

© ФГБУ «НМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2022
 УДК: 616.89-008.1
 DOI: <https://doi.org/10.47877/1560-957X-2022-10406>

Для корреспонденции

Нортхофф Георг – доктор в области психиатрии, нейронаук и философии, руководитель кафедры разума, визуализации мозга и нейротехники Научно-исследовательского института психического здоровья Университета Оттавы; профессор Центра психического здоровья и медицинской школы Чжэцзянского университета
 Адрес: Canada, ON K1Z 7K4, Ottawa, 1145 Carling Avenue, Room 6467
 Телефон: +1 (613) 722-65-21
 E-mail: georg.northoff@theroyal.ca

Георг Нортхофф^{1, 2}

Как мы можем связать мозг и симптомы? Пространственно-временная психопатология*

Научный обзор

¹ Научно-исследовательский институт психического здоровья Университета Оттавы, Оттава, Канада

² Центр психического здоровья и медицинская школа Чжэцзянского университета, Ханчжоу, Китай

В настоящее время понимание психопатологических симптомов фокусируется на самих по себе симптомах или преимущественно на активности мозга. Это оставляет нерешённым вопрос об их близкой связи. Новый подход, пространственно-временная психопатология, предполагает, что внутренняя пространственно-временная организация нейронной активности мозга обеспечивает пространственно-временную организацию психопатологических симптомов. Точнее говоря, нейрональная топография¹ и динамика мозга проявляются в более или менее схожей пространственно-временной² организации психического уровня, т.е. в психической топографии и динамике. Это убедительно подтверждается различными примерами, включая большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, шизофрению и аутизм³. В результате мы делаем вывод, что пространственно-временная психопатология представляет собой многообещающий подход, способный раскрыть тесную связь между мозговой активностью и симптомами психических расстройств.

Ключевые слова: мозг; психопатологические симптомы; пространственно-временная психопатология; шизофрения; депрессия

Для цитирования: Нортхофф Г. Как мы можем связать мозг и симптомы? Пространственно-временная психопатология // Российский психиатрический журнал. 2022. № 4. С. 44–56. DOI: <https://doi.org/10.47877/1560-957X-2022-10406>

Georg Northoff^{1, 2}

How can we link brain and symptoms? Spatiotemporal Psychopathology

Review

¹ Mind, Brain Imaging and Neuroethics, Institute of Mental Health Research, University of Ottawa, Ottawa, Canada

² Mental Health Center, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, China

Current psychopathological symptoms only focus on either the symptoms themselves or predominantly on the brain. This leaves open their intimate connection. A novel approach, Spatiotemporal Psychopathology, proposes that the brain inner spatiotemporal organization of its neural activity provides the spatiotemporal organization of the psychopathological symptoms. Specifically, the brains' neuronal topography and dynamic is manifest in a more or less analogous spatiotemporal organization on the mental level, i.e., mental topography and dynamic. This is strongly supported by various examples including major depressive disorder, bipolar disorder, schizophrenia, and autism. We therefore conclude that Spatiotemporal Psychopathology provides a promising approach to intimately connect brain and symptoms.

Key words: brain; psychopathological symptoms; spatiotemporal psychopathology; schizophrenia; depression

For citation: Northoff G. [How can we link brain and symptoms? Spatiotemporal Psychopathology]. Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal [Russian Journal of Psychiatry]. 2022;(4):44–56. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.47877/1560-957X-2022-10406>

* Переводчик – кандидат психологических наук, старший научный сотрудник отдела судебно-психиатрической экспертизы в уголовном процессе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России Л.Ю. Демидова.

¹ Топография – физические или естественные особенности материального объекта или сущности и их структурные отношения, конфигурация. – Прим. пер.

² Топография предполагает описание пространственных характеристик головного мозга, а динамика – временных его характеристик. Имеется в виду, что пространственно-временная организация мозга и психики изоморфны. – Прим. пер.

³ Здесь и далее по тексту обсуждаются диагностические категории в соответствии с *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders 5-го пересмотра*. – Прим. пер.

Одна из ключевых проблем современной психиатрии касается нашего понимания психопатологических симптомов, а именно того, как они могут быть описаны и связаны с аномалиями в мозге. Психопатология изучает эмпирические и теоретические принципы, в рамках которых могут быть описаны, категоризованы и классифицированы симптомы, поведение и переживания больных психическими расстройствами [1, 2]. Выделяют описательную психопатологию, структурную психопатологию и феноменологическую психопатологию [1, 3, 4].

Упомянутые направления психопатологии фокусируются на симптомах как таковых, понимая и в идеале объясняя их с учётом личности и (её) контекста. Несмотря на различия, описательный, структурный и феноменологический подходы объединяют преимущественно психологические принципы: психопатологические симптомы объясняются прежде всего в психолого-феноменологических терминах. Фокус в этом случае делается на подходах с перспективой от первого⁴ и второго⁵ лица, чтобы уловить переживания субъекта и смысл психопатологических симптомов в широком социальном и культурном контекстах [4].

Быстрое развитие нейронаук и биологической психиатрии создаёт необходимость в установлении связей между психопатологическими симптомами (и следовательно, психопатологии в целом) и нейронными механизмами мозга. Тем не менее подход описательной, структурной и феноменологической психопатологии главным образом с перспективой от первого и/или второго лица, похоже, вступает в противоречие с объективным исследованием мозга от третьего⁶ лица. Для того чтобы приблизить психопатологию к нейронауке, необходим подход от третьего лица (скорее, чем от первого или второго). Эта идея распространяется когнитивной психопатологией [5] и её «сестрой» – аффективной психопатологией [6].

Когнитивная и/или аффективная психопатология рассматривает психопатологические симптомы в первую очередь как нарушения различных когнитивных и аффективных функций мозга. Например, различные симптомы большого депрессивного расстройства рассматриваются в терминах теории когнитивной регуляции эмоций, которая связывает их со снижением эффективности нисходящей регуляции активности миндалины со стороны префронтальной коры [7]. В то время как аффективная психопатология рассматривает большое депрессивное расстройство в основном как эмоциональное нарушение, т.е. дисфункцию поисковой системы, обусловленную особенностями активности подкорковых ядер [6].

Несмотря на весь прогресс, нам всё ещё не хватает понимания связи активности мозга и симптомов. В настоящее время мы не знаем точных нейронных механизмов, посредством которых изменения мозговой активности приводят к возникновению различных психопатологических симптомов. В частности, нам не хватает понимания связи между симптомами от перспективы первого и второго лица, т.е. их переживаний и смысла, и нейронными механизмами мозга, наблюдаемыми от третьего лица. Одним из способов преодоления разрыва между особенностями мозговой активности и симптомами является поиск того, что их объединяет, т.е. их «общей валюты»⁷ [8, 9], поскольку только это может обеспечить их тесную связь.

Пространство и время как «общая валюта» мозга и симптомов

Что общего между нейронными и психическими особенностями? Несмотря на свои различия, нейронные и психические особенности имеют общую пространственную и временную организацию или структуру [8, 9]. Спонтанная активность мозга конструирует собственные «внутреннее время и пространство» (как обособленные от «внешнего времени и пространства» [8–11]) в своей нейронной активности, а это, в свою очередь, проявляется во временной и пространственной структуре психопатологических симптомов, включая их переживание от первого лица.

На примере скорости можно продемонстрировать один прототипический образец «общей валюты» между активностью мозга и симптомами. Пациенты с депрессией переживают своё внутреннее время аномально замедленно, что, в свою очередь, проявляется в аномальной замедленности их эмоциональных реакций, социального поведения, психомоторной активности и познания [3]. Снижение скорости восприятия внутреннего времени и динамики ментальных процессов связано со снижением скорости передачи и обработки информации на нейронном уровне. Одним из свидетельств такого снижения является уменьшение variability амплитуды нейронной активности во времени [12]. Аномально медленная скорость, таким образом, свойственна как мозговой активности, так и симптомам депрессии и может рассматриваться как своего рода их «общая валюта» [8, 9, 12, 13].

Соответственно, чтобы связать психопатологические симптомы с мозговой активностью, нам, возможно, придётся охарактеризовать их в первую очередь в пространственных и временных терминах.

⁴ *First-person perspective* – субъективная точка зрения конкретного индивида. Имеется в виду самописание больного. – Прим. пер.

⁵ *Second-person perspective* – точка зрения одного человека, осознающего субъективность другого, как в отношениях Я–Ты. В первую очередь имеется в виду описание больного клиницистом. – Прим. пер.

⁶ *Third-person perspective* – общедоступная, внешняя и объективная точка зрения на человеческое поведение и опыт. Имеются в виду результаты объективных исследований. – Прим. пер.

