

Нейрофизиологические маркеры обработки эмоциональных стимулов при шизофрении и шизоаффективном расстройстве

Neurophysiological Markers of Emotional Stimuli Processing in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder

doi: 10.17816/CP15717

Оригинальное исследование

Valeriy Spektor¹, Elena Mnatsakanyan²,
Ekaterina Spektor³, Alexey Trushin¹,
Anna Davydova¹, Alexander Shmukler¹

¹ V. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

² Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

³ Independent investigator, Moscow, Russia

Валерий Спектор¹, Елена Мнацаканян²,
Екатерина Спектор³, Алексей Трушин¹,
Анна Давыдова¹, Александр Шмуклер¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» РАН, Москва, Россия

³ Независимый исследователь, Москва, Россия

ABSTRACT

BACKGROUND: Schizophrenia and schizoaffective disorder significantly affect the cognitive and emotional functioning of patients. Establishing reliable neurophysiological markers as objective assessment tools can increase diagnostic accuracy and improve outcomes.

AIM: To identify neurophysiological correlates of impaired facial expression perception in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder, and to develop a diagnostic model based on these markers.

METHODS: The study included 86 participants: 26 with schizophrenia, 26 with schizoaffective disorder, and 34 healthy volunteers. The study recorded electrical brain activity in response to stimuli with faces showing happy, fearful, and neutral expressions using a 128-channel electroencephalographic system. The P100, N170, P200, and P300 components were analyzed. Logistic regression and ROC analysis were used to develop a diagnostic model.

RESULTS: We developed a diagnostic model that differentiates patients with schizophrenia and schizoaffective disorder from healthy participants. The model achieved 73.3% sensitivity and 80.0% specificity.

CONCLUSION: The findings demonstrate the diagnostic value of evoked potentials and support their application as a supplementary objective diagnostic tool.

АННОТАЦИЯ

ВВЕДЕНИЕ: Шизофрения и шизоаффективное расстройство — заболевания, значительно влияющие на когнитивное и эмоциональное функционирование пациентов. Установление надежных нейрофизиологических маркеров в качестве объективных оценочных инструментов может повысить точность диагностики и улучшить исходы.

ЦЕЛЬ: Выявить нейрофизиологические корреляты нарушения восприятия лицевой экспрессии у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством и построить на основе этих маркеров диагностическую модель.

МЕТОДЫ: В исследование были включены 86 испытуемых: 26 пациентов с шизофренией, 26 — с шизоаффективным расстройством и 34 здоровых добровольца. Электрическую активность мозга в ответ на стимулы с лицами, выражающими радость, страх и нейтральные эмоции, регистрировали с использованием 128-канальной электроэнцефалографической системы. Анализировали компоненты P100, N170, P200, P300. Для построения диагностической модели применяли методы логистической регрессии и ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ: Разработана диагностическая модель, дифференцирующая пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством от здоровых испытуемых, с высокой чувствительностью (73,3%) и специфичностью (80%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: Полученные данные свидетельствуют о диагностической значимости вызванных потенциалов и подтверждают обоснованность их применения в качестве дополнительного объективного метода диагностики.

Keywords: *schizophrenia; schizoaffective disorder; evoked potentials; facial affect; electroencephalography; differential diagnosis*

Ключевые слова: *шизофрения; шизоаффективное расстройство; вызванные потенциалы; лицевая экспрессия; электроэнцефалография; дифференциальная диагностика*

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения в области нейронаук, диагностика шизофрении и шизоаффективного расстройства по-прежнему основывается преимущественно на клинических интервью и наблюдении за поведением пациента. Несмотря на свою ценность, этот подход ограничен субъективностью и зависимостью от опыта врача. Так, в классическом исследовании Beck и соавт. [1] диагностическая согласованность между двумя психиатрами при независимой оценке 153 пациентов составила всего 54%. Аналогичные результаты были получены Copeland и соавт. [2]: 64% американских психиатра и 54% британских психиатра независимо диагностировали шизофрению у одного и того же пациента, что, кроме того, подчеркивает значительную зависимость диагностики от национальных и профессиональных особенностей. Ограниченную воспроизводимость подтверждают и современные метаанализы: при сравнении структурированных и неструктурированных диагностических интервью уровень согласованности, оцененный с помощью коэффициента каппа (κ), был равен 0,41, что соответствует лишь умеренному уровню согласия [3]. Эти данные свидетельствуют о необходимости разработки объективных и стандартизированных

методов диагностики, опирающихся на биомаркеры, включая нейрофизиологические показатели.

Многие инструментальные и лабораторные методы (такие как магнитно-резонансная томография, компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, а также биохимические и генетические маркеры) не обладают достаточной чувствительностью и специфичностью, чтобы служить надежными диагностическими инструментами [4]. Так, метаанализ исследований полногеномных ассоциаций (genome-wide association studies, GWAS) психических расстройств выявил многочисленные генетические локусы, ассоциированные с шизофренией, биполярным расстройством, депрессией и другими заболеваниями. Вместе с тем чувствительность и специфичность отдельных генетических маркеров часто ограничены, поскольку многие маркеры демонстрируют слабую индивидуальную предсказательную силу и могут быть характерны для нескольких заболеваний [5]. Хотя опубликовано множество исследований биохимических маркеров психических расстройств, они часто обнаруживают высокую гетерогенность и недостаточную статистическую мощность. А показатели чувствительности и специфичности, варьирующиеся в зависимости от популяций и методов,

нередко остаются неудовлетворительными, что препятствует внедрению маркеров в клиническую практику [6].

Благодаря достижениям в области искусственного интеллекта и статистических инструментов в последние годы вновь стал расти интерес к применению вызванных потенциалов в качестве объективного нейрофизиологического инструмента, отражающего процессы сенсорной, когнитивной и эмоциональной обработки информации в мозге [7, 8]. Учитывая, что нарушения социальных когниций, в частности распознавания лицевой экспрессии, типичны для шизофрении и шизоаффективного расстройства [9, 10], использование стимулов с изображением лиц, выражающих различные эмоции, при регистрации вызванных потенциалов представляется перспективным направлением для исследований. Несмотря на накопленные данные, большинство работ в данной области фокусируются на изучении отдельных компонентов вызванных потенциалов в рамках ограниченных и искусственно сконструированных когнитивных парадигм. Такие протоколы, как правило, слабо отражают сложность и многокомпонентность обработки социальной информации в реальной жизни, что снижает их валидность и ограничивает перспективы клинического применения полученных результатов [11, 12]. Более того, современные публикации или включают в исследуемую выборку только пациентов с шизофренией, или рассматривают шизофрению и шизоаффективное расстройство как идентичные состояния, не разделяя их на разные группы при анализе.

