

## Анализ ЭЭГ покоя при шизофрении: от снижения альфа-ритма до оценки микросостояний

Илья Андреевич Федотов, Дмитрий Иванович Шустов

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Россия

Автор для корреспонденции: Илья Андреевич Федотов, [ilyafdtv@yandex.ru](mailto:ilyafdtv@yandex.ru)

### Резюме

**Обоснование:** в связи с разработкой в последние годы новых технологий анализа ЭЭГ появилось много новых работ в этой области, в том числе исследующих параметры ЭЭГ при шизофрении. **Цель обзора:** изучить данные современных исследований о возможностях оценки записи ЭЭГ покоя для диагностики и прогнозирования течения шизофрении. **Материал и методы:** отбор публикаций проводился в базах eLibrary, PubMed, Google Scholar и CNKI с использованием ключевых слов: «психоз», «шизофрения», «ЭЭГ», «состояние покоя». Методологически работа представляет собой описательный (нарративный) обзор литературы. Для анализа было отобрано 33 источника. **Обсуждение и заключение:** по имеющимся к настоящему времени данным, качественная и количественная оценка ЭЭГ покоя не может использоваться для инструментальной диагностики шизофрении, так как регистрируемое при этом чаще всего увеличение доли медленноволновой активности наблюдается при различных психических расстройствах. При этом некоторые количественные спектральные оценки ЭЭГ покоя могут быть использованы для определения прогноза негативного ответа на терапию антипсихотиками, а также для объективной оценки динамики состояния. Оценки мощности медленных ритмов ЭЭГ покоя и другие методы анализа связанности различных нейронных сетей можно рассматривать как способы выявления потенциальных маркеров наличия специфического эндофенотипа. Современные цифровые технологии, включая алгоритмы машинного обучения и искусственного интеллекта, позволяют за счет использования сложных математических моделей производить дифференциацию ЭЭГ покоя больных шизофренией и здоровых лиц с точностью, чувствительностью и специфичностью более 95%. Оценка микросостояний ЭЭГ дает возможность судить о функционировании крупных нейронных ансамблей и может стать одним из способов характеристики эндофенотипа шизофрении.

**Ключевые слова:** ЭЭГ, ЭЭГ покоя, микросостояние ЭЭГ, шизофрения, психоз, эндофенотип, ультравысокий риск психоза, машинное обучение, прогноз

**Для цитирования:** Федотов И.А., Шустов Д.И. Анализ ЭЭГ покоя при шизофрении: от снижения альфа-ритма до оценки микросостояний. *Психиатрия*. 2024;22(3):91–99. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-3-91-99>

SCIENTIFIC REVIEW

UDC 616.89; 616.89-02-036

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-3-91-99>

## Resting State EEG Analysis for Schizophrenia: from Alpha-Rhythm Reduction to Microstates Assessment

Ilya A. Fedotov, Dmitry I. Shustov

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

Corresponding author: Ilya A. Fedotov, [ilyafdtv@yandex.ru](mailto:ilyafdtv@yandex.ru)

### Summary

**Background:** due to the emergence of new technologies for analyzing of EEG signal, many new researches in this field have appeared in recent years, including those investigating EEG parameters of schizophrenia. **The aim:** this publication provides an overview of actual studies on the possibilities of using the assessment of resting state EEG recordings in the diagnostics and prognosis of schizophrenia course. **Material and methods:** publications were selected in eLibrary, PubMed, Google Scholar and CNKI databases using the keywords: “psychosis”, “schizophrenia”, “EEG”, “resting state”. Methodologically, the article is a narrative literature review. Thirty-three sources were selected for analysis. **Discussion and conclusion:** according to the data available to present date qualitative and quantitative assessment of resting EEGs cannot be used for the instrumental diagnosis of schizophrenia because the most commonly detected increase in the proportion of slow-wave activity is seen in a several disorders. However, some quantitative spectral estimates of resting state EEG could be used to identify poor prognosis response to antipsychotic therapy, as well as for objective assessment of the dynamics of the mental state. Estimation of the power of slow resting EEG rhythms and other methods of assessing the connectivity of different neural networks could be considered as potential markers of the presence

of a specific endophenotype. Modern digital technologies, including machine learning and artificial intelligence algorithms, make it possible to identify resting EEG of the schizophrenic patients from healthy controls with accuracy, sensitivity and specificity more than 95%. EEG microstates assessment, which can be used to assess the functioning of large neuronal ensembles, are one of the methods for detecting the endophenotype of schizophrenia.

**Keywords:** EEG, resting state EEG, microstates, schizophrenia, psychosis, endophenotype, ultra-high risk of psychosis, machine learning, prognosis

**For citation:** Fedotov I.A., Shustov D.I. Resting State EEG Analysis for Schizophrenia: from Alpha-Rhythm Reduction to Microstates Assessment. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2024;22(3):91–99. (In Russ.). <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2024-22-3-91-99>

## ВВЕДЕНИЕ

Поиск надежных и доступных маркеров психических расстройств, особенно в связи с активно развивающейся цифровизацией, является актуальной задачей современных исследований в психиатрии [1–3]. Около 100 лет для этих целей пытаются применять электроэнцефалографию (ЭЭГ), которая записывает изменения разности электрических потенциалов, связанных с алгебраической суммой внеклеточных электрических полей, продуцируемых колебаниями постсинаптических потенциалов в нейронах головного мозга. Но, несмотря на длительность исследований, ЭЭГ нашла большее применение в неврологии, где позволяет отслеживать динамику и виды эпилепсии. В психиатрии же сохраняются перспективы для ее дальнейшего внедрения. Особенно остро потребность в объективных критериях присутствует в области диагностики и оценки прогноза психотических расстройств, так как они являются одними из наиболее дезадаптирующих пациентов нарушений [4, 5]. В последние 15 лет отмечается заметное увеличение количества публикаций по этой теме: например, по данным PubMed при поиске «EEG psychosis» в 2009 г. найдено 47 публикаций, в 2015 г. — 97, а в 2020 — 122. Причиной этого, вероятно, стали новые подходы обработки получаемого ЭЭГ-сигнала, что дает надежду на повышение роли ЭЭГ в диагностике психотических расстройств.

