

**Обзор материалов XXI конгресса Европейской психиатрической ассоциации  
(6—9 апреля 2013 года, Ницца, Франция)**

Представленные обзоры

Алфимова П. В. «Дофаминергический дисбаланс, дизрегуляция салиенса и система вознаграждения при шизофрении»

и

Павличенко А. В., Денисенко М. М., Читлова В. В. «Проблемы классификации в материалах XXI Европейского Конгресса по психиатрии»

подготовлены по материалам Конгресса Европейской психиатрической ассоциации (апрель 2013 года, Ницца) молодыми учеными — участниками проекта «Восточноевропейская академия Всемирной психиатрической ассоциации и компании «Сервье» специально для психиатрических журналов Зоны 10 Всемирной психиатрической ассоциации (East European Educational WPA — Servier Academy — “EEE WPA — Servier Academy”).

УДК 616.89; ГРНТИ 76.29.52; ВАК 14.01.06

П. В. Алфимов, младший научный сотрудник  
ФГБУ Московский НИИ психиатрии МЗ РФ (г. Москва, Россия)

**ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЙ ДИСБАЛАНС, ДИЗРЕГУЛЯЦИЯ САЛИЕНСА  
И СИСТЕМА ВОЗНАГРАЖДЕНИЯ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ**  
**Обзор материалов XXI конгресса Европейской психиатрической ассоциации  
(6—9 апреля 2013 года, Ницца, Франция)**

Настоящая публикация представляет собой обзор симпозиума "Reward, Salience and Dopamine in Schizophrenia Patients" (Вознаграждение, салиенс и дофаминергическая передача у пациентов с шизофренией), прошедшего 8 апреля 2013 года под председательством А. Heinz (Германия) и О. Howes (Великобритания) в рамках XXI конгресса Европейской психиатрической ассоциации (6—9 апреля 2013 г., Ницца, Франция). Приведен краткий обзор основных дефиниций и гипотез, докладов четырех независимых научно-исследовательских групп из разных регионов Европы и соответствующих публикаций, посвященных дофаминергическому дисбалансу, нейровизуализационным находкам, нарушению салиенса и обработки сигналов в системе вознаграждения, имеющих место при шизофрении.

*Ключевые слова:* шизофрения, салиенс, вознаграждение, дофаминергическая передача, негативные симптомы, нейровизуализация, вентральная область полосатого тела, конгресс ЕПА 2013

Салиенс (*salience*) в широком смысле — это способность идентифицировать значимые стимулы и отделять их от фоновых, малозначимых стимулов. Этот феномен лежит в основе функции внимания и обеспечивает выживание и научение индивида, позволяя ему сфокусировать ограниченные перцептивные и когнитивные ресурсы на важных наборах данных, поступающих из различных сенсорных систем. Выделяют два механизма салиенса — восходящий (реактивный, не связанный с памятью), который отвечает за незамедлительное привлечение внимания организма к значимому стимулу, а также нисходящий (предвосхищающий, связанный с памятью) механизм. Основным нейроанатомическим субстратом салиенса являются мезолимбические и лимбические структуры, а основным нейромедиатором, участвующим в формировании реакции на значимый стимул является дофамин, который преобразует эмоционально нейтральный бит информации в эмоционально окрашенную (положительную или отрицательную) реакцию — т. е. в «салиентное событие». S. Karur (2003) предположил, что гипердофаминергическое состояние лимбической системы, имеющее место при шизофрении, приводит к нарушению адекватного распределения салиентных событий в ответ на различные внешние и внутренние стимулы. Предполагается, что это нарушение обуславливает широкий спектр позитивных симптомов шизофрении (галлюцинаторно-бредовые симптомы, дезорганизация мышления и др.). Некоторые биологически ориентированные

психиатры небезосновательно считают нарушение салиенса стержневым феноменом при шизофрении и предлагают сгруппировать расстройства шизофренического спектра в будущих классификациях в группу «синдромов дизрегуляции салиенса» (Jim van Os J., 2009). В качестве возможных вариантов русского перевода этого термина предложены «синдром нарушения различения (приоритизации) стимулов», «синдром сверхвключаемости объектов восприятия» и «синдром нарушения избирательной фильтрации информации» (Мосолов С. Н., 2010).

Важным нейрофизиологическим понятием является «побудительный салиенс» (*incentive salience*). Этот конструкт был разработан при изучении роли дофаминергической передачи в системе вознаграждения при аддитивных расстройствах (Berridge K. и соавт., 1998). Побудительный салиенс — это мотивационный атрибут «желания» (*wanting*), который присваивается стимулу, предвосхищающему вознаграждение. Этот атрибут «желания» шире, чем простое гедонистическое «влечение» (*liking*), которое возникает при контакте с привлекательным стимулом. Атрибут «желания» придает стимулу мотивационное безусловное качество — он перестает быть простым сенсорным переживанием, он привлекает внимание и стимулирует поисковое поведение. В качестве примера можно привести отдаленный этап наркотической зависимости, когда у пациента давно утерян гедонистический компонент употребления ПАВ, однако, стимулы, напоминающие об употреблении (например, плакат с изображением шприцов, игл и ампул), способны спровоцировать поиск и употребление наркотического вещества. Предполагается, что

дофаминергическая система участвует в процессе принятия решений, влияя на приоритетность или уровень «желанности» стимула. Дофаминергическая передача усиливается, когда фактическое вознаграждающее событие по своей значимости превосходит ожидание, и наоборот, ослабляется, когда это событие качественно хуже ожидаемого. Условные сигналы, связанные с приближающимся вознаграждением, могут приводить к короткому фазному усилению дофаминергической передачи в ситуации, когда вознаграждение «не предсказано», т. е. превосходит ожидания индивида. В ситуации, когда вознаграждение соответствует ожиданиям, соответствующий стимул не приводит к фазному усилению дофаминергической передачи (Schultz W. и соавт., 1997) (рис. 1).

