



**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ -
ПЛЕВЕН
КАТЕДРА ПСИХИАТРИЯ И МЕДИЦИНСКА
ПСИХОЛОГИЯ**

АВТОРЕФЕРАТ

на

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА
ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН**

„ДОКТОР ПО МЕДИЦИНА”

**„Сравнително проучване на основни когнитивни функции
при болни с параноидна шизофрения, техни родственици
от първа степен и здрави контроли“**

Д-р Иванка Илиева Велева

по научна специалност :

03.01.20 Психиатрия

Научен ръководител:

Доц. Д-р Мая Стоименова-Попова д.м.

Плевен, 2019

Дисертационният труд съдържа 173 машинописни страници и е огленаден с 50 таблици и 23 цветни фигури.

Приложенията включват: клинична карта, скала за оценка на позитивни и негативни симптоми (PANSS) и самооценъчна скала за психосоциално функциониране (WHO-DAS 2.0), невропсихологични инструменти за оценка на внимание, памет, екзекутивни функции, скорост на обработка на информацията).

Библиографската справка обхваща 420 автора, от които 356 на латиница и 64 на кирилица. От референтните източници 28% са публикувани след 2012г.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на заседание на катедрения съвет на Катедрата по психиатрия и медицинска психология при Медицински Университет – Плевен, състоял се на 11.06.2019 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще е състои на 27.09.2019 г. от 12,30 часа в зала №6 на УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД –гр. Плевен на открито заседание на научното жури в състав:

1. Доц. Д-р Калоян Стойчев д.м. (вътрешен, рецензия)
2. Доц. Д-р Мая Стоименова-Попова д.м. (вътрешен, становище)
3. Доц. Павлина Петкова д.м. (външен, рецензия)
4. Проф. Д-р Вихра Миланова д.м.н. (външен, становище)
5. Доц. Д-р Весела Стоянова д.м. (външен, становище)

Резервни членове:

1. Доц. Д-р Антон Славчев д.м. (външен)
2. Доц. Д-р Петранка Чумпалова д.м. (вътрешен)

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ Плевен и са на разположение в библиотеката на Катедра „Психиатрия и медицинска психология“, ж.к „Сторгозия“ 113.

Забележка: Номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответстват на номерата в дисертационния труд.

Съдържание

I. ВЪВЕДЕНИЕ	5
II. ХИПОТЕЗИ, ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, ДИЗАЙН	7
III. МАТЕРИАЛИ ПО ПРОУЧВАНЕТО	8
IV. МЕТОДИ	10
V. РЕЗУЛТАТИ	11
VI. ДИСКУСИЯ	34
1. Когнитивни показатели	34
1.1. Слухово-речева памет. Заучаване на 10 думи по Лурия (ЗДДЛ)	34
1.2. Логична памет	40
1.3. Скорост на обработка на информацията TMT-A&B / DSST.....	42
1.4. Вербална флуентност	47
1.5. Визуална ретенция на зрителна информация BVRT (A/E)	50
2. Когнитивни показатели и демографски данни	54
3. Когнитивни показатели и фактори свързани със заболяването	56
4. Социално функциониране и когнитивно увреждане при шизофрения	61
VII. ОБОБЩЕНИЕ	63
VIII. ИЗВОДИ	64
IX. ПРИНОСИ	65
X. SUMMARY	67
Списък на научните трудове, свързани с дисертационния труд	69

СЪКРАЩЕНИЯ:

БАР – Биполярно афективно разстройство

ГАМК – Гама аминокиселина

ЕФ – Екзекутивни функции

ЗДЛ – Заучаване на 10 думи по Лурия

КТ – Компютърна томография

МКБ Х – Международна класификация на болестите, 10-та ревизия.

СЗО – Световна здравна организация.

ЦНС – Централна нервна система

ВФ – Вербална флуентност

BDNF – Brain Derived Neurotrophic factor/Мозъчен невротрофичен фактор

BVRT– Benton visual retention test/Тест на Бентон за ретенция на зрителна информация.

CDT – Clock drawing test/ Тест с рисуване на часовник

CVLT – California Verbal Learning Test/Калифорнийски тест за вербално заучаване

DLPFC – Dorsolateral prefrontal cortex/Дорзолатерален префронтален кортекс

DSST – Digit symbol substitution test/ Тест за заместване на цифри със символи

fMRI – functional Magnetic Resonance Imaging /функционален Ядрено Магнитен Резонанс

IST – Isaack's Set Test/ Тест на Исаак за семантична вербална флуентност

MMSE – Mini Mental State Examination/Кратка скала за оценка на когнитивните способности

M.I.N.I.7.0.2.–Mini International Neuropsychiatric Interview, version 7/Международно Мини Невропсихиатрично Интервю, версия 7.

MRI – Magnetic Resonance Imaging /Ядрено Магнитен Резонанс)

PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale /Скала за позитивни и негативни симптоми

PFC – Prefrontal cortex/ префронтален кортекс

TMTA&B – Trial Making Test/ Тест за зрително проследяване – части А и В

VF – Verbal Fluency Test/ вербална плавност

WCST – Wisconsin Card Sorting Test/ Уисконсински тест за сортиране на карти

WHO-DAS 2.0 – World Health Organization-Disability Assessment Schedule 2.0/ Световна Здравна Организация- Оценка на здравния статус и уврежданията

VLPFC – Ventrolateral prefrontal cortex /Вентролатерален префронтален кортекс

ВЪВЕДЕНИЕ

Шизофренията е тежко хронично психично заболяване, характеризиращо се с патологични промени в повечето психични сфери, със загуба на единството на психичните функции, абнормна интерпретация на реалността и значителна социална и професионална дисфункция. Комбинацията от честота (близо 1% от населението във всички страни), ранно начало, хроничност и значима инвалидизация прави шизофренията особено тежко разстройство. Пациентите с шизофрения са основният дял болни в психиатричните стационари и сред инвалидизираните поради психични заболявания. Според изследване на СЗО заболяванията от шизофренния спектър са разпространени навсякъде, проявяват се с еднаква честота, имат клинични симптоми, които притежават уникална идентичност и несигнификантни различия в различните култури, независимо от степента на индустриализация и степен на икономическо развитие. Социалната цена на боледуването е огромна, а в някои аспекти, като загуби от нереализирана работоспособност и бреме за близките е практически неизмерима.

Етиопатогенезата на шизофренията е неизяснена, въпреки усилията и растящата поредица от генетични, вирусни, имунологични, невротрансмитерни, психосоциални теории и хипотезите за комплексна природа на болестните феномени като продукт на екзо-токсично въздействие и вродена уязвимост към дистрофични увреди на мозъчната тъкан. Изследванията при близнаци за наследственост при шизофрения показват висока значимост на генетичния фактор. Същевременно всеки болен има уникална история на взаимодействие между гените и средата. Причината може да бъде и мутация на хиляди различни гени участващи в процеса на формиране на невронните мрежи. Затруднено е обаче разбирането за механизмите посредством които генетичната вариабилност се преформира във фенотипове на страданието.

Шизофренията като заболяване според някои автори е понятие, обединяващо няколко нозологични единици, според други – една болест с различни клинични форми, а според трети шизофренията се определя като „мозъчно заболяване, съпроводено от хронично протичащо психично разстройство, водещо до опустошаване на личността“.

Според МКБ-10: „Шизофренните разстройства най-общо се характеризират с фундаментални и характерни отклонения в мисленето и възприятията и с афект, който е или несъответен, или притъпен. Яснотата на съзнанието и интелектуалните възможности обикновено са запазени, въпреки че с течение на времето може да настъпи известен когнитивен дефицит“. Една от основните групи симптоми, въз основа на които се поставя диагнозата, е „прекъсвания или вмятания в потока на мисълта, които водят до разкъсана или несъответна реч или неологизми“. Диагностичните критерии за шизофрения в DSM-V включват различни когнитивни, поведенчески и емоционални дисфункции, но нито един симптом не е патогномоничен за разстройството. Шизофренията е мултифакторна болест с генетична и клинична хетерогенност с неопределени граници на фенотипа; модификация на генната експресия под влияние на околната среда (Хоменко Н.В., 2012). Диагностичните критерии за шизофрения се основават почти изцяло на симптоми, т.е. на съобщаването на субективните преживявания. В резултат на всичко това фундаменталния проблем за „съединяване на фенотипа с генотипа“ за сега остава нерешена, независимо от развитието на технологиите за анализ на човешкия геном.

Актуалността на проблема за когнитивните нарушения при шизофрения се определя от тяхното широко разпространение. Изучаването на когнитивните симптоми е необходимо

поради голямата им предиктивна стойност за развитието на уменията, решаването на социалните проблеми и отражението им върху последиците за функционирането в обществото (Faustman W., 2001; Hoff A., 2001; Talreja B., 2013). Съвременните концептуални модели разглеждат параноидната шизофрения като следствие на базисен неврокогнитивен дефицит, характеризиращ се с разнообразни клинични симптоми и прояви (Dickinson D., 2008; Миланова В., 2013; Лебедева Г.Г., 2017). Същността му се свежда до неефективна пространствена и времева преценка на информацията и преживяванията, както и затруднения да се формулират ефективни решения и планове, които да регулират поведението на болния в неговото ежедневие на различни нива (Миланова В., 2013). Съвременното състояние на проблема за оценка и динамика на когнитивния дефицит при шизофрения се характеризира с разнопосочност на теоретичните възгледи. Модела на когнитивния дефицит в голяма степен предполага количествени изменения на функционирането в различни области. Анализът на съвременната литература показва, че няма пряка връзка между характера и изразеността на патологичния процес, и степента на когнитивните нарушения при пациенти с шизофрения. Това дава основания да се предполага, че по-точни биха били описания на нарушения, които имат количествени изменения в резултат на качествена пренастройка на функционалните системи в отговор на патогенното въздействие. Горее казаното определя и актуалността на изследването.

Понастоящем шизофренията е добре позната като разстройство на невроразвитието с траектория, която започва пренатално и еволюира през първите десетилетия от живота посредством взаимодействие на генетични, средови и стохастични влияния, и резултира в зрелостта с разстроена организация на мозъчните структури, свързваемост и активация (Lewis D. & Levitt P., 2002; Marengo S. & Weinberger D., 2000). По време на предболестното развитие, заболяването се вгражда дълбоко в тъканта на мозъка – постепенно, заплетено, сложно и микроскопично. След началото на заболяването, поведението на индивида се променя фундаментално. То може да се прояви с драматична симптоматология, включваща слухови халюцинации, налудности, агресия, метофорична и неясна реч и пр., но също така, и с намалена мотивация, активност, и социален интерес. Хората с това заболяване често изпитват трудност, а в повечето случаи и невъзможност да си намерят работа, партньор, да встъпят в брак, имат лошо телесно здраве, и качество на живот, и подчертано намалено очакване от живота. Независимо от неудовлетворителната прогноза на болестта степента на присъщите на заболяването когнитивни нарушения може да варира при различните индивиди. Наред с пациенти, демонстриращи изразен или умерен когнитивен дефицит, съществува подгрупа болни – около една четвърт, която по оценките на различни автори е с ниво на функциониране оставащо в пределите на нормалния диапазон или го превъзхожда (Evans J. et al., 2003; Palmer V., 1997). Остава въпросът дали това отразява съществуването на етиологично различна подгрупа пациенти или техните когнитивни дефицити не достигат клиничния праг, поради по-голяма когнитивна компенсация (мозъчен резерв).

Когнитивните дефицити се проявяват рано в хода на болестта и са относително стабилни, и независими от флукуациите на заболяването, свързано със състоянието. Това подсказва силен генетичен принос на когнитивното увреждане при болните със шизофрения.

Нарушението в когницията не се ограничава само до пациенти, страдащи от шизофрения. Многобройни проучвания показват, че роднините на пациенти с шизофрения показват когнитивни нарушения, които са по-леки, но сходни с тези, наблюдавани при пациенти с шизофрения. Пациентите и техните непсихотични братя и сестри са когнитивно снижени в

сравнение със здравите контроли. Сиблингите заемат срединна позиция между пробандите и здравите контроли. Тези когнитивни дефицити при роднините са стабилни във времето и изглежда са дълготрайни маркери на риска за заболяването, и свидетелстват в полза на генетичната предразположеност. Нивото на развитие на генетиката позволява да се постави въпросът за конкретните генетични механизми при формирането на психиката в контекста на био-психо-социалния модел и да се използват генетични данни, и методи за решаване на широк кръг от невропсихологични задачи. Понастоящем е особено актуален анализът на структурата на когнитивния дефицит при шизофрения, като се отчита ролята на генетичните фактори във формирането на неговите подструктури и тяхната взаимовръзка. Съвременен подход за реализацията на подобни изследвания е включването на експериментални схеми, анализиращи данните от изследванията на различни класове родственици.

Неврокогнитивната дисфункция е тясно свързана с генетичната податливост към шизофрения и е получила съществено внимание като кандидат за ендотип. Тя може да служи като мощно средство за изясняване на базовите механизми, залегнали в сърцевинните характеристики на заболяването.

II. ХИПОТЕЗА, ДИЗАЙН, ЦЕЛ, ЗАДАЧИ

Хипотеза:

Настоящото проучване се основава върху хипотезата, че при параноидната шизофрения може да се регистрира (относително) специфичен профил на трайни когнитивни нарушения. Тези нарушения или поне част от тях значимо допринасят за социалната дисфункция на заболялите.

Предполагаме, че нарушения в някои (не всички) когнитивни домейни се срещат и при техните здрави първородственици.

Включването на първородственици (ПР) в изследването би могло да даде допълнителна информация за характера на засягане при фамилно обременените индивиди, а може би и да открие протективни фактори, каквито са налице само при здрави първородственици.

Дизайн:

Проучването е срезово неинтервенционално изследване на когнитивното функциониране на лица с диагноза Параноидна шизофрения, Първородственици на болни с Параноидна шизофрения и Здрави контроли, изследвани в периода юни 2016 г. – април 2018 г.

Дизайнът на проучването, формата за информирано съгласие и използваните диагностични и оценъчни инструменти бяха предварително одобрени от Комисия по етика на научно-изследователската дейност при Медицински Университет – Плевен, с Решение №449/21.21.2016г., а всички процедури са проведени в съответствие с изискванията на Декларацията от Хелзинки и правилата за добра клинична практика.

Всеки един от изследваните лица получи подробни устни и писмени разяснения преди доброволно и собственоръчно да подпише, и датира Информирано съгласие за участие в настоящото проучване.

Нито една от заложените в проучването процедури не крие риск за живота и здравето на изследваните лица.

Цел:

Да се очертае профила на когнитивни нарушения при болни с параноидна шизофрения с използваните неврокогнитивни тестове и да се провери дали той носи ендотипни характеристики. Да се провери дали при ПР има нарушения в постиженията на неврокогнитивните тестове и дали е налична статистическа разлика с постиженията на ЗК.

За постигане на поставената цел в проучването са заложили следните **задачи**:

- Да се изследва широк спектър когнитивни функции при пациенти, страдащи от параноидна шизофрения.
- Да се изследва същия когнитивен спектър при първостепенни родственици на пациентите (ПР).
- Да се изследва идентичен когнитивен спектър при група от общността, интактна на шизофрения и без първостепенни родственици, страдащи от тази болест – т.нар. „зdravi контроли“ (ЗК).
- Да се сравни очертания когнитивен профил на отделните изследвани групи и да установи дали той притежава ендотипни характеристики.

III. МАТЕРИАЛИ

1. Обект на проучването

Всички участници в проучването са български граждани, мъже и жени от бялата раса, разпределени в три групи:

- 1.1 Болни с Параноидна шизофрения [Б] (N=108)
- 1.2 Първородственици [ПР] (N=58) и
- 1.3 Зdravi контроли [ЗК] (N=60)

Групата на болните се състои от случайна извадка на пациенти с параноидна шизофрения, хоспитализирани в Първа психиатрична клиника при УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ ЕАД – Плевен и амбулаторни пациенти, посещаващи Психиатричния кабинет в ДКЦ II ЕООД Плевен, в рамките на контролни и проследяващи прегледи като част от обичайното им обслужване.

Групата на първородственците е набрана от контингента на роднини от първа родствена линия на пациентите с параноидна шизофрения, придружаващи ги при хоспитализация, контролен или проследяващ преглед.

За съставяне на групата от здрави контроли са набрани на случаен принцип лица, посетители или придружители на пациенти, посещаващи личните лекари и медико-диагностичния блок (клинична, паразитологична и микробиологична лаборатория) в ДКЦ II ЕООД гр. Плевен.

2. Критерии за включване при всички изследвани лица (ИЛ)

- Дееспособни мъже и жени на възраст между 18 и 60 години, подписали форма за информирано съгласие;
- Завършено основно образование – VIII клас;
- Десноръки;
- Свободно да владеят български език;
- Липса на анамнеза за заболяване, декомпенсирано соматично заболяване, прием на психоактивни вещества или алкохол;
- Позитивна нагласа за сътрудничество при участието им изследването и предвидените процедури.

2.1. Критерии за включване на болни с параноидна шизофрения

- Диагноза Параноидна шизофрения: МКБ-10;
- Продължителност на изява на заболяването поне 1 година;
- Прием на редовна адекватна антипсихотична терапия. Поддържащо лечение с един антипсихотичен медикамент от второ поколение и психичното им състояние да е стабилно в продължение на предходните три месеца;
 - Наличие на клинично значими болестни симптоми (позитивни, негативни и на дезорганизация) към момента на изследване – отчетени поне като „леки“ според PANSS и оценка за тежест на заболяването поне „лека“ по CGI ;
 - Да не са приемали антипсихотици не по-малко от 12 часа преди изследването;
 - Без прием на бензодиазепини, тимостабилизатори, антихистамини, ноотропни средства и сходни в близките 3 дни, предхождащи изследването.

2.2. Критерии за включване на Преки роднини (ПР)и здрави контроли (ЗК)

Здрави контроли – липса на психично заболяване и родственици от първа степен с диагноза Параноидна шизофрения.

Преки роднини – поне един родственик с диагноза Параноидна шизофрения, но с липса на психично заболяване на самия родственик.

и за двете групи

- Липса на анамнеза за мозъчно заболяване, декомпенсирано соматично заболяване, прием на психоактивни вещества или алкохол.
- Нормалност се дефинира като липса на голямо ос I или ос II психично разстройство по МКБ-10, базирано на интервю от психиатър и допълнителна информация.
- Използвано е структурираното интервю M.I.N.I.–7.0.2. за отсъствието на налични и придружаващи психиатрични диагнози.

3. Критерии за изключване за всички групи ИЛ:

- Липса на съгласие за участие от страна на ИЛ, респ. отсъствие на подписана форма за информирано съгласие (ИС); наличие на декомпенсирано общо медицинско или неврологично заболяване;
- Телесно заболяване, увреда или дефект, ограничаващо способността на ИЛ да се включи пълноценно в процедурите по изследването;
- Анамнеза за травма на главата с/без загуба на съзнание;
- Достигната максимална образователна степен $\geq$ VIII клас;
- Неспособност да разбират смисъла на инструкциите на изследването.
- Да не са налични следните състояния и/или обстоятелства, с оглед спазването на нозологична чистота на репрезентативната извадка:
 - Друго психично разстройство по МКБ-10;
 - Черепно-мозъчна травма, припадъци, умствена ретардация-IQ под 70 органични увреди в когнитивната, скорошна електроконвулсивна терапия.
 - Зависимост към алкохол/психоактивни вещества (ПАВ), вкл. злоупотреба;
 - Интоксикация с алкохол/ПАВ в предходните 72 часа преди изследването;
 - Наличие на тежко изразени психотични симптоми, значимо нарушаващи участие в оценката на когнитивните функции – поведението на участника е ангажирано дълбоко с психотични преживявания и отговорите на поставените задачи са очебиещо произволни и невалидни;

- Наличие на тежко телесно заболяване, на значими увреди в зрението;
- Фармакогенна акатизия в значима степен – по скалата ESRS-A.
- Лошо разбиране на езика, с оглед отстраняване на смущаващи участието фактори.

3.1. Конкретните критерии са следните за група 1 (Б):

- Друго психично разстройство по МКБ-10.
- Данни за черепно-мозъчна травма в миналото.
- Данни за припадъци със загуба на съзнание в миналото – с изключение на фебрилни гърчове в ранна детска възраст.
- Данни за умствена изостаналост – IQ под 70 Weckslers.
- Данни за друг органичен мозъчен синдром с увреда в когницията.
- Лечение с ЕКТ поне 8 седмици преди началото на изследването.
- Коморбидна зависимост към алкохол / вещества по DSM – V.
- Интоксикация с алкохол и/или психоактивни вещества – поне 72 часа до началото на клиничното наблюдение.
- Данни за тежко декомпенсирано телесно заболяване, нарушаващо участие в изследването, по преценка на изследователя.
- Тежко изразени психотични симптоми – ако нарушават участие в изследването, по преценка на изследователя.
- Оценка за тежест на ЕПС според скалата ESRS-A: с оценка > 2 (лека) за обща преценка за паркинсонизъм, с оценка > 2 (лека) за обща преценка за дистония, с оценка > 2 (лека) за обща преценка за акатизия.
- Значима увреда в зрението, нарушаваща участие в протокола по отношение на изображения и текст, по преценка на изследователя.
- Продължително телесно заболяване, изискващо обгрижване.
- Инвалидност поради друг вид сензорен дефицит.
- Разбира лошо езика на екипа и на информираното съгласие.

3.2 Критерии за изключване за група 2 (ПР):

- пожизнена психиатрична диагноза;
- прием на алкохол/ПАВ, антихистамини през последните 72 часа.

3.3 Критерии за изключване за група 3 (ЗК)

- пожизнена психиатрична диагноза.
- родственик до първа степен с поставена диагноза Параноидна шизофрения.
- прием на алкохол/ ПАВ, антихистамини през последните 72 часа.

IV. МЕТОДИ:

1. Инструменти за демографски и клинични данни, диагностични инструменти

1.1. Клинична карта

1.2. Клинични данни и скали

За съпоставка на дефицитите в когнитивните функции с клиничните аспекти на шизофренната болест бяха избрани за обект на внимание следните показатели:

1.2.1. Клинични данни

- Възраст на болния;
- Възраст при поява на първите болестни симптоми (начало на болестта);

- Давност на болестта в години;

1.2.2. Клинични скали

- Скала за оценка на позитивни и негативни симптоми (PANSS);
- Скала за цялостна оценка на функционирането (WHO-DAS 2.0) пълна версия;
- Международно Мини – Невропсихиатрично интервю (Mini International Neuropsychiatric Interview - M.I.N.I. 7.0.2);
- Скала за екстрапирамидни симптоми – ESRs-A;
- Скала за общо клинично впечатление – CGI-S;
- Формуляр на Edinburgh за десноръкост;

1.3. Инструменти за неврокогнитивна оценка

За трите групи ИЛ са приложени едни и същи невропсихологични тестове в една, и съща последователност за оценка на общ когнитивен статус, и отделните когнитивни сфери. Редът на приложение на инструментите за когнитивна оценка бе съобразен с предполагаемите невропсихологични домейни, които изследват, така че тестове, натоварващи определена функция да не следват непосредствено един след друг.

- Заучаване на 10 думи по Лурия (ЗДДЛ);
- Тест за зрително проследяване – части А и В (TMT – A&B);
- Тест за вербална флуентност – семантична и литерална;
- Тест за заместване на цифри със символи (DSST);
- Тест за изследване на логична памет;
- Тест за ретенция на зрителна информация (BVRT);

4. Методи за статистическа обработка

За целите на анализа на резултатите от различията между групата здрави контроли и преки роднини използвахме сравнителен анализ между извадки посредством Kolmogorov-Smirnov test, медианен тест, а там където бе възможно и сравняване на стандартни отклонения и χ^2 .

В статистическата обработка на данните бяха използвани възможностите на статистическия пакет **SPSS 23.0** за Windows:

- дисперсионен анализ (ANOVA);
- корелационен анализ – коефициенти : Kendall's tau_b ; Spearman's rho.
- вариационен анализ – Paired Samples Test / t-тест на Student
- непараметричен анализ – Wilcoxon Signed Ranks Test;
- непараметричен анализ – Mann Whitney Test.

Като ниво на статистическа значимост е прието $p < 0.05$.

V. Резултати. Статистическа обработка

1. Основни демографски показатели по групи: болни, първородственици и здрави контроли

В проучването взеха участие 226 лица на възраст между 18 и 59 години, разпределени в три групи: ЗК (N=60), ПР (N=58), Б (N=108). Данните, свързани със средната възраст (ЗК: $36 \div 11.4$; ПР: $37 \div 11.7$; Б: $39 \div 10.0$) на участниците в проучването бяха обработени с ANOVA. От проведенния анализ не се установиха статистически значими разлики между групите по този показател ($F = 1.848$, $p = 0.160$).

Не се установиха статистически значими разлики според пола в трите изследвани групи (Chi-Square Test: $\chi^2 = 1.641$, $p = 0.440$). Както е видно и в трите групи преобладаващ е дялът на мъжете: ЗК (N=60, 61.7%), ПР (N=58, 51.7%), Б (N=108, 61.1%).

Относно образователният статус на изследваните лица няма статистически значима разлика в нивото на образование между групите (Chi-Square Test: $\chi^2 = 7.985$, $p = 0.092$). Най-висок е относителният дял на участниците със средно образование ЗК (N=60, 58.3%), ПР (N=58, 56.9%) и Б (N=108, 49.1%) което отговаря на демографското разпределение по образование на населението на Р. България.

Таблица №1. Основни демографски показатели

КОЛИЧЕСТВЕНИ ПРОМЕНЛИВИ								
Показател		Б		ПР		ЗК		р
Възраст (години)	N	108		58		60		0.160
	Средна	39		37		36		
	СО	10.0		11.7		11.4		
	Медиана	38.5		36.5		34.0		
	Минимум	18		18		20		
	Максимум	59		58		58		
КАТЕГОРИЙНИ ПРОМЕНЛИВИ								
Показател		N	%	N	%	N	%	
Пол	Жени	42	38.9	28	48.3	23	38.3	0.440
	Мъже	66	61.1	30	51.7	37	61.7	
Образование	< 11, 12	24	22.2	4	6.9	7	11.7	0.092
	11, 12	53	49.1	33	56.9	35	58.3	
	> 11, 12	31	28.7	21	36.2	18	30.0	
Професионален статус	Заети	41	38.0	49	84.5	55	91.7	n/a
	Безработни	15	13.9	4	6.9	2	3.3	
	Пенсионери	52	48.1	5	8.6	3	5.0	

1.2 Разпределение на групите по заетост

В групата на Б-те от N=108 души: N=52 (48,15%) са пенсионери по болест, N=15 (13,89%) са безработни, N=41 (37,96%) са заети (33 са работещи и 8 са учащи). От групата на ПР N= 5 (8.63%) са пенсионери, N=4 (6.89%) са безработни, N= 49 (84.5%) са заети (9 учат и 40 работят). От групата на ЗК N=3 (5%) са пенсионери; N=2 (3.33%) са безработни, N=55 (91.7%) са заети (50 работят и 5 учат). Всички пенсионери от групата на ПР и ЗК са работили I-ва категория труд, което определя възраст на пенсиониране преди 60 навършени години.

2. Основни данни за клиничното състояние при изследването. Оценка по PANSS. Фактори свързани със заболяването.

