



УСПЕХ

РЕЦИДИВ

НЕЭФФЕКТИВНО

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

РЕЦИДИВ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

НЕЭФФЕКТИВНО

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

УСПЕХ

НЕЭФФЕКТИВНО

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

РЕЦИДИВ

НЕЙРОБИОЛОГИЯ

Взгляд изнутри

С помощью нейровизуализации можно подобрать
наилучший способ лечения депрессии и даже
перестроить образование

Джон Габриэли



ОБ АВТОРЕ

Джон Габриэли (John Gabrieli) — директор Центра нейровизуализации в Институте исследований мозга им. Макговерна Массачусетского технологического института.



Е

жедневно люди, имеющие обычные проблемы с психическим здоровьем, получают рецепты на препараты, которые им не помогают. Поиск лекарств, эффективных для таких пациентов, — это длительный процесс, полный проб и ошибок. Каждая неудача — риск, что пациент решит, что ему ничего никогда не поможет.

На примере депрессии наглядно видно, что может пойти не так. При проведении клинических испытаний при лечении данного заболевания обычно оценивают общую эффективность препарата или поведенческой терапии, определяя, какую пользу получает усредненный пациент. При этом, однако, упускается из виду широкий спектр последствий для конкретных пациентов — начиная от полного выздоровления и заканчивая отсутствием какого-либо улучшения. Возможные варианты развития событий отражены в *STAR*D* — крупнейшем и длительном исследовании лечения депрессии, проведенном Национальными институтами здоровья с участием тысяч пациентов и многих медицинских учреждений США. Каждый участвующий в исследовании получил первое лекарство, и примерно у трети наблюдались значительные улучшения. Второе лекарство помогло лишь одной

четверти из тех, кому не помогло первое. После назначения третьего и четвертого препаратов значительный прогресс наблюдался уже у 70% пациентов. При этом прежде чем удалось подобрать работающий препарат, большинству пришлось пережить одну или несколько неудач.

Неудачное лечение не только продлевает страдания, но и отбивает желание обращаться за помощью. Участники *STAR*D* знали, что на следующем этапе получают доступ к другому лечению, и тем не менее многие отказались продолжать терапию. Значительное число пациентов вышли из исследования после того, как не помогло первое лекарство, около 30% — когда не помогло второе и около 42% — когда не помогло третье. (Психотерапевтическое лечение депрессии с помощью когнитивно-поведенческой терапии тоже дает значительное улучшение лишь у половины пациентов.)

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Психические заболевания пока лечат недостаточно эффективно. Существующие на сегодня лекарства и методы психотерапии помогают одним пациентам, но не помогают другим. Медикам нужно уметь лучше подбирать индивидуальное лечение.
- Методы нейровизуализации могли бы предсказать, кому будет полезен тот или иной способ лечения. Возможно, однажды врачи будут способны определять по различиям в нейронной активности, какой способ лечения депрессии наиболее эффективен для данного пациента или кто из бывших алкоголиков вернется к вредной привычке.
- Такое же диагностическое оборудование поможет учителям и школьникам. Например, одна из разновидностей МРТ уже может лучше стандартных тестов предсказывать, у каких детей с дислексией ожидается прогресс в чтении.

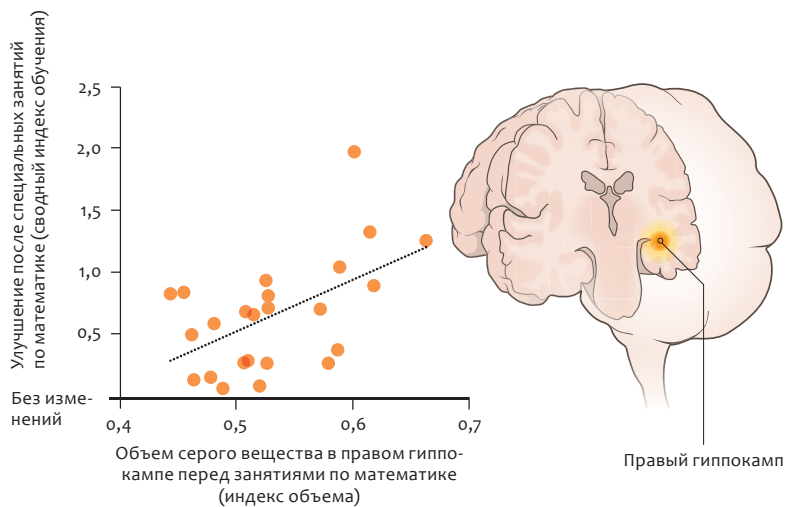
Трудности, с которыми сталкиваются психиатры, связаны с неодинаковым действием лекарств и экономическими соображениями создателей препаратов. Два человека, которым диагностировали одно и то же психическое расстройство, могут на одно и то же лекарственное средство отреагировать совершенно по-разному, поскольку сейчас невозможно предсказать, как на кого подействует то или иное лечение. Однако фармацевтические компании обычно заинтересованы занять большую часть рынка, а не подобрать лечение для небольших групп пациентов с особой формой депрессии или другого психического расстройства. Кроме того, разработчикам лекарств тоже не хватает инструментов для осуществления более точного индивидуального подхода. В медицинской практике обычно не используются диагностические методы, позволяющие предсказать, получит ли определенный пациент пользу от данного лечения.