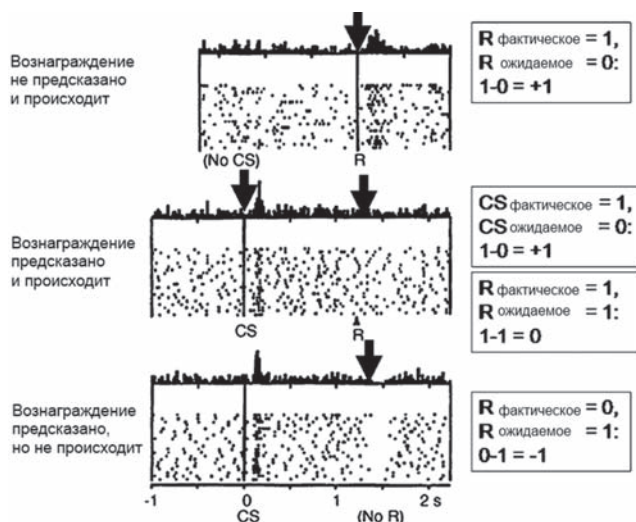


Рис. 1. Фазное усиление высвобождения дофамина, отражающее ошибку «предсказания» вознаграждения (reward prediction error). Адаптировано из публикации Schultz W. (1997)

Вверху: вознаграждение (R) не предсказано; разница между фактическим и ожидаемым вознаграждением положительна, что приводит к краткосрочному усилению высвобождения дофамина. Посередине: условный сигнал соответствует предсказанному вознаграждению (CS), усиления выброса дофамина не происходит. Внизу: ожидаемого вознаграждения не происходит; наблюдается фазное ослабление высвобождения дофамина

Robinson T. и соавт. (1993) предположили, что фазное усиление высвобождения дофамина отражает так называемую «ошибку предсказания» и связано с атрибутом «побудительного салиенса», который присваивается условным сигналам, связанным с вознаграждением. Эта гипотеза была рассмотрена несколькими научными группами в контексте расстройств шизофренического спектра (напр., Heinz A. и соавт., 2002; Karur S., 2003). Предполагается, что хаотическое (а также связанное со стрессом) усиление дофаминергической передачи в афферентных путях, идущих к полосатому телу, приводит к тому, что атрибут «побудительного салиенса» присваивается нерелевантным стимулам, что может объяснить возникновение продромальных позитивных симптомов (например, бредового настроения по С. Conrad), «полноценной» галлюцинаторно-бредовой симптоматики, а также некоторых негативных симптомов (см. ниже).

В ряде недавних исследований подчеркивалась важность связи между обработкой сигналов в системе вознаграждения и негативными симптомами шизофрении (Juckel G. и соавт., 2006a; Waltz J. и соавт., 2008). При шизофрении выявляется нарушение присвоения упомянутого выше атрибута «желания», который в норме придает стимулам мотивационную окраску (Berridge K. и соавт., 1998). У фармакологически интактных больных шизофренией, а также у больных, получающих лечение антипсихотиками первого поколения (АПП), на фМРТ-картине наблюдается ослабление сигнала вентрального полосатого тела (ВПТ) при выполнении тестов с предвосхищением вознаграждения (см., напр., Juckel G. и соавт., 2006b; Schlagenhaut F. и соавт., 2008). Кроме того, наблюдается отрицательная корреляция между активацией вентрального полосатого тела и общей тяжестью негативной симптоматики (Juckel G. и соавт., 2006a). Более подробно эта проблема рассмотрена в обзоре докладов немецких авторов (см. далее).

В фМРТ-исследованиях, которые будут описаны ниже, для оценки психопатологической симптоматики применялись шкалы: Калгари для оценки депрессии при шизофрении (CDSS), оценки апатии (AES), оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS), а также другие распространенные психометрические инструменты (точнее — их валидизированные национальные версии). Кроме того, использовался тот или иной вариант теста денежного стимулирования с задержкой (Monetary incentive delay task — Knutson B. и соавт., 2001; Abler B. и соавт., 2005).

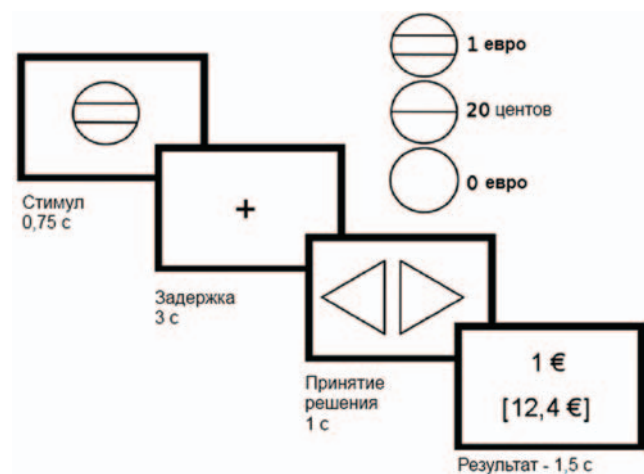


Рис. 2. Тест денежного стимулирования с задержкой по Abler B. и соавт., 2005

На рис. 2 представлены стимулы, отражающие возможные варианты вознаграждения (1 евро, 20 центов, 0 евро), а также последовательность действий теста денежного стимулирования с задержкой. Процедура теста выглядит следующим образом: сначала пациенту, находящемуся в МР-томографе, предоставляется стимул, предусматривающий то или иное вознаграждение в случае, если он примет правильное решение в ходе последующей задачи на различение (нажатие одной из двух кнопок). Оценка графических данных выполняется в периоды задержки (предвосхищения вознаграждения) и после объявления результатов, когда пациенту сообщается о том, сколько денег он «выиграл».

**Доклад коллектива под руководством О. Howes** (Институт психиатрии Лондонского королевского колледжа, Великобритания)

Доклад был посвящен раннему выявлению дофаминергической дисфункции при шизофрении, а также ее динамике при развитии психоза. Авторы подчеркивают, что время возникновения этой дисфункции неизвестно. Не менее загадочной представляется динамика этого нарушения после развития психоза. Для изучения описанной проблемы авторами проведено лонгитудинальное исследование на небольшой когорте ( $n = 20$ ; средний возраст  $25,0 \pm 4,1$ ) пациентов с «ультравысоким риском развития психоза» (Howes O. и соавт., 2011). Исследование включало 2 последовательных ПЭТ-сканирования с использованием 6-[18-фтор]-L-дигидроксифенилаланина (18F-DOPA) с промежутком в 2 года. У 8 (36%) пациентов к моменту 2-го сканирования диагностировано психотическое расстройство по критериям DSM-IV-TR (шизофрения,  $n = 6$ ; шизофреноформное расстройство,  $n = 1$ ; эпизод психотической мании в рамках биполярного аффективного расстройства I типа,  $n = 1$ ). У остальных 12 пациентов психоз не развился ни через 2 года, ни в последующие 12 месяцев катамнестического наблюдения. В качестве показателя способности к синтезу дофамина использовали константу инфлюкса ( $K_i$  или  $K^{cer}$ /мин), которую рассчитывали по результатам графического анализа.

