

Функциональные характеристики вентральной лобной/переднеостровковой коры правого полушария в патогенезе бредовых убеждений: пилотное исследование

Паникратова Я.Р.¹, Абдуллина Е.Г.¹, Лебедева И.С.¹, Дмитренко К.Ю.², Юзбашян П.Г.², Ильина Е.В.², Костюк Г.П.^{2,3}, Андрущенко А.В.³, Воронова Е.И.^{1,2}, Дороженок И.Ю.^{1,2}, Романов Д.В.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; ²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва;

³ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34; ²Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4; ³Россия, 117152, Москва, Загородное шоссе, 2

Ранее на модели органических поражений головного мозга было показано, что вентральная лобная/переднеостровковая кора правого полушария (п-ВЛ/ПО) и ее функциональные связи (ФС) могут играть важную роль в оценке собственных убеждений и формировании бреда различного содержания.

Цель исследования — проверка гипотезы о связи функциональных характеристик данной области с бредовыми идеями у пациентов психиатрической клиники.

Материал и методы. Выборка включала 16 пациентов с бредовым расстройством и параноидной шизофренией. Анализировали ФС области в п-ВЛ/ПО с остальными вокселями в головном мозге, а также локальную согласованность и амплитуду низкочастотных колебаний BOLD-сигнала в этой области.

Результаты. «Убежденность» (Браунская шкала оценки убеждений, VABS) положительно коррелировала с ФС зоны интереса и области в затылочной коре правого полушария (преимущественно в затылочной части веретеновидной извилины и затылочном полюсе, а также в язычной извилине и нижней части латеральной затылочной коры). Корреляций клинических характеристик, связанных с бредовыми убеждениями, с локальной согласованностью и амплитудой низкочастотных колебаний BOLD-сигнала в области интереса обнаружено не было.

Заключение. Выявленные корреляции между бредовой убежденностью и ФС областей, связанных с оценкой убеждений и зрительным восприятием, могут отражать aberrantные нисходящие и/или восходящие процессы либо циклические процессы, описанные в байесовских моделях бреда.

Ключевые слова: бред; шизофрения; бредовое расстройство; функциональная магнитно-резонансная томография покоя; функциональные связи.

Контакты: Яна Романовна Паникратова; panikratova@mail.ru

Для ссылки: Паникратова ЯР, Абдуллина ЕГ, Лебедева ИС, Дмитренко КЮ, Юзбашян ПГ, Ильина ЕВ, Костюк ГП, Андрущенко АВ, Воронова ЕИ, Дороженок ИЮ, Романов ДВ. Функциональные характеристики вентральной лобной/переднеостровковой коры правого полушария в патогенезе бредовых убеждений: пилотное исследование. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(3):27–34. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-27-34

Functional characteristics of the right ventral frontal/anterior insular cortex in the pathogenesis of delusions: a pilot study

Panikratova Ya.R.¹, Abdullina E.G.¹, Lebedeva I.S.¹, Dmitrenko K.Yu.², Yuzbashian P.G.², Ilyina E.V.²,

Kostyuk G.P.^{2,3}, Andrushchenko A.V.³, Voronova E.I.^{1,2}, Dorozhenok I.Yu.^{1,2}, Romanov D.V.^{1,2}

¹Mental Health Research Center, Moscow; ²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow; ³Psychiatric Hospital No. 1 named after N.A. Alexeev of the Department of Health of Moscow, Moscow

¹34, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/4, Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow 119991, Russia;

³2, Zagorodnoe Shosse, Moscow 117152, Russia

Brain lesion studies demonstrated that the right ventral frontal/anterior insular cortex (r-VF/AI) and its functional connectivity (FC) can play an important role in belief evaluation and delusions of various content.

Objective: to test the hypothesis about the associations between the functional characteristics of this region and delusions in patients with mental disorders.

Material and methods. The sample included 16 patients with delusional disorder and paranoid schizophrenia. We analyzed the whole-brain FC of the r-VF/AI as well as the local coherence and amplitude of low-frequency fluctuations of BOLD signal in this region.

Results. The “Conviction” item of the Brown Assessment of Beliefs Scale was positively correlated with the FC between the region of interest and a cluster in the right occipital cortex (located predominantly in the occipital fusiform gyrus and the occipital pole and slightly extending to the

lingual gyrus and inferior lateral occipital cortex). Local coherence and amplitude of low-frequency fluctuations in the region of interest were not associated with clinical characteristics related to delusions.

Conclusion. The correlations of delusional conviction with FC between the regions involved in belief evaluation and visual perception may reflect aberrant top-down/bottom-up or cyclic processes described within the Bayesian models of delusions.

Keywords: delusions; schizophrenia; delusional disorder; resting-state functional magnetic resonance imaging; functional connectivity.

Contact: Yana Romanovna Panikratova; panikratova@mail.ru

For reference: Panikratova YaR, Abdullina EG, Lebedeva IS, Dmitrenko KYu, Yuzbashian PG, Ilyina EV, Kostyuk GP, Andrushchenko AV, Voronova EI, Dorozhenok IYu, Romanov DV. Functional characteristics of the right ventral frontal/anterior insular cortex in the pathogenesis of delusions: a pilot study. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(3):27–34.

