

Медицински университет
Град Плевен
Катедра „Психиатрия и медицинска психология“

Доц. д-р Георги Панов Панов, д.м.

**Сравнителна клиничко-неврофизиологична и
психологична оценка на болни с резистентна
шизофрения.**

Автореферат

На дисертационен труд за придобиване на научната степен
„ доктор на науките“

Научната специалност
03.01.20 „Психиатрия“

Област на висшето образование

7. Здравеопазване и спорт

Професионално направление

7.1 Медицина

Плевен, 2021

Дисертационният труд е написан на 489 страници и е онагледен с 137 таблици и 74 фигури и 10 приложения. Цитирани са 846 литературни източника.

Дисертационният труд е одобрен и насочен за защита на разширен катедрен съвет на катедрата по психиатрия и медицинска психология към Медицински университет – Плевен.

Публичната защита на дисертационния труд пред научното жури ще се състои на 16.05.2022 година от 14.00 часа в Аудиторията на Медицински Университет- Плевен, ул. Климент Охридски 1, град Плевен

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на МУ- Плевен, ул. Климент Охридски 1 и на интернет страницата на Медицински Университет- Плевен. <http://www.mu-pleven.bg>

Съдържание

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	6
ВЪВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА ПЪРВА	
Анализ на всички раздели на литературния обзор. Изводи.....	9
ГЛАВА ВТОРА	
1.Цел.....	13
2.Задачи.....	13
ГЛАВА ТРЕТА: МАТЕРАЛИ И МЕТОДИ.....	15
1. Клиничен контингент.....	15
2. Критерии за включване на болни с резистентна шизофрения.....	16
3. Критерии за включване на болните с шизофрения в клинична емисия.....	17
4. Изключващи критерии при двете групи болни	17
5. Методи	18
ГЛАВА ЧЕТВЪРТА: СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ И РЕЗУЛТАТИ.....	26
1. Демографски показатели	27
2. Антропометрични данни.....	29
3. Ръст.....	30
4. Тегло.....	31
5. БМИ	32
6. Хабитус.....	32
7. Възраст	33
8. Възраст на поява на психотичните епизоди	34
9. Продължителност на шизофренията при двете групи.....	35
10.Продължителност на не лекуваните симптоми.....	36
11.Оценка на нивото на кортизол.....	37
12.Връзка с функционалната латерализация.....	38
13.Оценка на половата идентификация.....	39
14.Психометрични показатели. Скала на PANSS.....	42
15.Скала на BPRS	43

16. Скала на Хамилтон за депресия	43
17. Скала на Хамилтон за тревожност	44
18. Скала за оценка на нивото на дисоциация.....	45
19. Скала за оценка на обесивно-компулсивните симптоми.....	47
20. Оценка на когнитивните функции. Оценка на фиксацията.....	48
21. Оценка на репродукцията.....	49
22. Оценка на ретенцията.....	49
23. Оценка на паметовата крива.....	50
24. Анализ на личностовия профил с КПВ.....	51
25. Оценка на терапевтичните интервенции. Анализ на ефекта на първият антипсихотичен медикамент.....	53
26. Наличие на ефективност от първите две седмици на лечение	54
27. Оценка на общия брой използвани АПМ.....	56
28. Злоупотреба и прием на психоактивни субстанции. Никотин.....	58
29. Употреба на алкохол.....	60
30. Употреба на канабиноиди	60
31. Употреба на психостимуланти	62
32. Оценка на характеристиките на съня. Латентност.....	62
33. Продължителност на съня.....	63
34. Продължителност на бавновълновия сън.....	64
35. Продължителност на REM съня.....	65
36. Характеристика на хипнограмата.....	66
37. Брой на събужданията през нощта.....	67
38. Кошмарни сънища при болни с шизофрения.....	68
39. Неврофизиологични изследвания при болни с шизофрения. Анализ на основната активност	70
40. Анализ на вариациите на алфа активността.....	71
41. Корелация между степента на дизритмия и нивото на дисоциация в двете групи болни.....	73
42. Фокална активност в ЕЕГ.....	73
43. Латерализация на промените в ЕЕГ	74
44. Пароксизмална активност в ЕЕГ.....	75
45. Оценка на количествените параметри и честоти на ЕЕГ.....	76
46. Оценка на абсолютната мощност в делта спектър.....	76
47. Средна пикова честота в делта спектър.....	77

48.Оценка на абсолютната мощност в тета спектър.....	77
49.Оценка на пиковата честота в тета диапазон.....	78
50.Оценка на абсолютната мощност в алфа спектър.....	78
51.Оценка на пиковата честота в алфа диапазон.....	79
52.Оценка на абсолютната мощност за бета спектър.....	81
53.Оценка на пиковата честота за бета диапазон.....	81
54.Оценка на абсолютната мощност за гама спектър.....	82
55.Оценка на пиковата честота за гама диапазон.....	83
56.Анализ на относителната мощност в отделните спектри. Делта спектър	83
57.Анализ на относителната мощност за тета спектър.....	84
58.Анализ на относителната мощност за алфа спектър	85
59.Анализ на относителната мощност за бета спектър	86
60.Анализ на относителната мощност за гама спектър.....	87
61.Оценка на скалата за социално функциониране /SOFAS/.....	87
62. Глава пета. Изводи.....	88
63. Глава шеста. Алгоритъм на различията между двете групи.....	91
64. Глава седма. Концептуален модел на болния с резистентна шизофрения	94
65. Глава осма. Заключителни бележки и приноси	96
66.Публикации свързани с дисертационния труд.....	99
67.Презентации на конгреси и конференции свързани с дисертационния труд	

Използвани съкращения:

