

клонения часто наблюдаются за годы до начала заболевания и установления клинического диагноза. Нейронные сигнатуры этих отклонений описаны во множестве мозговых сетей, и доказательства того, что абберации в динамических взаимодействиях сетей когнитивного контроля вносят свой вклад как в когнитивные нарушения, так и в специфические фенотипические особенности, находят отражение в исследованиях аутизма, синдрома дефицита внимания и гиперактивности и многих других нарушений психического развития. Квалификация траекторий развития сетей когнитивного контроля и, в частности, раннее выявление нарушения взаимодействия сетей может усовершенствовать диагностику, лечение и оказать благоприятное влияние на исходы.

Основная цель психиатрии – выявление психологических и биологических факторов, лежащих в основе когнитивных нарушений, присущих разным диагностическим категориям и объясняющим фундаментальные аспекты психических заболеваний. Нарушения в системах когнитивного контроля, которые регулируют способность адаптивно действовать в соответствии с меняющимися целями и обстоятельствами и реагировать на них, стали отличительной чертой психопатологии. Конвергенция эмпирических данных и теоретических основ для изучения аббераций в мозговых сетях, лежащих в основе когнитивных нарушений, обеспечила фундаментальную информацию о трансдиагностических нейронных контурах и перспективных мишенях для

вмешательств. Модели мозговых сетей также дают понимание причин вариабельности клинических симптомов, поведенческих фенотипов и их нейробиологических основ патогенеза.

Vinod Menon

Departments of Psychiatry and Behavioral Sciences, and of Neurology and Neurological Sciences, Stanford Neurosciences Institute, Stanford University School of Medicine, Stanford CA, USA

Перевод: Мурашко А.А. (Москва)

Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

Библиография

1. Bressler SL, Menon V. Trends Cogn Sci 2010;14:277-90.
2. Menon V. Trends Cogn Sci 2011;15:483-506
3. Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. Proc Natl Acad Sci USA 2008;105:12569-74.
4. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL et al. Proc Natl Acad Sci USA 2003;100:253-8.
5. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF et al. J Neurosci 2007;27:2349-56.
6. Menon V, Uddin LQ. Brain Struct Funct 2010;214:655-67.
7. Cai W, Chen T, Ryali S et al. Cereb Cortex 2016;26:2140-53.
8. Cohen JR, D'Esposito M. J Neurosci 2016;36:12083-94.
9. Supekar K, Cai W, Krishnadas R et al. Biol Psychiatry 2019;85:60-9.

DOI:10.1002/wps.20799

Проекту RDoC 10 лет: изменение дискурса о психопатологии

Sanislow CA. RDoC at 10: changing the discourse for psychopathology. World Psychiatry 2020;19(3):311-312

С 1990 по 2010 г. исследователи жаловались на проблемы коморбидных состояний и гетерогенных синдромов в рамках психиатрических диагнозов. В томе Американской психиатрической ассоциации, описывающем программу исследований для DSM-5, были отражены эти взгляды, а также отсутствие прогресса в объединении интегративной нейробиологии с психиатрическими диагнозами¹.

На фоне растущей обеспокоенности проект Research Domain Criteria (RDoC) был запланирован Национальным институтом психического здоровья США (NIMH), предлагая альтернативную стратегию². NIMH собрал ученых и заинтересованных лиц для выявления релевантных для психопатологии конструкторов из экспериментальной литературы. Эмпирические обоснования были определены, включая нейронные цепи и валидность функционального поведения. Значимость человеческих страданий была также учтена.

С момента своего появления RDoC способствовал развитию нового научного дискурса о прецизионной медицине в психиатрии, о чем свидетельствуют тысячи цитат в исследованиях или комментариях и ключевые слова в более чем 400 грантах, финансируемых Национальными институтами здравоохранения (NIH). Проект расчистил путь для альтернативных дизайнов трансляционных исследований, предложил новые тактические подходы к объяснению психопатологических механизмов и привел к активному международному диалогу³.

