

Есть ли у нас какие-либо весомые доказательства клинической полезности патофизиологии шизофрении?

STEPHEN M. LAWRIE, BAYANNE OLABI, JEREMY HALL, ANDREW M. MCINTOSH

Division of Psychiatry, School of Molecular and Clinical Medicine, Royal Edinburgh Hospital, Morningside, Edinburgh EH10 5HF, UK

Диагноз шизофрении в психиатрической практике в основном ставится на основании симптомов, опираясь на субъективные, хоть и активно используемые критерии. Этот диагноз в дальнейшем предоставляет некоторые основания для терапии. Объективные диагностические и терапевтические испытания гораздо более желательны, если они в достаточной степени надежны и интерпретируемы. В нашем понимании шизофрении в последние десятилетия были достигнуты определенные успехи, но было уделено мало внимания тому, как эта информация может быть использована в клинической практике. Мы рассматриваем здесь потенциальную полезность самых сильных и наилучшим образом воспроизводимых факторов риска и проявлений шизофрении в областях клинической, эпидемиологической, когнитивной, биомаркеров крови и нейровизуализации. Мы уделяем особое внимание чувствительности, специфичности и прогностической силе патофизиологических признаков для постановки диагноза, ранней диагностики или прогнозирования реакции на лечение при шизофрении. Мы приходим к заключению, что ряд мер, доступных в настоящее время, имеет потенциал для увеличения точности клинических анализов при шизофрении. Мы полагаем, что настало время более полно оценить эти и другие хорошо воспроизводимые аномалии в возможно объективное диагностическое и прогностическое руководство, и направить будущие клинические, терапевтические и нозологические исследования в этом направлении.

Ключевые слова: шизофрения, этиология, патофизиология, диагностика, ранняя диагностика, ответ на лечение, предиктивная сила

(World Psychiatry 2011;10:19-31)

В повседневной психиатрической практике диагноза ставят, имея в виду совокупность симптомов пациента, с небольшим учетом наблюдаемых признаков и практически без всякого исследования. Это ставит психиатрию в необычную, но не уникальную позицию по отношению к другим медицинским дисциплинам (1,2). Диагностическая точность, прогнозирование, планы лечения и оценка терапии зависят от субъективных оценок врача и поэтому приносятся в жертву неоправданному культурному влиянию и субъективным мнениям (3,4). Существует настоятельная потребность в объективных тестах для улучшения классификации психических расстройств, чтобы делить пациентов на более однородные группы и соответственно планировать их лечение. То, что современные исследования основное внимание уделяют генетическим, белковым и связанным с визуализацией “биомаркерам”, может способствовать переходу от синдромологических диагнозов к этиологической и / или патофизиологической классификации, а также способствовать исследованиям по определению терапевтических целей.

В течение 100 лет или около того, с тех пор как шизофрения впервые была описана (5) и названа (6), диаг-

ностические критерии могли быть уточнены, но процесс диагностики в повседневной практике остался, по существу, тем же самым. Психиатры полагаются на описание симптомов пациентом, изучение психического состояния и наблюдение за поведением в соответствии с категориями, перечисленными в Диагностическом и статистическом руководстве по психическим заболеваниям, том IV и МКБ-10. В обоих руководствах наличие одного из симптомов Шнайдера первого ранга (СПР) считается обычно достаточным для того, чтобы диагностировать шизофрению. Эти диагностические критерии способствовали исследованию причин шизофрении, и в нашем понимании ее происхождения и развития были достигнуты определенные успехи. Несколько факторов риска для последующего развития шизофрении установлены вне всяких сомнений (7,8), и впечатляющий набор генетических, анатомических, функциональных, нейрофизиологических и нейропсихологических выводов в отношении патофизиологии шизофрении теперь хорошо воспроизводим (9,10). Ключевым клиническим вопросом, однако, является то, узнали ли мы о природе шизофрении что-либо полезное для лечения наших пациентов.

В данном обзоре мы рассматриваем этот вопрос с точки зрения постановки диагноза или ранней диагностики и прогнозирования терапевтического эффекта. Мы делаем это путем выявления наиболее надежных выводов и обсуждения их потенциального применения в клинической практике, в таких областях, как клинические признаки, исторические сведения, когнитивное тестирование, сывороточные биомаркеры, структурная и функциональная визуализация и электрофизиологические показатели.

МЕТОДИКА ОБЗОРА

Так как мы здесь заинтересованы в клинической полезности, не говоря уже о статистической значимости, сосредоточимся на исследованиях, которые предоставляют данные по чувствительности и специфике переменных в качестве вспомогательного средства для диагностики, предсказательной силе результатов анализов и/или вероятности того, что результаты тестов отдельных пациентов свидетельствуют о шизофрении. Следует отметить, что чувствительность и специфичность являются обычно постоянными свойствами теста, которые

полезны в планировании службы, но не тогда, когда вы имеете дело с конкретными пациентами. Прогностичность положительных (ППР) либо отрицательных (ПОР) результатов теста показывает уровень риска для конкретного пациента, и она полезна клинически, но ППР и ПОР являются превалентно-зависимыми показателями, и поэтому результаты могут сильно варьировать в различных условиях (11). Отношение правдоподобия является средством использования чувствительности и специфичности данных для расчета значений результатов тестов для конкретных пациентов (12-14). В качестве эмпирического приближенного правила отношение правдоподобия положительного результата теста (ОП +) более 5-ти и, желательнее, более 10-ти, увеличивает риск расстройства примерно на 30% или 45%, соответственно. Последнее, например, указывало бы на явное изменение клинической предсказуемости результата испытания, скажем, с 50%-ной (максимальная неопределенность) до 95%-ной (в высшей степени вероятно). Это может поначалу показаться чужеродной практикой, но именно она, например, лежит в основе использования опросника БРВП при выявлении проблем с алкоголем и раткой шкалы оценки психического статуса при диагностике деменции (15,16).

Типом исследования, необходимого нам для диагностических тестов, является кросссекциональное исследование, сопоставляющее репрезентативную выборку пациентов с контрольной группой (людей с другими диагнозами для дифференциальной диагностики), которая была оценена по золотому стандарту и отображена вслепую с помощью теста. Для ранней диагностики и тестирования ответа на лечение нам необходимо длительное и, желательнее, проспективное исследование группы больных, оцененных до или после возникновения их состояния и наблюдаемых до тех пор, пока результат не будет очевиден, желательнее с потерями менее 20% в дальнейшем.

В этом обзоре мы попытались определить воспроизводимые доказательства из систематических обзоров для диагностики, в том числе ранней

диагностики и ответа на лечение шизофрении с точки зрения надежности экспертизы, разницы показателей между больными шизофренией и контрольной группой и способности отличать шизофрению от биполярного расстройства. В каждой из выделенных областей мы в первую очередь искали обзоры с каким-либо рассмотрением надежности измерений, неоднородности и систематических ошибок, связанных с предпочтительной публикацией положительных результатов исследования. Мы предпочитали обзоры с отчетами о величине эффекта, такими, как разница Коэна I и более, поскольку это приблизительно и в целом соответствует 70% без перекрытия распределения данных и с отношением шансов (ОШ) приблизительно равным 5 (17).

ДИАГНОСТИКА

В повседневной медицинской практике анамнез отражает диагностические “гипотезы”. Данные за и против них обнаруживаются в ходе медицинского осмотра и (в идеале) подтверждающего диагностического тестирования. В психиатрии соответствующий первоначальный подход следует за оценкой психического состояния, которая включает более точную оценку внешнего вида, поведения и речи, чем в остальной медицине, а также ряд вопросов, которые являются всего лишь дальнейшим заполнением истории болезни и определенным поведенческим анализом, часто сомнительной пригодности. Мы, психиатры, удивительно нерасположены к медицинскому осмотру наших пациентов и удивительно легко готовы принять заключение “ЦНС исключительно нормальная” в медицинской документации, когда это, возможно,

означает, что неврологический осмотр не был проведен. Мы могли бы, конечно, рассмотреть возможные “органические” объяснения “вторичной шизофрении” и выписать направление на сканирование мозга, но в исключительных случаях, а сейчас мы говорим о том, какие исследования проводятся обычно.

Чтобы обеспечить некоторый клинический фон и в качестве компаратора для лабораторных исследований, рассмотрим сначала доказательную базу для ключевых аспектов клинического обследования в постановке диагноза шизофрении.

История болезни и обследование

Психотические симптомы

Хотя это и противоречит здравому смыслу и несмотря на потенциальную тавтологию, конкретные типы психотических симптомов сами по себе не слишком связаны с шизофренией. Причудливый бред, например, выявляется с меньшей надежностью (имеется в виду, что каппа в ходе исследований равна 0,5 или “умеренная”), чем бред в целом - 0,7 или “устойчивое соответствие” (18), и имеет низкую специфичность, несмотря на ППР в 0,82 через 214 последовательных приемов (19). Точно так же СПР Шнайдера были переоценены как патогномоничные, так как они одновременно и слишком редки, чтобы быть в целом полезным диагностическим средством, особенно если узко определены и слишком распространены в других психотических расстройствах (20). Перальта и Уэста (21) набрали 660 стационарных больных с “полным спектром” психотических расстройств и обнаружили, что каждый частный СПР обычно имеет ОШ+ 1-2 для ши-

Таблица 1 Наиболее повторяющиеся исторически факторы риска шизофрении (адаптировано из 7, 22)

Показатель	Уровень риска	Ключевые ссылки
Семейная история	RR до 50	Gottesman (10)
Статус иммигранта	OR = 5	Cantor-Graae and Selten (27)
Социальные проблемы в детстве	OR до 5	Tarbox and Pogue-Geile (110)
Акушерские осложнения	OR = 2-3	Cannon et al (26)
Употребление гашиша	OR = 2-3	Moore et al (29)

RR-коэффициент риска OR- коэффициент вероятности

зофрении, в зависимости от конкретных симптомов и рассмотренных диагностических критериев, а СнеПР имеют ОШ+ более 4.