DOI: 10.14412/2074-2711-2023-3-27-34

Бред определяется как стойкие убеждения, не соответствующие реальности и/или не разделяемые другими людьми той же культуры, обычно основанные на неверных выводах, устойчивые и ограниченно поддающиеся изменениям в свете противоречащих им данных [1]. Фабулы (содержательный комплекс, основная тема) разнообразны: бред преследования, воздействия, ущерба, величия, ипохондрический, эротоманический, дисморфобический бред и пр. Бредовые феномены, будучи транснозологическим образованием, могут возникать при широком круге психических заболеваний — при органическом поражении центральной нервной системы, аффективных заболеваниях, расстройствах шизофренического спектра. Устойчивость бреда значительно варьирует — от транзиторных до персистирующих/хронических форм. В случае патологии шизофренического спектра персистирующий бред может длительное время определять состояние, прежде всего при шизофрении (параноидная форма, F20.0 в МКБ-10) и бредовом расстройстве (F22 в МКБ-10). Соответственно, параноидная шизофрения и бредовое расстройство могут выступать в качестве адекватной исследовательской модели состояний, определяющихся в первую очередь стойкими бредовыми феноменами, а в случаях бредового расстройства — ограниченными практически исключительно бредом.

Бред изучается с клинической, психологической, социокультурной, биологической и других точек зрения, в частности, интерес исследователей уже более полувека вызывают мозговые корреляты бредовых убеждений. Такие исследования могут способствовать улучшению системы терапевтических интервенций (например, транскраниальная магнитная стимуляция) и разработке психофармакотерапевтических вмешательств, а также уточнению нейрокognитивных моделей бреда.

Одним из методов, применяемых для изучения мозговых коррелятов бредовых убеждений, является функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) покоя. Подобные исследования на текущий момент немногочисленны. Анализ мозговых коррелятов бреда часто является лишь небольшим фрагментом работ, в которых пациенты с шизофренией сопоставляются с группами контроля по ряду нейровизуализационных показателей, а затем проводится анализ их корреляций с различными симптомами заболевания.

В части исследований используется эксплораторный подход: анализируются характеристики локальной согласованности BOLD-сигнала (ReHo [2]) и функциональных связей (ФС) во всем объеме головного мозга [3, 4]. Так, в исследовании T. Li и соавт. [4] у пациентов с хронической шизо-

френией выраженность бредовых убеждений была ассоциирована с ФС между таламусом и лобными (верхняя и средняя лобные извилины) и теменными (постцентральная извилина) областями мозга. В соответствии с данными B. Gao и соавт. [2], при шизофрении с преобладанием бреда в клинической картине наблюдается изменение локальной согласованности сигнала в передней поясной / верхней лобной извилине (с которым коррелирует выраженность бредовых убеждений) и затылочных областях. V. Vicens и соавт. [3] обнаружили у пациентов с бредовым расстройством снижение ФС островковой коры с остальными областями головного мозга.

В других работах авторы фокусируют внимание на ФС определенных зон интереса или функциональных сетей: например, таламус, островковая кора, лобно-подкорковые сети, дефолтная и фронто-париетальная сети, сеть определения значимости (salience network). По результатам этих работ, выраженность бреда ассоциирована со следующими показателями: ФС таламуса со средней височной извилиной правого полушария и мозжечком [5], ФС задней островковой коры правого полушария и таламуса [6], ФС стриатума с остальными вокселями внутри сети определения значимости [7], эффективные связи (effective connectivity) передней поясной извилины с таламусом [8] и дорсолатеральной префронтальной коры со стриатумом [9].

Как можно увидеть из приведенного краткого обзора, результаты исследований и применяемые в них методы анализа достаточно гетерогенны и на данный момент не позволяют однозначно описать мозговые механизмы формирования и поддержания бредовых убеждений [10, 11].

Наше внимание привлекла работа R. Darby и соавт. [12], в которой мозговые механизмы бреда рассматриваются на основании данных, полученных на модели мозговых поражений. Отталкиваясь от того, что бред встречается при совершенно различных по локализации поражениях, авторы предположили, что причиной возникновения симптома являются не поражения сами по себе, а нарушение ФС пораженных участков мозга с одними и теми же областями, работа которых, в свою очередь, нарушается по механизму диашиза. В исследовании применялся оригинальный многоступенчатый подход, включавший несколько метаанализов фМРТ-исследований активации интактного мозга при выполнении задач, а также анализ *lesion network mapping*¹.

¹Анализ *lesion network mapping* предполагал создание зон интереса, соответствующих индивидуальной локализации мозговых поражений, для последующего исследования их ФС с остальными вокселями во всем объеме головного мозга на основе данных фМРТ покоя большой выборки здоровых испытуемых.

Было показано, что области мозга, соответствующие локализации поражений у пациентов с бредом различного содержания, функционально связаны с лобной корой правого полушария, в том числе с областью в лобной/переднеостровковой коре. Те же области в лобной и лобной/переднеостровковой коре правого полушария активировались в задачах, связанных с оценкой убеждений.

