Биологические подходы к классификации

Тимур Сергеевич Сюняков

К.м.н., старший научный сотрудник лаборатории фармакологической генетики

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

XII ВСЕРОССИЙСКАЯ ШКОЛА МОЛОДЫХ ПСИХИАТРОВ

СУЗДАЛЬ,

20 АПРЕЛЯ 2015

Задачи, выполняемые систематиками

Для практики

1. Что с больным?
2. Каков прогноз?
3. ЧТО И КАК ЛЕЧИТЬ?

Для науки

4. Универсальный язык исследователей
5. Возможность статистической обработки

Методы изучения психических расстройств

Клинический
Психометрический

Визуализация
ЭЭГ
МЭГ
Генетический анализ
Биохимический анализ
Трансляционные экспериментальные подходы

Что глобально меняется в психиатрии от смены классификации?

Lifetime and 12-Month Prevalence of *DSM-III-R* Psychiatric Disorders in the United States

Results From the National Comorbidity Survey

Ronald C. Kessler, PhD; Katherine A. McGonagle, PhD; Shanyang Zhao, PhD; Christopher B. Nelson, MPH; Michael Hughes, PhD; Suzann Eshleman, MA; Hans-Ulrich Wittchen, PhD; Kenneth S. Kendler, MD

Background: This study presents estimates of lifetime and 12-month prevalence of 14 *DSM-III-R* psychiatric disorders from the National Comorbidity Survey, the first survey to administer a structured psychiatric interview to a national probability sample in the United States.

Methods: The *DSM-III-R* psychiatric disorders among persons aged 15 to 54 years in the noninstitutionalized civilian population of the United States were assessed with data collected by lay interviewers using a revised version of the Composite International Diagnostic Interview.

Results: Nearly 50% of respondents reported at least one lifetime disorder, and close to 30% reported at least one 12-month disorder. The most common disorders were major depressive episode, alcohol dependence, social phobia, and simple phobia. More than half of all lifetime disorders occurred in the 14% of the population who had a history of three or more comorbid disorders. These highly comorbid people also included the vast majority of people with severe disorders. Less than 40% of those with a lifetime disorder had ever received professional treatment, and less than 20% of those with a recent disorder had been in treatment during the past 12 months. Consistent with previous risk factor research, it was found that women had elevated rates of affective disorders and anxiety disorders, that men had elevated rates of substance use disorders and antisocial personality disorder, and that most disorders declined with age and with higher socioeconomic status.

Conclusions: The prevalence of psychiatric disorders is greater than previously thought to be the case. Furthermore, this morbidity is more highly concentrated than previously recognized in roughly one sixth of the population who have a history of three or more comorbid disorders. This suggests that the causes and consequences of high comorbidity should be the focus of research attention. The majority of people with psychiatric disorders fail to obtain professional treatment. Even among people with a lifetime history of three or more comorbid disorders, the proportion who ever obtain specialty sector mental health treatment is less than 50%. These results argue for the importance of more outreach and more research on barriers to professional help-seeking.

(Arch Gen Psych. 1994;51:8-19)

Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of *DSM-IV* Disorders in the National Comorbidity Survey Replication

Ronald C. Kessler, PhD; Patricia Berglund, MBA; Olga Demler, MA, MS; Robert Jin, MA; Kathleen R. Merikangas, PhD; Ellen E. Walters, MS

Context: Little is known about lifetime prevalence or age of onset of *DSM-IV* disorders.

Objective: To estimate lifetime prevalence and age-of-onset distributions of *DSM-IV* disorders in the recently completed National Comorbidity Survey Replication.

Design and Setting: Nationally representative face-to-face household survey conducted between February 2001 and April 2003 using the fully structured World Health Organization World Mental Health Survey version of the Composite International Diagnostic Interview.

Participants: Nine thousand two hundred eighty-two English-speaking respondents aged 18 years and older.

Main Outcome Measures: Lifetime *DSM-IV* anxiety, mood, impulse-control, and substance use disorders.

