

Дофамин и глутамат при шизофрении

Robert A. McCutcheon^{1,2,3}, John H. Krystal^{4,5,6}, Oliver D. Howes^{1,2,3}

¹Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

²MRC London Institute of Medical Sciences, Imperial College London, Hammersmith Hospital, London, UK

³South London and Maudsley Foundation NHS Trust, Maudsley Hospital, London, UK

⁴Department of Radiology and Biomedical Imaging, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

⁵Department of Psychiatry, Yale University School of Medicine, New Haven, CT, USA

⁶VA National Center for PTSD, VA Connecticut Healthcare System, West Haven, CT, USA

Перевод: Скугаревская Т.О. (Минск)

Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry* 2020;19(1):15-33.

Резюме

Дофаминергическая и глутаматергическая системы играют различные роли в нейронном сигнализировании, однако обе системы считаются в значительной мере вовлеченными в патофизиологию шизофрении. В данной статье мы рассматриваем исследования, которые изучали вклад обеих систем в этиологию расстройства. Мы проанализируем свидетельства посмертных, доклинических фармакологических и *in vivo* нейровизуализационных исследований. Фармакологические и доклинические исследования задействуют обе системы, в то время как прижизненная визуализация дофаминергической системы стабильно свидетельствует о повышенном уровне синтеза и выделения дофамина в стриатуме при шизофрении. Визуализация глутаматергической системы и другие исследования дофаминергической системы произвели менее последовательные выводы, что может быть связано с методологическими ограничениями и гетерогенностью расстройства. Сходящиеся доказательства свидетельствуют о том, что генетические и средовые факторы риска шизофрении определяют нарушения глутаматного и дофаминового функционирования. Однако хотя генетика может быть прямой причиной глутаматергической дисфункции, очень малое количество генетических факторов риска задействует дофаминергическую систему, позволяя предположить, что другие факторы являются преимущественной причиной нарушенного дофаминергического сигнализирования. Мы рассмотрим нейронные цепи, посредством которых две системы взаимодействуют, и то, как их нарушение может вызывать психотические симптомы. Мы также обсудим механизмы действия существующих методов лечения, и то, как новые исследования указали на возможности разработки новых подходов к фармакотерапии. В заключение, мы рассмотрим нерешенные вопросы в области, включая то, что остается неизвестным в вопросе глутаматергической и дофаминергической функции при шизофрении, и чего необходимо достигнуть для достижения прогресса в разработке новых методов лечения.

Ключевые слова: психоз, шизофрения, дофамин, глутамат, антипсихотики, стриатум, NMDA-рецепторы, D₂-рецепторы, D₁-рецепторы, дорсолатеральная префронтальная область, кора головного мозга, ГАМК-интернейроны, амфетамин, кетамин, когнитивные симптомы.

Шизофрения является тяжелым психическим расстройством, которое характеризуется позитивными симптомами, такими как бред и галлюцинации, негативными, включающими отсутствие мотивации и отстранение от общества, и когнитивными, такими как дефицит рабочей памяти и когнитивной гибкости¹. Расстройство несет за собой значительные затраты со стороны здравоохранения и ассоциировано со сниженной приблизительно на 15 лет ожидаемой продолжительностью жизни².

Антипсихотики были случайно открыты более пятидесяти лет назад, но потребовалось еще около десяти лет, чтобы продемонстрировать, что дофаминовый антагонизм является ключевым для их клинической эффективности³. Впоследствии были накоплены дальнейшие доказательства вовлеченности дофаминергической системы в патофизиологию шизофрении, и до сих пор все лицензированные лекарственные средства первой линии для шизофрении оперируют преимущественно посредством D₂ дофаминовых рецепторов⁴.

Однако, несмотря на ту центральную роль, которую дофамин играет в нашем понимании шизофрении, становится все более понятно, что дисфункции данной системы недостаточно для полного объяснения нескольких феноменов. В частности, дофаминовая блокада неэффективна при лечении негативных и когнитивных симптомов, а у значительной доли пациентов она не ведет также и к улучшению позитивных симптомов. В результате внимание сместилось на дополнительные нейробиохимические цели. Глутамат является ключевым возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе. Открытие того, что антагонисты определенных глутаматергических рецепторов, N-метил-D-аспар-

тат (NMDA) рецепторов, вызывают психотические симптомы, привело к большому количеству исследований, рассматривающих глутаматергическую систему в патофизиологии шизофрении.

В данной статье мы рассмотрим свидетельства относительно дофаминергического и глутаматергического функционирования при шизофрении. Мы изучим непрямые результаты доклинических, генетических и фармакологических исследований, свидетельства, полученные в посмертных исследованиях, а также результаты нейровизуализационных исследований, характеризующих функционирование живых пациентов. Мы обсудим, каким образом дисрегуляция данных систем может приводить к симптомам расстройства, и терапевтические возможности, ассоциированные с их фармакологической модуляцией. Затем мы обсудим, что может определять такую дисрегуляцию, а также взаимодействие между двумя системами, в заключение упомянув нерешенные вопросы в данном поле исследований.

ДОФАМИН

Изначально дофамин считался биологически неактивным промежуточным продуктом в пути синтеза между тирозином и норадреналином. Однако работа A. Carlsson и других продемонстрировала, что недостаток дофамина ингибирует движения, и что этот эффект может быть обращен вспять с помощью назначения предшественника дофамина L-DOPA. Это обозначило, что у молекулы была собственная важная биологическая роль⁵, а в дальнейшем были идентифицированы отдельные дофаминергические пути.

То, что дофаминергическая дисфункция может играть роль в развитии психотических симптомов, является одной из наиболее долго существующих гипотез относительно патофизиологии шизофрении. Ниже мы обсуждаем свидетельства дофаминергической дисфункции при шизофрении, то, как это может приводить к симптомам шизофрении, и механизмы того, как модулирующее дофамин лечение оказывает свой эффект.

Непрямые свидетельства дофаминергической дисфункции при шизофрении

Модели на животных

Модели шизофрении на грызунах полезны для исследования молекулярных механизмов, которые могут иметь патофизиологическую значимость, и для тестирования новых терапевтических вмешательств.

Одна хорошо описанная модель дофаминергической гиперактивности включает назначение повторных доз амфетамина. Было показано, что это индуцирует симптомы, похожие на таковые у пациентов с шизофренией, такие как сниженное преимпульсное ингибирование, стереотипное поведение и снижение когнитивной гибкости и внимания⁶. Учитывая, что амфетамин вызывает выброс дофамина, и что описанные выше эффекты могут быть нивелированы назначением антагонистов дофамина, это предоставляет не прямые доказательства роли дофамина в поведении, считающемся моделью психотических симптомов.

Другой пример заключается в том, что мыши, генетически модифицированные для повышенной экспрессии D₂ дофаминовых рецепторов в стриатуме, также демонстрируют широкий спектр шизофреноподобного поведения⁷. Сходным образом, трансгенная инсерция тирозингидроксилазы и гуанозинтрифосфат (ГТФ) циклогидразы 1 в черную субстанцию в раннем подростковом возрасте увеличивает возможности синтеза дофамина и была ассоциирована с фенотипами с шизофреноподобным поведением⁸.

Другие примеры не затрагивают дофаминовую систему напрямую, но все равно ассоциированы с дофаминергическими нарушениями. Модель метилазоксиметанол ацетата (ММА) включает индукцию нарушений нейронного развития в гиппокампе посредством назначения ММА беременным крысам, и ассоциирована с увеличенной частотой импульсации мезостриарных дофаминергических нейронов⁹. Модель средовых факторов риска, в которой крысы социально изолируются после отлучения от матери, также была ассоциирована с повышенным стриарным пресинаптическим дофаминергическим функционированием¹⁰.

В итоге, с использованием множества методов было показано, что индукция стриарного дофаминергического сигнализирования в животных моделях стабильно вызывает поведение, аналогичное таковому у пациентов с шизофренией.

Спинномозговая жидкость (СМЖ) и посмертные исследования

Исследования, изучающие уровни дофамина и его метаболитов – 3,4-дигидроксифенилуксусной кислоты (DOPAC) и гомованилиновой кислоты (HVA), произвели неодинаковые результаты¹¹⁻¹³. Это может быть следствием того, что их уровни зависят в том числе от эффективности антипсихотического лечения. Исследования обнаружили, что уровни дофамина, HVA и DOPAC в СМЖ увеличены только у получающих антипсихотическое лечение^{13,14}, и что их уменьшение происходит после отмены антипсихотиков^{15,16}.

Некоторые¹⁷⁻¹⁹, но не все²⁰ исследования HVA обнаружили более высокие ее уровни в СМЖ и плазме пациентов в остром рецидиве по сравнению со стабильными пациента-

ми. Были сделаны предположения, что базовые уровни HVA могут быть предикторами последующего ответа на антипсихотики, что соответствует визуализационным исследованиям, приведенным ниже²¹.

Такой подход к исследованию дофаминергической системы утратил популярность с годами. Его значительная слабость заключается в том, что измерения проводятся на расстоянии от интересующих дофаминергических нейронов. Поскольку и гипо-, и гиперфункция дофаминергической системы могут сосуществовать у человека, необходима техника, позволяющая анатомически специфично понять природу и локализацию изменений.

Ранние посмертные исследования позволяли предположить, что стриарные уровни D₂-рецепторов могут быть повышены у лиц в психозе²², а метаанализ семи посмертных исследований заключил, что уровни рецепторов были повышены с большим размером эффекта²³. Однако не существует исследований пациентов, не принимавших антипсихотики, и большинство работ проводилось на пациентах, длительно принимавших лечение, что, как было показано, вызывает увеличение концентрации D₂-рецепторов^{24,25}.

В посмертных исследованиях также изучалась черная субстанция. В таких исследованиях результаты относительно дофаминергического функционирования непостоянны, некоторые из них показали увеличение уровня тирозингидроксилазы у пациентов²⁶, тогда как другие не обнаружили разницы^{27,28}. В других исследованиях была обнаружена аномальная морфология ядер нейронов черной субстанции²⁹, сниженная экспрессия генов переносчика дофамина (DAT) и везикулярного переносчика моноаминов (VMAT), а также увеличенная экспрессия моноаминоксидазы A²⁸.

Недавние совместные усилия по сбору больших посмертных выборок и применению более сложных методов анализа могут в ближайшем будущем улучшить наше понимание происходящего³⁰. Однако, несмотря на такие улучшения, недостатки посмертных исследований включают гетерогенное качество тканей, тот факт, что большинство образцов принадлежат пожилым пациентам с длительной историей применения антипсихотиков, ограниченную информацию о клиническом фенотипе и то, что смерть сама по себе приводит к широкому спектру нейробиологических изменений, которые могут смазать важные различия.

Исследования живых участников имеют больший потенциал, поскольку включают более молодых людей, не принимавших медикаменты участников, а также предоставляют возможность посмотреть на различия между пациентами в вопросе симптомов и их соотношения с фармакологическими манипуляциями.

Психофармакология агонистов и антагонистов дофамина

Открытие того, что хлорпромазин и резерпин эффективны в лечении шизофрении, произошло до обнаружения нейромедиаторной роли дофамина. Лишь в 1970-х клинические возможности антипсихотиков были неоспоримо связаны с блокадой D₂-рецепторов дофамина^{31,32}. Более того, селективные D₂-антагонисты имеют эффективность, эквивалентную таковой у лекарств с широким спектром активности³³, что доказывает, что D₂-антагонизма достаточно для антипсихотической эффективности.

Было также отмечено, что такие лекарства, как амфетамин, увеличивающие дофаминергическую нейротрансмиссию, могут вызывать психотические симптомы у здоровых людей и усиливать психотические симптомы у пациентов с шизофренией^{34,35}. Сходным образом лечение L-DOPA при болезни Паркинсона оказалось способным вызывать психотические симптомы у некоторых людей³⁶. Однако, хотя

амфетамин-индуцированный психоз характеризуется галлюцинациями, бредом, паранойей и дезорганизацией мышления, обычно он не ассоциирован с негативными и когнитивными симптомами, сходными с таковыми при шизофрении³⁷. Такая относительная специфичность в отношении позитивных психотических симптомов контрастирует с глутаматергической моделью шизофрении (см. ниже).

Итог не прямых открытий

Описанные выше исследования предоставляют доказательства того, что нарушенное функционирование дофаминергической системы вносит вклад в психотические симптомы (см. Таблицу 1). Однако данные методы неспособны определить мозговую локализацию этой дисфункции и по большей части не могут предоставить прямую связь с симптомами. Далее мы обсудим методы прижизненной визуализации дофаминергической системы, у которой есть потенциал обойти эти ограничения.

Визуализация дофамина *in vivo*

И магнитно-резонансная томография (МРТ), и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) использовались для характеристики дофаминергической системы *in vivo* (Таблица 2). ПЭТ предоставляет нам молекулярную специфичность относительно дофаминергической системы, однако у нее более низкое временное и пространственное разрешение по сравнению с МРТ.

МРТ

Хотя у МРТ нет способности прямо визуализировать дофаминергическую систему, недавние работы по нейромеланину позволяют ожидать измерения данной системы *in vivo*. Нейромеланин синтезируется путем железозависимого окисления цитозольного дофамина и накапливается в дофаминергических нейронах черной субстанции. Было показано, что МРТ-сигнал нейромеланина ассоциирован с группами дофаминергических нейронов, выделением дофамина в стриатуме и выраженностью психоза при шизофрении⁴⁹.

Функциональное МРТ (фМРТ) также использовалось в попытках изучить функционирование дофаминергической системы. Основанную на заданиях фМРТ адаптировали для

измерения стриарного ответа на вознаграждение, что связано с дофаминергическим функционированием, однако точные их взаимосвязи сложны⁵⁰. Существуют четкие доказательства снижения вентральной стриарной активности в ответ на вознаграждение при шизофрении⁵¹. Мы рассмотрим, как это сочетается с гипотезой гиперактивной дофаминергической системы в разделе о психотических симптомах ниже.

ПЭТ: рецепторы дофамина

Для исследования рецепторов дофамина применялось большое количество радиолигандов. Большинство исследований использовало лиганды, специфичные для рецепторов D₂-типа (в т. ч. D₂, D₃ и D₄), однако в некоторых исследованиях рассматривались также рецепторы D₁-типа (D₁ и D₅).

Стриатум

Предполагалось, что причиной повышенной дофаминергической нейротрансмиссии при шизофрении является увеличение количества стриарных постсинаптических рецепторов типа D₂. Однако метаанализ исследований с использованием ПЭТ показал лишь небольшое увеличение концентрации рецепторов при шизофрении, а в анализах, ограничивающихся пациентами, не принимающими лечения, не было отмечено значимой разницы между пациентами и контрольной группой⁵². В сочетании с данными о том, что антипсихотическое лечение приводит к увеличению количества D₂-рецепторов^{24,25}, можно предположить, что любые отличия между пациентами и контролем здесь могут быть объяснены изменениями из-за лечения.

У приведенного выше утверждения, тем не менее, есть слабые стороны. Во-первых, большинство исследований неспособно измерить абсолютную плотность рецепторов, поскольку часть рецепторов будет занята эндогенным дофамином. Если шизофрения связана с увеличением уровня синаптического дофамина, это может маскировать совместное увеличение плотности рецепторов. И действительно, в одном исследовании, где перед ПЭТ-сканированием был снижен уровень дофамина, было показано значительное увеличение доступности дофаминовых рецепторов у пациентов, однако такое увеличение не было значимым в другом исследовании, использовавшем тот же подход^{53,54}.