Факторы риска в качестве диагностических средств

Существуют явные свидетельства того, что несколько переменных повышают риск развития шизофрении до статистически значимого уровня (7,8,22). В таб. 1 приведены некоторые из них. Действительно, многие из этих факторов риска, особенно семья и история развития, иногда используются в качестве вспомогательных доказательств при постановке диагноза шизофрении, но неофициально и различным образом. Эти факторы редко повышают риск более чем в 5 раз по отношению к базовому риску для населения, примерно равному 1%. Даже повышение риска примерно до 10% при наличии положительной истории семьи среди родственников первой степени (10), очевидно, не очень полезно, и надежное выявление информации может потребовать структурированного обследования (23).

Наличие таких факторов риска может быть полезно в дифференциальной диагностике, пожалуй, особенно в больничных условиях, где психозы гораздо более распространены, поскольку основные психозы лишь отчасти являются истинными (24), и врожденные нарушения и нарушения развития в городских условиях могут быть более сильными факторами риска для развития шизофрении, чем биполярного расстройства (22).

С другой стороны, хотя риск шизофрении явно повышается наличием

акушерских осложнений (АО), дополнительный риск от любого из осложнений намного меньше, и АО, вероятно, увеличивают шансы неблагоприятного развития ряда расстройств, связанных с нарушениями развития ЦНС (25,26). Если бы кто-то нашел клиническое применение связи между иммиграцией и шизофренией, несмотря на неоднородность (27), он очень скоро был бы обвинен в расизме. Регулярное использование гашиша является фактором риска развития шизофрении (28,29), но иногда утверждают, без достаточных доказательств, что эта связь может не быть причинно-следственной, т.е., что люди с предшизофренией употребляют гашиш, возможно, в попытке заняться самолечением (30). Как бы то ни было, из рандомизированных контролируемых испытаний, которые предписаны для каннабиноидов, очевидно, что, например, в качестве противорвотного средства для людей больных раком они увеличивают риск галлюцинаций в шесть раз и бреда более чем в восемь раз (31). Поэтому гашиш может вызывать только психотические симптомы и ряд дополнительных факторов, и только хроническое, частое употребление его может привести к развитию шизофрении. Таким образом, стандартная клиническая практика постановки диагноза психоза, спровоцированного наркотиками или гашишем, у людей, регулярно употребляющих наркотики, и бдительного ожидания развития шизофрении, вероятно, рациональна. Нам не известны, однако, какие-либо исследования, посвященные этой практике или даже относительным преимуществам субъективной оценки против объективной

при подобном употреблении гашиша. Мы надеемся что используем факторы риска при постановке диагноза шизофрении, но в настоящее время они применяются бессистемно.

Физические признаки

Несмотря на нежелание подвергать наших пациентов физическому осмотру, есть ряд соматических признаков, которые являются факторами риска для шизофрении и имеют потенциальное патофизиологическое значение. Малые физические «аномалии», такие, как не соответствующая норме окружность головы, гипертелоризм и леворукость, являются, тем не менее, слишком неспецифичными и только немного повышают риск шизофрении (32,33), в то время как дерматоглифические особенности трудно расшифровать (34). Неврологическая микросимптоматика (НМС) является более перспективной, так как сообщалось, что 50-60% пациентов с шизофренией имеют наблюдаемые расстройства сенсорной интеграции и координации движений по сравнению с почти 5% в нормальной контрольной группе (35). В недавнем детальном систематическом обзоре и мета-анализе Чан и др. (36) определили объем общего воздействия равным 1,08, что соответствует 73% разделению (17) между выборками, хотя этот объем воздействия, вероятно, завышен из-за трудностей в маскировании такого обследования от пациентов и контрольной группы. Существовала, однако, в значительной степени необъяснимая статистическая неоднородность, и очевидна систематическая ошибка, потенциально связанная с трудностями надежного вы-

Таблица 2 Серьезные методы соответствия из мета-анализов физических и когнитивных исследований пациентов с шизофренией по сравнению с контролем

	Эффект по сравнению с контролем	Отличное от родных	Доказательно при первом эпизоде	Специфичность по сравнению с биполярным расстройством	Другие аспекты
NSS	1.08, но с расхождениями (Chan et al, 36)	Да	Да	Нуждается в дополнительных исследованиях	Слепая достоверность, вопросы практичности, специфические области и аспекты могут иметь более сильные диагностические качества
IQ	1.10, но с расхождениями (Heinrichs and Zakzanis, 38)	Да	Да, по меньшей мере отчасти, хотя возможно прогрессирование	Преморбидный дефицит может быть различным	Разные методы оценки

NSS — «мягкие неврологические признаки»

явления этого соответственно называющегося феномена.

Строгая оценка НМС может быть особенно трудной у пациентов с наиболее острыми психозами. Более того, хотя очевидно, что эти признаки не просто связаны с антипсихотическим лечением, не ясно, в какой степени они отражают характер основных патофизиологических процессов шизофрении, так как специфика болезни очень редко изучалась (35). Учитывая, однако, что определенные НМС могут быть скорее генетически опосредованными (37) и что НМС были предложены в качестве прогностических факторов клинических и функциональных результатов (35), эта сфера выглядит перспективной для дальнейших клинически ориентированных исследований (см. таб. 2). Может быть, есть смысл в рассмотрении надежности и диагностической специфичности отдельных признаков в рамках основных областей НМС и их возможных анатомических предпосылок — ловкость движений (мозжечок), примитивные рефлекс (лобная доля), последовательность движений (префронтальная кора, ПФК), и сенсорная интеграция (теменная доля) — более детально, чем просто общий показатель НМС.

Когнитивное тестирование

Изучение когнитивного статуса в повседневной психиатрической практике обычно осуществляется с помощью нескольких быстрых тестов, надежность и достоверность которых во многом не доказаны. Точная оценка познавательной деятельности — это не обычная практика за рамками научного исследования, но у пациентов с шизофренией, безусловно, есть целый ряд умственных расстройств (38), большинство из которых очевидны с первого взгляда (39). Мета-анализы определили серьезные ($d > 1$) нарушения общего интеллекта (38-40), скорости обработки (41), различных аспектов памяти (38,39,42,43), речевой активности (44), социального познания (45) и модели сознания (46). Однако по-прежнему трудно установить, есть ли конкретные нарушения сверх общего уменьшения производительности. Также отмечена неоднородность между исследованиями, потен-

циально связанными с влиянием психического состояния на производительность и сотрудничество; известно, что многие пациенты могут продемонстрировать нормальное поведение время от времени, как возможны и различия в исследованных выборках и в том, как проводятся исследования и подсчитываются результаты.

С патофизиологической точки зрения существует также проблема, что многие из этих когнитивных нарушений, по всей видимости, в значительной степени присутствуют до возникновения психоза, с небольшим дальнейшим ухудшением в некоторых случаях, по крайней мере, после возникновения; по всей вероятности, в сочетании с некоторыми другими факторами риска, последствиями лечения и другими аспектами расстройства (40,47). Очень мало исследований в этой обширной литературе учитывали потенциальную диагностическую применимость расстройств, хотя есть воспроизводимые подтверждения того, что почти у 80% пациентов уровень памяти ниже нормального предела (48,49).

С клинической точки зрения, большинство нарушений нормы также, по всей видимости, очевидно у пациентов с биполярным расстройством и психотической депрессией, хотя и в несколько меньшей степени (50-52). Основные умственные расстройства, однако, чаще встречаются при шизофрении, чем при биполярном расстройстве, особенно до диагностики (38,51). Вполне возможно, что уровень IQ, вероятно, особенно в период от пре- до постклинического ухудшения, позволит получить информацию, полезную при постановке диагнозов (53,54) или, возможно, для определения подгруппы при риске неблагоприятного прогноза и / или необходимости интенсивного лечения. Учитывая неоднородность в оценках IQ при шизофрении, это также может иметь смысл для оценки отдельных аспектов, таких, как скорость обработки или речевая активность, возможно, как часть краткого обследования с хорошо известными психометрическими свойствами, такими, как раткая шкала оценки когнитивных функций при шизофрении (55).

Анализ крови для “биомаркеров”

Геномика

Хорошо известно, что шизофрения имеет существенный наследственный компонент. Генетические факторы и взаимодействия генотипа и среды несут до 80% ответственности за болезнь (10,56). Поскольку клинический фенотип является комплексным и патофизиология, скорее всего, полигенна, было трудно найти вовлеченные гены. В последние годы в ряд конвергентных исследований по сцеплению (57), ассоциации хромосом и в исследования на животных последовательно включается несколько генов, для которых больше всего доказательств, соответствующих ранее полученным, возможно, для “Исландского гаплотипа” в гене нейрегулин-1 (58), хотя в целом ОШ составляет около 2 и сохраняющаяся неопределенность относительно того, какой конкретно из генотипов вовлечен, означает, что это остается предметом чисто исследовательского интереса. Последнее полное отображение генома человека сделало возможным несколько масштабных исследований связи генома с шизофренией, которые подверглись мета-анализу с тем, чтобы выявить через геном множество малых эффектов, с сильным общим воздействием (ОШ ~ 1,09) в гене ZNF804A, где предположительно закодирован белок “цинковые пальцы” (59).

