

УДК 616.895.8(616-079.1)

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ УЛЬТРАВЫСОКОГО РИСКА ШИЗОФРЕНИИ: ОБЗОР ИТОГОВ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ВП-МРТ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.С. Лебедева¹, Н.А. Семенова^{2,3}, М.А. Омельченко¹, А.Н. Томышев¹,
А.О. Румянцев¹, П.Е. Меньщиков², Т.А. Ахадов², В.Г. Каледа¹

¹ ФГБНУ НЦПЗ, ² Институт неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы,
³ Институт химической физики им. Н.Н.Семенова

Одной из актуальных задач современной психиатрии является первичная профилактика эндогенных психических заболеваний: выделение и минимизация факторов этиологического риска, а также разработка мер предупреждения развития патологического процесса.

В этом контексте крайне высокую значимость приобретают исследования доманифестного этапа шизофрении. Следует отметить, что на инициальном этапе болезнь может проявляться преимущественно в виде стертой психопатологической симптоматики. Пациент попадает в поле зрения врачей-психиатров, его состояние диагностируется как то или иное непсихотическое психическое заболевание, хотя и имеющее определённые особенности, которые позволяют уже тогда отнести конкретного больного к группе так называемого ультравысокого риска по развитию шизофрении (УВР).

Обследование больных УВР стало одним из ключевых подходов для анализа патогенетических механизмов, присущих шизофрении [11, 19], и одним из основных направлений здесь является сопоставление показателей больных с данными у психически здоровых испытуемых. Так как в выборках пациентов УВР определённый процент составляют больные шизофренией на доманифестном этапе, то выявление аномалий сходных с теми, что наблюдаются у больных с этой нозологией после манифестации, позволяет связывать обнаруженные отклонения с патогенезом заболевания.

Настоящая статья представляет обзор результатов проекта, проводимого в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (Москва). В данном фрагменте исследования внимание было сфокусировано на нарушениях нейробиологических (структурно-функциональных) характеристик головного мозга у больных группы УВР.

Результаты по отдельным направлениям исследований были уже частично опубликованы ранее [1, 2, 4, 5], однако настоящая статья впервые суммирует все полученные результаты, анализируя максимально полный нейробиологический профиль больных УВР.

Материал и методы исследования

Работу осуществляли в соответствии с этическими принципами проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации). Все испытуемые подписали добровольное информированное согласие.

Объект исследования

Основная выборка включала 61 больного¹ мужского пола (возраст 16–28 лет). У всех больных на этапе первичной госпитализации в клинику ФГБНУ НЦПЗ были выявлены психопатологические симптомы, соответствующие критериям ультравысокого риска по манифестации шизофрении [3, 32], у них регистрировался, как минимум, один из нижеперечисленных признаков: 1) повторяющиеся ослабленные (аттенуированные), подпороговые психотические симптомы (идеи отношения, магическое мышление, нарушения восприятия, паранойяльные идеи, необычное мышление и речь); 2) транзиторные психотические симптомы (короткие ограниченные во времени интермиттирующие психотические симптомы).

Критериями включения были также юношеский возраст, отсутствие сопутствующей психической (ранее перенесённые психотические приступы, органическое психическое расстройство, алкоголизм,

¹ По объективным причинам выборки в отдельных фрагментах работы были меньшими по размеру.

наркомания, умственная отсталость), клинически значимой соматической или неврологической патологии.

Оценка выраженности психопатологических расстройств осуществлялась по шкале продромальных симптомов (Scale of Prodromal Symptoms, SOPS).

Все испытуемые обследовались перед выпиской на фоне редукции психопатологических симптомов, все они получали лечение (дневные дозы нейролептиков были оценены в хлорпромазиновом эквиваленте).

Контрольная группа включала 40 подобранных по возрасту (16–28 лет) психически здоровых праворуких испытуемых мужского пола без наследственного отягощения по психическим и неврологическим заболеваниям.

Нейрофизиологическое обследование

Регистрация слуховых вызванных потенциалов (ВП) была проведена на аппаратно-программном комплексе топографического картирования биоэлектрических потенциалов мозга (NeuroKM, НМФ «Статокин», Россия) в комплекте с аудиогенератором (МБН, Россия), обработка была проведена с помощью программы Brainsys («Нейрометрикс», Россия).

Биоэлектрическую активность регистрировали в отведениях F3, F4, T3, C3, CZ, C4, T4 (система 10–20), с референтным объединенным ушным электродом. Полоса пропускания составляла 0,3–70 Гц (с последующей off-line фильтрацией, диапазон 1,6–30 Гц), частота оцифровки была 500 Гц при регистрации биоэлектрической активности в парадигме oddball и 1000 Гц – при регистрации в парадигме sensory gating.

Регистрацию слуховых ВП в парадигме oddball проводили с вероятностью предъявления значимого, целевого стимула (тон, частота 2 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0,2 и незначимого, нецелевого (тон, частота 1 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0,8. Межстимульный интервал составлял 2 секунды с вариацией в пределах 20%. Испытуемый получал инструкцию нажимать большим пальцем правой руки на кнопку в ответ на предъявление «целевого» стимула и пропускать «нецелевые» стимулы. В начале обследования проводили короткую обучающую серию.