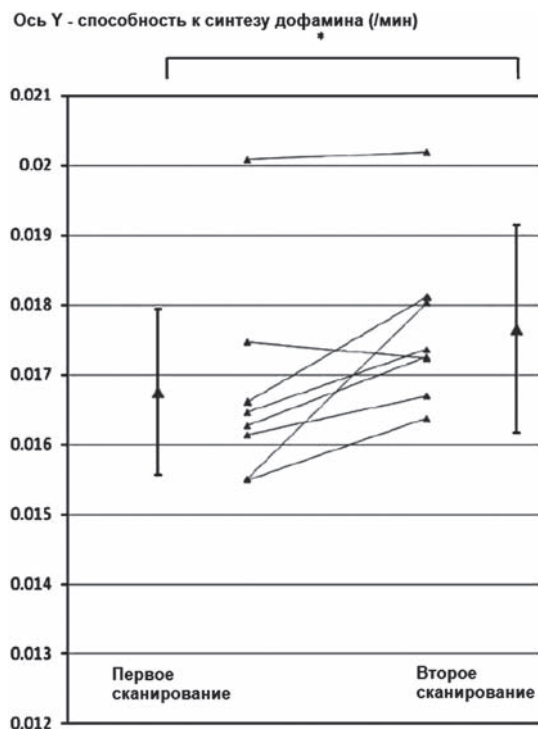


Рис. 3. Изменение способности к синтезу дофамина в сенсомоторной области полосатого тела среди пациентов, у которых развился психоз к моменту второго сканирования. Адаптировано из Howes O. и соавт., 2011

Средние значения для всей когорты показаны слева и справа для первого и второго сканирования соответственно. В качестве меры измерения способности к синтезу дофамина используется рассчитанная константа инфлюкса  $K^{cer}$ /мин. «Усы» на диаграмме представляют стандартное отклонение. \* —  $p < 0,05$

Лонгитудинальное измерение  $K^{cer}$  проводили для всего полосатого тела, а также для его функциональных подразделений (в качестве референтной области использовали мозжечок). В ходе анализа областей интереса обнаружено, что у пациентов с продромальными симптомами, у которых в дальнейшем развился психоз, отмечается значимое увеличение значения  $K^{cer}$  (рис. 3) в ассоциативной области полосатого тела. Эта находка подтвердилась после того, как из анализа были исключены 2 пациента, которые получали антипсихотическую терапию к моменту второго сканирования. Не обнаружено значимых изменений для всего полосатого тела, а также для других его функциональных отделов (лимбического и сенсомоторного). Кроме того, проведен отдельный анализ вокселей в графических данных пациентов с психозом, у которых отмечалось увеличение  $K^{cer}$  в правой скорлупе (сенсомоторный отдел полосатого тела, см. рис. 4). Что касается пациентов, чьи продромальные симптомы не привели к развитию психоза, — ни в анализе вокселей, ни в анализе областей интереса не обнаружено значимых изменений. Авторы подчеркивают необходимость проведения схожих лонгитудинальных ПЭТ-исследований с большим числом пациентов и длительным периодом катамнестического наблюдения.

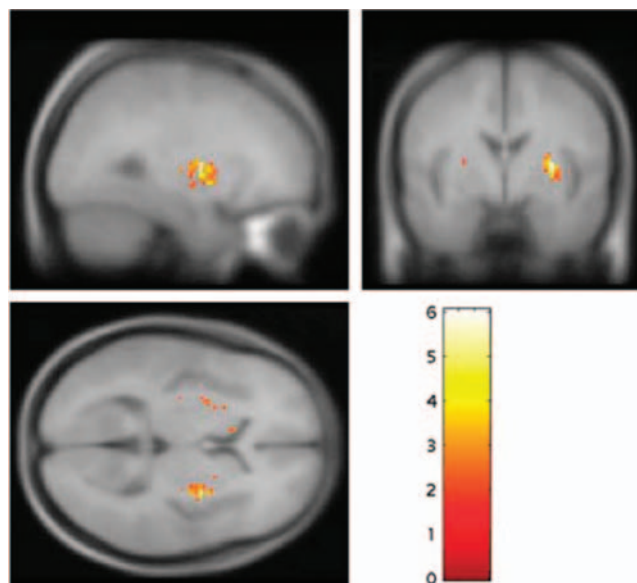


Рис. 4. ПЭТ-картина прогрессирующего усиления способности к синтезу дофамина в сенсомоторном отделе полосатого тела у пациентов с продромальными симптомами, у которых развился психоз к моменту второго сканирования. Howes O. и соавт., 2011

Усиление способности к синтезу дофамина зарегистрировано в правой скорлупе (правом дорсолатеральном [сенсомоторном] отделе полосатого тела). Разброс кластера: 124 вокселя. Координаты MNI пикового вокселя: 30, -4, 6

Авторами также представлены неопубликованные результаты исследования со схожим дизайном, которое было проведено в нескольких группах: двух сопоставимых когортах с высоким риском развития психоза, когорте здоровых лиц, когорте лиц,



хорошо реагирующих на терапию антипсихотиками, и когорте терапевтически резистентных пациентов. Способность к синтезу дофамина была значимо повышена в двух независимых когортах пациентов с высоким риском развития психоза во всем полосатом теле, а также в ассоциативном участке полосатого тела; этот феномен коррелировал с тяжестью позитивной симптоматики. Среди пациентов, у которых впоследствии развился психоз, отмечалось прогрессирующее увеличение способности к синтезу дофамина. Авторы делают следующие осторожные выводы. Увеличение способности к синтезу дофамина в полосатом теле: а) превосходит развитие психоза у лиц с продромальными симптомами (пациентов с высоким риском развития психоза), б) возрастает со временем при развитии психоза и в) коррелирует с реагированием на антипсихотическую терапию. Пожалуй, самым важным заявлением авторов является то, что терапия антипсихотиками у пациентов с продромальной симптоматикой способна снизить риск развития психоза за счет угнетения дофаминергической передачи в полосатом теле.