В настоящем исследовании была предпринята попытка преодолеть эти ограничения путем анализа характеристик четырех вызванных волн (P100, N170, P200, P300) в ответ на предъявление стимулов с лицами, выражающими различные эмоции.

Цель исследования — выявить нейрофизиологические корреляты нарушения восприятия лицевой экспрессии у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством и построить на основе этих маркеров диагностическую модель.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное одномоментное сравнительное исследование.

Условия проведения

Исследование проводилось в период с 2019 по 2024 г. на базе Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Участники

В исследование включались участники в возрасте от 18 до 50 лет, для которых русский язык являлся родным, правши (от +9 до +24 баллов по модифицированному опроснику М. Аннет). В первую клиническую группу вошли лица с диагнозом «шизофрения» (F20.x), во вторую — с диагнозом «шизоаффективное расстройство» (F25.x), установленными в соответствии с русским переводом руководства «Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. МКБ-10/УСД-10: Клинические описания и указания по диагностике». Для контрольной группы дополнительными критериями включения служили отсутствие психических расстройств в анамнезе, в том числе среди родственников первой линии, а также менее 6 баллов по «Продромальному опроснику-16» (Prodromal Questionnaire-16, PQ-16) и «Краткому опроснику для оценки депрессивной симптоматики для самостоятельного заполнения» (Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self-Reported Version, QIDS-SR).

К участию не допускались пациенты, которым в течение года до момента включения проводилась электросудорожная терапия, а также пациенты с выраженными нарушениями поведения (агрессия, опасность для себя или окружающих), тяжелыми органическими поражениями центральной нервной системы, черепно-мозговыми травмами с эпизодами потери сознания в анамнезе, тяжелой соматической патологией или хроническими соматическими заболеваниями в стадии декомпенсации. Не включались лица с сопутствующими психиатрическими диагнозами, нескорректированными нарушениями зрения и выраженными двигательными нарушениями. Исключались участники, у которых во время записи электроэнцефалограммы выявлялась эпилептиформная активность или иные выраженные патологические изменения ритмики (типы 4 и 5 по классификации Е.А. Жирмунской [13]), и лица, не способные

продолжать участие в исследовании вследствие не-кооперативности либо самостоятельно заявившие о выходе из проекта.

Измерения

Для оценки клинического состояния пациентов применялась «Шкала позитивных и негативных синдромов» (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) [14]. Отсутствие психических расстройств у участников контрольной группы определялось на основании двух скрининговых инструментов — PQ-16 [15] и QIDS-SR [16], с последующим проведением клинического интервью. Функциональная мануальная асимметрия оценивалась с помощью «Опросника предпочтений рук Аннет» (Annett Hand Preference Questionnaire, AHPQ) [17] в адаптации Н.А. Хохлова и А.В. Буровой [18].

Нейролептическая нагрузка измерялась в день проведения электроэнцефалографии (ЭЭГ). Дозировки антипсихотических препаратов, назначаемых пациентам, пересчитывались в хлорпромазиновом эквиваленте с использованием метода DDD (defined daily doses) [19].

Электрическая активность головного мозга регистрировалась с поверхности кожи головы посредством 128-канальной ЭЭГ-системы Geodesics (EGI, США). Сигнал оцифровывался с частотой 500 Гц в диапазоне от 0 до 200 Гц; в качестве референтного электрода использовался вертекс. Стимулы предъявлялись на мониторе DELL 0G302H с диагональю экрана 17 дюймов, частотой обновления 75 Гц и разрешением 1280x1280.

Экспериментальное задание по классификации эмоциональных выражений было структурировано в виде трех отдельных блоков. В каждом блоке участникам предъявлялись изображения лиц с различной эмоциональной экспрессией, и испытуемые должны были идентифицировать представленную эмоцию путем нажатия соответствующей кнопки на специальной панели, состоящей из двух клавиш. Первый блок включал 20 изображений радостных лиц и 20 — лиц с нейтральными эмоциями. Во втором блоке было 20 изображений испуганных лиц и 20 — лиц с нейтральными эмоциями. В третий блок вошли изображения 20 радостных лиц и 20 испуганных. В каждом блоке количество изображений актеров мужского и женского пола было одинаковым. Изображения демонстрировались в псевдорандомизированном порядке так, что

повторения фотографий актеров, выражающих один тип эмоций, не происходило более двух раз подряд. Стимулы возникали на черном фоне, в центре экрана. Смена стимула происходила по истечении 5000 мс от начала предъявления изображения или сразу после нажатия испытуемым кнопки. В каждом случае длительность межстимульного промежутка генерировалась рандомизированно в периоде от 2000 до 2500 мс. Порядок блоков произвольно менялся каждый раз после прохождения тестирования 10 испытуемыми.

Обработка электрофизиологических данных

Обработка ЭЭГ-данных осуществлялась в программной среде NetStation 4.4 (EGI, США). Первичная фильтрация сигнала проводилась в полосе 1–15 Гц, после чего данные сегментировались в интервале от 100 мс до начала предъявления стимула и до 600 мс после предъявления. Полученные эпохи были классифицированы по трем условиям, соответствующим демонстрации радостных, испуганных и нейтральных выражений лиц. Для устранения помех использовалось исключение артефактных сегментов. Усреднение сигналов выполнялось отдельно по каждой категории стимулов, при этом учитывались только те реализации, в которых испытуемые дали корректный поведенческий ответ. На этапе анализа применялся монтаж с усредненным референтом, что включало добавление 129-го электрода (вертекс). Также выполнялась коррекция базовой линии по предстимульному интервалу для устранения возможного медленноволнового дрейфа. Дальнейшая обработка данных проводилась в программе Excel, в которой из их общего массива была выделена электрическая активность на каналах 3, 23, 65, 90, 129 (соответствуют примерно каналам F3, F4, P3, P4, Cz). Анализировался участок от 0 до 600 мс от момента предъявления изображения. Выделение вызванных потенциалов происходило вручную, путем визуального анализа кривых. Амплитуда пиков определялась методом peak-to-peak.

Стимульный материал

Стимульный материал был сформирован на основе базы The Karolinska Directed Emotional Faces (KDEF) [20], адаптированной Т. Goeleven [21]. В качестве стимулов использовались 120 фотопортретов актеров, демонстрирующих выражения страха, радости, а также нейтральную мимику (рис. 1).



Рисунок 1. Пример стимульного материала: слева (изображение F01HA) — радостное выражение лица, в центре (изображение F03NE) — нейтральное выражение лица, справа (изображение M35AF) — испуганное выражение лица.

Источник: Lundqvist et al., 1998 [20].