Таблица 1. Итог не прямых свидетельств дисфункции систем дофамина и глутамата при шизофрении		
	Дофамин	Глутамат
Модели на животных	Назначение амфетамина, стриарная D ₂ -гиперэкспрессия, трансгенетическое увеличение возможности синтеза дофамина ассоциированы с шизофреноподобным поведением. Модели нейроонтогенетических и социальных факторов риска ассоциированы с повышенным стриарным дофаминовым функционированием	Назначение антагонистов NMDA вызывает широкий спектр шизофреноподобного поведения. Генетические модели с повреждением NMDA сигнализации (путем снижения уровня D-серина, инактивации D-аминоксидазы или снижения уровня дисбиндина) демонстрируют поведенческие и нейробиологические изменения, сходные с таковыми, наблюдаемыми при шизофрении
Спинальная жидкость (СМЖ)	Результаты исследований DOPAC и HVA периферически и в СМЖ были неодинаковы	Исследования уровней глутамата различаются, но уровень кинуреновой кислоты (антагониста NMDA) постоянно повышен
Посмертные исследования	Наблюдалась повышенная плотность D ₂ -рецепторов, но это может быть причиной медикаментозного лечения	У глутаматергических нейронов снижена ветвистость дендритов, плотность шипиков и экспрессия синаптофизина. Уровни переносчика глутамата EAAT2 и его мРНК были снижены в лобной и височной областях. Есть некоторые свидетельства того, что экспрессия глутаминазы увеличена у пациентов, а также что имеют место аномалии GRIN1
Фармакологические исследования	Клинический потенциал антипсихотиков сильно связан с их аффинностью к D ₂ -рецепторам. Амфетамины могут вызывать позитивные симптомы в контрольной группе и ухудшать их у пациентов	NMDA антагонисты вызывают позитивные, негативные и когнитивные симптомы в контрольной группе. Лица, длительно употребляющие кетамин, демонстрируют подпороговые психотические симптомы
NMDA – N-метил-D-аспартат, DOPAC – 3,4-дигидроксифенилуксусная кислота, HVA – гомованильная, EAAT – переносчик возбуждающих аминокислот.		

Таблица 2. Итог визуализационных исследований систем дофамина и глутамата при шизофрении			
		Стриарные регионы	Внестриарные регионы
Дофамин	Рецепторы дофамина	D ₁ Мало исследований, нет постоянных результатов	Исследования с использованием [3H] SCH 23390 показали сниженное связывание с рецепторами у пациентов, а с использованием [11C] NNC 112 показали увеличение концентрации рецепторов у пациентов
		D ₂ Нет разницы между пациентами и контролем в группах без лечения. Вариабельность у пациентов увеличена	В целом плохое соотношение «сигнал–шум». Нет стабильных отличий между пациентами и контролем
	Пресинаптическая дофаминовая функция	Постоянно повышенный риск у пролеченных и не принимавших антипсихотики пациентов (g=0,7). Разница между пациентами и контролем наибольшая в дорсальном стриатуме	Два исследования обнаружили повышенную способность синтеза дофамина в черной субстанции (хотя этого не наблюдалось в другом). В одном исследовании с нагрузкой амфетамином был показан сниженный выброс в префронтальной коре у пациентов. Физиологические нагрузки приводили к менее ясным результатам. Находки нагрузочных исследований в черной субстанции различаются
	Транспорт дофамина	DAT Нет разницы между пациентами и контролем в среднем связывании, но у пациентов увеличена вариабельность	Мало исследований. Некоторые предполагают, что уровень в таламусе может быть повышен
VMAT Нет разницы между пациентами и контролем в среднем связывании, но у пациентов увеличена вариабельность		Два исследования обнаружили повышенный уровень в вентральном стволе мозга у пациентов	
Глутамат	Базальные ганглии	Уровень Glx и глутамата повышен у пациентов (g=0,6)	
	Таламус	Уровень глутамата повышен у пациентов (g=0,6)	
	Медиальная височная доля	Уровень Glx повышен у пациентов (g=0,3)	
DAT – переносчик дофамина, VMAT – везикулярный переносчик моноаминов, Glx – глутамат+глутамин			

Во-вторых, большинство лигандов более селективны в отношении D₂-рецепторов по сравнению с D₃ и D₄. Исследования, в которых использовался бутирофенон (имеющий аффинность также к D₄-рецепторам в дополнение к D₂ и D₃), обычно показывали повышенную плотность рецепторов по сравнению с исследованиями, в которых использовался лиганд без аффинности к D₄-рецепторам⁵². В дополнение к потенциальным различиям в соотношении подтипов рецепторов D_{2/3/4}, D₂-рецепторы существуют в состояниях с низкой и высокой аффинностью, и некоторые данные предполагают, что шизофрения связана с увеличением доли рецепторов с высокой аффинностью^{55–58}.

Более того, после интернализации рецептора некоторые лиганды остаются связанными с ним, а некоторые диссоциируют. Следовательно, если в одной из групп будет повышена интернализация рецепторов, это будет отмечено как сниженное связывание с рецепторами при использовании лигандов, диссоциирующих при интернализации, по сравнению с теми, которые остаются связанными^{59,60}.

В заключение недавно было показано, что *вариабельность* стриарных D₂-рецепторов выше у пациентов по сравнению с контролем⁶¹, предполагая, что разница в плотности D₂-рецепторов может существовать, но лишь в подгруппе пациентов, однако остается неясным, отражает ли это первичную патологию или эффект предварительного лечения антипсихотиками.

Рецепторы D₁-типа нечасто исследовались в стриатуме, а предпринятые исследования не показали значимых различий между пациентами и контролем^{52,62}.

Экстрастриарные регионы

Измерение дофаминовых рецепторов в экстрастриарных регионах осложняется более низкими плотностями рецепторов, что означает, что соотношение «сигнал–шум» гораздо ниже, чем в стриатуме. Исследования доступности

D_{2/3}-рецепторов в таламусе, височной коре и черной субстанции не показывали стабильных различий между пациентами и контролем⁶³. Другие кортикальные регионы не часто исследовались и не показали постоянных изменений⁶³.

D₁-рецепторы более часто исследовались в коре, чем в стриатуме. Два исследования с использованием [11C] NNC 112 показали их увеличение у пациентов^{64,65}, а одно – снижение⁶⁶. Четыре исследования с использованием [3H] SCH 23390 показали снижение количества рецепторов^{62,66–68}, в то время как два других не показали значимых различий^{69,70}. Интерпретация этих исследований еще осложняется тем, что снижение уровня дофамина парадоксально снижает связывание [3H] SCH 23390, но не имеет никакого эффекта на связывание [11C] NNC 112. Более того, лечение антипсихотиками снижает экспрессию D₁-рецепторов, а оба из упомянутых выше лигандов имеют аффинность к 5-HT_{2A} рецепторам^{71–73}.

ПЭТ: механизмы транспорта дофамина

DAT участвует в обратном захвате дофамина из синаптической щели, и в исследованиях его концентрацию часто интерпретируют как меру плотности дофаминовых нейронов. Исследования, изучающие плотность DAT в стриатуме, не показали значимой разницы между пациентами и контролем⁵², однако, как и в случае с рецепторами, вариабельность была повышена при шизофрении, предполагая, что отличия могут присутствовать в подгруппе пациентов⁶¹. Более недавнее исследование показало увеличенный стриарный уровень DAT у пациентов, но это было обнаружено у пациентов с хроническим течением болезни и длительным применением антипсихотиков⁷⁴.

Было проведено значительно меньше исследований об экстрастриарных регионах, однако те, которые были предприняты, свидетельствуют в пользу увеличенных уровней DAT у пациентов в таламусе^{74,75}.

VMAT2 транспортирует внутриклеточные моноамины в синаптические пузырьки. Два исследования ПЭТ показали, что его уровень был повышен в вентральном стволе мозга у пациентов с шизофренией, но не обнаружили разницы между пациентами и контролем в стриатуме или таламусе^{76,77}. Это контрастирует с посмертными исследованиями, рассмотренными выше²⁸, но соответствует исследованию, показавшему увеличенную плотность VMAT2 в тромбоцитах пациентов с шизофренией⁷⁸.

ПЭТ: пресинаптическая дофаминергическая функция

Существует множество методов для измерения пресинаптического дофаминергического функционирования.

В нескольких исследованиях изучалась возможность выброса дофамина посредством изучения реакции дофаминовой системы на острую нагрузку, фармакологическую, такую как амфетамин, или психологическую, такую как вознаграждение или стрессовое задание⁷⁹. В исследованиях на животных было показано, что сравнение связывания лиганда при выполнении задания и его связывания в спокойном состоянии позволяет предположить количество дофамина, выделенного для выполнения задания⁸⁰.

Альтернативно, можно определить количество выделяемого в спокойном состоянии дофамина посредством сравнения результата сканирования в спокойном состоянии и скана, полученного после назначения снижающего уровень дофамина агента, такого как альфа-метилпаратирозин.

В заключение радиомеченная L-DOPA может быть использована для измерения возможностей синтеза дофамина. Радиомеченная L-DOPA поглощается дофаминергическими нейронами, где она конвертируется декарбоксилазой ароматических L-аминокислот в дофамин, который затем запасается в везикулах в нейронном окончании⁸¹. Уровень поглощения отражает возможности синтеза дофамина.

Стриатум

Исследования стабильно демонстрировали повышенное пресинаптическое дофаминергическое функционирование при шизофрении, где g Хеджеса=0,7 (g Хеджеса является мерой размера эффекта, ее величины до 0,2 обычно считаются малыми, до 0,5 – средними, до 0,8 – большими⁸²). Нагрузочные исследования показывают большие размеры эффекта ($g=1,0$) по сравнению с измеряющими возможности синтеза дофамина ($g=0,5$)⁸³. Гипердофаминергическое состояние, характерное для шизофрении, наиболее характерно для дорзального стриатума⁸³.

Дальнейшие свидетельства патофизиологической значимости исходят из исследований, показывающих прямую связь между возможностями синтеза дофамина и выраженностью позитивных психотических симптомов⁸⁴⁻⁸⁶. Связь с другими доменами симптомов менее четкая: существуют сообщения об обратной связи с депрессивными симптомами⁸⁷ и меньшей возможностью синтеза, связанной с худшим когнитивным состоянием⁸⁸.

Экстрастриарные регионы

Вне стриатума, возможности дофаминового синтеза могут быть достоверно измерены, используя современные техники, лишь в небольшом количестве мозговых регионов, таких как черная субстанция и миндалина⁸⁹. Два исследования показали увеличенные возможности синтеза дофамина в черной субстанции^{90,91}, хотя другое исследование этого не подтвердило⁹². Другое исследование также показало увеличенное обезвреживание дофамина в миндалине⁹¹.

Несмотря на то, что кортикальные дофаминергические рецепторы по большей части принадлежат к D₁-типу, ли-

ганды к ним тяжело диссоциируют, и по этой причине не подходят для конкурентных исследований. Кортикальные D₂-рецепторы существуют, но исследование осложняется их редкостью⁹³. Более того, хотя нагрузочные исследования показали свою валидность в стриатуме, результаты кортикальных исследований сложнее интерпретировать, и конкурентное связывание не всегда имеет место⁹⁴.

Одно исследование с использованием амфетаминовой нагрузки в комбинации с высокоаффинным лигандом FLB-457 обнаружило сниженное выделение дофамина в префронтальной коре у пациентов с шизофренией⁹⁵. Два других недавних исследования с FLB-457 использовали психологические нагрузки. Одно из них использовало психологический стрессор, который не вызвал смещения кортикальной метки у пациентов или контроля⁹⁶. Другое использовало когнитивный тест исполнительских функций, и оно показало меньшее смещение метки у пациентов, однако интерпретация была затруднена тем фактом, что, опять же, задание не вызывало постоянного выброса дофамина⁹⁷. Исследование с использованием ¹⁸F-фаллипирида не обнаружило различий между пациентами и контролем в вопросе стресс-индуцированного кортикального выброса дофамина⁹⁸.

Два исследования изучали выброс дофамина в черной субстанции. Одно использовало стрессовую нагрузку и обнаружило повышенный выброс у пациентов⁹⁹; другое использовало амфетаминовую нагрузку и обнаружило незначимое снижение⁹⁵.

Итог исследований ПЭТ

Описанные выше исследования предоставляют достоверные свидетельства стриарного пресинаптического гипердофаминергического состояния при шизофрении (см. Таблицу 2), и несколько разнящиеся свидетельства измененных уровней D_{2/3}-рецепторов. Остается неизвестным, существуют ли аномалии в других типах дофаминергических рецепторов или в кортикальном дофаминергическом функционировании.

Последствия дофаминергической дисфункции

Ошибки предсказания, релевантность стимулов и позитивные симптомы

После того, как роль дофамина в движениях была установлена, доклинические исследования предположили, что он также играет роль в сигнализации вознаграждения¹¹⁴. Дальнейшие работы показали, что сигнализирование точнее описывается разницей между ожидаемым и получаемым вознаграждением – ошибке предсказания вознаграждения¹¹⁵. Еще более недавно было продемонстрировано, что это сигнализирование связано не исключительно с предсказанием вознаграждения, но может происходить в ответ на большое количество актуальных стимулов¹¹⁶⁻¹²⁰, и что в дорзальных областях стриатума дофаминовое сигнализирование более прочно связано со стимулами, относящимися к угрозе^{118,119}.

Существует несколько теорий, объясняющих, каким образом нарушение нормального дофаминового функционирования может лежать в основе таких психотических симптомов, как бред и галлюцинации¹²¹⁻¹²³. Нарушенный сигнал от дофаминергического нейрона будет сообщать, что несущественные стимулы являются актуальными, таким образом наполняя восприятие и мышление ненормально большим количеством высокорелевантных стимулов, что в свою очередь ведет к неподходящим ассоциациям и причинно-следственным связям¹²⁴. Также существуют механизмы, посредством которых некоординированное дофаминовое сигнализирование может способствовать не только бредовым идеям, но и чрезвычайно ригидным формам бреда^{123,125}.

Недавние работы предприняли попытку более точно идентифицировать механизмы, посредством которых дофаминергическая дисфункция может породить симптомы. Опыт восприятия стимула зависит не только от сенсорных импульсов, им вызванных, но и от предшествующих ожиданий относительно вероятности воспринимаемого. Слуховые галлюцинации образуются от преобладания предшествующих ожиданий над сенсорными ощущениями¹²⁶, и такое приращение большего веса ожиданиям было ассоциировано с большим уровнем амфетамин-индуцированного выброса дофамина в стриатуме¹²⁷.

Относительно понимания развития бреда, в комбинированном ПЭТ и МРТ эксперименте было показано, что выброс дофамина связан с нейронным сигнализированием при обновлении убеждений, а не просто при неожиданных сенсорных стимулах¹²⁸. Это предполагает, что нарушенное дофаминовое сигнализирование может привести к принятию неактуальных стимулов за значимые, и клинически это подтверждается тем, что участники, демонстрировавшие более нарушенное обновление убеждений, показывали более выраженную субклиническую паранойальность¹²⁸.

