

Морфо-функциональные нарушения при шизофрении: современные представления

Белорусский государственный медицинский университет

Представлены современные взгляды о структурных и функциональных изменениях головного мозга у больных шизофренией. Подчеркнута роль нейровизуализационных методов в исследовании патогенеза шизофрении. Ключевые слова: шизофрения, патогенез, нейровизуализация.

Шизофрения - самое распространенное психическое заболевание, преимущественно поражающее людей молодого возраста. Клинически заболевание характеризуется многооб-разием позитивных и негативных симптомов, прогрессивным характером течения процесса и отсутствием специфичных анатомических деструкций и определенной топики поражения, что не позволяет отнести расстройство к группе органических психических и сближает расстройство с функциональными [2].

Нейробиологические гипотезы патогенеза шизофрении. Концепция шизофрении воз-никла в конце XIX века и исторически связана с учением Э. Крепелина о раннем слабоумии [1]. Но, несмотря на столетнее исследование шизофрении, природа заболевания остается не-распознанной. В настоящее время общепризнанной считается гипотеза нарушения развития нервной системы, обобщившая ранее существовавшие модели (гипотезы) формирования структурно-функциональных нарушений при шизофрении: модель нейродегенерации (суть гипотезы - прогрессирующее поражение мозговой ткани в связи с аутоиммунными и токси-ческими процессами при шизофрении), модель нарушения раннего развития мозга (наруше-ния развития мозга в пренатальный период или в первые годы жизни вследствие внутриут-робных или перинатальных стрессовых факторов) и модель поздних изменений в онтогенезе (прогрессирующее нарушение развития мозга, не ограниченное только периодами пре-и/или перинатального развития) [29]. В основу всех этих гипотез положены данные нейровизуали-зационных методов исследования патоморфологических и патофизиологических механизмов при шизофрении - структурной (компьютерной и магнитно-резонансной томографии) и функциональной (позитронно-эмиссионной и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии) нейровизуализации.

Поиск патопластического субстрата при шизофрении. Использование нейровизуа-лизационных методов в психиатрии позволило выявить ряд аномалий структур мозга при шизофрении. Отмечено уменьшение объемов ткани головного мозга у больных шизофре-нией, преимущественно обусловленного недостаточным объемом серого вещества в лобных долях и слое III префронтальной коры [25, 31], в затылочно-височной и височных бороздах [7], в гиппокампальной и парагиппокампальной областях [5, 15], миндалях [34] и таламуса [17]. Височные и лобные доли мозга в большей степени, чем теменные и затылочные затро-нуты процессом «утери» серого вещества [38].

Также у больных, страдающих шизофренией, отмечалось уменьшение толщины и площади поверхности коры [6], снижение объемов белого вещества левого полушария, в частности, внутренней капсулы и фронтотемпоральной области [35], и уменьшение объема с изменением формы мозолистого тела [13, 16].

Расширение, хотя и незначительное [28], желудочков и борозд мозга с увеличением объема цереброспинальной жидкости внутри их - наиболее часто выявляемая мозговая аномалия при шизофрении [8, 9, 36]. Крайне высока вероятность выявления такой мозговой аномалии у родственников первой степени родства и у сиблингов больных (популяционный генетически обусловленный феномен) [36].

Выявляемые при шизофрении мозговые аномалии стабильны, прогрессирующие или они прогрессирующие только у некоторых больных? - спорный вопрос, проблема требует дальнейшего исследования [36].

Исследование пространственных и временных характеристик патологического процесса при шизофрении. Основным методом исследования является сочетанное применение функциональной нейровизуализации и экспериментальной нейропсихологии со специально подобранными когнитивными заданиями, активирующими интересующие исследователя области мозга.

Такой методологический подход в исследовании нарушений когнитивных функций при шизофрении позволил констатировать наличие у больных шизофренией параллельно протекающих нейрофизиологических процессов: недостаточной активации и гиперактивации определенных мозговых регионов, что свидетельствует о нарушении функциональных связей между структурами мозга. Преимущественно нарушаются ассоциативные связи коры лобных, височных и теменных долей с соответствующими подкорковыми ядрами. Функциональная мозговая дестабилизация у больных шизофренией вследствие нарушения передачи сигналов между областями или зонами мозга рассматривается как центральное звено в патогенезе шизофрении (гипотеза «нарушенных связей») [11, 33]. Расстройства мозгового функционирования связывают с объяснением ряда феноменологических проявлений болезненного состояния.

