

Определение мультимодальных показателей, связанных с кластерами симптомов: пример проекта IMAGEMEND

Во всем мире психические расстройства относятся к числу основных причин нетрудоспособности. Это отчасти объясняется сохраняющимися проблемами в определении биологических маркеров, которые могут эффективно помочь в диагностике и лечении людей с этими расстройствами. Для того чтобы двигаться вперед, нам необходимо решить ряд концептуальных и экспериментальных проблем, включающих в себя: а) неточность определения вовлеченных патофизиологических процессов; б) недостаточную мощность когорт пациентов; в) неинформативные фармакологические исследования, приводящие к недостаточному дифференцированию механизмов действия существующих средств; г) логистическую сложность многоцентровых исследований, необходимых для обобщения и воспроизведения данных; д) ограниченную прогностическую и информативную ценность отдельных биологических маркеров; е) озабоченность по поводу статистической, логистической и финансовой жизнеспособности сложных алгоритмов в повседневной медицинской практике.

Проект "Визуализация генетики психических расстройств" (IMAGEMEND) предоставляет платформу для решения этих проблем. Он объединяет 14 институтов из девяти стран (Австралия, Германия, Исландия, Италия, Норвегия, Швейцария, Нидерланды, Великобритания и США). Рабочий процесс разделен на подгруппы в зависимости от цели. Основное внимание уделяется трем расстройствам – шизофрении, биполярному расстройству и синдрому дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) – которые демонстрируют значимые совпадения по генетическим, экологическим и клиническим показателям. Здесь мы приводим концептуальные предпосылки проекта и его организационную структуру. Подробные сведения о выборке, методах оценки и биоинформативных методах можно найти на <http://www.imagemend.eu/>.

Первым важным элементом проекта является его транснациональная направленность. Многочисленные доказательства свидетельствуют в пользу того, что патофизиологические процессы, имеющие отношение к психическим расстройствам, могут иметь более непосредственную связь с кластерами симптомов, выходящими за рамки диагностических границ, чем с определенными синдромами [1]. Целью исследования является выявление мультимодальных показателей, связанных с кластерами симптомов, используя управляемый данными подход при помощи возможностей совместного биоресурса консорциума. Однако, существующие клинические диагнозы, знакомые, как врачам, так и пациентам, также формируют основу текущего планирования лечения и лицензирования лекарственных средств. С учетом этого, в исследовании также проверяется возможная взаимосвязь диагнозов шизофрении, биполярного расстройства и СДВГ согласно критериям DSM и МКБ с мультимодальными показателями, что может быть клинически полезным.

Вторым важным элементом проекта является мультимодальный подход системного уровня. Три исследуемые модальности, а именно нейровизуализация, генетика и воздействие окружающей среды, внесли

значимый вклад в наше текущее понимание психических расстройств. Нейровизуализация документально подтверждает, что шизофрения, биполярное расстройство и СДВГ являются расстройствами мозга, затрагивающими структурные и функциональные нейронные сети [1-4]. Было показано, что изменения в этих сетях имеют диагностическую значимость в дифференцировании пациентов от контрольных групп [5], в прогнозировании исхода [6] и ответа на лечение [7]. Воздействие факторов окружающей среды, таких как урбанизация [8] и генетическая изменчивость [9], как известно, увеличивают риск заболевания, также нарушая организацию нейронных сетей. IMAGEMEND проверяет гипотезу о том, что различные комбинации переменных из этих исследовательских модальностей (например, мультимодальные показатели) можно определить и использовать для определения более однородных, биологически обоснованных когорт пациентов.

Партнеры консорциума уже внесли данные в общей сложности 12667 человек, из которых у 1493 была диагностирована шизофрения, у 1184 – биполярное расстройство и у 400 – СДВГ, а 8554 человека отнесены в группу контроля. Биоресурс также включает данные, полученные от родственников (N=51036) и групп людей, выделенных из популяции. Последняя группа состоит из 2000 представителей молодежи, отобранных для участия в исследовании, наблюдение и обследование которых продолжалось в течение 2 лет. Выборка оценивалась с помощью нескольких психопатологических шкал, которые позволяют охарактеризовать молодых лиц по многочисленным параметрам риска. Доступность генотипических данных делает возможным оценку полигенного множества [10], основываясь на имеющихся данных генетических исследований по шизофрении, биполярному расстройству и СДВГ. На протяжении всего проекта, данные по генотипированию, нейровизуализации и клинической информации будут пополняться, для создания одного из самых обширных и мультимодальных ресурсов в области психиатрии.