Характеристики на хода на болестта и свързаните с нея смущения във функционирането

2.1. Фамилна обремененост с шизофрения

Групата на Б-те е разделена в две подгрупи в зависимост от фамилната си обремененост с шизофрения. От групата на Б-те N=56 (51.9%) са без родственик с шизофрения и N=52 (48.1%)

са с поне един родственик с шизофрения. Един от изключващите критерии за групата на ЗК е наличие на родственик с шизофрения, поради което стойностите на показателя в тази група е 0. Според критериите за включване в групата на ПР броят на лицата с поне един първородственик с шизофрения е равен на броя на членовете на групата – N=58 или 100%.

2.2. Начало на заболяването и продължителност на боледуване

За групата на болните продължителността на заболяването е средно 12.68 ± 8.2 год. Чрез използване на регресионен анализ след нормирането се установи, че средната възраст за начало на заболяването е 24 години (Med. 25.0; Moda 22). В групите по пол в извадката не се установяват значими разлики във възрастта към началото на заболяването между мъже и жени ($p > 0.05$), което позволява адекватно сравняване на двете групи, макар разлика във възрастта да е докладвана в повечето налични проучвания. Липсва разлика и в началната възраст на развитие на заболяването в групите по образование ($p > 0.05$). По продължителност на боледуване също не беше отчетена сигнификантна разлика в подгрупите по пол и образователен статус от групата на Б-те.

2.3. Оценка на клинични симптоми. Тежест на заболяването по PANSS и връзка с изменяеми и неизменяеми фактори

За съпоставка на дефицитите в различните когнитивните сфери с клинични симптоми при шизофрения, като основна методика за оценяване избрахме Скалата за оценка на позитивни и негативни симптоми (PANSS), тук приложена чрез един от нейните пентагонални модели – на Wolthaus J. et al. (2000), представящ шизофренните симптоми в пет айтема: позитивен, негативен, дезорганизация, възбуда-враждебност и депресивност. Скалата за оценка на позитивните и негативните симптоми (PANSS) е най-широко използваният инструмент за оценка на психопатологията при шизофрения в клинични проучвания. Като основа за анализ в настоящото проучване, приехме не отделни показатели на скалата PANSS, а три от петте айтема (позитивен, негативен и дезорганизация), всеки със сумата от оценките на присъщите му показатели.

В допълнение, извършихме оценка на тежест на болестта по Скалата за общо клинично впечатление – CGI-Severity.

В таблица №2. е представено състоянието на болните с отчетливо изразено клинично представяне. Общата оценка по PANSS 71.44 ± 7.50 е сравнително висока с изразени позитивни 13.89 ± 3.48 и негативни 14.25 ± 4.16 симптоми, както и маркантни симптоми на дезорганизация – 15.67 ± 4.15 .

Оценката по CGI-S не надвишава умерена степен на тежест.

2.4. Тежест на заболяването по PANSS

2.4.1. Различия по пол и резултати по PANSS

N= е различие в общия резултат по PANSS в подгрупите на мъже и жени. Жените показват средно по-нисък резултат от мъжете, както за позитивния и негативен айтеми, така и за симптомите на дезорганизация. За сравняване използвахме t-test на Fisher за две независими извадки. Тези симптоми се представиха със значима разлика при болните от шизофрения жени и мъже. С оглед добра съпоставимост на данните в контекста на изследването обработихме получените резултати с непараметричен анализ (Mann Whitney Test), с вариационен анализ (ANOVA One way) и с корелационен анализ (Kendall; Spearman). Според изчислената оценка по PANSS ($t(106) = 5.323$, $p = 0.0001$) се установи статистически значимо различие в

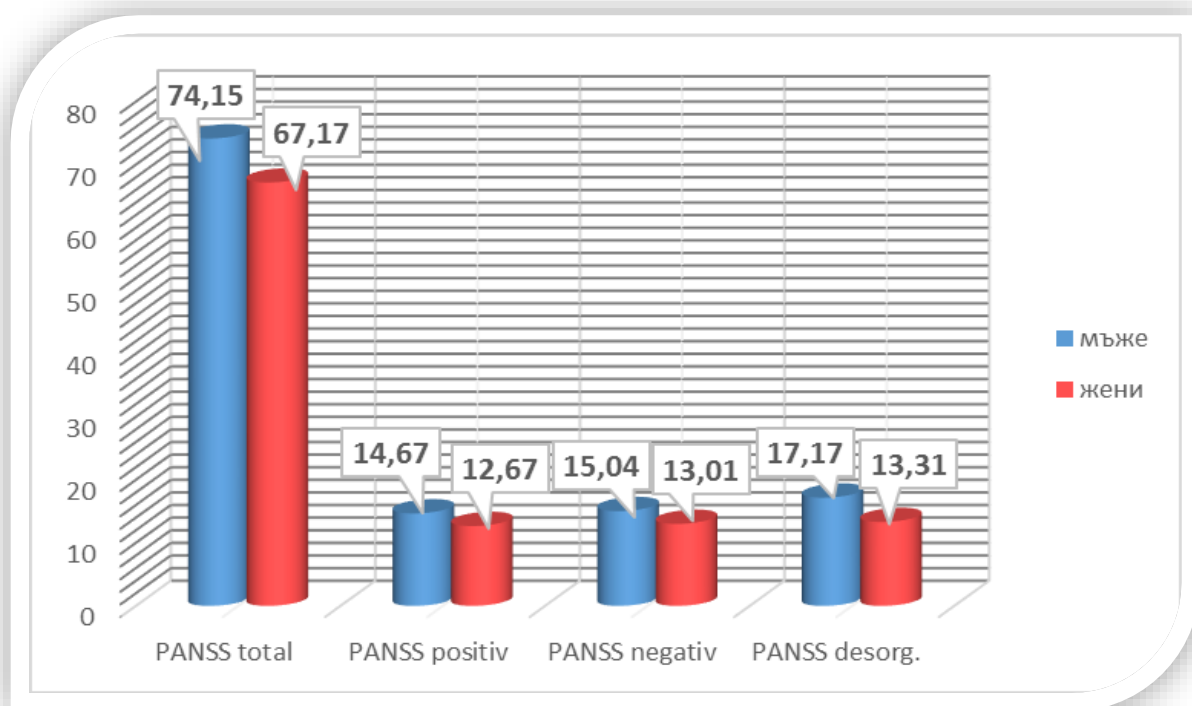
средноаритметичните стойности за групата на мъжете (Mean = 74.15) в сравнение с тази на жените (Mean = 67.07).

При жените бяха установени средно по-ниски стойности по общата оценка на PANSS, в сравнение с тези при мъжете. (табл. №2, граф. №1).

Таблица №2. Резултати от PANSS по пол

PANSS	БОЛНИ	МЪЖЕ	ЖЕНИ	t (м-ж)	p= (м-ж)
N=	108	66	42	5,28	0.001
PANSS total	71,44±7,50	74,15±6,89	67,17±6,40	4,07	0,001
PANSS positiv	13,89±3,48	14,67±3,48	12,67±3,15	2,55	0,012
PANSS negativ	14,25±4,16	15,04±3,98	13,01±4,19	2,51	0,012
PANSS desorg.	15,67±4,16	17,17±3,22	13,31±4,41	4,09	0,001

Графика №1. Резултати от PANSS по пол



Легенда: PANSS total – общ резултат по PANSS; PANSS positive – резултат от позитивна субскала; PANSS negative – резултат от негативна субскала; PANSS desorg – резултат от субскала дезорганизация

2.4.2. Влияние на образованието върху общия резултат по PANSS

В групите, разпределени по образование се установиха съществени различия в тежестта на заболяването, измерена с PANSS, като тези с основно образование показват най-високи

стойности, а тези с висше – най-ниски (Mediana съотв. основно; средно и висше 53.04; 47.26; 38.81, K-W12.77; $p=0.0017$). Резултатите от проведените дисперсионен и последващ постхок Tukey HDS анализ очертаха статистически значима разлика в групите на отделните образователни категории според изчислената оценка по PANSS ($F(2, 105) = 4.915$, $p < 0.01$). Използваният постхок тест на Tukey HDS показва, че средно аритметичните стойности за групата на лицата с основно образование (Mean = 74.08) са статистически значимо различни от средноаритметичните стойности за групата лица с висше образование (Mean = 68.16).

2.4.3. Възраст, продължителност на заболяването, фамилна обремененост и корелации с общ резултат по PANSS

За установяване на различие в отделните групи за пол, степен на образование, фамилна обремененост и заетост според оценката по PANSS са използвани t-тест и еднофакторен дисперсионен анализ ANOVA.

При нормирането на двата показателя ($r=29.32$; $p=0.0021$) се разкри статистически значима връзка между продължителността на заболяването и резултата по PANSS, т.е. колкото по-голяма е продължителността на заболяването в години, толкова по-изразена е тежестта на симптоматиката.

Не беше регистрирана значима корелация на величините „възраст“ и „резултат по PANSS“ ($p > 0.05$).

Установена е статистически достоверна връзка между общия резултат по PANSS и показателя „начало на заболяването“, но само при отчитане на величината „продължителност“ ($p=0.045$). Болните с по-ранна възраст на начало на заболяването показват по-тежка симптоматика.

Анализът на резултатите от крайната оценка по PANSS ($t(106) = -2.684$, $p=0.008$) показва налична статистически значима разлика между изследваните болни с анамнеза за фамилна обремененост с шизофрения (Mean = 73.37) и необременените (Mean = 69.57), като при изследваните лица с обремененост се регистрира достоверно по-висок резултат по PANSS ($p=0.0482$).

В 95% конфиденциален интервал липсва връзка между фамилната обремененост и началото на заболяването, но такава е възможна в 90% конфиденциален интервал ($p=0.0840$). За потвърждаване/отхвърляне на тази корелация са необходими нови проучвания с по-голяма извадка болни.

2.4.4. PANSS – позитивни симптоми

Проучването не установи разлика между изразеността на позитивната симптоматика в зависимост от възрастта към момента на изследване ($p > 0.05$), възрастта към началото на заболяването ($p > 0.05$) и продължителността на заболяването ($p > 0.05$). Жените показват по-слабо изразена позитивната симптоматика в сравнение с мъжете ($F=9.11$; $p=0.0032$).

1.4.5. PANSS – негативни симптоми

С напредването на възрастта тежестта на негативната симптоматика се увеличава ($p=0.0295$). Не се установи корелация между възрастта (в години) към дебюта на болестта ($p > 0.05$). С продължителността на психозата се увеличава негативната симптоматика ($r=31$; $p=0.0012$). Мъжете показват по-високи стойности на айтемите от негативните скали в сравнение с жените ($F=6.77$; $p=0.0106$).

2.4.6. PANSS – синдроми на дезорганизация

Връзката между тежестта на симптомите на дезорганизацията и възрастта на болните е несигурна ($p=0.05$) в 95% конфиденциален интервал. Възрастта към началото на заболяването няма отражение върху симптомите на дезорганизация ($p>0.05$), но съществува умерено статистически значима връзка между продължителността на заболяването и тежестта на симптомите на дезорганизация ($r=3$; $p=0.001$). В групата на болните мъже се регистрират значимо по-високи стойности на тежестта на синдромите на дезорганизация ($F=33.62$; $p=0.0001$) в сравнение с тези при жените.

Коефициентите на Фишер и на статистическата значимост сочат, че разликите между мъжете и жените са най-значими по отношение на симптомите на дезорганизация, следвани от негативните и с най-ниска значимост – за позитивните симптоми.

2.5. Заетост и резултати по PANSS

С цел да се открие статистически значимо различие между трите социални групи (пенсионери, безработни и заети) според резултатите по PANSS е използван *post hoc* анализ по метода на Bonferroni за сравнение по двойки. Тестът за равенство на коригираните средноаритметични стойности е статистически значим: $F(2, 105)=5.555$, $p<0.05$. Сравнението по двойки с корекцията на Bonferroni при първоначално ниво за алфа $\alpha=0.05$ показва, че коригираната средноаритметична стойност PANSS за заетите ($M=68.488$, $SE=1.132$) е статистически значимо различно от групата на пенсионери по болест ($M=73.500$, $SE=1.005$). По отношение на позитивната ($F(2, 105)=5.372$, $p<0.01$) и негативната симптоматика ($F(2, 103)=24.332$, $p<0.01$), както и при симптомите на дезорганизация ($F(2, 105)=23.317$, $p<0.01$) също се установиха съществени различия между пенсионери и заети, безработни и заети.

Данните показват, че болните с по-тежка симптоматика по PANSS са пенсионери по болест (табл. №3).

Таблица №3. Заетост и тежест на симптоматиката по PANSS

PANSS	Болни	Пенсионери по болест	Безработни	Заети *
	n = 108	n = 52	n = 15	n = 41
PANSS total	71,44±7,50	73,5±7,69	72,07±6,76	68,49±6,82
PANSS positiv	13,89±3,48	14,96±3,72	12,40±3,22	13,07±2,84
PANSS negativ	14,25±4,16	16,42±3,29	14,40±2,38	10,89±4,65
PANSS desorg.	15,67±4,16	17,86±3,41	14,47±3,58	12,83±3,89

* В групата на заетите са включени работещите и учащите

Легенда: PANSS total – общ резултат по PANSS; PANSS positiv – резултат от позитивната субскала; PANSS negative – резултат от негативната субскала; PANSS desorg – резултат от субскала дезорганизация

3. Когнитивни показатели и сравнителен анализ между трите групи: болни, първородственици и здрави контроли

3.1. Изследване на слухово-речева памет. Тест на заучаване на десет думи по Лурия (ЗДДЛ).

В българската психологична и психиатрична практики е широко разпространен и използван тестът за заучаване на 10 думи, разработен от Александър Лурия. Използва се както за регистрация на годностите на паметта за здрави хора, така и като важна част от батерията за установяване на когнитивен дефицит.

Тестът за заучаване на 10 думи на Лурия, дава възможност за диференцирана оценка на състоянието на компонентите на вербалната памет: **процесите фиксация, заучаване, ретенция и репродукция**. Средният брой възпроизведени думи от ИЛ при всеки от първоначалните 5 прочитания на тестовия набор се използва за оценка на няколко паметови параметъра: максимална и средна фиксация ($U_{ф.ср}$ и $U_{ф.макс}$) от една страна, а от друга – служи за построяване на т.нар. крива на запаметяване, която разкрива състоянието на процеса на заучаване. След час разсейващи занимания броят на възпроизведени думи участва в изчисляването на два индекса, оценяващи процеса на извличане на информация от паметта – **успеваемост на репродукция** ($U_{реп}$) и **средна успеваемост на възпроизвеждане** ($U_{в.ср.}$), а също и в изчисляването на индекса за оценка на процеса на съхраняване на придобитата информация в паметта – **успеваемост на ретенция** ($U_{рет}$).

Данните, получени в настоящото изследване установиха по категоричен начин разлики в резултатите по всички показатели за успеваемост на теста за вербална памет между групите на Б и ПР (табл. №4).

Таблица №4. ЗДДЛ – междугрупови сравнения

ТЕСТ	БОЛНИ (N)	ПРЕКИ РОДНИНИ	ЗДРАВИ КОНТРОЛИ	p (Б-ПР)	p (ПР-ЗК)
N	108	58	60		
$U_{ф.ср}$	63.93	77.48	78.02	0.0001	>0.05
$U_{реп.}$	73.77	81.70	80.37	0.0001	>0.05
$U_{в.ср}$	88.2	94.13	93.12	0.0350	>0.05
$U_{рет}$	57.17	71.3	70.17	0.0001	>0.05
$U_{ф.макс.}$	76.02	86.72	86.17	0.0001	>0.05
Интрузии	0.74	0.14	0.08	0.0001	>0.05

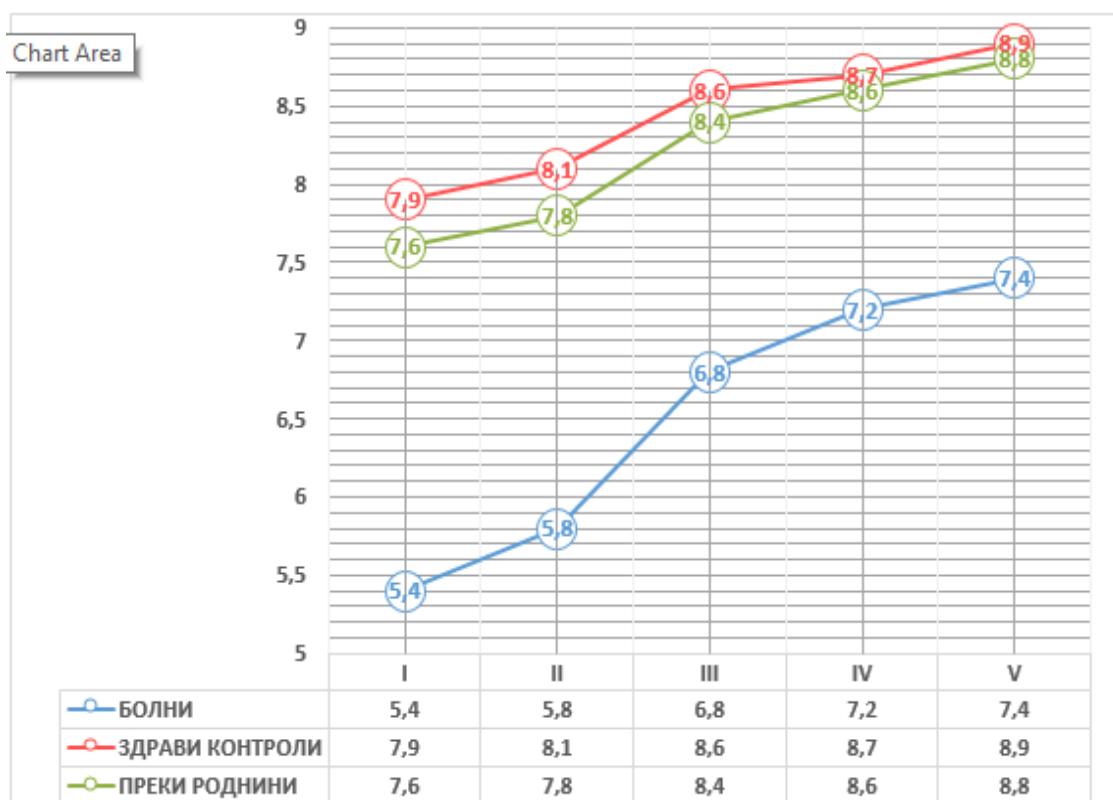
Легенда: N-брой изследвани; $U_{ф.ср}$ -средно аритметично от петте повторения; $U_{реп.}$ - успеваемост на репродукцията; $U_{в.ср}$ -средна успеваемост на възпроизвеждане; $U_{рет}$ - успеваемост на ретенцията; $U_{ф.макс.}$ - максимален брой думи възпроизведени при което и да е от 5^{те} повторения; интрузии – думи не съществуващи в списъка.

При всяко от петте повторения Б-те възпроизвеждат по-малко думи от ПР и ЗК. Средната успеваемост на фиксация при Б е 63.93%, при ПР – 75.48%, ($p=0.0001$). Съответни са и различията в резултатите от изследването на максималната успеваемост при фиксация на

групите Б и ПР ($p=0.0001$), както и по броя на интрузиите (думи в несъответстващи на тези в списъка). Б-те демонстрират сигнификантни различия по брой на интрузии и по отношение групите на ПР и ЗК ($p=0.0001$). Анализът на кривите на заучаване при Б и ПР (граф. № 2.) също представя съществени достоверни отклонения ($\chi^2=17.624$; $p=0.007$).

Резултатите от изследването на репродукция, ретенция и средно възпроизвеждане също показаха статистически значима разлика между постиженията на Б и ПР (табл.№4). Такава разлика ($\chi^2=17.624$; $p=0.007$) се наблюдава и по типа на кривите на запаметяване между Б-те и групите на ПР и ЗК (граф. № 2). Най-често Б-те се представят с възходящ тип крива, следвана от зигзагообразна и само при $N=3$ графиката е с ниско плато. При ПР типа крива най-често е възходящ, следван от зигзагообразен тип и само при един е регистрирано ниско плато. ЗК най-често показват възходящ тип крива, следвана от зигзагообразна, като нито един не показва низходящ тип крива. При $N= 28$ (25.9 %) от Б-те не беше установено никакво нарушение на слухово-речевата памет. При сравняване на резултатите за успеваемост на теста на Лурия за вербална памет и в кривите на заучаване не бяха регистрирани статистически значими разлики за групите на ПР и ЗК (граф. № 2.).

Графика№2. Крива на запаметяване – междугрупови сравнения



3.2. Логична памет

Тестът изследва епизодичната памет и се състои от два кратки разказа, всеки от които с 24 компонента. Дизайнът на методиката изисква последователно да се изчетат два разказа. Изследваното лице трябва да възпроизведе последователно и в същия ред двата разказа, и да следва логическата връзка между звената на фабулата в двата текста. За сравнение на логическата памет при трите групи ИЛ използвахме Kruskal-Wallis test. При първия разказ Б-те възпроизвеждат средно 8 компонента (30.35%), а при втория текст – средно 6 компонента

(23.24%) от стимулирания материал. ПР и ЗК също възпроизвеждат средно повече компонента при първия разказ – ПР:14 компонента (58.91%); ЗК:13 компонента (56.50%), отколкото при втория – ПР:11 компонента (44.51%); ЗК:12 компонента (48.65%). И при трите групи ИЛ се наблюдават съществени различия в броя/% на възпроизведените компоненти при първия и втория разказ – Б ($z = -7.275$; $p = 0.001$); ПР ($z = -5.949$; $p = 0.001$) и ЗК ($z = -4.968$; $p = 0.001$). Б-те се различават от ПР и ЗК по броя на възпроизведените компонента от двата разказа ($p = 0.0001$). Групите на ПР и ЗК не демонстрират значими различия по брой възпроизведени компонента и на двата разказа (>0.05). Между двата разказа има относително ниска честота на интерконтаминиране. Среща се при $N=28$ (25.9%) от Б-те и разказа завършва с изцяло подменено съдържание.

3.3. Екзекутивни функции

3.3.1. Вербална флуентност (ВФ)

Данните за вербалната флуентност (ВФ) – семантична и литерална са представени в таблица № 5. Използвани са двата теста за вербална флуентност: за **семантична флуентност** – Isaack's Set Test (IST) и за **литерална флуентност** (букви К,А,М,Е). Болните са генерирали средно 28.59 думи при семантична ВФ, като $N=44$ (40.74%) са с резултат над 30/31т., а $N=64$ (59.26%) са генерирали под 27 думи. Същевременно, групата на Б-те се отличава статистически от групата на ПР по постиженията на семантична и литералната ВФ: ($p = 0.0001$). Данните показват, че по отношение на литералната ВФ Б-те са генерирали средно по 18.05 думи за 1 мин., като само 39 (36.1%) са успели да генерират над 20 думи. Прави впечатление наличието на статистически значима разлика и по двата показателя за пациентите с шизофрения, спрямо останалите две групи, докато за литералната флуентност има различия само между групите ПР и ЗК ($p = 0.0021$).

Таблица №5. Различия в трите групи по вербална флуентност

ТИП	Болни	Преки роднини	Здрави контроли	p (Б-ПР)	p (ПР-ЗК)
Семантична Флуентност (точки)	28.59	32.91	34.38	0.0001	>0.05
Литерална Флуентност (точки)	18.05	21.66	23.25	0.0001	0.0021

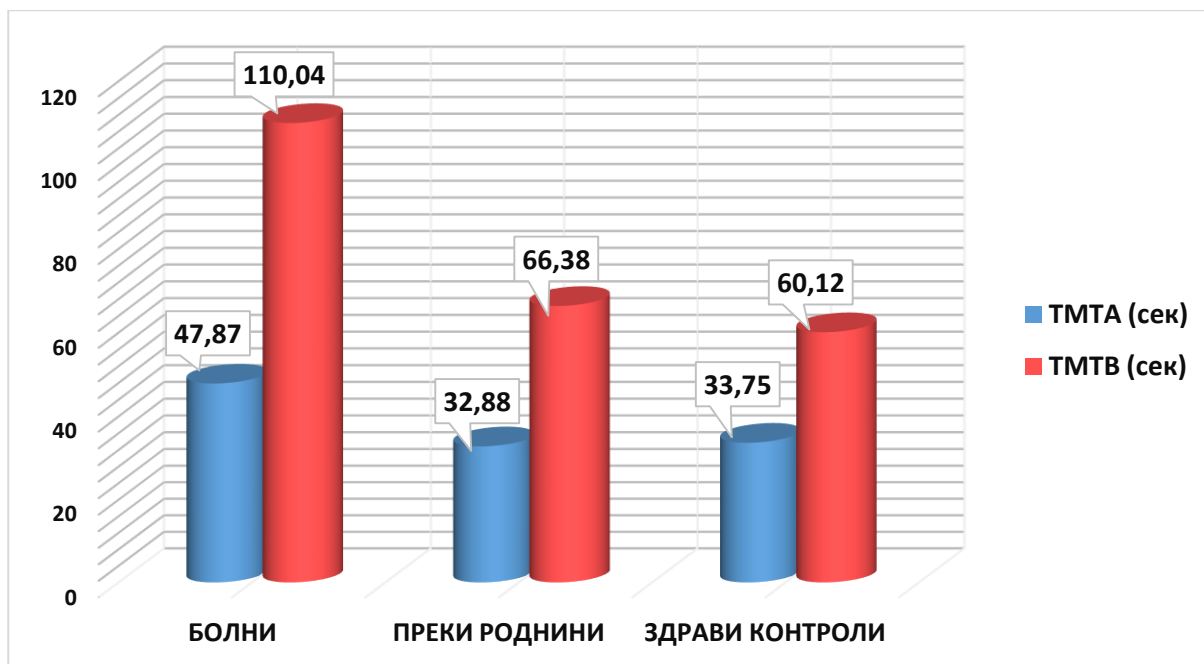
3.4. Психомоторна скорост

3.4.1. Trial Making – Test A&B

За междугрупови сравнения на резултатите е използван теста на Mann-Whitney или U-тест за ранжирани суми. Болните се отличават от ПР и ЗК и по двата теста, докато ЗК и ПР се отличават само по тест ТМТ-В (фокусирано внимание и възможност за превключване в мисловни схеми). Групата на Б-те се отличава статистически по скорост и качество (брой грешки) от групите на ПР и ЗК. Болните изпълняват ТМТ-А средно за 47.87 сек, ПР за 32.88 секунди, а ЗК за 33.75сек. Б-те и ПР статистически се различават и по двата показателя: време за изпълнение ($U = -5.544$; $p = 0.001$) и брой грешки ($U = -2.964$; $p = 0.003$). Грешките, макар и налични в групата на Б-те, са сравнително малко. От 108 пациента само $N=13$ (12.03%) са

направили по 1 или 2 грешки. При изпълнението на ТМТ-В групата на Б-те се отличава статистически по скорост и качество (брой грешки) от групите на ПР и ЗК (граф.№№3,4.).

Графика №3. Различия по ТМТ-А&В по скорост на изпълнение



Графика №4. Различия по ТМТ-А&В по брой грешки



Б-те изпълняват ТМТ-В средно за 110.4 сек и са допуснали средно по 3 грешки, а над 4 (4-7) грешки са допуснали N=53 (49.07%). Нашето изследване установи значими разлики за групите на Б и ПР и по двата показателя – време за изпълнение ($U = -7.170$; $p = 0.001$) и брой грешки ($U = -5.019$; $p = 0.001$). Сходни разлики са установени и при сравняване на резултатите за групите на ПР и ЗК при изпълнението на ТМТ-В. ПР изпълняват теста за 66.38 секунди, със средно 1.19 грешки, а ЗК за 60.12 секунди със средно 1.08 грешки. ЗК и ПР не показват различия

в успеваемостта на TMT-A ($p>0.05$), но се отличават значимо по успеваемост на TMT-B ($p=0.0241$), като ЗК показват значимо по-високи резултати (граф.№№3,4.)