Results: Lifetime prevalence estimates are as follows: anxiety disorders, 28.8%; mood disorders, 20.8%; impulse-control disorders, 24.8%; substance use disorders, 14.6%; any disorder, 46.4%. Median age of onset is much earlier for anxiety (11 years) and impulse-control (11 years) disorders than for substance use (20 years) and mood (30 years) disorders. Half of all lifetime cases start by age 14 years and three fourths by age 24 years. Later onsets are mostly of comorbid conditions, with estimated lifetime risk of any disorder at age 75 years (50.8%) only slightly higher than observed lifetime prevalence (46.4%). Lifetime prevalence estimates are higher in recent cohorts than in earlier cohorts and have fairly stable intercohort differences across the life course that vary in substantively plausible ways among sociodemographic subgroups.

Conclusions: About half of Americans will meet the criteria for a *DSM-IV* disorder sometime in their life, with first onset usually in childhood or adolescence. Interventions aimed at prevention or early treatment need to focus on youth.

Arch Gen Psychiatry. 2005;62:593-602

В то время как корабли бороздят просторы вселенной…

Биологические основы психических расстройств (почва)

	Биполярное расстройство	Шизофрения	Депрессия
Конкордантность у монозигот	~70%	40-60%	~40%
Вклад наследственности	~80%	До 80%	~40-60%
Bertelsen, 1977 Kendler et al. 1993	Gottesman, Shields 1982 Gottesman, 1991	Allen MG, 1977 Kendler KS et al, 1995 Kendler et al., 2006	Hettema at al, 2001 Scherrer et al., 2000

Citation: Transl Psychiatry (2011) 1, e9, doi:10.1038/tp.2011.9

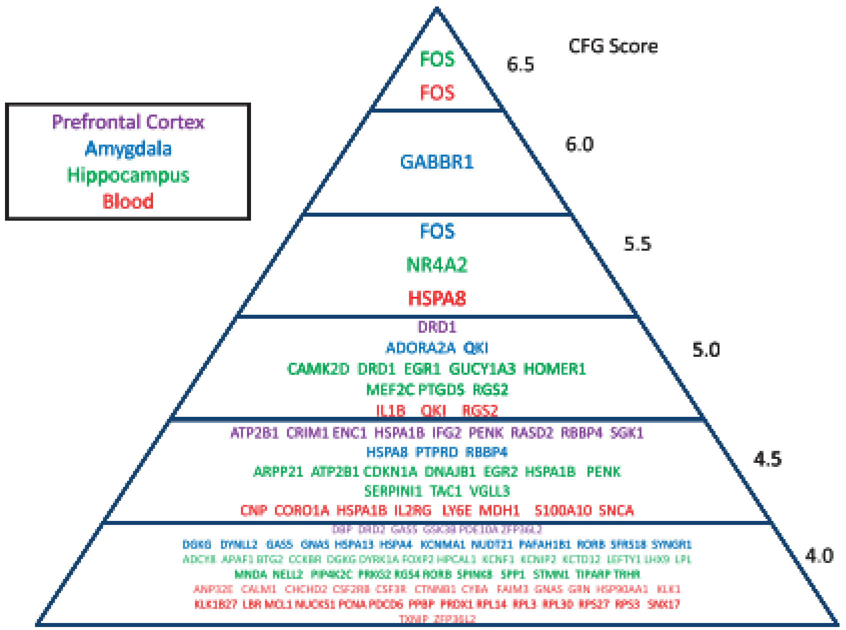
www.nature.com/tp

Convergent functional genomics of anxiety disorders: translational identification of genes, biomarkers, pathways and mechanisms

H Le-Niculescu[1], Y Balaraman[1], SD Patel[1], M Ayalew[1,2], J Gupta[1], R Kuczenski[3], A Shekhar[4], N Schork[5], MA Geyer[3] and AB Niculescu[1,2]

