

УДК 616.895.8–07(048.8)

ЧТО ПРОИСХОДИТ ПОСЛЕ ПЕРВОГО ЭПИЗОДА? ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ О РАЗВИТИИ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРЫ МОЗГА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ¹

Х. Е. Хальшоф Пол, Р. С. Канн

*Институт нейронаук им. Рудольфа Магнуса, отдел психиатрии
Центрального медицинского университета, Утрехт, Нидерланды*

Как указывают авторы статьи, в настоящее время ведутся активные поиски биологических маркеров шизофрении. Многочисленные методы прижизненной нейровизуализации позволяют продвинуться вперед к разгадке тайны этого заболевания. Тот факт, что мозг больных шизофренией теряет порядка 3% своей массы в течение жизни (2% – за счет серого вещества, 1% – за счет белого, что сопровождается расширением его полостей [64]), можно считать установленным, однако, когда именно наступают эти изменения и какова их динамика с течением шизофренического процесса, пока четко не определено. Иными словами, если это и есть физическое выражение шизофренического процесса, то не известно, что его запускает, и как он развивается.

Если предположить, что это происходит в раннем детстве [42] или сразу после рождения, тогда трудно будет объяснить тот факт, что средний размер черепа больных шизофренией не отличается от среднего размера черепа здорового человека [22, 55]. Поскольку череп растет под влиянием роста мозговой ткани и достигает размера взрослого примерно к 6 годам [15], следовательно, о значительных потерях мозговой ткани можно говорить после этого возраста, иначе, размер черепа больного шизофренией был бы меньше, чем в среднем в популяции [15]. Однако это не исключает более тонких изменений в цитоархитектонике коры, на уровне синапсов или нарушение миелинизации.

Указывается, что манифестация психоза, зачастую, наступает в подростково-юношеском возрасте, поэтому авторы высказывают предположение, что явное уменьшение объема мозговой ткани и

расширение желудочков приходится именно на этот период, и, не исключено, что оно имеет место и до первого психотического эпизода [4, 34]. Вероятнее всего, процесс набирает «критическую массу» именно в позднем пубертате, поскольку здоровому мозгу также свойственны подобные изменения, которые достигают своего пика к 15–16 годам, только протекают они гораздо менее интенсивно. Как выявляется в сравнительных МРТ-исследованиях больных с первым эпизодом и пациентов на отдаленных этапах болезни [38], процесс регресса мозговой ткани далеко не ограничивается первым эпизодом заболевания, а продолжается вплоть до его хронической стадии. Таким образом, можно говорить о едином непрерывном патофизиологическом процессе, обнаружение причин которого и раскроет тайну шизофрении.

Методы

Авторы настоящей публикации попытались систематизировать и обобщить накопленный опыт исследований по данной проблеме. Использовались статьи, найденные в медицинском ресурсе PubMed по ключевым словам: «шизофрения», «МРТ», «КТ», «лонгитудинальный», «прогрессивный». Специальный интерес представляли работы, где проводилось минимум два МРТ/КТ-исследования в течение жизни пациента, первое – во время первого эпизода заболевания (при этом длительность заболевания должна была превышать 2 года), второе – в среднем, спустя 10 лет, то есть в хронической стадии. Обязательным критерием включения в анализ было наличие в исследовании группы сравнения. Таким образом, из многотысячного списка работ ресурса PubMed в полной мере удовлетворяло запросу авторов всего лишь 11, поскольку большинство исследователей сконцентрировались на исследовании первого эпизода болезни, а истинно лонгитудинальных исследований было крайне мало.

¹ Расширенный реферат статьи, опубликованной в Schizophrenia Bulletin. 2008. Vol. 34, N 2. P. 354–366. doi: 10.1093/schbul/sbm168 Advance Access publication on February 17, 2008, подготовлен А.В.Цыбенко.