⁷ *Common currency*. Используется метафорически. Имеется в виду поиск изоморфного (-ых) показателя (-ей) между системами мозга и психики. – Прим. пер.

Для этого требуется то, что мы недавно представили как «пространственно-временную психопатологию» [14–18]. Основное утверждение пространственно-временной психопатологии заключается в том, что определённые пространственные и временные конфигурации являются «общей валютой» как нейронной активности мозга, так и психопатологических симптомов (рис. 1). Психопатологические симптомы в таком случае больше воспринимаются не как когнитивные или аффективные нарушения, но прежде всего как пространственно-временные нарушения внутреннего времени и пространственной организации активности мозга (и как они соотносятся со временем и пространством внешнего мира).

Пространственно-временная психопатология предполагает, что изменения во внутренней пространственно-временной конфигурации активности мозга обеспечивают аномальное пространственно-временное обрамление или структурную основу для когнитивных, сенсорных, моторных и аффективных функций. Такое аномальное пространственно-временное обрамление или структурная основа проявляется в восприятии или переживании субъектом времени и пространства, как это обсуждалось в феноменологической психопатологии [1, 3, 4]. Таким образом, феноменологическая психопатология может обеспечить важное методологическое звено, для того чтобы тесно связать время-пространство мозга с пространственно-временной организацией симптомов.

Как мы можем охарактеризовать пространственную и временную конфигурации активности мозга и симптомов? Пространственная конфигурация относится к организации активности взаимодействия между различными областями и сетями в мозге; это можно описать как топографию мозга. Простран-

ственно-временная психопатология предполагает, что нейрональная топография мозга проявляется в пространственной организации психопатологических симптомов, т.е. в том, как они группируются друг с другом («Объединение симптомов»), составляя «ментальную топографию» [19]. Аналогично и для временного компонента. Различные временные шкалы нейронной активности мозга организованы определённым образом, который аналогичным образом проявляется с психологической стороны в симптомах – нейрональная динамика проявляется в психической динамике.

От нейрональной к психической топографии – пространственная организация психопатологических симптомов

Внутреннее пространство мозга и его глобальная топография

Мозг демонстрирует особую организацию и иерархию собственного внутреннего пространства, «внутреннего нейронального пространства». Такое внутреннее нейрональное пространство проявляется в определённой нейрональной топографии, которая отличает внутреннее пространство мозга от пространства внешнего мира [20, 21]. Хотя существуют обширные исследования нейронных коррелятов нашего восприятия и познания пространства внешнего мира, внутреннее пространство мозга, т.е. его «рабочее пространство» [22], только недавно привлекло наше внимание.

Как мы можем измерить глобальную активность мозга и, таким образом, его внутреннее пространство? Один из возможных путей – измерить постоянную составляющую мозговой активности, его глобальный сигнал (global signal, GS)⁸ в исследова-

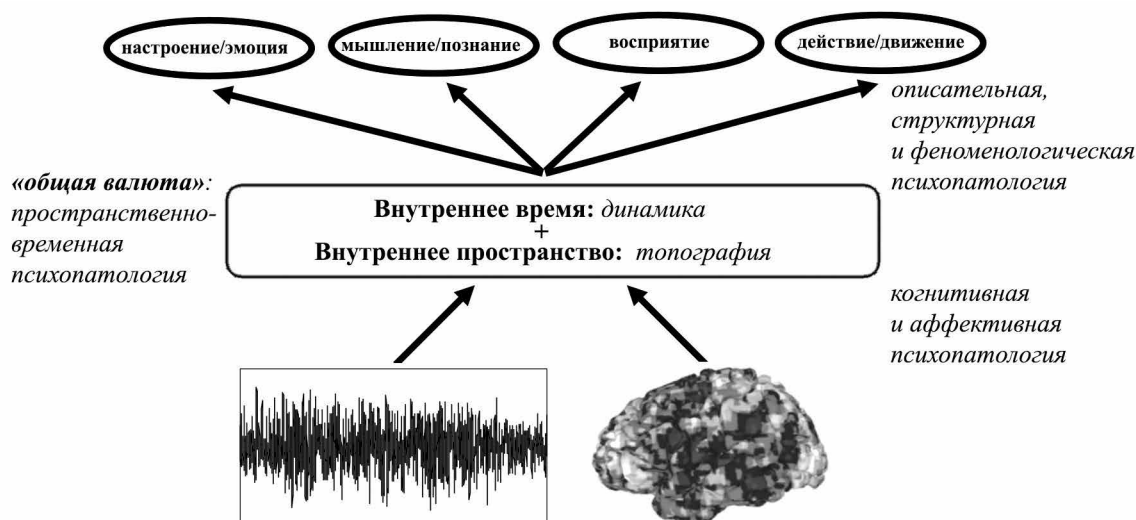


Рис. 1. Пространственно-временная психопатология связывает мозговую активность и симптомы через топографию и динамику как их «общую валюту».

⁸ Глобальный сигнал (GS) измеряет функциональную связь каждой области (или вокселя) со всеми другими областями (или вокселями) в коре, таким образом, он измеряет глобальную связность. – Прим. авт.

ниях с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [23–26]. Однако, когда мы говорим о GS, исследователи в области фМРТ сначала сталкиваются с проблемой оценки вклада и функционального значения GS в конфигурации регистрируемых сигналов [24, 27]. Во многих исследованиях предлагается устранять GS из данных состояния покоя и данных при выполнении заданий в фМРТ [23, 25, 28–30], поскольку GS до сих пор ассоциировался с простым шумом, исходящим от внешних источников по отношению к нейрональной активности, таких как дыхание [23, 25, 31, 32]. Недавние данные, как описано ниже, указывают на то, что GS является не просто ненейрональным шумом и, следовательно, просто артефактом, но выполняет важную физиологическую и, возможно, когнитивную функцию [26, 27, 33–35]. В связи с этим GS, по-видимому, является физиологическим феноменом, отражающим «реальную» нейрональную активность, которая, как мы постулируем, может опосредовать функциональную роль постоянной активности мозга как исходной нейрональной основы информационных процессов в центральной нервной системе.

Влияют ли изменения в глобальной нейрональной топографии мозга аномальным образом на организацию наших переживаний и познания при психических расстройствах? Основываясь на предположении об «общей валюте» [8, 9], пространственно-временная психопатология предполагает существование соответствия между топографическими изменениями на нейрональном уровне, т.е. нейрональной топографией, и пространственной организацией психических функций, т.е. психической топографией, как соотношения различных функций в различных областях мозга⁹. Как будет показано ниже, обоснование этой идеи является основной целью анализа пространственного измерения пространственно-временной психопатологии.

Аномальный GS и его топография при шизофрении

Шизофрения характеризуется изменениями как самого GS, так и его топографии. Yang и соавт. [36, 37] впервые наблюдали значимо более высокие уровни GS во всём мозге в двух выборках больных шизофренией. В дополнение к уровню GS, в более позднем исследовании той же группы было обнаружено, что при шизофрении также наблюдаются топографические различия. Yang и соавт. [36] сообщили о значимом снижении репрезентации GS в сенсомоторных сетях при шизофрении, тогда как в ассоциативных сетях высокого порядка этот сигнал увеличен. Кроме того, GS сенсомоторных сетей низкого порядка и ассоциативных сетей высокого порядка обратно коррелируют у здоровых субъектов, и эта обратная корреляция значительно уменьшается при шизоф-

рении. В другом исследовании Wang и соавт. [38] демонстрируют, что топография GS при шизофрении может быть подразделена на различные состояния, динамическая смена которых коррелировала с клиническими шкалами и состоянием больных.

Тем не менее в случае шизофрении результаты, полученные разными исследователями, не полностью согласуются. Argyelan и соавт. [39, 40] сообщили о снижении (а не об увеличении) глобальной функциональной связности у пациентов с шизофренией, не принимавших лекарственные препараты, что также коррелирует со снижением у них скорости обработки информации при выполнении когнитивных задач (см. Nahamy и др. [41] с аналогичными результатами о снижении GS при шизофрении). Расположения могут быть связаны с различными подходами к измерению топографии GS. Например, Yang и соавт. [36] использовали бета-значение (beta-value) в уравнении регрессии, описывающем GS, в то время как в других исследованиях использовали показатели глобальной связности нейрональной активности различных отделов коры мозга или различные веса вклада ненейронального шума в сигнал, измеренный с помощью глобальной связности мозга, т.е. GS.

В целом эти результаты демонстрируют, что при шизофрении обнаруживаются аномалии как в GS, так и в его топографии в сенсорных областях низкого порядка¹⁰ и в когнитивных областях более высокого порядка. Аномальная топография GS, в свою очередь, может вносить вклад в различные перцептивные и когнитивно-поведенческие аномалии, такие как смешение внутренне и внешне ориентированного познания, что характерно для шизофренических симптомов, таких как бред, расстройства мышления, слуховые галлюцинации и изменения в ощущении самого себя, например нарушения собственного «Я» [42–44].