**Цель** настоящей работы — изучить данные современных исследований о возможностях оценки записи ЭЭГ покоя в диагностике и прогнозировании течения шизофрении.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Выполнен поиск научных статей в публикационных базах eLibrary, PubMed, Google Scholar и CNKI по поисковому запросу «((psychosis) OR (schizophrenia)) AND ((EEG) OR (rest state EEG))» с использованием ключевых слов: «психоз», «шизофрения», «ЭЭГ», «состояние покоя». Разработаны следующие критерии включения отобранных работ в анализ: описание оригинальных исследований, метаанализов или мнения отдельных экспертов по вопросу применения оценки ЭЭГ покоя для диагностики и определения прогноза психотических расстройств. В итоге было отобрано 33 статьи, научные результаты которых были проанализированы в рамках представляемого обзора литературы. Методологически работа представляет собой описательный (нарративный) обзор литературы.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа научных публикаций структурированы по нескольким разделам.

### 1. Оценка ЭЭГ покоя в качестве диагностического маркера шизофрении

Доказаны три основные функциональные роли физиологических процессов, которые регистрируются на ЭЭГ: 1) кодирование специфической информации; 2) установка и модуляция состояния внимания; 3) обеспечение связи между популяциями нейронов, что позволяет создавать специфические динамические рабочие пространства [6]. В дальнейшем в обзоре будет использована следующая классификация ритмов ЭЭГ покоя (перечислены в порядке повышения частоты колебаний) [7].

- Дельта ( $\delta$ ) ритм с частотой 0,5–4 Гц и высокой амплитудой, в норме у взрослых наблюдается в фазе глубокого сна.
- Тета ( $\theta$ ) ритм с частотой 4–7 Гц, регистрируется в норме при дремоте и состоянии повышенной тревожности.
- Альфа ( $\alpha$ ) ритм с частотой 8–12 Гц, является преобладающим ритмом бодрствования здорового человека.
- Бета ( $\beta$ ) ритм с частотой 13–30 Гц, наблюдается в норме при активной концентрации внимания.
- Гамма ( $\gamma$ ) ритм с частотой более 30 Гц, соответствует в норме активной творческой деятельности.

Одним из основателей применения ЭЭГ в медицине, психиатром Н. Berger, в 20–30-е гг. XX в. были даны первые описания особенностей ЭЭГ у больных шизофренией: он наблюдал у них уменьшение альфа-ритма в состоянии покоя и увеличение объема дельта-, тета- и бета-активности по сравнению со здоровыми субъектами (цит. по [8]).

В дальнейшем было выяснено, что альфа-ритм, который доминирует в ЭЭГ у здорового бодрствующего человека, возникает вследствие генерации сигнала в таламусе и его распространения по всем отделам коры (поэтому его называют «ритмом бодрствования») [9]. Ретикулярное ядро таламуса через аксоны своих нейронов может гиперполяризовать клеточные мембраны таламических нейронов путем высвобождения гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), замедляя доминирующий альфа-ритм до более низкого тета-диапазона и уменьшая тем самым сенсорную передачу в кору. Медленная дельта-активность, как полагают

авторы исследований в данной области, возникает в нейронах-осцилляторах в глубоких слоях коры и в таламусе, обычно подавляемых входящими импульсами от восходящей ретикулярной активирующей системы в среднем мозге — она преобладает в состоянии сна и мало выражена в состоянии бодрствования у здорового человека. Более быстрая активность бета-диапазона отражает активность кортико-кортикальных и таламокортикальных нейрональных связей, которые участвуют в обработке конкретной информации. Гамма-ритм является наиболее высокочастотным, он ассоциирован с решением сложных когнитивных задач [9].

В результате суммирования качественной оценки ЭЭГ покоя у больных шизофренией было выявлено, что аномальная ЭЭГ наблюдается у 20–60% пациентов, причем чаще всего она представлена снижением альфа-волновой активности и повышением доли тета-волн. Прием антипсихотических препаратов может повышать альфа-активность, что рассматривается как косвенное доказательство их эффективности [9]. В исследованиях последнего времени показано, что такая аномальная волновая активность может быть связана с наличием у больных шизофренией уникального спектрального компонента в диапазоне 6–9 Гц, источник которого локализован в префронтальной и парагиппокампальной областях [10]. Нарушения гамма-активности у больных шизофренией связывают с прогрессированием когнитивных расстройств [11, 12]. Для гамма-ритма у больных шизофренией выявляется повышенная связанность височных отделов и пониженная связанность лобных отделов мозга [13].

N.N. Boutros и соавт. [14] задались целью оценить возможность использования ЭЭГ покоя как маркера наличия шизофрении. Авторы включили в метаанализ 53 исследования. В этих работах чаще использовалась количественная оценка ЭЭГ, включая математическую обработку записи. В результате было получено, что наиболее последовательные и доказательные результаты связаны с преобладанием медленных ритмов ЭЭГ у пациентов с шизофренией. Этот эффект наблюдается и у пациентов, не начавших лечение антипсихотиками. При этом лишь в небольшом количестве исследований были представлены данные о чувствительности и специфичности полученных результатов при дифференциации шизофрении от других психических расстройств, что требует продолжения изучения данного вопроса.

