

STRUCTURAL-FUNCTIONAL PARAMETERS OF BRAIN IN FAMILY RISK GROUPS FOR SCHIZOPHRENIA AND AFFECTIVE SPECTRUM DISORDERS: REVIEW OF MULTI-MODAL RESEARCH RESULTS

Ya.R. Panikratova, A.S. Tomyshev, I.V. Klochkova, P.S. Kananovich,
A.N. Pomytkin, V.G. Kaleda, I.S. Lebedeva

The article presents a review of the first stage of the structural-functional parameters of brain research in mentally healthy subjects in family risk groups for affective spectrum disorders (RGA) and schizophrenia (RGS). The study was conducted by the laboratory of neuroimaging and multimodal analysis of FSBSI MHRC. The aim of the work was to identify structural-functional parameters that reflect both endophenotypes of the disorders, and protective, compensatory mechanisms, because of which patients' relatives do not become ill, despite the increased genetic risk. Within these studies, data from structural, diffusion-weighted, and functional magnetic resonance imaging (MRI), electroencephalography, and a number of psychological techniques were obtained and analyzed. In the RGA, compared to the control, lower values of the spectral power of bioelectric activity were

observed in a number of sub-ranges, and in the RGS, changes in structural and functional connectivity and an increase in the thickness of the gray matter of the cortex were detected. There were no statistically significant differences between both family risk groups and control in psychological parameters. The results attract attention to several neurophysiological indicators as possible endophenotypes and protective factors in affective pathology. At the same time, a number of indicators of morphometry and functional connectivity can be considered as potential markers of protective, compensatory processes, and altered diffusion parameters in a number of pathways – as possible endophenotypes of schizophrenia.

Key words: family risk group, schizophrenia, affective spectrum disorders, MRI, EEG, endophenotypes

Паникратова Яна Романовна – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ; e-mail: panikratova@mail.ru

Томышев Александр Сергеевич – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ

Клочкова Инна Валериевна – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ

Кананович Павел Сергеевич – младший научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств ФГБНУ НЦПЗ

Помыткин Артем Николаевич – младший научный сотрудник лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ

Каледва Василий Глебович – доктор мед. наук, главный научный сотрудник отделения психической патологии юношеского возраста ФГБНУ НЦПЗ

Лебедева Ирина Сергеевна – доктор биол. наук, руководитель лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ

НАРУШЕНИЯ ВОСПРИЯТИЯ ЛИЦЕВЫХ ЭМОЦИЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ (КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ): ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В.А. Спектор

Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России

Социальные когниции – процессы, лежащие в основе социальных взаимодействий, которые включают в себя распознавание и понимание своих и чужих эмоций, а также понимание психического состояния другого человека [25]. Выделяют 4 основные сферы социальных когниций: атрибутивный стиль, обработку (processing) и распознавание эмоций, модель психики человека (theory of mind), социальное восприятие [64].

Одним из ключевых механизмов невербального социального взаимодействия является распознавание лицевых эмоций, наряду с оценкой позы и жестов собеседника [10]. Анализ выражения лица собеседника не только позволяет поддерживать диалог в нужном ключе, узнавать о заинтересованности человека, его эмоциональном отношении к теме, но также дает возможность быстро оценить его дружелюбность или враждебность. Способность невербально взаимодействовать с собеседником является одним из важнейших факторов продуктивного межличностного контакта [47].

У людей, страдающих шизофренией, обнаруживаются нарушения в распознавании всех базовых лицевых эмоций [14, 17], то есть радости, удивления, страха, злости и отвращения [18, 19]. Нарушения восприятия эмоций тесно связаны с качеством жизни и социальным функционированием пациентов [42], и они могут быть предикторами исхода заболевания [83]. Эти нарушения обнаруживают на всех этапах развития болезни [26], а также и до развития психоза – в группах высокого риска [3, 44, 88], у здоровых родственников пациентов [48, 77], в том числе и у детей больных [32]. При этом, дефицит является неоднородным – пациенты испытывают большие затруднения в распознавании эмоций с отрицательной валентностью, нежели с положительной [45, 58]. По данным исследований наибольшие трудности больные испытывают при идентификации страха/испуга [23] и отвращения [12]. Сведения о стабильности нарушений

эмоционального восприятия разнятся. Одни авторы говорят об имеющихся корреляциях между успешностью распознавания всех базовых типов эмоций и выраженностью негативной [57] или продуктивной симптоматики [56]. По данным других авторов, они не связаны с выраженностью продуктивной или негативной симптоматики, но нарастают в течение болезни [46]. Также есть свидетельства, что вне зависимости от длительности заболевания и применяемой лекарственной терапии нарушения распознавания эмоций являются стабильными [23, 85]. Причины нарушений восприятия эмоций у больных шизофренией точно не известны, но на данный момент имеется несколько гипотез, пытающихся их объяснить. Среди них нестандартные паттерны при зрительном анализе лица другого человека [83], нарушения внимания [2], затрудненная обработка конфигурационной информации [21]. В ходе исследований восприятия лиц с помощью функциональной МРТ было выявлено, что у больных шизофренией не происходит активации участков лимбической системы, отвечающих за подсознательный анализ эмоций. Более того, в группах пациентов обнаружено снижение активации веретенообразной извилины, отвечающей за целостное восприятие лица, и в то же время, увеличение активации в нижней теменной коре, правом предклинье, левой средней височной доле – то есть областях, проводящих анализ отдельных черт лица [20]. Это говорит о нарушенном анализе целостных образов при избыточной концентрации на деталях.

Нейрофизиологические исследования нарушений эмоционального восприятия проводятся с использованием функциональной МРТ или ЭЭГ; фМРТ имеет высокое пространственное разрешение – с помощью него можно с высокой точностью определить локализацию участвующих в обработке информации областей. С другой стороны, оно не позволяет фиксировать точные временные рамки изменений в активности исследуемых структур. ЭЭГ

и метод регистрации вызванных потенциалов имеют высокое временное, но малое пространственное разрешение. Так как распознавание эмоций – это сложный процесс, вызывающий изменения активности во множестве различных структур в короткий промежуток времени и в определенной последовательности, фиксировать эти изменения с высокой точностью наиболее целесообразно с помощью регистрации вызванных потенциалов [51, 53].