Редкие варианты присвоения риска шизофрении были также определены. Пожалуй, наиболее ярким примером является ген DISC1 («Нарушенный при шизофрении-1»), выявленный в большой шотландской семье, в которой хромосомные транслокации связаны с высокой частотой шизофрении (60), хотя эти транслокации, возможно, уникальны для этой семьи и повышают также риск биполярного расстройства и депрессии. Меньшие хромосомные аномалии, известные как вариация числа копий генов (CNVs), также чаще встречаются у пациентов с шизофренией, чем в контрольной группе. Одним из относительно распространенных примеров является делеция 22q11, о которой известно, что она вызывает вело-кардио-лицевой синдром, который свя-

Таблица 3. Серьезные методы соответствия из мета-анализов исследований по нейровизуализации, сравнение пациентов и контроля

	Эффект по сравнению с контролем	Отличное от родных	Доказательно при первом эпизоде	Специфичность по сравнению с биполярным расстройством	Другие аспекты
сМРТ	До 0,86, некоторые с расхождением (Wright et al, 76)	Да, как минимум гиппокамп и желудочки	Да, как минимум гиппокамп и желудочки	Уровень миндалины может различаться, однако может зависеть от возраста и лечения	Метод распознавания образов может быть веским
Гипофронтальность	0,64 в покое, 1,13 в активном состоянии (Zakzanis and Heinrichs, 85)	Да	Да DLPFC	Возможная активность должен быть предоставлен	Уровень эффективности
Отрицательность несоответствия (mismatch negativity)	0.99 (Umbricht and Krijes, 98)	Возможно	Возможно, но с вероятным прогрессированием	Возможно	

зан со значительным увеличением риска (снижение степени риска ~ 30х). Примечательно, что эта геномная область включает ген катехол-О-метилтрансферазу (КОМТ), участвующую в метаболизме дофамина, который также может быть геном риска шизофрении, особенно в семьях, где многократно регистрировались случаи шизофрении. Первоначальные полногеномные исследования CNV устанавливают воспроизводимые связи шизофрении с редкими делециями 1q21.1, 15q11.2 и 15q13.3. В совокупности несколько редких CNV могут повысить риск развития шизофрении, возможно, в особенности, более развивающихся форм расстройства, но крупные CNV, по-видимому, не связаны с биполярным расстройством. CNV, включая делецию 22q11.2, по всей видимости, вызывают до 2% шизофрении (61). Однако было бы преждевременным в повседневном порядке обследовать пациентов на CNV и потому, что причинная обусловленность до сих пор не установлена, и потому, что полученная информация может не повлиять на лечение.

Протеомика

Количественные и качественные белковые фракции в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и сыворотке имеют потенциал в качестве диагностических и прогностических биомаркеров шизофрении и других психических расстройств (62-64). Большой интерес проявляется к уровню нейротрофического фактора головного мозга

(BDNF) в сыворотке у больных шизофренией, поскольку BDNF играет важную роль в нейронной пролиферации, дифференциации и нейротрансмиссии дофамина, но в сравнении с контрольной группой были зарегистрированы крайне разнородные результаты. Неубедительные результаты сообщались также относительно уровня в сыворотке эпидермального фактора роста. Есть более единообразные результаты нескольких исследований, подтверждающих связь между шизофренией и S100B, кальцийсвязывающим белком, производимым, в основном, астроцитами, где повышение концентрации, вероятно, является результатом разрушения астроцитов. Большинство исследований сообщает об увеличении концентрации S100B в сыворотке и спинномозговой жидкости при шизофрении (65-68).

Потенциальное значение иммунитета в патогенезе шизофрении подтверждается результатами изменения концентрации сыворотки нескольких провоспалительных цитокинов. Потвин и др. (69) рассмотрели данные 62 исследований с участием в общей сложности 2298 больных шизофренией и 1858 здоровых добровольцев, и обнаружили последовательное увеличение интерлейкина 6 (IL-6), растворимого рецептора IL-2, антагониста рецептора IL-1 и уменьшение *in vitro* IL-2 при шизофрении. IL-6, однако, также уменьшается при депрессии, и стресс и увеличение веса являются потенциальными возмущающими факторами (70). Это указывает на необходимость внимания к интерпретации

этих исследований, особенно с учетом печально известного “розового пятна” в моче пациентов с шизофренией в 1960-е гг. и последовательного снижения уровня тромбоцитов моноаминоксидазы (MAO) в 1980-х гг., что было, в конечном итоге, связано с курением (71).

Исследования по нейровизуализации

Существуют неопровержимые доказательства ряда последовательных нарушений структуры и функционирования мозга и электрофизиологии у пациентов с шизофренией по сравнению со здоровой контрольной группой (72,73) (см., например, таб.3). Есть аналогичные проблемы и с исследованиями познания, относительно того, когда эти нарушения развиваются. Литература по визуализации демонстрирует, однако, меньше доказательств гетерогенности между исследованиями и несколько больше доказательств специфичности в сравнении с биполярным расстройством.

Структурная нейровизуализация

Структурная магнитно-резонансная томография (sMRI) является относительно простой, дешевой и доступной и на данный момент, пожалуй, наиболее многообещающая в качестве диагностического теста на шизофрению. Величина эффекта мала, но измерения по сути своей количественны. Возможно, наилучшей демонстрацией силы этого подхода являются ре-

зультаты исследования, согласно которым однояйцевые близнецы с и без шизофрении могут быть отличены при простом взгляде на результаты их sMRI, и, в частности, желудочки головного мозга и медиальную височную долю в 80% случаев или у более 15 пар (74). Конечно, близнецов не хватает в клинической практике. Более реалистичным является использование свидетельств, почерпнутых из обширной существующей литературы по sMRI при шизофрении, согласно которой существует закономерность между относительно небольшой редукцией мозга в целом, уровнем PFC и височной доли ($d = 0.2-0.4$), и последовательным уменьшением объема миндалины ($d \sim 0.7$) при шизофрении (75-77). Более того, изменения sMRI при шизофрении менее выражены у родственников и других групп повышенного риска, они свидетельствуют об изменениях в период возникновения болезни и совершенно очевидны на начальном этапе (78). Величина эффекта больше при шизофрении, чем при биполярном расстройстве (79,80), и миндалины в действительности могут быть большими или нормальными при биполярном расстройстве (79), пожалуй, особенно у более молодых пациентов. Это заслуживает углубленного изучения в качестве возможного различителя, хотя есть технические трудности в надежном определении объемов таких маленьких образований.

Недавно с помощью ряда методов опорных векторов (SVM) были проанализированы данные sMRI при шизофрении (81). Как правило, 80-90% пациентов могут быть определены по их сходству как групповой шаблон для шизофрении (82-84), хотя эти исследования, как правило, довольно циркулярно используют групповые различия для формирования групповой классификации и бездоказательно соглашаются с анатомическими моделями дифференциации. Требованием к таким исследованиям должно быть различие шизофрении и биполярного расстройства, для формирования индивидуального прочтения результатов, чтобы пресечь тестирование различных моделей с помощью различного программного обеспечения и чтобы их можно было сравнить с дру-

гими диагностическими методами, включая другие подходы к визуализации головного мозга.

Функциональная визуализация головного мозга и электрофизиология

Гипофронтальность

Относительно сниженная активность PFC является одним из наиболее последовательных выводов при исследованиях шизофрении. Закзанис и Хайнрикс (85) на основании 21 исследования в состоянии покоя посредством позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) определили объем общего воздействия равный -0,64, с 60%-ным перекрытием в распределении данных и даже большим эффектом при 9 исследованиях в активированном состоянии ПЭТ — 1,13, с 40%-ным перекрытием, хотя они и не проверяли исследования на неоднородность или систематические ошибки. Как сообщается, исследования функциональной МРТ (фМРТ) не поддаются расчету объема общего воздействия, но гипофронтальность совершенно очевидна в дорсолатеральной PFC при исследованиях кратковременной памяти (86), поскольку она (слева) уступает PFC в решении задач на вербальную память (87). Функциональные исследования по визуализации и особенно МРТ также, как правило, анализируются в относительном, а не в абсолютном выражении, предпочтительном для диагностической оценки. Тем не менее, в ряде классификационных исследований обнаружено, что дорсолатеральная активация PFC различными задачами может помочь отличить шизофрению от биполярного расстройства (88,89), а также установлена высокая диагностическая точность ($> 80\%$) установочной сетевой активности (90) и в фМРТ в состоянии покоя (91). Однако последние исследования показали меньшее разделение, возможно, потому, что различия в выполнении задач затемнили картину (92). Предстоит выяснить, как такой подход позволил бы справиться с самой трудной дифференциацией, т. е. ког-

да отобранные пациенты, страдающие биполярным расстройством, имеют активные психотические симптомы.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

ПЭТ также используется для анализа нейротрансмиттерных рецепторов в естественных условиях и рецепторов дофамина D2, в частности. Это являлось предметом дискуссий, но D2-рецепторы повышаются в целом, с объемом воздействия 1,47 в 17 посмертных и ПЭТ-исследованиях (93), в том числе при лечении ряда «наивных» испытуемых. Более того, есть очень достоверная литература, демонстрирующая увеличение пресинаптической активности в полосатом теле, что индексируется большей выработкой амфетаминопромотированного дофамина и большим поглощением F-ДОФА при шизофрении (94). Предварительное классификационное исследование также поощримо (95), хотя проведение различия между шизофренией и биполярным расстройством с психотическими симптомами маловероятно.