Из этих 11 исследований была выделена следующая информация: число пациентов, соотношение мужчины/женщины, сопоставимость контрольной группы; возраст первого нейровизуализационного исследования в каждой группе, интервал между исследованиями (в годах), длительность заболевания (средняя или период в годах); лечение в течение референтного периода; примененные методики визуализации мозга (МРТ, КТ, их разрешающая возможность, некоторые другие технические характеристики); зоны мозга, которые были изучены, степень изменения объема мозговой ткани, цереброспинальной жидкости, желудочков мозга; процент изменений у больных шизофренией и у здоровых испытуемых. Кроме вышеперечисленных параметров принималась во внимание информация о связи прогрессирования мозговых изменений с исходом заболевания, тяжестью симптомов, когнитивным функционированием, реакцией на терапию.

Таким образом, был проведен анализ более 300 больных в сопоставлении с контрольной группой, численность которой была порядка 260 человек. Среднее число пациентов составило 28 (10–96 чел.), группы сравнения – 24 (5–113 чел.), средний возраст испытуемых составил 30 лет на момент первого МРТ/КТ-исследования, длительность заболевания на момент проведения первого сканирования варьировала от 5 лет до 21 года, интервал между сканированиями – от 1 года до 5 лет в разных работах. 9 работ основывали свои исследования на анализе МРТ-данных, 2 – на КТ. Оценка изменений со стороны вещества мозга осуществлялась в 7 исследованиях, об изменениях со стороны желудочков мозга сообщалось в 8 работах, и, наконец, в 1 исследовании авторы учитывали изменения объема цереброспинальной жидкости.

Результаты и обсуждение

Существенная потеря мозговой ткани, исходя из объема целого мозга, у давно болеющих пациентов была отмечена в 2 работах [57, 62]. Наиболее выраженный дефицит серого вещества был найден в лобной и височной коре [40, 57, 58]. Также были найдены изменения в таламусе и хвостом ядра, причем обнаружено, что изначально объем таламуса больных был больше, чем у здоровых лиц [30, 58]. В 3 исследованиях не обнаружено значительных изменений объема целого мозга или целого полушария по отношению к контрольной группе [17, 61, 63]. В одном исследовании [58] измерялся объем серого вещества мозга и выявлено существенное его снижение у больных по сравнению с контролем, при этом было обнаружено пропорциональное ему увеличение белого вещества.

Потери мозговой ткани больных почти в 2 раза превышали потери, которые возникали при нормальном физиологическом старении и составили примерно 0,5% (у контрольной группы 0,2%) [12, 17, 58]. Это определялось на основе подсчета относительных изменений объема мозга в различных

исследованиях. Однако полученные данные являются усредненными, а результаты, приведенные в различных работах, варьируют, что связано, в значительной степени, с методологическими проблемами. Поэтому, чтобы корректно оценить эти параметры, авторы данного обзора опирались на результаты собственного исследования. Считая, что средний объем мозга молодого взрослого человека составляет приблизительно 1150 мл (исследовано 113 здоровых людей) [38], объем мозговой ткани спустя 20 лет болезни уменьшится на 69 мл, а у здоровых лиц за аналогичный период – только на 34,5 мл. Таким образом, за 20 лет болезни потеря пациентами мозговой ткани, которая происходит помимо нормального процесса старения, составляет 34,5 мл. Более того, эти вычисления не учитывают потери мозговой ткани, которые имели место до исследования, что приводит к возможной их недооценке. В итоге, общая утрата мозговой ткани спустя 20 лет заболевания составляет 3% [64]. Интересно, что полученные данные удивительно точно совпадают с результатами посмертных исследований: разница в массе мозга больных «функциональными психозами» и здоровыми составила в среднем 38 г [2, 3, 32, 35, 41, 51, 53, 60, 62].

Предположения о значительных потерях мозговой ткани при шизофрении основаны, возможно, на степени утраты ее в начальный период болезни. Об уменьшении мозга на 1,2% в год сообщали исследования больных с первым психотическим эпизодом [4]. Действительно, если экстраполировать эти данные на весь 20-летний период, то мозговые потери составят значительно больше, чем фактически найдено. Об особенности динамики этого процесса можно судить по результатам исследований, основанных на трехкратном измерении [12, 48]. В обеих работах изменения объема мозга более выражены на раннем этапе заболевания (обнаруживалось на 4–5 году заболевания), а расширение желудочков, напротив, отчетливо выступает в отдаленном периоде (на 10 году заболевания).