Аномальная топография GS при других психических расстройствах

В отличие от повышенного уровня GS при шизофрении, результаты при биполярном расстройстве показывают средние значения GS, близкие к контрольному [39, 45]. Тем не менее топография GS у этих пациентов аномальна. Zhang и соавт. [45] обнаружили повышение относительного уровня GS в моторной коре при мании, что, скорее всего, связано с повышенной двигательной активностью, а именно с психомоторным возбуждением пациентов. В то время как в депрессивной фазе биполярного расстройства повышенный уровень GS (в сравнении со здоровыми субъектами) регистрируется в гиппокампе; возможно, это связано с повышенной актуализацией воспоминаний из автобиографической памяти у этих пациентов. Следовательно, аномаль-

⁹ Подобно взаимодействию различных нейropsychологических факторов при реализации психических функций, как показано в работах А.Р. Лурия. – Прим. пер.

¹⁰ Первичные сенсорные зоны. – Прим. пер.

ные сдвиги в топографии GS могут быть связаны с соответствующими сдвигами или дисбалансами в поведении и познании, в двигательной активности и актуализации воспоминаний.

Можно предположить, что активность в состоянии покоя в гиппокампе (в депрессивной фазе биполярного расстройства) и моторной коре (в маниакальной фазе биполярного расстройства) этих субъектов может воспроизводить повышенные уровни активности GS в состоянии покоя, которые в норме наблюдаются только при решении задач (в частности, при выполнении моторных задач или задач по актуализации воспоминаний из автобиографической памяти; см., например, работы Zhang и др. [26, 45]). Тем не менее предположение о том, что такие состояния, подобные виртуальному решению задач, присутствуют во время состояния покоя, должно быть изучено в будущих исследованиях с включением реальных задач. Если гипотеза верна, можно было бы ожидать снижения активности, связанной с решением задач, и меньших различий или отсутствия различий между состояниями покоя и при решении задач (см. Northoff и др. [44] о таком уменьшении различий между состояниями покоя и при решении задач в случае шизофрении).

Изменения в топографии GS также могут наблюдаться при других психических состояниях, таких как аутизм [46] и синдром дефицита внимания и гиперактивности [47]. Ещё одним состоянием является большое депрессивное расстройство. Клинически большое депрессивное расстройство характеризуется повышенным внутренне-ориентированным познанием, таким как «умственная жвачка» (мысли, не связанные с какой-то конкретной внешней задачей, как руминации) и персонализированное мышление (содержание мыслей, связанное с личностью самого субъекта), которые обычно сопряжены с повышенной региональной активностью в сети пассивного режима работы мозга. Различные результаты fMPT свидетельствуют об аномальной корреляции GS с активностью мозговых структур, составляющих сеть пассивного режима, таких как медиальная префронтальная кора и гиппокамп, что ассоциируется с депрессивными симптомами и предсказывает ответ на терапию [48–51].

Совсем недавно Scalabrini и соавт. [49] продемонстрировали, что аномальная функциональная связность внутри сети пассивного режима связана с изменениями в топографии GS. В частности, функциональная связность сетей, не относящихся к сети пассивного режима, со структурами, входящими в эту сеть, значительно выше при большом депрессивном расстройстве, чем у здоровых субъектов, – таким образом, кажется, что сеть пассивного режима «поглощает» остальные сети. Более того, степень функциональной связности сети пассивного режима с другими сетями, т.е. аномальная топография GS, с высокой точностью может предска-

зать клинический диагноз (около 90%, как выявлено с помощью метода опорных векторов в машинном обучении). В совокупности эти результаты свидетельствуют об аномальном смещении топографии GS от глобального к локальному в сторону сети покоя, где GS представлен в повышенных значениях как компенсация снижения его уровня в сетях, отличных от сети покоя (рис. 2).

Вслед за нейрональным сдвигом GS в сторону сети пассивного режима поведение при большом депрессивном расстройстве также может смещаться от внешне-ориентированного познания, которое связано с сетями, отличными от сети пассивного режима, к аномально сильной представленности внутренне-ориентированного познания – это именно то, что можно наблюдать при таких симптомах, как «умственная жвачка», т.е. руминации, и персонализированное мышление, т.е. усиленный фокус на себе [13, 14, 52]. В связи с этим мы предполагаем, что аномальная топография GS с его аномально увеличенным сдвигом от других сетей к сети пассивного режима может быть тесно связана с аномальным сдвигом в сторону внутренне-ориентированного познания (т.е. усиленным фокусом на себе, «умственной жвачкой» и извлечением информации из автобиографической памяти) за счёт внешне-ориентированного познания, т.е. за счёт ослабления фокуса на окружающей среде со снижением её восприятия [13, 14].

От нейрональной к психической динамике – временная организация психопатологических симптомов

Внутреннее время мозга – нейрональная динамика

Что насчёт внутреннего времени мозга? Спонтанная нейронная активность мозга может характеризоваться различными частотами в диапазоне от сверхмедленных (0,01–0,1 Гц), медленных (0,1–1 Гц), быстрых (1–40 Гц) до сверхбыстрых (40–180 Гц) [53]. Мощность выше всего в сверхмедленном диапазоне, она уменьшается через медленный, быстрый и сверхбыстрый диапазоны согласно степенному закону [54, 55]. Вместе различные частоты и их различающиеся спектры мощности составляют сложную временную структуру в спонтанной активности мозга, которая в значительной степени может быть описана через баланс между сверхмедленными, медленными и быстрыми частотами.

Соотношение между этими частотами поддерживается в различных временных шкалах и поэтому может быть охарактеризовано тем, что описывается как «безмасштабная активность» (scale-free activity) [54, 56]. Другими словами, безмасштабная активность описывает фрактальную (т.е. самоподобную) организацию и, следовательно, временную вложенность в отношениях между мощностью и различными частотными диапазонами: нейрональная сеть более мощными медленными частот включает подмножество более коротких и менее мощных быстрых частот. Это

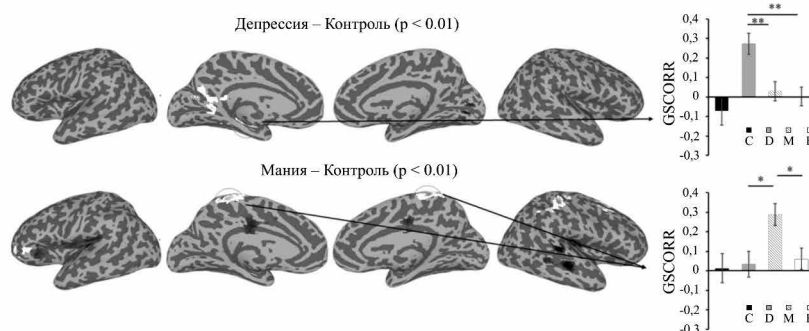
составляет основу дальнедействующей временной корреляции (long-range temporal correlation, LRTC), которая работает в разных временных диапазонах или на разных частотах [54, 56].

LRTC позволяет оценить степень, в которой прошлые нейрональные паттерны оказывают своё влияние на будущую динамику [56]. Это сводится к форме памяти, определяющейся здесь не конкретным содержанием, которое кодируется, хранится, вспоминается или извлекается. Вместо этого память относится здесь к структуре, временной структуре нейронной активности в разных временных точках. Таким образом, можно говорить о временной памяти или о динамической памяти, т.е. о памяти, основанной на процессах и структурах, в отличие от когнитивной памяти, основанной на содержании

в традиционном смысле [57, 58]. Соответственно, LRTC и, далее, безмасштабная активность обеспечивают не только временную стабильность через корреляции различных временных шкал, т.е. временную непрерывность, но и временную память, т.е. временную стабильность через соединение точек времени прошлого, будущего и настоящего.