Электрофизиология

Малое количество исследований предоставляет данные о чувствительности и специфичности применения ЭЭГ в дифференциальной диагностике шизофрении, причем результаты очень неоднозначны (96). Ряд параметров нейрональных реакций на стимулы, особенно P300 и P50, демонстрируют крупные показатели воздействия по отношению к контрольной группе, но отмечено большое количество необъяснимой неоднородности между исследованиями (97). Они также имеют тенденцию к демонстрации почти таких же крупных показателей воздействия у родственников, предполагая большую нагрузку на характерные особенности, чем на устойчивые эффекты и, возможно, меньшую полезность для диагностики. Негативность рассогласования, тем не менее, многообещающа в этом отношении (см. таб. 3) и обладает возможной специфичностью (98). Наконец, в единственном, но впечатляющем исследо-

вании рассмотрена диагностика движения глаз у 145 пациентов с шизофренией из семи совместных центров Всемирной организации здравоохранения и обнаружено более 85% чувствительности и специфичности между страдающими депрессией и здоровыми членами контрольной группы (99), хотя последнее японское многообъектное исследование было менее успешным (100).

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА

Диагнозы имеют ценность для коммуникации и прогнозирования, но особенно для планирования действий. Ранняя диагностика на самом деле сродни точному прогнозированию в группе, в плане того, кто будет выявлять расхождение интересов, а кто нет. Исследования ранней диагностики поэтому требуют длительного наблюдения, и любые предикторы в идеале должны быть однозначно определены и насколько возможно в современной практике измерены и улучшены в. Опять же, поэтому мы сначала рассмотрим потенциальную роль психотических симптомов в ранней диагностике.

Клинические признаки

Психотические симптомы как предикторы

Диапазон детских психопатологий был продемонстрирован для предсказания шизофрении. Самые сильные из них включают: самооценку психотических симптомов в возрасте 11 лет, которые в 16 раз повышают риск шизофреноформных расстройств в возрасте 26 лет (101); шизофренический спектр расстройств личности (РЛ), в израильскую армию мужчин призывают в подростковом возрасте, что увеличивает риск шизофрении в 21,5 раза (102); диагноз «злоупотребление алкоголем», любое РЛ или злоупотребление психоактивными веществами в шведской армии у призывников в возрасте от 18 до 19 лет повышает риск последующей шизофрении (5,5 ОШ, 8 и 14, соответственно) (103). Эти статистические эффекты, тем не менее, недостаточно воспроизводимы и су-

ществует чрезмерная тенденция к относительному числу ложно позитивных заключений для клинического использования.

Ранняя диагностика становится более практически и этически ясной, когда люди представлены просто как пациенты с продромальными симптомами. Кластеркоттер и др. (104) обследовали 160 продромальных пациентов на протяжении более чем десяти лет, обнаружили, что десять “основных симптомов”, в том числе такие мало заметные нарушения психической жизни, как чувствительность к стрессу имеют ППР более 70%. Эти данные, однако, еще должны быть воспроизводимыми. Наиболее распространенный подход заключается в использовании критериев ультравысокого риска (УВР), разработанных как средство для прогнозирования перехода к психозу в клинике в Мельбурне (105). Интенсивность переходов к психозу (а не только шизофрении) была выше 54% в течение первых 12 месяцев с и ППР, и ПОР более 80% (106), но эти показатели неуклонно падали со временем, так что интенсивность переходов может составлять 14% через 12 месяцев и 19% через 18 месяцев (107).

В нескольких проспективных групповых исследованиях обследовали детей и подростков с высоким генетическим риском, поскольку они являются потомками или иным образом связаны с пациентами с шизофренией. Хотя расстройства и негативные симптомы, поведенческие и нейромоторные дисфункции, и расстройства памяти и внимания являются достаточно последовательными предикторами в этих исследованиях (108), только два из них представляют данные, касающиеся клинического прогнозирования. В «Нью-Йоркском проекте высокого риска» (NYHRP) предсказательная сила симптомов психоза шизофреноформных психозов у взрослых была не очень высокой (107). В Эдинбургском исследовании высокого риска (EHRS), в котором базовый риск перехода к шизофрении составлял 21/162 (13%), психотические симптомы во время интервью имели ППР всего 25%, шизотипические — всего 29%, а самым сильным из поведенческих предикторов любого рода был самостоятельно заполняемый опросник

шизотипических черт (Опись шизотипической познавательной деятельности Раста, RISC, ППР 50%). Все вышеперечисленное, однако, имеет ПОР более 90%, и данные RISC соответствуют ОП +> 5 (109).

Прогнозирование факторов риска

Эти перспективные групповые исследования молодых людей с высоким генетическим риском также установили ряд поведенческих нарушений у детей и подростков, что прогнозирует последующий психоз, как правило, более сильный, чем при наличии такового в истории семьи, миграции, АО или регулярном употреблении гашиша (108). В EHRS ни один из этих факторов риска не был статистически значимым предиктором шизофрении, но таковыми были некоторые аспекты поведения в детстве, выясненные у матерей с применением шкалы Ахенбах (109). Тарбокс и Пог-Гейл (110) недавно обобщили эту литературу и пришли к выводу, что “плохое однообразное социальное функционирование” является умеренно чувствительным предиктором шизофрении для детей в возрасте 7-8 лет среди всего населения, тогда как среди детей с высоким риском плохое социальное функционирование может быть очень чувствительным к шизофрении уже в возрасте 5-6 лет. Однако, учитывая прогнозируемый размер эффекта (d) в районе 1 и ОШ около 5-6, было бы ошибкой пытаться предсказать психоз на этой основе. Даже с повышенным базовым риском в 13% в EHRS чувствительность и специфичность такого поведения были бы слишком низкими (109).

Медицинский осмотр и прогностичность нейropsychологических тестов

В NYHRP потомки были протестированы с точки зрения нейроповеденческих признаков в возрасте 7-12 лет и проверялись в зрелом возрасте на связанные с шизофренией диагнозы. Детские расстройства внимания, вербальной памяти и общей моторики были определены в 83, 75 и 58% соответственно для лиц с психозами, у 50% находились все три перемены

ные одновременно. Обнадешивает тот факт, что при трех переменных были низкие показатели расстройств у потомков двух других родительских групп, и они не были связаны с другими психическими расстройствами в любой группе, но относительное число ложно позитивных заключений составляло 18-28%, что авторы справедливо считали недостаточным основанием для назначения антипсихотических препаратов (111). Мичи и др. (112) аналогичным образом сообщают об относительном числе ложно позитивных заключений равном 21%, как неприемлемо высоко у детей с выявленным расстройством длительного внимания. Хуже того, НМС не являлась предиктором симптомов шизофрении в EHRS (113), и когнитивные тесты были не более чем слабыми предикторами (114).

Действительно, Паркроп и др. (115) недавно рассмотрели 32 соответствующих когнитивных исследования и обнаружили, что исследования нейрокогнитивных базовых оценок образцов высокого риска являются несовместимыми в плане обнаруженных расстройств. Длительные исследования, как правило, склоняются к рассмотрению скорости обработки и вербальной памяти и обучения для прогнозирования психозов, но слабый прогностический эффект, отрицательные результаты исследований и неустойчивая производительность выступают против полезности когнитивных тестов в ранней диагностике, по крайней мере, в отрыве от других средств.

Многомерное прогнозирование

Несколько исследований по всему миру в настоящее время рассматривают прогнозируемую производительность комбинаций признаков и других переменных со смешанными результатами. Несмотря на то, что такие признаки, как причудливое мышление и шизотипии обычно воспроизводимы, они, как правило, делают это как часть многомерных неоднородных моделей (104,105,107). В Североамериканском длительном продромальном исследовании (NAPLS) был обследован 291 перспективно определенный пациент, обратившийся за медицинской помощью с синдромами, соответствующими продромальным критериям,

35% из которых способствуют развитию шизофрении. Из 77 переменных пять базовых признаков предполагали однозначное прогнозирование психоза: генетический риск для шизофрении с недавним ухудшением функционирования (один из критериев УВР), более высокие уровни необычного содержания мыслей и подозрения / паранойя, большие социальные проблемы и история злоупотребления психоактивными веществами (116). Алгоритмы прогнозирования, объединившие 2 или 3 из этих переменных, привели к значительному увеличению положительной предсказательной силы (вплоть до 80%) по сравнению с одним только УВР продромальных критериев. Не менее впечатляюще Европейское исследование по прогнозированию психозов (EPOS), установившее высокую корреляцию оценок, выставленных разными экспертами, для >60 случаев, и предложившее оптимальное прогнозирование с шестью переменными (положительные симптомы, причудливое мышление, нарушения сна, шизотипическое РЛ, максимальное функционирование в прошлом году и в годы обучения). Это сочетание дает положительные отношения правдоподобия выше 10 (107). Тем не менее, это ожидает воспроизведения, не повторив предсказательной силы ни Бонна (104), ни критериев NAPLS (116).

