

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОЗГА У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ И ИХ РОДСТВЕННИКОВ I СТЕПЕНИ РОДСТВА ПО ДАННЫМ МОРФОМЕТРИЧЕСКОГО АНАЛИЗА МР-ИЗОБРАЖЕНИЙ МОЗГА

Е. А. Милосердов¹, Л. В. Губский¹, В. А. Орлова², Н. И. Воскресенская²,
Т. К. Ганишева³, Т. С. Кайдан³

*ЦМТС Московского Государственного Университета им. М.В.Ломоносова¹,
Отдел по изучению состояния риска функциональных психических
расстройств Научного центра психического здоровья РАМН²,
1 клиническая психиатрическая больница им. Н.А.Алексеева³*

Возможность прижизненной оценки структур головного мозга при шизофрении используется в психиатрической практике со времени появления методов компьютерной и резонансной томографии. Накоплены данные об аномалиях целого ряда церебральных структур при этом заболевании (желудочков мозга, лобной и височной коры, таламуса и др.) (32 и др.). Вместе с тем, вопрос о природе выявляемых изменений остается не вполне ясным и продолжает широко дискутироваться в аспектах концепций шизофрении как нарушения развития мозга либо текущего нейродегенеративного процесса (20, 32).

Остаются также недостаточно изученными характеристики отдельных структур мозга, гипотетически вовлеченных в патогенез заболевания. В частности, недостаточно изученными являются особенности гиппокампа. Хотя имеются данные о его редукции при шизофрении (29), изучение затруднено в связи с его небольшими размерами и трудностью отделения его изображения от изображения миндалины. Относительно немного работ посвящено изучению прижизненной морфологии МТ и, в особенности, изучению его формы и положения по отношению к другим структурам мозга (3, 12, 18, 27, 28, 31). Не вполне ясными остаются и корреляции особенностей мозговых структур при шизофрении с клиническими проявлениями заболевания.

В дальнейшем изучении нуждаются и морфологические характеристики мозга родственников больных шизофренией. Более исследованными в семьях больных шизофренией являются особенности вентрикуломегалии (17, 34, 36, 40). Ранее в наших работах показана наследуемость параметров желудочковой системы в семьях больных, высокая

корреляция некоторых из этих параметров с подверженностью к заболеванию (2, 4), а также корреляции с клиническими, патопсихологическими, нейропсихологическими и нейрофизиологическими характеристиками (1, 5, 7, 8, 33). Однако изучению структур височной доли у родственников больных посвящены лишь отдельные исследования, в которых выявлена редукция амигдаларно-гиппокампального комплекса (25, 35).

Единичными являются исследования характеристик МТ у родственников больных (3, 13, 28, 30). Между тем исследования особенностей мозговых структур в семьях больных шизофренией имеют большую важность как для изучения патогенеза заболевания, так и для разработки морфологических критериев генетического риска заболевания (6).

Целью настоящей работы было сопоставление структурных особенностей мозолистого тела, гиппокампов, III и боковых желудочков и их височных рогов у больных шизофренией и их родственников первой степени родства с использованием данных морфометрического анализа указанных структур на МР-изображениях мозга.

Материалы и методы

Клиническое обследование.

Всего было обследовано 35 человек: больные шизофренией (12 чел. – 10 муж. и 2 жен.), их непораженные родственники I степени родства (15 чел. – 10 родителей и 5 сибсов, 7 муж. и 8 жен.) и здоровые добровольцы (8 чел. – 2 муж. и 6 жен.), составившие контрольную группу.

Все больные наблюдались амбулаторно в отделе по изучению состояния риска функциональных

психических расстройств НЦПЗ РАМН. Клиническая диагностика шизофрении осуществлялась по критериям систематики психических расстройств, принятой в НЦПЗ РАМН (10). У 5 больных была установлена параноидная (F20.x0)¹, у 4 – приступообразно-прогредиентная (F20.x1, F20.x2), у 3 – рекуррентная (F20.x3) форма шизофрении. Возраст больных варьировал от 19 до 60 лет (в среднем составлял $33,8 \pm 12,8$ лет). Средний возраст начала заболевания от момента появления его инициальных симптомов составил $25,4 \pm 14,3$ лет, средняя продолжительность заболевания – $12,4 \pm 9,4$ лет. Оценка тяжести позитивной и негативной психопатологической симптоматики проводилась по шкале НЦПЗ РАМН (9). Средняя глобальная оценка выраженности позитивных симптомов составляла $4,8 \pm 0,5$ баллов, негативных – $3,4 \pm 2,3$ баллов.

Возраст родственников больных варьировал от 17 до 72 лет (в среднем составлял $49,3 \pm 18,3$ лет), контрольных – от 22 до 56 лет (в среднем составлял $41,1 \pm 11,7$ лет).

МРТ-исследование.

Параметры визуализации

МР-томография производилась на медицинском магнитно-резонансном томографе Tomikon S50 (BRUKER Medizintechnik, Ettlingen, Германия) с индукцией магнитного поля 0,5 Тесла. Исследование включало получение изображений головного мозга в 4 режимах: а) T_1 – взвешенные изображения типа «градиентное эхо» в сагиттальной проекции (рис. 1); б) T_2 – взвешенные спин-эхо изображения в косой аксиальной проекции (рис. 2); в) T_1 – взвешенные изображения в косой коронарной проекции (рис. 3), полученные с помощью градиентной трехмерной методики высокого разрешения² SP GEFI 3D (рис. 3); г) изображения в косой коронарной проекции в режиме с частичным подавлением сигнала свободной жидкости – FLAIR (рис. 4).

Измерения.

