

# ЗНАЧЕНИЕ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫХ МЕТОДОВ В ИССЛЕДОВАНИИ ПАТОГЕНЕЗА НАРУШЕНИЙ СОЦИАЛЬНОЙ КОГНИЦИИ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

М. В. Магомедова

Московский НИИ психиатрии

Все большее распространение получают методы нейровизуализационных исследований при шизофрении. Развитие подобных методик отражает тенденцию, определившуюся в последние десятилетия, о важности нарушения познавательных функций в патогенезе заболевания (рис.1).

Методы нейровизуализации позволяют получить представление о структурных и функциональных изменениях, происходящих в головном мозге, и установить, таким образом, биологические корреляты функциональных и клинических изменений. Выяснение природы нарушений познавательных функций важно и для определения отношений между базовыми когнитивными процессами и сложными формами социального поведения, для оптимизации психосоциальных воздействий, направленных на улучшение функциональных исходов заболевания – наиболее важных в прогностическом плане.

В представленных литературных данных можно отметить некоторое преобладание (по результатам поиска в базе Medline) исследований, использующих методику МРТ/функциональной МРТ, что, вероятнее всего, объясняется преимуществами данного метода, прежде всего, безопасностью и многосторонностью. Обследуются пациенты на разных этапах шизофренического процесса: с первыми эпизодами заболевания и на более отдаленных стадиях.

## Важность первого психотического эпизода для нейровизуализационных исследований

Обобщение данных современных исследований позволило сформулировать гипотезу нарушения развития нервной системы, которое, как полагают авторы, лежит в основе патофизиологических механизмов при шизофрении (16, 18, 30, 48). Данная гипотеза, предполагающая, что аномалии раннего развития головного мозга повышают риск последующего возникновения симптомов заболевания, в известной мере обобщила существующие на сегодня модели формирования структурно-функциональных нарушений: модель нейродегенерации, концепцию перинатального поражения и модель поздних изменений в онтогенезе. Доказательствами данной гипотезы могут служить: 1) ранние двигательные и когнитивные

расстройства, указания на патологию беременности и родов в анамнезе; 2) отсутствие данных о нейродегенерации по результатам посмертных исследований мозговой ткани; 3) связь патологических условий развития с появлением родственного психозу феноменов в исследованиях на животных и при неврологическом моделировании (30, 35). С точки зрения теории нарушения формирования нервной системы, рано проявляющаяся недостаточность моторных функций (в раннем дошкольном возрасте) может отражать нарушение формирования глубинных фронтостриальных структур, а то, что затем эти аномалии сглаживаются, возможно, является следствием того, что развивающаяся префронтальная кора частично компенсирует эти проявления, и становится более заметной недостаточность планиро-

**Этиология:** Множественные конвергентные факторы (например: ДНК, экспрессия генов, вирусы, токсины, питание, родовые травмы, психологические проблемы...)



**Патофизиология:** Развитие мозга от зачатия до молодого возраста (формирование и миграция нейронов, синаптогенез, сокращение, апоптоз, изменения, зависящие от активности...)

Анатомические и функциональные нарушения нейрональных связей и взаимодействия

Нарушение основы протекания когнитивных процессов



**Феноменология:** нарушение когнитивных процессов более высокого порядка (памяти, внимания, языковых процессов, эмоций...)

**Феноменология:** Симптомы шизофрении (бред, галлюцинации, негативные симптомы, речевые расстройства...)

*Модель, объединяющая концепции шизофрении (по В.С.Но and N.C.Andreasen, 2001).*

вания и контроля – функций, выполняемых префронтальной корой (развитие которой достигает максимума в позднем подростковом и юношеском возрасте – по завершении процессов синаптического сокращения, аномальных у больных шизофренией (43).

Особое значение, в связи с вышеизложенным, приобретает изучение первого эпизода заболевания и продромального периода, так как чрезвычайно важным представляется выяснение сроков и характера патологических изменений нервной системы. Поднимавшиеся на первых этапах изучения нейрокогнитивного дефицита вопросы о времени и типах когнитивного снижения, возможно, получат и нейровизуализационное подтверждение.