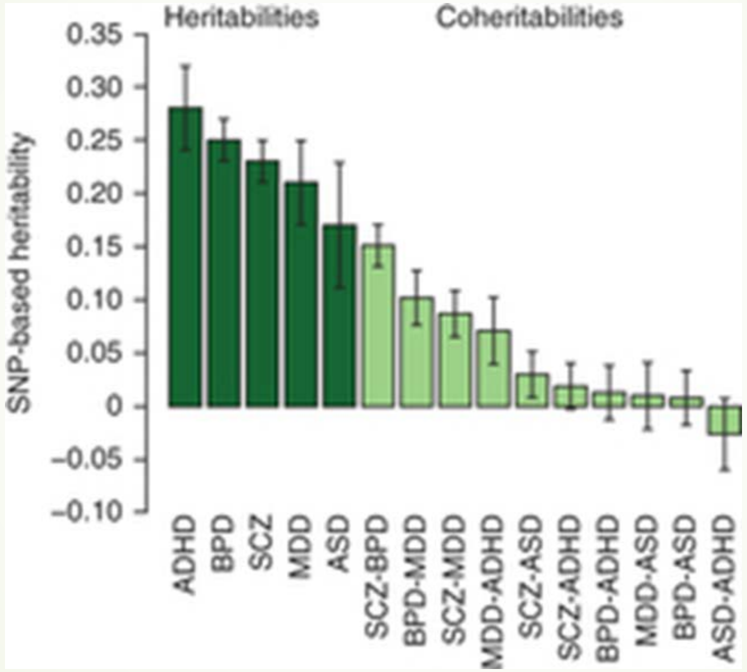
Table 1 Number of genes reproducibly changed in different regions, classified by categories I–IV

	Category I (% of total)	*Category II*	*Category III—diazepam*	*Category III—yohimbine*	*Category IV—diazepam*	*Category IV—yohimbine*	*Total*
Prefrontal cortex	4 (3.9%)	3	29	32	15	19	102
Amygdala	4 (3.2%)	12	46	32	11	20	125
Hippocampus	32 (10.2%)	10	56	194	11	11	314
Blood	54 (11.0%)	41	246	100	36	16	492




Расстройств и
синдромов мало
Феномен
Синдром
Болезнь
Анатомия
Нейрохимия
Генетика
Гены-среда
Механизмов
много
Знаем ли мы то, что лечим?

До 28 % общей генетической предрасположенности у основных психических расстройств



Точно ли систематики отражают этиопатогенез?

Один фенотип может иметь несколько механизмов

Депрессия

Тревога

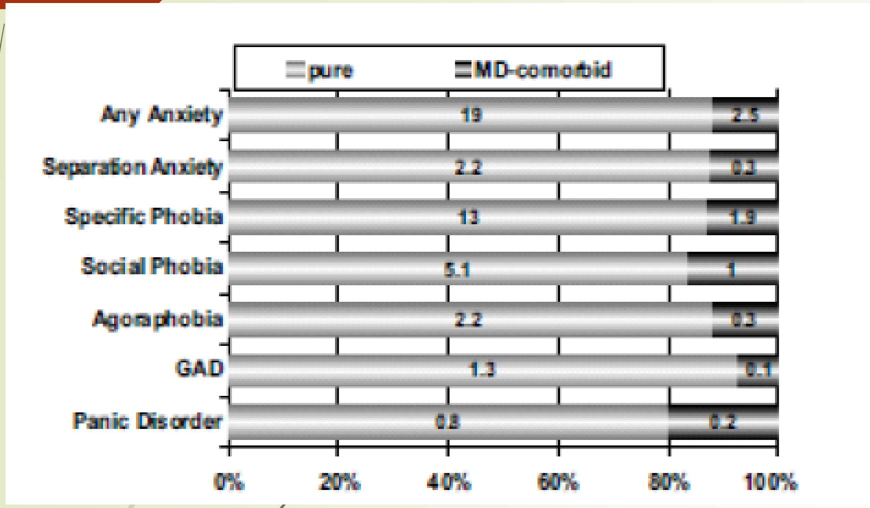
- Алиментарная (бедная триптофаном пища)
- Резерпиновая (симпатолитик)
- Выученная беспомощность (поводок эпифиза)

- Короткий вариант 5-HTTLPR
- Val/met полиморфизм BDNF
- Стрессовая (гиперкортизолемия, дисфункция HPA, снижение пластичности и нейрогенеза в гиппокампах)
- Уязвимость к негативному аффекту (миндалевидное тело)