В работе проводились измерения расстояний, углов, площади на среднесагиттальных срезах и показателя тканевого контраста MT, а также объемов левого и правого гиппокампов, объемов левого и правого боковых желудочков и отдельно их височных рогов, объема третьего желудочка. Для каждого пациента подсчитывались суммарные

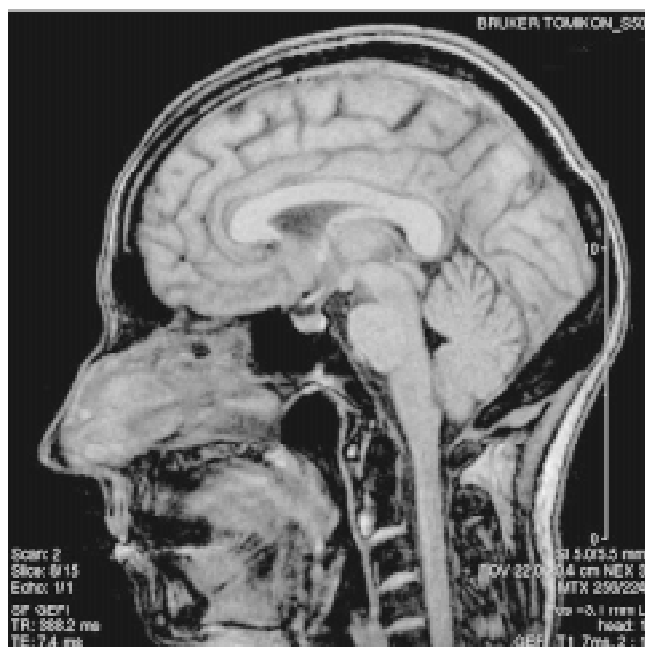


Рис. 1. T_1 – взвешенное сагиттальное изображение головного мозга здорового человека

Примечание: получено при использовании градиентной импульсной последовательности SP GEFI (TR=388,2 мс, TE=7,4 мс, толщина среза 5,5 мм, угол поворота 90°, число возбуждений – 3, матрица изображения – 256x224). На рисунке четко видна дифференциация нейроанатомических структур; мозолистое тело имеет более высокий сигнал.

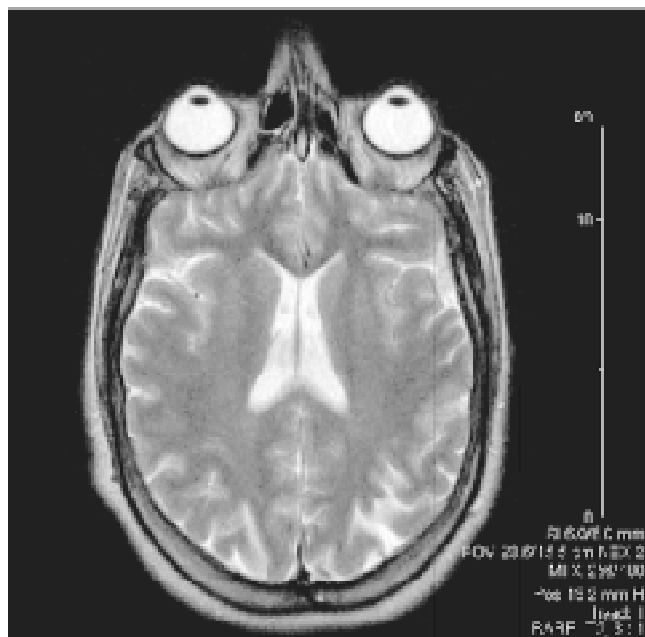


Рис. 2. T_2 – взвешенное изображение головного мозга здорового человека в косой аксиальной проекции

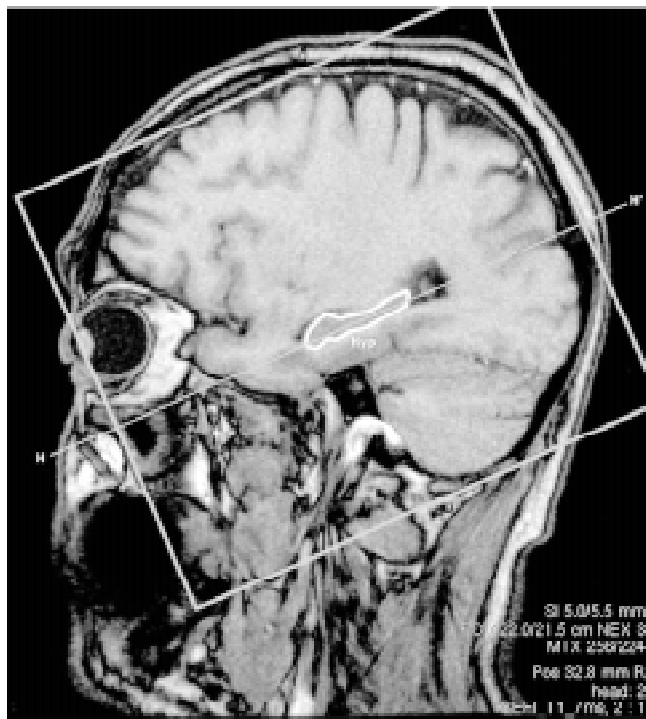
Примечание: получено при использовании последовательности RARE-T2 (TR=4800 мс, TE=100 мс, толщина среза 6 мм, количество эхо-сигналов – 1, число возбуждений – 2, матрица изображения – 256x180). Желудочки мозга и другие ликворные пространства имеют высокий сигнал, участки ткани с повышенным содержанием жидкости выглядят более светлыми.

¹ В скобках – шифры МКБ-10 (отечественная версия «Психические расстройства и расстройства поведения F00-F99»).