В последние годы с помощью разных методов нейровизуализации и сложных алгоритмов анализа нейронной активности стали выявляться различия между людьми, позволяющие предсказать, помогут ли конкретное лекарство или терапевтическая беседа вытащить пациента из депрессии или ослабить сильную социальную тревожность. Ранние версии этих диагностических методов показали свою перспективность, когда надо было предсказать, возьмется ли алкоголик за старое и даже столкнется ли ученик с проблемами при освоении чтения и математики.

Сканирование мозга для дальнейшего подбора лечения — это новое направление персонализированной медицины, то есть подхода, позволяющего назначать лечение в зависимости от генетики конкретного человека. Несомненно, предрасположенность к психическим заболеваниям зависит от генов. Однако для любого конкретного человека существует лишь слабая связь между определенным геном и распространенным психическим заболеванием. Важнейшую роль играет среда, влияя на активность генов в мозге. Хотя нейровизуализация имеет много ограничений, она примерно показывает, что происходит в мозге благодаря совместному влиянию генов и среды. На сегодня с ее помощью можно точнее спрогнозировать перспективы лечения, чем если опираться только на генетическую информацию.

Скорее всего получится

В идеальном мире преподаватели будут знать, какому ученику какая программа подходит лучше всего. Исследователи из Стэнфордского университета проверили, поможет ли нейровизуализация в достижении этой мечты. Они взяли 24 третьеклассника и поместили их в томограф, прежде чем дети прошли восьминедельную программу индивидуальных занятий по математике. Те школьники, у которых был больший объем серого вещества в правом гиппокампе (играющем важнейшую роль в формировании новых воспоминаний), после обучения показали более высокие результаты по сравнению с теми, у кого объем этой области был меньше.



По мере совершенствования этих методов, объединив измерение активности мозга и генетическую информацию, в один прекрасный день мы сможем получить еще более точные предсказания.

Будет ли это работать?

Результаты исследования, которое моя группа в Массачусетском технологическом институте провела совместно с учеными-клиницистами Бостонского университета и Массачусетской больницы общего профиля в Бостоне, показали перспективы предсказания эффективности лечения. Вместе мы изучали, как пациенты с социальным тревожным расстройством реагировали на когнитивно-поведенческую терапию (КПТ). Для социальной тревожности характерен интенсивный страх общения с другими людьми, это одно из самых распространенных психических заболеваний в США. При тяжелой форме пациент не может продолжать работать. В нашем исследовании все пациенты проходили КПТ. Мы хотели выяснить, можно ли по каким-то характеристикам мозга, полученным до начала лечения, предсказать, кому это лечение принесет существенную пользу.

Мы показывали пациентам лица с нейтральным или негативным (злым) выражением и регистрировали их реакцию с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), оценивая изменения кровотока мозга. Кроме того,

мы задавали ряд вопросов, чтобы количественно оценить степень тревожности испытуемых. Пациенты, у которых в задних областях коры головного мозга, где обрабатывается информация о лицах и других зрительных образах, была более сильная реакция на агрессивные лица, с большей вероятностью получали пользу от КПТ. По сравнению с обычной оценкой, полученной с помощью опроса, такое измерение активности мозга позволяло более чем в три раза повысить точность предсказания, кому именно поможет КПТ.

Комбинируя два разных метода, мы использовали и другой подход для предсказания эффективности КПТ. Один из методов — диффузионно-тензорная томография — позволяет оценить, как проводящие пути, образованные белым веществом, дают возможность разным отделам мозга взаимодействовать друг с другом. Белое вещество состоит из пучков аксонов — длинных отростков нейронов, обернутых светлым жироподобным веществом, которое называется миелин.