Ещё одной особенностью внутреннего времени мозга являются его различные временные шкалы. Нейронная активность мозга в состоянии покоя представляет собой временные окна различной длительности, включая длинные и короткие. Эти временные шкалы называются внутренними нейронными временными шкалами (intrinsic neural timescales, INT) [59–61]. Временные окна INT основаны на степени, в которой нейронная активность автоматически кор-

Биполярное расстройство: увеличенная топография GS в гиппокампе (при депрессии) и моторной коре (при мании)



Большое депрессивное расстройство: увеличенная топография GS в сети пассивного режима работы мозга

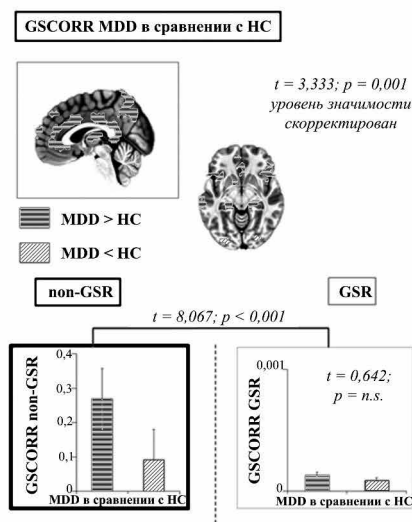


Рис. 2. Измененная топография GS при различных психических расстройствах. С – контрольная группа; D – депрессия; E – нормальное настроение (эутимия); GS – глобальный сигнал; GSCORR – корреляция глобального сигнала¹¹; GSR – регрессия глобального сигнала; HC – здоровый контроль; M – мания; MDD – большое депрессивное расстройство.

Примечание. Топография GS значительно изменена при разных фазах биполярного расстройства, с увеличением показателя корреляции GS в гиппокампе (и парагиппокампе/веретенообразной извилине) при депрессивной фазе биполярного расстройства и в моторной коре при маниакальной фазе биполярного расстройства [45]. При большом депрессивном расстройстве топография GS увеличивается в областях сети пассивного режима работы мозга, которая показывает аномально сильную глобальную функциональную связь со всеми другими областями остальной части мозга, т.е. с областями, не относящимися к сети пассивного режима [49].

¹¹ Корреляция глобального сигнала с временными рядами активности каждой области или вокселя. – Прим. авт.

релирует с самой собой на протяжении времени, что можно измерить с помощью окна автокорреляции¹² (autocorrelation window, ACW). Различные исследования показали иерархическую топографию INT с более короткими временными окнами в сенсорных одномодальных областях, в то время как более длинные временные окна могут наблюдаться в ассоциативных трансмодальных областях, таких как префронтальная кора [59, 62, 63].

Почему и как внутреннее время мозга, его LRTC и INT, важно для познания? Недавние исследования показывают, что как LRTC, так и INT являются ключевыми в опосредовании нашего сознания [64–68] и степени самосознания, т.е. чувства самого себя [55]. Поскольку и сознание, и чувство самого себя также изменяются при различных психических расстройствах, внутреннее время мозга с его LRTC и INT может быть ключевым в понимании психопатологических симптомов. В частности, основываясь на предположении об «общей валюте» [8, 9], пространственно-временная психопатология предполагает, что изменения в нейрональной динамике мозга проявляются в более или менее аналогичных изменениях в динамике психопатологических симптомов, т.е. в психической динамике. Обоснование этой идеи является основной целью анализа временного изменения пространственно-временной психопатологии.

Внутренние нейронные временные шкалы при аутизме

Имеют ли INT отношение к поведению и познанию? Доказательством этого являются их изменения при психических расстройствах (рис. 3). В недавнем исследовании состояния покоя с помощью фМРТ был применён показатель ACW у лиц с аутизмом [69]. Авторы обнаружили значительно более короткое ACW в первичных сенсорных областях (зрительных, сенсомоторных, слуховых) при расстройстве аутистического спектра у взрослых по сравнению со здоровыми субъектами; эти изменения были обратно связаны с тяжестью аутизма. Напротив, ACW у правого хвостатого ядра было значительно длиннее при расстройстве аутистического спектра, что также коррелировало со степенью стереотипного поведения у субъектов с таким расстройством.

Затем они исследовали ACW в состоянии покоя с помощью фМРТ у лиц подросткового возраста с расстройством аутистического спектра, и были получены аналогичные изменения ACW в тех же областях, включая аналогичные значения корреляции. Это означает, что во внутренних временных шкалах присутствует компонент развития. Это было дополнительно исследовано исследованием нейроанатомического субстрата путем расчёта локального объёма серого вещества. Наблюдалась значительная положительная корреляция локального объёма серого вещества с про-

должительностью ACW в тех же регионах, которые изменены при расстройстве аутистического спектра. Наконец, расчёты в рамках статистической модели медиации показали, что влияние объёма серого вещества в вышеупомянутых регионах на симптомы аутизма в значительной мере опосредовано продолжительностью ACW [69].

Актуальность INT при аутизме также подтверждается другим исследованием фМРТ в состоянии покоя [70]. Авторы рассчитали экспоненту степенного закона¹³ (power-law exponent, PLE) и заметили при расстройствах аутистического спектра увеличение PLE с более сильной мощностью на медленных частотах, в частности в областях сети значимости (островок, надколечная область передней поясной коры, таламус). Более того, они продемонстрировали, что такое повышение PLE в сети значимости не наблюдалось при шизофрении. Также оно было специфично только для показателя PLE, тогда как другие показатели, такие как нейронная изменчивость¹⁴ (neural variability), не показали никаких изменений в этих областях при расстройстве аутистического спектра. Эти результаты предполагают, что INT могут служить маркером для дифференциальной диагностики расстройства аутистического спектра, шизофрении и других психических расстройств.

Внутренние нейронные временные шкалы при шизофрении

Одно из недавних исследований шизофрении, включающее в основном субъектов с единичным психотическим эпизодом, показало аномально длинное ACW (и высокую PLE) в нескольких областях регистрации во время выполнения задачи, релевантной для представления субъекта о самом себе (узнавание своего лица) [44]. Также было продемонстрировано, что степень изменения ACW от состояния покоя к выполнению задачи была значительно ниже у субъектов с шизофренией, т.е., в отличие от здоровых субъектов, их ACW почти не укорачивалось во время выполнения задания. Аномальное удлинение ACW было также подтверждено на более крупной выборке в ЭЭГ-исследовании с участием 100 субъектов с шизофренией. И это изменение показателя, что интересно, сопровождалось снижением фазовой когерентности (во время выполнения задачи в парадигме oddball для акустических стимулов).

Связано ли аномальное удлинение ACW с психопатологическими симптомами? Используя статистическую модель модерации, Northoff и соавт. [44] показали, что величина ACW опосредует связь между нарушением чувства самого себя и негативными симптомами у испытуемых с шизофренией. Как и в исследовании аутизма Watanabe и соавт. [69], эти данные подтверждают предположение,

¹² Степень, в которой нейронная активность в один момент времени связана с нейронной активностью в последующие моменты времени. – Прим. авт.

¹³ Баланс мощностей медленных и быстрых частот. – Прим. авт.

¹⁴ Изменение амплитуды во времени. – Прим. авт.

что изменения в INT могут быть связаны с психопатологическими симптомами и, если брать шире, могут иметь отношение к поведению и познанию при шизофрении.

Это также подтверждается в недавнем исследовании психоза при шизофрении с помощью фМРТ. Wengler и соавт. [71] показывают, что прогрессивное иерархическое удлинение INT от периферических до более центральных областей в сенсорных входных потоках (слуховых, визуальных, соматосенсорных) не наблюдается при шизофрении: эти субъекты не демонстрируют более длинные INT в трансмодальных областях более высокого порядка (как префронтальная кора) в сравнении с сенсорными областями более низкого порядка (как зрительная и слуховая кора).

Важно, что баланс двух уровней (униmodalного, трансmodalного) сенсорных входных потоков различался при галлюцинациях и бреде, тем самым

показывая некоторую топографико-динамическую специфичность для конкретных симптомов [71]. Предположение об изменениях в иерархической прогрессии INT дополнительно подтверждается в другом исследовании с использованием фМРТ [72], где также были обнаружены изменения INT в первичных соматосенсорных и зрительных областях при шизофрении, которые, что важно, тоже коррелировали с тяжестью симптомов.

В целом эти результаты уверенно подтверждают наличие изменений в INT при шизофрении, включая их связь с психопатологическими симптомами, такими как нарушения восприятия самого себя, бред, галлюцинации и общая тяжесть симптомов. INT (и другие показатели временной динамики), похоже, являются ключевыми в качестве симптомоспецифических маркеров, а также для дифференциальной диагностики, например аутизма, шизофрении и депрессии (см. Damiani и др. [70], Gupta и др. [73]).

