

За пределами DSM и МКБ: введение в психиатрию «точного диагноза» путем использования технологии моментальной оценки

Jim van Os^{1,2}, Philippe Delespaul¹, Johanna Wigman¹, Inez Myin-Germeys¹, Marieke Wichers¹

¹Department of Psychiatry and Psychology, School of Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Centre, 6200 MD Maastricht, The Netherlands

²Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College London, King's Health Partners, De Crespigny Park, London SE5 8AF, UK

Перевод: Павличенко А.В.

Редактура: Буховец И.И.

Диагностическая система в медицине в идеале должна быть скорее механической, чем основанной на симптомах. Хотя попытки создать диагностические категории, которые базируются на специфических биологических механизмах, провалились (1), ряд новых данных свидетельствуют о том, что альтернативный механистический подход, основанный на психических механизмах, можно легко внедрить в психиатрию. Кроме того, он будет дополнять категориальные системы DSM и МКБ, которые широко критикуются.

Ниже мы опишем контуры новой системы диагностики в психиатрии, которая базируется на: а) стремлении к более индивидуализированному подходу, основанному на изучении причинных влияний на группы (circuits) симптомов («точный (precision) диагноз»); б) необходимости считаться с тем фактом, что симптомы отражают ответ на ситуацию («контекстный (context) диагноз»); в) необходимости принимать во внимание то обстоятельство, что синдромы развиваются во времени и имеют определенные стадии развития («этапный (staging) диагноз»); (2); и г) необходимости сделать диагностический процесс результатом сотрудничества, а не просто неопределенной процедурой, отражающей лишь первый этап взаимодействия между пациентом и специалистом в начале лечения.

Предложенная диагностическая система основывается на современной цифровой технологии моментальной оценки, которая позволяет самому пациенту собирать данные о симптомах и событиях в потоке его обычной жизни. На основе этой информации можно создать подробные группы симптомов в зависимости от окружающих пациента событий, что может служить диагностическим и терапевтическим инструментом, а также позволит оценить изменения.

Принцип контекстного точного диагноза

Главной проблемой психиатрического диагноза является то, что группы, обозначаемые общей рубрикой, например, шизофрения, на самом деле имеют очень мало общего. Степень разнородности в смысле психопатологии, потребности в помощи, ответа на терапию, динамики заболевания, когнитивного дефицита, влияния средовых факторов и биологических корреляций настолько велика, что крайне маловероятно, что эти обозначения имеют существенную клиническую пользу.

В других разделах медицины эту необъяснимую гетерогенность удалось преодолеть с помощью внедрения точного (или персонифицированного) диагноза. Например, артериальное давление, уровень глюкозы крови, сердечный ритм, электроэнцефалограмма, мышечный тонус и другие соматические параметры сейчас можно измерять в повседневной жизни, позволяя поставить диагноз, который содержит индивидуальную информацию о степени изменчивости параметра, возникающей в

ответ на изменения жизненных обстоятельств. Полученная диагностическая информация является точной, так как отражает сугубо индивидуальные вариации, и контекстной (contextual), так как она фиксирует изменения, связанные с повседневными жизненными событиями, такими, например, как стресс, сон, прием лекарства и образ жизни. Она также является результатом сотрудничества, так как пациент активно вовлечен в процесс сбора и интерпретации диагностических данных. Это позволяет не только точно определить потребности терапии (диагноз), но и точно отслеживать ответ на лечение (прогноз). Подобная система контекстного точного диагноза может быть применима в психиатрии.

Точность: диагностика психической каузальности внутри групп симптомов

Как может диагноз, основанный на психопатологии, быть в то же самое время индивидуальным? На сегодняшний день наиболее распространенный способ индивидуализировать пациентов основывается на распределении их в диагностические категории, вместе с использованием персонализированных оценок болезни внутри различных измерений. Теоретически эта система «дименсионализированных категорий» должна привести к приемлемой точности, но необходимо учитывать, что два пациента, располагающиеся внутри одной и той же диагностической категории, почти всегда имеют разные психопатологические профили.