Проект будет исследовать фазо-специфичные мультимодальные показатели, имеющие отношение к изменению болезни, к дифференциальной диагностике и прогнозу, к ответу на лечение и ее переносимости, так как каждый из них может быть связан с качественно различными патофизиологическими и биологическими маркерами. Соответственно, группа работ, направленных на поиск "предсимптоматического маркера" стремится определить мультимодальные показатели для прогнозирования синдрома повышенного преобразования в группе людей повышенного риска, и таким образом, прокладывая путь к профилактическим вмешательствам. Группа работ по поиску «диагностического маркера» фокусируется на мультимодальных показателях, связанных с текущими диагностическими концепциями или с независимыми от диагноза патофизиологическими процессами. Группа по определению «прогностического маркера» выявляет биологические маркеры, которые отслеживают терапевтический ответ, вероятность рецидива и побочных эффектов в группах пациентов, с длительным наблюдением (до 4-х лет) в рамках кон-

сорциума. Все участники получили стандартное лечение, поскольку любые клинические инструменты, разработанные с исследовательской целью, направлены на использование в реальных клинических условиях.

Проект будет использовать и сопоставлять различные оценочные методы, включая машинное обучение (например, поддержка векторных машин и «обучение с использованием конфиденциальной информации»). Основная цель состоит в том, чтобы изучить влияние увеличения сложности введенных данных на производительность алгоритмов прогнозирования и определение оптимальных комбинаций. Самые эффективные алгоритмы будут затем проверены на воспроизводимость и устойчивость в долгосрочной перспективе.

Рабочая группа по «внедрению» будет использовать выявленные диагностические и прогностические мультимодальные показатели к усовершенствованию клинических испытаний с целью диагностики выбора терапии. Наиболее вероятным форматом внедрения этих результатов будет программное обеспечение с удобным интерфейсом, с использованием изображения и других данных, предоставляемых врачам, для оценки вероятного диагноза или терапевтического ответа на курс лечения. Кроме того, терапевтические инструменты включают в себя программное обеспечение клинической функциональной магнитно-резонансной томографии в режиме реального времени с новым интерфейсом, который позволяет использовать ассоциированный с болезнью выбор методов обратной связи и автоматическое определение отделов головного мозга и нейронных сетей для проведения индивидуализированного сеанса с использованием нейронной обратной связи.

Подводя итоги, IMAGEMEND представляет собой результат значительных совместных усилий, предназначенный для выявления клинически значимых мультимодальных показателей, выделенных на основе системного уровня понимания патофизиологических процессов, и перевод полученных данных в инструменты для улучшения клинической помощи при психических расстройствах.

Sophia Frangou¹, Emanuel Schwarz², Andreas Meyer-Lindenberg², and the IMAGEMEND Consortium

¹Clinical Neuroscience Studies Center, Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA
²WHO Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health, Neuroscience and Substance Abuse, Department of Psychiatry, University of Ibadan, Ibadan, Nigeria;

²Central Institute of Mental Health, Mannheim, Germany

Перевод: Шушенков Д.А. (Иваново)

Редактура: к.м.н. Кузнецова-Морева Е.А. (Москва)

(World Psychiatry 2016;2:179-180)

Frangou and E. Schwarz в равной степени участвовали в создании этой работы. Проект получил финансирование от European Community's Seventh Framework Programme (FP7/2007-2013) по гранту № 602450.

Библиография

1. Frangou S. Schizophr Bull 2014;40:523-31.
2. Kempton MJ, Salvador Z, Munafo` MR et al. Arch Gen Psychiatry 2011;68: 675-90.
3. Haijma SV, Van Haren N, Cahn W et al. Schizophr Bull 2013;39:1129-38.
4. Valera EM, Faraone SV, Murray KE et al. Biol Psychiatry 2007;61:1361-9.
5. Schnack HG, Nieuwenhuis M, van Haren NE et al. Neuroimage 2014;84: 299-306.
6. Mourao-Miranda J, Reinders AA, Rocha-Rego V et al. Psychol Med 2012;42: 1037-47.
7. Sarpal DK, Robinson DG, Lencz T et al. JAMA Psychiatry 2015;72:5-13.
8. Lederbogen F, Kirsch P, Haddad L et al. Nature 2011;474:498-501.
9. Esslinger C, Walter H, Kirsch P et al. Science 2009;324:605.
10. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR et al. Nature 2009;460:748-52.