

ШИЗОФРЕНИЯ КАК ПРОГРЕССИРУЮЩЕЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА*

Н. Е. ван Харен, В. Кан, Х. Е. Хулсхоф Пол, Р. С. Канн

Утрехтский университет, Нидерланды

Шизофрения – тяжелое психическое заболевание, и риск его развития в течение жизни составляет около 1% (24). В рамках существующих психиатрических диагностических систем (2) проявления этой болезни довольно многообразны, что свидетельствует о гетерогенности ее течения. Как показывают данные долговременных катамнестических исследований, в первые 5–10 лет болезни исход у пациентов колеблется, и большая часть снижения функционирования приходится именно на этот период (11, 52, 85).

Нейровизуализация. Методики визуализации впервые стали применяться для исследования головного мозга *in vivo* где-то в 30-е годы XX века. С помощью инъекции люмбально вводилось 30 cc воздуха. Сразу после инъекции делалась рентгенограмма. J.O.Naug (54) продемонстрировал атрофические изменения в головном мозге некоторых пациентов, страдающих шизофренией. Более того, он описал увеличение желудочков по ходу течения болезни у пациентов с прогрессирующей клинической картиной расстройства.

В 70-е годы с появлением современных методов визуализации, например, компьютерной томографии (СТ), появились возможности исследования предполагаемых патологических изменений головного мозга при шизофрении наиболее комфортным для пациентов образом. Первым об увеличении объема боковых желудочков у пациентов с хронической шизофренией сообщили E.C.Johnstone и соавт. (67). В первые годы СТ-исследований в большинстве работ выявлено увеличение желудочков у значительной части пациентов, страдающих шизофренией (133). И действительно, использование метаанализа выявило у пациентов с шизофренией, по сравнению со здоровым контролем, повышенное соотношение объема желудочков к объему головного мозга (ventricle:brain ratio – VBR) (128) и вентрикуломегалию (101).

Позднее, использование магнитно-резонансной визуализации (MRI) позволило квантифицировать

серое и белое вещество, а также измерить отдельные корковые и подкорковые структуры головного мозга. В мета-анализе, выполненном I.C.Wright и соавт. (141), убедительно показаны аномалии объема головного мозга при шизофрении. Так, было обнаружено, что объем бокового желудочка увеличен на 16%, в то время как объем головного мозга в целом снижен на 2%. Последнее было, прежде всего, обусловлено снижением объема серого вещества (2%), хотя отмечено также небольшое, но достоверное снижение объема белого вещества (1%). Данные об исследовании региональной патологии указывают на пропорционально большее снижение общего объема височной доли (53), в частности, в медиальных височных структурах (гиппокампе и миндалевидном теле) (93).

В отделении психиатрии Медицинского центра Утрехтского университета исследования шизофрении с помощью нейровизуализации проводятся с 1995 года. Мы сосредоточили свои научные интересы на трех вопросах. Первый: статичны ли аномалии объема головного мозга или они носят прогрессирующий характер? Второй: можно ли аномалии объема головного мозга при шизофрении объяснить (отчасти) генетическими влияниями, то есть, является ли ненормальное изменение объема головного мозга отражением риска развития болезни? И, наконец, какие факторы среды играют роль или связаны с аномалиями объема головного мозга у пациентов, страдающих шизофренией? В настоящей работе мы рассмотрим данные наших исследований, не погружаясь при этом в подробный анализ научной литературы по данной теме.

Аномалии объема головного мозга: статические или прогрессирующие?

В последнее десятилетие тема изучения влияния первого психотического эпизода на головной мозг привлекала внимание многих исследователей (118). Изучение ранней стадии болезни полезно, так как позволяет исключить влияния хронического течения и долговременной лекарственной терапии. Более того, поддержка модели нейроразвития, объясняющей этиологию шизофрении, исходит из того, что

* Статья принята к печати также в журнал *European Psychiatry*. Перевод с английского Е.Можаевой.

значительная часть аномалий уже присутствует в период манифестации болезни и что эти структурные отклонения устойчивы во времени. И действительно, в некоторых ранних лонгитудинальных пневмоэнцефалографических и компьютерно-томографических исследованиях сообщается о прогрессирующем увеличении в когорте размера желудочков со временем (54, 72, 139), но в большинстве работ этого не отмечено (31, 59, 64, 66, 92, 112, 130, 131).

На основе этих данных мы сравнивали пациентов в первом психотическом эпизоде со здоровым контролем, сопоставимым по возрасту и полу. Не выявлено отличий по объему мозга в целом, передней доли, серого и белого вещества, мозжечка, гиппокампа, парагиппокампа, таламуса, мозолистого тела и бокового желудочка (16). Было обнаружено лишь увеличение у пациентов объема третьего желудочка, что может свидетельствовать о том, что если даже при манифестации болезни какие-то отклонения в объеме и существуют, они могут быть очень слабыми и незаметными.

Совсем недавно в научных исследованиях шизофрении вновь актуализировалась дискуссия о статическом или прогрессирующем характере отклонений в головном мозге пациентов. Это было, в том числе, связано с наблюдениями когнитивного снижения и ухудшения повседневного функционирования (82), что может указывать на прогрессирующий характер болезни. И действительно, в одном из крупнейших поперечных MRI-исследований взрослой популяции мы обнаружили, что уменьшение объема серого вещества головного мозга с возрастом более выражено у пациентов с шизофренией, по сравнению со здоровыми лицами, что может свидетельствовать о нарастающей потере серого вещества у пациентов с шизофренией (61).

При использовании воксельной морфометрии (англ. voxel=per volume element), то есть на «элемент объема», мы показали в нашей выборке отчетливые очаги в головном мозге пациентов с шизофренией, в которых была снижена плотность серого вещества – в левой миндалине и гиппокампе, в правой надкраевой извилине, в таламусе, в (верхней) височной, затылочно-височной извилинах, в предклинии, в задней части поясной извилины и в островке. Примечательно, что в левой миндалине снижение плотности было выражено сильнее у пациентов более старшего возраста, по сравнению с молодыми (63). Более того, у пациентов с шизофренией достоверное снижение плотности белого вещества обнаружено в колоне и стволе мозолистого тела с обеих сторон, в правой передней ножке внутренней капсулы и в правой передней спайке (62), что может свидетельствовать об абберациях межполушарных связей при шизофрении.

Очевидно, что лучше всего исследовать статический/прогрессирующий характер изменений в головном мозге через серию сканирований головного мозга одного и того же пациента в ходе болез-

ни. В недавно опубликованном обзоре лонгитудинальных MRI-исследований пациентов, страдающих шизофренией, авторы делают вывод о существовании убедительных данных об усиленной потере серого вещества на протяжении времени (96). Вместе с тем, пока неясно, в какой мере эти изменения в головном мозге обусловлены возрастом или факторами, связанными с возрастом, например, продолжительностью болезни. Ряд авторов сообщает о том, что объемные изменения в головном мозге пациентов с шизофренией проявляются особенно резко в первые годы болезни (18, 56, 70, 71). Принимая во внимание сообщаемую исследователями величину объемных изменений во времени у пациентов с первым эпизодом болезни (то есть 1,2% за год от всего объема головного мозга) (18), вряд ли следует ожидать, что эти изменения будут носить линейный характер на протяжении всей жизни человека, страдающего шизофренией (135). Таким образом, предположительно, прогрессирующее снижение объема головного мозга зависит от стадии болезни.

