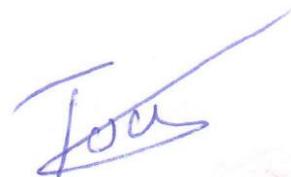


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ  
НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

*На правах рукописи*



**Томышев Александр Сергеевич**

**Структурно-функциональные особенности головного мозга при  
клинически высоком риске развития психозов.**

Специальность – 1.5.24 нейробиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

**Научный руководитель:**  
доктор биологических наук  
Лебедева Ирина Сергеевна

Москва – 2023

## Введение

Актуальность исследования.....	4
Цель исследования.....	8
Задачи исследования .....	8
Научная новизна работы .....	8
Теоретическая и научно-практическая значимость работы .....	11
Методология и методы исследования.....	12
Основные положения, выносимые на защиту.....	13
Апробация полученных результатов .....	14
Публикации .....	15
Личный вклад автора.....	15
Объем и структура работы.....	15
Степень достоверности полученных результатов .....	15
Глава 1. Обзор литературы .....	17
1.1. Развитие представлений об инициальных этапах шизофрении и о концепции «клинически высокого риска».....	18
1.2. Данные диффузионно-взвешенной МРТ .....	23
1.2.1. Визуализация «свободной воды».....	28
1.3. Данные структурной МРТ .....	29
1.4. Морфометрия изменений супрагранулярного слоя коры.....	36
1.5. Исследования с одновременным использованием сМРТ и ДВ-МРТ .....	37
1.6. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (1H-MPC).....	38
1.7. Нейрофизиологические исследования.....	39
1.7.1. P300.....	40
1.7.2. Гамма ритм.....	43
1.8. Корреляции между функциональным исходом и структурно-функциональными показателями .....	44
1.9. Обсуждение .....	46
1.10. Выводы.....	49
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	52
2.1. Выборка .....	52
2.2. Клиническое обследование.....	55
2.3. Психометрическое обследование .....	62
2.4. МРТ-исследование.....	63
2.4.1. Сбор данных.....	63
2.4.2. Обработка данных .....	64
2.5. Нейрофизиологическое исследование.....	76
2.5.1. Сбор данных.....	76
2.5.2. Фоновая ЭЭГ.....	76

2.5.3. Вызванные потенциалы .....	76
2.6. Статистический анализ.....	77
Анализ зон интереса (ROI).....	77
Корреляционный анализ.....	78
Глава 3. Результаты исследования.....	79
3.1. Межгрупповые сравнения.....	79
3.1.1. Результаты трактографии .....	79
3.1.2. Показатель «свободной воды» .....	79
3.1.3. Толщина и площадь серого вещества коры больших полушарий.....	79
3.1.4. Толщина супрагранулярного слоя коры .....	81
3.1.5. Амплитуды и латентные периоды волны P300 .....	82
3.1.6. Уровень ГАМК/Сг и GLX/Сг.....	83
3.1.7. Спектральная мощность гамма-ритма.....	84
3.1.8. Объемы подкорковых образований .....	86
3.1.9. Объемы субрегионов гиппокампа.....	86
3.2. Корреляционный анализ .....	87
3.2.1. Межуровневые корреляции .....	87
3.2.2. Клинические корреляции.....	88
Глава 4. Обсуждение полученных результатов.....	89
4.1. Увеличение радиальной диффузии в левой передней таламической лучистости..	89
4.2. Неизменные показатели «свободной воды».....	91
4.3. Снижение толщины кортикального серого вещества .....	92
4.4. Снижение супрагранулярного слоя коры.....	96
4.5. Увеличение латентных периодов волны P300 и корреляция с радиальной диффузией в передней таламической лучистости.....	97
4.6. Снижение показателя ГАМК/Сг и корреляции ГАМК/Сг с позитивной симптоматикой.....	99
4.7. Меньшая спектральная мощность в гамма диапазоне .....	100
4.8. «Сохранность» морфометрических характеристик подкорковых образований и полей гиппокампа .....	104
4.9. Корреляции с клиническими данными.....	105
Ограничения исследования .....	106
Заключение.....	111
Выводы .....	114
Список литературы.....	115
Список сокращений.....	142

## **Введение**

### **Актуальность исследования**

Шизофрения является одним из наиболее тяжелых психических заболеваний и характеризуется повышенным риском соматических патологий (Костюк et al., 2021), высокой смертностью и уменьшением продолжительности жизни в среднем на 14,5 лет (Correll et al., 2022; Hjorthøj et al., 2017), средней частотой выздоровления 20.8% (Hansen et al., 2023), а также самым высоким уровнем инвалидности среди всех психических расстройств, достигающим 78% (Fakorede et al., 2019). Заболевание обычно возникает в юношеском возрасте (de Girolamo et al., 2019; Häfner, 2019; Еричев and Лутова, 2021; Кекелидзе et al., 2019) и характеризуется позитивными симптомами, такими как бред, галлюцинации, дезорганизация речи и поведения, негативными симптомами в виде нарушений мотивации и снижения эмоциональной экспрессии, а также постепенным снижением когнитивных функций (Tandon et al., 2013).

При этом, в последние годы все большее внимание исследователей привлекает изучение ранних, доманифестных этапов психотических расстройств, выявление специфических биологических и клинических маркеров, позволяющих оценить риск манифестации психоза еще до формирования развернутой картины заболевания, (Ellis et al., 2020; Miller et al., 1999; Oliver et al., 2020; Tomyshev et al., 2019; Woodberry et al., 2016; Каледа et al., 2017; Лебедева et al., 2017a; Лебедева et al., 2017c; Омельченко, 2021; Томышев et al., 2015). Кроме того, определение биомаркеров течения патологического процесса может способствовать более объективной оценке активности болезни и ее стадии, что позволит на доказательной базе определять индивидуальный подход к ведению конкретного пациента с выбором наиболее эффективных средств терапии и профилактики.

С позиции гипотезы, связывающей патогенез шизофрении с нарушением раннего развития нервной системы (neurodevelopmental theory (Fatemi and Folsom, 2009; Khandaker et al., 2013)), исследование начальных

стадий болезни особенно важно для понимания механизмов ее развития и проведения ранних превентивных вмешательств. Как следствие, за последние 25 лет в рамках исследования инициальных этапов шизофрении возникает и постепенно выделяется в отдельный исследовательский конструкт так называемый «клинически высокий риск» развития психоза (КВР) (Fusar-Poli, 2017). В рамках этого конструкта исследуются люди, у которых присутствуют сглаженные, ослабленные симптомы шизофрении, выраженность которых, однако, не достаточна для постановки им психотического диагноза (Омельченко, 2021). При этом у 20-30% пациентов с КВР в течение двух лет после выявления таких симптомов происходит манифестация первого психотического приступа (Fusar-Poli et al., 2012a; Jalbrzikowski et al., 2021). Период выявляемого клинически высокого риска является критическим «окном возможностей» для проведения терапевтических интервенций, направленных на замедление или даже предотвращение развития болезни. Кроме того, учитывая, что только у трети пациентов с КВР разовьются истинно психотические состояния (Ellis et al., 2020; Fusar-Poli et al., 2012a), определение биомаркеров, предсказывающих манифест или худший функциональный исход, является одной из первостепенных социально-экономических задач здравоохранения, связанных с более таргетным выбором пациентов, в том числе для госпитализации, и, как следствие, снижением финансового бремени на вторичное звено медицины.

Учитывая, что пик заболеваемости шизофренией среди мужчин приходится на 15-25 лет (Häfner, 2019), и данный возрастной период является чрезвычайно значимым для структурно-функционального развития мозга (Frangou et al., 2021; Goddings et al., 2021; Keller et al., 2023), определение биомаркеров начала формирования болезни именно в этом возрастном диапазоне является одним из самых перспективных направлений современной биологической психиатрии. А с учетом большей вариабельности морфометрических показателей головного мозга у мужчин по сравнению с женщинами (Wierenga et al., 2020), изучение именно мужских групп риска

позволяет существенно повысить мощность статистического анализа поисковых исследований.

Кроме вышеперечисленного, исследования пациентов с КВР дают уникальную возможность исследовать биологические механизмы шизофрении в условиях, не отягощенных хроническим течением болезни и многолетним приемом нейролептиков, которые сами по себе оказывают влияние на изучаемые биологические показатели (Tomyshev et al., 2019).

Одним из основных направлений исследований патогенеза шизофрении является поиск нейроанатомической и нейрофизиологической патологий, ассоциированных с заболеванием (Ellis et al., 2020; Niznikiewicz, 2019; Sami and Liddle, 2022). В последние годы все большее количество информации о структурных и функциональных аномалиях головного мозга при данном заболевании было накоплено именно благодаря появлению все более совершенных методов визуализации *in vivo* (Ellis et al., 2020).

В связи с этим следует отметить актуальность настоящего исследования и в плане выбора методических подходов. Одними из наиболее информативных и наименее инвазивных методов исследования структурно-функциональных особенностей головного мозга являются магнитно-резонансная томография, включая, в том числе, структурную МРТ (сМРТ) (Gutman et al., 2021; Jalbrzikowski et al., 2021; Merritt et al., 2021a; van Erp et al., 2018), диффузионно-взвешенную МРТ (ДВ-МРТ) (Canu et al., 2015; Parnanzone et al., 2017; Waszczuk et al., 2021), протонную магнитно-резонансную спектроскопию ( $^1\text{H}$ -МРС) (Merritt et al., 2021b; Nakahara et al., 2021; Simmonite et al., 2023a; Wang et al., 2020), а также нейрофизиологические методы, включая регистрацию вызванных потенциалов (Atkinson et al., 2017; Hamilton et al., 2019a; Hamilton et al., 2021; Hamilton et al., 2019b; Lepock et al., 2018; Oribe et al., 2020; Лебедева et al., 2017a; Лебедева et al., 2017b; Лебедева et al., 2017c) и фоновой ЭЭГ (Bianciardi and Uhlhaas, 2021; Reilly et al., 2018).

Более значимым и отвечающим современным трендам, однако, является использование нескольких модальностей на одной группе испытуемых, что

позволяет получать комплементарную информацию о структурно-функциональных изменениях и выявлять детали механизмов заболевания, которые не могут быть выявлены с помощью одного метода (Kempton and McGuire, 2015).

Исходя из разнообразия результатов не только отдельных исследований, но и мета-аналитических работ, можно предположить, что структурно-функциональная патология при психозах и повышенном риске психоза представляет собой не локальные аномалии, а распределенные по мозгу и частично связанные разноуровневые паттерны нарушений, которые могут существенно различаться и даже иметь разную этиологию. Таким образом, именно мультимодальный дизайн, позволяющий получить широкий профиль структурных и нейрофизиологических показателей, очевидно лучше подходит для определения таких распределенных паттернов нарушений.

Однако, данный подход к исследованию психозов представлен недостаточно. Несмотря на имеющиеся мультимодальные исследования (Chiappelli et al., 2015; Faria et al., 2020; Fusar-Poli et al., 2011b; Michael et al., 2011; Oestreich et al., 2019; Pettersson-Yeo et al., 2015; Planchuelo-Gómez et al., 2020; Rasser et al., 2005; Salgado-Pineda et al., 2004; Tian et al., 2011), к настоящему моменту не опубликовано ни одной работы с одновременным использованием методов поверхностно-базированной морфометрии, трактографии, визуализации свободной воды, МР-спектроскопии и нейрофизиологических подходов для исследования структурно-функциональных нарушений и их взаимосвязей в группах высокого клинического риска. Более того, исследованные до настоящего времени в разных модальностях выборки имели различный половой состав, возрастной диапазон и соотношение профилей латеральной организации, что также увеличивало гетерогенность полученных результатов и сложность их сопоставления.

В этой связи настоящая диссертационная работа направлена на то, чтобы восполнить недостаток комплексных междисциплинарных исследований

пациентов с КВР, включающих несколько нейровизуализационных модальностей МРТ, нейрофизиологическое и клиническое исследования.

### **Цель исследования**

Выявить структурно-функциональные особенности головного мозга, их взаимосвязи между собой и с психометрическими показателями при клинически высоком риске развития психозов.

### **Задачи исследования**

1. Получить мультимодальный массив структурных, диффузионных, спектроскопических и нейрофизиологических характеристик головного мозга в группе пациентов с клинически высоким риском (КВР) и в двух контрольных группах (психически здоровых испытуемых и пациентов с первым эпизодом шизофрении).
2. Выявить особенности анатомии коры больших полушарий и подкорковых образований, структурной связанности, баланса возбуждающих и тормозных нейромедиаторов, нейрофизиологических маркеров когнитивных процессов, отличающие группу КВР от здоровых испытуемых и/или пациентов с первым эпизодом шизофрении.
3. Установить взаимосвязи между выявленными структурно-функциональными особенностями головного мозга пациентов с КВР, а также их корреляции с клиническими показателями.

### **Научная новизна работы**

Оценивая степень новизны подхода настоящего исследования, следует отметить, что мультимодальные методы в последние годы являются одним из наиболее активно развиваемых подходов (Alemán-Gómez et al., 2023; Chen et al., 2023; Feng et al., 2022; Koike et al., 2022). Настоящая же работа объединяет три метода МРТ (сМРТ, ДВ-МРТ и <sup>1</sup>H-MPC) и два нейрофизиологический метода (слуховые ВП и фоновая ЭЭГ), и, несмотря на растущую популярность мультимодального подхода, аналогов настоящего исследования, насколько известно из имеющейся отечественной и зарубежной литературы, не

проводилось ни в группах шизофрении, ни в группах клинического или генетического риска психозов. В целом, совокупность всех применяемых методов в едином исследовании уникальна как для российских, так и для зарубежных научных центров.

Степень новизны также определяется тем, что исследования на группах клинически высокого риска являются относительно новым и развивающимся направлением (Fusar-Poli, 2017; Fusar-Poli et al., 2016), в котором еще не успел сформироваться достаточный массив оригинальных исследований, в том числе в силу гетерогенности применяемых клинических подходов к самому определению клинического риска (Fusar-Poli, 2017; Fusar-Poli et al., 2016). Так, например, в модальности ДВ-МРТ было опубликовано 17 работ (Kristensen et al., 2021; Smigielski et al., 2022; Waszczuk et al., 2021) (см. раздел 1.2) и 3 исследования автора (Tomyshev et al., 2017; Tomyshev et al., 2019; Лебедева et al., 2017a), 13 работ с использованием поверхностно-базированной морфометрии – (Benetti et al., 2013; Del Re et al., 2021; Fornito et al., 2008; Gisselgard et al., 2018; Jung et al., 2011; Kwak et al., 2019; Takayanagi et al., 2017; Tognin et al., 2014) и 3 исследования с участием автора (Baldwin et al., 2022; Jalbrzikowski et al., 2021; Tomyshev et al., 2019), и около 10 и <sup>1</sup>H-MPC работ, анализирующих концентрации ГАМК и глутаминовой кислоты в префронтальной коре (Simmonite et al., 2023a; Smusny et al., 2021). В то же время с использованием различных методов ВП за последние 5 лет было опубликовано не более 10 исследований (см. например (Atkinson et al., 2017; Hamilton et al., 2019a; Hamilton et al., 2021; Hamilton et al., 2019b; Lepock et al., 2018; Oribe et al., 2020) (а также исследования с участием автора – (Лебедева et al., 2017a; Лебедева et al., 2017b; Лебедева et al., 2017c)), а работ, анализирующих спектральную мощность в гамма-диапазоне – всего три ЭЭГ (Andreou et al., 2015; Garakh et al., 2015; Ramyeed et al., 2015) и одно МЭГ исследование (Grent-'t-Jong et al., 2018).

По итогам настоящей работы был создан уникальный мультимодальный массив структурных, диффузионных и нейрофизиологических показателей

головного мозга для 142 испытуемых, включая пациентов с КВР, пациентов с первым эпизодом шизофрении и здоровых испытуемых, что уникально для отечественной науки.

Были не только выявлены особенности группы КВР в отдельных модальностях (снижение толщины и изменения в супрагранулярных слоях серого вещества коры, сохранность подкорковых структур и полей гиппокампа, изменения структурной связанности и неизменность показателей свободной воды, изменение показателей волны P300 ВП, снижение уровня ГАМК и спектральной мощности в гамма-диапазоне), но и впервые обнаружены ассоциации между выявленными особенностями: 1) положительные корреляции между увеличенным латентным периодом волны P300 и повышенной радиальной диффузией в левой передней таламической лучистости; 2) положительные корреляции между показателем GLX/Cr и сниженной мощностью в гамма-диапазоне.

Впервые, насколько известно из данных литературы, осуществлен расчет и анализ морфометрических МРТ показателей, косвенно свидетельствующих об изменениях в структуре супрагранулярного слоя коры больших полушарий у пациентов с клинически высоким риском развития психозов. Так, в группе КВР выявлена область – нижняя теменная доля левого полушария – в которой были обнаружены изменения, потенциально свидетельствующие о преобладании снижения толщины супрагранулярного слоя по сравнению со снижением толщины инфрагранулярного слоя коры.

Таким образом, мультимодальный подход, использованный в настоящем исследовании, углубляет знания о структурно-функциональных особенностях клинически высокого риска манифестации психоза, впервые демонстрирует ряд важных межуровневых взаимосвязей между данными особенностями и позволяют сделать ряд практических выводов, касающихся оптимизации протоколов нефармакологических видов терапии пациентов со сглаженной психотической симптоматикой.

## Теоретическая и научно-практическая значимость работы

Исследование является междисциплинарным и находится на стыке нейроанатомии, нейрофизиологии и психиатрии. Результаты работы свидетельствуют о наличии комплексного распределенного по головному мозгу и частично взаимосвязанного паттерна структурно-функциональных особенностей пациентов с КВР и позволяют развить теоретические положения о нейроморфологическом и нейрофизиологическом базисе клинически высокого риска развития психозов.

Результаты, касающиеся направления и локализации изменений морфометрических показателей коры больших полушарий, обеспечивают лучшее понимание кортикального дефицита при КВР. Известные физиологические корреляты обнаруженных изменений диффузии позволили предположить, что нарушения структурной связанности между таламусом и префронтальной корой обусловлены скорее патологией миелиновых оболочек, нежели нарушением целостности аксонов или снижением их количества в пучках белого вещества. При этом, отсутствие изменений в концентрации свободной воды позволяет с осторожностью предположить, что такая патология не сопровождается текущим нейровоспалительным процессом.

По результатам анализа фоновой ЭЭГ и спектроскопического МР исследования было обнаружено два маркера, свидетельствующих о дисбалансе системы возбуждения и торможения при КВР: снижение показателя ГАМК/Cr (ГАМК, отнесенная к концентрации креатин/фосфокреатин) и уменьшение спектральной мощности в гамма-диапазоне по сравнению со здоровыми испытуемыми.

Результаты нейрофизиологического обследования позволили предположить, что в группе КВР сохранены или компенсированы/нормализованы механизмы, опосредуемые амплитудными показателями волны P300. Так, нормализация и/или компенсация данных показателей может быть связана с проводимой современной

фармакотерапией, направленной, в том числе, на улучшение когнитивного функционирования пациентов. С другой стороны, было обнаружено увеличение латентных периодов волны P300, предположительно связанное с замедлением скорости и эффективности обработки информации у пациентов с КВР. Более того, была подтверждена гипотеза о том, что нарушения в проводящих путях связаны с таким предполагаемым снижением эффективности. Таким образом, обнаруженные топографические и количественные особенности проводящих путей и параметров волны P300 проясняют потенциальную роль патофизиологических изменений миелиновых оболочек трактов белого вещества, опосредующих кортико-таламо-кортикальные взаимодействия, в замедлении скорости обработки информации у пациентов с аттенуированной психотической симптоматикой.

В настоящей работе, насколько известно из зарубежной и российской литературы, впервые показано, что часть обнаруживаемых у пациентов с КВР изменений в кортикальном сером веществе скорее связана со снижением толщины супрагранулярного, нежели инфрагранулярного слоя, что открывает новое направление для углубленного изучения внутренней структуры слоев коры больших полушарий при повышенном риске психозов.

Что касается практической значимости, то выявленные структурно-функциональные особенности в перспективе могут быть использованы для модификации программ нефармакологической терапии пациентов с КВР и индивидуализации протоколов проведения транскраниальной магнитной стимуляции, успешно проводимой в ФГБНУ НЦПЗ.

### **Методология и методы исследования.**

Исследование структурно-функциональных особенностей головного мозга проводилось с помощью методов сМРТ, ДВ-МРТ, <sup>1</sup>H-MPC, ЭЭГ и ВП, которые позволяют неинвазивно и безопасно для здоровья исследовать структурные, диффузионные, нейромедиаторные и нейрофизиологические характеристики головного мозга в норме и при патологических состояниях. Методы сМРТ и ДВ-МРТ обладают хорошим пространственным разрешением

для исследования органов и тканей. Метод  $^1\text{H-MPC}$  позволяет, в том числе, измерять концентрации ГАМК, GLX (глутамат + глутамин) в заранее определенных областях интереса. Методы слуховых ВП и фоновой ЭЭГ обладают хорошим временным разрешением и позволяют определять параметры волны P300 и показатели спектральной мощности в гамма-диапазоне, являющиеся одними из самых распространенных нейрофизиологических маркеров когнитивной деятельности в исследованиях шизофрении. Для исследования клиническо-поведенческих особенностей испытуемых с КВР использовался психометрический метод, позволяющий представить выявленные психопатологические феномены в числовой форме для их последующей количественной оценки. Такой комплексный, мультимодальный и междисциплинарный (на стыке нейробиологии и биологической психиатрии) подход позволяет расширить представления о структурно-функциональных особенностях головного мозга при клинически высоком риске развития психотических расстройств.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

- 1) Нарушения структурной связанности при КВР предположительно обусловлены патологией миелиновых оболочек, а не нарушением целостности аксонов (и/или снижением их количества) в пучках белого вещества, и не сопровождаются повышением концентрации свободной воды.
- 2) Структурный дефицит серого вещества при клинически высоком риске развития психоза является более сглаженным по сравнению с пациентами с шизофренией.
- 3) Пациенты с КВР демонстрируют увеличение латентных периодов волны P300, вероятно отражающее замедление скорости и/или эффективности обработки информации. Возможным структурным коррелятом этого феномена являются микроструктурные нарушения в таламо-префронтальных трактах.

- 4) У пациентов с КВР обнаруживаются нарушения баланса системы возбуждения и торможения, выражающиеся в изменении нейромедиаторных и нейрофизиологических показателей, а также в их корреляциях.

### **Апробация полученных результатов**

Материалы диссертации были апробированы на расширенном заседании лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа ФГБНУ НЦПЗ 19 мая 2023 года.

Результаты исследования были представлены на: всероссийской школе молодых психиатров «Суздаль 2015» (Россия, Суздаль, 19-24 апреля 2015); всероссийской научной конференции: «Фундаментальные и прикладные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация» (Россия, Москва, 15-16 декабря 2016 года); научно-практической конференции «Психическое здоровье: социальные, клинико-организационные и научные аспекты» (Россия, Москва, 31 октября 2016 г.); XXIII съезде Физиологического общества имени И.П. Павлова. (Россия, Воронеж, 18-22 сентября 2017); 26th European Congress of Psychiatry, EAP 2018 (Франция, Ницца, 3-6 марта 2019); 27th European Congress of Psychiatry, EAP 2019, (Польша, Варшава, 6-9 апреля 2019); 29th European Congress of Psychiatry, EAP 2021, (Виртуальная конференция, 10-13 апреля 2021).

Результаты диссертационной работы включены в отчеты о научно-исследовательской работе по следующим проектам: 1) «Аномалии структурно-функционального обеспечения когнитивных функций как фактор высокого риска манифестации шизофрении» (поддержан РГНФ, проект № 13-06-00655); 2) «Роль структурных и метаболических ресурсов головного мозга в обеспечении функций дорсолатеральной префронтальной коры» (поддержан РФФИ, проект № 15-06-05758); 3) «На пути к профилактике эндогенных психозов – поиск защитных механизмов» (поддержан РФФИ, проект № 20-013-00748); 4) «Мультимодальные подходы к оценке риска и профилактике

манифестации психозов шизофренического спектра в юношеском возрасте» (поддержан РФФ, № 22-15-00437).

### **Публикации**

Результаты и материалы диссертации изложены в 21 научной работе общим объемом 13,0 п.л. (авторский вклад – 5,9 п.л.), в том числе, в 12 статьях (объемом 11,0 п.л., авторский вклад – 4,9 п.л.) в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базах Web of Science, Scopus, RSCI и рекомендованных для защиты в диссертационном совете МГУ 015.7 по специальности 1.5.24 – нейробиология.

### **Личный вклад автора**

Соискатель лично участвовал в следующих этапах работы: разработка дизайна исследований, постановка задач исследований и выбор методов их решения, участие в сборе первичных данных, создание скриптов для воспроизводимых обработки и анализа полученных данных, интерпретация и обобщение научных результатов, подготовка публикаций по выполненной работе, представление результатов работы на российских и международных конференциях.

### **Объем и структура работы**

Диссертация изложена на 142 страницах; содержит 5 таблиц и 12 рисунков и состоит из следующих разделов: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты, обсуждение, ограничения исследования, заключение, выводы и список литературы. Список цитируемой литературы содержит 422 источника; из них 407 – на английском языке.

### **Степень достоверности полученных результатов**

Достоверность результатов исследования обеспечивается применением методов и методик, адекватных поставленным задачам, применением соответствующих поставленным задачам статистических методов обработки данных, а также применением современных и корректных программ и

приложений для сбора и анализа данных. Применение нескольких нейровизуализационных и нейрофизиологических модальностей предоставляет комплементарную информацию и может выявлять детали, которые не могут быть определены с помощью одного метода. Обзор литературы написан с использованием ссылок на актуальные и современные научные источники.

Кроме того, автором задокументированы скрипты (на языках `bash`, `R` и `matlab`, предоставляются по запросу) с помощью которых возможно воспроизведение результатов исследования, начиная с препроцессинга и обработки изображений, заканчивая статистическим анализом и представлением результатов в графической форме.

## Глава 1. Обзор литературы

Исследование нейробиологической и нейрофизиологической патологии при расстройствах шизофренического спектра осуществляется во всех нейровизуализационных МРТ модальностях, включая, в том числе, структурную МРТ (сМРТ) (Gutman et al., 2021; Jalbrzikowski et al., 2021; Merritt et al., 2021a; van Erp et al., 2018), диффузионно-взвешенную МРТ (ДВ-МРТ) (Canu et al., 2015; Parnanzone et al., 2017; Waszczuk et al., 2021), протонную магнитно-резонансную спектроскопию ( $^1\text{H}$ -МРС) (Merritt et al., 2021b; Nakahara et al., 2021; Simmonite et al., 2023a; Wang et al., 2020), а также с использованием нейрофизиологических методов, включая регистрацию вызванных потенциалов (Atkinson et al., 2017; Hamilton et al., 2019a; Hamilton et al., 2021; Hamilton et al., 2019b; Lepock et al., 2018; Oribe et al., 2020; Лебедева et al., 2017a; Лебедева et al., 2017b; Лебедева et al., 2017c) и фоновой ЭЭГ (Bianciardi and Uhlhaas, 2021; Reilly et al., 2018). При этом исследования проводятся на различных выборках, ассоциирующихся с различными стадиями развития патологического процесса, в группах высокого риска развития психоза по наследственному признаку, группах клинически высокого риска развития психоза (КВР), группах первого эпизода шизофрении (ПЭ) и группах с хронической шизофренией (ХШ).

К настоящему времени накоплен большой объем материала, полученного с использованием указанных выше методов и касающегося роли структурно-функциональных особенностей головного мозга в процессах патогенеза психозов шизофренического спектра. Охватить в настоящем обзоре все, или хотя бы большую часть публикаций по данной тематике не представляется возможным, так как их количество за последние 10 лет составило почти 4000 работ (по базе данных PubMed<sup>1</sup>). Исходя из этого, сконцентрируемся на обзоре исследований, использующих структурную, диффузионно-взвешенную МРТ и протонную МР спектроскопию, метод

---

<sup>1</sup> Ссылка на поисковый запрос: <https://clck.ru/35WYio>

вызванных потенциалов и метод регистрации фоновой ЭЭГ (с акцентом на гамма-ритме) в группах клинически высокого риска, мультимодальных исследованиях пациентов с КВР и шизофренией, составивших выборки настоящей работы, а также на мета-аналитических исследованиях и систематических обзорах, в которых исследовались пациенты с шизофренией на разных стадиях развития заболевания (включая доманифестные этапы).

Кроме того, кратко рассмотрим историю развития представлений об инициальных этапах шизофрении и об используемых для их выявления психометрических шкал.

### **1.1. Развитие представлений об инициальных этапах шизофрении и о концепции «клинически высокого риска»**

О существовании кратковременной, неустойчивой психотической симптоматики с изменчивой структурой, с тревогой, страхом, растерянностью на фоне нарушения нормальных психофизиологических функций, исследователи сообщали с начала второй половины XIX века (Омельченко, 2021). Позже, по итогам исследований второй половины XX века, отмечалось, что еще за много месяцев или даже лет до манифестации можно выявить короткие психотические эпизоды, и что шизофрении в целом свойственны доманифестные, инициальные признаки болезни, возникающие задолго до первого явного психотического обострения. Причем чаще эти симптомы оставались незамеченными для окружающих, а нередко даже и для самого больного, которому требовалось задавать наводящие вопросы, чтобы он понял, о чем идет речь (Омельченко, 2021).

Ряд авторов выделяли перцептивные нарушения в сферах слуховой, зрительной, соматической, тактильной, обонятельной, вкусовой, сенсорной чувствительности (шумы, вспышки, прикосновения и пр.), или более отчетливые перцептивные/галлюцинаторные симптомы (образы, геометрические фигуры, отчетливые звуки и пр.), вызывающие тревогу, недоумение, беспокойство и раздражение (Miller et al., 1999). Часть исследователей отдельно рассматривали сложно различимые, субъективно

переживаемые субклинические нарушения во влечениях, аффектах, мышлении, речи, восприятии (включая interoцепцию), двигательных действиях, центральных вегетативных функциях и стрессоустойчивости, которые сложно отнести к позитивной или негативной симптоматике, описанной в клинических руководствах (Schultze-Lutter, 2009). А по результатам исследования Андриенко Е. В. с соавт., облигатным показателем для всех состояний, предвещающих манифест приступообразно-прогредиентной шизофрении, было наличие в них разнообразных аффективных расстройств (Andrienko et al., 2014).

За прошедшие 25 лет произошла существенная трансформация в клиническом понимании доманифестных этапов шизофрении. Так, появился конструкт клинически высокого клинического риска, охватывающий пациентов, потенциально находящихся на предпсихотической стадии и демонстрирующих продромальные симптомы шизофрении (Fusar-Poli et al., 2013a). Были выделены две стадии, определяемые двумя наборами критериев: ранняя стадия риска психоза, определяемая присутствием «базисных симптомов», и более поздняя стадия риска психоза, характеризующаяся, в первую очередь, наличием либо аттенуированных по степени выраженности позитивных симптомов, либо ослабленных по продолжительности кратковременных интермиттирующих позитивных симптомов, объединенных по общим названиям стадии высокого клинического риска развития психозов (Fusar-Poli et al., 2013a; Keshavan et al., 2011; Olsen and Rosenbaum, 2006).

Отличительным признаком ранней стадии риска являются так называемые «базисные симптомы» (Schultze-Lutter, 2009). Эти симптомы включают в себя сглаженные, субъективно выявляемые нарушения в самовосприятии, эмоциональной сфере, мышлении, речи, восприятии, двигательные аномалии, телесные сенсации, снижение толерантности к стрессу, ухудшение концентрации внимания и памяти, а также снижение социального функционирования. Важно, что данные нарушения возникают еще до проявления субпсихотической симптоматики (Schultze-Lutter, 2009;

Woodberry et al., 2016). Установлено также, что пациенты с последующим диагнозом шизофрении первично обращаются за медицинской помощью в среднем за 3 года до манифестации (Woodberry et al., 2016).

Еще одним важным проявлением раннего продромального этапа является снижение уровня функционирования, первые признаки которого выявляются в среднем уже в 12 лет (Velthorst et al., 2017), в дальнейшем отмечается его неуклонное снижение до 15 лет с последующим формированием плато в среднем в возрасте до 18 лет (Velthorst et al., 2016). В целом, прогрессирующее ухудшение социального и ролевого функционирования (социально полезная и учебная деятельность, самообслуживание, межличностные отношения, наличие и степень выраженности агрессивного поведения) является одним из значимых маркеров перехода на следующую стадию – высокого клинического риска (van der Gaag et al., 2013).

Данная стадия – высокого клинического риска развития психоза – в первую очередь определяется появлением аттенуированных (ослабленных) позитивных симптомов, критерии которых под заголовком «Аттенуированный психотический синдром» приведены в секции III «Развивающиеся критерии и модели» DSM-5 и включают ослабленные по степени выраженности позитивные симптомы или ослабленные по продолжительности кратковременные интермиттирующие позитивные симптомы (APA, 2013; Fusar-Poli et al., 2013a).

Симптомы, ослабленные по степени выраженности, представляют собой субпсихотические симптомы, не соответствующие критериям истинных психотических расстройств (Fusar-Poli et al., 2013a). Клинически они проявляются в нестойких, кратковременных, неразвернутых бредовых идеях отношения, особого значения, инсценировки, воздействия, а также идеях персекуторного характера, возникающих на фоне непомяченного сознания; зрительных и слуховых иллюзиях, элементах истинных галлюцинаторных и псевдогаллюцинаторных переживаний, идеаторных, сенестопатических и

кинестетических автоматизмах; формальных расстройствах мышления, отличающихся крайней неоднородностью, калейдоскопичностью, отрывочностью и нестойкостью. Обычно они развиваются на фоне уже имеющихся непсихотических психических расстройств (аффективных, неврозоподобных, психопатоподобных), часто имеющих экзогенную провокацию (употребление ПАВ, спектр активности которых не включает психотомиметические эффекты и не может напрямую способствовать развитию психотической симптоматики; перенесенные острые респираторные вирусные инфекции, в особенности краснуха; период выздоровления после оперативных вмешательств) и характеризующихся сохранением критики после редукции (Омельченко, 2021; Румянцев et al., 2018). Критерием является также развитие таких симптомов в течение как минимум последнего года до момента диагностики и частота, по крайней мере, раз в неделю за последний месяц. Также симптомы должны быть выражены достаточно, чтобы обратить на себя внимание пациента, и их можно было выявить клинически (АРА, 2013).

Ослабленные по продолжительности кратковременные интермиттирующие позитивные симптомы определяются как транзиторные психотические переживания, спонтанно редуцирующиеся в течение одной недели и представленные хотя бы одним из следующих симптомов: галлюцинации, бред, серьезные формальные расстройства суждения и необычное содержание мыслей (Fusar-Poli et al., 2017; Yung et al., 1996).

В целом, риск манифестации в периоде до трех лет у пациентов с кратковременной интермиттирующей симптоматикой несколько выше, чем у испытуемых с ослабленными по степени выраженности симптомами, и составляет 14.4% за 6 месяцев, 18.9% за год, 30.3% за 2 года и 46.7% за 3 года (Fusar-Poli et al., 2017). В то время как у испытуемых с ослабленными по выраженности симптомами такой риск составляет 17.7% за 6 мес., 21.7% за год, 29.1% за два года и 31.5% за три года наблюдения (Fusar-Poli et al., 2012a).

Пять лет назад был предложен концептуальный пересмотр парадигмы высокого клинического риска с добавлением негативных симптомов как новой диагностической категории стадии высокого риска (Carrión et al., 2017; Fusar-Poli, 2017). Было установлено, что хотя бы один негативный симптом умеренной и выше тяжести встречается у 82% испытуемых с впервые диагностированным высоким клиническим риском (Piskulic et al., 2012). В дальнейших исследованиях было показано, что не только аттенуированные позитивные симптомы (ОШ = 2.56, II класс доказательности), но и негативные психотические симптомы (ОШ = 2.68, III класс доказательности), возникающие на инициальных этапах, ассоциированы с риском манифестации психоза (Oliver et al., 2020; Piskulic et al., 2012). Кроме того, было показано, что персистирующие негативные симптомы, наблюдаемые у испытуемых с КВР, являются маркерами худшего функционального исхода (Yung et al., 2019).

*Развитие психометрических шкал для выявления и оценки клинического риска.*

В середине 1990-х годов в клинике The Personal Assessment and Crisis Evaluation (PACE) в Мельбурне (Yung et al., 1996) была разработана концепция ультравысокого риска развития психозов на основании многофакторного учета таких показателей как возраст, наследственная отягощенность, степень выраженности психопатологической симптоматики. По результатам исследований научной группы клиники PACE к пациентам ультравысокого риска начали относить лиц в возрасте от 14 до 29 лет, если они испытывали аттенуированные психотические симптомы и/или страдали шизотипическим расстройством личности или имели наследственную отягощенность наряду со снижением уровня преморбидного функционирования в течение последнего года (Yung et al., 2004b). Полученные данные легли в основу создания шкалы CAARMS (Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States), выявляющей интенсивность, продолжительность, частоту сглаженных психотических симптомов, а также снижение преморбидного функционирования (Yung et al., 2004a).

Вскоре после шкалы CAARMS, группой исследователей Йельского университета было предложено структурированное интервью для выявления продромальных симптомов SIPS (The Structured Interview for Prodromal Syndromes) (Miller et al., 2002; Miller et al., 1999), где применялись практически идентичные критерии, включая наследственную отягощенность, наличие шизотипического расстройства и шкалу глобального функционирования (Global Assessment of Functioning Scale – GAF), а также шкалу SOPS (The Scale of Prodromal Symptoms) (Miller et al., 1999), имеющую лишь небольшие различия в формулировке и оценке продолжительности симптомов, поэтому в последующем они (SIPS/SOPS) стали использоваться как синонимы (Омельченко, 2021). Проведенные исследования показали, что интервью SIPS является надежным инструментом оценки потенциального продромального состояния, и рекомендовали широкое использование шкалы SOPS (Woods et al., 2019).

## **1.2. Данные диффузионно-взвешенной МРТ**

Диффузионно-взвешенная МРТ (ДВ-МРТ) является основной МРТ модальностью, используемой для исследования белого вещества и структурной связанности. В исследованиях пациентов с шизофренией были обнаружены широко распространенные нарушения микроструктуры белого вещества во многих областях, включая мозолистое тело, поясной пучок, крючковидный пучок, нижний и верхний продольные пучки, фронто-затылочный пучок и внутреннюю капсулу, переднюю и верхнюю таламические лучистости (Merritt et al., 2021a; Parnanzone et al., 2017; Waszczuk et al., 2021).

Однако, число ДВ-МРТ исследований в группах пациентов с клинически высоким риском психозов до сих пор относительно невелико, а их результаты достаточно противоречивы (см. Таблицу 1 с обзором). Подобно пациентам с шизофренией, большинство исследований показывают распространенные по мозгу изменения в микроструктуре белого вещества, в основном характеризующиеся снижением фракционной анизотропии (Bloemen et al.,

2010; Cho et al., 2016; Karlsgodt et al., 2009; Katagiri et al., 2015; Krakauer et al., 2017; Krakauer et al., 2018; Kristensen et al., 2021; Peters et al., 2009; Rigucci et al., 2016; Saito et al., 2017; Smigielski et al., 2022), однако несколько исследований не обнаружили изменений ФА (Carletti et al., 2012; Peters et al., 2008; Peters et al., 2010; von Hohenberg et al., 2014), а в одном было найдено увеличение (Schmidt et al., 2015) фракционной анизотропии у пациентов с клинически высоким риском по сравнению со здоровыми испытуемыми. И хотя результаты в некоторых областях белого вещества, таких как верхний продольный пучок (Karlsgodt et al., 2009; Krakauer et al., 2017; Krakauer et al., 2018; Kristensen et al., 2021; Rigucci et al., 2016; von Hohenberg et al., 2014; Wang et al., 2016a) и передняя таламическая лучистость (Bloemen et al., 2010; Krakauer et al., 2017; Krakauer et al., 2018; Rigucci et al., 2016; Wang et al., 2016a) частично воспроизводились в разных исследованиях, результаты ДВ-МРТ исследований в группах клинического риска остаются относительно гетерогенными, возможно в силу применения различных методов сбора и обработки данных, из-за разницы в клинических популяциях и диагностических критериях (Tomyshev et al., 2019). Однако, даже результаты исследований, использующих идентичные методы процессинга изображений и статистической обработки данных, например метод TBSS (tract-based spatial statistics) (Smith et al., 2006), показывают противоречивые результаты (Katagiri et al., 2015; Krakauer et al., 2018; Kristensen et al., 2021; Rigucci et al., 2016; Schmidt et al., 2015; Smigielski et al., 2022; von Hohenberg et al., 2014; Wang et al., 2016a).

Интересно также, что по данным недавнего лонгитюдного исследования, пациенты из группы клинического риска демонстрировали более низкие показатели фракционной анизотропии в правом верхнем продольном пучке в начальной точке исследования, но при наблюдении в 6-ти месячной динамике корреляция между увеличением (нормализацией) ФА и нарастанием негативной симптоматики была положительной (Kristensen et al., 2021).