Второй метод позволяет определить, какие отделы мозга взаимодействуют друг с другом, когда человек спокойно лежит внутри томографа. С помощью этих данных исследователи создавали карту связей мозга. На ее основе был получен диагностический критерий, биомаркер, в пять раз точнее предсказывающий, кому из пациентов будет полезна КПТ. В других исследованиях, например в работе Грегга Сигла (Greg Siegle) из Питтсбургского университета, было подтверждено, что аналогичная стратегия представляется эффективной для предсказания, как пациенты с депрессией реагируют на КПТ.

Для предсказания реакции на препарат при лечении психического заболевания можно использовать нейровизуализацию вместе с более традиционными психологическими тестами. Андреа Гольдштейн-Пекарски (Andrea N. Goldstein-Piekarski) из Стэнфордского университета вместе с коллегами изучала реакцию на антидепрессанты. Они спрашивали пациентов о стрессе, перенесенном в раннем возрасте, и использовали фМРТ, чтобы оценить активность миндалины — структуры мозга, связанной с эмоциями. В сканере пациентам показывали серию изображений со счастливым выражением лица. Взятая вместе информация о стрессе, перенесенном в раннем возрасте, и о реакции миндалины на лица позволяла предположить, кто из пациентов получит пользу от лечения антидепрессантами. В исследованиях Сигла и Гольдштейн-Пекарски не сравнивали КПТ с медикаментозным лечением. Однако Хелен Майберг (Helen Mayberg) из Университета Эмори показала, что с помощью нейровизуализации можно предсказать, кому из пациентов с депрессией психотерапия поможет лучше, чем лекарства.

Прогнозирование срыва

Цель лечения алкоголизма, наркотической зависимости, курения и ожирения заключается в том, чтобы пациент воздерживался или снижал употребление препаратов, табака или еды. И здесь тоже с помощью нейровизуализации можно предсказывать, кто вернется к вредной привычке. Половина пациентов, лечившихся от алкоголизма, в течение года снова начинают пить, и аналогично обстоит дело с употреблением стимуляторов вроде кокаина.

Научных данных для определения оптимальной периодичности и длительности таких программ, как 28-дневная реабилитация в лечебном учреждении, сейчас слишком мало. Ученые еще не могут точно выяснить, будет ли эффективнее более длинный или более короткий курс. Теоретически в результате исследования можно будет определить, сорвется ли пациент через шесть месяцев или через год, и подстраивать сроки программы к его потребностям.

Исследования, использующие нейровизуализацию для предсказания последствий лечения алкогольной и наркотической зависимости, а также ожирения, не так распространены, как в случае депрессии. Тем не менее есть предположения, что, оценивая активность мозга, можно будет предсказывать, кто сумеет не сорваться после лечения. В работе, выполненной в Калифорнийском университете в Сан-Диего, показано, что нейровизуализация, проведенная после лечения метамфетаминовой зависимости, позволяет предсказать, кто из пациентов сорвется в течение ближайших 12 месяцев.

В исследовании профилактики ожирения в Алабамском университете с помощью фМРТ оценивали, как активировались участки мозга, связанные с подкреплением (прилежащее ядро, передняя поясная кора и островковая доля — те структуры, которые обращают наше внимание на еду), у 25 тучных людей, смотревших на изображения высококалорийной пищи перед началом 12-недельной программы похудения. Наибольшая активность в этих областях позволяла предсказать, кому будет сложнее всего продолжать снижать вес по окончании программы. Участникам, у которых наблюдалась максимальная активность в островке и других областях, связанных с вниманием и подкреплением, было труднее соблюдать диету через девять месяцев.

Нейровизуализация помогает даже подобрать такие фразы, которые надо использовать работникам здравоохранения, чтобы склонить пациентов к заботе о здоровье. Эмили Фальк (Emily Falk), работавшая тогда в Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе, вместе с коллегами просили участников исследования изучить технику использования солнцезащитных средств для

предотвращения солнечных ожогов и рака кожи. Исследователи регистрировали фМРТ, в то время как участники просматривали слайды с описанием профилактических мер. Затем участники описывали свое отношение к использованию защитных средств, сообщали, намерены ли их применять, и получали салфетки с солнцезащитным средством. Спустя неделю им высылали электронные письма с вопросом, действительно ли они использовали лосьон. Те, у кого в процессе просмотра отмечалась большая активность в медиальной префронтальной коре, области, связанной с убеждениями и чувством собственного «я», в итоге применяли больше солнцезащитного средства. Нейровизуализация обеспечила объективную оценку эффективности программы, не ограниченную субъективным представлением человека о том, полезна ли ему полученная информация о здоровье.