Вызванные потенциалы (ВП) – слабые изменения на ЭЭГ, возникающие в ответ на определенный экзогенный стимул. Выделение ВП из общей картины ЭЭГ проводится с помощью усреднения сигнала (один и тот же стимул предъявляется несколько раз, после чего отрезки ЭЭГ, следующие за стимулом, суммируются). В результате этой процедуры образуется кривая последовательностей позитивных и негативных пиков, связанных с интересующим экзогенным событием [53]. Амплитуда пиков ассоциирована с уровнем внимания к стимулу, латентность – с продуктивностью обработки информации [72].

Процесс распознавания лиц и эмоций, которые они выражают, можно грубо разделить на 3 стадии: первичная обработка зрительной информации, распознавание лица и его черт, распознавание эмоциональной составляющей выражения лица. Эти этапы отражаются на кривой вызванного потенциала в виде компонентов P100 [52] для первого этапа, N170 [6] – для второго, N250 [80] и P300 [37, 62] – для третьего.

Компонент P100 – позитивный пик, возникающий приблизительно между 80 и 120 мс от предъявления стимула и регистрирующийся преимущественно в области затылочной коры. Известно, что в формирование потенциала вовлечены миндалины и левая веретенообразная извилина [15, 70]. Этот компонент отражает первичную обработку зрительной информации и автоматическое распределение внимания [52]. Амплитуда P100 больше в ответ на положительные стимулы нежели на отрицательные, что говорит о связи компонента с эмоциональным восприятием [63]. Дальнейшие исследования выявили, что P100 имеет большую амплитуду в ответ на лица, по сравнению с другими объектами [30]. Более того, амплитуда компонента у здоровых обследуемых больше в ответ на испуганные лица по сравнению с нейтральными [30, 66, 67]. Данные об изменениях в компоненте у больных шизофренией разнятся. В ходе более ранних исследований не было найдено различий в P100 между группами здорового контроля и больными [81, 86]. С другой стороны, по данным систематического обзора, последние исследования обнаруживают, что амплитуда компонента в ответ на нейтральные и радостные лица в группах больных шизофренией меньше по сравнению со здоровым контролем, но, в то же время, реакция компонента на испуганные лица не отличается от нормы [16]. Некоторые исследователи сообщают о половых различиях в компоненте – пациенты

мужского пола демонстрируют большие нарушения [49]. Также имеются данные о возможности разделения групп обследуемых с помощью P100 на больных шизофренией и здоровых. По данным [79] корректной классификации удалось добиться в 80%–90% случаев с помощью анализа полушарной асимметрии компонента. Но следует отметить, что в качестве зрительного стимула использовались геометрические фигуры, а не лица.

Компонент N170 – негативный пик, возникающий приблизительно между 150 и 180 мс от предъявления стимула, регистрирующийся преимущественно в теменно-затылочных областях более выраженный в правом полушарии [6]. Исследования источника компонента обнаруживают его связь с активностью веретенообразных извилинах, затылочной коре и области латеральной теменно-затылочной борозды [6, 30]. N170 возникает в ответ на предъявление лицевых стимулов (обычные лица, перевернутые лица, искаженные лица, изолированное изображение глаз) [6] и, предположительно, отражает идентификацию человеческого лица и его отдельных черт [69]. Имеются данные и о том, что на латентность и амплитуду компонента влияет эмоциональное выражение лица [82], например стимулы с изображением лиц, выражающими радость, испуг или злость вызывают большую амплитуды N170 по сравнению с нейтральными лицами, о чем говорят данные мета-анализа [31]. Результаты многих исследований показывают снижение амплитуды и увеличение латентности N170 у больных шизофренией по сравнению со здоровыми испытуемыми в ответ на эмоциональные лица [11, 38, 49, 61, 81], хотя имеются отдельные исследования, не обнаруживающие этих отличий [80, 86]. Данные об избирательности дефицита противоречивы. Многие исследователи не находят специфических для какой-либо эмоции изменений компонента и делают заключение об общем дефиците их распознавания [11, 76]. Другие наоборот обнаруживают снижение амплитуды компонента только в ответ на испуганные лица [38, 43]. Были найдены корреляции между выраженностью продуктивной симптоматики и снижением амплитуды компонента [11, 43, 81]. По другим данным связи изменений в N170 с клиническими симптомами нет, а снижение его амплитуды отражает общее нарушение социального функционирования. В связи с чем компонент рассматривается как возможный биомаркер социальной дисфункции [22, 61]. Больные шизофренией демонстрируют снижение амплитуды и латентности компонента, в то время как больные биполярным расстройством – только увеличенную латентность [87].

Компонент N250 – негативный пик, возникающий приблизительно между 180 и 300 мс от предъявления стимула, регистрирующийся преимущественно в лобно-центральных областях [73, 78]. Исследования источника компонента обнаруживают его связь с

активностью в медиальной, средней лобной и в веретенообразной извилинах [39, 43]; N250 отражает восприятие эмоциональной составляющей лицевого стимула [80]. Помимо этого, компонент показывает «знакомость» лица – его амплитуда имеет более высокие значения в ответ на изображения лиц общеизвестных или знакомых людей [29]. Также имеются сведения о том, что N250 может быть вызван в ответ на изображения птиц и машин при определенных лабораторных условиях [74, 75], то есть его возникновение не является специфичным для лицевых стимулов. Исследования нарушений компонента при шизофрении немногочисленны и противоречивы. В ряде работ [49, 80, 81] не находят изменений в латентности и амплитуде пика у больных шизофренией в сравнении с группой здоровых. С другой стороны, сообщают об искажениях пика у пациентов в ответ на нейтральные лица и корреляции этих искажений с продуктивной симптоматикой [43, 72], а также обнаруживают значительное увеличение латентности пика в сравнении со здоровыми испытуемыми в ответ на радостные, грустные, испуганные и нейтральные лица при снижении амплитуды компонента в ответ на испуганные, злые, радостные и удивленные лица [86]. Эти же авторы [87] в дальнейшем подтверждают полученные данные, и находят аналогичные нарушения у больных с биполярным расстройством.