По материалам исследований клинико-нейрофизиологические параллели прослеживаются между дефицитностью стратегии запоминания у больных шизофренией и нарушением функциональных связей дорсолатеральных префронтальных и темпорально-лимбических структур (сочетание недостаточности активации префронтальной коры с гиперактивацией гиппокампальной и парагиппокампальной области) [21, 22], между замедленной реакцией обработки сенсорной информации и нарушением активационных процессов (гипоактивацией) в таламических областях справа, правой дорсолатеральной префронтальной коры, левой височной области и теменных областей [4], между существенным ограничением социального функционирования и нарушениями мозговой активности в нижних орбитофронтальных, передних височных и амигдалярных областях, между расстройствами мышления и функциональной нейрофизиологической дисфункцией срединных структур мозга [23]. Но эти клинико-нейрофизиологические корреляты не валидизированы применительно к шизофрении, а представляют собой лишь попытку освещения связи между функциональными мозговыми и когнитивными нарушениями с ограничением конкретных шизофренических симптомов в рамках определенных активированных участков головного мозга, расположенных в ассоциативной коре и подкорковых ядрах [8, 19].

Установление связи между морфологическими и функциональными аномалиями, начальной фазой патогенетического процесса и последующим прогрессированием заболевания. В ряде работ убедительно показана взаимосвязь между морфологическими и функциональными аномалиями при шизофрении. В

частности, выявлена связь между снижением толщины серого вещества и снижением функциональной активности префронтальных и фронтальных отделов левого полушария и теменных отделов обоих полушарий мозга [27].

Анатомические и функциональные нарушения нейрональных связей регистрируются уже на начальной фазе развития шизофренического процесса - у нелеченных больных с первыми эпизодами заболевания. Так как с патологоанатомической точки зрения шизофрению традиционно расценивали как энцефалопатию, в основе которой лежит диффузный дистрофический процесс токсико-гипоксического характера, то весьма важной целевой задачей нейровизуализационных методов исследования являлось изучение изменений, происходящих в головном мозге больных на протяжении определенного срока болезненного процесса.

По мнению некоторых исследователей [10, 12, 17, 30], анатомо-функциональные нарушения при шизофрении предшествуют манифестации заболевания. Первопричину уменьшения объема серого вещества мозга связывают со снижением синаптической плотности вследствие генетически и перинатально обусловленных факторов и нарушением процессов синаптического сокращения в последующем в период подросткового развития [17]. Установленным фактом считается нарастание истончения серого вещества [20, 37] и увеличения желудочков мозга [7, 20] по мере прогрессирования заболевания. Первые приступы шизофрении и прогрессирующее течение заболевания на протяжении пяти первых лет клинических проявлений болезни наиболее нейротоксичны в контексте утяжеления анатомо-функциональных проявления изменений в головном мозге больных шизофренией [20, 26]. Также отмечается прямая корреляционная связь между степенью прогрессирования мозговых нарушений и увеличением длительности и количества психотических эпизодов, тяжестью продуктивных психотических симптомов, большей выраженностью негативной симптоматики и нейрокогнитивного дефицита, а также худшим исходом заболевания [6, 20, 24, 32].

Таким образом, исследования с применением методов структурной и функциональной нейровизуализации позволили по-новому взглянуть на природу шизофрении и, в частности, выделить среди областей головного мозга, вовлеченных в патофизиологический процесс при шизофрении, такие, как лобные и височные области ассоциативной коры, затылочный отдел, лимбическая система, мозолистое тело и желудочки мозга. В то же время выявленные морфологические и функциональные изменения при шизофрении не являются специфичными и не могут быть биологическими маркерами шизофрении, хотя по ряду своих патофизиологических характеристик приближаются к требованиям критериев D.L. Garver [14], предложенных для характеристики биологических маркеров риска развития психозов.

Материалы нейропсихологических и нейровизуализационных методов исследования морфофункциональных изменений головного мозга при шизофрении в сопоставлении с клиническими особенностями течения шизофренического процесса свидетельствуют, по мнению одних авторов, о превалировании в патогенезе шизофрении дефекта семантической памяти по причине дисфункции височно-теменных мозговых регионов [10], по мнению других, - превалирующими являются нарушения процессов инициации и программированного поведения вследствие патологии лобных отделов мозга [30], третьих, - утрата контроля внимания при

решении многоцелевых, разноплановых задач из-за поражения передней ободочной извилины [3], четвертых, - утрата способностей к подавлению неадекватных, произвольно возникающих ассоциаций как следствие нарушение передачи импульсов между лобной корой и левой верхней височной извилиной [12]. Некоторое различие результатов научных изысканий не снижает значимость нейровизуализационного направления в исследовании патогенеза шизофрении. Важным является то, что получены убедительные данные о патогенетически значимых и задействованных в болезненном процессе областях головного мозга, что позволяет целенаправленно применять в научно-практических исследованиях иную изыскательную методологическую и технологическую базу в рамках решения тематических задач оценки расстройства мозгового функционирования и получения представления о биологических коррелятах морфофункциональных и клинических изменений при шизофрении. В частности, перспективным является использование электрофизиологических тестов (ЭЭГ и цифровой ЭЭГ) как дополнение к исследовательскому комплексу изучения патофизиологических и феноменологических составляющих шизофренического процесса.