Статистический анализ

Данные анализировались в программной среде R (версия 4.1.3) с применением пакетов `dplyr`, `rstatix`, `ROCR` и `gtsummary`. Визуализация результатов осуществлялась средствами библиотеки `ggplot2`. Описательная статистика количественных показателей была представлена в виде среднего значения и стандартного отклонения при условии аппроксимации распределения переменных к нормальному. При отсутствии данного допущения использовались медиана и межквартильный размах. Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилка.

Сравнение параметров одних и тех же электрофизиологических ответов между тремя исследуемыми группами выполнялось посредством дисперсионного анализа для независимых выборок, и дальнейший попарный анализ производился с поправкой Тьюки для множественных сравнений.

Для оценки прогностической значимости параметров вызванных потенциалов в отношении принадлежности к клинической или контрольной группе применялась логистическая регрессия, результаты которой дополнительно верифицировались путем ROC-анализа. Исследуемая выборка была разделена случайным образом на обучающую и тестовую в соотношении 7:3 с помощью генератора псевдослучайных чисел со значением `seed`, равным 2004. Данные обучающей выборки являлись основой для построения двух моделей логистической регрессии, в обеих из которых зависимой переменной выступал факт наличия или отсутствия заболевания (шизофрении или шизоаффективного расстройства).

На первом этапе построения регрессионной модели в качестве предикторов были отобраны параметры волн, по которым в ходе дисперсионного анализа были выявлены статистически значимые различия между контрольной группой и как минимум одной из клинических, при отсутствии статистически значимых различий между пациентами с шизофренией и шизоаффективным расстройством. Вторая регрессионная модель для аналогичной зависимой переменной характеризовалась включением в качестве независимых предикторов только тех компонентов, для которых была получена статистически значимая разница при попарном сравнении как с группой шизофрении, так и с группой шизоаффективного расстройства. Из обеих моделей с помощью функции «`step()`» были пошагово удалены предикторы, наличие которых в модели не приводило к ее значимому улучшению. У полученных двух оптимальных моделей сравнивалось значение информационного критерия Акаике (Akaike information criterion, AIC), и в качестве окончательной модели была выбрана та, у которой величина AIC была меньше. Предсказанные вероятности, полученные на основе итоговой модели для тестовой выборки, оценивались посредством ROC-анализа. В результате был вычислен показатель площади под кривой, который отражал качество классификации. Также была выбрана оптимальная точка отсечения вероятности, выше которой наблюдения классифицировались как относящиеся к группе с заболеванием. На основе этого были рассчитаны точность, чувствительность, специфичность, прогностическая ценность положительного и отрицательного результатов модели.

Этическая экспертиза

Каждый участник перед проведением процедур подписывал добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Форма информированного согласия была одобрена локальным Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России (протокол № 29/1 от 2 марта 2019 г.). Исследование проводилось в соответствии с требованиями надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP), регламентированными национальным стандартом Российской Федерации (ГОСТ Р 52379-2005).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники

В исследование были включены 86 человек, которые были разделены на 3 группы: в первую вошли пациенты с шизофренией, во вторую — пациенты с шизоаффективным расстройством, третья группа была

контрольной. Значимых различий по полу и возрасту между группами обнаружено не было ($p=0,9$). Характеристики выборки представлены в табл. 1.

Психометрические показатели, а также результаты их сравнения представлены в табл. 2. Клинические группы различались по общему баллу PANSS ($p<0,001$), который был выше в группе пациентов с шизофренией ($79,7\pm 14,3>62,7\pm 9,7$). У пациентов с шизофренией средний балл был выше и по отдельным субшкалам: позитивной ($18,0\pm 4,7$ vs $14,2\pm 4,4$; $p=0,005$), негативной ($22,5\pm 6,2$ vs $14,9\pm 3,5$; $p<0,001$), общей психопатологической симптоматики ($39,3\pm 7,5$ vs $33,5\pm 6,6$; $p=0,006$).

Групповые различия в вызванных потенциалах

Данные сравнительного анализа параметров волн приведены в Приложении (см. табл. П1). При анализе параметров пика P100 были выявлены значимые различия его латентности в левом полушарии при реакции на стимулы с изображением испуганных лиц между группами пациентов с шизофренией

Таблица 1. Клинико-эпидемиологические характеристики групп

Характеристика	Пациенты с шизофренией (n=26)	Пациенты с ШАР (n=26)	Контрольная группа (n=34)	p
Возраст (годы)	27,5 (22,0; 34,8)	27,5 (21,3; 35,8)	25,0 (24,0; 26,8)	0,9
Пол (женский) (%)	46,1	61,5	50,0	0,9
Длительность болезни с продромом (годы)	11,5 (7,0; 18,0)	11,5 (5,3; 15,0)	—	0,6
Длительность болезни от первого эпизода (годы)	5,5 (3,0; 10,8)	4,0 (2,0; 11,5)	—	0,4
Возраст начала продрома (годы)	14,0 (11,0; 17,8)	15,5 (13,0; 20,3)	—	0,2
Промежуток между продромом и первым эпизодом (годы)	4,0 (1,5; 7,0)	5,0 (2,0; 8,8)	—	0,8
Возраст развития первого эпизода (годы)	20,0 (19,0; 25,5)	23,0 (18,0; 25,0)	—	0,5
Количество психотических приступов (абс.)	3,0 (2,0; 3,0)	2,0 (1,3; 3,0)	—	0,13
Хлорпромазиновый эквивалент	586,6 (377,7; 749,8)	450,0 (254,6; 587,4)	—	0,045

Примечание: Для всех количественных данных приведена медиана (межквартильный размах). ШАР — шизоаффективное расстройство.

Таблица 2. Сравнительная характеристика показателей «Шкалы позитивных и негативных синдромов» (PANSS)

Шкала PANSS	Пациенты с шизофренией (n=26)	Пациенты с ШАР (n=26)	p-value
Общий балл, M±SD	79,7±14,3	62,7±9,7	<0,001
Субшкала P (балл), M±SD	18,0±4,7	14,2±4,4	0,005
Субшкала N (балл), M±SD	22,5±6,2	14,9±3,5	<0,001
Субшкала G (балл), M±SD	39,3±7,5	33,5±6,6	0,006

Примечание: G — субшкала общей психопатологической симптоматики; M — среднее значение; N — субшкала негативной симптоматики; P — субшкала позитивной симптоматики; PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) — «Шкала позитивных и негативных синдромов»; SD — стандартное отклонение; ШАР — шизоаффективное расстройство.