В других работах также отмечается ведущая роль лобной коры правого полушария для функционирования «системы оценки убеждений», вносящей весомый вклад в поддержание бредовых идей вне зависимости от их содержания [13]. Тем не менее, насколько нам известно, до сих пор не было проведено исследований, направленных на проверку гипотезы о связи функциональных характеристик правой лобной/переднеостровковой коры с бредовыми убеждениями на основе данных фМРТ покоя пациентов психиатрической клиники без поражений головного мозга. Кроме того, остается неясным, важны ли функциональные характеристики самой этой области, ее ФС с другими областями мозга или и то, и другое.

Целью данного исследования стала проверка гипотезы об ассоциациях клинических показателей, связанных с бредовыми убеждениями, и функциональных характеристик лобной/переднеостровковой коры правого полушария (локальная согласованность сигнала, амплитуда низкочастотных флуктуаций, ФС с остальными вокселями во всем объеме головного мозга) по данным фМРТ покоя пациентов с бредовым расстройством и шизофренией. Зона интереса была создана на основе данных R. Darby и соавт. [12].

Дополнительно были проанализированы ассоциации между клиническими показателями, связанными с бредом, и когнитивными показателями, отражающими состояние регуляторных функций. Регуляторные функции в этом контексте вызывают особый интерес, так как, предположительно, вносят весомый вклад в оценку собственных убеждений. Так, их сохранность необходима для успешной детекции и оценки событий, противоречащих ожиданиям (conflict monitoring, prediction error [14]), для переключения между интерпретациями поступающей информации и отторгивания нерелевантных интерпретаций [15].

Материал и методы. Исследование проводилось согласно принципам, изложенным в Хельсинкской декларации. В исследовании приняли участие 24 пациента, данные восьми из которых были исключены из анализа в связи с наличием либо признаков патологии головного мозга по данным структурной магнитно-резонансной томографии (МРТ), либо выраженных артефактов движения на функциональных изображениях (более 15% выбросов по яркости изображений и величине движения). Итоговая выборка состояла из 16 пациентов с персистирующим бредом (9 женщин и 7 мужчин), средний возраст составил $39,6 \pm 8,5$ года. Среди пациентов 10 имели диагноз бредового расстройства (F22) и шесть – диагноз параноидной шизофрении (F20.00). Бредовая фабула имела различное содержание: ипохондрический/соматический бред ($n=7$), персекуторный ($n=3$), воздействия ($n=4$), отношения ($n=1$), эротоманический ($n=1$). Длительность заболевания (с момента манифестации бредового синдрома) составляла $6,4 \pm 7,5$ года. Все пациенты получали индивидуально

подобранную антипсихотическую терапию. Величины дневной дозы нейролептиков оценивались в виде хлорпромазинового эквивалента, в среднем по группе – $557,8 \pm 634$ мг/сут.

Пациенты находились на стационарном лечении в клиниках Научного центра психического здоровья в отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств и в отделениях психиатрической клинической больницы №1 им. Н.А. Алексеева г. Москвы, а также наблюдались амбулаторно на базе психотерапевтического отделения университетской клинической больницы №3 Сеченовского Университета и Московского научно-практического центра дерматовенерологии и косметологии.

Критерии включения: шизофрения параноидная, непрерывный тип (F20.00), бредовое расстройство (F22); возраст на момент обследования 18–65 лет включительно, информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: затяжные аффективные психозы: мания с психотическими симптомами (F30.2); депрессивный эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами (F32.3); органическое бредовое (шизофреноподобное) расстройство (F06.2); шизофреноподобное расстройство (F1x.50), бредовое расстройство (F1x.51), вызванные употреблением психоактивных веществ; наличие тяжелых неврологических и соматических заболеваний, противопоказаний к МРТ, психомоторного возбуждения и дезорганизации поведения на момент обследования.

Допустимый размер выборки определялся на основе размера эффекта корреляции выраженности бредовых идей и показателей ФС в работе A. Rotarska-Jagiela и соавт. [16]. Коэффициент корреляции Пирсона ($-0,66$) был сконвертирован в f^2 Коэна (по формулам [17]; <https://stats.oarc.ucla.edu/other/mult-pkg/faq/general/effect-size-power/faqhow-is-effect-size-used-in-power-analysis/>) и составил 1,595. Чтобы получить такой размер эффекта с вероятностью ошибки первого рода (α) 0,05 и мощностью 0,95 с использованием линейной множественной регрессии, требуемый размер выборки составляет 12 человек (G*Power 3.1.9.7 [18]).

Клиническая оценка. Оценка выраженности клинических симптомов проводилась по Шкале оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS [19]; русский перевод Левинского М.В., Афтанаса Л.И., 1992) и Браунской шкале оценки убеждений (Brown Assessment of Beliefs Scale, BABS [20, 21]). Суммарная оценка по шкале PANSS для группы составляла $90,19 \pm 14,02$, оценка по субшкале позитивных симптомов – $22,13 \pm 4,51$, негативных симптомов – $23,19 \pm 5,62$, симптомов общей психопатологии – $44,88 \pm 8,04$ балла. Оценки по шкале BABS и отдельным пунктам шкалы PANSS представлены в табл. 1.

Магнитно-резонансная томография. Обследование проводили на магнитно-резонансном томографе 3T Philips Ingenia (Голландия). Функциональные T2*-изображения получали с помощью последовательности EPI: TR = 2 с, TE = 35 мс, FA = 90°, 300 объемов, 34 среза, матрица 64×64 , размер вокселя $3,12 \times 3,12 \times 3,41$ мм, межсрезовое расстояние – 0,31 мм, время сканирования – 10 мин 6 с.