И действительно, аналогичные траектории развития описаны в случаях детской шизофрении – у детей и подростков, которым в исходной точке было около 12 лет. Этим лиц отслеживали на протяжении примерно 6 лет, и каждые два года им проводилось сканирование. У них в подростковом возрасте выявилось дифференциальное нелинейное прогрессирующее изменение объемных показателей головного мозга. При этом у пациентов с началом шизофрении в детском возрасте, по сравнению со здоровыми детьми, общий объем мозга и объем гиппокампа снижались, а объем боковых желудочков – увеличивался (44). Помимо этого, в случаях развития шизофрении в детском возрасте, объемные потери серого вещества в мозжечке, а также в теменном, фронтальном и височном отделах были намного выраженнее, чем в контрольной группе (45, 72, 113). Пациенты, переживающие первый психотический эпизод в позднем подростковом или раннем взрослом возрасте, демонстрируют чрезмерные потери объема головного мозга в целом и объема серого вещества (18, 35, 47, 81), а также прогрессирующее увеличение объема цереброспинальной жидкости в желудочках и коре головного мозга (18, 35, 56, 81) (но см. 100, 138). Исследований изменений в головном мозге по ходу течения болезни у пациентов-хроников значительно меньше, но они дают результаты, подобные результатам исследования пациентов с первым эпизодом болезни, то есть сообщают об ускоренной потере серого вещества в передне-височных отделах коры, и расширении борозд и желудочков (84).

Следует отметить, что хотя в литературе имеется некоторое количество публикаций, посвященных изменениям в головном мозге лиц с первым эпизодом болезни и у пациентов-хроников во времени, вместе с тем, очень мало – буквально единицы – исследований, посвященных изучению тра-

ектории изменений в головном мозге в ходе течения шизофрении. В нашем отделе мы провели исследование возрастных траекторий объемных изменений в головном мозге у лиц, заболевших шизофренией во взрослом возрасте, и у здорового контроля (125). Мы организовали повторное сканирование у 96 пациентов и 113 человек контрольной группы. Возраст участников исследования был от 16 до 56 лет. Повторное сканирование было выполнено в среднем через пять лет после первичного MRI-сканирования. Основным результатом нашей работы было то, что траектории объемных изменений во времени оказались разными для пациентов с шизофренией и для здорового контроля. Вместо изогнутой траектории, установленной для изменения объема (серого) вещества головного мозга у здоровых лиц, пациенты показывали линейное снижение во времени. Помимо этого, усиленная потеря объема головного мозга, и особенно потеря объема серого вещества была характерна для двух первых десятилетий болезни, то есть до наступления возраста 45 лет. Начиная с этого возраста, снижение общего объема головного мозга и объема серого вещества шло одинаковыми темпами в обеих группах. До возраста 32 лет прогрессирующая потеря серого вещества сопровождалась прогрессирующим увеличением у пациентов объема белого вещества.

Данные о более выраженном снижении объема головного мозга в первые двадцать лет болезни соответствуют картине клинического течения болезни: в этот период происходит большинство изменений в симптоматике и идет потеря функций (85). И действительно, в этом исследовании у пациентов с неблагоприятным исходом, для которых было характерно большее количество симптомов и более низкий уровень социального и трудового функционирования или обучения, через пять лет было выявлено большее снижение объема головного мозга и большее увеличение боковых желудочков, чем у пациентов с хорошим исходом. Это близко к результатам исследований как пациентов-хроников, так и пациентов с первым эпизодом болезни. K.L.Davis и соавт. (28) показали более выраженное увеличение объема бокового желудочка в группе так называемых «крепелиновских» пациентов (то есть пациентов с неблагоприятным исходом), по сравнению с «некрепелиновскими», а W.Sahn и соавт. (18) установили связь между большим изменением объема серого вещества и менее благоприятным исходом у пациентов с первым эпизодом болезни.

С помощью воксельной морфометрии мы показали чрезмерное падение плотности серого вещества в специфических отделах головного мозга пациентов с шизофренией, по сравнению с здоровым контролем, в частности, в левой верхней передней извилине (зона Бродмана 9/10), левой верхней височной извилине (зона Бродмана 42), с правой стороны мозолистого тела и с правой стороны тала-

муса (126). Интересно, что в свете гипотезы о чрезмерном снижении объемных показателей головного мозга у пациентов с неблагоприятным исходом (оценивался с помощью шкалы Глобальной оценки функционирования – Global Assessment of Functioning, GAF) (125), изменения плотности в передней доле были наиболее выражены у пациентов с самым плохим исходом (оценивалось по количеству госпитализаций за интервал между сканированиями).

Аномалии объема головного мозга: болезнь или генетический риск?

Несмотря на многочисленные исследования, этиология шизофрении еще остается в значительной мере неизученной. Единственный достаточно убедительно подтвержденный фактор – наследственность, и это показано семейными, близнецовыми исследованиями, исследованиями приемных детей. Все они указывают на значительное влияние фактора наследственности (46, 65, 74). I.I.Gottesman показал (46), что риск развития болезни достоверно возрастает со степенью родственной близости к пораженному лицу. Риск возникновения болезни в течение жизни для общей популяции составляет 1%, но он возрастает в зависимости от степени родства и достигает наивысшей величины 48% у монозиготных (МЗ) близнецов, обладающих одним и тем же геномом.

Изучение близнецов, дискордантных по шизофрении, значительно повышает чувствительность выявления отклонений в головном мозге в силу того, что известны общие генетические, пренатальные и постнатальные средовые факторы, которые влияют на морфологические изменения головного мозга. Следует отметить, что дискордантные МЗ близнецовые пары, в отличие от дискордантных дизиготных (ДЗ) близнецовых пар, одинаково генетически предрасположены к развитию шизофрении. Генетическая роль предполагается, если МЗ пациенты и их близнецы отличаются от здоровых МЗ близнецов, но не отличаются друг от друга, и такой результат больше выражен в дискордантных МЗ, чем в дискордантных ДЗ близнецовых парах. Степень влияния генетических факторов на структуру головного мозга можно оценить при сравнении внутрипарного сходства МЗ близнецов с внутриварным сходством у ДЗ близнецов.

В последнее время ученые активно исследуют источник возникновения аномалий в головном мозге в связи с шизофренией, в частности, роль генетических и средовых факторов. В пользу генетического компонента говорит увеличение у пациентов, страдающих шизофренией, и их сиблингов (у которых в среднем 50% тех же генов), по сравнению со здоровым контролем, в бороздах объема цереброспинальной жидкости и снижение объема серого вещества (23), уменьшение объема таламуса (41, 115), уменьшение объема гиппокампа (7, 80, 91, 108, 123) (но см. также 122, 127) и увеличение желудоч-

ков (34, 134). Более того, увеличение желудочков и повышение объема в бороздах цереброспинальной жидкости было обнаружено у лиц с повышенным генетическим риском развития шизофрении, например, у облигатных носителей, лиц с шизотипическим личностным расстройством и у потомства матерей с шизофренией (21, 109, 110). Влияние негенетических факторов отмечают ученые, изучающие МЗ близнецов, дискордантных по шизофрении. По их данным у больных близнецов, при сравнении с их здоровым братом/сестрой, был меньше объем головного мозга в целом, а также объем гиппокампа и увеличены желудочки (94, 102, 119).

W.F.Vaage и соавт. (7) изучали МЗ и ДЗ близнецовые пары, дискордантные по шизофрении, и сопоставимый близнецовый контроль. По результатам этого исследования мы отметили, что генетический риск шизофрении ведет к нарушению развития головного мозга, но манифестация расстройства связана с дополнительными изменениями, не генетическими по своей природе. О первом свидетельствуют сниженный объем головного мозга в целом и увеличение объема желудочков у благополучных членов дискордантных близнецовых пар и еще большее уменьшение объема головного мозга в целом и объема желудочков у пораженных пробандов. Когда мозг был разделен на белое и серое вещество, то выяснилось, что снижение объема белого вещества отражает повышенный генетический риск развития шизофрении, а снижение объема серого вещества связано со средовыми факторами риска (60).