В дополнение к мезостриарному дофаминергическому сигнализированию, в обработке релевантности стимулов участвует также несколько корковых регионов^{129,130}. Такая сеть включает переднюю поясную кору и билатеральный островок, а дисфункция этих областей считается ключевым моментом патофизиологии шизофрении¹³¹. Данная сеть играет важную роль в переключении между состояниями мозга, например, между отдыхом и состояниями, ассоциированными с выполнением когнитивно тяжелых заданий¹³². Также важно, что дофамин играет роль в динамической реорганизации мозговых состояний^{133,134}. Недавние работы продемонстрировали, что мезостриарное дофаминовое сигнализирование и связи сети релевантности тесно взаимосвязаны¹³⁵, однако неизвестно, нарушается ли это взаимодействие при шизофрении.

Вознаграждение, мотивация и негативные симптомы

Вознаграждение и наказание являются фундаментальными двигателями поведения, и модели подкрепления обучения формализовали связь между вознаграждением, состоянием и поведением. Ошибки предсказания позволяют выучить значимость состояний и действий, и являются ключевым сигналом во многих моделях подкрепления обучения. Учитывая центральную роль дофамина и в кодировании ошибок предсказания, и в кортикальной репрезентации состояний окружающей среды, некоторые исследования использовали такую концепцию для изучения поведенческих последствий нарушенного дофаминергического сигнализирования¹³⁶.

Кортикальные D₁-рецепторы играют центральную роль в формировании точной нейронной репрезентации состояний окружающей среды, позволяя точно ингибировать нейронную активность¹³⁷. Сниженное кортикальное дофаминовое сигнализирование подразумевает, что стимулы, ассоциированные с вознаграждением, не могут быть правильно закодированы, что эффективно предотвращает их способность руководить поведением¹³⁷. Более того, сниженное кортикальное дофаминовое сигнализирование может означать, что связанные с вознаграждением репрезентации недолговечны, из чего следует, что даже если они корректно отображаются, их мотивационные свойства имеют более короткое влияние¹³⁷.

Дофаминергические нейроны возбуждаются в ответ на стимулы, ранее ассоциированные с вознаграждением, и продвигают поведение в отношении действий, ранее с ним связанных¹³⁸. Стриарное гипердофаминергическое состояние может означать, что связанные с вознаграждением стимулы

утратили мотивационное значение, поскольку нарушенный базовый уровень дофаминергического сигнализирования снижает соотношение «сигнал–шум» адаптивного фазового сигнализирования¹³⁹. Данный механизм также может снизить мотивационные свойства награды, таким образом снижая ее влияние на последующее поведение и создавая негативные симптомы, такие как ангедония и амотивация^{140–142}. Это сниженное соотношение «сигнал–шум» может отвечать за сниженную стриарную активацию в ответ на награду, что наблюдается на фМРТ у пациентов с шизофренией⁵¹.

Кортикальный дофамин и когнитивные симптомы

Когнитивные симптомы шизофрении включают нарушение рабочей памяти, исполнительских функций и обработки информации. Они проявляются перед основным психозом и отвечают за значительную долю смертности, ассоциированной с расстройством^{143–145}.

Дорсолатеральная префронтальная кора играет центральную роль во многих когнитивных процессах, и как функциональная, так и структурная патология данной области связана с нарушениями, наблюдаемыми при шизофрении¹⁴⁶. Однако еще неизвестны молекулярные изменения, лежащие в основе когнитивных симптомов. Учитывая важность D₁-сигнализирования для мышления¹⁴⁷, долгое время предполагалось, что сниженное кортикальное дофаминергическое сигнализирование играет роль в возникновении когнитивных симптомов шизофрении. Как обсуждалось выше, свидетельства относительно D₁-рецепторов при шизофрении неокончательные, и было проведено только одно исследование, показавшее сниженный выброс дофамина в коре⁹⁵.

Основываясь на доклинической работе, использующей модель стриарной гиперэкспрессии D₂-рецепторов, также было выдвинуто предположение, что излишнее стриарное дофаминергическое сигнализирование может приводить к снижению кортикального уровня дофамина и связанным с этим когнитивным симптомам⁷. Таким образом, похоже, что и сниженное, и излишнее дофаминергическое сигнализирование может оказывать негативный эффект на когницию, что может объяснить тот факт, что почти не было достигнуто успеха в разработке модулирующих дофамин методов лечения когнитивных симптомов шизофрении^{4,145}.

ГЛУТАМАТ

Как было описано выше, существует множество доказательств участия дофаминергической системы в патогенезе шизофрении. Однако это может происходить вследствие других патофизиологических процессов. Более того, шизофрения – гетерогенное расстройство, и дофаминергическая дисфункция может не играть значимой роли у некоторых пациентов, а у некоторых она может являться одним из нескольких патологических механизмов.

Накопилось немало свидетельств участия глутаматергической системы в патогенезе шизофрении. Глутамат является главным возбуждающим нейромедиатором в центральной нервной системе, и, в противоположность анатомически локализованным телам дофаминергических нейронов, глутаматергические нейроны широко распространены во всем мозге.

Глутаматергические рецепторы широко варьируют в своих типах, их можно классифицировать на ионотропные и метаботропные. Ионотропные включают NMDA и не-NMDA рецепторы – каинат и альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовая кислота (AMPA). NMDA и не-NMDA в норме находятся на одних и тех же нейронах и действуют совместно таким образом, что рецепторы NMDA обладают более медленной кинетикой и усиливают деполаризацию, вызванную не-NMDA рецепторами.

После открытия психотомиметических эффектов NMDA антагонистов, на этих рецепторах было сосредоточено основное внимание при изучении глутаматергической дисфункции при шизофрении. Ниже мы рассмотрим свидетельства, связывающие шизофрению с глутаматергическими аномалиями, предположим, как эти аномалии могут приводить к симптомам, и рассмотрим потенциал препаратов, модулирующих выброс глутамата.

Непрямые свидетельства глутаматергической дисфункции при шизофрении

Модели на животных

Назначение антагонистов NMDA нечеловекообразным приматам и грызунам индуцировало спектр шизофреноподобного поведения, такого как сенсомоторное нарушение походки, двигательное возбуждение, ненормальные повторяющиеся движения, когнитивные и социальные нарушения³⁸. NMDA антагонизм также приводил к гиппокампальному гиперметаболизму, сходному с наблюдаемым при шизофрении^{148,149}.

Генетическая модель на животных со сниженным уровнем ко-агониста NMDA D-серина была ассоциирована с нейробиологическими изменениями, сходными с таковыми, наблюдаемыми при шизофрении, такими как сниженная плотность дендритных шипиков и сниженный объем гиппокампа³⁹. Некоторые другие модели на животных, такие как модель с инактивацией D-аминоксидазы⁴⁰ и снижением концентрации синаптического белка дисбиндина⁴¹, также показали гипofункцию NMDA рецепторов, сопровождающуюся поведенческими и нейробиологическими изменениями, аналогичными таковым при шизофрении.

СМЖ и посмертные исследования

Посмертные исследования и исследования СМЖ показали сниженный уровень глутамата у пациентов, но эти находки не удалось повторить^{42,43}. Однако уровень кинуреновой кислоты, NMDA антагониста в СМЖ и мозговой ткани, постоянно оказывался повышенным, чего не наблюдалось в плазме⁴⁴.

Посмертные исследования структурных альтераций глутаматергических нейронов часто показывали сниженную ветвистость дендритов, плотность шипиков и экспрессию синаптофизина в лобных и височных регионах⁴⁵.

Экспрессия мРНК специфических глутаматных рецепторов и их субъединиц также исследовалась в нескольких регионах мозга. Несмотря на то, что в некоторых исследованиях была обнаружена сниженная экспрессия субъединиц NMDA рецепторов, таких как GRIN1, GRIN2A и GRIN2C, эта находка не была повторена в других мозговых регионах⁴⁵, хотя, когда регионы исследовались отдельно, были свидетельства сниженной экспрессии GRIN1 в гиппокампе⁴⁵. Недавнее исследование, изучающее образцы от более чем 500 людей с шизофренией, обнаружило повышенный пропуск экзонов GRIN1, что повлияло на внеклеточный сайт связывания лиганда³⁰. Меньшее количество исследованных рассматривало экспрессию белка этих субъединиц, и их результаты разнятся⁴⁵.

Также существует небольшое количество исследований, изучающих ферменты, участвующие в метаболизме глутамата. Переносчики возбуждающих аминокислот (EAAT) убирают глутамат из синаптической щели. После обратного захвата его из синапса, глутаминсинтетаза превращает глутамат в глутамин. Когда глутамин доставляется в нейрон, он превращается назад в глутамат глутаминазой. Существуют предварительные свидетельства того, что и уровень мРНК, и уровень белка EAAT2, переносчика, ответ-

ственного за большинство захвата глутамата, снижены в лобных и височных зонах у пациентов с шизофренией, в то время как уровень мРНК и ферментной активности глутаминазы были повышены в двух исследованиях, рассматривавших, соответственно, таламус и дорсолатеральную префронтальную кору⁴⁵.

Несмотря на то, что остаются недостатки посмертных исследований, описанных выше, некоторые из описанных здесь результатов соответствуют нарушению функционированию NMDA рецепторов. В дополнение к прямой патологии, предполагаемой исследованиями GRIN1, сниженная экспрессия EAAT2 и увеличенная экспрессия глутаминазы могут быть обоснованы как компенсаторные ответы в попытке увеличить синаптические уровни глутамата.

Психофармакология NMDA антагонистов

Назначение антагонистов NMDA рецепторов, таких как фенциклидин и кетамин, здоровым людям стабильно индуцирует манифестации, похожие на позитивные, негативные и когнитивные симптомы шизофрении⁴⁶. Было продемонстрировано, что блокада NMDA рецепторов этими веществами и необходима, и достаточна для их психотомиметических эффектов¹⁵⁰.

Также было показано, что эти препараты увеличивают проявления столь же широкого спектра симптомов у пациентов с шизофренией, в противоположность амфетамину, которые ухудшают в основном позитивные симптомы¹⁵¹. Более того, было показано, что анти-NMDA рецепторный энцефалит может быть ассоциирован с психиатрическими репрезентациями, похожими на шизофрению у некоторых пациентов¹⁵². Следовательно, NMDA антагонизм можно назвать основной фармакологической моделью шизофрении, по сравнению с амфетаминами, учитывая его способность более достоверно вызывать негативные симптомы в купе с позитивными^{153,154}.

Болосное назначение антагонистов NMDA обычно встречается в экспериментальных условиях, поскольку длительное назначение здоровым индивидам не может быть предпринято по этическим соображениям. Однако длительные потребители кетамина демонстрируют подпороговые психотические симптомы в позитивном, негативном и когнитивном доменах^{47,48}, а подгруппа таких длительных потребителей развивает персистирующий психоз, более близкий к шизофрении, чем вызванный однократным применением кетамина¹⁵⁵.

Визуализация глутамата *in vivo*

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия

Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (¹H-MRS) – наиболее часто используемая техника для исследования системы глутамата *in vivo*. Она не требует использования ионизирующего излучения и значительно дешевле ПЭТ.

Однако ¹H-MRS имеет несколько недостатков, включая тот факт, что она неспособна отличить внутриклеточные компартменты¹⁵⁶. Глутамат действует не только как нейромедиатор, он также участвует в синтезе белка и метаболизме азота, и является предшественником ГАМК¹⁵⁷. Это означает, что невозможно заключить, являются ли различия между пациентами и контрольной группой связанными с синаптической концентрацией глутамата или с изменениями в других его функциях. Даже если предположить, что отмечаемые аномалии связаны с синаптической нейротрансмиссией, невозможно определить, вторична ли она относительно разницы синаптических концентраций, в противоположность пресинаптической дисфункции, или с измененным обратным захватом глутамата.

При большей силе поля возможно различить глутамат и его метаболит глутамин, но при более низкой силе концентрации обоих, часто сокращаемых как Glx, – это все, что можно точно измерить. Глутамин синтезируется из глутамата после его захвата из синаптической щели астроцитами, и уровни глутамин считываются маркером глутаматергической нейротрансмиссии. Однако, как и с глутаматом, глутамин участвует во множестве клеточных процессов, что усложняет интерпретацию¹⁵⁸.

Было проведено лишь 50 исследований глутаматергической системы с ¹H-MRS при шизофрении. Объединение их результатов затрудняется методологическими отличиями, особенно использованными визуализационными последовательностями, исследуемыми мозговыми регионами и когортами пациентов, принимающих участие. Невзирая на эти сложности, метаанализ этих исследований обнаружил несколько довольно постоянных результатов¹⁵⁹. Существуют доказательства того, что уровни Glx ($g=0,4$) и глутамата ($g=0,6$) повышены в базальных ядрах, концентрация глутамин увеличена в таламусе ($g=0,6$), и уровень Glx повышен в медиальной височной доле ($g=0,3$) у пациентов с шизофренией (Таблица 2).

Несмотря на то, что эти размеры эффекта сравнимы с теми, которые наблюдаются при изучении пресинаптической дофаминергической функции, они являются отражением значительно меньшего количества исследований. В случае глутамата в базальных ядрах и глутамин в таламусе, было проведено только три исследования, и, следовательно, эти результаты стоит рассматривать как предварительные. Повышенные уровни Glx, наблюдаемые в медиальной височной доле, отражают 18 исследований (13 при шизофрении и 5 у лиц с высоким риском развития психоза).

Если использовать их для отражения синаптических уровней глутамата, результаты относительно височной доли соответствуют результатам посмертных исследований, описанных выше, и исследования ПЭТ, описанного ниже, что предполагает, что дисфункция рецепторов сопровождается компенсаторными изменениями, повышающими уровень глутамата в синапсе. Это также соответствует исследованиям, обнаружившим гиппокампальную гиперактивность при психозе, что потенциально происходит из-за дисфункции NMDA рецепторов, расположенных на ГАМКергических нейронах^{9,148,149}.

В недавние годы было проведено несколько исследований с использованием более высоких сил магнитного поля вплоть до 7 Тесла. Большая сила поля ведет к большей чувствительности, способствуя лучшему различению пиков глутамата и глутамин, что позволяет проводить более точные подсчеты. Два исследования пациентов с первым психотическим эпизодом показали сниженную концентрацию глутамата в передней поясной коре^{160,161}, в то время как другие обнаружили это только в подгруппе пациентов с преимущественно негативными симптомами¹⁶². В нескольких других работах различий обнаружено не было^{163–166}. В целом это предполагает, что даже при большой силе поля групповые различия непостоянны.

Другое недавнее дополнение – функциональная магнитно-резонансная спектроскопия. Она предполагает получение нескольких измерений во время выполнения задания или действия другого стимула для исследования динамических изменений в концентрации метаболитов. Изменения в параметрах ¹H-MRS во время действия стимула предположительно происходят от смены компартментов, поскольку внеклеточный глутамат может производить больший сигнал. Это происходит из-за того, что внутри пресинаптических пузырьков движение метаболитов ограничено, и от этого они могут обладать более высокой скоростью T2 релаксации¹⁶⁷.