Лучшие ученики

Нейровизуализация может быть полезна и для процесса детского образования, позволяя предсказать сложности при обучении чтению (дислексию) или математике (дискалькулию). Учителя и родители пытаются помочь ребенку, но система реагирует только после того, как сложности уже возникли.

А что если строить учебную поддержку не дожидаясь ошибок, а предсказывая, какие формы обучения лучше всего соответствуют потребностям конкретных учеников? В некоторых недавних исследованиях показано, что с помощью методов нейровизуализации можно предсказать будущую успеваемость школьника. И действительно, оценка работы мозга может иногда предсказать успешность ученика в классе лучше, чем это удастся сделать с помощью обычных образовательных и психологических критериев.

Дети с дислексией сильно различаются по способности компенсировать проблемы с чтением за счет собственных стратегий, позволяющих им не отстать от одноклассников. Мы с Фумико Хефт (Fumiko Hoeft), которая сейчас работает в Калифорнийском университете в Сан-Франциско, с помощью фМРТ оценивали реакцию мозга на напечатанные слова у 14-летних детей с дислексией, которые кроме того прошли широкое психологическое тестирование. Затем спустя 30 месяцев мы проверили тех же ребят, чтобы оценить, как улучшились их способности к чтению. Примерно половина детей добились значительных успехов.

Ни один из стандартных образовательных тестов не коррелировал с будущим прогрессом в чтении, но результаты фМРТ в сочетании с определенным методом анализа позволяли делать такие предсказания. Применялся метод классификации образов, который дает возможность извлечь информацию из сложных данных фМРТ, и он позволил с 90-процентной вероятностью определить,

улучшится ли чтение у ребенка с дислексией через два года после обследования или проблемы останутся. Другие исследователи сообщают, что по электрическим реакциям, регистрирующимся с поверхности головы (вызванные потенциалы) у маленьких, еще не читающих детей, можно предсказать, какими будут навыки чтения. Если знать, что ждет нас впереди, можно вмешаться прежде, чем обнаружатся проблемы с чтением, и избавить детей от чувства неудачи, вызванного ранними трудностями.

Польза может быть и при обучении математике. В исследовании, которое провел Винод Менон (Vinod Menon) из Стэнфордского университета, обнаружилось, что по анатомии мозга можно предсказать, кто из третьеклассников с большей вероятностью получит пользу от программы по математике, поощряющей школьников переключиться с пересчета на запоминание (например, запоминание, что $2 + 3 = 5$) при решении арифметических задач. С помощью обычных поведенческих способов проверки математических способностей или теста IQ не удавалось предсказать, кому из учеников такая программа не поможет, но это удалось сделать с помощью измерений мозга. В частности, размер правого гиппокампа, области, связанной с памятью, коррелировал с тем, какой будет прогресс у школьника.

Эти работы заложили основу для персонализированного обучения с использованием нейробиологических методов. Если в итоге с помощью таких исследований удастся выявлять лучший способ обучения для каждого школьника, педагоги смогут избежать дальнейших неудач, возникающих позже в детстве или в подростковом возрасте, когда проблемы обучения значительно сложнее исправить.

Необходим более точный прогноз

Если, оценивая работу мозга, можно так хорошо предсказать, поможет ли конкретный способ при лечении или обучении, почему же эти методы до сих пор не используются? Надо преодолеть некоторые существующие проблемы прежде, чем данные методики можно будет использовать в больницах и школах. Во-первых, для предсказаний нужны более строгие статистические подтверждения. В проведенных исследованиях активность мозга связывали с уже известными результатами, такими как число людей, которым помогло лечение. Поэтому правильнее называть это не предсказанием, а «послесказанием». Теперь нужны новые исследования, чтобы убедиться, что на основе этих выводов можно делать точные прогнозы.

Для того чтобы продвинуться вперед в прогнозировании психического здоровья и образования, научное сообщество должно разработать исследования, где сравниваются результаты для

двух независимых групп. Математическая модель, созданная для одной группы, должна быть проверена для второй, чтобы убедиться в ее состоятельности.