Литература

1. Крепелин Э. Клинические лекции / Пер. с нем. под ред. П.Б. Ганнушкина и Т.П. Юдина. - М., 1923. - 457 с.
2. Шизофрения / Под ред. М. Мэйа и Н. Сарториуса / Пер. с англ. под ред. В. Штенгелова - К.: Сфера, 2005. - 488 с.
3. Braff D.L. Information processing and attention dysfunctions in schizophrenia (review) // *Schizophr. Bull.* - 1993. - Vol. 19, N 2. - P. 239-259.
4. 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.
5. Copolov D., Velakolis D., McGorry P. Neurobiological findings in early phase schizophrenia // *Brain Res. Rev.* - 2000. - Vol. 31, N 2-3. - P. 157-165.
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. 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.
8. Elkis H., Friedman L., Wise A. et al. Meta-analyses of studies of ventricular enlargement and cortical sulcal prominence in mood disorders // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 1995. - Vol. 52 - P. 735-746.
9. 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.
10. Feinstein A., Goldberg T.E., Nowlin B. et al. Types and characteristics of remote memory impairment in schizophrenia // *Schizophr. Res.* - 1998. - Vol. 30, N 2. - P. 155-163.
11. Friston K. Disconnection and cognitive dysmetria in schizophrenia // *Am. J. Psychiatry.* - 2005. - Vol. 162, N 3. - P. 429-432.
12. Frith C.D., Friston K., Herold S. et al. Regional brain activity in chronic schizophrenic patients during the performance of a verbal fluency task // *Br. J. Psychiatry.* - 1995. - Vol. 167 - P. 343-349.

13. 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.
14. Garver D.L. Methodological issues facing the interpretation of high-risk studies: biological heterogeneity // *Schizophr. Bull.* - 1987. - Vol. 13. - P. 525-529.
15. 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. 26, N 1. - P. 65-76.
16. 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.
17. 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, N 10. - P. 811-823.
18. Liddle P.F. Schizophrenic syndromes, cognitive performance and neurological dysfunction // *Psychol. Med.* - 1987. - Vol. 17. - P. 49.
19. Liddle P.F. Brain imaging // *Schizophrenia* / Eds. S.R. Hirsch, D.R. Weinberger. - Blackwell Science, Oxford, 1995. - P. 425-439.
20. 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.
21. McDonald C., Bullmore E., Sham P. Regional volume deviations of brain structure in schizophrenia and psychotic bipolar disorder: Computational morphometry study // *Br. J. Psychiatry.* - 2005. - Vol. 186 - P. 369-377.
22. 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.
23. 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.
24. Puri B.K., Hutton S.B., Saeed N. 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.
25. Rajkowska G., Selemon L.D., Goldman-Rakis P.C. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 1998. - Vol. 55 - P. 215-224.
26. Rapoport J.I., Giedd J., Kumra S. et al. Childhood-onset schizophrenia. Progressive ventricular change during adolescence // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 1997. - Vol. 54. - P. 897-903.
27. Rasser P.E., Johnston P., Lagopoulos J. 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.
28. Raz S., Raz N. Structural brain abnormalities in the major psychoses: a quantitative review of the evidence from computerized imaging // *Psychol. Bull.* - 1990. - Vol. 108. - P. 93-108.
29. Rehn A.E., Rees S.M. Investigating the neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* - 2005. - Vol. 32, N 9. - P. 687-696.

30. Robert P.H., Migneco V., Marmod D. et al. Verbal fluency in schizophrenia: the role of semantic clustering in category instance generation // *Eur. Psychiatry.* - 1997. - Vol. 12, N 3. - P. 124-129.
31. Salokangas R.K., Cannon N., 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.
32. Seok Jeong B., Soo Kwon J., Yoon Kim S. Functional imaging evidence of the relationship between recurrent psychotic episodes and neurodegenerative course in schizophrenia // *Psychiatry. Res.* - 2005. - Vol. 26. - P. 1765-1781.
33. Sigmundsson Th., Suckling J., Maier M. et al. Structural abnormalities in frontal, temporal and limbic regions and interconnecting with matter tracts in schizophrenic patients with prominent negative symptoms // *Am. J. Psychiatry.* - 2001. - Vol. 158, N 2 - P. 234-243.
34. 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.
35. 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.
36. Waddington J.A., Lans A., Scully P.J. et al. Neurodevelopmental and neuroprogressive features in schizophrenia: antithetical or complementary over a lifetime trajectory of disease? // *Psychiatry. Clin. N. America.* - 1998. - Vol. 23 - P. 123-149.
37. Wiegand L.C., Warfield S.K., Levitt J.J. Prefrontal cortical thickness in first-episode psychoses: a magnetic resonance imaging study // *Biol. Psychiatry.* - 2004. - Vol. 55, N 2. - P. 131-140.
38. Zipursky R.B., Seeman M.V., Bury A. et al. Deficits in gray matter volume are present in schizophrenia but not bipolar disorder // *Schizophr. Res.* - 1997. - Vol. 26. - P. 85-92.