AM	абсолютна мощност
BMI	индекс на телесна маса
BPRS	кратка психиатрична скала за оценка
CPZ	хлорпромазин
FFT	бърза трансформация по Фурие
PANSS	скала за оценка на позитивните и негативни симптоми
AM	абсолютна мощност
АПМ	антипсихотични медикаменти
ДЛР	дисоциативно личностово разстройство
ДОКС	дименсионална обесивно-компулсивна скала
ДР	дисоциативно разстройство
ДР	дисоциативни разстройства
ДС	депресивни симптоми
КПВ	кратък психологичен въпросник
КР	клинична ремисия
ОА	основна активност
ОКР	обесивно-компулсивно разстройство
ОКС	обесивно-компулсивни симптоми
ПАМ	първи антипсихотичен медикамент
РШ	резистентна шизофрения
СД	смесена доминантност
ТР	тревожни симптоми
ШЗ	шизофрения
ШР	шизофренно разстройство

Въведение

Шизофренията е сериозно психично разстройство, което засяга начинът по който човек мисли, чувства, възприема света около себе си и реагира с промяна на поведението, съответстващо на тези възприятия. Това са фундаментални и съчетани нарушения на мисленето и възприятията асоциирани с афект, който е или несъответен или притъпен. Яснотата на съзнанието и интелектуалните възможности обикновено са запазени като с течение на времето при някои болни могат да се наблюдават градиентни когнитивни промени. Тези промени засягат базисните функции, които дават на здравия човек усещането на индивидуалност и самостоятелност. Това е и причината пациентите с шизофрения да изглеждат като лица загубили връзка с реалността. Тези промени водят до значим дистрес за самите тях, техните семейства и близки /МКБ,10/.

Като всяко едно заболяване така и в психиатрията се използват различни терапевтични стратегии с цел нормализиране на девиациите в мисловния процес, възприятно-представната сфера и афекта. Можем да кажем, че в медицината като цяло липсва заболяване, чието лечение да се провежда лесно и без проблемно. В медицинската наука се използва категориалния модел за класифициране на заболяванията по определени белези в определени нозологични единици. Въпреки „обобщаващия“ характер на диагностичния процес по тези определени критерии и симптоми, свързани с определена прогноза в същността на лечението остава индивидуалността на „негово величество“ пациента. Той се характеризира с уникален геном, преминал трансформацията на епигенетичните влияния в хода на жизнения цикъл и „прикован“ в различни социални отношения със съпътстващи успехи и неуспехи в житейски аспект, моделиращи неговата индивидуалност.

Унифицирания характер на диагностичния процес стои в основата и на унифицирания подход в терапията с използването на медикаменти следващи хода на определен концептуален модел /в случай допаминовата хипотеза/. Когато говорим за лечението на шизофренията можем да говорим за провеждането на лечение като цяло, но когато го отнесем към отделния пациент тогава се наблюдават различни степени на ефективност от него, различен терапевтичен отговор, различни дозови диапазони на използваните медикаменти и изводима от всичко това, различна прогноза на

болестта. Прогнозата на шизофрeнния процес не винаги може да се разпознае от първите симптоми на болния. В хода на лечението обикновено се наблюдават болни с много добро повлияване на симптомите до такива с липсата на ефект от терапията и прогресивно влошаване на симптоматиката в хода на времето. Като цяло можем да приложим принципа на континуумите и в този случай: от болни с много добър и бърз ефект от лечението до болни с развитие на рефрактерност, прогресия на болестта и оформяне на тежки социални дефицити. Какви са различията и белезите, които правят болният резистентен на терапията с прогресивно развитие на дефицити в отделните сфери на социалното функциониране?

Целта на настоящата разработка е да установят различията между болните с постигнат ефект от лечението и тези с регистрирана резистентност към него. При търсене на различия сме се опитали да ги разгледаме в разнопосочен аспект и да погледнем комплексно на проблема резистентност. По този начин сме направили опит да изведем факторите свързани с най-висока вероятност за рефрактерност като сме ги подредили по значимост и взаимозависимост със статистически методи. Разпознаването и оценката им е основа за търсене на навременни и комплексни интервенции с цел предотвратяване на прогресията на болестта с оформянето на градиентен социален и интелектуален дефицит в хода на времето.

ГЛАВА ПЪРВА: ОБЗОР. Анализът на всички раздели от литературния обзор ни дава основание за следните изводи

1. В достъпната литература не се намериха данни, които да сравняват антропометричните данни /теглото на болни, ВМІ /с постигнат ефект от проведената антипсихотичната терапия и тези с резистентност към нея.
2. Изводите от проведените проучвания анализиращи хабитуса при болни с шизофрения са неконсистентни. Като цяло те показват превалиране на пациентите с астеничен хабитус, особено при тези с ранно начало на болестта. Липсват сравнителни наблюдения между болните с резистентност към провежданото лечение и тези с постигнат добър ефект по отношение на шизофренната симптоматика и ресоциализация.
3. Появата на шизофрения процес може да започне по различен начин /остро, под остро, градиентно, както и с продължителен продромален период/ и в различни възрастови групи. Периодът по време на който са регистрирани промени в поведението и възприятието, но не е започнато лечение се оказват важни в прогностичен аспект. Не е проведено проучване, което да ни е известно и да посочва връзката между продължителността на изявата на симптомите на разстройството преди лечението и ефективността от терапията.
4. Не е направено и сравнително изследване между възрастта на поява на психозата и връзката с резистентността към лечението.
5. От направената оценка на депресивните симптоми при болните с шизофрения се установи, че тези симптоми са чести и няма единно становище за тяхната връзка с прогнозата и ефективността от провеждането лечение. Данните от литературата са противоречиви като се посочват двуполюсни становища: от връзка с по-добра прогноза до такава с резистентност на лечението. Липсва сравнителен анализ на тяхното присъствие при болни с резистентна шизофрения и при ремисия.
6. Тревожността е важен клиничен феномен като ние не намерихме проучване сравняващо нейната изразеност при пациентите с рефрактерна симптоматика и при тези с възстановяване от лечението.