T.D.Cannon и соавт. (22) использовали методику картирования коры головного мозга и показали у близнецов, страдающих шизофренией, дефицит, обусловленный болезнью, которого не было у их непораженных МЗ пар. В частности дефицит был обнаружен в дорсолатеральной префронтальной коре, в верхней височной извилине и в теменных извилинах. Далее, кодировка статистических вариантов в связи с генетической близостью к пробанду (МЗ близнецы>ДЗ близнецы>контрольные близнецы) выявила дефицит в первую очередь в полярной и дорсолатеральной префронтальной коре, природа которого представляется генетической.

С помощью воксельной морфометрии мы обнаружили очаговое снижение плотности серого вещества и очаговое увеличение плотности белого вещества в левой медиальной орбитофронтальной извилине в близнецовых парах, дискордантных по шизофрении, по сравнению со здоровыми близнецовыми парами. Помимо этого, в близнецовых парах, дискордантных по шизофрении, по сравнению со здоровыми близнецовыми парами, было обнаружено очаговое снижение плотности белого вещества в левой сенсомоторной извилине, представляющей собой часть кортикоспинального тракта. Таким образом, такие очаги повышения и снижения плотности серого и белого вещества связаны с генетическим риском шизофрении. Вместе с тем, несколь-

ко неожиданно для нас, не было установлено достоверных связей между генетическим риском шизофрении и изменениями плотности мозгового вещества в гиппокампе, таламусе и мозолистом теле, хотя об этом сообщают предыдущие работы, выполненные в технике воксельной морфометрии (7, 80, 90, 91, 116). И действительно, морфологические изменения, касающиеся плотности серого и белого вещества головного мозга и связанные с генетическим риском шизофрении, присутствовали главным образом в коре (связи). Возможно, на наш результат повлияла ограниченная статистическая база, учитывая, что для фокального анализа потребовалась строгая коррекция на основе сравнений в масштабе всего мозга. И действительно, когда критическая величина *t*-картирования была снижена, и в нее вошли недостоверные величины, то генетический риск развития шизофрении соотносился со снижением плотности белого вещества в переднем отделе мозолистого тела, дорсолатеральных, верхних височных и нижних теменных извилинах с обеих сторон; в сенсомоторном отделе правого полушария – в дополнение к достоверным находкам в левом полушарии, а также с увеличением плотности белого вещества во внутренней капсуле (с обеих сторон). Кроме того, генетический риск развития шизофрении ассоциировался со снижением плотности серого вещества в латеральном нижнем фронтальном и переднем поясном отделах коры головного мозга (билатерально), а также в миндалине и гиппокампе левого полушария.

При интерпретации результатов близнецовых исследований необходимо учитывать одно важное ограничение – это маленькая выборка. Ограниченная статистическая база может привести к недооценке степени генетического (и средового) воздействия на замеры объема и плотности вещества головного мозга. Чтобы преодолеть эту проблему, был создан международный консорциум близнецов и родственников для шизофрении (Schizophrenia Twin and Relatives – STAR), который позволит использовать выборки пяти международных центров (103, 107).

Средовые воздействия: влияние исхода

Мы выполнили ряд исследований по теме клинической роли аномалий объема головного мозга в прогнозе исхода для пациентов. Если структурные аномалии головного мозга при шизофрении связаны с болезненным процессом, то можно предположить, что функциональный статус будет связан с аномалиями головного мозга. Так, многие исследования сообщают о взаимосвязи структурных измерений мозга с исходом (12, 13, 28, 43, 87–89, 104, 117). В этих исследованиях сравнивались хронически больные пациенты с благоприятным или неблагоприятным исходом. Несмотря на то, что авторы пользовались разными определениями «неблагоприятного исхода», тем не менее, была найдена ассоциация между увеличенным объемом желудочков

и неблагоприятным исходом. Более того, W.G.Staal и соавт. (117) обнаружили у пациентов с неблагоприятным исходом снижение объема серого вещества в передней доле головного мозга, по сравнению с пациентами с благоприятным исходом и здоровым контролем. В этом исследовании пациенты представляли крайние варианты исхода. Пациенты с неблагоприятным исходом провели в больнице более 50% всего времени продолжительности болезни и непрерывно находились в больнице в течение последних трех лет. Пациенты с благоприятным исходом провели в больнице менее 10% от общего периода продолжительности болезни и не подвергались госпитализации в течение последнего года. Эти критерии исходили из того, что для получения надежных измерений исхода продолжительность болезни должна быть минимум 15 лет (114).

Удивительно мало проспективных исследований, посвященных измерениям объема головного мозга в сочетании с исходом у пациентов с недавно проявившейся шизофренией. У пациентов с первым психозом в качестве предикторов исхода исследователи называют меньшие размеры мозжечка (132), Сильвиевой борозды (129), увеличение третьего желудочка (129) и боковых желудочков (33). Вместе с тем, лонгитудинальное мультицентровое исследование, в котором мы изучали в какой мере объем головного мозга в начале болезни может выступать в роли прогностического фактора исхода в случаях недавней манифестации шизофрении при периоде наблюдения 2 года, не установило никаких ассоциаций (124). Отсутствие связей между измерениями объема головного мозга в начале болезни и ее исходом может быть следствием сравнительно короткого периода наблюдения. В некоторых источниках сообщается, что измерения объема головного мозга действительно позволяли прогнозировать исход, соответственно, через 7 и 4 лет наблюдения (129, 132). Хотя существуют предположения о том, что наибольшее снижение функционирования происходит в первые пять лет после первого психоза, а после этого следует сравнительно устойчивый клинический период (27), это также указывает на то, что болезнь очень активна в течение всего этого периода, и исход может быть очень неустойчив. О значительном разбросе в функционировании пациентов на ранних стадиях болезни говорят и кластеры повторных госпитализаций в первые два года после первой госпитализации (39, 40). Следовательно, на ранних стадиях болезни исход может заметно флуктуировать, и только впоследствии он выравнивается.

Возможно и другое объяснение. Не исключено, что измерение объема головного мозга в одной временной точке не дает нам достаточной информации для определения прогноза. Как уже упоминалось ранее, лонгитудинальные нейровизуализационные исследования показывают, что прогрессирующие отклонения в нейроразвитии нельзя исключать из числа возможных патогенети-

ческих механизмов шизофрении (32, 36, 82, 139). Если изменения в головном мозге со временем нарастают, то можно ожидать наиболее выраженных aberrаций в первые (симптоматические) годы заболевания шизофренией, потому что именно тогда наблюдаются крайне быстрые клинические изменения, в том числе снижение функционирования (42). Лонгитудинальные исследования уделили особое внимание структурным изменениям головного мозга у пациентов с первым эпизодом шизофрении (36–38). Так, мы изучали изменения в объеме серого вещества головного мозга у пациентов с первым эпизодом болезни – с интервалом обследования в один год (18). Наш основной результат заключался в том, что через год у пациентов, по сравнению с здоровой нормой, произошло достоверное снижение объема серого вещества головного мозга и увеличение объема бокового желудочка. Кроме этого, изменения объема достоверно соотносились с функциональным исходом через два года после исходного MRI-измерения. В этой работе мы показали, что динамические исследования головного мозга оказываются полезнее для прогноза исхода при шизофрении, чем статичные разовые измерения.

После стабилизации клинического течения шизофрении, которая наступает примерно через пять лет после первичного лечения (27), мы, через пять лет после первичного обследования, провели повторное клиническое обследование тех же пациентов, используя при этом различные измерения исхода (19). И опять ранние изменения в головном мозге при шизофрении стали предикторами долгосрочного прогноза болезни. Пациенты, у которых отмечено самое выраженное снижение объема серого вещества на первом году болезни, дали самые высокие показатели негативных симптомов и в меньшей степени были способны к самостоятельному проживанию через пять лет после первого обследования. Таким образом, складывается впечатление, что ранние динамические изменения в головном мозге соотносятся не только с функциональным, но и с симптоматическим исходом. Более того, полученные результаты свидетельствуют о том, что изменения в головном мозге на ранних стадиях шизофрении связаны с болезненным процессом и они клинически релевантны для определения прогноза.

