

УДК 616.895.8–07(048.8)

НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИЯ В ПСИХИАТРИИ: ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Г. Р. Саркисян

ФГУ «Московский НИИ психиатрии Росздрава»

Уже в начале XX века стало возможным изучение структуры головного мозга *in vivo* с помощью нейровизуализационных техник. Это было возможно при помощи проведения пневмоэнцефалографии, при которой в качестве рентгеноконтрастного средства использовался газ (кислород, закись азота, углекислый газ), вводимый в желудочки и подпаутинное пространство головного мозга. Проведение такой процедуры осложнялось развитием тошноты и рвоты у обследуемых, а в некоторых случаях потерей сознания. Развитие головных болей также часто следовало за проведением исследования. J.O.Naug (35) продемонстрировал энцефалограммы больных шизофренией, которые часто не соответствовали норме, и сделал заключение о том, что у данной группы пациентов присутствуют некоторые атрофические изменения в головном мозге. Он также указал на прогрессирование данной патологии с течением времени у пациентов, клиническая картина болезни которых ухудшалась.

В 1970-х годах введение новой, более современной нейровизуализационной техники – компьютерной томографии (КТ) – сделало возможным изучение предполагаемых структурных нарушений в головном мозге более щадящими для пациентов способами. E.C.Johnstone с соавт. впервые опубликовал исследование, проведенное с использованием КТ, в котором сообщал о расширенных боковых желудочках у пациентов с хронической шизофренией (46). В начале введения КТ многие исследователи подтверждали, что расширенные боковые желудочки выявляются у большей части больных шизофренией (103). К 1994 году в мире было проведено около 60 контролируемых исследований, в которых изучались структурные особенности головного мозга пациентов с использованием КТ (55). В обзор литературы, представленный S.W.Lewis (55), были включены только те исследования, в которых в качестве контрольной группы изучались здоровые добровольцы, обследованные параллельно с группой пациентов. 21 исследование, как правило, более поздние, соответствовали выбранным критериям. В сравнении с этими, менее контролируемые исследования не показывали существенных КТ изменений в структуре голов-

ного мозга пациентов с шизофренией. В то же время, использование мета-аналитического подхода продемонстрировало более высокое соотношение объемов желудочки/мозг (95) и более частую вентрикуломегалию (71) у пациентов с шизофренией в сравнении со здоровыми лицами.

В настоящее время существует целый ряд нейровизуализационных методов, позволяющих изучать структуру и функциональную активность головного мозга (таблица).

С началом использования магнитно-резонансной томографии стало возможным исследование серого и белого вещества головного мозга, отдельных корковых и подкорковых структур. Проведение таких исследований позволило выявить различные структурные патологические изменения в головном мозге пациентов с шизофренией. Многие исследования проводились на малых выборках, были изучены различные структуры головного мозга, но часто не у одного и того же исследуемого. Это усложняет интерпретацию результатов данных исследований. Тем не менее, в мета-анализе 58 исследований (опубликованных до сентября 1998 г.) I.C.Wright с соавт. (107) убедительно показали наличие структурных изменений головного мозга у пациентов с шизофренией: объем тела бокового желудочка был увеличен (16%), в то время как объем головного мозга уменьшен (2%). Последнее было связано, в первую очередь, с редукцией объема серого вещества головного мозга (2%), в то же время небольшое, но регист-

Методы нейровизуализации

Морфология:	
СТ	компьютерная томография
sMRI	структурная магнитно-резонансная томография
DTI	диффузионно-тензорная томография
Функция:	
PET	позитронно-эмиссионная томография
SPECT	однофотонно-эмиссионная компьютерная томография
fMRI	функциональная МРТ
EP	вызванные потенциалы
MEG	магнитная энцефалография
Физиология:	
MRS	магнитно-резонансная спектроскопия

рируемое уменьшение объема белого вещества (1%) также имело место.

Более высокое качество магнитно-резонансных изображений позволило выделять и изучать области, представляющие особый интерес (область интереса – ОИ). Подход к изучению отдельных ОИ часто оказывается чувствительным по отношению к индивидуальным решениям об определении анатомических границ той или иной ОИ, что может приводить к недостоверности результатов. В ряде исследований в случае изучения малых ОИ (например, гиппокампа) нет данных о больших структурах мозга, так же, как и в случае изучения больших ОИ (например, серого вещества головного мозга), остается неясным, вовлекаются ли в патологический процесс определенные области больше, чем другие. Отмечается большее снижение объема височной доли (34), а именно в медиальных височных структурах (гиппокамп и амигдала, 66). Данные мета-анализа I.C.Wright с соавт. (107) подтверждаются и в ряде других исследований. Структурные изменения головного мозга обнаруживаются не у всех пациентов с шизофренией в сравнении с контрольной группой, а также не всегда выявляются у отдельных пациентов и представляют слегка уловимые значимые отклонения от средних вариаций размеров в популяции. Данные других мета-аналитических исследований показывают, что у пациентов с шизофренией, в сравнении с контрольной группой здоровых людей, уменьшены размеры головного мозга (100, 107), расширены боковые и третий желудочки (54, 107), уменьшены размеры лобной доли (107), уменьшены размеры височно-лимбических структур (66, 100, 107) и мозолистого тела (105), а также увеличены размеры базальных ядер (107).