² Данная серия изображений была получена с помощью последовательности градиентных эхо-сигналов SP GEFI 3D. Модификация исходной импульсной последовательности SP GEFI 3D, реализованная на томографе Tomikon S50, была усовершенствована в ЦМТС МГУ в ходе данной работы адаптирована специально для исследований парагиппокампальной и гиппокампальной областей таким образом, чтобы получать T_1 – взвешенные изображения высокого пространственного разрешения с максимальным контрастом серого и белого вещества мозга.



А



Б

Рис. 3. А. T_1 – взвешенное изображение головного мозга здорового человека в проекции, перпендикулярной длинной оси гиппокампов. Б. T_1 – взвешенное изображение в парасагитальной плоскости, служившее опорным кадром для ориентации срезов на рис. 3 А

Примечание: получено с помощью градиентной трехмерной методики высокого разрешения SP GEFI 3D (TR=26,5 мс, TE=7 мс, толщина среза 3 мм, угол поворота 35°, число возбуждений – 4, размер вокселя 0,625x0,625x3 мм); срез на уровне ножек мозга. На рисунке видна четкая граница между серым и белым веществом мозга. Отчетливо видны левый и правый гиппокампы; белым контуром показан гиппокамп (Hyp). Пакет срезов ориентирован перпендикулярно линии (H-H'), проходящей вдоль длинной оси гиппокампа.



Рис. 4. Изображение в косой коронарной проекции в режиме с частичным подавлением сигнала свободной жидкости

Примечание: получено с помощью методики RARE-IR (TR=5600 мс, TE=100 мс, TI=1800 мс, толщина среза 6 мм, количество эхо-сигналов – 1, NEX – 3, разрешение в плоскости сканирования 0,85x0,85 мм). Срез на уровне колена мозолистого тела. Зоны с повышенным содержанием свободной жидкости выглядят более темными, чем вещество мозга. Четко визуализируются миндалевидные тела и подкорковые узлы.

объемы отдельно для височных рогов и для боковых желудочков и суммарный объем гиппокампов.

Использование линейных размеров и линий (А, В, С, D, Е, F, G, H, I) (рис. 5) в качестве морфометрических показателей обосновано прежде в работах зарубежных авторов (41).

Данные показатели отражают внутричерепные соотношения и являются чувствительными к изменению объемов ликворных камер. В расчетах использовались абсолютные значения измеряемых величин, то есть не проводилось пространственной нормализации и коррекции по объему внутричерепного пространства.

Вычисление показателя тканевого контраста МТ проводилось по формуле $I_{MT} = I_M / I_m$, где I_{MT} – средняя интенсивность сигнала МТ, I_m – средняя интенсивность сигнала неизмененного белого вещества мозга (моста).

Сегментация и волюметрия.

Обработка МР-томографических изображений и волюметрия исследуемых церебральных структур производились в программном пакете OSIRIS 4,12. Сегментация гиппокампов и желудочков мозга на МР-изображениях выполнялась с помощью метода порога яркости с ручной коррекцией контуров области интереса на изображении каждого среза. Таким образом, серия контуров гиппокампов и желудочков мозга, скалированная в трехмерном про-

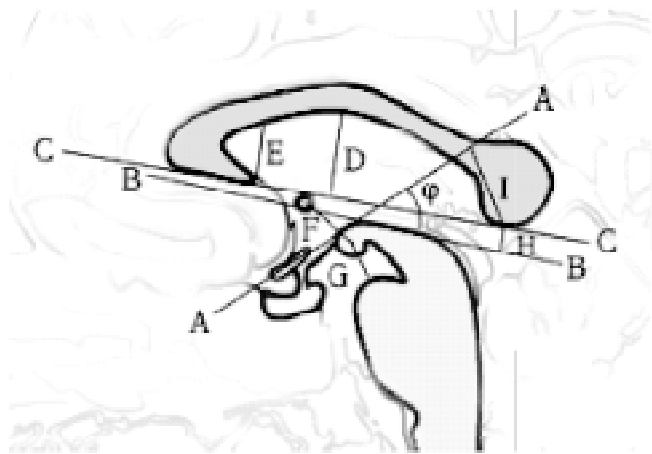
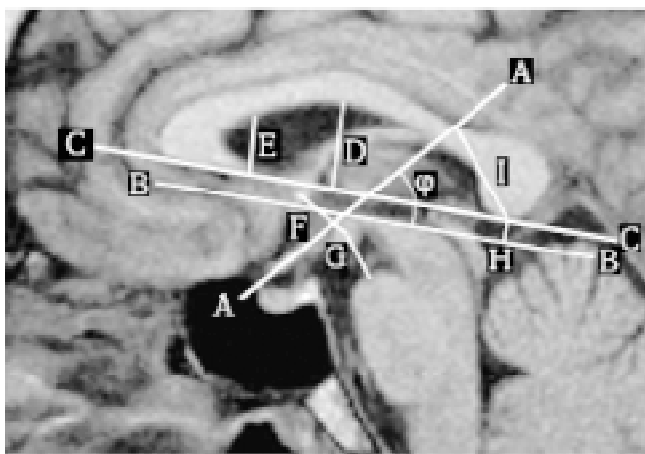


Рис. 5. А – изображение измеряемых расстояний и углов на МР-томограмме. Б – схематичное изображение измеряемых углов и расстояний

Обозначения: А – хиазмальная линия, В – линия третьего желудочка, С – каллезная линия, D – максимальная высота мозолистого тела, Е – передняя высота мозолистого тела, F – сосцевидно-комиссуральное расстояние, G – сосцевидно-мостовое расстояние, H – расстояние от линии третьего желудочка до валика мозолистого тела, I – расстояние от хиазмальной линии до валика мозолистого тела, φ – угол между хиазмальной линией и линией третьего желудочка.