После «ручного» удаления артефактов, проводили усреднение (у каждого испытуемого отдельно) фрагментов биоэлектрической активности в ответ на первые 30 правильно распознанных «целевых» стимулов и первые 115 правильно распознанных «нецелевых» стимулов, эпоха анализа составляла 700 мсек, престимульный интервал (относительно которого проводили коррекцию данных) – 200 мсек. Анализировали пиковые латентности и амплитуды волн P300 (ВП на целевые стимулы), N100 (ВП на нецелевые стимулы).

Регистрацию слуховых ВП в парадигме sensory gating проводили с предъявлением пар звуковых

стимулов (60 дБ, 1 000 Гц) с интервалом внутри пары – 500 мс и между парами – 10 сек (с 20% вариабельностью). Эпоха анализа составляла 500 мс, престимульный интервал – 100 мс. Анализировали (у каждого испытуемого) соотношение амплитуды волны N100 в ВП на второй стимул и амплитуды той же волны в ВП на первый стимул в отведениях F3, F4, T3, C3, C4, T4.

Магнитно-резонансная томография

МРТ исследования проводились на МР томографе Achieva Philips (Голландия), с напряженностью магнитного поля 3.0 Тесла.

Структурная МРТ. T1-взвешенное сканирование проводилось с покрытием всей головы. Использовалась последовательность турбо-полевого эхо со следующими параметрами: TR 8,2 мс, TE 3,7 мс, угол поворота 8 градусов (средний), поле обзора (FOV) 240 мм, размер вокселя 0,83×0,83 с толщиной среза в 1.0 мм.

Анализ межгрупповых различий по толщине коры проводили с помощью метода поверхностно-базированной морфометрии (surface-based morphometry) в программе FreeSurfer (версия 5.3.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Преобразованные поверхности сглаживались с использованием полной ширины на уровне половинной амплитуды гауссова ядра в размере 10 мм. Для каждой вершины коры была рассчитана общая линейная модель для анализа межгрупповых различий по толщине коры с контролем фактора возраста. Полученные результаты были скорректированы на множественность сравнений с помощью кластерной симуляции Монте-Карло с 10 000 перестановками. Кластерный уровень значимости (cluster-wise probability, CWP) устанавливали равным 0.05, уровень значимости для каждой вершины при формировании кластера также равным 0.05 (двусторонний критерий). CWP дополнительно корректировали на количество полушарий с помощью метода Бонферрони.

Диффузионно-взвешенная томография с трактографией. Диффузионно-взвешенные изображения были получены с использованием эхо-планарной импульсной последовательности: TR=6657–7212 мс, TE=70 мс, угол поворота 90°, матрица 144/144, поле обзора 240 мм, размер вокселя 1,7×1,7×2 мм, межсрезовое расстояние 0. Диффузионные градиенты были приложены в 32 неколлинеарных направлениях с фактором диффузии $b=800$ с/мм² и в одном направлении с фактором диффузии $b=0$.

Анализ данных проводился с использованием пакетов FreeSurfer 5.3.0 (версия 5.3.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>), MGH/MIT/Harvard Medical School, Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging) и FSL 5.0.7 [17] (Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance Imaging of the Brain Software Library) автоматическая реконструкция была осуществлена для 18 трактов белого вещества

головного мозга (кортикоспинальный тракт, нижний продольный пучок, крючковидный пучок, передняя таламическая лучистость, передняя часть поясного пучка (вдоль поясной извилины и над мозолистым телом), задняя часть поясного пучка (под мозолистым телом), теменная часть верхнего продольного пучка, височная часть верхнего продольного пучка, а также пучки волокон, проходящие через колено и валик мозолистого тела).

Протонная магнитно-резонансная томография. При проведении локализационной протонной магнитно-резонансной спектроскопии выделение так называемого «объема интереса» осуществлялось с помощью импульсной последовательности PRESS (TE=35 мс, TR=2 000 мс). Воксель ($20 \times 15 \times 10 \text{ мм}^3$) был последовательно помещен в колено и валик мозолистого тела, левый и правый таламус, дорсолатеральную префронтальную кору левого и правого полушария (рис. 1).

Сигнал спада свободной индукции обрабатывался на встроенном программном пакете SpectroView, амплитуда каждого сигнала нормировалась на амплитуду сигнала неподавленной воды. Конечным результатом являлись метаболические характеристики (уровень N-ацетиласпарата, холинсодержащих веществ, креатина/фосфокреатина, миоинозитола, индекса глутамин/глутамат), нормированные на сигнал неподавленной воды.