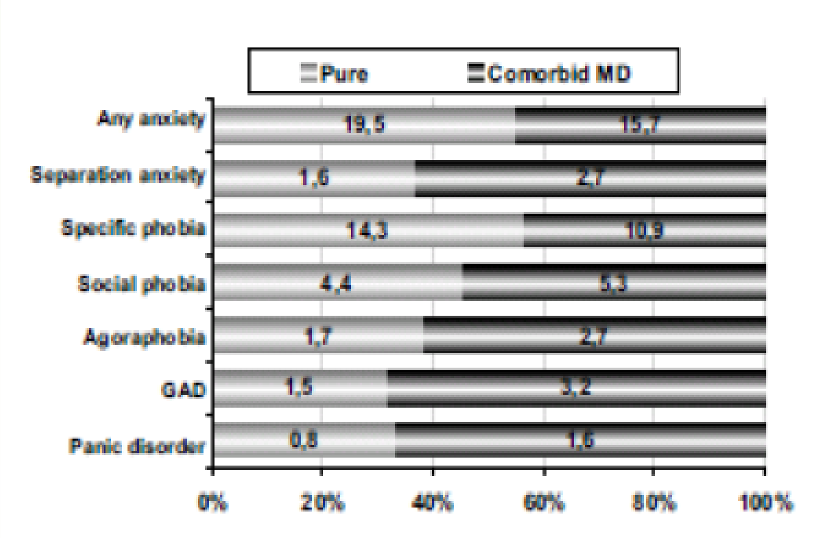
- Кофеин
- Холецистокинин
- Лактат

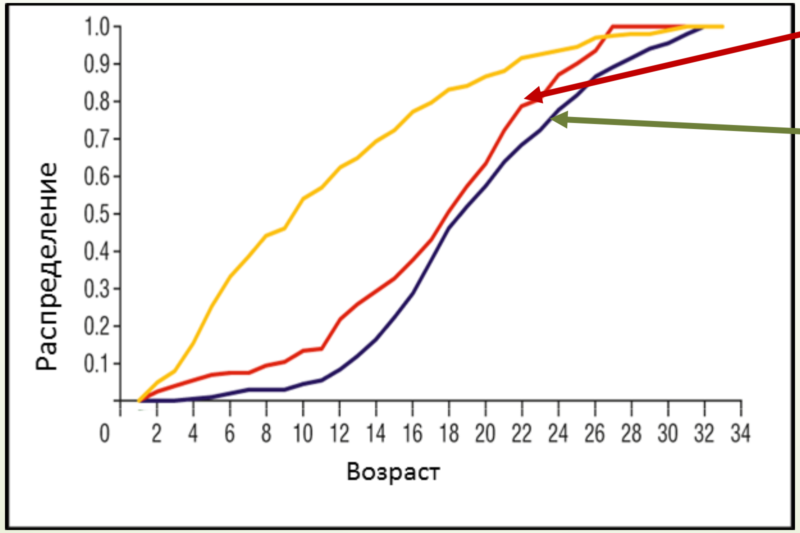
Одному механизму могут соответствовать несколько фенотипов

Систематики не учитывают динамический аспект



Отдаленный катамнез





Генерализованное тревожное расстройство

Депрессивные расстройства

Arch Gen Psychiatry. 2010;67(1):47-57

Диагностическая неопределенность первого эпизода

- Депрессивный эпизод → Депрессивное или биполярное расстройство, или расстройство адаптации, или шизофрения?
- Психотический эпизод → Шизофрения или Острое психотическое расстройство?

Диагностическая неопределенность короткого эпизода

- Гипомания – 4 или 7 дней?
- Психотический эпизод – меньше или больше 6 месяцев
- Тревога – меньше или больше 6 месяцев?

Существуют ли дискретные заболевания, связанные с генетической основой?

- Заболевания полигенные
- Нет генов с высоким эффектом → множество генов с малым эффектом
- Какова статистическая вероятность того, что у одного человека накопятся гены одного заболевания?

Только гены не годятся на роль факторов, разграничивающих расстройства

Нейромедиаторы широко задействованы в разных психических расстройствах

- Серотонинергическая система – депрессия, тревога, обсессии, шизофрения, биполярное расстройство
- Дофаминергическая – … то же самое…

Только изменения активности нейромедиаторных систем не годятся на роль факторов, разграничивающих расстройства