и шизоаффективным расстройством ($p=0,015$). Между больными шизофренией и контрольной группой установлены различия аналогичных параметров на уровне статистически значимой тенденции ($p=0,096$). Следует отметить разнонаправленность латентности P100 среди исследуемых групп: у пациентов с шизоаффективным расстройством она была наименьшей ($85,7\pm 22,5$ мс), у лиц с шизофренией — наивысшей ($101,5\pm 19,0$ мс), тогда как в контрольной группе наблюдались промежуточные значения ($94,9\pm 14,2$ мс). С учетом поправки на множественные сравнения других значимых отличий параметров волны P100 между группами (включая все показатели волны в правом полушарии) обнаружено не было.

Были найдены различия в параметрах волны N170. В ответ на стимулы, изображающие страх, латентность пика в левом полушарии у пациентов с шизофренией была наивысшей ($155,2\pm 17,5$ мс) и значимо отличалась от таковой как у больных шизоаффективным расстройством ($136,9\pm 23,7$ мс; $p=0,012$), так и у здоровых лиц ($144,8\pm 15,7$ мс; $p=0,03$). На эпохе N170, как и на начальном этапе сигнала, сохранялась разнонаправленность показателей латентности у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством, контрольная группа продолжала иметь промежуточные значения. В ответ на эмоцию страха также были выявлены различия ($p=0,0006$) по амплитудам пика в левом полушарии между пациентами с шизофренией ($-7,4\pm 4,7$ мкВ) и контрольной группой ($-9,0\pm 5,2$ мкВ).

Достоверные различия между группами отмечены и при анализе значений компонента P200. В левом полушарии при предъявлении лиц с нейтральной экспрессией контрольная группа показала наибольшую амплитуду ($18,1\pm 7,5$ мкВ), которая отличалась как от амплитуды у пациентов с шизофренией ($11,3\pm 6,3$ мкВ; $p=0,002$), так и от таковой у пациентов с шизоаффективным расстройством ($12,2\pm 6,2$ мкВ; $p=0,005$). В правом полушарии при предъявлении тех же стимулов также были установлены различия между группами по амплитуде ($p=0,018$), однако они касались только сравнения контрольной группы ($20,0\pm 9,0$ мкВ) и пациентов с шизоаффективным расстройством ($14,2\pm 6,7$ мкВ).

Наибольшее количество межгрупповых различий было найдено при анализе показателей волны P300. В левом полушарии латентность волны P300

при восприятии испуганных лиц была значительно выше у пациентов с шизофренией ($370,0\pm 38,4$ мс), чем у пациентов с шизоаффективным расстройством ($334,1\pm 41,8$ мс; $p=0,009$) и контрольной группы ($313,3\pm 33,0$ мс; $p<0,0001$). При предъявлении лиц с нейтральной экспрессией также наблюдались достоверные различия ($p<0,0001$) между группами: пациенты с шизофренией демонстрировали значительное удлинение латентности ($377,7\pm 35,9$ мс) по сравнению с контрольной группой ($334,3\pm 37,1$ мс). Аналогичные результаты были и при восприятии радостных лиц: латентность у больных шизофренией ($370,9\pm 42,0$ мс) превышала значения как у пациентов с шизоаффективным расстройством ($338,4\pm 48,8$ мс; $p=0,015$), так и у контрольной группы ($311,4\pm 43,0$ мс; $p<0,0001$). Значимых различий по амплитуде P300 в левом полушарии обнаружено не было. При этом на данном этапе исчезла ранее наблюдаемая разнонаправленность латентности у групп пациентов: лица с шизофренией сохраняли наибольшие значения латентности, однако пациенты с шизоаффективным расстройством также сместились в сторону больших латентностей, контрольная группа на этот раз показывала наименьшие значения.

В правом полушарии латентность компонента P300 в ответ на стимулы с выражением страха была значительно выше у пациентов с шизофренией ($364,0\pm 39,7$ мс), чем у контрольной группы ($316,8\pm 35,6$ мс; $p<0,0001$). Аналогичные различия фиксировались и в ответ на нейтральные ($375,6\pm 33,1$ мс vs $334,1\pm 35,2$ мс; $p<0,0001$) и радостные ($368,5\pm 36,2$ мс vs $311,8\pm 41,0$ мс; $p<0,0001$) выражения лиц. Кроме того, различия наблюдались между контрольной группой ($311,8\pm 41,0$ мс) и пациентами с шизоаффективным расстройством ($338,7\pm 41,7$ мс; $p=0,03$), а также между двумя клиническими группами ($p=0,015$), где у больных шизофренией регистрировались наивысшие значения латентности. Различия амплитуды P300 в правом полушарии были выявлены только в ответ на положительные стимулы: между пациентами с шизофренией ($2,8\pm 1,8$ мкВ) и пациентами с шизоаффективным расстройством ($4,7\pm 2,7$ мкВ; $p=0,012$), а также между пациентами с шизофренией и контрольной группой ($4,5\pm 2,7$ мкВ; $p=0,012$).

Таким образом, в группе пациентов с шизофренией компоненты ранней сенсорной обработки (P100 и N170), зарегистрированные в левом полушарии в ответ на стимулы с лицевой экспрессией страха, характеризовались наибольшими значениями латентности,

в то же время у пациентов с шизоаффективным расстройством наблюдались минимальные значения этих показателей. Другими словами, отмечалась разнонаправленность нейрофизиологических реакций в клинических группах на ранних этапах обработки эмоциональной информации. Компонент P200 в контрольной группе демонстрировал наивысшие амплитуды в обоих полушариях при восприятии лиц с нейтральным выражением. На этапе поздней когнитивной обработки, представленной компонентом P300, вышеуказанная разнонаправленность исчезала: у обеих клинических групп выявлялись удлиненные латентности по сравнению с контрольной группой независимо от категории эмоционального стимула. При этом были определены статистически значимые различия латентных периодов компонента P300 между всеми группами и по всем типам стимулов — как в левом, так и в правом полушариях. Результаты попарных межгрупповых сравнений характеристик вызванных волн представлены в Приложении (см. табл. П1).