**Таблица 1.** Обзор ДВ-МРТ исследований при высоком клиническом риске манифестации психоза.

Автор и год публикации	Метод	Различия между КВР и контролем	Различия между КВР-М и КВР-НМ
(Peters et al., 2008)	Трактография ROI	ФА: Отрицательный	(Не тестировалось)
(Karlsgodt et al., 2009)	TBSS ROI	ФА: КВР<Контроль, <u>ВПП</u> (среднее по двум полушариям)	(Не тестировалось)
(Peters et al., 2009)	VBA	ФА: КВР<Контроль, п верхняя лобная доля, л средняя лобная доля	(Не тестировалось)
(Bloemen et al., 2010)	VBA	ФА: КВР-М<Контроль, л&п верхняя лобная доля ( <u>ПТЛ</u> , <u>НЛЗП</u> )	ФА: КВР-М<КВР-НМ, латерально от п скорлупы ( <u>КПЧ</u> , <u>НЛЗП</u> , <u>ВПП</u> ), л верхняя височная доля ( <u>ВПП</u> , <u>НЛЗП</u> , <u>НПП</u> ); КВР-М>КВР-НМ, л средняя височная доля ( <u>ЗТЛ</u> , <u>НЛЗП</u> , <u>НПП</u> )
(Peters et al., 2010)	Трактография ROI	ФА: Отрицательный	(Не тестировалось)
(Carletti et al., 2012)	VBA	ФА, РД, АД: Отрицательный	ФА, РД, АД: Отрицательный
(von Hohenberg et al., 2014)	TBSS целый мозг	ФА, АД: Отрицательный СД: КВР>Контроль, п ( <u>ВПП</u> , <u>ЗЛВ</u> , <u>ЗНВК</u> , <u>ВЛВ</u> , ножки мозга, <u>РЛВК</u> , поясной пучок (поясная часть), <u>ЗТЛ</u> , <u>ПНВК</u> , свод/краевая полоска, внешняя капсула), валик и ствол мозолистого тела. РД: КВР>Контроль, п <u>ЗЛВ</u>	(Не тестировалось)
(Katagiri et al., 2015)	TBSS целый мозг	ФА: КВР< Контроль, колена и валик мозолистого тела	(Не тестировалось)
(Schmidt et al., 2015)	TBSS целый мозг и ROI ( <u>ВПП</u> )	ФА: КВР>Контроль, п <u>ПТЛ</u> , <u>НЛЗП</u> , <u>ВПП</u> , л <u>КПЧ</u> , л <u>НПП</u> , затылочные щипцы СД: КВР<Контроль, л <u>НПП</u> , л <u>НЛЗП</u> , <u>ВПП</u> , л <u>НПП</u>	(Не тестировалось)
(Cho et al., 2016)	Трактография ROI	Относительная связанность: КВР<Контроль между таламусом и орбитофронтальной корой ФА: КВР<Контроль между таламусом и орбитофронтальной корой	(Не тестировалось)
(Wang et al., 2016a)	TBSS целый мозг	РД, СД: Отрицательный	ФА: КВР-М<КВР-НМ, лобные щипцы

		ФА: КВР<Контроль, л (поясной пучок, мозолистое тело, КПЧ, НЛЗП, <u>ВПП</u> , <u>ПТЛ</u> ), лобные щипцы АД: КВР<Контроль, поясной пучок, мозолистое тело	
(Rigucci et al., 2016)	TBSS целый мозг	(Не тестировалось)	ФА: КВР-М<Контроль, л ( <u>ВПП</u> , кортико-спинальный, <u>ПТЛ</u> , НЛЗП, НПП), затылочные щипцы, ствол и валик мозолистого тела РД: КВР-М>Контроль, п кортико-спинальный, затылочные щипцы, ствол и валик мозолистого тела
(Krakauer et al., 2017)	TBSS целый мозг	АД, РД: Отрицательный ФА: КВР<Контроль, л <u>ВПП</u> , п НЛЗП, л <u>ПТЛ</u>	(Не тестировалось)
(Saito et al., 2017)	Трактография ROI	ФА: КВР<Контроль, целиком, колено, ствол и валик мозолистого тела	ФА: КВР-М>КВР-НМ, колено и ствол мозолистого тела
(Krakauer et al., 2018)	TBSS целый мозг	ФА: КВР<Контроль, л кортико-спинальный, п <u>ПТЛ</u> , л <u>ВПП</u>	(Не тестировалось)
(Kristensen et al., 2021)	TBSS ROI	ФА: КВР<Контроль, п <u>ВПП</u> , л КПЧ	(Не тестировалось)
(Smigielski et al., 2022)	TBSS целый мозг	ФА: КВР<Контроль, валик мозолистого тела	ФА: КВР-М<КВР-НМ, ствол мозолистого тела, л ВЛВ, л ПЛВ, л поясной пучок РД: КВР-М>КВР-НМ, ствол мозолистого тела, л ВЛВ, л/п ПЛВ, л поясной пучок

ФА, фракционная анизотропия; СД, средняя диффузия; РД, радиальная диффузия; АД, аксиальная диффузия; КВР, клинически высокий риск; Контроль, группа психически здоровых испытуемых; КВР-М, испытуемые с КВР с манифестацией психоза в кататоническом периоде; КВР-НМ, испытуемые с КВР без манифестации психоза в кататоническом периоде; VBA, воксель-базированный анализ всего мозга (voxel-wise whole-brain analysis); TBSS, tract-based spatial statistics (Smith et al., 2006); ROI, анализ по областям интереса (region of interest); п, правое полушарие; л, левое полушарие; ВПП, верхний продольный пучок; ПТЛ, передняя таламическая лучистость; КПЧ, крючковидный пучок; НЛЗП, нижний лобно-затылочный пучок; НПП, нижний продольный пучок; ЗТЛ, задняя таламическая лучистость; ЗНВК, задняя ножка внутренней капсулы; РЛВК, ретролентиккулярная часть внутренней капсулы; ПНВК, передняя ножка внутренней капсулы; ПЛВ, передний лучистый венец, ЗЛВ, задний лучистый венец; ВЛВ, верхний лучистый венец. ВПП/ПТЛ – подчеркиванием выделены тракты, результаты по которым являются наиболее воспроизводимыми.

Рассмотрим вкратце также мета-аналитические исследования в группах шизофрении. Так, мета-анализ работ, исследующих коллено мозолистого тела (МТ) в группах первого эпизода и хронической шизофрении показал уменьшение фракционной анизотропии, а мета-анализ работ, исследующих ствол МТ, также показал снижение ФА, но при существенной гетерогенности результатов (Patel et al., 2011). Эти результаты могут говорить о снижении ФА в этих регионах у пациентов по сравнению с группами контроля, однако наблюдается очень много несоответствий в результатах отдельных работ. Ellison-Wright et al. (Ellison-Wright and Bullmore, 2009) провели мета-анализ по методу “activation likelihood estimation” (техника мета-анализа нейровизуализационных данных, основанная на координатах отдельных результатов) и обнаружили существенное снижение фракционной анизотропии в глубине белого вещества левых лобных и височных долей. В обнаруженных областях лобных долей пролегают тракты, соединяющие лобную кору, таламус и поясную извилину. А в указанных областях височных долей проходят тракты, связывающие лобные доли, островковую кору, гиппокамп, миндалины, височные и затылочные доли (Ellison-Wright and Bullmore, 2009). Kuswanto et al. (Kuswanto et al., 2012) провели систематический обзор исследований в группах первого эпизода и обнаружили нарушения целостности белого вещества в кортикальных и субкортикальных областях, в ассоциативных и комиссуральных трактах, и предположили, что изменения в целостности кортикально-субкортикального белого вещества обнаруживаются уже на ранних этапах заболевания.

В целом, можно сделать вывод, что нарушения структурной связанности наблюдаются на всех стадиях развития психотических расстройств, в том числе у пациентов с клинически высоким риском. При этом, результаты ряда исследований (Bloemen et al., 2010; Canu et al., 2015; Carletti et al., 2012; Parnanzone et al., 2017; Samartzis et al., 2014) показывают, что нарушения структурной связанности в группах КВР носят менее выраженный характер.

### 1.2.1. Визуализация «свободной воды»

Конвенциональный анализ изображений ДВ-МРТ, исторический называемый также «диффузионно-тензорной визуализацией» (ДТВ, англ. – diffusion tensor imaging, DTI), предоставляет уникальную информацию о потенциальных патофизиологических изменениях микроструктуры белого вещества, таких как патология миелиновых оболочек и нарушения целостности аксонов (и/или снижением их количества) в пучках белого вещества (Aung et al., 2013). Однако, одним из ограничений метода ДТВ является то, что диффундирующая с высокой скоростью межклеточная жидкость, или «свободная вода» (СВ), может исказить получаемые диффузионные характеристики и, таким образом, влиять на интерпритацию результатов анализа. Так, увеличение объемов внеклеточной воды может возникать как следствие атрофических изменений внеклеточного матрикса и как следствие нейровоспалительных процессов (Di Biase et al., 2020; Di Biase et al., 2021b; Duering et al., 2018; Yap et al., 2018), которые, как предполагается, играют важную роль в патогенезе шизофрении (Howes and McCutcheon, 2017; Kirkpatrick and Miller, 2013; Marques et al., 2018; Trépanier et al., 2016).

Показатели свободной воды могут быть получены с помощью так называемого метода визуализации свободной воды (Free water imaging, далее – FWI) (Pasternak et al., 2009). В то время как метод ДТВ моделирует диффузию в вокселе с помощью эллипсоида, задаваемого тензором диффузии (Behrens et al., 2007), метод FWI использует би-тензорную модель, включающую два компонента: анизотропный тензор, моделирующий эллипсоид – тканевую диффузию, и изотропный тензор, моделирующий свободную воду в вокселе (отек и/или цереброспинальную жидкость) (Pasternak et al., 2009).

К настоящему времени всего два исследования анализировали показатель свободной воды в группах клинического риска. (Di Biase et al., 2021a) не обнаружили различий между пациентами КВР и здоровым контролем, в том числе различий между пациентами с КВР, у которых затем было зарегистрировано манифест психотического расстройства (КВР-М).

(Nägele et al., 2020) также не обнаружили различия в показателях СВ между группой КВР и здоровым контролем, однако продемонстрировали увеличение показателя в подгруппе КВР-М по сравнению с пациентами, у которых в анамнезе не был зарегистрирован манифест истинно психотических расстройств, но не по сравнению с психически здоровыми испытуемыми. Однако, подгруппа КВР-М состояла всего из 8 человек, что существенно ограничивает способность возможности обобщаемости данного результата.

Что касается исследований СВ при шизофрении, то тут результаты исследований являются более достоверными. Так, по результатам последнего систематического обзора и мета-анализа (Carreira Figueiredo et al., 2022), а также крупнейшего международного гармонизированного исследования (Cetin-Karayumak et al., 2023), у пациентов с шизофренией фиксируются распределенные по головному мозгу области увеличения объема СВ по сравнению со здоровым контролем, с максимальной выраженностью данного увеличения в возрастном диапазоне 15-23 лет (Cetin-Karayumak et al., 2023).

### **1.3. Данные структурной МРТ**

Сегодня существует два основных подхода к исследованию анатомии кортикального серого вещества: воксель-базированная морфометрия (ВБМ, англ. voxel-based morphometry) (Ashburner and Friston, 2000) и поверхностно-базированная морфометрия (ПБМ, англ. surface-based morphometry) (Fischl, 2012). В отличие от ВБМ, с помощью которой можно анализировать только показатели объема серого вещества, с помощью ПБМ можно исследовать отдельные составные части объема серого вещества коры – его толщину и площадь, которые являются с высокой степенью вероятности наследуемыми показателями, обусловленными различными, нескоррелированными генетическими факторами (Panizzon et al., 2009). Таким образом, подход ПБМ, используемый в настоящем диссертационном исследовании, обладает большей чувствительностью к обнаружению тонких различий кортикальной анатомии, имеющих различные генетические предпосылки, нежели метод ВБМ. Однако, в силу исторического развития методов обработки данных

структурной МРТ, большая часть опубликованных к настоящему моменту исследований сконцентрированы именно на анализе объемов серого вещества, а количество работ, использующих ПБМ для анализа кортикальной анатомии, относительно невелико.

### **Кросс-секционные исследования сМРТ**

В ряде ВБМ исследований у пациентов с КВР было обнаружено снижения объемов серого вещества, сходные с результатами исследований при шизофрении, хотя и более сглаженные (Bartholomeusz et al., 2017; Brent et al., 2013; Fusar-Poli et al., 2012a; Fusar-Poli et al., 2011a; Jung et al., 2012). Так, в группах КВР, по сравнению со здоровыми испытуемыми были обнаружены меньшие объемы серого вещества в префронтальной коре (Borgwardt et al., 2007; Fusar-Poli et al., 2011b; Iwashiro et al., 2012; Koutsouleris et al., 2010; Koutsouleris et al., 2018; Mechelli et al., 2011; Meisenzahl et al., 2008; Pantelis et al., 2003), латеральных областях височной коры, особенно в верхней височной извилине (Borgwardt et al., 2007), (Koutsouleris et al., 2018; Meijer et al., 2011; Meisenzahl et al., 2008; Pantelis et al., 2003; Takahashi et al., 2018b; Ziermans et al., 2012), в островковой доле (Borgwardt et al., 2007; Fusar-Poli et al., 2011b; Smieskova et al., 2011; Takahashi et al., 2009), а также, в меньшей степени, в париетальной коре (Dazzan et al., 2012). Структурные изменения лимбической и паралимбической систем также были неоднократно показаны в группах клинического риска. Были обнаружены уменьшение объемов гиппокампа (Hurlemann et al., 2008; Phillips et al., 2002; Witthaus et al., 2009; Wood et al., 2010; Wood et al., 2005), а также меньший объем серого вещества в поясной коре (Fusar-Poli et al., 2011b; Mechelli et al., 2011; Pantelis et al., 2003; Witthaus et al., 2009). В тоже время, некоторые результаты, такие как изменения в хвостатом ядре (Hannan et al., 2010), клине (Whitford et al., 2012), изменение общего интракраниального объема (Velakoulis et al., 2006) были показаны в единичных исследованиях, а в некоторых работах были получены «отрицательные» результаты по всем анализируемым волюметрическим показателям (Ziermans et al., 2009).

Кроме того, в ряде из рассмотренных выше исследований было показано, что меньший объем серого вещества в префронтальной коре коррелировал с позитивной симптоматикой, оцененной по шкале PANSS (Iwashiro et al., 2012), а уменьшение объемов в островковой доле (Smieskova et al., 2011; Takahashi et al., 2009) и передней поясной коре (Fornito et al., 2008) положительно коррелировали с негативной симптоматикой.

Вместе с тем, как было указано выше, в последние годы все большее распространение для обработки данных структурной МРТ получает метод поверхностно-базированной морфометрии, так как он позволяет получать более дифференцированную информацию о потенциальных структурных особенностях серого вещества коры больших полушарий. Однако результаты применения метода ПБМ в группах КВР остаются достаточно противоречивыми, что может быть обусловлено, в том числе разницей в исследуемых популяциях и применяемых диагностических критериях (Tomyshev et al., 2019).

Так, сообщалось о снижении толщины серого вещества коры во многих областях больших полушарий, включая височную, поясную кору, парагиппокампальную извилину, префронтальную, теменную и островковую кору (Benetti et al., 2013; Fornito et al., 2008; Jung et al., 2011; Takayanagi et al., 2017; Tognin et al., 2014). Jung et al. (Jung et al., 2011) сообщали о снижении толщины коры в префронтальной, передней поясной, нижней теменной коре, парагиппокампальной и верхней височной коре в группе КВР по сравнению со здоровым контролем. Tognin et al. (2014) обнаружили снижение толщины в правой парагиппокампальной извилине, а Takayanagi et al. (2017) – в левой передней поясной извилине. Benetti et al. (2013) сообщали о снижении толщины коры в правой верхней височной извилине и сохранном объеме серого вещества в группах КВР и первого эпизода по сравнению с контрольной группой.

Однако, в [5] из [12] рассмотренных ПБМ исследований статистически значимых изменений в толщине коры в группах КВР по сравнению со

здоровыми испытуемыми обнаружено не было (Bakker et al., 2016; Cannon et al., 2015; Haller et al., 2009; Klauser et al., 2015; Ziermans et al., 2012). Более того, в одном из опубликованных исследований были обнаружены как снижение, так и увеличение объемов и толщины серого вещества коры с использованием воксель-базированных карт кортикальных поверхностей (Dukart et al., 2017).

Только в трех работах помимо толщины анализировались показатели площади поверхности коры (Bakker et al., 2016; Fornito et al., 2008; Takayanagi et al., 2017). И только в одной из них, с использованием ROI анализа, была обнаружена большая площадь левой передней поясной извилины в группе КВР по сравнению со здоровым контролем (Takayanagi et al., 2017).

Отдельно рассмотрим наиболее крупное на данный момент мультицентровое мега-аналитическое исследование в рамках консорциума ENIGMA (Jalbrzikowski et al., 2021). В него вошли 3169 испытуемых, включая 1792 пациента с КВР, у 253 из которых уже после МРТ сканирования был зарегистрирован манифест психотических расстройств (далее КВР-М). В группе КВР в целом, по сравнению с группой здоровых испытуемых, был выявлен распространенный паттерн (в 42 из 68 зон интереса) снижения толщины серого вещества в лобной, височной, теменной, затылочной и поясной коре со средним размером эффекта Cohen  $d = -0.13$  (диапазон от  $-0.17$  до  $-0.09$ ). Также было обнаружено уменьшение объема правого гиппокампа, билатеральное увеличение боковых желудочков и снижение площади коры в отдельных областях интереса (8 из 68). При этом, меньшая толщина коры в парацентральной доле (билатерально), правой верхней височной извилине и левой веретеновидной извилине была ассоциирована с манифестацией психотических расстройств (средний Cohen's  $d = -0.22$ ; 95% ДИ  $-0.35$  до  $0.10$ ). Отрицательные корреляции между возрастом и толщиной коры в левой веретеновидной извилине были статистически достоверно более выраженными в группе контроля по сравнению как с группой КВР-М, так и с группой КВР-БМ. А отрицательные корреляции между возрастом и толщиной коры в левой парацентральной доле были статистически достоверно более

выраженными в группе контроля по сравнению с КВР-М, но не по сравнению с группой КВР-НМ.

Кроме того, для оценки сходства полученных результатов с результатами исследований консорциума ENIGMA на других психиатрических патологиях (в том числе с результатами работы на пациентах с шизофренией) был проведен корреляционный анализ обнаруженного в КВР паттерна размеров эффекта с паттернами, показанными на других патологиях (Jalbrzikowski et al., 2021). Так, было показано, что паттерн снижения толщины коры, ассоциированный с манифестацией психозов, частично совпадал с паттерном, обнаруженным у пациентов с шизофренией (коэффициент корреляции = 0.35; 95% ДИ 0.12–0.55;  $P = 0.004$ ) (van Erp et al., 2018) и у испытуемых с синдромом делеции 22q11.2 и диагнозом психотического расстройства (коэффициент корреляции = 0.43; 95% ДИ 0.20–0.61;  $P = 0.001$ ) (Sun et al., 2018).

Рассматриваемое исследование подтвердило наличие широко распространенного и относительно небольшого по величине эффекта паттерна снижения толщины коры у пациентов с КВР. При этом паттерн изменений, отличающий группу пациентов с КВР-М, был схож с паттерном, обнаруженным в выборках пациентов с психотическими расстройствами. Кроме того, толщина коры в ряде областей из данного паттерна демонстрировала аномальные корреляции с возрастом в подростковом периоде (Jalbrzikowski et al., 2021). Таким образом, было показано, что распространенное снижение толщины коры, сцепленное с измененной возрастной траекторией перестройки толщины серого вещества могут являться факторами риска развития истинных психотических состояний.

Помимо этого, при исследовании выборок из общей популяции, у испытуемых, имеющих опыт психотических переживаний, был обнаружен сниженный индекс гирификации в левой височной области (Fonville et al., 2019) и сниженный объем серого вещества в левой супрамаргинальной области (Drakesmith et al., 2016).

Рассмотрим далее несколько систематических обзоров и мета-аналитических исследований, в которых анализировались группы первого эпизода шизофрении и пациенты с хронической формой заболевания. Так, результаты, полученные Adriano et al. (Adriano et al., 2010) по группам ПЭ и ХШ показали снижение объема левого и правого таламусов. В следующем обзорном и мета-аналитическом исследовании, Adriano et al. (Adriano et al., 2012) показали снижение объема правого гиппокампа в указанных группах. Vita et al. (Vita et al., 2006) обнаружили существенное увеличение объема правого бокового желудочка, а De Peri et al. (De Peri et al., 2012) – уменьшение общего объема серого вещества и увеличения боковых желудочков билатерально в группах первого эпизода. Сравнительно мало мета-исследований публиковали результаты сМРТ на выборках нелеченных пациентов из групп первого эпизода и хронической шизофрении, и наиболее надежным результатом является уменьшение объемов хвостатого ядра и гиппокампа (Найџма et al., 2013). Boos et al. (Boos et al., 2007) также обнаружили снижение объема левого гиппокампа в группе семейного высокого риска.

Согласно мета-аналитическому исследованию (Найџма et al., 2013), наиболее надежными результатами сМРТ у пациентов с хронической шизофренией является увеличение объема третьего и боковых желудочков и уменьшение общих объемов серого вещества головного мозга и серого вещества префронтальной коры. (Zhao et al., 2022)

### **Лонгитюдные исследования методом сМРТ**

Лонгитюдные исследования позволяют увидеть постепенное нарастание структурных изменений в процессе развития шизофрении, в том числе на доманифестных и инициальных этапах.

Fornito et al. (Fornito et al., 2008) провели лонгитюдное исследование объема, толщины и площади передней поясной коры и обнаружили локусы снижения толщины в группе клинического риска по сравнению с контролем. В другом лонгитюдном исследовании сообщалось об отсутствии снижения

толщины коры в начальной точке и о более быстром темпе снижения толщины серого вещества в нескольких кластерах височной, лобной и теменной коры в группе КВР по сравнению со здоровыми испытуемыми (Ziermans et al., 2012). В большом мультицентровом лонгитюдном исследовании (Cannon et al., 2015) также сообщалось об отсутствии изменений в толщине коры, объемах подкоркового серого вещества и желудочков в начальной точке, и о более быстром темпе снижения толщины коры в лобной доле у пациентов с манифестировавшимся психозом по сравнению со здоровыми испытуемыми и пациентами, у которых не манифестировался психоз. У последних также отсутствовали различия в темпах снижения толщины коры по сравнению с группой контроля. Кроме того, в последнем систематическом обзоре было показано, что прогрессирующий дефицит серого вещества в париетальной, височной, фронтальной и поясной коре ассоциирован с худшим клиническим исходом и повышенной вероятностью манифестации истинно психотических состояний (Merritt et al., 2021a).

Что касается пациентов с манифестировавшими психозами, то, с течением времени испытуемые с хронической шизофренией демонстрировали уменьшение объемов серого вещества в лобных и теменных областях, а в смешанных группах первого эпизода и хронического заболевания наблюдалось уменьшение серого вещества в задней части правой височной извилины и в *planum temporale* (Vita et al., 2012). В следующем лонгитюдном мета-анализе Vita et al. (2015) показали в смешанной группе первого приступа и хронического течения уменьшение серого вещества в теменных долях. Olabi et al. (2011) обнаружили, что группы хронических пациентов демонстрировали снижение объема белого вещества в лобных, теменных и височных долях, а также снижение объема серого вещества в лобных долях. Olabi et al. (2011) также обнаружили прогрессирующее увеличение объема правого бокового желудочка, а Fusar-Poli et al. (2013b) и Kempton et al. (2010) продемонстрировали в группах хронической шизофрении увеличение объема

боковых желудочков билатерально, однако эти результаты не прошли критерии воспроизводимости и/или согласованности.

#### **1.4. Морфометрия изменений супрагранулярного слоя коры**

Конвенциональные методы обработки данных структурной МРТ, благодаря которым были обнаружены описанные выше изменения в объеме и толщине серого вещества, не обладают достаточной чувствительностью для того, чтобы определить, за счет каких именно слоев коры происходят данные изменения. Однако, относительно недавно был предложен метод вычисления ряда морфометрических показателей (Wagstyl et al., 2016), отражающих механические свойства поверхности коры (Hilgetag and Barbas, 2006a) и потенциально чувствительных к изменениям в структуре супрагранулярного слоя, уменьшение толщины которого при шизофрении предположительно преобладает по сравнению с изменениями в структуре инфрагранулярного слоя коры (Chance et al., 2005; Cullen et al., 2006; Garey et al., 1998; Wagstyl et al., 2016). Действительно, применение данного метода к обработке изображений структурной МРТ показало, что у пациентов с шизофренией *in vivo* наблюдаются отклонения в показателях кривизны пиальной поверхности и изменения в паттернах отношений толщин серого вещества извилин и борозд, свидетельствующие о преимущественных нарушениях в структуре супрагранулярного слоя, которые наблюдаются в гистологических посмертных исследованиях (Wagstyl et al., 2016).

Вместе с тем, насколько известно из данных как российской, так и зарубежной литературы, к настоящему моменту опубликовано всего две работы, исследующие потенциальные нарушения супрагранулярного слоя в группе испытуемых с КВР, у которых на протяжении длительного катамнестического периода не было зафиксировано манифестации психотических расстройств, а также в группе первого эпизода (Tomyshev et al., 2021a; Tomyshev et al., 2021b). Так, в группе клинического риска обнаружены изменения, потенциально свидетельствующие о преобладании снижения толщины супрагранулярного слоя коры по сравнению со снижением толщины

инфрагранулярного слоя (Tomyshev et al., 2021b), однако, более сглаженные чем при первом эпизоде шизофрении (Tomyshev et al., 2021a). При этом корреляций между указанными изменениями и клиническими симптомами в группе КВР обнаружено не было.

### **1.5. Исследования с одновременным использованием сМРТ и ДВ-МРТ**

В контексте настоящего диссертационного исследования также интересны работы, в которых применяются одновременно структурная и диффузионно-взвешенная МРТ. Такой дизайн позволяет исследовать потенциальные взаимосвязи между патологическими изменениями в сером веществе и микроструктуре проводящих путей.

Так, согласно механическим моделям развития мозга, гирификация коры и вариабельность толщины кортикального серого вещества подвержены физическому влиянию аксонального натяжения, возникающего между анатомически связанными областями коры (Hilgetag and Barbas, 2006b; Van Essen, 1997). Таким образом, формирование структурной связанности и толщина кортикального серого вещества могут быть взаимосвязаны. Действительно, было показано, что возраст-зависимые изменения к кортикальном сером веществе и в диффузионных показателях белого вещества отрицательно коррелируют в выборках здоровых испытуемых юношеского и молодого взрослого возраста (Giorgio et al., 2008; Tamnes et al., 2010). Соответственно, можно предположить, что аномалии микроструктуры проводящих путей и кортикальной толщины у пациентов с КВР развиваются взаимосвязано. Однако, насколько известно из данных литературы, к настоящему моменту не опубликовано ни одной работы с одновременным использованием методов поверхностно-базированной морфометрии и ДВ-МРТ для исследования связей между нарушениями белого и серого вещества в группах клинического риска. В тоже время, так как структурные изменения белого и серого вещества в группах КВР схожи с изменениями, обнаруживаемыми при шизофрении, хотя и более сглажены (Bartholomeusz et al., 2017; Vois et al., 2015), мы ожидаем, что нарушения микроструктуры белого

вещества будет ассоциировано со снижением толщины кортикального серого вещества в анатомически связанных областях, подобно тому, что было показано в группах пациентов с шизофренией (Fusar-Poli et al., 2013a; Keshavan et al., 2011; Olsen and Rosenbaum, 2006).

### **1.6. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (<sup>1</sup>H-MRS)**

Исторически, работы по изучению глутаматэргической и ГАМК-эргических систем при шизофрении основывались на посмертных исследованиях (Hu et al., 2015). Большая часть этих исследований проводилась на пациентах с хронической формой болезни, и их результаты не позволяли учесть такие факторы, как длительное течение болезни и хронический, многолетний прием антипсихотических препаратов. В тоже время, метод протонной магнитно-резонансной спектроскопией (<sup>1</sup>H-MRS) является уникальным подходом, позволяющим прижизненно и не инвазивно оценивать концентрации многих соединений, в то числе ГАМК, глутамат, глутамин, креатин и креатинфосфат (Wenneberg et al., 2020b; Меньщиков et al., 2015).

Что касается исследований содержания ГАМК в группах клинического риска, то в 5-ти работах (Da Silva et al., 2019; Modinos et al., 2018; Simmonite et al., 2023b; Wang et al., 2016b; Wenneberg et al., 2020c), а также двух мета-анализах, исследующем этот показатель в медиальных фронтальных областях (Simmonite et al., 2023a; Wenneberg et al., 2020b), достоверных изменений обнаружено не было. Также мета-анализ показал отсутствие различий в затылочной коре и стриатуме (Wenneberg et al., 2020b). Тем не менее, в одной работе было показано повышение концентрации ГАМК как в лобных долях, так и в стриатуме в группе КВР (de la Fuente-Sandoval et al., 2016), а в другой – снижение ГАМК в поясной коре у психически здоровых сиблингов больных шизофренией (Marengo et al., 2016). В тоже время, несмотря на определенную противоречивость отдельных МРС исследований при шизофрении, последние мета-анализы показали снижение содержания ГАМК в медиальной фронтальной коре как у пациентов с первым эпизодом (Nakahara et al., 2021),

так и у пациентов в целом вне зависимости от стадии заболевания (Simmonite et al., 2023a).

При исследовании глутаматэргической системы чаще всего анализируются показатели глутамата, глутамина или GLX (глутамат + глутамин с основным вкладом глутамата (Меньщиков et al., 2015)). Так, по результатам последних доступных мета-анализов, не было обнаружено различий в показателях GLX или глутамата в лобной, теменной и затылочных долях, а также в стриатуме, гиппокампе и таламусе между пациентами с КВР и здоровым контролем (McCutcheon et al., 2021; Wenneberg et al., 2020b), а единственным статистически значимым результатом стало снижение показателя глутамата в таламусе (Wenneberg et al., 2020b). При этом, что интересно, было показано увеличение GLX у испытуемых с высоким семейным риском развития психоза (родственники первой степени родства) в лобных долях (Wenneberg et al., 2020b) и таламусе (McCutcheon et al., 2021).

Что касается пациентов с шизофренией, то по результатам последнего мета-анализа, включившего данные 36 выборок, было показано снижение показателей глутамата в медиальной префронтальной коре и отсутствие изменений в дорсолатеральной префронтальной коре, таламусе и гиппокампе (Smucny et al., 2021). А по результатам крупнейшего к настоящему моменту мега-анализа, проведенного на первичных данных 1251 пациента с шизофренией и 1197 здорового испытуемого, было показано снижение показателей GLX и глутамата, скорректированных на объем цереброспинальной жидкости, в медиальной фронтальной коре, и отсутствие изменений GLX или глутамата, скорректированных на показатель Cr (креатин/фосфокреатин). Кроме того, не обнаружено различий ни в одном из исследуемых показателей глутаматэргической системы в медиальной височной коре (Merritt et al., 2021a).

### **1.7. Нейрофизиологические исследования**

К настоящему моменту накоплен существенный объем данных касательно особенностей вызванных потенциалов у пациентов с КВР и

шизофрений. В то время как у больных с шизофренией наиболее достоверными и воспроизводимыми результатами являются изменения амплитуд P50, N100 и негативности рассогласования (mismatch negativity, MMN), а также амплитуд и латентностей P300 (Perrottelli et al., 2021; Wang et al., 2022), в группах высокого клинического риска наиболее воспроизводимыми результатами, имеющими диагностическую и прогностическую значимость, являются изменения в показателях P300 и негативности рассогласования (Bodatsch et al., 2015; Erickson et al., 2016; Hamilton et al., 2020; Hamilton et al., 2021; Perrottelli et al., 2021; Wang et al., 2022). В связи тем, что в настоящем исследовании был сделан акцент на нейрофизиологическом обеспечении более поздних когнитивных процессов, а также с необходимостью ограничения количества исследуемых гипотез, в настоящей работе при исследовании вызванных потенциалов анализировались только параметры волны P300.

Что касается исследования нейронных осцилляций, то имеющихся на сегодняшний момент данных недостаточно, чтобы выделить маркеры, имеющие высокую диагностическую или прогностическую значимость в группах высокого клинического риска (Hamilton et al., 2020; Perrottelli et al., 2021). Однако, в связи с тем, что нарушения осцилляций в гамма-диапазоне ассоциированы с когнитивным дефицитом при шизофрении (Singh et al., 2020), и предположительно связаны с гипофункцией ГАМК-эргических интернейронов и дисбалансом системы возбуждения и торможения (Grent-'t-Jong et al., 2018), а также тем, что данный дисбаланс исследуется в настоящей работе с помощью метода протонной МР-спектроскопии, было принято решение провести анализ спектральной мощности гамма-диапазона, в том числе для проведения корреляционного анализа с результатами МР-спектроскопии.

### **1.7.1. P300**

Среди субкомпонентов вызванных потенциалов, слуховая волна P300 в парадигме “oddball” является одной из наиболее подробно изученных в

исследованиях шизофрении (Lebedeva et al., 2021). Волна связана с нарушенными при заболевании когнитивными процессами – актуализацией рабочей памяти, распределением ресурсов внимания и принятием решений (Hamilton et al., 2019a; Lebedeva et al., 2021). При этом волна P300 имеет многочисленные генераторы, расположенные в верхней височной извилине, верхней и нижней теменных долях, фронтальной и поясной коре, таламусе (Kiehl and Liddle, 2001) – ключевых областях мозга, затронутых при шизофрении. Ранее, многочисленные исследования систематически выявляли нарушения параметров волны P300 слуховых ВП при шизофрении, включая больных с первым эпизодом (Chao et al., 2014; Onitsuka et al., 2013), что делало их перспективными нейрофизиологическими маркерами заболевания. Предыдущие исследования авторов ФГБНУ НЦПЗ также подтверждали аномалии P300 в виде снижения амплитуды и/или увеличения латентных периодов, предполагающие наличие отклонений в соответствующих структурах мозга и психофизиологических процессах при шизофрении (Lebedeva et al., 2008; Лебедева, 2009; Лебедева et al., 2010). Кроме того, схожесть результатов, полученных в группах семейного риска шизофрении, предполагала, что нарушения P300 могут быть потенциальными эндофенотипами заболевания (Лебедева, 2009).

Однако в последние 10 лет появилась гипотеза, что более сфокусированный на когнитивных нарушениях подход современной психиатрии, а также распространение антипсихотических препаратов, таргетно направленных на улучшение когнитивного функционирования, могли привести к уменьшению значимости нарушений P300 как нейрофизиологического маркера шизофрении (Lebedeva et al., 2021). Так, в согласии с этой гипотезой стали появляться результаты исследований, демонстрирующих отсутствие нарушений волны P300 у пациентов с шизофренией на этапах отдаленного катамнеза (Lebedeva et al., 2020). Данный результат был воспроизведен в исследовании на крупной выборке пациентов с расстройствами шизофренического спектра (265 леченых пациентов),

которое показало отсутствие изменений P300 в группе шизофрении и отсутствие корреляций между параметрами волны и клиническими показателями пациентов (Lebedeva et al., 2021). Более того, авторами не было обнаружено корреляций между параметрами волны P300 и измененными структурно-диффузионными показателями пациентов с шизофренией (Lebedeva et al., 2021), что совпало с результатами другого мультимодального исследования, также не обнаружившего структурно-функциональных корреляций (Molina et al., 2005). Все это может говорить о неизменности или «нормализации» параметров P300 у значительной доли леченых пациентов с шизофренией.

Что касается групп клинического риска, то снижение амплитуды P300 было показано как в более ранних (Bramon et al., 2008; Frommann et al., 2008; Lee et al., 2010; Özgürdal et al., 2008), так и в более поздних исследованиях (del Re et al., 2015; Hamilton et al., 2019b; Oribe et al., 2020; Tang et al., 2020). А в последнем большом мультицентровом исследовании NAPLS-2 (North American Prodrome Longitudinal Study), включавшем 552 пациента (78.3% нелеченых) с клиническим риском и 236 психически здоровых испытуемых, пациенты показали меньшие амплитуды P3a и P3b (Hamilton et al., 2019a). Однако, как и в случае с шизофренией, в некоторых исследованиях были получены отрицательные результаты и не было обнаружено отклонений в параметрах P300 в группах клинического риска по всем исследуемым показателям (Atkinson et al., 2017).

Кроме того, считаем важным отметить, что (Begré et al., 2008) обнаружили положительные корреляции между показателями фракционной анизотропии в белом веществе и латентными периодами волны P300 у пациентов с шизофренией. Учитывая это, а также регулярно выявляемые при КВР нарушения в микроструктуре проводящих путей (Canu et al., 2015; Lin et al., 2019; Parnanzone et al., 2017; Tomyshev et al., 2019), было выдвинуто предположение, что патофизиологические изменения, проявляющиеся в виде нарушений в белом веществе, могут замедлять скорость и/или эффективность

обработки информации у пациентов с КВР, выражающейся в увеличенных латентных периодах волны P300 (Oribe et al., 2020). Таким образом, одной из гипотез настоящего диссертационного исследования стало предположение о том, что измененные диффузионные показатели будут коррелировать с латентными периодами волны P300 слуховых ВП в группе КВР.

### **1.7.2. Гамма ритм**

Высокочастотные гамма-осцилляции участвуют в синхронизации активности нейронов (Singer, 2009) и играют важную роль в таких когнитивных функциях как произвольное внимание, мультисенсорная обработка, перцептивное связывание и рабочая память (Senkowski and Gallinat, 2015; Singh et al., 2020). Нарушения гамма ритма обнаруживаются при шизофрении и КВР (Bianciardi and Uhlhaas, 2021; Javitt et al., 2020) и рассматриваются как один из главных факторов сопутствующих когнитивных нарушений (Senkowski and Gallinat, 2015).

При этом амплитуды и мощность индуцированных или вызванных гамма-осцилляций чаще всего оказываются сниженными как при шизофрении, так и при КВР (Grent-'t-Jong et al., 2021; Javitt et al., 2020; Reilly et al., 2018), а данные по мощности гамма-ритма, полученные в фоновом режиме, существенно различаются. Так, при шизофрении в 7 работах показано снижение, в 11 – увеличение, а в 8 – неизменность спектральной мощности (Bianciardi and Uhlhaas, 2021; Reilly et al., 2018; Tanaka-Koshiyama et al., 2020). В группах КВР – в одной работе получены отрицательные результаты (Andreou et al., 2015), в одной обнаружено увеличение мощности только у пациентов с КВР, у которых позже был манифестирован психоз (Ramyeed et al., 2015), и еще в одном исследовании показано увеличение мощности только в верхнем гамма-субдиапазоне (64-90 Гц) (Grent-'t-Jong et al., 2018).

Кроме того, нарушения гамма-ритма можно рассматривать в русле так называемой «глутаматной» гипотезы шизофрении (Hu et al., 2015; Kruse and Bustillo, 2022). Так, предполагается, что гипофункция NMDA (N-метил-D-аспартат) рецепторов в парвальбумин-положительных (PV+) ГАМК-

энергических интернейронах приводит к угнетению их активности и сдвигу баланса системы возбуждения и торможения (В/Т) (Cohen et al., 2015; Grent-'t-Jong et al., 2018; Lisman, 2012; Lisman et al., 2008; Uhlhaas and Singer, 2012). Одним из ключевых последствий дисбаланса В/Т является изменение паттернов ритмической активности, в первую очередь, гамма ритма (Jadi et al., 2016). При этом, в рамках биологической психиатрии эта гипотеза также поддерживается данными об изменении концентраций ГАМК и глутамата, полученными в <sup>1</sup>H-MPC исследованиях при шизофрении и КВР (Grent-'t-Jong et al., 2022; Simmonite et al., 2023a; Smucny et al., 2021; Wenneberg et al., 2020b). Более того, в упомянутом выше исследовании, (Grent-'t-Jong et al., 2018) обнаружили изменение показателей GLX и GLX/ГАМК при КВР, а также корреляции GLX и ГАМК со спектральной мощностью в верхнем гамма-субдиапазоне (64-90 Гц). Недостатком исследования является то, что корреляции были рассчитаны для всей группы в целом (КВР плюс здоровый контроль), что затрудняет интерпритацию результатов.

Таким образом, одной из гипотез настоящего диссертационного исследования стало предположение о том, что в группе КВР будут обнаружены нейрофизиологические (мощность гамма-ритма) и/или спектроскопические (ГАМК/Cr и/или GLX/Cr) маркеры нарушений баланса системы возбуждения и торможения, а также будут найдены корреляции между такими маркерами.

### **1.8. Корреляции между функциональным исходом и структурно-функциональными показателями**

В исследовании (de Wit et al., 2017), наибольшие по размеру эффекта корреляции между нейровизуализационными показателями и функциональным исходом в группе испытуемых высокого клинического риска были найдены для совокупного показателя объема подкорковых структур ( $r = 0.42$ ), с наибольшим вкладом таких структур как правый мозжечок (подкорковое вещество), мозолистое тело, миндалина, таламус и бледный шар (de Wit et al., 2017).

В недавней работе, использующей методы машинного обучения для предсказания биологического возраста мозга по кросс-секционным нейроанатомическим данным, было показано, что пациенты с высоким клиническим риском демонстрируют существенные отклонения от нормального временного паттерна развития мозга (Chung et al., 2018). При этом большие отклонения являлись маркером повышенного риска манифестации психоза и ухудшения функционирования. Также было показано, что более молодые пациенты, кто манифестировал или чье состояние ухудшилось за период двух лет катамнестического наблюдения, характеризовались меньшей площадью коры в роstralной передней поясной извилине, латеральной и медиальной префронтальной коре и парагиппокампальной извилине по сравнению с пациентами, чье состояние улучшилось или стабилизировалось на первоначальном уровне (Chung et al., 2019). Кроме того, в качестве маркеров будущего плохого функционального исхода в группах клинического риска исследователи называли меньшую площадь коры в верхней височной, нижней лобной и теменной областях, причем данный прогноз не зависел от исходного функционального состояния и антипсихотической терапии (Kambeitz-Plankovic et al., 2016), а большое мультицентровое исследование показало, что меньший объем серого вещества левой парагиппокампальной коре является предиктором дальнейшей манифестации психоза (Mechelli et al., 2011).