3.4.2. DSST – Digit Symbol Substitution Test (субтест №10 от скалата на Weckler)

Данните са систематизирани в таблица № 6.

Болните се отличават от останалите групи значимо по всички показатели, докато различията при групите на ПР и ЗК са само по броя грешки на теста.

Средната успеваемост на теста при болните е 33.92 ± 11.34 компонента (от 17 до 67), резултат по-нисък от средната норма на теста (>37). От всички изследвани болни $N=69$ (63.88%) показват ниски резултати на теста (снижена скорост на информационна преработка), като при $N=23$ (21,29%) от болните е установено сериозно нарушение на успеваемостта – под 25 компонента. Без грешки на теста се представиха $N=43$ (39.81%) от изследваните лица. При $N=11$ (10.2%) беше отчетена 1 грешка, при $N=28$ (25.9%) – 2, при $N=12$ (11,1%) – 3; при $N=13$ (12.03%) – 4 и само при $N=1$ болен (0.9%) – 5 грешки. Тези данни налагат извода че половината $N= 54$ от изследваните болни са без/или с допустим брой грешки (1), а при останалите $N=54$ (50%) е регистрирано различно по степен нарушение на фокусираното внимание. Тежестта на нарушенията в скоростта на преработка на информацията и на фокусираното внимание корелират значимо ($p=0.0001$).

Таблица №6: Различие по групи по DSST

ТИП	Болни	Преки роднини	Здрави контроли	p (Б-ПР)	p (ПР-ЗК)
DSST (точки)	33.92	44.02	44.74	0.0001	>0.05
DSST (грешки)	1.44	0.86	0.8	0.0001	0.001

3.5. Визиопропространствени способности

Изследването беше проведено с Бентон тест за ретенция на зрителна информация – BVRT (вариант А, серия Е). Динамиката на стойностите, получени от изследването с Бентон тест е систематизирана в таблица №7. Болните се отличават от здравите си родственици по всички показатели на Бентон тест, с изключение на добавяния, ротации и грешки от големина. От представените данни е видно, че Б-те правят значимо повече грешки в ляво зрително поле в сравнение с дясното зрително поле ($z = -3.144$; $p=0.0002$) за разлика от групата на ПР ($z=-1.273$; $p=0.203$) и ЗК ($z = -0.159$; $p=0.873$), при които няма значима разлика между грешките в ляво и дясно зрително поле. ПР и ЗК се отличават по брой верни отговори, като ПР дават по-малко верни отговори. ПР имат повече общ брой грешки ($p=0.0001$) и грешки в ляво ($p=0.008$) и дясно зрително полета ($p=0.0011$) в сравнение със ЗК. По определяне на видовата характеристика на грешките установихме, че при ПР се срещат повече персеверации ($p=0.0027$), грешки от местоположение ($p=0.009$) и хоризонтални размествания ($p=0.001$). Резултатите на ПР и ЗК не се отличават по дисторзии, добавяния, липси и ротации. Изглежда, че е възможно ПР да правят малко повече грешки от големина, отколкото ЗК ($p=0.0566$), макар и с ниска статистическа достоверност – 90% конфиденциален интервал.

Болните се отличават значимо от своите родственици по честота на рисуване от дясно наляво ($p=0.0001$), а здравите родственици от своя страна рисуват по-често от ЗК от дясно наляво ($p=0.001$). Освен това, болните много по-често от своите първородственици рисуват

кръгова фигура вместо ъглова ($p=0.0001$), което се наблюдава също и при ПР сравнени със ЗК ($p=0.0205$).

Таблица №7. Различия между трите групи по Бентон тест (BVRT) Mann-Whitney test

ТИП	Болни	Преки роднини	Контроли	z	p (Б-ПР)	z	p (ПР-ЗК)
Верни	3.58	5.74	6.45	-6.482	0.0001	-2.435	0.01
Грешни	12.04	5.81	4.30	-7.495	0.0001	-3.255	0.001
Грешни в ляво зрително поле	6.06	2.88	2.07	-6.285	0.0001	-2.645	0.008
Грешни в дясно зрително поле	4.97	2.53	2.10	-6.555	0.0001	-1.579	0.0011
Добавяния на фигури и елементи	0.41	0.14	0.13	-1.585	>0.05	-0.073	>0.05
Липса на фигури	1.41	0.40	0.52	-3.381	0.001	-0.813	>0.05
Дисторзии – изкривяване на фигури	3.08	0.88	0.77	-6.008	0.0001	-0.763	>0.05
Персеверации на фигури	1.78	0.86	0.42	-3.942	0.0001	-2.210	0.027
Ротации на фигури	1.35	1.28	1.10	-0.241	>0.05	-0.715	>0.05
Грешки от местоположение	2.07	0.88	0.63	-5.101	0.0001	-1.290	0.009
Грешки от големина	1.58	1.00	0.70	-1.918	>0.05	-1.757	>0.05
Хоризонтално разместване на фигури	0.66	0.28	0.13	-3.756	0.0001	-1.771	0.001

При сравняване на обектната и пространствената визуална памет се установи, че Б-те правят средно 1,36 брой грешки при пространствената памет и 2,33 брой грешки при обектната памет, което свидетелства, че при болните е по-засегната обектната памет ($t=-6,61$; $p=0,001$). В групите на ПР и ЗК не се обективизира разлика между обектната и пространствената памет ($p \geq 0.05$).

4. Когнитивни показатели и корелации с изменяеми, неизменяеми фактори, и фактори от страна на болестта

4.1. Възраст

Влиянието на възрастта е изследвано с корелационен анализ, като е използван коефициент на корелация по Pearson-R, който измерва линейната връзка между две количествени променливи. Възрастта влияе негативно върху психомоторната скорост и при трите групи ИЛ, изследвани с TMT-A&B и DSST. За групата на Б-те при TMT-A ($R=0.29$; $p=0.0220$); ПР ($R=0.374$; $p=0.004$); ЗК ($R=0.259$; $p=0.0045$). При TMT-B за групата на Б-те ($R=0.33$; $p=0.0006$); ПР ($R=0.390$; $p=0.002$); ЗК ($R=0.412$; $p=0.001$). Възрастта се отразява негативно и върху резултатите от DSST. При изпълнение на DSST за групата на Б-те ($R=-0.28$; $p=0.0033$); ПР ($R=-0.300$; $p=0.002$); ЗК ($R=-0.275$; $p=0.0033$). При всички ИЛ се удостоверява негативното отражение на възрастта върху фиксацията при епизодичната памет, но не и върху семантичната памет. С увеличаване на възрастта се намаляват възможностите за фиксация и се увеличава броя на интрузиите в трите групи ИЛ. Отражението на възрастта върху средната фиксация в групата на Б-те е ($R=-0.20$; $p=0.0334$); за ПР е ($R=-0.381$; $p=0.003$) и за ЗК е ($R=-0.498$; $p=0.0026$). Възрастта не се отразява върху постиженията на теста за логичната памет и вербална

флуентност при трите групи ИЛ. С увеличаване на възрастовия показател се увеличава и броя на персеверациите при визуалната памет при всички изследвани лица: Б ($R=-0.30$; $p=0.002$); ПР ($R=-0.308$; $p=0.019$); ЗК ($R=-0.508$; $p=0.001$).

4.2. Пол

Резултатите, получени от изследването на ПР и ЗК с теста на Колмогоров-Смирнов свидетелстват, че полът не оказва влияние върху постиженията на неврокогнитивните тестове.

При болните жени бяха регистрирани по-добри резултати при краткосрочната слухово-речевата памет ($F=4.48$; $p=0.367$), но не и по отношение на дълговременната, която и при двата пола е еднакво засегната ($p>0.05$). Полът оказва отражение единствено върху броя на компонентите на втория разказ, като мъжете се представят по-зле от жените ($F=4.73$; $p=0.0319$). Не бяха регистрирани различия по пол при изпълнението на задачите за вербална флуентност и в трите групи ИЛ.

Жените имат и по-добра психомоторна скорост, когато се използва DSST ($F=5.41$; $p=0.0220$), но не и TMT-A ($p>0.05$), където не бяха намерени различия в постиженията между двата пола. Като цяло, жените от групата на Б-те показват значимо по-добро представяне на DSST от мъжете, но при отчитане на възрастта и образованието показателите в двете групи се изравняват ($p>0.05$). Жените се представят по-добре и на TMT-B ($F=4.83$; $p=0.0302$).

При Бентон тест болните мъже дават по-малко верни отговори ($F=12.28$; $p=0.0007$) и правят повече грешки в сравнение с жените ($F=7.68$; $p=0.0066$).

4.3. Образование

Влиянието на образованието върху неврокогнитивните тестове при трите групи изследвани лица е представено в табл. №№ 8,9,10. Според направения дисперсионен анализ в групата на Б-те образованието влияе върху всички когнитивни показатели с изключение на логичната памет и средно възпроизвеждане при слухово речевата памет. Влиянието на образованието е особено отчетливо при тестовете за вербалната памет, зрителна памет и вербална флуентност. Тази тенденция се запазва и по отношение на психомоторната скорост. При изследване на психомоторната скорост с DSST, но не и с TMT-A&B, по-високо образованите ПР и ЗК показват по-добри резултати ($p=0.0001$).

По отношение на краткосрочната слухово-речева памет, визуалната памет и езекутивните функции по-високото образование е свързано с по-добро представяне на тестовете при ПР и ЗК.

Таблица №8. Влияние на образованието върху изследваните когнитивни показатели при болни с шизофрения

ТЕСТ	Коефициент на Фишер F	p	Качествено сравнение*
У _{ф.ср} (успеваемост на фиксация средно)	14.70	0.0001	1<2<3
У _{ф.макс} (максимален брой думи, възпроизведени при което и да е от 5-те повторения)	17.68	0.0001	1<2<3
У _{реп} (успеваемост на репродукцията)	4.67	0.0114	1<3
У _{рет} (успеваемост на ретенцията)	14.70	0.0001	1=2<3
У _{в.ср.} (средна успеваемост на възпроизвеждане)	NS	>0.05	1=2=3
Логична памет 1 – първи разказ	NS	>0.05	1=2=3

Логична памет₂ – втори разказ	13.56	0.0001	1<2<3
ВФ-семантична (вербална флуентност - семантична)	35.21	0.0001	1<2<3
ВФ-литерална (вербална флуентност- литературална)	40.75	0.0001	1<2<3
TMT-A (секунди) (Trail Making Test part-A)	5.44	0.0057	1<2=3
TMT-A грешки (Trail Making Test part-A)	10.44	0.0001	1>2=3
TMT-B (секунди) (Trail Making Test part-B)	14.22	0.0001	1>2>3
TMT-B грешки (Trail Making Test part-B)	21.22	0.0001	1>2>3
DSST точки (Digit Symbol Substitution Test)	22.90	0.0001	1<2<3
DSST грешки (Digit Symbol Substitution Test)	12.06	0.0001	1>2>2
Бентон верни (Бентон тест брой верни отговори)	25.69	0.0001	1<2<3
Бентон грешни (Бентон тест брой грешни отговори)	15.60	0.0001	1>2=3

**Легенда:* 1- основно образование (под 12 години); 2-средно образование (11/12 завършени години);
3 - висше образование (12+)

Таблица №9. Влияние на образованието върху изследваните когнитивни показатели при ПР

ТЕСТ	Коефициент на Фишер F	p	Качествено сравнение*
У ф.ср (успеваемост на фиксация средно)	8.747	0.001	1<2<3
У ф.макс (максимален брой думи, възпроизведени при което и да е от 5-те повторения)	6.339	0.003	1<2=3
У реп (успеваемост на репродукцията)	NS	>0,05	1=2=3
У рет (успеваемост на ретенцията)	5.070	0,010	1<2=3
У в.ср. (средна успеваемост на възпроизвеждане)	NS	>0.05	1=2=3
Интрузии (думи не съществуващи в списъка)	5.823	0.005	1>2=3
Логична памет 1 – първи разказ	NS	>0.05	1=2=3
Логична памет₂ – втори разказ	NS	>0.05	1<2<3
ВФ-семантична (вербална флуентност- семантична)	10.042	0.0001	1<2<3
ВФ-литерална (вербална флуентност-литерална)	13240	0.0001	1<2<3
TMT-A (секунди) (Trail Making Test part-A)	3.809	0.028	1<2=3
TMT-A грешки (Trail Making Test part-A)	NS	>0.05	1=2=3
TMT-B (секунди) (Trail Making Test part-B)	NS	>0.05	1=2=3
TMT-B грешки (Trail Making Test part-B)	NS	>0.05	1=2=3
DSST точки (Digit Symbol Substitution Test)	5.667	0.002	1=2<3
DSST грешки (Digit Symbol Substitution Test)	7.195	0.0001	1=2>3
Бентон верни (Бентон тест брой верни отговори)	7.645	0.001	1<2=3
Бентон грешни (Бентон тест брой грешни отговори)	7.193	0.002	1>2=3

**Легенда:* 1- основно образование (под 12 години) 2-средно образование (11/12 завършени години),
3 - висше образование (12+)

Таблица №10. Влияние на образованието върху изследваните когнитивни показатели при ЗК

ТЕСТ	Коефициент на Фишер F	p	Качествено сравнение*
У _{ф.ср} (успеваемост на фиксация средно)	16,128	0.001	1<2<3
У _{ф.макс} (максимален брой думи, възпроизведени при което и да е от 5-те повторения)	13,334	0.001	1<2<3
У _{реп} (успеваемост на репродукцията)	NS	>0,05	1=2=3
У _{рет} (успеваемост на ретенцията)	14,396	0,001	1<2=3
У _{в.ср.} (средна успеваемост на възпроизвеждане)	NS	>0,05	1=2=3
Инtruзии (думи не съществуващи в списъка)	20,137	0,001	1>2=3
Логична памет ₁ – първи разказ	NS	>0,05	1=2=3
Логична памет ₂ – втори разказ	NS	>0,05	1<2<3
ВФ-семантична (вербална флуентност-семантична)	37,668	0.001	1<2<3
ВФ-литерална (вербална флуентност-литерална)	33,605	0.001	1<2<3
TMT-A (секунди) (Trail Making Test part-A)	3,809	0.028	1<2=3
TMT-B (секунди) (Trail Making Test part-B)	NS	>0,05	1=2=3
TMT-B (секунди) (Trail Making Test part-B)	NS	>0,05	1=2=3
TMT-B грешки (Trail Making Test part-B)	NS	>0,05	1=2=3
DSST точки (Digit Symbol Substitution Test)	10,438	0.001	1<2=3
DSST грешки (Digit Symbol Substitution Test)	27,631	0.001	1>2=3
Бентон верни (Бентон тест брой верни отговори)	22,588	0.001	1<2<3
Бентон грешни (Бентон тест брой грешни отговори)	41,983	0.002	1>2>3

***Легенда:** 1- основно образование (под 12 години) 2-средно образование (11/12 завършени години), 3 - висше образование (12+)

5. Влияние върху когнитивните показатели на фактори, свързани с болестта

5.1. Фамилна обремененост

В настоящото проучване се получиха достоверни данни за негативното отражение на фактора фамилната обремененост върху визуалната памет. При теста на Бентон фамилно обременените болни допускат повече общ брой грешки ($F=3.15$; $p=0.0280$) и грешки в дясно зрително поле ($F=4.17$; $p=0.0079$). Фамилната обремененост е свързана и с по-лоши постижения на теста за логична памет ($F= 3.49$; $p=0.0184$) и средна фиксация при ЗДДЛ ($F=3.94$; $p=0.0145$), но не влияе върху психомоторната скорост измерена с TMT-A&B и DSST.

5.2. Влияние на продължителността на заболяването върху постиженията на неврокогнитивните тестове

От направения корелационен анализ се установи, че продължителността на заболяването в години влияе върху постиженията на тестовете за психомоторна скорост. Слаба е връзката между продължителността на заболяването (в години) и справянето с DSST ($R= -0.24$; $p=0.0194$) и TMT-B ($R= -0.30$; $p=0.0018$). Тези резултати се запазват дори и след корекциите за възраст. Продължителността на заболяването слабо влияе върху семантичната ($R=-0.24$;

$p=0.0132$) и литералната ($R=-0.22$; $p=0.0224$) вербална флуентност. По отношение на визиопропространствената памет установихме умерени корелациите между продължителността на заболяването и броя на грешките ($R=-0.31$; $p=0.0013$), но не и по отношение на броя на верните отговори: ($p>0.05$). Продължителността на заболяването не влияе върху слухово-речевата и логичната памет.

При проведения регресионен анализ за връзка между началото на заболяването и постиженията при неврокогнитивните тестове в групата на Б-те не беше намерена статистически значима връзка.

5.3. Влияние на тежестта на заболяването върху постиженията на неврокогнитивните тестове

Една от задачите на настоящото проучване е да се проучи връзката между постиженията на неврокогнитивните тестове и клиничните аспекти на заболяването. Значението на коефициентите на корелация между клиничните фактори и резултатите от тестовете са представени в табл. №№11,12,13,14. Посоката на корелационната връзка показва, че по-тежката изразеност на психопатологичната симптоматика е свързана с по-ниски постижения от съответния когнитивен параметър.

5.3.1. Връзка между PANSS и постиженията на неврокогнитивните тестове

Тежестта на симптоматиката по PANSS влияе върху изследваните когнитивни домейни, с изключение на поддомейните на слухово-речевата памет – репродукция и средно възпроизвеждане.

Таблица №11. Общ резултат PANSS – корелации с неврокогнитивни тестове
R-корелационен коефициент на Pearson

ПРОМЕНЛИВА	Корелационен коефициент R	p
У_{ф.ср} (успеваемост на фиксация средно)	-0.39	0.0001
У_{ф.макс} (максимален брой думи възпроизведени при което и да е от 5-те повторения, интрузии-думи не съществуващи в списъка)	-0.40	0.0001
У_{реп} (успеваемост на репродукцията)	NS	>0.05
У_{рет} (успеваемост на ретенцията)	-0.26	0.0060
У_{в.ср.} (средна успеваемост на възпроизвеждане)	NS	>0.05
Интрузии (интрузии-думи не съществуващи в списъка)	0.43	0.0001
Логична памет₁ (Логична памет ₁ -първи разказ)	-0.31	0.0010
Логична памет₂ (Логична памет ₂ -втори разказ)	-0.31	0.0010
ВФ-семантична (семантична вербална флуентност;	-0.49	0.0001
ВФ-литерална (литерална вербална флуентност)	-0.42	0.0001
TMT-A (секунди) (Trail Making Test Part-A)	0.26	0.0077
TMT-A грешки (Trail Making Test Part-A)	0.29	0.0021
TMT-B (секунди) (Trail Making Test Part-B)	0.40	0.0001
TMT-B грешки (Trail Making Test Part-B)	0.28	0.0035
DSST (Digit Symbol Substitution Test)	-0.38	0.0001
DSST грешки (Digit Symbol Substitution Test)	0.25	0.0102

Бентон верни (Бентон тест -брой верни отговори)	-0.38	0.0001
Бентон грешки (Бентон тест- брой грешни отговори)	0.45	0.0001
Бентон грешки в ляво з.п (Бентон грешки в ляво зрително поле)	0.38	0.0001
Бентон грешки в дясно з.п (Бентон грешки в дясно зрително поле)	0.47	0.0001
Бентон добавяния (Бентон тест- добавяния)	0.25	0.009
Бентон дисторзии (Бентон тест-дисторзии)	0.43	0.0001
Бентон персеверации (Бентон тест-персеверации)	0.34	0.0001

5.3.2. Връзка между позитивната симптоматика по PANSS

($P_1+P_3+P_5+P_6+G_1+G_9+G_{12}$) и постиженията на неврокогнитивните тестове

Позитивната симптоматика е свързана с нарушение във фиксацията – средна и максимална, както и с увеличени брой интрузии при слухово-речевата памет. При зрителната памет позитивната симптоматика е свързана с по-малко верни отговори и значимо повече грешки: общ брой, в ляво и дясно зрително поле, както и по типа добавяния. За останалите неврокогнитивни домейни не беше намерена връзка с позитивната симптоматика.

Таблица №12. Позитивни симптоми по PANSS и корелации с неврокогнитивни тестове R – корелационен коефициент на Pearson

ПРОМЕНЛИВА	Корелационен коефициент R	p
У_{ф.ср} (успеваемост на фиксация средно)	-0.24	0.0139
У_{ф.макс} (максимален брой думи възпроизведени при което и да е от 5-те повторения, интрузии-думи не съществуващи в списъка)	-0.25	0.007
У_{реп} (успеваемост на репродукцията)	NS	>0.05
У_{рет} (успеваемост на ретенцията)	NS	>0.05
У_{в.ср.} (средна успеваемост на възпроизвеждане)	NS	>0.05
Интрузии (интрузии-думи не съществуващи в списъка)	0.3	0.002
Логична памет 1 (Логична памет ₁ -първи разказ)	NS	>0.05
Логична памет2 (Логична памет ₂ -втори разказ)	NS	>0.05
ВФ-семантична (семантична вербална флуентност;	NS	>0.05
ВФ-литерална (литерална вербална флуентност)	NS	>0.05
TMT-A (секунди) (Trail Making Test Part-A)	NS	>0.05
TMT-A грешки (Trail Making Test Part-A)	NS	>0.05
TMT-B (секунди) (Trail Making Test Part-B)	0.27	0.0052
TMT-B грешки (Trail Making Test Part-B)	NS	>0.05
DSST (Digit Symbol Substitution Test)	NS	>0.05
DSST грешки (Digit Symbol Substitution Test)	NS	>0.05
Бентон верни (Бентон тест -брой верни отговори)	-0.20	0.3399
Бентон грешки (Бентон тест- брой грешни отговори)	0.33	0.0005
Бентон грешки в ляво з.п (Бентон грешки в ляво зрително поле)	0.30	0.0017
Бентон грешки в дясно з.п (Бентон грешки в дясно зрително поле)	0.19	0.0486
Бентон ротации (Бентон тест-ротации)	NS	>0.05
Бентон дисторзии (Бентон тест-дисторзии)	NS	>0.05

Бентон персеверации (Бентон тест-персеверации)	NS	>0.05
Бентон дясно-ляво (изобразяване на фигурите от дясно наляво)	NS	>0.05
Бентон липси (Бентон тест-липси)	NS	>0.05
Бентон големина (Бентон тест-големина)	NS	>0.05
Бентон местоположение (Бентон тест-местоположение)	NS	>0.05
Бентон добавяния (Бентон тест-добавяния)	0.29	0.0025

5.3.3. Връзка между негативната симптоматика по PANSS ($N_1+N_2+N_3+N_4+N_6+G_7+G_{16}$) и постиженията на неврокогнитивните тестове

Негативната симптоматика влияе върху всички показатели на слухово-речевата и логичната памет, скоростта на обработка на информацията и езекутивните функции. Тя е свързана и с по-малко верни, и повече грешни отговори при визуалната памет, както и с повишен брой грешки тип липси, дисторзии, персеверации и добавяния.

Таблица №13. Негативни симптоми по PANSS и корелации с неврокогнитивни тестове R–корелационен коефициент на Pearson

ПРОМЕНЛИВА	Корелационен коефициент R	p
У_{ф.ср} (успеваемост на фиксация средно)	-0.39	0.0001
У_{ф.макс} (максимален брой думи възпроизведени при което и да е от 5-те повторения, интрузии-думи не съществували в списъка)	-0.29	0.0026
У_{реп} (успеваемост на репродукцията)	-0.27	0.0056
У_{рет} (успеваемост на ретенцията)	-0.37	0.0001
У_{в.ср.} (средна успеваемост на възпроизвеждане)	-0.23	0.0220
Интрузии (интрузии-думи не съществували в списъка)	0.35	0.0002
Логична памет 1 (Логична памет ₁ -първи разказ)	NS	>0.05
Логична памет2 (Логична памет ₂ -втори разказ)	-0.25	0.0093
ВФ-семантична (семантична вербална флуентност;	-0.47	0.0001
ВФ-литерална (литерална вербална флуентност)	-0.50	0.0001
TMT-A (секунди) (Trail Making Test Part-A)	0.23	0.0193
TMT-A грешки (Trail Making Test Part-A)	0.38	0.0001
TMT-B (секунди) (Trail Making Test Part-B)	0.45	0.0001
TMT-B грешки (Trail Making Test Part-B)	0.31	0.0010
DSST (Digit Symbol Substitution Test)	-0.47	0.0001
DSST грешки (Digit Symbol Substitution Test)	0.30	0.0020
BVRT верни (Бентон тест-верни)	-0.39	0.0001
BVRT грешни (Бентон тест-грешни)	0.41	0.0001
BVRT дисторзии (Бентон тест-дисторзии)	0.39	0.0001
BVRT персеверации (Бентон тест-персеверации)	0.26	0.0059
BVRT дясно-ляво (изобразяване на фигурите от дясно наляво)	NS	>0.05
BVRT липси (Бентон тест-липси)	0.20	0.0348
BVRT големина (Бентон тест-големина)	NS	>0.05
BVRT местополож (Бентон тест-местоположение)	NS	>0.05
BVRT добавяния (Бентон тест-добавяния)	0.23	0.0180

5.3.4. Връзка между симптомите на дезорганизация по PANSS (P₂+N₅+N₇+G₁₀+G₁₁+G₁₃+G₁₅) и постиженията на неврокогнитивните тестове

Таблица №14. Симптоми на дезорганизация, корелации с неврокогнитивни тестове
R–корелационен коефициент на Pearson

ПРОМЕНЛИВА	Корелационен коефициент R	p
У _{ф.ср} (успеваемост на фиксация средно)	-0.44	0.0001
У _{ф.макс} (максимален брой думи възпроизведени при което и да е от 5-те повторения, интрузии-думи не съществуващи в списъка)	-0.39	0.0001
У _{реп} (успеваемост на репродукцията)	-0.19	0.0001
У _{рет} (успеваемост на ретенцията)	-0.33	0.0005
У _{в.ср.} (средна успеваемост на възпроизвеждане)	NS	>0.05
Интрузии (интрузии-думи не съществуващи в списъка)	0.33	0.0005
Логична памет ₁ (Логична памет ₁ -първи разказ)	NS	>0.05
Логична памет ₂ (Логична памет ₂ -втори разказ)	-0.29	0.0024
ВФ-семантична (семантична вербална флуентност;	-0.46	0.0001
ВФ-литерална (литерална вербална флуентност)	-0.53	0.0001
TMT-A (секунди) (Trail Making Test Part-A)	0.33	0.0005
TMT-A грешки (Trail Making Test Part-A)	0.32	0.0008
TMT-B (секунди) (Trail Making Test Part-B)	0.44	0.0001
TMT-B грешки (Trail Making Test Part-B)	0.29	0.0023
DSST (Digit Symbol Substitution Test)	-0.40	0.0001
DSST грешки (Digit Symbol Substitution Test-грешки)	0.30	0.0016
BVRT верни (Бентон тест-верни)	-0.46	0.0001
BVRT грешни (Бентон тест-грешни)	0.51	0.0001
BVRT дисторзии (Бентон тест-дисторзии)	0.46	0.0001
BVRT персеверации (Бентон тест-персеверации)	0.37	0.0001
BVRT дясно-ляво (изобразяване на фигурите от дясно наляво)	-0.26	0.0072
BVRT липси (Бентон тест-липси)	0.29	0.0020
BVRT големина (Бентон тест-големина)	NS	>0.05
BVRT местополож (Бентон тест-местоположение)	NS	>0.05
BVRT добавяния (Бентон тест-добавяния)	0.31	0.0011

Симптомите на дезорганизация са свързани с всички поддомейни на паметта с изключение на средно възпроизвеждане. Те влияят върху скоростта на обработка на информацията и екзекутивните функции, както и върху броя на верните, и грешните отговори при изследване на зрителната памет и специфични грешки тип дисторзии, персеверации, липси, добавяния и представянето на фигурите от дясно наляво.