Компонент P300 – позитивный пик, возникающий приблизительно между 300 и 500 мс от предъявления стимула и регистрирующийся преимущественно в центральных лобных и теменно-затылочных областях [33]. Регистрация компонента сопровождается активацией в медиальной лобной, медиальной теменной, левой латеральной префронтальной коре, верхней теменной извилине и правом височно-теменном узле [40]. Компонент считается эндогенным потенциалом, то есть его вызывают не непосредственно стимулы или их характеристики, а эмоциональная реакция на них [13]. P300 отражает деятельность высших когнитивных функций и помимо эмоциональной реакции на стимул [62] он также связан с процессами принятия решений и целенаправленным поддержанием внимания [11, 65]. Компонент реагирует большей амплитудой на приятные и неприятные зрительные стимулы в сравнении с нейтральными [36]. В то же время при реакции на эмоциональные лица его наибольшая амплитуда появляется в ответ на испуганные и радостные лица [4, 55, 84]. В отличие от других компонентов результаты исследований пика у больных шизофренией более однозначны. Несколько независимых мета-анализов, проведенных в разное время, сообщают об искажениях амплитуды и латентности компонента у пациентов [8, 9, 35, 68], в том числе уже при первом эпизоде болезни [68], а также у родственников больных [9]. В связи с этим P300 часто рассматривается как возможный эндофенотип шизофрении [9, 81]. Имеются свидетельства связи уменьшения амплитуды пика с транслокацией

длинного плеча 1 хромосомы и короткого плеча 11 хромосомы. Транслокация приводит к нарушению работы гена DISC1, который связан с развитием шизофрении [7]. Несмотря на то, что возникновение P300 может быть спровоцировано стимулом любой сенсорной модальности, большинство его исследований при шизофрении прибегают к звуковой стимуляции. Исследований со «зрительным P300» и тем более вызванным с помощью лицевых стимулов значительно меньше. Одни исследователи находят общее снижение амплитуды пика в ответ на все типы лицевых эмоций [11, 76], другие – более выраженный дефицит в ответ на негативные эмоции [59, 81], в частности, на испуганные лица [4, 80].

Несмотря на большое количество исследований, в настоящее время значительная часть аспектов нарушений эмоционального восприятия у больных шизофренией остается неизвестной. Многие исследования имеют крайне малый размер выборки, другие не учитывают время болезни и характер ее течения, третьи не предоставляют информации о клинической симптоматике. На данный момент можно лишь с уверенностью утверждать, что эмоциональное восприятие у больных изменено, однако влияние на него вышеуказанных аспектов, или, наоборот, стабильность этих нарушений остаются противоречивыми.

Цель исследования: определение особенностей восприятия лицевых эмоций у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством на основе анализа клиничко-нейрофизиологических соотношений.

Задачи исследования:

1. Изучение особенностей зрительных вызванных потенциалов у больных шизофренией, шизоаффективным расстройством и у здоровых испытуемых в эксперименте распознавания лицевых эмоций.
2. Выявление уровней нарушения нейрональной обработки информации для эмоций радости и страха.
3. Изучение связи нарушений эмоционального восприятия с клиничко-психопатологическими характеристиками пациентов.
4. Дифференциация испытуемых на основе нейрофизиологических показателей.
5. Изучение клиничко-психопатологических характеристик выделенных групп пациентов.

Данное исследование обладает значительной степенью новизны. Так, впервые будет проведена дифференциация испытуемых на основе нейрофизиологических показателей и с учетом полученных данных определена структура клиничко-психопатологических нарушений в выделенных группах пациентов.

Материал и методы исследования

В исследование планируется включить не менее 63 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет, получающих стационарное лечение на базе отделений Московского научно-исследовательского института психиатрии и психиатрической клинической больницы №4

им. П.Б.Ганнушкина с диагнозом (согласно критериям МКБ-10) шизофрения (F20.x) или шизоаффективное расстройство (F25.x), родным языком которых является русский. Критериями невключения являются: сопутствующие психиатрические диагнозы, органические поражения ЦНС (в т.ч. травмы головы с потерей сознания и/или судорогами в анамнезе, эпилепсия), тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, электросудорожная терапия в течение года до исследования, лицевая агнозия (прозопагнозия), выраженные двигательные нарушения, нескорректированные нарушения зрения. Исключение испытуемых будет происходить в случае отказа участника от продолжения участия в исследовании, его некооперативности, агрессивности, опасности для себя и/или окружающих, впервые выявленной в ходе записи ЭЭГ эпилептической активности или других грубых патологических изменений ритмов. В контрольную группу будут включены здоровые испытуемые (не менее 63 чел.), сопоставимые с группой пациентов по полу и возрасту, не имеющие психических заболеваний и родственников первой линии с таковыми, набравшие менее 6 баллов по продромальному опроснику PQ-16 и краткому опроснику депрессивной симптоматики (QIDS).

Размер выборки рассчитан на основании следующих показателей: уровень ошибки первого рода $\alpha=0,05$, уровень ошибки второго рода $\beta=0,2$, пропорция субъектов в первой группе $q_1=0,5$, пропорция субъектов во второй группе $q_0=0,5$, размер эффекта $E=0,5$, стандартное отклонение результата в популяции $S=1,0$.

Перед проведением процедур исследования каждому из потенциальных участников предлагается подписать добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Форма информированного согласия утверждена этическим комитетом при ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П.Сербского» Минздрава России. Исследование проводится в соответствии с правилами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice – GCP), утвержденными Национальным стандартом Российской Федерации (ГОСТ P52379–2005).