Были также доложены обнадеживающие результаты недавно опубликованного метаанализа нейровизуализационных исследований (Howes O. и соавт., 2012). Подчеркивается, что современные методы антипсихотической терапии, основанные, главным образом на блокаде D2-рецепторов, имеют ограниченную эффективность у большей части больных шизофренией. Авторы предприняли попытку уточнения природы дофаминергической дисфункции при шизофрении — проведен метаанализ нейровизуализационных

(главным образом, позитронно-эмиссионная томография и однофотонная эмиссионная компьютерная томография) исследований *in vivo*, в которых количественно оценивалась дофаминергическая активность в полосатом теле. В анализ вошло 44 исследования, опубликованных с 1960 по 2011 гг., в которые в общей сложности было включено 618 больных шизофренией и 606 здоровых лиц. Оценивалась пресинаптическая функция дофаминовых нейронов, доступность транспортера дофамина, а также доступность дофаминовых рецепторов в полосатом теле. Получены следующие результаты: при шизофрении выявляется значительное ( $d$  Коэна = 0,79) и статистически достоверное ( $p < 0,01$ ) усиление пресинаптической дофаминергической функции (рис. 5); не обнаружено значимых изменений в доступности транспортера дофамина; обнаружено незначительное ( $d$  Коэна = 0,26) увеличение доступности D2- и D3-рецепторов, которое, однако, не наблюдалось у фармакологически интактных пациентов.

Авторы пришли к выводу, что наиболее важными при шизофрении являются пресинаптические дофаминергические аномалии — нарушение синтеза и высвобождения дофамина, а также изменение его исходной пресинаптической концентрации. Авторы утверждают, что дальнейшее изучение антипсихотических препаратов, чей механизм действия основан на связывании с D2/3-рецепторами, является мало-перспективным. Целесообразным представляется разработка новых методов лечения, направленных на регуляцию пресинаптического синтеза и высвобождения дофамина.

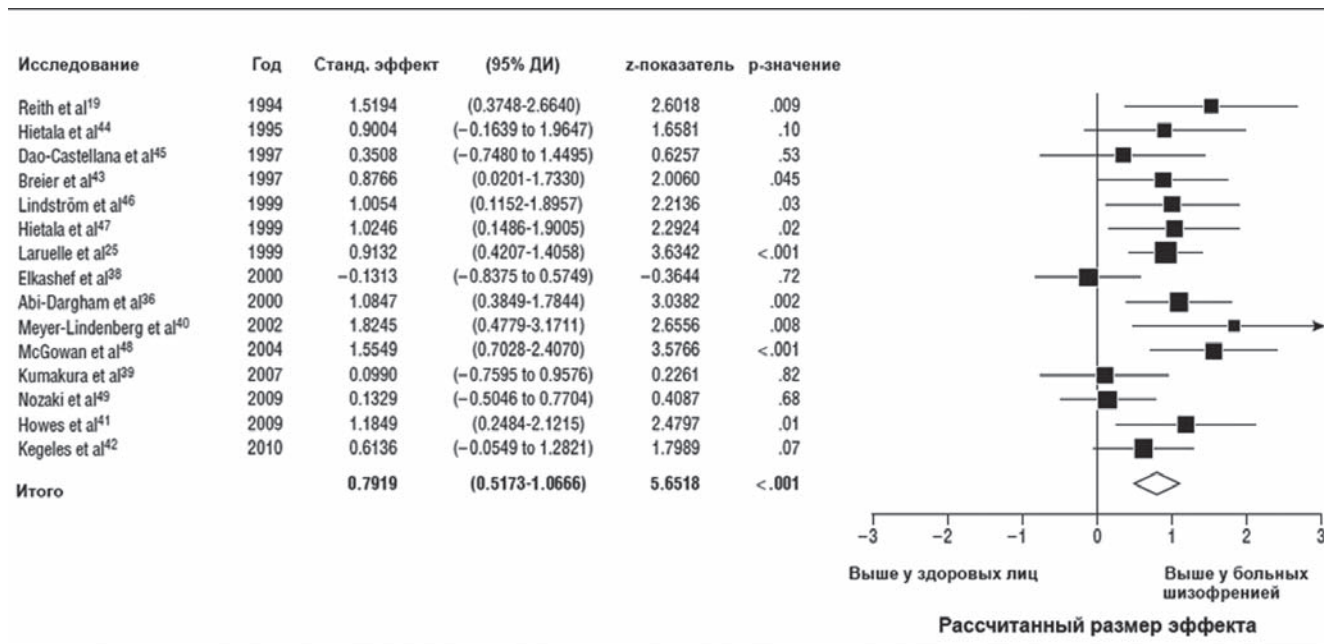


Рис. 5. Метаанализ нейровизуализационных исследований пресинаптической дофаминергической функции у больных шизофренией (адаптировано из публикации Howes O. и соавт., 2012)

На диаграмме в правой части рисунка приведены размеры эффектов и 95 % доверительный интервал различий в мере эффекта между здоровыми лицами и пациентами с шизофренией. Суммарный размер эффекта (белый ромб внизу справа) отражает значимое усиление пресинаптической дофаминергической функции при шизофрении ( $d = 0,79$ )

### Доклад коллектива под руководством S. Kaiser<sup>1</sup> и J. Simon

(Кафедра психиатрии Гейдельбергского университета, Германия; Психиатрическая больница Цюрихского университета, Швейцария)