В систематическом обзоре S. Galderisi и соавт. [15] ставили цель оценить возможность использования ЭЭГ покоя для диагностики шизофрении с точки зрения подходов доказательной медицины. Результаты анализа рассмотренных в обзоре публикаций показали, что спектральный анализ ЭЭГ в качестве диагностического теста имеет самый низкий уровень доказательств (исследование случай-контроль с плохим референтным стандартом). В большинстве включенных исследований также отмечалось повышение медленной активности у больных шизофренией. Что касается метаанализа 29 исследований с 32 независимыми выборками для

дельта-диапазона и 35 выборками для тета-диапазона, то был выявлен умеренный размер эффекта, и только в одном исследовании были получены противоположные результаты для обоих показателей. В представлении авторов метаанализа длительное течение заболевания оказало значительное влияние на дельта- и тета-диапазоны, причем у пациентов с длительным анамнезом заболевания увеличение доли медленноволновой активности было больше, чем у пациентов с первым эпизодом.

Метаанализ S. Damiani и соавт. [16] был посвящен определению возможности использования ЭЭГ покоя для оценки способности к «мониторингу реальности». Эта когнитивная способность позволяет различать сигналы из внешнего и субъективного пространства и может значительно нарушаться при психозах различного происхождения, вызывая характерный симптом «спутанности и внутреннего шума». В совокупности поведенческих и нейрофизиологических экспериментов было показано, что у больных с психозами снижается способность к оценке (различению) источника происхождения стимулов. Однако для внедрения результатов в практику, по мнению авторов, требуются дополнительные исследования.

Важной темой для практикующих врачей может быть использование ЭЭГ для прогнозирования индивидуального ответа на прием психотропных препаратов и объективной оценки динамики так называемой «фармако-ЭЭГ» в ходе лечения антипсихотической терапией. В публикации 2023 г. с целью ответа на данные вопросы было обобщено 22 исследования [17]. Выявлено, что на ЭЭГ в состоянии покоя до начала лечения наиболее значимыми предикторами плохого ответа на терапию были изменение мощности тета-волн по сравнению со здоровым контролем, высокая мощность альфа-волн, а также снижение мощности бета-волн. Во время лечения увеличение тета-мощности, снижение активности бета-диапазона, повышение альфа-активности, снижение когерентности в диапазонах тета, альфа и бета были связаны с благоприятным исходом.

Таким образом, по имеющимся к настоящему времени данным, качественная и количественная оценка ЭЭГ покоя не может использоваться для инструментальной диагностики шизофрении, так как выявляемое чаще всего при шизофрении увеличение доли медленноволновой активности наблюдается также и при других психических расстройствах. Однако некоторые количественные спектральные оценки ЭЭГ покоя могут быть использованы для выявления негативного прогноза терапии антипсихотиками, а также для объективной оценки динамики психического состояния.

## 2. Оценка ЭЭГ покоя для выявления эндофенотипа и прогнозирования развития психоза

Другим важным направлением исследований, в котором требуются неинвазивные подходы к диагностике, представляется обнаружение состояний высокого риска развития шизофрении. Эти же состояния тесно связаны с понятием «эндофенотип», под которым подразумевается промежуточное состояние между

«молчаливым» наличием генов-кандидатов и поведенческим дебютом психотического расстройства. Можно полагать, что существуют доступные для регистрации фенотипические отклонения, которые могут достоверно свидетельствовать о наличии генетической предрасположенности. Для отнесения такого состояния к эндофенотипу оно должно обнаруживаться у больных шизофренией и у их близких родственников (при этом у первых более выражено, чем у вторых) и не выявляться у здоровых людей из группы контроля.

Одной из первых работ в этой области стало исследование S. Ranlund и соавт. [18]. Авторы провели сравнение количественной оценки ЭЭГ покоя в четырех частотных диапазонах (дельта-, тета-, альфа- и бета-ритма) в следующих группах обследованных: пациентов с психозом с большой длительностью заболевания ( $n = 48$ ), пациентов с первым психотическим эпизодом ( $n = 46$ ), лиц с ультравысоким риском развития психоза ( $n = 33$ ), здоровых родственников пациентов с психозом ( $n = 45$ ) и здоровым контролем ( $n = 107$ ). Результаты показали, что у пациентов с шизофренией с большой длительностью заболевания значительно повышена медленноволновая активность (дельта- и тета-ритмы), в то время как у остальных они не различались между собой. Авторы связали эти изменения у длительно болеющих пациентов с нейродегенерацией и, возможно, последствиями антипсихотической терапии.

Другое 18-месячное проспективное исследование включало 133 человека с высоким клиническим риском развития психоза и рассматривало возможности количественной спектральной оценки ЭЭГ для выявления маркеров высокой вероятности перехода состояния риска в манифестный психоз. Регрессионный анализ показал, что оценка мощности тета-ритма ( $HR = 1,82$ ; [95% ДИ 1,00–3,32]) и дельта-ритма ( $HR = 2,60$ ; [95% ДИ 1,30–5,20]) в лобных отведениях, а также показатели индивидуального пикового значения альфа-ритма в затылочно-теменных областях ( $HR = 0,52$ ; [95% ДИ 0,35–0,80]) можно использовать в качестве предикторов перехода в психоз в краткосрочной перспективе. Была разработана формула прогностического индекса:  $[-0,66 \times \text{пиковое значение альфа-ритма в теменно-затылочной области}] + [0,95 \times \text{мощность дельта-ритма в лобной области}] + [0,60 \times \text{мощность тета-ритма в лобной области}]$ , которая позволяет стратифицировать пациентов с высоким риском на три группы [19].

Проводились исследования, изучавшие связь показателей ЭЭГ покоя и шизотипического расстройства личности. Так, в работе D.K. Ни и соавт. [20] респонденты с шизотипическими чертами личности были поделены на две группы: группа с позитивными шизотипическими чертами (нарушения восприятия и «магическое» мышление) и негативными шизотипическими чертами (социальная ангедония). У всех участников исследования регистрировали ЭЭГ покоя и оценивали различные нейронные сети с помощью вычисления индекса фазовой задержки. Было получено, что в группе с позитивными шизотипическими симптомами наблюдалась

меньшая разница в силе узлов и коэффициенте кластеризации в лобно-затылочных и центрально-затылочных региональных сопоставлениях по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует, по мнению авторов публикации, о более широкой нейронной сети. В группе с негативными шизотипическими симптомами наблюдалось большее различие связанности в центрально-затылочном регионе по сравнению с контрольной группой, что указывает на локализованный затылочный фокус в разрыве нейронных связей.