Методы исследования

Будут использоваться клинико-психопатологический, психометрический, психологический, психофизиологический и статистический методы. Клинические характеристики будут оцениваться с помощью клинико-психопатологического метода с выделением ведущих характеристик и признаков психопатологических симптомов и синдромов, а также психометрического метода с использованием следующих инструментов: шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS) [41], шкалы депрессии Калгари (CDSS) [1], шкалы мании Янга (YMRS)[89]; шкалы Симпсона-Ангуса (SAS) [28], шкалы акатизии Барнеса (BARS) [5], шкалы патологических произвольных движений (AIMS) [60]. Верификация отсутствия психических расстройств

у контрольной группы будет осуществляться подготовленным специалистом с помощью беседы с испытуемым, а также с использованием скрининговых психометрических шкал: «Краткого опросника для оценки депрессивной симптоматики для самостоятельного заполнения» (Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Reported Version – QIDS-SR) [71] и «Продромального опросника-16» (Prodromal Questionnaire-16 – PQ-16) [50], регистрирующего наличие продромальной симптоматики.

Стимульный материал. Изображения были взяты из набора *The Karolinska Directed Emotional Faces* (KDEF) [54]. Оригинальный набор включает 4900 изображений в формате JPEG, каждое из которых имеет размер 72x72 DPI (точек на дюйм). На изображениях представлены цветные фотографии 70 человек (35 муж. и 35 жен.), которые выражают 7 базовых эмоций (радость, удивление, отвращение, злость, страх, испуг или нейтральное выражение). Персонажи на фотографиях – актеры, в возрасте от 20 до 30 лет, не имевшие на момент съемки лицевой растительности и не использовавшие косметику, украшения, очки. Каждая фотография была сделана дважды (серия А и серия В) в 5 разных проекциях. Для текущего исследования была выбрана модификация вышеописанного набора, выполненная T.Goeleven и соавт. [24], проводившими валидацию оригинального материала. Модификация состоит из изображений серии А в прямой проекции (всего 490). Изображения были обрезаны так, что на снимке представлено только лицо актера. Были срезаны пространство выше линии роста волос, ниже подбородка и по бокам от скул. Таким образом, удается избежать фиксации испытуемых на прическах, ушах и фоне фотографии. Из 490 фотографий для текущего исследования нами было отобрано 120 фотографий актеров, выражающих страх, радость или имеющих нейтральное выражение лица, по 40 уникальных изображений на каждую эмоцию. Отбор происходил по рейтингу узнаваемости эмоций на фотографиях, составленному при валидации набора, который предоставили его авторы. Так, рейтинг правильной идентификации эмоций для выбранных нейтральных лиц находился в диапазоне между 96,88% и 81,25%, для радостных лиц – между 100% и 98,44%, для испуганных – между 84,38% и 64,06%. С помощью программы Photoshop, на изображении M19NE была снижена яркость и увеличена контрастность, так как оно значительно отличалось от остальных изображений по этим параметрам. Остальные фотографии дополнительной обработке не подвергались.

Процедура. Электрическая активность мозга записывается с поверхности скальпа от 128 электродов с частотой оцифровки 500 Гц (система Electrical Geodesics Inc, Oregon, USA) в диапазоне частот от 0 до 200 Гц с использованием вертекса в качестве референтного электрода. Для предъявления стимулов используется монитор DELL 0G302H с диагональю

экрана 17 дюймов, частотой обновления 75 Гц и разрешением 1280x1280. Размер предъявляемых на экране изображений составляет 170 мм по горизонтали и 180 мм по вертикали, что соответствует средним размерам человеческого лица [34]. Расстояние от экрана до глаз испытуемого составляет 68 см, что является средним расстоянием при естественном общении [27]. Запись ЭЭГ проходит в одинаковых условиях для всех испытуемых: в затемненной, изолированной от звука комнате. Задача разделена на 3 блока. В каждом из блоков от испытуемого требуется максимально быстро идентифицировать эмоцию, появляющуюся на экране, с помощью нажатия кнопки. Первый блок состоит из 20 радостных лиц, и из 20 лиц, имеющих нейтральное выражение, второй блок – из 20 испуганных лиц и из 20 лиц, имеющих нейтральное выражение, 3-й блок – из 20 радостных лиц и 20 испуганных. В каждом блоке и в каждой серии фотографий отдельной эмоции соотношение изображений актеров мужского и женского пола составляло 1:1. Порядок предъявления изображений был псевдорандомизирован так, что повторения фотографий актеров, выражающих одну эмоцию, не происходит более 2-х раз подряд. Стимулы возникают на черном фоне, в центре экрана. Смена стимула происходит сразу после нажатия испытуемым кнопки или после 5000 мс от начала предъявления. Время межстимульного промежутка составляет от 2000 до 2500 мс и в каждом отдельном случае генерируется рандомизировано. В это время в центре экрана монитора возникает белый фиксационный крест на темном фоне. Порядок блоков произвольно меняется через каждые 10 испытуемых. Стимулы предъявляются с помощью программы E-prime, которая также фиксирует время реакции испытуемого на стимул и количество сделанных ошибок. После окончания записи ЭЭГ проводится регистрация сенсоров на голове испытуемого с помощью фотограмметрической системы Geodesic.

Переработка данных проводится на системе Netstation 4.4 (Electrical Geodesics Inc, Oregon, USA). Запись фильтруется в диапазоне 1–15 Гц, затем сегментировалась в диапазоне 100 мс до начала и 600 мс после начала предъявления стимулов. Сегменты составляют три категории, соответствующие

ответам на стимулы «радостные», «испуганные», «нейтральные» лица. Очистка записи проводится методом удаления артефактных эпох, коррекция вертикальных движений глаз – методом анализа независимых компонентов (ICA). Усреднение в каждой категории осуществляется для всех реализаций, в которых дан правильный ответ. Правильными считаются ответы, совпадающие с категорией стимула по сценарию исследования. При анализе монтаж электродов меняется на монтаж с усредненным референтом (таким образом, добавляется 129-й электрод – вертекс), затем проводится коррекция изолинии по предстимульному участку записи для исключения медленноволнового тренда. Анализируется участок от 0 до 600 мс от момента предъявления изображения. Анализ вызванной активности проводится путем попарного сравнения пиковых амплитуд каждого компонента между группами контроля и пациентов.