Участникам исследования давали инструкцию в течение функционального сканирования избегать любой систематической мыслительной деятельности («не фиксироваться на одной мысли, позволить мыслям свободно течь»), не засыпать и лежать неподвижно с закрытыми глазами. Для каждого участника исследования функциональные изображения были дополнены T1-взвешенными изображениями, полученными с использованием последовательности TFE: TR = 7,9 мс; TE = 3,5 мс, FA = 8°, 170 срезов, матрица 256×256, размер вокселя 1×1×1 мм, межсрезовое расстояние – 0 мм.

Предварительную обработку МР-изображений проводили с использованием пакета SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk>). Изображения ориентировали параллельно плоскости, проходящей через переднюю и заднюю комиссуры. Производили коррекцию временного сдвига при получении отдельных срезов в рамках одного объема головного мозга; коррекцию артефактов движения в функциональных изображениях; совмещение (пространственную корегистрацию) функциональных изображений с анатомическими; сегментацию анатомических изображений на объемы серого, белого вещества и спинномозговой жидкости; приведение всех изображений к координатам пространства MNI; пространственное сглаживание функциональных изображений с использованием фильтра Гаусса (8 мм).

Дальнейшую обработку данных фМРТ проводили с помощью пакета CONN 19.c (www.nitrc.org/projects/conn).

Вначале корректировали артефакты, связанные с движением головы испытуемых, и физиологические артефакты (ART-based identification of outlier scans for scrubbing, aCompCor, частотный фильтр 0,008–0,09 Гц; включение индивидуальных параметров движения в модель в качестве ковариат первого уровня). Далее с применением общей линейной модели со случайными эффектами анализировали корреляции клинических показателей, связанных с бредовыми убеждениями (все показатели из табл. 1), с ФС зоны интереса с остальными вокселями в головном мозге; были рассчитаны T-контрасты (seed-based connectivity; seed-to-voxel analysis; $p < 0,001$ повоксельно с поправкой FDR на уровне кластера). Зона интереса – сфера радиусом 7 мм с координатами центра {42; 22; 0}, объемом 1432 мм³ (рис. 1) – была создана с помощью пакета marsbar (<https://marsbar-toolbox.github.io/>) на основе данных R. Darby и соавт. [12] (в публикации авторов – Fig. 4C). В данной области (вентральная лобная / переднеостровковая кора правого полушария – п-ВЛ/ПО) было обнаружено пересечение результатов метаанализа фМРТ-исследований и анализа *lesion network mapping*: эта область демонстрировала как активацию в задаче на оценку убеждений, так и ФС практически со всеми областями мозга, пораженными у пациентов с бредом, независимо от его содержания [12]. Поскольку отдельные анализы были проведены для каждого клинического показателя (всего 9 анализов), статистический порог на уровне кластера был дополнительно скорректирован ($p_{FDR} < 0,05/9$, т. е. $p_{FDR} < 0,006$).

Таблица 1. Клинические характеристики, связанные с бредовыми убеждениями
Table 1. Clinical characteristics associated with delusional beliefs

Шкала, субшкала	Баллы, M±SD
<i>BABS</i>	
Убежденность (степень убежденности пациента в истинности существующей идеи)	2,81±1,22
Восприятие мнения других (оценка пациентом точки зрения окружающих относительно существующей идеи)	1,94±1,18
Объяснение различий во взглядах (объяснение пациентом различий в его собственных взглядах и оценке окружающих по поводу существующей идеи)	3,00±1,03
Непоколебимость (стойкость, ригидность) убеждений	3,00±1,21
Попытки опровергнуть собственные убеждения (наличие либо отсутствие собственных попыток пациента опровергнуть существующую идею)	2,81±1,28
Инсайт (осознание и признание того, что идея имеет психиатрическую/психологическую причину)	2,38±1,63
Общий балл (сумма 6 пунктов)	15,94±5,94
<i>PANSS</i>	
П1 Бред	5,25±0,86
П6 Подозрительность, идеи преследования	4,13±1,09