Подразделение RDoC в NIMH помогает достижению целей проекта во многом. Например, спонсирование совещаний для модернизации исходных доменов и конструкторов, оценка релевантных задач для исследований RDoC и способствовать интеграции процессов развития и событий

окружающей среды. Внутренняя рабочая группа дополняет дискурс, а комитеты National Advisory to Mental Health Council обеспечивают надзор.

До RDoC диагнозы, построенные на клинически наблюдаемых симптомах (DSM/ICD), традиционно использовались для разграничения групп пациентов в трансляционных исследованиях. Теперь предположение о том, что клинические синдромы соответствуют внутренним механизмам «один к одному» признано несостоятельным. RDoC предлагает новые направления для понимания психопатологии как многомерных отклонений от нормального функционирования (нейронных систем и поведения). RDoC фиксирует механизмы, присущие нормальному функционированию, а затем определяет, как нарушения соотносятся с психопатологией. Он расширяет представление о том, что является независимой или зависимой переменной (исходом).

Исследования RDoC требуют выборки пациентов с широким спектром связанных паттернов симптоматики, в первую очередь изучая связь нейронного механизма с поведением, а также отслеживая вариации сопутствующих диагнозов, степень функциональных нарушений и уровень субъективного дистресса. Исследования RDoC не требуют постановки диагноза DSM/ICD для отбора групп пациентов и позволяет сосредоточиться на одном или нескольких клинических синдромах.

Стратегия RDoC, набирающая популярность, заключается в объединении более широкой группы участников со спектром потенциально связанных синдромов, а затем в изучении измеримых биомеханизмов в качестве независимых (или предикторных) переменных по отношению к исходу. Например, исследователи перераспределили пациентов с

различными диагнозами, связанными тревожными и аффективными расстройствами, в квинтили, основанные на психофизиологической реакции, вызванной испугом. При перегруппировке был предсказан ряд психопатологических показателей, включая сообщения о дистрессе и коморбидность⁴. Амплитуда P3 была градуирована: ниже у тех, кто сообщал о наибольшем дистрессе и имел больше коморбидных расстройств, и выше у тех, кто сообщал о меньшем дистрессе и имел более ограниченные паттерны симптоматики, причем участники группы контроля помещались в центральный квинтиль, предполагая клиническую значимость отклонений реакций страха в любом направлении⁴.

В другом исследовании было показано, что этот инвертированный паттерн сохраняется при разделении участников на квинтили на основе реакции миндалевидного тела при использовании другой задачи – сравнения эмоциональных и нейтральных образов во время функциональной магнитно-резонансной томографии⁵. Участники, с наименьшей разницей миндалевидного тела (эмоциональные от нейтральных), согласно самоопросам имели больший риск травмы, в то время как участники, с большей разницей реакции миндалевидного тела, имели более низкий риск травмы, а контрольные группы также были помещены в средний квинтиль.

Тот факт, что реакции страха в этих исследованиях были более отчетливы для ограниченных состояний (более низкая коморбидность и меньшее количество травм в анамнезе, соответственно), клинически важен, предполагая, что экспозиционная терапия будет более эффективной. Напротив, у пациентов с более широким спектром симптомов (большая коморбидность, более комплексный анамнез травм) могут наблюдаться более сложные нарушения внутренних механизмов. Это объясняет более плохие показатели результатов лечения и большую частоту отказа от экспозиционной терапии людей с посттравматическим стрессовым расстройством с множественными травмами в анамнезе.

RDoC также способствовал изменению способов проведения исследований, в том числе с точки зрения получения одобрения от регулирующих органов. Регулирующие органы, ранее оценивавшие исходы в рамках расстройств по DSM, теперь допускают использование трансдиагностических конструкций, как ангедония, когнитивные функции и суицидальное поведение⁶. Например, паттерны активности в вентральном стриатуме, вовлеченные в ожидание вознаграждения, изучались в качестве основного показателя исхода при разработке средств для лечения ангедонии в смешанной группе пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами⁷. Другие исследователи выявили более распространенную активацию в областях когнитивного контроля, в частности билатеральную активность теменной коры головного мозга при тревоге у детей, и в настоящее время изучают эти изменения с целью прогнозирования результатов когнитивно-поведенческой терапии⁸.