7. От направения преглед става ясно, че дисоциативните феномени са се появили като еволюция на психологически и съответстващите им невронални и биохимични механизми с цел изграждане на адаптивно поведение. Дисоциативните феномени са клинична реалност и се срещат във висока степен и при болните с шизофрения. Литературния обзор дава представа, че припокриването на симптомите при дисоциативните разстройства и шизофренията често са основа за поставяне на грешни диагнози и съответно неправилно лечение. От направената оценка установихме, че не е направено сравнително проучване на изразеността на дисоциативните феномени при болните с резистентна шизофрения и тези с постигнат ефект от лечението.
8. Част от пациентите с шизофрения по данни на литературата са използвали или използват алкохол, канабис и други психоактивни субстанции. В достъпната литература не е направена корелация между резистентността на симптоматиката и асоциираното поведение с прием на психоактивни вещества.
9. При болни с шизофрения се наблюдават промени в циркадните ритми. Тези промени засягат както продължителността и латентността на съня, така и неговата архитектура. Регистрирани са промени в продължителността и изявата на отделните фази на сън в неговата структура. По настоящем липсват проучвания, които да посочват връзката на установените промени в показателите на съня както като латентност и продължителност така и като особености на архитектурата и хипнограмата при болните с резистентност и при тези в ремисия.
10. Налице са много проучвания с противоречиви резултати, свързани с латерализацията на мозъчните процеси при пациенти с шизофрения. Повечето посочват превес на лицата левичари както и тези със смесена доминантност при болните с шизофрения. Не е направено изследване за това каква е връзката между латерализацията на мозъчните процеси и ефекта от провежданото лечение при използване на регламентирани критерии за оценка на резистентността при болни с шизофрения.
11. Анализът на резултатите от проведените проучвания за връзката между психотичните симптоми и нивото на кортизола в кръвта са разнопосочни. Проведени са различни изследвания при пациенти с шизофрения като липсват консистентни резултати. Правени са

- проучвания с цел сравняване на пациенти с шизофрения, такива с висок риск и здрави контроли като липсва сравнителен анализ на нивото на кортизола и неговата дневна динамика при пациенти с резистентна шизофрения и такива с клинична ремисия.
12. Провеждането на изследвания с цел оценка половата идентичност показват, че шизофренията е свързана с нарушаване на половата идентичност и редуциране на асоциираните с мъжката роля черти сред мъжете и жените. Не е направен анализ на разликата при оценка на половата идентичност при болни с резистентна шизофрения в сравнение с тези, при които е постигнат резултат от лечението.
 13. Болните с шизофрения са с висока коморбидност с obsесивно-компулсивни симптоми. Проведени с различни наблюдения, свързани с анализ на тази с-обусловеност. Резултатите са противоречиви и разнопосочни. Те обаче не дават информация за връзката на obsесивно-компулсивните симптоми с вероятността за резистентност както и наличието на такава при тях.
 14. Не е направен анализ на използваните терапевтични интервенции с оценка на ефективността на първият използван антипсихотичен медикамент при пациентите с шизофрения и връзката на тази ефективност при започването на лечението с резистентността.
 15. Не е направен анализ на периода на първите две седмици от терапията върху бъдещото развитие на шизофрениния процес.
 16. Промените при провеждане на рутинно ЕЕГ при пациенти с шизофрения са нехомогенни. Налице са установени корелации между характеристиката на ЕЕГ промените и наличието на психотичен процес. Не са намерени трайни ЕЕГ патерни, които да дават насока за възможна резистентността на психотичния процес. не са провеждани изолирани и точни анализи на отделното структуриране на компонентите ЕЕГ. Не са сравнение отделно дифузните промени, фокалните промени и тяхната латерализация с прогнозата на болестта т.е. резистентна или ремитирала форма на шизофрения, асоциирана с тези промени.
 17. Регистрацията на пароксизмална активност в ЕЕГ не е характеристика само на болните с епилепсия. Тя е характеристика на пациентите с мозъчна дисфункция, асоциирана с неврофизиологични аномалии, основаваща се на определен биохимичен дисбаланс. Не са проведени анализи за наличието на епилептиформни пароксизмални епизоди при

болните с психоза и не е направена връзка с ефективността на терапията.

18. Проведени са много изследвания и количествени анализи / абсолютна и относителна мощности / върху биоелектричните сигнали регистрирани чрез ЕЕГ изследване. Тези изследвания не правят сравнение на пациентите с шизофрения, които са с ефект от провеждането на лечение и тези с оформена резистентност към него. Налице са анализи, които сравняват болните с първи епизод на шизофрения и тези с хронична такава. Хроничната шизофрения може да бъде с пристъпно протичане като между пристъпите, пациентите да са с постигната ремисия като в този случай те не биха отговорили на дефиницията за резистентност.
19. Не са проведени изследвания на средните пикови честоти за отделните честотни спектри в ЕЕГ при болните с резистентна симптоматика. Ние намерихме проучване, което да показва връзката на разделената алфа честота като фактор с клинична значимост при болните с шизофрения.

Тези изводи ни дават основание да проведем сравнителна комплексна оценка на болните с резистентност към лечението и тези с постигната ремисия и да изведем факторите определящи различията между тях.

Очакваният ефект от това наше изследване е изграждане на алгоритъм и концептуален модел за ранното откриване на резистентните болни, което би дало основание за търсенето на оптимална, като за някой случаи ще си позволим да използваме термина по „агресивна“ терапия с цел постигане на ремисия и предотвратяване на ранната инвалидизация при тях.

ГЛАВА ВТОРА: ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

ЦЕЛ: 1. Да се установят различията в протичането на шизофренните разстройства при болни със симптоми резистентни към терапията и при тези с клинична ремисия, като се изведат факторите и тяхната значимост свързани с резистентността.