Другим подходом является компьютерная морфометрия, например, морфометрия, основанная на подсчете вокселей (Voxel-based morphometry, VBM). VBM – это статистический анализ, основанный на подсчете каждого отдельного вокселя (структурного элемента изображения). С использованием VBM возможно изучение локальных изменений серого и белого вещества в головном мозге.

Несмотря на наличие большого количества работ, посвященных данной проблеме и значимости результатов, предоставляемых мета-аналитическими исследованиями, сущность выявляемых структурных патологических изменений головного мозга при шизофрении и их роль в патофизиологии болезни до сих пор остаются не вполне ясными. С этих позиций становится значимым установление времени возникновения этих изменений и их динамика с течением болезни. Используются различные подходы для решения этих вопросов: кроссекционные и лонгитудинальные исследования, изучающие корреляции между морфологическими размерами мозга и их изменением с течением болезни.

Лонгитудинальные МРТ исследования

Шизофрения часто определяется как прогрессирующее заболевание с постепенным ухудшением

когнитивных функций и ежедневного функционирования. Во многих поперечных МРТ исследованиях у взрослых пациентов снижение объема серого вещества головного мозга было более явным по сравнению с контрольной группой здоровых людей, что, возможно, подтверждает прогрессирующее снижение объема серого вещества у больных шизофренией (40). Тем не менее, наиболее информативным в отношении определения прогрессирующего снижения объема с течением заболевания может быть серийное сканирование одних и тех же пациентов. Ранние пневмоэнцефалографические и КТ исследования сообщали о прогрессивном увеличении объема желудочков с течением времени (35, 50), но большинством эти данные не подтверждались (17, 39, 43, 45, 65, 86, 98). КТ исследования определяли соотношение размеров желудочки/головной мозг, рассчитанное на срезе, на котором боковые желудочки представлены в их максимальном разрезе. Неизбежные позиционные вариации между снимками вызывали сложности в возможности достоверного сравнения второго и первого снимков. С этой целью более современные КТ исследования используют волюметрические измерения размера желудочков, что позволило выделить subgroup исследуемых, у которых прослеживается увеличение объема желудочковой системы с течением времени (15).

Большинство проведенных волюметрических лонгитудинальных МРТ исследований включали пациентов с недавним началом заболевания (8, 21, 22, 24, 33, 38, 49, 57). У пациентов отмечено значительное снижение общего объема головного мозга (8, 21, 22, 24, 33), объема лобной доли (8, 33, 38, 49, 57) и верхней височной извилины (49). Далее, W.Cahn и соавт. показали, что снижение общего объема головного мозга было в основном обусловлено снижением объема серого вещества (8). Некоторые исследования сообщали об увеличении объема пространства спинномозговой жидкости у пациентов в сравнении с контрольной группой (8, 21, 22, 24, 38, 57), в то время как другие авторы эти данные не подтверждали (70, 106). Только несколько исследований включали хронически больных и сообщали о значимом снижении лобно-височных объемов и увеличении объема желудочков с течением времени у пациентов (15, 60).

Лонгитудинальные исследования с использованием статистического параметрического картирования (statistical parametric mapping) были проведены для изучения рано начавшейся шизофрении (93) и показали ускоренную потерю серого вещества в подростковом возрасте. В начале заболевания в процесс вовлекаются теменные области, в то время как лобные и височные области – позднее с течением времени. Интересным представляется то, что лобные и височные области оказываются регионами, вовлеченными в процесс при шизофрении, начавшейся в старшем возрасте (41, 84, 85, 108). Однако поперечные исследования обнаруживают также вовлечение подкорковых структур, таких как

амигдала, таламус, подкорковые ядра (1, 41, 104, 108). Остается не до конца ясным, изменяются ли эти отклонения с течением времени. Вопрос о том, что изменения объемов головного мозга у пациентов с шизофренией наиболее заметны в первые годы заболевания, является спорным (8, 49). До настоящего времени остается неясным происходит ли прогрессирующая потеря серого вещества головного мозга на поздних этапах течения заболевания, так как не было проведено лонгитудинальных исследований, которые бы включали достаточное количество пациентов с недавно начавшимся заболеванием и хронической шизофренией.

