

Дофаминова гіпотеза шизофренії, версії I-III. Продолжение следует?

Дофаминова гіпотеза шизофренії – одна из самых долговечных идей в психиатрии. Изначально гипердофаминергия рассматривалась как основная причина развития заболевания, но в последующем эта гипотеза была несколько раз пересмотрена. Благодаря достижениям генетики, молекулярной биологии, нейровизуализации ученые получали все новые данные, которые позволили описать те или иные механизмы развития позитивных, негативных и когнитивных симптомов шизофренії. И хотя на сегодняшний день объединить все данные в единую концепцию не удается, дофаминова гипотеза остается актуальной и продолжает развиваться.

Эволюцию дофаминовой гипотезы можно условно разделить на три этапа.

Первый этап – гипотеза дофаминовых рецепторов, которая была выдвинута в результате открытия первых антипсихотиков и их свойства ускорять метаболизм дофамина в экспериментах на животных (A. Carlsson, M. Lindqvist, 1963). Окончательно эта гипотеза кристаллизовалась в конце 1970-х гг., после публикации ряда работ, в которых было показано, что клиническая эффективность антипсихотиков напрямую зависит от их аффинности к дофаминовым рецепторам (I. Creese et al., 1976; P. Seeman et al., 1976). Вместе с тем, учитывая доступные в то время исследовательские возможности, с точки зрения дофаминовых рецепторов поясняли развитие шизофренії в целом, без установления влияния на отдельные домены (позитивные, негативные симптомы). Также не было сведений о влиянии генетических факторов, нарушениях нейроразвития и морфофункциональных изменениях головного мозга при шизофренії. Не было ответа на вопросы о том, как влияют факторы риска на дофаминергическую систему, и каким образом связаны эти нарушения с клиническими проявлениями шизофренії. Все это стало доступным позже благодаря возможности проведения нейровизуализационных исследований *in vivo*.

Второй этап. В 1991 году K.L. Davis и соавт. опубликовали знаковую статью, в которой представили «модифицированную дофаминовую гипотезу шизофренії» на основании данных, полученных в результате биохимических исследований, нейровизуализации, изучения взаимодействия между кортикальными и субкортикальными структурами головного мозга. К тому времени было установлено, что у больных шизофреніей не увеличивается содержание метаболитов дофамина в цереброспинальной жидкости или плазме крови. Также под вопросом оказалась и значимость D₂-рецепторов, поскольку было установлено, что клозапин эффективен при рефрактерности к другим антипсихотикам, несмотря на то что у этого препарата более низкая аффинность к D₂-рецепторам. Также нельзя было исключать влияние предшествовавшего лечения антипсихотиками на результаты посмертных исследований D₂-рецепторов, а в ранних исследованиях D₂- и D₃-рецепторов при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у пациентов, никогда не принимавших антипсихотики, были получены противоречивые данные. Все это не согласовывалось с гипотезой простого повышения дофаминергической нейротрансмиссии (версией I). В то же время было установлено, что дофаминовые рецепторы неравномерно представлены в головном мозге: доминирование D₁-рецепторов в кортикальных отделах, а D₂-рецепторов в субкортикальных дало основание предполагать, что эффекты аномального функционирования дофаминергической передачи различаются в разных отделах. Вместе с тем уже были получены результаты ПЭТ, указывающие на снижение кровотока во фронтальной коре у пациентов с шизофреніей. Это явление стали называть «гипофронтальность». В этих исследованиях «гипофронтальность» напрямую коррелировала с низким содержанием метаболитов дофамина в цереброспинальной жидкости, что связывали с низким уровнем дофамина во фронтальных отделах головного мозга. Так возникла идея о гиподофаминергии в рефронтальной коре и субкортикальной гипердофаминергии, что стало основным отличием нового взгляда на дофаминовую теорию. В исследованиях с участием людей были получены косвенные доказательства этой теории, тогда как в исследованиях на животных была показана прямая связь между гипо- и гипердофаминергией. Повреждение дофаминовых нейронов префронтальной коры приводило к повышению уровня дофамина, его метаболитов, а также плотности D₂-рецепторов в стриатуме (C.J. Rusock et al., 1980). Обратный эффект, то есть снижение уровня дофамина в стриатуме, наблюдался при введении агонистов дофамина в префронтальную кору (B. Scatton et al., 1982). Более того, Davis и