Центральное место нейрональных систем

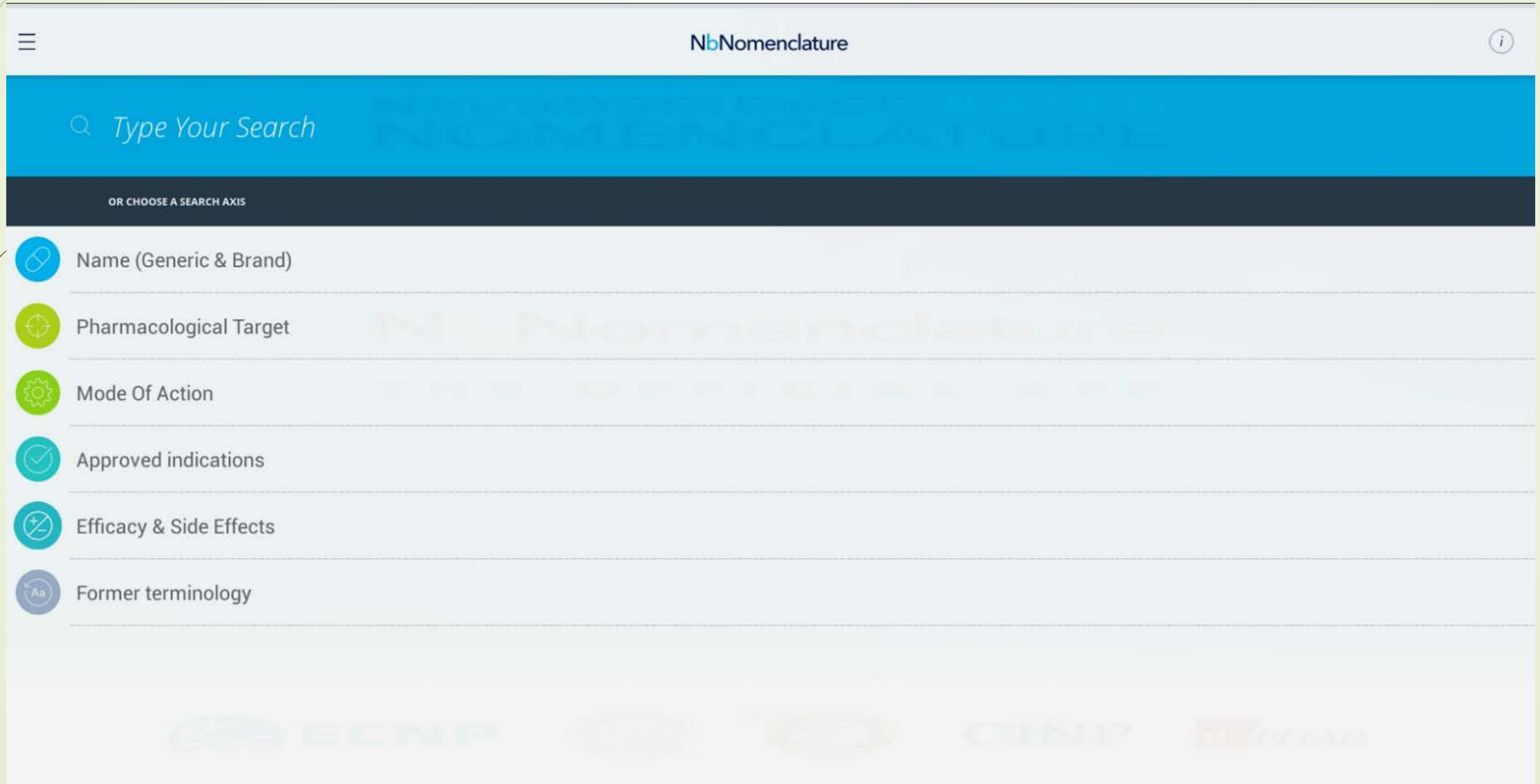
- Генетическая основа
- Какие клетки
- Какие нейротрансмиттеры
- Во многом определяет инстинктивное поведение

Лекарственная терапия

- ВСЕ ПРИ ВСЕМ
- Генетические факторы вносят 50% вклад в формирование эффективности антидепрессантов … (но) назначения все еще производятся методом проб и ошибок, поскольку до сих пор не разработано рекомендаций по использованию фармакогенетических данных …, а процесс трансляции имеющихся знаний осложнен тем, что во многих работах изучались смешанные популяции … и были получены неоднозначные результаты

Porcelli, 2011, Gonda 2013

Нейронаучный подход в классификации препаратов



Несколько дименсий: фармакологическая мишень, тип действия + добавление эндофенотипа