2. Да се изгради концептуален модел на болния с резистентна шизофрения

За осъществяването на тези цели си поставихме и следните **задачи:**

1. Да се диагностицират пациенти с резистентни шизофренни симптоми и такива с установена клинична ремисия, след провеждане на комплексни клинични, психологични и неврофизиологични изследвания.
2. При клиничното изследване да се установят:
 - Възраст на поява на шизофренията
 - Антропометричните характеристики /пол, височина, ВМІ, тегло/
 - Ниво на образование /основно, средно ,висше, доктор/
 - Продължителността на нелекуваните симптоми
 - Продължителността на шизофрения процес
 - Оценка на клиничните скали: позитивни, негативни и дезорганизирани симптоми.
 - Измерване на кортизол /сутрин и в 16 ч/
 - Оценка на навиците /алкохол, табакизъм, канабис, психостимуланти/
 - Оценка на тревожността
 - Оценка на съпътстващата афективна симптоматика
 - Различията в скалата за дисоциативни симптоми
 - Оценка на активното внимание

- Паметта и нейните характеристики / фиксация, ретенция и репродукция и паметова крива/
 - Съпътстващите obsесивно-компулсивни симптоми
3. Анализ на съня и неговите фази
 - латентност на съня
 - наличието на кошмари
 - Продължителност на съня
 - Брой събуждания през нощта
 - Продължителност на SWS
 - Продължителност на REM фазата
 - Характеристика на хипнограмата
 4. Анализ на латерализацията на мозъчните процеси
 5. Оценка на приемането на половата идентичност/роля/ със скалата на Бем.
 6. Провеждане на неврофизиологични изследвания - Стандартна ЕЕГ /електроенцефалография/ с анализ на: дифузни промени, фокалност и пароксизмалност
 7. Да се направи количествена оценка със спектрален анализ на динамиката на електроенцефалографската находка.
 - 5.1 Оценка на абсолютната мощност на отделните честотни спектри
 - 5.2 Оценка на относителната мощност на отделните честотни спектри
 - 5.3 Анализ на средните пикови спектрални честоти за отделните диапазони
 8. Да се проведат невроизобразителни изследвания / КАТ, МРТ/
 9. Да се изработи алгоритъм на разликите при пациентите с резистентност към лечението и тези в клинична ремисия.
 10. Оценка на степента на социалното функциониране респективно /социална дисфункция/.

ГЛАВА ТРЕТА: МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

А/ КЛИНИЧЕН КОНТИНГЕНТ

Клиничният контингент включва 105 болни с шизофрения, от които 60 с постигната клинична ремисия и 45 с установена резистентност към терапията. Пациентите са проучвани проспективно като са наблюдавани за периода от октомври 2016 година до юли 2021 година. Във връзка със спецификата на настоящето изследване /анализ на пациенти с резистентност към терапията/ е проведено и задълбочено проучване в ретроспективен план на медикаментозните режими използвани при тях в предходни амбулаторните или клинични наблюдения. Използвани са и допълнителни анамнезни данни от близките на болните по отношение както на придържането към терапията, така и за описание на характерните модели на поведение при пациентите, асоциирани с терапевтичния план.

При подбора на болните, включени в проучването е взето под внимание възможността за добра комуникативност и точно описание на собствените преживявания, усещания, емоции, както и тяхната динамика в хода на времето.

Клиничната диагноза е изградена на базата на подробно снети анамнезни данни от пациентите, техните близки, прилежащата документация, клиничното изследване /голямата част от което е проведено при активно наблюдение в болнична обстановка/, резултатите от неврофизиологичните и невроизобразителни методи, както и от проведените психологични тестове.

Място за провеждане на изследването- Психиатрична клиника на УМБАЛ-АД, „Проф д-р Стоян Киркович“. Обхванати са главно пациенти от Старозагорска, но са проследи и отделни болни от други области.

Критерии за включване на болни с резистентна шизофрения /РШ/

1. Поставена диагноза шизофрения при болни, които отговарят на диагностичните критерии на МКБ 10 и DSM5 /при съобразяване с бъдещите изисквания на МКБ 11/
2. Въпреки използването на различни терапевтични стратегии при използване на повече от два медикаментозни режима с антипсихотици в необходимата доза /600 мг хлорпромазинови еквиваленти/, както и в някои случаи при използване на клозапин в максимално толериран и допустим дозов режим.
3. Период за наблюдение поне 3 месеца /изискването на консенсуса за верификация на резистентност е поне 12 седмици т.е. 3 месеца/ през време на които въпреки промените в медикаментозните режими както като моно, така и като политерапия с различни антипсихотици и комбинации не е постигната резолюция на шизофреничните симптоми /използваме термина шизофренични поради факта, че термина „психотични“ обикновено отнасяме до по-тесен кръг от позитивни симптоми/.
4. Пациентите по време на наблюдението както и за периода извън него в семейна и социална среда са с изразена социална дисфункция и нарушена социална адаптация /изискване както в диагностичния инструментариум за оценка /DSM5/, така и в консенсуса за резистентност при болни с шизофрения.
5. Проведени са редовни клинични и параклинични наблюдения на състоянието на болния за наблюдавания период от време.
6. Нормални стойности на MMSI
7. Състоянието на болните позволява тяхното съдействие при провеждането на неврофизиологични изследвания /налице е необходимото съдействие и внимание за пълноценно изследване/.
8. Възраст между 20 и 60 години.

Критерии за включване на болните с шизофренно разстройство в клинична ремисия.

1. Поставена диагноза шизофрения при болни, които отговарят на диагностичните критерии на МКБ 10 и DSM5 /при съобразяване с бъдещите изисквания на МКБ 11/.
2. Постигната пълна резолюция на шизофренните симптоми при пациентите с шизофрения при използването на антипсихотични медикаменти, съобразени с индивидуалните особености на болните.
3. Период за наблюдение поне 6 месеца по време на който при болният е с регистриран редовен прием на терапията и по време на който не установен релапс на психотичните изживявания.
4. Съхранена социална активност и поведенческа пластичност позволяваща воденето на социално активен начин на живот, съпоставим с преморбидното ниво на функционалност.
5. Проведени са редовни клинични и параклинични наблюдения на състоянието на болния за наблюдавания период от време.
6. Нормални стойности на MMSI
7. Пациентите са с необходимото ниво на съдействие при провеждането на неврофизиологични изследвания /налице е необходимото съдействие и внимание за пълноценно изследване/.
8. Възраст между 20 и 60 години.