Ряд метаболических характеристик (GABA/Cr, GABA/GLX, GLX/Cr) был определен в вокселе размерами $30 \times 30 \times 30 \text{ мм}$, который последовательно

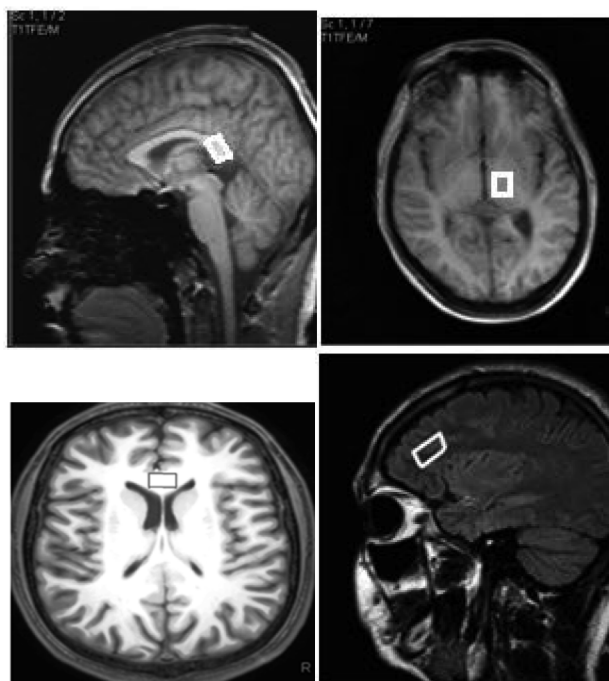


Рис. 1. Примеры локализации вокселя в валике мозолистого тела (вверху слева), колене мозолистого тела (внизу слева), таламусе (вверху справа), дорсолатеральной префронтальной коре (внизу справа) (для удобства восприятия проведено дополнительное выделение цветом контура вокселя) [5]

размещали в области лобных долей в правом и левом полушариях мозга, спектры регистрировали с помощью последовательности MEGA-PRESS (TE=68 мс, TR=2 000 мс, селективирующий импульс с длительностью 14 мс $\delta_H=1,9 \text{ м.д.}$ и $\delta_H=7,56 \text{ м.д.}$, число накоплений NSA=8). Обработку проводили в программе jMRUi (ver. 5.1 Alpha), анализировали показатель ГАМК/Cr (концентрация ГАМК отнесенная к концентрации креатин/фосфокреатина) (процедура анализа см. [21]).

Статистический анализ. Помимо статистических вычислений ассоциированных в программы обработки изображений, расчёты также проводились в системе статистических вычислений R (версия 3.1.2; <http://www.r-project.org>), а также с использованием пакета статистических программ SPSS16.0.

Результаты

1. Нейрофизиологические маркеры когнитивных функций.

У больных УВР по сравнению с психически здоровыми испытуемыми были обнаружены статистически более высокие значения латентных периодов (ЛП) волны P300 слуховых ВП в парадигме oddball (рис. 2).

При анализе нейрофизиологических данных, полученных методом sensory gating, уровень статистической значимости межгрупповых различий был достигнут в отведениях F3 ($0,58 \pm 0,37$ vs $0,4 \pm 0,24$, $t=2,6$, $p=0,013$) также в F4 ($0,58 \pm 0,31$ vs $0,39 \pm 0,36$, $t=2,3$, $p=0,023$)².

Статистически значимых корреляций между тестируемыми нейрофизиологическими показателями и выраженностью психопатологических расстройств по шкале SOPS выявлено не было (не прошли коррекцию на множественность сравнений).

2. Магнитно-резонансная томография.

Микроструктура проводящих путей (трактов белого вещества). Анализ межгрупповых различий выявил увеличение показателя радиальной диффузии (RD, $10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) в левой передней таламической лучистости у больных УВР по сравнению с психически здоровым контролем ($0,572$ vs $0,555$ ($p=0,002$), соответственно) (другие результаты не прошли коррекцию на множественность сравнений) [4].

Структурные особенности коры больших полушарий. Анализ по всему головному мозгу выявил снижение толщины коры в теменных, височных, лобных долях у больных УВР по сравнению с психически здоровым контролем [26]. Шесть кластеров были выявлены в левом и три – в правом полушарии (рис. 3).

Уровень метаболитов в различных отделах головного мозга. Уровни тестируемых метаболитов не различались между группами ни в одной тестиру-

² Оба результата не прошли коррекцию на множественность сравнений.

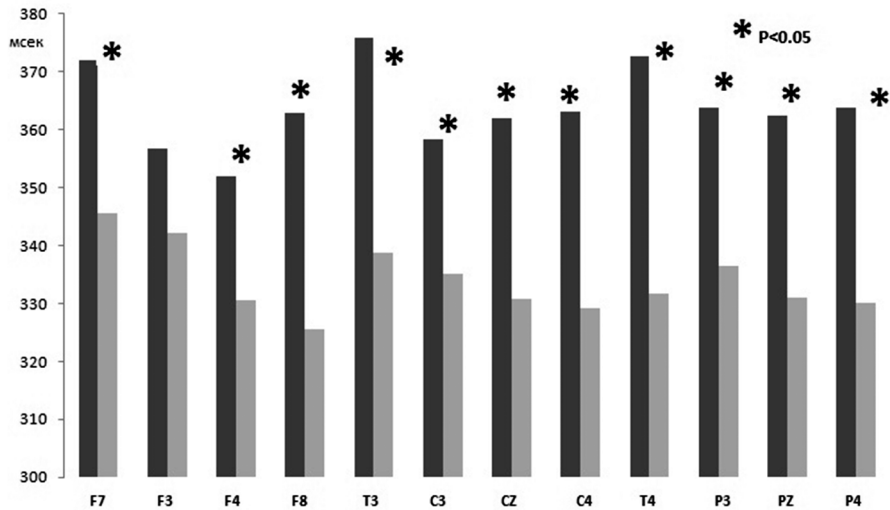


Рис. 2. Величины ЛП P300 в разных отведениях, усредненные в группах больных (черные столбики) и психически здорового контроля (серые столбики) и результаты межгруппового сравнения по этим показателям