Средовые воздействия: влияние антипсихотической терапии

Осложняющим фактором MRI-исследований, в целом, и динамических исследований изменения объема головного мозга, в частности, является (кумулятивный) прием антипсихотических лекарственных препаратов. Трудно установить, являются ли структурные мозговые аномалии или изменения следствием болезни или результатом лечения. Чтобы выяснить, имеются ли у пациентов изменения в головном мозге уже на ранней стадии болезни на фоне отсутствия приема лекарств, мы (16) и дру-

гие исследователи (14, 48–50, 68, 69, 76, 78, 79, 98, 99, 111, 121, 136) изучали лиц, страдающих шизофренией, которые никогда не получали антипсихотической фармакотерапии. В нашей работе мы исследовали разные мозговые структуры у пациентов с шизофренией, которые никогда не принимали антипсихотики, а также у сопоставимой здоровой нормы. У пациентов, по сравнению с нормой, было обнаружено увеличение третьего желудочка. Мы не нашли никаких других отличий в других отделах головного мозга. Вместе с тем, другие исследователи отмечают снижение объемов в шишковидной железе (121), хвостом ядра (78, 136), энторинальной коре и парагиппокампаальной извилине (68, 98, 99), в таламусе (49), миндалевидном (70) и мозолистом теле (78). Эти результаты свидетельствуют о том, что тонкие мозговые аномалии присутствуют уже на ранней стадии шизофрении – до начала воздействия лекарственной терапии.

Что касается влияния антипсихотической фармакотерапии на головной мозг, то здесь лучше всего установлено и подтверждено увеличение объема хвостатого ядра у пациентов, леченных традиционными (типичными) антипсихотиками (26, 75, 141). Однако складывается впечатление, что типичные и атипичные антипсихотики влияют на объем базальных ганглиев по-разному. Снижение объема базальных ганглиев в основном выявляется у пациентов, которые перешли с типичных антипсихотиков на атипичные (25, 106, 137).

К взаимоотношениям продолжительной антипсихотической фармакотерапии и изменений объема в отделах головного мозга помимо базальных ганглий, проявляли особый интерес авторы лонгитудинальных исследований, посвященных прогрессирующим изменениям объема головного мозга при шизофрении. В нашем однолетнем катамнестическом исследовании пациентов с первым эпизодом шизофрении (18) снижение со временем объема серого вещества головного мозга достоверно коррелировало с кумулятивной дозой антипсихотической фармакотерапии.

В лонгитудинальном исследовании головного мозга взрослых пациентов мы обнаружили, что применение в качестве терапии атипичных антипсихотиков (клозапина и оланзапина – выразалось в кумулятивной дозе в течение одного года между двумя исследованиями) уменьшало потерю плотности серого вещества в медиальной верхней фронтальной извилине. Интересно, что этот эффект не наблюдался при использовании типичных антипсихотиков, таких, как галоперидол и пимозид. Этот результат соотносится с результатом исследования воздействия оланзапина и галоперидола на объем серого и белого вещества при первом эпизоде шизофрении с интервалом обследования в один год, которое сообщило о прогрессирующей (в целом) потере серого вещества на галоперидоле, но не на оланзапине (83). Следует отметить, что данный эффект наблюдался как у пациентов с первым эпи-

зодом болезни (83), так и в более хронической когорте, которую мы исследовали, предполагая возможность благотворного воздействия атипичных антипсихотиков на головной мозг даже на более хронических стадиях болезни. Более того, в кросс-секционном (поперечном) исследовании с применением воксельной морфометрии P.Dazzan и соавт. (29) показали, что как типичные, так и атипичные антипсихотики связаны с изменениями в головном мозге. Другое дело, что типичные препараты, по видимому, сильнее влияют на скорлупу (увеличение) и отделы коры головного мозга, например, парацентральную долю, кору передней части поясной извилины, верхнюю и медиальную фронтальные извилины, верхнюю и среднюю височные извилины, островок и предклинье (уменьшение), а атипичные антипсихотики связаны с увеличением таламуса. Вместе с тем, у пациентов-хроников, которых произвольно относили в группу галоперидола или клозапина (на 10 недель) не отмечалось никаких различий в объеме серого и белого вещества в гиппокампе, хвостом ядра и префронтальных отделах головного мозга.

Средовые воздействия: использование каннабиса

Потребление каннабиса при шизофрении широко распространено, и оно может повысить риск развития шизофрении (142). Вместе с тем, исследований связи аномалий головного мозга и потребления каннабиса у пациентов с шизофренией не так много. Мы изучали объем головного мозга у 27 пациентов с недавно начавшейся шизофренией и с дополнительным диагнозом злоупотребления каннабисом или зависимости от него (согласно DSM-IV), и сравнили их с 20 пациентами с недавно начавшейся шизофренией, но никогда не употреблявших каннабис (17). Среди прочих мозговых структур, таких, например, как третий и боковые желудочки, серое и белое вещество головного мозга, мы также измерили объем хвостатого ядра, так как уже неоднократно было показано, что антипсихотическая фармакотерапия вызывает изменение объема хвостатого ядра (106). Более того, в ответ на использование каннабиса могут происходить изменения в плотности каннабиноидных-1 рецепторов в хвостом ядре и скорлупе (30). Мы не обнаружили различий между группами в объеме головного мозга, за исключением меньшей асимметрии объема боковых желудочков в группе потребителей каннабиса, что оказалось довольно неожиданно. У пациентов с шизофренией, употребляющих каннабис, правый и левый боковые желудочки были примерно одинаковы, а у пациентов с шизофренией, никогда не пробовавших каннабис, левый боковой желудочек был больше правого. Влияние частого употребления каннабиса на объем головного мозга изучалось у лиц без больших психических расстройств (8), и исследователи не обнаружили различий в плотности серого и белого вещества (в передней, височной и теменной долях), в затылочной

доле, субкортикальных отделах и гиппокампе. Вместе с тем, они отметили у потребителей каннабиса снижение объема цереброспинальной жидкости в желудочках, по сравнению с другими участниками исследования, не употреблявшими каннабис. Таким образом, сравнительное отсутствие в нашем исследовании мозговых аномалий у пациентов с шизофренией, потребляющих каннабис, согласуется с результатами исследования, выполненного на потребителях каннабиса, не имеющих психиатрического диагноза. Вместе с тем, нельзя исключать, что последующее (по истечении времени) измерение изменений объема головного мозга у пациентов с шизофренией, потребляющих и не потребляющих каннабис, может выявить различия между этими группами.

Выводы

На основе результатов наших исследований мы предполагаем, что шизофрения является прогрессирующей болезнью головного мозга. Согласно нашим данным, самые большие потери объема серого вещества головного мозга приходятся на первый год болезни. Возможно, это объясняется началом фармакотерапии, так как большинство пациентов-участников нашего лонгитудинального исследования первого эпизода болезни никогда раньше лекарств не принимали. Помимо этого, сравнительно большая часть пациентов принимала типичные антипсихотики, которые предположительно связаны со снижением со временем объема головного мозга (83).

Мы считаем, что изменения, обнаруживаемые в головном мозге пациентов с шизофренией через год после начала болезни, обусловлены патологическими отклонениями в процессе его созревания (125). Во-первых, прогрессирующие изменения при шизофрении ограничены первыми 10 (для белого вещества) – 20 годами (для объема головного мозга в целом, для серого вещества и боковых желудочков) болезни. Помимо этого, для потери пациентами объема серого вещества характерно отсутствие нормальной возрастной кривой траектории изменений объема, которую мы наблюдали у здоровых лиц. У пациентов объем серого вещества уменьшается линейно, и у них не наблюдалось сравнительного замедления потери серого вещества в возрасте до 30 лет, как это отмечается в норме. После достижения возраста примерно 45 лет прогрессирующая возрастная потеря мозговой ткани, то есть эффект старения, была одинаковой как для пациентов с шизофренией, так и для здоровых лиц. Эти различия в потере мозговой ткани в зависимости от возраста могут, по нашему мнению, свидетельство-

вать о патологии в созревании головного мозга на третьем и четвертом десятке жизни пациентов с шизофренией.