Что касается данных протонной МР-спектроскопии, то, несмотря на отсутствие межгрупповых различий между группами клинического риска и здоровыми испытуемыми, было показано, что более высокие уровни ГАМК ассоциированы с клиническим улучшением в катамнезе (Wenneberg et al., 2020a) и более низкими показателями негативной симптоматики у пациентов с КВР (Modinos et al., 2018). Также в двух ранних лонгитюдных МРС исследованиях было показано, что сниженные исходные уровни глутамата в таламусе ассоциированы с худшим клинически исходом и нарастанием позитивной симптоматики (Egerton et al., 2014), а более высокие исходные

уровни в хвостатом ядре связаны с повышенным риском манифестации психоза (de la Fuente-Sandoval et al., 2013), однако надежность выводов последнего исследования ограничивается очень маленькой выборкой манифестировавших пациентов (7 человек). Кроме того, в более позднем исследовании изменений уровня глутамата в гиппокампе и ассоциаций с клиническим исходом обнаружено не были (Howes et al., 2019).

Касательно нейрофизиологических маркеров, то снижение амплитуды волны P300 также может рассматриваться как один из валидных предикторов манифестации психоза в группах высокого клинического риска, который, кроме того, связан с клиническим феноменом социальной ангедонии и коррелирует с уровнем социального функционирования (Hamilton et al., 2019a; Hamilton et al., 2019b; Montemagni et al., 2020). Так, в последнем большом мультицентровом исследовании NAPLS-2 было выявлено, что пациенты, у которых была зарегистрирована манифестация психозов за период наблюдения, показали исходно меньшую амплитуду P3b по сравнению с не манифестировавшими пациентами. Кроме того, меньшая амплитуда P3b коррелировала с меньшим же временем до наступления первого психотического эпизода (Hamilton et al., 2019a). А в других исследованиях было показано, что большая амплитуда P300 является предиктором улучшения клинического состояния в группах КВР (Kim et al., 2015; Tang et al., 2020). В целом, ряд авторов предполагают, что сохранные показатели P300, причем как в слуховой, так и в зрительной модальности (Hamilton et al., 2019b), могут отражать сохранность соответствующих нейрокогнитивных процессов и служить факторами устойчивости к прогрессированию симптомов и манифестации истинно психотических состояний (Hamilton et al., 2021).

## **1.9. Обсуждение**

Из представленного обзора видно, что в литературе встречаются отдельные публикации, сочетающие две МРТ модальности (ДВ-МРТ+МРС (Bernier et al., 2013; Chiappelli et al., 2015), МРС+сМРТ (Theberge et al., 2007)), МРТ+ЭЭГ, однако работ, сочетающих три или более модальности (включая

мультимодальные МРТ-нейрофизиологические исследования), практически не встречается, а исследований в группах УВР, сочетающих три и более модальностей, найти не удалось. В тоже время, многие авторы говорят о потенциальных преимуществах использования мультимодальных подходов, включающих две и более модальности (Bernier et al., 2013; Hager and Keshavan, 2015; Koike et al., 2013; Pasternak et al., 2015). Это говорит о высокой актуальности настоящего исследования. Следует также сказать, что количество исследований в группах клинически высокого риска значительно меньше количества исследований в группах манифестировавшей шизофрении, однако их количество в последние 5 лет неуклонно растет (по данным PubMed) а их значимость подчеркивается ведущими мировыми экспертами в области биологической психиатрии (Fusar-Poli et al., 2013a; Koutsouleris et al., 2015).

В целом можно сказать, что несмотря на множество обнаруживаемых структурных и функциональных различий между пациентами с клинически высоким риском развития эндогенного психоза, пациентами с манифестировавшей шизофренией и здоровыми испытуемыми, лишь немногие различия являются устойчивыми и воспроизводятся в большинстве исследований. Также не вполне ясно, с какой степенью точности указанные биомаркеры могут отделить шизофрению от других эндогенных психозов. В частности такие расстройства, как шизофрения, шизоаффективное расстройство и биполярное аффективное расстройство представляются скорее как континуум симптоматики, когнитивных, электрофизиологических и нейробиологических изменений, и не характеризуются четким разграничением этих параметров по группам (Tamminga et al., 2014). Это предполагает, что биомаркеры головного мозга в настоящий момент не отражают в точности границы, установленные совокупностью симптомов по МКБ-10 или DSM-5.

В отличие от ограниченной на настоящий момент способности нейровизуализационных маркеров дифференцировать нозологии, их способность дифференцировать разные стадии психотических расстройств

выглядит более перспективной. Такого рода данные могут иметь ценность в прогнозировании исхода, мониторинге течения и планировании терапии на той или иной стадии болезни. Значительные изменения в структуре мозга были показаны на нескольких этапах шизофрении (преморбид, продромальная стадия, стадия первого приступа и хроническая стадия) (Velakoulis et al., 2006). Ограниченное количество работ показывают прогрессирование структурных изменений на одних и тех же выборках испытуемых с течением времени [LINKS?]. В то время как слабовыраженные структурные изменения уже присутствуют в группе КВР (Thermenos et al., 2013), уменьшение толщины коры и увеличение третьего желудочка могут свидетельствовать о переходе из продромального состояния к первому психотическому приступу (Cannon et al., 2015). Интересно, что родственники пациентов с шизофренией, у которых не произошла манифестация болезни, даже демонстрируют разворот в структурных изменениях мозга (Mattai et al., 2011). На ранних стадиях шизофрении предположительно происходит дальнейшее нарастание дефицита серого вещества в верхней височной коре (Vita et al., 2012). Увеличение боковых желудочков, которое постоянно наблюдается на хронических стадиях, не является обязательной чертой пациентов из группы первого эпизода. В целом, гетерогенность исхода шизофрении предполагает, что нейробиологическая патология расстройства не является исключительно прогрессирующей и может быть даже реверсирована с помощью подходящих вмешательств. Это привело к предположению, что стадийная модель шизофрении может быть хорошим средством концептуализации естественного течения заболевания (McGorry et al., 2014).

В целом, наиболее важные выводы, которые можно сделать из нейровизуализационных исследований, относятся именно к прогрессу в понимании патофизиологии расстройства. Так, МРС исследования, показывающие изменения в концентрациях метаболитов глутаматергической системы, возобновили интерес к глутаматной гипотезе шизофрении. Другой популярной гипотезой является предположение, что это заболевание является

расстройством «связанности» (disconnection/ dysconnection) и его симптомы обусловлены не столько патофизиологией отдельных зон, но аномальными взаимодействиями между распределенными областями мозга (Friston et al., 2016; Pettersson-Yeo et al., 2011; Zhou et al., 2015). Ряд МРТ исследований предоставили дополнительную поддержку этой гипотезы (Liu et al., 2008; Wang et al., 2012). Также, например, нарушение связанности (connectivity) областей мозга предположительно лежит в основе когнитивных нарушений при шизофрении, хотя до сих пор точно не известно, как изменения на функциональном уровне соотносятся с изменениями анатомической связанности (Fitzsimmons et al., 2013).

### **1.10. Выводы**

Обозначим два ключевых вывода, которые можно сделать исходя из представленного обзора современного состояния исследований по поиску нейроанатомического и нейрофизиологического базисов шизофрении и которые напрямую относятся к тематике настоящего исследования.

#### **1) Необходимость мультимодальных исследований.**

Рассмотренные модальности (сМРТ, ДВ-МРТ и МРС) являются наиболее доступными для клинических исследований *in vivo* и минимально инвазивными методами на сегодня. Исходя из проведенного анализа литературы видно, что использование нескольких нейровизуализационных модальностей на одной группе испытуемых предоставляет преимущества в поиске нейробиологической патологии и ее роли в патогенезе шизофрении. Различные модальности предоставляют комплементарную информацию о структурно-функциональных изменениях и вместе могут выявлять детали механизмов заболевания, которые не могут быть выявлены с помощью одного метода (Kempton and McGuire, 2015). Использование мультимодальных методов на группах пациентов с КВР имеет потенциал определения каузальных связей между ключевыми патофизиологическими процессами в развитии психоза (Fusar-Poli et al., 2012b).

Исходя из разнообразия результатов не только отдельных исследований, но и мета-аналитических работ, можно предположить, что структурная и нейрофизиологическая патология при шизофрении представляет собой не локальные аномалии, а распределенные по всему мозгу паттерны нарушений, которые могут существенно различаться и даже иметь разную этиологию. Таким образом, мультимодальный дизайн, позволяющий получить набор структурных и функциональных показателей, очевидно лучше подходит для определения таких распределенных паттернов нарушений.

## **2) Необходимость исследований пациентов с клинически высоким риском развития эндогенных психозов.**

В настоящий момент большинство работ (по количеству публикаций) сфокусированы на хронических стадиях шизофрении, где наблюдаются более последовательные результаты. Однако, в связи с изменениями, ассоциированными с фармакотерапией и хронификацией болезни (Fitzsimmons et al., 2013), более продуктивным представляется исследование групп повышенного риска и первого приступа.

Нейровизуализационные исследования продромальных и инициальных стадий шизофрении дают возможности получить биомаркеры повышенного риска заболевания, прояснить динамику патологии в головном мозге, лежащую за процессом перехода от состояния повышенного риска к манифестации психоза, выявить корреляции между биологическими параметрами и психопатологией. Но, главное, такие исследования позволяют приблизиться к пониманию роли нейробиологической патологии в патогенезе шизофрении, за счет исследования гомогенных выборок, неотягощенных продолжительными периодами болезни и фармакологической терапии.

Как и в общем случае исследования шизофрении, комбинация разных модальностей может существенно улучшить понимание нейробиологической патологии, ассоциированной с продромальными состояниями путем интеграции структурных, функциональных и метаболических показателей. Исследования пациентов, у которых позже манифестировался психоз, могут

найти биомаркеры, по которым будет возможно предсказывать вероятность манифестации на индивидуальном уровне. Это может привести к появлению видов превентивной терапии, направленной как на предупреждение манифестации болезни, так и на замедление или предотвращение прогресса нейробиологической патологии. И хотя клиническая значимость найденных нейробиологических патологий до сих пор не полностью ясна, все же исследования продромальных стадий уже в ближайшем будущем могут привести к нахождению целей для превентивной терапии, которая, вероятно, сможет предотвратить или замедлить развитие заболевания.

## **Глава 2. Материалы и методы исследования**

### **2.1. Выборка**

Настоящее исследование выполнено в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (директор – профессор, д.м.н. Ключник Т.П.) в лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа (руководитель – д.б.н., профессор ФГБНУ НЦПЗ Лебедева И.С.) и отделе юношеской психиатрии (до 2018 года – группа психических расстройств юношеского возраста отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний) (руководитель – профессор, д.м.н. Каледа В. Г.) с сентября 2014 по апрель 2021 гг. Исследование соответствовало Хельсинской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г. и было одобрено локальным этическим комитетом НЦПЗ. Все испытуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Общая выборка испытуемых, прошедших обследование составила 142 человека в возрасте 16-28 лет<sup>2</sup>. В исследовании приняли участие только праворукие испытуемые мужского пола, что позволило исключить влияние гендерного фактора и профиля латеральной организации на результаты нейровизуализационного, нейрофизиологического и клинического исследований.

---

<sup>2</sup> Нижняя граница в 16 лет установлена в соответствии Федеральным законом Российской Федерации от 21.11.2011 г N 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации», как возраста получения информированного добровольного согласия на медицинское вмешательство или на отказ от него.

**Таблица 2.** Демографическая и клиническая информация.

Общая выборка	КВР	Здоровый контроль	Шизо-френия	Статистика	P-значение
Число испытуемых	38	54	50	—	—
Возраст, среднее (σ, мин. – макс.)	20.1 (2.5, 16.3–27.6)	22.4 (2.9, 16.1–27.6)	22.4 (3.3, 16.4–28.8)	КВР–ЗК: $t(90) = -4.0$ КВР–Ш: $t(86) = -3.6$ Ш–ЗК: $t(102) = 0.05$	КВР–ЗК: $p < 0.01$ КВР–Ш: $p < 0.01$ КВР–Ш: $p = 0.96$
Пол (М/Ж)	38/0	54/0	50/0	—	—
Доля праворуких (%)	100	100	100	—	—
Клинические баллы <sup>а</sup> , среднее (σ)					
SOPS всего	25.0 (9.4)	—	—	—	—
SOPS позитивные	3.5 (2.3)	—	—	—	—
SOPS негативные	11.9 (4.4)	—	—	—	—
HDRS	10.0 (5.8)	—	—	—	—
Среднедневная доза антипсихотиков, ХЭ, мг, среднее (σ)	185 (196)	—	946 (471)	КВР–Ш: $t(73) = -9.2$	КВР–Ш: $p < 0.01$
Общая доза антипсихотиков <sup>б</sup> , ХЭ, мг, среднее (σ)	9,230 (10,482)	—	101,990 (150,096)	КВР–Ш: $t(73) = -3.8$	КВР–Ш: $p < 0.01$
Структурная МРТ <sup>в</sup>	КВР	Здоровый контроль	Шизо-френия	Статистика	P-значение
Число испытуемых	38	38	40	—	—
Возраст, среднее (σ, мин. – макс.)	20.1 (2.5, 16.3–27.6)	21.1 (2.3, 16.1–24.4)	21.2 (2.5, 16.4–25.5)	КВР–ЗК: $t(74) = -1.8$ КВР–Ш: $t(76) = -2.0$ Ш–ЗК: $t(76) = 0.2$	КВР–ЗК: $p = 0.08$ КВР–Ш: $p = 0.052$ КВР–Ш: $p = 0.81$
ДВ-МРТ	КВР	Здоровый контроль	Шизо-френия	Статистика	P-значение
Число испытуемых	30	30	—	—	—
Возраст, среднее (σ, мин. – макс.)	20.4 (2.6, 17.7–27.6)	21.2 (2.7, 16.1–25.4)	—	КВР–ЗК: $t(58) = -1.1$	КВР–ЗК: $p = 0.29$
<sup>1</sup> H-МРС	КВР	Здоровый контроль	Шизо-френия	Статистика	P-значение
Число испытуемых	20	19	—	—	—
Возраст, среднее (σ, мин. – макс.)	19.9 (2.7, 16.7–27.6)	21.6 (3.6, 16.1–27.6)	—	КВР–ЗК: $t(37) = -1.7$	КВР–ЗК: $p = 0.10$
Р300 <sup>в</sup>	КВР	Здоровый контроль	Шизо-френия	Статистика	P-значение
Число испытуемых	29	32	34	—	—
Возраст, среднее (σ, мин. – макс.)	20.3 (2.6, 16.3–27.6)	21.4 (2.1, 17.7–24.4)	21.4 (2.6, 16.4–25.5)	КВР–ЗК: $t(59) = -1.8$ КВР–Ш: $t(61) = -1.7$ Ш–ЗК: $t(64) = 0.04$	КВР–ЗК: $p = 0.07$ КВР–Ш: $p = 0.10$ КВР–Ш: $p = 0.97$
Гамма-ритм <sup>в</sup>	КВР	Здоровый контроль	Шизо-френия	Статистика	P-значение
Число испытуемых	30	32	34	—	—
Возраст, среднее (σ, мин. – макс.)	20.1 (2.5, 16.3–27.6)	21.2 (2.1, 17.7–24.2)	21.2 (2.5, 16.4–25.4)	КВР–ЗК: $t(60) = -1.9$ КВР–Ш: $t(62) = -1.9$ Ш–ЗК: $t(64) = 0.1$	КВР–ЗК: $p = 0.06$ КВР–Ш: $p = 0.06$ КВР–Ш: $p = 0.92$

ХЭ – хлорпромазиновый эквивалент. <sup>а</sup> приведены клинические данные на момент МРТ исследования и использующиеся в корреляционном анализе; <sup>б</sup> накопленная суммарная доза антипсихотиков получена суммированием всех дневных дозировок от даты первого назначения до даты МРТ по имеющимся данным за последние 12 месяцев; <sup>в</sup> для сМРТ, ВП

и ЭЭГ исследований в группах контроля (психически здорового и шизофрении) приведено количество испытуемых, подобранных по возрасту для группы КВР, но при сравнении групп здорового контроля и шизофрении между собой использовались данные на всех испытуемых.

Группа пациентов с КВР включала 38 больных, первоначально госпитализированных в клинику ФГБНУ НЦПЗ с непсихотическими расстройствами и с выявленными ослабленными, субпсихотическими симптомами шизофрении в структуре расстройства. По нозологическому критерию по МКБ-10 больные были распределены следующим образом: 18 больных (47.3%) – депрессивные расстройства (F32, F34); 9 больных (23.7%) – юношеская декомпенсация психопатии (F61), 11 больных (29.0%) – шизотипическое расстройство (F21). Критериями включения были отсутствие сопутствующей психической (перенесенные до даты исследования истинные психотические приступы, органическое психическое расстройство, умственная отсталость) и клинически значимой соматической и неврологической патологии. На момент МРТ обследования 31 пациент получали индивидуально подобранную антипсихотическую терапию (Таблица 2). Подробные клинические критерии включения пациентов в группу риска см. в подразделе 2.2 «Клиническое обследование».

Контрольная группа психически здоровых испытуемых включала 54 праворуких испытуемых мужского пола без наследственного отягощения по психическим и неврологическим заболеваниям. Контрольная группа пациентов с первым эпизодом шизофрении включала 50 праворуких больных мужского пола (код диагноза F20 по МКБ-10). Общими критериями исключения для всех испытуемых были соматические заболевания в состоянии обострения, наркотическая или алкогольная зависимость, тяжелые нейроинфекционные заболевания или черепно-мозговые травмы с потерей сознания более 5 мин в анамнезе, леворукость. Сводные демографические и клинические данные см. в Таблице 2.

## 2.2. Клиническое обследование

Клиническое и психометрическое обследование проводили специалисты отдела юношеской психиатрии ФГБНУ НЦПЗ: д.м.н. Омельченко М.А., к.м.н. Румянцев А.О и Помыткин А.Н.

Критерием включения в группу высокого клинического риска было наличие аттенуированных<sup>3</sup>, ослабленных симптомов шизофрении, включающих психопатологические феномены из спектра позитивных, негативных и когнитивных симптомов с явлениями дезорганизации речи и поведения. Степень выраженности этих феноменов должна была быть, с одной стороны, достаточной для проведения их клинического распознавания, а с другой стороны, не удовлетворяющей критериям полноценных, развернутых симптомов, позволяющих верифицировать текущий шизофренический процесс в рамках нозологических рубрик F20-F29 (МКБ-10). Данные симптомы в силу своей нестойкости, рудиментарности, абортивности и сохранения полной критики к состоянию ни в одном случае не служили предметом жалоб пациентов, напротив, для их выявления требовались дополнительные расспросы. Развитие этих симптомов было сопряжено с формированием депрессивной симптоматики, по поводу которой пациенты чаще всего и обращались за медицинской помощью (Омельченко, 2021).

Клиническое обследование и включение пациентов в группу клинически высокого риска было проведено при первом обращении в клинику ФГБНУ НЦПЗ. В качестве диагностического инструмента использовалась шкала продромальных симптомов (Scale of Prodromal Symptoms, далее SOPS) (Miller et al., 1999), применялись критерии, основанные на формулировках раздела «Аттенуированный психотический синдром» секции III «Развивающиеся критерии и модели» DSM-5 (APA, 2013) и критериях продромальных состояний по (Woods et al., 2001).

---

<sup>3</sup> В настоящей работе применяется заимствованный из английского языка термин «аттенуированный» (attenuated – ослабленный) с целью стандартизации с общемировыми исследованиями, проводящимися по данной тематике.

Пациенты включались в группу КВР, если удовлетворяли одному из перечисленных критериев:

1) Наличие аттенуированных по выраженности позитивных симптомов или аттенуированных по длительности кратковременных интермиттирующих позитивных симптомов (Woods et al., 2001). Аттенуированные по выраженности симптомы подразумевали наличие хотя бы одного из пяти позитивных симптомов шкалы SOPS со степенью тяжести 3-5 баллов. При этом симптом(ы) должны были возникать со средней частотой не реже одного раза в неделю за последний месяц, а также должны были начаться в прошедшем году или в настоящее время оцениваться как минимум на 1 балл выше, чем год назад. Аттенуированные по длительности кратковременные интермиттирующие симптомы подразумевали наличие любого из 5 позитивных симптомов шкалы SOPS со степенью тяжести 6 баллов. Симптом(ы) должны присутствовать как минимум несколько минут в день с частотой как минимум один раз в месяц, симптом(ы) должны достигать истинно психотической интенсивности в прошедшие три месяца, при этом симптом(ы) не должны достигать продолжительности одного часа и более в день с частотой выше 4 раз в неделю на протяжении 1 месяца, и не должны приводить к серьезной дезорганизации и/или опасности для себя и/или окружающих.

2) Наличие 5<sup>4</sup> и более баллов хотя бы по одному пункту подшкалы негативных симптомов SOPS, соответствующее критерию аттенуированных негативных симптомов (Lencz et al., 2004b).

3) Оценка 3 и более баллов по пунктам Д1 (Странное поведение и явления) или Д2 (Причудливое мышление) подшкале симптомов дезорганизации SOPS, что

---

<sup>4</sup> По имеющимся данным Lencz, T., Smith, C., Auther, A., Correll, C., Cornblatt, B., 2004a. Nonspecific and attenuated negative symptoms in patients at clinical high-risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 68, 37-48. аттенуированные негативные симптомы можно диагностировать при их степени выраженности от 3 до 5 по крайней мере по одному из пунктов негативной подшкалы SOPS. Однако в настоящем исследовании с целью исключения ложноположительной квалификации негативных симптомов у больных с депрессией, этот порог был увеличен до 5 и более.

в соответствии с концепцией «ядерных» (Омельченко, 2021) симптомов шизофрении также могло отражать начало эндогенного процесса.

К критериям исключения относились: наличие анамнестических данных о нарушениях психического развития, перенесенные психотические приступы, отчетливые психотические симптомы, позволяющие диагностировать психотическую депрессию (F32.33, F32.34), очерченный дефицитарный синдром, сопутствующая психическая патология, клинически значимые хронические соматические и неврологические заболевания.

МРТ исследование проводилось при завершении курса стационарного лечения, которое включало, в том числе, антипсихотическое лечение (средние дозы по хлорпромазиновому эквиваленту см. Таблицу 2).

Приведем также клиническое описание отдельных аттенуированных позитивных и негативных психотических симптомов.

*Аттенуированные позитивные симптомы (АПС).*

Позитивные симптомы представляли собой отдельные симптомы бредового и галлюцинаторного регистров.

Аттенуированные позитивные симптомы *бредового регистра* проявлялись как напряженное или «бредовое» настроение, сопровождающееся фрагментарными явлениями нереальности происходящего. Обстановка воспринималась странной, как будто подстроенной, привычное окружение несло в себе неясную угрозу, представляющую опасность для больного, менялось восприятие времени с ускорением или замедлением его течения. Появлялась необычная для больных недоверчивость и подозрительность, чрезмерная озабоченность причинами тех или иных поступков собеседников. Пациенты полагали, что окружающие ведут себя недоброжелательно и даже враждебно, в случайных фразах слышали скрытый подтекст, намекающий на негативное отношение к ним, придавали особый смысл заурядным событиям, которые складывались в единую картину какого-то «разлитого в воздухе» напряжения. Возникали мимолетные, преходящие, отрывочные, несистематизированные идеи

внешнего контроля в виде наблюдения, в некоторых случаях преследования. Пациенты испытывали страх, что их мысли могут быть «прочитаны» случайными прохожими, на короткое время возникала даже уверенность в этом, подтверждение своим опасениям больные видели в изменившемся выражении лица, презрительных взглядах и смешках. Формировалось магическое мышление с элементами религиозно-мистической охваченности. Пациенты говорили о некоем необычном психическом опыте, контакте с «потусторонними силами», «сущностями» из других измерений, с ощущением их присутствия, энергетического воздействия, возможно даже управления. Еще одной фабулой переживаний была конспирологическая теория о «всемирном заговоре», «теновом правительстве», которое ведет непрерывное наблюдение за пациентами с целью «подчинения их своей воле». Реже выявлялись ипохондрические идеи, почти достигающие бредового уровня, но быстро преходящие и редуцирующиеся при разубеждении (Омельченко, 2021).

Аттенуированные позитивные симптомы *галлюцинаторного регистра* были представлены явлениями во всех сенсорных сферах: слуховой, зрительной, тактильной, обонятельной, вкусовой и соматической. Пациенты отмечали расстройства восприятия в виде шумов, шороха, шепота, окликов по имени, отдельных слов и фраз, которые доносились извне или возникали внутри головы. Часто больные говорили о том, что слышат свой собственный голос, который существенно отличался от привычного мыслительного процесса, но не воспринимался как «чужой» или произведенный кем-то извне. Иллюзорные зрительные феномены выявлялись в «изменении» рисунка обоев и ковров, больные «видели», как линии складываются в причудливые образы, оконная решетка «превращается» в змей, в вентиляционном люке «появляется» образ персонажа мультипликационного фильма. Галлюцинаторные феномены были представлены чаще элементарными обманами восприятия в виде вспышек, мелькающих геометрических фигур, каких-то абстрактных конструкций и примитивных образов, которые больные

воспринимали периферическим зрением. Пациенты ощущали прикосновение к себе, «как будто кто-то положил руку на плечо», ощущали необычные запахи, несвойственный вкус привычных продуктов. Реже возникали висцеральные обманы восприятия, т.н. «телесные фантазии» в виде различных вычурных ощущений «жжения, как от огненного шара», «переливания», «перетекания», сдавления во внутренних органах (Омельченко, 2021).

Характерными особенностями АПС было то, пациенты сами никогда не жаловались на них, эти феномены обнаруживались при активном психопатологическом обследовании, нередко требовалось задавать дополнительные наводящие вопросы, чтобы выявить их. Больные испытывали сложности в подборе слов для описания этих симптомов, нередко скрывали их наличие и признавались позже, после их редукции. Пациенты всегда сохраняли критическое отношение к АПС, что также могло быть одной из причин сокрытия их от врача, чтобы тот не заподозрил у них тяжелое психическое расстройство (Омельченко, 2021).

Эти явления чаще возникали в вечернее и ночное время, особенно при засыпании и пробуждении. Триггером для их появления могли стать истощение на фоне эмоциональных и интеллектуальных нагрузок, на этапе выздоровления после перенесенных соматических заболеваний, а также нахождение в людном месте, в общественном транспорте в «час пик», в переполненных торговых центрах, при необходимости контакта с незнакомыми людьми, например, с продавцами. Провоцирующим факторов для развития АПС служили также и состояния опьянения алкоголем или психоактивными веществами (Омельченко, 2021).

Как уже было указано выше, по степени выраженности АПС подразделялись на аттенуированные по выраженности позитивные симптомы и аттенуированные по длительности кратковременные интермиттирующие позитивные симптомы. Первые отличались недостаточной для верификации их как психотических по степени выраженности, а вторые, напротив, по своей интенсивности приближались к истинным психотическим расстройствам,

однако характеризовались крайней непродолжительностью от нескольких минут до нескольких часов, что не позволяло расценить их как «Острые и преходящие психотические расстройства» (рубрика F23 по МКБ-10).

#### *Аттенуированные негативные симптомы (АНС)*

Негативные симптомы представляли собой отдельные симптомы эмоционального и мотивационного кластеров. Во всех случаях негативные симптомы, в отличие от истинных проявлений шизофрении, отличались отсутствием тотальности и потенциальной обратимостью (Cornblatt et al., 2002; Омельченко, 2021).

*АНС эмоционального спектра* характеризовались отдельными явлениями, свидетельствующими о нарушениях в сфере возникновения и выражения эмоций и проявлялись, в первую очередь, обеднением интересов, эмоциональной сопричастности, сопереживания, уменьшением эмоциональной экспрессии со снижением живости и выразительности лица, элементами застывания мимических реакций, сокращением спонтанных движений, бедностью экспрессивных жестов, в том числе нарушением зрительного контакта, уплощением модуляции речи, а также оскудением речевой продукции, выражающимся в количественном и качественном показателях со снижением объема спонтанной речи и обеднением ее содержания. Таким образом, к этому кластеру нарушений относились такие негативные симптомы, характерные для шизофрении, как эмоциональное уплощение и бедность речи.

*АНС мотивационного спектра* были представлены отдельными проявлениями таких негативных симптомов как абулия (отсутствие воли) с недостатком энергии, влечений и заинтересованности в какой-либо деятельности, что выражалось в своеобразном внешнем виде пациентов, невнимании к личной гигиене и одежде, санитарной запущенности, неряшливости, а также недостаточной настойчивости в учебе и труде, приводящей к снижению успеваемости и трудоспособности, быстрой утомляемостью, усталостью от минимальных нагрузок, причем не только

двигательных, но и умственных, когда пациенты испытывали физическую слабость при необходимости выполнить какие-либо интеллектуальные упражнения. Ангедония характеризовалась как антиципаторная и сопровождалась не столько утратой способности получать удовольствие, сколько снижением удовольствия от предвкушения приятной деятельности, что свойственно пациентам с шизофренией (Gard et al., 2007). Указанные расстройства сопровождались социальным отчуждением со снижением уровня межличностного взаимодействия и с несвойственным ранее больному стремлением проводить время в одиночестве. Следует отметить, что вышеперечисленные симптомы не отличались высокой степенью выраженности, что не позволяло говорить о тотальном поражении мотивационной сферы (Омельченко, 2021).

#### *Аттенуированные симптомы дезорганизации.*

Нарушения мышления проявлялись в нарушении ассоциативного процесса с появлением побочных, случайных ассоциаций, определяющих клиническую картину расплывчатости, причудливости мышления. Речь становилась неопределенной, витиеватой, метафоричной, малопонятной, пациенты использовали неподходящие слова для выражения своих мыслей, ориентируясь на схожесть по звучанию или случайно возникшие ассоциации, нарушалась логическая связь между предложениями, что делало речевой поток непоследовательным. Это касалось и мышления, больные сообщали, что внезапно, в ход их мыслей вторгались никак не связанные с темой размышления, понятия или образы. В некоторых случаях наблюдался феномен «блокировки мыслей», внезапное торможение, приводящее к остановке ассоциативного потока с выпадением цели мыслительного акта. Обратное явление с неожиданным усилением ассоциативного процесса приводило к клиническому симптому «наплыва» мыслей и образных представлений. Элементы разорванности мышления находили отражение и в письменной речи больных, у которых существенно менялся почерк с выделением и подчеркиванием кажущихся случайными слов, усилением нажима в прописи

отдельных букв, а также присоединением странных, непонятных стороннему наблюдателю рисунков, призванных придать тексту нужный пациенту смысл. Симптомы дезорганизации затрагивали и моторные акты, что проявлялось в совершении импульсивных, неожиданных действий. Так, пациенты, проходя мимо зеркала, внезапно начинали кривляться, гримасничать перед ним, выкрикивали отдельные слова и фразы, обнажались или испытывали острую, ничем не объяснимую потребность вычурно одеться, сочетая в странных комбинациях предметы гардероба. Такие эпизоды отличались кратковременностью и сопровождались полной критикой, что приводило к чувству стыда, недоумения и попытке сокрытия своего состояния от врача. Кроме того у больных отмечались кратковременные симптомы застывания с осознанием невозможности совершения движений и речевой продукции (Омельченко, 2021).

### **2.3. Психометрическое обследование**

Психометрический метод позволял представить выявленные психопатологические феномены в числовой форме для их последующей количественной оценки и использования в корреляционном анализе.

В рамках настоящего исследования применялись следующие психометрические шкалы: SOPS (Scale of Prodromal Symptoms), SANS (Scale for Assessment of Negative Symptoms), HDRS (Hamilton Depression Rating Scale), PAS (Premorbid Adjustment Scale) и PSP (Personal and Social Performance scale).

*Шкала оценки продромальных симптомов (SOPS – Scale of Prodromal Symptoms), является частью структурированного интервью для оценки продромальных симптомов (SIPS – The Structured Interview for Prodromal Syndromes) (Miller et al., 2002; Miller et al., 1999). Подшкала оценки позитивных симптомов использовалась для оценки степени выраженности аттенуированных психотических симптомов (АПС), подшкала оценки негативных симптомов – для оценки негативных симптомов, подшкала оценки*

симптомов дезорганизации применялась для количественного анализа симптомов дезорганизации речи и поведения.

*Шкала оценки депрессивных симптомов* (HDRS – Hamilton Depression Rating Scale) (Hamilton, 1960) применялась для выявления степени выраженности депрессивной симптоматики.

*Шкала оценки преморбидного функционирования* (PAS – Premorbid Adjustment Scale) (Mastrigt and Addington, 2002) применялась для установления уровня функционирования и его динамики в течение жизни пациента на основании оценки социально-учебной адаптации по отдельным возрастным периодам: детский (до 11 лет), ранний подростковый (12-15 лет) и поздний подростковый (16-18 лет), а также по параметру «Общие характеристики» для определения качества жизни больного по основным ее сферам: дом, семья, друзья, работа, спорт, искусство, хобби, социальная активность. Оценка по шкале проводилась ретроспективно однократно при поступлении больного в стационар на основании объективных и субъективных анамнестических сведений.

*Шкала оценки социального функционирования* (PSP – Personal and Social Performance Scale), разработанная на основании компонента социального функционирования шкалы оценки социального и профессионального функционирования (SOFAS – Social and Occupational Functioning Assessment Scale) (Morosini et al., 2000), включала такие параметры, как социально полезная деятельность, самообслуживание, межличностные отношения, наличие и степень выраженности агрессивного поведения.

## **2.4. МРТ-исследование**

### **2.4.1. Сбор данных**

МРТ и клиническое обследование проводили в один и тот же день или с интервалом в один день. МРТ пациентов проводили при отсутствии психомоторного возбуждения и дезорганизации поведения, что являлось необходимым условием для проведения нейровизуализационного

исследования. Сканирование проводилось на магнитно-резонансном томографе 3T Philips Achieva сотрудниками отделения лучевой диагностики НИИНДХиТ, под руководством зав. отделения д.м.н., профессора Ахадов Т.А.

T1-взвешенные изображения были получены с использованием последовательности турбо-полевого эхо (TR = 8.2 мс; TE = 3.7 мс, угол поворота 8 градусов, поле обзора (FOV) 240 мм, размер вокселя  $0.83 \times 0.83 \times 1.0$  мм, 170 срезов, межсрезное расстояние 0).

Диффузионно-взвешенные изображения были получены с использованием эхо-планарной импульсной последовательности (TR = 6657-7212 мс; TE = 70 мс; угол поворота = 90 градусов, матрица 144/144, поле обзора 240 мм, размер вокселя  $1.7 \times 1.7 \times 2$  мм, 60-65 срезов, межсрезное расстояние 0). Диффузионные градиенты были приложены в 32 неколлинеарных направлениях с фактором диффузии  $b = 800$  с/мм<sup>2</sup> и в одном направлении с фактором диффузии  $b = 0$ .

#### **2.4.2. Обработка данных**

##### **T1-взвешенные изображения**

Как было указано выше, в настоящий момент существует два основных подхода к исследованию анатомии кортикального серого вещества: воксель-базированная морфометрия (ВБМ) и поверхностно-базированная морфометрия (ПБМ). В отличие от ВБМ, с помощью которой можно анализировать только показатели объема, с помощью ПБМ можно исследовать отдельные составные части объема серого вещества коры – его толщину и площадь, которые являются с высокой степенью вероятности наследуемыми показателями, обусловленными различными, нескоррелированными генетическими факторами (Panizzon et al., 2009).

Таким образом, для анализа T1-взвешенных изображений в настоящей работе был применен подход ПБМ, обладающий большей чувствительностью к обнаружению тонких различий кортикальной анатомии, имеющих различные генетические предпосылки. T1-взвешенные изображения были

обработаны в пакете FreeSurfer (версия 6.0.0) (Fischl, 2012) для получения детальных анатомических реконструкций каждого испытуемого. Используемые алгоритмы FreeSurfer включали, в том числе, устранение интенсивности поля подмагничивания, удаление не мозговой ткани из изображений, присваивание анатомических меток (например, таламус, гиппокамп, желудочки и т.д.) каждому вокселу (Fischl et al., 2002; Fischl et al., 2004a; Segonne et al., 2004). В дополнение в объемно-базированному анализу (volume-based analysis), FreeSurfer реконструирует модели кортикальных поверхностей с использованием алгоритмов, описанных в (Dale et al., 1999; Dale and Sereno, 1993; Fischl et al., 1999; Fischl et al., 2004b). Модель поверхности состоит из сетки с треугольными ячейками, в которой каждый вертекс (отдельная точка поверхности) представляет собой точку пересечения вершин соседних треугольников и обычно располагается приблизительно на расстоянии 1 мм от другого вертекса. Позиция вертекса корректируется таким образом, чтобы модель поверхности следовала градиенту интенсивности T1-взвешенного изображения, соответствующему значению, находящемуся между кортикальным белым и серым веществом. Ограничения по сглаживанию позволяет моделировать прохождение поверхности сквозь воксель и, тем самым, моделировать эффект частичного объема и локализовать реконструируемую поверхность в субвоксельном разрешении (Greve et al., 2013). Вторая поверхность располагается вне мозгового вещества (между серым веществом и пиальной поверхностью). Первая поверхность называется «белой», вторая – «пиальной» поверхностями. Моделирование и реконструкция всех поверхностей производится в нативном анатомическом пространстве испытуемого. Расстояние между белой и пиальной поверхностями в вертексе определяется как толщина кортикальной поверхности в данном вертексе (Fischl and Dale, 2000). Площадь вертекса определяется как средняя площадь треугольников, на пересечении вершин которых располагается данный вертекс. Объем серого вещества в вертексе определяется как произведение показателя толщины на площадь. Кривизна

поверхности в вертексе вычисляется на основе ее пространственного отношения к соседним вертексам и представляется собой количественное выражение паттерна складчатости коры (Greve et al., 2013). Таким образом, для каждого испытуемого были получены показатели толщины (в мм) и площади (в мм. кв.) серого вещества в каждом вертексе реконструированной поверхности коры. Далее эти показатели были усреднены для двух полушарий согласно атласу (Desikan et al., 2006), с выделением 34 областей интереса (region of interest, ROI). Также для всех испытуемых были получены показатели объема серого вещества (в мм куб.) для 7 подкорковых образований (таламус, хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар, гиппокамп, миндалина и прилежащее ядро) в каждом полушарии.

Кроме того, с использованием алгоритмов, представленных в (Iglesias et al., 2015), для каждого испытуемого также были реконструированы 13 субрегионов гиппокампа билатерально.

### **Морфометрия супрагранулярного слоя коры**

На первом этапе, как указано выше, с помощью алгоритмов FreeSurfer 6.0.0 для всех сегментов коры согласно атласу (Desikan et al., 2006) были дополнительно получены показатели кривизны на пинальной поверхности и поверхности белого вещества.

Для последующего анализа были выбраны области интереса (ROI, region of interest) соответственно результатам проведенного межгруппового сравнения (ROI, для которых были показаны различия в толщине серого вещества между группой КВР и психически здоровым контролем). Кроме того, анализ был проведен для средних показателей по двум полушариям.

На втором этапе, с помощью методов, предложенных в (Wagstyl et al., 2016; Yeo et al., 2011) и реализованных в MATLAB, для указанных областей интереса были получены показатели двух маркеров, косвенно характеризующих изменения в супрагранулярном слое коры: 1) разница в толщине серого вещества извилин и борозд; 2) разница в показателях кривизны поверхности извилин и борозд. Кроме того, были рассчитаны

средние показатели толщины коры и кривизны пиальных поверхностей отдельно в извилинах и бороздах соответствующих областей интереса.

## **Трактография**

Трактография, проводимая вручную, опирается на комбинацию областей, через которые должны и не должны проходить выделяемые тракты. Данная комбинация подбирается специалистом на основе его нейроанатомических представлений отдельно для каждого испытуемого. Однако, ошибки и/или субъективные решения оператора очень затрудняют воспроизводимость такой «ручной» трактографии. Масштаб этой проблемы до сих пор не оценён ДВ-MPT сообществом и, по мнению ряда исследователей, требуется создание четких стандартизированных и воспроизводимых протоколов для каждого выделяемого вручную тракта, чего до сих пор не сделано (Rheault et al., 2020). С другой стороны, к настоящему моменту разработано несколько автоматизированных подходов, не зависящих от оператора и показывающих лучшие результаты с точки зрения точности, скорости и воспроизводимости результатов (Andica et al., 2023; Kreilkamp et al., 2019). Три наиболее валидизированных ДВ-MPT сообществом подходы включают TRACULA (TRActs Constrained by Under-Lying Anatomy (Maffei et al., 2021; Yendiki et al., 2011)), AFQ (Automated Fiber Quantification, (Yeatman et al., 2012)), и TractSeg (Wasserthal et al., 2018; Wasserthal et al., 2019). При этом, указанные подходы используют различные стратегии реконструкции трактов и решение о применении того или иного подхода принимается исходя из исследовательских задач. Так, AFQ анализирует показатели диффузии только в центральных частях трактов, до того как они начнут расходиться к поверхности коры больших полушарий (Yeatman et al., 2012). Таким образом затрудняется дальнейшее сопоставление (корреляции) нарушений в проводящих путях и корковой анатомии, являющееся одной из задач настоящей работы. Для настоящего исследования был выбран пакет TRACULA, так как он, в отличие от TractSeg, для построения трактов использует анатомические реконструкции, полученные во Freesurfer и

используемые в настоящем исследовании при анализе серого вещества, что, как предполагается, может улучшить сопоставимость трактографических и структурных результатов в корреляционном анализе. Кроме того, в TRACULA используется модель диффузии «ball-and-stick» (Behrens et al., 2007), которая моделирует два анизотропных компонента в каждом вокселе, что позволяет лучше оценивать области низкой анизотропии и перекреста пучков белого вещества.