Недавние исследования, однако, показывают, что эта система основана на ложной предпосылке, согласно которой симптомы всегда меняются совместно, являясь продуктом некой латентной дименсии, лежащей в их основе, что, по-видимому, неправильно (3,4). Более того, утверждается, что психические «расстройства» на самом деле представляют группы симптомов, объединенных друг с другом через систему каузальных связей, чем можно объяснить уникальное сосуществование различных симптомов (4,5). Например, негативные и позитивные симптомы шизофрении в большинстве случаев имеют независимую динамику (6), а этиологические факторы, по-видимому, действуют преимущественно на уровне отдельных симптомов, а не расстройства в целом (7-9).

Таким образом, интересно понять – как у конкретных пациентов возникают множественные симптомы, которые являются не продуктом латентной конструкции, а результатом влияния симптомов друг на друга? В качестве примеров можно привести влияние инсомнии на депрессивные симптомы (10) или на паранойю (11), влияние депрессивных симптомов на тревожные (12), повышение риска психоза при аффективной нестабильности (13,14), предшествование негативных симптомов психозу (15) и влияние галлюцинаций на бредовые идеи (16,17). Ранее были описаны не только динамические взаимоотношения между симптомами,

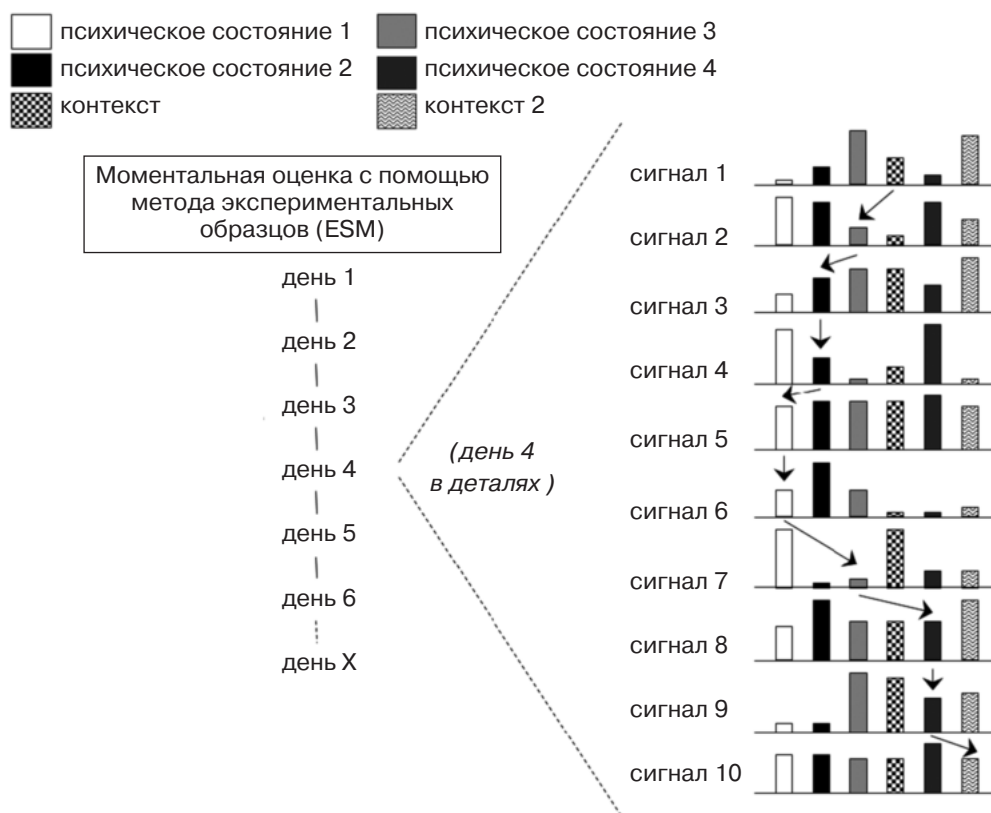


Рисунок 1. Моментальная оценка с помощью метода экспериментальных образцов (ESM). Случайным образом оценивается психическое состояние 10 раз в течение дня (напр., тревога, сниженное настроение паранойя, ощущение счастья) и контекст (стресс, компания, активность, прием лекарства). Стрелки здесь представляют примеры проспективно проведенного анализа влияния психических состояний и контекста друг на друга в течение продолжительного времени.