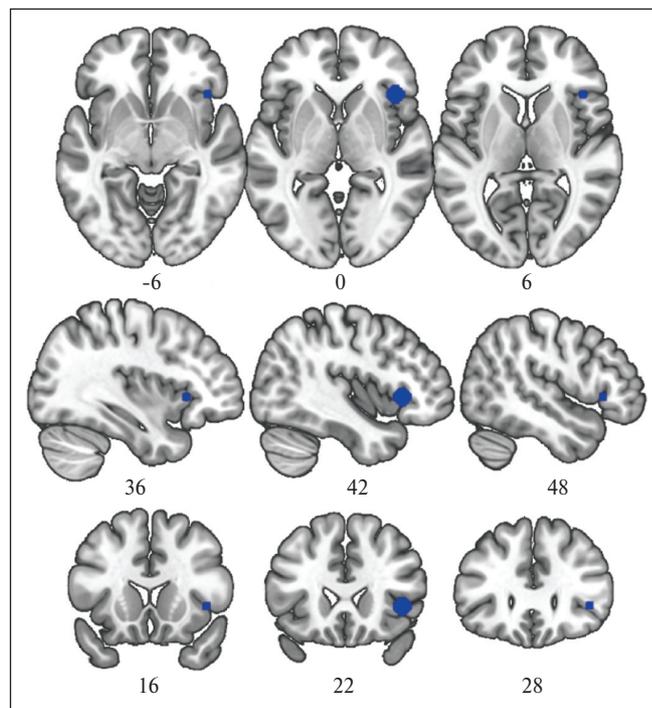


Рис. 1. Зона интереса в п-ВЛ/ПО, наложенная на шаблон MNI

Fig. 1. Region of interest in the r-VF/AI overlaid on the MNI template

¹Цветные рисунки к этой статье представлены на сайте журнала: nnp.ima-press.net

Также с применением общей линейной модели со случайными эффектами анализировались корреляции вышеуказанных клинических показателей (см. табл. 1) с локальной согласованностью BOLD-сигнала (local correlation, LCOR) и амплитудой низкочастотных колебаний BOLD-сигнала (amplitude of low-frequency fluctuations, ALFF) внутри выбранной зоны интереса. Статистические пороги для каждого из анализов: $p < 0,001$ повоксельно, $p_{FDR} < 0,006$ на уровне кластера.

Возраст и количество объемов головного мозга, искаженных из-за движения (выбросы), были включены во все модели в качестве ковариат второго уровня. Все ковариаты были центрированы.

Нейропсихологическое обследование. Регуляторные функции пациентов оценивались с помощью ряда тестов батареи «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS [22]; русская адаптация [23]): «Последовательность чисел», «Семантические вербальные ассоциации», «Фонологические вербальные ассоциации», «Башня Лондона». Нейропсихологическое обследование прошли 15 из 16 пациентов. Для анализа использовались сырые баллы. В табл. 2 представлены средние по группе результаты выполнения данных тестов.

Ассоциации между клиническими и нейропсихологическими показателями анализировались с помощью коэффициента корреляции Спирмена с поправкой на множественную проверку гипотез по методу FDR Бенджамини–Хохберга (5% ложноположительных результатов).

Результаты. Оценки по субшкале BABS «Убежденность» положительно коррелировали с ФС между п-ВЛ/ПО и кластером, расположенным преимущественно в затылочной части веретеновидной извилины и затылочном полюсе, незначительно распространяющимся на язычную извилину и нижнюю часть латеральной затылочной коры правого полушария (объем кластера 1824 мм³, {24; -92; -08}; $T(12) = 7,03$; $p_{uncorrected} < 0,001$; $p_{FDR} = 0,0049$ на уровне кластера; Cohen's $f = 2,03$; рис. 2).

Корреляций клинических характеристик, связанных с бредовыми убеждениями, с локальной согласованностью и амплитудой низкочастотных флукуаций BOLD сигнала в п-ВЛ/ПО обнаружено не было.

Выполнение теста «Башня Лондона» коррелировало с субшкалами BABS «Объяснение различий во взглядах» ($r_s = -0,602$; $p = 0,018$) и «Попытки опровергнуть собственные убеждения» ($r_s = -0,516$; $p = 0,049$). Продуктивность семантических вербальных ассоциаций коррелировала с субшкалой PANSS «Подозрительность, идеи преследования» ($r_s = -0,627$; $p = 0,012$). Однако эти результаты не проходили поправку на множественный анализ.

Обсуждение. В исследовании были обнаружены значимые ассоциации между бредовой убежденностью и ФС п-ВЛ/ПО с областью в затылочной коре правого полушария в группе пациентов с бредовым расстройством и шизофренией. Эти результаты согласуются с данными R. Darby и соавт. [12] об участии п-ВЛ/ПО в оценке собственных убеждений, которая операционализировалась через задачи на детекцию/оценку нарушающих ожидания событий. Высокая бредовая убежденность, оцениваемая по соответствующей субшкале BABS, предполагает, что противоречащие бредовым убеждениям события не распознаются как таковые или им не придается должный вес. Результаты нашего исследования также поддерживают ги-

Таблица 2. Сырые баллы по показателям шкалы BACS

Table 2. Raw BACS scores

Тест	Сырые баллы, M±SD
Последовательность чисел	19,53±3,38
Семантические вербальные ассоциации (животные)	17,07±4,43
Фонологические вербальные ассоциации (сумма по двум субтестам: слова на букву С, Б)	25,13±7,54
Башня Лондона	13,93±5,87