Изключващи критерии при двете групи болни:

1. Олигофрения /умствена изостаналост/
2. Наличие на тежко соматично заболяване.
3. Инвалидизиращи и прогресиращи заболявания на ЦНС
4. Тежки травматични увреждания на ЦНС
5. Изразена личностова промяна, доминираща клиничната картина
6. Установени данни за алкохолна злоупотреба
7. Злоупотреба и или зависимост към психоактивни вещества
8. Образование по-ниско от 8 клас
9. Не достатъчно познание на български език
10. Първи психотичен епизод /освен при липсата на резистентност/

Първи психотичен епизод е свързан със сравнително нисък процент на развитие на резистентни психотични симптоми /около 10%/. По голямата част от тези болни биха развили резистентност при следващи психотични пристъпи и поради това решихме да изключим тези болни поради факта, че е трудно да се направи преценка след този първи епизод кои от тях ще развият бъдеща резистентност и кои не.

Б/ МЕТОДИ

1. Клинични методи

Анамнеза, соматичен, неврологичен и психичен статус.

1.1 Анамнезни данни от пациента и неговите близки за появата на психотичните симптоми, възраст, начин на поява, провокиращи фактори, динамика, промените в поведението, наличието на преморбидни особености, ефекта от провеждането на предходно лечение, влиянието на симптомите върху социалното поведение и комуникация.

1.2 Общоприетото физикално изследване по системи

1.3 Неврологичен статус

1.4 Детайлна оценка на психичния статус / проведено е структурирано интервю съобразно диагностичния инструментариум на МКБ 10 и DSM 5/.

2. Неврофизиологични методи

2.1 Стандартно изследване. Електроенцефалографията е проведена с 24 канален ЕЕГ запис на фирмата Neurosoft. В процеса на регистрация на записите, електродите са поставяни съобразно изискванията на системата 10-20 и са свързани с лонгитудинални, трансверзални и комбинирани програми /монтажи/. Провеждани са стандартните проби за активация с отваряне и затваряне на очи, фотостимулация и хипервентилация. ЕЕГ записите са оценявани визуално по общо приетите критерии, като отделните показатели: основна активност, дифузни промени, фокалност и пароксизмалност са въвеждани в стандартизирана диагностична карта.

2.2 Количествени методи за анализ. Проведен е анализ на абсолютната мощност, регистрирана със софтуерен пакет на Neurosoft с анализи на спектрите и картограмите на пациента за отделните честотни спектри /FFT/. Направен е анализ на относителната мощност /процентната мощност/ за отделните честотни спектри, индивидуално и групово. Количествените методи за анализ са проведени върху епохи от електроенцефалографския запис с продължителност от 2 до 20 секунди. Епохите предварително са избрани с цел игнорирането на артефактите, като са сравнявани аналогични епохи от функционалното

3. Невроизобразяващи методи

При всички пациенти са проведени нативни КАТ като при необходимост е провеждано и изследване с контрастно усилване. При голяма част от болните и при клинични съмнения е използвана и МРТ с цел установяване на дискретни мозъчни лезии и хипокампални промени.

4. Лабораторни методи

При всички пациенти е проведен клиничен лабораторен минимум съобразен с медикаментозната терапия, включващ хемоглобин, хематокрит, еритроцити, левкоцити, ДКК, тромбоцити, глюкоза, хемоглобин, АСАТ, АЛАТ, ГГТ, алкална фосфатаза, креатинин, СУЕ / ЦРП/, електролити, пролактин и евентуално и измерване на някой медикаменти в кръвен серум. Във връзка с поставената задача в настоящото изследване при болните е изследван и кортизол /сутрин в 7 и в 16 часа след обед/.

5. Изследване на съня

С цел оценка на структурата на съня и неговите фази се използва от наскоро наложеният и значително по опростен метод на фотоплетизмографията. Анализирани са пациентите в периода да постигане на относително клинично плато, което да позволява тяхното сравняване по отношение на основните показатели във фазите на съня: SWS, REM и характеристика на хипнограмата. Оценени са процентните стойности на отделните фази като е направен и анализ на тяхната дистрибуция в хода на нощта.

6. Психологични методи

Методика на изследването:

Използвания в настоящото изследване психологически набор включва скали, отнасящи се до оценка на позитивните, негативни и дезорганизирани симптоми, когнитивните функции, депресивитета, тревожността, дисоциацията, латерализацията на мозъчните функции и оценката на половата идентификация.

1. PANSS

Скалата за позитивен и негативен синдром (PANSS) е медицинска скала, използвана за измерване на тежестта на симптомите при пациенти с шизофрения. Публикувано е през 1987 г. от Стенли Кей, Луис Оплер и Абрахам Фисбейн. Тя се използва широко при изследване на антипсихотична терапия. Скалата е известна като „златен стандарт“, който трябва да следват всички оценки на психотичните поведенчески разстройства. (Opler LA, Mark GA et al 2017)

2. Скала за оценка на дисоциативните преживявания (DES II)

Дисоциацията е липса на нормална интеграция на мисли, чувства и преживявания в потока на съзнанието и паметта. Дисоциацията се проявява до известна степен при нормални индивиди и се смята, че е по-разпространена при хора с тежки психични заболявания. Скалата за дисоциативен опит (DES) е разработена, за да предложи средство за надеждно измерване на дисоциацията при нормални и клинични популации. Елементите от скалата са разработени с помощта на клинични данни и интервюта, скали, включващи загуба на паметта, и консултации с експерти по дисоциация. Проведено е пилотно тестване за прецизиране на формулировката и формата на скалата. Скалата е въпросник за самоотчитане от 28 точки. Средната стойност на всички резултати от артикули варира от 0 до 100 и се нарича резултат DES.