Большое количество МРТ исследований было посвящено изучению различных корковых и подкорковых структур у пациентов с первым эпизодом шизофрении. Некоторые обнаруживали изменения в головном мозге, схожие с таковыми у пациентов с хронической шизофренией, в виде снижения объема серого вещества (7, 28, 49, 58, 110), расширения боковых и третьего желудочков (13, 18, 57), снижения объема лобной доли (3, 33, 36, 37, 68, 69) и изменений в височно-лимбических структурах (33, 36, 47, 49, 63, 91). В то же время, результаты данных исследований несколько отличались от тех, что сообщали о незначительных изменениях в различных структурах мозга, таких как желудочки головного мозга (20, 70, 78), лобная доля (5, 8, 19, 64), височная доля (5, 19, 68, 69, 78) и височно-лимбические структуры (7, 8, 61, 72, 83) в группе пациентов с первым эпизодом шизофрении. В мета-анализе результатов МРТ исследований пациентов с первым эпизодом шизофрении (99) уже в начале заболевания обнаруживается наличие некоторых структурных изменений головного мозга, наблюдаемых у хронических пациентов – расширение желудочковой системы, уменьшение размеров головного мозга и гиппокампа. С другой стороны, настоящим исследованием было отмечено, что такие структуры как височная доля и миндалины у пациентов с первым эпизодом шизофрении остаются интактными, в противоречии с тем, что выявляется у хронически больных или же в других исследованиях пациентов с первым эпизодом шизофрении (97).

Генетические исследования

Несмотря на огромное количество исследований, этиология шизофрении остается неизвестной. Единственным неоспоримым фактором развития заболевания является наследственность, что неоднократно подтверждалось в исследованиях семей и близнецов (32, 44, 51). I.I.Gottesman (32) показал, что риск развития заболевания у члена семьи возрастает от степени близости родства с заболевшим шизофренией: риск заболевания шизофренией в течение жизни в общей популяции составляет 1% и значительно возрастает со степенью близости родства с заболевшим, достигая максимального значения у монозиготных близнецов – 48%.

Изучение близнецовых пар дискордантных по шизофрении значительно повышает возможность определения структурных изменений головного мозга, так как могут быть отслежены факторы, влияющие на структуру головного мозга, такие как генетические, пре- и постнатальные. Важно, что дискордантные монозиготные близнецы имеют одинаковую предрасположенность к развитию заболевания, в отличие от дискордантных дизиготных близнецов. Роль генетических факторов предполагается, когда монозиготные пациенты и их ко-близнецы отличаются от здоровых монозиготных близнецов, но не отличаются друг от друга, и данные более выражены у дискордантных монозиготных близнецов, чем у дискордантных дизиготных пар. Степень генетической обусловленности структуры головного мозга можно оценить путем сравнения сходства внутри пары монозиготных и дизиготных близнецов.

До настоящего времени остается не до конца ясным, обусловлены ли структурные изменения головного мозга при шизофрении генетическими или средовыми факторами. Влияние генетических факторов отмечено в увеличении содержания спинномозговой жидкости в бороздах и уменьшении объема серого вещества головного мозга (11), меньших размерах таламуса (87) и расширенных желудочках (102) у пациентов с шизофренией, также как и у их здоровых сиблингов, с которыми они разделяют около 50% генов, в сравнении с группой здоровых лиц. Более того, расширенная желудочковая система и увеличение содержания спинномозговой жидкости в бороздах отмечены у лиц с повышенным генетическим риском развития шизофрении: у лиц с шизотипическим расстройством; детей матерей, страдающих шизофренией (10, 81, 82). Влияние негенетических факторов описывается в исследованиях, изучающих монозиготных близнецов, дискордантных по шизофрении: при этом у заболевших близнецов выявляются меньшие размеры головного мозга и гипоталамуса и увеличенные желудочки в сравнении с их здоровыми ко-близнецами (67, 74, 90).

В недавнем исследовании, проведенном W.F.Baare и соавт. (2), в котором изучались монозиготные и дизиготные близнецы дискордантные по шизофрении и контрольная группа здоровых близнецов, было установлено, что генетический риск заболевания шизофренией обуславливает определенные изменения в головном мозге, но на манифестацию заболевания оказывают влияние также дополнительные факторы, которые не являются генетически детерминированными. Описано уменьшение объема головного мозга, расширение желудочковой системы у здоровых близнецов дискордантных пар и прогрессирующее снижение объема головного мозга с расширением желудочковой системы у болеющих ко-близнецов. При отдельном изучении серого и белого вещества головного мозга было выявлено, что уменьшение объема белого вещества соотносится с повышенным генетическим риском развития шизофрении, в то время как

уменьшение объема серого вещества соотносится с влиянием внешних факторов (42).

Используя картирование коры головного мозга у близнецов с шизофренией в сравнении с их здоровыми монозиготными ко-близнецами, T.D.Cannon и соавт. (12) продемонстрировали дефицит серого вещества, обусловленный заболеванием, в префронтальной коре, верхней височной извилине и теменной извилине.

Возможность прогноза исхода заболевания

Данные ряда текущих исследований предполагают, что пациенты с шизофренией в основном имеют неблагоприятный прогноз заболевания (89, 94), в то время как другие исследования говорят об относительно хороших исходах (6, 27). Эти противоречия могут быть объяснены различиями в методологии, например, в характеристике пациентов, длительности наблюдения, оценке исходов. Также большое количество факторов может влиять на исход заболевания, такие как раннее и вялотекущее начало заболевания (73), наличие алкогольной или наркотической зависимости, некомплайентность в отношении лекарственной терапии (25, 59), мужской пол (4) и наличие выраженной негативной симптоматики (16, 29, 62).