Выделение больных с первым психотическим эпизодом в качестве целевой группы при обследовании позволяет не только установить хронобиологические аспекты заболевания, но и прояснить особенности, присущие шизофрении как нозологической единице. В качестве групп сравнения (наряду со здоровыми испытуемыми) рассматриваются лица из групп высокого риска по шизофрении, больные с другими психическими расстройствами (например, с аффективными психозами). Применяется и обследование пар близнецов, а также родственников пациентов для выявления маркеров генетического риска.

В рассмотренных работах в основном ставятся следующие задачи (по отдельности или в сочетании):

- изучение морфологических характеристик головного мозга (серого и белого вещества, желудочков) и его отдельных структур;
- исследование функциональной активации различных зон головного мозга (в сочетании с выполнением когнитивных заданий);
- выяснение динамики морфологических и функциональных изменений в зависимости от длительности заболевания и применяемой терапии;
- изучение связи морфологических и функциональных изменений с выраженностью психопатологической симптоматики.

Методологически основными ограничениями нейровизуализационных исследований остаются малый размер выборки, малое число исследований с тщательным сопоставлением основной и контрольных групп по полу, возрасту, применяемой терапии, большое число кросс-секционных исследований (особенно в сравнении с контролем) по сравнению с лонгитудинальными, практическое отсутствие рандомизированных популяционных исследований.

#### **Области головного мозга, представляющие наибольший интерес**

Среди областей головного мозга, к которым проявляется наибольший интерес в связи с их

возможной вовлеченностью в патофизиологические процессы при шизофрении, можно выделить лобные доли/префронтальную кору, височные и затылочные отделы, лимбическую систему, мозолистое тело и желудочки мозга.

С появлением первых результатов исследования мозга при шизофрении методом компьютерной томографии (22) происходило достаточно быстрое накопление данных, свидетельствующих о наличии аномалий серого и белого вещества головного мозга, а также системы желудочков. Развитие методологической и технологической базы исследований позволило сформулировать гипотезу «нарушенных связей». Нарушение функциональных отношений между структурами мозга рассматривается как одно из центральных в патогенезе шизофрении (13, 14, 40, 52). Выявляется нарушение связей на различных уровнях организации: клеточном (снижение выработки релина, аномалии распределения интерстициальных нейронов, процессов в олигодендроглии (8, 11), уровне проводящих путей (пучков белого вещества) (26), межполушарном и интеррегиональном (1, 3) и, наконец, на функциональном уровне. Данные, показывающие связь между морфологическими и функциональными аномалиями при шизофрении, получены в исследовании Р.Е. Rasser и соавт. (47): выявлена связь между снижением толщины серого вещества и снижением функциональной активности префронтальных/фронтальных отделов левого полушария и теменных отделов обоих полушарий. Н.Е. Hulshoff Pol и соавт. (21) зарегистрировали нарушение структуры корковых и подкорковых межполушарных связей в передних отделах мозга, отражающее нарушения функциональной латерализации, выявленные у больных шизофренией (53). Таким образом, ведется работа в направлении наиболее полного воссоздания мозговых механизмов нарушения функционирования (в частности, когнитивного), характерных для больных шизофренией.

#### **Основные результаты исследований, их значение**

При изучении объема серого вещества различных мозговых регионов выявляется в основном уменьшение объемов: лобных долей и префронтальной коры (41, 49), затылочно-височной и височных борозд (10, 29), гиппокампальной (5) и парагиппокампальной (23) областей, амигдалы (54) и таламуса (28). Отмечено уменьшение толщины (56) и площади поверхности (6) коры.

Выявляется снижение объемов и белого вещества левого полушария (внутренней капсулы и фронтотемпоральной области) (55), а также уменьшение объема (25) и изменение формы мозолистого тела (15).

