Hsieh, Kuan-Yi Wu, Sheng-Fu Liang. Identification of Schizophrenic Patients and Healthy Controls Based on Musical Perception Using AEP Analysis // *J. Neuropsychiatr.* 2010. Vol. 8, N 4. P. 1419–1432.
 76. Tsunoda T., Kanba S., Ueno T. et al. Altered face inversion effect and association between face N170 reduction and social dysfunction in patients with schizophrenia // *Clin. Neurophysiol.* 2012. Vol. 123. P. 1762–1768.
 77. Uhlhaas P.J., Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia // *Nature Rev. Neurosci.* 2010. Vol. 11. P. 100–113.
 78. Volkow N., Wolf A., Van Gelder P. et al. Phenomenological correlates of metabolic activity in 18 patients with chronic schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. 1987. Vol. 144. P. 151–158.
 79. Wada Y.A., Nanbu Y., Kikuchi M. et al. Functional Organization in Schizophrenia: Analysis of EEG Coherence during Rest and Photic Stimulation in Drug-Naive Patients // *Neuropsychobiology*. 1998. Vol. 38. P. 63–69.
 80. Weinberger D., Berman K. Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1988. Vol. 14. P. 157–168.
 81. Winterer G. et al. An association between reduced interhemispheric EEG coherence in the temporal lobe and genetic risk for schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 49. N 1–2. P. 129–143.
 82. Woolley D.W., Shaw E.A. Biochemical and Pharmacological Suggestion About Certain Mental Disorders // *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1954, Vol. 40. P. 228.
 83. World Health Organization, The World Health Report 2001: Mental health: new understanding, new hope, World Health Organization, 2001.
 84. Wuebben Y., Winterer G. Hypofrontality – a risk-marker related to schizophrenia? // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 48. P. 207–217.
 85. Yee C.M., Nuechterlein K.H., Morris S.E., White P.M. P50 suppression in recent-onset schizophrenia: Clinical cor- relates and risperidone effects // *J. Abnorm. Psychol.* 1998. Vol. 107. P. 691–698.
 86. Yeragani V.K., Cashmere D., Miewald J. et al. Decreased coherence in high er frequency ranges (beta and gamma) between central and frontal EEG in patients with schizophrenia: A preliminary report // *Psychiatr. Res.* 2006. Vol. 141. P. 53–60.

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОГО АНАЛИЗА ЭЭГ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ШИЗОФРЕНИИ

**И.В. Кичук, Н.В. Соловьева, Е.В. Макарова, А.А. Митрофанов,
И.В. Лусникова, М.Н. Русалова, С.В. Чаусова**

Шизофрения – прогрессивное хроническое расстройство, требующее тщательной дифференцировки как с другими психическими заболеваниями, так и с разнообразными состояниями, связанными с нарушениями адаптации и личностными особенностями. Многие авторы используют ЭЭГ в диагностике шизофрении. Результаты современного компьютерного анализа ЭЭГ обладают высокой достоверностью и могут быть полезны для дифференциальной диагностики шизофрении. Такие методы как дискриминантный и когерентный анализ, использование нейросетей, машинного

обучения и математических моделей перспективны для дальнейшего изучения и применения. Выявление корреляционных соотношений нейрофизиологических и биохимических показателей может помочь не только в диагностике шизофрении, но и в подборе персонализированной терапии с учетом патофизиологических механизмов заболевания.

Ключевые слова: шизофрения, дифференциальная диагностика, электроэнцефалография, компьютерный анализ ЭЭГ, нейромедиаторы, спектральный анализ, когерентный анализ.

PERSPECTIVES OF EEG COMPUTER ANALYSIS IN DIAGNOSIS OF SCHIZOPHRENIA

**I.V. Kichuk, N.V. Solovyova, E.V. Makarova, A.A. Mitrofanov,
I.V. Lusnikova, M.N. Rusalova, S.V. Chausova**

Schizophrenia is a progressive chronic disorder that requires thorough differentiation with other mental disorders and also conditions associated with adjustment and personality problems. Many authors use EEG in diagnosis of schizophrenia. Results of modern computer analysis of EEG records are highly reliable and can help in differential diagnosis of schizophrenia. Methods like discriminant and coherence analysis, neural network analysis, machine learning and mathematical modelling seem

promising in both research and practical use for this purpose. Establishing correlations between neurophysiologic and biochemical parameters may help in both diagnosis of schizophrenia and choosing personalized treatment that takes into account underlying pathophysiological mechanisms.

Key words: schizophrenia, differential diagnosis, electroencephalography, EEG computer analysis, neuromediators, spectral analysis, coherence analysis.

Кичук Ирина Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: mail2irina@mail.ru

Соловьева Надежда Валентиновна – врач-психиатр, генеральный директор АО «Научный центр персонализированной медицины»; e-mail: drsnv@yandex.ru

Макарова Екатерина Владимировна – научный сотрудник отдела соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия ФБГУ «Национальный медицинский центр реабилитации и курортологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; e-mail: rue-royal@inbox.ru

Митрофанов Андрей Алексеевич – научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; e-mail: brainsys@yandex.ru

Лусникова Ия Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры неврологии нейрохирургии и медицинской генетики лечебного факультета ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И. Пирогова Минздрава России; e-mail: Lusnikova@rambler.ru

Русалова Маргарита Николаевна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии, Российской Академии наук; e-mail: mrusalova@rambler.ru

Чаусова Светлана Витальевна – доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой общей патологии ГБОУ ВПО РНИМУ им Н.И. Пирогова; e-mail: svetlana_chau@mail.ru