Статистический анализ полученных данных будет проведен с использованием программного обеспечения Statistica, EEG Lab для Windows и NetStation для Macintosh. Для выделения отдельных групп пациентов, основанных на нейрофизиологических показателях, будут использоваться методы кластеризации.

Заключение

Планируемое исследование направлено на определение особенностей восприятия лицевых эмоций у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством на основе анализа соотношений клинических и нейрофизиологических показателей. Исследование будет первым в своем роде, учитывая его дизайн, набор психометрических шкал и комплекс большого количества клинических и анамнестических данных. Существенной особенностью проекта является группировка обследуемых на основе нейрофизиологических показателей и соотнесение образовавшихся групп с клиническими характеристиками. Данный подход, возможно, позволит осуществить дифференциацию проявлений шизофрении на основе нейрофизиологических показателей, что в полной мере соответствует современным мировым тенденциям (например, проекту RDoC).

ЛИТЕРАТУРА

1. Addington D., Addington J., Schissel B. A depression rating scale for schizophrenics // *Schizophrenia Research*. 1990. Vol. 3, № 4. С. 247–251.
2. Addington J., Addington D. Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder // *Schizophrenia Research*. 1998. Vol. 32, № 3. P. 171–181.
3. Addington J., Heinssen R. Prediction and Prevention of Psychosis in Youth at Clinical High Risk // *Annual Review of Clinical Psychology*. 2012. Vol. 9, № 1. P. 269–289.
4. An S.K., Lee S.J., Lee C.H., Cho H.S., Lee P.G., Lee E. Reduced P3 amplitudes by negative facial emotional photographs in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2003. Vol. 64, № 2–3. P. 125–135.
5. Barnes T.R.E. A Rating Scale for Drug-Induced Akathisia // *Br. J. Psychiatry*. 1989. Vol. 154, № 5. P. 672–676.
6. Bentin S., Allison T., Puce A., Perez E., McCarthy G. Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans // *J. Cog. Neurosci.* 1996. Vol. 8, № 6. P. 551–565.
7. Blackwood D.H.R., Fordyce A., Walker M.T., St. Clair D.M., Porteous D.J., Muir W.J. Schizophrenia and Affective Disorders – Cosegregation with a Translocation at Chromosome 1q42 That Directly Disrupts Brain-Expressed Genes: Clinical and P300 Findings in a Family // *Amer. J. Hum. Gen.* 2001. Vol. 69, № 2. P. 428–433.
8. Bramon E. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2004. Vol. 70, № 2–3. P. 315–329.
9. Bramon E., McDonald C., Croft R.J., Landau S., Fibey F. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study // *NeuroImage*. 2005. Vol. 27, № 4. P. 960–968.
10. Burgoon J.K., Newton D.A., Walther J.B., Baesler E.J. Nonverbal expectancy violations and conversational involvement // *J. Nonverbal Behav.* 1988. Vol. 13, № 2. P. 97–119.
11. Campanella S., Montedoro C., Strel E., Verbanck P., Rosier V. Early