6. Социално функциониране

Всички резултати на WHO-DAS 2.0 (Скала за оценка на здравния статус и уврежданията) се изчисляват с помощта на простия или IRT-базирания метод за отчитане. За обработката на данните от нашето изследване е използван сложния IRT метод.

Резултатите, след изчисляване на общите балове по отделните домейни и разпределението на лицата по групи според степента на затруднение, са представени в графика №5. и таблица №15.

Графика №5. Разпределение на лицата по степен на увреждане за отделните домейни

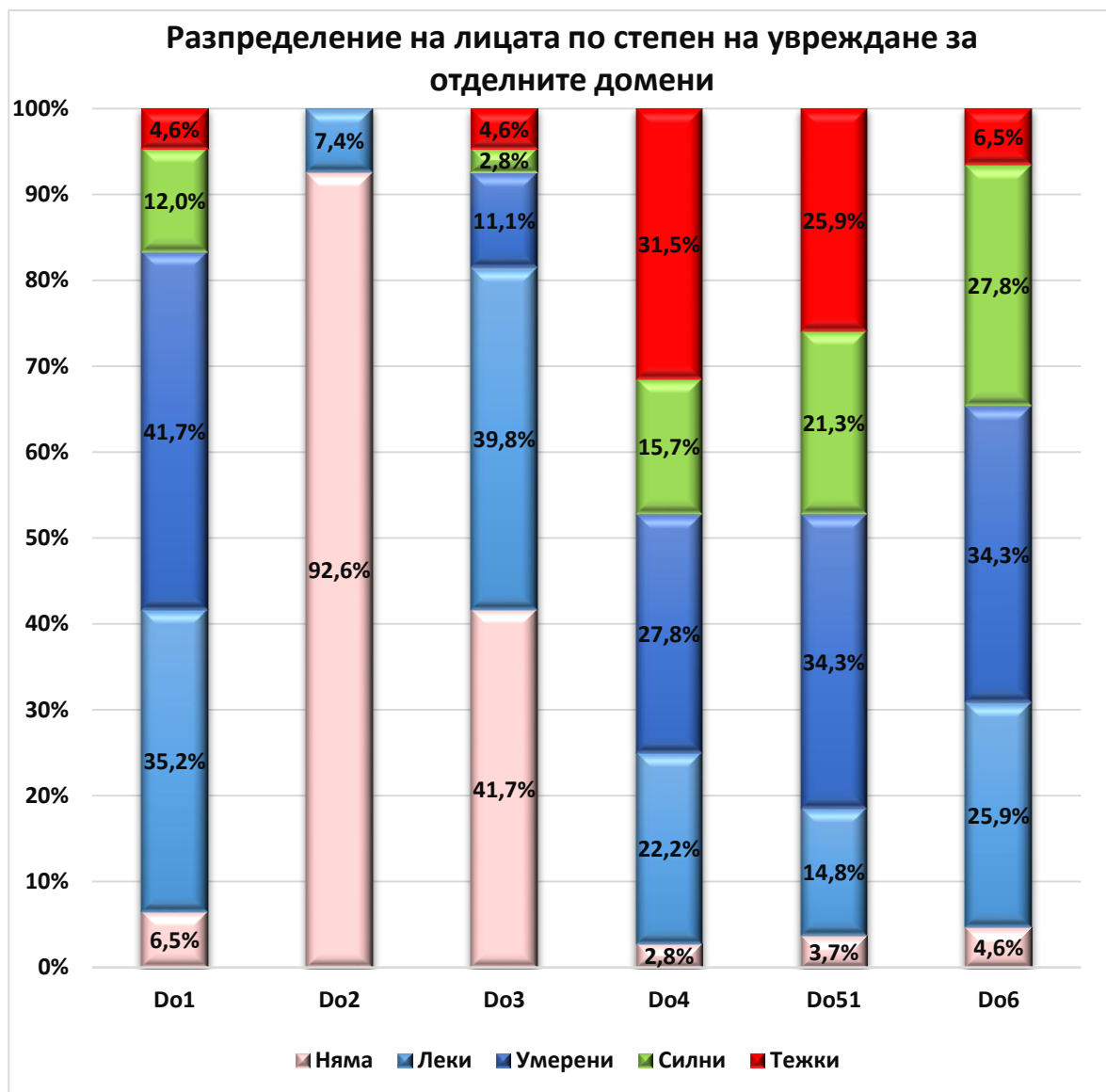


Таблица №15. Степен на затруднение по отделните домейни

	СТЕПЕН НА ЗАТРУДНЕНИЕ				
	Няма (от 0 до 20)	Леки (от 20 до 40)	Умерени (от 40 до 60)	Силни (от 60 до 80)	Тежки (от 80 до 100)
Domain 1 познание	7 (6,5%)	38 (35,2%)	45 (41,7%)	13 (12,0%)	5 (4,6%)
Domain 2 мобилност	100 (92,6%)	8 (7,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Domain 3 грижа за себе си	45 (41,7%)	43 (39,8%)	12 (11,1%)	3 (2,8%)	5 (4,6%)
Domain 4 разбиране с хората	3 (2,8%)	24 (22,2%)	30 (27,8%)	17 (15,7%)	34 (31,5%)
Domain 5 ежедневни дейности	4 (3,7%)	16 (14,8%)	37 (34,3%)	23 (21,3%)	28 (25,9%)
Domain 6 участие в обществото	5 (4,6%)	28 (25,9%)	37 (34,3%)	30 (27,8%)	7 (6,5%)

Средните стойности и средните аритметични стойности в отделните домейни на уврежданията позволяват те да бъдат сравнявани. Потърсена е връзката с основни демографски показатели, както и с някои параметри на заболяването и когнитивното функциониране (табл. №16.).

Таблица №16.

	Minimum	Maximum	Средни стойности
Domain 1 (познание)	5	85	41,67 ± 17.668
Domain 2 (мобилност)	0	31	5,90 ± 8.365
Domain 3 (грижа за себе си)	0	90	22,69 ± 20.398
Domain 4 (разбиране с хората)	0	100	61,34 ± 25.766
Domain 5 (ежедневни дейности)	0	100	55,74 ± 23.450
Domain 6 (участие в обществото)	8	88	51,13 ± 19.116

При изследване на връзката между две интересувачи ни променливи, без оглед на останалите фактори е изчислен коефициент на обикновена корелация (R). Отчетен е факта, че колкото по-близо е получената стойност на коефициента на корелация до единица, толкова по-тясна може да се смята връзката между изследваните променливи.

Анализът на резултатите показва, че възрастта оказва слабо влияние върху „познанието“ (R=0.210; p=0.029) и грижата за себе си (R=0.260; p=0.007) и умерено влияние върху „мобилността“ (R=0.410; p=0.0001). Около 4,41% от влошаването на концентрацията и комуникацията на пациентите се дължат на напредналата възраст на пациента. Приблизително същото е влиянието на фактора възраст и върху домейна грижата за себе си – 6,76%. Най-изразено влияние на възрастта се отчита при изследването на мобилността 16,8%.

Анализът на резултатите показва, че продължителността на заболяването оказва слабо влияние и върху „грижата за себе си“ (R=0.268; p=0.005), „ежедневните дейности“ (R=0.202; p=0.036), и „участието в обществото“ (R=0.212; p=0.028).

За анализа на различията в стойностите, установени по отделните домейни в зависимост от пола (мъже и жени), е използван *t-тест за независими извадки*.

Анализът на резултатите от изследваните мъже и жени, показва, че няма статистически значимо различие в средноаритметичната стойност при домейните мобилност $t(106) = -0.637$, $p = 0.525$ и грижа за себе си $t(106) = 1.092$, $p = 0.277$.

С цел да бъде проверена хипотезата, че средноаритметичните стойности за степените на образование: основно, средно и висше са равни, е проведен еднофакторен дисперсионен анализ по отделни домейни. Установено е статистически значимо различие за:

- Domain 1: $F(0.949) = 7.676$, $p < 0.05$ за **познанието** между групите от изследвани лица, според степента на тяхното образование. Използван е постхок тест на Tukey HSD, който показва, че средноаритметичната стойност за групата на лицата с основно ($Mean = 46.04$) и средно образование ($Mean = 45.47$) е статистически значимо различна от средните стойности за групата с висше образование ($Mean = 31.77$);

- Domain 4: $F(0.681) = 4.449$, $p < 0.05$ за **разбирането с хората** според степента на образование. Използван е постхок тест на Tukey HSD, който показва, че средноаритметичната стойност за групата на лицата с основно образование е статистически значимо различна от средните стойности за групите със средно и висше образование;

- Domain 5: $F(0.663) = 6.252$, $p < 0.01$ за **ежедневните дейности** според степента на образование. Използван е постхок тест на Tukey HSD, който показва, че средноаритметичната стойност за групата на лицата със средно и основно образование е статистически значимо различна от средните стойности за групата с висше образование;

- Domain 6: $F(0.040) = 7.311$, $p < 0.01$ за **участието в обществото** според степента на образование. Използван е постхок тест на Tukey HSD, който показва, че средноаритметичната стойност за групата на лицата със средно и основно образование е статистически значимо различна от средните стойности за групата с висше образование.

Проведеното изследване и анализи установиха статистически значими различия в средноаритметичната стойност при домейна **ежедневни дейности** в зависимост от фактора фамилната обремененост $t(106) = -2.272$, $p = 0.025$, където средната оценка за фамилно обременените е по-висока от групата на фамилно необременените.

Таблица № 17. Корелационни зависимости на обобщената оценка на WHODAS 2.0¹ с факторите възраст на начало и продължителност на заболяването

	Mean	SD	1	2
Обобщена оценка на WHODAS 2.0¹ (1)	39,95	14,705		
Продължителност на заболяването (в години) (2)	12,68	8,202	.260**	
Възраст (в години) (3)	38,86	10,020	.211*	,699**

* $p < .05$, ** $p < .01$

Резултатите от проведения корелационен анализ показват, че обобщената оценка на WHODAS 2.0 е в положителна корелация с възрастта на начало ($r(108) = 0.211$, $p < .05$) и продължителността на заболяването ($r(108) = 0.260$, $p < .01$).

За да се установи зависимостта между пола и обобщената оценка на WHODAS 2.0 е изчислен точково-бисералният коефициент. Полученият резултат демонстрира силна

¹ Обобщена оценка на WHODAS 2.0 без заплатените работни позиции

зависимост между променливите ($r_{tb} (213) = 0.870, p < 0.0001$). Анализът на резултатите показва, че не се установяват статистически значими различия между групата на мъжете ($Mean = 44.19$) и тази на жените ($Mean = 33.14$), което се потвърждава от проведенения t тест за различие между групите ($t (105) = 4.042, p = 0.000$).

За установяването на налична корелация между фамилната обремененост и обобщената оценка на WHODAS 2.0 е изчислен точково-бисералният коефициент. Полученият резултат показва силна зависимост между променливите ($r_{tb} (213) = 0.870, p < 0.0001$). Анализът на резултата свидетелства за статистически значимо различие между групата на фамилно обременените ($Mean = 52.48$) и тази на необременените ($Mean = 37.66$) изследвани лица, което се потвърждава от проведения тест за установяване на различие между групите ($t (105) = -1.709, p = 0.090$).

С цел да се сравнят резултатите от обобщените оценки на WHODAS 2.0 за отделните групи лица според тяхната заетост е проведен еднофакторен дисперсионен анализ. Сравнението показва, че е налице статистически значимо междугрупово различие ($F (3, 103) = 16.734, p < 0.001$), но такова не се наблюдава между групите на работещи, учещи и безработни. Използван е постхок тест на Tukey HSD, който показва, че средноаритметичните стойности за групата на лицата, които са пенсионери е статистически значимо различна от средноаритметичните стойности за останалите групи.

За сравняването на резултатите от обобщените оценки на WHODAS 2.0 за отделните групи лица според степента на тяхното образование е проведен еднофакторен дисперсионен анализ. Сравнителният анализ показва, че има статистически значимо междугрупово различие ($F (2, 104) = 7.565, p < 0.01$), но такова различие не се открива между групите на лицата с основно и средно образование. Резултатите от проведения постхок тест на Tukey HSD показват, че средноаритметичните стойности за групата на лицата с висше образование ($Mean = 31.88$) са статистически значимо различни от тези на групите с основно ($Mean = 45.47$) и средно образование ($Mean = 42.02$).

5.1. Корелационни зависимости на обобщената оценка на WHODAS 2.0 с PANSS

За изследване на връзката между социалното функциониране и тежестта на симптоматиката по PANSS използвахме корелационен анализ за праволинейна зависимост, коефициент на корелация на Пийърсън (R) – единичен, резюмиран индекс на степента, в която две променливи са линейно свързани или зависими една от друга.

С увеличаване на тежестта на симптоматиката по PANSS значително се влошава „разбирането с хората“ ($R = 0.593; p = 0.0001$), „ежедневните дейности“ ($R = 0.554; p = 0.0001$), „участието в обществото“ ($R = 0.561; p = 0.0001$), докато домейните „познание“ ($R = 0.387; p = 0.0001$) и „грижа за себе си“ ($R = 0.468; p = 0.0001$) се влошават умерено.

Позитивната симптоматика има значителна корелация с домейните: „разбиране с хората“ ($R = 0.549; p = 0.0001$), „ежедневни дейности“ ($R = 0.578; p = 0.0001$) и „участие в обществото“ ($R = 0.623; p = 0.0001$) и умерена корелация с домейна „познание“ ($R = 0.411; p = 0.0001$).

Негативната симптоматика корелира умерено с домейна „познание“ ($R = 0.338; p = 0.0001$), „грижа за себе си“ ($R = 0.397; p = 0.0001$) и с изпълнение на „ежедневните дейности“ ($R = 0.476; p = 0.0001$), „разбиране с хората“ ($R = 0.386; p = 0.0001$) и значително корелира с „участието в обществото“ ($R = 0.526; p = 0.0001$).

Симптомите на дезорганизация корелират умерено с домейните „познание“ ($R=0.486$; $p=0.0001$), „грижа за себе си“ ($R=0.469$; $p=0.0001$), значително с домейна „разбиране с хората“ ($R=0.556$; $p=0.0001$), участие в обществото“ ($R=0.649$; $p=0.0001$) и силно с „изпълнението на ежедневните дейности“ ($R=0.807$; $p=0.0001$). Мобилността няма връзка с тежестта на заболяването измерена с PANSS.

5.2. Корелационни зависимости на обобщената оценка на WHODAS 2.0 с някои от неврокогнитивните тестове

Изследването на връзката между социалното функциониране и резултатите от някои от неврокогнитивните тестове е осъществена посредством корелационен анализ за праволинейна зависимост, коефициент на корелация на Пийърсън (R) и коефициент на рангова корелация на Спирман (r_s).

Фиксацията при слухово-речевата памет има слаби корелации с всички домейни на скалата WHO-DAS 2.0 ($R=-0.28$; $p=0.0032$), с изключение на подвижността. Ретенцията има слаби корелации с домейните „грижа за себе си“ ($R=-0.20$; $p=0.0362$), „разбиране с хората“ ($R=-0.21$; $p=0.0329$), „ежедневни дейности“ ($R=-0.24$; $p=0.011$) и „участие в обществото“ ($R=-0.24$; $p=0.0128$). Репродукцията корелира слабо и единствено с домейна „грижа за себе си“ ($R=-0.29$; $p=0.0020$). Вербалната флуентност – семантична ($r_s=-0.29$; $p=0.0018$) и литерална ($r_s=-0.27$; $p=0.0048$) също показват слаби корелации с домейните: „познание“, „грижа за себе си“, „разбиране с хората“, „ежедневните дейности“ и „участие в обществото“. Психомоторната скорост [измерена с TMT-A] ($r_s=0.32$; $p=0.0008$), фокусираното внимание [измерено с DSST] ($r_s=-0.33$; $p=0.0005$) и екзекутивните функции [измерени с TMT-B] ($r_s=0.38$; $p=0.0001$) показва умерени корелации с всички домейни на скалата WHODAS 2.0. Умерено изразени корелации са установени с броя на грешните отговори при зрителната памет ($r_s=-0.30$; $p=0.0014$), измерена с Бентон тест и слаби корелации – с броя на верните отговори ($r_s=-0.28$; $p=0.0038$).

Най-високото ниво на социално функциониране се оказва свързано със съхраненост на фокусираното внимание, обработката на информацията и екзекутивните функции.

VI. ДИСКУСИЯ

1. Когнитивни показатели

1.1. Слухово-речева памет. Заучаване на 10 думи по Лурия (ЗДДЛ)

Според Лурия, сравнителният анализ на структурата на мнестичните разстройства позволява да се диференцират (синдромологично) паметовите нарушения и да се покажат различни форми на мисловни разстройства (Петкова П. и сътр. 2012).

При всяко от петте повторения Б-те възпроизвеждат по-малко (брой) думи от ПР и ЗК, достигайки статистическа значимост на резултатите. Двете групи (ПР и ЗК) не се отличават статистически по броя думи, възпроизвеждани след всеки от 5-те прочита.

Резултатите от успеваемостта на теста могат да се съотнесат към скалата на Мечков (Мечков К., 1981) за норми на българската популация.

По тази скала групата на Б-те показват умерено нарушение на успеваемостта на средна и максимална фиксация; леко нарушение при ретенция и репродукция и норма при средно възпроизвеждане. Анализът на данните показва, че Б-те имат повече затруднения в заучаването и краткосрочната памет, отколкото в дълговременната. При изследването на поддомейните

„репродукция“, „средно възпроизвеждане“ и „ретенция“, групата на Б-те се отличава значимо по всички индекси от постиженията на ПР и ЗК. По-изявените паметови затруднения при шизофренно болните са свързани с консолидирането, т.е. с придобиване на нова информация (Петкова П., 2012 и сътр.; Хранов Л., 1999). Резултатите от нашето проучване потвърждават тези данни, където групата на Б-те показва умерено нарушение при средна и максимална фиксация. Забавеното усвояване на нова информация може да е единственото когнитивно нарушение при пациенти с по-леко протичащо заболяване, докато при умерена или по-тежка болестна картина може да са налице разстройства в целия спектър на паметовото функциониране (Петкова П., 2012 и сътр.; Хранов Л., 1999). Най-сериозни нарушения се установяват в семантичната памет и във вербалното заучаване (Миланов К. и В. Миланова, 2003; Offord D., 1997)

В нашето изследване Б-те показват повече интрузии в сравнение с ПР и ЗК. Повишеното количество интрузии говори в полза на повишена отвлекаемост и снижена устойчивост към интерференция (разсейване). Същевременно, интрузиите при Б-те съществено се отличават от тези на ПР и ЗК. Интрузиите при ПР и ЗК са семантично близки на думите в списъка (палто/дреха, река/вода, пчела/оса) и обикновено се срещат само в едно от петте повторения. При Б-те интрузиите имат съвсем отдалечена семантика от стимулираните (катерица, чадър, земя). Показват устойчивост, като се появяват и в няколко или във всички от петте повторения, както и при отсроченото възпроизвеждане след 1 час. Именно тук се натъкваме на невъзможността за корекция при Б-те. Това показва, че при болни с шизофрения преобладават формални и случайни асоциации, и такива с по-малко вероятен признак (Зейгарник Б.В., 1979).

ПР и ЗК се отличават от Б-те и по двата индекса за възпроизвеждане – U_{rep} и $U_{v,ср}$, което показва, че при тях са налични нарушения и в тези паметови функции. Не сме установили достоверна разлика между групите на ПР и ЗК по отношение на фиксация, ретенция и репродукция, но вероятно има различия по брой интрузии на думи в 90% конфиденциален интервал (табл. №4.). Честотата на интрузиите е малко по-висока при ПР, отколкото при ЗК. За доуточняване на тези резултати се изисква по-голяма статистическа извадка и по-специализирано проучване сред тези лица.

Показателите за обем на краткосрочната памет в групата на Б-те са по-ниски от тези на ПР и ЗК. При първото повторение на 10-те думи при Б-те се отчитат 5.4 ± 0.3 , при ПР 7.6 ± 0.2 , а при ЗК 7.9 ± 0.2 . Обемът на кратковременната памет обаче и при трите сравнявани групи се намира в предела на нормативните показатели, и съответства на числото на Милър (7 ± 2). Обемът на паметта при Б-те е запазен и е в рамките на числото на Милър, въпреки че е по-малък от този на ПР и ЗК.

Пациентите с шизофрения показват затруднения в заучаването на нов материал. Обикновено, в норма се възпроизвеждат 9–10 (средно 8) думи при третото повторение, което не е така при Б-те. При третото повторение те възпроизвеждат средно 6.8 ± 0.4 думи. При всяко следващо от петте повторения – $N = 56$ (51,8%) от Б-те възпроизвеждат повече думи от предходното и имат най-често възходящ тип крива (графика №2.). Такъв тип крива имат $N = 40$ (68,9%) от ПР и $N = 44$ (73,3%) от ЗК, но кривите са разположени по-високо в сравнение с тази на Б-те. Крива тип зигзаг се наблюдава при $N = 49$ (45,4%) от Б-те, $N = 17$ (29,3%) от ПР и $N = 16$ (26,7%) от ЗК. Кривата тип „зигзаг“ показва неустойчивост на вниманието. Крива тип „ниско плато“ (3–4 думи и при петте повторения) показаха $N = 3$ (2,8%) от Б-те и $N = 1$ (1,7%) от ПР. В групата на ЗК няма такъв тип крива. Крива тип „ниско плато“ е характерна за фронтални увреждания, когато липсват намерение и план за умишлено запаметяване на материала и

показва вялост, и незаинтересованост на ИЛ към крайния резултат (Петкова П. и сътр. 2012). Данните от статистическия анализ показват, че има съществени различия в кривите на заучаване между Б и ПР. При Б-те тя е по-ниско разположена (графика №2.). Нито един от всички ИЛ не показва низходящ тип крива.

Не се установи статистически значима разлика между ПР и ЗК (табл.№4.) за които и да е от показателите, отнасящи се за средната и максималната успеваемост при фиксация. Същото се отнася и за останалите поддомейна на паметта като репродукция, средно възпроизвеждане и ретенция. ПР не демонстрират никакви отклонения от популационните норми във фиксация, ретенция, репродукция и средно възпроизвеждане. То е статистически напълно неотличимо от това на ЗК, като абсолютните стойности на показателите за двете групи са много близки, а някои дори се припокриват. Много сходна на тяхната изглежда и кривата им на заучаване (графика №2.). С напредване на задачата нейният ход може също да се опише като плавно движещ се нагоре. За разлика от изпълнението на Б-те обаче, линията на ПР не само не се отделя от тази на ЗК, а почти напълно се припокрива с нея. Това се дължи на изключително близките средни стойности, получени при изпълненията на ЗК и ПР, и показва напълно интактен процес на заучаване. Подобен тип крива е типичен за здрави индивиди с добра организация на паметта и без паметови нарушения.

Описаните резултати свидетелстват, че при Б-те се наблюдават нарушения в кратковременната памет и заучаването. В случая, засягането на краткосрочната памет би могло да се обясни със силната ѝ зависимост от ексекутивните функции и вниманието, които при шизофрения са нарушени. Тук възниква въпросът, доколко паметта е независима от ексекутивните функции (Leeson V. et al., 2009). Консолидирането и извличането на информацията от паметта предполага участие на процеси като планиране, намиране на стратегии и инхибиране на отвличащи стимули, и от тук се поддържа становището, че още в началните стадии на шизофрения процес съществува значимо нарушение както в консолидирането, така и в съхранението на информацията (Дорофейкова М.В., 2017; Fioravanti M. et al., 2012).

От групата на Б-те N=29 (26.9%) възпроизвеждат думите по реда на тяхното подаване или прав стереотип, което показва добра фиксационна способност и стремеж към подреденост. При N=22 (20.4%) се отбелязва обратен стереотип (от последната към първата дума), което показва несигурност и стремеж към подсигуриране, но най-често – при N=36(33.3%) не се наблюдава никакъв стереотип, което показва затруднена организация за структуриране на паметовите възможности. Отново тук намираме разлики в резултатите на Б-те в сравнение с ПР и ЗК, като най-често се установява следната зависимост: **прав стереотип** – при N=28 (48.3%) от ПР, N=32 (53.3%) от ЗК ; **обратен стереотип** – при N=25 (43.1%) от ПР и N=21 (35%) от ЗК, и рядко, никакъв стереотип – при N=5(8.6%) от ПР и N=7 (11.7%) от ЗК. От болните – N=21 (19.4%) първо възпроизвеждат думите, които не са казали при предходното повторение. При нито един от ПР и ЗК не бе отчетен подобен стереотип на повтаряне. Предполагаме, че най-вероятно това се дължи на различния механизъм, по който Б-те консолидират информацията. Възможно е това да е обвързано и с нарушения в ексекутивните функции, най-вече на ниво фокусирано внимание и работна памет. Трябва обаче, да се внимава при тълкуването на тази констатация и да се търсят допълнителни интерпретации в следващи изследвания.

Показателите, които представят останалите паметови процеси – ретенция и репродукция са представени в табл. №4. По тези показатели групата на Б-те се отличава статистически от

тези на ПР и ЗК, и показва леко нарушение в сравнение с популационните норми. Видно, че статутът на болен е свързан и с непълноценност в извличането на информация от паметта.

Разликата в стойностите между средна фиксация и ретенция дава възможност за съпоставка между кратковременната и дълговременната памет. Въпреки, че при сравнение на средните стойности от постиженията на Б-те при $U_{ф.ср}$ и $U_{рет}$ не беше намерена разлика повече от 2, при $N=38$ (35,18%) от тях дълговременната памет пропада в сравнение с кратковременната.

Следователно, при шизофрения по-ясно са изразени нарушенията в усвояването на информация, отколкото нейното съхранение или шизофренно болните изпитват повече трудности при заучаването на нова информация, отколкото при съхранението и извличането на вече фиксирана такава. Това се дължи на нарушение във фокусирането на вниманието, от което зависи какво да влезе в работната памет и да бъде съхранено.

Друг показател, който участва в пресмятането на състоянието на съхраняване на придобита информация е броят думи, възпроизведени след 1 час и „подказване“ под формата на поредно, шесто прочитане на думите с последващо, седмо възпроизвеждане (N_7), веднага след спонтанното им припомняне. Този показател дава информация за фиксация при умора и изчерпаност на умствената дейност, и показва концентрация на вниманието. И този показател демонстрира статистически значима разлика между групите Б и ПР, респ. ЗК. При $N=29$ (26,9%) от Б-те разликата между средна фиксация и фиксация при умора е в рамките на нормата, т.е. под 2. При останалите $N=79$ (73,1%) Б показват затруднение при фиксация след умора, като разликата е над 2. Само при $N=8$ (13,8%) от ПР и при $N=7$ (11,6%) от ЗК се наблюдава такова изчерпване на фиксацията след умора, т.е. след час ангажиране с тестови задачи. Болните с шизофрения не са хомогенна група, но повечето от тях се уморяват по-лесно в сравнение с психично здравите – ПР и ЗК. Оттук е видно, че Б-те не бива да се ангажират дълго време и то повече от час с активна умствена дейност поради това, че настъпва изчерпване на умствените процеси и има риск от дезорганизация на поведението.