Анализ крови

Теоретически геномные биомаркеры, описанные выше, потенциально могут предсказать шизофрению на ранней стадии развития, за много лет до ее начала. Есть, однако, только два исследования, в которых кровь бралась до постановки диагноза, и в обоих случаях у взрослых, а не у детей, возможно, из практических и этических соображений. В EHRS, NRG1 статус был связан с началом психотических симптомов (117), в то время как полиморфизм Val / Met аллеля катехол-О-метилтрансферазы был единственным анализом крови, предсказывающим шизофрению (Val аллель представляет ППП 39%, ПОР 93%; 118). Этот результат частично подкрепляется воспроизводящими работами, демонстрирующими взаимодей-

ствие катехол-О-метилтрансферазы и гашиша (119), хотя в EHRS и не было такого взаимодействия. Очевидно, что эти результаты требуют прояснения до того, как генотипирование сможет быть использовано в качестве диагностического маркера в группах высокого риска.

Нейровизуализация

В настоящее время существует ряд исследований среди людей с генетически повышенным риском или с продромальным синдромом, которые были отсканированы на базовом уровне, а затем проверены на переход состояния, некоторые с последующей визуализацией. Сокращения плотности орбито-фронтальной коры (120-122) и медиальной височной доли (120-122) серого вещества (СВ) в настоящее время четко воспроизводятся в период, предшествующий началу шизофрении, хотя цифровые значения и невелики. Три исследования довели эти анализы до клинической сферы. Шобель и др. (124) обнаружили, что увеличение объема церебральной крови в СА1 гиппокампа по контрасту предсказывает последующий психоз с ППП 71% и 82% ПОР.

Куцулерис и др. (125) определили общую классификацию SVM с точностью около 90% различий между группами риска и контрольными группами. У подопытных анализ характеристики кривой изменений СВ в нижней височной доле в EHRS показал, что это более сильный прогноз шизофрении, чем любая другая переменная в этом исследовании, с отношением правдоподобия, превышающим 10 (126; ППП 60%, ПОР 92%).

Было бы, конечно, гораздо легче и дешевле иметь возможность использовать одну базовую сканограмму для предсказания шизофрении, и несколько групп предоставили предварительные исследования клинической эффективности, хотя результаты нечетки. Как показали Смиешкова и др. (127) в недавнем систематическом обзоре литературы, кросс-секционные вокселоориентированные морфометрические исследования воспроизводили снижение СМ в лобной и передней поясной коре в препсихотический период, в то время

как весь объем мозга и/или весь объем СМ последовательно увеличивался. Действительно, в EHRs увеличение PFC при первом сканировании имело ППР 67%, это наш сильнейший предиктор в исходной точке (128). Это указывает на резкое сокращение объема в период начала болезни, которое могло бы сфокусировать внимание будущих исследований, и предполагает метод анализа, который мог бы дал бы возможность допустить в исходной точке увеличение и уменьшение объема, и эти изменения могли бы стать наилучшим диагностическим показателем.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕАКЦИИ НА АНТИПСИХОТИЧЕСКОЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Реакция на лечение связана с клинически значимой патофизиологией в тех случаях, когда доступное лечение направлено на основной процесс или процессы болезни, а не просто на некую тенденцию к улучшению. Мы можем быть уверены, что антипсихотические препараты лечат гипердофаминергию, связанную с позитивными психотическими симптомами, и хотя не ясно, является ли это первичным процессом болезни при шизофрении, есть существенные доказательства того, что это общий путь к острым бредам и галлюцинациям.

Клинические предикторы

Несколько исторических переменных неоднократно связывались с положительной реакцией на антипсихотические препараты (включая тяжесть симптомов, раннюю по субъективной и объективной оценке реакцию на лечение и продолжительность нелеченного психоза), но очень немногие исследователи изучили их свойства в диагностическом прогнозировании (129, 130). Недавние примеры включают попытки использования базовой Шкалы позитивных и негативных синдромов (PANSS), нацеленной на прогнозирование реакции на второй неделе, но прогностическая ценность была низкой (131). Лйт и др. (132) продемонстрировали, что предсказание отсутствия реакции по раткой

психиатрической оценочной шкале (BPRS) на четвертой неделе при ППР > 80% возможно только если бы не было абсолютно никаких улучшений в первые две недели. Прогнозирование ремиссии могло бы быть улучшено путем включения 4- и 6-недельной оценки, но увеличение точности прогноза в лучшем случае скромное и вряд ли может быть клинически полезным (133).

Опросник отношения к лекарственным средствам — это построенный по принципу самоотчета список из 30 пунктов, имеющий хорошие психометрические свойства и диагностическую производительность, возможно потому, что он охватывает элементы как ранней субъективной реакции, так и позитивного отношения к медицинской помощи (134), которые связаны с податливостью. Это и стандартизированная тяжесть симптомов, и результаты рейтингов, которые могут быть с пользой включены в повседневную клиническую практику, по крайней мере, для того, чтобы помочь достоверно определить отношение людей к лечению и понять, получили ли они достаточно помощи, чтобы остаться на лечение.

Биологические предикторы

Биомаркеры реакции на лечение пока недостаточно разработаны, и им предстоит пройти еще долгий путь, чтобы начать конкурировать друг с другом. Высший уровень плазмы крови при приеме нейролептиков и повышение уровня гомованилиновой кислоты (ГВК) и других периферийных маркеров в плазме (и СПМ (CSF)) неоднократно связывались с реакцией, но воспроизводимость, диагностическая продуктивность и практичность этого неясны (135). Кроме того, изменения плазмы сами по себе часто являются, в лучшем случае, косвенными измерениями корковой активности. Большинство потенциальных фармакогенетических предикторов реакции на нейролептики также провалились на стадии воспроизводимости. Интригующие выводы, что Val аллель катехин-О-метилтрансферазы может предсказать реакцию на оланзапин (136), что рецепторный ген 102-T / C 5-HT_{2A} связан с реакцией на клоза-

пин (137), а DRD3 Ser аллель — с недостаточной реакцией на клозапин (138), ждут внешнего воспроизведения. Только Del аллель в 141C Ins / Del DRD2 полиморфизме последовательно связывается с (еще более неудовлетворительной) реакцией на нейролептики, связанной с генотипом Ins / Ins, но даже этот эффект слишком мал для клинического использования (139). Генетика реакции на нейролептики может быть так же сложна, как генетика шизофрении, и фармакогенетика психоза может также потребоваться для тестирования множества генов.

Визуализация предикторов реакции

В резком контрасте с литературой по диагностике, в том числе ранней, рассмотренной выше, структурные измерения визуализации совершенно не связаны с реакцией на терапию или сопротивлением ей (140, 141). Есть, однако, целый ряд исследований, показывающих, что наиболее ненормальные изображения компьютерной томографии / sMRI связаны с неясным прогнозом в целом и плохим результатом. Функциональные измерения визуализации выглядят гораздо более многообещающими, со снижением метаболизма базальных ганглий и увеличением задействованности стриарного рецептора D₂, последовательно связываемыми с реакцией на прием нейролептиков (135, 142).

Имеется также поразительно последовательная литература по ЭЭГ и реакции на лечение при шизофрении, в которой увеличение до и / или после лечения альфа-волновой активности ЭЭГ прогнозирует реакцию на нейролептики в пяти из шести известных нам исследований (143-148). Здесь существует достаточная воспроизводимость, чтобы оправдать дальнейшие исследования ПЭТ и ЭЭГ в реакции на нейролептики и начать оценивать это с точки зрения потенциального клинического значения. ПЭТ-прогнозирование реакции может быть очень полезным при прогнозировании сопротивления лечению первым или вторым поколением антипсихотических препаратов и, еще лучше, реакции на клозапин, и, возможно, также при измерении реакции на разовую тестовую

дозу в качестве средства для выбора препарата и дозы для данного пациента. Эти вопросы, однако, необходимо детально рассмотреть в дополнительных исследованиях. Большая доступность и меньшая стоимость ЭЭГ делают ее наиболее перспективным потенциальным предиктивным биомаркером реакции на нейролептики при психозах для повседневного клинического использования.

ВЫВОДЫ И НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ

Мы рассмотрели возможности симптомов и признаков, и круг потенциальных биомаркеров в качестве методов объективной диагностики шизофрении в установленных случаях, в предсказании перехода к психозу у людей с высоким риском по клиническим или генетическим причинам, и в прогнозировании реакции на лечение нейролептиками. Указав, что мы считаем наиболее подходящими объектами для определения направления будущих исследований, мы предложили ряд ориентиров относительно того, как эти исследования должны быть проведены и представлены (таб. 4). Некоторые сочтут все это преждевременным. Конечно, было бы глупо думать, что мы готовы применять эти меры в клинической практике, но мы считаем, что давно пора приступить к рассмотрению переменных и методов, которые могут привести к объективному диагностическому тестированию в психиатрии, и следует представлять данные в терминах прогностических значений и отношений правдоподобия или, по крайней мере, в такой форме, в которой они могут быть подсчитаны.