В некоторых отделах мозга регресс мозговой ткани особенно интенсивен по сравнению с другими, где его скорость составляет лишь 0,9% в год у больных и только 0,3% – у здоровых [17, 40, 57]. Наиболее это очевидно в лобных и височных областях. Помимо этого заметное уменьшение нейрональной плотности было найдено в правом хвостом ядре и правом таламусе больных [58]. Что касается гиппокампа, то, как показано в двух исследованиях, ни плотность, ни объем его не менялись довольно продолжительное время [61, 63]. В ряде работ было обнаружено уменьшение белого вещества лобной доли и мозолистого тела, причем как у пациентов, так и у здоровых лиц [57, 58]. Авторы отмечают, что данная проблема требует дальнейшего изучения.

Расширение объема боковых желудочков (в среднем – на 20% [64, 22]) – наиболее частый признак, встречающийся при шизофрении. Эти изменения,

как полагают, отражают изменения окружающей мозговой ткани [21]. О расширении левого желудочка у больных шизофренией по сравнению с контролем сообщают в 7 из 8 исследований, в которых этот вопрос изучался [9, 12, 29, 40, 43, 48, 58]. О расширении третьего желудочка сообщалось в одном исследовании [58]. Степень расширения общего объема боковых желудочков у больных шизофренией варьировала от 1,5 до 4 раз по сравнению с контрольной группой. Работы, где сообщалось о четырехкратном увеличении желудочков, основывались на измерениях с 10-летним интервалом [48], то есть на отдаленном этапе заболевания и изучении пациентов с выраженными симптомами (так называемая Крепелиновская группа) [9]. Степень расширения третьего желудочка у больных почти в два раза превышала здоровый контроль, а объем цереброспинальной жидкости был меньше в 1,5 раза [58].

Морфологические изменения мозга и клиническая картина заболевания

Только в нескольких исследованиях рассматривалось соотношение клинической картины болезни и динамики объема и структуры мозга. Степень снижения объема лобной и теменной долей коррелировала с выраженностью симптомов, оцененных по шкалам SANS и SAPS [58]. Предиктором более глубокого эмоционального уплощения и абулии больных-хроников было прогрессирующее снижение объема височной доли. В другом исследовании показано, что наиболее выраженное снижение объема передневерхней части височной доли и расширение лобной борозды у больных после 4 лет болезни соответствовало более тяжелой клинической картине согласно Короткой психиатрической оценочной шкале (BPRS) [13]. Самый высокий показатель позитивных симптомов был связан с более выраженным расширением фронтальной борозды, а негативных, в свою очередь, с выраженной потерей серого вещества префронтальной и задневерхней височной долей вместе с расширением правой фронтальной борозды. Наконец, более высокий процент госпитализаций в промежутке между измерениями коррелировал с большими потерями серого вещества префронтальной коры и с выраженным прогрессирующим расширением лобной борозды [40]. В работе, где проводилось сканирование с интервалом в 10 лет [40], объем расширения боковых желудочков не имел четкой связи с количеством баллов, набранных по шкале BPRS, хотя наблюдалась незначительная корреляция с баллами BPRS по негативным симптомам. Нарастание негативной симптоматики по шкале было связано с более выраженным расширением желудочков спустя 10 лет заболевания [48]. Также незначительная связь с нарастанием баллов по шкалам BPRS, SAPS или SANS была обнаружена в другом исследовании, проведенном на больных со средней продолжительностью заболевания – 5 лет [12]. Еще

одно исследование [58] не выявило никаких существенных корреляций оценки по шкалам SAPS и SANS с прогрессивными изменениями объема мозга. В целом, авторы резюмируют, что у пациентов с худшим исходом отмечаются более яркие морфологические изменения мозга по сравнению с пациентами с относительно благоприятным течением. Наблюдалось только одно исключение, где динамика заболевания характеризовалась уменьшением выраженности симптоматики, и, вместе с тем, наблюдались довольно выраженные потери мозговой ткани.

В целом, результаты МРТ-исследований подтверждают связь между нарастанием дефекта и значительным уменьшением ткани мозга и расширением боковых желудочков, но эти результаты не являются окончательными. Парадоксальные находки, где прослеживалась связь между улучшением клиники и яркими мозговыми потерями нелегко списать на случайность. В частности, авторы указывают, что можно трактовать этот феномен как своего рода адаптацию, приводящую к облегчению симптомов.