- visual components (P100, N170) are disrupted in chronic schizophrenic patients: an event-related potentials study // *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*. 2006. Vol. 36, № 2. P. 71–78.
12. Chambon V., Baudouin J.-Y., Franck N. The role of configural information in facial emotion recognition in schizophrenia // *Neuropsychologia*. 2006. Vol. 44, № 12. P. 2437–2444.
 13. Dinteren R., Arns M., Jongsma M.A.L., Kessels R.P.C., Di Russo F. P300 Development across the Lifespan: A Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9, № 2. P. e87347.
 14. Doop M.L., Park S. Facial expression and face orientation processing in schizophrenia // *Psychiatr. Res.* 2009. Vol. 170, № 2–3. P. 103–107.
 15. Do-Won Kim, Seung-Hwan Lee, Chang-Hwan Im. Source activation during facial emotion perception correlates with positive and negative symptoms scores of schizophrenia // *Ann. Inter. Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 2013. P. 6325–6328.
 16. Earls H.A., Curran T., Mittal V. Deficits in Early Stages of Face Processing in Schizophrenia: A Systematic Review of the P100 Component // *Schizophr. Bull.* 2016. Vol. 42, № 2. P. 519–527.
 17. Edwards J., Jackson H.J., Pattison P.E. Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: A methodological review // *Clin. Psychol. Rev.* 2002. Vol. 22, № 6. P. 44.
 18. Ekman P., Friesen W. V., O'Sullivan M., Chan A., Diacoyanni-Tarlatzis I., Heider K., Krause R., LeCompte W. A., Pitcairn T., Ricci-Bitti P. E., Scherer K., Tomita, M., Tzavaras A. Universals and Cultural Differences in the Judgments of Facial Expressions of Emotion // *J. Personal. Soc. Psychol.* 1987. Vol. 53, № 6. P. 712–717.
 19. Ekman P. Facial expression and emotion. // *Amer. Psychol.* 1993. Vol. 48, № 4. P. 384–392.
 20. Fakra E., Salgado-Pin P., Delaveau P., Hariri A.R., Blin O. Neural bases of different cognitive strategies for facial affect processing in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 100, № 1–3. P. 191–205.
 21. Fakra E., Jouve E., Guillaume F., Azorin J., Blin O. Relation between facial affect recognition and configural face processing in antipsychotic-free schizophrenia // *Neuropsychology*. 2015. Vol. 29, № 2. P. 197–204.
 22. Feuerriegel D., Churches O., Hoffmann J., Keage H. The N170 and face perception in psychiatric and neurological disorders: A systematic review // *Clin. Neurophysiol.* 2015. Vol. 126, № 6. P. 1141–1158.
 23. Gaebel W., Wölwer W. Facial expression and emotional face recognition in schizophrenia and depression // *Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci.* 1992. Vol. 242, № 1. P. 46–52.
 24. Goeleven E., De Raedt R., Leyman L., Verschuere B. The Karolinska Directed Emotional Faces: A validation study // *Cogn. Emotion*. 2008. Vol. 22, № 6. P. 1094–1118.
 25. Green M.F. Social Cognition in Schizophrenia: Recommendations from the Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia New Approaches Conference // *Schizophr. Bull.* 2005. Vol. 31, № 4. P. 882–887.
 26. Green M.F., Bearden M., Cannon T., Fiske A., Helleman G., et al. Social Cognition in Schizophrenia, Part 1: Performance Across Phase of Illness // *Schizophr. Bull.* 2012. Vol. 38, № 4. P. 854–864.
 27. Hall E.T. *The hidden dimension* / E.T. Hall, New York: Anchor Books, 1990. P. 119–125.
 28. Hawley C., Fineberg N., Roberts Ag., Baldwin D., Sahadevan A., Sharman V. The use of the Simpson Angus Scale for the assessment of movement disorder: A training guide // *Inter. J. Psychiatr. Clin. Practice*. 2003. Vol. 7, № 4. P. 349–2257.
 29. Henson R.N. Electrophysiological and Haemodynamic Correlates of Face Perception, Recognition and Priming // *Cerebral Cortex*. 2003. Vol. 13, № 7. P. 793–805.
 30. Herrmann M.J., Ehlis A., Muehlberger A., Fallgatter A. Source Localization of Early Stages of Face Processing // *Brain Topography*. 2005. Vol. 18, № 2. P. 77–85.
 31. Hinojosa J.A., Mercado F., Carretié L. N170 sensitivity to facial expression: A meta-analysis // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015. Vol. 55. P. 498–509.
 32. Horton L.E., Bridgwater M.A., Haas G.L. Emotion recognition and social skills in child and adolescent offspring of parents with schizophrenia // *Cogn. Neuropsychiatr.* 2017. Vol. 22, № 3. P. 175–185.
 33. Hruby T., Marsalek P. Event-Related Potentials - the P300 Wave // *Acta Neurobiologiae Experimentalis*. 2003. Vol. 63, № 1. P. 55–63.
 34. Ibrahimagić-Seper L., Petricevic N., Celebic A., Selimovic E. Anthropometric differences between males and females in face dimensions and dimensions of central maxillary incisors // *Medicinskiglasnik*. 2006. Vol. 3, № 2. P. 58–62.
 35. Jeon Y.-W., Polich J. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: Patients, paradigms, and practical implications // *Psychophysiology*. 2003. Vol. 40, № 5. P. 684–701.
 36. Johnston J. Victor S., Miller D.R., Burleson M.H. Multiple P3s to emotional stimuli and their theoretical significance // *Psychophysiology*. 1986. Vol. 23, № 6. P. 684–694.
 37. Johnston V.S., Miller D.R., Burleson M.H. Multiple P3s to Emotional Stimuli and Their Theoretical Significance // *Psychophysiology*. 1986. Vol. 23, № 6. P. 684–694.
 38. Jung H.-T., Kim D.-W., Kim S., Im Ch.-H., Lee S.-H. Reduced source activity of event-related potentials for affective facial pictures in schizophrenia patients // *Schizophr. Res.* 2012. Vol. 136, № 1–3. P. 150–159.
 39. Kaufmann J.M., Schweinberger S.R., Burton A.M. N250 ERP Correlates of the Acquisition of Face Representations across Different Images // *J. Cogn. Neurosci.* 2009. Vol. 21, № 4. P. 625–641.
 40. Kawasaki Y., Sumiyoshi T., Higuchi Y., Ito T., Takeuchi M., Kurachi M. Voxel-based analysis of P300 electrophysiological topography associated with positive and negative symptoms of schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2007. Vol. 94, № 1–3. P. 164–171.
 41. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 1987. Vol. 13, № 2. P. 261–276.
 42. Kee K.S., Green M.F., Mintz J., Brekke J.S. Is Emotion Processing a Predictor of Functional Outcome in Schizophrenia? // *Schizophr. Bull.* 2003. Vol. 29, № 3. P. 487–497.
 43. Kim D.-W. Kim H.-S., Lee S.-H., Im C.-H. Positive and negative symptom scores are correlated with activation in different brain regions during facial emotion perception in schizophrenia patients: A voxel-based sLORETA source activity study // *Schizophr. Res.* 2013. Vol. 151, № 1–3. P. 165–174.
 44. Kim H.S., Shin N.Y., Choi J.-S., Jung M.H., Jang J.H., Kang D.-H., Kwon J.S. Processing of facial configuration in individuals at ultra-high risk for schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2010. Vol. 118, № 1–3. P. 81–87.
 45. Kohler C.G., Walker J.B., Martin E.A., Healey K.M., Moberg P.J. Facial Emotion Perception in Schizophrenia: A Meta-analytic Review // *Schizophr. Bull.* 2010. Vol. 36, № 5. P. 1009–1019.
 46. Kucharska-Pietura K., David A.S., Masiak M., Phillips M.L. Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness // *Brit. J. Psychiatry*. 2005. Vol. 187, № 6. P. 523–528.
 47. Lakin J.L., Chartrand T.L. Using Nonconscious Behavioral Mimicry to Create Affiliation and Rapport // *Psychol. Sci.* 2003. Vol. 14, № 4. P. 334–339.
 48. Lavoie M.-A., Plana I., Bedard J., Godmarie-Duhaime F., Jackson P.L., Achim A.M. Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: A meta-analysis // *Psychiatr. Res.* 2013. Vol. 209, № 2. P. 129–135.
 49. Lee S.-H., Kim E.-Y., Kim S., Bae S.-M. Event-related potential patterns and gender effects underlying facial affect processing in schizophrenia patients // *Neurosci. Res.* 2010. Vol. 67, № 2. P. 172–180.
 50. Loewy R.L., Bearden C.E., Johnson J.K., Raine A., Cannon T.D. The prodromal questionnaire (PQ): Preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes // *Schizophr. Res.* 2005. Vol. 79, № 1. P. 117–125.
 51. Logothetis N.K. What we can do and what we cannot do with fMRI // *Nature*. 2008. Vol. 453, № 7197. P. 869–878.
 52. Luck S.J., Hillyard S.A., Mouloua M., Woldorff M.G., Clark V.P., Hawkins H.L. Effects of spatial cuing on luminance detectability: Psychophysical and electrophysiological evidence for early selection // *J. Exper. Psychol.: Human Perception and Performance*. 1994. Vol. 20, № 4. P. 887–904.
 53. Luck S.J., Mathalon D.H., O'Donnell B.D., Hamalainen M.S. et al. A Roadmap for the Development and Validation of Event-Related Potential Biomarkers in Schizophrenia Research // *Biol. Psychiatr.* 2011. Vol. 70, № 1. P. 28–34.
 54. Lundqvist D., Flykt A., Öhman A. The Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF) // 1998. CD ROM from Department of Clinical Neuroscience, Psychology section, KarolinskaInstitutet, ISBN 91-630
 55. Luo W., Feng W., He W., Wang N.-Y., Luo Y.-J. Three stages of facial expression processing: ERP study with rapid serial visual presentation // *NeuroImage*. 2010. Vol. 49, № 2. P. 1857–1867.
 56. Mandal M.K., Jain A., Haque-Nizamie S., Weiss U., Schneider F. Generality and specificity of emotion-recognition deficit in schizophrenic patients with positive and negative symptoms // *Psychiatr. Res.* 1999. Vol. 87, № 1. P. 39–46.
 57. Martin F., Baudoin J.-Y., Tiberghien G., Franck N. Processing emotional expression and facial identity in schizophrenia // *Psychiatr. Res.* 2005. Vol. 134, № 1. P. 43–53.
 58. Marwick K., Hall J. Social cognition in schizophrenia: a review of face processing // *Brit. Med. Bull.* 2008. Vol. 88, № 1. P. 43–58.
 59. Mori K., Morita K., Shoji Y., Matsuoka T., Fujiki R., Uchimura N. State and trait markers of emotionally charged visual event-related potentials (P300) in drug-naïve schizophrenia: Visual P300 and schizophrenia // *Psychiatr. Clin. Neurosci.* 2012. Vol. 66, № 4. P. 261–269.
 60. Munetz M.R., Benjamin S. How to Examine Patients Using the Abnormal Involuntary Movement Scale // *Psychiatr. Serv.* 1988. Vol. 39, № 11. P. 1172–1177.
 61. Murashko A.A., Shmukler A. EEG correlates of face recognition in patients with schizophrenia spectrum disorders: A systematic review