Расширение желудочков мозга – достаточно давно известная аномалия, находящая подтверждение и в работах последних лет (4, 12, 34).

Наблюдается также расширение борозд мозга (34). Установлено увеличение объема цереброспинальной жидкости внутри желудочков и в бороздах мозга. Эти аномалии выявлены и у родственников первой степени родства, и у сиблингов больных (30).

Большой интерес представляет исследование функциональной активности головного мозга, так как это позволяет определять не только пространственные, но и временные характеристики патологического процесса. При подобных экспериментах чрезвычайно важна методика подбора когнитивных проб, стимулирующих определенные мозговые области. В основе лежит так называемый принцип функциональной декомпозиции, когда сложное задание разбивается на базисные функциональные составляющие. Во многом предварительная функциональная декомпозиция проводится с привлечением данных экспериментальной нейропсихологии. Но полное воссоздание процесса, основанное лишь на эмпирических данных, возможно достаточно редко. В этих условиях правильная организация когнитивного задания приобретает критическое значение. Применяются 3 основных типа когнитивных заданий:

- основное – направлено на активацию интересующей исследователя области мозга,

- сравнительное – близкое к основному, в котором изменяется определенный параметр/параметры основного задания, что позволяет получить более полную картину, а составляющие, не имеющие непосредственного отношения к рассматриваемой проблеме, сохраняются по возможности неизменными,

- «изоляция» – несложное задание с минимальным вовлечением когнитивных процессов, которое используется для индикации слабой активации, например, фиксация взгляда на пустом экране или на точке, расположенной в центре экрана.

Различия получаемых изображений отражают изменение региональной активации при выполнении основного задания по сравнению с «изоляцией».

Согласно полученным в недавних исследованиях результатам, наблюдается не только недостаточная активация, но и параллельная функциональная гиперактивация определенных мозговых зон, имеющая, вероятно, компенсаторное значение и вносящая определенный вклад в механизмы истощения мозговой деятельности из-за многократного повторения эпизодов гиперактивации (39). Значение имеет соотношение вовлеченных гипо- и гиперактивируемых мозговых регионов, как, например в исследованиях J.D.Ragland и соавт. (45), V. Molina и соавт. (42), где установлено сочетание недостаточной активации префронтальной коры с гиперактивацией гиппокампальной и парагиппокампальной области. Подоб-

ный механизм отражает нарушение функциональных связей дорсолатеральных префронтальных и темпорально-лимбических структур, а это, в свою очередь, проявляется в дефицитности стратегий запоминания у больных шизофренией, когда опора на ассоциативные связи подменяется механическим повторением заучиваемого материала. S.MacDonald (36) также указывает на зависимость между нарушением активационных процессов в префронтальной коре и неэффективной стратегией выполнения задания у нелеченных больных шизофренией. У нелеченных больных с первым эпизодом шизофрении при исследовании обработки сенсорной информации отмечен низкий уровень функциональной активности таламических областей справа, правой дорсолатеральной префронтальной коры, левой височной области и теменных областей (билатерально) (2). Отмеченные у больных структурно-функциональные нарушения нижних орбитофронтальных, передних височных, амигдаларных областей могут отражать имеющиеся нарушения социального функционирования, так как они самым непосредственным образом вовлечены в организацию межличностного взаимодействия и коррекцию стратегий поведения. Аномалии же срединных структур, прежде всего гиппокампа, ведут к дисрегуляции взаимодействия важнейших мозговых регионов, что проявляется как в «гиперстабильности» (ригидность, персеверации), так и в чрезмерной подвижности психических процессов (отвлекаемость, несобранность) (43). Социальная когниция имеет, вероятно, особое значение в «медиации», связи биологического и функционального уровня нарушений при шизофрении. Доказательством этому является то, что у лиц с поражениями префронтальных областей нарушаются процессы социальной когниции, в то время как память и речевые функции могут оставаться интактными. Это может отчасти объяснять, почему при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра формально высокие (в части случаев) интеллектуальные способности не обеспечивают высокого уровня функционирования и не предотвращают социальную дезадаптацию.