но также обнаружена динамика внутри симптомов, приводящая к стойкости (persistence), или, говоря техническими терминами моментальной оценки, мгновенному переходу симптомов. Например, в области психозов описана внутрисимптомная динамика в виде обратных циклов (feedback loops), сохраняющаяся как на «микро-уровне», в течение одного дня повседневной жизни (18), так и на протяжении месяцев или лет (19, 20), что связано с действием генетических или негенетических факторов риска (21-23).

Существует мнение, что традиционные диагностические категории и дименсии крайне затруднительно трансформировать в модель психических механизмов и психических причин, включив в них динамику симптомов, влияющих друг на друга в течение длительного времени. Это изменение предполагает создание специальной методологии, которая позволит регулярно измерять симптомы в повседневной жизни, причем как однократно, так и более длительно (24). Данная информация даст возможность тщательно проанализировать и точно представить (25) характер влияния симптомов друг на друга (4, 5, 18).

Контекст: диагностика реактивности к внешним изменениям

Хотя широко известно, что развитие психических расстройств связано с изменением мозговых функций, однако категории болезни, особенно в том виде, в каком они представлены в DSM и МКБ, не соответствуют реальным принципам работы головного мозга. Последние способствуют отбору из общего потока информации важных внешних стимулов, с помощью которых человек адаптируется к среде. Официальные статичные диагностические категории, по-видимому, существенно отдалены от того, что на самом деле происходит с нейронными цепями, с помощью которых осуществляется динамичная адаптация к изменениям социального окружения.

Таким образом, пересмотр основных психопатологических категорий путем включения в них элементов динамической реактивности, а также учет роли нейронных цепей как посредника в процессе приспособления к изменениям среды, может быть продуктивным в плане диагноза. Технология мгновенной оценки фенотипов, изучая количественные изменения одних симптомов в ответ на изменения других в пределах группы симптомов, с одной стороны, и в ответ на изменения внешней среды, с другой, хорошо соответствует этим требованиям (Рисунок 1) и делает диагноз контекстным и точным.

Предполагают, что моментальная оценка групп симптомов в зависимости от контекста с помощью метода экспериментальных образцов (Experience Sampling Method, ESM), станет плодотворной моделью исследований в области психопатологии, так как включает фенотипы, располагающиеся на разных уровнях нейрофункциональной организации (26). Например, исследование воздействия на человека ранних травм детства с помощью технологии моментальной оценки позволило подтвердить тот факт, что именно ранние средовые воздействия предсказывают измененный тип мгновенного ответа на стресс во взрослом возрасте, который, в свою очередь, повышает риск развития психического расстройства (27-29). Есть предположение, что эти фенотипы поведенческой сенсibilизации, выделенные с помощью метода ESM, могут быть связаны с биологическими моделями сенсibilизации (31,32). Последнее обстоятельство свидетельствует о том, что мгновенная средовая реактивность может являться ключевым параметром, связывающим психические и нейробиологические фенотипы (33). Кроме того, некоторые показатели психического состояния, полученные с помощью метода ESM, говорят о том, что взаимоотношения между текущим психическим состоянием и внешними факторами зависят от генетических эффектов, причем не только в смысле наслед-

ственности и семейного сходства (34,35), но, в частности, и в контексте генетически детерминированной средовой сенситивности (36-43) – механизма, относящегося к взаимодействию генов и средовых факторов.

Расширение возможностей: совместный диагностический процесс

Парадигма мгновенной оценки диагноза, как она описана выше, предполагает, что пациенты сами собирают данные об их повседневной жизни и не только помогают наблюдать за изменениями их психического состояния, но также учатся выделять те внешние факторы, которые могут привести к последующим изменениям. Их опыт подвергается анализу и переводится в диагностическую парадигму. Например, изучение неправильного салиенса (aberrant salience) пациента можно объяснить ему следующим образом: «давайте понаблюдаем, как вы стремитесь помещать некоторые события под увеличительное стекло», или «давайте посмотрим, какие факторы окружающей среды помогают вам вызвать положительные эмоции». Этот процесс способствует формированию критики и вовлечению пациентов в процесс постановки диагноза, причем как на уровне психопатологии, так и на уровне функционирования, что важно с точки зрения лечения и реабилитации. В процессе терапии пациенты могут непосредственно увидеть ее влияние на изменения психического состояния в ответ на изменения внешних факторов. Таким образом, пациентам предоставляется возможность самим оценить их диагноз и результаты лечения в повседневной жизни, вне стен кабинета врача. Врачи, в свою очередь, смогут более точно и проспективно измерять фенотип психического расстройства. В отличие от статичного и поперечного измерения психического состояния, которое нерепрезентативно в плане того, что переживает пациент вне стен кабинета врача, этот подход позволит получить доступ к истинному фенотипу постоянных и динамичных колебаний в ответ на изменения внешних факторов повседневной жизни, что позволит врачам не только выписывать препараты, но также учитывать различия в моделях поведения, связанные с воздействием изменчивых внешних факторов.