коллеги на основании схожести нарушений поведения при повреждении лобной коры и проявлений негативных симптомов шизофренії предположили, что последние возникают вследствие фронтальной гиподофаминергии. Развитие позитивных симптомов связывали с гипердофаминергией в стриатуме, основываясь на прямой зависимости повышения уровня метаболитов дофамина от выраженности позитивных симптомов.

Многие слабые стороны этой гипотезы были признаны учеными еще в то время. Во-первых, большинство доказательств основывались на результатах исследований на животных. Не было получено прямых доказательств снижения дофамина во фронтальной коре и ограниченные данные относительно гипердофаминергии в стриатуме. Не было известно, как нарушения дофаминергической системы связаны с клиническими проявлениями, например, механизмы развития бреда вследствие гипердофаминергии в стриатуме или уплощения аффекта вследствие фронтальной гиподофаминергии. Следует отметить, что на этом этапе развития дофаминовой гипотезы не было описания причин нарушения дофаминовой системы и не было установлено, какой именно элемент дофаминергической передачи нарушен.

Третий этап. С 1991 года было опубликовано более 6700 новых статей на тему дофамина и шизофренії. В 2009 г. британские ученые O.D. Howes и S. Karup на основании выборочного синтеза накопленных данных нейровизуализационных, нейрофармакологических, генетических и популяционных исследований сформулировали третью версию дофаминовой гипотезы шизофренії. Вот ее четыре основных положения:

- 1) множественные генетические и средовые факторы риска, взаимодействуя между собой, приводят к дофаминовой дисрегуляции – финальному общему пути развития психоза при шизофренії;
- 2) дофаминовая дисфункция локализуется не на уровне постсинаптических D₂-рецепторов, как считалось ранее, а на пресинаптическом уровне регуляции дофаминергической системы;
- 3) дофаминовая дисрегуляция обуславливает скорее предрасположенность к психозу (возможно также в рамках других нозологических форм), чем объясняет весь феномен шизофренії;
- 4) гипотетический механизм развития психоза вследствие дофаминовой дисрегуляции связан с ролью дофамина в функционировании нейросетей мотивации и вознаграждения (этим третья версия дофаминовой гипотезы существенно отличается от предыдущих, в которых не делалось попыток объяснить, как дофаминовые нарушения вызывают клинические проявления заболевания).

Рассмотрим наиболее актуальные направления исследований, которые на сегодняшний день определяют роль дофамина в развитии шизофренії и легли в основу третьей и пока последней версии дофаминовой гипотезы.

Достижения нейробиологической визуализации: синтез, высвобождение дофамина и дофаминовые рецепторы

Измерить уровень дофамина в разных отделах синапса прямым методом невозможно, но существуют технологии, которые позволяют косвенно изучать синтез дофамина, определять его предположительное содержание в синаптической щели, а также плотность дофаминовых рецепторов на постсинаптической мембране.

Пресинаптический уровень дофамина в стриатуме возможно установить при помощи меченой L-дофы, которая в последующем превращается в дофамин для захвата пресинаптическими терминалями. В 7 из 9 исследований,

которые использовали метод ПЭТ с радиометкой, было отмечено повышение пресинаптического синтеза дофамина в стриатуме у пациентов с шизофреніей в 0,63-1,89 раза (O.D. Howes et al., 2007). Это единственное хорошо доказанное нарушение дофаминергической передачи при шизофренії.

Следующий этап дофаминергической передачи – высвобождение дофамина в синаптическую щель. Этот процесс исследуют методами ПЭТ и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) при воздействии стимулов, которые высвобождают дофамин. Дофамин, поступая в синаптическую щель, конкурирует с радиолигандом за связывание с рецепторами, что позволяет непрямым способом измерить количество выделенного трансммиттера. Во всех исследованиях, выполненных по данной методике, получены доказательства почти двукратного усиления дофаминовой трансмиссии у пациентов с шизофреніей по сравнению с контрольными группами (L.P. Kestler et al., 2001).