Объем головного мозга оказался полезным фенотипом в изучении шизофрении. Объем мозга в значительной мере наследуется (6), а близнецовые и семейные исследования выявили у непораженных родственников аналогичные, но менее выраженные аномалии (7, 10). Свой вклад вносят и средовые факторы. Наши исследования и работы других авторов показывают, что прием лекарственных препаратов действительно является осложняющим фактором в интерпретации изменений или аномалий головного мозга. Вместе с тем, сейчас уже ясно, что кумулятивная доза антипсихотических препаратов не объясняет аномалий с объемом головного мозга. Она объясняет только часть обнаруживаемых аномалий – как в кросс-секционных, так и в лонгитудинальных исследованиях. Более того, присутствие аналогичных аномалий объема головного мозга у родственников первой степени, даже меньшей степени выраженности, противоречит гипотезе об антипсихотических препаратах как основной причине изменений объема головного мозга. К тому же складывается впечатление, что на эти процессы влияет исход болезни, причем независимо от антипсихотической фармакотерапии. Уменьшение объема головного мозга, в меньшей степени в кросс-секционных, и в большей – в лонгитудинальных исследованиях, связано с большим количеством симптомов, а также более заметным ухудшением социального и повседневного функционирования.

В заключение можно сказать, что шизофрения – прогрессирующая болезнь головного мозга с аномалиями объема, которые в значительной мере обусловлены генетическими факторами. Насколько это связано с генами, предстоит ответить близнецовым лонгитудинальным исследованиям. Уже идет поиск генов, которые непосредственно влияют на изменение объема головного мозга при шизофрении (1, 15, 20, 51, 58, 86, 95, 97, 105, 120).

Пока можно сказать, что отчасти аномалии в головном мозге можно отнести за счет таких влияний как антипсихотическая фармакотерапия и исход болезни. Прочие воздействия, как, например, продолжение потребления каннабиса после первого психотического эпизода, длительность нелеченного психоза и тяжелые жизненные события, нуждаются в дальнейших исследованиях. Но один из главных вызовов в ближайшие годы – это поиск взаимодействий наследственных факторов и факторов среды, влияющих на изменения объема головного мозга при шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Agartz I., Sedvall G.C., Terenius L. et al. BDNF gene variants and brain morphology in schizophrenia // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* – 2006. – Vol. 141, N 5. – P. 513–23.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th edition (DSM-IV).* – Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.

3. Arango C., Breier A., McMahon R. et al. The relationship of clozapine and haloperidol treatment response to prefrontal, hippocampal, and caudate brain volumes // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160, N 8. – P. 1421–1427.
4. Ashburner J., Friston K.J. Voxel-based morphometry – the methods // *Neuroimage.* – 2000. – Vol. 11, N 6 Pt 1. – P. 805–821.