Только в одном исследовании сопоставлялся когнитивный дефицит и нарастание мозговых изменений при шизофрении. Обнаружено, что явное когнитивное снижение связано с заметной потерей объема лобной и височной долей [17]. Стремительное уменьшение объема всего мозга и увеличение цереброспинальной жидкости были связаны с ухудшением нейропсихологического функционирования. Более отчетливая связь явного нейропсихологического снижения прослеживается с выраженным уменьшением объема лобной и теменной доли, у хронических больных уменьшение объема теменной доли было связано с ухудшением речевой функции [17].

Влияние психофармакотерапии на процесс изменения структуры мозга

В обзор были включены исследования, в которых изучалось влияние психофармакотерапии на динамику изменения структуры мозга. Но поскольку все пациенты, так или иначе, в какой-либо период получали антипсихотическую терапию, то довольно трудно оценить это влияние. В связи со сказанным была предпринята попытка проследить зависимость изучаемых показателей от дозы принимаемого препарата. В результате, данные получились довольно противоречивые: в одном исследовании при повышении суточной дозы атипичного антипсихотика было отмечено уменьшение нейрональной плотности в верхней части правой лобной доли [57] и, напротив, увеличение количества нейронов в хвостатом ядре. Два других исследования [17, 58] вовсе не обнаружили связи между увеличением дозы препарата и степенью снижения нейрональной плотности в различных участках мозга и расширением желудочков мозга. Существуют исследования, которые показывают даже обратную зависимость. В одном сравнительном

исследовании влияния типичных и атипичных нейролептиков на базальные ганглии (исследование не включено в обзор по причине отсутствия в нем группы сравнения) показано, что типичные антипсихотики увеличивают объем базальных ганглиев, а атипичные – уменьшают [63]. Таким образом, нет очевидных данных за то, что применение как типичных, так и атипичных нейролептиков может объяснить прогресс мозговых изменений. Однако стоит учитывать, что это заключение не основано на точно установленной связи дозы нейролептика с его нейропротекторными свойствами. На данном этапе вопрос влияния психофармакотерапии на процесс мозговых изменений нельзя считать до конца изученным, поскольку неизвестно насколько обратимы эти изменения, как они зависят от дозы, не установлена эквивалентность доз различных антипсихотиков.

Заключение

Авторы указывают, что признание того факта, что процесс изменения мозговой структуры протекает и в хронической стадии заболевания и далеко не ограничивается его первым эпизодом, позволяет говорить о наличии единого патофизиологического процесса, воздействуя на который можно остановить развитие заболевания, а возможно, даже, дать ему обратный ход. Но на данном этапе можно лишь размышлять о природе этого процесса. Многие исследования, основанные на посмертных материалах, рассматривают нарушение процесса миелинизации как одно из звеньев патофизиологической цепи. Не исключено, что на саму миелинизацию могут повлиять изменения свойств нейронных сетей, которые, в свою очередь, формируются за счет спонтанной активности и сенсорного опыта [28]. По данным электронно-микроскопических исследований мозга грызунов, переформирование этих связей наиболее выражено в юном и молодом возрасте, и эта «переделка» может повлечь за собой как изменение структуры синапсов, так и их уничтожение [7, 65]. Вероятно, потенциал действия таких измененных синапсов каким-то образом

влияет на процесс миелинизации [24]. Следовательно, прогрессирующие изменения объема мозга представляют собой нарушенную динамику функционирования сетей нейронов. Эти явления можно изучить, например, при помощи МРТ в состоянии покоя.

Предполагается наличие при шизофрении взаимосвязанных и взаимовлияющих структурных и функциональных отклонений в коре [10, 49]. Предположение об участии генетических и семейных факторов в этом процессе легло в основу исследования детской шизофрении и здоровых сиблингов. Уменьшение количества серого вещества в префронтальной и истончение височной коры были семейным маркером. Однако истощение коры у сиблингов прекращалось к 20 годам [16]. Располагая очевидными данными о влиянии генетических факторов на мозговую структуру при шизофрении [1, 47], дальнейшие исследования этой проблемы весьма перспективны.