В исследовании билатеральной асимметрии мозговой активности у лиц с шизотипическими чертами обнаружено, что они ассоциированы с уменьшением лево- и праволатеральной мощности альфа-частот. Последующий анализ показал, что шизотипическое расстройство личности с позитивной симптоматикой более связано с повышенной альфа-активностью в правых отделах, что, по мнению авторов, находит отражение в повышенной мотивации к социальному избеганию [21].

В последние годы предпринимаются попытки путем кластеризации и факторного анализа классифицировать пациентов с первичным психотическим эпизодом на основании анализа ЭЭГ покоя с выявлением скрытых факторов дифференциации. Например, в исследовании K.S. Ambrosen и соавт. [22] методом кластеризации анализировали случаи первого психотического эпизода в отсутствие психофармакологического лечения. В эксперименте машинного обучения авторы поделили пациентов на четыре группы по уровню выявляемого тета- и бета-диапазона ЭЭГ: при этом было отмечено, что негативные симптомы на 69,4% связаны с изменениями тета-диапазона. Данный подход может помочь решить давний клинический вопрос о неоднородности групп пациентов с диагнозом шизофрении.

Таким образом, оценка мощности медленных ритмов ЭЭГ покоя и ряд других методов оценки связанности различных нейронных сетей можно рассматривать в качестве потенциальных маркеров наличия специфического эндофенотипа. Для трансляции этих разработок в клиническую практику необходимо увеличение количества исследований и их обобщение.

### 3. Использование новых технологических и информационных подходов к оценке ЭЭГ покоя у больных шизофренией

В последние годы наблюдается рост интереса к использованию метода ЭЭГ в психиатрических исследованиях, что связано с созданием новых способов количественной обработки результатов и открытием новых, воспроизводимых в независимых исследованиях показателей оценки ЭЭГ. Также это связано с параллельным ростом количества доступных программ и инструментов для проведения сложных вычислительных операций.

Одним из таких инструментов является алгоритм eLoreta (exact low-resolution brain electromagnetic tomography — электромагнитная томография мозга с извлечением изображения с низким разрешением). Данная методика позволяет получить трехмерные изображения мозга человека с указанием точной

локализации очага изучаемой электрической активности. Причем точность локализации подтверждена параллельным использованием других нейровизуализационных подходов. P. Krukow и соавт. [23] в своем исследовании с использованием eLoreta оценивали связанность различных отделов мозга у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровыми людьми. В группе больных преобладали гипосвязи по большинству частот мозговых волн, за исключением тета-диапазона, в котором сила синхронизации между задней поясной корой, клиновидной корой и преклиновидной корой была значительно выше. Эти гиперсвязи в тета-диапазоне оказались значимыми предикторами когнитивной недостаточности у пациентов.

В другом исследовании алгоритм eLoreta использовали для выявления маркеров терапевтически резистентной шизофрении с помощью обработки ЭЭГ покоя. Было обнаружено, что у пациентов с резистентностью к психофармакотерапии соотношение дельта- и тета-ритма в левой передней и задней части поясной извилины может быть маркером терапевтической резистентности [24].

Следующим современным подходом, использующим новые технологии для изучения ЭЭГ покоя, можно назвать машинное обучение, искусственные нейронные сети и технологии искусственного интеллекта. Для их применения требуются достаточно большие массивы данных для обработки. S.K. Tikka и соавт. [25] обрабатывали данные ЭЭГ с 256 отведениями для построения алгоритма разделения больных шизофренией и здоровых по данным такой записи. Исследователи выделили 8 регионов для анализа и применили шестиуровневую вейвлет-декомпозицию. Точность дифференциации больных от здоровых с помощью этого подхода составила 78,95%, а точность дифференциации пациентов с преобладанием позитивных симптомов от пациентов с доминированием негативных симптомов достигала 89,29%. При этом признаки, ассоциированные с бета- и гамма-частотами, наиболее точно отличали больных от здоровых, а признаки, связанные с дельта- и тета-частотами, наиболее отчетливо дифференцировали «позитивные» и «негативные» формы болезни. Изменения в нижней лобной извилине внесли наиболее точный вклад в оба классификационных подхода.

Существует и ряд других подходов для выявления больных шизофренией на основании алгоритмов машинного обучения. Они используют различные методологические основы: расширенную версию прямого линейного дискриминантного анализа [26], относительные спектральные плотности мощности [27], линейный дискриминантный анализ [28] и другие сложные математические модели. В самой точной модели, обнаруженной в рамках данного обзора, заявляется о показателе точности 96,92%, чувствительности — 95%, специфичности — 98,57%. В этом случае ЭЭГ покоя записана у пациента с закрытыми глазами. Анализ ЭЭГ проведен в два этапа с использованием методов «symbolic transfer entropy» и «STE матрицы» [29].

В последние годы приобрело популярность использование искусственных нейронных сетей с глубоким обучением для инструментальной диагностики шизофрении по данным ЭЭГ покоя. Данный подход предполагает использование особых вычислительных моделей. Основные сложности возникают при извлечении первичных данных из записей ЭЭГ, так как вычислительных мощностей часто не хватает для обработки первичных данных. В последнем обзоре M. Parsa и соавт. [30] описаны 11 моделей распознавания шизофрении со средней точностью диагностики, превышающей 90%.

Таким образом, можно считать, что современные цифровые технологии, включающие алгоритмы машинного обучения и искусственного интеллекта, позволяют за счет использования сложных математических моделей проводить дифференциацию больных шизофренией от здоровых по ЭЭГ покоя с точностью, чувствительностью и специфичностью более 95%.