Современный “золотой стандарт” для диагностики шизофрении позволяет надежно ставить диагнозы и обмениваться ими и имеет определенную прогностическую валидность с точки зрения обозначения неблагоприятного прогноза у большинства больных. Часто говорят, что этим критериям не хватает биологической обоснованности, но нет никаких сомнений, что они позволили выявить аспекты патофизиологии шизофрении и других психозов. Симптоматическая и биологическая граница между шизоф-

Таблица 4. Резюме результатов исследований

- Частные психотические симптомы сами по себе не являются сильно связанными с шизофренией или ее предикторами, из-за их относительной редкости: трудности заключаются в ненадежности их выявления и недостаточной специфичности
- Аномалии развития (социальные, сенсорно-моторные, интеллектуальные), которые выявляются в анамнезе или при обследовании, заслуживают формального признания в качестве потенциальной помощи в диагностике, но они могут быть лишь характерными маркерами
- Обнаружено большое число генетических маркеров шизофрении, но значение этих исследований в клинической практике должно быть установлено
- Из доступных в настоящее время технологических подходов наиболее перспективным выглядит структурная нейровизуализация в качестве помощи в диагностике и для раннего выявления психозов (по крайней мере, в группах повышенного риска)
- Функциональная визуализация должна быть более чувствительной, однако она более дорогостоящая и технически сложная, и может иметь особое значение в дифференциальной диагностике и предсказании ответа на лечение
- Визуализация и другие подходы должны быть улучшены путем генотипирования и/или с помощью других биомаркеров, когда они станут доступными — хотя с каждой дополнительной тестом обнаруживается тенденция, что все более серьезной проблемой становятся ложно-негативные ответы.
- В идеале, клинически значимые результаты исследований должны быть проверены в клинических испытаниях, чтобы установить, влияют ли положительно время и затраты на них на результаты лечения.

ренией и биполярным расстройством не может быть дискретной (149–150), но там, где были прямые совпадения, мы смогли указать некоторые перспективные направления. Мы полностью признаем, и это действительно является ключевой мотивацией для написания этой статьи, что наш диагностический золотой стандарт потускнел и может применяться по-разному. Замена его другим набором субъективных критериев, однако, была бы сопоставима с перестановкой стульев на палубе “Титаника”. Мы должны ставить в профессии гораздо более высокие цели: объективные этиологические и / или патофизиологические показатели. Мы были перестраховщиками в реализации этой программы в области психиатрии как медицинской дисциплины, возможно, отчасти из-за шумихи вокруг теста подавления дексаметазона при депрессии, а затем отказа от него (151).

Мы считаем диагностический раздел этой статьи ее наиболее важной частью, поскольку подходящие выборки пациентов доступны любому клиницисту, диагноз, как правило, уже поставлен, и поэтому именно здесь объективный подход будет иметь наибольшее влияние. Эпидемиологические факторы риска должны формально оцениваться с точки зрения того, насколько правомерно они увеличат диагностическое подозрение (или вероятность), особенно если рас-

сматривать их с другими факторами и в качестве потенциальных причинных спецификаторов для психоза. Мы также должны определить, есть ли какая-либо объективная, надежная микросимптоматика, и как эти и краткие когнитивные тесты снижения умственной деятельности в связи с преклинической функцией могут применяться в клинической практике с точки зрения их практичности и полезности для пациентов с острым психозом. Между тем, генетикам необходимо установить, как мы можем определить каузальный ген, встретившись с ним, и как лечить пациентов, являющихся его носителями. «Биомаркеры» визуализации, возможно, наиболее перспективны для диагностики, но сообщество визуализации должно разработать количественные методы, которые могут быть применены к отдельным пациентам для критически важного различения шизофрении и биполярного расстройства с психотическими симптомами. Объем миндалин может потребовать стандартизации по возрасту и учитываться при лечении, если это станет отличительным признаком, в то время как дорсолатеральная активация моделей PFC потребует стандартизации продуктивности и, возможно, IQ, хотя функциональные визуальные исследования в состоянии покоя могут обойтись без этого.

Постановка диагнозов на ранних

этапах заболевания и прогнозы реакции на терапию являются не меньшими приоритетами, но, похоже, тут меньше практических предложений. Все факторы риска слишком редки и являются недостаточно мощными предикторами психоза, чтобы иметь большое диагностическое значение для, в основном, здоровых людей, независимо от этических вопросов вовлеченных в прогностическое генетическое тестирование, и возможного назначения непроверенного лечения большому числу людей за годы до того, как некоторые из них заболеют. Ранняя диагностика становится более практически и этически эффективной ближе ко времени начала болезни, при тяжести симптомов, расстройстве мышления, шизотипии, употреблении гашиша, когда сканирование мозга вновь выглядит многообещающе. Однако, по меньшей мере, спорный вопрос, в какой степени предиктивный тест для шизофрении, или, он же для выявления реакции на прием нейролептиков будет использоваться, даже если предикторы сильны, учитывая ограниченные ресурсы для раннего вмешательства, ограниченный выбор доступного в настоящее время лечения и отсутствие доступности визуализации и генетических технологий в большинстве случаев в клинических условиях, даже в так называемых развитых странах.

Еще более важным, чем специфика, на данном этапе является общий подход. Принципиально важным аспектом диагностических исследований, о котором часто забывают, является необходимость надежной проверки предложенных диагностических критериев при помощи второй независимой и желателно аналогично большой группы, не знающей о диагностике. Поскольку подходящие модели множества различных переменных всегда выступают “оптимистичным образом”, или “переподогнаны” под данные модели развития, необходима перекрестная проверка на независимых образцах, для контроля за нестандартностью моделирования. Нам не известны какие-либо примеры, когда это было бы сделано в действительно независимой группе для любого из упомянутых нами выводов. Для этого необходимы круп-

номасштабные клинические исследования, которые могут потребовать поддержки различных информационных подходов, в том числе вычислительной модели мозга / ума, баз данных — нормативной и болезни, для сравнения, многомерных алгоритмов прогнозирования и т.д. (152-153). Многоуровневые модели, в том числе нейробиологическая, социобиографическая, и переменные окружающей среды могут увеличить точность прогнозирования, но каждая дополнительная сфера также привносит потенциальные колебания в соответствии с настройками исследования, уровнями внешней и межэкспертной надежности, а также повышает риск ошибки исключения.

Самым большим камнем преткновения, с которым клинические исследования могут столкнуться в попытках создания таких исследований и изменений диагностической практики в психиатрии, являются опасения насчет того, насколько уверенными можно быть относительно этиологического фактора риска или патофизиологического механизма и его специфичности, прежде чем их можно будет использовать в качестве средства диагностики или теста. Это, конечно, законный вопрос, но он упускает ключевой момент, по крайней мере, с клинической точки зрения, независимо от того, присутствует или отсутствует маркер, человек воспринимает это за гранью пороговой величины, где диагностика или какая-то стратегия лечения, которая за ней следует, принесет пользу. Установление необходимых мер и пороговых величин потребует официальных исследований самих по себе. Клиницисты должны принимать участие в больших простых исследованиях с целью определения клинически наиболее полезных симптомов и признаков, и тестов. Так работает медицина и, с помощью дополнительных исследований, продвигается вперед. Это путь, по которому психиатрия должна пойти, если мы хотим начать использовать объективные показатели, чтобы сформировать психиатрическую классификацию и практику. Будущее психиатрии как медицинской дисциплины может зависеть от этого.

Список литературы

1. Kendell RE. The role of diagnosis in psychiatry. Oxford: Blackwell, 1975.
2. Kendell RE, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 2003;160:4-12.
3. Alarcyn RD. Culture, cultural factors and psychiatric diagnosis: review and projections. *World Psychiatry* 2009; 8: 131-9.
4. Fulford KW, Broome M, Stanghellini G et al. Looking with both eyes open: fact and value in psychiatric diagnosis? *World Psychiatry* 2005;4:78-86.
5. Kraepelin E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. Leipzig: Barth, 1896.
6. Bleuler E. *Dementia praecox, or the group of schizophrenias*. New York: International University Press, 1911.
7. Cannon M, Jones P. Schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60: 604-13.
8. Murray RM, Jones PB, Susser E et al (eds). *The epidemiology of schizophrenia*. Cambridge: Cambridge University Press, 2002.
9. Lawrie SM, Johnstone EC, Weinberger DR. *Schizophrenia: from neuroimaging to neuroscience*. Oxford: Oxford University Press, 2004.
10. Gottesman II. *Schizophrenia genesis: the origins of madness*. New York: Freeman Press, 1991.
11. Hennekens CH, Buring JE. *Epidemiology in medicine*. New York: Little Brown, 1987.
12. Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH et al. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*, 2nd ed. Boston: Little Brown, 1991
13. Sackett DL, Strauss SE, Richardson WS et al. *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
14. Lawrie SM, McIntosh AM, Rao S. *Critical appraisal for psychiatry*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 2000.
15. Kitchens JM. Does this patient have an alcohol problem? *JAMA* 1994;272:1782-7.
16. Holsinger T, Deveau J, Boustani M et al. Does this patient have dementia? *JAMA* 2007;297:2391-404.
17. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*, 2nd ed. New York: Academic Press, 1988.
18. Bell V, Halligan PW, Ellis HD. Diagnosing delusions: a review of inter-rater reliability. *Schizophr Res* 2006;86:76-9.
19. Goldman D, Hien DA, Haas GL et al. Bizarre delusions and DSM-III-R schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1992;149:494-9.
20. Crichton P. First-rank symptoms or rank-and-file symptoms? *Br J Psychiatry* 1996;169:537-40.
21. Peralta V, Cuesta MJ. Diagnostic significance of Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia. Comparative study between schizophrenic and non-schizophrenic psy-