Доклад был посвящен взаимосвязи между аномальной обработкой сигналов в системе вознаграждения и двумя доменами психопатологической симптоматики (апатией и ангедонией/депрессией). Представлены результаты одного опубликованного исследования (Simon J. и соавт., 2010) и одного исследования, которое готовится к публикации. В первое исследование вошли 15 пациентов с шизофренией и 15 здоровых лиц. Все пациенты получали терапию антипсихотиками второго поколения (АВП), а 5 пациентов дополнительно получали терапию антидепрессантами или нормотимиками. Все участники проходили комплексное психометрическое исследование (шкалы PANSS, CDSS, AES, шкалы Чапмана для оценки физической и социальной ангедонии — PAS и SAS), а также тест денежного вознаграждения с задержкой, совмещенный с фМРТ. При графическом анализе областей интереса не выявлено значимых межгрупповых различий в активации ВПТ в ситуациях с ожиданием и без ожидания вознаграждения, а также в ситуациях с получением и неполучением вознаграждения. Тем не менее обнаружена отрицательная корреляция между тяжестью апатии и активацией ВПТ на МР-картине (т. е. у пациентов с выраженной апатией отмечалось ослабление сигнала в ВПТ). Кроме того, выявлена отрицательная корреляция между тяжестью депрессии и изменением МР-сигнала, когда пациентам сообщали о результатах теста (у пациентов с большим баллом по шкале Калгари отмечалось снижение активации ВПТ, когда им сообщали о денежном вознаграждении). В связи с тем, что графические данные оказались малоинформативны, в настоящем обзоре не представлены полученные авторами МР-снимки. Авторы подчеркивают свои методологические недоработки: нельзя исключить, что отсутствие значимых межгрупповых различий в анализе графических данных связано с тем, что все пациенты получали адекватную терапию АВП.

Во второе, еще не опубликованное исследование вошли 24 больных шизофренией и 36 здоровых добровольцев. Обнаружена отрицательная корреляция между активацией ВПТ во время ожидания вознаграждения и тяжестью апатии. Кроме того, обнаружена отрицательная корреляция между тяжестью позитивных симптомов и изменением сигнала в ситуациях получения и неполучения денежного вознаграждения.

Взяв за основу собственные результаты и работы других исследователей, авторы составили упрощенную схему, которая описывает связь между основными нейроанатомическими субстратами системы вознаграждения (вентральной частью полосатого тела [ВПС] и медиальной орбитофронтальной корой [МОФК]), этапами обработки сигналов в этой системе («желание» [wanting] и «влечение» [liking]), а также двумя основополагающими доменами негативной симптоматики (апатия, то есть потеря мотивации, и ангедония/депрессия) — см. рис. 6.

<sup>1</sup> Докладчик.



Рис. 6. Роль системы вознаграждения в возникновении «мотивационных» симптомов шизофрении (Адаптировано из Simon J. и соавт., 2010)

**А:** дисфункциональная активация ВПС, регистрируемая во время предвосхищения ожидания, приводит к апатии (отсутствию мотивации). **В:** дисфункциональная активация ВПС и (или) МОФК, регистрируемая в ходе получения вознаграждения, приводит к ангедонии и (или) депрессии

### Доклад коллектива под руководством M. Nielsen (Психиатрическая больница Копенгагенского университета, Глоструп, Дания)

Пожалуй, одним из самых интересных было сообщение M. Nielsen, в котором подробно рассмотрена дисфункция системы вознаграждения у фармакологически интактных больных шизофренией и даны ценные терапевтические замечания. Приведены результаты двух последовательных лонгитудинальных нейровизуализационных исследований.

В первое исследование (Nielsen M. и соавт., 2012a) включен 31 фармакологически интактный больной шизофренией (в сопоставимую по полу, возрасту, социальному статусу и доминантному полушарию контрольную группу вошел 31 здоровый человек). Все участники прошли психометрическое обследование по шкалам PANSS и GAF (глобальной оценки функционального статуса). Использовался модифицированный авторами тест денежного вознаграждения с задержкой, совмещенный с фМРТ, который позволил условно разделить «общий салиенс» (побуждающие события) на «поведенческий компонент салиенса» (события, при которых получение предсказанного вознаграждения требует усилий) и «компонент предвосхищения награды». В период предвосхищения, когда участникам представляли салиентные стимулы, у больных шизофренией отмечалось выраженное ослабление активации в вентральной покрышке, ВПТ и передней поясной извилине. Ослабление сигнала в ВПТ было связано с тяжестью позитивных симптомов и значимо коррелировало с изменением «поведенческого компонента салиенса». Кроме того, у больных шизофренией отмечалось изменение паттерна активации правой префронтальной коры в ходе оценки ими результатов теста (количества полученных денег). Авторы предполагают, что МР-картина изменений в периоде предвосхищения отражает начало болезненного процесса. Наиболее значимые изменения наблюдались для «общего салиенса», при этом в ВПТ эти изменения четко коррелировали с тяжестью позитивной симптоматики.

Во второе исследование (Nielsen M. и соавт., 2012b) вошли 23 пациента и 24 здоровых добровольца



из первого исследования. Ранее не леченные пациенты в течение 6 недель получали амисульприд в дозах до 500—600 мг/сут (доза подбиралась с учетом индивидуальной переносимости). Схема психометрического и инструментального обследования соответствовала таковой в первом исследовании. Через 6 недель

терапии у больных с шизофренией отмечалось усиление МР-сигнала, связанного с предвосхищением, — настолько, что терялись статистически значимые отличия от здоровых лиц. Это изменение было прямо пропорционально улучшению в сфере позитивной симптоматики.