Основные результаты

Связь симптоматики с нейрофизиологическими параметрами

Была проведена корреляционная оценка взаимосвязи между выраженностью психопатологической симптоматики и параметрами вызванных потенциалов, включая латентность и амплитуду всех зарегистрированных компонентов (рис. 2). В результате анализа установлены следующие статистически значимые связи. Определена слабая положительная корреляция между латентностью компонента P300 в левом ($r_s=0,39$; $p=0,004$) и правом ($r_s=0,32$; $p=0,02$) полушариях в ответ на стимулы с нейтральными эмоциями и показателями субшкалы P. Аналогичная направленность связи обнаружена между латентностью компонента P300 в левом ($r_s=0,28$; $p=0,04$) и правом ($r_s=0,29$; $p=0,04$) полушариях и выраженностью негативной симптоматики (N). Кроме того, латентность P300 в ответ на стимулы с нейтральными эмоциями положительно коррелировала с показателями общей

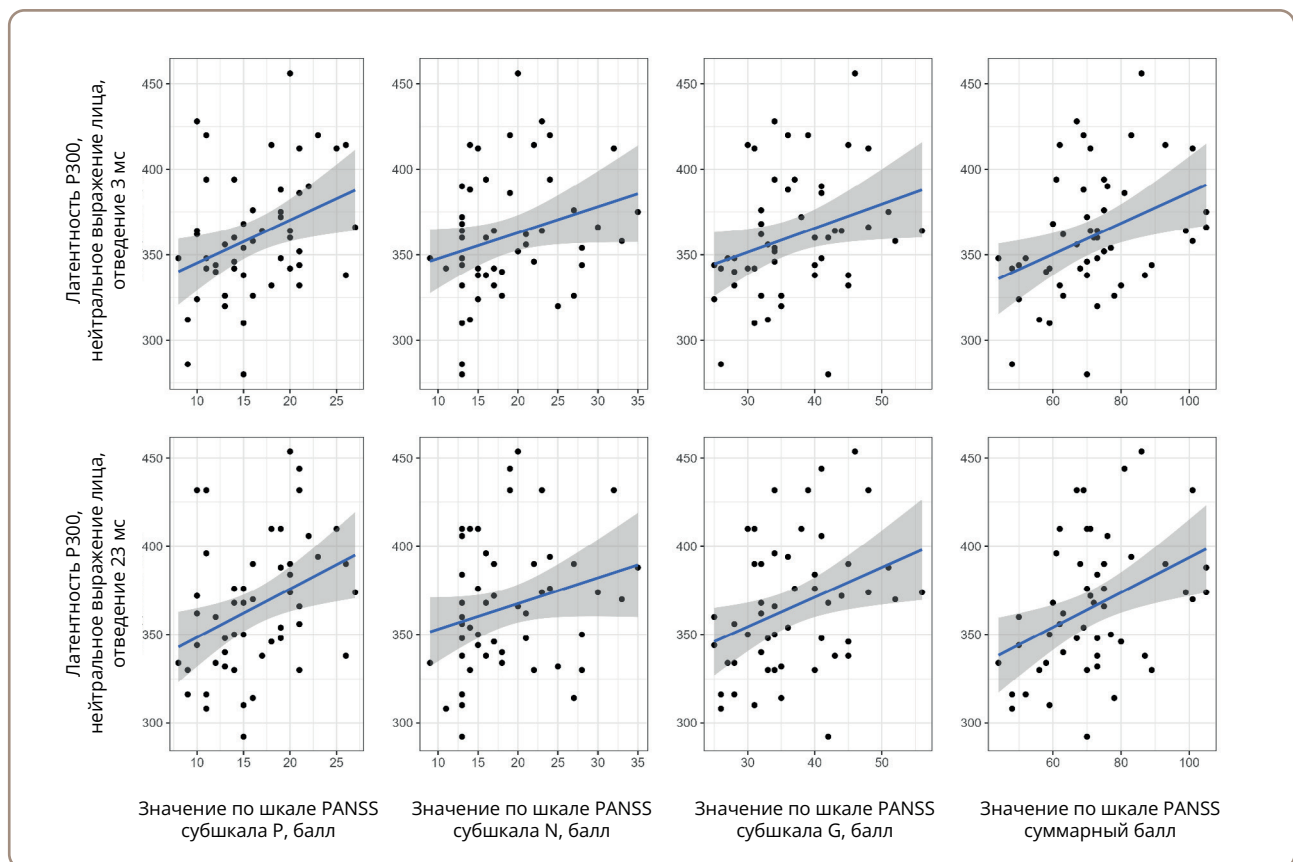


Рисунок 2. Диаграмма рассеяния связи параметров волны P300 с показателями «Шкалы позитивных и негативных синдромов» (PANSS).

Источник: Спектор и соавт., 2025.

психопатологической симптоматики (G) как в левом ($r_s=0,33$; $p=0,01$), так и в правом ($r_s=0,34$; $p=0,01$) полушариях. Общий балл по шкале PANSS также демонстрировал слабую положительную корреляцию с латентностью P300 в обоих полушариях: левом ($r_s=0,38$; $p=0,006$) и правом ($r_s=0,38$; $p=0,006$).

Диагностическая модель

На основе результатов попарного сравнения характеристик вызванных потенциалов для построения первой полной модели в качестве предикторов были выбраны следующие параметры: амплитуда компонента N170 в левом полушарии в ответ на лица с нейтральными эмоциями, амплитуда компонента P200 в левом полушарии в ответ на лица с нейтральными эмоциями, латентность компонента P200 в правом полушарии в ответ на лица с нейтральными эмоциями, амплитуда компонента P200 в правом полушарии в ответ на лица с нейтральными эмоциями и латентность компонента P300 в левом полушарии в ответ на испуганные лица. Для второй модели в качестве предикторов были использованы амплитуда компонента P200 в левом полушарии в ответ на лица с нейтральными эмоциями и латентность компонента P300 в левом полушарии в ответ на радостные лица. Информационный критерий Акаике (AIC) для первой полной модели составил 71,7, а для второй

модели — 66,4. После удаления части предикторов из обеих моделей с помощью пошаговой регрессии (функция step) AIC первой модели уменьшился до 67,1, в то время как AIC второй модели остался равным 66,4. Исходя из этих данных, для дальнейшего анализа была выбрана вторая модель, поскольку ее состав предикторов не изменился после проведения преобразования. Предикторы окончательной модели и их статистическая оценка представлены в табл. 3.

Предсказанные вероятности, полученные на основе модели для тестовой выборки ($n=25$), были оценены с использованием ROC-анализа (рис. 3). Площадь под кривой (AUC) составила 0,86. Оптимальное значение

Таблица 3. Параметры оптимальной модели логистической регрессии

Параметр	Оценка коэффициента уравнения логистической регрессии	Z	Стандартная ошибка	p-value
Свободный член	-6,1	-2,1	2,9	0,036
P200, ЛП, амп.	-0,13	-2,61	0,05	0,009
P300, ПП, лат.	0,02	2,8	0,009	0,005

Примечание: Z — регрессионный коэффициент, деленный на его стандартную ошибку; амп. — амплитуда; лат. — латентность; ЛП — левое полушарие; ПП — правое полушарие.