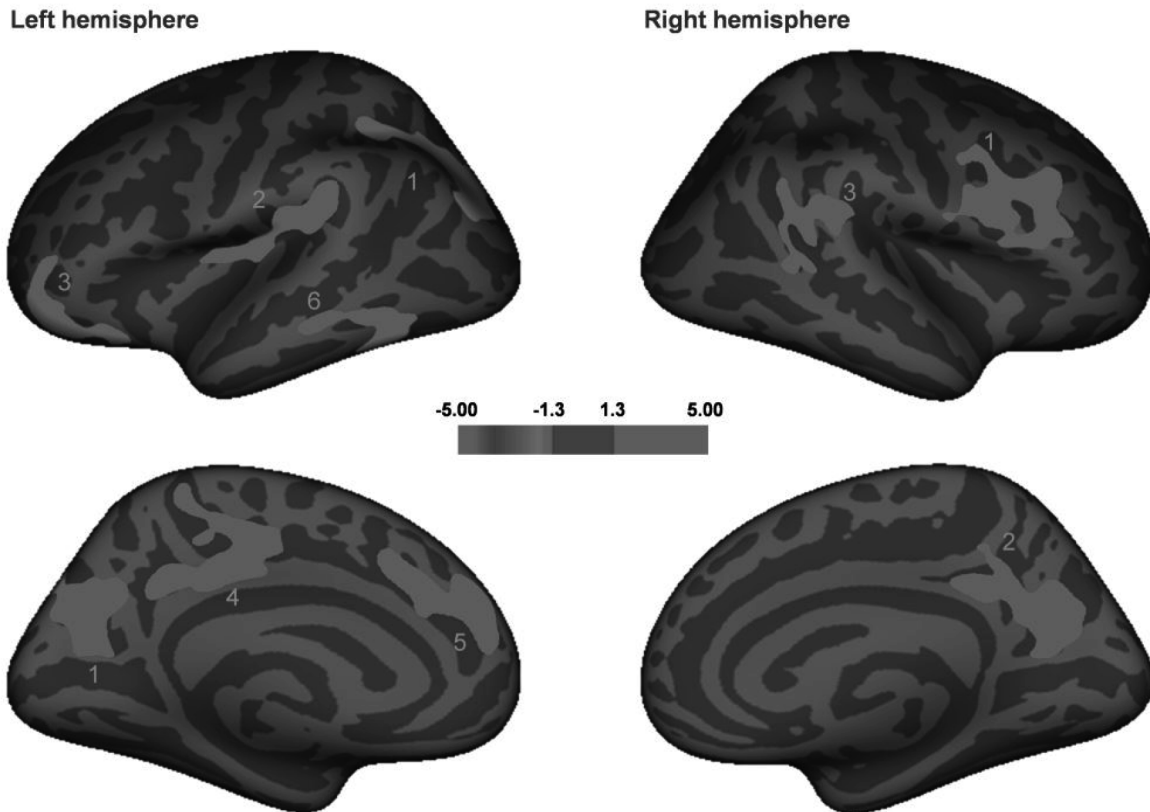


Рис. 3. Карты с кластерами статистически значимого снижения толщины коры у больных УВР по сравнению со здоровыми испытуемыми (обозначены цифрами). Кластеры нанесены на инфлированный стандартный кортикальный шаблон FreeSurfer, светло-серым цветом показаны извилины, темно-серым – борозды. Значения CWP представлены в соответствии со шкалой [26].

емой области головного мозга [5] статистический анализ уровней ГАМК показал снижение относительной концентрации тормозного нейромедиатора ГАМК в левом полушарии в группе пациентов УВР [2] (рис. 4).

Обсуждение

Изменения нейрофизиологических показателей позволили предположить нарушения в «фильтрации» информации головным мозгом (сходные данные в группах УВР были ранее показаны [16, 28], у больных шизофренией – [8]), а также замедление

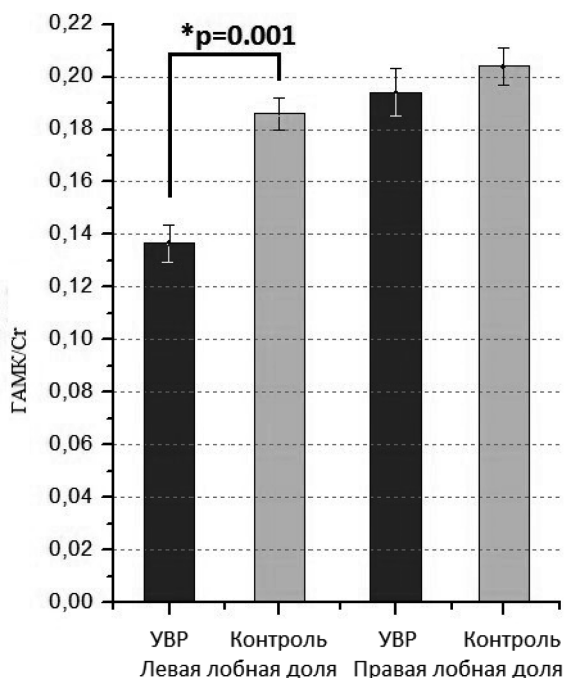


Рис. 4. Уровень ГАМК/Сr в группе больных УВР (черный столбик) и психически здорового контроля (серый столбик) в вокселе, расположенном в левой и правой лобной долях [2, с изменением]