странстве, представляла собой довольно точную аппроксимацию самой исследуемой структуры. Соответственно, измерение объема, заключенного внутри этой модели, отражало объем данной анатомической структуры.

Результаты и их обсуждение Морфометрический анализ мозолистого тела

Дисперсионный анализ исследованных переменных не выявил значимых различий между средними значениями показателей D, E, F, G, H, I, угла φ, а также показателями площади МТ и тканевого контраста МТ в трех исследованных группах при уровне значимости $p < 0,05$ (табл. 1). Несмотря на это, были выявлены некоторые особенности изученных показателей в группах. Больные шизофренией имели сравнительно большее среднее значение индексов D и E (отражающих высоту МТ на разных уровнях), чем их родственники и контрольные. То есть нижний контур МТ у больных выглядел более выпуклым, что указывало на изменение формы МТ и его вертикальное смещение. Данный феномен

свидетельствует о том, что больные имели относительно большую максимальную высоту МТ, что соответствует большему верхне-нижнему размеру третьего желудочка. Данные и другие индексы (F–I) были использованы S.Yoram и соавт. (41) для дифференциальной диагностики атрофии и первичной гидроцефалии по МР-изображениям. Использование указанных индексов, таким образом, представлялось важным в плане решения вопроса о predisposиционном или связанном с текущим дегенеративным процессом характере расширения желудочков у больных шизофренией.

Оценку индексов H, I и угла φ следует производить совместно, поскольку взаимосвязь H и I во многом определяет величину φ (рис. 5, А, Б). Увеличение H свидетельствует о повороте линии (В) третьего желудочка по часовой стрелке (если на сагитальном срезе нос находится слева, а затылок справа), что отражает уплощение дна третьего желудочка. Это может происходить при повышении давления в третьем желудочке (в норме дно третьего желудочка имеет слегка выгнутую форму и, со-

Таблица 1

Данные морфометрического анализа МТ

Параметр	Больные (n=12)		Родственники (n=15)		Контрольные (n=8)	
	Среднее	ст. откл.	Среднее	ст. откл.	Среднее	ст. откл.
Площадь МТ (мм ²)	6,29	0,91	6,46	0,70	6,30	0,73
D (мм)	17,56	3,06	16,20	2,57	17,09	3,48
E (мм)	12,23	2,44	11,03	2,32	10,96	2,04
F (мм)	13,01	1,08	12,42	2,24	12,67	0,76
G (мм)	10,03	1,71	10,15	1,61	9,15	0,85
H (мм)	-1,83	2,72	-2,47	3,42	-1,18	4,09
I (мм)	6,90	5,99	7,93	4,96	5,91	3,70
F/G	1,326	0,219	1,254	0,298	1,393	0,122
φ (градусы)	16,81	7,79	20,17	9,77	14,25	7,84
Показатель тканевого контраста МТ	0,133	0,066	0,136	0,059	0,127	0,018

ответственно, Н имеет меньшие значения). В нашем исследовании контрольная группа имела меньшее по сравнению с больными шизофренией и их родственниками среднее значение Н, что свидетельствует о выгнутой форме дна третьего желудочка. У родственников было отмечено наибольшее значение данного индекса, что может свидетельствовать о роли первичной гидроцефалии в расширении желудочков. У больных выявлено среднее значение Н, меньшее по сравнению с родственниками, но большее по сравнению с лицами контрольной группы. Эти данные указывают на сложную природу вентрикуломегалии у больных шизофренией, связанную как с текущим атрофическим процессом (преимущественно), так и с predispositionными факторами (первичная гидроцефалия). Полученные результаты могут быть расценены в плане унитарной модели шизофрении, объединяющей механизмы aberrантного развития мозга и дегенеративного патологического процесса (6, 24). Проверка данной гипотезы должна быть осуществлена на выборках большего объема.

Средние значения индекса I в исследуемых группах находились в следующих соотношениях: наибольшее – в контрольной группе, далее следовали группа больных и группа родственников. Принимая во внимание, что уменьшение индекса I свидетельствует о повороте зрительного перекреста по часовой стрелке (22, 26) (если на сагиттальном срезе нос находится слева, а затылок справа), и, соответственно, о повышении давления в желудочковой системе, указывающего на наличие гидроцефалии, полученные нами результаты с учетом всех изученных индексов можно объяснить следующим образом.

1. В контрольной группе, несмотря на ее небольшую численность, имеются нормальные значения исследуемых показателей, свидетельствующие об отсутствии как гидроцефалии, так и атрофии.

2. В группе родственников значения совокупности индексов свидетельствуют о гетерогенности найденных аномалий, что можно объяснить наличием наряду с гидроцефалией других (например, возрастных) изменений.

3. В группе больных имеющиеся отклонения индексов указывают на то, что наряду с гидроцефалией имеет место атрофический процесс, который является преобладающим. В данной группе также отмечается выгибание нижнего контура МТ на срединно-сагиттальных срезах.

Обсуждая характеристики площади МТ в трех исследованных группах, следует отметить, что их

средние значения существенно не различались, что согласуется с результатами других работ (12–14, 21, 23, 27). Показатель общей площади МТ, однако, может не быть информативным при условии, что один или два отдела МТ могут увеличиваться, тогда как оставшиеся отделы, наоборот, уменьшаются. Данные об изменении отдельных регионов МТ при шизофрении были опубликованы ранее в некоторых работах (3, 12, 27). Таким образом, в последующих исследованиях представляется целесообразным проводить исследование отдельных регионов МТ.