5. Ashburner J., Friston K.J. Why voxel-based morphometry should be used // *Neuroimage*. – 2001. – Vol. 14, N 6. – P. 1238–1243.
6. Baare W.F., Hulshoff Pol H.E., Boomsma D.I. et al. Quantitative genetic modeling of variation in human brain morphology // *Cereb. Cortex*. – 2001. – Vol. 11, N 9. – P. 816–824.
7. Baare W.F., van Oel C.J., Hulshoff Pol H.E. et al. Volumes of brain structures in twins discordant for schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 58, N 1. – P. 33–40.
8. Block R.I., O'Leary D.S., Ehrhardt J.C. et al. Effects of frequent marijuana use on brain tissue volume and composition // *Neuroreport*. – 2000. – Vol. 11, N 3. – P. 491–496.
9. Bookstein F.L. "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images // *Neuroimage*. – 2001. – Vol. 14, N 6. – P. 1454–1462.
10. Boos H.B., Aleman A., Cahn W. et al. Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64, N 3. – P. 297–304.
11. Breier A., Schreiber J.L., Dyer J., Pickar D. National Institute of Mental Health longitudinal study of chronic schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1991. – Vol. 48, N 3. – P. 239–246.
12. Brickman A.M., Buchsbaum M.S., Ivanov Z. et al. Internal capsule size in good-outcome and poor-outcome schizophrenia // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. – 2006. – Vol. 18, N 3. – P. 364–376.
13. Buchsbaum M.S., Shihabuddin L., Brickman A.M. et al. Caudate and putamen volumes in good and poor outcome patients with schizophrenia // *Schizophr. Res*. – 2003. – Vol. 64, N 1. – P. 53–62.
14. Buchsbaum M.S., Someya T., Teng C.Y. et al. PET and MRI of the thalamus in never-medicated patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 153, N 2. – P. 191–199.
15. Buckholtz J.W., Meyer-Lindenberg A., Honea R.A. et al. Allelic variation in RGS4 impacts functional and structural connectivity in the human brain // *J. Neurosci*. – 2007. – Vol. 27, N 7. – P. 1584–1593.
16. Cahn W., Hulshoff Pol H.E., Bongers M. Brain morphology in antipsychotic-naive schizophrenia: a study of multiple brain structures // *Br. J. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 43. – P. 66–72.
17. Cahn W., Hulshoff Pol H.E., Caspers E. et al. Cannabis and brain morphology in recent-onset schizophrenia // *Schizophr. Res*. – 2004. – Vol. 67, N 2–3. – P. 305–307.
18. Cahn W., Hulshoff Pol H.E., Lems E.B. et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59, N 11. – P. 1002–1010.
19. Cahn W., van Haren N.E., Hulshoff Pol H.E. et al. Brain volume changes in the first year of illness and 5-year outcome of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 189. – P. 381–382.
20. Callicott J.H., Straub R.E., Pezawas L. et al. Variation in DISC1 affects hippocampal structure and function and increases risk for schizophrenia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2005. – Vol. 102, N 24. – P. 8627–8632.
21. Cannon T.D., Mednick S.A., Parnas J. et al. Developmental brain abnormalities in the offspring of schizophrenic mothers. II. Structural brain characteristics of schizophrenia and schizotypal personality disorder // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 51, N 12. – P. 955–962.
22. Cannon T.D., Thompson P.M., van Erp T.G. et al. Cortex mapping reveals regionally specific patterns of genetic and disease-specific gray-matter deficits in twins discordant for schizophrenia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2002. – Vol. 99, N 5. – P. 3228–3233.
23. Cannon T.D., van Erp T.G., Huttunen M. et al. Regional gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid distributions in schizophrenic patients, their siblings, and controls // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 55, N 12. – P. 1084–1091.
24. Carpenter W.T.Jr., Buchanan R.W. Schizophrenia // *N. Engl. J. Med*. – 1994. – Vol. 330, N 10. – P. 681–690.
25. Chakos M.H., Lieberman J.A., Alvir J. et al. Caudate nuclei volumes in schizophrenic patients treated with typical antipsychotics or clozapine // *Lancet*. – 1995. – Vol. 345. – P. 456–457.
26. Chakos M.H., Lieberman J.A., Bilder R.M. et al. Increase in caudate nuclei volumes of first-episode schizophrenic patients taking antipsychotic drugs // *Am. J. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 151, N 10. – P. 1430–1436.
27. Davidson L., McGlashan T.H. The varied outcomes of schizophrenia // *Can. J. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 42, N 1. – P. 34–43.
28. Davis K.L., Buchsbaum M.S., Shihabuddin L. et al. Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia [see comments] // *Biol. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43, N 11. – P. 783–793.
29. Dazzan P., Morgan K.D., Orr K. et al. Different effects of typical and atypical antipsychotics on grey matter in first episode psychosis: the AESOP Study // *Neuropsychopharmacology*. – 2005. – Feb. 9.
30. Dean B., Sundram S., Bradbury R. et al. Studies on [3H]CP-55940 binding in the human central nervous system: regional specific changes in density of cannabinoid-1 receptors associated with schizophrenia and cannabis use // *Neurosci*. – 2001. – Vol. 103, N 1. – P. 9–15.
31. Degeerf G., Ashtari M., Wu H.W. et al. Follow up MRI study in first episode schizophrenia // *Schizophr. Res*. – 1991. – Vol. 3. – P. 204–206.
32. DeLisi L.E. Defining the course of brain structural change and plasticity in schizophrenia // *Psychiatry Res*. – 1999. – Vol. 92, N 1. – P. 1–9.
33. DeLisi L.E. The significance of age of onset for schizophrenia // *Schizophr. Bull*. – 1992. – Vol. 18, N 2. – P. 209–215.
34. DeLisi L.E., Goldin L.R., Hamovit J.R. et al. A family study of the association of increased ventricular size with schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1986. – Vol. 43, N 2. – P. 148–153.
35. DeLisi L.E., Sakuma M., Maurizio A.M. et al. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia // *Psychiatry Res*. – 2004. – Vol. 130, N 1. – P. 57–70.
36. DeLisi L.E., Sakuma M., Tew W. et al. Schizophrenia as a chronic active brain process: a study of progressive brain structural change subsequent to the onset of schizophrenia // *Psychiatry Res*. – 1997. – Vol. 74, N 3. – P. 129–140.
37. DeLisi L.E., Stritzke P., Riordan H. et al. The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome [published erratum appears in *Biol. Psychiatry*. – 1992. – Vol. 31, N 11. – P. 1172] // *Biol. Psychiatry*. – 1992. – Vol. 31, N 3. – P. 241–254.
38. DeLisi L.E., Tew W., Xie S. et al. A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings // *Biol. Psychiatry*. – 1995. – Vol. 38, N 6. – P. 349–360.
39. Eaton W.W., Bilker W., Haro J.M. et al. Long-term course of hospitalization for schizophrenia: Part II. Change with passage of time // *Schizophr. Bull*. – 1992. – Vol. 18, N 2. – P. 229–241.
40. Eaton W.W., Mortensen P.B., Herrman H. et al. Long-term course of hospitalization for schizophrenia: Part I. Risk for rehospitalization // *Schizophr. Bull*. – 1992. – Vol. 18, N 2. – P. 217–228.
41. Ettinger U., Picchioni M., Landau S. et al. Magnetic resonance imaging of the thalamus and adhesion interthalamica in twins with schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 64, N 4. – P. 401–409.
42. Fenton W.S., McGlashan T.H. Natural history of schizophrenia subtypes. II. Positive and negative symptoms and long-term course // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1991. – Vol. 48, N 11. – P. 978–986.
43. Galderisi S., Vita A., Rossi A. et al. Qualitative MRI findings in patients with schizophrenia: a controlled study // *Psychiatry Res*. – 2000. – Vol. 98, N 2. – P. 117–126.
44. Giedd J.N., Blumenthal J., Jeffries N.O. et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study // *Nat. Neurosci*. – 1999. – Vol. 2, N 10. – P. 861–863.
45. Gogate N., Giedd J., Janson K., Rapoport J.L. Brain imaging in normal and abnormal brain development: new perspectives for child psychiatry // *Clin. Neurosci. Res*. – 2001. – Vol. 1. – P. 283–290.
46. Gottesman I.I. Schizophrenia genesis – the origins of madness. – New York: W.H. Freeman and Company, 1991.
47. Gur R.E., Cowell P., Turetsky B.I. et al. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 55, N 2. – P. 145–152.
48. Gur R.E., Cowell P.E., Latshaw A. et al. Reduced dorsal and orbital prefrontal gray matter volumes in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 57, N 8. – P. 761–768.
49. Gur R.E., Maany V., Mozley P.D. et al. Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia [see comments] // *Am. J. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155, N 12. – P. 1711–1717.
50. Gur R.E., Turetsky B.I., Cowell P.E. et al. Temporolimbic volume reductions in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 57, N 8. – P. 769–775.
51. Gurling H.M., Critchley H., Datta S.R. et al. Genetic association and brain morphology studies and the chromosome 8p22 pericentriolar material 1 (PCMI) gene in susceptibility to schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 63, N 8. – P. 844–854.
52. Harding C.M. Course types in schizophrenia: an analysis of European and American studies // *Schizophr. Bull*. – 1988. – Vol. 14, N 4. – P. 633–643.
53. Harrison P.J. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation // *Brain*. – 1999. – Vol. 122 (Pt 4). – P. 593–624.
54. HAUG J.O. Pneumoencephalographic studies in mental disease // *Acta Psychiatr. Scand*. – 1962. – Vol. 38, Suppl. 165. – P. 1–104.
55. Hirayasu Y., Shenton M.E., Salisbury D.F. et al. Progressive change in posterior superior temporal gyrus in schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 45. – P. S117. Abstract.
56. Ho B.C., Andreasen N.C., Nopoulos P. et al. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60, N 6. – P. 585–594.