ПРОЕКТ Research Domain Criteria (RDoC) Критерии исследовательских доменов

Основные положения

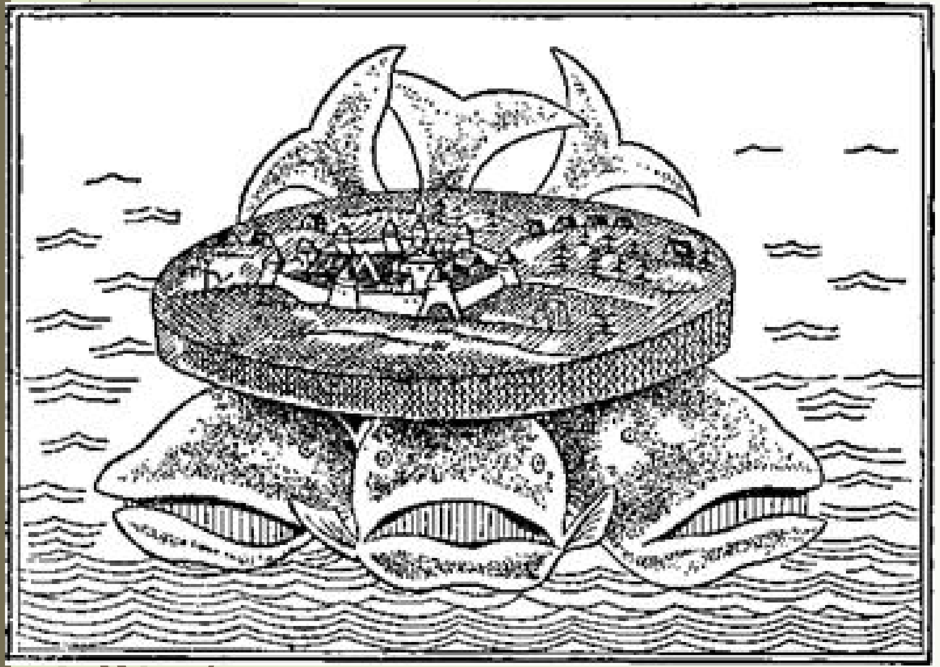
1) Человек не обладает исключительностью.
2) (Базовое инстинктивное) поведение «прошито» в нейрональных системах. Это поведение может служить основой расстройств.
3) Можно использовать трансляционный подход
4) Существует континуум от нормы к патологии.
5) Существующие возможно ошибочные классификации могут вызывать смещение в данных об объективных изменениях. Они условны. О них надо забыть.
6) Это НЕ классификация! Это систематизация и направление будущих исследований.

	ЕДИНИЦЫ АНАЛИЗА							
ДОМЕНЫ/КОНСТРУКЦИИ	Гены	Молекулы	Клетки	Сети	Физиология	Поведение	Само-отчеты	Парадигмы
Системы негативной валентности								
Острая угроза («страх»)								
Потенциальная угроза («тревога»)								
Стойкая угроза								
Утрата								
Фрустрирующее отсутствие подкрепления								
Системы позитивной валентности								
Сближающая мотивация								
Первичная чувствительность к вознаграждению								
Стойкая чувствительность к вознаграждению								
Обучение подкреплению								
Привычка								
Когнитивные системы								
Внимание								
Восприятие								
Рабочая память								
Декларативная память								
Речевая деятельность								
Когнитивный контроль								
Системы социальных процессов								
Потребность в участии и привязанность								
Социальная коммуникация								
Восприятие и осознание себя								
Восприятие и осознание других								
Активирующие/ модулирующие системы								
Активация								
Биологические ритмы								
Сон-бодрствование								