Наша попытка исследовать показатель тканевого контраста МТ на T_1 -взвешенных изображениях (табл. 1) в качестве маркера степени миелинизации нервных волокон МТ, не дала достоверных результатов. Однако средние значения этого показателя были несколько выше у больных и их родственников по сравнению с лицами контрольной группы. То есть была выявлена тенденция к усилению миелинизации нервных волокон МТ в изученных семьях. В этой связи следует отметить, что в некоторых работах (11) на посмертном материале у больных шизофренией было выявлено утолщение миелиновых оболочек нервных волокон в подкорковых областях мозга в качестве компенсаторного изменения.

Морфометрический анализ гиппокампов

Статистический анализ объемов левого и правого гиппокампов и суммарного объема гиппокампов не позволил выявить значимых различий между средними значениями в группах при уровне значимости $p < 0,05$ (табл. 2). Несмотря на это, на уровне тенденций мы получили данные, согласующиеся с гипотезой об относительной редукции объемов гиппокампов у больных шизофренией по сравнению со здоровыми (29). В группе больных отмечено наименьшее среднее значение объема левого гиппокампа по сравнению с контрольной группой и группой родственников, а в группе родственников, в свою очередь, среднее значение было меньше, чем в контрольной группе. Среднее значение объема правого гиппокампа не обнаружило сходной тенденции. При сравнении суммарных объемов гиппокампов отмечена та же закономерность, что и для левого гиппокампа. Эти данные позволяют предположить, что общее снижение объемов гиппокампов, наблюдаемое при шизофрении, происходит преимущественно за счет левого гиппокампа. Полученные результаты соответствуют данным, опубликованным в ряде работ (19, 38, 39).

Таблица 2

Данные морфометрического анализа гиппокампов

Параметр	Больные (n=12)		Родственники (n=15)		Контрольные (n=8)	
	Среднее	ст. откл.	Среднее	ст. откл.	Среднее	ст. откл.
Объем левого гиппокампа (в мм ³)	1985	340	2033	386	2144	384
Объем правого гиппокампа (в мм ³)	2146	342	2182	307	2122	333
Сумма объемов гиппокампов (в мм ³)	4130	651	4215	661	4267	656

Морфометрический анализ желудочков мозга

Однофакторный дисперсионный анализ объемов желудочков не позволил выявить достоверных различий между средними значениями в группах при уровне значимости $p < 0,05$ (табл. 3). Однако объемы левого и правого боковых желудочков и третьего желудочка обнаружили тенденцию к увеличению в группах больных и родственников, причем средние значения были наиболее высокими в группе больных (табл. 3). Важно отметить, что в группе родственников наблюдалось наибольшее значение стандартного отклонения. Подобным же свойством обладали морфометрические индексы МТ (D-I), что подтверждает сходный характер изменений у больных и родственников, но большую гетерогенность этих изменений у последних.

Суммарный объем боковых желудочков был выше в группе больных, однако имел самый большой разброс в группе родственников (табл. 3), что может свидетельствовать в пользу высказанного выше предположения об участии первичной гидроцефалии в процессе расширения желудочков.

При оценке объемов боковых желудочков был сделан акцент на оценку характеристик их височных рогов как самых близлежащих ликворных пространств к гиппокампам. Кроме того, в прежде выполненных в России морфометрических исследованиях боковых желудочков при шизофрении (2, 4) именно эти отделы были недоступны для анализа в связи с использованием техники со слабой разрешающей способностью. На уровне тенденций в исследованных группах больных и родственников отмечено расширение левого и правого височных рогов (с преобладанием данного эффекта с левой стороны) по сравнению с контрольной группой, причем наибольшее расширение обнаружено в группе больных (табл. 3), что согласуется с данными литературы (38).

Таким образом, и у больных шизофренией, и у их родственников наблюдалось расширение третьего и боковых желудочков, а также их височных рогов, что может указывать на влияние генетических факторов на отмеченные изменения.

Сопоставление морфометрических и клинических данных

В настоящей работе производилось внутригрупповое и межгрупповое сопоставление морфометрических показателей между собой, а также с некоторыми клиническими характеристиками.

Межгрупповое сравнение

Интерес представляет выявленная тенденция к обратной связи между объемом левого желудочка и объемом левого гиппокампа как у больных, так и у их родственников. Наличие сходных тенденций у больных и их родственников может быть предположительно объяснено наследуемостью данного комплекса нейроморфологических изменений, однако, для подтверждения этой гипотезы необходимо проведение генетического анализа с использованием большей выборки семей больных и контрольных. В контрольной группе наблюдался очень широкий разброс соответствующих пар значений, не позволявший судить о наличии или отсутствии связи указанных объемов.

Исследование связи суммарных объемов гиппокампов и боковых желудочков выявило тенденции, сходные с таковыми для левых гиппокампа и бокового желудочка. Малая численность контрольной группы не дает представление об их взаимосвязи в норме.

Зависимости между объемами левого гиппокампа и левого височного рога в группе больных и контрольной группе обнаружено не было. Следовательно, мы не выявили достоверных доказательств того, что расширение височного рога является следствием редукции гиппокампов. Возможно, причиной расширения височных рогов является атрофия глуболежащих латеральных отделов височной доли. Отсутствие связи между объемами левых височного рога и гиппокампа в контрольной группе может свидетельствовать о независимости объемов этих структур, что согласуется с результатами некоторых авторов (37). Данная гипотеза требует, однако, проверки на выборках большего объема.

Внутригрупповое сравнение у больных шизофренией

Внутригрупповое сравнение вышеуказанных переменных позволило выявить следующие значимые корреляции в группе больных шизофренией:

1. Индекс D (высота нижнего контура МТ) коррелирует с объемом правого желудочка ($r=0,74$, $p=0,004$), с суммарным объемом желудочков ($r=0,59$, $p=0,04$) и с площадью МТ ($r=0,63$, $p=0,03$).