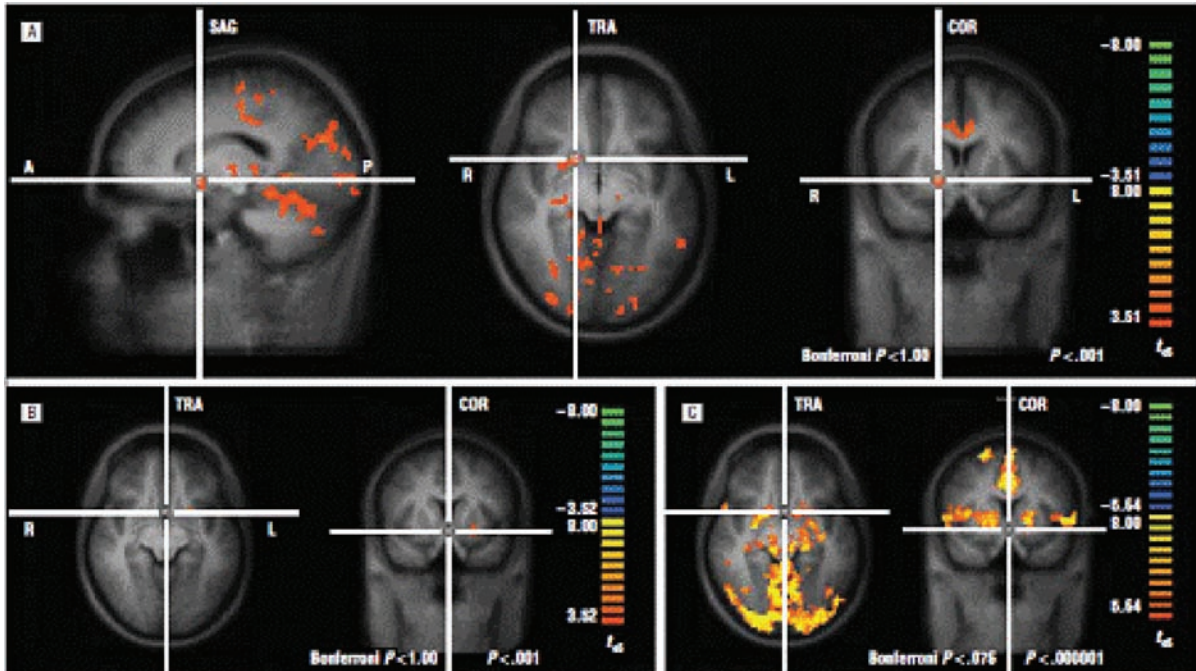


Рис. 7. МР-картина межгрупповых различий среди здоровых лиц и больных шизофренией во втором исследовании — исходный уровень (Nielsen M. и соавт, 2012b)

A: полновоксельное межгрупповое сравнение различий в МР-сигнале между здоровыми лицами и больными шизофренией (обнаруженные различия обусловлены ослаблением активации у больных); B: здоровые лица; C: фармакологически интактные больные шизофренией

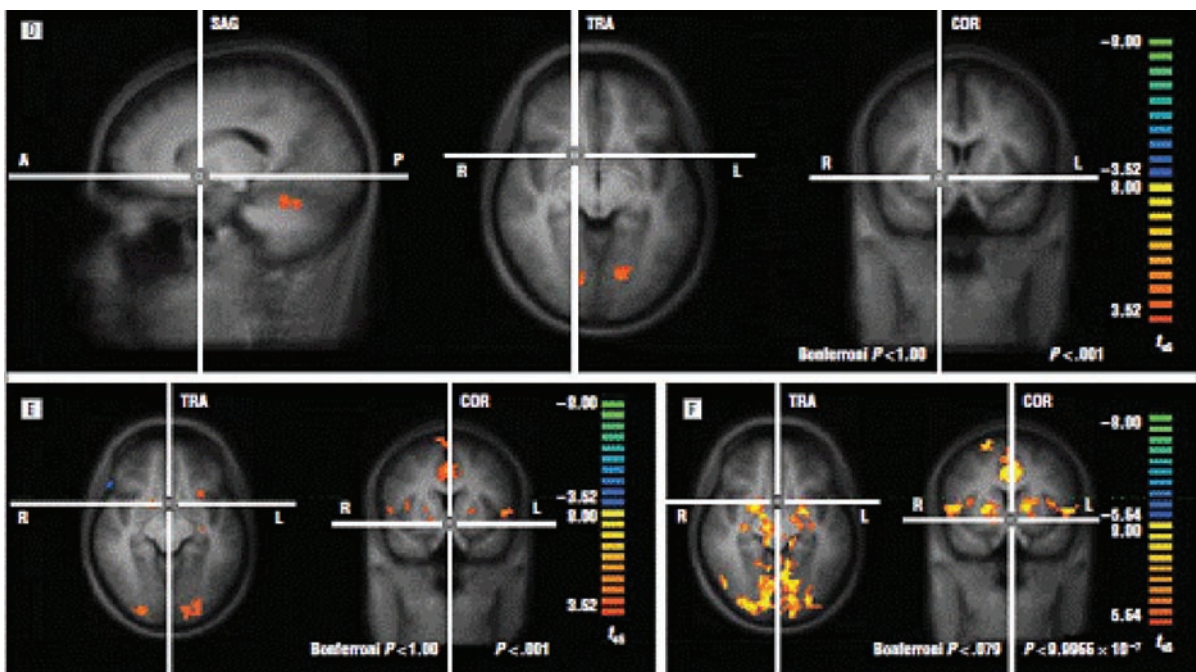


Рис. 8. МР-картина межгрупповых различий среди здоровых лиц и больных шизофренией во втором исследовании — через 6 недель терапии амисульпридом (Nielsen M. и соавт, 2012b):

D: полновоксельное межгрупповое сравнение различий в МР-сигнале между здоровыми лицами и больными шизофренией; E: здоровые лица; F: больные после 6 недель терапии амисульпридом (статистически значимые межгрупповые различия потеряны)

Авторы приходят к следующим выводам: курс лечения антагонистом D2-рецепторов может приводить к нормализации обработки сигналов в системе вознаграждения. Этот эффект наиболее выражен в случае выраженной фармакологической редукции позитивной симптоматики.

#### Доклад коллектива под руководством А. Heinz (докладчик F. Schlagenhauf)

(Медицинский университетский центр Шарите, Берлин, Германия)

В этом докладе были представлены краткие сведения о патологии системы вознаграждения и дофаминергической дисфункции при шизофрении, а также результаты двух любопытных нейровизуализационных исследований.

Первое исследование (Juckel G. и соавт., 2006а) по своему дизайну во многом было похоже на упомянутую выше работу Nielsen M. и соавт (2012а). В него были включены 10 фармакологически интактных мужчин, соответствовавших диагностическим критериям МКБ-10 и DSM-IV-TR для шизофрении (средний возраст составил  $26,8 \pm 7,8$  лет). 7 из них никогда не получали терапию антипсихотиками, 3 не получали ее в течение последних 2 лет. В контрольную группу вошли 10 здоровых добровольцев (с сопоставимым средним возрастом). Все участники прошли психометрическое обследование по шкале PANSS, а также тест денежного вознаграждения с задержкой (в собственной модификации авторов), совмещенный с фМРТ. По сравнению

со здоровыми лицами у нелеченных больных шизофренией отмечалось статистически значимое ослабление активации ВПТ при презентации стимулов, указывающих на вознаграждение. Выявлена отрицательная корреляция этого феномена с тяжестью негативной симптоматики ( $R$  Спирмена =  $-0,66$ ;  $p = 0,04$ ) и тяжестью позитивной симптоматики (значимость на уровне статистической тенденции;  $R$  Спирмена =  $-0,61$ ;  $p = 0,06$ ). По мнению авторов, усиление дофаминового обмена в полосатом теле, наблюдаемое при шизофрении, способно создавать «шум» в системе вознаграждения и вмешиваться в нейрональную обработку соответствующих салиентных сигналов (за счет фазного усиления высвобождения дофамина). Кроме того, этот нейробиологический феномен может быть связан с тяжестью негативной симптоматики, в частности ангедонии и апатии.