Еще один интересный подход — перекрестная проверка с исключением, когда по одному исключают результаты отдельных людей из анализа результатов всей группы. Исследователи создают модель на основе результатов остальных участников исследования, чтобы предсказать медицинский или образовательный результат, и проверяют, продолжает ли модель предсказывать результат для этого отдельного, исключенного из подсчетов человека. Данный процесс повторяется для каждого участника исследования, чтобы создать модель, которая лучше всего предсказывает выбор лечения для каждого из пациентов. Лишь несколько исследований на сегодня соответствуют столь высокому стандарту, но именно такой уровень точности должен быть при использовании нейровизуализации для прогнозирования.

Другое препятствие связано со стоимостью и доступностью МРТ. При проведении экономических подсчетов надо сравнивать цену процедуры, составляющую обычно около \$500–1000 с затратами на посещение врача или больницы, потерями, связанными со снижением производительности труда и стоимостью специальных образовательных ресурсов для поддержки отстающих школьников. В некоторых случаях МРТ можно заменить другой техникой. Например, вместо МРТ для проведения некоторых тестов можно использовать электроэнцефалографию — измерение электрической активности мозга.

Перспективность использования МРТ в клинике и возможные разногласия на этот счет ярко проявились в двух недавно проведенных исследованиях. Первое выполнил Джозеф Пивен (Joseph Piven) из Университета Северной Каролины в Чапел-Хилле: он сделал фМРТ 59 шестимесячным детям для выявления повышенного риска расстройства аутистического спектра (РАС). Характерные для аутизма социальные и коммуникативные нарушения редко обнаруживаются с рождения, обычно при тщательной оценке их выявляют к двум годам. Нейровизуализация в шесть месяцев позволила обнаружить девять из 11 детей, которым спустя 18 месяцев диагностировали РАС. Кроме того, удалось предсказать, что у оставшихся 48 детей РАС не обнаружится. В один прекрасный день благодаря таким предсказаниям можно будет успокаивать родителей, если у их детей не будет РАС, и разработать ранние способы вмешательства для детей с высоким риском развития РАС.

В другом исследовании руководствовались тем, что импульсивность — основной фактор риска рецидива у преступника. Оценка активности мозга при самоконтроле потенциально могла бы

повысить точность при принятии решения о выходе под залог, приговоре и условно-досрочном освобождении. Кент Киль (Kent Kiehl), профессор психологии, нейробиологии и права из Университета Нью-Мексико, оценивал активность мозга при выполнении задания на самоконтроль у 96 мужчин-правонарушителей до их освобождения из тюрьмы, а затем отслеживал их судьбу в течение нескольких лет. Преступники выполняли задачу, в которой сложно было остановить первое побуждение. Им надо было нажимать на кнопку каждый раз, когда буква X появлялась на экране компьютера. В то же время им надо было воздержаться от нажатия в тех редких случаях, когда возникала буква K. Таким образом, в зависимости от того, что появлялось на экране, могли возникнуть два противоположных побуждения.

Лабораторные исследования помогли предсказать, что случится, когда эти мужчины выйдут из тюрьмы. Вероятность того, что бывший заключенный будет повторно арестован в ближайшие четыре года, была в два раза выше, если у него наблюдалась сниженная активность в передней поясной коре, области, связанной с когнитивным контролем и принятием решения при противоречивых побуждениях. Нейровизуализация лучше помогла спрогнозировать будущий повторный арест, чем обычные критерии, такие как результаты теста на психопатию, возраст или злоупотребление психоактивными веществами. Расс Полдрак (Russ Poldrack), работающий сейчас в Стэнфорде, провел повторный анализ данных (неопубликованный) и предполагает, что сила предсказания значительно ослабевает, если эти результаты применить не только к исследованной группе, но и к другим выборкам заключенных. (Киль с коллегами частично опровергли данное утверждение.)

Все эти исследования вызывают ряд важных вопросов. Насколько точным должно быть предсказание о пользе препарата для лечения психического расстройства или о пользе образовательного подхода? Как сделать, чтобы предсказания, полученные с помощью нейровизуализации, помогали людям, а не ограничивали их образовательные или рабочие возможности? Если бы мы могли лучше прогнозировать будущее психическое здоровье или проблемы с обучением, или даже преступную деятельность, как добиться того, чтобы такие прогнозы не оправдывали карательную политику, а содействовали личному благополучию каждого? Как ни парадоксально, но чем более точными со временем становятся прогнозы, тем острее возникает необходимость в серьезных этических ограничениях, чтобы эти знания использовались разумно. ■

Перевод: М.С. Багоцкая