Исследование с использованием теплового более высокого стрессора обнаружило сниженный глутаматергический от-

вет в передней поясной коре у пациентов с шизофренией по сравнению с контролем¹⁶⁸, однако интерпретация этого осложняется тем, что базальный уровень глутамата у пациентов выше. Схожий паттерн был отмечен в исследовании с использованием когнитивного задания, в котором у пациентов был снижен глутаматергический ответ в передней поясной коре по сравнению с контролем¹⁶⁶.

Другие техники нейровизуализации

Учитывая ограничения ¹H-MRS в определении точной природы глутаматергических нарушений, было предпринято несколько попыток разработки радиолигандов, способных напрямую измерять содержание глутаматергических рецепторов.

В одном из исследований было обнаружено сниженное связывание в левом гиппокампе у пациентов с шизофренией, но последующих исследований предпринято не было, частично по причине сомнений в достаточной специфичности метки. Недавнее исследование с использованием метки для метаболитных рецепторов глутамата 5 типа не обнаружило разницы между пациентами и контролем¹⁶⁹. Новые метки находятся в разработке, однако отсутствие специфичности остается проблемой при изучении глутаматергических рецепторов¹⁷⁰.

Другая неинвазивная техника визуализации – ¹³C-MRS. По сравнению с ¹H-MRS он менее чувствителен, но при сочетании с ¹³C-меченой инфузией он обладает потенциалом преодолеть некоторые из ограничений, связанных с ¹H-MRS, в частности те, которые связаны с характеристиками глутамат-глутаминового цикла¹⁷¹. Данная техника применяется для иллюстрации того, что большинство энергопродукции в мозге поддерживает глутаматную активность, и, хотя при шизофрении исследований еще не проводилось, недавно было показано, что у человека кетамин усиливает работу глутамат-глутаминового цикла^{172,173}.

Другая новая техника для измерения глутамата *in vivo* – трансфер насыщения химического обмена глутамата (GluCEST). В дополнение к повышенной чувствительности, она позволяет визуализировать весь мозг без необходимости уточнять конкретный воксель¹⁷⁴. До сих пор она применялась только в одной работе, в которой сообщалось о сниженном уровне глутамата у пациентов с шизофренией и с высоким риском развития психоза по сравнению с контролем¹⁷⁵.

Глутамат в психотическом спектре

Как и в случае с визуализацией дофаминергической системы, были предприняты попытки характеризовать глутаматергическую функцию у пациентов с клиническим и генетическим высоким риском первого психоза. Сходным образом, хотя метаанализы и предполагали, что увеличенное содержание Glx может иметь место в префронтальной коре лиц с высоким риском психоза¹⁶⁵, недавние исследования высказывались на этот счет негативно^{176–178}, и, похоже, нет достоверной разницы между лицами из группы риска и контролем.

Учитывая, что измерение уровня глутамата посредством ¹H-MRS стабильно показывает его уменьшение с возрастом во фронтальной коре, передней поясной коре, гиппокампе и базальных ядрах^{179–181}, может оказаться, что шизофрения связана с определенной траекторией изменений, и поэтому различия становятся заметными только со временем с течением заболевания.

Последствия глутаматергической дисфункции

В отличие от дофаминергических нейронов, расположение которых ограничено довольно четко очерченными анатомическими областями, глутаматергическое сигнализиро-

вание происходит постоянно по всему мозгу, и в результате дисфункция этой системы может приводить к большому спектру нарушений.

Однако, учитывая ограничения техник для прямого измерения глутаматергической системы *in vivo*, существует недостаток прямых сведений относительно точной природы глутаматергической дисфункции при шизофрении, а исследования, изучающие взаимодействие между ¹H-MRS метками глутамата и выраженностью симптомов, произвели неодинаковые выводы¹⁸². В самом деле, и повышенный, и пониженный уровень глутамата при измерении ¹H-MRS может поддерживать гипотезу гипофункции NMDA рецепторов при шизофрении^{183,184}.

NMDA рецепторы, разреженное кодирование и память

NMDA рецепторы играют жизненно важную роль в руководстве некоторыми когнитивными процессами, включая рабочую память¹⁸⁵. Один из механизмов, участвующих в эффективной корковой репрезентации информации, это разреженное кодирование.

Различные корковые классы клеток по-разному кодируют информацию. Более поверхностные слои клеток кодируют «разреженно». Это означает, что лишь небольшая доля клеток в регионе будет посылать сигнал, и, таким образом, информация кодируется пространственно¹⁸⁶. Это контрастирует с более глубокими слоями, где большинство клеток могут посылать сигнал, и, таким образом, информация кодируется разницей в частоте сигналов¹⁸⁶. Разреженное кодирование подразумевает большую пространственную точность в вопросе области возбуждения, и это опосредуется сильным латеральным торможением, вторичным относительно плотных ГАМКергических нейронных сетей внутри поверхностных слоев¹⁸⁷.

Разреженное кодирование позволяет поддерживать множественные сети памяти, а также защищать их от посторонних факторов¹³⁷. Было показано, что нарушение механизмов разреженного кодирования приводит у животных к ложным воспоминаниям¹⁸⁸. И пациенты с шизофренией, и здоровые люди, которым назначали антагонисты NMDA рецепторов, демонстрировали феномены, которые могут быть результатом нарушенного разреженного кодирования, – меньший объем рабочей памяти, сниженную мнемоническую точность и ложные тревоги рабочей памяти^{137,189}. Сниженное ингибирование, вызванное гипофункцией NMDA рецепторов на ГАМКергических вставочных нейронах, может отвечать за нарушение пространственной точности сигнализирования поверхностного слоя клеток, но это еще требует точного тестирования.

Баланс возбуждения/ингибирования и нейронные осцилляции

Синхронизированные нейронные осцилляции ассоциированы с большим спектром когнитивных процессов, таких как рабочая память. Эти осцилляции возникают из-за тонко регулируемого баланса между возбуждением и ингибированием популяций нейронов, и могут быть измерены *in vivo* с помощью электроэнцефалограммы (ЭЭГ).

Баланс между возбуждением и ингибированием необходим для нормального физиологического функционирования, и тут NMDA рецепторы играют ключевую роль. Нарушение этого баланса приводит к аномалиям ЭЭГ, наблюдаемым при шизофрении. Это расстройство характеризуется повышенными гамма-осцилляциями в состоянии покоя, которые связывают с когнитивными симптомами. Такое нарушение нормальной осцилляционной активности похоже на то, что наблюдается при назначении кетамина здоровым волонтерам.

Спектр молекулярных изменений, которые потенциально могут приводить к ненормальному возбуждению/ингибированию при шизофрении, включает излишний пруннинг дендритных шипиков и изначально ГАМКергические аномалии¹⁹¹. Другой возможный механизм – NMDA гипофункция. NMDA антагонисты предпочтительно действуют на ГАМКергические нейроны, поскольку у этих нейронов более деполяризованный мембранный потенциал. Также было выдвинуто предположение, что при шизофрении NMDA гипофункция может преимущественно захватывать вставочные нейроны, что, в свою очередь, может приводить к усиленной активности пирамидных нейронов. Такая несоординированная усиленная активность может вызывать нарушения нормальной осцилляционной активности, упомянутые выше, и действовать как шум, нарушая передачу координированной активности вниз в подкорковые регионы¹⁵⁰.

ФАКТОРЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ

Генетические факторы

С помощью крупномасштабных полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) было идентифицировано более сотни локусов риска, связанных с шизофренией¹⁹⁵. Учитывая свидетельства вовлеченности дофамина в патогенез расстройства, неожиданно, что только один из локусов связан с системой дофамина, точнее с D₂-рецептором.

Анализы, специфически рассматривающие гены, вовлеченные в синтез дофамина, сигнализирование и метаболизм, также оказались неспособны обнаружить сигнал кроме как для D₂-рецепторов, а это отвечает за в целом значительную долю генетического риска¹⁹⁶. Несмотря на это, некоторые локусы сильно связаны с шизофренией, например, 10q24.32, и они оказались связаны с возможностями синтеза дофамина, как и полиморфизмы гена DISC1¹⁹⁸. Несмотря на довольно небольшие размеры выборок, эти исследования предполагают, что генетические факторы, связанные с шизофренией, могут косвенно влиять на систему дофамина.

В случае с глутаматом, множество генов, участвующих в развитии и поддержании состояния глутаматергических синапсов, не только содержат локусы, сильно связанные с шизофренией в GWAS^{193,195}, но и рассматривались в исследованиях более редких факторов риска^{199,200}. Это включает гены, напрямую кодирующие компоненты рецепторов глутамата, такие как GRIN2A, GRIA1 и GRM3, и гены, участвующие в способствовании глутаматергической нейротрансмиссии другими путями, такими как кодирование сериновой рацемазы (SRR). Данные результаты предоставляют нам весьма сильные свидетельства нарушения глутаматергического сигнализирования при шизофрении как фундаментального аспекта патофизиологии шизофрении.

Индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (iPSC) позволяют развиваться новым нейронам *in vitro* из соматических клеток пациентов. Такие нейроны лучше всего можно описать, упомянув ткань мозга плода, что в основном отражается в ее генетической архитектуре, свободной от воздействий окружающей среды²⁰¹. Использование iPSC может быть особенно полезно при определении эффектов генов в таком полигенном расстройстве, как шизофрения, при котором риск расстройства кодируется сложной сетью генов, функциональные последствия деятельности которых непросто определить.

В нескольких исследованиях с использованием этой техники были выдвинуты предположения о задействованности дофаминергической системы. В одном исследовании была

обнаружена сниженная экспрессия DAT, что отражает незрелость дофаминергических нейронов у пациентов с шизофренией²⁰². Однако другое исследование показало, что нейроны пациентов с шизофренией развиваются быстрее, что отражается в повышенном выбросе дофамина²⁰³. На такие различия скорее всего повлияли маленькие размеры выборок и различия в протоколах экспериментов²⁰⁴.

Также iPSC использовались для исследования системы глутамата в нейронах, полученных от пациентов с шизофренией. Два исследования показали дефицит в сигнализации рецепторов глутамата в клетках, полученных от пациентов^{205,206}, а последующее исследование идентифицировало специфические генетические модули, ассоциированные с такими дефицитами дофаминергического сигнализации²⁰¹. Одна работа обнаружила сниженный выброс глутамата в клетках пациентов с шизофренией, дифференцированных в клетки зубчатой извилины гиппокампа²⁰⁷, в то время как другая работа показала задержку созревания и дофаминергических, и глутаматергических нейронов, отражающуюся в их сниженной способности формировать синаптические контакты²⁰².

Факторы окружающей среды

Острый психосоциальный стресс вызывает выделение дофамина в стриатуме^{208,209}. Уровень пресинаптического дофаминергического функционирования повышен у мигрантов и людей, испытавших травму в детстве, и оба эти фактора являются факторами риска шизофрении²¹⁰⁻²¹³. Несмотря на это, другой фактор риска, употребление каннабиса, ассоциирован с притуплением дофаминового синтеза и выделения^{214,215}.

Хотя острый стресс и увеличивает корковый уровень глутамата в доклинических моделях, это не было показано у людей с использованием ¹H-MRS^{216,217}. Исследования с использованием ¹H-MRS у потребителей каннабиса сообщали о сниженном уровне глутамата и в корковых регионах, и в подкорковых областях, что соответствует моделям на животных²¹⁸. Необходимо отметить, что недавнее исследование с iPSC показало, что в нейронах, полученных от пациентов с шизофренией, применение тетрагидроканнабинола приводит к уменьшению дофаминергического сигнализации²¹⁹.

Нейронные сети и взаимодействие дофамина и глутамата

Сведения, представленные выше, предполагают, что, хотя дофаминовая гипотеза может отвечать за позитивные психотические симптомы, неясно, может ли она объяснить негативные и когнитивные симптомы. Сходным образом, хотя глутаматергические модели психоза могут объяснить большой спектр его симптомов, они не до конца объясняют результаты относительно увеличенной пресинаптической стриарной дофаминовой функции и клинической эффективности антагонистов дофамина. Это предполагает, что в патофизиологию шизофрении вносят вклад обе системы, и подчеркивает необходимость понимания того, как они связаны.

Большое количество исследований рассматривали взаимосвязь дофамина и глутамата у людей с использованием фармакологических нагрузок. Назначение амфетамина увеличивало кортикальный уровень глутамата, измеряемый с помощью ¹H-MRS²²⁰, но антагонисты дофамина не влияли стабильно на уровень глутамата при измерении ¹H-MRS²²¹. Некоторые, но не все исследования ПЭТ обнаружили, что назначение кетамина ассоциировано со стриарным выбросом дофамина²²². Хотя глутаматергическая дисфункция может привести к дофаминергическому дез-

ингибированию, ясно, что это не единственная причина симптомов, учитывая, что антагонисты дофамина не полностью перекрывают эффект антагонистов NMDA²²³.

Недавние исследования комбинировали измерения с помощью ПЭТ и МРТ у одних и тех же лиц для определения связи без фармакологической модуляции. Одно исследование на здоровых участниках показало, что увеличенная способность синтеза дофамина в вентральном стриатуме была ассоциирована со сниженным кортикальным и повышенным стриарным уровнем глутамата²²⁴. Это соответствует визуализационным исследованиям, упомянутым выше, в которых увеличенная концентрация и дофамина, и глутамата наблюдались в стриатуме при шизофрении, что потенциально может происходить по причине увеличенной активности дофаминергических проекций в стриатум. Другие исследования обнаружили сходную связь между кортикальным глутаматом и стриарным дофамином при клинически высоком риске и первом психотическом эпизоде, но не в контрольной группе^{225,226}.

Теории о связи дофамина и глутамата предполагали, что дефектные NMDA рецепторы на кортикальных ГАМКергических нейронах приводят к неадекватному ингибированию глутаматергических проекций в средней мозг. Это, в свою очередь, может гиперстимулировать мезостриарные дофаминергические нейроны. Для объяснения упомянутого дефицита дофамина в коре также было выдвинуто предположение, что гиперактивные глутаматергические проекции могут гиперстимулировать ГАМКергические вставочные нейроны в вентральной покрывочной области, таким образом гиперингибируя мезостриарные проекционные нейроны²²⁷.

Первый из предложенных механизмов поддерживается исследованиями, демонстрирующими вызванное кетамином выделение дофамина в стриатуме. Оно также соответствует исследованиям с ¹H-MRS, упомянутым выше, если использовать повышенный уровень глутамата в базальных ядрах для отражения повышенной активности кортикальных проекций. Второй механизм остается спорным²²².

Однако весьма вероятно, что связь глутамата и дофамина не односторонняя, а взаимная. Как было упомянуто выше, исследования на людях предполагают, что модуляция дофаминовой системы влияет на кортикальные уровни глутамата. Доклинические исследования показали, что мыши, генетически модифицированные для увеличения активности дофаминового сигнализации, демонстрируют нарушенное глутаматергическое сигнализирование таламокортикальных нейронов²²⁸. Более того, кортикальные рецепторы дофамина влияют на выделение глутамата²²⁹.

Широкий спектр путей, потенциально связывающих две системы, и возможность противоположных эффектов в зависимости от количества вставочных нейронов в цепи означает, что невозможно разделить точные механизмы с помощью доступных на данный момент методов нейровизуализации.

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение, модулирующее уровень дофамина

Антипсихотики являются эффективным лечением позитивных симптомов у большинства пациентов с диагнозом шизофрении. Однако около трети пациентов демонстрируют персистирующие позитивные симптомы несмотря на лечение, что называют резистентной к лечению шизофренией²³⁰.