2. Индекс E (высота нижнего контура МТ на уровне его клюва) коррелирует с объемом правого желудочка ($r=0,8$, $p=0,002$), суммарным объемом боковых желудочков ($r=0,74$, $p=0,004$), с площадью

Данные морфометрического анализа желудочков мозга

Параметр	Больные (n=12)		Родственники (n=15)		Контрольные (n=8)	
	Среднее	ст. откл.	Среднее	ст. откл.	Среднее	ст. откл.
Объем правого височного рога (мм ³)	893	310	883	581	641	270
Объем левого височного рога (мм ³)	1077	341	1060	454	705	310
Объем правого желудочка (мм ³)	12463	4146	11868	7836	9562	4524
Объем левого желудочка (мм ³)	12901	3850	12699	7687	9329	5208
Сумма объемов боковых желудочков (мм ³)	25363	7734	24567	15307	18891	9286
Объем третьего желудочка (мм ³)	2223	534	1983	1079	1876	705

Таблица 3

МТ ($r=0,58$, $p=0,05$) и с глобальной оценкой негативных симптомов ($r=-0,62$, $p=0,03$).

Данные зависимости можно объяснить тем, что индексы D и E могут отражать помимо прямого изменения у больных формы третьего желудочка, объемы сообщающихся с ним ликворных пространств, а именно боковых желудочков, в частности правого. Выявленная асимметрия заслуживает внимания в связи с обсуждением роли аномалий асимметрии структур мозга в происхождении шизофрении (15, 16, 31), но диагностическая значимость ее пока не ясна. Следует обратить внимание на возможность использования данных планарных показателей для оценки объемных параметров желудочков мозга. Сведения об анализе рассматриваемых морфометрических показателей в литературе отсутствуют.

В исследованной группе больных наблюдалась обратная корреляция ($r=-0,6176$, $p=0,05$) индекса E с глобальной оценкой негативных симптомов. Исходя из этих данных можно предположить, что индекс E, отражающий высоту МТ на уровне его клюва, может являться маркером оценки клинической тяжести заболевания.

В группе больных также отмечена тенденция к обратной зависимости ($r=-0,60$; $p=0,05$) площади МТ и уровня глобальной оценки негативных симптомов. Однако, ввиду малой информативности показателя площади МТ, вывод о связи этих параметров представляется малодостоверным.

Исследование связи объемов гиппокампов у больных с длительностью заболевания продемонстрировало тенденцию к прогрессирующему их снижению с увеличением длительности заболевания. Данная тенденция была отмечена преимущественно для объема левого гиппокампа и суммарного объема гиппокампов, что позволяет говорить о преобладающем значении редукции левого гиппокампа в этой взаимосвязи.

Внутригрупповое сравнение в группе родственников

В группе родственников были отмечены следующие значимые корреляции между переменными.

1. Индекс D коррелировал с объемом третьего желудочка ($r=0,55$, $p=0,03$), левого желудочка ($r=0,86$, $p=0,02$), правого желудочка ($r=0,73$, $p=0,002$), с суммарным объемом боковых желудочков ($r=0,8$, $p=0,0003$).

Наличие данной зависимости можно объяснить чувствительностью индекса D к колебаниям объема третьего желудочка. Представляет интерес использование этого индекса для оценки изменений объема третьего желудочка.

2. Индекс E коррелировал с объемом левого желудочка ($r=0,64$, $p=0,01$), правого желудочка ($r=0,5$, $p=0,05$) и с суммарным объемом боковых желудочков ($r=0,6$, $p=0,02$).

Предположительно, данный индекс, как и параметр D, отражает изменение объемов указанных камер.

Внутригрупповое сравнение в контрольной группе

В контрольной группе отмечалась корреляция индекса E с объемами левого желудочка ($r=0,73$, $p=0,04$) правого желудочка ($r=-0,74$, $p=0,03$) и с суммарным объемом боковых желудочков ($r=0,82$, $p=0,007$).

Выводы

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы. Различия между исследованными группами больных, родственников и контрольных по средним значениям морфометрических индексов, связанных с характеристикой формы и положения МТ (D-I), были выявлены на уровне тенденций. Также на уровне тенденции у больных и их родственников было установлено увеличение объемов III и боковых желудочков (более выраженное слева) и их височных рогов (более выраженное слева). Группа родственников заняла промежуточное положение по морфологическим показателям желудочков между больными и лицами контрольной группы.

Связь между высотами нижнего контура МТ на разных уровнях (морфометрические индексы D и E) с объемами третьего, правого боковых желудочков и суммарным объемом боковых желудочков у больных шизофренией с учетом изменений других морфометрических показателей (H, I и Ф) позволяет предположить, что наряду с predisposиционными факторами (первичная гидроцефалия) имеет место центральная атрофия полушарий (преобладающий процесс). Наибольшее значение индекса H предположительно свидетельствует о роли первичной гидроцефалии, лежащей в основе расширения желудочков у родственников больных. Однако окончательный вывод не представляется возможным в связи с гетерогенностью изученной группы родственников в целом по рассматриваемым индексам.

Индекс E, отражающий высоту нижнего контура МТ на уровне его клюва, у больных достоверно коррелирует с объемом правого желудочка, суммарным объемом боковых желудочков, площадью МТ, а также с глобальной оценкой негативных симптомов и может быть рекомендован для дальнейшего изучения в качестве специфического клинико-морфологического комплекса изменений.

Больные шизофренией имеют в среднем меньшие суммарные объемы гиппокампов по сравнению с их родственниками и лицами контрольной группы (тенденция). По объему гиппокампов родственники занимают промежуточное положение между больными и здоровыми лицами. Редукция объемов гиппокампов в изученных группах больных и родственников связана с уменьшением объема левого гиппокампа. Имеет место обратная связь между суммарным объемом гиппокампов и объемом левого гиппокампа с длительностью заболевания (тенденция).