Основываясь на проведенном обзоре литературы, L.Davidson и T.H.McGlashan (14) сделали вывод о том, что шизофрения, являясь инвалидизирующим и хроническим заболеванием, не утяжеляется прогрессивно с течением времени. Ухудшение функционирования характеризует заболевание на ранних этапах течения, но в какой-то период снижение достигает определенного плато. Время достижения плато различно среди больных шизофренией, но чаще всего возникает спустя 5–10 лет от начала заболевания. Авторы утверждают, что эти данные были получены при включении в исследование групп пациентов, у которых заболевание приобрело хроническое течение.

С целью изучения взаимосвязи между исходом заболевания и структурными особенностями головного мозга, проведен целый ряд исследований хронически больных шизофренией. W.G.Staal и соавт. (88) проанализировали 21 нейровизуализационное исследование, в которых изучалась взаимосвязь между различным исходом заболевания и объемом головного мозга у пациентов с шизофренией. Предполагалось, что степень расширения желудочковой системы коррелирует с исходом заболевания. Некоторые поперечные исследования сообщают о взаимосвязи между структурными изменениями головного мозга (качественными и количественными) и исходом заболевания (15, 30, 77, 88); эти данные получены путем изучения хронически больных с относительно хорошим или неблагоприятным исходом заболевания. В этих исследованиях использовались различные определения неблагоприятного исхода заболевания: более 5 лет полной зависимости от других в отношении ежедневного функционирования,

невозможность трудоустроиться и сохраняющаяся симптоматика заболевания (15); общее количество баллов по шкале Strauss-Carpenter Outcome Scale (30, 77); уровень госпитализации более 50% времени от общего периода течения заболевания и продолжающиеся госпитализации в течение последних трех лет (88). Несмотря на различное определение исхода заболевания, эти исследования обнаружили взаимосвязь между увеличением размеров желудочковой системы и неблагоприятным исходом заболевания (30, 77). Более того, W.G.Staal и соавт. (88) сообщают о снижении объема серого вещества лобной доли головного мозга у пациентов с неблагоприятным исходом заболевания при сравнении с пациентами с хорошим исходом заболевания и здоровой контрольной группой. Однако удивительно мало исследований проспективно изучали размеры головного мозга и отдельных структур у пациентов с недавно начавшимся заболеванием (20, 23, 56, 75, 96, 101, 109). У пациентов с первым психотическим эпизодом меньшие размеры мозжечка (101), Сильвиевой борозды (96), расширенные боковые желудочки (20, 56), атрофия коркового вещества (110) определялись как возможные предикторы различных клинических и социальных исходов заболевания (38). Более современные исследования сообщают, что хотя нейровизуализационные особенности, определяемые при первом эпизоде шизофрении, могут иметь некоторую прогностическую значимость, большее значение в отношении определения клинического исхода заболевания имеют обнаруживаемые структурные изменения у каждого конкретного пациента с течением болезни. W.Cahn и соавт. сообщают, что исходно определяемые нейровизуализационные изменения мало информативны в отношении последующего течения заболевания. В то же время степень редукции серого вещества головного мозга, определяемая при сравнении исходных и последующих изображений головного мозга, значительно коррелирует с клиническим исходом заболевания (8, 9).

Возможность определения терапевтического ответа

Возможно, нейровизуализационные техники могут быть дополнительным инструментом для определения того, у каких пациентов возможен положительный терапевтический ответ, особенно при первом эпизоде болезни. Ранние исследования сообщали о возможной определяющей значимости различных обнаруживаемых структурных изменений, таких как средняя ширина борозд коры головного мозга на КТ снимках (80) или объем серого вещества головного мозга на МРТ снимках (110).

Позднее стали предприниматься попытки возможности предопределения терапевтического ответа путем анализа изменений в различных областях головного мозга, но результаты исследований оказались противоречивы. Клиническое улучшение при использовании клозапина было обнаружено у пациентов с расширенной Сильвиевой бороздой, что

ранее ассоциировалось с плохим терапевтическим ответом при применении традиционных антипсихотиков (53). Также, Р.Е. Konicki и соавт. (52) обнаружили, что у пациентов с более выраженным функциональным улучшением отмечено меньшее расширение префронтальной борозды на исходных МРТ снимках в сравнении с пациентами, у которых клиническая симптоматика не претерпела изменений. К тому же они не обнаружили взаимосвязи между терапевтическим ответом на клозапин и общим расширением борозд.

Функциональные нейровизуализационные исследования, особенно те, в которых использовалась позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) для определения рецепторного связывания, являются более полезными, но результаты таких исследований трудно проецировать на конкретного пациента. С помощью таких исследований продемонстрированы взаимосвязь между связыванием D₂-рецепторов, клиническим ответом, развитием побочных эффектов, например, при первом эпизоде шизофрении (48). Возможен подбор соответствующей дозы антипсихотика, так как вероятность клинического ответа, развития гиперпролактинемии и экстрапирамидных побочных эффектов возрастает при превышении определенного уровня связывания D₂-рецепторов. Связывание D₂-рецепторов также позволяет объяснить определенные клинические различия при применении традиционных и атипичных антипсихотиков. ПЭТ может использоваться для определения минимальной терапевтической дозы, которая обеспечивает оптимальное связывание D₂-рецепторов (вместо титрования дозировки в зависимости от клинического ответа и развития побочных эффектов). Однако это сложно применить в психиатрической практике в связи с частой недоступностью оборудования ПЭТ и однофотонно-эмиссионного компьютерного томографа (ОФЭТ), высокой стоимостью исследования и невозможностью проведения данных исследований в острый период болезни. Поэтому данные подходы, в основном, используются в исследовательских целях, например, при определении оптимальной дозировки нового антипсихотика.