Недавние исследования предположили, что способность к синтезу дофамина может помочь предсказать, как пациенты ответят на лечение. Исходное исследование показало, что она была повышена лишь у тех, кто отвечал на

лечение⁸⁴, что соответствует результатам более нового проспективного исследования²³¹.

Даже будучи эффективными при лечении позитивных симптомов, антагонисты дофамина обычно не имеют значимого эффекта на негативные и когнитивные симптомы. Этого можно было ожидать, если данные симптомы в основном происходят не из-за гипердофаминергического состояния, в особенности если их причина – дефицит дофаминергического сигнализирования.

Все ныне лицензированные антипсихотики оказывают свой дофаминергический эффект в основном посредством постсинаптических D₂-рецепторов, что далее по ходу событий относительно пресинаптического гипердофаминергического состояния, наблюдаемого в визуализационных исследованиях. В настоящий момент в разработке находится несколько методов лечения, корректирующих дисрегулируемое дофаминовое сигнализирование выше по ходу событий.

Было показано, что апоморфин является эффективным лечением в ранних клинических испытаниях²³². Хотя поздние исследования не повторили это⁴, недавнее исследование предположило, что это средство может нормализовать дофаминергическую активность, потенциально путем антагонизма с пресинаптическими ауторецепторами²³³. Другой восходящий подход включает агонизм с аминными рецепторами типа 1. В доклинических условиях было показано, что это снижает дофаминовую активность в среднем мозге у мышей, а также уменьшает моторный ответ на амфетамин²³⁴.

В заключение: исследования ПЭТ, упомянутые выше, продемонстрировали, что пресинаптическая дофаминергическая дисфункция наиболее выражена в дорсальном стриатуме⁸³, а позитивные аллостерические модуляторы мускариновых рецепторов 4 типа специфически ингибируют выделение дофамина в дорсальном стриатуме, что было успешно продемонстрировано в нескольких клинических испытаниях^{235,236}.

Дофаминовая система может также не напрямую регулироваться несколькими вышестоящими путями. Выше мы обсуждали возможность глутаматного сигнала модулировать дофаминовую нейротрансмиссию. Сниженное функционирование ГАМКергических вставочных нейронов также может вносить вклад в дисингибирование дофаминовых нейронов, и были предложены альфа-5 селективные агонисты ГАМК как средство коррекции этого. Хотя нейровизуализация и клинические испытания предоставляют теоретическую поддержку, эффективность у пациентов еще не была продемонстрирована⁴.

Также существует возможность вмешательства в нижележащие постсинаптические рецепторы. Стимуляция D₂-рецепторов ингибирует образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), в то время как ингибиторы фосфодиэстеразы имеют противоположный эффект на его распад. Следовательно, ингибиторы фосфодиэстеразы могут иметь возможность блокировать нижележащие эффекты излишнего D₂-сигналирования, а также, возможно, увеличивать кортикальный D₁-сигнал²³⁷. Несмотря на то, что клинические испытания таких средств еще не были успешны⁴, имеет место регионарная вариабельность в экспрессии подтипов ингибиторов фосфодиэстеразы, и еще не были исследованы те из них, которые наиболее сильно экспрессируются в коре²³⁸.

Лечение, модулирующее уровень глутамата

Лечение, модулирующее уровень глутамата при шизофрении, можно разделить на две группы: направленное на улучшение NMDA сигнализирования и направленное на снижение уровня синаптического глутамата, который, как предполагается, патологически повышен как результат

NMDA гипофункции. Общая проблема разработки глутаматергического лечения – то, что у него весьма общий эффект, в то время как патология может быть сосредоточена на конкретном типе клеток, таких как NMDA рецепторы специфических ГАМК-нейронов^{239,240}.

Так как прямое усиление синаптического уровня глутамата может иметь патологический эксайтотоксический эффект, попытки усилить NMDA сигнализирование концентрировались на глициновом модуляторном сайте рецептора. Для активации NMDA рецептора необходимо связывание глицина или D-серина с глициновым модуляторным сайтом на GluN1 субъединице в дополнение к связыванию глутамата с GluN2 субъединицей. Агонисты глицинового модуляторного сайта – включая глицин, D-серин, D-циклосерин – продемонстрировали способность влиять на психотогенный эффект NMDA антагонистов в доклинических исследованиях, хотя это не было достоверно показано на людях¹⁵⁰.

Метаанализ клинических испытаний пациентов с шизофренией предполагает, что D-серин может быть эффективен в лечении негативных симптомов²⁴¹, однако проведенное впоследствии исследование показало негативные результаты²⁴². Сходный метаанализ также предполагал, что глицин может оказывать в целом положительное влияние на симптомы, но для четкого подтверждения этого эффекта необходимы большие по масштабу исследования²⁴¹. Метаанализ позитивных модуляторов глутамата в лечении когнитивных симптомов, включая D-серин и глицин, не продемонстрировал преимуществ по сравнению с плацебо²⁴³.

Плохое прохождение через гематоэнцефалический барьер глицина и некоторых других совместных агонистов подразумевает, что занятость глицинового модуляторного сайта может быть недостаточна для получения клинически измеримых эффектов. Для решения этого в альтернативном подходе применялись попытки увеличить синаптический уровень глицина блокадой переносчика глицина типа 1, таким образом ингибируя его клиренс из синапса.

Битопертин, ингибитор переносчика глицина 1 типа, подавал надежды в этом плане, хорошо проходя через гематоэнцефалический барьер и демонстрируя подающую надежду результаты в клинических испытаниях²⁴⁴. Однако последующие исследования не были успешными, возможно, из-за неожиданно высокого ответа на плацебо, или использования выборки хронически больных, учитывая, что есть некоторые данные о большей эффективности такого вмешательства на ранних стадиях болезни²⁴⁵. Более недавно, была показана способность другого ингибитора переносчика глицина типа 1 увеличивать долговременное потенцирование (маркер нейропластичности) у пациентов с шизофренией, и средство ожидает проверок в клинических испытаниях²⁴⁶.

Другой потенциальный подход может заключаться в снижении уровня кинуреновой кислоты, которая является эндогенным антагонистом глицинового модуляторного сайта²⁴⁷. Ингибиторы циклооксигеназы-2 снижают ее уровень, а целекоксиб оказывает положительное действие как адьювантное лечение в раннем психозе, но не при хроническом течении²⁴⁸. Однако недавнее исследование *in vitro* показало, что целекоксиб не снижал значительно уровни кинуреновой кислоты, в то время как парекоксиб и нифлюмик снижали²⁴⁹. Так что, возможно, у других ингибиторов циклооксигеназы-2 может быть потенциал.

Основываясь на исследованиях о том, что NMDA антагонизм увеличивает синаптический уровень глутамата, второй общий подход фокусировался на гипотезе, что NMDA гипофункция может способствовать патологическому повышению уровня глутамата, таким образом ингибирование выброса глутамата из нервных окончаний может иметь терапевтический эффект^{150,250}.

Метаботропные рецепторы глутамата 2 типа (mGluR2) расположены пресинаптически на глутаматергических нейронах и действуют как ауторецепторы, снижая выброс глутамата²⁵¹. Позитивные аллостерические модуляторы mGluR2 оказались эффективны в снижении когнитивных нарушений, вызванных кетамином²⁵². Однако их эффективность непостоянно подтверждалась в клинических исследованиях²⁵³. Одно осложнение в таких исследованиях – высокий уровень ответа на плацебо.

Рилузол (2-амино-6-трифлуорметоксибензотиазол) также снижает синаптический уровень глутамата большим числом механизмов, и первичное исследование показало его эффективность в лечении негативных симптомов шизофрении, потенциально путем изменения стриарнокортикальных связей^{254,255}. Сходным образом ламотриджин ингибирует выброс глутамата посредством ингибирования нескольких ионных каналов и усиливает психотомиметический эффект кетамина²⁵⁶. Также было показано, что ламотриджин эффективен как адьювантный препарат при резистентной к терапии клозапином шизофрении, хотя имеющиеся исследования небольшие и их результаты непостоянны²⁵⁷.

Нейровизуализационные исследования предполагали, что резистентная к лечению шизофрения может не демонстрировать дофаминергической дисфункции, присутствующей в обычной шизофрении^{84,231,258}, и что глутаматергические аномалии могут играть большую роль в патофизиологии резистентной шизофрении^{259,260}. В поддержку этого взгляда существуют свидетельства, что кортикальные уровни глутамата более высокие у пациентов с шизофренией по сравнению с отвечающими на лечение²⁶¹. Одной из причин неудачных клинических испытаний может, таким образом, быть то, что лечение, модулирующее уровень глутамата, оказывает значимый эффект только у подгруппы пациентов.

ОСНОВНЫЕ ВОПРОСЫ И НАПРАВЛЕНИЯ ДЛЯ РАЗВИТИЯ

Существует большое количество нерешенных вопросов для понимания роли глутамата и дофамина при шизофрении. В случае с глутаматом невозможно разделить внутри- и внеклеточный компартменты с использованием MRS, а также невозможно точно исследовать рецепторы и синаптический уровень глутамата *in vivo*. В результате на данный момент невозможно точно определить природу глутаматергической дисфункции при шизофрении. Остается неясным, являются ли ненормальными его синаптические уровни, измененные рецепторы и где эти изменения могут локализоваться в мозге.

По этой причине остается неясным, должны ли новые методы лечения стремиться снизить синаптический уровень глутамата или усилить глутаматергическую нейротрансмиссию¹⁵⁰. К этому добавляется тот факт, что на данный момент не существует препаратов, модифицирующих уровень глутамата, которые бы демонстрировали неоспоримую эффективность при шизофрении.

Существует потребность в радиолигандах с надежным связыванием с NMDA рецепторами, чтобы можно было изучать аномалии рецепторов при шизофрении. Также значительным шагом вперед была бы разработка лигандов для ПЭТ, участвующих в глутаматергическом сигнализировании, таких как лиганды для AMPA рецепторов, ферментов, участвующие в синтезе и метаболизме глутамата, в кинуреновом пути. В настоящее время другие методы, такие как функциональная магнитно-резонансная спектроскопия, ¹³C-MRS, GluCEST и 7T ¹H-MRS, могут продвинуть наше понимание, позволяя делать более точные выводы относительно природы глутаматергических аномалий при шизофрении.

Визуализационные исследования предоставили больше данных в отношении дофаминовой системы. Однако некоторые вопросы остаются неотвеченными, например, природа кортикальной дофаминовой функции при шизофрении, существует ли кортикальное гиподофаминергическое состояние со стриарным гипердофаминергическим, и как изменяется дофаминергическая дисфункция с течением болезни.

Улучшенное разрешение аппаратов ПЭТ предоставляет большую анатомическую точность при идентификации очагов дофаминовой дисфункции при шизофрении. Ранние гипотезы предполагали, что такая дисфункция характеризуется измененным мезолимбическим функционированием. Однако использование новых камер ПЭТ показало, что наибольшие различия между пациентами и контролем наблюдаются в дорсальном стриатуме. Разрешение ПЭТ все равно остается довольно малым, и это ограничивает точность, с которой мы можем делать выводы о задействованности определенных групп нейронов.

В дополнение к улучшению технологий, дальнейший прогресс может быть достигнут с использованием новых методов, таких как техники высокого разрешения, в которых множество изображений с низким разрешением комбинируются для получения изображения с высоким разрешением, или методы глубокого обучения, при которых информация от МРТ сканирования используется, чтобы улучшить разрешение ПЭТ^{262,263}. Ограниченное разрешение визуализационных техник *in vivo* предполагает, что будет сложно проверить гипотезу о взаимосвязи глутамата и дофамина на уровне нейронных сетей. Вместо этого гипотезы о нейронных сетях в основном основываются на доклинических, посмертных и фармакологических исследованиях, но ожидают прямой проверки на пациентах.

Перенос результатов исследований в клинически применимые вещи не является прямым, и средства, действующие иначе, чем через дофаминовый антагонизм, не показали эффективности в клинических исследованиях. Однако существует спектр новых механизмов, которыми можно манипулировать и в дофаминовом, и в глутаматном сигнализировании, которые имеют потенциал и ожидают клинических проверок. Как было упомянуто выше, может быть так, что некоторые виды лечения оказывают эффект лишь у небольших групп пациентов, и клинический успех может быть, таким образом, достигнут путем разделения участников на основе, подлежащей нейробиологии^{231,259}. Учитывая недостаток нынешних клинических измерений²⁶⁴, продвижению исследований вперед может помочь разработка визуализационных биомаркеров для оценки эффекта лечения на нейробиологическом уровне²⁶⁵.

Нелинейность, свойственная нейронному сигнализированию в сложных сетях, подразумевает, что даже если пренебречь потенциальными различиями между исследованиями, окажется трудно объединить имеющиеся находки. Комбинация больших выборок во всех фазах болезни, моделей биофизических связей, чтобы соединить молекулярную патологию и макродисфункцию, наблюдаемую при нейровизуализации, и аккуратный дизайн экспериментов для проверки и уточнения этих моделей – все это путь к интеграции всего того, что может показаться разрозненным собранием исследований^{266,267}.

ВЫВОДЫ

Гипотеза, что дофаминовое сигнализирование нарушено при шизофрении, подтверждается моделями на животных, посмертными исследованиями и клинической эффективностью препаратов, блокирующих или усиливающих дофаминергическую нейротрансмиссию. В дополнение к этому за последние 25 лет накопилось достаточно информации из ПЭТ-исследований о том, что при шизофрении имеется по-

вышенный синтез и способность к выбросу дофамина, более всего в стриатуме.

Генетические исследования не предоставляют должной поддержки тому, что дофаминовая дисрегуляция является первичной аномалией. С другой стороны, скорее всего она развивается вследствие нарушений в других системах, включая систему глутамата. Также похоже на то, что факторы окружающей среды играют значимую роль в развитии дофаминергической дисрегуляции. Дофаминовые антагонисты остаются основой фармакологического лечения шизофрении, но накапливаются свидетельства того, что они эффективны не у всех пациентов.

Свидетельства того, что глутамат играет роль в патофизиологии шизофрении, изначально происходили из психотомиметических свойств NMDA антагонистов. Хотя доклинические и посмертные исследования не соответствуют такой гипотезе, существует некоторая ее поддержка на основе нейровизуализационных исследований. Однако в отличие от дофамина, недавние генетические исследования могут предоставить доказательства того, что глутаматергические аномалии играют роль в патофизиологии шизофрении. Прогресс ограничивается сложностями в точном описании системы *in vivo* и хотя было рассмотрено много модулирующих глутамат препаратов, ни один не показал четкой клинической эффективности.

Несмотря на описанные ограничения относительно эффективности лечения и прямых свидетельств дисфункции, дофаминовая и глутаматная гипотезы шизофрении остаются влиятельными и значимыми. В немалой степени так происходит потому, что они способны объяснять результаты недавних исследований и предоставлять дальнейшие возможные пути для разработки новых методов лечения.

Благодарности

Работа R.A. McCutcheon финансируется трастовым грантом Wellcome (no. 200102/Z/15/Z) и стипендиями Национального Института по Исследованию Здоровья (NIHR) в Соединенном Королевстве.