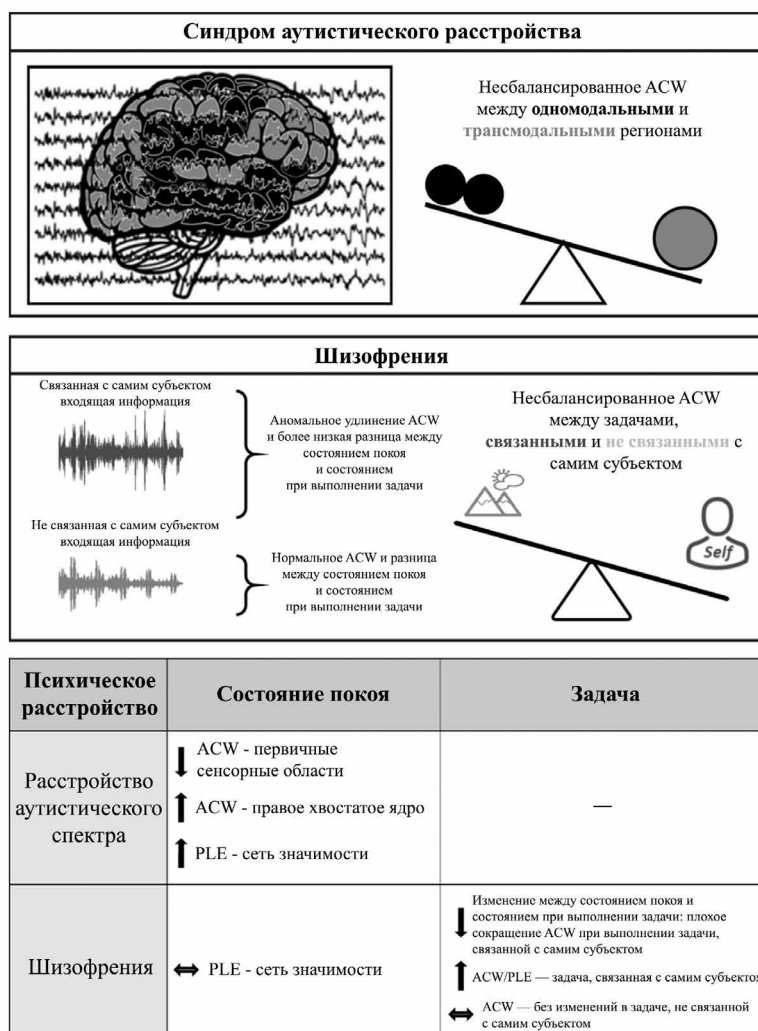


Рис. 3. Несбалансированное ACW в одноmodalных и трансmodalных регионах и задачи, связанные и не связанные с представлением о себе самом субъекта.

Примечание. Различные длины ACW, наблюдаемые у субъектов с аутизмом и шизофренией по сравнению со здоровыми субъектами, свидетельствуют о том, что изменения в INT могут быть связаны с психопатологическими симптомами этих расстройств, выражающимися в когнитивных и поведенческих изменениях.

Заключение

Одна из ключевых проблем современной психиатрии заключается в том, что нам всё ещё не хватает правильного понимания психопатологических симптомов и того, как они связаны с нейрональными изменениями в мозге. В настоящем научном обзоре были рассмотрены различные направления психопатологии, в том числе те, которые сосредоточены на анализе переживания самих симптомов, и те, которые более сосредоточены на связи симптомов с когнитивными функциями мозга. Однако вопрос о связи мозга и симптомов по-прежнему остаётся открытым.

Пространственно-временная психопатология предлагает новый подход, направленный на преодоление разрыва между мозгом и симптомами. В частности, пространственно-временная психопатология предполагает, что мозг и симптомы имеют общую пространственную и временную организа-

цию в качестве их «общей валюты» [8, 9]. Это смещает фокус на внутреннее время и пространство мозга, т.е. на его нейрональную динамику и топографию, и на то, как они проявляются в пространственной и временной организации психопатологических симптомов.

Нами были продемонстрированы несколько примеров такого пространственно-временного подхода при различных психических расстройствах, включая депрессию, биполярное расстройство, шизофрению и аутизм. Показано, что уже на этапе зарождения пространственно-временная психопатология представляет собой многообещающий подход для анализа связи между мозгом и симптомами через пространство-время, т.е. через топографию и динамику. Это актуально не только для лучшего и более глубокого понимания психопатологических симптомов, но и для их клинической дифференциальной диагностики и в конечном итоге для терапевтического вмешательства.

Сведения об авторе

Нортхофф Георг – доктор в области психиатрии, нейронаук и философии, руководитель кафедры разума, визуализации мозга и нейроэтики Научно-исследовательского института психического здоровья Университета Оттавы (Оттава, Канада); профессор Центра психического здоровья и медицинской школы Чжэцзянского университета (Ханчжоу, Китай).

Индекс: Scopus AuthorID: 55004275200

E-mail: georg.northoff@theroyal.ca

Литература

- Stanghellini G. The meanings of psychopathology // *Curr. Opin. Psychiatry*. 2009. Vol. 22, No 6. P. 559–564. DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283318e36>
- Stanghellini G., Broome M.R. Psychopathology as the basic science of psychiatry // *Br. J. Psychiatry*. 2014. Vol. 205, No 3. P. 169–170. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138974>
- Fuchs T. Temporality and psychopathology // *Phenomenol. Cogn. Sci.* 2013. Vol. 12, No 1. P. 75–104. DOI: <https://doi.org/10.1007/S11097-010-9189-4>
- Stanghellini G., Broome M.R., Fernandez A.V. et al. Phenomenological Psychopathology. *Oxford Handbook*. Oxford, New York: Oxford University Press, 2018. 1216 p.
- Halligan P.W., David A.S. Cognitive neuropsychiatry: towards a scientific psychopathology // *Nat. Rev. Neurosci.* 2001. Vol. 2, No 3. P. 209–215. DOI: <https://doi.org/10.1038/35058586>
- Panksepp J. *Textbook of biological psychiatry*. Hoboken, New Jersey: Wiley-Liss, 2004. 736 p.
- Sheppes G., Suri G., Gross J.J. Emotion regulation and psychopathology // *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2015. Vol. 11. P. 379–405. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032814-112739>
- Northoff G., Wainio-Theberge S., Evers K. Spatiotemporal neuroscience – what is it and why we need it // *Phys. Life Rev.* 2020. Vol. 33. P. 78–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2020.06.005>
- Northoff G., Wainio-Theberge S., Evers K. Is temporo-spatial dynamics the “common currency” of brain and mind? In *Quest of “Spatiotemporal Neuroscience”* // *Phys. Life Rev.* 2020. Vol. 33. P. 34–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2019.05.002>
- Kant I. *Critique of Pure reason*. Cambridge: Cambridge University Press, 1998. 785 p.
- Northoff G. Immanuel Kant's mind and the brain's resting state // *Trends Cogn. Sci.* 2012. Vol. 16, No 7. P. 356–359. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.06.001>
- Northoff G., Magioncalda P., Martino M. et al. Too fast or too slow? Time and neuronal variability in bipolar disorder – a combined theoretical and empirical investigation // *Schizophr. Bull.* 2018. Vol. 44, No 1. P. 54–64. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx050>
- Northoff G., Wiebking C., Feinberg T., Panksepp J. The “resting-state hypothesis” of major depressive disorder-A translational subcortical-cortical framework for a system disorder // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011. Vol. 35, No 9. P. 1929–1945. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.007>
- Northoff G. Spatiotemporal Psychopathology I: No rest for the brain's resting state activity in depression? Spatiotemporal psychopathology of depressive symptoms // *J. Affect. Disord.* 2016. Vol. 190. P. 854–866. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.007>
- Northoff G. Spatiotemporal Psychopathology II: How does a psychopathology of the brain's resting state look like? Spatiotemporal approach and the history of psychopathology // *J. Affect. Disord.* 2016. Vol. 190. P. 867–879. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.008>
- Northoff G. The brain's spontaneous activity and its psychopathological symptoms – “Spatiotemporal binding and integration” // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2018. Vol. 80, Pt. B. P. 81–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.019>
- Northoff G. Anxiety Disorders and the Brain's Resting State Networks: From Altered Spatiotemporal Synchronization to Psychopathological Symptoms // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2020. Vol. 1191. P. 71–90. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_5