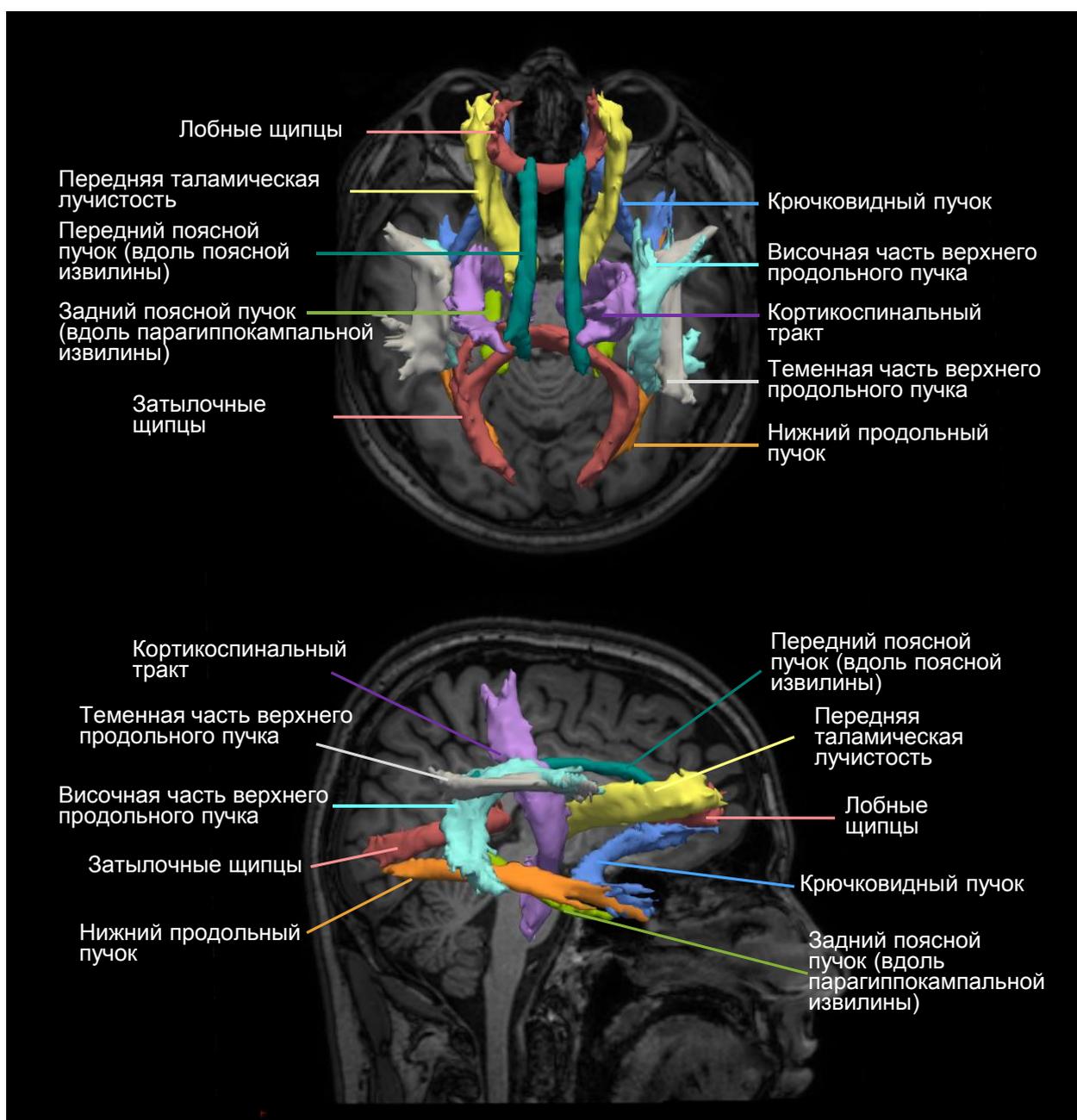
Таким образом, для проведения трактографии был использован пакет алгоритмов TRACULA (Maffei et al., 2021; Yendiki et al., 2011), являющийся частью FreeSurfer 6.0.0 (Fischl, 2012). TRACULA применяет метод глобальной (анализирует воксели всего мозга) вероятностной трактографии и использует предзаданную информацию об анатомическом расположении трактов, полученную на обучающем наборе испытуемых. Данные, полученные на обучающей выборке, включают вероятность прохождения каждого тракта через каждый анатомический сегмент (или рядом с ним), полученный в результате обработки T1-взвешенных данных в FreeSurfer 6.0.0. Эта вероятность рассчитывается отдельно для каждой точки траектории прохождения тракта. Таким образом, при построении тракта не делается предположения о том, что он будет иметь одинаковую форму у исследуемого испытуемого и обучающей выборки. Делается предположение только о том, что тракт проходит через одни и те же анатомические области или их окрестности. Другими словами, TRACULA не подразумевает полного соответствия между испытуемыми и обучающей выборкой (Yendiki et al., 2013). Предзаданные распределения вероятностей нахождения тракта рядом с теми или иными анатомическими структурами берутся из атласа и совмещаются с кортикальными и подкорковыми сегментациями каждого испытуемого, полученными во FreeSurfer. При этом эти же сегментации используются в настоящей работе для анатомического анализа (толщины и площади коры и объема подкорковых образований). В целом, последовательность алгоритмов TRACULA состоит из двух этапов: 1)

обработка T1-взвешенных изображений для получения анатомических сегментаций (коры и подкорковых образований); 2) обработка ДВ-МРТ данных для построения трактов и расчета показателей диффузии.

Так, после получения анатомических реконструкций с использованием FreeSurfer, был проведен препроцессинг ДВ-изображений, включающий следующие шаги: коррекция изображений на движения и вихревые токи с помощью инструмента *eddy\_correct* (часть пакета FSL 5.0.7, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>), поворот градиентных векторов для соответствия скорректированным изображениям, создание маски головного мозга, аффинное преобразование ДВ-изображений в пространство T1-взвешенных изображений, нелинейное преобразование T1-взвешенных изображений испытуемых к встроенному в FreeSurfer темплету (Zollei et al., 2010), расчет тензоров, создание масок кортикального серого вещества и белого подкоркового вещества из анатомических реконструкций FreeSurfer, вычисление вероятностей прохождения трактов в каждом вокселе в зависимости от анатомии испытуемого с использованием атласа TRACULA. Затем, с помощью инструмента BEDPOSTX (часть пакета FSL 5.0.7, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) из данных, прошедших препроцессинг, была построена модель диффузии «ball-and-stick» (Behrens et al., 2007), позволяющая моделировать два анизотропных тензора в каждом вокселе и, таким образом, учитывать потенциальные перекресты волокон. Наконец, итоговым шагом была вероятностная реконструкция трактов, когда для выбора начальной точки тракта TRACULA ориентируется на атлас, полученный на обучающей выборке и сопоставленный с помощью нелинейного преобразования с анатомическими реконструкциями испытуемого.

Таким образом была проведена автоматическая реконструкция всех 18-ти трактов белого вещества из атласа TRACULA для каждого испытуемого: нижний продольный пучок, крючковидный пучок, передняя таламическая лучистость, передняя часть поясного пучка (вдоль поясной извилины и над

мозолистым телом), задняя часть поясного пучка (вдоль парагиппокампальной извилины и под мозолистым телом), теменная часть верхнего продольного пучка, височная часть верхнего продольного пучка, кортикоспинальный тракт, а также пучки волокон, проходящие через колесо (лобные щипцы) и валик мозолистого тела (затылочные щипцы) (рис. 1). Для каждого тракта были определены показатели фракционной анизотропии (ФА), средней (СД), радиальной (РД) и аксиальной диффузии (АД). Указанные показатели представляли собой средневзвешенные (по вероятности прохождения тракта в данном вокселе) значения по всем вокселям тракта.



**Рис. 1.** Пример реконструкции 18-ти трактов одного из испытуемых. Тракты изображены в виде изоповерхностей на фоне T1-взвешенного изображения. Аксиальная и сагитальная проекции.

### **Анализ «свободной воды»**

Согласно современным представлениям, нейровоспаление может играть важную роль в нарушениях структурной связанности при шизофрении и выражаться в увеличении объемов внеклеточной жидкости («свободной воды») в белом веществе (Carreira Figueiredo et al., 2022; Cetin-Karayumak et al., 2023; Di Biase et al., 2021b). Таким образом, для проверки гипотезы о связи воспалительных процессов и нарушений микроструктуры трактов при КВР, было принято решение о проведении post-hoc анализа показателя «свободной воды» в трактах, в которых по результатам трактографии будут обнаружены различия между группой КВР и здоровым контролем.

Препроцессинг ДВ-MPT изображений включал коррекцию движений и вихревых токов с помощью инструмента *eddy\_correct* (часть пакета FSL 5.0.7, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>). Далее параметры градиентных векторов были изменены для соответствия скорректированным изображениям. Маска ткани головного мозга была создана с помощью бинаризации реконструкций коры и подкорковых образований, полученных в процессе обработки T1 изображений в FreeSurfer 6.0.0. Затем данная маска была трансформирована из пространства T1 в пространство изображения b0 путем аффинного преобразования с помощью инструмента *bbregister* (<http://www.freesurfer.net/fswiki/bbregister>), который использует модель поверхности коры больших полушарий для оптимизации преобразования между структурными и диффузионно-взвешенными данными.

Для определения объемов «свободной воды» применен подход (Pasternak et al., 2009), позволяющий смоделировать два компонента диффузии в каждом вокселе: изотропический компонент «свободной воды» (СВ), и тканевый компонент, моделируемый тензором диффузии. СВ компонент оценивает объем «свободной» воды, находящийся во внеклеточном пространстве, в то время как тканевый компонент оценивает параметры ФА,

РД и АД, полученные из анализа сигнала, скорректированного на вклад свободно диффундирующей воды. Таким образом, с использованием алгоритмов, предложенных (Pasternak et al., 2009) и реализованных в MATLAB, для каждого испытуемого были построены карты показателей «свободной воды» для всех вокселей, входящих в указанную выше маску.

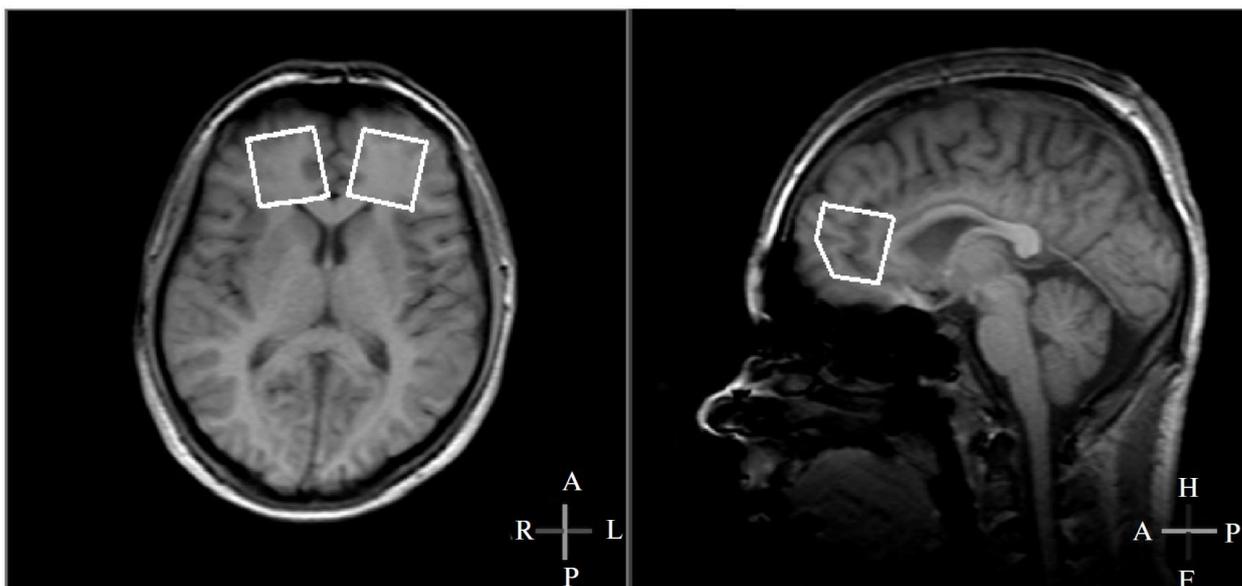
Повоксельный анализ «свободной воды» проводился с помощью алгоритма TBSS (Tract-Based Spatial Statistics, часть FSL 5.0.7) (Smith et al., 2006) по протоколам рабочей группы ENIGMA-DTI (<https://enigma.ini.usc.edu/protocols/dti-protocols/>), которые уже применялись автором в опубликованных исследованиях консорциума ENIGMA (van Velzen et al., 2019). Карты «свободной воды» испытуемых были преобразованы в пространство темплейта ENIGMA-DTI (Jahanshad et al., 2013). Затем преобразованные карты СВ были спроецированы на центральный скелет вокселей ENIGMA-DTI с использованием нелинейного преобразования. Таким образом были получены скелетонизированные карты «свободной воды» всех испытуемых. Затем данные карты были сегментированы на 20 областей интереса (ROI) согласно трактографическому атласу Johns Hopkins University (JHU white-matter tractography atlas – 20 трактов, <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases>), для каждой из которых были вычислены средние показатели СВ. Для статистического анализа объемов «свободной (внеклеточной) воды» в белом веществе были выбраны области интереса по результатам проведенного межгруппового сравнения (тракты, для которых были показаны различия между группой КВР и психически здоровым контролем).

### **Протонная магнитно-резонансная спектроскопия**

Помимо T1- и диффузионно-взвешенной МРТ, 39 испытуемых (20 пациентов с КВР и 19 здоровых испытуемых) прошли исследование с применением протонной магнитно-резонансной спектроскопии (<sup>1</sup>H-MRS). Воксели размером 30×30×30 мм последовательно размещали в области лобных долей в правом и левом полушариях мозга (рис. 2). Спектры

регистрировали с помощью импульсной последовательности MEGA-PRESS (TE = 68 мс, TR = 2000 мс, селектирующий импульс с длительностью 14 мс на  $\delta_H$  1.9 и 7.56 м.д., число накоплений 32, NSA = 8).

Обработку<sup>5</sup> проводили в программе jMRUi (ver. 5.1 Alpha (Stefan et al., 2009)). Рассчитывали показали GAMK/Cr и GLX/Cr – концентрации GAMK и GLX (глутамат + глутамин с основным вкладом глутамата), отнесенные к концентрации креатин/фосфокреатин (более подробно процедуры количественной обработки спектров см. в (Меньщиков et al., 2015)).



**Рис. 2.** Расположение областей интереса (ROI) в левой и правой лобных долях. Аксиальная и сагиттальная проекции.

### **Проверка качества изображений**

Сначала была проведена визуальная оценка сырых T1-взвешенных DICOM данных, по итогам которой из анализа были исключены изображения трех психически здоровых испытуемых из-за наличия несовместимых с последующей обработкой данных артефактов движения. После обработки T1-взвешенных данных в FreeSurfer и получения анатомических реконструкций, была проведена визуальная экспертная и программная оценка качества полученных сегментаций согласно протоколам (отдельно для коры и

<sup>5</sup> Количественную обработку спектров проводил Меньщиков Петр Евгеньевич (ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля Российской академии наук, г Москва), статистический анализ – автор представленного диссертационного исследования.

подкорковых образований) консорциума ENIGMA (<https://enigma.ini.usc.edu/protocols/imaging-protocols/>). После такой оценки из дальнейшего анализа (межгрупповые сравнения и корреляционный анализ) было исключено незначительное количество отдельных сегментов коры и подкорковых образований ряда испытуемых.

На первом этапе ДВ-изображения были визуально оценены посрезово, серьезных артефактов движения, несовместимых с последующей обработкой данных, обнаружено не было. Затем была проведена визуальная оценка качества регистрации  $b_0$  изображений к T1-взвешенным изображениям. Далее, полученные в процессе обработки карты фракционной анизотропии каждого испытуемого также были визуальной оценены для обнаружения карт, потенциально затронутых незамеченными на первом этапе артефактами движения. Таких карт также обнаружено не было, и все изображения были допущены к последующему анализу. Затем была проведена визуальная и программная (поиск выбросов с точки зрения длины и объема тракта) проверка итоговых реконструкций трактов и, в случае обнаружения некачественных реконструкций, отдельно для этих трактов и испытуемых была проведена повторная процедура реконструкции в соответствии с инструкциями разработчиков (reinitialization step). Данная процедура проводилась до момента получения качественной реконструкции.

Дополнительно, для количественной оценки движений головы, для каждого объема были рассчитаны величины перемещения и вращения (из аффинных преобразований), а для каждого среза рассчитаны показатели выпадения сигнала, специфичные для ДВ-MPT данных (Benner et al., 2011). Рассчитываемые из аффинных преобразований показатели лучше отражают медленные движения, в то время как показатели, основанные на интенсивности сигнала, лучше отражают быстрые движения (Yendiki et al., 2013). В итоге были рассчитаны следующие показатели: 1) среднее перемещение для всех объемов; 2) среднее вращение для объемов; 3) процент срезов с чрезмерным выпадением интенсивности сигнала; 4) средний

показатель выпадения сигнала для таких срезов. Различий во всех указанных показателях между группами КВР и здоровым контролем не зафиксированно (Таблица 3).

**Таблица 3.** Четыре показателя для оценки движений головы для ДВ-МРТ изображений

	<b>КВР</b>	<b>Здоровый контроль</b>	<b>Статистика</b>	<b><i>p</i>-значение</b>
Перемещение объемов (мм), медиана, среднее ( $\sigma$ )	0.421, 0.553 (0.27)	0.590, 0.593 (0.19)	MWU = 345	0.121
Вращение объемов (градусы), медиана, среднее ( $\sigma$ )	0.004, 0.004 (0.002)	0.004, 0.005 (0.002)	MWU = 378	0.287
Процент срезов с выпадением сигнала, медиана, среднее ( $\sigma$ )	0, 0.056 (0.291)	0, 0.008 (0.046)	MWU = 479.5	0.313
Степень выпадения сигнала, медиана, среднее ( $\sigma$ )	1, 1.003 (0.01)	1, 1.001 (0.003)	MWU = 480.5	0.297

Диффузионно-взвешенные изображения были получены для 37 из 38 испытуемых с КВР. В процессе проверки качества изображений у 7 испытуемых с КВР были обнаружены изменения в МР-последовательности в виде увеличения межсрезового расстояния, которое в оригинальной последовательности составляло 0. Несмотря на отсутствие выраженных артефактов движения, изображения этих 7 людей было принято исключить из межгрупповых сравнений. Соответственно, для 30 оставшихся испытуемых с КВР (средний возраст  $20.4 \pm 2.6$  лет) была подобрана группа сравнения из 30 здоровых испытуемых (средний возраст  $21.2 \pm 2.7$  лет, различия по возрасту отсутствовали,  $t = -1.07$ ,  $p = 0.29$ ). Диффузионно-взвешенные изображения для группы первого эпизода шизофрении были собраны с отличающимися параметрами МР-последовательности и, соответственно, в настоящее исследование не вошли.

В тоже время, количество испытуемых с КВР, у которых были одновременно собраны ДВ-изображения и нейрофизиологические данные по вызванным потенциалам, составило 28 из 38 человек. В связи с таким ограничением размера выборки, было принято решение не исключать ДВ-изображения указанных выше 7 испытуемых из корреляционного анализа

между диффузионными показателями и параметрами волны P300 слуховых ВП.

## **2.5. Нейрофизиологическое исследование**

### **2.5.1. Сбор данных**

Регистрацию биоэлектрической активности проводили сотрудники лаборатории нейровизуализации и мультимодального анализа под руководством зав. лаборатории д.б.н. Лебедевой И.С. на аппаратно-программном комплексе топографического картирования биопотенциалов мозга NeuroKM (НМФ «Статокин», Россия) в комплекте с аудиогенератором (НМФ «МБН», Россия). Биоэлектрическую активность регистрировали в 16 отведениях (система 10–20), с референтным объединенным ушным электродом. Полоса пропускания составляла 0.3–70 Гц (с последующей off-line фильтрацией, диапазон 1.6–45 Гц для фоновой ЭЭГ, 1.6–30 Гц для вызванных потенциалов), частота оцифровки – 500 Гц. Удаление артефактов проводилось «вручную» одним из сотрудников лаборатории.

### **2.5.2. Фоновая ЭЭГ**

Фоновую ЭЭГ (в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами) регистрировали в течение двух минут. Обработка была проведена с помощью программы Brainsys (НПО «Нейрометрикс», Россия). Проводили спектральный анализ с выделением спектральной мощности гамма-диапазона (30–45 Гц).

### **2.5.3. Вызванные потенциалы**

Исследование слуховых ВП проводили в стандартной слуховой парадигме oddball с вероятностью предъявления целевого стимула (тон, частота 2 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0.2 и нецелевого (тон, частота 1 кГц, интенсивность 60 дБ) – 0.8. Стимулы подавали бинаурально, с частотой раз в две секунды, в квазислучайном порядке. Межстимульный интервал варьировал в диапазоне 20%. Испытуемые, с закрытыми глазами, должны

были нажимать большим пальцем ведущей руки на кнопку в ответ на целевой стимул и игнорировать нецелевой. Перед каждым обследованием проводилась обучающая серия.

Проводили усреднение (у каждого испытуемого отдельно) фрагментов биоэлектрической активности в ответ на первые 30 правильно распознанных «целевых» стимулов, эпоха анализа составляла 700 мс, престаимпульный интервал (относительно которого проводили коррекцию данных) – 200 мс.

Компонент P300 выделялся как наибольшая позитивная волна в интервале 280–450 мс. В работе анализировали величины амплитуд и латентных периодов волны P300 (на целевой стимул) в 12 отведениях (F7, F3, F4, F8, T3, C3, CZ, C4, T4, P3, PZ, P4).

## **2.6. Статистический анализ**

### **Анализ зон интереса (ROI)**

Межгрупповые сравнения по диффузионным, морфометрическим, спектроскопическим и нейрофизиологическим показателям проводились в R (версия 4.2.1). Был проведен множественный ковариационный анализ (или его непараметрический аналог, вычисленный в пакете R *sm* 2.2-5.6) с включением фактора возраста в качестве ковариаты, а в случае сравнений по показателям объемов, в качестве ковариаты дополнительно учитывался показатель интракраниального объема. Исследуемые показатели использовались как зависимая переменная, а группа испытуемых как предиктор. Так как исследуемые показатели коррелировали между собой, уровни значимости корректировались на множественные сравнения отдельно для диффузионных, морфометрических, спектроскопических и нейрофизиологических показателей по модифицированному методу FDR ( $q = 0.05$ ) (TSBH – two-stage step-up FDR-controlling procedure (Benjamini et al., 2006)) с помощью функции *mt.rawp2adjp* пакета R *multtest* 2.52.0.

## Корреляционный анализ

Для проведения корреляционного анализа использовались только те показатели (кроме клинических), для которых были показаны межгрупповые различия. Применялся метод линейной регрессии, расчеты проводились в R (версия 4.2.1). Все исследуемые показатели были центрированы, нормированы и преобразованы методом Бокса-Кокса с автоматическим определением параметра лямбда (пакет R *caret* версия 6.0-81). Показатели возраста, хлорпромазинового эквивалента и интракраниального объема (в случае волюметрических показателей) включались в модели как дополнительные независимые переменные. Так как исследуемые в регрессионных моделях показатели коррелировали между собой, уровни значимости регрессионных коэффициентов корректировались на множественные сравнения по количеству анализируемых корреляций также по модифицированному методу FDR ( $q = 0.05$ ) (TSBH – two-stage step-up FDR-controlling procedure (Benjamini et al., 2006)) с помощью функции *mt.rawp2adjp* пакета R *multtest* 2.52.0.

Кроме того, в соответствии с заранее выдвинутыми гипотезами, проверялись корреляции между измененными показателями трактов и латентностей P300, а также между измененными показателями спектральной мощности в гамма-диапазоне и показателями ГАМК/Cr и GLX/Cr. Уровни значимости данных корреляций на множественность сравнений не корректировались.

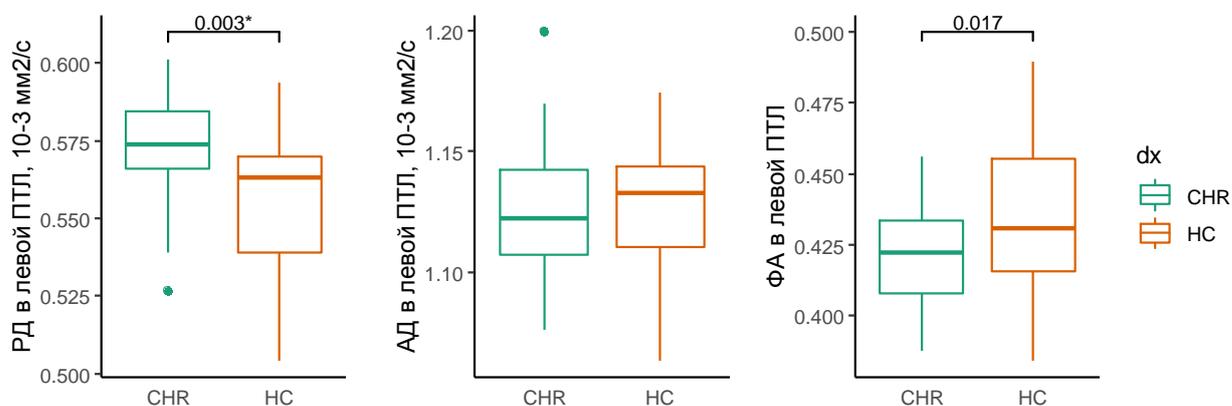
Также представлены и описаны статистически значимые ( $p < 0.05$ ) нескорректированные результаты корреляционного анализа измененных структурно-функциональных показателей с клиническими данными.

## Глава 3. Результаты исследования

### 3.1. Межгрупповые сравнения

#### 3.1.1. Результаты трактографии

Единственным различием между группой клинического риска и здоровыми испытуемыми, прошедшим коррекцию на множественные сравнения, стала большая величина радиальной диффузии в левой передней таламической лучистости ( $0.572 \pm 0.018$  vs  $0.555 \pm 0.024$ ;  $F(1,57) = 9.6$ ,  $p = 0.003$ ; Cohen's  $d = 0.8$ , 95% CI: 0.26 до 1.34) (рис. 3). Кроме того был обнаружен ряд прочих отличий ( $p_{\text{нескорр.}} < 0.05$ ), которые не прошли коррекцию на множественные сравнения.



**Рис. 3.** Боксплоты показателей РД, АД и ФА левой таламической лучистости для групп КВР и здорового контроля. \* – отмечены нескорректированные уровни значимости, прошедшие коррекцию на множественность сравнений. CHR – КВР, HC – здоровый контроль.

#### 3.1.2. Показатель «свободной воды»

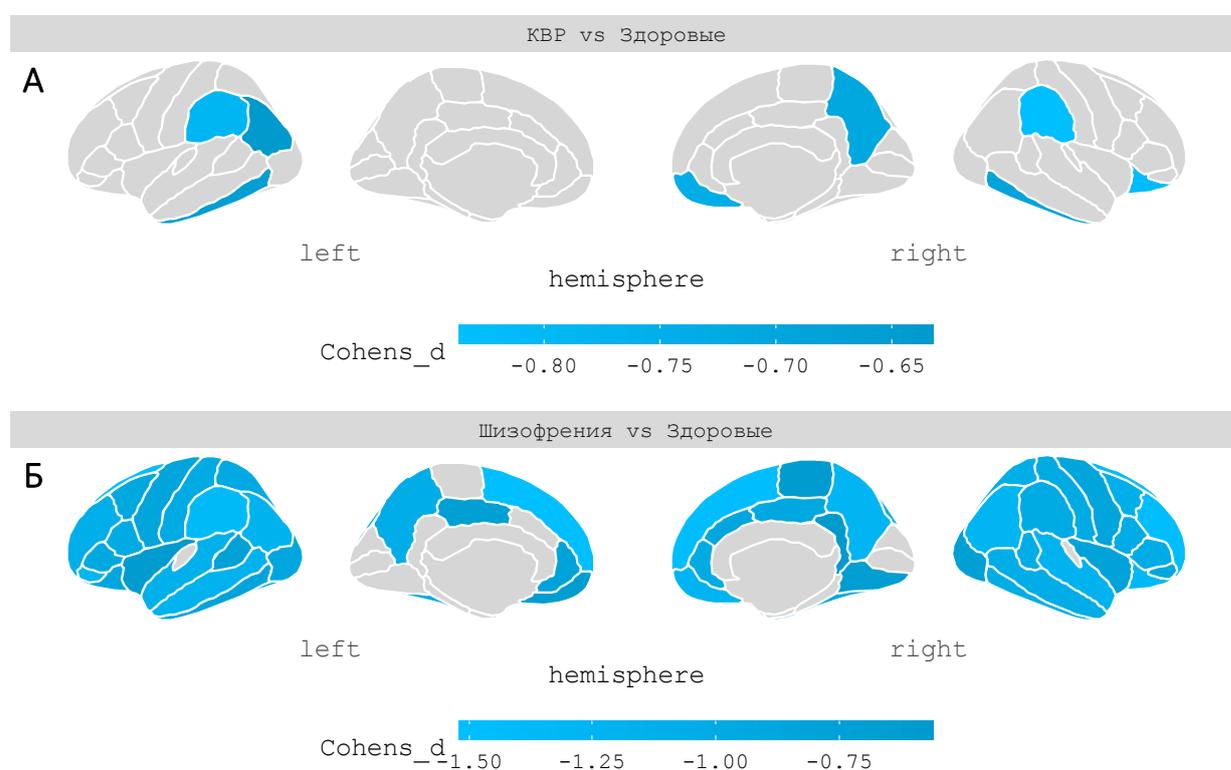
При post-hoc анализе среднего показателя «свободной воды» в вокселях, попадающих в область левой передней таламической лучистости согласно трактографическому атласу Johns Hopkins University (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases>), различий между группой КВР и здоровым контролем обнаружено не было.

#### 3.1.3. Толщина и площадь серого вещества коры больших полушарий

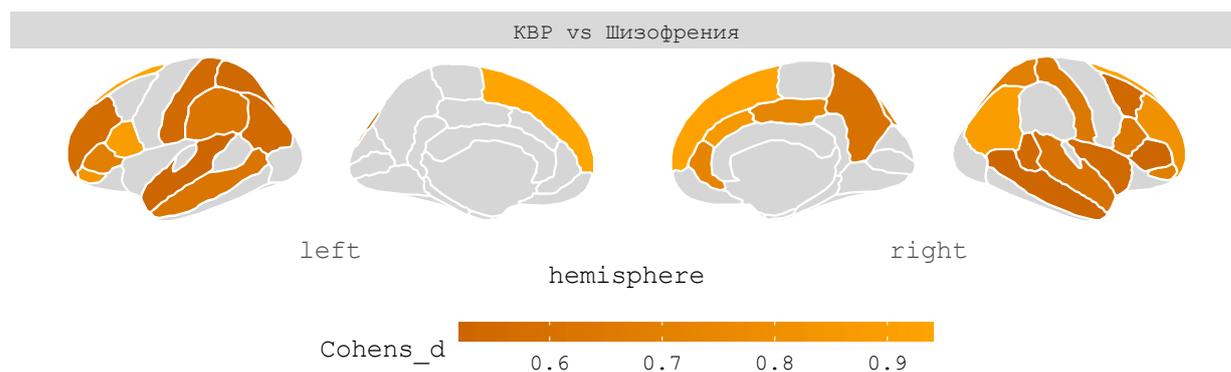
В группе КВР было выявлено 8 областей снижения толщины коры в двух полушариях по сравнению с группой здорового контроля (рис. 4А, таблица 4),

и 28 областей большей толщины серого вещества коры по сравнению с группой шизофрении (рис. 5). Различий по площади коры между тремя группами обнаружено не было.

В группе шизофрении было выявлено 57 областей снижения толщины коры в двух полушариях по сравнению с группой здорового контроля (рис. 4Б), включая все 8 областей, в которых было обнаружено снижение толщины коры в группе КВР по сравнению с группой здорового контроля (рис. 4А, таблица 4).



**Рис. 4.** Показаны кластеры снижения толщины коры в двух полушариях (согласно атласу (Desikan et al., 2006)) в группе КВР по сравнению с группой здорового контроля (А) и группе шизофрении по сравнению с группой здорового контроля (Б). Уровни значимости результатов (Cohen's *d*) нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой.



**Рис. 5.** Показаны кластеры большей толщины коры в двух полушариях (согласно атласу (Desikan et al., 2006)) в группе KBP по сравнению с группой шизофрении. Уровни значимости результатов (Cohen's *d*) нанесены на кластеры в соответствии с цветовой шкалой.

**Таблица 4.** Результаты межгрупповых сравнений между группой KBP и психически здоровым контролем, прошедшие коррекцию на множественные сравнения

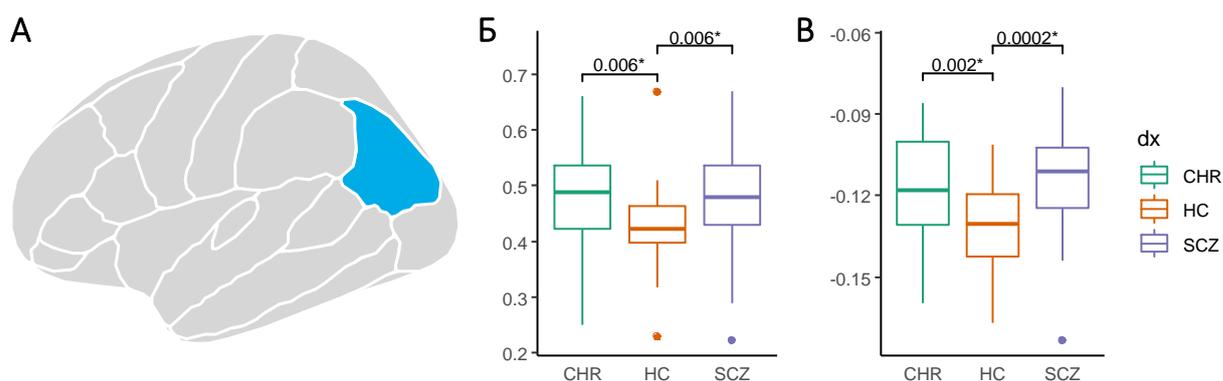
	<b>KBP</b> Среднее±SD, мм	<b>Контроль</b> Среднее±SD, мм	<b>p-value</b>	<b>F</b>	<b>Cohen</b> <i>d</i>	<b>Cohen d</b> ДИ 95%
<b>Левое полушарие</b>						
Нижняя теменная кора	2.46±0.11	2.52±0.09	0.0065	7.9	-0.6	-1.10 -0.16
Нижняя височная извилина	2.82±0.13	2.90±0.12	0.0049	8.4	-0.7	-1.13 -0.19
Супрамаргинальная извилина	2.54±0.11	2.62±0.11	0.0007	12.4	-0.8	-1.26 -0.31
<b>Правое полушарие</b>						
Нижняя височная извилина	2.83±0.13	2.91±0.08	0.0036	9	-0.7	-1.16 -0.22
Латеральная орбитофронтальная кора	2.70±0.15	2.08±0.12	0.0006	12.8	-0.8	-1.30 -0.35
Медиальная орбитофронтальная кора	2.55±0.12	2.63±0.09	0.0015	10.9	-0.7	-1.21 -0.27
Предклинье	2.41±0.09	2.47±0.09	0.0021	10.2	-0.7	-1.18 -0.24
Супрамаргинальная извилина	2.54±0.11	2.63±0.09	0.0004	13.9	-0.8	-1.31 -0.36

### 3.1.4. Толщина супрагранулярного слоя коры

При post-hoc анализе областей коры, по которым были показаны различия в толщине серого вещества между группой KBP и здоровым контролем (рис. 4А, таблица 4), в группе KBP была обнаружена одна область – нижняя теменная доля левого полушария – для которой было показано одновременное увеличение разницы в толщинах серого вещества извилин и борозд ( $F(1,73) = 8.1$ ,  $p = 0.006$ ; Cohen's  $d = 0.66$ , 95% CI: 0.19 до 1.13) и

увеличение разницы кривизны пиальных поверхностей извилин и борозд ( $F(1,73) = 10.4, p = 0.002$ ; Cohen's  $d = 0.74, 95\% \text{ CI: } 0.27 \text{ до } 1.22$ ) по сравнению с группой контроля (рис. 6).

В группе шизофрении по сравнению с группой здорового контроля одновременное увеличение двух указанных показателей обнаружено в трех из анализируемых областей (левая нижняя теменная доля, левая нижняя височная извилина, латеральная орбитофронтальная кора справа). Различий между группами КВР и шизофрении не выявлено.

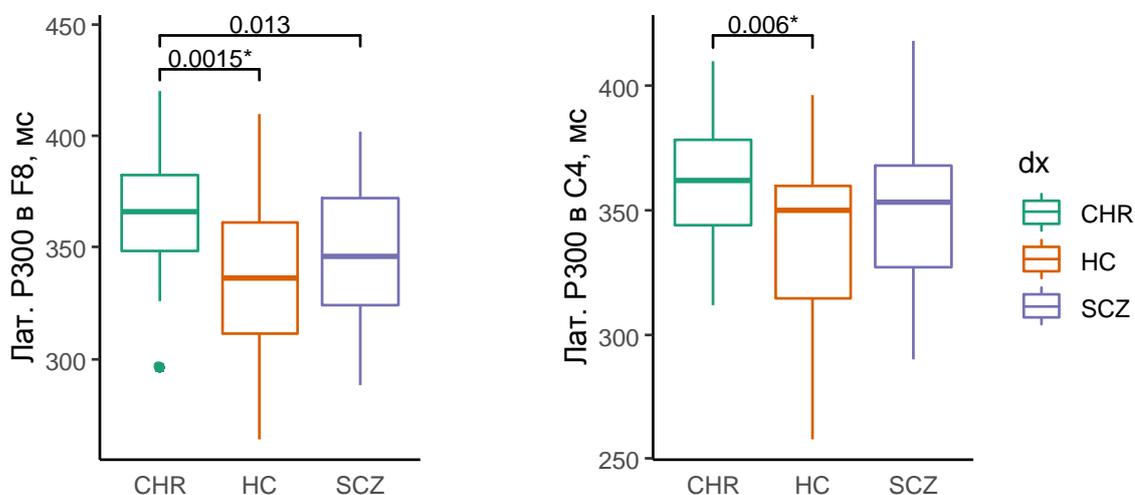


**Рис. 6. А:** Синим цветом выделена нижняя теменная доля согласно атласу R. S. Desikan et al. (2006) (Desikan et al., 2006). **Б:** Боксплоты разниц кривизны пиальных поверхностей извилин и борозд (мм) для трех группы. **В:** Боксплоты показателей разниц толщин серого вещества в бороздах и извилинах ( $\text{мм}^{-1}$ ) для трех групп. \* – отмечены нескорректированные уровни значимости, прошедшие коррекцию на множественность сравнений. CHR – КВР, HC – здоровый контроль, SCZ – шизофрения.

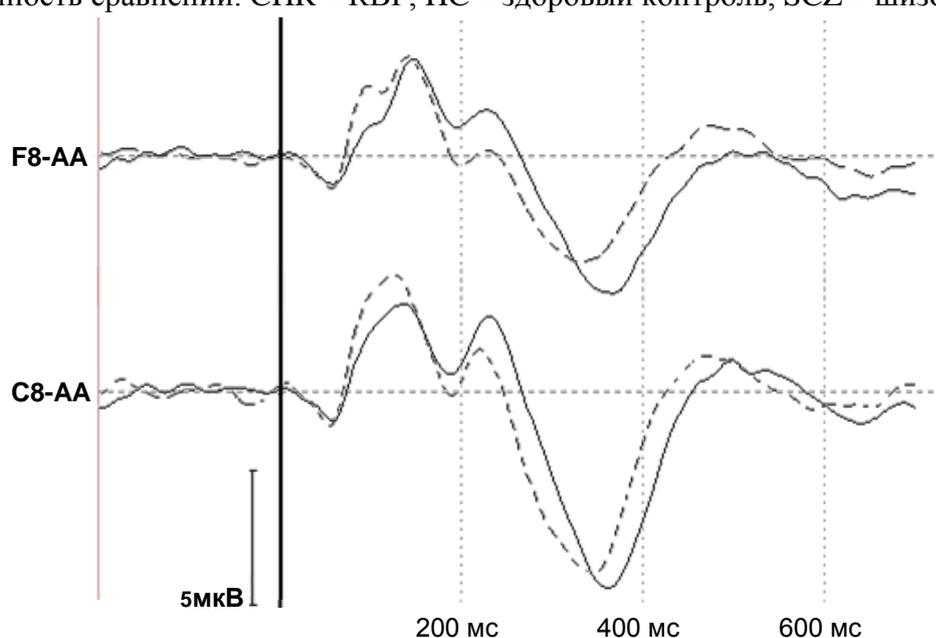
### 3.1.5. Амплитуды и латентные периоды волны P300

Исследование волны P300 слуховых вызванных потенциалов в парадигме “oddball” выявило статистически более высокие значения латентности в отведениях F8 ( $366 \pm 28$  vs  $337 \pm 39$ ;  $F(1,57) = 11.1, p = 0.0015$ ; Cohen's  $d = 0.86, 95\% \text{ CI: } 0.32 \text{ до } 1.40$ ) и C4 ( $360 \pm 23$  vs  $337 \pm 34$ ;  $F(1,58) = 8.1, p = 0.006$ ; Cohen's  $d = 0.73, 95\% \text{ CI: } 0.20 \text{ до } 1.26$ ) в группе КВР по сравнению с группой здорового контроля (рис. 7, 8). Кроме того, латентность P300 в отведении F8 была выше в группе КВР по сравнению с группой шизофрении ( $366 \pm 28$  vs  $346 \pm 31$ ;  $F(1,56) = 6.6, p = 0.013$ ; Cohen's  $d = 0.66, 95\% \text{ CI: } 0.12 \text{ до } 1.20$ ), однако данное различие не прошло коррекцию на множественные сравнения (рис. 7). При этом даже номинальных изменений амплитуды волны

P300 в отведениях F8 и C4 обнаружено не было. А в группе шизофрении не было обнаружено изменений ни в амплитуде ни в латентности волны P300 во всех 12 отведениях.