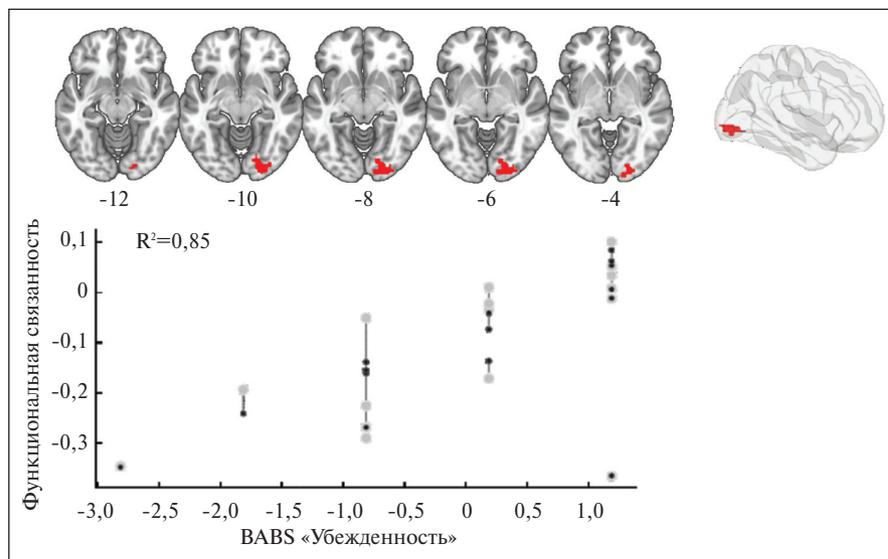


Рис. 2. Корреляции между субшкалой BABS «Убежденность» и ФС п-ВЛ/ПО с кластером в затылочных отделах правого полушария. Вверху — данный кластер, наложенный на шаблон головного мозга в пространстве MNI. Внизу — диаграмма значений ФС и центрированных баллов по субшкале «Убежденность» BABS.

Большие светлые точки — реальные значения (observed values), маленькие темные точки — предсказания модели (fitted values)

Fig. 2. Correlations between the BABS subscale “Conviction” and FC of the r-VF/AI with a cluster in the occipital regions of the right hemisphere. At the top: this cluster overlaid on the MNI template. At the bottom: a diagram of the FC values and centered scores for the BABS “Conviction” item. Large bright dots are the observed values and small dark dots are the fitted values

потезу R. Darby и соавт. о роли ФС п-ВЛ/ПО в патогенезе бреда независимо от его содержания и дополняют данные этих авторов, полученные на материале анализа *lesion network mapping*, с точки зрения функционирования мозга пациентов с бредовыми убеждениями без поражений головного мозга.

Обе области мозга, ФС между которыми коррелировали с выраженностью бредовой убежденности, располагались в правом полушарии. В литературе обсуждается его вклад в формирование и поддержание бредовых убеждений с точки зрения его роли в невербальной коммуникации, интеграции перцептивного опыта, бдительности (*attentional surveillance/vigilance*), обнаружении аномалий/новизны и обновлении убеждений [13]. Данные процессы могут обеспечивать возможность выдвижения адекватной объяснительной гипотезы относительно нового опыта, оценки этой гипотезы в контексте предшествующего опыта и фильтрации нерелевантной информации [13]. Примечательно, что психоз, и бред в частности, отмечается значительно чаще при поражении правого полушария, однако следует учитывать, что речевые нарушения у пациентов с левополушарными поражениями могут затруднять выявление психоза [24].

Кластер в затылочной коре правого полушария включал области, связанные как с низкоуровневыми, так и с более высокоуровневыми процессами зрительного восприятия: поля V1–V4 (в соответствии с вероятностным атласом [25]), а также области в латеральной затылочной коре и веретеновидной извилине. Первые обрабатывают информацию об отдельных характеристиках зрительных стимулов (ориентация, глубина, форма, цвет, движение), а вторые связаны с восприятием предметов и лиц [26]. Зрительная модальность является важным источником данных о внешнем мире, которые могут аномальным образом обрабатываться на разных уровнях при бреде различного содержания [27, 28].

В ряде работ также были получены данные о связи бредовых убеждений или позитивных симптомов в целом с функциональными характеристиками затылочной коры. Так, у пациентов с бредовыми убеждениями наблюдается снижение локальной согласованности BOLD-сигнала (ReHo) в верхней затылочной извилине левого полушария [2]. У представителей общей популяции с более выраженными субклиническими бредовыми идеями отмечается аномальная ФС стриарной/экстрастриарной зрительной коры с миндалиной, наиболее отчетливо проявляющаяся в группе с устойчивыми во времени субклиническими бредовыми убеждениями [29]. Выраженность позитивной симптоматики при шизофрении коррелирует с ФС внутри затылочной сети покоя, а также с ФС между затылочной сетью и рядом ассоциативных сетей, в том числе сети воображения [30]. Веретеновидная извилина в обоих полушариях отмечается среди областей мозга, функционирование которых изменено у пациентов с бредовыми убеждениями, независимо от содержания последних [10].

Подобные результаты рассматриваются некоторыми авторами с точки зрения первичного нейрокогнитивного дефицита восходящих (bottom-up) процессов, что перекликается с теорией Б. Мейхера [31] о бреде как об основанной на нормативных когнитивных процессах интер-

претации аномального перцептивного опыта. В то же время существуют и точки зрения, согласно которым формирование бреда включает нарушения нисходящих (top-down) процессов в виде наличия у пациента исходных когнитивных искажений, которые влияют на восприятие или приводят к бредовым интерпретациям сенсорного опыта [32]. Иерархические байесовские модели бреда, в свою очередь, вообще отрицают разделение процессов получения/обработки информации на восприятие и мышление (оценку убеждений) как условное и не соответствующее реальности и настаивают на передаче информации в двух направлениях или по кругу: например, нарушение определения точности информации приводит к переоценке сенсорных данных по сравнению с априорными ожиданиями, следовательно, ожидания в значительной степени обновляются в соответствии с ошибкой предсказания и далее влияют на интерпретацию новых входящих сенсорных данных [33]. Байесовские модели на сегодняшний день являются влиятельными и, по нашему мнению, наиболее полно объясняют формирование и поддержание бредовых убеждений. Мы можем с осторожностью предположить, что aberrantные нисходящие и/или восходящие процессы либо циклические процессы, описанные в байесовских моделях, нашли отражение в полученной нами корреляции между бредовой убежденностью и ФС областей, связанных с оценкой убеждений и зрительным восприятием.