Нейроанатомия может помочь предсказать ответ на электросудорожную терапию (ЭСТ). Так, большее соотношение третий желудочек/мозг коррелирует с большим количеством требуемых сеансов ЭСТ для достижения терапевтического эффекта (26).

Выбор препарата и определение дозировок

Нейровизуализационные техники, в частности ПЭТ и ОФЭТ, которые определяют степень связывания рецепторов *in vivo*, усилили научное обоснование применения малых доз антипсихотиков. Эти методы подтвердили ранние сведения, полученные из клинической практики и из экспериментов, проводимых на животных. J. Scherer и соавт. (79) показали, что связывание D₂-рецепторов различается между пациентами, имеющими экстрапирамидную симптоматику, и теми, у которых она отсутствует. Дофаминовые ПЭТ исследования показали, что для достижения антипсихотического эффекта необходимо связывание 65% или более рецепторов, превышение связывания 72% рецепторов приводит к пролактинемии, а более 78% – к развитию экстрапирамидных расстройств (92). J.M. Gold и соавт. (31) продемонстрировали, что нейровизуализационные техники могут помочь предвидеть и другие побочные эффекты, такие как поздние дискинезии. У пациентов с поздней дискинезией отмечено значительно меньшее соотношение размеров желудочки/головной мозг в сравнении с лицами из контрольной группы.

Разные антипсихотические препараты имеют различный аффинитет связывания рецепторов, что может быть продемонстрировано с использованием ПЭТ и ОФЭТ. Это также может позволить клиницисту предвидеть возможность развития определенных побочных эффектов терапии.

Возможность прогнозирования рецидива

Данные нейровизуализационных исследований могут быть информативны в отношении возможности прогнозирования рецидива. Так, например, среди многочисленных факторов, указывающих на возможность рецидива вслед за первым эпизодом шизофрении или шизоаффективного расстройства, указывается объем гиппокампа (76).

Таким образом, использование нейровизуализационных методов в психиатрии может позволить решить ряд проблем в отношении диагностики, прогноза течения, степени прогрессирования и исхода заболевания, использования лекарственной терапии. Возможность исследования лиц, относящихся к группе риска, может помочь оценить риск развития шизофрении и, возможно, таким образом определить нуждающихся в терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ananth H., Popescu I., Critchley H.D. et al. Cortical and subcortical gray matter abnormalities in schizophrenia determined through structural magnetic resonance imaging with optimized volumetric voxel-based morphometry // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 1497–1505.
2. 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. – P. 33–40.
3. Bachmann S., Bottmer C., Pantel J. et al. MRI-morphometric changes in first-episode schizophrenic patients at 14 months follow-up // *Schizophr. Res.* – 2004. – Vol. 67. – P. 301–303.
4. Beiser M., Bean G., Erickson D. et al. Biological and psychosocial predictors of job performance following a first episode of psychosis //

Am. J. Psychiatry. – 1994. – Vol. 151. – P. 857–863.

5. Bilder R.M., Wu H., Bogerts B. et al. Absence of regional hemispheric volume asymmetries in first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. – P. 1437–1447.

6. Bland R.C., Parker J.H., Orn H. Prognosis in schizophrenia. A ten-year follow-up of first admissions // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1976. – Vol. 33. – P. 949–954.

7. 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. 43. – P. s66–s72.

8. Cahn W., Hulshoff Pol H.E., Lems E.B. et al. Brain volume changes in first episode schizophrenia: a 1-year follow-up study // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59. – P. 1002–1010.