**Рис. 7.** Боксплоты показателей латентности волны P300 в отведениях F8 и C4 для трех групп. \* – отмечены нескорректированные уровни значимости, прошедшие коррекцию на множественность сравнений. CHR – КВР, HC – здоровый контроль, SCZ – шизофрения.



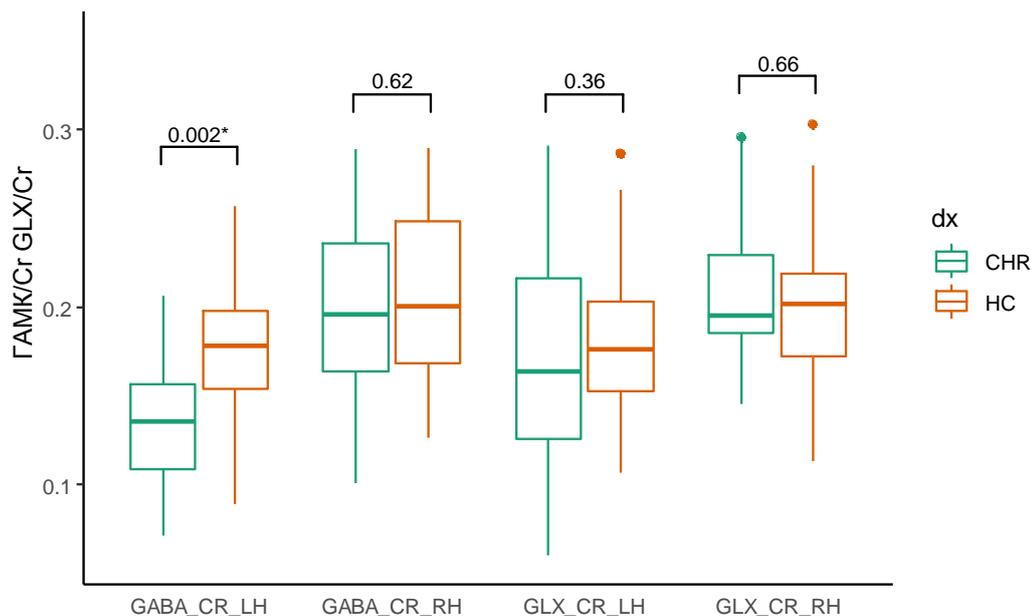
**Рис. 8.** Усредненные по группам ВП на целевой стимул. Сплошная линия – данные для группы КВР, пунктирная линия – группы контроля. Черная вертикальная линия – момент подачи стимула.

### 3.1.6. Уровень ГАМК/Cr и GLX/Cr

Межгрупповой анализ данных протонной МР спектроскопии выявил снижение показателя ГАМК/Cr в вокселе левого полушария в группе КВР по

сравнению со здоровым контролем ( $0.137 \pm 0.041$  vs  $0.180 \pm 0.042$ ;  $F(1,36) = 11.1$ ,  $p = 0.002$ ; Cohen's  $d = -1.06$ , 95% CI: -1.76 до -0.37) и неизменность показателя GLX/Cr в обоих полушариях (рис. 9). Также была обнаружена отрицательная корреляция ГАМК/Сr в левом полушарии с баллами подшкалы позитивных симптомов SOPS ( $r = -0.45$ ; CI: -0.75 до -0.013;  $p_{\text{нескорр}} = 0.038$ ).

Данные протонной МР спектроскопии для пациентов с первым эпизодом шизофрении не собирались.



**Рис. 9.** Боксплоты показателей ГАМК/Сr и GLX/Сr в двух полушариях для групп КВР и здорового контроля. \* – отмечен нескорректированный уровень значимости, прошедший коррекцию на множественность сравнений. CHR – КВР, HC – здоровый контроль, SCZ – шизофрения.

### 3.1.7. Спектральная мощность гамма-ритма

При сравнении групп по данным фоновой ЭЭГ было выявлено снижение спектральной мощности гамма-ритма в отведениях F3, F8, C3, Cz, Pz, P4 в группе КВР по сравнению с группой здорового контроля (таблица 5А, рис. 10), и в отведениях C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, T6, O2 в группе КВР по сравнению с группой шизофрении (таблица 5Б). В группе шизофрении по сравнению с группой здорового контроля изменений обнаружено не было.

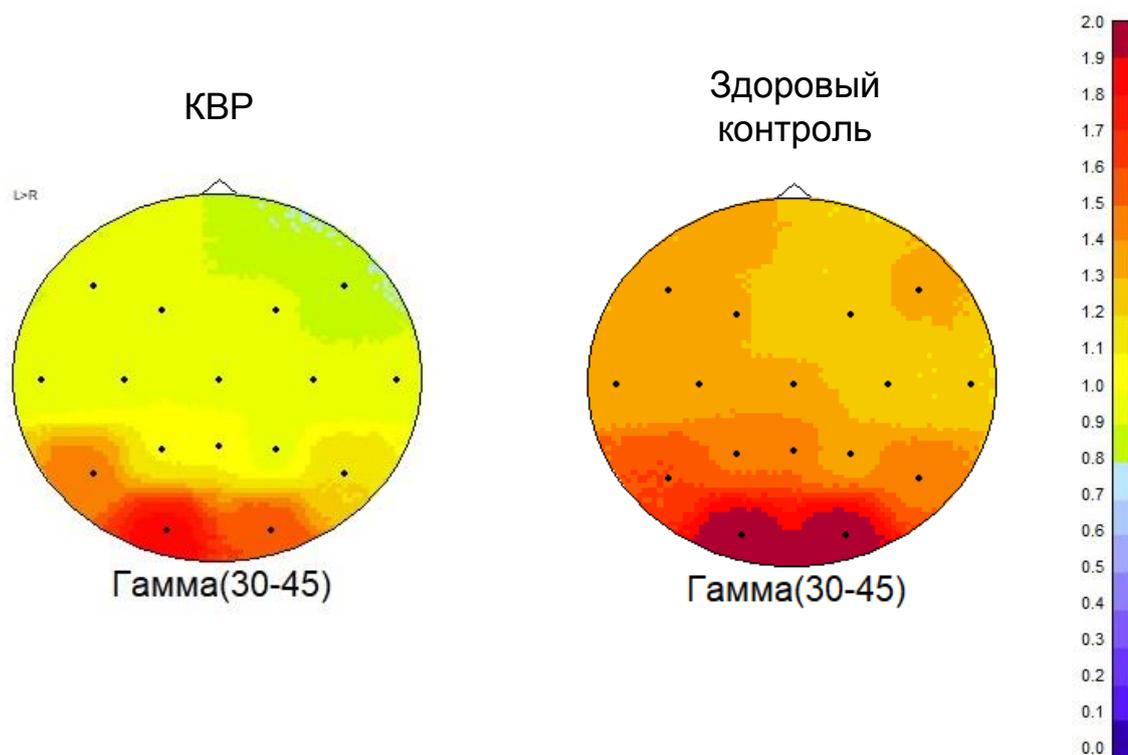
**Таблица 5.** Результаты межгрупповых сравнений между группой КВР и здоровым контролем, КВР и шизофренией, прошедшие коррекцию на множественные сравнения

**А**

Отведение	КВР мкВ <sup>2</sup> (Среднее±SD)	Контроль мкВ <sup>2</sup> (Среднее±SD)	p-value	F	Cohen d	Cohen d ДИ 95%
F3	0.97±0.62	1.4±0.64	0.0097	7.2	-0.7	-1.22 -0.16
F8	0.84±0.61	1.45±1.03	0.0072	7.8	-0.7	-1.24 -0.19
C3	0.97±0.55	1.44±0.64	0.0026	9.9	-0.8	-1.32 -0.27
Cz	1.03±0.61	1.42±0.52	0.0074	7.7	-0.7	-1.22 -0.18
Pz	1.17±0.7	1.62±0.63	0.0098	7.1	-0.7	-1.2 -0.16
P4	1.04±0.66	1.53±0.66	0.0051	8.5	-0.7	-1.27 -0.22

**Б**

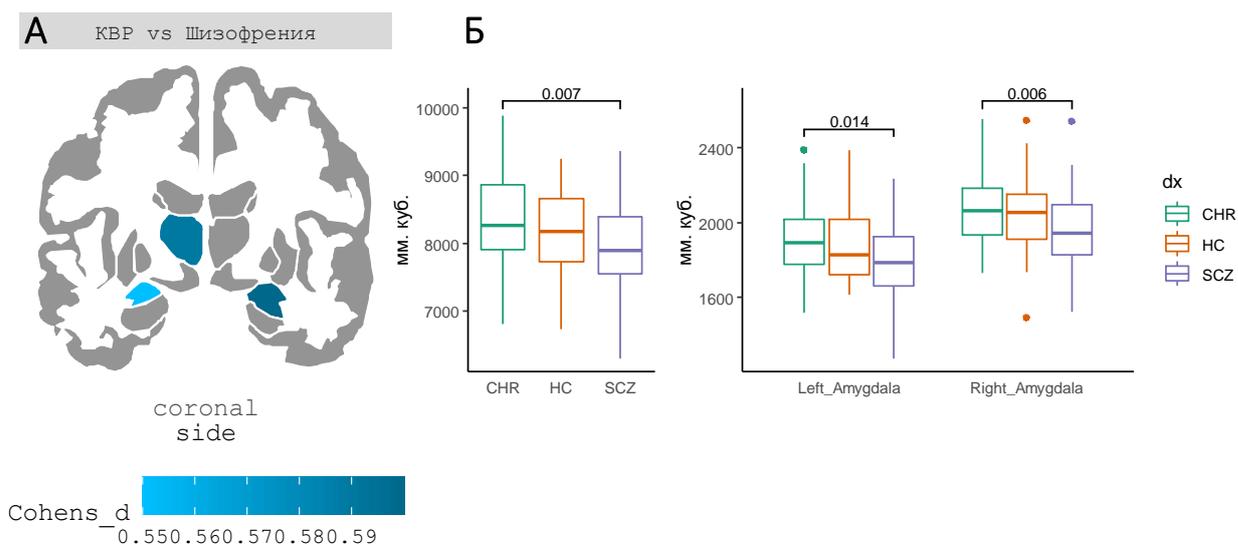
Отведение	КВР мкВ <sup>2</sup> (Среднее±SD)	Шизофр. мкВ <sup>2</sup> (Среднее±SD)	p-value	F	Cohen d	Cohen d ДИ 95%
C3	0.97±0.55	1.38±0.6	0.0059	8.2	-0.7	-1.24 -0.2
Cz	1.03±0.61	1.56±0.69	0.002	10.5	-0.8	-1.34 -0.29
C4	0.97±0.61	1.42±0.65	0.0071	7.7	-0.7	-1.22 -0.19
P3	1.13±0.71	1.8±0.99	0.0033	9.3	-0.8	-1.29 -0.25
Pz	1.17±0.7	1.93±1.21	0.0039	9	-0.8	-1.27 -0.24
P4	1.04±0.66	1.82±1.12	0.0017	10.8	-0.8	-1.35 -0.31
T6	1.15±1.13	1.99±1.29	0.0085	7.4	-0.7	-1.21 -0.16
O2	1.65±1.29	2.65±1.14	0.0023	10.1	-0.8	-1.35 -0.28



**Рис. 10.** Карты усредненной спектральной мощности в гамма диапазоне для групп КВР и психически здорового контроля.

### 3.1.8. Объемы подкорковых образований

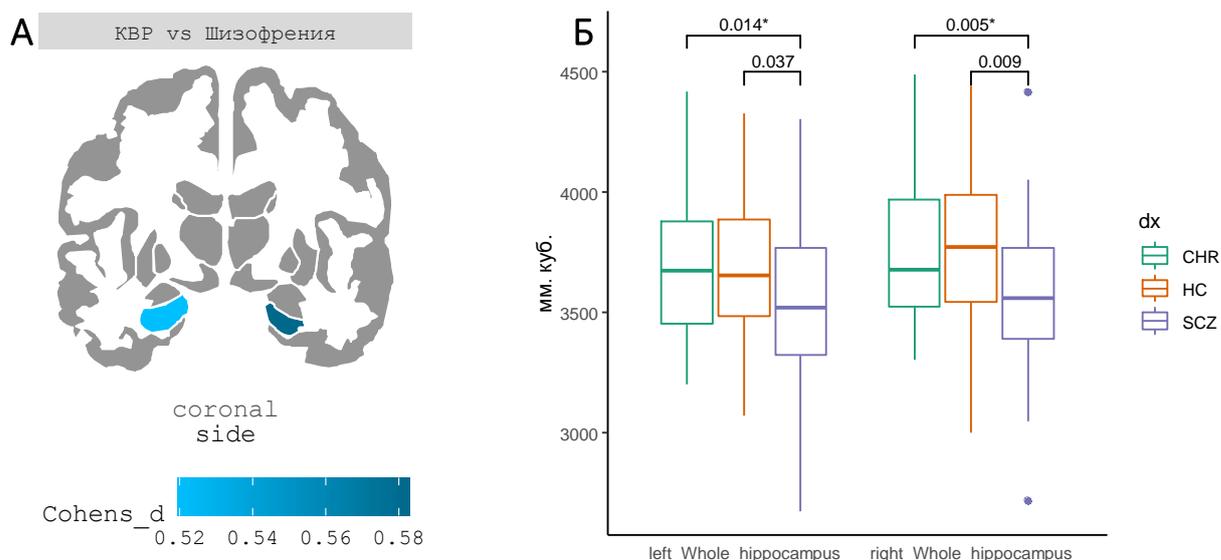
При исследовании подкорковых образований различий между группой КВР и здоровым контролем не обнаружено. При сравнении групп КВР и шизофрении, в группе клинического риска обнаружены большие объемы левого таламуса и миндалина билаateralно (рис. 11).



**Рис. 11. А:** Аксиальный срез головного мозга проходящий через левый таламус и левую и правую миндалину (изображение среза получено с помощью пакета ggseg v.1.6.5 и атласа подкорковых образований FreeSurfer 6.0). **Б:** Боксплоты объемов левого таламуса и левой и правой миндалины для трех группы. \* – отмечены нескорректированные уровни значимости, прошедшие коррекцию на множественность сравнений. CHR – КВР, HC – здоровый контроль, SCZ – шизофрения.

### 3.1.9. Объемы субрегионов гиппокампа

Различий в объемах субрегионов гиппокампа между группой КВР и здоровым контролем не обнаружено. При сравнении КВР и шизофрении, в группе КВР обнаружены большие объемы гиппокампа билаateralно (рис. 12) большие объемы следующих субполей гиппокампа билаateralно: СА1, СА4, молекулярный слой гиппокампа и гранулярный слой зубчатой фасции.



**Рис. 12. А:** Аксиальный срез головного мозга проходящий через левый и правый гиппокамп (изображение среза получено с помощью пакета *ggseg* v.1.6.5 и атласа подкорковых образований *FreeSurfer* 6.0). **Б:** Боксплоты объемов левого и правого гиппокампа для трех групп. \* – отмечены нескорректированные уровни значимости, прошедшие коррекцию на множественность сравнений. CHR – КВР, HC – здоровый контроль, SCZ – шизофрения.

## 3.2. Корреляционный анализ

### 3.2.1. Межуровневые корреляции

В соответствии с выдвинутой гипотезой о связи структурной связанности и скорости и/или эффективности обработки информации, обнаружена положительная корреляция между показателями радиальной диффузии в передней таламической лучистости и увеличенным латентным периодом волны P300 в нижне-фронтальном отведении F8 (левая ПТЛ:  $r = 0.42$ ,  $p\text{-value} = 0.035$ , 95% ДИ: 0.06–0.69; правая ПТЛ:  $r = 0.44$ ,  $p\text{-value} = 0.025$ , 95% ДИ: 0.085–0.70).

Также в соответствии с выдвинутым предположением о нарушении баланса системы возбуждения и торможения, обнаружены положительные корреляции между мощностью гамма-ритма во всех указанных в таблице 4А отведениях (кроме Cz) и показателем GLX/Cr (F3:  $r=0.51$ ,  $p=0.006$ ; F8:  $r=0.54$ ,  $p=0.004$ ; C3:  $r=0.37$ ,  $p=0.037$ ; Pz:  $r=0.51$ ,  $p=0.039$ ; P4:  $r=0.56$ ,  $p=0.009$ ) в вокселе, в котором было обнаружено снижение ГАМК/Cr в группе КВР по сравнению с группой здорового контроля.

Прочих корреляций между измененными при КВР структурно-функциональными показателями, прошедших коррекцию на множественные сравнения, обнаружено не было.

### **3.2.2. Клинические корреляции.**

Единственной корреляцией между измененными структурно-функциональными показателями и клиническими шкалами стала отрицательная корреляция между сниженным показателем ГАМК/Сг в левом полушарии с баллами подшкалы позитивных симптомов SOPS ( $r = -0.45$ ; CI: -0.75 до -0.013;  $p_{\text{HEСКОРР}} = 0.038$ ).

## **Глава 4. Обсуждение полученных результатов**

Насколько известно из данных литературы, представленная работа является первым исследованием пациентов с клиническим риском развития психозов, в котором применяется мультимодальный дизайн, включающий три метода МРТ (сМРТ, ДВ-МРТ и <sup>1</sup>H-MPC) и два нейрофизиологических подхода (слуховые ВП и фоновая ЭЭГ), а также автоматические, не зависящие от применяющего их эксперта, валидизированные методы трактографии и реконструкции кортикальных поверхностей (Andica et al., 2023; Fischl et al., 2008; Kuperberg et al., 2003; Rosas et al., 2002; Sarica et al., 2014).

### **4.1. Увеличение радиальной диффузии в левой передней таламической лучистости**

Единственным различием между группой клинического риска и здоровыми испытуемыми, прошедшим коррекцию на множественные сравнения, стала большая величина радиальной диффузии в левой передней таламической лучистости (рис. 3).

ПТЛ проходит через переднюю ножку внутренней капсулы и соединяет дорсомедиальные и передние ядра таламуса с префронтальной корой, вероятнее всего, с её дорсолатеральной и орбитофронтальной областями (Coenen et al., 2012). Таким образом, ПТЛ предположительно является частью дорсолатеральной префронтально-подкорковой сети (Middleton and Strick, 2001), функциональные и структурные нарушения которой могут быть связаны с когнитивными нарушениями при шизофрении (Sui et al., 2015). Несколько исследований выявили снижение таламо-префронтальной функциональной связанности как у пациентов с КВР, так и у пациентов с шизофренией (Anticevic et al., 2015b; Giraldo-Chica and Woodward, 2017), что может быть связано со нарушениями структурной связанности в ПТЛ (Marengo et al., 2012), характеризующимися, в том числе, увеличением радиальной диффузии (Squarcina et al., 2017; Zeng et al., 2016). Кроме того, ПТЛ соединяет дорсолатеральную префронтальную кору (ДЛПФК) и

гиппокамп (Coenen et al., 2012), а эта связанность гиппокампа с ДЛПФК может являться частью системного механизма, специфичного для пространственной рабочей памяти (Bahner et al., 2015), нарушения которой регулярно обнаруживаются у пациентов с КВР (Bora et al., 2014).

Исходя из имеющихся представлений о физиологической природе изменений диффузии в белом веществе (Aung et al., 2013; Song et al., 2005; Sun et al., 2006), увеличение радиальной диффузии в левой ПТЛ может быть следствием патологии миелиновых оболочек, поскольку она способствует повышенной диффузии воды в направлении, перпендикулярному аксону. В тоже время неизменные показатели аксиальной (продольной) диффузии могут указывать на отсутствие аксонального повреждения. Однако, к настоящему моменту не известно, указывает ли такой паттерн на разрушение миелина или на патологические изменения (задержки в развитии или дефицит) процессов миелинизации у пациентов с КВР по сравнению с контролем (Mighdoll et al., 2015), что предстоит выяснить в ходе дальнейших лонгитюдных исследований (Krakauer et al., 2018; Maas et al., 2017).

Кроме того, трудно напрямую сравнивать обнаруженное в настоящей работе увеличение РД с результатами других ДВ-МРТ исследований в группах клинически высокого риска, поскольку только в 5 из них анализировался данный показатель. В четырех работах, в которых использовался другой подход к обработке изображений (воксель-базированный анализ), были получены отрицательные результаты по межгрупповым различиям по радиальной диффузии (Carletti et al., 2012; Krakauer et al., 2017; Smigielski et al., 2022; Wang et al., 2016a) (хотя Wang et al. (2016a) и Krakauer et al. (2017) сообщали о снижении ФА в левой ПТЛ). А в одном воксель-базированном исследовании все же было обнаружено увеличение радиальной диффузии в правом заднем лучистом венце при неизменном показателе фракционной анизотропии (von Hohenberg et al., 2014). Кроме того, различия в половом составе выборок могут способствовать расхождению в результатах между настоящим и рассматриваемыми исследованиями, выборки которых включали

28-51% испытуемых женского пола (Carletti et al., 2012; Krakauer et al., 2017; von Hohenberg et al., 2014; Wang et al., 2016a). Такие различия могут быть важны, поскольку показано, что онтогенетические изменения РД проводящих путей различаются по половому признаку (Kumar et al., 2012). В трех трактографических (Peters et al., 2008; Peters et al., 2010; Saito et al., 2017) и одном воксель-базированном исследовании (Kristensen et al., 2021) не анализировалась ни передняя таламическая лучистость, ни показатель радиальной диффузии, и в двух из них не было обнаружено изменений во всех исследуемых трактах (Peters et al., 2008; Peters et al., 2010). Кроме того, в одном исследовании было post-hoc обнаружено снижение ФА в пучке, соединяющей таламус и орбитофронтальную кору (Cho et al., 2016), и который, предположительно, являлся частью передней таламической лучистости (Coenen et al., 2012).

#### **4.2. Неизменные показатели «свободной воды»**

При post-hoc анализе среднего показателя «свободной воды» в вокселях, попадающих в область левой передней таламической лучистости согласно трактографическому атласу Johns Hopkins University (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/Atlases>), различий между группой КВР и здоровым контролем обнаружено не было.

Конвенциональный анализ ДВ-МРТ изображений моделирует диффузию воды в вокселе с помощью эллипсоида, задаваемого тензором диффузии, или двух эллипсоидов, как в случае модели «ball-and-stick» (Behrens et al., 2007), применявшейся в настоящем исследовании и учитывающей потенциальный перекрест пучков белого вещества в одном вокселе. В тоже время метод визуализации свободной воды (Free water imaging) использует би-тензорную модель, и позволяет рассчитывать показатель содержания внеклеточной жидкости в вокселе (Pasternak et al., 2009).

Полученный в настоящей работе отрицательный результат согласуется с результатами двух других научных групп, полученными на выборках

пациентов с КВР (Di Biase et al., 2021a; Nägele et al., 2020). Учитывая, что повышенные показатели свободной воды являются потенциальным маркером воспалительных процессов (Di Biase et al., 2021b), можно предположить, что обнаруженное нами увеличение радиальной диффузии является следствием патологии миелиновых оболочек, не сопровождающейся текущим нейровоспалительным процессом. Однако, к данному предположению стоит относиться с известной долей осторожности, так как для анализа радиальной диффузии в левой ПТЛ использовался метод трактографии TRACULA (Yendiki et al., 2011), исследующий белое вещество в индивидуальном анатомическом пространстве испытуемого. В тоже время для анализа свободной воды использовался повоксельный метод TBSS, рассчитывающий показатели свободной воды из скелетонизированных карт испытуемых, полученных путем преобразований индивидуальных анатомических пространств к общему темплейту (Smith et al., 2006). Следовательно, анатомические локализации при трактографическом исследовании РД и повоксельном исследовании свободной воды могли не совпадать. Таким образом, более уверенные предположения об участии воспалительных процессов в увеличении РД в группе КВР могут быть сделаны после возможной адаптации метода визуализации свободной воды к методу трактографии белого вещества в индивидуальном анатомическом пространстве испытуемого.

#### **4.3. Снижение толщины кортикального серого вещества**

Проведенное исследование показало снижение толщины серого вещества в 8 областях лобной, височной и теменной коры у пациентов с КВР по сравнению с группой контроля (см. рис. 4А, таблица 4), что согласуется с результатами ряда исследований других авторов (Benetti et al., 2013; Del Re et al., 2021; Gisselgard et al., 2018; Jalbrzikowski et al., 2021; Jung et al., 2011; Kwak et al., 2019; Takayanagi et al., 2017)

Обнаруженные нарушения в кортикальной анатомии у пациентов с КВР могут быть связаны с рядом патологических процессов как

нейродегенеративной, так и онтогенетической природы и, кроме того, могут отражать адаптивные, но неэффективные процессы реорганизации кортикальной анатомии в ответ на функциональные и/или поведенческие отклонения (Palaniyappan, 2017; Palaniyappan and Sukumar, 2020). Так, указанные патологические процессы, приводящие к дефициту серого вещества, могут быть связаны со снижением числа мелких интернейронов (Benes, 1991), кальбиндин-содержащих интернейронов во II-ом кортикальном слое (Chance et al., 2005), изменениями в плотности рецепторов (Curley and Lewis, 2012), в размерах пирамидальных нейронов и плотности их дендритных шипиков (Cullen et al., 2006; Garey et al., 1998; Hu et al., 2015), с изменениями экспрессии мРНК в интернейронах (Joshi et al., 2015), а также нарушениями в интракортикальном миелине (Palaniyappan et al., 2017).

В рамках нейропсихологических интерпретаций, локализация обнаруженных нарушений (см. рис. 4А, таблица 4) может быть связана с дефицитом в различных когнитивных доменах. Так, было показано, что когнитивные нарушения у пациентов с КВР могут иметь анатомический субстрат в форме структурных изменений в различных областях мозга (Koutsouleris et al., 2010) и функциональный субстрат в виде функциональных мозговых аномалий, непосредственно связанных с такими структурными изменениями (Fusar-Poli et al., 2011b). Таким образом, снижение толщины коры в предклинье, нижней теменной коре и супрамаргинальной извилине может быть связано с нарушениями рабочей памяти у пациентов с КВР (Falkenberg et al., 2017; Fusar-Poli et al., 2010; Fusar-Poli et al., 2011b; Schmidt et al., 2014). Более того, у пациентов с клиническим риском снижение кортикальной активации во время выполнения тестов на рабочую память было напрямую связано с уменьшением объемов серого вещества в тех же областях (Fusar-Poli et al., 2011b). Кроме того, правая супрамаргинальная извилина и венстромедиальная префронтальная кора, в которых также наблюдалось снижение толщины серого вещества коры, задействованы в процессах социального познания (англ. social cognition) (Adolphs, 2009). Таким образом,

аномалии в указанных областях коры могут лежать в основе когнитивных нарушений, которые проявляются во всех областях социального познания у пациентов с клинически высоким риском (Lee et al., 2015; Lincoln et al., 2017).

Стоит отметить, что в настоящем исследовании, в отличие от рассматриваемых работ других авторов, принимали участие испытуемые только мужского пола, что несколько затрудняет прямое сопоставление результатов. Однако, в наиболее крупных к настоящему моменту исследованиях пациентов как с высоким клиническим риском (Jalbrzikowski et al., 2021), так и с шизофренией (van Erp et al., 2018) не было обнаружено ни одной области коры, в которой при межгрупповом анализе наблюдалось бы значимое взаимодействие факторов группы и пола, что скорее свидетельствует о том, что половой состав выборки не является решающим фактором при сопоставлении и интерпретации результатов.

Учитывая сетевую природу архитектуры мозга (Collin and Whitfield-Gabrieli, 2023), важно отметить, что большая часть выявленных областей снижения толщины коры пересекается с анатомическим расположением следующих сетей покоя<sup>6</sup>: фронто-париетальной, дефолтной, дорсальной и вентральной сетями внимания (Yeo et al., 2011). Так, сообщалось, что у пациентов с КВР обнаруживается аномальная функциональная связанность внутри дефолтной и фронто-париетальной сетей (Colibazzi et al., 2016; Shim et al., 2010), а также снижение антикорреляций между узлами дефолтной сети и узлами фронто-париетальной сети или сетей, связанных с выполнением задач (Fryer et al., 2013; Shim et al., 2010; Wotruba et al., 2014), что может указывать на некий функциональный дефицит в сетях, связанных с задачами, в процессе

---

<sup>6</sup> Технически, функциональная связанность (ФС) по фМРТ определяется как значимые корреляции низкочастотных (<0.1 Гц) колебаний BOLD-сигнала в различных областях мозга. ФС могут изучаться не только при выполнении задачи, но и в состоянии покоя — в этом случае, предположительно, анализируется так называемая «внутренняя» (англ., *intrinsic*) функциональная архитектура мозга. Так, на основе данных фМРТ в состоянии покоя выделяются следующие так называемые «сети покоя», состоящие из областей, BOLD-сигналы в которых скоррелированы между собой: фронто-париетальная, дефолтная, дорсальная и вентральная сети внимания, зрительная, соматосенсорная и лимбическая Yeo, B.T., Krienen, F.M., Sepulcre, J., Sabuncu, M.R., Lashkari, D., et al., 2011. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* 106, 1125-1165.

выполнения соответствующей когнитивной обработки информации. Учитывая прямую связь между функциональным дефицитом и структурными аномалиями у пациентов с КВР (Fusar-Poli et al., 2011b), можно предположить, что дисфункция так называемых «внутренних» (Yeo et al., 2011) сетей покоя может развиваться взаимосвязано с прогрессом структурных аномалий кортикального серого вещества и опосредовать разнообразные когнитивные нарушения, наблюдаемые у пациентов с КВР (Mam-Lam-Fook et al., 2017). Однако, насколько известно из имеющейся литературы, к настоящему моменту не опубликовано мультимодальных исследований, анализирующих взаимосвязи между анатомией коры больших полушарий, функциональной связанностью и нейрокогнитивным функционированием у пациентов с КВР, что открывает возможности для будущих исследований.

Выявленные нарушения в микроструктуре левой передней таламической лучистости также могут рассматриваться в русле гипотезы о дисрегуляции сетей покоя и сетей, связанных с выполнением задач. Действительно, ПТЛ соединяет медиодорсальный и передний таламус с префронтальными областями как дефолтной, так и фронто-париетальной сетей (Coenen et al., 2012; Yeo et al., 2011). Более того, предполагается, что медиодорсальные ядра таламуса являются одним из центральных компонентов кортико-таламо-кортикальных сетей (circuits), обеспечивая взаимодействие различных областей коры, включая области дефолтной и фронто-париетальных сетей, для реализации различных когнитивных функций (Dwyer et al., 2014; Sherman, 2016). Важно отметить, что дефицит структурной и функциональной связанности между таламусом и префронтальной корой обнаруживается как у пациентов с шизофренией, так и у пациентов с клинически высоким риском (Anticevic et al., 2015b; Cho et al., 2016; Giraldo-Chica et al., 2018; Giraldo-Chica and Woodward, 2017; Wang et al., 2016a). Эти данные позволяют предположить, что выявленные аномалии в структурной связанности между таламусом и ПФК у пациентов с КВР могут играть роль в патофизиологических механизмах дисбаланса взаимодействия

между дефолтной сетью и сетями, связанными с выполнением задач. Однако, для анализа такой потенциальной роли и взаимосвязей между указанными нарушениями функциональной и структурной связанности необходимы дальнейшие мультимодальные исследования (с использованием структурной, функциональной МРТ и ДВ-МРТ).

В заключение отметим, что, помимо областей снижения толщины коры у пациентов с КВР по сравнению с группой здорового контроля, было выявлено [28] областей большей толщины серого вещества коры по сравнению с группой шизофрении (рис. 5). Такой результат созвучен данным, полученным в двух наиболее крупных к настоящему моменту исследованиях пациентов с клинически высоким риском (Jalbrzikowski et al., 2021) и шизофренией (van Erp et al., 2018), в первом из которых размер эффекта отличий от здорового контроля (по всей коре в целом) составил  $-0.18$ , в то время как аналогичный размер эффекта для шизофрении и здорового контроля составил  $-0.53$  для левого и  $-0.52$  для правого полушарий.

#### **4.4. Снижение супрагранулярного слоя коры**

При post-hoc анализе, в группе КВР была обнаружена одна область – нижняя теменная доля левого полушария – для которой было показано одновременное увеличение разницы в толщинах серого вещества извилин и борозд и увеличение разницы кривизны пиальных поверхностей извилин и борозд по сравнению с группой контроля (рис. 6).

Таким образом, при исследовании показателей, косвенно характеризующих изменения в структуре отдельных слоев коры, обнаруженные нами результаты совпадают по знаку с изменениями, обнаруживаемыми при шизофрении (Wagstyl et al., 2016). Кроме того, в настоящей работе указанные изменения такого же направления были показаны и для группы первого эпизода шизофрении. Вместе с тем, для группы первого эпизода в post-hoc анализе было обнаружено сразу три области одновременного изменения указанных показателей (рис. 7), что говорит о более выраженных, по сравнению с пациентами КВР, изменениях в

супрагранулярном слое в группе шизофрении. Однако, стоит отметить, что, хотя толщина коры в левой нижней теменной доле была среди наиболее измененных (по величине эффекта) показателей в группе КВР по данным недавнего крупнейшего мега-анализа консорциума ENIGMA (Jalbrzikowski et al., 2021), снижение толщины коры в указанной области не являлось предиктором манифестации психоза и не отличалось у манифестировавших и не манифестировавших в катamnестическом периоде пациентов. Таким образом, учитывая отсутствие прогностического значения изменений в данной области, мы не можем сделать определенных выводов об изменениях в супрагранулярном слое теменных областей как о потенциальном факторе риска развития эндогенных психозов, несмотря на направление обнаруженных изменений, совпадающих с тем, что было показано для пациентов с шизофренией.

#### **4.5. Увеличение латентных периодов волны P300 и корреляция с радиальной диффузией в передней таламической лучистости**

Анализ волны P300 слуховых ВП выявил повышенные значения латентных периодов в отведениях F8 и C4 в группе КВР по сравнению с группой здорового контроля (рис. 7, 8). Латентность P300 в отведении F8 была выше в КВР и по сравнению с группой шизофрении, однако данное различие не прошло коррекцию на множественные сравнения. При этом даже номинальных изменений ( $p < 0.05$ ) амплитуды ни в одном отведении не обнаружено. А в группе шизофрении не обнаружено изменений ни в амплитуде ни в латентности P300 во всех 12 отведениях.

Волна P300 связана с нарушением таких когнитивных процессов как рабочая память, распределение ресурсов внимания и принятие решений (Hamilton et al., 2019a; Lebedeva et al., 2021) и имеет многочисленные генераторы, расположенные, в том числе, в верхней височной извилине, верхней и нижней теменной долях, фронтальной и поясной коре, таламусе (Kiehl and Liddle, 2001). Предполагается, что амплитудные показатели P300 отражают процессы распределения ресурсов внимания, физическое

переключение внимания, обновление стимульного контекста в рабочей памяти, значимость стимула и/или нарушения ожиданий (ошибки предсказаний) (Donchin and Coles, 2010; Duncan-Johnson and Donchin, 1977; Hamilton et al., 2019a; Johnson, 1986). Латентность же волны P300 отражает скорость или эффективность обработки информации при оценке стимула (Duncan-Johnson and Donchin, 1980; Hamilton et al., 2019a; McCarthy and Donchin, 1981).

Нами были выявлены лишь более высокие показатели латентности в отведениях F8 и C4 в группе КВР по сравнению как с группой контроля, в то время как амплитуды не отличались между тремя группами ни в одном исследуемом отведении. Данный результат согласуется с данными исследований, обнаруживших увеличение латентных периодов волны P300 в зрительной парадигме «oddball» в группах КВР (Oribe et al., 2013; Oribe et al., 2020).

Стоит отметить определенные расхождения в результатах, полученных в группе КВР от данных других авторов. Так, в ряде работ было обнаружено снижение амплитуды волны P300 у пациентов с КВР по сравнению со здоровым контролем (del Re et al., 2015; Frommann et al., 2008; Hamilton et al., 2019a; Hamilton et al., 2019b; Lee et al., 2010; Özgürdal et al., 2008), а некоторые исследователи показали отрицательный результат и не обнаружили отклонений в параметрах P300 в группах клинического риска по всем исследуемым показателям (Atkinson et al., 2017).

Полученные нами «негативные» результаты по амплитудам в группе шизофрении и КВР можно рассматривать в русле недавно предложенной гипотезы о «нормализации» параметров волны P300 у значительной доли пациентов, принимающих нейрелептики, что связано с более сфокусированным на когнитивных нарушениях подходе современной психиатрии, а также распространением антипсихотических препаратов, таргетно направленных на улучшение когнитивного функционирования (Lebedeva et al., 2021). Впрочем, в группе КВР корреляций между

нейрофизиологическими показателями и среднедневной и накопленной дозой нейролептиков в хлорпромазиновом эквиваленте в настоящей работе выявлено не было.

Также считаем важным подчеркнуть, что мы впервые подтвердили заранее выдвинутое предположение (см. раздел 1.6.1.) о том, что патофизиологические изменения, проявляющиеся в виде нарушений в белом веществе, могут играть роль в уменьшении скорости и/или эффективности обработки информации у пациентов с КВР, выражающиеся в увеличенных латентных периодах волны P300 (Oribe et al., 2020). Так, в группе клинического риска была обнаружена положительная корреляция между увеличенными латентностями в отведении F8 и показателями радиальной диффузии в передней таламической лучистости (левая ПТЛ:  $r = 0.42$ ,  $p\text{-value} = 0.035$ , 95% ДИ: 0.06–0.69; правая ПТЛ:  $r = 0.44$ ,  $p\text{-value} = 0.025$ , 95% ДИ: 0.085–0.70). Учитывая, что ПТЛ охватывает, в том числе, нейроны нижней лобной извилины (Coenen et al., 2012), являющейся анатомически коррелятом отведения F8 (Koessler et al., 2009), можно предположить, что патофизиологические изменения миелиновых оболочек передней таламической лучистости играют роль в замедлении скорости обработки информации, отражаемой увеличением латентных периодов волны P300.

#### **4.6. Снижение показателя ГАМК/Cr и корреляции ГАМК/Cr с позитивной симптоматикой**

Показатель ГАМК/Cr был снижен в вокселе левого полушария в группе КВР по сравнению со здоровым контролем (рис. 9). Такой результат не совпадает с данными предыдущих исследований КВР. Так, в 6 работах, а также мета-анализе, исследующем этот показатель в префронтальной коре, достоверных изменений обнаружено не было (Simmonite et al., 2023a).

Однако, несмотря на отсутствие межгрупповых различий, показано, что более высокие уровни ГАМК были ассоциированы с клиническим улучшением (Wenneberg et al., 2020a), более высокими показателями управляющих функций (Wenneberg et al., 2020c) и более низкими

показателями негативной симптоматики у пациентов с КВР (Modinos et al., 2018). Указанные ассоциации согласуются с обнаруженной в настоящей работе негативной корреляцией между ГАМК/Cr и баллами позитивных симптомов SOPS ( $r = -0.45$ ; CI:  $-0.75$  до  $-0.013$ ;  $p_{\text{HEСКОРР}} = 0.038$ ). Более того, обнаруженная корреляция совпадает с предсказаниями преคลินิกеских моделей, предполагающих, что дисфункция ГАМК-эргической системы приводит к продуцированию именно позитивной психотической симптоматики (Bianciardi and Uhlhaas, 2021; Modinos et al., 2018).

Что касается расхождений с упомянутыми исследованиями, то, как подчеркивается в одном из последних мета-анализов, в  $^1\text{H-MPC}$  исследованиях существует большая проблема гетерогенности выборок испытуемых с КВР (Wenneberg et al., 2020b), касающаяся клинических критериев отбора, коморбидности с другими непсихотическими расстройствами, медикаментозного статуса и длительности симптомов, что затрудняет прямое сопоставление между работами и требует дальнейших исследований. При этом в группах шизофрении эта проблема стоит менее остро и последний мета-анализ показал снижение ГАМК в префронтальной коре у пациентов с этим заболеванием (Simmonite et al., 2023a).

«Отрицательный» результат по показателю GLX/Cr, полученный в настоящей работе, в свою очередь, согласуется с результатами последних доступных мета-анализов, не обнаружившего кортикальных различий этого показателя между пациентами с КВР и здоровым контролем (Nakahara et al., 2021; Wenneberg et al., 2020b).

#### **4.7. Меньшая спектральная мощность в гамма диапазоне**

В группе КВР была выявлена меньшая спектральная мощность гамма-ритма в отведениях F3, F8, C3, Cz, Pz, P4 по сравнению с группой здорового контроля (таблица 4А, рис. 10), и в отведениях Cz, P3, Pz, P4, O2 в группе КВР по сравнению с группой шизофрении (таблица 5Б).