ментальных процессов в диапазоне, ассоциируемом с процессами поддержания рабочей памяти – явление, регистрируемое при шизофрении [1]. Следует отметить определенные расхождения в данных других авторов. Так, в ряде работ [13] не были выявлены отклонения в параметрах P300 в группах ультравысокого риска, в то время как в других [14, 19, 22] обнаружили снижение амплитуды волны P300 в теменных зонах у таких пациентов.

Выявление нами отклонений только во временных (а не амплитудных) показателях процессов, маркером которых является волна P300, возможно, связано с фактом относительной компенсации и/или нормализации соответствующих механизмов вследствие проводимой фармакотерапии (хотя корреляций между нейрофизиологическими показателями и средней дневной дозой нейролептиков в хлорпромазиновом эквиваленте в настоящей работе выявлено не было).

Передняя таламическая лучистость (ПТЛ) проходит через переднюю ножку внутренней капсулы и соединяет дорсомедиальные и передние ядра таламуса с префронтальной корой, вероятнее всего с ее дорсолатеральной частью, также входит в фронто-таламо-мозжечковую сеть и сеть между дорсолатеральной префронтальной корой и гиппокампом [10] – изменения всех этих нейрональных сетей были описаны при шизофрении [30]. Исходя из имеющихся данных о физиологической природе изменений показателей диффузии [6], обнаруженное в настоящей работе у больных из группы УВР повышение радиальной диффузии без существенных

изменений аксиальной диффузии в левой передней таламической лучистости может быть вызвано патологией миелиновых оболочек. Эти данные созвучны результатам других исследований, где были обнаружены изменения параметров микроструктуры белого вещества (фракционной анизотропии) в левой ПТЛ на ранних этапах шизофрении [23, 25].

Таким образом, можно предположить, что микроструктурные аномалии в одном из основных субкортикальных трактов, соединяющих таламус с префронтальной корой, могут играть существенную роль в патогенезе шизофрении. Статистически значимых корреляций между выявленными аномалиями и клиническими характеристиками (выраженностью психопатологических расстройств и объемом проводимой фармакотерапии), однако, выявлено не было.

К настоящему моменту всего несколько исследований использовали метод так называемой поверхности базированной морфометрии для анализа кортикальной анатомии в группах УВР. В ряде работ статистически значимых изменений в толщине коры в группах обнаружено не было [9, 15], с другой стороны, W.H.Jung и соавт. [18] сообщали о снижении толщины коры в префронтальной, передней поясной, нижней теменной коре, парагиппокампальной и верхней височной коре в группе УВР. Следует отметить, что авторы, как правило, не обнаруживали статистически значимых корреляций с выраженностью психопатологии по шкале SOPS [7, 18], что позволяет рассматривать данные структурные аномалии не как маркеры состояния (State marker), а как маркеры предрасположения к психическим заболеваниям (Trait marker).

Уровни большинства тестируемых метаболитов не различались между группами ни в одной тестируемой области головного мозга, что несколько противоречит данным литературы. Так, например, у больных из группы ультравысокого риска был выявлен более высокий уровень индекса глутамат/глутамин [24], а в исследовании [12] – глутамата в дорсолатеральной префронтальной коре. В этой области мозга у больных УВР в отличие от больных шизофренией было описано повышение уровня NAA и холинсодержащих веществ относительно креатина [29]. Нормальные (или «нормализованные») метаболические показатели, которые определялись в настоящей работе, были связаны, скорее всего, с проводимой фармакотерапией (хотя корреляций с дневной дозой нейролептиков в хлорпромазиновом эквиваленте выявлено не было).

Исключением стали данные о снижении уровня ГАМК. Нарушение процессов торможения, опосредуемых через ГАМК-эргическую систему головного мозга, является ключевым элементом ряда гипотез о нейрохимическом патогенезе шизофрении [26], однако, исследования по определению уровня ГАМК у больных УВР пока ещё единичны. Так, в доступной литературе была найдена лишь одна работа [12],

авторы которой показали, что уровень ГАМК повышен у нелеченных больных УВР в хвостатых ядрах и медиальной лобной коре.

Выводы

У больных с непсихотическими психическими заболеваниями, относящихся к группе ультравысокого риска по манифестации шизофрении, был выделен комплекс нейробиологических и психофизиологических отклонений, сходных с теми, что регистрируются у больных шизофренией.