Третий этап дофаминовой трансмиссии – связывание дофамина с рецепторами на постсинаптической мембране. В то время когда Davis с коллегами сформулировали вторую версию дофаминовой гипотезы шизофренії, результаты ПЭТ и ОФЭКТ-исследований дофаминовых рецепторов были противоречивыми: в некоторых было установлено повышенное связывание дофамина с рецепторами подтипов D₂ и D₃ в стриатуме у больных шизофреніей (J.C. Crawley et al., 1986; D.F. Wong et al., 1986; A. Gjedde et al., 1987), но в других результаты не отличались от контрольных групп (L. Farde et al., 1990; J.L. Martinot et al., 1990). С тех пор три метаанализа 19 новых исследований точно установили, что у пациентов с шизофреніей, которые еще не получали лечения нейролептиками, плотность D₂- и D₃-рецепторов стриатума увеличена по крайней мере на 10-20% (L.P. Kestler et al., 2001; M. Laquelle et al., 1998; K.K. Zakzanis, 1998). Кроме того, было установлено, что в других отделах мозга больных шизофреніей – таламусе и коре передней поясной извилины – плотность D₂- и D₃-рецепторов снижена (T. Suhara et al., 2002; M.S. Buchsbaum et al., 2006). Такой неоднозначности нет в отношении подтипа D₁. Установлено, что в стриатуме плотность D₁-рецепторов при шизофренії не меняется (Y. Okubo et al., 1998; P. Karlsson et al., 2002). Однако дофаминовая передача в префронтальной коре преимущественно опосредована D₁-рецепторами, и их дисфункция ассоциируется с когнитивным дефицитом и негативными симптомами у больных шизофреніей (P.S. Goldman-Rakic et al., 2004; C.A. Tamminga et al., 2006). Следует отметить, что методика исследований несовершенна, сродство радиолигандов к разным подтипам рецепторов не избирательно. В настоящее время новые исследования нейробиологической визуализации направлены на поиск более специфичных радиометок, чтобы точнее определить, плотность каких подтипов рецепторов и в каких отделах мозга изменяется у больных шизофреніей.

Дофаминовые рецепторы как терапевтическая мишень

Нейробиологические визуализирующие исследования рецепторного профиля действия антипсихотиков у больных шизофреніей, которых было выполнено более 120 (W.G. Frankle et al., 2002), подтвердили, что все зарегистрированные препараты в терапевтических дозах блокируют D₂-рецепторы стриатума. Более того, определенное пороговое количество заблокированных рецепторов необходимо для получения антипсихотического эффекта, хотя у некоторых пациентов, несмотря на достаточную блокаду D₂-рецепторов, состояние улучшается незначительно (A. Wolkin et al., 1989; A.L. Nordstrom et al., 1993; S. Karup et al., 2000). Тем не менее установлено, что степень связывания молекул нейролептика с D₂-рецепторами в первые 48 ч определяет ответ на терапию в течение последующих двух недель (A.M. Catafau et al., 2006). Таким образом, основной постулат первой версии дофаминовой гипотезы шизофренії остается актуальным: антипсихотический эффект терапии опосредован влиянием на D₂-рецепторы, а новые исследования позволили уточнить количественные и причинно-следственные закономерности этой взаимосвязи.