ЛИТЕРАТУРА

1. McCutcheon RA, Marques TR, Howes OD. Schizophrenia: an overview. *JAMA Psychiatry* (in press).
2. Hjorthøj C, Stürup AE, McGrath JJ et al. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2017; 4: 295-301.
3. van Rossum JM. The significance of dopamine-receptor blockade for the mechanism of action of neuroleptic drugs. *Arch Int Pharmacodyn Thérapie* 1966; 160: 492-4.
4. Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R et al. Antipsychotics: mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology* (in press).
5. Carlsson A, Lindqvist M, Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists. *Nature* 1957; 180: 1200.
6. Featherstone RE, Kapur S, Fletcher PJ. The amphetamine-induced sensitized state as a model of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007; 31: 1556-71.
7. Kellendonk C, Simpson EH, Polan HJ et al. Transient and selective overexpression of dopamine D₂ receptors in the striatum causes persistent abnormalities in prefrontal cortex functioning. *Neuron* 2006; 49: 603-15.
8. Petty A, Cui X, Tesiram Y et al. Enhanced dopamine in prodromal schizophrenia (EDiPS): a new animal model of relevance to schizophrenia. *NPJ Schizophr* 2019; 5: 6.
9. Grace AA. Dopamine system dysregulation and the pathophysiology of schizophrenia: insights from the methylazoxymethanol acetate model. *Biol Psychiatry* 2017; 81: 5-8.
10. Lapid MDS, Fulford A, Muchimapura S et al. Influence of postweaning social isolation in the rat on brain development, conditioned behavior, and neurotransmission. *Neurosci Behav Physiol* 2003; 33: 13-29. CAS
11. Bowers MB. Central dopamine turnover in schizophrenic syndromes. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31: 50-4.
12. Kahn RS, Harvey PD, Davidson M et al. Neuropsychological correlates of central monoamine function in chronic schizophrenia: relationship between CSF metabolites and cognitive function. *Schizophr Res* 1994; 11: 217-24.
13. Gattaz WF, Riederer P, Reynolds GP et al. Dopamine and noradrenalin in the cerebrospinal fluid of schizophrenic patients. *Psychiatry Res* 1983; 8: 243-50.
14. Gattaz WF, Gasser T, Beckmann H. Multidimensional analysis of the concentrations of 17 substances in the CSF of schizophrenics and controls. *Biol Psychiatry* 1985; 20: 360-6.
15. Frecska E, Perényi A, Bagdy G et al. CSF dopamine turnover and positive schizophrenic symptoms after withdrawal of long-term neuroleptic treatment. *Psychiatry Res* 1985; 16: 221-6.
16. Bagdy G, Perényi A, Frecska E et al. Decrease in dopamine, its metabolites and noradrenaline in cerebrospinal fluid of schizophrenic patients after withdrawal of long-term neuroleptic treatment. *Psychopharmacology* 1985; 85: 62-4.
17. Maas JW, Bowden CL, Miller AL et al. Schizophrenia, psychosis, and cerebral spinal fluid homovanillic acid concentrations. *Schizophr Bull* 1997; 23: 147-54.
18. van Kammen DP, Kelley M. Dopamine and norepinephrine activity in schizophrenia. *Schizophr Res* 1991; 4: 173-91.
19. Post RM, Fink E, Carpenter WT et al. Cerebrospinal fluid amine metabolites in acute schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 1063-9.
20. Nybäck H, Berggren BM, Hindmarsh T et al. Cerebroventricular size and cerebrospinal fluid monoamine metabolites in schizophrenic patients and healthy volunteers. *Psychiatry Res* 1983; 9: 301-8.
21. 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. CASWeb of Science
22. Lee T, Seeman P. Elevation of brain neuroleptic/dopamine receptors in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 191-7.
23. Zakzanis KK, Hansen KT. Dopamine D₂ densities and the schizophrenic brain. *Schizophr Res* 1998; 32: 201-6.
24. Silvestri S, Seeman MV, Negrete J-C et al. Increased dopamine D₂ receptor binding after long-term treatment with antipsychotics in humans: a clinical PET study. *Psychopharmacology* 2000; 152: 174-80.
25. Samaha A-N, Seeman P, Stewart J et al. «Breakthrough» dopamine supersensitivity during ongoing antipsychotic treatment leads to treatment failure over time. *J Neurosci* 2007; 27: 2979-86.
26. Mueller HT, Haroutunian V, Davis KL et al. Expression of the ionotropic glutamate receptor subunits and NMDA receptor-associated intracellular proteins in the substantia nigra in schizophrenia. *Mol Brain Res* 2004; 121: 60-9.
27. Ichinose H, Ohye T, Fujita K et al. Quantification of mRNA of tyrosine hydroxylase and aromatic L-amino acid decarboxylase in the substantia nigra in Parkinson's disease and schizophrenia. *J Neural Transm -Park Dis Dement Sect* 1994; 8: 149-58.
28. Purves-Tyson TD, Owens SJ, Rothmond DA et al. Putative presynaptic dopamine dysregulation in schizophrenia is supported by molecular evidence from post-mortem human midbrain. *Transl Psychiatry* 2017; 7:e1003.
29. Williams MR, Galvin K, O'Sullivan B et al. Neuropathological changes in the substantia nigra in schizophrenia but not depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2014; 264: 285-96.
30. Gandal MJ, Zhang P, Hadjimihael E et al. Transcriptome-wide isoform-level dysregulation in ASD, schizophrenia, and bipolar disorder. *Science* 2018; 362: 6420. Web of Science
31. Seeman P, Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons. *Science* 1975; 188: 1217-9.
32. Creese I, Burt D, Snyder S. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs. *Science* 1976; 192: 481-3.
33. Huhn M, Nikolakopoulou A, Schneider-Thoma J et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2019; 394: 939-51.
34. Connell P. Amphetamine psychosis. *BMJ* 1957; 5018: 582.
35. Bell DS. The experimental reproduction of amphetamine psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29: 35-40.
36. Moskowitz C, Moses H, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry* 1978; 135: 669-75.
37. Voce A, Calabria B, Burns R et al. A systematic review of the symptom profile and course of methamphetamine-associated psychosis: substance use and misuse. *Subst Use Misuse* 2019; 54: 549-59.

38. Goff DC, Coyle JT. The emerging role of glutamate in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1367-77.
39. Balu DT, Li Y, Puhl MD et al. Multiple risk pathways for schizophrenia converge in serine racemase knockout mice, a mouse model of NMDA receptor hypofunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110: E2400-9.
40. Labrie V, Duffy S, Wang W et al. Genetic inactivation of D-amino acid oxidase enhances extinction and reversal learning in mice. *Learn Mem* 2009; 16: 28-37.
41. Carlson GC, Talbot K, Halene TB et al. Dysbindin-1 mutant mice implicate reduced fast-phasic inhibition as a final common disease mechanism in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: E962-70.
42. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W et al. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett* 1980; 20: 379-82.
43. Goff DC, Wine L. Glutamate in schizophrenia: clinical and research implications. *Schizophr Res* 1997; 27: 157-68.
44. Plitman E, Iwata Y, Caravaggio F et al. Kynurenic acid in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull* 2017; 43: 764-77.
45. Hu W, Macdonald ML, Elswick DE et al. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Ann NY Acad Sci* 2015; 1338: 38-57.
46. Javitt D, Zukin S. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1301-8.
47. Stone JM, Pepper F, Fam J et al. Glutamate, N-acetyl aspartate and psychotic symptoms in chronic ketamine users. *Psychopharmacology* 2014; 231: 2107-16.
48. Fan N, Xu K, Ning Y et al. Profiling the psychotic, depressive and anxiety symptoms in chronic ketamine users. *Psychiatry Res* 2016; 237: 311-5.
49. Cassidy CM, Zucca FA, Girgis RR et al. Neuromelanin-sensitive MRI as a noninvasive proxy measure of dopamine function in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 5108-17.
50. Urban NBL, Slifstein M, Meda S et al. Imaging human reward processing with positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging. *Psychopharmacology* 2012; 221: 67-77.
51. Radua J, Schmidt A, Borgwardt SJ et al. Ventral striatal activation during reward processing in psychosis: a neurofunctional meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; 72: 1243-51. Web of Science
52. Howes OD, Kambaitz J, Stahl D et al. The nature of dopamine dysfunction in schizophrenia and what this means for treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 776-86.
53. Abi-Dargham A, van de Giessen E, Slifstein M et al. Baseline and amphetamine-stimulated dopamine activity are related in drug-naïve schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 1091-3.
54. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG et al. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67: 231-9.
55. Kubota M, Nagashima T, Takano H et al. Affinity states of striatal dopamine D2 receptors in antipsychotic-free patients with schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017; 20: 928-35.
56. Mizrahi R, Addington J, Rusjan PM et al. Increased stress-induced dopamine release in psychosis. *Biol Psychiatry* 2012; 71: 561-7.
57. Frankle WG, Paris J, Himes M et al. Amphetamine-induced striatal dopamine release measured with an agonist radiotracer in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2018; 83: 707-14.
58. Slifstein M, Abi-Dargham A. Is it pre- or postsynaptic? Imaging striatal dopamine excess in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2018; 83: 635-7.
59. Guo N, Guo W, Kralikova M et al. Impact of D2 receptor internalization on binding affinity of neuroimaging radiotracers. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 806-17.
60. Sun W, Ginovart N, Ko F et al. In vivo evidence for dopamine-mediated internalization of D2-receptors after amphetamine: differential findings with [3H]raclopride versus [3H]spiperone. *Mol Pharmacol* 2003; 63: 456-62.
61. Brugger SP, Angelescu I, Abi-Dargham A et al. Heterogeneity of striatal dopamine function in schizophrenia: meta-analysis of variance. *Biol Psychiatry* (in press). Web of Science
62. Stenkrone P, Matheson GJ, Halldin C et al. D1-dopamine receptor availability in first-episode neuroleptic naive psychosis patients. *Int J Neuropsychopharmacol* 2019; 22: 415-25.
63. Kambaitz J, Abi-Dargham A, Kapur S et al. Alterations in cortical and extrastriatal subcortical dopamine function in schizophrenia: systematic review and meta-analysis of imaging studies. *Br J Psychiatry* 2014; 204: 420-9.
64. Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I et al. Prefrontal dopamine D₁ receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 2002; 22: 3708-19.
65. Abi-Dargham A, Xu X, Thompson JL et al. Increased prefrontal cortical D₂ receptors in drug naive patients with schizophrenia: a PET study with [11C]NNC112. *J Psychopharmacol* 2012; 26: 794-805.
66. Kosaka J, Takahashi H, Ito H et al. Decreased binding of [11C]NNC112 and [11C]SCH23390 in patients with chronic schizophrenia. *Life Sci* 2010; 86: 814-8.
67. Hirvonen J, Van Erp TGM, Huttunen J et al. Brain dopamine D₁ receptors in twins discordant for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1747-53.
68. Okubo Y, Suhara T, Suzuki K et al. Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 1997; 385: 634-6.
69. Karlsson P, Farde L, Halldin C et al. PET study of D(1) dopamine receptor binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 761-7.
70. Poels EMP, Girgis RR, Thompson JL et al. In vivo binding of the dopamine-1 receptor PET tracers [11C]NNC112 and [11C]SCH23390: a comparison study in individuals with schizophrenia. *Psychopharmacology* 2013; 228: 167-74.
71. Guo N, Hwang DR, Lo ES et al. Dopamine depletion and in vivo binding of PET D1 receptor radioligands: implications for imaging studies in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1703-11.
72. Ekelund J, Slifstein M, Narendran R et al. In vivo DA D(1) receptor selectivity of NNC 112 and SCH 23390. *Mol Imaging Biol* 2007; 9: 117-25.
73. Lidow MS, Elsworth JD, Goldman-Rakic PS. Down-regulation of the D₁ and D₅ dopamine receptors in the primate prefrontal cortex by chronic treatment with antipsychotic drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 281: 597-603. CASWeb of Science
74. Artiges E, Leroy C, Dubol M et al. Striatal and extrastriatal dopamine transporter availability in schizophrenia and its clinical correlates: a voxel-based and high-resolution PET study. *Schizophr Bull* 2017; 43: 1134-42.
75. Arakawa R, Ichimiya T, Ito H et al. Increase in thalamic binding of [11C]PE2I in patients with schizophrenia: a positron emission tomography study of dopamine transporter. *J Psychiatr Res* 2009; 43: 1219-23.
76. Taylor SF, Koeppe RA, Tandon R et al. In vivo measurement of the vesicular monoamine transporter in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 667-75.
77. Zubieta JK, Taylor SF, Huguelet P et al. Vesicular monoamine transporter concentrations in bipolar disorder type I, schizophrenia, and healthy subjects. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 110-6.
78. Zucker M, Valevski A, Weizman A et al. Increased platelet vesicular monoamine transporter density in adult schizophrenia patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2002; 12: 343-7.
79. Egerton A, Mehta MA, Montgomery AJ et al. The dopaminergic basis of human behaviors: a review of molecular imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; 33: 1109-32.
80. Dewey SL, Logan J, Wolf AP et al. Amphetamine induced decreases in (18F)-N-methylspiperidol binding in the baboon brain using positron emission tomography (PET). *Synapse* 1991; 7: 324-7.
81. Kumakura Y, Cumming P. PET studies of cerebral levodopa metabolism: a review of clinical findings and modeling approaches. *Neuroscientist* 2009; 15: 635-50.
82. Sawilowsky SS. New effect size rules of thumb. *J Mod Appl Stat Methods* 2009; 8: 597-9.
83. McCutcheon R, Beck K, Jauhar S et al. Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia: a meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophr Bull* 2018; 44: 1301-11.
84. Demjaha A, Murray RM, McGuire PK et al. Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2012; 169: 1203-10.
85. Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J et al. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 761-7.
86. Jauhar S, Nour MM, Veronese M et al. A test of the transdiagnostic dopamine hypothesis of psychosis using positron emission tomographic imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017; 74: 1206-13.
87. Hietala J, Syvälahti E, Vilkkumäki H et al. Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naive schizophrenia. *Schizophr Res* 1999; 35: 41-50.