Сюда относились структурные изменения головного мозга с максимальным вовлечением коры больших полушарий – снижение ее толщины было найдено во множественных локусах лобных, теменных, височных и затылочных долей. В значительно меньшей степени оказались патологичными проводящие пути (тракты белого вещества) – здесь аномалии (вероятно связанные с патологией миелиновых оболочек) определялись только в передней таламической лучистости левого полушария – элементе нейрональной сети, связывающем таламус с префронтальной корой.

Группа отличалась снижением ГАМК в левой лобной доле, замедлением процессов в диапазоне волны P300, аномалиями нейробиологического

маркера так называемого «сенсорного фильтра» с акцентом по лобным областям, что, исходя из известных данных о нейробиологической и психофизиологической значимости описанных выше параметров, можно трактовать как признаки снижения выраженности тормозных процессов, фильтрации поступающей информации, замедления процессов в диапазоне, ассоциируемом с поддержанием рабочей памяти. Метаболические показатели в дорсолатеральной префронтальной коре, таламусе, колоне и валике мозолистого тела, однако, были «нормальными» (или нормализованными вследствие лечения).

Следует отметить, однако, что выявленные аномалии не коррелировали с уровнем текущих психопатологических расстройств, что предполагает их роль как маркеров заболевания как такового (т.н. trait маркеры).

Суммируя, необходимо подчеркнуть, что проведенное исследование является уникальным по спектру тестируемых показателей и используемых методов анализа, его результаты в перспективе могут быть использованы для разработки вспомогательных диагностических и прогностических тест-систем.

Работа была частично поддержана грантом РГНФ 13-06-0655.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедева И. С., Каледа В. Г., Бархатова А. Н., Абрамова Л.И., Голимбет В.Е., Петрайкин А.В., Семенова Н.А., Ахадов Т.А. Нейробиологические маркеры когнитивных нарушений при приступообразной шизофрении // Психиатрия. 2010. Т. 4. С. 7–11.
2. Меньшиков П. Е., Семенова Н.А., Ублинский М. В., Ахадов Т. А., Кешишян Р.А., Лебедева И.С., Омельченко М.А., Каледа В.Г., Варфоломеев С.Д. Редактирование спектров протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Определение уровня ГАВА в мозге людей с ультравысоким риском развития шизофрении // Известия РАН. Серия химическая. 2015. № 9. С. 2238–2243.
3. Омельченко М.А., Голубев С.А., Никифорова И.Ю., Каледа В.Г. Риск манифестации эндогенных психозов у больных с непсихотическими психическими расстройствами юношеского возраста // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 2014. Т. 114, № 6. С. 14–20.
4. Томышев А.С., Лебедева И.С., Ахадов Т.А., Омельченко М.А., Ублинский М.В. Семенова Н.А., Каледа В.Г. Микроструктурные особенности трактов головного мозга у пациентов с ультравысоким риском развития эндогенных психозов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Т.10.
5. Шендяпина М.В., Омельченко М.А., Лебедева И.С., Канонович П.С., Семенова Н.А., Ублинский, М.В., Дмитриенко Д.М., Ахадов Т.А., Симонова О.А., Каледа В.Г. Особенности обработки информации и некоторые метаболические характеристики головного мозга у больных из группы ультравысокого риска по развитию эндогенного психоза // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2015. Т. 115, № 1. С. 24–29.
6. Aung W.Y., Mar S., Benzinger T.L. Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage // Imaging Med. 2013. Vol. 5, N 5. P. 427–440.
7. Benetti S., Pettersson-Yeo W., Hutton C., Catani M., Williams S.C., Allen P., Kambeitz-Ilankovic L.M., McGuire P., Mechelli A. Elucidating neuroanatomical alterations in the at risk mental state and first episode psychosis: a combined voxel-based morphometry and voxel-based cortical thickness study // Schizophr. Res. 2013. Vol.150, N. 2–3. P. 505–511.
8. Boutros N.N., Korzyukov O., Jansen B., Feingold A., Bell M. Sensory gating deficits during the mid-latency phase of information processing in medicated schizophrenia patients. // Psychiatry Res. Vol. 126. P. 203–215.
9. Cannon T.D., Chung Y., He G., Sun D., Jacobson A., van Erp T.G., McEwen S., Addington J., Bearden C.E., Cadenhead K., Cornblatt B., Mathalon D.H., McGlashan T., Perkins D., Jeffries C., Seidman L.J., Tsuang M., Walker E., Woods S.W., Heinssen R; North American Prodrome Longitudinal Study Consortium. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk // Biol. Psychiatry. 2015. Vol. 77, N 2. P. 147–157.
10. Coenen V.A., Panksepp J., Hurwitz T.A., Urbach H., Mädlar B. Human medial forebrain bundle (MFB) and anterior thalamic radiation (ATR): imaging of two major subcortical pathways and the dynamic balance of opposite affects in understanding depression // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. 2012. Vol. 24, N 2. P. 223–236.
11. Correll C.U., Hauser M., Auther A.M., Cornblatt B.A. Research in people with psychosis risk syndrome: a review of the current evidence and future directions // J Child Psychol Psychiatry. 2010. Vol.51, N 4. P. 390–431.
12. De la Fuente-Sandoval C., Reyes-Madriral F., Mao X., León-Ortiz P., Rodríguez-Mayoral O., Solís-Vivanco R., Favila R., Graff-Guerrero A., Shungu D.C. Cortico-Striatal GABAergic and Glutamatergic Dysregulations in Subjects at Ultra-High Risk for Psychosis Investigated with Proton Magnetic Resonance Spectroscopy // Int Journal Neuropsychopharmacol. 2015. Vol. 19. N.3 pii. pyv105. doi: 10.1093/ijnp/pyv105.
13. Del Re E.C., Spencer K.M., Oribe N., Meshulam-Gately R.I., Goldstein J., Shenton M.E., Petryshen T., Seidman L.J., McCarley R.W., Niznikiewicz M.A. Clinical high risk and first episode schizophrenia: auditory event-related potentials // Psychiatry Res. 2015. Vol. 231, N 2. P. 126–133.
14. Frommann I., Brinkmeyer J., Ruhrmann S., Hack E., Brockhaus-Dumke A., Bechdolf A., Wölwer W., Klosterkötter J., Maier W., Wagner M. Auditory P300 in individuals clinically at risk for psychosis // Int. J. Psychophysiol. 2008. Vol. 70, N 3. P. 192–205.
15. Haller S., Borgwardt S.J., Schindler C., Aston J., Radue E.W., Riecher-Rössler A. Can cortical thickness asymmetry analysis contribute to detection of at-risk mental state and first-episode psychosis? A pilot study. // Radiology. 2009. Vol. 250. P. 212–221.
16. Hsieh M., Shan J.-Ch., Huang W.-L., Cheng W.-Ch., Chiu M.-J., Jaw F.-Sh., Hwu H.-G., Liu Ch.-Ch., Auditory event-related potential of subjects with suspected pre-psychotic state and first-episode psychosis // Schizophr. Res. 2012. Vol. 140, N 1–3. P. 243–249.
17. Jenkinson M., Beckmann C.F., Behrens T.E., Woolrich M.W., Smith S.M. FSL // Neuroimage. 2012. Vol. 62, N 2. P. 782–790.