Преобладают публикации, в которых аномалии строения и функций головного мозга регистрируются у нелеченных больных с первыми эпизодами заболевания, что подтверждает нейробиологическую модель развития шизофрении. В связи с тем, что дискутируется вопрос о негативном влиянии первых лет течения заболевания на его функциональный исход, методами нейровизуализации исследованы изменения, происходящие на протяжении болезненного процесса. К основным результатам следует отнести установление прогрессирующего с течением болезни истончения серого вещества как в целом (56), так и по отдельным мозговым регионам (24, 32), увеличение желудочков мозга (10, 32). У пациентов с



первым эпизодом снижение объема серого вещества менее выражено, чем у лиц с длительным течением, Т.Н. McGlashan и R.E. Hoffman (37) предполагают, что снижение объема коркового серого вещества наступает еще до манифестации заболевания и прогрессирует с течением болезненного процесса. Причины уменьшения объемов серого вещества эти авторы видят как в исходном снижении синаптической плотности (вызванной генетическими и перинатальными факторами), так и в нарушении процессов синаптического сокращения в периподростковом периоде. При обследовании групп пациентов с первым эпизодом шизофрении установлено увеличение объема желудочков, снижение объема височных долей и гиппокампа, прогрессирующее на протяжении 2-летнего периода наблюдения (46), выявлена прямая связь степени прогрессирования мозговых нарушений и ухудшения исходов заболевания (7). В работе R.E. Gur и соавт. (17) приводятся данные об уменьшении объема лобных и височных долей с течением болезни, причем у пациентов с первыми эпизодами степень изменения с течением времени была более выражена, чем у больных с более длительным течением. В поддержку гипотезы нейротоксичности первых лет течения болезни говорят данные J.A. Lieberman и соавт. (32), которые в исследовании больных с первыми психотическими эпизодами в 2-4 летнем анамнезе установили, что большая степень расширения желудочков и снижения объема кортикального серого вещества коррелировала с большим сроком достижения ремиссии, увеличением длительности психотического эпизода и большей выраженностью негативной симптоматики и нейрокогнитивного дефицита. В целом можно отметить, что степень прогрессирования расширения желудочков и снижения объемов серого вещества рассматривается многими авторами в качестве предикторов длительности психотического состояния, тяжести симптоматики и общего исхода заболевания. Выявлялась корреляция между аномалиями срединных структур мозга и расстройствами мышления (23), нарушениями строения лимбической системы и тяжестью психотических симптомов (6). У пациентов с преобладающей негативной симптоматикой выявлено более выраженное увеличение желудочков мозга (44). Выявлена отрицательная корреляция между изменением сигнала при функциональной МРТ и количеством психотических эпизодов при шизофрении (50).

Устанавливаются отличительные признаки именно шизофренического патологического процесса. Так, при сравнении уровня метаболизма дорсолатеральной префронтальной коры у пациентов с первым психотическим эпизодом, у больных с диагностированной впоследствии шизофренией отмечены самые низкие показатели в сравнении с пациентами с нешизофреническими

психозами и контрольной группой (39). Выявлено прогрессирующее снижение объема серого вещества левой верхневисочной борозды у больных шизофренией по сравнению с больными аффективными психозами (24).

Поскольку во многих публикациях отмечалось улучшение показателей когнитивного функционирования под воздействием медикаментозной терапии и психосоциальных вмешательств (20, 56, 58), проводились и нейровизуализационные исследования для выяснения характера изменений, наступающих при том или ином вмешательстве. Есть данные о том, что атипичные антипсихотики, по сравнению с традиционными, препятствуют прогрессирующему снижению объема серого вещества при шизофрении (33), а также результаты, свидетельствующие о разнонаправленном влиянии традиционных и атипичных нейролептиков на различные структуры мозга (9). В работах с применением метода функциональной МРТ показано увеличение активации тех мозговых регионов, в которых до начала лечения отмечалась недостаточная активность (51). Сходный эффект отмечен и при применении психосоциальных методов: направленного тренинга когнитивного восстановления (57): у тех пациентов, с которыми проводился тренинг когнитивного восстановления, отмечалось усиление активации мозговых регионов, вовлеченных в процессы рабочей памяти, особенно лобных областей, по сравнению с больными, которым тренинг не проводился (у них отмечалось снижение активационных процессов).