88. Avram M, Brandl F, Cabello J et al. Reduced striatal dopamine synthesis capacity in patients with schizophrenia during remission of positive symptoms. *Brain* 2019; 142: 1813-26.
89. Egerton A, Demjaha A, McGuire P et al. The test-retest reliability of 18F-DOPA PET in assessing striatal and extrastriatal presynaptic dopaminergic function. *Neuroimage* 2010; 50: 524-31.
90. Howes OD, Williams M, Ibrahim K et al. Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression: a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain* 2013; 136: 3242-51.
91. Kumakura Y, Cumming P, Vernaleken I et al. Elevated [18F]fluorodopamine turnover in brain of patients with schizophrenia: an [18F]fluorodopa/positron emission tomography study. *J Neurosci* 2007; 27: 8080-7.
92. Elkashef A, Doudet D, Bryant T. 6-(18)F-DOPA PET study in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2000; 100: 1-11.
93. Hall H, Sedvall G, Magnusson O et al. Distribution of D1-and D2-dopamine receptors, and dopamine and its metabolites in the human brain. *Neuropsychopharmacology* 1994; 11: 245-56.
94. Hernaus D, Mehta MA. Prefrontal cortex dopamine release measured in vivo with positron emission tomography: implications for the stimulant paradigm. *Neuroimage* 2016; 142: 663-7.
95. Slifstein M, Van De Giessen E, Van Snellenberg J et al. Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 316-24.
96. Schifani C, Tseng H-H, Kenk M et al. Cortical stress regulation is disrupted in schizophrenia but not in clinical high risk for psychosis. *Brain* 2018; 141: 2213-24.
97. Rao N, Northoff G, Tagore A et al. Impaired prefrontal cortical dopamine release in schizophrenia during a cognitive task: a [11C]FLB 457 positron emission tomography study. *Schizophr Bull* 2019; 45: 670-9.
98. Hernaus D, Collip D, Kasanova Z et al. No evidence for attenuated stress-induced extrastriatal dopamine signaling in psychotic disorder. *Transl Psychiatry* 2015; 5:e547.
99. Tseng H-H, Watts JJ, Kiang M et al. Nigral stress-induced dopamine release in clinical high risk and antipsychotic-naïve schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018; 44: 542-51.
100. Abi-Dargham A, Kegeles LS, Zea-Ponce Y et al. Striatal amphetamine-induced dopamine release in patients with schizotypal personality disorder studied with single photon emission computed tomography and [¹²³I]iodobenzamide. *Biol Psychiatry* 2004; 55: 1001-06.
101. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin M-C et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009; 66: 13-20.
102. Egerton A, Chaddock CA, Winton-Brown TT et al. Presynaptic striatal dopamine dysfunction in people at ultra-high risk for psychosis: findings in a second cohort. *Biol Psychiatry* 2013; 74: 106-12.
103. Howes OD, Bonoldi I, McCutcheon RA et al. Glutamatergic and dopaminergic function and the relationship to outcome in people at clinical high risk of psychosis: a multi-modal PET-magnetic resonance brain imaging study. *Neuropsychopharmacology* (in press).
104. Howes O, Bose S, Turkheimer FE et al. Dopamine synthesis capacity before onset of psychosis: a prospective [18F]-DOPA PET imaging study. *Am J Psychiatry* 2011; 168: 1311-7.
105. Howes OD, Shotbolt P, Bloomfield M et al. Dopaminergic function in the psychosis spectrum: an [18F]-DOPA imaging study in healthy individuals with auditory hallucinations. *Schizophr Bull* 2013; 39: 807-14.
106. Shotbolt P, Stokes PR, Owens SF et al. Striatal dopamine synthesis capacity in twins discordant for schizophrenia. *Psychol Med* 2011; 41: 2331-8.
107. van Duin EDA, Kasanova Z, Hernaus D et al. Striatal dopamine release and impaired reinforcement learning in adults with 22q11.2 deletion syndrome. *Eur Neuropsychopharmacol* 2018; 28: 732-42.
108. Huttunen J, Heinimaa M, Svirskis T et al. Striatal dopamine synthesis in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 114-7.
109. Reith J, Benkelfat C, Sherwin A et al. Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11651-4.
110. Vingerhoets C, Bloemen OJN, Boot E et al. Dopamine in high-risk populations: a comparison of subjects with 22q11.2 deletion syndrome and subjects at ultra high-risk for psychosis. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2018; 272: 65-70.
111. Brunelin J, d'Amato T, van Os J et al. Increased left striatal dopamine transmission in unaffected siblings of schizophrenia patients in response to acute metabolic stress. *Psychiatry Res* 2010; 181: 130-5.
112. Lee KJ, Lee JS, Kim SJ et al. Loss of asymmetry in D₂ receptors of putamen in unaffected family members at increased genetic risk for schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 2008; 118: 200-8.
113. Hirvonen J, van Erp TGM, Huttunen J et al. Striatal dopamine D₁ and D₂ receptor balance in twins at increased genetic risk for schizophrenia. *Psychiatry Res* 2006; 146: 13-20.
114. Fouriez G, Hansson P, Wise RA. Neuroleptic-induced attenuation of brain stimulation reward in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1978; 92: 661-71.
115. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science* 1997; 275: 1593-9.
116. Lerner TN, Shilyansky C, Davidson TJ et al. Intact-brain analyses reveal distinct information carried by SNc dopamine subcircuits. *Cell* 2015; 162: 635-47.
117. Menegas W, Babayan BM, Uchida N et al. Opposite initialization to novel cues in dopamine signaling in ventral and posterior striatum in mice. *Elife* 2017; 6:e21886.
118. Menegas W, Akiti K, Amo R et al. Dopamine neurons projecting to the posterior striatum reinforce avoidance of threatening stimuli. *Nat Neurosci* 2018; 21: 1421-30.
119. Groessl F, Munsch T, Meis S et al. Dorsal tegmental dopamine neurons gate associative learning of fear. *Nat Neurosci* 2018; 21: 952-62.
120. Matsumoto M, Hikosaka O. Two types of dopamine neuron distinctly convey positive and negative motivational signals. *Nature* 2009; 459: 837-41.
121. Miller R. Schizophrenic psychology, associative learning and the role of forebrain dopamine. *Med Hypotheses* 1976; 2: 203-11. CAS
122. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 13-23.
123. McCutcheon RA, Abi-Dargham A, Howes OD. Schizophrenia, dopamine and the striatum: from biology to symptoms. *Trends Neurosci* 2019; 42: 205-20.
124. Sterzer P, Adams RA, Fletcher P et al. The predictive coding account of psychosis. *Biol Psychiatry* 2018; 84: 634-43.
125. Corlett PR, Krystal JH, Taylor JR et al. Why do delusions persist? *Front Hum Neurosci* 2009; 3: 12.
126. Powers AR, Mathys C, Corlett PR. Pavlovian conditioning-induced hallucinations result from overweighting of perceptual priors. *Science* 2017; 357: 596-600.
127. Cassidy CM, Balsam PD, Weinstein JJ et al. A perceptual inference mechanism for hallucinations linked to striatal dopamine. *Curr Biol* 2018; 28: 503-14.
128. Nour MM, Dahoun T, Schwartenbeck P et al. Dopaminergic basis for signaling belief updates, but not surprise, and the link to paranoia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2018; 115: E10167-76
129. McCutcheon RA, Bloomfield MAP, Dahoun T et al. Chronic psychosocial stressors are associated with alterations in salience processing and corticostriatal connectivity. *Schizophr Res* 2019; 213: 56-64.
130. Uddin LQ. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 55-61.
131. Palaniyappan L, Simmonite M, White TP et al. Neural primacy of the salience processing system in schizophrenia. *Neuron* 2013; 79: 814-28.
132. Menon V, Uddin LQ. Salience, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct* 2010; 214: 655-67.
133. Roffman JL, Tanner AS, Eryilmaz H et al. Dopamine D₁ signaling organizes network dynamics underlying working memory. *Sci Adv* 2016; 2:e1501672.
134. Braun U, Harneit A, Pergola G et al. Brain state stability during working memory is explained by network control theory, modulated by dopamine D₁/D₂ receptor function, and diminished in schizophrenia. *bioRxiv* 2019; 679670.
135. McCutcheon R, Nour MM, Dahoun T et al. Mesolimbic dopamine function is related to salience network connectivity: an integrative positron emission tomography and magnetic resonance study. *Biol Psychiatry* 2019; 85: 368-78.
136. Maia TV, Frank MJ. From reinforcement learning models to psychiatric and neurological disorders. *Nat Neurosci* 2011; 14: 154-62.
137. Krystal JH, Anticevic A, Yang GJ et al. Impaired tuning of neural ensembles and the pathophysiology of schizophrenia: a translational and computational neuroscience perspective. *Biol Psychiatry* 2017; 81: 874-85.

138. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol* 1998; 80: 1-27.
139. Maia TV, Frank MJ. An integrative perspective on the role of dopamine in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2017; 81: 52-66.
140. Strauss GP, Frank MJ, Waltz JA et al. Deficits in positive reinforcement learning and uncertainty-driven exploration are associated with distinct aspects of negative symptoms in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 424-31.
141. Gold JM, Waltz JA, Matveeva TM et al. Negative symptoms in schizophrenia result from a failure to represent the expected value of rewards: behavioral and computational modeling evidence. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69: 129-38.
142. Krystal JH, D'Souza DC, Gallinat J et al. The vulnerability to alcohol and substance abuse in individuals diagnosed with schizophrenia. *Neurotox Res* 2006; 10: 235-52.
143. MacCabe JH, Wicks S, Löfving S et al. Decline in cognitive performance between ages 13 and 18 years and the risk for psychosis in adulthood: a Swedish longitudinal cohort study in males. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 261-70.
144. Keefe RSE, Fenton WS. How should DSM-V criteria for schizophrenia include cognitive impairment? *Schizophr Bull* 2007; 33: 912-20.
145. Green MF, Horan PW, Lee J. Nonsocial and social cognition in schizophrenia: current evidence and future directions. *World Psychiatry* 2019; 18: 146-61.
146. Kelly S, Guimond S, Lyall A et al. Neural correlates of cognitive deficits across developmental phases of schizophrenia. *Neurobiol Dis* 2019; 131: 104353.
147. Arnsten AFT. Catecholamine modulation of prefrontal cortical cognitive function. *Trends Cogn Sci* 1998; 2: 436-47.
148. Schobel SA, Chaudhury NH, Khan UA et al. Imaging patients with psychosis and a mouse model establishes a spreading pattern of hippocampal dysfunction and implicates glutamate as a driver. *Neuron* 2013; 78: 81-93.
149. Lieberman JA, Girgis RR, Brucato G et al. Hippocampal dysfunction in the pathophysiology of schizophrenia: a selective review and hypothesis for early detection and intervention. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 1764-72.
150. Moghaddam B, Javitt D. From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37: 4-15.
151. Malhotra AK, Pinals DA, Adler CM et al. Ketamine-induced exacerbation of psychotic symptoms and cognitive impairment in neuroleptic-free schizophrenics. *Neuropsychopharmacology* 1997; 17: 141-50.
152. Al-Diwani A, Handel A, Townsend L et al. The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults: a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 235-46.
153. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 199-214.
154. Carhart-Harris RL, Bruggler S, Nutt DJ et al. Psychiatry's next top model: cause for a re-think on drug models of psychosis and other psychiatric disorders. *J Psychopharmacol* 2013; 27: 771-8.
155. Cheng WJ, Chen CH, Chen CK et al. Similar psychotic and cognitive profile between ketamine dependence with persistent psychosis and schizophrenia. *Schizophr Res* 2018; 199: 313-8.
156. Poels EMP, Kegeles LS, Kantrowitz JT et al. Imaging glutamate in schizophrenia: review of findings and implications for drug discovery. *Mol Psychiatry* 2014; 19: 20-9.
157. Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J Neurochem* 2006; 98: 641-53.
158. McKenna MC. The glutamate-glutamine cycle is not stoichiometric: fates of glutamate in brain. *J Neurosci Res* 2007; 85: 3347-58.
159. Merritt K, Egerton A, Kempton MJ et al. Nature of glutamate alterations in schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2016; 52: 998-1007.
160. Reid MA, Salibi N, White DM et al. 7T proton magnetic resonance spectroscopy of the anterior cingulate cortex in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull* 2019; 45: 180-9.
161. Wang AM, Pradhan S, Coughlin JM et al. Assessing brain metabolism with 7-T proton magnetic resonance spectroscopy in patients with first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry* 2019; 76: 314-23.
162. Kumar J, Liddle EB, Fernandes CC et al. Glutathione and glutamate in schizophrenia: a 7T MRS study. *Mol Psychiatry* (in press).
163. Marsman A, Mandl RCW, Klomp DWJ et al. GABA and glutamate in schizophrenia: a 7T 1H-MRS study. *Neuroimage Clin* 2014; 6: 398-407.
164. Posporelis S, Coughlin JM, Marsman A et al. Decoupling of brain temperature and glutamate in recent onset of schizophrenia: a 7T proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* 2018; 3: 248-54.
165. Brandt AS, Unschuld PG, Pradhan S et al. Age-related changes in anterior cingulate cortex glutamate in schizophrenia: a 1H MRS study at 7 Tesla. *Schizophr Res* 2016; 172: 101-5.
166. Taylor R, Neufeld RWJ, Schaefer B et al. Functional magnetic resonance spectroscopy of glutamate in schizophrenia and major depressive disorder: anterior cingulate activity during a color-word Stroop task. *NPJ Schizophr* 2015; 1: 15028.
167. Jelen LA, King S, Mullins PG et al. Beyond static measures: a review of functional magnetic resonance spectroscopy and its potential to investigate dynamic glutamatergic abnormalities in schizophrenia. *J Psychopharmacol* 2018; 32: 497-508.
168. Chiappelli J, Shi Q, Wijtenburg SA et al. Glutamatergic response to heat pain stress in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2018; 44: 886-95.
169. Akkus F, Treyer V, Ametamey SM et al. Metabotropic glutamate receptor 5 neuroimaging in schizophrenia. *Schizophr Res* 2017; 183: 95-101.
170. Fu H, Chen Z, Josephson L et al. Positron emission tomography (PET) ligand development for ionotropic glutamate receptors: challenges and opportunities for radiotracer targeting N-methyl-D-aspartate (NMDA), α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA), and kainate receptors. *J Med Chem* 2019; 62: 403-19.
171. Mason G, Petersen K, de Graaf RA et al. Measurements of the anaplerotic rate in the human cerebral cortex using ^{13}C magnetic resonance spectroscopy and [^{1-13}C] and [^{2-13}C] glucose. *J Neurochem* 2007; 100: 73-86.
172. Abdallah CG, De Feyter HM, Averill LA et al. The effects of ketamine on prefrontal glutamate neurotransmission in healthy and depressed subjects. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43: 2154-60.
173. Sibson NR, Dhankhar A, Mason GF et al. Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 316-21.
174. Cai K, Haris M, Singh A et al. Magnetic resonance imaging of glutamate. *Nat Med* 2012; 18: 302-6.
175. Roalf DR, Nanga RPR, Rupert PE et al. Glutamate imaging (GluCEST) reveals lower brain GluCEST contrast in patients on the psychosis spectrum. *Mol Psychiatry* 2017; 22: 1298-305.
176. Modinos G, Sims EK, Azis M et al. Prefrontal GABA levels, hippocampal resting perfusion and the risk of psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43: 262-59. Web of Science
177. Liemburg E, Sibeijn-Kuiper A, Bais L et al. Prefrontal NAA and Glx levels in different stages of psychotic disorders: a 3T 1H-MRS study. *Sci Rep* 2016; 6: 1-8.
178. Da Silva T, Hafizi S, Rusjan PM et al. GABA levels and TSPO expression in people at clinical high risk for psychosis and healthy volunteers: a PET-MRS study. *J Psychiatry Neurosci* 2019; 44: 111-9.
179. Hädel S, Wirth C, Rapp M et al. Effects of age and sex on the concentrations of glutamate and glutamine in the human brain. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38: 1480-7.
180. Tayoshi S, Sumitani S, Taniguchi K et al. Metabolite changes and gender differences in schizophrenia using 3-Tesla proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS). *Schizophr Res* 2009; 108: 69-77.
181. Grachev I, Apkarian A. Aging alters regional multichemical profile of the human brain: an in vivo 1H-MRS study of young versus middle-aged subjects. *J Neurochem* 2001; 76: 582-93.
182. Merritt K, McGuire P, Egerton A. Relationship between glutamate dysfunction and symptoms and cognitive function in psychosis. *Front Psychiatry* 2013; 4: 151.
183. Lutkenhoff ES, van Erp TG, Thomas MA et al. Proton MRS in twin pairs discordant for schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 308-18.
184. Tebartz Van Elst L, Valerius G, Büchert M et al. Increased prefrontal and hippocampal glutamate concentration in schizophrenia: evidence from a magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 724-30.
185. Wang M, Yang Y, Wang CJ et al. NMDA receptors subserve persistent neuronal firing during working memory in dorsolateral prefrontal cortex. *Neuron* 2013; 77: 736-49.