#### 4. Оценка микросостояний ЭЭГ покоя

В последние годы произошло изменение некоторых базовых нейрофизиологических представлений, и это повлекло за собой появление новых методов оценки ЭЭГ. Так, в настоящее время состояние покоя мозга воспринимают не как простое пассивное состояние, когда мозговая активность снижается, а как активный процесс, в ходе которого происходят особые нейрофизиологические процессы подготовки к дальнейшему восприятию и обработке поступающей информации. Потому запись ЭЭГ покоя рассматривается как источник важной для дальнейшего анализа экспериментальной информации. Кроме того, представления о функционировании мозга как о работе достаточно независимых друг от друга нервных центров, которые обмениваются информацией между собой на расстоянии, сменяются наблюдением за большими нейронными сетями, которые охватывают практически все отделы ЦНС. Изучение электрофизиологических характеристик функционирования крупных мозговых сетей стало целью многих современных исследований [31].

Одной из наиболее активно развивающихся методик для изучения активности крупных нейронных сетей головного мозга становится оценка микросостояний ЭЭГ. Под микросостояниями ЭЭГ понимают ограниченное число топографий (карт) потенциалов, которые остаются стабильными в течение определенного короткого периода времени (60–120 мс), после чего быстро переходят в другую топографию, которая снова остается стабильной. Это подтверждает идею о том, что поле потенциалов ЭЭГ отражает мгновенное состояние глобальной активности нейронов и что изменения в топографии этого поля указывают на изменения в глобальной координации активности нейронов во времени. В отличие от анализа отдельных двухмерных волн ЭЭГ, которые могут выглядеть одинаково при совершенно различных электрических процессах в трехмерном объеме мозга (это называют обратной задачей ЭЭГ), анализ микросостояний позволяет оценить функции крупных нейронных сетей и потому частично обходит

эти ограничения [31]. Впервые концепция микросостояний была описана D. Lehmann и соавт. в 1987 г. [32] при изучении временных рядов картографирования по поверхности головы. Распределение альфа-ритма с определением положений максимального и минимального потенциалов на электродной матрице показало, что эти крайние точки остаются в одном и том же местоположении электрода в течение определенного периода времени, а затем быстро переключаются на новое расположение электродов, при котором они снова остаются стабильными.

В дальнейшем к полученным таким образом данным был применен пространственный кластерный анализ, который позволил выделить четыре основных кластера микросостояний, которые неизменно воспроизводились в большом количестве исследований с респондентами разных возрастов и с разными клиническими состояниями (ясное сознание, состояние наркоза, гипноза и др.). Карта микросостояния А имеет ориентацию слева направо, карта В — справа налево, карта С — переднезаднюю ориентацию, а карта D — ориентацию от задней области к передней с фронтально-центральный максимумом [31] (рис. 1).

Обычно рассчитывают следующие временные параметры при оценке микросостояний: 1) средняя продолжительность, в течение которой данное микросостояние остается стабильным; 2) частота встречаемости для каждого микросостояния независимо от его индивидуальной продолжительности; 3) доля общего времени записи, для которой данное микросостояние является доминирующим (т.е. охват); 4) глобальная дисперсия, объясняемая каждым микросостоянием; 5) вероятность перехода от данного микросостояния к любому другому микросостоянию [33]. Считается, что микросостояния ЭЭГ являются нейрофизиологическими признаками «атомов сознания», их чередование и временные изменения не случайны и отражают сложные когнитивные процессы [31]. В исследовании психотических расстройств анализ микросостояний считается методом оценки стабильных внутримозговых функциональных связей, что приближает эту методику к оценке изменений в рамках теории дисконнективности [34].

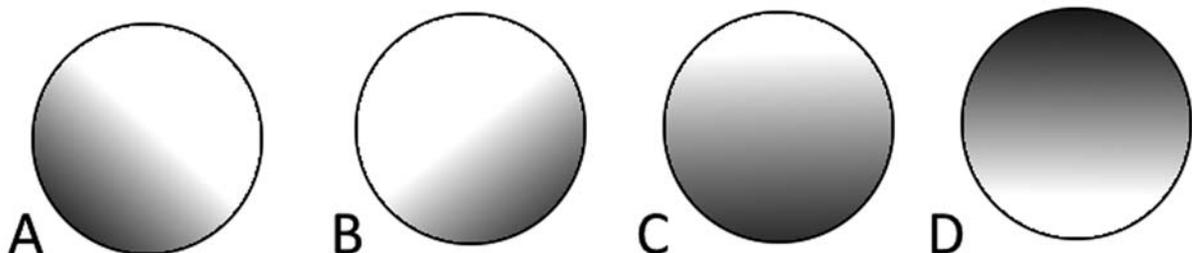
В метаанализ исследований микросостояний ЭЭГ у пациентов с шизофренией K. Rieger и соавт. [34] было

включено семь отдельных исследований, в которые вошло суммарно 152 пациента, среди них были получавшие лечение антипсихотиками, а также пациенты вне терапии. Результаты показали эффекты среднего размера для двух классов микросостояний: класс микросостояний С выявлялся более часто при шизофрении, а класс микросостояний D имел меньшую продолжительность. Эти аномалии могут соответствовать основным симптомам шизофрении. Интервенционные исследования показали, что на эти микросостояния можно систематически влиять с помощью антипсихотических препаратов или вмешательств на основе регистрации биологической обратной связи.

J.R. Da Cruz и соавт. [35] опубликовали результаты собственных исследований и метаанализ возможности применения микросостояний ЭЭГ для выявления шизофренического эндотипа. Было получено, что у пациентов с шизофренией и их родственников выявлена повышенная длительность присутствия микросостояний класса С и пониженная длительность присутствия микросостояний класса D по сравнению с контрольной группой. Различий между пациентами с первым психотическим эпизодом и больными с длительным течением болезни обнаружено не было.