Помимо традиционного внимания к дофаминовой гипотезе шизофрении (Howes and Kapur, 2009), в настоящее время все больший интерес в

исследовании психозов привлекает глутаматэргическая система (Hu et al., 2015; Kruse and Bustillo, 2022). Так, предполагается, что дисфункция NMDA (N-метил-D-аспарат) рецепторов (далее NMDA-R) может являться одним из ключевых компонентов патофизиологии шизофрении (Kantrowitz and Javitt, 2010). Было показано, что прием антагонистов NMDA-R, таких как кетамин и фенциклидин, вызывает практически полный спектр позитивных, негативных, когнитивных и физиологических симптомов шизофрении у здоровых испытуемых (Coyle, 2012; Krystal, 1994), а также воспроизводит нарушения функциональной связанности, присущие пациентам с шизофренией (Anticevic et al., 2015a). Данные посмертных гистологических исследований также продемонстрировали снижение количества субъединиц NMDA-R, а также мРНК данных субъединиц у пациентов с шизофренией (Catts et al., 2016; Weickert et al., 2012; Woo et al., 2004). Наконец, генетические исследования указывают на одну из центральных ролей NMDA-R и его взаимодействий с модулирующими нейромедиаторными системами в патогенезе шизофрении (Friston et al., 2016; Lisman et al., 2008; Pocklington et al., 2015).

Согласно гипотезе, объясняющей такую роль NMDA-рецепторов, их гипофункция в парвальбумин-положительных (PV+) ГАМК-эргических интернейронах приводит к угнетению их активности и сдвигу баланса возбуждения/торможения (В/Т) в корковых и подкорковых сетях (Cohen et al., 2015; Grent-'t-Jong et al., 2018; Lisman, 2012; Lisman et al., 2008; Uhlhaas and Singer, 2012). Эта гипотеза поддерживается данными о снижении количества ГАМК-интернейронов, экспрессирующих мРНК GAD67 (глутаматдекарбоксилаза, glutamic acid decarboxylase – ключевой фермент для синтеза ГАМК) и мРНК субъединицы NR<sub>2A</sub> NMDA-рецептора у пациентов с шизофренией (Volk and Lewis, 2002; Woo et al., 2004). При этом снижение количества GAD67 провоцируется угнетением активности NMDA-рецепторов в PV+ ГАМК-интернейронах и более выражено при селективной блокаде субъединицы NR<sub>2A</sub> (Kinney et al., 2006). Предполагается, что NMDA-рецепторы ГАМК-интернейронов позволяют регулировать активность

пирамидальных нейронов по механизму обратной связи (Lisman et al., 2008). Таким образом, гиподисфункция NMDA-рецепторов тормозных интернейронов приводит к ошибкам в считывании активности пирамидальных нейронов, снижению выброса ГАМК и смещению гомеостатического баланса возбуждения/торможения. В рамках биологической психиатрии эта гипотеза поддерживается данными о снижении концентрации ГАМК во фронтальных долях при шизофрении (Nakahara et al., 2021; Simmonite et al., 2023a).

Одним из ключевых последствий смещения баланса В/Т являются изменения в паттернах ритмической активности, в первую очередь, гамма ритма (Jadі et al., 2016). Так, согласно доминирующей модели, механизм генерации осцилляций в гамма-диапазоне может быть представлен в форме обратной связи в локальных нейронных сетях – пирамидальные клетки при возбуждении активируют соответствующие PV+ интернейроны, которые в ответ продуцируют перисоматическое торможение этих пирамидальных нейронов по механизму обратной связи. Когда такое торможение затухает, возбуждение пирамидальных нейронов возобновляется, запуская новый цикл гамма осцилляций (Buzsáki and Wang, 2012; Lisman, 2012). Таким образом, гиподисфункция NMDA-рецепторов и соответствующие нарушения баланса В/Т могут быть связаны с нарушениями гамма ритма, обнаруживаемыми при шизофрении (Jadі et al., 2016).

Высокочастотные гамма-осцилляции участвуют в синхронизации активности нейронов (Singer, 2009) и играют важную роль в таких когнитивных функциях как произвольное внимание, мультисенсорная обработка, перцептивное связывание и рабочая память (Senkowski and Gallinat, 2015; Singh et al., 2020). Нарушения гамма ритма обнаруживаются при шизофрении и КВР (Bianciardi and Uhlhaas, 2021; Javitt et al., 2020) и рассматриваются как один из главных факторов сопутствующих когнитивных нарушений (Senkowski and Gallinat, 2015). При этом амплитуды и мощность индуцированных или вызванных гамма-осцилляций чаще всего оказываются сниженными как при шизофрении, так и при КВР (Grent-‘t-Jong et al., 2021;

Javitt et al., 2020; Reilly et al., 2018), а данные по мощности гамма-ритма, полученные в фоновом режиме, существенно различаются. Так, при шизофрении в 8 работах показано снижение (включая исследования российских авторов (Магомедов et al., 2010; Стрелец et al., 2006)), в 11 – увеличение, а в 8 – неизменность спектральной мощности (Bianciardi and Uhlhaas, 2021; Reilly et al., 2018; Tanaka-Koshiyama et al., 2020). В группах КВР – в одной работе получены отрицательные результаты (Andreou et al., 2015), в одной обнаружено увеличение мощности только у пациентов с КВР, у которых позже был манифестирован психоз (Ramyeed et al., 2015), и еще в одном исследовании показано увеличение мощности только в верхнем гамма-субдиапазоне (64-90 Гц) (Grent-'t-Jong et al., 2018).

Таким образом, обнаруженное в настоящей работе снижение спектральной мощности гамма-диапазона (30-45 Гц) в ряде лобно-теменных отведений в группе КВР может свидетельствовать о дисбалансе процесса возбуждения и торможения. Такое предположение усиливается обнаруженным в настоящей работе снижением показателя ГАМК/Cr у пациентов с КВР и его отрицательной корреляцией с позитивной психотической симптоматикой.

Считаем важным подчеркнуть, что в настоящей работе мы впервые подтвердили ранее выдвинутое предположение (см. раздел 1.7.2.) о том, что в группе КВР будут обнаружены нейрофизиологические (мощность гамма-ритма) и/или спектроскопические (ГАМК/Cr и/или GLX/Cr) маркеры нарушений баланса системы возбуждения и торможения, а также будут найдены корреляции между такими маркерами. Действительно, мы не только обнаружили снижение спектральной мощности в гамма-диапазоне и уменьшение показателя ГАМК/Cr, но и обнаружили положительные корреляции между измененной при КВР мощностью гамма-ритма во всех отведениях (кроме Cz) и показателем GLX/Cr в вокселе, в котором было обнаружено снижение ГАМК/Cr. И не обнаружили таких корреляций гамма–GLX/Cr в вокселе с сохранным при КВР показателем ГАМК/Cr (правое

полушарие) и в группе здоровых испытуемых. Такие корреляции согласуются с данными о связи глутамата и когнитивных функций при КВР (Wenneberg et al., 2020c) и могут служить дополнительным свидетельством, что сниженные показатели гамма-ритма отражают дисбаланс системы возбуждения и торможения у пациентов с КВР.

#### **4.8. «Сохранность» морфометрических характеристик подкорковых образований и полей гиппокампа**

Различий в подкорковых образованиях и субрегионах гиппокампа между группой КВР и здоровым контролем обнаружено не было. В группе КВР по сравнению с шизофренией выявлены большие объемы левого таламуса и миндалины билатерально (рис. 10), а также большие объемы гиппокампа (рис. 10) и его 4 субрегионов билатерально.

Результаты настоящего исследования согласуются с данным ряда работ (Brunner et al., 2022), включая крупнейшее к настоящему моменту мега-аналитическое исследование 1428 пациентов с КВР консорциума ENIGMA (Jalbrzikowski et al., 2021), которое также показало отсутствие различий по всем подкорковым образованиям, за исключением правого гиппокампа, между КВР и здоровым контролем. Что касается снижения объемов правого гиппокампа, обнаруженного в исследовании ENIGMA (Jalbrzikowski et al., 2021) и не показанного в настоящей работе, то данные литературы на этот счет достаточно противоречивы. Так, ряд авторов демонстрировали как снижение объемов гиппокампа и его отдельных субполей (Harrisberger et al., 2016; Sasabayashi et al., 2021; Vargas et al., 2018), так и неизменность гиппокампа (Klauser et al., 2015; Pruessner et al., 2016; Sakuma et al., 2018; Suzuki et al., 2020), в то время как два мета-аналитических исследования показали отсутствие изменений в объемах (Walter et al., 2016) и отсутствие влияния объемов гиппокампа на риск манифестации психоза (Hinney et al., 2021).

Обнаруженные большие объемы таламуса, миндалины и гиппокампа в группе КВР в сравнении с шизофренией также согласуются с данными крупнейшего к настоящему моменту исследования подкорковых образований

у пациентов с шизофренией, в котором размеры отличий от здорового контроля составили  $-0.31$  (ДИ 95%: от  $-0.44$  до  $-0.18$ ),  $-0.31$  (ДИ 95%: от  $-0.43$  до  $-0.19$ ) и  $-0.46$  (ДИ 95%: от  $-0.58$  до  $-0.34$ ) для таламуса, амигдалы и гиппокампа соответственно (van Erp et al., 2015).

В целом, отсутствие различий между КВР и группой здорового контроля и большие объемы по сравнению с группой первого эпизода шизофрении говорит о сохранности подкорковых структур у пациентов с клиническим риском. Таким образом, в отличие от толщины кортикального серого вещества и показателей диффузии проводящих путей, объемы подкорковых образований не могут рассматриваться как структурные маркеры клинически высокого риска психоза, что совпадает с выводами исследования консорциума ENIGMA (Jalbrzikowski et al., 2021).

#### **4.9. Корреляции с клиническими данными.**

Что касается корреляций между измененными структурно-функциональными характеристиками и тестируемыми психометрическими показателями, то, за исключением отрицательной корреляции ГАМК/Cr с позитивной психотической симптоматикой, прочих корреляций обнаружено не было.

Такие результаты согласуются с результатам ряда прошлых сМРТ, ДВ-МРТ, МРС, нейрофизиологических (Peters et al., 2008; von Hohenberg et al., 2014) и ПБМ исследований (Benetti et al., 2013; Jung et al., 2011; Takayanagi et al., 2017; van Lutterveld et al., 2014) в группах пациентов высокого клинического риска. Возможная спекулятивная интерпретация заключается в том, что психопатологическая симптоматика связана со сложной системой структурных и функциональных нарушений и сохранными сетями головного мозга, а не коррелирует напрямую с нейрофизиологическими и структурными изменениями в отдельных областях коры или проводящих путей.

Однако, в двух исследованиях все же было показано, что таламо-орбитофронтальная связанность и фракционная анизотропия в левом нижнем продольном пучке положительно коррелировала с уровнем

функционирования у пациентов с КВР (Cho et al., 2016; Krakauer et al., 2017), а уменьшение толщины серого вещества в левой префронтальной коре и правой нижней теменной доле коррелировала с более тяжелой симптоматикой по субшкалам общих симптомов и симптомов дезорганизации шкалы SOPS (Kwak et al., 2019). Таким образом, возможно, что клинические шкалы и психометрические методы, применявшиеся в настоящем исследовании, не обладали достаточной чувствительностью для выявления таких корреляций, в том числе, в силу некоторых ограничений исследования (см. раздел «Ограничения исследования»). Следовательно, в качестве одного из перспективных направлений настоящего исследования представляется использование инструментов оценки поведенческих, когнитивных и функциональных нарушений, разрабатываемых в рамках таких подходов как RDoC (англ., Research Domain Criteria) и PRISM (англ. Psychiatric Ratings using Intermediate Stratified Markers) (Kas et al., 2019; Kozak and Cuthbert, 2016; Pacheco et al., 2022), с целью определения поведенческих и когнитивных маркеров, которые теснее связаны с инструментально регистрируемыми нейрофизиологическими и нейроморфологическими показателями (Pacheco et al., 2022), нежели рутинные клинические шкалы. Так, уже было показано, что такие инструменты выявляют нарушения, с одной стороны связанные с патофизиологическими молекулярными и клеточными механизмами, а с другой – коррелирующими с симптомами шизофрении (Javitt and Freedman, 2015), то есть выявляют нарушения – занимающие промежуточное положение между мозговыми аномалиями и клиническими проявлениями болезни.

### **Ограничения исследования**

Остановимся на ряде потенциальных ограничений настоящего исследования. Во-первых, хотя гомогенность выборки (с точки зрения пола, возраста и профиля латеральной организации) является сильной стороной настоящей работы, такой состав испытуемых ограничивает возможности обобщения и переноса полученных результатов на другие популяции, что связано с потенциальным взаимодействием пола и группы в межгрупповых

различиях по диффузионным, структурным, спектроскопическим и нейрофизиологическим показателям между пациентами с КВР и группами контроля (Guma et al., 2017; Kumar et al., 2012). Во-вторых, мы не обнаружили корреляций между нарушениями белого и серого вещества. Однако возможно, что методы, применявшиеся в настоящем исследовании, не обладают достаточной чувствительностью для выявления малой по размеру эффекта (Cho et al., 2016; Wang et al., 2016a) взаимосвязи в силу относительно небольшого размера выборки, ограниченного числа неколлинеарных направлений и размера вокселя в ДВ-МРТ последовательности сбора данных.

В-третьих, одной из проблем регистрации паттернов осцилляций в гамма диапазоне является наличие мышечных артефактов, которые регистрируются на ЭЭГ в том же частотном диапазоне (Muthukumaraswamy, 2013). В настоящий момент не существует единого, унифицированного протокола по обработке таких артефактов. Так, из 9ти работ, исследовавших спектральную мощность фоновой ЭЭГ в гамма-диапазоне (от 30 до 40-50 Гц) у пациентов с шизофренией или КВР, в трех использовались различные статистические методы обработки миографических артефактов (Varadits et al., 2018; Ramyead et al., 2015; Tanaka-Koshiyama et al., 2020), а в 6 было проведено их ручное удаление (Arikan et al., 2018; Garakh et al., 2015; Kam et al., 2013; Krukow et al., 2020; Takahashi et al., 2018a; Venables et al., 2008). Кроме того, в трех из них было произведено статистическое удаление окулографических артефактов (Garakh et al., 2015; Kam et al., 2013; Venables et al., 2008). Хотя в настоящей работе артефакты были удалены вручную, представляется маловероятным, что именно миографические артефакты стали основной причиной обнаруженного уменьшения спектральной мощности в группе КВР по сравнению с группой здорового контроля. Так, результаты были получены в лобных, центральных и теменных отведениях (F3, C3, Cz, Pz, P4), наименее подверженных (кроме F8) влиянию сокращений шейной, лицевой и черепной мускулатуры (Duffy et al., 2015; Whitham et al., 2007), а также в режиме записи фоновой ЭЭГ с закрытыми глазами, что, по сравнению с записью во время

выполнения когнитивных тестов, также уменьшает влияние миографических и окулографических артефактов (Muthukumaraswamy, 2013). Кроме того, полученные размеры эффекта от выше-среднего до большого (-0.7 до -0.8), отсутствие таких изменений во второй клинической группе (шизофрении), а также размер выборки (118 человек) ограничивают вероятность того, что миографические и/или окулографические артефакты стали главной причиной обнаруженного уменьшения спектральной мощности в гамма-диапазоне.

В-четвертых, хотя мы не обнаружили корреляций между структурно-функциональными изменениями и хлорпромазиновым эквивалентом в группе КВР, невозможно полностью исключить потенциальное влияние антипсихотической терапии на выявленные нарушения. На сегодняшний день исследования по этому вопросу показывают противоречивые результаты. Так, было показано, что пациенты с первым эпизодом психоза демонстрировали снижение фракционной анизотропии (Wang et al., 2013) и увеличение радиальной диффузии (Szeszko et al., 2014) после лечения атипичными антипсихотиками, хотя снижение ФА не коррелировало с дозой препарата (Wang et al., 2013). Исследования у не леченных антипсихотиками пациентов с клинически высоким риском (Peters et al., 2009; Wang et al., 2016a) и первым эпизодом психоза (Alvarado-Alanis et al., 2015; Cheung et al., 2011; Lei et al., 2015; Mandl et al., 2013; Serpa et al., 2017; Sun et al., 2015) показали, что снижение ФА (включая снижение в левой ПТЛ (Serpa et al., 2017; Wang et al., 2016a)) не связано с приемом препаратов, а лонгитюдное исследование показало, что увеличение фракционной анизотропии и соответствующее снижение радиальной диффузии положительно коррелируют с размером накопленной дозы антипсихотического лечения у пациентов с первым приступом (Reis Marques et al., 2014). Лонгитюдное исследование в группе клинического риска выявило снижение ФА в одной и той же области как у пациентов, не получавших антипсихотики, как и у пациентов, получавших антипсихотическое лечение, а прямое сравнение ФА между двумя этими подгруппами не выявило значимых эффектов подгруппы, времени или

взаимодействия «время × подгруппа», что позволяет предположить, что выявленное снижение фракционной анизотропии не было связано с приемом нейролептиков (Katagiri et al., 2015). Более того, крупнейшее на сегодняшний день мультицентровое исследование нарушений белого вещества при шизофрении не выявило значимого влияния антипсихотиков на обнаруженные у пациентов изменения ФА (Kelly et al., 2017). Также сообщалось, что кветиапин (атипичный антипсихотик) стимулирует пролиферацию клеток-предшественников нейронов и дифференцировку олигодендроцитов, а также способствует миелинизации (Xiao et al., 2008), тогда как галоперидол (типичный антипсихотик) способствует пролиферации, но ингибирует дифференцировку в клеточной культуре клеток-предшественников олигодендроцитов крысы (Niu et al., 2010), что позволяет предположить, что различные поколения и типы антипсихотиков могут оказывать противоположное влияние на целостность микроструктуры белого вещества.

Исследования, изучающие влияние нейролептиков на толщину кортикального серого вещества, также демонстрируют противоречивые результаты. Так, в одном исследовании сообщалось об уменьшении толщины коры у пациентов с первым эпизодом, получавших атипичные антипсихотики, по сравнению со здоровыми испытуемыми, а также пациентами, не получавшими лечения (Lesh et al., 2015), в то время как в другой работе было показано, что толщина коры пациентов с первым эпизодом увеличилась за 8 недель терапии атипичными нейролептиками (Goghari et al., 2013). В двух недавних исследованиях анализировалась потенциальная связь между дозой антипсихотиков и толщиной серого вещества коры, в одном корреляция была выявлена (Moser et al., 2018), тогда как в другом – нет (Walton et al., 2018). Также было показано, что уменьшение толщины коры обнаруживается у нелеченых пациентов с КВР (Gisselgard et al., 2018; Kwak et al., 2019) и у пациентов с первым эпизодом, не принимающих нейролептики (Song et al., 2015; Xiao et al., 2015). По-воксельный мета-анализ показал, что у пациентов с

КВР, не принимавших антипсихотики, наблюдалось статистически значимое снижение объема серого вещества (Fusar-Poli et al., 2012c); кроме того, у пациентов с КВР, получавших лечение атипичными нейролептиками, наблюдалось увеличение объемов серого вещества по сравнению с не лечеными пациентами (Fusar-Poli et al., 2011a). Более того, результаты ряда исследований показали, что антипсихотики первого и второго поколения могут оказывать противоположное влияние на толщину коры (Ansell et al., 2015) и объем кортикального серого вещества (Vita et al., 2015).

Что касается влияния нейролептиков на уровни ГАМК и глутамата, то здесь данные исследований также достаточно противоречивы. Так, было показано, что проведение антипсихотического лечения может как сопровождаться снижением уровней глутамата и ГАМК (de la Fuente-Sandoval et al., 2018; Egerton et al., 2017; Egerton et al., 2018) так и не быть связанным с изменением их концентрации (Bojesen et al., 2019; Jauhar et al., 2023; Kraguljac et al., 2019; Yoon et al., 2020). Более того, было показано, что типичные и атипичные антипсихотики могут оказывать противоположное влияние на уровни ГАМК у пациентов с шизофренией (Tayoshi et al., 2010). Схожие противоречивые результаты получены и при анализе влияния лечения на показатели гамма осцилляций. Была показана как возможная связь антипсихотического лечения и увеличения спектральной мощности в гамма-диапазоне (Ozaki et al., 2023), так и отсутствие связи лечения с мощностью (Mitra et al., 2015) и показателями функциональной связанности (Takahashi et al., 2018a) в гамма-диапазоне. Таким образом, в целом, к настоящему моменту нет точного и определенного понимания влияния антипсихотических препаратов, включая различное влияние типичных и атипичных нейролептиков, на структурно-функциональные показатели головного мозга, и должно быть прояснено ходе дальнейших исследований.

## Заключение

В настоящей работе впервые применен мультимодальный подход, объединяющий три метода МРТ (сМРТ, ДВ-МРТ и <sup>1</sup>H-MPC) и два нейрофизиологический метода (слуховые ВП и фоновая ЭЭГ) в рамках единого кросс-секционного исследования пациентов с клинически высоким риском и первым эпизодом шизофрении. Создан уникальный массив структурных, диффузионных и нейрофизиологических показателей головного мозга для 141 испытуемого. Использование указанных модальностей позволило получить комплементарную информацию и обнаружить детали, которые не могли быть выявлены с помощью одного метода. Так, показано, что структурно-функциональные особенности, ассоциированные с КВР, являются не локальными изменениями, а распределенным по головному мозгу паттерном аномалий, часть из которых коррелирует между собой. Кроме того, часть структурно-функциональных изменений, ассоциированных с КВР, наблюдались в группе пациентов с первым эпизодом шизофрении, однако являлись более выраженными.

В данной работе был впервые применен метод автоматической трактографии TRACULA с анализом полного спектра характеристик диффузии (средняя, радиальная, аксиальная диффузия и фракционная анизотропия) для исследования пациентов с КВР. Было выявлено, что аномалии микроструктуры трактов, ассоциированных с лобными долями, предположительно, вызваны патологией миелиновых оболочек, а не нарушением целостности аксонов. Кроме того, дополнительно был проведен анализ содержания т.н. «свободной воды», результаты которого позволили предположить, что указанная патология не сопровождается текущим нейровоспалительным процессом.

Также в настоящей работе впервые проанализированы межуровневые корреляции между измененными показателями проводящих путей и латентных периодов волны P300. Так, впервые подтверждена гипотеза, что патофизиологические изменения, проявляющиеся в виде нарушений в

миелинизации белого вещества, ассоциированы с замедлением скорости и/или эффективности обработки информации, выражаемой увеличенной латентностью P300.

В исследовании впервые осуществлен анализ морфометрических МРТ показателей, косвенно свидетельствующих об изменениях в структуре супрагранулярного слоя коры больших полушарий при КВР. Впервые показано, что изменения в разнице толщин серого вещества и разнице кривизны пиальных поверхностей извилин и борозд совпадают по знаку с изменениями, обнаруживаемыми при шизофрении и свидетельствуют о преобладании снижения толщины супрагранулярного слоя по сравнению со снижением толщины инфрагранулярного слоя коры.

По результатам анализа фоновой ЭЭГ и спектроскопического МР исследования было обнаружено два феномена, свидетельствующих о дисбалансе системы возбуждения и торможения при КРВ – снижение показателя ГАМК/Cr и спектральной мощности в гамма-диапазоне по сравнению со здоровыми испытуемыми. Дополнительными свидетельствами в пользу предположения о дисбалансе В/Т стали обнаруженные отрицательные корреляции ГАМК/Cr с позитивной психотической симптоматикой и положительные корреляции между мощностью гамма-ритма и показателем GLX/Cr.

В то же время, мы не обнаружили корреляций между прочими выявленными структурно-функциональными изменениями и тестируемыми психометрическими показателями, что, вероятно, связано как с недостаточной чувствительностью использованных шкал, так и с нелинейным и крайне сложным (включающим влияние и других, не анализируемых нами факторов) характером взаимосвязей между структурно-функциональными особенностями головного мозга и клиническими характеристиками больного человека. Таким образом, в качестве одного из перспективных направлений настоящего исследования представляется использование инструментов оценки поведенческих, когнитивных и функциональных нарушений,

разрабатываемых в рамках таких подходов как RDoC и PRISM, с целью определения поведенческих и когнитивных маркеров, которые теснее связаны с инструментально регистрируемыми нейрофизиологическими и нейроморфологическими показателями, нежели рутинные клинические шкалы. Кроме того, перспективными направлениями развития настоящего исследования являются: изучение манифестировавших в катамнестическом периоде пациентов с КВР, включение дополнительных измерений анализа (кривизна внутренней поверхности коры, повертексные морфометрические показатели) и дополнительных, вновь появившихся атласов как белого, так и серого вещества, включая более детальные атласы стволовых образований, ядер таламуса и амигдалы, а также мультимодальные, основанные на показателях структурно-функциональной связанности, атласы корковых областей интереса.

Результаты настоящего исследования вносят существенный вклад в понимание нейроанатомической и нейрофизиологической патологий при расстройствах шизофренического спектра и углубляют представления о структурно-функциональных особенностях головного мозга, связанных с повышенным клиническим риском манифестации психозов.

## **Выводы**

1. Изменения структурной связанности при КВР затрагивают таламо-кортикальные тракты левого полушария и предположительно вызваны патологией миелиновых оболочек, не сопровождающейся текущим нейровоспалительным процессом. Данные микроструктурные аномалии могут быть вовлечены в механизмы функционального дисбаланса нейрональных сетей.
2. Клинически высокий риск развития психозов связан с распределенным структурным дефицитом кортикального серого вещества, в том числе, вызванным снижением толщины супрагранулярных слоев коры. При этом данные изменения являются более сглаженными по сравнению с больными шизофренией.
3. Пациенты с КВР демонстрируют увеличение латентных периодов волны P300, вероятно отражающее замедление скорости и/или эффективности обработки информации.
4. Возможным структурным коррелятом такого замедления скорости обработки информации являются микроструктурные нарушения в таламо-префронтальных трактах.
5. Клинически высокий риск развития психозов характеризуется нарушениями баланса системы возбуждения и торможения, выражающимися в снижении показателя ГАМК/Cr и спектральной мощности в гамма-диапазоне, а также в корреляциях между ГАМК/Cr и позитивной психотической симптоматикой, и между GLX/Cr и мощностью гамма-ритма.
6. Ряд структурно-функциональных показателей головного мозга (объемы подкорковых образований и субполей гиппокампа, амплитуды P300, концентрация свободной воды в белом веществе, соотношение GLX/Cr) при клинически высоком риске являются сохранными и/или компенсированными.

## Список литературы.

1. Adolphs, R., 2009. The social brain: neural basis of social knowledge. *Annu. Rev. Psychol.* 60, 693-716.
2. Adriano, F., Caltagirone, C., Spalletta, G., 2012. Hippocampal volume reduction in first-episode and chronic schizophrenia: a review and meta-analysis. *Neuroscientist* 18, 180-200.
3. Adriano, F., Spoletini, I., Caltagirone, C., Spalletta, G., 2010. Updated meta-analyses reveal thalamus volume reduction in patients with first-episode and chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 123, 1-14.
4. Alemán-Gómez, Y., Baumgartner, T., Klauser, P., Cleusix, M., Jenni, R., et al., 2023. Multimodal Magnetic Resonance Imaging Depicts Widespread and Subregion Specific Anomalies in the Thalamus of Early-Psychosis and Chronic Schizophrenia Patients. *Schizophrenia Bulletin* 49, 196-207.
5. Alvarado-Alanis, P., Leon-Ortiz, P., Reyes-Madrigal, F., Favila, R., Rodriguez-Mayoral, O., et al., 2015. Abnormal white matter integrity in antipsychotic-naïve first-episode psychosis patients assessed by a DTI principal component analysis. *Schizophr. Res.* 162, 14-21.
6. Andica, C., Kamagata, K., Aoki, S., 2023. Automated three-dimensional major white matter bundle segmentation using diffusion magnetic resonance imaging. *Anatomical Science International* 98, 318-336.
7. Andreou, C., Leicht, G., Nolte, G., Polomac, N., Moritz, S., et al., 2015. Resting-state theta-band connectivity and verbal memory in schizophrenia and in the high-risk state. *Schizophrenia Research* 161, 299-307.
8. Andrienko, E.V., Platonova, T.P., Tiganov, A.S., 2014. Some variants of premanifesting disorders in attack-like schizophrenia. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 114, 31.
9. Ansell, B.R., Dwyer, D.B., Wood, S.J., Bora, E., Brewer, W.J., et al., 2015. Divergent effects of first-generation and second-generation antipsychotics on cortical thickness in first-episode psychosis. *Psychol. Med.* 45, 515-527.
10. Anticevic, A., Corlett, P.R., Cole, M.W., Savic, A., Gancsos, M., et al., 2015a. N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antagonist Effects on Prefrontal Cortical Connectivity Better Model Early Than Chronic Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 77, 569-580.
11. Anticevic, A., Haut, K., Murray, J.D., Repovs, G., Yang, G.J., et al., 2015b. Association of Thalamic Dysconnectivity and Conversion to Psychosis in Youth and Young Adults at Elevated Clinical Risk. *JAMA Psychiatry* 72, 882-891.
12. APA, 2013. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (5th ed.)*. American Psychiatric Association, Arlington.
13. Arikan, M.K., Metin, B., Metin, S.Z., Tülay, E.E., Tarhan, N., 2018. High Frequencies in QEEG Are Related to the Level of Insight in Patients With Schizophrenia. *Clinical EEG and Neuroscience* 49, 316-320.
14. Ashburner, J., Friston, K.J., 2000. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11, 805-821.
15. Atkinson, R.J., Fulham, W.R., Michie, P.T., Ward, P.B., Todd, J., et al., 2017. Electrophysiological, cognitive and clinical profiles of at-risk mental state: The longitudinal Minds in Transition (MinT) study. *Plos One* 12, e0171657.
16. Aung, W.Y., Mar, S., Benzinger, T.L., 2013. Diffusion tensor MRI as a biomarker in axonal and myelin damage. *Imaging Med.* 5, 427-440.

17. Bahner, F., Demanuele, C., Schweiger, J., Gerchen, M.F., Zamoscik, V., et al., 2015. Hippocampal-dorsolateral prefrontal coupling as a species-conserved cognitive mechanism: a human translational imaging study. *Neuropsychopharmacology* 40, 1674-1681.
18. Bakker, G., Caan, M.W., Vingerhoets, W.A., da Silva-Alves, F., de Koning, M., et al., 2016. Cortical Morphology Differences in Subjects at Increased Vulnerability for Developing a Psychotic Disorder: A Comparison between Subjects with Ultra-High Risk and 22q11.2 Deletion Syndrome. *PLoS One* 11, e0159928.
19. Baldwin, H., Radua, J., Antoniades, M., Haas, S.S., Frangou, S., et al., 2022. Neuroanatomical heterogeneity and homogeneity in individuals at clinical high risk for psychosis. *Translational psychiatry* 12.
20. Baradits, M., Kakuszi, B., Bálint, S., Fullajtár, M., Mód, L., et al., 2018. Alterations in resting-state gamma activity in patients with schizophrenia: a high-density EEG study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 269, 429-437.
21. Bartholomeusz, C.F., Cropley, V.L., Wannan, C., Di Biase, M., McGorry, P.D., et al., 2017. Structural neuroimaging across early-stage psychosis: Aberrations in neurobiological trajectories and implications for the staging model. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 51, 455-476.
22. Begré, S., Kleinlogel, H., Kiefer, C., Strik, W., Dierks, T., et al., 2008. White matter anisotropy related to electrophysiology of first episode schizophrenia during NoGo inhibition. *Neurobiology of Disease* 30, 270-280.
23. Behrens, T.E., Berg, H.J., Jbabdi, S., Rushworth, M.F., Woolrich, M.W., 2007. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage* 34, 144-155.
24. Benes, F.M., 1991. Deficits in Small Interneurons in Prefrontal and Cingulate Cortices of Schizophrenic and Schizoaffective Patients. *Archives of General Psychiatry* 48, 996.
25. Benetti, S., Pettersson-Yeo, W., Hutton, C., Catani, M., Williams, S.C., et al., 2013. Elucidating neuroanatomical alterations in the at risk mental state and first episode psychosis: a combined voxel-based morphometry and voxel-based cortical thickness study. *Schizophr. Res.* 150, 505-511.
26. Benjamini, Y., Krieger, A.M., Yekutieli, D., 2006. Adaptive linear step-up procedures that control the false discovery rate. *Biometrika* 93, 491-507.
27. Benner, T., van der Kouwe, A.J., Sorensen, A.G., 2011. Diffusion imaging with prospective motion correction and reacquisition. *Magn. Reson. Med.* 66, 154-167.
28. Bernier, D., Cooney, J., McAllindon, D., Bartha, R., Hanstock, C.C., et al., 2013. Multimodal neuroimaging of frontal white matter microstructure in early phase schizophrenia: the impact of early adolescent cannabis use. *BMC Psychiatry* 13, 264.
29. Bianciardi, B., Uhlhaas, P.J., 2021. Do NMDA-R antagonists re-create patterns of spontaneous gamma-band activity in schizophrenia? A systematic review and perspective. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 124, 308-323.
30. Bloemen, O.J., de Koning, M.B., Schmitz, N., Nieman, D.H., Becker, H.E., et al., 2010. White-matter markers for psychosis in a prospective ultra-high-risk cohort. *Psychol. Med.* 40, 1297-1304.
31. Bodatsch, M., Brockhaus-Dumke, A., Klosterkötter, J., Ruhrmann, S., 2015. Forecasting Psychosis by Event-Related Potentials—Systematic Review and Specific Meta-Analysis. *Biological Psychiatry* 77, 951-958.

32. Bois, C., Whalley, H.C., McIntosh, A.M., Lawrie, S.M., 2015. Structural magnetic resonance imaging markers of susceptibility and transition to schizophrenia: a review of familial and clinical high risk population studies. *J Psychopharmacol* 29, 144-154.
33. Bojesen, K.B., Ebdrup, B.H., Jessen, K., Sigvard, A., Tangmose, K., et al., 2019. Treatment response after 6 and 26 weeks is related to baseline glutamate and GABA levels in antipsychotic-naïve patients with psychosis. *Psychological Medicine* 50, 2182-2193.
34. Boos, H.B., Aleman, A., Cahn, W., Hulshoff Pol, H., Kahn, R.S., 2007. Brain volumes in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 64, 297-304.
35. Bora, E., Lin, A., Wood, S.J., Yung, A.R., McGorry, P.D., et al., 2014. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr. Scand.* 130, 1-15.
36. Borgwardt, S.J., Riecher-Rössler, A., Dazzan, P., Chitnis, X., Aston, J., et al., 2007. Regional Gray Matter Volume Abnormalities in the At Risk Mental State. *Biological Psychiatry* 61, 1148-1156.
37. Bramon, E., Shaikh, M., Broome, M., Lappin, J., Bergé, D., et al., 2008. Abnormal P300 in people with high risk of developing psychosis. *NeuroImage* 41, 553-560.
38. Brent, B.K., Thermenos, H.W., Keshavan, M.S., Seidman, L.J., 2013. Gray matter alterations in schizophrenia high-risk youth and early-onset schizophrenia: a review of structural MRI findings. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 22, 689-714.
39. Brunner, G., Gajwani, R., Gross, J., Gumley, A.I., Krishnadas, R., et al., 2022. Hippocampal structural alterations in early-stage psychosis: Specificity and relationship to clinical outcomes. *NeuroImage: Clinical* 35, 103087.
40. Buzsáki, G., Wang, X.-J., 2012. Mechanisms of Gamma Oscillations. *Annual Review of Neuroscience* 35, 203-225.
41. Cannon, T.D., Chung, Y., He, G., Sun, D., Jacobson, A., et al., 2015. Progressive reduction in cortical thickness as psychosis develops: a multisite longitudinal neuroimaging study of youth at elevated clinical risk. *Biol. Psychiatry* 77, 147-157.
42. Canu, E., Agosta, F., Filippi, M., 2015. A selective review of structural connectivity abnormalities of schizophrenic patients at different stages of the disease. *Schizophr. Res.* 161, 19-28.
43. Carletti, F., Woolley, J.B., Bhattacharyya, S., Perez-Iglesias, R., Fusar Poli, P., et al., 2012. Alterations in white matter evident before the onset of psychosis. *Schizophr. Bull.* 38, 1170-1179.
44. Carreira Figueiredo, I., Borgan, F., Pasternak, O., Turkheimer, F.E., Howes, O.D., 2022. White-matter free-water diffusion MRI in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 47, 1413-1420.
45. Carrión, R.E., Correll, C.U., Auther, A.M., Cornblatt, B.A., 2017. A Severity-Based Clinical Staging Model for the Psychosis Prodrome: Longitudinal Findings From the New York Recognition and Prevention Program. *Schizophrenia Bulletin* 43, 64-74.
46. Catts, V.S., Lai, Y.L., Weickert, C.S., Weickert, T.W., Catts, S.V., 2016. A quantitative review of the postmortem evidence for decreased cortical N-methyl-d-aspartate receptor expression levels in schizophrenia: How can we link molecular abnormalities to mismatch negativity deficits? *Biological Psychology* 116, 57-67.
47. Cetin-Karayumak, S., Lyall, A.E., Di Biase, M.A., Seitz-Holland, J., Zhang, F., et al., 2023. Characterization of the extracellular free water signal in schizophrenia using multi-site diffusion MRI harmonization. *Molecular Psychiatry*.

48. Chance, S.A., Walker, M., Crow, T.J., 2005. Reduced density of calbindin-immunoreactive interneurons in the planum temporale in schizophrenia. *Brain Research* 1046, 32-37.
49. Chao, L., Qiu, Y.-q., Tang, Y.-x., Chan, R.C.K., Sun, X.-y., et al., 2014. P300 Aberration in First-Episode Schizophrenia Patients: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9, e97794.
50. Chen, X., Ke, P., Huang, Y., Zhou, J., Li, H., et al., 2023. Discriminative analysis of schizophrenia patients using graph convolutional networks: A combined multimodal MRI and connectomics analysis. *Frontiers in Neuroscience* 17.
51. Cheung, V., Chiu, C.P., Law, C.W., Cheung, C., Hui, C.L., et al., 2011. Positive symptoms and white matter microstructure in never-medicated first episode schizophrenia. *Psychol. Med.* 41, 1709-1719.
52. Chiappelli, J., Hong, L.E., Wijtenburg, S.A., Du, X., Gaston, F., et al., 2015. Alterations in frontal white matter neurochemistry and microstructure in schizophrenia: implications for neuroinflammation. *Transl Psychiatry* 5, e548.
53. Cho, K.I., Shenton, M.E., Kubicki, M., Jung, W.H., Lee, T.Y., et al., 2016. Altered Thalamo-Cortical White Matter Connectivity: Probabilistic Tractography Study in Clinical-High Risk for Psychosis and First-Episode Psychosis. *Schizophr. Bull.* 42, 723-731.
54. Chung, Y., Addington, J., Bearden, C.E., Cadenhead, K., Cornblatt, B., et al., 2018. Use of Machine Learning to Determine Deviance in Neuroanatomical Maturity Associated With Future Psychosis in Youths at Clinically High Risk. *JAMA Psychiatry* 75, 960.
55. Chung, Y., Allswede, D., Addington, J., Bearden, C.E., Cadenhead, K., et al., 2019. Cortical abnormalities in youth at clinical high-risk for psychosis: Findings from the NAPLS2 cohort. *NeuroImage: Clinical* 23, 101862.
56. Coenen, V.A., Panksepp, J., Hurwitz, T.A., Urbach, H., Madler, B., 2012. Human medial forebrain bundle (MFB) and anterior thalamic radiation (ATR): imaging of two major subcortical pathways and the dynamic balance of opposite affects in understanding depression. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 24, 223-236.
57. Cohen, S.M., Tsien, R.W., Goff, D.C., Halassa, M.M., 2015. The impact of NMDA receptor hypofunction on GABAergic neurons in the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophrenia Research* 167, 98-107.
58. Colibazzi, T., Horga, G., Wang, Z., Huo, Y., Corcoran, C., et al., 2016. Neural Dysfunction in Cognitive Control Circuits in Persons at Clinical High-Risk for Psychosis. *Neuropsychopharmacology* 41, 1241-1250.
59. Collin, G., Whitfield-Gabrieli, S., 2023. Mapping the multimodal connectome: On the architects of brain network science. *PLOS Biology* 21, e3002043.
60. Cornblatt, B., Lencz, T., Obuchowski, M., 2002. The schizophrenia prodrome: treatment and high-risk perspectives. *Schizophrenia Research* 54, 177-186.
61. Correll, C.U., Solmi, M., Croatto, G., Schneider, L.K., Rohani-Montez, S.C., et al., 2022. Mortality in people with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of relative risk and aggravating or attenuating factors. *World Psychiatry* 21, 248-271.
62. Coyle, J.T., 2012. NMDA Receptor and Schizophrenia: A Brief History. *Schizophrenia Bulletin* 38, 920-926.
63. Cullen, T.J., Walker, M.A., Eastwood, S.L., Esiri, M.M., Harrison, P.J., et al., 2006. Anomalies of asymmetry of pyramidal cell density and structure in dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. *British Journal of Psychiatry* 188, 26-31.
64. Curley, A.A., Lewis, D.A., 2012. Cortical basket cell dysfunction in schizophrenia. *The Journal of Physiology* 590, 715-724.