RDoC предложил структуру, в которой конструкции группируются по вышестоящим доменам (строки), а предлагаемые единицы анализа (от нейробиологических до поведенческих) располагаются в столбцах. Конструкции и элементы данной матрицы были предложены в качестве примеров с ожиданием, что они будут изменяться по мере накопления новых данных. Однако, это было воспринято как структура, нацеленная на изучение фиксированного набора конструкций, что ограничивало исследования. Ранее мы отметили, что RDoC может служить в качестве номологической сети для теоретической систематизации данных психопатологии³. Достижения вычислительной нейробиологии предлагают динамические способы моделирования гипотетических механизмов связи мозг-поведение. В таких моделях RDoC может быть использован в качестве основы для расширения подходов, основанных на данных, для выявления новых клинических фенотипов.

Модели нарушений могут описывать последствия нарушений в одном или нескольких внутренних механизмах⁹. Возможно, что нарушения в одном из двух различных механизмов приводят к сходной клинической картине или что нарушения во множестве механизмов предполагают плохой клинический прогноз. Однако также есть вероятность, что какой-то механизм может нарушиться (например, глутаматергические пути в миндалевидном теле, связанные с появлением страха), но клиническое проявление этого нарушения может быть замаскировано компенсаторными механизмами (например, вентромедиальными префронтальными корковыми путями, связанными с угасанием страха).

Примеры дименсий RDoC предлагают платформу для первого поколения математических моделей для интеграции данных, описывающих связь нейронных цепей и поведения. Такие разработки могут способствовать развитию множества аспектов, необходимых для точной диагностики. Экспериментальные парадигмы, разработанные с помощью вычислительных моделей, имеют потенциал для разграничения специфических аспектов поведения и соотношения этих аспектов с их возникновением на основе все более четко изученных нейронных цепей¹⁰. В таких разработках полезно применение принципов RDoC для объяснения связи между единицами анализа с целью прояснения психофизиологических конструкторов и важных взаимоотношений между взаимосвязанными системами.

В течение первых десяти лет RDoC предоставил исследователям структуру, не связанную с диагностическими категориями, для заявок на финансирование и получение одобрения лечения, предлагая новые возможности для открытий. В дальнейшем RDoC может предложить способы ускорения разработки вычислительных моделей психопатологии, связывающих нейронные и психологические механизмы с процессами развития и влиянием окружающей среды.

Примечание

Автор является членом внутренней рабочей группы RDoc в NIMH. Мнения, озвученные в данной статье, принадлежат автору, и не обязательно совпадают с точкой зрения NIMH, NIH или правительства США. Автор очень благодарен B.N. Cuthbert за беседы и его мысли по поводу данной рукописи.

Charles A. Sanislow

Department of Psychology, Program in Neuroscience & Behaviour, Wesleyan University, Middletown CT, USA,

Перевод: Мурашко А.А. (Москва)

Редактура: к.м.н. Федотов И.А. (Рязань)

Библиография

1. Kupfer DJ, First MB, Regier DA. (eds). A research agenda for DSM-V. Washington: American Psychiatric Association, 2002.
2. Insel TR, Cuthbert B, Garvey M et al. Am J Psychiatry 2010;167:748-51.
3. Sanislow CA. World Psychiatry 2016;15:222-3.
4. Lang PJ, Herring DR, Duncan C et al. Biol Psychiatry 2018;3:626-34.
5. Sambuco N, Bradley M, Herring D et al. Psychophysiology 2020;57:e13349.
6. Sanislow CA, Ferrante M, Pacheco J et al. Neuron 2019;101:779-82.
7. Krystal AD, Pizzagalli DA, Smoski M et al. Nat Med 2020;26:760-8.
8. Premo JE, Liu Y, Bilek EL et al. J Psychiatry Brain Sci 2020;5.
9. Redish AD, Gordon JA. In: Redish AD, Gordon JA (eds). Computational psychiatry: new perspectives on mental illness. Cambridge: MIT Press, 2006:15-29.
10. Patzelt EH, Hartley CA, Gershman SJ. Personal Neurosci 2018;1:e18.

DOI:10.1002/wps.20800