3. Скала на Хамилтън за оценка на депресията

Скалата за оценка на депресията на Хамилтън (HRSD), наричана още скала за оценка на депресията на Хамилтън (HDRS), съкратено HAM-D, е въпросник с множество елементи, използван за индикация за депресия и като ръководство за оценка на възстановяването. (Hedlund JL, Viewig BW 1979) Макс Хамилтън първоначално публикува скалата през 1960 г. (Hamilton M, 1960) и я преработва през 1966 г., (Hamilton M, 1966) 1967 г., (Hamilton M, 1967). 1969 г., (Hamilton M, 1969) и 1980 г. (Hamilton, M, 1980). Въпросникът е предназначен за възрастни и се използва за оценка на

тежестта на тяхната депресия чрез сондиране на настроение, чувство за вина, мисли за самоубийство, безсъние, възбуда или изоставане, безпокойство, загуба на тегло и соматични симптоми.

Оригиналната версия от 1960 г. съдържа 17 елемента (HDRS-17), но четири други въпроса, които не са добавени към общия резултат, са използвани за предоставяне на допълнителна клинична информация. Всеки елемент от въпросника се оценява по скала от 3 или 5 точки, в зависимост от елемента, а общият резултат се сравнява със съответния дескриптор.

4. Скала на Хамилтън за оценка на тревожността

НАМ-А е една от първите скали за оценка, разработена за измерване на тежестта на симптомите на тревожност и все още се използва широко в клинични и изследователски условия. Скалата се състои от 14 елемента, всеки дефиниран от поредица от симптоми, и измерва психичната тревожност (тревожността и психологически дистрес) както и соматична тревожност (физически оплаквания, свързани с тревожност). Въпреки че НАМ-А продължава да се използва широко като измервателна мярка в клинични изпитвания и клиничната практика, той е критикуван заради понякога затрудненията си да прави разлика между анксиолитични и антидепресивни ефекти и соматична тревожност спрямо соматични странични ефекти. Въпреки това, докладваните нива на надеждност между оценяващите скалата се оказват приемливи в практиката. (Maier W, et al., 1988; Borkovec T, Costello E 1993; Hamilton M. 1959;)

5. Тест за оценка на когнитивните нарушения

Тест с 10 думи /по Лурия/. Методиката включва стимулен материал, който се разработва обикновено от самия експериментатор и представлява набор от 10 думи, които трябва да са популярни, кратки (от 1-2 срички и не трябва да са близки по значение). Изследват се трите основни паметови процеса: *а*/ запомняне (фиксация), *б*/ възпроизвеждане (репродукция) и *в*/ задържане (ретенция).

Направена е и оценка на паметовата крива, даваща информация за състоянието на активното внимание.

6. Скала за оценка на половите роли на Сандра Бем

Теорията за джендър идеята е официално въведена от Сандра Бем през 1981 г. като когнитивна теория, за да обясни как индивидите определят пола си в обществото и как свързаните с него характеристики се поддържат и предават на други членове на културата (Bem, S. L. 1981). Информацията, свързана с пола, се предава предимно през обществото чрез определени рамки, схеми или мрежи от информация, които позволяват те да бъдат по-лесно усвоени от колкото други такива. Бем твърди, че има индивидуални различия в степента, начина по който хората възприемат и „изиграват“ тези схеми на пола. Тези различия се проявяват чрез степента, в която индивидите са типизирани по пол.

Най-дълготрайният принос в областта е опита за количествена оценка на Bem Sex-Role скалата. Първоначално разработена като инструмент за идентифициране на типизирани по пол индивиди, много изследователи използват мярката, за да разгледат други компоненти на пола, включително одобрение на стереотипите на пола и като мярка за мъжественост/женственост (Hoffman, R. M., & Borders, L. D. A. 2001).

Самата Бем призна, че е била зле подготвена да разработи инвентаризацията на Bem Sex-Role скалата и никога не е очаквала тя да бъде толкова широко използвана, както все още е днес (Bem, S. L. 2001).

В изследването сме използвали кратката версия на скалата на Бем изградена от 30 въпроса с 5 възможни отговора.

7. Скала за измерване на латерализацията на мозъчните процеси

Единбургска скала за оценката на доминантността /лява, дясна или смесена/ е измервателна скала, използвана за оценка на доминирането на дясната или лявата ръка на човек в ежедневните дейности, понякога наричана латерализация. Инвентарът може да се използва от наблюдател, оценяващ лицето, или при самооценка. Последният метод има тенденция да бъде по-малко надежден поради прекомерно приписване на задачи на доминиращата ръка.

Единбургският опис за доминантност е публикуван през 1971 г. от Ричард Чарлз Олдфийлд (Oldfield, RC, 1971) и е бил използван в различни научни изследвания (Verdino, M; Dingman, S, 1998; Knecht, S; et al., 2000), както и в популярна литература (Wolman, David, 2006).

Налице са и въпроси, които касаят използването на крака и оценка на доминантното око /ако има нужда да се използва само едно око/.

Ние решихме да разгледахме този проблем във връзка с особеностите на наблюдаваните болни /не винаги е възможно да се направи точна регистрация при оценката на отделните дейности поради неувереността на пациентите/ в по-опростен вариант, а именно: десничар, левичар и смесена латерализация.