9. Cahn W., van Haren N.E., Pol H.E. et al. Progressive brain volume changes in the first year of illness predict five-year outcome of schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2004. – Vol. 67, Suppl. 1. – P. 25.
10. 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. – P. 955–962.
11. 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. – P. 1084–1091.
12. 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: reduced inter-hemispheric connectivity // *Neuroimage.* – 2004. – Vol. 21. – P. 27–35.
13. Chua S.E., Lam I.W., Tai K.S. et al. Brain morphological abnormality in schizophrenia is independent of country of origin // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2003. – Vol. 108. – P. 269–275.
14. Davidson L., McGlashan T.H. The varied outcomes of schizophrenia // *Can. J. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 42. – P. 34–43.
15. Davis K.L., Buchsbaum M.S., Shihabuddin L. et al. Ventricular enlargement in poor-outcome schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43. – P. 783–793.
16. Deister A., Marneros A. Prognostic value of initial subtype in schizophrenic disorders // *Schizophr. Res.* – 1994. – Vol. 12. – P. 145–157.
17. Degreef G., Ashtari M., Wu H.M. et al. Follow-up MRI study in first episode schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 1991. – Vol. 5. – P. 204–206.
18. Degreef G., Ashtari M., Bogerts B. et al. Volumes of ventricular system subdivisions measured from magnetic resonance images in first-episode schizophrenic patients // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 49. – P. 531–537.
19. DeLisi L.E., Hoff A.L., Schwartz J.E. et al. Brain morphology in first-episode schizophrenic-like psychotic patients: a quantitative magnetic resonance imaging study // *Biol. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 29. – P. 159–175.
20. DeLisi L.E., Stritzke P., Riordan H. et al. The timing of brain morphological changes in schizophrenia and their relationship to clinical outcome // *Biol. Psychiatry.* – 1992. – Vol. 31. – P. 241–254.
21. DeLisi L.E., Tew W., Xie S.H. et al. A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in 1st episode schizophrenic patients // *Biol. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 38. – P. 349–360.
22. 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. – P. 129–140.
23. DeLisi L.E., Sakuma M., Ge S. et al. Association of brain structural change with the heterogeneous course of schizophrenia from early childhood through five years subsequent to a first hospitalization // *Psychiatry Res.* – 1998. – Vol. 84. – P. 75–88.
24. DeLisi L.E., Sakuma M., Maurizio A.M. et al. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia // *Psychiatry Res.* – 2004. – Vol. 130. – P. 57–70.
25. DeQuardo J.R., Carpenter C.F., Tandon R. Patterns of substance abuse in schizophrenia: nature and significance // *J. Psychiatr. Res.* – 1994. – Vol. 28. – P. 267–275.
26. DeQuardo J.R., Tomori O., Brunberg J.A. et al. Does neuroanatomy predict ECT response? // *Progress in Neuropsychopharm. and Biol. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 21. – P. 1339–1352.
27. Engelhardt D.M., Rosen B., Feldman J. et al. A 15-year follow-up of 646 schizophrenic outpatients // *Schizophr. Bull.* – 1982. – Vol. 8. – P. 493–503.
28. Fannon D., Chitnis X., Doku V. et al. Features of structural brain abnormality detected in first episode psychosis // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 17, N 11. – P. 1829–1834.
29. Fenton W.S., McGlashan T.H. Antecedents, symptom progression, and long-term outcome of the deficit syndrome in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. – P. 351–356.
30. Galderisi S., Vita A., Rossi A. et al. Qualitative MRI findings in patients with schizophrenia: a controlled study // *Psychiatry Res.* – 2000. – Vol. 98. – P. 117–126.
31. Gold J.M., Egan M.F., Kirch D.G. et al. Tardive dyskinesia: neuropsychological, computerized tomographic, and psychiatric symptom findings // *Biol. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 30. – P. 587–599.
32. Gottesman I.I. Schizophrenia Genesis – The Origins of Madness. – New York: W.H. Freeman and Company, 1991.
33. 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.
34. Harrison P.J. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation // *Brain.* – 1999. – Vol. 122. – P. 593–624.
35. Haug J.O. Pneumoencephalographic studies in mental disease // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1962. – Vol. 38, Suppl. 165. – P. 1–104.
36. Hietala J., Cannon T.D., van Erp T.G. et al. Regional brain morphology and duration of illness in never-medicated first-episode patients with schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 64. – P. 79–81.
37. Hirayasu Y., Tanaka S., Shenton M.E. Prefrontal gray matter volume reduction in first episode schizophrenia // *Cereb. Cortex.* – 2001. – Vol. 11. – P. 374–381.
38. 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. – P. 585–594.
39. Hoffman W.F., Ballard L., Turner E.H. et al. Three-year follow-up of older schizophrenics: extrapyramidal syndromes, psychiatric symptoms, and ventricular brain ratio // *Biol. Psychiatry.* – 1991. – Vol. 30. – P. 913–926.
40. 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. – P. 244–250.
41. 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. – P. 1118–1125.
42. 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. – P. 126–130.
43. Illowsky B.P., Juliano D.M., Weinberger D.R. Stability of CT scan findings in schizophrenia: results of an 8-year follow-up study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1988. – Vol. 51. – P. 209–213.
44. Ingraham L.J., Ketty S.S. Adoption studies of schizophrenia // *Am. J. Med. Genet.* – 2000. – Vol. 97. – P. 18–22.
45. Jaskiw G.E., Juliano D.M., Goldberg T.E. Cerebral ventricular enlargement in schizophreniform disorder does not progress: a seven year follow-up study // *Schizophr. Res.* – 1994. – Vol. 14. – P. 23–28.
46. Johnstone E.C., Crow T.J., Frith C.D. et al. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia // *Lancet.* – 1976. – Vol. 2. – P. 924–926.
47. Joyal C.C., Laakso M.P., Tiihonen J. et al. The amygdala and schizophrenia: a volumetric magnetic resonance imaging study in first-episode, neuroleptic naive patients // *Biol. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 54. – P. 1302–1304.
48. Kapur S., Zipursky R., Jones C. et al. Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side-effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 514–520.
49. 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. – P. 766–775.
50. Kemali D., Maj M., Galderisi S. et al. Ventricle-to-brain ratio in schizophrenia: a controlled follow-up study // *Biol. Psychiatry.* – 1989. – Vol. 26. – P. 756–759.
51. Kendler K.S., Diehl S.R. The genetics of schizophrenia: a current, genetic-epidemiologic perspective // *Schizophr. Bull.* – 1993. – Vol. 19. – P. 261–285.
52. Konicki P.E., Kwon K.Y., Steele V. et al. Prefrontal cortical sulcal widening associated with poor treatment response to clozapine // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 48. – P. 173–176.
53. Lauriello J., Mathalon D.H., Rosenbloom M. et al. Association between regional brain volumes and clozapine response in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 43. – P. 879–886.
54. Lawrie S.M., Abukmeil S.S. Brain abnormalities in schizophrenia: a systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies // *Br. J. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 172. – P. 110–120.
55. Lewis S.W. Computerized tomography in schizophrenia 15 years on // *Br. J. Psychiatry.* – 1990. – Suppl. – P. 16–24.
56. Lieberman J., Jody D., Geisler S. et al. Time course and biologic correlates of treatment response in first episode schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 50. – P. 369–376.
57. Lieberman J., Chakos M., Wu H. et al. Longitudinal study of brain morphology in first episode schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 49. – P. 487–499.
58. Lim K.O., Harris D., Beal M. et al. Gray matter deficits in young onset schizophrenia are independent of age of onset // *Biol. Psychiatry.* – 1996. – Vol. 40. – P. 4–13.
59. Martinez-Arevalo M.J., Calcedo-Ordóñez A., Varo-Prieto J.R. Cannabis consumptions as a prognostic factor in schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 164. – P. 679–681.