- // Clin. Neurophysiol.. 2019. Vol. 130, № 6. P. 986–996.
62. Oliver-Rodriguez J.C., Guan Z., Johnston V.S. Gender differences in late positive components evoked by human faces // Psychophysiology. 1999. Vol. 36, № 2. P. 176–185.
 63. Olofsson J.K., Nordin S., Sequeira H., Polich J. Affective picture processing: An integrative review of ERP findings // Biol. Psychol.. 2008. Vol. 77, № 3. P. 247–265.
 64. Pinkham A.E., Penn D.L., Green M.F., Harvey P.D. Social Cognition Psychometric Evaluation: Results of the Initial Psychometric Study // Schizophr. Bull. 2016. Vol. 42, № 2. P. 494–504.
 65. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b // Clin. Neurophysiol. 2007. Vol. 118, № 10. P. 2128–2148.
 66. Pourtois G. Electrophysiological Correlates of Rapid Spatial Orienting Towards Fearful Faces // Cerebr. Cort. 2004. Vol. 14, № 6. P. 619–633.
 67. Pourtois G., Dan E.S., Grandjean D., Sander D., Vuilleumier P. Enhanced extrastriate visual response to bandpass spatial frequency filtered fearful faces: Time course and topographic evoked-potentials mapping // Hum. Brain Mapping. 2005. Vol. 26, № 1. P. 65–79.
 68. Qiu Y., Tang Y.-X., Chan R.C.K., Sin X.-Y., He J., Chao L. P300 Aberration in First-Episode Schizophrenia Patients: A Meta-Analysis // PLoS ONE. 2014. Vol. 9, № 6. P. e97794.
 69. Rossion B., Jacques C. Does physical interstimulus variance account for early electrophysiological face sensitive responses in the human brain? Ten lessons on the N170 // NeuroImage. 2008. Vol. 39, № 4. P. 1959–1979.
 70. Rotshtein P., Richardson M.P., Winston J.S., Kiebel S.J., Vuilleumier P. Amygdala damage affects event-related potentials for fearful faces at specific time windows // Hum. Brain Mapping. 2009. Vol. 31, № 7. P. 1089–1105.
 71. Rush A.J., Trivedi M.H., Ibrahim H.M., Carmody T.J., Arnow B., et al. The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression // Biol. Psychiatr. 2003. Vol. 54, № 5. P. 573–583.
 72. Sandhya G., Prakash H.P., Nayak K.R., Behere R.V., Bhandary P.R., Chinmay A.S. Event-Related Potentials in Response to Facial Affect Recognition in Patients with Schizophrenia // Neurophysiology. 2019. Vol. 51, № 1. P. 43–50.
 73. Schweinberger S.R., Pickering E.C., Jentsch I., Burton A.M., Kauffmann J.M. Event-related brain potential evidence for a response of inferior temporal cortex to familiar face repetitions // Cogn. Brain Res. 2002. Vol. 14, № 3. C. 398–409.
 74. Scott L.S., Tanaka J.W., Sheinberg D.L., Curran T. A. Reevaluation of the Electrophysiological Correlates of Expert Object Processing // J. Cogn. Neurosci. 2006. Vol. 18, № 9. P. 1453–1465.
 75. Scott L.S., Tanaka J.W., Sheinberg D.L., Curran T.A. The role of category learning in the acquisition and retention of perceptual expertise: A behavioral and neurophysiological study // Brain Res.. 2008. Vol. 1210. P. 204–215.
 76. Shah D., Knott V., Baddeley A., Bowers H., Collin C., et al. Impairments of emotional face processing in schizophrenia patients: Evidence from P100, N170 and P300 ERP components in a sample of auditory hallucinators // Inter. J. Psychophysiol. Vol. 134, 2018. P. 120–134.
 77. Surguladze S.A., Chkonia E.D., Kezeli A.R., David A.S., et al. The McCollough Effect and Facial Emotion Discrimination in Patients With Schizophrenia and Their Unaffected Relatives // Schizophr. Bull. 2012. Vol. 38, № 3. C. 599–607.
 78. Tanaka J.W., Curran T., Porterfield A.L., Collins D. Activation of Preexisting and Acquired Face Representations: The N250 Event-related Potential as an Index of Face Familiarity // J. Cogn. Neurosci. 2006. Vol. 18, № 9. P. 1488–1497.
 79. Tanaka S., Maezawa Y., Kirino E. Classification of Schizophrenia Patients and Healthy Controls Using P100 Event-Related Potentials for Visual Processing // Neuropsychobiology. 2013. Vol. 68, № 2. P. 71–78.
 80. Tempesta D., Stratta p., Marrelli A., Aloisi P., et al. Facial emotion recognition in schizophrenia: an event-related potentials study // Rev. Psychiatr. 2014. Vol. 4, № 49. P. 183 - 186.
 81. Turetsky B.I., Kohler C.G., Indersmitten T., Bhati M.T., Gur R.C., et al. Facial emotion recognition in schizophrenia: When and why does it go awry? // Schizophr. Res. 2007. Vol. 94, № 1–3. P. 253–263.
 82. Vuilleumier P., Pourtois G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: Evidence from functional neuroimaging // Neuropsychologia. 2007. Vol. 45, № 1. P. 174–194.
 83. Williams L.M., Loughand C.M., Gordon E., Davidson D. Visual scanpaths in schizophrenia: is there a deficit in face recognition? // Schizophr. Res. 1999. Vol. 40, № 3. P. 189–199.
 84. Williams L.M., Palmer D., Liddell B.J., Song L., Gordon E. The ‘when’ and ‘where’ of perceiving signals of threat versus non-threat // NeuroImage. 2006. Vol. 31, № 1. P. 458–467.
 85. Wölwer W., Streit M., Gaebel W., Polzer U. Facial affect recognition in the course of schizophrenia // Eur. Arch. Psychiatr. Clin. Neurosci. 1996. Vol. 246, № 3. P. 165–170.
 86. Wynn J.K., Jee J., Horan W.P., Green M.F. Using Event Related Potentials to Explore Stages of Facial Affect Recognition Deficits in Schizophrenia // Schizophr. Bull. 2007. Vol. 34, № 4. P. 679–687.
 87. Wynn J.K., Johshan C., Altshuler L.L., Green M.F., et al. Event-related potential examination of facial affect processing in bipolar disorder and schizophrenia // Psychol. Med. 2013. Vol. 43, № 1. P. 109–117.
 88. Yong E., Barbato M., Penn D.L., Addington G., et al. Exploratory analysis of social cognition and neurocognition in individuals at clinical high risk for psychosis // Psychiatr. Res. 2014. Vol. 218, № 1–2. P. 39–43.
 89. Young R.C., Biggs J.T., Ziegler V.E., Meyer. A Rating Scale for Mania: Reliability, Validity and Sensitivity // Brit. J. Psychiatr. 1978. Vol. 133, № 5. P. 429–435.