Дофамин и генетические аспекты шизофрении

Вторая версия дофаминовой гипотезы была выдвинута до того, как началась работа над грандиозным по замыслу и масштабам международного участия проектом «Геном человека». Теперь, после опубликования тысяч исследований, ясно одно — шизофрения не кодируется каким-либо одним геном. Подобно большинству других болезней человека шизофрения инициируется множеством конвергирующих факторов, в том числе генетических полиморфизмов, ни один из которых не является самодостаточным, специфичным или детерминирующим (N.C. Allen et al., 2008). Из десятков генов, ассоциированных с шизофренией, по крайней мере 4 напрямую связаны с регуляцией дофаминергической трансмиссии. Наиболее сильная ассоциация заболевания установлена с вариантом гена, кодирующего везикулярный белок-транспортёр моноаминов (rs2270641). Этот протеин участвует в накоплении дофамина в пресинаптических везикулах, что согласуется с данными ПЭТ-исследований о повышенной аккумуляции меченого дофамина в стриатуме больных шизофренией. Несмотря на большой интерес к геномным исследованиям, большинство открытых до сегодняшнего дня генетических вариаций являются редкими, специфичными для определенных семейных линий и вряд ли объясняют больше чем несколько процентов случаев шизофрении в популяции. Попытки свести роль известных генов к единому механизму дисрегуляции дофаминергической системы были бы преждевременны, поскольку еще не все гены открыты, а функции открытых недостаточно изучены. Исследования в этом направлении продолжаются, но уже сегодня можно с определенной долей вероятности утверждать, что ни один из генов не определяет все многообразие шизофрении, скорее каждый из генетических факторов через разные механизмы повышает предрасположенность к заболеванию.

Дофамин и средовые факторы риска шизофрении

Подобно генам множественные факторы среды обитания человека также вносят свой вклад в развитие психоза. Такие социальные явления, как миграция, безработица, урбанизация, отсутствие близких родственников и друзей, воспитание в изоляции от общества, ассоциируются с повышенным риском развития шизофрении (E. Cantor-Graae, 2007). Также повышают этот риск у потомства осложнения во время беременности и родов (M. Cannon et al., 2002). А эксперименты на животных показали, что психосоциальные стрессы и неблагоприятные перинатальные факторы ведут к длительной гиперактивности дофаминергической системы стриатума (P. Boksa, V.F. El-Khodori, 2003; P. Boksa, 2004).

Многие психоактивные вещества, в частности психостимуляторы амфетаминового ряда, также повышают риск шизофрении. I. Voileau и соавт. (2006) в ПЭТ-исследованиях у здоровых добровольцев показали, что даже несколько доз амфетамина могут настолько сенситизировать дофаминергическую систему полосатого тела, что и после месяцев абстиненции наблюдалось истощающее повышение выделения дофамина. В настоящее время точно установлено, что употребление каннабиса является фактором риска развития шизофрении (L. Arseneault et al., 2004; T.H. Moore et al., 2007). По данным экспериментов на животных, психоактивные компоненты каннабиса, действуя через каннабиноидные рецепторы, повышают высвобождение дофамина в мезолимбических структурах мозга (G. Tanda et al., 1997; J.F. Cheer et al., 2004). У человека это также доказано (M.G. Bossong et al., 2008) и согласуется с наблюдавшимся повышением уровня метаболитов дофамина у пациентов с первым психотическим эпизодом, связанным с употреблением каннабиса (M.V. Wowers et al., 2007). Блокатор N-метил-D-аспартатных рецепторов кетамин повышает амфетамин-индуцированное выделение дофамина у здоровых лиц до уровней, которые характерны для больных шизофренией (L.S. Kegeles, 2000). Таким образом, даже те психоактивные субстанции, которые действуют на другие медиаторные системы мозга, также могут опосредованно влиять на дофаминергическую систему.

Взаимодействие средовых и генетических факторов: все пути ведут к дофаминовой дисфункции

Гены и средовые факторы не действуют изолированно. Они или суммируются, или взаимно усиливают друг друга, повышая общий риск развития аномалий, ассоциированных с шизофренией. Известно, что по крайней мере некоторые из изученных факторов риска взаимодействуют между собой, и их синергия вызывает клинически значимые нарушения в дофаминергической системе.

Так, в экспериментах на грызунах рост потомства в условиях социальной изоляции потенцирует отдаленные эффекты психостимуляторов и стресса в отношении дофаминовой системы стриатума (G.H. Jones et al., 1992; A.J. Fulford et al., 1998; S.R. Howes et al., 2000). Похожие эффекты наблюдались и у людей: по данным ПЭТ-исследования высвобождение дофамина в ответ на стресс усиливалось у лиц, которые в раннем детстве испытывали нехватку материнской заботы (J.C. Pruessner et al., 2004). Некоторые варианты полиморфизма гена, кодирующего катехол-О-метилтрансферазу (фермент катаболизма дофамина), в совокупности с ранним употреблением каннабиса у подростков повышают последующий риск развития психоза в зрелом возрасте (A. Caspi et al., 2005).