186. Harris KD, Mrcsic-Flogel TD. Cortical connectivity and sensory coding. *Nature* 2013; 503: 51-8.
187. Buzsáki G, Watson BO. Brain rhythms and neural syntax: implications for efficient coding of cognitive content and neuropsychiatric disease. *Dialogues Clin Neurosci* 2012; 14: 345-67.
188. Lin AC, Bygrave AM, De Calignon A et al. Sparse, decorrelated odor coding in the mushroom body enhances learned odor discrimination. *Nat Neurosci* 2014; 17: 559-68.
189. Murray JD, Anticevic A, Gancsos M et al. Linking microcircuit dysfunction to cognitive impairment: effects of disinhibition associated with schizophrenia in a cortical working memory model. *Cereb Cortex* 2014; 24: 859-72.
190. Uhlhaas PJ, Singer W. Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2010; 11: 100-13.
191. Lewis DA, Curley AA, Glusier JR et al. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci* 2012; 35: 57-67.
192. Coyle J. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol* 2006; 26: 365-84.
193. Pers TH, Timshel P, Ripke S et al. Comprehensive analysis of schizophrenia-associated loci highlights ion channel pathways and biologically plausible candidate causal genes. *Hum Mol Genet* 2015; 25: 1247-54. Web of Science
194. Ma C, Gu C, Huo Y et al. The integrated landscape of causal genes and pathways in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2018; 8: 67.
195. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511: 421-7.
196. Edwards AC, Bacanu S, Bigdeli TB et al. Evaluating the dopamine hypothesis of schizophrenia in a large-scale genome-wide association study. *Schizophr Res* 2016; 176: 136-40.
197. D'Ambrosio E, Dahoun T, Pardiñas AF et al. The effect of a genetic variant at the schizophrenia associated AS3MT/BORCS7 locus on striatal dopamine function: a PET imaging study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2019; 291: 34-41.
198. Dahoun T, Pardiñas AF, Veronese M et al. The effect of the DISC1 Ser704Cys polymorphism on striatal dopamine synthesis capacity: an [¹⁸F]-DOPA PET study. *Hum Mol Genet* 2018; 27: 3498-506.
199. Pocklington AJ, Rees E, Walters JTR et al. Novel findings from CNVs implicate inhibitory and excitatory signaling complexes in schizophrenia. *Neuron* 2015; 86: 1203-14.
200. Timms AE, Dorschner MO, Wechsler J et al. Support for the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia from exome sequencing in multiplex families. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 582-90.
201. Brennand K, Savas JN, Kim Y et al. Phenotypic differences in hiPSC NPCs derived from patients with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 361-8.
202. Robicsek O, Karry R, Petit I et al. Abnormal neuronal differentiation and mitochondrial dysfunction in hair follicle-derived induced pluripotent stem cells of schizophrenia patients. *Mol Psychiatry* 2013; 18: 1067-76.
203. Hook V, Brennand KJ, Kim Y et al. Human iPSC neurons display activity-dependent neurotransmitter secretion: aberrant catecholamine levels in schizophrenia neurons. *Stem Cell Reports* 2014; 3: 531-8.
204. Hartley BJ, Tran N, Ladrán I et al. Dopaminergic differentiation of schizophrenia hiPSCs. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 549-50.
205. Brennand KJ, Simone A, Jou J et al. Modelling schizophrenia using human induced pluripotent stem cells. *Nature* 2011; 473: 221-5.
206. Wen Z, Nguyen HN, Guo Z et al. Synaptic dysregulation in a human iPSC cell model of mental disorders. *Nature* 2014; 515: 414-8.
207. Yu DX, Di Giorgio FP, Yao J et al. Modeling hippocampal neurogenesis using human pluripotent stem cells. *Stem Cell Reports* 2014; 2: 295-310.
208. Pruessner JC, Champagne F, Meaney MJ et al. Dopamine release in response to a psychological stress in humans and its relationship to early life maternal care: a positron emission tomography study using [¹¹C]raclopride. *J Neurosci* 2004; 24: 2825-31.
209. Vaessen T, Hernaes D, Myin-Germeys I et al. The dopaminergic response to acute stress in health and psychopathology: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 56: 241-51.
210. Egerton A, Howes OD, Houle S et al. Elevated striatal dopamine function in immigrants and their children: a risk mechanism for psychosis. *Schizophr Bull* 2017; 43: 293-301. Web of Science
211. Egerton A, Valmaggia LR, Howes OD et al. Adversity in childhood linked to elevated striatal dopamine function in adulthood. *Schizophr Res* 2016; 176: 171-6.
212. Radua J, Ramella-Cravaro V, Ioannidis JPA et al. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* 2018; 17: 49-66.
213. Morgan C, Knowles G, Hutchinson G. Migration, ethnicity and psychoses: evidence, models and future directions. *World Psychiatry* 2019; 18: 247-58.
214. Bloomfield MA, Morgan CJ, Egerton A et al. Dopaminergic function in cannabis users and its relationship to cannabis-induced psychotic symptoms. *Biol Psychiatry* 2014; 75: 470-8.
215. Mizrahi R, Suridjan I, Kenk M et al. Dopamine response to psychosocial stress in chronic cannabis users: a PET study with [¹¹C]-+PHNO. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38: 673-82.
216. Popoli M, Yan Z, McEwen BS et al. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci* 2012; 13: 22-37. CASWeb of Science
217. Houtepen LC, Schür RR, Wijnen JP et al. Acute stress effects on GABA and glutamate levels in the prefrontal cortex: a 7T 1H-magnetic resonance spectroscopy study. *Neuroimage Clin* 2017; 14: 195-200.
218. Colizzi M, McGuire P, Pertwee RG et al. Effect of cannabis on glutamate signalling in the brain: a systematic review of human and animal evidence. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 64: 359-81.
219. Guenewig B, Bitar M, Obiorah I et al. THC exposure of human iPSC neurons impacts genes associated with neuropsychiatric disorders. *Transl Psychiatry* 2018; 8: 89.
220. White TL, Monnig MA, Walsh EG et al. Psychostimulant drug effects on glutamate, Glx, and creatine in the anterior cingulate cortex and subjective response in healthy humans. *Neuropsychopharmacology* 2018; 43: 1498-509.
221. Egerton A, Bhachu A, Merritt K et al. Effects of antipsychotic administration on brain glutamate in schizophrenia: a systematic review of longitudinal (1)H-MRS studies. *Front Psychiatry* 2017; 8: 66.
222. Kokkinou M, Ashok A, Howes O. The effects of ketamine on dopaminergic function: meta-analysis and review of the implications for neuropsychiatric disorders. *Mol Psychiatry* 2018; 23: 59-69.
223. Krystal JH, D'Souza DC, Karper LP et al. Interactive effects of sub-anesthetic ketamine and haloperidol in healthy humans. *Psychopharmacology* 1999; 145: 193-204.
224. Gleich T, Deserno L, Lorenz RC et al. Prefrontal and striatal glutamate differently relate to striatal dopamine: potential regulatory mechanisms of striatal presynaptic dopamine function? *J Neurosci* 2015; 35: 9615-21.
225. Jauhar S, McCutcheon R, Borgan F et al. The relationship between cortical glutamate and striatal dopamine in first-episode psychosis: a cross-sectional multimodal PET and magnetic resonance spectroscopy imaging study. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 816-23.
226. Stone JM, Howes OD, Egerton A et al. Altered relationship between hippocampal glutamate levels and striatal dopamine function in subjects at ultra high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 2010; 68: 599-602.
227. Schwartz TL, Sachdeva S, Stahl SM. Glutamate neurocircuitry: theoretical underpinnings in schizophrenia. *Front Pharmacol* 2012; 3: 195.
228. Chun S, Westmoreland JJ, Bayazitov IT et al. Specific disruption of thalamic inputs to the auditory cortex in schizophrenia models. *Science* 2014; 344: 1178-82.
229. Gao WJ, Krimer LS, Goldman-Rakic PS. Presynaptic regulation of recurrent excitation by D₁ receptors in prefrontal circuits. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 295-300.
230. Howes OD, McCutcheon R, Agid O et al. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group consensus guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 216-29.
231. Jauhar S, Veronese M, Nour MM et al. Determinants of treatment response in first-episode psychosis: an ¹⁸F-DOPA PET study. *Mol Psychiatry* 2019; 24: 1502-12.
232. Tamminga CA, Schaffer MH, Smith RC et al. Schizophrenic symptoms improve with apomorphine. *Science* 1978; 200: 567-8.
233. Jauhar S, Veronese M, Rogdaki M et al. Regulation of dopaminergic function: an [¹⁸F]-DOPA PET apomorphine challenge study in humans. *Transl Psychiatry* 2017; 7:e1027.

234. Revel FG, Moreau J-L, Gainetdinov RR et al. TAAR1 activation modulates monoaminergic neurotransmission, preventing hyperdopaminergic and hypoglutamatergic activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108: 8485-90.
235. Foster DJ, Wilson JM, Remke DH et al. Antipsychotic-like effects of M4 positive allosteric modulators are mediated by CB2 receptor-dependent inhibition of dopamine release. *Neuron* 2016; 91: 1244-52.
236. Shekhar A, Potter WZ, Lightfoot J et al. Selective muscarinic receptor agonist xanomeline as a novel treatment approach for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 1033-9.
237. Heckman PRA, Blokland A, Bollen EPP et al. Phosphodiesterase inhibition and modulation of corticostriatal and hippocampal circuits: clinical overview and translational considerations. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 87: 233-54.
238. Kuroiwa M, Snyder GL, Shuto T et al. Phosphodiesterase 4 inhibition enhances the dopamine D₁ receptor/PKA/DARPP-32 signaling cascade in frontal cortex. *Psychopharmacology* 2012; 219: 1065-79.
239. Cohen SM, Tsien RW, Goff DC et al. The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Res* 2015; 167: 98-107.
240. Alherz F, Alherz M, Almusawi H. NMDAR hypofunction and somatostatin-expressing GABAergic interneurons and receptors: a newly identified correlation and its effects in schizophrenia. *Schizophr Res Cogn* 2017; 8: 1-6.
241. Singh SP, Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia. *CNS Drugs* 2011; 25: 859-85.
242. Weiser M, Heresco-Levy U, Davidson M et al. A multicenter, add-on randomized controlled trial of low-dose d-serine for negative and cognitive symptoms of schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2012; 73: e728-34. CAS
243. Iwata Y, Nakajima S, Suzuki T et al. Effects of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry* 2015; 20: 1151-60.
244. Beck K, Javitt DC, Howes OD. Targeting glutamate to treat schizophrenia: lessons from recent clinical studies. *Psychopharmacology* 2016; 233: 2425-28.
245. Goff D. Bitopertin: the good news and bad news. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 621-2.
246. D'Souza DC, Carson RE, Driesen N et al. Dose-related target occupancy and effects on circuitry, behavior, and neuroplasticity of the glycine transporter-1 inhibitor PF-03463275 in healthy and schizophrenia subjects. *Biol Psychiatry* 2018; 84: 413-21.
247. Balu DT, Coyle JT. The NMDA receptor «glycine modulatory site» in schizophrenia: D-serine, glycine, and beyond. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 20: 109-15.
248. Zheng W, Cai DB, Yang XH et al. Adjunctive celecoxib for schizophrenia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *J Psychiatr Res* 2017; 92: 139-46.
249. Zakrocka I, Targowska-Duda KM, Wnorowski A et al. Influence of cyclooxygenase-2 inhibitors on kynurenic acid production in rat brain in vitro. *Neurotox Res* 2019; 35: 244-54.
250. Anticevic A, Cole MW, Repovs G et al. Connectivity, pharmacology, and computation: toward a mechanistic understanding of neural system dysfunction in schizophrenia. *Front Psychiatry* 2013; 4: 169.
251. Ellaithy A, Younkin J, González-Maeso J et al. Positive allosteric modulators of metabotropic glutamate 2 receptors in schizophrenia treatment. *Trends Neurosci* 2015; 38: 506-16.
252. Krystal JH, Abi-Saab W, Perry E et al. Preliminary evidence of attenuation of the disruptive effects of the NMDA glutamate receptor antagonist, ketamine, on working memory by pretreatment with the group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY354740, in healthy human subjects. *Psychopharmacology* 2005; 179: 303-9.
253. Uno Y, Coyle JT. Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2019; 73: 204-15.
254. Pillinger T, Rogdaki M, Mccutcheon RA et al. Altered glutamatergic response and functional connectivity in treatment resistant schizophrenia: the effect of riluzole and therapeutic implications. *Psychopharmacology* 2019; 236: 1985-97.
255. Farokhnia M, Sabzabadi M, Pourmahmoud H et al. A double-blind, placebo controlled, randomized trial of riluzole as an adjunct to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with chronic schizophrenia. *Psychopharmacology* 2014; 231: 533-42.
256. Anand A, Charney DS, Oren DA et al. Attenuation of the neuropsychiatric effects of ketamine with lamotrigine: support for hyperglutamatergic effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 270-6.
257. Tiihonen J, Wahlbeck K, Kiviniemi V. The efficacy of lamotrigine in clozapine-resistant schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* 2009; 109: 10-4.
258. Mouchlianitis E, Mccutcheon R, Howes OD. Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 451-63.
259. Egerton A, Broberg BV, Van Haren N et al. Response to initial antipsychotic treatment in first episode psychosis is related to anterior cingulate glutamate levels: a multicentre 1H-MRS study (OPTiMiSE). *Mol Psychiatry* 2018; 23: 2145-55.
260. Demjaha A, Egerton A, Murray RM et al. Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biol Psychiatry* 2014; 75: e11-3.
261. Mouchlianitis E, Bloomfield MAP, Law V et al. Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive. *Schizophr Bull* 2016; 42: 744-52.
262. Kennedy JA, Israel O, Frenkel A et al. Super-resolution in PET imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 2006; 25: 137-47.
263. Song T-A, Chowdhury SR, Yang F et al. Super-resolution PET imaging using convolutional neural networks. Submitted for publication.
264. Mccutcheon R, Pillinger T, Mizuno Y et al. The efficacy and heterogeneity of antipsychotic response in schizophrenia: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* (in press).
265. Javitt DC, Carter CS, Krystal JH et al. Utility of imaging-based biomarkers for glutamate-targeted drug development in psychotic disorders. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 11-9.
266. van den Heuvel MP, Scholtens LH, Kahn RS. Multiscale neuroscience of psychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2019; 86: 512-22.
267. Breakspear M. Dynamic models of large-scale brain activity. *Nat Neurosci* 2017; 20: 340-52.

DOI: 10.1002/wps.20693