Точный диагноз в клинической практике

Пример контекстуального точного диагноза изображен на Рисунке 2. «Диагноз» здесь надо понимать как визуальное представление каузальных связей между симптомами и средой (в примере: стресс) в цепи. Конкретная цепь не только описывает средовые факторы и симптомы, но также включает позитивные аффективные состояния, что, тем самым, увеличивает ее терапевтическую значимость.

Наша более ранняя работа показала, что контекстуальный точный диагноз является очень чувствительным инструментом в отношении динамики фенотипов на определенных стадиях; в этом отношении вариативность силы и связи между психическими симптомами различается в зависимости от их предсказательной ценности на разных этапах заболевания (44). Кроме того, есть данные о том, что динамика групп симптомов, основанная на технологии моментальной оценки, чувствительна к генетическим изменениям и к функции нейронов (45-47) и может быть использована для того, чтобы предсказать динамические переходы от состояния уязвимости к болезни (48).

Контекстный точный диагноз индивидуален и чувствителен к стадиям заболевания и заменяет потребность общих подходов, которые лишены валидности и практической пользы (49). В заключении следует отметить, что процесс постановки контекстного точного диагноза с помощью метода ESM сам по себе имеет терапевтические эффекты (50-52).



Рисунок 2. Контекстный точный диагноз. Более толстые линии показывают более сильные ассоциации. Пациент в этом примере (вымышленный) в течение 6 дней использовал метод экспериментальных образцов для того, чтобы определить характер стресса и взаимное влияние психических состояний друг на друга. На рисунке изображена конечная каузальная цепь. Ярко выраженная положительная (черные линии) обратная связь существует между положительными состояниями (радостный, расслабленный), и негативная обратная связь (серые пунктирные линии) существует между противоположными психическими состояниями (быть радостным и иметь параноидный идеи). Стресс провоцирует параноидные идеи и негативно влияет на жизнерадостность. Состояние расслабленности помогает снять плохое настроение и тревогу. Чувство жизнерадостности и параноией имеют тенденцию сохраняться длительное время, повышая вероятность стабильных симптомов (18).

Выводы

Хотя некоторые диагностические категории высшего порядка, такие, например, как общее психическое расстройство и тяжелое психическое расстройство, все еще представляются полезными моделями, но контекстный точный диагноз сосредоточен на конкретном пациенте и противостоит тенденции к стереотипизации и устаревшим терапевтическим подходам. Представленные в данной статье обобщенные результаты говорят о том, что диагностические системы, основанные на новой моментальной оценке, способствуют появлению информации, важной как для пациента, так и для лечения, и представляют собой важное дополнение к существующим в психиатрии наборам диагностических инструментов.

Библиография

1. Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol Psychiatry* 2012;17:1174-9.
2. Fusar-Poli P, Yung AR, McGorry P et al. Lessons learned from the psychosis high-risk state: towards a general staging model of prodromal intervention. *Psychol Med* (in press).
3. Borsboom D, Cramer AO, Schmittmann VD et al. The small world of psychopathology. *PLoS One* 2011;6:e27407.
4. Kendler KS, Zachar P, Craver C. What kinds of things are psychiatric disorders? *Psychol Med* 2010;1-8.
5. Cramer AO, Waldorp LJ, van der Maas HL et al. Comorbidity: a network perspective. *Behav Brain Sci* 2010;33:137-50.
6. Eaton WW, Thara R, Federman B et al. Structure and course of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:127-34.
7. Bentall RP, Wickham S, Shevlin M et al. Do specific early-life adversities lead to specific symptoms of psychosis? A study from the 2007 Adult Psychiatric Morbidity Survey. *Schizophr Bull* 2012;38:734-40.
8. Cramer AO, Borsboom D, Aggen SH et al. The pathoplasticity of dysphoric episodes: differential impact of stressful life events on the pattern of depressive symptom intercorrelations. *Psychol Med* 2012;42:957-65.

9. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III – the final common pathway. *Schizophr Bull* 2009;35: 549-62.
10. Sivertsen B, Salo P, Mykletun A et al. The bidirectional association between depression and insomnia: the HUNT study. *Psychosom Med* 2012;74:758-65.
11. Freeman D, Pugh K, Vorontsova N et al. Insomnia and paranoia. *Schizophr Res* 2009;108:280-4.
12. Kendler KS, Gardner CO. A longitudinal etiologic model for symptoms of anxiety and depression in women. *Psychol Med* 2011;41:2035-45.
13. Garety PA, Kuipers E, Fowler D et al. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med* 2001;31:189-95.
14. Myin-Germeys I, van Os J. Stress-reactivity in psychosis: evidence for an affective pathway to psychosis. *Clin Psychol Rev* 2007;27: 409-24.
15. Dominguez MD, Saka MC, Lieb R et al. Early expression of negative/disorganized symptoms predicting psychotic experiences and subsequent clinical psychosis: a 10-year study. *Am J Psychiatry* 2010;167:1075-82.
16. Maher BA. The relationship between delusions and hallucinations. *Curr Psychiatry Rep* 2006;8:179-83.
17. Smeets F, Lataster T, Dominguez MD et al. Evidence that onset of psychosis in the population reflects early hallucinatory experiences that through environmental risks and affective dysregulation become complicated by delusions. *Schizophr Bull* 2012;38:531-42.
18. Wigman JT, Collip D, Wichers M et al. Altered Transfer of Momentary Mental States (ATOMS) as the basic unit of psychosis liability in interaction with environment and emotions. *PLoS One* 2013;8:e54653.
19. Dominguez MD, Wichers M, Lieb R et al. Evidence that onset of clinical psychosis is an outcome of progressively more persistent subclinical psychotic experiences: an 8-year cohort study. *Schizophr Bull* 2011;37:84-93.
20. Wigman JT, Vollebergh WA, Raaijmakers QA et al. The structure of the extended psychosis phenotype in early adolescence – a cross-sample replication. *Schizophr Bull* 2011;37:850-60.
21. Mackie CJ, Castellanos-Ryan N, Conrod PJ. Developmental trajectories of psychotic-like experiences across adolescence: impact of victimization and substance use. *Psychol Med* 2011;1:47-58.
22. Wigman JT, van Winkel R, Jacobs N et al. A twin study of genetic and environmental determinants of abnormal persistence of psychotic experiences in young adulthood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2011;156B:546-52.
23. Kuepper R, van Os J, Lieb R et al. Continued cannabis use and risk of incidence and persistence of psychotic symptoms: 10 year follow-up cohort study. *BMJ* 2011;342:d738.
24. Myin-Germeys I, Oorschot M, Collip D et al. Experience sampling research in psychopathology: opening the black box of daily life. *Psychol Med* 2009;39:1533-47.
25. Epskamp S, Cramer AOJ, Waldorp LJ et al. Qgraph: network visualizations of relationships in psychometric data. *Journal of Statistical Software* 2012;48:1-18.
26. Yordanova J, Kolev V, Kirov R et al. Comorbidity in the context of neural network properties. *Behav Brain Sci* 2010;33:176-7.
27. Glaser JP, van Os J, Portegijs PJ et al. Childhood trauma and emotional reactivity to daily life stress in adult frequent attenders of general practitioners. *J Psychosom Res* 2006;61:229-36.
28. Lardinois M, Lataster T, Mengelers R et al. Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:28-35.
29. Wichers M, Schrijvers D, Geschwind N et al. Mechanisms of gene-environment interactions in depression: evidence that genes potentiate multiple sources of adversity. *Psychol Med* 2009;39: 1077-86.
30. Myin-Germeys I, Delespaul P, van Os J. Behavioural sensitization to daily life stress in psychosis. *Psychol Med* 2005;35:733-41.
31. Myin-Germeys I, Marcelis M, Krabbendam L et al. Subtle fluctuations in psychotic phenomena as functional states of abnormal dopamine reactivity in individuals at risk. *Biol Psychiatry* 2005; 58:105-10.