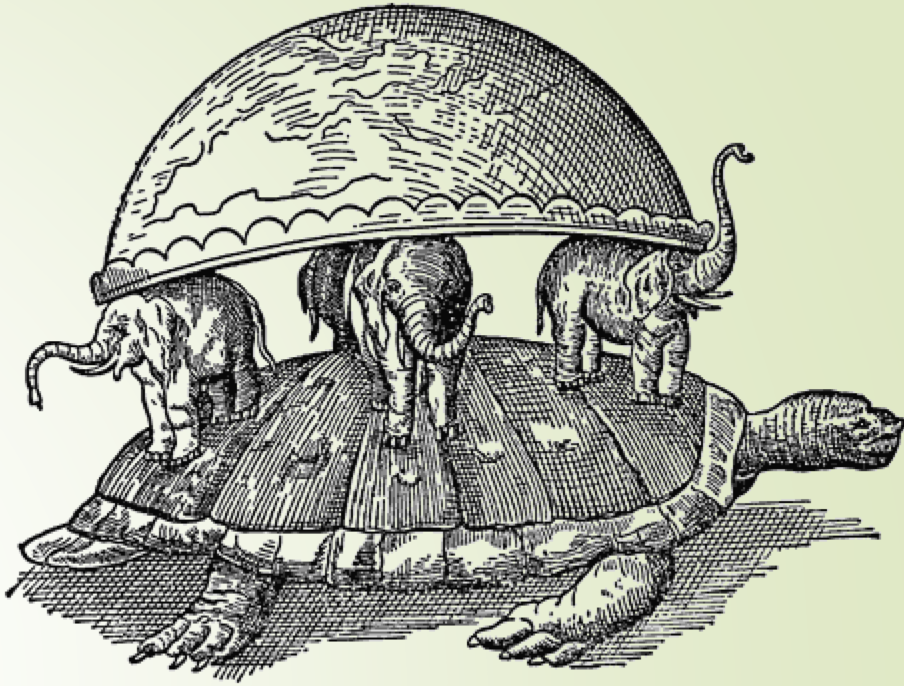
+ Дименсия РАЗВИТИЯ + дименсия ВНЕШНИХ ФАК

Возможные следствия

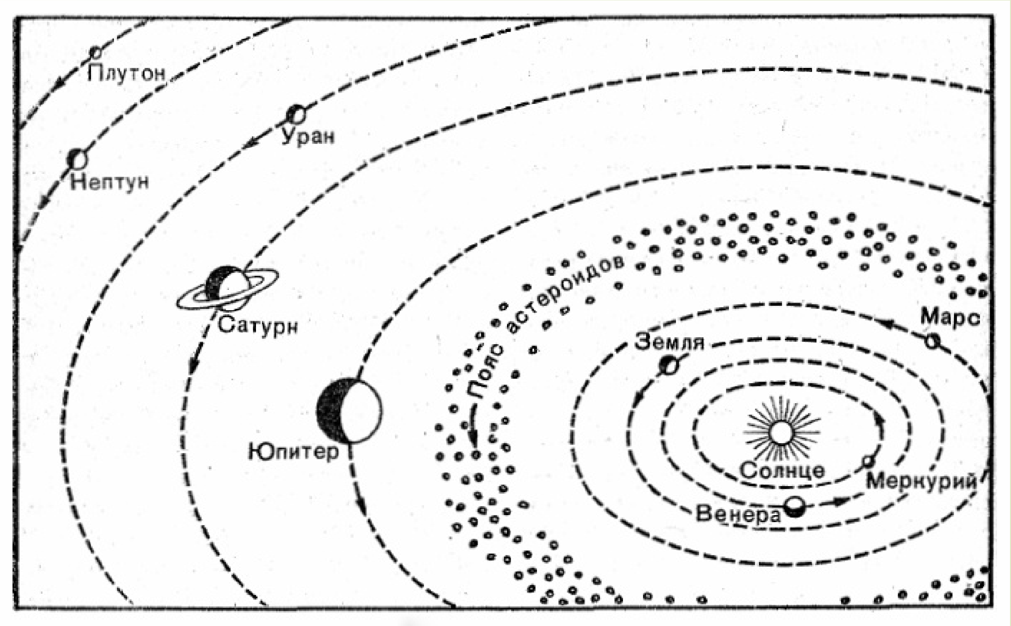
- Обнаружение относительно специфичных биологических сигнатур по нескольким дименсиям, которые могут составить классификацию
- Превентивная, патогенетическая, стратифицированная или персонифицированная терапия взамен подобранной «экспертным путем» и зачастую «паллиативной»



DSM-III → DSM-IV → DSM-V



???



Клиническое и нейронаучное понимание не являются взаимно исключающими

Концепция «Nosos и pathos» создана задолго до нейронаучной революции и вновь становится актуальной