- chotic disorders. *Br J Psychiatry* 1999;174:243-8.
22. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia: "just the facts". What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008;102:1-18.
 23. Fogelson DL, Nuechterlein KH, Asarnow RF et al. Validity of the family history method for diagnosing schizophrenia, schizophrenia-related psychoses, and schizophrenia-spectrum personality disorders in first-degree relatives of schizophrenia probands. *Schizophr Res* 2004; 68:309-17.
 24. Goldstein JM, Buka SL, Seidman LJ et al. Specificity of familial transmission of schizophrenia psychosis spectrum and affective psychoses in the New England family study's high-risk design. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:458-67.
 25. Geddes JR, Lawrie SM. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 1995;167:786-93.
 26. Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetrical complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002;159:1080-92.
 27. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry* 2005;162:12-24.
 28. Semple DM, McIntosh AM, Lawrie SM. Cannabis as a risk factor for psychosis: systematic review. *J Psychopharmacol* 2005;19:187-94.
 29. Moore TH, Zammit S, Lingford-Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *Lancet* 2007;370:319-28.
 30. Hall W, Degenhardt L. Cannabis use and the risk of developing a psychotic disorder. *World Psychiatry* 2008;7:68-71.
 31. Трапир MR, Carroll D, Campbell FA et al. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001; 323:16-21.
 32. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML et al. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2007;89:72-85.
 33. Sommer I, Ramsey N, Kahn R et al. Handedness, language lateralisation and anatomical asymmetry in schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2001;178: 344-51.
 34. Bramon E, Walshe M, McDonald C et al. Dermatoglyphics and schizophrenia: a meta-analysis and investigation of the impact of obstetric complications upon a-b ridge count. *Schizophr Res* 2005; 75:399-404.
 35. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull* 2005;31:962-77.
 36. Chan RC, Xu T, Heinrichs RW et al. Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Bull* (in press).
 37. Chan RC, Xu T, Heinrichs RW et al. Neurological soft signs in non-psychotic first-degree relatives of patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2010;34:889-96.
 38. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 1998;12:426-45.
 39. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP et al. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. *Neuropsychology* 2009;23:315-36.
 40. Woodberry KA, Giuliano AJ, Seidman LJ. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2008;165:579-87.
 41. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64:532-42.
 42. Aleman A, Hijman R, de Haan EH et al. Memory impairment in schizophrenia: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;156: 1358-66.
 43. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM et al. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39:889-905.
 44. Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cogn Neuropsychiatry* 2005;10: 1-33.
 45. Hoekert M, Kahn RS, Pijnenborg M et al. Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2007;96:135-45.
 46. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophr Res* 2009;109:1-9.
 47. Reichenberg A, Weiser M, Rapp MA et al. Elaboration on premorbid intellectual performance in schizophrenia: intellectual decline and risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1297-304.
 48. Kelly C, Sharkey V, Morrison G et al. Nithsdale Schizophrenia Surveys. 20. Cognitive function in a catchment-area-based population of patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000;177: 348-53.
 49. Al-Uzri MM, Reveley MA, Owen L et al. Measuring memory impairment in community-based patients with schizophrenia. Case-control study. *Br J Psychiatry* 2006;189:132-6.
 50. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in schizophrenia and affective psychoses: implications for DSM-V criteria and beyond. *Schizophr Bull* 2010;36:36-42.
 51. Stefanopoulou E, Manoharan A, Landau S et al. Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: a meta-analysis. *Int Rev Psychiatry* 2009;21:336-56.
 52. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *Br J Psychiatry* 2009; 195:475-82.
 53. Keefe RSE, Easley CE, Poe MP. Defining a cognitive function decrement in schizophrenia? *Biol Psychiatry* 2005;57:688-91.
 54. Keefe RS. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry* 2008; 7:22-8.
 55. Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD et al. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res* 2004; 68:283-97.
 56. Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:1187-92.
 57. Ng MY, Levinson DF, Faraone SV et al. Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2009;14:774-85.
 58. Munafo MR, Atwood AS, Flint J. Neuregulin 1 genotype and schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:9-12.
 59. O'Donovan MC, Craddock N, Norton N et al. Identification of loci associated with schizophrenia by genome-wide association and follow-up. *Nat Genet* 2008;40:1053-5.
 60. St. Clair D, Blackwood D, Muir W et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 1990;336:13-9.
 61. Bassett AS, Scherer SW, Brzustowicz LM. Copy number variations in schizophrenia: critical review and new perspectives on concepts of genetics and disease. *Am J Psychiatry* (in press).
 62. Lakhan SE, Kramer A. Schizophrenia genomics and proteomics: are we any closer to biomarker discovery? *Behav Brain Funct* 2009;5:2.
 63. Stober G, Ben-Shachar D, Cardon M et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. *World J Biol Psychiatry* 2009; 10:127-55.
 64. Taurines R, Dudley E, Grassl J et al. Proteomic research in psychiatry. *J Psychopharmacol* (in press).
 65. Wiesmann M, Wandinger KP, Missler U et al. Elevated plasma levels of S-100b protein in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1999;45:1508-11.
 66. Rothermundt M, Missler U, Arolt V et al. Increased S100B blood levels in unmedicated and treated schizophrenic patients are correlated with negative symptomatology. *Mol Psychiatry* 2001; 6:445-9.
 67. Rothermundt M, Falkai P, Ponath G et al. Glial cell dysfunction in schizophrenia indicated by increased S100B in the CSF. *Mol Psychiatry* 2004;9:897-9.
 68. Tan Y, Luo X, Yang F et al. Elevated serum S100B protein in first-episode drug-naïve Chinese patients with schizophrenia. *Schizophr Res* (in press).
 69. Potvin S, Stip E, Sepehry AA et al. Inflammatory cytokine alterations in schizo-

- phrenia: a systematic quantitative review. *Biol Psychiatry* 2008;63:801-8.
70. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;67:446-57.
 71. Zureick JL, Meltzer HY. Platelet MAO activity in hallucinating and paranoid schizophrenics: a review and meta-analysis. *Biol Psychiatry* 1988;24:63-78.
 72. Heinrichs RW. Meta-analysis and the science of schizophrenia: variant evidence or evidence of variants? *Neurosci Biobehav Rev* 2004;28:379-94.
 73. Keshavan MS, Tandon R, Boutros NN et al. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008. Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 2008;106:89-107.
 74. Suddath RL, Christison GW, Torrey EF et al. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 1990;322: 789-94.
 75. Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 1998;172:110-20.
 76. Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:16-25.
 77. Davidson L, Heinrichs RW. Quantification of brain imaging findings on the frontal and temporal lobes in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2003;122: 69-87.
 78. Lawrie SM, McIntosh AM, Hall J et al. Brain structure and function changes during the development of schizophrenia: the evidence from studies of subjects at increased genetic risk. *Schizophr Bull* 2008;34:330-40.
 79. Arnone D, Cavanagh J, Gerber D et al. Magnetic resonance imaging studies in bipolar disorder and schizophrenia: meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2009;195:194-201.
 80. Ellison-Wright I, Bullmore E. Anatomy of bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2010;117: 1-12.
 81. Davatzikos C, Shen D, Gur RC et al. Whole-brain morphometric study of schizophrenia revealing a spatially complex set of focal abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1218-27.
 82. Kawasaki Y, Suzuki M, Kherif F et al. Multivariate voxel-based morphometry successfully differentiates schizophrenia patients from healthy controls. *Neuroimage* 2007;34:235-42.
 83. Takayanagi Y, Kawasaki Y, Nakamura K et al. Differentiation of first-episode schizophrenia patients from healthy controls using ROI-based multiple structural brain variables. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010; 34:10-7.
 84. Pohl KM, Sabuncu MR. A unified framework for MR based disease classification. *Inf Process Med Imaging* 2009;21:300-13.
 85. Zakzanis KK, Heinrichs RW. Schizophrenia and the frontal brain: a quantitative review. *J Int Neuropsychol Soc* 1999;5:556-66.
 86. Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005; 25:60-9.
 87. Achim AM, Lepage M. Episodic memory-related activation in schizophrenia: metaanalysis. *Br J Psychiatry* 2005;187:500-9.
 88. McIntosh AM, Whalley HC, McKirdy J et al. Prefrontal function and activation in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008;165:378-84.
 89. Hall J, Whalley HC, Marwick K et al. Hippocampal function in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2010; 40:761-70.
 90. Calhoun V, Maciejewski P, Pearlson G et al. Temporal lobe and "default" hemodynamic brain modes discriminate between schizophrenia and bipolar disorder. *Human Brain Mapp* 2008; 29:1265-75.
 91. Shen H, Wang L, Liu Y et al. Discriminative analysis of resting-state functional connectivity patterns of schizophrenia using low dimensional embedding of fMRI. *Neuroimage* 2010;49:3110-21.
 92. Yoon JH, Tamir D, Minzenberg MJ et al. Multivariate pattern analysis of functional magnetic resonance imaging data reveals deficits in distributed representations in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 64:1035-41.
 93. Zakzanis KK, Hansen KT. Dopamine D2 densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res* 1998; 2:201-6.
 94. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: Version III — the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35:549-62.
 95. Bose SK, Turkheimer FE, Howes OD et al. Classification of schizophrenic patients and healthy controls using [18F] fluorodopa PET imaging. *Schizophr Res* 2008;106:148-55.
 96. Boutros NN, Arfken C, Galderisi S et al. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia. *Schizophr Res* 2008;99:225-37.
 97. Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P et al. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2004;70:315-29.
 98. Umbricht D, Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2005;76:1-23.
 99. Kojima T, Matsushima E, Ohta K et al. Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia: a WHO multicenter study. *Schizophr Res* 2001; 52:203-13.
 100. Suzuki M, Takahashi S, Matsushima E et al. Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia: a large sample study using a newly developed digital computerized system. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259:186-94.
 101. Poulton R, Caspi A, Moffitt TE et al. Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: a 15-year longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1053-8.
 102. Weiser M, Reichenberg A, Rabinowitz J et al. Association between nonpsychotic psychiatric diagnoses in adolescent males and subsequent onset of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:959-64.
 103. Lewis G, David AS, Malmberg A et al. Non-psychotic psychiatric disorder and subsequent risk of schizophrenia. Cohort study. *Br J Psychiatry* 2000;177:416-20.
 104. Klosterkutter J, Hellmich M, Steinmeyer EM et al. Diagnosing schizophrenia in the initial prodromal phase. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:158-64.
 105. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP et al. Risk factors for psychosis in an ultra high-risk group: psychopathology and clinical features. *Schizophr Res* 2004;67:131-42.
 106. Ott SL, Allen J, Erlenmeyer-Kimling L. The New York High-Risk Project: observations on the rating of early manifestations of schizophrenia. *Am J Med Genet* 2001;105:25-7.
 107. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F, Salokangas RK et al. Prediction of psychosis in adolescents and young adults at high risk: results from the prospective European Prediction Of Psychosis study. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:241-51.
 108. Niemi LT, Suvisaari JM, Tuulio-Henriksson A et al. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr Res* 2003;60: 239-58.
 109. Johnstone EC, Ebmeier KP, Miller P et al. Predicting schizophrenia: findings from the Edinburgh high-risk study. *Br J Psychiatry* 2005;186:18-25.
 110. Tarbox SI, Pogue-Geile MF. Development of social functioning in preschizophrenia children and adolescents: a systematic review. *Psychol Bull* 2008;134:561-83.
 111. Erlenmeyer-Kimling L, Rock D, Roberts SA et al. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am J Psychiatry* 2000; 157:1416-22.
 112. Michie PT, Kent A, Stienstra R et al. Phenotypic markers as risk factors in schizophrenia: neurocognitive functions. *Aust N Z J Psychiatry* 2000;34(Suppl.): S74-85.
 113. Lawrie SM, Byrne M, Miller P et al. Neurodevelopmental indices and the development of psychotic symptoms in subjects at high risk of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001;178:524-30.
 114. Whyte MC, Brett C, Harrison LK et al. Neuropsychological performance over time in people at high risk of developing schizophrenia and controls. *Biol Psychiatry* 2006;59:730-9.
 115. Pukrop R, Klosterkutter J. Neurocognitive indicators of clinical high-risk states for psychosis: a critical review of the evidence. *Neurotox Res* (in press).
 116. Cannon TD, Cadenhead K, Cornblatt B et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a multisite longitudinal study in North America. *Arch Gen Psychiatry*