Следует продолжать исследования потери мозговой ткани у здоровых лиц, поскольку это может помочь обнаружить нарушения этого процесса у больных шизофренией. МРТ с разрешением 3 и 7Т может существенно увеличить шансы распознать патогенез процесса, результатом которого являются найденные изменения структуры мозга. Томограф с разрешением в 7Т позволяет делать срезы шагом до 0,5 мм. Это может быть использовано в исследованиях отдельных областей мозга, и, меняя масштаб изображения, подробнее рассматривать зоны, где наблюдается явный дефицит ткани – лобные и теменные, а также волокна белого вещества, которые их соединяют. Новые возможности МРТ позволяют исследовать собственно процесс мозговых изменений, путем отображения нервных волокон в состоянии покоя и возбуждения (функциональная МРТ). Перспективны методы с высоким разрешением, дающие возможность изучать локальные нейронные сети в мозге. Учитывая открывающиеся технические возможности, авторы оценивают будущие исследования весьма оптимистично.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boos H.B., Aleman A., Cahn W. et al. Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis // Arch. Gen. Psychiatry. 2007. Vol. 64. P. 297–304.
2. Broser. Hirngewicht und Hirnprozess bei Schizophrenie // Arch. Psychiatr. Nervenkr. 1949. Vol. 182. P. 439–449.
3. Brown R., Colter N., Corsellis J.A. et al. Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia. Differences in brain weight, temporal horn area, and parahippocampal gyrus compared with affective disorder // Arch. Gen. Psychiatry. 1986. Vol. 43. P. 36–42.
4. Cahn W., Hulshoff Pol H.E., Lems E.B. et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study // Arch. Gen. Psychiatry. 2002. Vol. 59. P. 1002–1010.
5. Chakos M.H., Lieberman J.A., Alvir J. et al. Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine // Lancet. 1995. Vol. 345. P. 456–457.
6. Chakos M.H., Lieberman J.A., Bilder R.M. et al. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs // Am. J. Psychiatry. 1994. Vol. 151. P. 1430–1436.
7. Chklovskii D.B., Mel B.W., Svoboda K. Cortical rewiring and information storage // Nature. 2004. Vol. 431. P. 782–788.
8. Corson P.W., Nopoulos P., Miller D.D. et al. Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics // Am. J. Psychiatry. 1999. Vol. 156. P. 1200–1204.
9. Davis K.L., Buchsbaum M.S., Shihabuddin L. et al. Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia // Biol. Psychiatry. 1998. Vol. 43. P. 783–793.
10. Davis K.L., Kahn R.S., Ko G., Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization // Am. J. Psychiatry. 1991. Vol. 148. P. 1474–1486.
11. Davis K.L., Stewart D.G., Friedman J.I. et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction // Arch. Gen. Psychiatry. 2003. Vol. 60. P. 443–456.
12. DeLisi L.E., Sakuma M., Maurizio A.M. et al. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia // Psychiatry Res. 2004. Vol. 130. P. 57–70.
13. DeLisi L.E. Defining the course of brain structural change and plasticity in schizophrenia // Psychiatry Res. 1999. Vol. 92. P. 1–9.
14. Frazier J.A., Giedd J.N., Kaysen D. et al. Childhood-onset schizophrenia: brain MRI rescan after 2 years of clozapine maintenance treatment // Am. J. Psychiatry. 1996. Vol. 153. P. 564–566.