32. Collip D, Myin-Germeys I, Van Os J. Does the concept of "sensitization" provide a plausible mechanism for the putative link between the environment and schizophrenia? *Schizophr Bull* 2008;34:220-5
33. van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature* 2010;468:203-12.
34. Jacobs N, Rijsdijk F, Derom C et al. Genes making one feel blue in the flow of daily life: a momentary assessment study of genestress interaction. *Psychosom Med* 2006;68:201-6.
35. Menne-Lothmann C, Jacobs N, Derom C et al. Genetic and environmental causes of individual differences in daily life positive affect and reward experience and its overlap with stress sensitivity. *Behav Genet* 2012;42:778-86.
36. Collip D, van Winkel R, Peerbooms O et al. COMT Val158Met stress interaction in psychosis: role of background psychosis risk. *CNS Neurosci Ther* 2011;17:612-9.
37. Peerbooms O, Rutten BP, Collip D et al. Evidence that interactive effects of COMT and MTHFR moderate psychotic response to environmental stress. *Acta Psychiatr Scand* 2012;125:247-56.
38. van Winkel R, Henquet C, Rosa A et al. Evidence that the COMT(Val158Met) polymorphism moderates sensitivity to stress in psychosis: an experience-sampling study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008;147B:10-7.
39. Simons CJ, Wichers M, Derom C et al. Subtle gene-environment interactions driving paranoia in daily life. *Genes Brain Behav* 2009; 8:5-12.
40. Wichers M, Aguilera M, Kenis G et al. The catechol-O-methyl transferase Val158Met polymorphism and experience of reward in the flow of daily life. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:3030-6.
41. Wichers M, Kenis G, Jacobs N et al. The psychology of psychiatric genetics: evidence that positive emotions in females moderate genetic sensitivity to social stress associated with the BDNF Val-snp-6-snp-6Met polymorphism. *J Abnorm Psychol* 2008;117: 699-704.
42. Myin-Germeys I, Van Os J, Schwartz JE et al. Emotional reactivity to daily life stress in psychosis. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58: 1137-44.
43. Lataster T, Wichers M, Jacobs N et al. Does reactivity to stress cosegregate with subclinical psychosis? A general population twin study. *Acta Psychiatr Scand* 2009;119:45-53.
44. Wigman JT, van Os J, Thiery E et al. Psychiatric diagnosis revisited: towards a system of staging and profiling combining nomothetic and idiographic parameters of momentary mental states. *PLoS One* (in press).
45. Collip D, Myin-Germeys I, Wichers M et al. FKBP5 as a possible moderator of the psychosis-inducing effects of childhood trauma. *Br J Psychiatry* (in press).
46. Marcelis M, Myin-Germeys I, Suckling J et al. Cerebral tissue alterations and daily life stress experience in psychosis. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:54-9.
47. Wichers M, Myin-Germeys I, Jacobs N et al. Genetic risk of depression and stress-induced negative affect in daily life. *Br J Psychiatry* 2007;191:218-23.
48. Wichers M, Geschwind N, Jacobs N et al. Transition from stress sensitivity to a depressive state: longitudinal twin study. *Br J Psychiatry* 2009;195:498-503.
49. McGorry P, van Os J. Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity. *Lancet* 2013;381:343-5.
50. Wichers M, Hartmann JA, Kramer IM et al. Translating assessments of the film of daily life into person-tailored feedback interventions in depression. *Acta Psychiatr Scand* 2011;123:402-3.
51. Wichers M, Simons CJ, Kramer IM et al. Momentary assessment technology as a tool to help patients with depression help themselves. *Acta Psychiatr Scand* 2011;124:262-72.
52. Myin-Germeys I, Birchwood M, Kwapiil T. From environment to therapy in psychosis: a real-world momentary assessment approach. *Schizophr Bull* 2011;37:244-7.

DOI 10.1002/wps.20046