8. Скала за оценка на obsесивно-компулсивните симптоми

Скалата за „obsесивно-компулсивни измерения“ (ДОКС-дименсионална obsесивно -компулсивна скала) е инструмент за самооценка от 20 елемента, който оценява тежестта на симптомите на obsесивно-компулсивно разстройство (ОКР) по четири емпирично подкрепени измерения, основани на темата:

- (а) замърсяване,
- (б) отговорност за вреда и грешки,
- (в) непълнота/симетрия и
- (г) неприемливи (табу) мисли. (Abramowitz, Jonathan S.; 2010)

Скалата е разработена през 2010 г. от екип от експерти по ОКР, ръководен от д-р Джонатан Абрамович, за да подобри съществуващите мерки за ОКР и да подобри оценката и разбирането на ОКР. ДОКС съдържа четири подскали (съответстващи на четирите измерения на симптомите), за които е доказано, че имат добра надеждност, валидност, диагностична чувствителност и чувствителност към ефектите от лечението в различни условия межкултурно и на различни езици (Kim, Hae Won; et al 2013; Melli, Gabriele; Chiorri, et al 2014; López-Solà, Clara; et al 2014; Ólafsson, Ragnar P.; et al 2013). Като такъв, ДОКС отговаря на нуждите на клиницистите и изследователите, които искат да измерват настоящите симптоми на ОКР или да оценят промените в симптомите с течение на времето (например по време на лечението), (Overduin, Mathilde K.; et al 2012).

9. Кратък психопатологичен въпросник (КПВ)

ММРІ е тест създаден и използван от десетилетия в клиничната практика. Въпреки възможностите, които дава с по-детайлна преценка на личностовия профил на лицето /болния/ той има един съществен недостатък

и той е свързан от една страна с неговия обем а от друга страна с времето необходимо за неговото изготвяне. Осмислянето на 566-те твърдения на теста и реализирането на алтернативен отговор поставя твърде високи изисквания към изследваните лица и особено когато става въпрос за психиатрични пациенти. Ето защо още от създаването на теста до днес остават актуални усилията за създаване на редуцирани форми на теста, запазващи диагностичния му обхват и валидност.

Тестът е съкратен вариант на Минесота-тест (ММРІ) – т.нар. „Кратък Психопатологически Въпросник” (КПВ) (адаптация - Мечков, 1976). Той се състои от 11 скали: 3 скали за валидност – на лъжата (L), на достоверността (F), корекционна (K)) и 8 клинични скали (хипохондрия, депресия, хистерия, психопатия, параноя, психаресподентастения, шизоидия и хипомания). Техниката на изследването с КПВ е сходна с тази на ММРІ.

10. Статистически методи

Всички данни от горепосочените методи са нанесени в разработена за целта карта и в база данни за компютърен анализ.

Получените резултати са обработени със статистически софтуерен пакет IBM SPSS версия 26 (2019 година). Използвани са следните статистически анализи:

1. Непараметрични методи за анализ- X² тест за проверка на хипотези.
2. Корелационен анализ с измерване на корелационните коефициенти на Pierson и Cramer.
3. T- критерии на Student за сравняване на средни величини.
4. T- критерии на Student за сравняване на % в малки извадки.
5. Дисперсионен анализ за изследване на влиянието на определени фактори върху показателите, свързани с изследването.
6. За определяне на най-важните фактори, имащи връзка с резистентността на симптомите /оказващи влияние за определяне на разликите между двете изследвани групи пациенти/, е използван Дискриминантен анализ.
7. Сравняване на пропорции (проценти). При сравняване на две пропорции в честотните таблици на разпределението се използва T-

критерия на Student, а при по-малки от 0,25 е използвана поправката на Yates за непрекъснатост / Statistica textbook, 1995/.

Използван е и графичен анализ за сравняване и онагледяване на статистическата информация.

ГЛАВА ЧЕТВЪРТА: СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ И РЕЗУЛТАТИ

Терминът резистентна шизофрения се отнася за тази част от болните с шизофрения, които остават с психотични симптоми въпреки провеждането на съвременни медикаментозни режими както като моно-, така и като политерапия те да бъдат ефективно повлияни от лечението. По този начин на използване на термина резистентност популацията на болните се разделя на две групи: а) болни в ремисия без психотични симптоми със съхранено и възстановено социално функциониране и б) болни с персистиращи психотични симптоми, които въпреки използването на различни терапевтични стратегии не влизат в ремисия и остават с функционален дефицит, водещ до нарушена социална адаптация.

Естествен идва и въпросът дали сме използвали всички налични възможности за да се опитаме да дезактуализираме персистиращата психотична продукция при нашите болни.

За изпълнението на тази цел сме използвали всички възможни антипсихотични средства, налични в нашата страна в максимално допустимия и поносим дозов диапазон отнесен /съобразно изискванията на постигнатия консенсус по въпроса за резистентност при шизофрения/ към хлорпромазинови еквиваленти- надвишаващи 600 мг. В нашето изследване сме използвали еквивалентни дози над 800 мг дневно. При всички болни периодът на наблюдение е бил повече от 12 седмици, като по-голямата част от които са проследени в болнично заведение с цел осъществяване на над състоянието и осигуряване на придържането към терапията. Осъществен е и контрол на информацията за състоянието на пациентите в домашна обстановка както като прием на терапия, така и като социална ангажираност и възможността за изпълнение на определени обществени и индивидуални ангажименти с цел оценка на възможностите за изграждане на автономност /изискване като оценка за резистентност/.

Всички пациенти с резистентни психотични симптоми отговарят на изискванията поставени от различните автори, както и на изискванията на консенсусното становище по въпроса за резистентност при шизофрения от 2017 година.

В настоящия раздел сме представили резултатите от комплексната клинична, психологична и неврофизиологична оценка на разликите между

пациентите с резистентни психотични симптоми и тези в клинична ремисия.

От наблюдаваните 105 болни, отговарящи на поставените включващи и изключващи критерии се установи, че 45 /47,25%/ от болните са с резистентни психотични симптоми и 60 /52,75%/ са в ремисия.