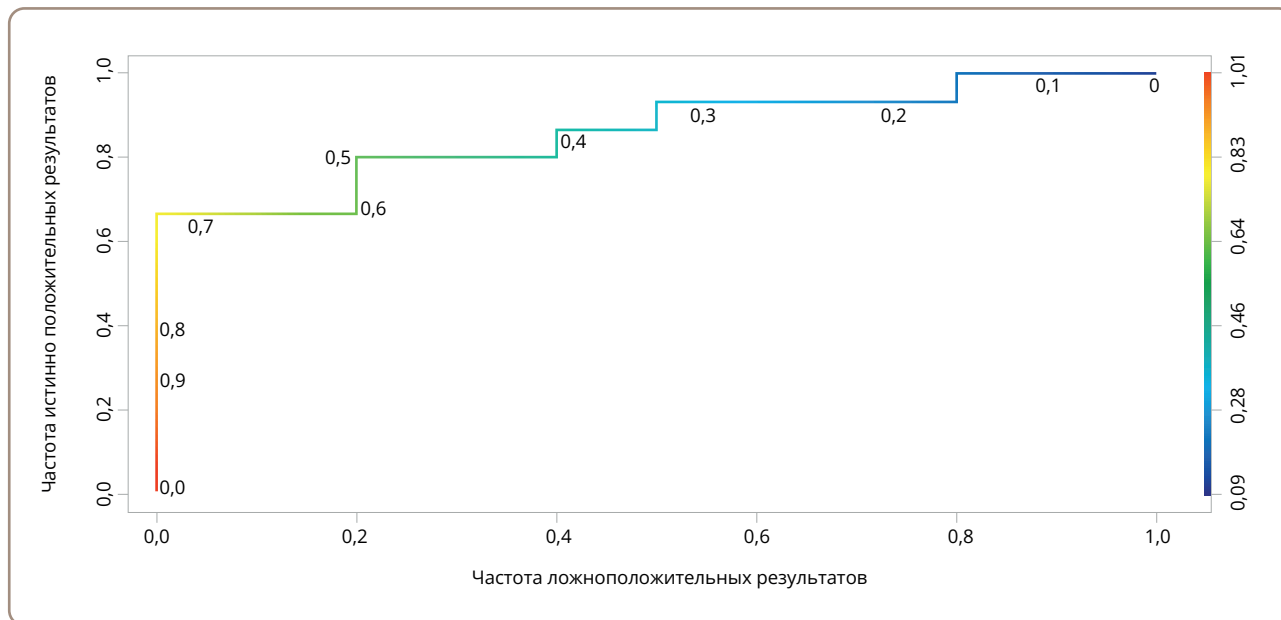


Рисунок 3. ROC-кривая оценок модели логистической регрессии.

Источник: Спектор и соавт., 2025.

вероятности для наилучшей классификации наблюдений было установлено на уровне 0,5. В соответствии с этим значением участники тестовой выборки были классифицированы как «больные» или «здоровые». Результаты предсказаний были сопоставлены с фактическим статусом участников, что позволило построить таблицы сопряженности и вычислить показатели истинно положительных (ИП), истинно отрицательных (ИО), ложноположительных (ЛП) и ложноотрицательных (ЛО) классификаций (табл. 4).

На основании таблицы сопряженности были рассчитаны чувствительность (1), специфичность (2), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) (3) и прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) (4):

$$\text{Чувствительность} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП}+\text{ЛО}} = \frac{11}{15} = 73,3\%, \quad (1)$$

$$\text{Специфичность} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО}+\text{ЛП}} = \frac{8}{10} = 80\%, \quad (2)$$

$$\text{ПЦПР} = \frac{\text{ИП}}{\text{ИП}+\text{ЛП}} = \frac{11}{13} = 84,6\%, \quad (3)$$

$$\text{ПЦОР} = \frac{\text{ИО}}{\text{ИО}+\text{ЛО}} = \frac{8}{12} = 66,7\%. \quad (4)$$

Таким образом, полученная модель обеспечивает прогнозирование заболевания с высокой чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью положительного результата.

На основании вышеописанного методом максимального правдоподобия было выведено следующее уравнение логистической регрессии:

$$y = \frac{1}{1 + e^{(6,1 + 0,13 \cdot P200 - 0,02 \cdot P300)'}}$$

Таблица 4. Таблица сопряженности статуса испытуемого и результатов предсказания регрессионной модели

Результат клинической оценки	Результат предсказания регрессионной модели		Сумма
	Больной	Здоровый	
Больной	11 (ИП)	4 (ЛО)	15
Здоровый	2 (ЛП)	8 (ИО)	10
Сумма	13	12	25

Примечание: ИО — истинно отрицательный; ИП — истинно положительный; ЛО — ложноотрицательный; ЛП — ложноположительный.

где y — вероятность нарушения обработки информации, связанной с восприятием лицевой экспрессии, свойственной шизофрении и шизоаффективному расстройству; $e \approx 2,718$ (число Эйлера); P200 — амплитуда компонента P200 в левом полушарии в ответ на стимул, изображающий нейтральное выражение лица; P300 — латентность компонента P300 в левом полушарии в ответ на стимул, изображающий радостное выражение лица.

ОБСУЖДЕНИЕ

На ранних этапах сенсорной обработки стимулов (P100, N170) были зафиксированы разнонаправленные сдвиги латентности между группами пациентов: у лиц с шизофренией наблюдалось значительное удлинение этих компонентов, у пациентов с шизоаффективным расстройством, напротив, их укорочение (контрольная группа занимала промежуточное положение). Подобная разнонаправленность может указывать на качественные различия в характере сенсорного и раннего когнитивного реагирования при разных формах психотических расстройств. Удлинение латентности у пациентов с шизофренией может отражать нарушения в начальной обработке зрительной информации, в том числе изменения автоматических процессов обнаружения социальных и эмоциональных сигналов. Укороченные латентности у пациентов с шизоаффективным расстройством могут свидетельствовать о гиперреактивности или чрезмерной сенсорной чувствительности к эмоционально насыщенным стимулам, что, возможно, связано с аффективной дезрегуляцией, характерной для указанного заболевания. В пользу этой гипотезы свидетельствуют данные о различиях паттернов активации лимбических структур у пациентов с аффективными и неаффективными психозами при восприятии эмоциональных лиц [22, 23], а также данные, указывающие на разную степень вовлечения миндалины, островка и зрительной коры при переработке социальных стимулов у различных клинических групп [24, 25]. Помимо прочего, выявленная картина разнонаправленных различий легла в основу отдельного, ранее опубликованного исследования, в котором нами была предпринята попытка классификации пациентов на основании нейрофизиологических профилей, что позволило выделить потенциальные подтипы внутри расстройств шизофренического спектра,

не совпадающие с традиционным клиническим делением и обладающие более выраженной нейрофизиологической гомогенностью [26].