Затрудненията в паметта съответстват и на находките от fMRI за редукция в големината на хипокампа, амигдалата и темпоралните дялове при шизофренни пациенти.

Вербалната памет, като първичен невро–психологичен дефицит, присъства рано в хода на шизофренията и насочва към лявата темпорално–хипокампална система (Blanchard J. et al., 1994). Има противоречиви анализи по въпроса дали шизофренните пациенти се затрудняват при припомнянето и/или при разпознаването, или затрудненията в паметта се дължат на организационни дефицити в момента на консолидацията на информацията. Хроничните пациенти имат дефицити и в спомнянето, и в разпознаването (т.е. имат нарушения и във втори, и в трети етап, а именно ретенция и репродукция). Според някои изследвания ретенцията (съхраняването на информацията) е адекватна, а фиксацията (първоначалното консолидиране) и репродукцията са нарушени (припомнената информация е по-малко от разпознатата), което напомня за паметовото функциониране при подкорова деменция, за разлика от коровите деменции, напр. болест на Алцхаймер, където е нарушена основно фиксацията (Hoff A. et al., 2001). В метаанализ на Fioravanti M. et al. (2012) са обобщени неврокогнитивни изследвания на 18300 болни с шизофрения и е показано, че вероятността да се натъкнем на пациент с паметови нарушения стига до 81%. Според Myles-Worsley M. & Park S. (2002); Tulio- Henriksson A. et.al. (2003), Egan M. et al. (2001) паметта е предложена като подходящ ендотипен маркер на разстройството, тъй като здравите роднини от първа степен поддържат по изразеност на дефицитите на вербалната памет междинна позиция между пациентите и контролите. Според

Donohoe G. et al. (2009) дефицитите на словесната памет показват среден размер на ефекта за различията между неповлияните роднини и здрави контроли. В допълнение, заучаването на словесния списък, но не визуалното възпроизвеждане, допринася за разграничаването на степента на генетично натоварване за неповлияни монозиготни и дизиготни близнаци на болни от шизофрения (Cannon T. et al., 2009). Callicott J. et al. (2003) доказват чрез fMRI, че дори когато постиженията на здравите роднини са съответствали на тези на контролите, те са "работили по-трудно" от контролите за постигане на резултати със сходна точност на задачата на ниво корово активиране.

Според нашите резултати обаче, липсва значима разлика в постиженията на теста при ПР и ЗК, което показва, че слухово-речевата памет не би могла да се ползва като ендотипен маркер.

Предполага се, че дисфункцията на паметта не се дължи изцяло на затруднения при заучаване, както твърдят Heaton R. et al. (2001), но и на засягане на процесите на извличане на информацията. Такива са и нашите констатации, тъй като данните показваха леко нарушение на ретенцията и репродукцията в групата на Б-те. В тази връзка увреждането на паметта при шизофрения е генерализирана дисфункция, а не диференциран дефицит. Методиката ЗДДЛ не предполага подпомогнато припомняне, което да даде ясна отлика – дали нарушенията са във фиксацията или се дължат на затруднена репродукция. Факта, че Б-те дават повече интрузии и то специфични (т.е. отвлечени от значението на думите) е показателен, че се касае не толкова за паметов, колкото за езекутивен дефицит на ниво когнитивна инхибиция и специализираното, фокусирано и езекутивно, а не общо внимание. В потвърждение на това са и установените от нас сериозни нарушения на тестовите за фокусирано внимание (DSST) при Б-те.

Според Gold J. et al. (2003); Kravitz D. et al., (2011) дефицитите във вербалната памет не се дължат само на разсейващото влияние на позитивните симптоми, лоша концентрация или лекарствени ефекти и предполагат, че са есенциален компонент на шизофренната патология, което показват и нашите данни. Твърди се, че основната етиопатогенеза на дефицитите на паметта се дължат на сложни и широко засегнати невронални кръгове (Kraguljac N. et al., 2013). Пациентите с шизофрения се различават от здравите контроли по начина, по който е организирана невронната им активност, поддържат нива на активиране в невроналните мрежи, при което функционално се интегрират невронални кръгове.

Увреждането при фиксация се асоциира с увреждане в хипокампа и темпоралния дял. Визуализиращи изследвания доказват намален обем или патология в тези структури (Squire L. et al. 1994). В допълнение, фронталните дялове също са засегнати при шизофрения, тъй като те дават мотивацията за заучаване. Абнормните модели на активиране на префронтален кортекс и медиалния темпорален дял, както и аберантна функционална връзка между тези региони може да са свързани с дисфункция на DLPFC и последващи компенсаторни механизми, водещи до дефицити в дългосрочната памет (Barch D. et al., 2012; Van Snellenberg J., 2009).

Данните от редица епидемиологични проучвания показват, че нарушенията във вербалната памет се асоциират с ранно начало на болестта и не са свързани с наследствена предразположеност, което ние също установихме в проведеното проучване. Това предполага, че значение за нарушенията в слухово-речевата памет има някакъв рисков фактор от околната среда, който определя ранното начало на болестта.

Изследвания на болни с шизофрения с fMRI показват значимо намаляване на обема на лява медиална темпорална кора. Това наблюдение може да се свърже с хипоксия на плода, което

както е известно оказва невротоксично въздействие на хипокампа и също се явява рисков фактор за ранно развитие на психоза (Дорофеев М.В., 2017).

Липсата на връзка с възрастта към дебюта на шизофренното заболяване и неговата продължителност е в съответствие с виждането за болестта като статична енцефалопатия, произтичащо от схващането за невроразвитийния характер на това заболяване.

При нашето проучване беше намерена негативна корелация между общия резултат по PANSS и средната, и максимална фиксация ($Y_{ф.мак}$, $Y_{ф.ср}$), ретенцията ($Y_{рет}$), както и броя на интрузиите. Получените от нас резултати съответстват с данните от изследванията на Bilder R. (2000) и Hoff A. et al. (2001), при които невропсихологичните скали клонят към по-сериозна корелация с негативните симптоми, отколкото с позитивните (с отделни изключения) или със симптомите на концептуална дезорганизация. Нашите резултати показаха силна корелация между негативната симптоматика и всички поддомейни на паметта. Позитивната симптоматика корелира негативно само с фиксационната памет, поради нарушения инхибиторен контрол. В този случай засягането на краткосрочната памет би могло да се обясни със силната ѝ зависимост от езекутивните функции и вниманието, които са нарушени при шизофрения. Въпреки, че обикновено пациентите с шизофрения се справят по-добре на тестовете за памет, отколкото на тези за езекутивни функции, леки до умерени по степен нарушения в паметовите процеси се срещат при 30% от пациентите и то с водеща негативна симптоматика. Това би могло да се обясни по-скоро с фронтална дисфункция, отколкото с хипокампа увреда. Според Лебедева Г.Г. (2016) при психично здравите хора хипокампа, амигдалата и н. каудати са включени в обработката на слуховата информация в условията на фокусирано внимание. По-бързото протичане на умствените процеси се асоциира с по-малкия обем на тези структури. В нашето проучване при $N=28$ (26%) от Б-те не се установи никакво нарушение на слухово-речевата памет. Според Palmer B. et al. (1997) 27% от индивидите с шизофрения са без патологични отклонения в невро-психологичен аспект.

По-висок брой възпроизведени думи след един час разсейващи занимания ($Y_{рет}$), отколкото при 5-те повторения ($Y_{ф.ср}$) показаха $N=19$ (17.5%) от Б-те, $N=14$ (24.1%) от ПР и $N=16$ (21.6%) от ЗК. Когато успеваемостта при ретенцията ($Y_{рет}$) е по-висока от тази при фиксацията, това е показател за високи възможности на мозъка да обработва паметови енграми, за висока способност за заучаване, обработка и трайно консолидиране на стимулирания материал, както и съхраненост на паметовия прайминг. Наличието на такъв мозъчен капацитет при болни с шизофрения показва висок когнитивен резерв, а при здрави е свързан с гъвкавост и големи възможности на мозъка за интелектуални постижения.

В обобщение: Изпълнението на задачата за ЗДДЛ от изследваните групи разкрива умерен дефицит във фиксацията и заучаването сред Б-те, който не се наблюдава при техните родственици и ЗК. При това се оказва, че нарушението в ретенция и репродукция при Б-те е по-леко и по-ограничено, но при всички случаи е изразено. Наблюдаваните при пациентите нарушения на паметта могат да имат вторичен характер поради намаляването на волевите усилия, изводимо от фронталната дисфункция. Фиксация, заучаване, ретенция и репродукция са напълно съхранени при изследваните лица от групите ПР и ЗК. Наличието на дефицит в трите звена на паметта при болните от шизофрения и липсата му при ПР обвързва строго този дефицит със статута на „болен“ и не позволява на него да се гледа като на възможен ендотипен маркер. Високият брой засегнати болни обаче определя високата му клинична значимост.

1.2. Логична памет (ЛП)

Логичната памет е по-продуктивна, защото се опира на система от временни връзки, вече образуващи в предишния опит на човека, докато механичната е лишена от подобна опора.

При изследването на логичната памет се установиха значими разлики между групата на Б-те и останалите две групи. Б-те се различават от ПР по броя на възпроизведените компоненти от двата разказа. Такова различие не беше установено за групите на ПР и ЗК. От това е видно, че при Б-те ЛП е тежко засегната, докато при ПР и ЗК е в рамките на леко нарушение, при съпоставяне на резултатите с популационните норми от скалата на Мечков. Нашите наблюдения са в съответствие и с резултатите на други автори (Бозуганов К., 2012), който също докладва, че теста за логическа памет дава традиционно ниски резултати, както при клинични извадки, така и при здрави лица.

И при трите групи се наблюдават съществени различия в броя/(%) на възпроизведените компоненти при първия и втория разказ. Това показва неустойчивост при интерференция (разсейване) и при трите групи ИЛ или по-точно проактивно потискане/задържане, тъй като старата информация (от първия разказ), потиска новата информация от втория разказ. Редица други изследователи също предполагат неустойчивост към интерференция в контекста на задачи за работна памет и за внимание при шизофрения (Dollfus S. et al., 2002). Интересно е обаче, че литературата не предлага убедителни доказателства за засилена проактивна интерференция при лица с шизофрения в контекста на дългосрочна или епизодична памет, въпреки че някои проучвания са открили повишено проактивно задържане в епизодичната памет при това заболяване (Hill S., 2004; 2013). Резултати от изследвания с fMRI показват активиране на левия вентро-латерален префронтален кортекс при задачи, които изискват от ИЛ да възпрепятстват интерфериращите ефекти на представена по-рано информация. Тези от ИЛ, които успяват да потиснат проактивна интерференция, показват по-голяма активност в левия вентролатерален префронтален кортекс (Rosso M. et al., 2013).

От количествения анализ е видно, че групата на Б-те показва значимо по-ниски резултати от тези на ПР при възпроизвеждането на стимулирания материал от първия и втория разказ. Това се дължи на неустойчивост на интерференция и по-значимото проактивно задържане, а може би и на това, че Б-те не съхраняват устойчиво намерението да запомнят стимулирания материал или това е резултат на по-комплексна, мултифакторна патология.

При обсъждане на съдържателната (качествената) страна на резултатите е видно, че ПР и ЗК възпроизвеждат до край стимулирания материал, не подменят фабулата и не губят логическата връзка между основните компоненти. Само при N=8 (13.79%) от ПР и при N=6 (10%) от ЗК бяха наблюдавани интерконтаминации, т.е. смесване на близки по съдържание елементи от единия в другия разказ. Те завършват разказа с променено съдържание, но улавят действието в сюжета и запазват ключовите обекти. Контаминациите са второстепенни и не нарушават основните логически връзки.

Интерконтаминиране се среща при N=39 (36.11%) от Б-те, но разказа завършва с изцяло подменено съдържание. Те променят ключови фигури, роли и събития, не могат да уловят действието в разказите: („Ана Петрова се удавила в морето“, „Кораба Титаник се сблъска с айсберг“). Когато са забравили част от съдържанието здравите привнасят елементи, но за разлика от Б-те, тези елементи остават в логичния контекст. В същото време за Б-те е характерна „халтавост на асоциациите“ и се наблюдават асоциации по малко вероятен признак. При опит да възпроизведат нужната система от логично свързани паметови следи, те лесно я

заменят с безконтролно изплуващи странични и несъществени връзки, които нарушават смисъла на фабулата. В процеса на припомняне лесно се намесват или следите от миналия опит или актуални (психотични) преживявания, като процеса на припомняне губи избирателния си характер (Петкова П., 2012). В тази връзка освен паметов дефицит този тест отразява и мисловни разстройства. „Гибелта на „Титаник“ е емоционално наситен паметов енграм, който доминира, нарушава логическите връзки между компонентите на разказа и разстройва мисленето им. Б-те не могат да инхибират този афективен енграм, той ги отклонява и мисленето им се „хлъзга по странични пътища“, което е фронтална дисфункция. Б-те не могат да инхибират нерелевантните спомени, мисли и пр. и да следят, и да изпълняват условието на задачата. Психично здравите се опитват да се адаптират и стабилизират в реалността, и за това следят задачата, логиката на фабулата, и се съобразяват с условието ѝ, докато Б-те нямат отношение към задачата и реалността, и възпроизвеждат случайно възникнали афективно наситени паметови енграми. Резултатите от качествения анализ на нашите изследвания съответства и с тези, докладвани от Бозуганов К. (2012).

При качествения анализ в групата на Б-те се наблюдаваха следните три типа грешки, които не се срещат при ПР и ЗК:

1. Логическа подмяна на хора и събития, но без въвеждане на собствени травматични преживявания и интерконтаминиране при N=28 (25.9%);

2. Логическа промяна на фабулата (гибелта на „Титаник“) или вкарва собствени травматични преживявания (проблеми с полицията), но не въвежда собствена налудна продукция – при N=39 (36.11%);

3. Въвежда собствените си психотични преживявания – налудности и халюцинации в разказите, и променя изцяло фабулата със загуба на логическа връзка при N=16 (14.8%).

4. Само при N= 25 (23.15%) от пациентите не беше наблюдавана загуба на логична връзка във фабулата.

При съдържателния анализ на текста се наблюдават асоциации по малко вероятен признак, което отразява характерната при шизофрения халтавост на асоциациите. В тази връзка освен паметов дефицит този тест отразява мисловни разстройства, характерни за шизофрения: разкъсаност, тангенциалност, асоциативна халтавост, свръхвключваемост и пр. Според Чередникова Т.В. (2011, 2014) разстройството в семантичните процеси на паметта е причината за мисловните разстройства. Намерени са корелации между изразеността на мисловните разстройства и снижението на семантичната памет. Kreher D. et al. (2004) и Moritz S. et al. (2003) предполагат, че мисловните разстройства могат да бъдат предизвикани не толкова от увреждането на паметта, колкото от нарушаване на достъпа до лексикона (значението на думите) в семантичното хранилище на паметта в темпоралния дял на лявата хемисфера, близо до центъра на Вернике. При това самата организация и система на знания остава съхранена, но достъпа до нея и извличането ѝ е затруднен. Последните експерименти предлагат една друга скрита причина покрай предполагаемият достъп до лексикона. Повишаване на прайминга – увеличаване на скоростта на автоматично разпространение на активацията в семантичната мрежа на паметта може да активира нерелевантни по смисъл връзки с други думи или концепции (Moritz S. et al., 2003). Активацията на семантичната мрежа за много по-кратко време се разпространява при болни с мисловни разстройства в сравнение с такива без мисловни разстройства и здрави контроли (Kreher D. et al., 2004).

При неврокогнитивни изследвания на болни с шизофрения и мисловни разстройства с използване на fMRI се установяват аномалии в съотношението в активацията на структури на семантичната памет и езекутивните функции, отговорни за семантико-синтаксичната интеграция (разбиране на връзката между обектите „кой прави „това“ и на „кого“). Те са свързани с дейността на дорзолатералния префронтален кортекс (DLPFC) и теменната кора. Този дисбаланс предизвиква дисфункция на семантичната обработка базирана на паметта, което може да доведе до нарушение в разбирането на смисъла с несвързан дискурс и нарушения на логичните заключения (Чередникова Т.В. 2011,2014).

Sitnikova et al. (цит. по Чередникова Т.В., 2011) свързва мисловните разстройства при шизофрения с нарушения на взаимодействието на два допълващи се процеса на обработка на семантичната информация. Ситуативната и променящата се информация се регулира от фронталните дялове, а обичайната и познатата информация е функция на семантичната памет, склада на която е в темпоралния дял. В тази връзка дисбалансираното участие на тези два потока на концептуална обработка на информацията при шизофренията може да причини мисловни разстройства (Чередникова Т.В., 2011).

Ето защо, по-правдоподобното обяснение е, че аномалията в семантичните категории и свързаното с "халтавост на асоциации" е част от съвкупността от общи базови дисфункции, които "се отразяват" в различни симптоми. Психозата може да се разглежда като проява на дисфункционална мозъчна организация, която възниква от неблагоприятното взаимодействие на генома и околната среда. Нашите резултати подкрепят хипотезата, че в основата на дисфункцията на логичната памет стои мозъчна мрежа с променена невронна структура, свързаност и комуникация. Изглежда, че тези промени водят до невропсихологично, когнитивно и поведенческо неправилно/ неефективно функциониране, което води до клинични симптоми на субективно и поведенческо ниво.

Фамилната обремененост дава отражение върху резултатите, като по-тежката обремененост (повече от един роднина) е свързана и с по-лоши постижения на теста поради по-тежките мисловни разстройства. Годишните боледуване и възрастта на начало на заболяването не се отразяват върху постиженията на теста в количествен аспект, което показва, че дефицитът е първичен.

В обобщение: Б-те имат повече нарушения в логичната памет в количествен и качествен аспект, отколкото при слухово-речевата памет, която по същество е механична, въпреки, че двата теста силно корелират по между си. Това показва, че Б-те имат по-малка способност към систематизирана, планомерна и методична интелектуална дейност. Причината е, че логичната памет освен паметови нарушения отразява и мисловни разстройства и намален инхибиторен контрол.

Не бяха установени значими разлики и на двата теста (ЗДДЛ и ЛП) при ПР и ЗК. Установихме, че постиженията при тези тестове не са показателни за генетичното натоварване с шизофрения. Това ги прави неподходящи за ендотипен маркер, но широката изява на дефицитите при Б-те, определят високата им клинична значимост.

1.3 Скорост на обработка на информацията TMT-A&B / DSST

Изпълнението и на двата теста се счита за представително за скоростта на обработка на информацията. Те са силно зависими от психомоторната скорост и от способността за зрительно търсене. Всеки от тях обаче, разчита и на допълнителни функции за максимално добро

представяне. За изпълнението на ТМТ-А, освен психомоторната скорост, особено място заема зрително-пространствено подреждане и визуално сканиране, ТМТ-В допълнително включва езекутивни функции и смяна на мисловни схеми, а при DSST голяма роля играят и двигателно постоянство и координация, фокусираното внимание, и визуално сканиране.

1.3.1. ТМТ-А психомоторна скорост

Групата на Б-те се отличава статистически от ПР и ЗК по скорост и качество (брой грешки) на ТМТ-А. Пациентите с шизофрения значимо по-лошо се справят на тестове за психомоторна скорост. Те отстъпват на ПР и ЗК по скорост и качество (брой грешки) при изпълнение на задачи за психомоторна скорост (Kalkstein S. et al., 2010). Няма статистически различия в резултатите от ТМТ-А между групите на ПР и ЗК. И двете групи не са допуснали грешки при изпълнението на теста. От графика №3 е видно, че Б-те изпълняват теста за 47.87 секунди, което е в границата на абнормните стойности. Всички ПР се справят в рамките на нормата и няма статистическа разлика между постиженията на ПР и ЗК. Тези данни са в съответствие и с изследванията на други автори (Bhatia T. et al., 2009; Harris J. et al., 1996). Klemm S. et al. (2006) обаче, намират статистически значима разлика в постиженията на ТМТ-А между първородственици и здрави контроли.

С утежняване на симптоматиката по PANSS се увеличава времето за завършване и броя на грешките. Същата корелация е намерена при задълбочаване на негативната симптоматика и синдромите на дезорганизация, но не и по отношение на позитивната симптоматика, което е в съответствие с многобройни проучвания (Bhatia T. et al., 2009; Harris J. et al., 1996; Keefe R. et al., 1997).

Предвид описаните сходства между повечето литературните данни и собствените ни резултати, към настоящия момент този домейн не изглежда като подходящ за ендотипен маркер при шизофрения. Въпреки това е уместно включването му в батерията на неврокогнитивни тестове при шизофрения, тъй като съществува подгрупа на Б-те, която търпи влошаване на тази функция, достатъчно за да я отграничи от нормата. Същевременно, теста е неделима част от ТМТ-В, който оценява превключваемост на мисловните схеми и за това е некоректно да бъде прилаган без част А.

1.3.2. Езекутивни функции. Превключване на мисловни схеми ТМТ-В

Превключваемостта на мисловните схеми е единия от двата подвида на втория основен компонент на ЕФ – когнитивната гъвкавост. Един от начините за тестване на тази познавателна годност е чрез ТМТ-В.

Групата на Б-те се отличава статистически по скорост и качество (брой грешки) в сравнение с ПР и ЗК (граф. №№ 3,4). Б-те изпълняват ТМТ-В средно за 110.4 сек и са допуснали средно по 3 грешки. Над 4 грешки (4-7) грешки са допуснали N=53 (49.07%) от Б-те. Ashendorf L. et al. (2008) отчитат и броя на грешките, като допълнителни нормативни данни, което позволява интерпретация на резултатите в комбинация. Въпреки, че грешките и времето за изпълнение нямат силна зависимост помежду си и двете трябва да се вземат предвид при тълкуването на ТМТ-В. В изследването на Mahurin R. et al. (2006) е показано, че отклоненията във времето за завършване са свързани с визуалното сканиране, докато работната памет и езекутивните функции са свързани с грешките при ТМТ-В, което показва, че двете попадат в различни невропсихологични домейни, което предполага различно клинично тълкуване. Тези

резултати са в съответствие с нашето изследване, от което е видно, че тежестта на симптоматиката по PANSS се отразява негативно и върху двата показателя: време за изпълнение и брой грешки (табл.№11.). Kopp B. et al. (2015) показват, че броят на грешките, но не и времето за завършване на TMT-B, е свързано с десни фронтални лезии. Грешките са почувствителен индикатор за дисфункция на DLPFC, както първоначално предполагат Stuss D. & Levine B. (2002).

Постиженията на TMT-A&B, които съответстват на психомоторна скорост и превключване на мисловни схеми са свързани с активирането на дорзолатералните и медиални префронтални области (Kopp B. et al., 2015). Fujiki R. et al. (2013) сравняват промените в нивата на оху-Нб, по време на изпълнение на TMT-A&B между пациентите с шизофрения и здрави контроли. Нивата на оху-Нб отразява мозъчната активност на префронталната кора (PFC). При изпълнение на TMT-A&B пациентите показват значително по-малко активиране на PFC. Това проучване показва заличена латерализация в областта на PFC и хипоактивност, водеща до неефективно изпълнение на TMT-B от пациентите с шизофрения. Те имат по-лошо изпълнение на двете задачи TMT-A&B в сравнение със здравите контроли, както е установено и в други изследвания (Heinrichs R. et al., 2008; Horacek J. et al., 2009; Kopp B. et al., 2015), включително и в нашето.

В нашето изследване групата на Б-те и ПР статистически се различават и по двата показателя – време за изпълнение и брой грешки. Нарушения на TMT-B при групата на Б-те се потвърждава от почти всички проучвания (Heinrichs R. et al., 2008; Horacek J. et al., 2006.; Laurent A. et al., 2000; Tiryaki A. et al., 2018; Wolwer W., 2002). За да се изпълни задачата на TMT-B със задоволителен резултат е важно кратките периоди на планиране да се извършват успоредно със свързването на елементите. По-лошото представяне на TMT-B при пациенти с шизофрения е свързано с недостатъчно планиране на последователността на действието и с езекутивен дефицит. За разлика от нас, Dolfus S. et al. (2002) не намират разлика в постиженията на TMT-B между ПР и Б.

При сравняване на ПР и ЗК се установиха статистически значими разлики при изпълнението на TMT-B. ЗК и ПР не показват различия в успеваемостта на TMT-A, но резултатите се отличават значимо по успеваемостта на TMT-B, като ЗК показват значимо по-високи резултати. На ПР им е било необходимо повече време за изпълнение на TMT-B (66.38 сек), в сравнение с ЗК (60 сек). В литературата се съобщават хетерогенни резултати относно ефективното изпълнение на TMT-B от ПР на шизофренни пациенти (Gur R. et al., 2007; Dollfus S. et al., 2002; Stratta P. et al., 1997; Keefe R. et al., 1997). Според нас при TMT-A ПР се справят със задачата, като черпят повече когнитивен резерв, но при TMT-B, вече показват нарушение. Това показва, че когнитивният резерв им стига за по-лесни задачи, но при по-сложна задача, където се изисква освен психомоторна скорост и превключване на мисловни схеми, този когнитивен резерв се оказва недостатъчен. Възможно е и по-бавно да инхибират предходния стимул и това да ги забавя във времето.

Концентрацията на вниманието и когнитивна гъвкавост са показатели за генетичната вулнерабилност при шизофрения (Klemm S. et al., 2006). Само няколко проучвания (Klemm S. et al., 2006; Egan M. et al., 2001) обаче, демонстрират по-ниски резултати сред тези на ПР в сравнение със ЗК. Почти всички проучвания (Kopp B. et al., 2015; Zalla T. et al., 2004) дават отчетлива разлика между Б и ЗК, но има и такива които дават разлика между ПР и ЗК при изпълнение на теста на Stroop, TMT-B и WCST. В средно голяма извадка на индийска

популация Bhatia T. et al. (2009) установяват липса на статистическа разлика между ПР и Б-те при постиженията им на TMT-B, като лицата с шизофрения и техните първородственици са показали по-ниска успеваемост на TMT-B в сравнение със ЗК, което предполага сродни дефицити при пациентите и техните роднини. В съответствие с изследванията на Klemm S. et al. (2006) ние също намираме статистически значими разлики в постиженията на TMT-B при ПР в сравнение със ЗК. В тези изследвания ПР се представят по-зле от ЗК по време за изпълнение и брой грешки, което предполага, че справянето с TMT-B може да бъде маркер за уязвимост при шизофрения. В други изследвания на Laurent A. et al. (2000), Rybakowski J. & Borkowska A. (2002) се съобщава, че времето, необходимо за завършване на TMT-B от ПР е било междинно между това на пациентите и контролите, което установяваме и ние.

Нарушеното представяне на TMT-B може да бъде пряко следствие от изолиран дефицит в екзекутивните функции или непряка проява, свързана с по-широко разпространено когнитивно нарушение, като намалена концентрация на вниманието. Повишената чувствителност към интерференция и намаленото инхибиране на предходния стимул, могат да бъдат маркери за обща фамилна уязвимост за шизофрения (Knowles E. et al., 2010).