57. Ho B.C., Milev P., O'Leary D.S. et al. Cognitive and magnetic resonance imaging brain morphometric correlates of brain-derived neurotrophic factor Val66Met gene polymorphism in patients with schizophrenia and healthy volunteers // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2006. – Vol. 63, N 7. – P. 731–740.
58. Ho B.C., Wassink T.H., O'Leary D.S. et al. Catechol-O-methyl transferase Val(158)Met gene polymorphism in schizophrenia: working memory, frontal lobe MRI morphology and frontal cerebral blood flow // *Mol. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 10, N 3. – P. 229.
59. Hoffman W.F., Ballard L., Turner E.H., Casey D.E. Three-year follow-up of older schizophrenics: extrapyramidal syndromes, psychiatric symptoms, and ventricular brain ratio // *Biol. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 30, N 9. – P. 913–926.
60. Hulshoff Pol H.E., Brans R.G., van Haren N.E. et al. Gray and white matter volume abnormalities in monozygotic and same-gender dizygotic twins discordant for schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 55, N 2. – P. 126–130.
61. Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Bertens M.G. et al. Volume changes in gray matter in patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159, N 2. – P. 244–250.
62. Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Mandl R.C. et al. Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity // *Neuroimage.* – 2004. – Vol. 21, N 1. – P. 27–35.
63. Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Mandl R.C. et al. Focal gray matter density changes in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58, N 12. – P. 1118–1125.
64. Illowsky B.P., Juliano D.M., Bigelow L.B., Weinberger D.R. Stability of CT scan findings in schizophrenia: results of an 8 year follow-up study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1988. – Vol. 51, N 2. – P. 209–213.
65. Ingraham L.J., Kety S.S. Adoption studies of schizophrenia // *Am. J. Med. Genet.* – 2000. – Vol. 97, N 1. – P. 18–22.
66. Jaskiw G.E., Juliano D.M., Goldberg T.E. et al. Cerebral ventricular enlargement in schizophreniform disorder does not progress. A seven year follow-up study // *Schizophr. Res.* – 1994. – Vol. 14, N 1. – P. 23–28.
67. Johnstone E.C., Crow T.J., Frith C.D. et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia // *Lancet.* – 1976. – Vol. 30, N 2. – P. 924–926.
68. Joyal C.C., Laakso M.P., Tiihonen J. et al. A volumetric MRI study of the entorhinal cortex in first episode neuroleptic-naïve schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 51, N 12. – P. 1005–1007.
69. Joyal C.C., Laakso M.P., Tiihonen J. et al. The amygdala and schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study in first-episode, neuroleptic-naïve patients // *Biol. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 54, N 11. – P. 1302–1304.
70. Kasai K., Shenton M.E., Salisbury D.F. et al. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160, N 1. – P. 156–164.
71. Kasai K., Shenton M.E., Salisbury D.F. et al. Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 60, N 8. – P. 766–775.
72. Keller A., Castellanos F.X., Vaituzis A.C. et al. Progressive loss of cerebellar volume in childhood-onset schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160, N 1. – P. 128–133.
73. Kemali D., Maj M., Galderisi S. et al. Ventricle-to-brain ratio in schizophrenia: a controlled follow-up study // *Biol. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 26, N 7. – P. 756–759.
74. Kendler K.S., Diehl S.R. The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective // *Schizophr. Bull.* – 1993. – Vol. 19, N 2. – P. 261–285.
75. Keshavan M.S., Bagwell W.W., Haas G.L. et al. Changes in caudate volume with neuroleptic treatment [letter] // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344. – P. 1434.
76. Keshavan M.S., Diwadkar V.A., Harenski K. et al. Abnormalities of the corpus callosum in first episode, treatment naïve schizophrenia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 72, N 6. – P. 757–760.
77. Keshavan M.S., Haas G.L., Kahn C.E. et al. Superior temporal gyrus and the course of early schizophrenia: progressive, static, or reversible? // *J. Psychiatr. Res.* – 1998. – Vol. 32, N 3–4. – P. 161–167.
78. Keshavan M.S., Rosenberg D., Sweeney J.A., Pettegrew J.W. Decreased caudate volume in neuroleptic-naïve psychotic patients // *Am. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 155, N 6. – P. 774–778.
79. Laakso M.P., Tiihonen J., Syvalahti E. et al. A morphometric MRI study of the hippocampus in first-episode, neuroleptic-naïve schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 50, N 1–2. – P. 3–7.
80. Lawrie S.M., Whalley H., Kestelman J.N. et al. Magnetic resonance imaging of brain in people at high risk of developing schizophrenia // *Lancet.* – 1999. – Vol. 353. – P. 30–33.
81. Lieberman J., Chakos M., Wu H. et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 49, N 6. – P. 487–499.
82. Lieberman J.A. Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 46, N 6. – P. 729–739.
83. Lieberman J.A., Tollefson G.D., Charles C. et al. Antipsychotic drug effects on brain morphology in first-episode psychosis // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62, N 4. – P. 361–370.
84. Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim K.O., Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58, N 2. – P. 148–157.
85. McGlashan T.H. A selective review of recent North American long-term follow up studies of schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1988. – Vol. 14, N 4. – P. 515–542.
86. McIntosh A.M., Baig B.J., Hall J. et al. Relationship of catechol-O-methyltransferase variants to brain structure and function in a population at high risk of psychosis // *Biol. Psychiatry.* – 2007. – Vol. 61, N 10. – P. 1127–1134.
87. Mitelman S.A., Newmark R.E., Torosjan Y. et al. White matter fractional anisotropy and outcome in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2006. – Vol. 87, N 1–3. – P. 138–159.
88. Mitelman S.A., Shihabuddin L., Brickman A.M. et al. MRI assessment of gray and white matter distribution in Brodmann's areas of the cortex in patients with schizophrenia with good and poor outcomes // *Am. J. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 160, N 12. – P. 2154–2168.
89. Mitelman S.A., Shihabuddin L., Brickman A.M. et al. Volume of the cingulate and outcome in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 72, N 2–3. – P. 91–108.
90. Narr K.L., Cannon T.D., Woods R.P. et al. Genetic contributions to altered callosal morphology in schizophrenia // *J. Neurosci.* – 2002. – Vol. 22, N 9. – P. 3720–3729.
91. Narr K.L., van Erp T.G., Cannon T.D. et al. A twin study of genetic contributions to hippocampal morphology in schizophrenia // *Neurobiol. Dis.* – 2002. – Vol. 11, N 1. – P. 83–95.
92. Nasrallah H.A., Olson S.C., McCalley-Whitters M. et al. Cerebral ventricular enlargement in schizophrenia. A preliminary follow-up study // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1986. – Vol. 43, N 2. – P. 157–159.
93. Nelson M.D., Saykin A.J., Flashman L.A., Riordan H.J. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study [see comments] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 55, N 5. – P. 433–440.
94. Noga J.T., Bartley A.J., Jones D.W. et al. Cortical gyral anatomy and gross brain dimensions in monozygotic twins discordant for schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 1996. – Vol. 22, N 1. – P. 27–40.
95. Ohnishi T., Hashimoto R., Mori T. et al. The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia // *Brain.* – 2006. – Vol. 129 (Pt 2). – P. 399–410.
96. Pantelis C., Yucel M., Wood S.J. et al. Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 2005. – Vol. 31, N 3. – P. 672–696.
97. Papiol S., Molina V., Desco M. et al. Ventricular enlargement in schizophrenia is associated with a genetic polymorphism at the interleukin-1 receptor antagonist gene // *Neuroimage.* – 2005. – Vol. 27, N 4. – P. 1002–1006.
98. Prasad K.M., Patel A.R., Muddasani S. et al. The entorhinal cortex in first-episode psychotic disorders: a structural magnetic resonance imaging study // *Am. J. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 161, N 9. – P. 1612–1619.
99. Prasad K.M., Rohm B.R., Keshavan M.S. Parahippocampal gyrus in first episode psychotic disorders: a structural magnetic resonance imaging study // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* – 2004. – Vol. 28, N 4. – P. 651–658.
100. Puri B.K., Hutton S.B., Saeed N. et al. A serial longitudinal quantitative MRI study of cerebral changes in first-episode schizophrenia using image segmentation and subvoxel registration // *Psychiatry Res.* – 2001. – Vol. 106, N 2. – P. 141–150.
101. Raz S., Raz N. Structural brain abnormalities in the major psychoses: a quantitative review of the evidence from computerized imaging // *Psychol. Bull.* – 1990. – Vol. 108, N 1. – P. 93–108.
102. Reveley A.M., Reveley M.A., Clifford C.A., Murray R.M. Cerebral ventricular size in twins discordant for schizophrenia // *Lancet.* – 1982. – Vol. 1. – P. 540–541.
103. Rijdsdijk F.V., van Haren N.E., Picchioni M.M. et al. Brain MRI abnormalities in schizophrenia: same genes or same environment? // *Psychol. Med.* – 2005. – Vol. 35, N 10. – P. 1399–1409.
104. Rossi A., Bustini M., Prosperini P. et al. Neuromorphological abnormalities in schizophrenic patients with good and poor outcome // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000. – Vol. 101, N 2. – P. 161–166.
105. Rujescu D., Meisenzahl E.M., Giegling I. et al. Methionine homozygosity at codon 129 in the prion protein is associated with white matter reduction and enlargement of CSF compartments in healthy volunteers and schizophrenic patients // *Neuroimage.* – 2002. – Vol. 15, N 1. – P. 200–206.