Наши результаты указывают на то, что с анализируемыми клиническими показателями бреда (шкалы BABS, PANSS) ассоциированы ФС п-ВЛ/ПО, а не ее внутренние функциональные характеристики (ALFF, LCOR). Однако этот результат нуждается в дальнейшей проверке, например в исследованиях с применением фМРТ, связанной с выполнением задачи.

Кроме того, как и ожидалось, мы выявили корреляции между показателями регуляторных функций (тесты «Башня Лондона» и «Семантические вербальные ассоциации») и клиническими характеристиками, связанными с бредовыми убеждениями, но эти результаты не прошли поправку на множественную проверку гипотез.

К ограничениям нашего исследования относятся небольшой размер выборки, обусловленный невысокой распространенностью бредового расстройства и шизофрении с преобладанием бреда в клинической картине. Также участниками данного исследования являлись пациенты с бредом различного содержания. Это соответствовало целям исследования (анализ функциональных характеристик мозга, ассоциированных с бредовыми убеждениями независимо от их содержания), однако полностью ограничивало возможность выявления особенностей, связанных с различными по содержанию бредовыми убеждениями. Отсутствие неклинической контрольной группы не позволяет делать выводы о том, являются ли ФС п-ВЛ/ПО и области в затылочной коре правого полушария в группе пациентов с бредовыми убеждениями аномально измененными.

Заключение. Таким образом, результаты нашего пилотного исследования поддерживают гипотезу R. Darby и соавт. [12] об участии п-ВЛ/ПО в оценке собственных убеждений и в патогенезе бреда независимо от его содержания. Ассоциация ФС внутри правого полушария с бре-

довой убежденностью согласуется с данными литературы о его значительной роли в формировании и поддержании бредовых идей. Выявленные корреляции между бредовой убежденностью и ФС областей, связанных с оценкой убе-