При анализа на факторите, които са свързани с болестта е видно, че фамилната обремененост не се отразява върху постиженията на теста. Възрастта на начало на заболяването също не оказва влияние върху постиженията на TMT-B.

Продължителността на заболяването е свързано с увеличаване на времето за изпълнение на TMT-B, но не и с броя грешки, което е в потвърждение на тезата на Ashendorf L. et al. (2008), че броя грешки е относително запазен във времето и отразява дефицит на екзекутивните функции; независим е от годините и е обвързан с риска от заболяване.

Тежестта на заболяването по PANSS се отразява върху на скоростта за изпълнение на TMT-B и броя на грешките. Позитивната симптоматика рефлектира само върху увеличаване на времето за изпълнение, но не и върху броя на грешките. Задълбочаването на негативната симптоматика и симптомите на дезорганизация водят до увеличаване на времето за изпълнение и увеличаване на броя на грешките. Според Bilder R. et al. (2000) и Liddle P. (1991) негативните симптоми и тези на дезорганизация са свързани с неврокогнитивния дефицит, докато позитивната симптоматика не корелира с неврокогнитивни увреждания.

В заключение резултатите показват, че постиженията на TMT-A&B могат да отразяват характерна черта на разстройството и показват дефицит в когнитивната гъвкавост като част от екзекутивните функции. Установихме, че ПР работят по-бавно и то от по-ранна възраст.

Тестът може да се използва заедно с други методики за идентифициране на субгрупи от лица с висок риск от шизофрения.

ПР се представят по-зле от ЗК по време за изпълнение, а според някои автори и с по-голям брой грешки, което предполага, че справянето с TMT-B може да бъде маркер за генетична уязвимост при шизофрения.

1.3.3. DSST

В обширен обзор на Dickinson D. et al. (2008) тестът „шифровка“ (субтест №10 от скалата на D. Weckler) е приет за най-результативният метод при оценка на когнитивни нарушения при шизофрения. Тестът изисква подробна координация на различни когнитивни компоненти като визуално сканиране, консолидиране и извличане от паметта, избор на отговор и съблюдаване за съвпадение, и изпълнение за време, които са неделими компоненти на задачата. Тези

подпроцеси се включват в скоростта на обработка на информацията. Изпълнението на задачата може да отнеме повече време, отколкото е необходимо, ако някой от подпроцесите са засегнати, или ако различните подпроцеси не са координирани. Съществуват доказателства, че при шизофрения се появяват дефицити в скоростта на обработка (Schmitt A. et al., 2008), поради нарушена когнитивна координация на тези подпроцеси. Едно от обясненията на този дефицит при обработката на информация идва от факта, че когнитивните процеси от по-висш порядък се нуждаят от сложно взаимодействие между много мозъчни региони. Въпреки че се отдава по-голямо значение на ролята на хипокампус и аномалиите при взаимодействие между хипокампус и различни мозъчни региони като префронтален кортекс, базални ганглии и др., церебелумът също може да бъде в основата на тази когнитивна патология (Amaresha A. et al., 2014). Намалената фронто-темпорална анатомична свързаност се асоциира с недостатъчна ефективност на работната памет при болни с шизофрения (Hanlon F. et al., 2012) и това води до забавено изпълнение на задачата.

Анализът на нашите данни показва значимо снижение в резултатите на DSST спрямо популационните норми при 69 (63.88%) от Б-те. При 23-ма (21.29%) от тях това снижение е особено значимо. Тези резултати са сходни с получените от метаанализа на Dickinson et al. (2008), който изследва 1961 пациента с параноидна шизофрения и 1444 здрави контроли. Изследователите приемат, че тестът е един от най-ефективните методи за оценка на когнитивни нарушения при шизофрени пациенти. От друга страна се оказва, че успеваемостта на теста демонстрира висока корелация и с риска от развитие на шизофрения при родственици. Понижените резултати на DSST могат да се считат за прогностичен белег за развитие на заболяването (Byrne M. et al., 2003; Dickinson D. et al., 2008; Niendam T. et al., 2003). Това съответства и на нашите резултати (таблица №6), където е видно, че ПР не се отличават статистически от ЗК по средна успеваемост на теста, но правят значимо повече грешки. Според нас това е свързано с нарушен инхибиторен контрол и/или с нарушение на някой от подпроцесите изложени по-горе, и по специално на работната памет.

Dickinson D. et al. (2007) първи изказват хипотезата, че забавената обработка на информацията при кодиране на цифри и символи е централно когнитивно нарушение при шизофрения и правят връзка между резултатите от теста и функционирането. Авторите установяват, че нарушенията в поддържащото внимание (концентрация) при шизофрени болните се съпровождат със снижение на показателите на регионалния мозъчен кръвоток в префронталната кора. Това се установява дори при болни, чиито резултати от теста попадат в долната граница на референтния диапазон на изпълнение, а нарушенията на селективното внимание са свързани със снижената активация в предния челен гирус. Този домейн в когнитивната сфера също е нарушен при болни от шизофрения и техните първостепенни родственици (Dickinson D. et al., 2011).

Изпълнението на субтеста шифровка при пациентите е нарушен най-голяма степен в сравнение със задачи, оценяващи други аспекти на интелекта (Michel N. et al., 2013). Близки по съдържание изводи са направени в метаанализ за изследване на скоростта на обработка на информацията при болни с шизофрения (Dickinson D. et al., 2007).

Нарушенията на вниманието при болните се съпровождат от изменение на неврофизиологичните корелати на дейността. Нарушенията в поддържащото внимание (концентрация) при болните се съпровождат от снижение на показателите на регионалния мозъчен кръвоток в префронталната кора, даже при тези болни при които резултатите от теста

попадат в нормалния диапазон на изпълнение (Cohen J. & Servan-Schreiber D., 1992), а нарушенията на селективното внимание са свързани със снижена активация в предната челна извивка (Carter C. et al., 1998).

Намалената скорост на обработка на информацията може да увреди способността за своевременно извършване на различни дейности, което е често срещано явление при пациенти с шизофрения. Скоростта на обработка на информацията е многоизмерен конструкт и включва психомоторна скорост, визуално сканиране, устойчивост на вниманието и координация на елементарните операции. При болни от шизофрения тя може да бъде подкопана от необичайни групи от подпроцеси или алтернативно, чрез неправилно прилагане на подпроцесите при заместване на цифрите със символи. Увеличената латентност на отговор на стимули при социалните настройки може да затрудни социалните взаимодействия.

Установихме сходни с тези на Noyer W. et al. (2004) данни за корелация между възрастта на болните и снижението в резултатите на DSST. За разлика от тях обаче, анализът на нашите данни установи, че по-високото образование оказва позитивен ефект върху успеваемостта на теста. Предполагаме, че това се дължи на по-добрия когнитивен резерв на пробандите с по-високо образование, въпреки че реалната разлика в постиженията на теста между групите с основно, средно и висше образование не е толкова съществена. Независимо че отчитаме по-високи резултати в групата на Б-те с висше образование, то стойностите са сигнификантно по-ниски от тези в здравата популация.

Оценката на заболяването по PANSS и неговата продължителност оказват негативно влияние върху резултатите на теста, което най-вероятно се обвързва с прогресия в подлежащата мозъчна патология във времето, а не само и единствено на забавянето на скоростта на преработка на информацията, настъпващи с напредването на възрастта. Нашите изводи са сходни с тези на Dickinson D. et al. (2007, 2008). Изглежда, че тестът позволява да се степенува отношението между заболяване, тежест и прогноза.

При изследване с DSST пациентите с шизофрения показват психомоторна ретардация и нарушения на фокусираното внимание. Предполагаме, че това се дължи на първична фронтална и прогресираща дисфункция, по-специално в областта на дорзолатералния префронтален кортекс. Основните когнитивни дефицити и негативните симптоми се медиатират и обясняват чрез "хипофронталност" (Lesh T. et al., 2011; Linn C. et al., 2013) и може да се предположи, че дефицитите на задачите на DSST се обвързват с негативните симптоми при тези пациенти.

Предвид изложеното по-горе можем да определим скоростта на обработка на информацията и нарушението във фокусираното внимание измерени чрез DSST като подходящ ендотипен маркер за шизофрения. И в този домейн нарушението е леко при ПР и по-изразено при страдащите от шизофрения, като при Б-те с утежняване на симптоматиката се задълбочава и разширява обхвата си. Отклонението в изпълнението (скорост и брой грешки) остава тежко и свързано с негативната симптоматика и симптомите на дезорганизация.

1.3. 4. Вербална флуентност (ВФ)

Нарушенията във ВФ се отнасят към най-ранните индикатори за дефицит в когнитивните функции при шизофрения и могат да бъдат негов ендотип и предиктор за изхода. Нарушенията във ВФ отразяват дефект в механизма на преработка на семантичната информация и това води към възникване на клинично изразени разстройства в мисленето и речта (Gourovitch M. et al., 1996, 2000; Henry J. & Crawford J., 2005) .

Резултатите от нашето изследване отчетоха намален общ брой на генерираните думи на литерална и семантична ВФ в групата на Б-те в сравнение с ПР и ЗК (табл. №5.). В литературата продължава дебатът относно затрудненията на пациенти с шизофрения при задачите за ВФ, за което съществуват две хипотези. Едната застъпва идеята, че при шизофрения има неорганизирано съхранение на семантична информация, от една страна, и трудности при извличане на данни от семантичния склад, от друга. В проведен метаанализ Bokar C. et al. (2003) показват, че семантичната ВФ е по-нарушена от литералната ВФ и предполагат, че компрометираната семантична система е ядрото на тези увреждания. Техните резултати се подкрепят и от метаанализ на Henry J. et al. (2005), които установяват по-тежък дефицит на семантичната ВФ при шизофрения и предполагат, че причината е в генерализиран интелектуален (не ексекутивен) дефицит, който е свързан с по-ниско образование и компрометиран семантичен склад. Според нас причината за тези хетерогенни резултати е, че те са повлияни от различни променливи. Значение оказват общи променливи като календарна възраст, възраст на началото на заболяването, години боледуване или по-специфични за шизофрения променливи като позитивна и негативна симптоматика и симптоми на дезорганизация.

Лицата от групата на ПР показват значимо по-ниска литерална, но не и семантична ВФ спрямо ЗК (табл. №5.). Семантичната ВФ в сравнение с литералната е свързана по-малко с ексекутивните функции (Egeland J. et al., 2006). Двата типа ВФ не са еквивалентни по отношение на умствените процеси и ресурси. Troyer A. et al. (1996) подчертават факта, че семантичната ВФ оценява конкретно семантичната памет и семантичното извличане, докато литералната ВФ е свързана повече с ексекутивните способности (т.е. умствена гъвкавост и инхибиране). Фронталният дял подава мотивацията и ИЛ трябва да търсят думи с определена буква, но в различни семантични категории, с които тези думи са свързани. Изследвания с fMRI подкрепят схващането, че задачите за ВФ са свързани със силно активиране на левия префронтален кортекс, но също и с активиране в по-малка степен на левия темпорален кортекс, основно при семантична ВФ (Bozikas V. et al., 2005).

Според Алфимова М.В. (2010) при първородствениците е налице неспособност да организират и регулират асоциативния процес, т.е. да избират адекватни признаци и асоциации измежду множество други възможни в съответствие с поставените задачи.

Дроздова К.А. (2014) предполага, че ниските резултати на ВФ се дължат не на обстоятелството, че болните, а и техните първородственици правят грешки. Основната причина е, че се увеличава времето за извличане от семантичната памет на думи, съответстващи на инструкцията.

Нарушението в превключването между отделните клъстери е нарушение на ексекутивните функции и е свързано с фронталния дял. Според проучване на Appels M. et al. (2003) ПР се различават от ЗК в тези когнитивни домейни, където шизофренно болните показват най-големи дефицити и са подходящи за ендотипни маркери. В тази връзка ВФ може да се ползва като ендотипен маркер за шизофрения.

Грешките, които се срещат при ВФ могат да бъдат персеверации (повтаряне на вече казани дума/и) и интрузии (несъответстващи думи). Интрузиите са показателни за понижено инхибиране и/или повишена чувствителност към интерференция (разсейване) и са свързани с някои заболявания като БАП (Lebowitz B., 2001) и шизофрения (Christodoulou T. et al., 2012).

По-малкия брой на генерираните думи отразява дефект в механизма, отговорен за достъпа до лексикона и е свързано с дисфункция на префронталната кора.

При детайлен анализ на нашите резултати между трите групи ИЛ има известни качествени сходства и различия. При семантичната ВФ и трите групи използват стратегии за последователно генериране на думи, отнасящи се към определени клъстери, обединени по общ признак, влизащ в категорията на зададената инструкция за семантичната група. За разлика от групата на ПР и ЗК, N=39 (36.11%) от Б-те започват генерирането и включват повече думи от нискофrequentни клъстери, напр. в категорията „животни“ – животни от Африка и Австралия и/или вече несъществуващи видове (мамут, тиранозавър, дракон), екзотични плодове (манго, личи) в серия „плодове“, древни градове (Троя, Помпей, Макчу-Пикчу) в серията „градове“. Това отразява мисловни разстройства като халтавост на асоциациите (улеснени асоциации по малко вероятен признак). При необходимост да се извлече от паметта знание или минал опит, болните от шизофрения често актуализират слабите свойства на предметите и явленията. Тук е уместно да се върнем към предположението на Henry J. et. al. (2005), че болните имат затруднение в достъпа до семантичната мрежа и използват различни и нетипични за здравите клъстери на семантичните групи. Също така, за разлика от ПР и ЗК Б-те рядко превключват между клъстерите, което показва нарушение в езекутивните функции.

Собствените ни наблюдения са в съответствие с тези на Дроздова К. А. и сътр. (2015), че болните от шизофрения използват по-малко клъстери и по-рядко превключват между клъстерите. В нашето проучване определено установихме сходна тенденция: изброяват само градове в САЩ, или само африкански животни, екзотични плодове и т.н., а при изчерпване на клъстера, трудно превключват към друг или го правят след удължено време, което се отразява върху времето за изпълнение на теста. Съгласно концепцията на Troster A. et al. (1998) това може да се интерпретира като нарушение на клъстеризацията, което на свой ред е индикатор за нарушена семантична мрежа и приплъзване от една в друга.

Освен това, в хода на изследването установихме, че за разлика от ПР и ЗК около 1/3 от болните изброяват предимно хищници и влечуги. Тези отговори насочват към мисленето на пациента и как той възприема себе си, света и какви са очакванията му (Дроздова К.А. и сътр., 2015) или (според нас) отразява страхове, егоцентризъм, загуба на позитивни емоции с остатъчно доминиране на гневно-агресивния регистър и агресивни тенденции в поведението.

Що се отнася до симптоматиката, нашите резултати са в съответствие с тези на други проучвания (Woodward T. et al., 2003; Ziauddeen H. et al., 2011; Brébion G., et al., 2013), които показват, че по-ниските резултати на ВФ са свързани повече с негативната симптоматика, докато позитивните симптоми корелират повече с интрузиите, което твърдение не беше установено в нашето проучване.

По отношение на клиничните променливи ние намерихме корелации между семантичната ВФ и продължителността на заболяването, неговата тежест по PANSS, негативната симптоматика, и симптомите на дезорганизация (табл. №№11,12,13,14).

Позитивните симптоми нямат връзка с броя на генерираните думи, но имат отношение към клъстеризацията. Болните използват по-малко клъстери и по-трудно (за повече време) превключват от един в друг. Същото се отнася и за литералната ВФ по отношение на продължителността на заболяването, тежест по PANSS, негативна симптоматика по PANSS и симптоми на дезорганизация (табл. №№ 11,12,13,14.). Това най-вероятно е свързано с факта, че негативните симптоми и тези на дезорганизация имат различен (от позитивните симптоми)

когнитивен модел на нарушение и се изиявяват с по-големи трудности при задачи ангажиращи фронталния дял.

Според нашите данни фамилната обремененост не оказва влияние върху постиженията на теста. Годишните боледуване също не се отразяват статистически върху резултатите от теста, което показва, че дефицита е първичен.

В обобщение: Изпълнението на ВФ от Б-те е снижена в сравнение с тези на ПР и ЗК, което отразява дефицит в езекутивните функции и семантичната мрежа. Това води до трудности в достъпа до лексикона в левия темпорален дял. От тук може да се предположи, че изпълнението на ВФ изисква системна организация на когнитивните процеси, нарушението на които е характерно за болни с шизофрения.

Шизофренията е заболяване с феноменологично сложна психопатология и за нейната изява оказват влияние много и хетерогенни фактори, поради което е невъзможно обяснението само на отделни психопатологични феномени. Клиничната полза от изследването на ВФ е не само в отчитане броя на правилно/неправилно генерираните думи, но и в качествения анализ на генерираните думи, като част от изпълнението на задачата. Това помага да се вникне в клиничната изява на болестта на по-диференцирано ниво като дезорганизирана реч и дизекзекутивен синдром. ПР в сравнение със ЗК показват по-ниски резултати на литералната ВФ, което се обвързва с нарушение на езекутивните функции. При тях няма нарушение в извличането на информация от семантичните мрежи и е запазен достъпът до лексикона. Това акцентира на факта, че когнитивните домейни, където нарушения при шизофрения са най-тежки, абнормни резултати се срещат не само при болните, но и при техните ПР, и следователно това може да се ползва като ендотипен маркер за генетична вулнерабилност. Тестът за ВФ може да се използва заедно с други за идентифициране на субгрупи от лица с висок риск от заболяване.

1.3.1. Визуална ретенция на зрителна информация BVRT A/E (Benton visual retention test)

Изследователите интензивно изучават вербалната памет при шизофрения и съществуват множество, и значителни доказателства, че пациентите са с дефицит във вербалната памет (Bonner-Jackson A. et al., 2005). Същевременно, в научната литература се откриват данни за единични проучвания, които изследват невербалната памет (Seidman L. et al., 1998, 2003; Kim M. et al., 2008; Afshan N. et al., 2016), като механизмите стоящи зад този дефицит остават неясни.

Болните се отличават от здравите си родственици по всички показатели на BVRT, с изключение на добавяния, ротации и грешки от големина (табл.№7). Разликата в „изкривяванията“ (дисторзии) е значителна, тъй като този тип грешка оценява както визио-конструктивните способности, така и визуална памет за обекти. „Липсите“ също отразяват сходен модел на нарушение. Грешките от големина, хоризонталните размествания и напускането на пространството са сериозен тип грешки.

В получените от нас данни (табл.№7.) е видно, че Б-те правят значимо повече грешки в ляво зрително поле в сравнение с дясното зрително поле за разлика от групата на ПР и ЗК, при които няма значима разлика между грешките в ляво и дясно зрително поле. Според нас, една от причините е, че разстройството във функциите на дясната хемисфера води до нарушения и във визуалната памет и във вниманието, както при шизофренни, така и при биполарни пациенти. Нашите резултати, са в съответствие с други проучвания в тази област (Afshan N. et al., 2016).

Силата на BVRT е във възможността да бъде отчетен не само общия брой грешки, но демонстрира и вида на грешките, което дава възможност за качествен анализ и улеснява попълното им тълкуване.

ПР и ЗК се отличават по брой верни отговори, като ПР имат по-малко верни отговори. ПР имат повече общ брой грешки и грешки в ляво, и дясно зрително поле в сравнение със ЗК.

По отношение на типа грешки – ПР имат повече персеверации, грешки от местоположение и хоризонтални размествания. Двете сравнявани групи (ПР и ЗК) не се отличават по дисторзии, добавяния, липси и ротации. Изглежда е възможно ПР да правят малко повече грешки от големина, отколкото ЗК, макар и с ниска статистическа достоверност – 90% конфиденциален интервал. Според Steck P. (2005) когнитивните способности оценени с BVRT, не могат да различават специфични нарушения, тъй като теста е чувствителен към нарушения от всякакво естество. Нашите данни обаче, показват друго. Групата на Б-те и ПР в сравнение със ЗК правят значимо повече хоризонтални размествания, грешки от големина и местоположение. Друго наше наблюдение показва, че при N=42 (38,9%) от Б-те и N=12 (20,7%) от ПР се наблюдава вмъкване на малката фигура в голямата, което не се среща при нито един от ЗК. При възпроизвеждане на фигурите ЗК търсят основа, докато Б-те не го правят. Те разместват фигурите хоризонтално, дестабилизируют ги, вмъкват малката фигура в голямата или напускат границите на пространството. Здравият човек се стреми към симетрия и стабилност, докато Б-те дестабилизируют и децентрират фигурите, и не могат да организират пространството за рисуване. Според нас, Б-те и в по-малка степен ПР не могат да организират пространството при възпроизвеждането на фигурите. Това наше наблюдение съответства с данните на Kim M. et al. (2008). Авторите се позовават на предишни проучвания (Savage C. et al., 1999; Penades R. et al., 2005) и предполагат, че уврежданията на невербалната памет са медиирани от организационни дефицити, свързани с ексекутивна дисфункция. Според нас, организационния дефицит, илюстриран в нашето изследване отразява префронтална дисфункция, която е често наблюдавана при пациенти с шизофрения и е в съответствие с проучванията и на други автори (Bozikas V., et al. 2006; Salgado-Pineda P. et al., 2007). При болните от шизофрения се забелязват нарушения във възприятието на пространствените характеристики на визуалните стимули (Javitt D et al., 2009), трудности във визуалната интеграция на визуалните елементи в цялост (Van Assche M. et al., 2009) и прехода от обработка на глобалните характеристики на зрителните стимули към обработка на техните локални компоненти (Coleman M. et al., 2009). Специфичното пространствено (но не и предметно) увреждане на работната памет при шизофрения подкрепя хипотезите, че обектната и пространствена визуална работна памет са разединени, вероятно медиирани от частично сегрегирани мозъчни зони и могат да бъдат повлияни различно от патологични процеси (Bostelmann M. et al., 2016; Coleman M. et al., 2009). Грешките от местоположение, хоризонтални размествания и ротации отразяват дефицити в пространствената визуална памет, а тези от големина и дисторзиите отразяват обектни дисфункции. Персеверации, добавяния и липси не са свързани с обектни или пространствени дефицити (Bostelmann M. et al., 2016). От нашите резултати е видно, че при Б-те е по-увредена обектната в сравнение с пространствената памет. При ПР и ЗК не се намери такава разлика.

Няколко, но не всички неввроизобразителни изследвания с fMRI предполагат подобна домейн специфична област (пространствена спрямо предметна) организация на визуална работна памет. Претенцията за специфичност на домейна остава противоречива в литературата. Изследването на пространствена срещу обектна работна памет потенциално осигурява оценка

на функционалната цялост на широко разпространените, но частично сегрегирани кортикални мрежи, включващи ангажирани при шизофрения региони (Tek C. et al., 2002).

Прави впечатление, че при по-трудните дизайни някои от ИЛ от трите групи използват алтернативни вербални стратегии за кодиране на визуална информация (например вербализиране на "квадрат", за да се помни квадрат). Вероятно това се дължи на факта, че те са се научили да използват вербални стратегии, за да консолидират визуална информация по време на развитието. Тази хипотеза трябва да бъде разгледана по-подробно в бъдещите проучвания, тъй като това може да има важни последици за прилагане на адекватни стратегии за преодоляване на визиопропространствени дефицити.

В светлината на специфичните визиопропространствени дефицити, наблюдавани при пациенти и ролята на допамина при модулиране на ефективността на работната памет (Castner S. et al., 2000) би могло да се предположи, че наблюдаваните увреждания са в резултат от антипсихотично лечение, интерфериращо с допаминовата функция. Може да се предположи, че блокирането или липсата на стимулиране на някои допаминови рецептори може да предизвика специфични нарушения на зрителната работна памет. Въпреки това, дефицитът на зрителната работна памет е установен при нелекувани пациенти, както и при здрави роднини от първа степен (Barch D. et al., 2001; Glahn D. et al. 2003, 2007). Изследване, базирано на Финландския регистър на близнаците, включва 48 двойки близнаци дискордантни за шизофрения и осем двойки конкордантни за шизофрения. Това изследване предоставя съществено статистическо доказателство за линейното намаляване на успеваемостта при задачи за пространствена работна памет при повишаване на генетичният риск от шизофрения (Glahn D. et al. 2003, 2007). Това свидетелства, че наблюдаваните нарушения са първични и свързани със заболяването, а не в резултат от лечението (Tek C. et al., 2002), което ние също установихме в настоящото изследване. Изследването на Tulio-Henriksson A. et al. (2003) е интересно с осъществения сравнение на родственици с един болен член в семейството, спрямо родственици от семейства с повече от един повлиян член. При това изследване роднините от семейства с повече заболели членове са показали по-големи дефицити на пространствената работна памет, отколкото членовете на семейства с един болен член. В нашето проучване установихме, че пациентите, обременени с повече от един роднина правят повече общ брой грешки и повече брой грешки в дясно зрително поле. Фамилната обремененост не се отразява върху броя на верните отговори.

Базирайки се на получените резултати ние смятаме, че Б и ПР имат затруднения/ нарушения при организацията на пространството (повече грешки от местоположение) и проявяват склонност да дебалансираат фигурите. Освен това обаче, те не могат и правилно да разпределят времето си за сканиране на фигурите и/или имат ограничен анализ на възприятието, и лоша схема за получаване на информация. Това показва дефицит в йерархичното организиране, планиране и изработване на стратегии за визуално възприятие, изводимо от фронталната дисфункция. За съжаление в достъпната литература не намерихме други източници, които да потвърдят или отхвърлят нашите наблюдения и изводи по отношение на специфичността на грешките при шизофрения, и първостепенни родственици. Друго наше наблюдение е, че ПР възпроизвеждат фигурите по-често от дясно наляво спрямо ЗК. Болните се отличават значимо от своите здрави родственици по честота на рисуване от дясно наляво, а ПР от своя страна рисуват по-често от ЗК от дясно наляво. Този феномен не беше наблюдаван при нито един от ЗК.

Възпроизвеждането на фигурите от дясно наляво е дълбоко нетипично за нашата култура, тъй като от най-ранна детска възраст се приучаваме на възпроизвеждаме фигури, рисунки и писмена реч от ляво надясно. Възпроизвеждането на фигури от дясно наляво може да се обвърже с интерхемисферния дисбаланс при шизофрения, а това, че се среща и при ПР може да се счита за специфична грешка и проява на генетична натовареност. Obayashi S. et al. (2003) изследват движението на очните ябълки при изпълнението на BVRT и установяват, че болните от шизофрения стереотипно се придържат към специфичен модел на визуално поведение във всяка карта, докато здравите контроли използват единствен модел в това отношение. Здравите контроли гледат фигурите активно и изцяло, докато болните ги гледат пасивно и сегментирано. Те поглеждат периферната фигура вдясно, последвано от поглеждане вляво и това е свързано със способността за справяне с нещата активно и завършено (Kim M. et al., 2008)

Б-те много по-често от ПР възпроизвеждат кръг вместо ъгловата фигура, а родственици им по-често от ЗК рисуват кръг вместо ъглова фигура. Кръгът като фигура е архетипов образ (Юнг К.Г., 1953) и е най-мощният и универсален, и най-често срещан в природата символ, за разлика от ъгловите фигури. Кръгът (или сферата) е символ на цялостната личност. Той изразява целостта на психиката във всички нейни аспекти, включително връзката между човека и цялата природа. Независимо дали символът на кръга се появява в примитивно обожание на слънцето или в съвременна религия, в митове или сънища, в мандали, в планове на основите на градове или в представите за небесната сфера на първите астрономи, той винаги сочи към единствения и най-важен аспект на живота – неговата цялост и кръговратност. Според нас, заместването на ъглови фигури с кръгове е регресия към детството, потъване в собствения свят и загуба на правилна преценка за реалността и пр., или с по-базисен дефицит в преработката на зрителна информация. Повечето хипотези в тази област се опират на общи предположения за важността на елементарните процеси за преработката на сензорната информация за нейната последваща интеграция на ниво перцептивни и репрезентативни когнитивни процеси, и даже за социална регулация на поведението (Uhlhaas P. & Mishara A., 2007).