Полученные данные указывают на значение структур левой височной доли в патогенезе шизофрении и поддерживают гипотезу о значении пато-

логии генов, контролирующих асимметрию мозга, для проявления заболевания.

Изученные МРТ параметры, обнаруживающие отклонения не только у больных, но и у родственников, в комплексе с другими клинико-биологичес-

кими характеристиками могут быть использованы для дальнейшей разработки интегративных критериев генетического риска шизофрении.

Работа поддержана РФФИ (№ гранта 02-04-48923).

ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедева И.С., Орлова В.А. Взаимосвязи между характеристиками РЗ00 и шириной боковых желудочков мозга // Физиология человека. – 2003. – Т. 29, № 6. – С. 101–104.
2. Орлова В.А., Трубников В.И., Одицова С.А. и соавт. Генетический анализ анатомо-морфологических признаков головного мозга, выявляемых с помощью магнитно-резонансного исследования в семьях больных шизофренией // Генетика. – 1999. – Т. 35, № 7. – С. 998–1004. Original Russian text copyright: Russian J. Genetics. – 1999. – Vol. 35, N 7. – P. 857.
3. Орлова В.А., Трубников В.И., Савватеева Н.Ю. и соавт. Морфологические особенности мозолистого тела в семьях больных шизофренией (по данным МРТ) // Социальная и клиническая психиатрия. – 2000. – Т. 10, № 3. – С. 6–9.
4. Орлова В.А., Вавилов С.Б., Трубников В.И., Белова О.Г. Генетический анализ компьютерно-томографических признаков при шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр. – 1994. – № 2. – С. 85–90.
5. Орлова В.А., Савина Т.Д., Трубников В.И. и соавт. Структурные особенности мозга (по данным магнитно-резонансной томографии) и их функциональные связи в семьях больных шизофренией // Российский психиатр. журн. – 1998. – № 6. – С. 48–56.
6. Орлова В.А. Клинико-генетические подходы к оценке риска проявления шизофрении в семьях. Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – М., 2000.
7. Орлова В.А., Трубников В.И., Вавилов С.Б., Савватеева Н.Ю. Клинико-томографические корреляции в семьях больных шизофренией // Социальная и клиническая психиатрия. – 1995. – Т. 5, № 2. – С. 60–65.
8. Савина Т.Д., Орлова В.А., Трубников В.И. и соавт. Ригидность психических процессов в системе факторов предрасположения к шизофрении // Журн. невропатол. и психиатр. – 2002. – № 7. – С. 14–19.
9. Снежневский А.В. Синдромологическая и нозологическая классификация психической патологии // Руководство по психиатрии. – М., 1983. – Т. 1. – С. 80–86.
10. Тиганов А.С. Шизофрения // Руководство по психиатрии. – М.: Медицина, 1999. – Т. 1. – С. 407–554.
11. Уранова Н.А. Дофаминэргическая система мозга при шизофрении (ультраструктурно-морфометрическое исследование). Дисс. ... докт. мед. наук. – М., 1995.
12. Bigelow L.H., Nasrallah H.A., Rauscher P.P. Corpus callosum thickness in chronic schizophrenia // Br. J. Psychiatry. – 1983. – Vol. 142. – P. 284–287.
13. Casanova M.F., Sanders R.D., Goldberg T.E. et al. Morphometry of the corpus callosum in monozygotic twins discordant for schizophrenia: a magnetic resonance imaging study // J. Neur. Neurosurg. Psychiatry. – 1990. – Vol. 53. – P. 416–421.
14. Colombo C., Bonfanti A., Scarone S. Anatomical characteristics of the corpus callosum and clinical correlates in schizophrenia // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 1994. – Vol. 243, N 5. – P. 244–248.
15. Crow T.J. Commentary on Annett, Yeo et al. Cerebral asymmetry, language and psychosis – the case for a Homo sapiens – specific sex-linked gene for brain growth // Schizophr. Res. – 1999. – Vol. 39. – P. 219–227.
16. Crow T., Ball J., Bloom et al. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry // Arch. Gen. Psychiatry. – 1989. – Vol. 46. – P. 1145–1150.
17. DeLizi L.E., Goldin L.R., Hamovit J.K. et al. A family study of association of increased ventricular size with schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. – 1986. – Vol. 43. – P. 148–156.
18. Downhill J.E., Buchsbaum M.S., Wei T. et al. Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder // Schizophr. Res. – 2000. – Vol. 42, N 3. – P. 193–208.
19. Findling R.L., Freidman L., Buck J. et al. Hippocampal volume in adolescent schizophrenia // Schizophr. Res. – 1996. – Vol. 18. – P. 185.
20. Frangou S., Murray R.M. Imaging as a tool in exploring the neurodevelopment and genetics of schizophrenia // Br. Med. Bull. – 1996. – Vol. 52. – P. 587–596.
21. Hauser P., Dauphinais D., Berrettini W. Corpus callosum dimensions measured by magnetic resonance imaging in bipolar affective disorder and schizophrenia // Biol. Psychiatry. – 1989. – Vol. 26. – P. 659–668.
22. Heinz E.R., Ward A., Drayer B.P. et al. Distinction between obstructive and atrophic dilatation of ventricles in children // J. Comput. Assist. Tomogr. – 1980. – Vol. 4. – P. 320–325.
23. Kelsoe J.R., Cadet J.L., Pickar D. et al. Quantitative neuroanatomy in schizophrenia: a controlled magnetic resonance imaging study // Arch. Gen. Psychiatry. – 1988. – Vol. 45. – P. 533–541.
24. Keshavan M.S. Development, disease and degeneration in schizophrenia: a unitary pathophysiological model // J. Psych. Res. – 1999. – Vol. 33. – P. 513–521.
25. Keshavan M.S., Dick E., Mankowski I. et al. Decreased left amygdala and hippocampal volumes in young offspring at risk for schizophrenia // Am. J. Psychiatry. – 2001. – Vol. 158. – P. 79–86.
26. LeMay M., Hochberg F.H. Ventricular differences between hydrostatic hydrocephalus and hydrocephalus ex vacuo by computed tomography // Neuroradiology. – 1979. – Vol. 17. – P. 191–195.
27. Meisenzahl E.M., Frodl T., Greiner J. et al. Corpus callosum size in schizophrenia – a magnetic resonance imaging analysis // Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. – 1999. – Vol. 249, N 6. – P. 305–312.
28. 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.
29. 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.
30. Orlova V., Savina T., Trubnikov V. et al. Morphological peculiarities and functional connections of corpus callosum in families of schizophrenics // Psychiatry on New Thresholds, XII World Congress of Psychiatry, Hamburg, Germany, 6–11 August, 1999, Abstract book. – Vol. II. – P. 279.
31. Orlova V.A., Trubnikov V.I., Savvatееva N.Yu., Lebedeva I.S. Abnormalities of ventricle asymmetry (by MRI data) and their determination in the families of schizophrenic patients // Am. J. Med. Genet. – 2000. – Vol. 96, N 4. – P. 516.
32. Pearlson G.D., Marsh L. Structural brain imaging in schizophrenia: a selective review // Biol. Psychiatry. – 1999. – Vol. 46, N 5. – P. 627–649.
33. Savina T.D., Orlova V.A., Trubnikov V.I. et al. Correlation between multi-level characteristics of schizophrenia pathogenesis in families // J. Europ. College Neuropsychopharmacol. – 1998. – Vol. 8, Suppl. 2. – P. 306.
34. Seidman L.J., Faraone S.V., Goldstein J.M. et al. Reduced subcortical brain volumes in nonpsychotic siblings of schizophrenic patients: A pilot magnetic-resonance imaging study // Am. J. Med. Genet. (Neuropsychiat. Genet.). – 1997. – Vol. 74. – P. 507–514.
35. 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.
36. Sharma T., Lancaster E., Lee D. et al. Brain changes in familial schizophrenia: Volumetric MRI study of families multiply affected with schizophrenia. The Maudsley family study // Br. J. Psychiatry. – 1998. – Vol. 173. – P. 132–138.
37. Shenton M.E., Dickey C.C., Frumin M., McCarley A. Review of MRI finding in schizophrenia // Schizophr. Res. – 2001. – Vol. 49. – P. 1–52.
38. Shenton M.E., Kikinis R., Jolesz F.A. et al. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorders in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 327. – P. 604–612.
39. Sigmundsson Th., 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, N 2. – P. 234–243.
40. Weinberger D.R., DeLisi L.E., Nestadt G. et al. Familial aspects of CT scans abnormalities in chronic schizophrenic patients // Psychiatry Res. – 1981. – N 4. – P. 65–71.
41. Yoram S., Metser U., Beni-Adani L. et al. Morphometric study of the midsagittal MR imaging plane in cases of hydrocephalus and atrophy and in normal brains // AJNR Am. J. Neuroradiol. – 2001. – Vol. 22. – P. 1674–1679.