Во втором исследовании (Juckel G. и соавт., 2006b) отличались лишь изучаемые когорты (методы и материалы практически соответствовали таковым в первом исследовании). Были включены 10 пациентов, получающих АПП (преимущественно, галоперидол), 10 пациентов, получающих АВП (оланзапин или рисперидон), а также 10 здоровых добровольцев. Выявлено усиление активации ВПТ в ответ на стимулы, указывающие на вознаграждение, у здоровых лиц и пациентов, получавших АПП (но не АВП). У пациентов, получавших АПП, ослабление активации в левом ВПТ значимо коррелировало с тяжестью негативной симптоматики ( $R$  Спирмена =  $-0,67$ ;  $p < 0,05$ ) — см. рис. 9.

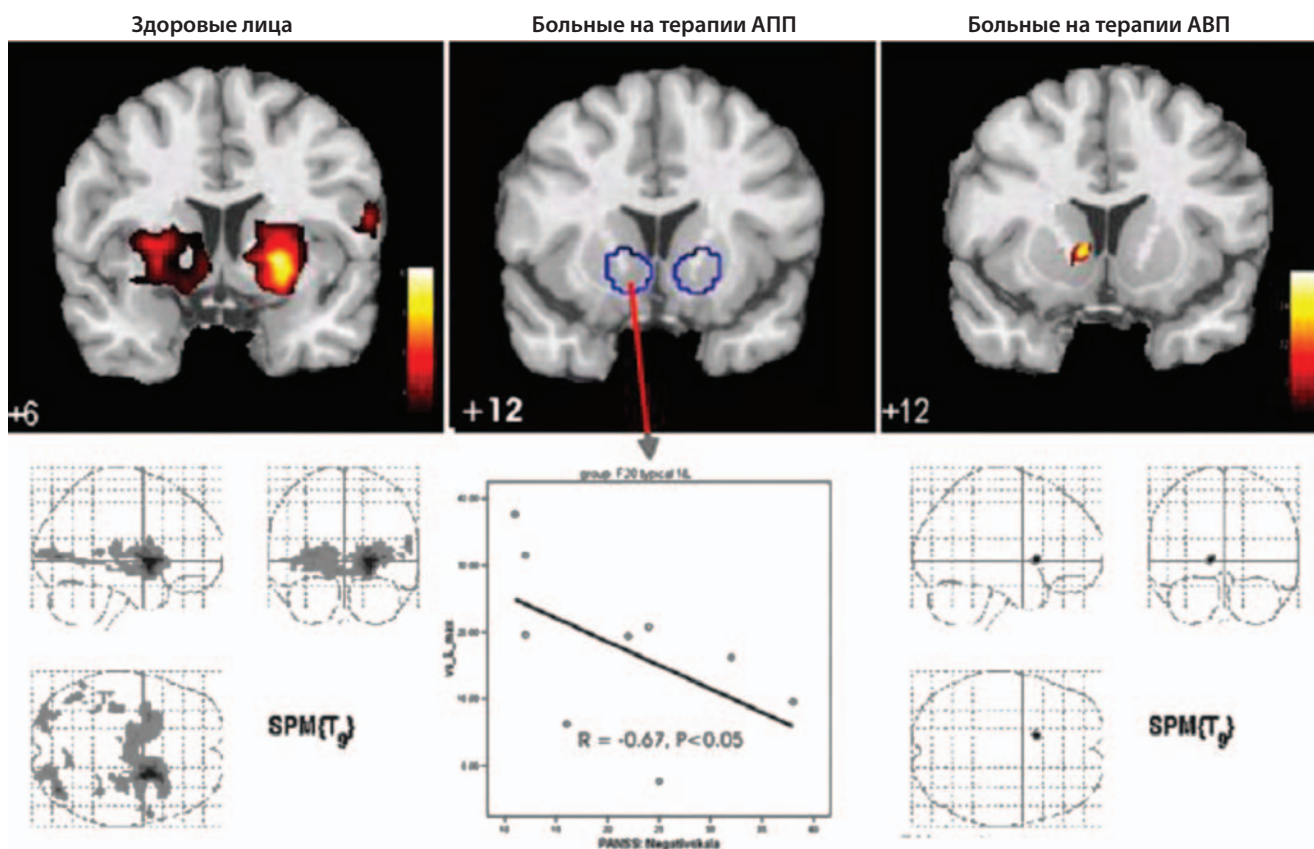


Рис. 9. МР-картина изменений в активации ВПТ у больных шизофренией, получавших АПП и АВП (Juckel G. и соавт., 2006b)

На диаграмме в центре представлена корреляция между ослаблением активации ВПТ и тяжестью негативной симптоматики, которая измеряется баллом негативной подшкалы PANSS



В последующей оживленной дискуссии прозвучало мнение о глобальном преимуществе АВП перед АПП, а также дополнительные доводы в пользу «атипичности» амисульприда, который по своему механизму действия все же ближе к традиционным D2-блокаторам.

Обращает на себя внимание высокое методологическое качество и валидность результатов описанных выше исследований. Работа этих четырех независимых исследовательских групп находится на переднем крае как фундаментальной, так и прикладной нейронауки. Надеемся, что в обозримом будущем эти результаты найдут применение в практической медицине и будут использованы при разработке новых методов лечения психических расстройств.

#### Благодарности

Автор выражает благодарность компании «Серье» в лице доктора F. Samis, секретаря V. Ribeaux и главного менеджера Д. П. Морозова, а также куратору образовательного проекта WPA-Servier, региональному представителю ВПА в Восточной Европе, проф. П. В. Морозову за возможность посещения XXI конгресса ЕПА. Автор также выражает благодарность доктору Livia J. DePicker, аспирантке Антверпенского университета (Бельгия) за помощь в обработке иллюстративного материала и ценные замечания.

