

Целесообразно ли клиническое применение методов нейровизуализации в отношении пациентов с высоким риском психоза?

Несмотря на то, что многие методы нейровизуализации улучшили наше понимание патофизиологических процессов, приводящих к возникновению психоза, на практике полученные знания используются редко. Чтобы адекватно оценить клиническую пользу применения нейровизуализации для прогноза манифестации психоза, требуется длительное изучение происходящих в мозге изменений в течение определенного времени с использованием стандартных критериев для оценки полученных результатов. Но подобная работа требует значительных усилий, как от участников, так и от исследователей.

Несколько исследований, нацеленных на отслеживание изменения объема серого вещества, обнаружили сокращение лобной, височной и теменной коры, а также коры мозжечка в группе высокого риска среди тех испытуемых, у которых в дальнейшем развился психоз¹. Сравнивая в долгосрочной перспективе тех, у кого развивался психоз с теми, у кого он не развивался, некоторые исследования обнаружили уменьшение объема серого вещества в лобной, височной и островковой доле у заболевших психозом², в то время как другие исследования не нашли никакой разницы³. Относительно изменений белого вещества, в долговременном (лонгитюдном) исследовании было выявлено прогрессирующее сокращение фракционной анизотропии в левой лобной доле в группе высокого риска у испытуемых с манифестацией психоза, при отсутствии таких изменений в группе без манифестации⁴. Кроме того, позитронно-эмиссионная томография, нацеленная на изучение пресинаптического обмена дофамина в полосатом теле у пациентов с переходом продромального этапа в первый психотический эпизод, показала постепенное увеличение синтеза дофамина в этой области по мере развития психоза⁵.

На данный момент определенные ограничения не позволяют применять результаты этих исследований на практике. Во-первых, большинство исследований были проведены на небольшом количестве испытуемых. В самом большом из опубликованных исследований на данный момент, Североамериканском долговременном исследовании продрома (NAPLS), описывается большая потеря серого вещества во фронтальной доле у 35 представителей группы высокого риска с манифестным психозом, по сравнению с 239 без манифеста⁶, однако, малая доля заболевших (14,6%) ставит вопрос, действительно ли все испытуемые относились к группе риска.

Еще один спорный момент связан с клинической гетерогенностью выборок пациентов с высоким риском. В исследовательских центрах использовались раз-

ные критерии высокого риска. Следовательно, следующим важным шагом должно стать развитие стандартизованных клинических инструментов определения высокого риска и достижение консенсуса по вопросу о том, что мы хотим предсказать. Другой важный момент акцент на одномерном анализе на уровне группы. При таком подходе каждый элемент рассматривается в отдельности и поэтому не принимаются в расчет изменения в распределенных связях внутри мозга, что имеет решающее значение, поскольку для психоза, вероятно, наиболее характерным является именно нарушение связности в работе мозга.

К счастью, прилагаются серьезные усилия для преодоления вышеупомянутых ограничений. Мультицентровые исследования, находящиеся в процессе выполнения в настоящее время, – такие как PRONIA (Персонализированные прогностические инструменты для раннего ведения пациентов при психозе), PSYSCAN (Перенос результатов нейровизуальных исследований в клиническую практику) и NAPLS – дадут возможность на основе обширных выборок пациентов с высоким риском развития психоза преодолеть проблему недостаточной мощности исследований. Собранные данные нужно будет проанализировать в свете ранее найденных доказательств, основываясь на гипотезах, а не на поиске «иголки в стоге сена».

Первая и вероятно самая простая стратегия заключается в том, чтобы систематически отслеживать у пациентов с хроническими психическими расстройствами изменения в мозговых структурах, которые были ранее выявлены в поперечных (кросс-секционных) исследованиях. Хороший пример применения подобной стратегии был выполнен на 243 испытуемых из группы высокого риска, взятых из проекта NAPLS. Это исследование, проводившееся в состоянии покоя с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), было сосредоточено на таламо-кортикальных связях, вовлечение которых было ранее показано на примере пациентов с подтвержденным психозом⁷. В частности, был изучен вопрос, различаются ли таламо-кортикальные связи у представителей группы высокого риска и здоровых людей, и носят ли нарушения этих связей более серьезный характер среди тех, у кого позднее развивается психоз. Результаты исследования говорят об ослаблении связи между таламусом и префронтальной и мозжечковой областью, а также об усилении связи между таламусом и сенсорно-моторными областями. Оба вида отклонений были сильнее выражены у представителей группы высокого риска, заболевших психозом, а степень выраженности коррелировала с тяжестью продромальной симптоматики.

Полученные данные следует в дальнейшем проверить в долговременных (лонгитюдных) исследованиях, выяснив, действительно ли оценка связей с таламусом может использоваться для прогнозирования риска возникновения развернутого психоза. Помимо этого, принимая во внимание предположение Human Connectome Project⁸, о том, что для различных психических расстройств могут быть характерны одни и те же нарушения связей в головном мозге, важно сравнить в долговременной перспективе таламо-кортикальную связь у заболевших психозом с характером этой связи у пациентов с другими психическими заболеваниями, что даст возможность оценить специфичность нарушений.