ждений и зрительным восприятием, могут отражать аберрантные нисходящие и/или восходящие процессы либо циклические процессы, описанные в байесовских моделях бреда.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, eds. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017.
- Gao B, Wang Y, Liu W, et al. Spontaneous Activity Associated with Delusions of Schizophrenia in the Left Medial Superior Frontal Gyrus: A Resting-State fMRI Study. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133766. doi: 10.1371/journal.pone.0133766
- Vicens V, Radua J, Salvador R, et al. Structural and functional brain changes in delusional disorder. *Br J Psychiatry*. 2016;208(2):153-9. doi: 10.1192/bjp.bp.114.159087
- Li T, Wang Q, Zhang J, et al. Brain-Wide Analysis of Functional Connectivity in First-Episode and Chronic Stages of Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2017;43(2):436-48. doi: 10.1093/schbul/sbw099
- Ferri J, Ford JM, Roach BJ, et al. Resting-state thalamic dysconnectivity in schizophrenia and relationships with symptoms. *Psychol Med*. 2018;48(15):2492-9. doi: 10.1017/S003329171800003X
- Chen X, Duan M, He H, et al. Functional abnormalities of the right posterior insula are related to the altered self-experience in schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016;256:26-32. doi: 10.1016/j.pscychresns.2016.09.006
- Orliac F, Naveau M, Joliot M, et al. Links among resting-state default-mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2013;148(1-3):74-80. doi: 10.1016/j.schres.2013.05.007
- Csukly G, Szabo A, Polgar P, et al. Fronto-thalamic structural and effective connectivity and delusions in schizophrenia: a combined DTI/DCM study. *Psychol Med*. 2021 Sep;51(12):2083-93. doi: 10.1017/S0033291720000859. Epub 2020 Apr 24.
- Limongi R, Mackinley M, Dempster K, et al. Frontal-striatal connectivity and positive symptoms of schizophrenia: implications for the mechanistic basis of prefrontal rTMS. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2021;271(1):3-15. doi: 10.1007/s00406-020-01163-6
- Arjmand S, Kohlmeier KA, Behzadi M, et al. Looking into a Deluded Brain through a Neuroimaging Lens. *Neuroscientist*. 2021;27(1):73-87. doi: 10.1177/1073858420936172
- Joyce EM. Organic psychosis: The pathobiology and treatment of delusions. *CNS Neurosci Ther*. 2018;24(7):598-603. doi: 10.1111/cns.12973
- Darby RR, Laganieri S, Pascual-Leone A, et al. Finding the imposter: brain connectivity of lesions causing delusional misidentifications. *Brain*. 2017;140(2):497-507. doi: 10.1093/brain/aww288
- Gurin L, Blum S. Delusions and the Right Hemisphere: A Review of the Case for the Right Hemisphere as a Mediator of Reality-Based Belief. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2017;29(3):225-35. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16060118
- Perianez JA, Lubrini G, Garcia-Gutierrez A, Rios-Lago M. Construct Validity of the Stroop Color-Word Test: Influence of Speed of Visual Search, Verbal Fluency, Working Memory, Cognitive Flexibility, and Conflict Monitoring. *Arch Clin Neuropsychol*. 2021;36(1):99-111. doi: 10.1093/arclin/aaaa034
- Petrolini V. When emotion and cognition do (not) work together: Delusions as emotional and executive dysfunctions. *Behav Brain Sci*. 2015;38:e84. doi: 10.1017/S0140525X14000995
- Rotarska-Jagiela A, van de Ven V, Oertel-Knochel V, et al. Resting-state functional network correlates of psychotic symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2010;117(1):21-30. doi: 10.1016/j.schres.2010.01.001
- Walker DA. JMASM9: Converting Kendall's Tau For Correlational Or Meta-Analytic Analyses. *J Modern Appl Stat Meth*. 2003;2(2):525-30. doi: 10.22237/jmasm/1067646360
- Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-91. doi: 10.3758/bf03193146
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-76. doi: 10.1093/schbul/13.2.261
- Eisen JL, Phillips KA, Baer L, et al. The Brown Assessment of Beliefs Scale: reliability and validity. *Am J Psychiatry*. 1998;155(1):102-8. doi: 10.1176/ajp.155.1.102
- Ассанович МВ, Ассанович МА. Оценка психометрических характеристик и минимально значимых клинических различий Браунской шкалы оценки убеждений (BABS – Brown Assessment of Beliefs Scale) при шизофрении. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2019;10(1):61-8.
- [Assanovich MV, Assanovich MA. Evaluation of psychometric properties and minimally clinically important differences of the Brown Assessment of Beliefs Scale (BABS) in schizophrenia. *Psikhiatriya, psikhoterapiya i klinicheskaya psikhologiya = Psychiatry, Psychotherapy and Clinical Psychology*. 2019;10(1):61-8 (In Russ.)].
- Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, et al. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res*. 2004;68(2-3):283-97. doi: 10.1016/j.schres.2003.09.011
- Саркисян ГР, Гурович ИЯ, Киф РС. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS). *Социальная и клиническая психиатрия*. 2010;20(3):13-9.
- [Sarkisyan GR, Gurovich IYa, Keefe RS. Normative data for the Russian population and standardization of the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) Scale. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya = Social and Clinical Psychiatry*. 2010;20(3):13-9 (In Russ.)].
- Stangeland H, Orgeta V, Bell V. Poststroke psychosis: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89(8):879-85. doi: 10.1136/jnnp-2017-317327
- Wang L, Mruczek RE, Arcaro MJ, Kastner S. Probabilistic Maps of Visual Topography in Human Cortex. *Cereb Cortex*. 2015;25(10):3911-31. doi: 10.1093/cercor/bhu277
- Grill-Spector K, Malach R. The human visual cortex. *Annu Rev Neurosci*. 2004;27:649-77. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144220
- Nielsen KM, Nordgaard J, Henriksen MG. Delusional Perception Revisited. *Psychopathology*. 2022;55(6):325-34. doi: 10.1159/000524642. Epub 2022 May 19.
- Abdel-Hamid M, Brune M. Neuropsychological aspects of delusional disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10(3):229-34. doi: 10.1007/s11920-008-0038-x
- DeCross SN, Farabaugh AH, Holmes AJ, et al. Increased amygdala-visual cortex connectivity in youth with persecutory ideation. *Psychol Med*. 2020;50(2):273-83. doi: 10.1017/S0033291718004221
- Orliac F, Delamillieure P, Delcroix N, et al. Network modeling of resting state connectivity points towards the bottom up theories of schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2017;266:19-26. doi: 10.1016/j.pscychresns.2017.04.003

31. Maher BA. Delusional thinking and perceptual disorder. *J Individ Psychol*. 1974;30(1):98-113.

32. Hohwy J. Top-Down and Bottom-Up in Delusion Formation. *Philosophy, Psychiatry, Psychology*. 2004;11(1):65-70. doi: 10.1353/ppp.2004.0043

33. Williams D. Hierarchical Bayesian models of delusion. *Conscious Cogn*. 2018;61:129-47. doi: 10.1016/j.concog.2018.03.003

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

15.02.2023/23.05.2023/27.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование было проведено при финансовой поддержке грантом РФФИ 21-515-12007. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The study was financially supported by Russian Foundation for Basic Research (RFBR) grant 21-515-12007. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Паникратова Я.Р. <https://orcid.org/0000-0002-5698-4251>

Абдуллина Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-7328-8397>

Лебедева И.С. <https://orcid.org/0000-0002-0649-6663>

Дмитренко К.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-3390-5047>

Юзбашян П.Г. <https://orcid.org/0000-0002-7441-5546>

Ильина Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-0091-4294>

Костюк Г.П. <https://orcid.org/0000-0002-3073-6305>

Андрюшенко А.В. <https://orcid.org/0000-0002-7702-6343>

Воронова Е.И. <http://orcid.org/0000-0001-6605-4851>

Дороженок И.Ю. <http://orcid.org/0000-0003-1613-2510>

Романов Д.В. <http://orcid.org/0000-0002-1822-8973>