Таким образом, применение методов функциональной нейровизуализации, особенно функциональной МРТ, открывает новые возможности в установлении патогенеза заболевания. Объединение нейropsychологических и нейровизуализационных методов способно дать более полную картину патологических изменений при шизофрении. Перспективными направлениями исследований являются:

- установление корреляций морфофункциональных изменений головного мозга, клинической картины и особенностей течения заболевания (обострений, ремиссий);
- установление «маркеров» как самого шизофренического процесса, так и прогнозов его течения;
- выяснение мозговых механизмов, лежащих в основе процессов социальной когниции, взаимосвязи социальной когниции с базовыми познавательными функциями и модели нарушений социальной когниции при шизофрении;
- выяснение влияния различных методов терапевтического воздействия (как биологических, так и психосоциальных) на морфофункциональные изменения головного мозга и взаимосвязь этих изменений с функциональными исходами заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Agartz I., Andersson J.L., Skare S. Abnormal brain white matter in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study // *Neuroreport*. – 2001. – Vol. 12, N 10. – P. 2251–2254.
2. Braus D.F., Weber-Fahr W., Tost H. Sensory information processing in neuroleptic-naïve first-episode schizophrenic patients: a functional magnetic resonance imaging study // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59, N 8. – P. 696–701.
3. Burns J., Job D., Bastin M. E. et al. Structural disconnectivity in schizophrenia: A diffusion tensor magnetic resonance imaging study // *Br. J. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 182. – P. 439–443.
4. Cahn W., Hulshoff Pol H.E., Bongers M. et al. Brain morphology in antipsychotic-naïve schizophrenia: a study of multiple brain structures // *Br. J. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 181. – P. s66–s72.
5. Copolov D., Velakoulis D., McGorry P. Neurobiological findings in early phase schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study of first-episode patients // *Schizophr. Res.* – 2000. – Vol. 46, N 1. – P. 35–43.
6. Crespo-Facorro B., Kim J., Andreasen N.C. Insular cortex abnormalities in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study of first-episode patients // *Schizophr. Res.* – 2000. – Vol. 46, N 1. – P. 35–43.
7. Davis K.L., Buchsbaum M.S., Shihabuddin L. et al. Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 43. – P. 783–793.
8. Davis K.L., Stewart D.G., Friedman J.I. et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60, N 5. – P. 443–456.
9. 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 // *Neuropsychopharmacol.* – 2005. – Vol. 30, N 4. – P. 765–774.
10. De Lisi 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.
11. Eastwood S.L., Harrison P.J. Interstitial white matter neurons express less reelin and are abnormally distributed in schizophrenia: towards an integration of molecular and morphologic aspects of the neurodevelopmental hypothesis // *Mol. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 8, N 9. – P. 769, 821–831.
12. Fannon D., Chitnis X., Doku V. et al. Features of structural brain abnormality detected in first-episode psychosis // *Am. J. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, N 11. – P. 1829–1834.
13. Friston K. Disconnection and cognitive dysmetria in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162, N3. – P. 429–432.
14. Friston K., Frith C.D. Schizophrenia: a disconnection syndrome? // *Clin. Neurosci.* – 1995. – Vol. 3. – P. 89–97.
15. Frumin M., Golland P., Kikinis R. et al. Shape differences in the corpus callosum in first-episode schizophrenia and first-episode psychotic affective disorder // *Am. J. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159, N 5. – P. 866–868.
16. Gourion D., Gourevitch R., Leprovost J.B. et al. Neurodevelopmental hypothesis in schizophrenia (L'hypothèse neurodéveloppementale dans la schizophrénie) // *Encephale*. – 2004. – Vol. 30, N 2. – P. 109–118.
17. Gur R.E., Cowell P., Turetsky B.I. et al. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1998. – Vol. 55. – P. 145–152.
18. Ho B.C., Andreasen N.C. Positive symptoms, negative symptoms, and beyond // *Current Issues in the Psychopharmacology of Schizophrenia* / A. Breier, P.V. Tran, J.M. Herrera, G.D. Tollefson, F.P. Bymaster (Eds.). – Lippincott: Williams & Wilkins Healthcare, Philadelphia, 2001. – P. 407–416.
19. 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.
20. Hogarty G.E., Flesher S. Developmental theory for a cognitive enhancement therapy of schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1999. – Vol. 25. – P. 677–692.