В отдельных исследованиях было показано, что микросостояние В может представлять собой биомаркер, специфичный для прогрессирования психотического состояния при первичном психотическом эпизоде. Микросостояние D было значительно снижено у пациентов с ультравысоким риском трансформации состояния в психоз по сравнению с теми, у кого психоз не развился, что указывает на потенциал этого микросостояния в качестве селективного биомаркера прогноза для пациентов в состоянии ультравысокого риска [36]. Опубликованы первые работы по дифференциации шизофрении на основании анализа микросостояний методом машинного обучения [37]. Обнаружено, что ритмические паттерны у больных шизофренией менее устойчивы, что может быть одним из механизмов нарушения мышления при данном заболевании. Показана также зависимость устойчивости ритмических паттернов от выраженности негативной симптоматики у больного [38].

Таким образом, микросостояния ЭЭГ представляют собой кратковременные повторяющиеся



**Рис. 1.** Топография микросостояний ЭЭГ  
**Fig. 1** The topography of EEG microstates

распределения ритмов по поверхности головы и подразделяются на четыре устойчивых вида: А, В, С и D. В метаанализе продемонстрировано, что класс микросостояний С выявлялся более часто, а класс микросостояний D определялся более коротким промежутком времени при шизофрении по сравнению со здоровыми людьми. Показано, что у пациентов с шизофренией и их родственников выявлена увеличенная длительность присутствия микросостояний класса С и более короткая длительность присутствия микросостояний класса D по сравнению с контрольной группой, поэтому указанные изменения можно предварительно рассматривать в качестве маркера эндофенотипа шизофрении. Оценка микросостояний можно использовать для прогнозирования конверсии состояния ультравысокого риска в манифестный психоз и для дифференциации шизофрении по нейрофизиологическим признакам.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный обзор литературы демонстрирует, что оценка ЭЭГ покоя с применением современных методов обработки (качественного и количественного анализа, различных компьютерных алгоритмов, искусственного интеллекта), а также оценка микросостояний ЭЭГ может стать перспективным методом оценки клинически манифестирующей шизофрении, шизофренического эндофенотипа, состояния повышенного риска перехода преморбидного психопатологического синдрома в психоз. Дальнейшее развитие и внедрение данных технологий в клиническую практику может повысить степень точности психиатрической диагностики, а также быть основой для формирования технологий нейроинтерфейсов в ближайшем будущем [7].

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ/REFERENCES

1. Кичук ИВ, Соловьева НВ, Макарова ЕВ, Митрофанов АА, Лусникова ИВ, Русалова МН, Чаусова СВ. Возможности компьютерного анализа ЭЭГ для диагностики шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2020;30(3):73–78. Kichuk IV, Solovyova NV, Makarova EV, Mitrofanov AA, Lusnikova IV, Rusalova MN, Chausova SV. Perspectives of EEG computer analysis in diagnosis of schizophrenia. *Social and Clinical Psychiatry*. 2020;30(3):73–78. (In Russ.).
2. Шатрова НВ, Сычев ВВ. Половые особенности биоэлектрической активности головного мозга по данным математического анализа ЭЭГ при высокочастотной (20 Гц) фотостимуляции. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2016;24(1):64–67. doi: 10.17816/PAVLOVJ2016164-67 Shatrova NV, Sychev VV. The sexual features of bioelectrical activity of human brain on the base of spectral analysis of electroencephalography in a process of high-frequency (20 Hz) photostimulation. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2016;24(1):64–67. (In Russ.). doi: 10.17816/PAVLOVJ2016164-67
3. Зорин РА, Медведева ЮИ, Курепина ИС, Лапкин ММ, Жаднов ВА. Распределение физиологических ресурсов и эффективность целенаправленной деятельности у больных эпилепсией. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2018;26(3):369–379. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018263369-379 Zorin RA, Medvedeva YI, Kurepina IS, Lapkin MM, Zhadnov VA. Distribution of physiological resources and effectivity of purposeful activity of patients with epilepsy. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2018;26(3):369–379. (In Russ.). doi: 10.23888/PAVLOVJ2018263369-379
4. Федотов ИА, Кватрон Д, Шустов ДИ. Индуцированные наркотическими веществами психозы и шизофрения: точки соприкосновения. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2020;28(4):593–604. doi: 10.23888/PAVLOVJ2020284593-604 Fedotov IA, Quattrone D, Shustov DI. Substance-induced psychosis and schizophrenia: the interaction point. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2020;28(4):593–604. (In Russ.). doi: 10.23888/PAVLOVJ2020284593-604
5. Зубов ДС, Дорофейкова МВ, Петрова НН, Дорофейков ВВ, Иванов МВ. Динамика нейромаркеров и когнитивные функции у больных терапевтически резистентной шизофренией. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2016;3:51–56. Zubov DS, Dorofeykova MV, Petrova NN, Dorofeykov VV, Ivanov MV. Changes in levels of neuromarkers and cognitive functioning of patients with treatment-resistant schizophrenia. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2016;3:51–56. (In Russ.).
6. Lopes da Silva F. EEG and MEG: relevance to neuroscience. *Neuron*. 2013;80(5):1112–1128. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.017
7. Wang Y, Nakanishi M, Zhang D. EEG-Based Brain-Computer Interfaces. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1101:41–65. doi: 10.1007/978-981-13-2050-7\_2 PMID: 31729671.
8. Tudor M, Tudor L, Tudor KI. Hans Berger (1873–1941) — povijest elektroencefalografije [Hans Berger (1873–1941) — the history of electroencephalography]. *Acta Med Croatica*. 2005;59(4):307–313. Croatian. PMID: 16334737.
9. Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999 Spring;11(2):190–208. doi: 10.1176/jnp.11.2.190 PMID: 10333991.
10. Nakhnikian A, Oribe N, Hirano S, Fujishima Y, Hirano Y, Nestor PG, Francis GA, Levin M, Spencer KM. Spectral decomposition of resting state electroencephalogram reveals unique theta/alpha activity in schizophrenia. *Eur J Neurosci*. 2024 Apr;59(8):1946–1960. doi: 10.1111/ejn.16244 Epub 2024 Jan 13. Erratum