- 2008;65:28-37.
117. Hall J, Whalley HC, Job DE et al. A neuregulin 1 variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms. *Nat Neurosci* 2006;9:1477-8.
 118. McIntosh AM, Baig BJ, Hall J et al. Relationship of catechol-O-methyl-transferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 2007;61:1127-34.
 119. Caspi A, Moffitt TE, Cannon M et al. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol Psychiatry* 2005;57:1117-27.
 120. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet* 2003;361:281-8.
 121. Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J et al. Reductions in frontal, temporal and parietal volume associated with the onset of psychosis. *Schizophr Res* 2008;106:108-14.
 122. Sun D, Phillips L, Velakoulis D et al. Progressive brain structural changes mapped as psychosis develops in 'at risk' individuals. *Schizophr Res* 2009;108:85-92.
 123. Job DE, Whalley HC, Johnstone EC et al. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *NeuroImage* 2005;25:1023-30.
 124. Schobel SA, Lewandowski NM, Corcoran CM et al. Differential targeting of the CA1 subfield of the hippocampal formation by schizophrenia and related psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66: 938-46.
 125. Koutsouleris N, Meisenzahl EM, Davatzikos C. Use of neuroanatomical pattern classification to identify subjects in at-risk mental states of psychosis and predict disease transition. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66:700-12.
 126. Job DE, Whalley HC, McIntosh AM et al. Grey matter changes can improve the prediction of schizophrenia in subjects at high risk. *BMC Medicine* 2006;4:29.
 127. Smieskova R, Fusar-Poli P, Allen P et al. Neuroimaging predictors of transition to psychosis — A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* (in press).
 128. Harris JM, Moorhead TW, Miller P et al. Increased prefrontal gyrification in a large high-risk cohort characterizes those who develop schizophrenia and reflects abnormal prefrontal development. *Biol Psychiatry* 2007;62:722-9.
 129. Robinson DG, Woerner MG, Alvir JM et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:544-9.
 130. Perkins DO, Gu H, Boteva K et al. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 2005; 162:1785-804.
 131. Schennach-Wolff R, Seemüller FH, Mayr A et al. An early improvement threshold to predict response and remission in first-episode schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2010;196:460-6.
 132. Leucht S, Busch R, Kissling W et al. Early prediction of antipsychotic nonresponse among patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007;68:352-60.
 133. Derks EM, Fleischhacker WW, Boter H et al. Antipsychotic drug treatment in first-episode psychosis: should patients be switched to a different antipsychotic drug after 2, 4, or 6 weeks of nonresponse? *J Clin Psychopharmacol* 2010;30:176-80.
 134. Gaebel W, Riesbeck M, von Wilmsdorff M et al. Drug attitude as predictor for effectiveness in first-episode schizophrenia: results of an open randomized trial (EUFEST). *Eur Neuropsychopharmacol* 2010;20:310-6.
 135. Stone JM, Raffin M, Morrison P et al. The biological basis of antipsychotic response in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2010; 24:953-64.
 136. Bertolino A, Caforio G, Blasi G et al. Interaction of COMT (Val(108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1798-805.
 137. Arranz MJ, Munro J, Sham P et al. Metaanalysis of studies on genetic variation in 5-HT_{2A} receptors and clozapine response. *Schizophr Res* 1998;32:93-9.
 138. Hwang R, Zai C, Tiwari A et al. Effect of dopamine D₃ receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response: exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. *Pharmacogenomics J* 2010;10:200-18.
 139. Zhang JP, Lencz T, Malhotra AK. D₂ receptor genetic variation and clinical response to antipsychotic drug treatment: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* (in press).
 140. Friedman L, Lys C, Schulz SC. The relationship of structural brain imaging parameters to antipsychotic treatment response: a review. *J Psychiatry Neurosci* 1992;17:42-54.
 141. Lawrie SM, Ingle GT, Santosh CG et al. Magnetic resonance imaging and single photon emission tomography in treatment-responsive and treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1995; 167:202-10.
 142. Kapur S, Zipursky R, Jones C et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000;157:514-20.
 143. Itil TM, Shapiro D, Schneider SJ et al. Computerized EEG as a predictor of drug response in treatment resistant schizophrenics. *J Nerv Ment Dis* 1981; 169:629-37.
 144. Galderisi S, Mucci A, Mignone ML et al. CEEG mapping in drug-free schizophrenics. Differences from healthy subjects and changes induced by haloperidol treatment. *Schizophr Res* 1991;6: 15-23.
 145. Czobor P, Volavka J. Pretreatment EEG predicts short-term response to haloperidol treatment. *Biol Psychiatry* 1991; 30:927-42.
 146. Czobor P, Volavka J. Level of haloperidol in plasma is related to electroencephalographic findings in patients who improve. *Psychiatry Res* 1992;42: 129-44.
 147. Galderisi S, Maj M, Mucci A et al. QEEG alpha 1 changes after a single dose of high-potency neuroleptics as a predictor of short-term response to treatment in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1994;35:367-74.
 148. Moore NC, Tucker KA, Brin FB et al. Positive symptoms of schizophrenia: response to haloperidol and remoxipride is associated with increased alpha EEG activity. *Hum Psychopharmacol* 1997; 12:75-80.
 149. Kendell RE, Brockington IF. The identification of disease entities and the relationship between schizophrenic and affective psychoses. *Br J Psychiatry* 1980; 137:324-31.
 150. Kendell RE. Diagnosis and classification of functional psychoses. *Br Med Bull* 1987;43:499-513.
 151. Nierenberg AA, Feinstein AR. How to evaluate a diagnostic marker test. Lessons from the rise and fall of dexamethasone suppression test. *JAMA* 1988;259:1699-702.
 152. Guo Y, DuBois Bowman F, Kilts C. Predicting the brain response to treatment using a Bayesian hierarchical model with application to a study of schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2008;29:1092-109.
 153. Lin CC, Wang YC, Chen JY et al. Artificial neural network prediction of clozapine response with combined pharmacogenetic and clinical data. *Comput Methods Programs Biomed* 2008;91:91-9.