Другим подходом может быть использование результатов исследований на животных. Конкретный пример – эксперимент на крысах с ацетатом метилазоксиметанола (МAM), показывающий, что усиление функции гиппокампа (вторичное по отношению к нарушению работы вставочных нейронов) лежит в основе повышения уровня дофамина в полосатом теле, характерного для психозов⁹. Хотя к интерпретации данных, полученных в исследованиях на животных, в отношении людей следует относиться с осторожностью, недавний обзор показал, что результаты нейровизуализационных исследований представителей группы высокого риска в целом согласуются с моделью МAM¹⁰. Основываясь на этой модели, недавние кросс-секционные исследования в группах высокого риска ставят своей целью соотносить функциональные критерии с химическими в границах цепи гиппокамп – средний мозг – стриатум, что, хочется надеяться, послужит платформой для дальнейших длительных (лонгитюдных) исследований.

Но для того, чтобы рассматривать изменения на уровне мозговой сети, например в цепи гиппокамп – средний мозг – стриатум, требуются более тонкие подходы к изучению связей в головном мозге. Биофизически адекватное математическое моделирование позволяет унифицировать различные аспекты информации от молекулярного до системного уровня, тем самым помогая формулировать более развернутые патофизиологические гипотезы. Одна из подходящих математических моделей для проверки механистических гипотез, касающихся субъект-специфических патофизиологических процессов – это динамическое причинно-следственное моделирование. Кросс-секционные исследования уже выявили потенциал такого моделирования для прогнозирования психоза и ответа на лечение¹¹. В частности было обнаружено, что связь между лобной и теменной областью при выполнении тестов на рабочую память градиентно ослабевает от здоровых людей к группе высокого риска и далее к пережившим первый психотический эпизод, при этом пациенты после первого психотического эпизода, принимающие антипсихотики, в этом отношении отличаются от здоровых людей.

Клинически релевантные прогнозы должны делаться на уровне отдельного пациента. Хотя основанные на модели расчеты выглядят многообещающими, еще предстоит доказать, можно ли их использовать для принятия решения в отношении конкретного пациента. Другой признанный способ для решения этой задачи – применение методов машинного обучения. Эти методы все чаще применяются для разделения психоза

на различные стадии, с использованием данных структурной и функциональной визуализации. Используя метод опорных векторов при анализе объема серого вещества Koutsouleris et al¹² смогли с точностью 80% определить тех, у кого развился психоз, и тех, у кого он не развился.

Недавно опубликованное исследование также показывает, что оценка целостности белого вещества может использоваться для прогнозирования ответа на лечение при первом психотическом эпизоде¹³. Продолжает это направление исследований мультицентровый эксперимент под названием Оптимизация лечения и ведения шизофрении в Европе (OPTiMiSE), проводящийся с участием пациентов (не принимавших антипсихотики ранее) с первым эпизодом шизофрении или шизофреноформным расстройством, направленный на изучение целесообразности использования МРТ для прогнозирования ответа на лечение.

В заключение следует отметить, что методы нейровизуализации улучшили наше понимание нейробиологических механизмов, лежащих в основе психозов. Однако кросс-секционные исследования с недостаточной мощностью выборок и отсутствием четких гипотез для тестирования затрудняют возможность разработки методов прогнозирования манифестации психоза. Хотя многие проблемы еще предстоит решить, в этой сфере наблюдается движение по направлению к большим мультицентровым исследованиям для преодоления некоторых из указанных ограничений. Подобное взаимодействие вместе со стандартизованными клиническими и аналитическими подходами будет востребовано для освоения всего потенциала нейровизуализации и оценки ее клинической пользы в диагностике и лечении психозов.

Stefan Bogwart, Andre Schmidt

Department of Psychiatry, University of Basel, Basel, Switzerland; Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK

Перевод: Филиппов Д.С. (Санкт-Петербург)
Редактура: к.м.н. Потанин С.С. (Москва)

(World Psychiatry 2016; 15: 178-1)

Библиография:

1. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD et al. Lancet 2003;361:281-8.
2. Sun D, Phillips L, Velakoulis D et al. SchizophrRes 2009;108:85-92.
3. Bois C, Levita L, Ripp I et al. SchizophrRes 2015;165:45-51.
4. Carletti F, Woolley JB, Bhattacharyya S et al. SchizophrBull 2012;38:1170-9.
5. Howes O, Bose S, Turkheimer F et al. MolPsychiatry 2011;16:885-6.
6. Cannon TD, Chung Y, He G et al. BiolPsychiatry 2015;77:147-57.
7. Woodward ND, Karbasforoushan H, Heckers S. Am J Psychiatry 2012;169:1092-9.
8. VanEssen DC, Barch DM. WorldPsychiatry 2015;14:154-7.
9. Lodge DJ, Grace AA. TrendsPharmacolSci 2011;32:507-13.
10. Modinos G, Allen P, Grace AA et al. TrendsNeurosci 2015;38:129-38.
11. Schmidt A, Smieskova R, Aston J et al. JAMA Psychiatry 2013;70:903-12.
12. Koutsouleris N, Riecher-Rossler A, Meisenzahl EM et al. SchizophrBull 2015;41:471-82.
13. ReisMarques T, Taylor H, Chaddock C et al. Brain 2014;137:172-82.