- in: *Eur J Neurosci*. 2024 Jun;59(11):3147–3148. PMID: 38217348.
11. Tanaka-Koshiyama K, Koshiyama D, Miyakoshi M, Joshi YB, Molina JL, Sprock J, Braff DL, Light GA. Abnormal spontaneous gamma power is associated with verbal learning and memory dysfunction in schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2020;11:832. doi: [10.3389/fpsy.2020.00832](https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00832)
  12. Lee HS, Kim JS. Implication of Electrophysiological Biomarkers in Psychosis: Focusing on Diagnosis and Treatment Response. *J Pers Med*. 2022 Jan 2;12(1):31. doi: [10.3390/jpm12010031](https://doi.org/10.3390/jpm12010031) PMID: 35055346; PMCID: PMC8779239.
  13. Chang Y, Wang X, Liao J, Chen S, Liu X, Liu S, Ming D. Temporal hyper-connectivity and frontal hypo-connectivity within gamma band in schizophrenia: A resting state EEG study. *Schizophr Res*. 2024 Feb;264:220–230. doi: [10.1016/j.schres.2023.12.017](https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.12.017) Epub 2024 Jan 5. PMID: 38183959.
  14. Boutros NN, Arfken C, Galderisi S, Warrick J, Pratt G, Iacono W. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;99(1–3):225–237. doi: [10.1016/j.schres.2007.11.020](https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.020)
  15. Galderisi S, Mucci A, Volpe U, Boutros N. Evidence-based medicine and electrophysiology in schizophrenia. *Clin EEG Neurosci*. 2009 Apr;40(2):62–77. doi: [10.1177/155005940904000206](https://doi.org/10.1177/155005940904000206) PMID: 19534300.
  16. Damiani S, Cavicchioli M, Guiot C, Donadeo A, Scalabrini A, Grecuzzo V, Bergamaschini I, Provenzani U, Politi P, Fusar-Poli P. The noise in our brain: A systematic review and meta-analysis of neuroimaging and signal-detection studies on source monitoring in psychosis. *J Psychiatr Res*. 2024;169:142–151. doi: [10.1016/j.jpsychires.2023.11.036](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2023.11.036)
  17. De Pieri M, Rochas V, Sabe M, Michel C, Kaiser S. Pharmacology-EEG of antipsychotic treatment response: a systematic review. *Schizophrenia (Heidelberg)*. 2023 Dec 9;9(1):85. doi: [10.1038/s41537-023-00419-z](https://doi.org/10.1038/s41537-023-00419-z) PMID: 38071394; PMCID: PMC10710499.
  18. Ranlund 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;153(1–3):96–102. doi: [10.1016/j.schres.2013.12.017](https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.12.017)
  19. van Tricht MJ, Ruhrmann S, Arns M, Müller R, Boddatsch M, Velthorst E, Koelman JH, Bour LJ, Zurek K, Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Linszen DH, de Haan L, Brockhaus-Dumke A, Nieman DH. Can quantitative EEG measures predict clinical outcome in subjects at Clinical High Risk for psychosis? A prospective multicenter study. *Schizophr Res*. 2014 Mar;153(1–3):42–47. doi: [10.1016/j.schres.2014.01.019](https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.01.019) Epub 2014 Feb 6. PMID: 24508483.
  20. Hu DK, Li LY, Lopour BA, Martin EA. Schizotypy dimensions are associated with altered resting state alpha connectivity. *Int J Psychophysiol*. 2020 Sep;155:175–183. doi: [10.1016/j.ijpsycho.2020.06.012](https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2020.06.012) Epub 2020 Jun 26. PMID: 32599002.
  21. Le TP, Lucas HD, Schwartz EK, Mitchell KR, Cohen AS. Frontal alpha asymmetry in schizotypy: electrophysiological evidence for motivational dysfunction. *Cogn Neuropsychiatry*. 2020 Sep;25(5):371–386. doi: [10.1080/13546805.2020.1813096](https://doi.org/10.1080/13546805.2020.1813096) Epub 2020 Sep 1. PMID: 32873177.
  22. Ambrosen KS, Fredriksson F, Anhøj S, Bak N, van Dellen E, Dominicus L, Lemvig CK, Sørensen ME, Nielsen MØ, Bojesen KB, Fagerlund B, Glenthøj BY, Oranje B, Hansen LK, Ebdrup BH. Clustering of anti-psychotic-naïve patients with schizophrenia based on functional connectivity from resting-state electroencephalography. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Dec;273(8):1785–1796. doi: [10.1007/s00406-023-01550-9](https://doi.org/10.1007/s00406-023-01550-9) Epub 2023 Feb 2. PMID: 36729135; PMCID: PMC10713774.
  23. Krukow P, Jonak K, Grochowski C, Plechawska-Wójcik M, Karakuła-Juchnowicz H. Resting-state hyperconnectivity within the default mode network impedes the ability to initiate cognitive performance in first-episode schizophrenia patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;102:109959. doi: [10.1016/j.pnpbp.2020.109959](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2020.109959)
  24. Wada M, Nakajima S, Tarumi R, Masuda F, Miyazaki T, Tsugawa S, Ogyu K, Honda S, Matsushita K, Kikuchi Y, Fujii S, Blumberger DM, Daskalakis ZJ, Mimura M, Noda Y. Resting-State Isolated Effective Connectivity of the Cingulate Cortex as a Neurophysiological Biomarker in Patients with Severe Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Pers Med*. 2020 Aug 14;10(3):89. doi: [10.3390/jpm10030089](https://doi.org/10.3390/jpm10030089) PMID: 32823914; PMCID: PMC7564631.
  25. Tikka SK, Singh BK, Nizamie SH, Garg S, Mandal S, Thakur K, Singh LK. Artificial intelligence-based classification of schizophrenia: A high density electroencephalographic and support vector machine study. *Indian J Psychiatry*. 2020 May-Jun;62(3):273–282. doi: [10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry\\_91\\_20](https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_91_20) Epub 2020 May 15. PMID: 32773870; PMCID: PMC7368447.
  26. Boostani R, Sadatnezhad K, Sabeti M. An efficient classifier to diagnose of schizophrenia based on the EEG signals. *Expert Systems with Applications*. 2009;36(3):6492–6499. doi: [10.1016/j.eswa.2008.07.037](https://doi.org/10.1016/j.eswa.2008.07.037)
  27. Sabeti M, Boostani R, Katebi SD, Price GW. Selection of relevant features for EEG signal classification of schizophrenic patients. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2007;2(2):122–134. doi: [10.1016/j.bspc.2007.03.003](https://doi.org/10.1016/j.bspc.2007.03.003)
  28. Kim DJ, Jeong J, Chae JH, Park S, Yong Kim S, Jin Go H, Paik IH, Kim KS, Choi B. An estimation of the first positive Lyapunov exponent of the EEG in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2000 May 15;98(3):177–189. doi: [10.1016/s0925-4927\(00\)00052-4](https://doi.org/10.1016/s0925-4927(00)00052-4) PMID: 10822000.