НАРУШЕНИЯ ВОСПРИЯТИЯ ЛИЦЕВЫХ ЭМОЦИЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМ РАССТРОЙСТВОМ (КЛИНИКО-НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ): ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

В.А. Спектор

Представлен дизайн исследования, целью которого является определение особенностей восприятия лицевых эмоций у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством на основе анализа клинично-нейрофизиологических соотношений. По результатам исследования будет уточнено соотношение продуктивной и негативной симптоматики с выраженностью дефицита распознавания эмоций.

Новизна исследования обусловлена дифференциацией испытуемых на основании нейрофизиологических показателей и последующем анализе клинично-психопатологической структуры внутри выявленных групп.

Ключевые слова: шизофрения, шизоаффективное расстройство, восприятие лицевых эмоций, вызванные потенциалы.

FACIAL AFFECT RECOGNITION IMPAIRMENTS IN SCHIZOPHRENIA AND SCHIZOAFFECTIVE DISORDER (CLINICAL AND NEUROPHYSIOLOGICAL ASPECTS): DESIGN OF THE STUDY

V.A. Spektor

This article presents the design of the study, the purpose of which is to determine the characteristics of the perception of facial affect in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder based on an analysis of clinical and neurophysiological relationships. Based on the results of the study we will clarify the correlation of productive and negative symptoms with the severity of the emotions recognition

deficit. The novelty of the study is due to the differentiation of the subjects on the basis of neurophysiological indicators and the subsequent analysis of the clinical and psychopathological structure within the identified groups.

Keywords: schizophrenia, schizoaffective disorder, facial affect recognition, event related potentials.

Спектор Валерий Андреевич – младший научный сотрудник отдела клинично-социальных и биологических исследований расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии – филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России; e-mail: spektor.v@serbsky.ru