Литература

18. Fingelkurts A.A., Fingelkurts A.A. Brain space and time in mental disorders: Paradigm shift in biological psychiatry // *Int. J. Psychiatry Med.* 2019. Vol. 54, No 1. P. 53–63. DOI: <https://doi.org/10.1177/0091217418791438>
19. Northoff G., Scalabrini A. "Project for a Spatiotemporal Neuroscience" – Brain and Psyche Share Their Topography and Dynamic // *Front. Psychol.* 2021. Vol. 12. Art. 717402. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.717402>
20. Buzsáki G., Llinás R. Space and time in the brain // *Science.* 2017. Vol. 358, No 6362. P. 482–485. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aan8869>
21. Drayton L., Furman M. Thy Mind, Thy Brain and Time // *Trends Cogn. Sci.* 2018. Vol. 22, No 10. P. 841–843. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.08.007>
22. Fingelkurts A.A., Fingelkurts A.A., Neves C.F.H. Natural world physical, brain operational, and mind phenomenal space-time // *Phys. Life Rev.* 2010. Vol. 7, No 2. P. 195–249. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2010.04.001>
23. Liu T.T., Nalci A., Falahpour M. The global signal in fMRI: Nuisance or Information? // *Neuroimage.* 2017. Vol. 150. P. 213–229. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.036>
24. Liu X., Zhang N., Chang C., Duyn J.H. Co-activation patterns in resting-state fMRI signals // *Neuroimage.* 2018. Vol. 180. P. 485–494. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.041>
25. Power J.D., Plitt M., Laumann T.O., Martin A. Sources and implications of whole-brain fMRI signals in humans // *Neuroimage.* 2017. Vol. 146. P. 609–625. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.038>
26. Zhang J., Huang Z., Tumati S., Northoff G. Rest-task modulation of fMRI-derived global signal topography is mediated by transient coactivation patterns // *PLoS Biol.* 2020. Vol. 18, No 7. Art. e3000733. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000733>
27. Murphy K., Fox M.D. Towards a consensus regarding global signal regression for resting state functional connectivity MRI // *Neuroimage.* 2017. Vol. 154. P. 169–173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.052>
28. Chai X.J., Castañón A.N., Öngür D., Whitfield-Gabrieli S. Anticorrelations in resting state networks without global signal regression // *Neuroimage.* 2012. Vol. 59, No 2. P. 1420–1428. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.048>
29. Nalci A., Rao B.D., Liu T.T. Global signal regression acts as a temporal downweighting process in resting-state fMRI // *Neuroimage.* 2017. Vol. 152. P. 602–618. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.015>
30. Wong C.W., Olafsson V., Tal O., Liu T.T. Anti-correlated networks, global signal regression, and the effects of caffeine in resting-state functional MRI // *Neuroimage.* 2012. Vol. 63, No 1. P. 356–364. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.035>
31. Birn R.M., Smith M.A., Jones T.B., Bandettini P.A. The Respiration Response Function: The temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration // *Neuroimage.* 2008. Vol. 40, No 2. P. 644–654. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.059>
32. Birn R.M., Diamond J.B., Smith M.A., Bandettini P.A. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI // *Neuroimage.* 2006. Vol. 31, No 4. P. 1536–1548. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.048>
33. Orban C., Kong R., Li J. et al. Time of day is associated with paradoxical reductions in global signal fluctuation and functional connectivity // *PLoS Biol.* 2020. Vol. 18, No 2. Art. e3000602. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000602>
34. Uddin L.Q. Bring the Noise: Reconceptualizing Spontaneous Neural Activity // *Trends Cogn. Sci.* 2020. Vol. 24, No 9. P. 734–746. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.06.003>
35. Uddin L.Q. Mixed Signals: On Separating Brain Signal from Noise // *Trends Cogn. Sci.* 2017. Vol. 21, No 6. P. 405–406. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.04.002>
36. Yang G.J., Murray J.D., Glasser M. et al. Altered Global Signal Topography in Schizophrenia // *Cereb. Cortex.* 2017. Vol. 27, No 11. P. 5156–5169. DOI: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw297>
37. Yang G.J., Murray J.D., Repovs G. et al. Altered global brain signal in schizophrenia // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2014. Vol. 111, No 20. P. 7438–7443. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1405289111>
38. Wang X., Liao W., Han S. et al. Altered dynamic global signal topography in antipsychotic-naïve adolescents with early-onset schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2019. Vol. 208. P. 308–316. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.035>
39. Argyelan M., Ikuta T., DeRosse P. et al. Resting-state fMRI connectivity impairment in schizophrenia and bipolar disorder // *Schizophr. Bull.* 2014. Vol. 40, No 1. P. 100–110. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt092>
40. Argyelan M., Gallego J.A., Robinson D.G. et al. Abnormal resting state fMRI activity predicts processing speed deficits in first-episode psychosis // *Neuropsychopharmacology.* 2015. Vol. 40, No 7. P. 1631–1639. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.7>
41. Hahamy A., Calhoun V., Pearlson G. et al. Save the global: global signal connectivity as a tool for studying clinical populations with functional magnetic resonance imaging // *Brain Connect.* 2014. Vol. 4, No 6. P. 395–403. DOI: <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0244>
42. Northoff G., Duncan N.W. How do abnormalities in the brain's spontaneous activity translate into symptoms in schizophrenia? From an overview of resting state activity findings to a proposed spatiotemporal psychopathology // *Prog. Neurobiol.* 2016. Vol. 145–146. P. 26–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.08.003>
43. Parnas J. The core Gestalt of schizophrenia // *World Psychiatry.* 2012. Vol. 11, No 2. P. 67–69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wpsyc.2012.05.002>
44. Northoff G., Sandsten K.E., Nordgaard J. et al. The Self and Its Prolonged Intrinsic Neural Timescale in Schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2021. Vol. 47, No 1. P. 170–179. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa083>
45. Zhang J., Magioncalda P., Huang Z. et al. Altered Global Signal Topography and Its Different Regional Localization in Motor Cortex and Hippocampus in Mania and Depression // *Schizophr. Bull.* 2019. Vol. 45, No 4. P. 902–910. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sby138>
46. Gotts S.J., Simmons W.K., Milbury L.A. et al. Fractionation of social brain circuits in autism spectrum disorders // *Brain.* 2012. Vol. 135, Pt. 9. P. 2711–2725. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/aws160>
47. Abbas A., Bassil Y., Keilholz S. Quasi-periodic patterns of brain activity in individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder // *Neuroimage Clin.* 2019. Vol. 21. Art. 101653. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101653>
48. Murrugh J.W., Abdallah C.G., Anticevic A. et al. Reduced global functional connectivity of the medial prefrontal cortex in major depressive disorder // *Hum. Brain Mapp.* 2016. Vol. 37, No 9. P. 3214–3223. DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.23235>
49. Scalabrini A., Vai B., Poletti S. et al. All roads lead to the default-mode network-global source of DMN abnormalities in major depressive disorder // *Neuropsychopharmacology.* 2020. Vol. 45, No 12. P. 2058–2069. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0785-x>
50. Abdallah C.G., Averill C.L., Salas R. et al. Prefrontal Connectivity and Glutamate Transmission: Relevance to Depression Pathophysiology and Ketamine Treatment // *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging.* 2017. Vol. 2, No 7. P. 566–574. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.04.006>
51. Scheinost D., Holmes S.E., DellaGioia N. et al. Multimodal Investigation of Network Level Effects Using Intrinsic Functional Connectivity, Anatomical Covariance, and Structure-to-Function Correlations in Unmedicated Major Depressive Disorder // *Neuropsychopharmacology.* 2018. Vol. 43, No 5. P. 1119–1127. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2017.229>
52. Northoff G. Psychopathology and pathophysiology of the self in depression – Neuropsychiatric hypothesis // *J. Affect. Disord.* 2007. Vol. 104, No 1–3. P. 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.02.012>
53. Buzsáki G. *Rhythms of the Brain.* Oxford, New York: Oxford University Press, 2006. 465 p.
54. He B.J., Zempel J.M., Snyder A.Z., Raichle M.E. The temporal structures and functional significance of scale-free brain activity // *Neuron.* 2010. Vol. 66, No 3. P. 353–369. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.04.020>