29. Ciprian C, Masychev K, Ravan M, Manimaran A, Deshmukh A. Diagnosing schizophrenia using effective connectivity of resting-state EEG data. *Algorithms*. 2021;14(5):139. doi: [10.3390/a14050139](https://doi.org/10.3390/a14050139)
30. Parsa M, Rad HY, Vaezi H, Hossein-Zadeh GA, Setarehdan SK, Rostami R, Rostami H, Vahabie AH. EEG-based classification of individuals with neuropsychiatric disorders using deep neural networks: A systematic review of current status and future directions. *Comput Methods Programs Biomed*. 2023 Oct;240:107683. doi: [10.1016/j.cmpb.2023.107683](https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2023.107683) Epub 2023 Jun 20. PMID: 37406421.
31. Michel CM, Koenig T. EEG microstates as a tool for studying the temporal dynamics of whole-brain neuronal networks: A review. *Neuroimage*. 2018 Oct 15;180(Pt B):577–593. doi: [10.1016/j.neuroimage.2017.11.062](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.062) Epub 2017 Dec 2. PMID: 29196270.
32. Lehmann D, Ozaki H, Pal I. EEG alpha map series: brain micro-states by space-oriented adaptive segmentation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1987 Sep;67(3):271–288. doi: [10.1016/0013-4694\(87\)90025-3](https://doi.org/10.1016/0013-4694(87)90025-3) PMID: 2441961.
33. Khanna A, Pascual-Leone A, Michel CM, Farzan F. Microstates in resting-state EEG: current status and future directions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015 Feb;49:105–113. doi: [10.1016/j.neubiorev.2014.12.010](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.010) Epub 2014 Dec 17. PMID: 25526823; PMCID: PMC4305485.
34. Rieger K, Diaz Hernandez L, Baenninger A, Koenig T. 15 Years of Microstate Research in Schizophrenia — Where Are We? A Meta-Analysis. *Front Psychiatry*. 2016 Feb 26;7:22. doi: [10.3389/fpsy.2016.00022](https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00022) PMID: 26955358; PMCID: PMC4767900.
35. da Cruz JR, Favrod O, Roinishvili M, Chkonia E, Brand A, Mohr C, Figueiredo P, Herzog MH. EEG microstates are a candidate endophenotype for schizophrenia. *Nat Commun*. 2020 Jun 18;11(1):3089. doi: [10.1038/s41467-020-16914-1](https://doi.org/10.1038/s41467-020-16914-1) PMID: 32555168; PMCID: PMC7303216.
36. de Bock R, Mackintosh AJ, Maier F, Borgwardt S, Riecher-Rössler A, Andreou C. EEG microstates as biomarker for psychosis in ultra-high-risk patients. *Transl Psychiatry*. 2020 Aug 24;10(1):300. doi: [10.1038/s41398-020-00963-7](https://doi.org/10.1038/s41398-020-00963-7) PMID: 32839449; PMCID: PMC7445239.
37. Kim JY, Lee HS, Lee SH. EEG Source Network for the Diagnosis of Schizophrenia and the Identification of Subtypes Based on Symptom Severity-A Machine Learning Approach. *J Clin Med*. 2020 Dec 4;9(12):3934. doi: [10.3390/jcm9123934](https://doi.org/10.3390/jcm9123934) PMID: 33291657; PMCID: PMC7761931.
38. Баклушев МЕ, Иваницкий ГА, Атанов МС, Иваницкий АМ. Снижение устойчивости ЭЭГ-паттернов, соответствующих разным типам мышления, при шизофрении. *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова*. 2016;66(5):579–589. doi: [10.7868/S0044467716050038](https://doi.org/10.7868/S0044467716050038)
- Baklushev ME, Ivanitsky GA, Atanov MS, Ivanitsky AM. High variability of rhythmic EEG patterns, intrinsic for different type of thinking in schizophrenia patients. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti imeni I.P. Pavlova*. 2016; 66(5):579–589. (In Russ.). doi: [10.7868/S0044467716050038](https://doi.org/10.7868/S0044467716050038)

#### Сведения об авторах

Илья Андреевич Федотов, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра психиатрии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2791-7180>  
ilyafdtv@yandex.ru

Дмитрий Иванович Шустов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой, кафедра психиатрии, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-7803-3388>  
dmitri\_shustov@mail.ru

#### Information about the authors

Ilya A. Fedotov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Psychiatry, Ryazan State Medical University, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2791-7180>  
ilyafdtv@yandex.ru

Dmitri I. Shustov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Department of Psychiatry, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-7803-3388>  
dmitri\_shustov@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.

Дата поступления 09.04.2024  
Received 09.04.2024

Дата рецензирования 11.05.2024  
Revised 11.05.2024

Дата принятия 14.05.2024  
Accepted for publication 14.05.2024