21. Hulshoff Pol H.E., Schnack H.G., Mandl R.C. et al. Focal white matter density changes in schizophrenia: reduced inter-hemispheric connectivity // *Neuroimage*. – 2004. – Vol. 21, N 1. – P. 27–35.
22. Johnstone E.C., Crow T.J., Frith C.D. et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenics // *Lancet*. – 1976. – P. ii 924–926.
23. Kasai K., McCarley R.W., Salisbury D.F. et al. Cavum septi pellucidi in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: an MRI study // *Schizophr. Res.* – 2004. – Vol. 71, N 1. – P. 65–76.
24. Kasai K., Shenton M.E., Salisbury D.F. et al. Differences and similarities in insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 60, N 11. – P. 1069–1077.
25. 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.
26. Kubicki M., Shenton M.E., Salisbury D.F. et al. Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia // *Neuroimage*. – 2002. – Vol. 17, N 4. – P. 1701–1711.
27. Kumra S., Ashtari M., McMeniman M. et al. Reduced frontal white matter integrity in early-onset schizophrenia: a preliminary study // *Biol. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 55, N 12. – P. 1138–1145.
28. Lawrie S.M., Whalley H.C., Abukmeil S.S. et al. Brain structure, genetic liability and psychotic symptoms in subjects at high risk of developing schizophrenia // *Biol. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 49, N10. – P. 811–823.
29. Lee C.U., Shenton M.E., Salisbury D.F. et al. Fusiform gyrus volume reduction in first-episode schizophrenia: a magnetic resonance imaging study // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59, N 9. – P. 775–781.
30. Lencz T., Bilder R. M., Cornblatt B. The Timing of Neurodevelopmental Abnormality in Schizophrenia: An Integrative Review of the Neuroimaging Literature // *CNS Spectrums*. – 2001. – Vol. 6, N 7. – P. 233–255.
31. Lieberman J.A., Koren A.R., Chakos M. et al. Factors influencing treatment response and outcome of first-episode schizophrenia: implications for understanding the pathophysiology of schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry*. – 1996. – Vol. 57. – P. 5–9.
32. Lieberman J.A., Perkins D., Belger A. et al. The early stages of schizophrenia: Speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches // *Biol. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 50. – P. 884–897.
33. 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.
34. Malla A.K., Mittal C., Lee M. et al. Computed tomography of the brain morphology of patients with first-episode schizophrenia psychosis // *J. Psychiatry. Neurosci.* – 2002. – Vol. 27, N 5. – P. 350–358.
35. Marengo S., Weinberger D.R. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia: Following a trail of evidence from cradle to grave // *Dev. Psychopathol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 501–527.
36. McDonald C., Bullmore E., Sham P. et al. Regional volume deviations of brain structure in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: Computational morphometry study // *Br. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 186. – P. 369–377.
37. McGlashan T.H., Hoffman R.E. Schizophrenia as a disorder of developmentally reduced synaptic connectivity // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 57. – P. 637–648.
38. Mendrek A., Laurens K.R., Kiehl K.A. Changes in distributed neural circuitry function in patients with first-episode schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 185. – P. 205–214.
39. Mendrek A., Kiehl K.A., Smith A.M. Dysfunction of a distributed neural circuitry in schizophrenia patients during a working-memory performance // *Psychol. Med.* – 2005. – Vol. 35, N 2. – P. 187–196.
40. Mesulam M.M. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. – New York: Oxford University Press, 2000.
41. Molina V., Sanz J., Reig S. et al. Hypofrontality in men with first-episode psychosis // *Br. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 186. – P. 203–208.
42. Molina V., Sanz J., Sarramea F. et al. Prefrontal atrophy in first episodes of schizophrenia associated with limbic metabolic hyperactivity // *J. Psychiatr. Res.* – 2005. – Vol. 39, N 2. – P. 117–127.
43. Pinkham A. E., David B.S., Penn L. et al. Implications for the neural basis of social cognition for the study of schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. – 2003. – Vol. 160. – P. 815–824.
44. 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. (Ireland)*. – 2001. – Vol. 106, N 2. – P. 141–150.
45. Ragland J.D., Gur R.C., Raz J. et al. Effect of schizophrenia on frontotemporal activity during word encoding and recognition: a PET cerebral blood flow study // *Am. J. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158, N 7. – P. 1114–1125.
46. Rapoport J.L., Giedd J., Kumra S. et al. Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 1997. – Vol. 54. – P. 897–903.