Литература

55. Huang Z., Obara N., Davis H.H. et al. The temporal structure of resting-state brain activity in the medial prefrontal cortex predicts self-consciousness // *Neuropsychologia*. 2016. Vol. 82. P. 161–170. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.01.025>
56. Linkenkaer-Hansen K., Nikouline V.V., Palva J.M., Ilmoniemi R.J. Long-Range Temporal Correlations and Scaling Behavior in Human Brain Oscillations // *J. Neuroscience*. 2001. Vol. 21, No 4. P. 1370–1377. DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-04-01370.2001>
57. Northoff G. Personal Identity and Cortical Midline Structure (CMS): Do Temporal Features of CMS Neural Activity Transform Into “Self-Continuity”? // *Psychol. Inquiry*. 2017. Vol. 28, No 2–3. P. 122–131. DOI: <https://doi.org/10.1080/1047840x.2017.1337396>
58. Hasson U., Chen J., Honey C.J. Hierarchical process memory: memory as an integral component of information processing // *Trends Cogn. Sci.* 2015. Vol. 19, No 6. P. 304–313. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.04.006>
59. Golesorkhi M., Gomez-Pilar J., Zilio F. et al. The brain and its time: intrinsic neural timescales are key for input processing // *Commun. Biol.* 2021. Vol. 4, No 1. P. 970. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02483-6>
60. Golesorkhi M., Gomez-Pilar J., Tumati S. et al. Temporal hierarchy of intrinsic neural timescales converges with spatial core-periphery organization // *Commun. Biol.* 2021. Vol. 4, No 1. P. 277. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01785-z>
61. Wolff A., Berberian N., Golesorkhi M. et al. Intrinsic neural timescales: temporal integration and segregation // *Trends Cogn. Sci.* 2022. Vol. 26, No 2. P. 159–173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.11.007>
62. Raut R.V., Mitra A., Marek S. et al. Organization of Propagated Intrinsic Brain Activity in Individual Humans // *Cereb. Cortex*. 2020. Vol. 30, No 3. P. 1716–1734. DOI: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz198>
63. Ito T., Hearne L.J., Cole M.W. A cortical hierarchy of localized and distributed processes revealed via dissociation of task activations, connectivity changes, and intrinsic timescales // *Neuroimage*. 2020. Vol. 221. Art. 117141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117141>
64. Tagliazucchi E., von Wegner F., Morzelewski A. et al. Breakdown of long-range temporal dependence in default mode and attention networks during deep sleep // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2013. Vol. 110, No 38. P. 15419–15424. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1312848110>
65. Tagliazucchi E., Roseman L., Kaelen M. et al. Increased Global Functional Connectivity Correlates with LSD-Induced Ego Dissolution // *Curr. Biol.* 2016. Vol. 26, No 8. P. 1043–1050. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.010>
66. Zhang L., Wu H., Xu J., Shang J. Abnormal Global Functional Connectivity Patterns in Medication-Free Major Depressive Disorder // *Front. Neurosci.* 2018. Vol. 12. P. 692. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00692>
67. Zilio F., Gomez-Pilar J., Cao S. et al. Are intrinsic neural timescales related to sensory processing? Evidence from abnormal behavioral states // *Neuroimage*. 2021. Vol. 226. Art. 117579. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117579>
68. Huang Z., Zhang J., Wu J. et al. Disrupted neural variability during propofol-induced sedation and unconsciousness // *Hum. Brain Mapp.* 2018. Vol. 39, No 11. P. 4533–4544. DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.24304>
69. Watanabe T., Rees G., Masuda N. Atypical intrinsic neural timescale in autism // *Elife*. 2019. Vol. 8. Art. e42256. DOI: <https://doi.org/10.7554/elife.42256>
70. Damiani S., Scalabrini A., Gomez-Pilar J. et al. Increased scale-free dynamics in salience network in adult high-functioning autism // *Neuroimage Clin.* 2019. Vol. 21. Art. 101634. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101634>
71. Wengler K., Goldberg A.T., Chahine G., Horga G. Distinct hierarchical alterations of intrinsic neural timescales account for different manifestations of psychosis // *Elife*. 2020. Vol. 9. Art. e56151. DOI: <https://doi.org/10.7554/elife.56151>
72. Uscătescu L.C., Said-Yürekli S., Kronbichler L. et al. Reduced intrinsic neural timescales in schizophrenia along posterior parietal and occipital areas // *NPJ Schizophrenia*. 2021. Vol. 7, No 1. Art. 55. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00184-x>
73. Gupta A., Wolff A., Northoff G. Extending the “resting state hypothesis of depression” – dynamics and topography of abnormal rest-task modulation // *Psychiatry Res. Neuroimaging*. 2021. Vol. 317. Art. 111367. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2021.111367>

References

1. Stanghellini G. The meanings of psychopathology. *Curr Opin Psychiatry*. 2009;22(6):559–64. DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e3283318e36>
2. Stanghellini G, Broome MR. Psychopathology as the basic science of psychiatry. *Br J Psychiatry*. 2014;205(3):169–70. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.138974>
3. Fuchs T. Temporality and psychopathology. *Phenomenol Cogn Sci*. 2013;12(1):75–104. DOI: <https://doi.org/10.1007/S11097-010-9189-4>
4. Stanghellini G, Broome MR, Fernandez AV, et al. *Phenomenological Psychopathology*. Oxford Handbook. Oxford, New York: Oxford University Press; 2018. 1216 p.
5. Halligan PW, David AS. Cognitive neuropsychiatry: towards a scientific psychopathology. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2(3):209–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/35058586>
6. Panksepp J. *Textbook of biological psychiatry*. Hoboken, New Jersey: Wiley-Liss; 2004. 736 p.
7. Sheppes G, Suri G, Gross JJ. Emotion regulation and psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol*. 2015;11:379–405. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032814-112739>
8. Northoff G, Wainio-Theberge S, Evers K. Spatiotemporal neuroscience – what is it and why we need it. *Phys Life Rev*. 2020;33:78–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2020.06.005>
9. Northoff G, Wainio-Theberge S, Evers K. Is temporo-spatial dynamics the “common currency” of brain and mind? In *Quest of “Spatiotemporal Neuroscience”*. *Phys Life Rev*. 2020;33:34–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2019.05.002>
10. Kant I. *Critique of Pure reason*. Cambridge: Cambridge University Press; 1998. 785 p.
11. Northoff G. Immanuel Kant’s mind and the brain’s resting state. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(7):356–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.06.001>
12. Northoff G, Magioncalda P, Martino M, et al. Too fast or too slow? Time and neuronal variability in bipolar disorder – a combined theoretical and empirical investigation. *Schizophr Bull*. 2018;44(1):54–64. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx050>
13. Northoff G, Wiebking C, Feinberg T, Panksepp J. The “resting-state hypothesis” of major depressive disorder – A translational subcortical-cortical framework for a system disorder. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(9):1929–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.12.007>
14. Northoff G. Spatiotemporal Psychopathology I: No rest for the brain’s resting state activity in depression? Spatiotemporal psychopathology of depressive symptoms. *J Affect Disord*. 2016;190:854–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.007>
15. Northoff G. Spatiotemporal Psychopathology II: How does a psychopathology of the brain’s resting state look like? Spatiotemporal approach and the history of psychopathology. *J Affect Disord*. 2016;190:867–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.05.008>
16. Northoff G. The brain’s spontaneous activity and its psychopathological symptoms – “Spatiotemporal binding and integration”. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018;80(Pt. B):81–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.03.019>