В групата на Б-те фамилната обремененост и продължителността на заболяването се отразява върху общия брой грешки, но не и върху броя на верните отговори.

Тежестта на заболяването по PANSS (табл. №11.) корелира негативно с броя на верните отговори и позитивно с общия брой на грешки, грешките в ляво и дясно зрително поле, както и с броя на дисторзии, добавяния и персеверации. Позитивната симптоматика (табл. №12.) корелира негативно с броя на верните отговори и позитивно с общия брой грешки, грешки в ляво и дясно зрително поле и броя тип „добавяния“. Негативната симптоматика (табл. №13.) и симптомите на дезорганизация (табл. №14.) също корелират негативно с броя на верните и позитивно с грешните отговори, но също така се корелират позитивно с грешки като изопачавания, липси, добавяния и персеверации. Тези резултати отново потвърждават заключението, че позитивната симптоматика, негативната симптоматика и симптомите на дезорганизация имат различен когнитивен модел на нарушение.

В заключение: Пациентите с шизофрения имат дефицит на визуална памет. Техните организационни дефицити, включват частичен подход към фигурата и лоша способност за планиране, но също се появяват и други дефицити – в ретенция и/или нарушения в извличането. Болните от шизофрения имат ограничено и променено визуално възприятие и това се установява още в ранните етапи на заболяването. То не е свързано с общото когнитивно функциониране или с някакъв специфичен синдром (например налудности и халюцинации),

или в резултат от лечението. ПР също имат определен дефицит, особено при качествен анализ, което позволява визуалната памет да се оценява като ендотипен маркер на разстройството.

2. Когнитивни показатели и демографски данни. Корелации.

2.1. Влияние на пола върху когнитивните показатели

Множество литературни източници съобщават за съществуващи (в норма) различия между мъжете и жените по отношение на когнитивното функциониране и относно структурни и функционални аспекти на организацията на главния мозък. Най-много възпроизводими данни за когнитивните различия касаят преимуществата на жените в тестове, оценяващи вербалните способности, а при мъжете – пространствените задачи. Налични са и не малко изследвания, при които такива различия не са установени (Лепилкина Т.А., 2016; Tsai P. et al., 2012)

В нашето проучване не установихме корелация между постиженията на неврокогнитивните тестове и половата принадлежност на пробандите от групите на ПР и ЗК. В групата на Б-те жените показват по-добри резултати при слухово-речевата памет и то по отношение на краткосрочната памет, но не и по отношения на дълговременната (U_{rep} и $U_{в.ср.}$), която и при двата пола е еднакво засегната. В изследване със сходен дизайн (Han M. et al., 2012) при пациентите мъже се установява по-изразено снижение в сравнение с жените само в сферата на кратковременната памет при непосредствено и отсрочено възпроизвеждане на стимулирания материал. В нашето изследване на логичната памет мъжете показват по-голяма неустойчивост при интреференция (разсейване), но не и по брой възпроизведени компоненти при първия разказ. Загубата на логическа връзка между отделните компоненти не е свързана с пола, а с тежестта на заболяването измерено с PANSS. Не намерихме статистическа разлика между половете при задачите за вербална флуентност и при трите групи, въпреки, че повечето литературни данни сочат предимство на женския пол при тази задача. Установихме, че систематични полови различия отсъстват, но при литералната ВФ има разлика в клъстерите, които използват мъжете и жените. В изследване на Brébion G. et al. (2013) вербалната флуентност при мъжете е свързана с тежестта на негативната симптоматика, което съвпада и с нашите данни. Karilampi U. et al. (2011) установяват, че значително по-високия уровень на когнитивно функциониране при мъжете е свързан с по-доброто психосоциално функциониране, а при жените с по-слабата изразеност на клиничната симптоматика, което също съответства на резултатите от нашите изследвания.

По отношение на психомоторната скорост в противоречие с други изследователи (Harvey P.&Keefe R., 2009; Dickinson D. et al., 2008) установихме, че жените се справят по-добре на тези задачи, когато се използва DSST, но не и с TMT-A, където не бяха намерени различия в постиженията между половете. Според нас, причината се дължи на участието на повече субпроцеси при изпълнение на DSST (които упоменахме по-горе) за разлика от TMT-A. Това е в съответствие с резултатите на Лепилкина Т.А. (2016). От изследване на Tsai P. et al. (2012) е видно, че жените пациентки се справят по-добре с тестове за вербална памет и скорост за обработка на информацията.

В проведеното изследване установихме, че относно визиопропространствената памет в групата на Б-те, мъжете дават по-малко верни отговори и правят повече грешки в сравнение с жените. В това отношение нашите резултати противоречат на литературните данни, според които мъжете се справят по-добре при визиопропространствени задачи. При друго изследване Лепилкина Т.А. (2016) докладва, че жените правят повече грешки и то за сметка на такива по

тип „дисторзии“, но не намира разлика в броя на верните отговори при двата пола. Същевременно при ПР и ЗК напълно липсват полови различия при изпълнението на теста.

В този аспект, независимо от съществената разнопосочност на литературните данни, по всяка вероятност, полът оказва влияние върху клиничната хетерогенност на заболяването. Сложното преплитане и взаимодействие на биологични, психологични и социални феномени лежи в основата на тези различия (Falkenburg J. & Tracy D., 2014).

Резултатите от нашето проучване и анализа на литературните източници позволяват да се направи извода, че различията в представянето на когнитивните тестове, показващи несходство в изразеността на когнитивната дисфункция при двата пола се дължат на съчетанието на два механизма. От една страна тези разлики са биологично детерминирани и съществуват и в здравата популация. От друга, вероятно съществува автономно влияние и на болестния процес, изразяващо се в специфичен модел на взаимодействие между когнитивната сфера и клиничната картина на заболяването при болните от двата пола.

Данните от скалата за социално функциониране WHO-DAS 2.0 показват, че мъжете дават по-големи дефицити (между умерено и силно) в сравнение с жените (от леко до умерено). Във всяка една сфера от социалното функциониране мъжете са по-засегнати, особено в разбиране с хората и участие в обществото. Възможното обяснение е, че мъжете са с по-тежко протичане на заболяването. Единствено способността за придвижване не се влияе от пола.

2.2. Възраст и когнитивни показатели

С възрастта се променят когнитивните процеси и това е добре документирано. Причината за подобни възрастови изменения се явява нарастването на аномалии в съответстващите невронални субстрати. Възрастовите изменения в периода от юношеството до старостта включват снижение в обема на различни структури, в т.ч. на хипокампа, префронталната кора, редукция на бялото вещество във фронталните и темпоралните дялове. Фронталните региони са по чувствителни към нормалното стареене, отколкото другите структури на мозъка (Brickman A. et al., 2008). По такъв начин в норма процесите, отговорни за обработката на значима информация протичат по сходен начин при жени и мъже, и търпят отчетливи изменения с увеличаване на възрастта. На практика, възрастта добавя когнитивен дефицит сама по себе си. Според някои автори при болните с шизофрения когнитивния дефицит е стабилно снижен и не прогресира с възрастта (Bergh S et al., 2016). Редица проучвания при пациенти с шизофрения показват, че именно скоростта на обработка на информацията е функцията, която търпи диспропорционално влошаване с напредване на възрастта. Други, установяват, че възрастта влияе негативно върху времето за изпълнение на TMT-A&B, т.е. с остаряването се увеличава времето за изпълнение на теста (Hashimoto R. et al., 2006; Amodio P. et al., 2001; Drane D. et al., 2001; Salthouse T. et al., 2000; Tombaugh T., 2004). Тези автори приемат, че времето за изпълнение на теста е чувствително към ефектите от стареенето (Drane D. et al., 2002; Hashimoto R. et al., 2006), други (Hester R. et al., 2005) доказват, че когнитивните функции остават относително незасегнати от тази демографска променлива. В изследването на Ashendorf L. et al. (2008) е изказано предположението, че броя на грешките при изпълнение на TMT-A&B е по-малко чувствително към фините възрастови разлики, отколкото времето за завършване, което се потвърждава и от нашите резултати. Това твърдение може да отразява добре известната връзка между психомоторната скорост (основен компонент на успешното изпълнение на TMT) и възрастта (Salthouse T. et al., 2000). Възможно е грешките да не се увеличават съществено с остаряването и по този начин да са постоянно присъстваща величина през целия живот.

Подобно на Hoyer W. et al. (2004) установихме корелация между възрастта на болните и снижението в резултатите на DSST. В нашето изследване възрастта влияе негативно върху психомоторната скорост при ПР и ЗК, което е в съответствие с данните от литературата, че с възрастта намалява психомоторната скорост.

В много проучвания не е намерена връзка между възрастта и нарушенията на паметта. В нашето изследване възрастта влияе сигнификантно на средна фиксация и броя на интрузиите при трите групи ИЛ. Това е в съответствие с други изследвания, според които с възрастта намалява краткосрочната памет и се увеличава неустойчивостта при интерференция. В нашето изследване възрастта не се отразява върху постиженията на трите групи ИЛ при теста за логична памет, както и тези за вербална флуентност. Това подкрепя схващането, че с възрастта се намалява епизодичната, но не и семантичната памет. По отношение на визуалната памет възрастта влияе върху броя на персеверациите и при трите групи ИЛ. В нашето проучване тежестта на паметовите нарушения не корелират с възрастта на началото на заболяването, неговата продължителност и фамилната обремененост. При здравите хора с възрастта настъпва общо когнитивно снижение, а при болните от шизофрения то е изначално, остава стабилно и не се променя с възрастта (Bergh S. et al., 2016; Дорофейкова М.В., 2017).

По отношение на социалното функциониране възрастта дава отражение върху мобилността. Грижата за себе си и ежедневните дейности са базисни и се губят последни в остаряването. Участието в социални активности е по-комплексно и с възрастта се влошава, което се потвърждава и в резултатите от нашето изследване.

2.3. Образование и когнитивни показатели

Образованието се отразява върху постиженията на неврокогнитивните тестове и при трите групи ИЛ (табл. №№8,9,10). Неговото влияние е особено отчетливо при тестовете за вербална и зрителна памет, и вербална флуентност. На тези тестове лицата с висше образование се справят значително по-добре в сравнение с тези със средно и основно образование. Тази зависимост се запазва и в трите изследвани групи, като тенденцията се съхранява и по отношение на резултатите от изследването на психомоторната скорост. ИЛ с по-високо образование изпълняват тестовете по-бързо и с по-малко грешки, т.е. проявяват устойчивост при интерференция.

Болните от шизофрения с висше образование имат по-добро социално функциониране. Тези, които учат и работят се справят по-добре с ежедневието, по-успешно комуникират с околните и имат по-пълноценна социална активност (участие в обществото). Единствено домейнът за мобилност не корелира с образованието.

От получените резултати произтича извода, че образованието е универсален протективен фактор за когнитивно и социално функциониране.

3. Когнитивни показатели и фактори свързани със заболяването

3.1. Продължителност на заболяването и начало на заболяването

Изследването на взаимовръзката между продължителността на заболяването и качеството на когнитивно функциониране показва интересни резултати. Всички параметри на когнитивната дейност, които са свързани с продължителността на заболяването се отнасят към екзекутивните функции. Това свидетелства, че когнитивните процеси, свързани с дейността на префронталната кора са най-уязвими от шизофрениния процес.

Този резултат се потвърждава от данните на лонгитудиналните изследвания (от методологична гледна точка най-много при изследване на тази връзка), при които се изследва нивото на когнитивно функциониране на пациенти с първи епизод и на времево отстоящи от началото на болестта етапи на заболяването (McCleery A. et al., 2014; Лепилкина Т. А., 2016). Установено е, че най-рано се засягат ексекутивните функции. Домейнът „скорост на обработка на информацията“ се оказва нечувствителен към продължителността на патологичния процес. Това свидетелства за хетерогенната природа на нарушенията в отделните когнитивни сфери. Вероятно, в патогенезата на едни процеси са от значение механизмите, водещи до възникване на заболяването (генетично натоварване), а за други е деструктивен самия психотичен процес.

В нашето изследване установихме, че продължителността на заболяването оказва негативно влияние върху резултатите на тестовите за вербална флуентност и психомоторна скорост, измерени с DSST, но не и с TMT-A&B. Това най-вероятно се обвързва с прогресията в подлежащата мозъчна патология във времето, а не само и единствено със забавянето на скоростта на преработка на информацията, настъпващи с напредването на възрастта. Тези изводи са сходни с тези на Dickinson D. et al. (2007,2008).

Продължителността на заболяването не се отразява върху слухово-речевата памет и семантичната памет, а само върху неустойчивостта към интерференция, което показва, че дефицита е първичен.

Възрастта на начало на заболяването не оказва влияние върху изследваните от нас неврокогнитивни домейни. Тук нашите резултати са в противоречие с повечето литературните данни. Vahia I. et al. (2010) показват, че за пациенти, които са се разболели в по-зряла възраст е свойствено съхранение на работната памет, вербалната памет, по-висок темп на работоспособност и по-добро социално функциониране. В нашето изследване ние не намерихме такава връзка между постиженията на неврокогнитивните тестове и възрастта на начало на заболяването. Според нас, тези резултати потвърждават тезата за отсъствие на значима динамика на когнитивните нарушения при болните с шизофрения след дебюта на заболяването. Повечето проучвания показват (Хранов Л. 1999; Шишков Р. 2018), че когнитивните нарушения са статичен феномен, предхождащ заболяването, а може би и неин маркер, а не прогресиращ дементен процес. Когнитивните нарушения не са функция от времето, както се е смятало в миналото (Krapelin E.,1919). При първи епизод, включително и при нелекувани болни се откриват когнитивни нарушения, които са твърде сходни с наблюдаваните при хронично болни. Когнитивният срив най-вероятно завършва в рамките на първите две години от хода на заболяването и по-късните изменения са незначителни, независимо от обострянията, ремисиите и другите добавени симптоми. Рискът от задълбочаване на когнитивните нарушения нараства с изразеността на психотичните симптоми. Може би позитивните симптоми имат отложен във времето невротоксичен ефект. Следва да се отбележи обаче, че не продължителността на болестта въобще, а продължителността на нелекуваната психоза корелира с тежестта на негативните симптоми и когнитивните нарушения (Хранов Л., 1999). Принципно важното е това, че резултатите от невропсихологичните тестове не зависят от възрастта на болните и продължителността на заболяването, което е в подкрепа на идеята, че когнитивния дефицит се явява фундаментален симптомо-комплекс при шизофрения, въз основа на който се формират останалите симптоми и синдроми. Тези данни се

разглеждат като важен аргумент в полза на теорията за невроразвитието като основен модел за шизофрения и в противовес на идеята за невродегенерацията.

3.2. Когнитивна дисфункция и клинични симптоми оценени по PANSS.

Една от задачите на настоящото проучване е да се изследва връзката между постиженията на неврокогнитивните тестове и клиничните аспекти на заболяването.

Значението на коефициентите на корелация между клиничните симптоми и резултатите от тестовите са представени в табл. №№11,12,13,14. Посоката на корелационната връзка показва, че по-тежката изразеност на психопатологичната симптоматика е свързана с по-ниски постижения в изследвания когнитивен поддомейн.

В специализираната литература е добре документирана корелацията между тежестта на психопатологичните симптоми и нарушенията в когнитивната сфера. Въпреки това, данните от различните изследвания (Дорофейкова М. В., 2017; de Gracia Dominguez M., et al., 2009; Rosso M. et al., 2013) са разнородни и не позволяват да се консолидира единна и ясна представа за връзката между болестно специфичната симптоматика и когницията. Пациенти с изразена негативна симптоматика показват по-тежък когнитивен дефицит (Rosso M. et al., 2013; Liddle P., 1987; Addington J. et al., 1991; Kaneko K., 2018) и това е установено както в острия стадий на болестта, така и при ремисия (Addington J. et al., 1991). Според Schuepbach D. et al. (2002) подобрението на когнитивното функциониране е свързано с намаляването на негативните, но не и на позитивните симптоми. В малко съобщения е изследвана връзката между позитивната симптоматика и когнитивното функциониране (Lipkovich I. et al., 2009; Дорофейкова М. В., 2017), като не е намерена сигнификантна такава. В лонгитуденални изследвания (Addington J. et al., 1997, 1999) е установено, че при редукция на позитивната симптоматика се подобрява и когнитивното функциониране. Други изследователи твърдят, че когнитивните дефицити са свързани с психо-социалната дисфункция, но не и с психопатологичните симптоми и общата интелигентност (Green M. et al., 2004; Keefe R. & Harvey P., 2013; Rosso M. et al., 2013; Дорофейкова Т.А., 2017).

В нашето изследване установихме корелации между позитивната симптоматика и някои аспекти на слухово-речевата, визуалната памет и превключването на мисловни схеми (ТМТ-В). Останалите изследвани неврокогнитивни домейни (логична памет, вербална флуентност, фокусирано внимание, скоростта на обработка на информацията (DSST/ТМТ-А) не показаха връзка с позитивната симптоматика.

Тези задачи са насочени към различни когнитивни домейни и изискват опериране с различна информация: вербална, графична и символна. Постиганията в тези домейни на когнитивната дейност варират от съответстващи на нормата до значително нарушени. Би могло да се предположи, че когнитивните дефицити са в резултат от позитивните симптоми, но проучванията показват, че налудностите и халюцинациите не засягат постиженията на неврокогнитивните тестове (de Gracia Dominguez et al., 2009; Bilder R. et al., 2000; Божкова Е., 2009). Не е ясна природата на независимостта на тези когнитивни домейни от позитивната симптоматика. Вероятно патогенетичните механизми на клиничната изява на заболяването и нарушенията в когницията са напълно автономни. Предполагаме, че наличието на връзка между когнитивния дефицит и нарушенията в различните клъстери на симптоматиката до голяма степен зависи от клиничния статус на пациента.

В специализираната литература има най-много доказателства за връзката между когнитивните нарушения и негативните симптоми на болестта (Kaneko K., 2018; Rosso M. et al., 2013; Liddle P., 1987; Дорофейкова М. В., 2017), което е в съответствие с нашите резултати. Установихме силна корелация между всички поддомейни на паметта и негативната симптоматика. Тук сме в съответствие с метаанализа на Aleman A. et al. (1999), които намират статистически значима връзка между негативните симптоми и паметта. Според O'Leary D. et al. (2000) негативните симптоми при болните с шизофрения са обвързани с по-лошо представяне на тестове за вербално заучаване и памет, вербална флуентност, визуална памет и визиомоторни способности. Много автори (Addington J. et al., 1999; Rosso M. et al., 2013; Kaneko K., 2018) приемат, че когнитивните увреждания и то предимно на екзекутивните функции, са свързани с негативните симптоми и симптомите на дезорганизация (Lesh T. et al., 2011). Негативните симптоми определено са свързани с по-изразена дисфункция на фронталния дял. Hartmann-Riemer N. et al. (2015) установяват, че емоционалното притъпяване е значимо свързано с неврокогнитивните нарушения. de Gracia Dominguez M. et al. (2009) правят систематичен преглед (58 проучвания с 5 009 лица) на корелациите между психопатологичните измерения и неврокогнитивното увреждане при лица с шизофрения. Резултатите показват, че негативните симптоми и тези на дезорганизация са умерено свързани с когнитивните дефицити. Liddle P. (1987, 1991) свързва негативните симптоми, които той нарича „психомоторна ретардация“, с неправилно функциониране на невронните проекции от DLPFC до таламуса през стриатума, тъй като тези връзки са свързани с иницирането на умствената дейност. Неговата хипотеза е подкрепена от работата на други изследователски групи (Kaneko K., 2018). За разлика от болните с позитивни симптоми тези, с негативни симптоми демонстрират намалена невронна активация на фронталната кора по време на изпълнението на задачи за екзекутивни функции. Пациентите с позитивна симптоматика са неразличими от ЗК по отношение на активацията в този регион на ЦНС (Semkovska M. et al., 2001). Невропсихологичните изследвания показват, че тежестта на негативни симптоми е свързана със забавяне на умствената обработка при задачи, които изискват планиране на дейностите (екзекутивни функции). Това води до лошо представяне на тестове за понятийно мислене и дългосрочна памет. В други изследвания е показано, че негативните симптоми са свързани с лошо изпълнение на задачи за абстрактно мислене, вербална флуентност (Brébion G. et al., 2013), работна памет (Аведисова А. С. и Вериго Н.Н., 2001; Heinrichs R., 2000), а също и на теста за сортиране на карти (WCST) (Nieuwenstein M. et al., 2001). Harvey P. & Keefe R. (2009) не намират значима връзка между негативните симптоми и когнитивните нарушения, и правят извода че те следва да се разглеждат като отделни клъстери, независимо, че са свързани с общ субстрат – префронталната кора (Harvey P., 2013; Дорофейкова Т.А., 2017).

В много изследвания е установена и връзка между когнитивното функциониране и симптомите на дезорганизация (O'Leary D. et al., 2000; Cuesta M. et al., 2018). Ние също установихме негативна корелация между симптомите на дезорганизация с всички поддомейни на паметта, с изключение на средното възпроизвеждане. Тези данни са в съответствие с многобройните изследвания (Аведисова А. С. и Вериго Н.Н., 2001; Green M. et al., 2004; Heinrichs R. et al., 2008; O'Leary D. et al., 2000), указващи за силна взаимовръзка между симптомите на дезорганизация, негативните симптоми и нарушенията на паметта. Симптомите на дезорганизация са свързани с по-нисък вербален индекс на интелигентност и с лошо разбиране на условието на задачата (O'Leary D. et al., 2000). Постоянното наличие на тези

относително независими и нелечими паметови дефицити се отразява неблагоприятно на ежедневиия живот на шизофренно болните (Аведисова А.С. и Вериги Н.Н., 2001; Green M., 2004, 2006). Обикновено, пациентите с шизофрения се справят по-добре на тестовете за памет отколкото на тези за езекутивни функции, което би могло да се обясни по-убедително с фронтална дисфункция, отколкото с хипокампадна увреда.

В изследването на Servan-Schreiber et al. (1996) е докладвано, че постиженията при тестовете са по-слаби, когато методиката на изследването е обвързана с разбиране на контекста, което е видно и от нашите резултати при изследване на логичната памет.

Постиганията при изследване на зрителната памет се оказват по-добри при болни с по-слаба изява на психопатологични симптоми по PANSS. Според Янушко М.Г. и сътр. (2014) нарушенията на зрителната памет (акуратност и точност при изпълнение, конструктивен праксис) не са свързани с клиничните прояви при шизофрения и се определят от авторите като „автохтонни“.

Нашите резултати съответстват с тези, докладвани в други изследвания, установяващи че по-ниските резултати на тестовете за вербална флуентност са свързани в по-голяма степен с негативната симптоматика и симптомите на дезорганизация (Brébion G. et al., 2013; Woodward T. et al., 2003; de Gracia Dominguez et al., 2009; Ziauddeen H., et al., 2011)

Тежестта на заболяването по PANSS се отразява и върху езекутивните функции изследвани чрез скоростта за изпълнение на TMT-B и броя на грешките. Задълбочаването на негативната симптоматика и симптомите на дезорганизация водят до увеличаване на времето за изпълнение и увеличаване на броя на грешките. Това най-вероятно е свързано с факта, че негативните симптоми и тези на дезорганизация имат различен от този на позитивните симптоми модел на нарушение и се проявяват с по-изразени затруднения при изпълнението на задачи, ангажиращи фронталния дял.

Съвременните невроизобразителни техники предоставят надеждни данни за наличието на фронтално увреждане при болни с шизофрения. Тези доказателства обаче, не корелират със средната величина на разликата между пациентите и ЗК, и са недостатъчни да защитят хипотезата за дисфункция на фронталния дял единствено с промените в мозъчния обем, метаболизма или кръвообращението. Единствено функционалното невроизобразяване на фронталния дял по време на изпълнението на експериментално контролирана задача от изследвано лице, ясно изобразява различията при пациентите и ЗК. Въпреки че съществуват значителни доказателства (Semkovska M. et al., 2001), че при изпълнение на задачи пациентите с шизофрения, не успяват да активират DLPFC до степен, наблюдавана при ЗК, хипофронталността може да бъде съчетана с относително повишена активност в други области на мозъка. DLPFC се явява част от неронална мрежа, която контролира вниманието и префронтално-хипокампадна път, който е отговорен за решаването на вербални задачи.

Когнитивните нарушения при шизофрения имат очертан профил в сферата на слухово-речевата памет, логичната памет и психомоторната скорост, и езекутивните функции, което съответства на нарушено функциониране на лява темпорална област и префронталните отделни. Профилът на нарушенията се съотнася с данните от невровизуализиращите изследвания, които показват значително снижение на обема на сивото мозъчно вещество в тези области при болни от шизофрения (Зайцева Ю.С. и сътр. 2011). В тази връзка диференцираната оценка на невропсихологичните особености показва съществени различия както в степента, така и в качеството на когнитивните нарушения при шизофрения.

Все още е неясно дали когнитивното функциониране може дефинитивно да се разбере или изведе от подлежащата биология. Това може и да е така, когато разглеждаме заболяването на молекулярно и механично ниво, но най-вероятно не е валидно за сложните поведенчески системи, които са в основата на заболяването и са ключови за социалното функциониране. Подобен подход в изучаването на мозъчните механизми с отчитане на клиничната картина и продължителността на заболяването може да внесе дял в разбирането на патогенетичните механизми на шизофренията, а също и да способства за развитието на диференцирани психосоциални дейности.

4. Социално функциониране и когнитивно увреждане при шизофрения

Адаптивното поведение изисква успешно вземане на решения, проява на инициатива и ясна визия за бъдещето.

При шизофрения много от тези компоненти са нарушени. Нивото на разстройството в социалната адаптация варира от леко до много тежко. Възможно е нарушенията да са резултат на измененията в мотивационната сфера, активностите и общуването (Кобзова М.П., 2012). Най-голямо значение за социалното функциониране имат тези когнитивни функции, които са свързани с планиране на дейността, психомоторна скорост и устойчивост на вниманието.

В хода на изследването намерихме връзка между когнитивното и социалното функциониране при болните с параноидна шизофрения. По-високият образователен статус е свързан с по-малки дефицити в социалното функциониране, което потвърждава факта, че образованието е универсален протективен фактор. При ИЛ от групата на Б-те, които учат или работят се регистрират по-високи показатели на социално функциониране. Лошото и отсъстващото професионално функциониране при лица с шизофрения е резултат от множество различни фактори свързани със заболяването, някои от които предшестваха началото на болестта. Два от най-значимите фактора са лошото преморбидно функциониране и ниското ниво на образователни постижения.