При анализе характеристик P200 также были найдены межгрупповые различия. В контрольной группе амплитуда P200 в ответ на стимулы, изображающие нейтральное выражение лица, была наивысшей, что может отражать высокий уровень автоматического обнаружения потенциально значимых эмоциональных сигналов. Напротив, у обеих клинических групп наблюдалось снижение амплитуды, наиболее выраженное у пациентов с шизофренией, что может указывать на нарушения работы механизмов переработки стимулов, не обладающих очевидной эмоциональной валентностью. Это согласуется с данными о сниженной нейрофизиологической реактивности на амбивалентные или слабо выраженные социальные сигналы у пациентов с психотическими расстройствами, в том числе в рамках парадигм пассивного восприятия и задач на различение эмоций [27, 28]. Сниженная амплитуда P200 может рассматриваться как отражение раннего звена патогенетической цепи нарушенного социального восприятия, предшествующего изменениям когнитивной интерпретации социальных стимулов, наблюдаемым на более поздних этапах (P300).

На эпохе волны P300 различия между клиническими группами и контролем носили более однозначный характер: у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством в обоих полушариях отмечалось значительное увеличение латентностей, что, вероятно, отражало изменения в когнитивной переработке значимых стимулов и эмоционального реагирования на них. Эти результаты полностью согласуются с данными о «замедлении» P300 у пациентов с шизофренией [29].

Наиболее важным результатом настоящего исследования стала построенная модель логистической регрессии, включающая в качестве значимых предикторов амплитуду компонента P200 в левом полушарии в ответ на стимулы, изображающие нейтральное выражение лица, и латентность компонента P300 в правом полушарии в ответ на стимулы, изображающие лица с радостным выражением. Эта модель продемонстрировала высокие диагностические характеристики и позволила отделить пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством от здоровых лиц со сравнительно высокими чувствительностью,

специфичностью и прогностической ценностью положительного результата. Площадь под ROC-кривой ($AUC=0,86$) подтверждает высокую дискриминативную способность модели, что сопоставимо с результатами современных исследований, использующих вызванные потенциалы и машинное обучение [30]. Было выведено уравнение, итоговое значение которого (y) может принимать значения от 0 до 1. Если значение зависимой переменной (y) достигает или превышает 0,5, делается вывод о наличии нарушений обработки информации, связанных с восприятием лицевой экспрессии, достигающих уровня, дифференцирующего пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством от здоровых лиц.

Отдельно следует отметить, что в рамках корреляционного анализа были установлены слабые, но статистически значимые связи между латентностью P300 и показателями психопатологической симптоматики по шкале PANSS (включая субшкалы позитивной, негативной и общей психопатологической симптоматики), что указывает на некоторую чувствительность данного показателя к тяжести заболевания. Однако вне зависимости от выраженности симптоматики (высоких или низких баллов PANSS) латентность P300 у пациентов стабильно превышала значения, наблюдаемые у контрольной группы. Следовательно, эти связи, вероятнее всего, отражают вариативность внутри клинических групп, но не снижают общей диагностической ценности модели. Напротив, устойчивое увеличение латентности P300 может рассматриваться как независимый маркер патологии переработки социально значимой информации при психозах.

Проведенное исследование имеет определенные ограничения, в числе которых небольшое количество участников исследования и необходимость валидации полученных результатов на независимых выборках. Также требуется более детально изучить влияние медикаментозной терапии на параметры вызванных потенциалов, хотя имеются данные о нечувствительности топологии и параметров вызванных потенциалов P100 [25], N170 [25], P200 [31], P300 [32] к медикаментозной терапии. Указанные аспекты могут стать предметом дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование продемонстрировало, что амплитуда P200 и латентность P300 обладают высокой

диагностической ценностью для дифференциации пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством от здоровых лиц. Разработанная модель логистической регрессии показала хорошую точность (AUC=0,86), подтверждая потенциал вызванных потенциалов как объективного инструмента в клинической практике. Полученные результаты подчеркивают важность дальнейших исследований для валидации метода на более крупных выборках.

История публикации

Рукопись поступила: 15.07.2025

Рукопись принята: 05.09.2025

Опубликована онлайн: 06.11.2025

Вклад авторов: Все авторы внесли значительный вклад в статью, проверили и одобрили ее окончательную версию перед публикацией.

Финансирование: Работа выполнена в рамках государственного задания «Разработка комплексной батареи тестов для диагностики нарушений социально-когнитивных функций и тренинга социальных навыков у пациентов с расстройствами шизофренического спектра на основе специально созданного программного обеспечения с использованием технологий виртуальной реальности» (регистрационный номер: 124020800067-0).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Использование генеративного ИИ: Отсутствует.

Дополнительная информация

Дополнительный материал к этой статье можно найти в онлайн-версии:

Таблица П1: 10.17816/CP15717-145791

Цитировать:

Спектор В.А., Мнацаканян Е.В., Спектор Е.Д., Трушин А.А., Давыдова А.С., Шмуклер А.Б. Нейрофизиологические маркеры обработки эмоциональных стимулов при шизофрении и шизоаффективном расстройстве // *Consortium PSYCHIATRICUM*. 2025. Т. 6, № 4. CP15717. doi: 10.17816/CP15717

Сведения об авторах

***Валерий Андреевич Спектор**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 9154-8092, ORCID: 0000-0002-3521-5453 E-mail: spektor.v@serbsky.ru

Елена Владимировна Мнацаканян, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории высшей нервной деятельности человека ФГБУН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии» Российской академии наук; eLibrary SPIN-код: 2627-4145, ORCID: 0000-0003-3407-1977

Екатерина Дмитриевна Спектор, кандидат медицинских наук, независимый исследователь; eLibrary SPIN-код: 1760-9113, ORCID: 0000-0003-0714-9476

Алексей Андреевич Трушин, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 8508-4556, ORCID: 0009-0003-7064-4055

Анна Сергеевна Давыдова, кандидат медицинских наук, заведующая отделением расстройств психотического спектра Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 1845-4071, ORCID: 0009-0002-3028-6241

Александр Борисович Шмуклер, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; и.о. директора Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России; eLibrary SPIN-код: 4932-7980, ORCID: 0000-0002-7187-9361

*автор, ответственный за переписку

Список литературы

1. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. Reliability of psychiatric diagnosis. 2. A study of consistency of clinical judgments and ratings. *Am J Psychiatry*. 1962;119(4):351–357. doi: 10.1176/ajp.119.4.351
2. Copeland JR, Kelleher MJ, Kellett JM, et al. Diagnostic Differences in Psychogeriatric Patients in London and New York: United Kingdom — United States Diagnostic Project. *Can Psychiatr Assoc J*. 1974;19(3):267–271. doi: 10.1177/070674377401900305
3. Rocha Neto H, Moreira ALR, Hosken L, et al. Inter-Rater Reliability between Structured and Non-Structured Interviews Is Fair in Schizophrenia and Bi-polar Disorders —