106. Scheepers F.E., de Wied C.C., Hulshoff Pol H.E. et al. The effect of clozapine on caudate nucleus volume in schizophrenic patients previously treated with typical antipsychotics // *Neuropsychopharmacology*. – 2001. – Vol. 24, N 1. – P. 47–54.
107. Schnack H.G., van Haren N.E.M., Hulshoff Pol H.E. et al. Reliability of brain volumes from multicenter MRI acquisition: A calibration study // *Hum. Brain Mapp.* – 2004. – Vol. 22. – P. 312–320.
108. Seidman L.J., Faraone S.V., Goldstein J.M. et al. Thalamic and amygdala-hippocampal volume reductions in first-degree relatives of patients with schizophrenia: an MRI-based morphometric analysis // *Biol. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46, N 7. – P. 941–954.
109. Sharma T., Lancaster E., Lee D. Brain changes in schizophrenia. Volumetric MRI study of families multiply affected with schizophrenia – the Maudsley Family Study 5 // *Br. J. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 173. – P. 132–138.
110. Silverman J.M., Smith C.J., Guo S.L. et al. Lateral ventricular enlargement in schizophrenic probands and their siblings with schizophrenia-related disorders // *Biol. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43, N 2. – P. 97–106.
111. Spinks R., Nopoulos P., Ward J. et al. Globus pallidus volume is related to symptom severity in neuroleptic naive patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2005. – Vol. 73, N 2–3. – P. 229–233.
112. Sponheim S.R., Iacono W.G., Beiser M. Stability of ventricular size after the onset of psychosis in schizophrenia // *Psychiatry Res.* – 1991. – Vol. 40, N 1. – P. 21–29.
113. Sporn A.L., Greenstein D.K., Gogtay N. et al. Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160, N 12. – P. 2181–2189.
114. Staal W.G., Hulshoff Pol H.E., Kahn R.S. Outcome of schizophrenia in relation to brain abnormalities // *Schizophr. Bull.* – 1999. – Vol. 25, N 2. – P. 337–348.
115. Staal W.G., Hulshoff Pol H.E., Schnack H. et al. Partial volume decrease of the thalamus in relatives of patients with schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155, N 12. – P. 1784–1786.
116. Staal W.G., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G. et al. Structural brain abnormalities in patients with schizophrenia and their healthy siblings // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, N 3. – P. 416–421.
117. Staal W.G., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G. et al. Structural brain abnormalities in chronic schizophrenia at the extremes of the outcome spectrum // *Am. J. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158, N 7. – P. 1140–1142.
118. Steen R.G., Mull C., McClure R. et al. Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies // *Br. J. Psychiatry*. – 2006. – Vol. 188. – P. 510–518.
119. Suddath R.L., Christison G.W., Torrey E.F. et al. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia [published erratum appears in *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322, N 22. – P. 1616] [see comments] // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 22. – Suppl. 322, N 12. – P. 789–794.
120. Szeszko P.R., Lipsky R., Mentschel C. et al. Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and volume of the hippocampal formation // *Mol. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 10, N 7. – P. 631–636.
121. Upadhyaya A.R., El-Sheikh R., MacMaster F.P. et al. Pituitary volume in neuroleptic-naive schizophrenia: a structural MRI study // *Schizophr. Res.* – 2007. – Vol. 90, N 1–3. – P. 266–273.
122. van Erp T.G., Saleh P.A., Huttunen M. et al. Hippocampal volumes in schizophrenic twins // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 61, N 4. – P. 346–353.
123. van Erp T.G., Saleh P.A., Rosso I.M. et al. Contributions of genetic risk and fetal hypoxia to hippocampal volume in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder, their unaffected siblings, and healthy unrelated volunteers // *Am. J. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159, N 9. – P. 1514–1520.
124. van Haren N.E., Cahn W., Hulshoff Pol H.E. et al. Brain volumes as predictor of outcome in recent-onset schizophrenia: a multi-center MRI study // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 64, N 1. – P. 41–52.
125. van Haren N.E., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G. et al. Progressive brain volume decrease across the course of the illness in schizophrenia: a 5-year follow-up MRI study // *Biol. Psychiatry*. – 2007.
126. van Haren N.E., Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G. et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: A 5-year follow-up study // *Neuropsychopharmacology*. – 2007.
127. van Haren N.E., Picchioni M.M., McDonald C. et al. A controlled study of brain structure in monozygotic twins concordant and discordant for schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 56, N 6. – P. 454–461.
128. Van Horn J.D., McManus I.C. Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of the ventricle: brain ratio (VBR) // *Br. J. Psychiatry*. – 1992. – Vol. 160. – P. 687–697.
129. van Os J., Fahy T.A., Jones P. et al. Increased intracerebral cerebrospinal fluid spaces predict unemployment and negative symptoms in psychotic illness. A prospective study // *Br. J. Psychiatry*. – 1995. – Vol. 166, N 6. – P. 750–758.
130. Vita A., Giobbio G.M., Dieci M. et al. Stability of cerebral ventricular size from the appearance of the first psychotic symptoms to the later diagnosis of schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. – 1994. – Vol. 35, N 12. – P. 960–962.
131. Vita A., Sacchetti E., Valvassori G., Cazzullo C.L. Brain morphology in schizophrenia: a 2- to 5-year CT scan follow-up study // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1988. – Vol. 78, N 5. – P. 618–621.
132. Wassink T.H., Andreasen N.C., Nopoulos P., Flaum M. Cerebellar morphology as a predictor of symptom and psychosocial outcome in schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 45, N 1. – P. 41–48.
133. Weinberger D.R. Computed tomography (CT) findings in schizophrenia: speculation on the meaning of it all // *J. Psychiatr. Res.* – 1984. – Vol. 8, N 4. – P. 477–490.
134. Weinberger D.R., DeLisi L.E., Neophytides A.N., Wyatt R.J. Familial aspects of CT scan abnormalities in chronic schizophrenic patients // *Psychiatry Res.* – 1981. – Vol. 4, N 1. – P. 65–71.
135. Weinberger D.R., McClure R.K. Neurotoxicity, neuroplasticity, and magnetic resonance imaging morphometry: what is happening in the schizophrenic brain? // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59, N 6. – P. 553–558.
136. Westmoreland Corson P., Nopoulos P., Andreasen N.C. et al. Caudate size in first-episode neuroleptic-naive schizophrenic patients measured using an artificial neural network // *Biol. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46, N 5. – P. 712–720.
137. Westmoreland Corson P.W., Nopoulos P., Miller D.D. et al. Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics // *Am. J. Psychiatry*. – 1999. – Vol. 156, N 8. – P. 1200–1204.
138. Wood S.J., Velakoulis D., Smith D.J. et al. A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 52, N 1–2. – P. 37–46.
139. Woods B.T. Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism // *Am. J. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 155, N 12. – P. 1661–1670.
140. Woods B.T., Yurgelun-Todd D., Benes F.M. et al. Progressive ventricular enlargement in schizophrenia: comparison to bipolar affective disorder and correlation with clinical course // *Biol. Psychiatry*. – 1990. – Vol. 27, N 3. – P. 341–352.
141. Wright I.C., Rabe-Hesketh S., Woodruff P.W. et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, N 1. – P. 16–25.
142. Zammit S., Allebeck P., Andreasson S. et al. Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study // *B.M.J.* – 2002. – Vol. 325. – P. 1199.

SCHIZOPHRENIA AS A PROGRESSIVE BRAIN DISEASE

N. E. van Haren, W. Cahn, H. E. Hulshoff Pol, R. S. Kahn

There is convincing evidence that schizophrenia is characterised by abnormalities in brain volume. At the department of psychiatry of the University Medical Centre Utrecht, Netherlands, we have been carrying out neuroimaging studies in schizophrenia since 1995. We focused our research on three main questions. First, are brain volume abnormalities static or progressive in nature? Secondly, can brain volume abnormalities in schizophrenia be explained (in part) by genetic influences? Finally, what environmental factors are associated with the brain volume abnormalities in schizophrenia?

Based on our findings we suggest that schizophrenia is a progressive brain disease.

We showed different age-related trajectories of brain tissue loss suggesting that brain maturation that occurs in the third and fourth decade of life is abnormal in schizophrenia. Moreover, brain volume has been shown to be a useful phenotype for studying schizophrenia. Brain volume

is highly heritable and twin and family studies show that unaffected relatives show abnormalities that are similar, but usually present to a lesser extent, to those found in the patients. However, also environmental factors play a role. Medication intake is indeed a confounding factor when interpreting brain volume (change) abnormalities, while independent of antipsychotic medication intake, the brain volume abnormalities appear influenced by the outcome of the illness.

In conclusion, schizophrenia can be considered as a progressive brain disease with brain volume abnormalities that are for a large part influenced by genetic factors. Whether the progressive volume change is also mediated by genes awaits the results of longitudinal twin analyses. One of the main challenges for the coming years, however, will be the search for gene-by-environment interactions on the progressive brain changes in schizophrenia.