References

17. Northoff G. Anxiety Disorders and the Brain's Resting State Networks: From Altered Spatiotemporal Synchronization to Psychopathological Symptoms. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1191:71–90. DOI: https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_5
18. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA. Brain space and time in mental disorders: Paradigm shift in biological psychiatry. *Int J Psychiatry Med.* 2019;54(1):53–63. DOI: <https://doi.org/10.1177/0091217418791438>
19. Northoff G, Scalabrini A. "Project for a Spatiotemporal Neuroscience" – Brain and Psyche Share Their Topography and Dynamic. *Front Psychol.* 2021;12:717402. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.717402>
20. Buzsáki G, Llinás R. Space and time in the brain. *Science.* 2017;358(6362):482–5. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aan8869>
21. Drayton L, Furman M. Thy Mind, Thy Brain and Time. *Trends Cogn Sci.* 2018;22(10):841–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.08.007>
22. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Neves CFH. Natural world physical, brain operational, and mind phenomenal space-time. *Phys Life Rev.* 2010;7(2):195–249. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plrev.2010.04.001>
23. Liu TT, Nalci A, Falahpour M. The global signal in fMRI: Nuisance or Information? *Neuroimage.* 2017;150:213–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.036>
24. Liu X, Zhang N, Chang C, Duyn JH. Co-activation patterns in resting-state fMRI signals. *Neuroimage.* 2018;180:485–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.01.041>
25. Power JD, Plitt M, Laumann TO, Martin A. Sources and implications of whole-brain fMRI signals in humans. *Neuroimage.* 2017;146:609–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.038>
26. Zhang J, Huang Z, Tumati S, Northoff G. Rest-task modulation of fMRI-derived global signal topography is mediated by transient coactivation patterns. *PLoS Biol.* 2020;18(7):e3000733. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000733>
27. Murphy K, Fox MD. Towards a consensus regarding global signal regression for resting state functional connectivity MRI. *Neuroimage.* 2017;154:169–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.052>
28. Chai XJ, Castañón AN, Öngür D, Whitfield-Gabrieli S. Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *Neuroimage.* 2012;59(2):1420–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.048>
29. Nalci A, Rao BD, Liu TT. Global signal regression acts as a temporal downweighting process in resting-state fMRI. *Neuroimage.* 2017;152:602–18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.01.015>
30. Wong CW, Olafsson V, Tal O, Liu TT. Anti-correlated networks, global signal regression, and the effects of caffeine in resting-state functional MRI. *Neuroimage.* 2012;63(1):356–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.06.035>
31. Birn RM, Smith MA, Jones TB, Bandettini PA. The Respiration Response Function: The temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration. *Neuroimage.* 2008;40(2):644–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.11.059>
32. Birn RM, Diamond JB, Smith MA, Bandettini PA. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *Neuroimage.* 2006;31(4):1536–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.02.048>
33. Orban C, Kong R, Li J, et al. Time of day is associated with paradoxical reductions in global signal fluctuation and functional connectivity. *PLoS Biol.* 2020;18(2):e3000602. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000602>
34. Uddin LQ. Bring the Noise: Reconceptualizing Spontaneous Neural Activity. *Trends Cogn Sci.* 2020;24(9):734–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2020.06.003>
35. Uddin LQ. Mixed Signals: On Separating Brain Signal from Noise. *Trends Cogn Sci.* 2017;21(6):405–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.04.002>
36. Yang GJ, Murray JD, Glasser M, et al. Altered Global Signal Topography in Schizophrenia. *Cereb Cortex.* 2017;27(11):5156–69. DOI: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw297>
37. Yang GJ, Murray JD, Repovs G, et al. Altered global brain signal in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(20):7438–43. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1405289111>
38. Wang X, Liao W, Han S, et al. Altered dynamic global signal topography in antipsychotic-naïve adolescents with early-onset schizophrenia. *Schizophr Res.* 2019;208:308–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.01.035>
39. Argyelan M, Ikuta T, DeRosse P, et al. Resting-state fMRI connectivity impairment in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Bull.* 2014;40(1):100–10. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt092>
40. Argyelan M, Gallego JA, Robinson DG, et al. Abnormal resting state fMRI activity predicts processing speed deficits in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2015;40(7):1631–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2015.7>
41. Hahamy A, Calhoun V, Pearlson G, et al. Save the global: global signal connectivity as a tool for studying clinical populations with functional magnetic resonance imaging. *Brain Connect.* 2014;4(6):395–403. DOI: <https://doi.org/10.1089/brain.2014.0244>
42. Northoff G, Duncan NW. How do abnormalities in the brain's spontaneous activity translate into symptoms in schizophrenia? From an overview of resting state activity findings to a proposed spatiotemporal psychopathology. *Prog Neurobiol.* 2016;145–146:26–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.08.003>
43. Parnas J. The core Gestalt of schizophrenia. *World Psychiatry.* 2012;11(2):67–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.wpsyc.2012.05.002>
44. Northoff G, Sandsten KE, Nordgaard J, et al. The Self and Its Prolonged Intrinsic Neural Timescale in Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2021;47(1):170–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa083>
45. Zhang J, Magioncalda P, Huang Z, et al. Altered Global Signal Topography and Its Different Regional Localization in Motor Cortex and Hippocampus in Mania and Depression. *Schizophr Bull.* 2019;45(4):902–10. DOI: <https://doi.org/10.1093/schbul/sby138>
46. Gotts SJ, Simmons WK, Milbury LA, et al. Fractionation of social brain circuits in autism spectrum disorders. *Brain.* 2012;135(Pt 9):2711–25. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/aws160>
47. Abbas A, Bassil Y, Keilholz S. Quasi-periodic patterns of brain activity in individuals with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage Clin.* 2019;21:101653. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101653>
48. Murrrough JW, Abdallah CG, Anticevic A, et al. Reduced global functional connectivity of the medial prefrontal cortex in major depressive disorder. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(9):3214–23. DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.23235>
49. Scalabrini A, Vai B, Poletti S, et al. All roads lead to the default-mode network-global source of DMN abnormalities in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(12):2058–69. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0785-x>
50. Abdallah CG, Averill CL, Salas R, et al. Prefrontal Connectivity and Glutamate Transmission: Relevance to Depression Pathophysiology and Ketamine Treatment. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2017;2(7):566–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.04.006>
51. Scheinost D, Holmes SE, DellaGioia N, et al. Multimodal Investigation of Network Level Effects Using Intrinsic Functional Connectivity, Anatomical Covariance, and Structure-to-Function Correlations in Unmedicated Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(5):1119–27. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2017.229>
52. Northoff G. Psychopathology and pathophysiology of the self in depression – Neuropsychiatric hypothesis. *J Affect Disord.* 2007;104(1–3):1–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.02.012>
53. Buzsáki G. *Rhythms of the Brain.* Oxford, New York: Oxford University Press; 2006. 465 p.
54. He BJ, Zempel JM, Snyder AZ, Raichle ME. The temporal structures and functional significance of scale-free brain activity. *Neuron.* 2010;66(3):353–69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.04.020>
55. Huang Z, Obara N, Davis HH, et al. The temporal structure of resting-state brain activity in the medial prefrontal cortex predicts self-consciousness. *Neuropsychologia.* 2016;82:161–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.01.025>

References

56. Linkenkaer-Hansen K, Nikouline VV, Palva JM, Ilmoniemi RJ. Long-Range Temporal Correlations and Scaling Behavior in Human Brain Oscillations. *J Neuroscience*. 2001;21(4):1370–7. DOI: <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-04-01370.2001>
57. Northoff G. Personal Identity and Cortical Midline Structure (CMS): Do Temporal Features of CMS Neural Activity Transform Into “Self-Continuity”? *Psychol Inquiry*. 2017;28(2–3):122–31. DOI: <https://doi.org/10.1080/1047840x.2017.1337396>
58. Hasson U, Chen J, Honey CJ. Hierarchical process memory: memory as an integral component of information processing. *Trends Cogn Sci*. 2015;19(6):304–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2015.04.006>
59. Golesorkhi M, Gomez-Pilar J, Zilio F, et al. The brain and its time: intrinsic neural timescales are key for input processing. *Commun Biol*. 2021;4(1):970. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-02483-6>
60. Golesorkhi M, Gomez-Pilar J, Tumati S, et al. Temporal hierarchy of intrinsic neural timescales converges with spatial core-periphery organization. *Commun Biol*. 2021;4(1):277. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01785-z>
61. Wolff A, Berberian N, Golesorkhi M, et al. Intrinsic neural timescales: temporal integration and segregation. *Trends Cogn Sci*. 2022;26(2):159–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2021.11.007>
62. Raut RV, Mitra A, Marek S, et al. Organization of Propagated Intrinsic Brain Activity in Individual Humans. *Cereb Cortex*. 2020;30(3):1716–34. DOI: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhz198>
63. Ito T, Hearne LJ, Cole MW. A cortical hierarchy of localized and distributed processes revealed via dissociation of task activations, connectivity changes, and intrinsic timescales. *Neuroimage*. 2020;221:117141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117141>
64. Tagliazucchi E, von Wegner F, Morzelewski A, et al. Breakdown of long-range temporal dependence in default mode and attention networks during deep sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(38):15419–24. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1312848110>
65. Tagliazucchi E, Roseman L, Kaelen M, et al. Increased Global Functional Connectivity Correlates with LSD-Induced Ego Dissolution. *Curr Biol*. 2016;26(8):1043–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.010>
66. Zhang L, Wu H, Xu J, Shang J. Abnormal Global Functional Connectivity Patterns in Medication-Free Major Depressive Disorder. *Front Neurosci*. 2018;12:692. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00692>
67. Zilio F, Gomez-Pilar J, Cao S, et al. Are intrinsic neural timescales related to sensory processing? Evidence from abnormal behavioral states. *Neuroimage*. 2021;226:117579. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117579>
68. Huang Z, Zhang J, Wu J, et al. Disrupted neural variability during propofol-induced sedation and unconsciousness. *Hum Brain Mapp*. 2018;39(11):4533–44. DOI: <https://doi.org/10.1002/hbm.24304>
69. Watanabe T, Rees G, Masuda N. Atypical intrinsic neural timescale in autism. *Elife*. 2019;8:e42256. DOI: <https://doi.org/10.7554/elife.42256>
70. Damiani S, Scalabrini A, Gomez-Pilar J, et al. Increased scale-free dynamics in salience network in adult high-functioning autism. *Neuroimage Clin*. 2019;21:101634. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.101634>
71. Wengler K, Goldberg AT, Chahine G, Horga G. Distinct hierarchical alterations of intrinsic neural timescales account for different manifestations of psychosis. *Elife*. 2020;9:e56151. DOI: <https://doi.org/10.7554/elife.56151>
72. Uscătescu LC, Said-Yürekli S, Kronbichler L, et al. Reduced intrinsic neural timescales in schizophrenia along posterior parietal and occipital areas. *NPJ Schizophrenia*. 2021;7(1):55. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41537-021-00184-x>
73. Gupta A, Wolff A, Northoff G. Extending the “resting state hypothesis of depression” – dynamics and topography of abnormal rest-task modulation. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2021;317:111367. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2021.111367>