Дофамин в продромальной стадии шизофрении или психоза?

Еще одно большое направление нейробиологических исследований последних лет фокусируется на изучении маркеров ранней или «продромальной» стадии шизофрении. По результатам долгосрочных наблюдений выделены категории детей и подростков с высоким расчетным риском (примерно в 400 раз выше, чем в общей популяции) развития шизофрении в течение следующих нескольких лет (A.R. Yung, 2003; T.D. Cannon et al., 2008). Исследования в данной когорте пациентов могут пролить свет на причинно-следственную цепь событий, ведущих к манифестации психоза. У них обнаруживается повышенная пресинаптическая аккумуляция меченой ¹⁸F-допы в стриатуме, что ассоциируется с большей тяжестью симптомов и приближается к уровню дофаминовой дисфункции, наблюдаемой у пациентов с манифестной шизофренией (O.D. Howes et al., 2008). Дофаминовая дисфункция также обнаруживается у членов семьи больных шизофренией и лиц с шизотипическим расстройством личности (O.D. Howes et al., 2008; A. Abi-Dargham et al., 2004; A. Soliman et al., 2008). Более того, под влиянием стресса у этих людей усиливаются как симптоматика, так и дофаминовая дисфункция. Это свидетельствует о том, что дофаминовая дисрегуляция лежит в основе «предрасположенности к психозу» (psychosis proneness) и под влиянием среды может приводить к манифестации шизофрении (O.D. Howes et al., 2009).

При этом сами авторы третьей версии дофаминовой гипотезы весьма осторожно подходят к вопросу, определяет ли дофаминовая дисрегуляция весь спектр симптомов шизофрении (позитивных, негативных, когнитивных) и является ли специфичным маркером шизофрении как нозологической формы или же только психоза (в том числе в рамках других расстройств, например мании). Дофаминовая блокада антипсихотиками не «признает» диагностических границ, она эффективна при психотической депрессии (P.N. Dannon et al., 2008), психозе, связанном с манией, болезнью Паркинсона (L.B. Zahodne et al., 2008), равно как и при психозе у больных шизофренией. Определенный диагноз отражает не последствия дофаминовой дисфункции как таковой, а то, каким образом совокупность факторов риска провзаимодействовала с социокультурной средой индивида.

А как же негативные и когнитивные симптомы?

Вторая версия дофаминовой гипотезы была привлекательна тем, что полностью объясняла весь спектр шизофрении: префронтальная гиподофаминергия ведет к субкортикальной гипердофаминергии. Однако есть данные о том, что фронтальные когнитивные нарушения не обязательно первичны, а могут быть следствием дисфункции стриатума (C. Kellendonk et al., 2006). Сторонники третьей версии допускают, что когнитивный дефицит и негативные симптомы могут быть обусловлены множественными нарушениями в транзиттерных и нейрональных системах, и во многих случаях эти расстройства предшествуют психозу. Когда эти патологические механизмы конвергируют в сочетании с другими биологическими и средовыми факторами, они приводят к дофаминовой гиперфункции в стриатуме, и тогда психоз становится манифестным, что приводит к постановке диагноза шизофрении. Поэтому третью версию дофаминовой гипотезы шизофрении правильнее называть «дофаминовая гипотеза психоза при шизофрении» (O.D. Howes et al., 2009).