60. Mathalon D.H., Sullivan E.V., Lim K.O. et al. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 58. – P. 148–157.
61. Matsumoto H., Simmons A., Williams S. et al. Structural magnetic imaging of the hippocampus in early onset schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 49. – P. 824–831.
62. Mayerhoff D.I., Loebel A.D., Alvir J.M. et al. The deficit state in first episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 151. – P. 1417–1422.
63. McCarley R.W., Salisbury D.F., Hirayasu Y. et al. Association between smaller left posterior superior temporal gyrus volume on magnetic resonance imaging and smaller left temporal P300 amplitude in first-episode schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59. – P. 321–331.
64. Molina V., Sanz J., Sarramea F. et al. Lower prefrontal gray matter volume in schizophrenia in chronic but not in first episode schizophrenia patients // *Psychiatry Res.* – 2004. – Vol. 131. – P. 45–56.
65. Nasrallah H.A., Olson S.C., McCalley-Whitters M. et al. Cerebral ventricular enlargement in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1986. – Vol. 43. – P. 157–159.
66. Nelson M.D., Saykin A.J., Flashman L.A. et al. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 55. – P. 433–440.
67. Noga J.T., Bartley A.J., Jones D.W. et al. Cortical gray anatomy and gross brain dimensions in monozygotic twins discordant for schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 1996. – Vol. 22. – P. 27–40.
68. Nopoulos P., Torres I., Flaum M. et al. Brain morphology in first-episode schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 152. – P. 1721–1723.
69. Ohnuma T., Kimura M., Takahashi T. A magnetic resonance imaging study in first-episode disorganized-type patients with schizophrenia // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 1997. – Vol. 51. – P. 9–15.
70. 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. – P. 141–150.
71. Raz S., Raz N. Structural brain abnormalities in the major psychoses: a quantitative review of the evidence from the computerized imaging // *Psychol. Bull.* – 1990. – Vol. 108. – P. 93–108.
72. Razi K., Greene K.P., Sakuma M. et al. Reduction of the parahippocampal gyrus and the hippocampus in patients with chronic schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 174. – P. 512–519.
73. Renschmidt H.E., Schulz E., Martin M. et al. Childhood-onset schizophrenia: history of the concept and recent studies // *Schizophr. Bull.* – 1994. – Vol. 20. – P. 727–745.
74. 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.
75. Robinson D.G., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of treatment response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Am. J. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 156. – P. 544–549.
76. Robinson D., Woerner M.G., Alvir J.M. et al. Predictors of relapse following response from a first episode of schizophrenia or schizoaffective disorder // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 56. – P. 241–247.
77. Rossi A., Bustini M., Prosperini P. et al. Neuromorphological abnormalities in schizophrenic patients with good and poor outcome // *Acta Psychiatr. Scand.* – 2000. – Vol. 101. – P. 161–166.
78. 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.
79. Scherer J., Tatsch K., Schwarz J. et al. D2-dopamine receptor occupancy differs between patients with and without extrapyramidal side-effects // *Acta Psychiatr. Scand.* – 1994. – Vol. 90. – P. 266–268.
80. Schroder J., Geider F.J., Sauer H. Can computerized tomography be used to predict early treatment response in schizophrenia? // *Br. J. Psychiatry.* – 1993. – Vol. 163, Suppl. 21. – P. 13–15.
81. Sharma T., Lancaster E., Lee D. et al. 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.
82. 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. 176. – P. 132–138.
83. Smith G.N., Lang D.J., Kopala L.C. et al. Developmental abnormalities of the hippocampus in first-episode schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 2003. – Vol. 53. – P. 555–561.
84. Sigmundsson T., Suckling J., Maier M. et al. Structural abnormalities in frontal, temporal, and limbic regions and interconnecting white matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms // *Am. J. Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – P. 234–243.