15. Giedd J.N., Blumenthal J., Jeffries N.O. et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study // *Nat. Neurosci.* 1999. Vol. 2. P. 861–863.
16. Gogtay N., Greenstein D., Lenane M. et al. Cortical brain development in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007. Vol. 64. P. 772–780.
17. Gur R.E., Cowell P., Turetsky B.I. et al. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998. Vol. 55. P. 145–152.
18. Hoffman W.F., Ballard L., Turner E.H., Casey D.E. Three-year follow-up of older schizophrenics: extrapyramidal syndromes, psychiatric symptoms, and ventricular brain ratio // *Biol. Psychiatry.* 1991. Vol. 30. P. 913–926.
19. Honea R., Crow T.J., Passingham D., Mackay C.E. Regional deficits in brain volume in schizophrenia: a meta-analysis of voxel-based morphometry studies // *Am. J. Psychiatry.* 2005. Vol. 162. P. 2233–2245.
20. Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Bertens M.G. et al. Gray matter volume changes in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2002. Vol. 159. P. 244–250.
21. Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Mandl R.C. et al. Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity // *Neuroimage.* 2004. Vol. 21. P. 27–35.
22. Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Mandl R.C.W. et al. Focal gray matter density changes in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001. Vol. 58. P. 1118–1125.
23. Illowsky B.P., Juliano D.M., Bigelow L.B., Weinberger D.R. Stability of CT scan findings in schizophrenia: results of an 8 year follow-up study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1988. Vol. 51. P. 209–213.
24. Ishibashi T., Dakin K.A., Stevens B. et al. Astrocytes promote myelination in response to electrical impulses // *Neuron.* 2006. Vol. 49, N 6. P. 823–832.
25. Johnstone E.C., Crow T.J., Frith C.D. et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia // *Lancet.* 1976. Vol. 2. P. 924–926.
26. Johnstone E.C., Owens D.G.C. Early studies of brain anatomy in schizophrenia // *Schizophrenia from neuroimaging to neuroscience* / S.M. Lawrie, E.C. Johnstone, D.R. Weinberger (Eds.). UK: Oxford University Press, 2004. P. 1–19.
27. Kanaan R.A., Kim J.S., Kaufmann W.E. et al. Diffusion tensor imaging in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* 2005. Vol. 58. P. 921–929.
28. Katz L.C., Shatz C.J. Synaptic activity and the construction of cortical circuits // *Science.* 1996. Vol. 274. P. 1133.
29. Kemali D., Maj M., Galderisi S. et al. Ventricle-to-brain ratio in schizophrenia: a controlled follow-up study // *Biol. Psychiatry.* 1989. Vol. 26. P. 726–729.
30. Khorram B., Lang D.J., Kopala L.C. et al. Reduced thalamic volume in patients with chronic schizophrenia after switching from typical antipsychotic medications to olanzapine // *Am. J. Psychiatry.* 2006. Vol. 163. P. 2005–2007.
31. Kubicki M., McCarley R., Westin C.F. et al. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia // *J. Psychiatry Res.* 2007. Vol. 41. P. 15–30.
32. Kure S., Shimoda M. On the brain of dementia praecox // *J. Nerv. Ment. Dis.* 1923. Vol. 58. P. 338–353.
33. Lappin J.M., Morgan K., Morgan C. et al. Gray matter abnormalities associated with duration of untreated psychosis // *Schizophr. Res.* 2006. Vol. 83. P. 145–153.
34. Lawrie S.M., Abukmeil S.S. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies // *Br. J. Psychiatry.* 1998. Vol. 172. P. 110–120.
35. Lewis N.D.C. The constitutional factors in dementia praecox: Particular attention to the circulatory system and to some of endocrine glands. *Nervous and Mental Disease Monography Series.* Washington, DC: Nervous and Mental Disease Publishing Co, 1923.
36. Lewis S.W. Computerized-tomography in schizophrenia 15 years on // *Br. J. Psychiatry.* 1990. Vol. 157. P. 16–24.
37. Liang M., Zhou Y., Jiang T. et al. Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging // *Neuroreport.* 2006. Vol. 17. P. 209–213.
38. Lieberman J.A., Tollefson G.D., Charles C. et al. HGDH Study Group. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005. Vol. 62. P. 361–370.
39. Lieberman J.A. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective // *Biol. Psychiatry.* 1999. Vol. 46. P. 729–739.
40. Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim K.O., Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001. Vol. 58. P. 148–157.
41. Mittelzweig R. Hirngewicht und Geisteskrankheit // *Allg. Z. Psychiatr. Psych. Ger Med.* 1905. Vol. 62. P. 31–62.
42. Murray R.M., Lewis S.W. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? // *Br. Med. J.* 1987. Vol. 295. P. 681–682.
43. Nair T.R., Christensen J.D., Kingsbury S.J. et al. Progression of cerebroventricular enlargement and the subtyping of schizophrenia // *Psychiatry Res.* 1997. Vol. 74. P. 141–150.
44. Nasrallah H.A., Olson S.C., McCalley-Whitters M. et al. Cerebral ventricular enlargement in schizophrenia. A preliminary follow-up study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1986. Vol. 43. P. 157–159.
45. Pantelis C., Yucel M., Wood S.J. et al. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* 2005. Vol. 31. P. 672–696.
46. Pearlson G.D., Marsh L. Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review // *Biol. Psychiatry.* 1999. Vol. 46. P. 627–649.
47. Peper J.S., Brouwer R.M., Boomsma D.I. et al. Genetic influences on human brain structure: a review of brain imaging studies in twins // *Hum. Brain Mapp.* 2007. Vol. 28. P. 464–473.
48. Saijo T., Abe T., Someya Y. et al. Ten year progressive ventricular enlargement in schizophrenia: an MRI morphometrical study // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2001. Vol. 55. P. 41–47.
49. Salisbury D.F., Kuroki N., Kasai K. et al. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2007. Vol. 64. P. 521–529.
50. Salvador R., Martinez A., Pomarol-Clotet E. et al. Frequency based mutual information measures between clusters of brain regions in functional magnetic resonance imaging // *Neuroimage.* 2007. Vol. 35. P. 83–88.
51. Scharpff. Hirngewicht und Psychose // *Arch. Psychiatr. Nervenkr.* 1912. Vol. 49. P. 242–252.
52. Shenton M.E., Dickey C.C., Frumin M. et al. A review of MRI findings in schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 49. P. 1–52.
53. Southard E.E. A study of the dementia praecox group in the light of certain cases showing anomalies or sclerosis in particular brain regions // *Am. J. Insanity.* 1910. Vol. 67. P. 119–176.
54. Staal W.G., Hulshoff Pol H.E., Kahn R.S. Outcome of schizophrenia in relation to brain abnormalities // *Schizophr. Bull.* 1999. Vol. 25. P. 337–348.
55. Stevens J.R. Anatomy of schizophrenia revisited // *Schizophr. Bull.* 1997. Vol. 23. P. 373–383.
56. Takahashi T., Suzuki M., Tanino R. et al. Volume reduction of the left planum temporale gray matter associated with long duration of untreated psychosis in schizophrenia: a preliminary report // *Psychiatry Res.* 2007. Vol. 154. P. 209–219.
57. Van Haren N.E., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G. et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study // *Neuropsychopharmacology.* 2007. Vol. 32. P. 2057–2066.
58. Van Haren N.E., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G. et al. Progressive brain volume loss in schizophrenia over the course of the illness: evidence of maturational abnormalities in early adulthood // *Biol. Psychiatry.* 2008. Vol. 63. P. 106–113.
59. Vita A., Dieci M., Giobbio G.M. et al. Time course of cerebral ventricular enlargement in schizophrenia supports the hypothesis of its neurodevelopmental nature // *Schizophr. Res.* 1997. Vol. 23. P. 25–30.
60. Weinberger D.R., McClure R.K. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2002. Vol. 59. P. 553–558.
61. Whitworth A.B., Kemmler G., Honeder M. et al. Longitudinal volumetric MRI study in first- and multiple-episode male schizophrenia patients // *Psychiatry Res.* 2005. Vol. 140. P. 225–237.
62. Witelson S.F., Beresh H., Kigar D.L. Intelligence and brain size in 100 postmortem brains: sex, lateralization and age factors // *Brain.* 2006. Vol. 129. P. 386–398.
63. Wood S.J., Velakoulis D., Smith D.J. et al. A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2001. Vol. 52. P. 37–46.
64. Wright I.C., Rabe-Hesketh S., Woodruff P.W. et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2000. Vol. 157. P. 16–25.
65. Zuo Y., Yang G., Kwon E., Gan W. Long-term sensory deprivation prevents dendritic spine loss in primary somatosensory cortex // *Nature.* 2005. Vol. 436. P. 261–265.