18. Jung W.H., Kim J.S., Jang J.H., Choi J.S., Jung M.H., Park J.Y., Han J.Y., Choi C.H., Kang D.H., Chung C.K., Kwon J.S. Cortical thickness reduction in individuals at ultra-high-risk for psychosis // *Schizophr. Bull.* 2011. Vol. 37, N 4. P. 839–849.
19. Lee S., Namkoong K., Cho H.H., Song D.H., An S.K. Reduced visual P300 amplitudes in individuals at ultra-high risk for psychosis and first-episode schizophrenia // *Neurosci. Lett.* 2010. Vol. 486. N 3. P. 156–160.
20. McGorry P.D., Nelson B., Amminger G.P., Bechdolf A., Francey S.M., Berger G., Riecher-Rössler A., Klosterkötter J., Ruhrmann S., Schultze-Lutter F., Nordentoft M., Hickie I., McGuire P., Berk M., Chen E.Y., Keshavan M.S., Yung A.R. // *J. Clin. Psychiatry.* 2009. Vol. 70. N 9. P. 1206–1212.
21. Mullins, P.G., McGonigle D.J., O’Gorman R.L., Puts N.A., Vidyasagar R., Evans C.J. Cardiff Symposium on MRS of GABA, Edden R.A. Current practice in the use of MEGA-PRESS spectroscopy for the detection of GABA // *Neuroimage.* 2014. Vol. 86. P. 43–52.
22. Ozgürdal S., Gudłowski Y., Witthaus H., Kawohl W., Uh, I., Hauser M., Gorynia I., Gallinat J., Heinze M., Heinz A., Juckel, G. Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 105. P. 272–278.
23. Pérez-Iglesias R., Tordesillas-Gutiérrez D., Barker G.J., McGuire P.K., Roiz-Santiañez R., Mata I. White matter defects in first episode psychosis patients: a voxelwise analysis of diffusion tensor imaging // *NeuroImage.* 2010. Vol. 49. P. 199–204.
24. Purdon S.E., Valiakalayi A., Hanstock C.C., Seres P., Tibbo P. Elevated 3T proton MRS glutamate levels associated with poor Continuous Performance Test (CPT-0X) scores and genetic risk for schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2008. Vol. 99. N 1. P. 218–224.
25. Sun H., Lui S., Yao L., Deng W., Xiao Y., Zhang W., Huang X., Hu J., Bi F., Li T., Sweeney J.A., Gong Q. Two Patterns of White Matter Abnormalities in Medication-Naive Patients With First-Episode Schizophrenia Revealed by Diffusion Tensor Imaging and Cluster Analysis // *JAMA Psychiatry.* 2015. Vol. 72. N 7. P. 678–686.
26. Taylor, S. F., Tso I. F. GABA abnormalities in schizophrenia: A methodological review of in vivo studies // *Schizophr. Res.* 2015. Vol. 167. N 1–3. P. 84–90.
27. Tomyshev A.S., Lebedeva, I.S., Akhadov T. A Omelchenko M. A., Ublinskiy M.V., Semenova N.A., Kaleda V.G. Alterations in white matter microstructure and cortical thickness in individuals at ultra-high risk of psychosis: a multimodal tractography and surface-based morphometry study // *Brain Imaging Behavior* (in press)
28. Van Tricht M.J., Nieman D.H., Koelman J.T., Mensink A.J., Bour L.J., Van der Meer J.N., Van Amelsvoort T.A., Linszen D.H., de Haan L. Sensory gating in subjects at ultra high risk for developing a psychosis before and after a first psychotic episode // *World J. Biol. Psychiatry.* 2015. Vol. 16. N. 1. P. 12–21.
29. Wood S.J., Berger G., Velakoulis D., Phillips L.J., McGorry P.D., Yung A.R., Desmond P., Pantelis C. Proton magnetic resonance spectroscopy in first episode psychosis and ultra high-risk individuals // *Schizophr. Bull.* 2003. Vol. 29. N 4. P. 831–843.
30. Woodward N.D., Karbasforoushan H., Heckers S. Thalamic cortical dysconnectivity in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* 2012. Vol. 169. N 10. P. 1092–1099.
31. Yung A., Nelson B., Yuen H., Spiliotacopoulos D., Lin A., Simmonds H., Bruxner A., Brossard C., Thompson A., McGorry P. Long term outcome in an ultra high risk («prodromal») group // *Schizophr. Bull.* 2011. Vol. 37. P. 22–23.
32. Yung A., Phillips L., McGorry P., McFarlane C., Francey S., Harrigan S., Patton G., Jackson H. Prediction of psychosis. A step towards indicated prevention of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* 1998. Vol. 172. P. 14–20.

НЕЙРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ УЛЬТРАВЫСОКОГО РИСКА ШИЗОФРЕНИИ: ОБЗОР ИТОГОВ МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНОГО ВП-МРТ ИССЛЕДОВАНИЯ

И.С. Лебедева, Н.А. Семенова, М.А. Омельченко, А.Н. Томышев, А.О. Румянцев, П.Е. Меньщиков, Т.А. Ахадов, В.Г. Калед

Настоящая статья подводит итоги мультидисциплинарного исследования больных из группы так называемого ультравысокого риска по развитию шизофрении. У больных были выявлены снижение толщины коры во множественных локусах лобных, теменных, височных и затылочных долей, увеличение радиальной диффузии в передней таламической лучистости левого полушария, снижение уровня ГАМК в левой лобной доле, замедление процессов в диапазоне волны P300, аномалии нейрофизиологического маркера так называемого «сенсорного фильтра» с акцентом по лобным областям. Исходя из известных данных о нейробиологической и психофизи-

ологической значимости найденных изменений, можно трактовать их как признаки снижения выраженности тормозных процессов, фильтрации поступающей информации, замедления процессов в диапазоне, ассоциируемом с поддержанием рабочей памяти. Выявленные аномалии не коррелировали с уровнем текущих психопатологических расстройств, что предполагает их роль как маркеров заболевания (т.н. trait маркеров).

Ключевые слова: ультравысокий риск, шизофрения, oddball, sensory gating, ГАМК, диффузионно-взвешенная томография с трактографией, толщина коры.

NEUROBIOLOGICAL PROFILE OF ULTRA HIGH RISK SCHIZOPHRENIA: RESULTS OF MULTIDISCIPLINARY EP-MRI INVESTIGATION

I.S. Lebedeva, N.A. Semyonova, M.A. Omelchenko, A.N. Tomyshev, A.O. Rumyantsev, P.E. Menschikov, T.A. Akhadov, V.G. Kaleda

This article presents the results of a multidisciplinary investigation of persons with ultra high risk for schizophrenia. The investigation revealed multiple decreased thickness in frontal, occipital, temporal and parietal lobes of brain cortex, increased radial diffusion in anterior radial thalamus in left hemisphere, lower GABA level in left frontal lobe, slower processes registered by P300 and abnormalities of the neurophysiological marker, the so called ‘sensory filter’, especially in frontal areas. In accordance with recent neurobiological and psychophysiological research, the data obtained

can be interpreted as signs of decreased inhibition processes and incoming information filtering, and slowing down the processes associated with working memory. The revealed abnormalities showed no correlation with current levels of psychopathological disorders, so one could suggest their role as markers of the disease (so called trait markers).

Key words: ultra high risk, schizophrenia, oddball, sensory gating, GABA, diffusion tensor imaging tractography, cortex thickness

Лебедева Ирина Сергеевна – доктор биологических наук, руководитель лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ; e-mail: lebedeva-i@yandex.ru

Семенова Наталия Александровна – доктор биологических наук, главный научный сотрудник Института неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы, Институт химической физики им. Н.Н.Семенова

Омельченко Мария Анатольевна – ведущий научный сотрудник ФГБНУ НЦПЗ

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

Румянцев Андрей Олегович – научный сотрудник ФГБНУ НЦПЗ

Меньщиков Петр Евгеньевич – младший научный сотрудник Института неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Ахадов Толибджон Абдуллаевич – профессор, доктор медицинских наук, зав. лабораторией Института неотложной детской хирургии и травматологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Калед Василий Глебович – заместитель директора по инновациям ФГБНУ НЦПЗ