85. Spalletta G., Tomaiuolo F., Marino V. et al. Chronic schizophrenia as a brain misconnection syndrome: a white matter voxel-based morphometry study // *Schizophr. Res.* – 2003. – Vol. 64. – P. 15–23.
86. Sponheim S.R., Iacono W.G., Beiser M. Stability of ventricular size after the onset of psychosis in schizophrenia // *Psychiatry Res. Neuroimaging.* – 1991. – Vol. 40. – P. 21–29.
87. 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. – P. 1784–1786.
88. Staal W.G., Hulshoff Pol H.E., Kahn R.S. Outcome of schizophrenia in relation to brain abnormalities // *Schizophr. Bull.* – 1999. – Vol. 25. – P. 337–348.
89. Strauss J.S., Carpenter W.T. The prediction of outcome in schizophrenia. I. Characteristics of outcome // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1972. – Vol. 27. – P. 739–746.
90. Suddath R.L., Christison G.W., Torrey E.F. et al. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – Vol. 322. – P. 789–794.
91. Sumich A., Chitnis X.A., Fannon D.G. et al. Temporal lobe abnormalities in first-episode psychosis // *Am. J. Psychiatry.* – 2002. – Vol. 159. – P. 1232–1235.
92. Tauscher J., Kapur S. Choosing the right dose of antipsychotics in schizophrenia: lessons from neuroimaging studies // *CNS Drugs.* – 2001. – Vol. 15. – P. 671–678.
93. Thompson P.M., Vidal C., Giedd J.N. et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2001. – Vol. 98. – P. 11650–11655.
94. Tsuang M.T., Woolson R.F., Fleming J.A. Long-term outcome of major psychoses. I. Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1979. – Vol. 36. – P. 1295–1301.
95. 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.
96. 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. – P. 750–758.
97. Velakoulis D., Pantelis C., McGorry P.D. et al. Hippocampal volume in first episode psychoses and chronic schizophrenia: a high-resolution magnetic resonance imaging study // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 56. – P. 133–141.
98. Vita A., Giobbio G.M., Dieci M. et al. Stability of cerebral ventricular size from the appearance of first psychotic symptoms to the later diagnosis of schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1994. – Vol. 35. – P. 660–669.
99. Vita A., De Peri L., Silenzi C., Dieci M. Brain morphology in first-episode schizophrenia: A meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies // *Schizophr. Res.* – 2006. – Vol. 82. – P. 75–88.
100. Ward K.E., Friedman L., Wise A. et al. Meta-analysis of brain and cranial size in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 1996. – Vol. 22. – P. 197–213.
101. Wassink T.H., Andreasen N.C., Nopoulos P. et al. Cerebral morphology as a predictor of symptom and psychosocial outcome in schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 45. – P. 41–48.
102. Weinberger D.R., DeLisi L.E., Neophytides A.N. et al. Familial aspects of CT scan abnormalities in chronic schizophrenic patients // *Psychiatry Res.* – 1981. – Vol. 4. – P. 65–71.
103. Weinberger D.R. Computed tomography (CT) findings in schizophrenia: speculation on the meaning of it all // *J. Psychiatr. Res.* – 1984. – Vol. 18. – P. 477–490.
104. Wilke M., Kaufmann C., Grabner A. et al. Gray matter-changes and correlates of disease severity in schizophrenia: a statistical parametric mapping study // *Neuroimage.* – 2001. – Vol. 13. – P. 814–824.
105. Woodruff P.W., McManus I.C., David A.S. Meta-analysis of corpus callosum size in schizophrenia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1995. – Vol. 58. – P. 457–461.
106. Wood S.J., Velakoulis D., Smith D.J. et al. A longitudinal study of hippocampal volume in first episode psychosis and chronic schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 2001. – Vol. 52. – P. 37–46.
107. Wright I.C., Rabe-Hesketh S., Woodruff P.W. et al. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 157. – P. 16–25.
108. Wright I.C., Ellison Z.R., Sharma T. Mapping of grey matter changes in schizophrenia // *Schizophr. Res.* – 1999. – Vol. 35. – P. 1–14.
109. Zipursky R.B., Zhang-Wong J., Lambe E.K. et al. MRI correlates of treatment response in first episode psychosis // *Schizophr. Res.* – 1997. – Vol. 30. – P. 81–90.
110. Zipursky R.B., Lambe E.K., Kapur S. et al. Cerebral gray matter volume deficits in first episode psychosis // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 1998. – Vol. 55. – P. 540–546.