65. Da Silva, T., Hafizi, S., Rusjan, P.M., Houle, S., Wilson, A.A., et al., 2019. GABA levels and TSPO expression in people at clinical high risk for psychosis and healthy volunteers: a PET-MRS study. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 44, 111-119.
66. Dale, A.M., Fischl, B., Sereno, M.I., 1999. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 9, 179-194.
67. Dale, A.M., Sereno, M.I., 1993. Improved localization of cortical activity by combining EEG and MEG with MRI cortical surface reconstruction: a linear approach. *J. Cogn. Neurosci.* 5, 162-176.
68. Dazzan, P., Soulsby, B., Mechelli, A., Wood, S.J., Velakoulis, D., et al., 2012. Volumetric abnormalities predating the onset of schizophrenia and affective psychoses: an MRI study in subjects at ultrahigh risk of psychosis. *Schizophr. Bull.* 38, 1083-1091.
69. de Girolamo, G., McGorry, P., Sartorius, N., 2019. *Age of Onset of Mental Disorders: Etiopathogenetic and Treatment Implications.* Springer.
70. de la Fuente-Sandoval, C., León-Ortiz, P., Azcárraga, M., Favila, R., Stephano, S., et al., 2013. Striatal glutamate and the conversion to psychosis: a prospective 1H-MRS imaging study. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 16, 471-475.
71. de la Fuente-Sandoval, C., Reyes-Madrugal, F., Mao, X., León-Ortiz, P., Rodríguez-Mayoral, O., et al., 2018. Prefrontal and Striatal Gamma-Aminobutyric Acid Levels and the Effect of Antipsychotic Treatment in First-Episode Psychosis Patients. *Biological Psychiatry* 83, 475-483.
72. de la Fuente-Sandoval, C., Reyes-Madrugal, F., Mao, X., León-Ortiz, P., Rodríguez-Mayoral, O., et al., 2016. Cortico-Striatal GABAergic and Glutamatergic Dysregulations in Subjects at Ultra-High Risk for Psychosis Investigated with Proton Magnetic Resonance Spectroscopy. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 19, pyv105.
73. De Peri, L., Crescini, A., Deste, G., Fusar-poli, P., Sacchetti, E., et al., 2012. Brain Structural Abnormalities at the Onset of Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Meta-analysis of Controlled Magnetic Resonance Imaging Studies. *Curr. Pharm. Des.* 18, 486-494.
74. de Wit, S., Ziermans, T.B., Nieuwenhuis, M., Schothorst, P.F., van Engeland, H., et al., 2017. Individual prediction of long-term outcome in adolescents at ultra-high risk for psychosis: Applying machine learning techniques to brain imaging data. *Human Brain Mapping* 38, 704-714.
75. del Re, E.C., Spencer, K.M., Oribe, N., Mesholam-Gately, R.I., Goldstein, J., et al., 2015. Clinical high risk and first episode schizophrenia: Auditory event-related potentials. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 231, 126-133.
76. Del Re, E.C., Stone, W.S., Bouix, S., Seitz, J., Zeng, V., et al., 2021. Baseline Cortical Thickness Reductions in Clinical High Risk for Psychosis: Brain Regions Associated with Conversion to Psychosis Versus Non-Conversion as Assessed at One-Year Follow-Up in the Shanghai-At-Risk-for-Psychosis (SHARP) Study. *Schizophrenia Bulletin* 47, 562-574.
77. Desikan, R.S., Segonne, F., Fischl, B., Quinn, B.T., Dickerson, B.C., et al., 2006. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 31, 968-980.
78. Di Biase, M.A., Cetin-Karayumak, S., Lyall, A.E., Zalesky, A., Cho, K.I.K., et al., 2021a. White matter changes in psychosis risk relate to development and are not impacted by the transition to psychosis. *Molecular Psychiatry* 26, 6833-6844.

79. Di Biase, M.A., Katabi, G., Piontkewitz, Y., Cetin-Karayumak, S., Weiner, I., et al., 2020. Increased extracellular free-water in adult male rats following in utero exposure to maternal immune activation. *Brain, Behavior, and Immunity* 83, 283-287.
80. Di Biase, M.A., Zalesky, A., Cetin-Karayumak, S., Rathi, Y., Lv, J., et al., 2021b. Large-Scale Evidence for an Association Between Peripheral Inflammation and White Matter Free Water in Schizophrenia and Healthy Individuals. *Schizophrenia Bulletin* 47, 542-551.
81. Donchin, E., Coles, M.G.H., 2010. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral and Brain Sciences* 11, 357.
82. Drakesmith, M., Dutt, A., Fonville, L., Zammit, S., Reichenberg, A., et al., 2016. Volumetric, relaxometric and diffusometric correlates of psychotic experiences in a non-clinical sample of young adults. *NeuroImage: Clinical* 12, 550-558.
83. Duering, M., Finsterwalder, S., Baykara, E., Tuladhar, A.M., Gesierich, B., et al., 2018. Free water determines diffusion alterations and clinical status in cerebral small vessel disease. *Alzheimer's & Dementia* 14, 764-774.
84. Duffy, F.H., D'Angelo, E., Rotenberg, A., Gonzalez-Heydrich, J., 2015. Neurophysiological differences between patients clinically at high risk for schizophrenia and neurotypical controls – first steps in development of a biomarker. *BMC Medicine* 13.
85. Dukart, J., Smieskova, R., Harrisberger, F., Lenz, C., Schmidt, A., et al., 2017. Age-related brain structural alterations as an intermediate phenotype of psychosis. *J. Psychiatry Neurosci.* 42, 307-319.
86. Duncan-Johnson, C.C., Donchin, E., 1977. On Quantifying Surprise: The Variation of Event-Related Potentials With Subjective Probability. *Psychophysiology* 14, 456-467.
87. Duncan-Johnson, C.C., Donchin, E., 1980. The Relation of P300 Latency to Reaction Time as a Function of Expectancy. 54, 717-722.
88. Dwyer, D.B., Harrison, B.J., Yucel, M., Whittle, S., Zalesky, A., et al., 2014. Large-scale brain network dynamics supporting adolescent cognitive control. *J. Neurosci.* 34, 14096-14107.
89. Egerton, A., Bhachu, A., Merritt, K., McQueen, G., Szulc, A., et al., 2017. Effects of Antipsychotic Administration on Brain Glutamate in Schizophrenia: A Systematic Review of Longitudinal 1H-MRS Studies. *Frontiers in Psychiatry* 8.
90. Egerton, A., Broberg, B.V., Van Haren, N., Merritt, K., Barker, G.J., et al., 2018. Response to initial antipsychotic treatment in first episode psychosis is related to anterior cingulate glutamate levels: a multicentre 1H-MRS study (OPTiMiSE). *Molecular Psychiatry* 23, 2145-2155.
91. Egerton, A., Stone, J.M., Chaddock, C.A., Barker, G.J., Bonoldi, I., et al., 2014. Relationship Between Brain Glutamate Levels and Clinical Outcome in Individuals at Ultra High Risk of Psychosis. *Neuropsychopharmacology* 39, 2891-2899.
92. Ellis, J.K., Walker, E.F., Goldsmith, D.R., 2020. Selective Review of Neuroimaging Findings in Youth at Clinical High Risk for Psychosis: On the Path to Biomarkers for Conversion. *Frontiers in Psychiatry* 11.
93. Ellison-Wright, I., Bullmore, E., 2009. Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 108, 3-10.
94. Erickson, M.A., Ruffle, A., Gold, J.M., 2016. A Meta-Analysis of Mismatch Negativity in Schizophrenia: From Clinical Risk to Disease Specificity and Progression. *Biological Psychiatry* 79, 980-987.

95. Fakorede, O.O., Ogunwale, A., Akinhanmi, A.O., 2019. Disability among patients with schizophrenia: A hospital-based study. *International Journal of Social Psychiatry* 66, 179-187.
96. Falkenberg, I., Valli, I., Raffin, M., Broome, M.R., Fusar-Poli, P., et al., 2017. Pattern of activation during delayed matching to sample task predicts functional outcome in people at ultra high risk for psychosis. *Schizophr. Res.* 181, 86-93.
97. Faria, A.V., Zhao, Y., Ye, C., Hsu, J., Yang, K., et al., 2020. Multimodal MRI assessment for first episode psychosis: A major change in the thalamus and an efficient stratification of a subgroup. *Human Brain Mapping* 42, 1034-1053.
98. Fatemi, S.H., Folsom, T.D., 2009. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr. Bull.* 35, 528-548.
99. Feng, A., Luo, N., Zhao, W., Calhoun, V.D., Jiang, R., et al., 2022. Multimodal brain deficits shared in early-onset and adult-onset schizophrenia predict positive symptoms regardless of illness stage. *Human Brain Mapping* 43, 3486-3497.
100. Fischl, B., 2012. FreeSurfer. *Neuroimage* 62, 774-781.
101. Fischl, B., Dale, A.M., 2000. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 97, 11050-11055.
102. Fischl, B., Rajendran, N., Busa, E., Augustinack, J., Hinds, O., et al., 2008. Cortical folding patterns and predicting cytoarchitecture. *Cereb. Cortex* 18, 1973-1980.
103. Fischl, B., Salat, D.H., Busa, E., Albert, M., Dieterich, M., et al., 2002. Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain. *Neuron* 33, 341-355.
104. Fischl, B., Salat, D.H., van der Kouwe, A.J., Makris, N., Segonne, F., et al., 2004a. Sequence-independent segmentation of magnetic resonance images. *Neuroimage* 23 Suppl 1, S69-84.
105. Fischl, B., Sereno, M.I., Dale, A.M., 1999. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 9, 195-207.
106. Fischl, B., van der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Segonne, F., et al., 2004b. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb. Cortex* 14, 11-22.
107. Fitzsimmons, J., Kubicki, M., Shenton, M.E., 2013. Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* 26, 172-187.
108. Fonville, L., Drakesmith, M., Zammit, S., Lewis, G., Jones, D.K., et al., 2019. MRI Indices of Cortical Development in Young People With Psychotic Experiences: Influence of Genetic Risk and Persistence of Symptoms. *Schizophrenia Bulletin* 45, 169-179.
109. Fornito, A., Yung, A.R., Wood, S.J., Phillips, L.J., Nelson, B., et al., 2008. Anatomic abnormalities of the anterior cingulate cortex before psychosis onset: an MRI study of ultra-high-risk individuals. *Biol. Psychiatry* 64, 758-765.
110. Frangou, S., Modabbernia, A., Williams, S.C.R., Papachristou, E., Doucet, G.E., et al., 2021. Cortical thickness across the lifespan: Data from 17,075 healthy individuals aged 3–90 years. *Human brain mapping*.
111. Friston, K., Brown, H.R., Siemerikus, J., Stephan, K.E., 2016. The dysconnection hypothesis (2016). *Schizophrenia research* 176, 83-94.
112. Frommann, I., Brinkmeyer, J., Ruhrmann, S., Hack, E., Brockhaus-Dumke, A., et al., 2008. Auditory P300 in individuals clinically at risk for psychosis. *International Journal of Psychophysiology* 70, 192-205.

113. Fryer, S.L., Woods, S.W., Kiehl, K.A., Calhoun, V.D., Pearlson, G.D., et al., 2013. Deficient Suppression of Default Mode Regions during Working Memory in Individuals with Early Psychosis and at Clinical High-Risk for Psychosis. *Frontiers in psychiatry* 4, 92.
114. Fusar-Poli, P., 2017. The Clinical High-Risk State for Psychosis (CHR-P), Version II. *Schizophr. Bull.* 43, 44-47.
115. Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A.R., Borgwardt, S., Kempton, M.J., et al., 2012a. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 220-229.
116. Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Bechdolf, A., Addington, J., Riecher-Rossler, A., et al., 2013a. The psychosis high-risk state: a comprehensive state-of-the-art review. *JAMA Psychiatry* 70, 107-120.
117. Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., Crescini, A., Deste, G., Kempton, M.J., et al., 2011a. Neuroanatomy of vulnerability to psychosis: a voxel-based meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 1175-1185.
118. Fusar-Poli, P., Broome, M.R., Matthiasson, P., Woolley, J.B., Johns, L.C., et al., 2010. Spatial working memory in individuals at high risk for psychosis: longitudinal fMRI study. *Schizophr. Res.* 123, 45-52.
119. Fusar-Poli, P., Broome, M.R., Woolley, J.B., Johns, L.C., Tabraham, P., et al., 2011b. Altered brain function directly related to structural abnormalities in people at ultra high risk of psychosis: longitudinal VBM-fMRI study. *J. Psychiatr. Res.* 45, 190-198.
120. Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., De Micheli, A., Rutigliano, G., Bonoldi, I., et al., 2017. Diagnostic and Prognostic Significance of Brief Limited Intermittent Psychotic Symptoms (BLIPS) in Individuals at Ultra High Risk. *Schizophrenia Bulletin* 43, 48-56.
121. Fusar-Poli, P., Cappucciati, M., Rutigliano, G., Lee, T.Y., Beverly, Q., et al., 2016. Towards a Standard Psychometric Diagnostic Interview for Subjects at Ultra High Risk of Psychosis: CAARMS versus SIPS. *Psychiatry Journal* 2016, 1-11.
122. Fusar-Poli, P., McGuire, P., Borgwardt, S., 2012b. Mapping prodromal psychosis: a critical review of neuroimaging studies. *Eur. Psychiatry* 27, 181-191.
123. Fusar-Poli, P., Radua, J., McGuire, P., Borgwardt, S., 2012c. Neuroanatomical maps of psychosis onset: voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naïve VBM studies. *Schizophr. Bull.* 38, 1297-1307.
124. Fusar-Poli, P., Smieskova, R., Kempton, M.J., Ho, B.C., Andreasen, N.C., et al., 2013b. Progressive brain changes in schizophrenia related to antipsychotic treatment? A meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 1680-1691.
125. Garakh, Z., Zaytseva, Y., Kapranova, A., Fiala, O., Horacek, J., et al., 2015. EEG correlates of a mental arithmetic task in patients with first episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Clinical Neurophysiology* 126, 2090-2098.
126. Gard, D.E., Kring, A.M., Gard, M.G., Horan, W.P., Green, M.F., 2007. Anhedonia in schizophrenia: Distinctions between anticipatory and consummatory pleasure. *Schizophrenia Research* 93, 253-260.
127. Garey, L.J., Ong, W.Y., Patel, T.S., Kanani, M., Davis, A., et al., 1998. Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 65, 446-453.
128. Giorgio, A., Watkins, K.E., Douaud, G., James, A.C., James, S., et al., 2008. Changes in white matter microstructure during adolescence. *Neuroimage* 39, 52-61.

129. Giraldo-Chica, M., Rogers, B.P., Damon, S.M., Landman, B.A., Woodward, N.D., 2018. Prefrontal-Thalamic Anatomical Connectivity and Executive Cognitive Function in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 83, 509-517.
130. Giraldo-Chica, M., Woodward, N.D., 2017. Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 180, 58-63.
131. Gisselgard, J., Lebedev, A.V., Daehli Kurz, K., Joa, I., Johannessen, J.O., et al., 2018. Structural and functional alterations in the brain during working memory in medication-naive patients at clinical high-risk for psychosis. *PLoS One* 13, e0196289.
132. Goddings, A.-L., Roalf, D., Lebel, C., Tamnes, C.K., 2021. Development of white matter microstructure and executive functions during childhood and adolescence: a review of diffusion MRI studies. *Developmental Cognitive Neuroscience* 51, 101008.
133. Goghari, V.M., Smith, G.N., Honer, W.G., Kopala, L.C., Thornton, A.E., et al., 2013. Effects of eight weeks of atypical antipsychotic treatment on middle frontal thickness in drug-naive first-episode psychosis patients. *Schizophr. Res.* 149, 149-155.
134. Grent-'t-Jong, T., Gross, J., Goense, J., Wibrals, M., Gajwani, R., et al., 2018. Resting-state gamma-band power alterations in schizophrenia reveal E/I-balance abnormalities across illness-stages. *eLife* 7.
135. Grent-'t-Jong, T., Gajwani, R., Gross, J., Gumley, A.I., Krishnadas, R., et al., 2021. 40-Hz Auditory Steady-State Responses Characterize Circuit Dysfunctions and Predict Clinical Outcomes in Clinical High-Risk for Psychosis Participants: A Magnetoencephalography Study. *Biological Psychiatry* 90, 419-429.
136. Grent-'t-Jong, T., Gajwani, R., Gross, J., Gumley, A.I., Lawrie, S.M., et al., 2022. MR-Spectroscopy of GABA and Glutamate/Glutamine Concentrations in Auditory Cortex in Clinical High-Risk for Psychosis Individuals. *Frontiers in Psychiatry* 13.
137. Greve, D.N., Van der Haegen, L., Cai, Q., Stufflebeam, S., Sabuncu, M.R., et al., 2013. A surface-based analysis of language lateralization and cortical asymmetry. *J. Cogn. Neurosci.* 25, 1477-1492.
138. Guma, E., Devenyi, G.A., Malla, A., Shah, J., Chakravarty, M.M., et al., 2017. Neuroanatomical and Symptomatic Sex Differences in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. *Frontiers in psychiatry* 8, 291.
139. Gutman, B.A., Erp, T.G.M., Alpert, K., Ching, C.R.K., Isaev, D., et al., 2021. A meta-analysis of deep brain structural shape and asymmetry abnormalities in 2,833 individuals with schizophrenia compared with 3,929 healthy volunteers via the ENIGMA Consortium. *Human brain mapping*.
140. Häfner, H., 2019. From Onset and Prodromal Stage to a Life-Long Course of Schizophrenia and Its Symptom Dimensions: How Sex, Age, and Other Risk Factors Influence Incidence and Course of Illness. *Psychiatry Journal* 2019, 1-15.
141. Hager, B.M., Keshavan, M.S., 2015. Neuroimaging Biomarkers for Psychosis. *Curr Behav Neurosci Rep* 2015, 1-10.
142. Haijma, S.V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P.C., Hulshoff Pol, H.E., et al., 2013. Brain volumes in schizophrenia: a meta-analysis in over 18 000 subjects. *Schizophr. Bull.* 39, 1129-1138.
143. Haller, S., Borgwardt, S.J., Schindler, C., Aston, J., Radue, E.W., et al., 2009. Can cortical thickness asymmetry analysis contribute to detection of at-risk mental state and first-episode psychosis? A pilot study. *Radiology* 250, 212-221.

144. Hamilton, H.K., Boos, A.K., Mathalon, D.H., 2020. Electroencephalography and Event-Related Potential Biomarkers in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis. *Biological Psychiatry* 88, 294-303.
145. Hamilton, H.K., Roach, B.J., Bachman, P.M., Belger, A., Carrion, R.E., et al., 2019a. Association Between P300 Responses to Auditory Oddball Stimuli and Clinical Outcomes in the Psychosis Risk Syndrome. *JAMA Psychiatry* 76, 1187.
146. Hamilton, H.K., Roach, B.J., Mathalon, D.H., 2021. Forecasting Remission From the Psychosis Risk Syndrome With Mismatch Negativity and P300: Potentials and Pitfalls. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 6, 178-187.
147. Hamilton, H.K., Woods, S.W., Roach, B.J., Llerena, K., McGlashan, T.H., et al., 2019b. Auditory and Visual Oddball Stimulus Processing Deficits in Schizophrenia and the Psychosis Risk Syndrome: Forecasting Psychosis Risk With P300. *Schizophrenia Bulletin* 45, 1068-1080.
148. Hamilton, M., 1960. A Rating Scale for Depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 23, 56-62.
149. Hannan, K.L., Wood, S.J., Yung, A.R., Velakoulis, D., Phillips, L.J., et al., 2010. Caudate nucleus volume in individuals at ultra-high risk of psychosis: A cross-sectional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 182, 223-230.
150. Hansen, H.G., Speyer, H., Starzer, M., Albert, N., Hjorthøj, C., et al., 2023. Clinical Recovery Among Individuals With a First-Episode Schizophrenia an Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Schizophrenia Bulletin* 49, 297-308.
151. Harrisberger, F., Buechler, R., Smieskova, R., Lenz, C., Walter, A., et al., 2016. Alterations in the hippocampus and thalamus in individuals at high risk for psychosis. *npj Schizophrenia* 2.
152. Hilgetag, C., Barbas, H., 2006a. Role of Mechanical Factors in the Morphology of the Primate Cerebral Cortex. *PLoS Computational Biology* preprint, e22.
153. Hilgetag, C.C., Barbas, H., 2006b. Role of mechanical factors in the morphology of the primate cerebral cortex. *PLoS Comput. Biol.* 2, e22.
154. Hinney, B., Walter, A., Aghlmandi, S., Andreou, C., Borgwardt, S., 2021. Does Hippocampal Volume Predict Transition to Psychosis in a High-Risk Group? A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry* 11.
155. Hjorthøj, C., Stürup, A.E., McGrath, J.J., Nordentoft, M., 2017. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry* 4, 295-301.
156. Howes, O.D., Bonoldi, I., McCutcheon, R.A., Azis, M., Antoniades, M., et al., 2019. Glutamatergic and dopaminergic function and the relationship to outcome in people at clinical high risk of psychosis: a multi-modal PET-magnetic resonance brain imaging study. *Neuropsychopharmacology* 45, 641-648.
157. Howes, O.D., Kapur, S., 2009. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III--The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin* 35, 549-562.
158. Howes, O.D., McCutcheon, R., 2017. Inflammation and the neural diathesis-stress hypothesis of schizophrenia: a reconceptualization. *Translational Psychiatry* 7, e1024-e1024.
159. Hu, W., MacDonald, M.L., Elswick, D.E., Sweet, R.A., 2015. The glutamate hypothesis of schizophrenia: evidence from human brain tissue studies. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1338, 38-57.

160. Hurlemann, R., Jessen, F., Wagner, M., Frommann, I., Ruhrmann, S., et al., 2008. Interrelated neuropsychological and anatomical evidence of hippocampal pathology in the at-risk mental state. *Psychological Medicine* 38, 843-851.
161. Iglesias, J.E., Augustinack, J.C., Nguyen, K., Player, C.M., Player, A., et al., 2015. A computational atlas of the hippocampal formation using ex vivo , ultra-high resolution MRI: Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *Neuroimage* 115, 117-137.
162. Iwashiro, N., Suga, M., Takano, Y., Inoue, H., Natsubori, T., et al., 2012. Localized gray matter volume reductions in the pars triangularis of the inferior frontal gyrus in individuals at clinical high-risk for psychosis and first episode for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 137, 124-131.
163. Jadi, M.P., Behrens, M.M., Sejnowski, T.J., 2016. Abnormal Gamma Oscillations in N-Methyl-D-Aspartate Receptor Hypofunction Models of Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 79, 716-726.
164. Jahanshad, N., Kochunov, P.V., Sprooten, E., Mandl, R.C., Nichols, T.E., et al., 2013. Multi-site genetic analysis of diffusion images and voxelwise heritability analysis: a pilot project of the ENIGMA-DTI working group. *Neuroimage* 81, 455-469.
165. Jalbrzikowski, M., Hayes, R.A., Wood, S.J., Nordholm, D., Zhou, J.H., et al., 2021. Association of Structural Magnetic Resonance Imaging Measures With Psychosis Onset in Individuals at Clinical High Risk for Developing Psychosis. *JAMA psychiatry* 78, 753.
166. Jauhar, S., McCutcheon, R.A., Veronese, M., Borgan, F., Nour, M., et al., 2023. The relationship between striatal dopamine and anterior cingulate glutamate in first episode psychosis changes with antipsychotic treatment. *Translational Psychiatry* 13.
167. Javitt, D.C., Freedman, R., 2015. Sensory Processing Dysfunction in the Personal Experience and Neuronal Machinery of Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 172, 17-31.
168. Javitt, D.C., Siegel, S.J., Spencer, K.M., Mathalon, D.H., Hong, L.E., et al., 2020. A roadmap for development of neuro-oscillations as translational biomarkers for treatment development in neuropsychopharmacology. *Neuropsychopharmacology* 45, 1411-1422.
169. Johnson, R., 1986. A triarchic model of P300 amplitude. *Psychophysiology* 23, 367-384.
170. Joshi, D., Catts, V.S., Olaya, J.C., Shannon Weickert, C., 2015. Relationship between somatostatin and death receptor expression in the orbital frontal cortex in schizophrenia: a postmortem brain mRNA study. *npj Schizophrenia* 1.
171. Jung, W.H., Borgwardt, S., Fusar-Poli, P., Kwon, J.S., 2012. Gray matter volumetric abnormalities associated with the onset of psychosis. *Frontiers in psychiatry* 3, 101.
172. Jung, W.H., Kim, J.S., Jang, J.H., Choi, J.S., Jung, M.H., et al., 2011. Cortical thickness reduction in individuals at ultra-high-risk for psychosis. *Schizophr. Bull.* 37, 839-849.
173. Kam, J.W.Y., Bolbecker, A.R., O'Donnell, B.F., Hetrick, W.P., Brenner, C.A., 2013. Resting state EEG power and coherence abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 47, 1893-1901.
174. Kambeitz-Ilankovic, L., Meisenzahl, E.M., Cabral, C., von Saldern, S., Kambeitz, J., et al., 2016. Prediction of outcome in the psychosis prodrome using neuroanatomical pattern classification. *Schizophr. Res.* 173, 159-165.
175. Kantrowitz, J.T., Javitt, D.C., 2010. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: The final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Research Bulletin* 83, 108-121.

176. Karlsgodt, K.H., Niendam, T.A., Bearden, C.E., Cannon, T.D., 2009. White matter integrity and prediction of social and role functioning in subjects at ultra-high risk for psychosis. *Biol. Psychiatry* 66, 562-569.
177. Kas, M.J., Penninx, B., Sommer, B., Serretti, A., Arango, C., et al., 2019. A quantitative approach to neuropsychiatry: The why and the how. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 97, 3-9.
178. Katagiri, N., Pantelis, C., Nemoto, T., Zalesky, A., Hori, M., et al., 2015. A longitudinal study investigating sub-threshold symptoms and white matter changes in individuals with an 'at risk mental state' (ARMS). *Schizophr. Res.* 162, 7-13.
179. Keller, A.S., Sydnor, V.J., Pines, A., Fair, D.A., Bassett, D.S., et al., 2023. Hierarchical functional system development supports executive function. *Trends in Cognitive Sciences* 27, 160-174.
180. Kelly, S., Jahanshad, N., Zalesky, A., Kochunov, P., Agartz, I., et al., 2017. Widespread white matter microstructural differences in schizophrenia across 4322 individuals: results from the ENIGMA Schizophrenia DTI Working Group. *Mol. Psychiatry*.
181. Kempton, M.J., McGuire, P., 2015. How can neuroimaging facilitate the diagnosis and stratification of patients with psychosis? *Eur. Neuropsychopharmacol.* 25, 725-732.
182. Kempton, M.J., Stahl, D., Williams, S.C., DeLisi, L.E., 2010. Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophr. Res.* 120, 54-62.
183. Keshavan, M.S., DeLisi, L.E., Seidman, L.J., 2011. Early and broadly defined psychosis risk mental states. *Schizophr. Res.* 126, 1-10.
184. Khandaker, G.M., Zimbron, J., Lewis, G., Jones, P.B., 2013. Prenatal maternal infection, neurodevelopment and adult schizophrenia: a systematic review of population-based studies. *Psychol. Med.* 43, 239-257.
185. Kiehl, K.A., Liddle, P.F., 2001. An event-related functional magnetic resonance imaging study of an auditory oddball task in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 48, 159-171.
186. Kim, M., Lee, T.Y., Lee, S., Kim, S.N., Kwon, J.S., 2015. Auditory P300 as a predictor of short-term prognosis in subjects at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 165, 138-144.
187. Kinney, J.W., Davis, C.N., Tabarean, I., Conti, B., Bartfai, T., et al., 2006. A Specific Role for NR2A-Containing NMDA Receptors in the Maintenance of Parvalbumin and GAD67 Immunoreactivity in Cultured Interneurons. *The Journal of Neuroscience* 26, 1604-1615.
188. Kirkpatrick, B., Miller, B.J., 2013. Inflammation and Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 39, 1174-1179.
189. Klauser, P., Zhou, J., Lim, J.K., Poh, J.S., Zheng, H., et al., 2015. Lack of Evidence for Regional Brain Volume or Cortical Thickness Abnormalities in Youths at Clinical High Risk for Psychosis: Findings From the Longitudinal Youth at Risk Study. *Schizophr. Bull.*
190. Koessler, L., Maillard, L., Benhadid, A., Vignal, J.P., Felblinger, J., et al., 2009. Automated cortical projection of EEG sensors: Anatomical correlation via the international 10–10 system. *Neuroimage* 46, 64-72.
191. Koike, S., Takano, Y., Iwashiro, N., Satomura, Y., Suga, M., et al., 2013. A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: the integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and prevention (IN-STEP) project. *Schizophr. Res.* 143, 116-124.

192. Koike, S., Uematsu, A., Sasabayashi, D., Maikusa, N., Takahashi, T., et al., 2022. Recent Advances and Future Directions in Brain MR Imaging Studies in Schizophrenia: Toward Elucidating Brain Pathology and Developing Clinical Tools. *Magnetic Resonance in Medical Sciences* 21, 539-552.
193. Koutsouleris, N., Patschurek-Kliche, K., Scheuerecker, J., Decker, P., Bottlender, R., et al., 2010. Neuroanatomical correlates of executive dysfunction in the at-risk mental state for psychosis. *Schizophr. Res.* 123, 160-174.
194. Koutsouleris, N., Riecher-Rossler, A., Meisenzahl, E.M., Smieskova, R., Studerus, E., et al., 2015. Detecting the psychosis prodrome across high-risk populations using neuroanatomical biomarkers. *Schizophr. Bull.* 41, 471-482.
195. Koutsouleris, N., Schmitt, G.J.E., Gaser, C., Bottlender, R., Scheuerecker, J., et al., 2018. Neuroanatomical correlates of different vulnerability states for psychosis and their clinical outcomes. *British Journal of Psychiatry* 195, 218-226.
196. Kozak, M.J., Cuthbert, B.N., 2016. The NIMH Research Domain Criteria Initiative: Background, Issues, and Pragmatics. *Psychophysiology* 53, 286-297.
197. Kraguljac, N.V., Morgan, C.J., Reid, M.A., White, D.M., Jindal, R.D., et al., 2019. A longitudinal magnetic resonance spectroscopy study investigating effects of risperidone in the anterior cingulate cortex and hippocampus in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 210, 239-244.
198. Krakauer, K., Ebdrup, B.H., Glenthøj, B.Y., Raghava, J.M., Nordholm, D., et al., 2017. Patterns of white matter microstructure in individuals at ultra-high-risk for psychosis: associations to level of functioning and clinical symptoms. *Psychol. Med.*, 1-19.
199. Krakauer, K., Nordentoft, M., Glenthøj, B.Y., Raghava, J.M., Nordholm, D., et al., 2018. White matter maturation during 12 months in individuals at ultra-high-risk for psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* 137, 65-78.
200. Kreilkamp, B.A.K., Lisanti, L., Glenn, G.R., Wiesmann, U.C., Das, K., et al., 2019. Comparison of manual and automated fiber quantification tractography in patients with temporal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical* 24, 102024.
201. Kristensen, T.D., Glenthøj, L.B., Raghava, J.M., Syeda, W., Mandl, R.C.W., et al., 2021. Changes in negative symptoms are linked to white matter changes in superior longitudinal fasciculus in individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 237, 192-201.
202. Krukow, P., Jonak, K., Grochowski, C., Plechawska-Wójcik, M., Karakuła-Juchnowicz, H., 2020. Resting-state hyperconnectivity within the default mode network impedes the ability to initiate cognitive performance in first-episode schizophrenia patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 102, 109959.
203. Kruse, A.O., Bustillo, J.R., 2022. Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. *Translational Psychiatry* 12.
204. Krystal, J.H., 1994. Subanesthetic Effects of the Noncompetitive NMDA Antagonist, Ketamine, in Humans. *Archives of General Psychiatry* 51, 199.
205. Kumar, R., Nguyen, H.D., Macey, P.M., Woo, M.A., Harper, R.M., 2012. Regional brain axial and radial diffusivity changes during development. *J. Neurosci. Res.* 90, 346-355.
206. Kuperberg, G.R., Broome, M.R., McGuire, P.K., David, A.S., Eddy, M., et al., 2003. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 878-888.

207. Kuswanto, C.N., Teh, I., Lee, T.S., Sim, K., 2012. Diffusion tensor imaging findings of white matter changes in first episode schizophrenia: a systematic review. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 10, 13-24.
208. Kwak, Y.B., Kim, M., Cho, K.I.K., Lee, J., Lee, T.Y., et al., 2019. Reduced cortical thickness in subjects at clinical high risk for psychosis and clinical attributes. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 53, 219-227.
209. Lebedeva, I., Panikratova, Y., Tomyshev, A., Kaleda, V., 2021. Auditory Oddball P300 in Schizophrenia: An Update. 1358, 554-559.
210. Lebedeva, I.S., Golubev, S.A., Klochkova, I.V., Kaleda, V.G., 2020. Neurophysiological characteristics of juvenile schizophrenia patients examined at the very remote follow up stage. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 120, 34.
211. Lebedeva, I.S., Kaleda, V.G., Barkhatova, A.N., 2008. Neurophysiological characteristics of cognitive functions in patients with first episodes of endogenous psychosis. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 38, 259-267.
212. Lee, S.Y., Namkoong, K., Cho, H.H., Song, D.-H., An, S.K., 2010. Reduced visual P300 amplitudes in individuals at ultra-high risk for psychosis and first-episode schizophrenia. *Neuroscience Letters* 486, 156-160.
213. Lee, T.Y., Hong, S.B., Shin, N.Y., Kwon, J.S., 2015. Social cognitive functioning in prodromal psychosis: A meta-analysis. *Schizophr. Res.* 164, 28-34.
214. Lei, W., Li, N., Deng, W., Li, M., Huang, C., et al., 2015. White matter alterations in first episode treatment-naive patients with deficit schizophrenia: a combined VBM and DTI study. *Sci. Rep.* 5, 12994.
215. Lencz, T., Smith, C., Auther, A., Correll, C., Cornblatt, B., 2004a. Nonspecific and attenuated negative symptoms in patients at clinical high-risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 68, 37-48.
216. Lencz, T., Smith, C.W., Authera, A., Corrella, C.U., Cornblatt, B., 2004b. Nonspecific and attenuated negative symptoms in patients at clinical high-risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 68, 37-48.
217. Lepock, J.R., Mizrahi, R., Korostil, M., Bagby, R.M., Pang, E.W., et al., 2018. Event-Related Potentials in the Clinical High-Risk (CHR) State for Psychosis: A Systematic Review. *Clinical EEG and Neuroscience* 49, 215-225.
218. Lesh, T.A., Tanase, C., Geib, B.R., Niendam, T.A., Yoon, J.H., et al., 2015. A multimodal analysis of antipsychotic effects on brain structure and function in first-episode schizophrenia. *JAMA psychiatry* 72, 226-234.
219. Lin, Y.-S., Fusar-Poli, P., Borgwardt, S., 2019. Neuroimaging and the At-Risk Mental State. 219-265.
220. Lincoln, S.H., Norkett, E.M., Frost, K.H., Gonzalez-Heydrich, J., D'Angelo, E.J., 2017. A Developmental Perspective on Social-Cognition Difficulties in Youth at Clinical High Risk for Psychosis. *Harv. Rev. Psychiatry* 25, 4-14.
221. Lisman, J., 2012. Excitation, inhibition, local oscillations, or large-scale loops: what causes the symptoms of schizophrenia? *Current Opinion in Neurobiology* 22, 537-544.
222. Lisman, J.E., Coyle, J.T., Green, R.W., Javitt, D.C., Benes, F.M., et al., 2008. Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends in Neurosciences* 31, 234-242.
223. Liu, Y., Liang, M., Zhou, Y., He, Y., Hao, Y., et al., 2008. Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain* 131, 945-961.

224. Maas, D.A., Valles, A., Martens, G.J.M., 2017. Oxidative stress, prefrontal cortex hypomyelination and cognitive symptoms in schizophrenia. *Translational psychiatry* 7, e1171.
225. Maffei, C., Lee, C., Planich, M., Ramprasad, M., Ravi, N., et al., 2021. Using diffusion MRI data acquired with ultra-high gradient strength to improve tractography in routine-quality data. *Neuroimage* 245, 118706.
226. Mam-Lam-Fook, C., Danset-Alexandre, C., Pedron, L., Amado, I., Gaillard, R., et al., 2017. Neuropsychology of subjects with ultra-high risk (UHR) of psychosis: A critical analysis of the literature. *Encephale* 43, 241-253.
227. Mandl, R.C., Rais, M., van Baal, G.C., van Haren, N.E., Cahn, W., et al., 2013. Altered white matter connectivity in never-medicated patients with schizophrenia. *Hum. Brain Mapp.* 34, 2353-2365.
228. Marengo, S., Meyer, C., Kuo, S., van der Veen, J.W., Shen, J., et al., 2016. Prefrontal GABA Levels Measured With Magnetic Resonance Spectroscopy in Patients With Psychosis and Unaffected Siblings. *American Journal of Psychiatry* 173, 527-534.
229. Marengo, S., Stein, J.L., Savostyanova, A.A., Sambataro, F., Tan, H.Y., et al., 2012. Investigation of anatomical thalamo-cortical connectivity and fMRI activation in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 37, 499-507.
230. Marques, T.R., Ashok, A.H., Pillinger, T., Veronese, M., Turkheimer, F.E., et al., 2018. Neuroinflammation in schizophrenia: meta-analysis of in vivo microglial imaging studies. *Psychological Medicine* 49, 2186-2196.
231. Mastrigt, Y., Addington, J., 2002. Assessment of premorbid function in first-episode schizophrenia: modifications to the Premorbid Adjustment Scale. *Journal of psychiatry & neuroscience* 27, 92-101.
232. Mattai, A.A., Weisinger, B., Greenstein, D., Stidd, R., Clasen, L., et al., 2011. Normalization of cortical gray matter deficits in nonpsychotic siblings of patients with childhood-onset schizophrenia. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 50, 697-704.
233. McCarthy, G., Donchin, E., 1981. A Metric for Thought: A Comparison of P300 Latency and Reaction Time. *Science* 211, 77-80.
234. McCutcheon, R.A., Merritt, K., Howes, O.D., 2021. Dopamine and glutamate in individuals at high risk for psychosis: a meta-analysis of in vivo imaging findings and their variability compared to controls. *World Psychiatry* 20, 405-416.
235. McGorry, P., Keshavan, M., Goldstone, S., Amminger, P., Allott, K., et al., 2014. Biomarkers and clinical staging in psychiatry. *World Psychiatry* 13, 211-223.
236. Mechelli, A., Riecher-Rössler, A., Meisenzahl, E.M., Tognin, S., Wood, S.J., et al., 2011. Neuroanatomical Abnormalities That Predate the Onset of Psychosis. *Archives of General Psychiatry* 68, 489.
237. Meijer, J.H., Schmitz, N., Nieman, D.H., Becker, H.E., van Amelsvoort, T.A.M.J., et al., 2011. Semantic fluency deficits and reduced grey matter before transition to psychosis: A voxelwise correlational analysis. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 194, 1-6.
238. Meisenzahl, E.M., Koutsouleris, N., Gaser, C., Bottlender, R., Schmitt, G.J., et al., 2008. Structural brain alterations in subjects at high-risk of psychosis: a voxel-based morphometric study. *Schizophr. Res.* 102, 150-162.
239. Merritt, K., Luque Laguna, P., Irfan, A., David, A.S., 2021a. Longitudinal Structural MRI Findings in Individuals at Genetic and Clinical High Risk for Psychosis: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry* 12.

240. Merritt, K., McGuire, P.K., Egerton, A., Aleman, A., Block, W., et al., 2021b. Association of Age, Antipsychotic Medication, and Symptom Severity in Schizophrenia With Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Brain Glutamate Level. *JAMA Psychiatry* 78, 667.
241. Michael, A.M., King, M.D., Ehrlich, S., Pearlson, G., White, T., et al., 2011. A Data-Driven Investigation of Gray Matter-Function Correlations in Schizophrenia during a Working Memory Task. *Front. Hum. Neurosci.* 5, 71.
242. Middleton, F.A., Strick, P.L., 2001. A revised neuroanatomy of frontal-subcortical circuits, in: Lichter, D.G., Cummings, J.L. (Eds.), *Frontal-Subcortical Circuits in Psychiatric and Neurological Disorders*. The Guilford Press, New York London, pp. 44-58.
243. Mighdoll, M.I., Tao, R., Kleinman, J.E., Hyde, T.M., 2015. Myelin, myelin-related disorders, and psychosis. *Schizophr. Res.* 161, 85-93.
244. Miller, T.J., McGlashan, T.H., Rosen, J.L., Somjee, L., Markovich, P.J., et al., 2002. Prospective Diagnosis of the Initial Prodrome for Schizophrenia Based on the Structured Interview for Prodromal Syndromes: Preliminary Evidence of Interrater Reliability and Predictive Validity. *American Journal of Psychiatry* 159, 863-865.
245. Miller, T.J., McGlashan, T.H., Woods, S.W., Stein, K., Driesen, N., et al., 1999. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr. Q.* 70, 273-287.
246. Mitra, S., Nizamie, S.H., Goyal, N., Tikka, S.K., 2015. Evaluation of resting state gamma power as a response marker in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 69, 630-639.
247. Modinos, G., Şimşek, F., Horder, J., Bossong, M., Bonoldi, I., et al., 2018. Cortical GABA in Subjects at Ultra-High Risk of Psychosis: Relationship to Negative Prodromal Symptoms. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 21, 114-119.
248. Molina, V., Sanz, J., Munoz, F., Casado, P., Hinojosa, J.A., et al., 2005. Dorsolateral prefrontal cortex contribution to abnormalities of the P300 component of the event-related potential in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 140, 17-26.
249. Montemagni, C., Bellino, S., Bracale, N., Bozzatello, P., Rocca, P., 2020. Models Predicting Psychosis in Patients With High Clinical Risk: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry* 11.
250. Morosini, P.L., Magliano, L., Brambilla, L., Ugolini, S., Pioli, R., 2000. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 101, 323-329.
251. Moser, D.A., Doucet, G.E., Lee, W.H., Rasgon, A., Krinsky, H., et al., 2018. Multivariate Associations Among Behavioral, Clinical, and Multimodal Imaging Phenotypes in Patients With Psychosis. *JAMA psychiatry* 75, 386-395.
252. Muthukumaraswamy, S.D., 2013. High-frequency brain activity and muscle artifacts in MEG/EEG: a review and recommendations. *Frontiers in Human Neuroscience* 7.
253. Nägele, F.L., Pasternak, O., Bitzan, L.V., Mußmann, M., Rauh, J., et al., 2020. Cellular and extracellular white matter alterations indicate conversion to psychosis among individuals at clinical high-risk for psychosis. *The World Journal of Biological Psychiatry* 22, 214-227.
254. Nakahara, T., Tsugawa, S., Noda, Y., Ueno, F., Honda, S., et al., 2021. Glutamatergic and GABAergic metabolite levels in schizophrenia-spectrum disorders: a meta-analysis of 1H-magnetic resonance spectroscopy studies. *Molecular Psychiatry* 27, 744-757.