#### Список литературы

1. Мосолов С. Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов / С. Н. Мосолов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2010. — № 6. — С. 4—11.
2. Abler B. Neural correlates of frustration / Abler B., Walter H., Erk S. // Neuroreport. — 2005. — 7: Vol. 16. — P. 669—672.
3. Berridge K. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? / K. Berridge, T. Robinson // Brain Research Reviews. — 1998. — 3: Vol. 28. — P. 309—369.
4. Heinz A. Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia — psychopathological and behavioral correlates / A. Heinz // Eur Psychiatry. — 2002. — 1: Vol. 17. — P. 9—16.
5. Molecular Brain Imaging and the Neurobiology and Genetics of Schizophrenia / [Heinz A., Romero B., Gallinat J. et al.] // Pharmacopsychiatry. — 2003. — Suppl 3: Vol. 36. — P. 152—157.
6. Progressive increase in striatal dopamine synthesis capacity as patients develop psychosis: a PET study / [Howes O., Bose S., Turkheimer F. et al.] // Molecular Psychiatry. — 2011. — 9: Vol. 16. — P. 885—886.
7. The Nature of Dopamine Dysfunction in Schizophrenia and What This Means for Treatment: Meta-analysis of Imaging Studies / [Howes O., Kambitz J., Kim E. et al.] // Arch Gen Psychiatry. — 2012. — 8: Vol. 69. — P. 776—786.
8. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics / [Juckel G., Schlagenhauf F., Koslowski M. et al.] // Psychopharmacology. — 2006b. — 2: Vol. 187. — P. 222—228.
9. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenic patients treated with typical, not atypical, neuroleptics / [Juckel G., Schlagenhauf F., Koslowski M. et al.] // Ibid. — 2006a. — 2: Vol. 187. — P. 222—228.
10. Dysfunction of ventral striatal reward prediction in schizophrenia / [Juckel G., Schlagenhauf F., Koslowski M. et al.] // Neuroimage. — 2006b. — 2: Vol. 29. — P. 409—416.
11. Kapur S. Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia / S. Kapur // Am J Psychiatry. — 2003. — 1: Vol. 160. — P. 13—23.
12. Anticipation of increasing monetary reward selectively recruits nucleus accumbens / [Knutson B., Adams C., Fong G., Hommer D.] // J Neurosci. — 2001. — 16: Vol. 21. — P. 1—5.
13. Improvement of brain reward abnormalities by antipsychotic monotherapy in schizophrenia / [Nielsen M., Rostrup E., Wulff S. et al.] // Arch Gen Psychiatry. — 2012b. — 12: Vol. 69. — P. 1195—1204.

14. Alterations of the brain reward system in antipsychotic naïve schizophrenia patients / [Nielsen M., Rostrup E., Wulff S. et al.] // Biol Psychiatry. — 2012a. — Vol. 71. — 10. — P. 898—905.

15. Robinson T. The neural basis of drug craving: an incentive-sensitization theory of addiction / T. Robinson, K. Berridge // Brain Res Brain Res Rev. — 1993. — 3: Vol. 18. — P. 247—291.

16. Reward system activation in schizophrenic patients switched from typical neuroleptics to olanzapine / [Schlagenhauf F., Juckel G., Koslowski M. et al.] // Psychopharmacology. — 2008. — 4: Vol. 196. — P. 673—684.

17. Schultz W. A neural substrate of prediction and reward / Schultz W., Dayan P., Montague P. // Science. — 1997. — Vol. 275. — P. 1593—1599.

18. Neural correlates of reward processing in schizophrenia — Relationship to apathy and depression / [Simon J., Biller A., Walther S. et al.] // Schizophrenia Research. — 2010. — Vol. 118. — P. 154—161.

19. Jim van Os J. A salience dysregulation syndrome / J. Jim van Os // Br J Psychiatry. — 2009. — 2: Vol. 194. — P. 101—103.

20. Patients with schizophrenia have a reduced neural response to both unpredictable and predictable primary reinforcers / [Waltz J., Schweitzer J., Gold J. et al.] // Neuropsychopharmacology. — 2008. — 6: Vol. 34. — P. 1567—1577.

Надійшла до редакції 11.06.2013 р.

#### П. В. Алфімов

ФГБУ Московський НДІ психіатрії МОЗ РФ (м. Москва, Росія)

#### Дофамінергічний дисбаланс, дизрегуляція салієнса і система винагороди при шизофренії Огляд матеріалів XXI конгресу Європейської психіатричної асоціації

(6—9 квітня 2013 року, Ніцца, Франція)

Ця публікація являє собою огляд симпозиуму «Reward, Salience and Dopamine in Schizophrenia Patients» (Винагорода, салієнс і дофамінергічна передача у пацієнтів з шизофренією), що пройшов 8 квітня 2013 під головуванням А. Heinz (Німеччина) і О. Howes (Великобританія) в рамках XXI конгресу Європейської психіатричної асоціації (6—9 квітня 2013 р., Ніцца, Франція). Наведено короткий огляд основних дефініцій і гіпотез, доповідей чотирьох незалежних науково-дослідних груп з різних регіонів Європи та відповідних публікацій, присвячених дофамінергічному дисбалансу, нейровізуалізаційним знахідкам, порушення салієнса та обробки сигналів в системі винагороди, що мають місце при шизофренії.

**Ключові слова:** шизофренія, салієнс, винагорода, дофамінергічна передача, негативні симптоми, нейровізуалізація, вентральна область смугастого тіла, конгрес ЕПА 2013.

#### P. Alifimov

Moscow Research Institute of Psychiatry (Moscow, Russia)

#### Dopaminergic disbalance, salience dysregulation and reward system in schizophrenia: a report on symposium held on April 8, 2013 at XXI EPA Congress (6—9 April, 2013, Nice, France)

This paper provides an overview of the symposium Reward, Salience and Dopamine in Schizophrenia Patients, which was held on April 8, 2013 under the chairmanship of A. Heinz (Germany), and O. Howes (UK) during the XXI Congress of the European Psychiatric Association (6—9 April 2013, Nice, France). This paper provides a brief review of key definitions, reports of four independent research groups from different regions of Europe and relevant publications on dopaminergic disbalance, neuroimaging findings, salience disruption and signal processing in the reward system which occur in schizophrenia patients.

**Keywords:** schizophrenia, salience, reward processing, dopaminergic transmission, neuroimaging, ventral striatum, EPA Congress 2013.