47. Rasser P.E., Johnston P., Lagopoulos J. et al. Functional MRI BOLD response to Tower of London performance of first-episode schizophrenia patients using cortical Pattern matching // *Neuroimage*. – 2005. – Vol. 26, N 3. – P. 941–951.
48. Rehn A.E., Rees S.M. Investigating the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2005. – Vol. 32, N 9. – P. 687–696.
49. Salokangas R.K., Cannon T., Van Erp T. et al. Structural magnetic resonance imaging in patients with first-episode schizophrenia, psychotic and severe non-psychotic depression and healthy controls. Results of the schizophrenia and affective psychoses (SAP) project // *Br. J. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 43. – P. s58–s65.
50. Seok Jeong B., Soo Kwon J., Yoon Kim S. et al. Functional imaging evidence of the relationship between recurrent psychotic episodes and neurodegenerative course in schizophrenia // *Psychiatry Res.* – 2005. – Vol. 26. – P. 1765–1781.
51. Sharma T. Insights and treatment options for psychiatric disorders guided by functional MRI // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 10–18.
52. Sigmundsson T., Suckling J., Maier M. et al. Structural abnormalities in frontal, temporal and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry*. – 2001. – Vol. 158. – P. 234–243.
53. Sommer I.E.C., Ramsey N.F., Mandl R.C.W. et al. Language activation in monozygotic twins discordant for schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 184. – P. 128–135.
54. Suzuki M., Zhou S.Y., Hagino H. et al. Morphological brain changes associated with Schneider's first-rank symptoms in schizophrenia: a MRI study // *Psychol. Med.* – 2005. – Vol. 35, N 4. – P. 549–560.
55. Szeszko P.R., Ardekani B.A., Ashtari M. et al. White matter abnormalities in first-episode schizophrenia or schizoaffective disorder: a diffusion tensor imaging study // *Am. J. Psychiatry*. – 2005. – Vol. 162, N 3. – P. 602–605.
56. Wiegand L.C., Warfield S.K., Levitt J.J. et al. Prefrontal cortical thickness in first-episode psychosis: a magnetic resonance imaging study // *Biol. Psychiatry*. – 2004. – Vol. 55, N 2. – P. 131–140.
57. Wykes T., Brammer M., Mellers J. et al. Effects on the brain of a psychological treatment: cognitive remediation therapy. Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. – 2002. – Vol. 181. – P. 144–152.
58. Wykes T., Reeder C., Corner J. et al. The effects of neurocognitive remediation on executive processing in patients with schizophrenia // *Schizophr. Bull.* – 1999. – Vol. 25. – P. 291–308.