Описаны двусторонние взаимоотношения дофаминовой системы с другими нейромедиаторными системами. NMDA-антагонисты и, предположительно, глутаматергическая дисфункция вследствие неонатальных травм могут оказывать опосредованное модулирующее действие в отношении дофаминовой передачи (L.S. Kegeles et al., 2002). ГАМК-эргические вставочные нейроны префронтальной коры вовлечены в регуляцию дофаминергической трансмиссии в подкорковых структурах (D.A. Lewis et al., 2011),

а дофаминергические нейроны базальных ганглиев модулируют работу корковых пирамидальных и вставочных нейронов (S.M. Stahl, 2013). Дисрегуляция NMDA-рецепторов через двусторонние связи с дофаминергической, холинергической и серотонинергической системами, вероятно, объясняет когнитивные нарушения и негативные симптомы у больных шизофренией (K.J. Friston, 1998; K.E. Stephan, 2009). Здесь дофаминовая гипотеза имеет точки пересечения с еще одной «живучей» гипотезой о гипофункции NMDA-рецепторов (G. Gilmour et al., 2012; J.E. Lisman et al., 2008), а также относительно новой теорией разъединенности (dysconnectivity), согласно которой шизофрения представляется результатом нарушения функциональной интеграции разных структур мозга вследствие нарушений синаптической нейропластичности (W. Pettersson-Yeo et al., 2011). Примечательно, что авторы гипотез и их последователи не берут на себя ответственности утверждать, какие нейромедиаторные нарушения являются первичными или критически необходимыми для развития шизофрении.

Что, если третья версия верна?

Если подтвердится предположение, что финальным путем развития психоза при шизофрении является пресинаптическая дисрегуляция дофаминовой системы, это будет иметь далеко идущие последствия для будущих направлений исследований и практики. Во-первых, это будет означать, что применяемые в настоящее время антипсихотики, действующие на уровне D₂-рецепторов, не лечат первичные нарушения, а направлены на ликвидацию их последствий. Во-вторых, они даже могут парадоксально усиливать первичные нарушения, так как блокада пресинаптических D₂-рецепторов приводит к компенсаторному усилению синтеза дофамина, что было показано в исследовании у пациентов, которые годами принимали антипсихотики (S. McGowan et al., 2004). Это может объяснять, почему после отмены лечения быстро наступает рецидив, и симптоматика рецидива выражена еще сильнее, чем при раннем психотическом опыте. Таким образом, гипотеза подводит к поиску лекарственных препаратов, которые бы действовали непосредственно или опосредованно на пресинаптический метаболизм дофамина как первичную причину психоза.

Можно ли опровергнуть дофаминовую гипотезу?

Авторы третьей версии (O.D. Howes и S. Kapur) допускают такую возможность, если окажется, что вся совокупность данных ПЭТ и ОФЭКТ-исследований о роли дофаминергической системы при шизофрении является артефактом несовершенных технологий непрямого подсчета количества дофамина. Однако, учитывая воспроизводимость независимых исследований, это уже маловероятно. Более вероятен другой путь опровержения, если будет доказано, что препараты с альтернативными механизмами действия лечат психоз без прямого вмешательства в дофаминергическую систему. А наработки в этом направлении уже есть, в разных фазах клинических исследований находятся агонисты глутаматных рецепторов mGlu2/3 (S.T. Patil, 2007), агонисты глицинового сайта NMDA-рецепторов D-циклосерин, D-серин (J.T. Coyle et al., 2004), ингибитор транспортера глицина саркозин (G. Tsai et al., 2004), которые продемонстрировали обнадеживающие результаты.

Выводы и перспективы

Скорее всего, дофаминовая гипотеза шизофрении останется центральной в представлениях о происхождении данного заболевания, получит дальнейшее развитие и будет пересматриваться с учетом результатов новых исследований роли дофамина. В частности, предстоит выяснить, как генетические и средовые факторы взаимодействуют между собой, и от чего зависит результирующая дофаминовая дисфункция. Разработка и испытание новых препаратов, которые могли бы напрямую влиять на пресинаптическую дофаминергическую функцию, будет логичным продолжением исследований в пользу идеи финального общего дофаминового пути развития психоза при шизофрении. Накопленные доказательства указывают на то, что множественные независимые генетические и средовые факторы могут взаимодействовать между собой и приводить к дофаминовой дисфункции. Но сегодня уже очевидно, что дофаминовую гипотезу нельзя развивать изолированно от изучения других нейротрансмиттерных аномалий. Задача будущих исследований — изучить механизмы этих взаимодействий и их роль в сложном многофакторном патогенезе шизофрении.