255. Niu, J., Mei, F., Li, N., Wang, H., Li, X., et al., 2010. Haloperidol promotes proliferation but inhibits differentiation in rat oligodendrocyte progenitor cell cultures. *Biochem. Cell Biol.* 88, 611-620.
256. Niznikiewicz, M.A., 2019. Neurobiological approaches to the study of clinical and genetic high risk for developing psychosis. *Psychiatry Research* 277, 17-22.
257. Oestreich, L.K.L., Randeniya, R., Garrido, M.I., 2019. Auditory prediction errors and auditory white matter microstructure associated with psychotic-like experiences in healthy individuals. *Brain Structure and Function* 224, 3277-3289.
258. Olabi, B., Ellison-Wright, I., McIntosh, A.M., Wood, S.J., Bullmore, E., et al., 2011. Are there progressive brain changes in schizophrenia? A meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Biol. Psychiatry* 70, 88-96.
259. Oliver, D., Reilly, T.J., Baccaredda Boy, O., Petros, N., Davies, C., et al., 2020. What Causes the Onset of Psychosis in Individuals at Clinical High Risk? A Meta-analysis of Risk and Protective Factors. *Schizophr. Bull.* 46, 110-120.
260. Olsen, K.A., Rosenbaum, B., 2006. Prospective investigations of the prodromal state of schizophrenia: assessment instruments. *Acta Psychiatr. Scand.* 113, 273-282.
261. Onitsuka, T., Oribe, N., Nakamura, I., Kanba, S., 2013. Review of neurophysiological findings in patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 67, 461-470.
262. Oribe, N., Hirano, Y., Kanba, S., del Re, E.C., Seidman, L.J., et al., 2013. Early and late stages of visual processing in individuals in prodromal state and first episode schizophrenia: An ERP study. *Schizophrenia Research* 146, 95-102.
263. Oribe, N., Hirano, Y., Re, E., Meshulam-Gately, R.I., Woodberry, K.A., et al., 2020. Longitudinal evaluation of visual P300 amplitude in clinical high-risk subjects: An event-related potential study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 74, 527-534.
264. Ozaki, T., Mikami, K., Toyomaki, A., Hashimoto, N., Ito, Y.M., et al., 2023. Assessment of electroencephalography modification by antipsychotic drugs in patients with schizophrenia spectrum disorders using frontier orbital theory: A preliminary study. *Neuropsychopharmacology Reports* 43, 177-187.
265. Özgürdal, S., Gudłowski, Y., Witthaus, H., Kawohl, W., Uhl, I., et al., 2008. Reduction of auditory event-related P300 amplitude in subjects with at-risk mental state for schizophrenia. *Schizophrenia Research* 105, 272-278.
266. Pacheco, J., Garvey, M.A., Sarampote, C.S., Cohen, E.D., Murphy, E.R., et al., 2022. Annual Research Review: The contributions of the RDoC research framework on understanding the neurodevelopmental origins, progression and treatment of mental illnesses. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 63, 360-376.
267. Palaniyappan, L., 2017. Progressive cortical reorganisation: A framework for investigating structural changes in schizophrenia. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 79, 1-13.
268. Palaniyappan, L., Das, T., Dempster, K., 2017. The neurobiology of transition to psychosis: clearing the cache. *J. Psychiatry Neurosci.* 42, 294-299.
269. Palaniyappan, L., Sukumar, N., 2020. Reconsidering brain tissue changes as a mechanistic focus for early intervention in psychiatry. *J. Psychiatry Neurosci.* 45, 373-378.
270. Panizzon, M.S., Fennema-Notestine, C., Eyler, L.T., Jernigan, T.L., Prom-Wormley, E., et al., 2009. Distinct genetic influences on cortical surface area and cortical thickness. *Cereb. Cortex* 19, 2728-2735.

271. Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P.D., Wood, S.J., Suckling, J., et al., 2003. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *The Lancet* 361, 281-288.
272. Parnanzone, S., Serrone, D., Rossetti, M.C., D'Onofrio, S., Splendiani, A., et al., 2017. Alterations of cerebral white matter structure in psychosis and their clinical correlations: a systematic review of Diffusion Tensor Imaging studies. *Riv Psichiatri* 52, 49-66.
273. Pasternak, O., Kubicki, M., Shenton, M.E., 2015. In vivo imaging of neuroinflammation in schizophrenia. *Schizophr. Res.*
274. Pasternak, O., Sochen, N., Gur, Y., Intrator, N., Assaf, Y., 2009. Free water elimination and mapping from diffusion MRI. *Magn. Reson. Med.* 62, 717-730.
275. Patel, S., Mahon, K., Wellington, R., Zhang, J., Chaplin, W., et al., 2011. A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies of the corpus callosum in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 129, 149-155.
276. Perrottelli, A., Giordano, G.M., Brando, F., Giuliani, L., Mucci, A., 2021. EEG-Based Measures in At-Risk Mental State and Early Stages of Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry* 12.
277. Peters, B.D., de Haan, L., Dekker, N., Blaas, J., Becker, H.E., et al., 2008. White matter fibertracking in first-episode schizophrenia, schizoaffective patients and subjects at ultra-high risk of psychosis. *Neuropsychobiology* 58, 19-28.
278. Peters, B.D., Dingemans, P.M., Dekker, N., Blaas, J., Akkerman, E., et al., 2010. White matter connectivity and psychosis in ultra-high-risk subjects: a diffusion tensor fiber tracking study. *Psychiatry Res.* 181, 44-50.
279. Peters, B.D., Schmitz, N., Dingemans, P.M., van Amelsvoort, T.A., Linszen, D.H., et al., 2009. Preliminary evidence for reduced frontal white matter integrity in subjects at ultra-high-risk for psychosis. *Schizophr. Res.* 111, 192-193.
280. Pettersson-Yeo, W., Allen, P., Benetti, S., McGuire, P., Mechelli, A., 2011. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 35, 1110-1124.
281. Pettersson-Yeo, W., Benetti, S., Frisciata, S., Catani, M., Williams, S.C., et al., 2015. Does neuroanatomy account for superior temporal dysfunction in early psychosis? A multimodal MRI investigation. *J. Psychiatry Neurosci.* 40, 100-107.
282. Phillips, L., Velakoulis, D., Pantelis, C., Wood, S., Yuen, H., et al., 2002. Non-reduction in hippocampal volume is associated with higher risk of psychosis. *Schizophrenia Research* 58, 145-158.
283. Piskulic, D., Addington, J., Cadenhead, K.S., Cannon, T.D., Cornblatt, B.A., et al., 2012. Negative symptoms in individuals at clinical high risk of psychosis. *Psychiatry Research* 196, 220-224.
284. Planchuelo-Gómez, Á., Lubeiro, A., Núñez-Novo, P., Gomez-Pilar, J., de Luis-García, R., et al., 2020. Identificación of MRI-based psychosis subtypes: Replication and refinement. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 100, 109907.
285. Pocklington, Andrew J., Rees, E., Walters, James T.R., Han, J., Kavanagh, David H., et al., 2015. Novel Findings from CNVs Implicate Inhibitory and Excitatory Signaling Complexes in Schizophrenia. *Neuron* 86, 1203-1214.
286. Pruessner, M., Bechara-Evans, L., Pira, S., Jooper, R., Collins, D.L., et al., 2016. Interplay of hippocampal volume and hypothalamus-pituitary-adrenal axis function as markers of stress vulnerability in men at ultra-high risk for psychosis. *Psychological Medicine* 47, 471-483.

287. Ramyead, A., Kometer, M., Studerus, E., Koranyi, S., Ittig, S., et al., 2015. Aberrant Current Source-Density and Lagged Phase Synchronization of Neural Oscillations as Markers for Emerging Psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 41, 919-929.
288. Rasser, P.E., Johnston, P., Lagopoulos, J., Ward, P.B., Schall, U., et al., 2005. Functional MRI BOLD response to Tower of London performance of first-episode schizophrenia patients using cortical pattern matching. *Neuroimage* 26, 941-951.
289. Reilly, T.J., Nottage, J.F., Studerus, E., Rutigliano, G., Micheli, A.I.D., et al., 2018. Gamma band oscillations in the early phase of psychosis: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 90, 381-399.
290. Reis Marques, T., Taylor, H., Chaddock, C., Dell'acqua, F., Handley, R., et al., 2014. White matter integrity as a predictor of response to treatment in first episode psychosis. *Brain* 137, 172-182.
291. Rheault, F., De Benedictis, A., Daducci, A., Maffei, C., Tax, C.M.W., et al., 2020. Tractostorm: The what, why, and how of tractography dissection reproducibility. *Hum. Brain Mapp.* 41, 1859-1874.
292. Rigucci, S., Santi, G., Corigliano, V., Imola, A., Rossi-Espagnet, C., et al., 2016. White matter microstructure in ultra-high risk and first episode schizophrenia: A prospective study. *Psychiatry Res.* 247, 42-48.
293. Rosas, H.D., Liu, A.K., Hersch, S., Glessner, M., Ferrante, R.J., et al., 2002. Regional and progressive thinning of the cortical ribbon in Huntington's disease. *Neurology* 58, 695-701.
294. Saito, J., Hori, M., Nemoto, T., Katagiri, N., Shimoji, K., et al., 2017. Longitudinal study examining abnormal white matter integrity using a tract-specific analysis in individuals with a high risk for psychosis. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 71, 530-541.
295. Sakuma, A., Obara, C., Katsura, M., Ito, F., Ohmuro, N., et al., 2018. No regional gray matter volume reduction observed in young Japanese people at ultra-high risk for psychosis: A voxel-based morphometry study. *Asian Journal of Psychiatry* 37, 167-171.
296. Salgado-Pineda, P., Junque, C., Vendrell, P., Baeza, I., Bargallo, N., et al., 2004. Decreased cerebral activation during CPT performance: structural and functional deficits in schizophrenic patients. *Neuroimage* 21, 840-847.
297. Samartzis, L., Dima, D., Fusar-Poli, P., Kyriakopoulos, M., 2014. White matter alterations in early stages of schizophrenia: a systematic review of diffusion tensor imaging studies. *J. Neuroimaging* 24, 101-110.
298. Sami, M.B., Liddle, P., 2022. Neurobiology of Psychosis and Schizophrenia 2021: Nottingham Meeting. *Schizophrenia Bulletin* 48, 289-291.
299. Sarica, A., Cerasa, A., Vasta, R., Perrotta, P., Valentino, P., et al., 2014. Tractography in amyotrophic lateral sclerosis using a novel probabilistic tool: a study with tract-based reconstruction compared to voxel-based approach. *J. Neurosci. Methods* 224, 79-87.
300. Sasabayashi, D., Yoshimura, R., Takahashi, T., Takayanagi, Y., Nishiyama, S., et al., 2021. Reduced Hippocampal Subfield Volume in Schizophrenia and Clinical High-Risk State for Psychosis. *Frontiers in Psychiatry* 12.
301. Schmidt, A., Lenz, C., Smieskova, R., Harrisberger, F., Walter, A., et al., 2015. Brain Diffusion Changes in Emerging Psychosis and the Impact of State-Dependent Psychopathology. *Neurosignals* 23, 71-83.
302. Schmidt, A., Smieskova, R., Simon, A., Allen, P., Fusar-Poli, P., et al., 2014. Abnormal effective connectivity and psychopathological symptoms in the psychosis high-risk state. *J. Psychiatry Neurosci.* 39, 239-248.

303. Schultze-Lutter, F., 2009. Subjective Symptoms of Schizophrenia in Research and the Clinic: The Basic Symptom Concept. *Schizophrenia Bulletin* 35, 5-8.
304. Segonne, F., Dale, A.M., Busa, E., Glessner, M., Salat, D., et al., 2004. A hybrid approach to the skull stripping problem in MRI. *Neuroimage* 22, 1060-1075.
305. Senkowski, D., Gallinat, J., 2015. Dysfunctional Prefrontal Gamma-Band Oscillations Reflect Working Memory and Other Cognitive Deficits in Schizophrenia. *Biological Psychiatry* 77, 1010-1019.
306. Serpa, M.H., Doshi, J., Erus, G., Chaim-Avancini, T.M., Cavallet, M., et al., 2017. State-dependent microstructural white matter changes in drug-naïve patients with first-episode psychosis. *Psychol. Med.* 47, 2613-2627.
307. Sherman, S.M., 2016. Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. *Nature neuroscience* 19, 533-541.
308. Shim, G., Oh, J.S., Jung, W.H., Jang, J.H., Choi, C.H., et al., 2010. Altered resting-state connectivity in subjects at ultra-high risk for psychosis: an fMRI study. *Behav Brain Funct* 6, 58.
309. Simmonite, M., Steeby, C.J., Taylor, S.F., 2023a. Medial Frontal Cortex GABA Concentrations in Psychosis Spectrum and Mood Disorders: A Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Biological Psychiatry* 93, 125-136.
310. Simmonite, M., Yao, B., Welsh, R.C., Taylor, S.F., 2023b. Increased rostral medial frontal GABA+ in early psychosis is obscured by levels of negative affect. *Schizophrenia Research* 252, 46-47.
311. Singer, W., 2009. Distributed processing and temporal codes in neuronal networks. *Cognitive Neurodynamics* 3, 189-196.
312. Singh, F., Shu, I.W., Hsu, S.-H., Link, P., Pineda, J.A., et al., 2020. Modulation of frontal gamma oscillations improves working memory in schizophrenia. *NeuroImage: Clinical* 27, 102339.
313. Smieskova, R., Fusar-Poli, P., Aston, J., Simon, A., Bendfeldt, K., et al., 2011. Insular volume abnormalities associated with different transition probabilities to psychosis. *Psychological Medicine* 42, 1613-1625.
314. Smigielski, L., Stämpfli, P., Wotruba, D., Buechler, R., Sommer, S., et al., 2022. White matter microstructure and the clinical risk for psychosis: A diffusion tensor imaging study of individuals with basic symptoms and at ultra-high risk. *NeuroImage: Clinical* 35, 103067.
315. Smith, S.M., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Rueckert, D., Nichols, T.E., et al., 2006. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 31, 1487-1505.
316. Smucny, J., Carter, C.S., Maddock, R.J., 2021. Medial Prefrontal Cortex Glutamate Is Reduced in Schizophrenia and Moderated by Measurement Quality: A Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Biological Psychiatry* 90, 643-651.
317. Song, S.K., Yoshino, J., Le, T.Q., Lin, S.J., Sun, S.W., et al., 2005. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage* 26, 132-140.
318. Song, X., Quan, M., Lv, L., Li, X., Pang, L., et al., 2015. Decreased cortical thickness in drug naïve first episode schizophrenia: in relation to serum levels of BDNF. *J. Psychiatr. Res.* 60, 22-28.
319. Squarcina, L., Bellani, M., Rossetti, M.G., Perlini, C., Delvecchio, G., et al., 2017. Similar white matter changes in schizophrenia and bipolar disorder: A tract-based spatial statistics study. *PLoS One* 12, e0178089.

320. Stefan, D., Cesare, F.D., Andrasescu, A., Popa, E., Lazariiev, A., et al., 2009. Quantitation of magnetic resonance spectroscopy signals: the jMRUI software package. *Measurement Science and Technology* 20, 104035.
321. Sui, J., Pearlson, G.D., Du, Y., Yu, Q., Jones, T.R., et al., 2015. In search of multimodal neuroimaging biomarkers of cognitive deficits in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 78, 794-804.
322. Sun, D., Ching, C.R.K., Lin, A., Forsyth, J.K., Kushan, L., et al., 2018. Large-scale mapping of cortical alterations in 22q11.2 deletion syndrome: Convergence with idiopathic psychosis and effects of deletion size. *Mol. Psychiatry* 25, 1822-1834.
323. Sun, H., Lui, S., Yao, L., Deng, W., Xiao, Y., et al., 2015. Two Patterns of White Matter Abnormalities in Medication-Naive Patients With First-Episode Schizophrenia Revealed by Diffusion Tensor Imaging and Cluster Analysis. *JAMA Psychiatry*.
324. Sun, S.W., Liang, H.F., Le, T.Q., Armstrong, R.C., Cross, A.H., et al., 2006. Differential sensitivity of in vivo and ex vivo diffusion tensor imaging to evolving optic nerve injury in mice with retinal ischemia. *Neuroimage* 32, 1195-1204.
325. Suzuki, M., Kasai, K., Mizuno, M., Matsumoto, K., Noguchi, K., et al., 2020. Subcortical Brain Volume Abnormalities in Individuals With an At-risk Mental State. *Schizophrenia Bulletin* 46, 834-845.
326. Szeszko, P.R., Robinson, D.G., Ikuta, T., Peters, B.D., Gallego, J.A., et al., 2014. White matter changes associated with antipsychotic treatment in first-episode psychosis. *Neuropsychopharmacology* 39, 1324-1331.
327. Takahashi, T., Goto, T., Nobukawa, S., Tanaka, Y., Kikuchi, M., et al., 2018a. Abnormal functional connectivity of high-frequency rhythms in drug-naïve schizophrenia. *Clinical Neurophysiology* 129, 222-231.
328. Takahashi, T., Wood, S.J., Yung, A.R., Phillips, L.J., Soulsby, B., et al., 2009. Insular cortex gray matter changes in individuals at ultra-high-risk of developing psychosis. *Schizophr. Res.* 111, 94-102.
329. Takahashi, T., Wood, S.J., Yung, A.R., Walterfang, M., Phillips, L.J., et al., 2018b. Superior temporal gyrus volume in antipsychotic-naïve people at risk of psychosis. *British Journal of Psychiatry* 196, 206-211.
330. Takayanagi, Y., Kulason, S., Sasabayashi, D., Takahashi, T., Katagiri, N., et al., 2017. Reduced Thickness of the Anterior Cingulate Cortex in Individuals With an At-Risk Mental State Who Later Develop Psychosis. *Schizophr. Bull.* 43, 907-913.
331. Tamminga, C.A., Pearlson, G., Keshavan, M., Sweeney, J., Clementz, B., et al., 2014. Bipolar and schizophrenia network for intermediate phenotypes: outcomes across the psychosis continuum. *Schizophr. Bull.* 40 Suppl 2, S131-137.
332. Tamnes, C.K., Ostby, Y., Fjell, A.M., Westlye, L.T., Due-Tønnessen, P., et al., 2010. Brain maturation in adolescence and young adulthood: regional age-related changes in cortical thickness and white matter volume and microstructure. *Cereb. Cortex* 20, 534-548.
333. Tanaka-Koshiyama, K., Koshiyama, D., Miyakoshi, M., Joshi, Y.B., Molina, J.L., et al., 2020. Abnormal Spontaneous Gamma Power Is Associated With Verbal Learning and Memory Dysfunction in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry* 11.
334. Tandon, R., Gaebel, W., Barch, D.M., Bustillo, J., Gur, R.E., et al., 2013. Definition and description of schizophrenia in the DSM-5. *Schizophrenia Research* 150, 3-10.

335. Tang, Y., Wang, J., Zhang, T., Xu, L., Qian, Z., et al., 2020. P300 as an index of transition to psychosis and of remission: Data from a clinical high risk for psychosis study and review of literature. *Schizophrenia Research* 226, 74-83.
336. Tayoshi, S.Y., Nakataki, M., Sumitani, S., Taniguchi, K., Shibuya-Tayoshi, S., et al., 2010. GABA concentration in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic medication: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *Schizophrenia Research* 117, 83-91.
337. Theberge, J., Williamson, K.E., Aoyama, N., Drost, D.J., Manchanda, R., et al., 2007. Longitudinal grey-matter and glutamatergic losses in first-episode schizophrenia. *Br. J. Psychiatry* 191, 325-334.
338. Thermenos, H.W., Keshavan, M.S., Juelich, R.J., Molokotos, E., Whitfield-Gabrieli, S., et al., 2013. A review of neuroimaging studies of young relatives of individuals with schizophrenia: a developmental perspective from schizotaxia to schizophrenia. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 162B, 604-635.
339. Tian, L., Meng, C., Yan, H., Zhao, Q., Liu, Q., et al., 2011. Convergent evidence from multimodal imaging reveals amygdala abnormalities in schizophrenic patients and their first-degree relatives. *PLoS One* 6, e28794.
340. Tognin, S., Riecher-Rossler, A., Meisenzahl, E.M., Wood, S.J., Hutton, C., et al., 2014. Reduced parahippocampal cortical thickness in subjects at ultra-high risk for psychosis. *Psychol. Med.* 44, 489-498.
341. Tomyshev, A., Omelchenko, M., Kaleda, V., Lebedeva, I., 2021a. A surface-based morphometry study of risk and resilience markers associated with supramarginal thickness in schizophrenia. *European Psychiatry* 64, S409-S409.
342. Tomyshev, A.S., Lebedeva, I.S., Akhadov, T.A., Omel'chenko, M.A., Ublinskii, M.V., et al., 2017. MRI Study for the Features of Brain Conduction Pathways in Patients with an Ultra-High Risk of Endogenous Psychoses. *Bulletin of experimental biology and medicine* 162, 425-429.
343. Tomyshev, A.S., Lebedeva, I.S., Akhadov, T.A., Omelchenko, M.A., Rumyantsev, A.O., et al., 2019. Alterations in white matter microstructure and cortical thickness in individuals at ultra-high risk of psychosis: A multimodal tractography and surface-based morphometry study. *Psychiatry research. Neuroimaging* 289, 26-36.
344. Tomyshev, A.S., Lebedeva, I.S., Omelchenko, M.A., Kaleda, V.G., 2021b. MRI-based markers of supragranular cortical layer changes in individuals at clinical high risk of endogenous psychosis. *Bulletin of experimental biology and medicine* 171, 483-488.
345. Trépanier, M.O., Hopperton, K.E., Mizrahi, R., Mechawar, N., Bazinet, R.P., 2016. Postmortem evidence of cerebral inflammation in schizophrenia: a systematic review. *Molecular Psychiatry* 21, 1009-1026.
346. Uhlhaas, Peter J., Singer, W., 2012. Neuronal Dynamics and Neuropsychiatric Disorders: Toward a Translational Paradigm for Dysfunctional Large-Scale Networks. *Neuron* 75, 963-980.
347. van der Gaag, M., Smit, F., Bechdolf, A., French, P., Linszen, D.H., et al., 2013. Preventing a first episode of psychosis: meta-analysis of randomized controlled prevention trials of 12 month and longer-term follow-ups. *Schizophr. Res.* 149, 56-62.
348. van Erp, T.G.M., Hibar, D.P., Rasmussen, J.M., Glahn, D.C., Pearlson, G.D., et al., 2015. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Molecular Psychiatry* 21, 547-553.

349. van Erp, T.G.M., Walton, E., Hibar, D.P., Schmaal, L., Jiang, W., et al., 2018. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biological psychiatry* 84, 644-654.
350. Van Essen, D.C., 1997. A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. *Nature* 385, 313-318.
351. van Lutterveld, R., van den Heuvel, M.P., Diederens, K.M., de Weijer, A.D., Begemann, M.J., et al., 2014. Cortical thickness in individuals with non-clinical and clinical psychotic symptoms. *Brain* 137, 2664-2669.
352. van Velzen, L.S., Kelly, S., Isaev, D., Aleman, A., Aftanas, L.I., et al., 2019. White matter disturbances in major depressive disorder: a coordinated analysis across 20 international cohorts in the ENIGMA MDD working group. *Molecular psychiatry*.
353. Vargas, T., Dean, D.J., Osborne, K.J., Gupta, T., Ristanovic, I., et al., 2018. Hippocampal Subregions Across the Psychosis Spectrum. *Schizophrenia Bulletin* 44, 1091-1099.
354. Velakoulis, D., Wood, S.J., Wong, M.T., McGorry, P.D., Yung, A., et al., 2006. Hippocampal and amygdala volumes according to psychosis stage and diagnosis: a magnetic resonance imaging study of chronic schizophrenia, first-episode psychosis, and ultra-high-risk individuals. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 139-149.
355. Velthorst, E., Reichenberg, A., Kapra, O., Goldberg, S., Fromer, M., et al., 2016. Developmental Trajectories of Impaired Community Functioning in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 73, 48.
356. Velthorst, E., Zinberg, J., Addington, J., Cadenhead, K.S., Cannon, T.D., et al., 2017. Potentially important periods of change in the development of social and role functioning in youth at clinical high risk for psychosis. *Development and Psychopathology* 30, 39-47.
357. Venables, N.C., Bernat, E.M., Sponheim, S.R., 2008. Genetic and Disorder-Specific Aspects of Resting State EEG Abnormalities in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin* 35, 826-839.
358. Vita, A., De Peri, L., Deste, G., Barlati, S., Sacchetti, E., 2015. The Effect of Antipsychotic Treatment on Cortical Gray Matter Changes in Schizophrenia: Does the Class Matter? A Meta-analysis and Meta-regression of Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Studies. *Biol. Psychiatry* 78, 403-412.
359. Vita, A., De Peri, L., Deste, G., Sacchetti, E., 2012. Progressive loss of cortical gray matter in schizophrenia: a meta-analysis and meta-regression of longitudinal MRI studies. *Transl Psychiatry* 2, e190.
360. Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C., Dieci, M., 2006. Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr. Res.* 82, 75-88.
361. Volk, D., Lewis, D., 2002. Impaired prefrontal inhibition in schizophrenia: relevance for cognitive dysfunction. *Physiology & Behavior* 77, 501-505.
362. von Hohenberg, C.C., Pasternak, O., Kubicki, M., Ballinger, T., Vu, M.A., et al., 2014. White matter microstructure in individuals at clinical high risk of psychosis: a whole-brain diffusion tensor imaging study. *Schizophr. Bull.* 40, 895-903.
363. Wagstyl, K., Ronan, L., Whitaker, K.J., Goodyer, I.M., Roberts, N., et al., 2016. Multiple markers of cortical morphology reveal evidence of supragranular thinning in schizophrenia. *Translational psychiatry* 6, e780.

364. Walter, A., Suenderhauf, C., Harrisberger, F., Lenz, C., Smieskova, R., et al., 2016. Hippocampal volume in subjects at clinical high-risk for psychosis: A systematic review and meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 71, 680-690.
365. Walton, E., Hibar, D.P., van Erp, T.G.M., Potkin, S.G., Roiz-Santianez, R., et al., 2018. Prefrontal cortical thinning links to negative symptoms in schizophrenia via the ENIGMA consortium. *Psychol. Med.* 48, 82-94.
366. Wang, B., Zartaloudi, E., Linden, J.F., Bramon, E., 2022. Neurophysiology in psychosis: The quest for disease biomarkers. *Translational Psychiatry* 12.
367. Wang, C., Ji, F., Hong, Z., Poh, J.S., Krishnan, R., et al., 2016a. Disrupted salience network functional connectivity and white-matter microstructure in persons at risk for psychosis: findings from the LYRIKS study. *Psychol. Med.* 46, 2771-2783.
368. Wang, J., Tang, Y., Zhang, T., Cui, H., Xu, L., et al., 2016b. Reduced  $\gamma$ -Aminobutyric Acid and Glutamate+Glutamine Levels in Drug-Naïve Patients with First-Episode Schizophrenia but Not in Those at Ultrahigh Risk. *Neural Plasticity* 2016, 1-9.
369. Wang, Q., Cheung, C., Deng, W., Li, M., Huang, C., et al., 2013. White-matter microstructure in previously drug-naive patients with schizophrenia after 6 weeks of treatment. *Psychol. Med.* 43, 2301-2309.
370. Wang, Q., Su, T.P., Zhou, Y., Chou, K.H., Chen, I.Y., et al., 2012. Anatomical insights into disrupted small-world networks in schizophrenia. *Neuroimage* 59, 1085-1093.
371. Wang, Y.-m., Xiao, Y.-h., Xie, W.-l., 2020. Metabolite abnormalities in psychosis risk: A meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Asian Journal of Psychiatry* 54, 102220.
372. Wasserthal, J., Neher, P., Maier-Hein, K.H., 2018. TractSeg - Fast and accurate white matter tract segmentation. *Neuroimage* 183, 239-253.
373. Wasserthal, J., Neher, P.F., Hirjak, D., Maier-Hein, K.H., 2019. Combined tract segmentation and orientation mapping for bundle-specific tractography. *Med. Image Anal.* 58, 101559.
374. Waszczuk, K., Rek-Owodziń, K., Tyburski, E., Mak, M., Misiak, B., et al., 2021. Disturbances in White Matter Integrity in the Ultra-High-Risk Psychosis State—A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine* 10, 2515.
375. Weickert, C.S., Fung, S.J., Catts, V.S., Schofield, P.R., Allen, K.M., et al., 2012. Molecular evidence of N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction in schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 18, 1185-1192.
376. Wenneberg, C., Glenthøj, B.Y., Glenthøj, L.B., Fagerlund, B., Krakauer, K., et al., 2020a. Baseline measures of cerebral glutamate and GABA levels in individuals at ultrahigh risk for psychosis: Implications for clinical outcome after 12 months. *European Psychiatry* 63.
377. Wenneberg, C., Glenthøj, B.Y., Hjorthøj, C., Buchardt Zingenberg, F.J., Glenthøj, L.B., et al., 2020b. Cerebral glutamate and GABA levels in high-risk of psychosis states: A focused review and meta-analysis of 1H-MRS studies. *Schizophrenia Research* 215, 38-48.
378. Wenneberg, C., Nordentoft, M., Rostrup, E., Glenthøj, L.B., Bojesen, K.B., et al., 2020c. Cerebral Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Levels in Individuals at Ultra-high Risk for Psychosis and the Association With Clinical Symptoms and Cognition. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 5, 569-579.
379. Whitford, T.J., Wood, S.J., Yung, A., Cocchi, L., Berger, G., et al., 2012. Structural abnormalities in the cuneus associated with Herpes Simplex Virus (type 1) infection in people at ultra high risk of developing psychosis. *Schizophr. Res.* 135, 175-180.

380. Whitham, E.M., Pope, K.J., Fitzgibbon, S.P., Lewis, T., Clark, C.R., et al., 2007. Scalp electrical recording during paralysis: Quantitative evidence that EEG frequencies above 20Hz are contaminated by EMG. *Clinical Neurophysiology* 118, 1877-1888.
381. Wierenga, L.M., Doucet, G.E., Dima, D., Agartz, I., Aghajani, M., et al., 2020. Greater male than female variability in regional brain structure across the lifespan. *Human brain mapping*.
382. Witthaus, H., Kaufmann, C., Bohner, G., Özgürdal, S., Gudlowski, Y., et al., 2009. Gray matter abnormalities in subjects at ultra-high risk for schizophrenia and first-episode schizophrenic patients compared to healthy controls. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 173, 163-169.
383. Woo, T.-U.W., Walsh, J.P., Benes, F.M., 2004. Density of Glutamic Acid Decarboxylase 67 Messenger RNA-Containing Neurons That Express the N-Methyl-D-Aspartate Receptor Subunit NR2A in the Anterior Cingulate Cortex in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry* 61, 649.
384. Wood, S.J., Kennedy, D., Phillips, L.J., Seal, M.L., Yücel, M., et al., 2010. Hippocampal pathology in individuals at ultra-high risk for psychosis: A multi-modal magnetic resonance study. *NeuroImage* 52, 62-68.
385. Wood, S.J., Yücel, M., Velakoulis, D., Phillips, L.J., Yung, A.R., et al., 2005. Hippocampal and anterior cingulate morphology in subjects at ultra-high-risk for psychosis: the role of family history of psychotic illness. *Schizophrenia Research* 75, 295-301.
386. Woodberry, K.A., Shapiro, D.I., Bryant, C., Seidman, L.J., 2016. Progress and Future Directions in Research on the Psychosis Prodrome: A Review for Clinicians. *Harv. Rev. Psychiatry* 24, 87-103.
387. Woods, S.W., Miller, T.J., McGlashan, T.H., 2001. The "prodromal" patient: both symptomatic and at-risk. *CNS spectrums* 6, 223-232.
388. Woods, S.W., Walsh, B.C., Powers, A.R., McGlashan, T.H., 2019. Reliability, validity, epidemiology, and cultural variation of the Structured Interview for Psychosis Risk Syndromes (SIPS) and the Scale of Psychosis Risk Symptoms (SOPS) in: Li, H., Shapiro, D.I., Seidman, L.J. (Eds.), *Handbook of Attenuated Psychosis Syndrome Across Cultures: International Perspectives on Early Identification and Intervention*. Springer International Publishing, pp. 83-113.
389. Wotruba, D., Michels, L., Buechler, R., Metzler, S., Theodoridou, A., et al., 2014. Aberrant coupling within and across the default mode, task-positive, and salience network in subjects at risk for psychosis. *Schizophr. Bull.* 40, 1095-1104.
390. Xiao, L., Xu, H., Zhang, Y., Wei, Z., He, J., et al., 2008. Quetiapine facilitates oligodendrocyte development and prevents mice from myelin breakdown and behavioral changes. *Mol. Psychiatry* 13, 697-708.
391. Xiao, Y., Lui, S., Deng, W., Yao, L., Zhang, W., et al., 2015. Altered cortical thickness related to clinical severity but not the untreated disease duration in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 41, 201-210.
392. Yap, P.-T., Gong, S., Zhang, F., Norton, I., Essayed, W.I., et al., 2018. Free water modeling of peritumoral edema using multi-fiber tractography: Application to tracking the arcuate fasciculus for neurosurgical planning. *Plos One* 13, e0197056.
393. Yeatman, J.D., Dougherty, R.F., Myall, N.J., Wandell, B.A., Feldman, H.M., 2012. Tract Profiles of White Matter Properties: Automating Fiber-Tract Quantification. *PLoS One* 7, e49790.

394. Yendiki, A., Koldewyn, K., Kakunoori, S., Kanwisher, N., Fischl, B., 2013. Spurious group differences due to head motion in a diffusion MRI study. *Neuroimage* 88C, 79-90.
395. Yendiki, A., Panneck, P., Srinivasan, P., Stevens, A., Zollei, L., et al., 2011. Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. *Front. Neuroinform.* 5, 23.
396. Yeo, B.T., Krienen, F.M., Sepulcre, J., Sabuncu, M.R., Lashkari, D., et al., 2011. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J. Neurophysiol.* 106, 1125-1165.
397. Yoon, J.H., Maddock, R.J., DongBo Cui, E., Minzenberg, M.J., Niendam, T.A., et al., 2020. Reduced in vivo visual cortex GABA in schizophrenia, a replication in a recent onset sample. *Schizophrenia Research* 215, 217-222.
398. Yung, A., Phillips, L., McGorry, P.D., 2004a. Appendix: Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (CAARMS), *Treating Schizophrenia in the Prodromal Phase*, 1st ed. CRC Press, London.
399. Yung, A., Phillips, L., McGorry, P.D., 2004b. *Treating Schizophrenia in the Prodromal Phase*, 1st ed. CRC Press, London.
400. Yung, A.R., McGorry, P.D., McFarlane, C.A., Jackson, H.J., Patton, G.C., et al., 1996. Monitoring and Care of Young People at Incipient Risk of Psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 22, 283-303.
401. Yung, A.R., Nelson, B., McGorry, P.D., Wood, S.J., Lin, A., 2019. Persistent negative symptoms in individuals at Ultra High Risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 206, 355-361.
402. Zeng, B., Ardekani, B.A., Tang, Y., Zhang, T., Zhao, S., et al., 2016. Abnormal white matter microstructure in drug-naive first episode schizophrenia patients before and after eight weeks of antipsychotic treatment. *Schizophr. Res.* 172, 1-8.
403. Zhao, Y., Zhang, Q., Shah, C., Li, Q., Sweeney, J.A., et al., 2022. Cortical Thickness Abnormalities at Different Stages of the Illness Course in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 79, 560.
404. Zhou, Y., Fan, L., Qiu, C., Jiang, T., 2015. Prefrontal cortex and the dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neurosci. Bull.* 31, 207-219.
405. Ziermans, T.B., Durston, S., Sprong, M., Nederveen, H., van Haren, N.E.M., et al., 2009. No evidence for structural brain changes in young adolescents at ultra high risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 112, 1-6.
406. Ziermans, T.B., Schothorst, P.F., Schnack, H.G., Koolschijn, P.C., Kahn, R.S., et al., 2012. Progressive structural brain changes during development of psychosis. *Schizophr. Bull.* 38, 519-530.
407. Zollei, L., Stevens, A., Huber, K., Kakunoori, S., Fischl, B., 2010. Improved tractography alignment using combined volumetric and surface registration. *Neuroimage* 51, 206-213.
408. Еричев, А.Н., Лутова, Н.Б., 2021. Шизофрения. Клинические рекомендации. Российское общество психиатров, Москва.
409. Каледа, В.Г., Омельченко, М.А., Румянцев, А.О., 2017. Психотический риск в юношеском возрасте. *Психиатрия и психофармакотерапия* 19, 27-33.
410. Кекелидзе, З.И., Букреева, Н.Д., Демчева, Н.К., Макушкин, Е.В., 2019. Эпидемиологические показатели психических расстройств в Российской Федерации в 2009–2018 гг. Меры по совершенствованию оказания психиатрической помощи. *Психическое здоровье* 10, 3-10.

411. Костюк, Г.П., Голубев, С.А., Масыкин, А.В., Шумакова, Е.А., Алленов, А.М., et al., 2021. Коморбидные соматические расстройства у пациентов с психическими заболеваниями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 121, 77-83.
412. Лебедева, И.С., 2009. Нейрофизиологические маркеры нарушения когнитивных функций при шизофрении. Психиатрия 3, 48-57.
413. Лебедева, И.С., Калед, В.Г., Бархатова, А.Н., Абрамова, Л.И., Голимбет, В.Е., et al., 2010. Нейрофизиологические маркеры когнитивных нарушений при приступообразной шизофрении. Психиатрия 4, 7-11.
414. Лебедева, И.С., Томышев, А.С., Ахадов, Т.А., Омельченко, М.А., Семенова, Н.А., et al., 2017а. О корреляциях ряда структурных и функциональных характеристик головного мозга при высоком риске манифестации шизофрении. Физиология человека 43, 35-41.
415. Лебедева, И.С., Томышев, А.С., Ахадов, Т.А., Семенова, Н.А., Омельченко, М.А., et al., 2017б. Структурно-функциональные (МРТ, ЭЭГ, ВП) маркеры шизофрении и группы ультравысокого риска, in: Костюк, Г.П. (Ed.), Психическое здоровье: социальные, клинико-организационные и научные аспекты: Сборник материалов научно-практической конференции. ООО "Издательский дом КДУ", М.
416. Лебедева, И.С., Томышев, А.С., Омельченко, М.А., Румянцев, А.О., Ахадов, Т.А., et al., 2017с. Нейробиологический профиль ультравысокого риска развития шизофрении: обзор итогов мультидисциплинарного МРТ-ЭЭГ-ВП исследования. Социальная и клиническая психиатрия 27, 55-61.
417. Магомедов, Р.А., Гарах, Ж.В., Орехов, Ю.В., Зайцева, Ю.С., Стрелец, В.Б.ц., 2010. Гамма-ритм, позитивные, негативные симптомы и когнитивная дисфункция при шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 110, 78-83.
418. Меньшиков, П.Е., Семенова, Н.А., Ублинский, М.В., Ахадов, Т.А., Кешинян, Р.А., et al., 2015. Редактирование спектров протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Определение уровня GABA в мозге людей с ультравысоким риском развития шизофрении. Известия Академии наук. Серия химическая 9.
419. Омельченко, М.А., 2021. Аттенуированные симптомы шизофрении при юношеских депрессиях (клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты): диссертация ... докт.мед.наук: 14.01.06 / Омельченко Мария Анатольевна., Москва, р. 338.
420. Румянцев, А.О., Омельченко, М.А., Калед, В.Г., 2018. Аттенуированная психотическая симптоматика в структуре юношеской депрессии (клинико-психопатологические и прогностические аспекты). Российский психиатрический журнал 1, 61-70.
421. Стрелец, В.Б., Гарах, Ж.В., Корсакова, Н.К., Магомедов, Р.А., Магомедова, М.В., et al., 2006. Особенности гамма-ритма ээг и некоторых нейропсихологических нарушений у больных шизофренией. Социальная и клиническая психиатрия 4, 55-60.
422. Томышев, А.С., Омельченко, М.А., Ублинский, М.В., Лебедева, И.С., 2015. Структурные изменения проводящих путей головного мозга при ультравысоком риске развития эндогенных психозов. XII Всероссийская школа молодых психиатров "Суздаль 2015", 335-338.

## **Список сокращений**

сМРТ – структурная магнитно-резонансная томография

ДВ-МРТ – диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография

<sup>1</sup>H-МРС – протонная магнитно-резонансная спектроскопия

ВП – вызванные потенциалы

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

GLX – глутамат + глутамин

Cr – креатин + креатинфосфат

ФА – фракционная анизотропия

СД – средняя диффузия

РД – радиальная диффузия

АД – аксиальная диффузия

ПТЛ – передняя таламическая лучистость