- A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics* (Basel). 2023;13(3):526. doi: 10.3390/diagnostics13030526
4. Cai XL, Xie DJ, Madsen KH, et al. Generalizability of machine learning for classification of schizophrenia based on resting-state functional MRI data. *Hum Brain Mapp*. 2020;41(1):172–184. doi: 10.1002/hbm.24797
 5. Mallard TT, Karlsson Linnér RK, Grotzinger AD, et al. Multivariate GWAS of psychiatric disorders and their cardinal symptoms reveal two dimensions of cross-cutting genetic liabilities. *Cell Genomics*. 2022;2(6):100140. doi: 10.1016/j.xgen.2022.100140
 6. Berk M. Biomarkers in psychiatric disorders: status quo, impediments and facilitators. *World Psychiatry*. 2023;22(2):174–176. doi: 10.1002/wps.21071
 7. Fedotov IA, Shustov DI. [The meaning of event-related potentials P50 and P300 in diagnosis and therapy of psychosis: a systematic review of meta-analyses]. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2024;34(1):78–86. Russian. doi: 10.34757/0869-4893.2024.34.1.007
 8. Fedotov IA, Shustov DI, Kudinov DD, et al. [Cognitive evoked potentials for sensory filtering (n100, p200), semantic phrase processing (n400), performance monitoring and feedback, and facial expression processing and steady-state auditory evoked potentials in psychosis: a systematic review of meta-analyses]. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2025;35(1):53–61. Russian.
 9. Karjakina MV, Shmukler AB. [Cognitive deficit heterogeneity in patients with schizophrenia and schizophrenic spectrum disorders]. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2021;31(3):13–20. Russian.
 10. Murashko AA. [Neurophysiological peculiarities of face perception in schizophrenia spectrum disorders]. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2018;28(3):87–91. Russian.
 11. Gao Z, Zhao W, Liu S, et al. Facial Emotion Recognition in Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2021;12:633717. doi: 10.3389/fpsy.2021.633717
 12. Mewton P, Dawel A, Miller EJ, et al. Meta-analysis of Face Perception in Schizophrenia Spectrum Disorders: Evidence for Differential Impairment in Emotion Face Perception. *Schizophr Bull*. 2024;51(1):17–36. doi: 10.1093/schbul/sbae130
 13. Zhirmunskaja EA, Losev VS. [Systems of description and classification of human electroencephalograms]. Moscow: Nauka; 1984. Russian.
 14. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–276. doi: 10.1093/schbul/13.2.261
 15. Loewy RL, Bearden CE, Johnson JK, et al. The prodromal questionnaire (PQ): preliminary validation of a self-report screening measure for prodromal and psychotic syndromes. *Schizophr Res*. 2005;77(2–3):141–149. doi: 10.1016/j.schres.2005.03.007
 16. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, 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 Psychiatry*. 2003;54(5):573–583. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01866-8
 17. Annett M. A classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol*. 1970;61(3):303–321. doi: 10.1111/j.2044-8295.1970.tb01248.x
 18. Hohlov NA, Burova AV. [Modification of the questionnaire by M. Annett to assess functional asymmetry: standardization and psychometric characteristics]. *Aprobacija*. 2014;(8):65–73. Russian.
 19. Leucht S, Samara M, Heres S, et al. Dose Equivalents for Antipsychotic Drugs: The DDD Method. *Schizophr Bull*. 2016;42(Suppl 1):S90–S94. doi: 10.1093/schbul/sbv167
 20. Lundqvist D, Flykt A, Öhman A. The karolinska directed emotional faces. Stockholm: Karolinska Institute; 1998.
 21. Goeleven E, De Raedt R, Leyman L, et al. The Karolinska Directed Emotional Faces: A validation study. *Cognition & Emotion*. 2008;22(6):1094–1118. doi: 10.1080/02699930701626582
 22. Kebets V, Favre P, Houenou J, et al. Fronto-limbic neural variability as a transdiagnostic correlate of emotion dysregulation. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):545. doi: 10.1038/s41398-021-01666-3
 23. Gangl N, Conring F, Federspiel A, et al. Resting-state perfusion in motor and fronto-limbic areas is linked to diminished expression of emotion and speech in schizophrenia. *Schizophrenia* (Heidelberg). 2023;9(1):51. doi: 10.1038/s41537-023-00384-7
 24. Pinkham AE, Penn DL, Perkins DO, et al. Emotion perception and social skill over the course of psychosis: A comparison of individuals “at-risk” for psychosis and individuals with early and chronic schizophrenia spectrum illness. *Cogn Neuropsychiatry*. 2007;12(3):198–212. doi: 10.1080/13546800600985557
 25. Fakra E, Salgado-Pineda P, Delaveau P, et al. Neural bases of different cognitive strategies for facial affect processing in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;100(1–3):191–205. doi: 10.1016/j.schres.2007.11.040
 26. Spektor VA, Mnacakanjan EV, Spektor ED, et al. [Schizophrenia classification based on neurophysiological measures]. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2024;34(3):23–32. Russian.
 27. Campanella S, Montedoro C, Strel E, et al. Early visual components (P100, N170) are disrupted in chronic schizophrenic patients: an event-related potentials study. *Neurophysiol Clin*. 2006;36(2):71–78. doi: 10.1016/j.neucli.2006.04.005
 28. Horan WP, Hajcak G, Wynn JK, et al. Impaired emotion regulation in schizophrenia: evidence from event-related potentials. *Psychol Med*. 2013;43(11):2377–2391. doi: 10.1017/s0033291713000019
 29. Hamilton HK, Mathalon DH, Ford JM. P300 in schizophrenia: Then and now. *Biol Psychol*. 2024;187:108757. doi: 10.1016/j.biopsycho.2024.108757
 30. Saha A, Park S, Geem ZW, et al. Schizophrenia Detection and Classification: A Systematic Review of the Last Decade. *Diagnostics* (Basel). 2024;14(23):2698. doi: 10.3390/diagnostics14232698
 31. Horley K, Gonsalvez C, Williams L, et al. Event-related potentials to threat-related faces in schizophrenia. *Int J Neurosci*. 2001;107(1–2):113–130. doi: 10.3109/00207450109149761
 32. Turetsky BI, Dress EM, Braff DL, et al. The utility of P300 as a schizophrenia endophenotype and predictive biomarker: clinical and socio-demographic modulators in COGS-2. *Schizophr Res*. 2015;163(1–3):53–62. doi: 10.1016/j.schres.2014.09.024