BRAIN STRUCTURE PECULIARITIES IN PATIENTS WITH SCHIZOPHRENIA AND THEIR 1ST DEGREE RELATIVES BY THE DATA OF MORPHOMETRIC ANALYSIS OF MR-IMAGES

E. A. Miloserdov, L. V. Gubsky, V. A. Orlova, N. I. Voskresenskaya, T. K. Ganisheva, T. S. Kaidan

In order to study morphological (MRI) peculiarities of corpus callosum (CC), hippocampus, III and lateral ventricles and their temporal horns in the patients with schizophrenia and their unaffected 1st degree relatives 35 subjects were investigated: 12 patients, 15 parents and siblings and 8 controls. 3 mm coronal T1-weighted 3D magnetic resonance images acquired on 0,5 Tesla magnet Tomikon 550, Bruker (Germany). The initial MR pulse sequence SP GEFI 3D was modified during our research. High resolution MR-images and images at FLAIR mode was acquired. Morphometric analysis included the assessment of parameters of CC shape, displacement (PSD CC), area in midsagittal plan and tissue contrast index, hippocampal volumes, III and lateral ventricles and their temporal horns.

The findings showed the tendency to decreasing of total hippocampal volumes, volume of the left hippocampus and to increasing of the volumes of III ventricle, lateral ventricles and their temporal horns (with prevalence of left-side abnormalities) in the patients with schizophrenia and their relatives (the most pronounced in patients) as compared with controls. There were no differences between the studied groups by the CC area.

CC tissue contrast index was increased in patients and relatives (tendency). Alteration in CC shape and its vertical displacement as well as increased index of its tissue contrast (tendency) were demonstrated in patients and their relatives. The established tendencies to deviations of PSD CC suppose complex nature of ventriculomegalia in schizophrenia which relates both with predisposing factors (primary hydrocephalia) and atrophic process (presumably). Significant correlations of some PSD SS with the volumes of lateral ventricles (with right-side accent) and CC area in patients and PSD CC with the volumes of lateral ventricles in relatives were demonstrated. Relationships between the height of the inferior CC contour and global negative symptoms score (the level of significance) and between the volume of left hippocampus, total hippocampal volume and illness duration (tendency) were established.

The results indicate the role of left temporal lobe structures in pathogenesis of schizophrenia and support the hypothesis about the role of pathology of genes controlling brain asymmetry for the disease expression.