ЧТО ПРОИСХОДИТ ПОСЛЕ ПЕРВОГО ЭПИЗОДА? ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ О РАЗВИТИИ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРЫ МОЗГА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ШИЗОФРЕНИЕЙ

Х. Е. Хальшоф Пол, Р. С. Канн

Многочисленные методы нейровизуализации позволяют наблюдать структурные изменения мозга при шизофрении. Уменьшение мозговой ткани сопровождается расширением желудочков и увеличением объема цереброспинальной жидкости. Так или иначе, эти изменения мозговой структуры прогрессируют гораздо позже первого эпизода и остаются предметом дискуссий. Оценивая эти изменения у больных хронической шизофренией, был проведен анализ 11 лонгитудинальных КТ/МРТ-исследований. Объектами изучения данных работ были пациенты, чья продолжительность болезни в среднем составила 10 лет на момент проведения первого нейровизуализационного исследования; период наблюдения колебался от 1 до 10 лет. Все полученные данные указывали на непрерывность процесса потери мозговой ткани и расширения боковых желудочков, поскольку были обнаружены и у больных-хроников со стажем болезни по меньшей мере 20 лет (от начала первых симптомов). Процесс уменьшения моз-

говой ткани у больных шизофренией течет в два раза быстрее, чем у здоровых (-0,5 и -0,2% в год соответственно). Эти данные не противоречат результатам посмертных исследований о потере мозговой ткани, которые особо ярко выражены в лобных и височных отделах коры головного мозга. Расширение боковых желудочков также наблюдается. Выраженность органических мозговых изменений наиболее четко коррелирует со специфическим дефектом, где на первый план выступают негативная симптоматика и снижение когнитивной продуктивности. Повышение дневной кумулятивной дозы антипсихотика – один из параметров, который не коррелирует ни с изменениями объема мозга, ни с изменением его рельефа. На данный момент изменение структуры мозга представляет собой непрерывный патофизиологический процесс, требующий дополнительного изучения.

Ключевые слова: шизофрения, мозг, МРТ, КТ, структурный, лонгитудинальный, исход, прогрессивный.

WHAT HAPPENS AFTER THE FIRST EPISODE? A REVIEW OF PROGRESSIVE BRAIN CHANGES IN CHRONICALLY ILL PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA

H. E. Hulshoff Pol, R. S. Kahn

Numerous imaging studies have revealed structural brain changes in schizophrenia. Decreases in brain tissue are accompanied by increases in ventricle volumes and cerebrospinal fluid. Whether or not these brain changes are progressive beyond the first episode is subject to debate. To assess if progressive brain changes occur in chronically ill patients, 11 longitudinal magnetic resonance imaging and computed tomography studies were reviewed. Patients were ill for on average 10 years at their initial scan. Follow-up intervals varied between 1 and 10 years. Overall, the findings suggest continuous progressive brain tissue decreases and lateral ventricle volume increases in chronically ill patients, up to at least 20 years after their first symptoms. The extent of progressive brain tissue decrease in patients (-0.5% per year) is twice that of healthy controls (-0.2% per year). These findings are consistent with the extent of postmortem brain

tissue loss in schizophrenia. Progressive volume loss seems most pronounced in the frontal and temporal (gray matter) areas. Progressive lateral ventricle volume increases are also found. More pronounced progressive brain changes in patients is associated with poor outcome, more negative symptoms, and a decline in neuropsychological performance in one or some of the studies, but not consistently so. Higher daily cumulative dose of antipsychotic medication intake is either not associated with brain volume changes or with less prominent brain volume changes. The progressive brain changes present in chronic schizophrenia may represent a continuous pathophysiological process taking place in the brains of these patients that warrants further study.

Key words: schizophrenia, brain, MRI, CT, structural, longitudinal, outcome, progressive.

Хиллик Е. Хальшоф Пол, М.Д., Ph.D. – Институт нейронаук им. Рудольфа Магнуса, отдел психиатрии Центрального медицинского университета, Утрехт, Нидерланды; e-mail: h.e.hulshoff@umcutrecht.nl

Рене С. Канн, М.Д., Ph.D. – Институт нейронаук им. Рудольфа Магнуса, отдел психиатрии Центрального медицинского университета, Утрехт, Нидерланды; факс: 31-88-755-5443.