Значението на преморбидната фрустрация и депривация, проблемите в детско-юношеското социално и академично функциониране са добре установени критерии за по-сериозно разстройство в социалното функциониране на лицата, заболели от шизофрения. По-ниският образователен статус поставя хората в неизгодно положение на пазара на труда както в общата популация така и сред лицата с шизофрения. По такъв начин и двата фактора – увреденото преморбидно функциониране и ниското образование са пречка за професионална реализация при хора, заболели впоследствие от шизофрения. Дори когато лицата с шизофрения получат работа, те често имат трудности да я задържат поради несправяне със задълженията си или трудности в комуникацията.

Намалената социална компетентност преди началото на заболяването може да се запази или да се влоши след като болестта се развие. Това допринася за трудности при намиране или задържане на работа и лицата с шизофрения стават зависими от членовете на семействата си (Drane D. et al., 2002). Поради ранното начало на заболяването и дългосрочния, прогресиращ ефект върху нарушената работоспособност и грижа за себе си, СЗО класифицира шизофренията като едно от 10-те заболявания с висока социална тежест в глобален мащаб. В метаанализ на Ventura J. et al. (2013) показват, че социално-професионалният спад при пациенти с шизофрения се дължи най-вече на основните когнитивни дефицити.

В нашето изследване най-високото ниво на социално функциониране се оказва свързано със съхранеността на фокусираното внимание и обработката на информацията, които са непосредствено свързани с екзекутивните функции, вербалната и работната памет. Нашите данни са в съответствие и с тези на Milev P. et al. (2005), които установяват, че нарушеното внимание влияе върху трудовата заетост, а паметта върху междуличностните отношения.

Глобалното психосоциално функциониране се прогнозира от негативните симптоми и вниманието. Вербалната памет е значимият показател за степента на увреждане на дейностите в общността и комуникацията, докато вниманието и негативните симптоми прогнозират ангажирането с работа/учене

В нашето изследване мобилността (D_2) слабо корелира с психомоторната скорост измерена с TMT-A и DSST, но не и с TMT-B. Полът не дава отражение върху мобилността и грижата за себе си (D_3). Скоростта на обработка на информацията и зрителната памет са свързани повече с дейностите в общността (D_6), докато епизодичната памет и вербалната флуентност са тясно свързани с познанието (D_1). Грижата за себе си (D_3) и ежедневните дейности (D_5) са базисни и те се губят последни с напредване на възрастта или в хода на заболяването, защото се изграждат първи в хода на индивидуалното развитие.

Последиците от нарушеното социално функциониране са пряко свързани с когнитивните разстройства, като вербалната памет има съществено значение. От друга страна нашите резултати показват, че социалното функциониране е леко засегнато от психотичните симптоми. То съответства с резултатите от метаанализа на Ventura J. et al. (2013) които установяват, че връзката между позитивните симптоми и функционирането в общността е несигнификантна. Следователно, симптоми като халюцинации и налудности е възможно да не са пречка за социализиране и трудова заетост на Б-те.

Симптомите на дезорганизация са по-тясно свързани с уврежданията в ежедневно функциониране. Пациентите могат да се научат да компенсират позитивните симптоми по различни начини и да ги игнорират при социални контакти или по време на работа. Симптомите на дезорганизация причиняват повече разстройства в ежедневието функциониране, напр. дезорганизираната реч пречи на комуникацията (Ventura J. et al., 2013).

Поотделно вербалната памет, фокусираното внимание и скоростта на обработка на информацията имат умерен ефект върху функционирането, но общият им ефект е значителен.

Трудността при ангажиране със задача/работа може да бъде ключово увреждане при пациентите с шизофрения. В обзора си за невралните корелати на възприемането на социално-емоционалните стимули Green M. & Leitman D. (2008) повдигат хипотезата според която, отклоненията във възприемането и интегрирането на визуалната информация може да е в основата на нарушеното социално функциониране. По този начин нарушенията в зрителното възприятие при шизофрения се оказват базисен компонент на социалната дезадаптация. Неправилната интерпретация на визуалните стимули деформира възприемането на социално значимите стимули, необходими за адекватните интеракции. Счита се, че тези нарушения могат да бъдат обусловени от особеностите на т.н. „огледални неврони“ в теменната кора, отговорни за разпознаването на психическото състояние на другите хора (Green M. & Leitman D., 2008).

Фокусираното внимание/контрол върху интерференцията са свързани повече с дейностите в общността (D_6), както и с двата показателя за скорост на обработка на информацията. Корелацията отново е по-силна за DSST, отколкото за TMT-A. Фактът, че и двата теста демонстрират връзка с функционирането показва, че скоростта на обработка на

информацията определено има съществено значение за него. Всички демонстрирани корелации сочат, че при по-съхранени когнитивни възможности в съответния домейн е налице и по-добро психосоциално функциониране.

В обобщение: Лошото професионално функциониране е отличителен белег на шизофренията, който допринася за глобално бреме на заболяването върху индивидите, техните семейства и обществото. Широкият обхват от увреждания при шизофрения включващ абнормно преморбидно функциониране, ниски нива на образователни постижения, позитивни и негативни симптоми, дефицити на социалните умения, и увредено когнитивно функциониране допринасят за ниските възможности за наемане/задържане на работа при конкурентни условия. Трудностите в когнитивното функциониране при болните от шизофрения рефлектират в по-лоши професионални резултати на конкурентния пазар на труда. Присъединяваме се към установеното в литературата, че когнитивните нарушения допринасят най-много за непълноценното възстановяване и функциониране на пациентите с шизофрения.

VII. ОБОБЩЕНИЕ

Настоящото проучване е опит за диференциране на конкретни, количествено измерими и качествено определими когнитивни промени, характерни за пациентите с шизофрения и за първостепенните им родственици. То се гради върху хипотезата, че за болните от шизофрения са присъщи нарушения в конкретни когнитивни домейни и те могат да са обвързани с генетично натоварване за шизофрения.

За целта проведохме срезово, неинтервенционално проучване, по време на което проверихме и сравнихме с подбран комплект от диагностично-оценъчни и невропсихологични инструменти състоянието на редица когнитивни функции при три групи изследвани лица – лица боледуващи от шизофрения, първостепенни родственици и лица от общата популация без психично разстройство.

Когнитивните разстройства при шизофрения имат очертан профил в сферата на слухово-речевата памет, логичната памет, визуалната работна памет, психомоторната скорост и ексекутивните функции. Диференцираната оценка на невропсихологичните особености показва съществени различия както в степента, така и в качеството на когнитивните нарушения при шизофрения.

Представеното проучване показва също, че установените разстройства са не само изразени, но и обхващат значителен дял от пациентите.

Получените резултати потвърждават предварително зададената хипотеза. Здравите контроли се справят най-добре от всички изследвани лица с всяка една от поставените задачи на нивото на популационните норми. Междинно място заемат ПР, а след тях се нареждат боледуващите от шизофрения. Това установено правило има две изключения: за **слухово-речевата** и за **логичната памет** не се регистрират различия в постиженията на ИЛ от групите на ПР и ЗК.

Сравняването на получените средни стойности очертава характерен профил на нарушенията за всяка от изследваните групи.

Потърсихме взаимовръзка между психосоциалното функциониране и определени области на когнитивно функциониране. Всички намерени корелации сочат, че при по-високо ниво на съхраненост на съответните когнитивни процеси е налице и по-пълноценно ежедневно житейско функциониране.

При ПР профила на нарушенията е по-ограничен и по-слабо изразен, отколкото при болните. При тях за дефицит може да се говори само в някои от изследваните когнитивни области. Нарушени са литералната вербална флуентност и превключваемостта на мисловните схеми. Тези две функции отразяват състоянието на когнитивната гъвкавост – централен компонент на езекутивните функции. ПР демонстрират дефицит и в друг сектор от езекутивната функционалност – контролът върху инхибицията.

Визуалната работна памет, скоростта на обработка на информацията и фокусираното внимание също са подходящи кандидати за ендотипни маркери за шизофрения. В тези когнитивните домейни, където нарушенията при шизофренно болните са най-тежки, абнормни резултати се установяват и при техните първородственици, което ги прави подходящи за ендотипен маркер за генетична натовареност.

Нарушенията на слуховоревата и логичната памет се оказват свързани само със статуса на болен. Липсата на изначално биологично предразположение на това нарушение го прави неподходящо за ендотипен маркер. Съществения брой засегнати болни обаче определя високата му клинична значимост.

VIII. ИЗВОДИ:

1. Когнитивните нарушения при шизофрения имат очертан профил. Те са конкретни, количествено измерими и качествено отграничени в сферата на слухово-речевата памет, логичната памет и психомоторната скорост, визиопропространствените възможности и езекутивните функции. Тези осев аномалии са с различна степен на тежест и присъстват при почти всички пациенти.

2. Когнитивните нарушения са значителни, клинично и житейски значими, а някои от тях са налични и при първостепенни родственици на пациенти с шизофрения. По отношение качеството на когнитивния дефицит, пациентите с шизофрения не могат да бъдат разделени на отделни групи, което е доказателство в полза на нозологичното единство на шизофренията.

3. При първородственици на болни с шизофрения също се установява дефицит в конкретни когнитивни функции. Той е по-ограничен, отколкото при болните и включва: скорост на обработка на информацията, визиопропространствени способности и езекутивни функции, а нарушенията са по-слабо изразени. В когнитивните домейни, където нарушенията при шизофренно болните са най-тежки, абнормни резултати се установяват и при техните първородственици, поради което могат да се ползват като ендотипен маркер за генетична вулнерабилност.

4. Болните с шизофрения се справят по-добре на тестовете за памет отколкото на тези за езекутивни функции.

5. При болните с шизофрения се установят повече количествени и качествени нарушения в логичната памет, отколкото при слухово-речевата памет. Пробандите показват по-малка способност към систематизирана, планомерна и методична интелектуална дейност.

6. При първородственици липсват нарушения на слухово-речевата и логичната памет, което ги прави неподходящи за ендотипен маркер, но широката изява на тези дефицити при болните, определя високата им клинична значимост.

7. Нарушенията в скоростта на обработка на информацията и във фокусираното внимание при шизофренно болните се очертават като потенциални ендотипни характеристики на разстройството.

8. Пациентите с шизофрения показват отграничени нарушения във визуалната работна памет. Първородствениците им също се представят с определен дефицит, особено при качествения анализ, което позволява визуалната памет да се оценява като ендотипен маркер.

9. Пациентите от шизофрения страдат от „дизекзекутивен синдром“ (обширен екзекутивен дефицит), тъй като са засегнати всички изследвани компоненти на екзекутивните функции. Когнитивните нарушения допринасят най-много за непълноценното възстановяване и социално функциониране на пациентите.

10. В нашето проучване не беше установена корелация между половата принадлежност на ПР и ЗК, и постиженията на неврокогнитивните тестове.

11. Резултатите от невропсихологичните тестове не зависят от възрастта на болните и продължителността на заболяването, което е в подкрепа на идеята, че когнитивните нарушения са статичен феномен, предхождащ заболяването, а може би и неин маркер, а не прогресиращ дементен процес.

12. Образованието е универсален протективен фактор за когнитивно и социално функциониране и при трите групи изследвани лица.

13. Когнитивният дефицит се явява фундаментален симптомокомплекс при шизофрения, въз основа на който се формират останалите симптоми и синдроми. Тези данни се разглеждат като важен аргумент в полза на теорията за невроразвитието като основен модел за шизофрения и в противовес на идеята за невродегенерация.

14. Негативните и дезорганизационните симптоми имат различен от позитивните симптоми деструктивен модел и се проявяват с по-големи трудности при задачи, ангажиращи екзекутивните функции.

IX. ПРИНОСИ

A. Теоретични с оригинален характер:

1. Проучването е първото по рода си в Р. България цялостно срезово неинтервенционално изследване върху когницията при болни от шизофрения, фокусирано върху по-глобалните когнитивни процеси като слухово-речева и зрителна памет, логична памет, психомоторна скорост и екзекутивни функции.

2. За първи път в българската психиатрична литература е направен качествен анализ на резултатите от изследване на вербалната флуентност, логичната и визиопропространствената памет, което е изключително ценно за диагностичните оценки на болните от шизофрения.

3. За първи път в българската специализирана литература са проведени специфични тестови анализи и клинично-психологични интерпретации за болните от шизофрения, сравнени с група на първородственици и здрави контроли.

4. Многостранното и подробно проучване на когнитивния профил на болни от шизофрения и сравняването на нарушенията в съответните домейни при техни първородственици, позволява със значителна сигурност да се очертае когнитивен ендотип при шизофрения.

5. Предложената в проучването когнитивната батерия би могла да се ползва в научни изследвания за отдиференциране на „високорискови“ групи при шизофрения.

6. За първи път в България е приложена скалата WHO-DAS 2.0 при болни с шизофрения и е очертана тристранната връзка между социалното и когнитивното функциониране, и симптомите на заболяването.

Б. Теоретични с потвърдителен характер:

1. Потвърждава се наличието на нарушения в слухово-речевата, зрителната, логичната и работната памет, в скоростта на обработка на информацията и в екзекутивните функции при пациенти с параноидна шизофрения.

2. Потвърждава се наличието на нарушения в скоростта на обработка на информацията, екзекутивните функции и зрителната памет при първородственици на болни от шизофрения.

В. Приноси с приложно-практически характер:

1. В проучването беше приложена иновативна по-семпла когнитивна батерия, с оглед практическо приложение на методиките. Тя е лесно приложима, не изисква специално оборудване и демонстрира добра чувствителност (способност за улавяне на нарушения).

2. Предложената методика може да се използва за подпомагане и подобряване на диагностичния процес в ежедневната психиатрична практика, и би била особено полезна при оценка на трайната неработоспособност при болни от шизофрения.

3. Използваната скала WHO-DAS 2.0 може да се внедри в медицинската практика за оценка на трайната неработоспособност, тъй като е етиологично неутрална.

Ограничения и предложения за бъдеща работа

Настоящото проучване представлява срезово неинтервенционално изследване на болни с параноидна шизофрения и техни първородственици. Лонгитудиналният дизайн би дал възможност за проследяване на промените в когнитивното функциониране у едни и същи пациенти с шизофрения и описване на когнитивните нарушения при ранни и напреднали етапи на болестта, както и в резултат от лечението. Не е изследвано влиянието на фармакотерапията върху резултатите на неврокогнитивните тестове. Включването му в съответни анализи би дало допълнителна информация за профила на когнитивния дефицит. Групата на първостепенни родственици включва лица с различна степен на фамилна обремененост (родители, сиблинги, деца), поради което не е изследвано влиянието на роднинската връзка върху резултатите от неврокогнитивните тестове. Хомогенизирането ѝ би допринесло за идентифициране на лица с висок риск от развитие на шизофрения. Не е установено дали когнитивното функциониране може да се разбере или изведе от подлежащата биология. Това може и да е така, когато се опитваме да разберем заболяването на молекулярно и механично ниво, но най-вероятно не е така за сложните поведенчески системи, които са в основата на заболяването и са ключови за функционирането в обществото.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Когнитивните дефицити при шизофрения показват характерен модел, който се проявява с висока честота. Тези дефицити са относително стабилни в хода на болестта, независими са от психотичните симптоми и присъстват в отслабена форма при лица, които са с генетичен риск за шизофрения, но не са с клинична изява на болестта.

Когнитивните дефицити са тясно свързани с генетичната податливост към шизофрения като се покриват базовите критерии за "ендофенотип". Изследването на ендофенотиповете е многообещаващо усилие, което води до по-цялостно опознаване на подлежащата

невробиология, както и за разработване на реални подходи при търсене на „високо рискови“ групи.

SUMMARY

Introduction: Schizophrenia is a severe chronic psychiatric disorder, characterized by pathological changes in almost all psychic domains, loss of psychic unity, abnormal interpretation of reality and significant social and professional dysfunctions. The combination of high population frequency (almost 1% of the world population), early onset, chronic course, low life expectancy (about 10 to 12 years after the diagnosis, mainly due to somatic comorbidities and suicide), as well as significant disability makes schizophrenia one of the most significant social diseases. The social cost of the disease is great, moreover in some aspects (unrealized work capacity and family burden) it is difficult to be evaluated. The diagnostic criteria for schizophrenia are based almost entirely on subjective symptoms (reporting of subjective experiences). So the fundamental problem for phenotype-genotype relation remain unclear, although the nowadays technological development and ability to genome analyzing. Cognitive deficits due to schizophrenia show specific model with high frequency. They are relatively stable over time and relatively independent from psychotic symptoms. Moreover they can be found (although mild) in subjects with genetic risk for schizophrenia, but without clinical manifestation of the disease. The early onset and independence from disease fluctuations suspect high genetic contribution for cognitive dysfunctions in cases with schizophrenia. Schizophrenia relatives also have cognitive dysfunctions, similar to those obtained from patients with the disease, although mild. These cognitive deficits are stable over time and they seem to be permanent marker for disease risk. Neurocognitive dysfunction is a specific candidate for schizophrenia endo-phenotypic marker. It can be particularly useful in extensive molecular-genetic researches (cognitive examination is relatively easy, cheap and noninvasive). Moreover cognitive dysfunctions are strongly related with genetic susceptibility to schizophrenia and they meet the basic criteria for endo-phenotype.

Aim: The aim of our study was to find the specific characteristics of cognitive dysfunctions due to paranoid schizophrenia on the basis of neuropsychological battery which had been used and to check if neurocognitive profile had endo-phenotypic characteristics. We also should prove if first grade schizophrenia relatives had cognitive changes and whether there was statistically significant difference in neurocognitive performances between first grade schizophrenia relatives and healthy controls.

Methods: The study was conducted among 226 subjects, 18 to 59 years old during the period 2017-2018, after signing the Informed consent. The study design, informed consent form and diagnostic and evaluation instruments of the study were previously approved by The Ethic Committee of medical University Pleven. No one of our study procedures had health risk for our subjects. The examined subjects (ES) were divided into three groups: 108 with paranoid schizophrenia (PS) (66 males and 42 were females on average age of 38.86 ± 10.02 years); 58 first grade schizophrenia relatives (FGR) (30 males and 2 females, on average age of 36.71 ± 11.74 years) and 60 healthy control subjects (HC) (37 males, 23 females, on average age 35.68 ± 11.36 years). The groups had similar demographics incl. formal education. All subjects were fluent in Bulgarian language, had minimum basic formal education and are right handed. We used PANSS for actual psychic state and WHODAS 2.0 scale for the level of social functioning among the PS group. For FGR and HC M.I.N.I 7.0.2 was used. All subjects were examined by the following neuropsychological battery : 10 words Luria test, Wechsler subtest for logical memory, literal and semantic fluency tests, TMTA and B, DSST and BVRT.

Results: PS had cognitive dysfunctions in all of examined cognitive domains. These deficits are concrete, quantifiable and distinguishable in the spheres of verbal memory, logical memory, psychomotor speed, visio-spatial abilities and executive functions. We obtained these deficits in almost all PS, although with different strength. PS had moderate fixation, but mild reproduction and retention deficits. They had severer quantitative and qualitative logical memory impairments than verbal memory deficits. Moreover logical memory show specific mental impairments. FGR had no memory changes so they couldn't be used as endophenotypic marker. PS showed lower semantic and literal fluency than population norms, although FGR showed only low literal fluency, which could be used as endo-phenotypic marker for schizophrenia. PS had also psychomotor retardation and deficits of focused attention measured by DSST. The impairment was mild in the FGR group, but great in PS, and this delay was more prominent in cases with severe PS signs. Psychomotor speed impairment was obtained also by TMT A and B. However other significant factors as ageing, age of disease onset, disease duration, as well as specific factors as negative and desorganisation signs also played important role for cognitive impairments. FGR had lower performance on TMT B and number of errors on DSST than HC. So the psychomotor speed and focused attention measured by DSST and TMT A and B could be useful as endo-phenotypic markers for schizophrenia. PS showed also significant and specific impairments of visual-spatial memory. FGR had also specific deficit, especially on qualitative analysis, which made visual-spatial memory useful for endo-phenotypic marker. Cognitive deficits correlated more significant with negative and disorganization signs than positive ones. The neuropsychological tests performances did not depend on ageing and disease duration in most of the cases. FGR and HC showed ageing associated cognitive delay, but cognitive dysfunctions in cases with PS remained stable over age. ES with higher education had better neurocognitive performances than those with low. Although verbal memory, focused attention and information processing speed separately had moderate effect on functioning, their cumulative effect was significant. The difficulty in engaging with tasks/work might be crucial impairment in PS. Visual-perceptual difficulty in PS was suggested to be one of the key components for social disadaptation.

Conclusions: Cognitive impairments in schizophrenia had specific profile in verbal and logic memory, psychomotor speed, visual-spatial abilities and executive functions domains. These abnormalities are at different levels but have been obtained by almost all patients with schizophrenia. The patients with schizophrenia cannot be divided into different groups according to the quality of cognitive impairments which is proof for nosological unity of the disease. Cognitive deficits have been obtained also in cases with FGR, although they are relatively more limited than in cases with schizophrenia. FGR have mild deficits in information processing speed, visual-spatial abilities and executive functioning. However these domains are more vulnerable in schizophrenia so they can be used for endophenotypic marker for genetic burden. PS have better performances on memory tests than on tests for executive functioning. They have also more significant impairments on logical memory tests (quantitive and qualitative) than in tests for verbal memory, which suggests low ability for systemized, planetary and methodical intellectual activity. FGR have no verbal and logical memory impairments so these domains cannot be used for endophenotypic marker. However their deficits have wide distribution in cases with PS which determines their clinical importance. Information processing speed and focused attention deficits are suggested to be potential endo-phenotypic characteristics of schizophrenia. PS show also characteristic deficits of visual memory. FGR have also deficits, especially after qualitative analyses, which allow visual memory to be estimated as endo-phenotypic marker. Cognitive impairments play important role for poor recovery and social dysfunctions in cases

with schizophrenia. The education is universal protective factors for cognitive and social functioning. Unlike healthy subjects, where cognitive abilities show ageing decline, PS show stable cognitive dysfunction independent from ageing. The neuropsychological performances of PS do not depend on patient age or disease duration, which is consistent with the hypothesis that cognitive changes in schizophrenia are static phenomenon, which even precedes the onset of the disease and may be its marker but not progressive dementia process. The negative signs as well as disorganization signs have different model or impairment than positive and are manifested with more significant difficulties in tasks engaging executive functions.

СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

I. Публикации в чужди издания, които са реферирани и индексирани в Scopus и Web of science

1. **Veleva I.**, Valkova M., Stoimenova M. A comparative study of verbal fluency in patients with paranoid schizophrenia, first grade relatives and healthy controls. Arch Balk Med Union, 2019; 54(2):325-329

II. Публикации в български издания, които не са реферирани и индексирани в Scopus и Web of science

1. **Veleva I.**, Stoimenova M., Chumpalova P., Stoychev K., Tumbev L., Valkova M. Processing speed as endophenotypic marker of paranoid schizophrenia. Journal of biomedical & Clinical Research- Jun 2019 (под печат).
2. **Велева И.**, Стоименова М., Вълкова М. Нарушение на фокусираното внимание и скоростта на обработка на информацията при болни с параноидна шизофрения Българско списание за психиатрия, 2017;2(3): 206-211

III. Участия в научни форуми в чужбина

1. **Veleva I.**, Stoimenova-Popova M., Chumpalova P., L. Tumbev L., Iakimova R., Stoianova M., The speed of information processing as a possible endophenotypic marker in schizophrenia. European Congress of Psychiatry 6-10 April, 2019; Warsaw, Poland
2. Stoimenova-Popova M., **Veleva I.**, Chumpalova P., Tumbev L., Todorov A., Valkova M., Valtchev V. Impairment of visual working memory among patients with paranoid schizophrenia. European Psychiatry. Abstracts of 25th European congress of Psychiatry. Vol 41, 2017, p. S839 (IF3.912)
3. **Veleva I.**, Stoimenova M., Todorov A., Chumpalova P., Valkova M. Impaired visual retention of information in patients with paranoid schizophrenia. 34-rd Balkan Medical Week Archives of the Medical Union, Bucharest, Romania, October 7-8 2016. Book of abstracts p.102

IV. Участия научни форуми в България

1. **Велева И.**, Стоименова М., Чумпалова П., Тумбев Л., Вълкова М., Тодоров А., Георгиев Г., Къстева Е., Доганжали Г. Ендофенотипни характеристики на нарушението на визуалната работна памет при шизофрения. XXVI-та Национална конференция Българска психиатрична асоциация. 12-14 октомври, Риу Правец Ризорт 2018;23-24

2. **Велева И.**, Вълкова М., Стоименова М., Чумпалова П., Тумбев Л., Димитрова Е., Различия във визуалната преработка и визуалната ретенция при пациенти с шизофрения и при пациенти със захарен диабет тип II – пилотно проучване. Втора Национална конференция на научно дружество по невропсихофармакология и невронауки. София, парк хотел „Москва” 17-19 март 2017;10
3. **Велева И.**, Вълкова М., Стоименова М., Чумпалова П., Тумбев Л. Нарушение на фокусираното внимание и скоростта на обработка на информацията при болни с параноидна шизофрения. Втора Национална конференция на научно дружество по невропсихофармакология и невронауки. София, парк хотел „Москва” 17-19 март 2017;5
4. **Велева И.**, Вълкова М., Стоименова М., Чумпалова П., Радева П., Тумбев Л. Сравнение на постиженията на тестове за вербална флуентност при болни с параноидна шизофрения, родственици от първа степен и здрави контроли. XXV Годишна конференция на Българската психиатрична асоциация. Боровец, 3-6 ноември 2017; 19-21
5. **Велева И.**, Стоименова М., Чумпалова П., Тодоров А., Вълкова М., Тумбев Л., Стойчев К., Влошаване на ретенцията на зрителната информация при болни с параноидна шизофрения. XXIV Национална конференция на Българската Психиатрична Асоциация. Златни пясъци, 4-6 ноември, 2016;36
6. **Велева И.**, Вълкова М., Влияе ли дистимията върху когницията при възрастни? Промоция на психичното здраве – елемент от глобалната стратегия за обществено здраве. Национална научно практическа конференция с международно участие. Югозападен университет. 28-29 окт. 2016
7. **Veleva I.**, Valkova M., Tumbbev L., Chumpalova P., Stoimenova M. Psychomotor retardation and impaired focus attention in patients with schizophrenia. XVI International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria, 11-14 May, 2017. Abstract book p. 214
8. **Veleva I.**, Valkova M., Stoimenova-Popova M., Chumpalova P., Duhlenki I. Comparison of TMT A and B performance between patients with Paranoid schizophrenia, first grade relatives and healthy controls. XV International Medical scientific conference for student and young doctors 09-14 Oct. 2017 Medical University – Pleven, Bulgaria. Abstract Book, p.132
9. Dimitrova E., Stoimenova M., Chumpalova P., Todorov A., **Veleva I.**, Tumbbev L. Possibilities in use of neuroimaging techniques in patients with schizophrenia. XVI International Congress of Medical Sciences, Sofia, Bulgaria 11 – 14 May, 2017. Abstract book, p:144
10. Iliev I., **Veleva I.**, Todorov A., Chumpalova P., Valkova M., Executive dysfunction measured by Digit symbol substitution test in patients with paranoid schizophrenia – pilot study. XIV International Medical scientific conference for student and young doctors 10-15oct. 2016 Medical University– Pleven Bulgaria Abstract book p.68
11. Ilieva R, Todorov A, Valkova M, Stefanovski P, **Veleva I**, Gatev Ts. Verbal fluency impairment screening during acute stroke stage. 13 International medical scientific conference, Pleven, 7-10 oct 2015 Abstract book p.68