Демографски показатели

1. Пол

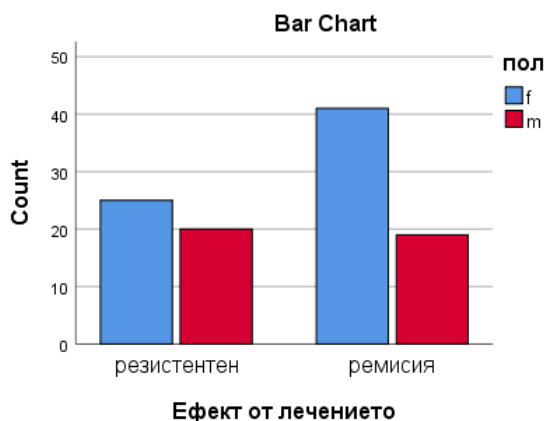
От наблюдавания контингент 66 /69 %/ лица са от женски пол и 38 /31,7%/ са от мъжки пол. Наблюдаваме превес на пациентите от женски пол. Този факт можем да го разглеждаме от позицията на включващите и изключващи критерии във връзка с изискванията, свързани с образование, ниво на интелект, липсата на прогресиращи заболявания на ЦНС както и на необходимостта от липсата на изразена личностова промяна, която да е започнала да доминира в клиничната картина на пациентите. Всички тези особености се наблюдават с превес при лицата от мъжки пол, което не би позволило включването им и провеждането на сравнително изследване по установените критерии.

При пациентите с РШ /резистентна шизофрения/ се установи, че разпределението по пол е следното: 20 /44,4%/ от болните са лица от мъжки пол като останалите 25 /55,6%/ са от женски.

При болните в ремисия разпределението по пол е: 41 /68,3%/ са от женски пол и 19 /31,7/ са от мъжки пол.

При пациентите с резистентни психотични симптоми се наблюдава малка /до незначителна разлика/ между половете в извадката, докато при тези в ремисия регистрирахме повече от **2 пъти разлика** в полза на лицата от женски пол. Фигура 1

Фиг. 1 Сравнителен анализ на разпределението по пол и ефективността на терапията



Извод: Мъжкия пол е свързан с по-висока вероятност за резистентност към лечението при болни с шизофрения.

2. Образование

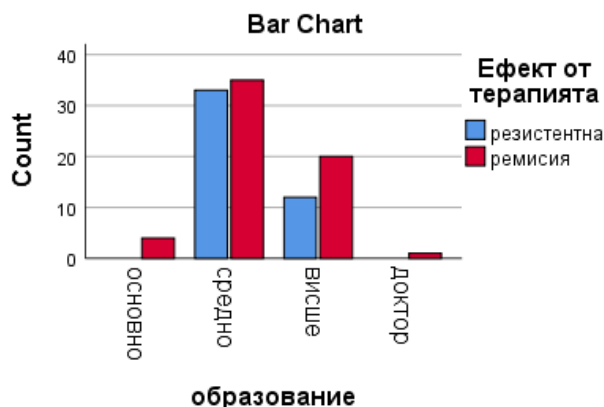
Оценката на разпределението на образователното ниво показва, че от всички 105 болни, 4 са с основно образование, 68 са със средно образование, 32 са с висша образование /в тази група сме включили и лицата с постигната степен „бакалавър“ и „магистър“/ и един болен с достигната образователната степен „доктор“.

От болните с РШ се установи, че 33 / 73,3%/ лица са със средно и 12 /26,7%/ са с висши образование.

От болните в КР – 4 /6,7%/ болни са с основно, 36 /58,3%/ болни със средно, 20 /33,3%/ болни са с висше и един болен /1,7%/ с образование „доктор“.

Прави впечатление, че болните с основно образование и болния с докторска степен са от групата на болните в КР. Фигура 2

Фиг 2. Влияние на образователната степен върху ефекта от лечението



Извод: Резултатите показват, че факторът „образование“ не може да бъде изведен като влияещ върху вероятността за рефрактерност.

Антропометрични данни

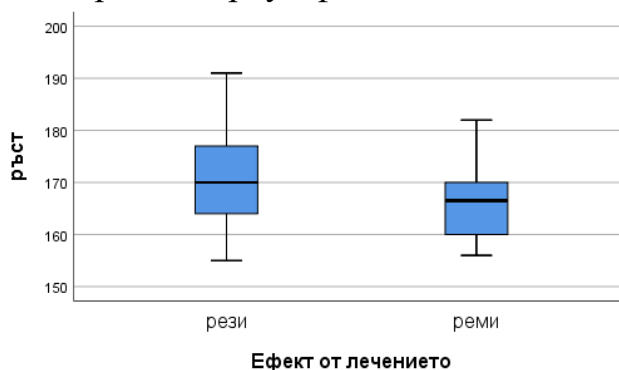
3. Ръст

Средният ръст на болните в изследването е 168,55 см като минималния ръст е 155 см и максималния 191 см.

При лицата от женски пол средният ръст е 164,62, докато при лицата от мъжки пол е 175,21 см. Тези наши резултати са съизмерими с резултатите получени от проучване през 2014 година, анализиращи ръста на лицата в България. Този анализ показва, че средният ръст на лицата от женски пол е 164,8, а при мъжете е 178,2. Резултатът показва, че при изследваните от нас болни не се наблюдават различия спрямо данните характерни за основната популация (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC, 2016).

При пациентите с РШ се установи, че средният ръст е 170,11 см при стандартно отклонение от 8,896, докато при болните в ремисия средният ръст е 167,38 см и по-малко стандартно отклонение – 7,190 см. Фигура 3

Фиг 3 Влияние на ръста върху ефективността от лечението.



Извод: Не се установи статистически значима разлика в ръста на болните от двете групи.

4. Тегло

Средното тегло измерено при всички изследвани пациенти с шизофрения е 76,10 кг. Теглото при тях варира от най-ниско 48 кг до най-високо 124 кг. В групата на пациентите с РШ средното тегло е 76,09, а в групата на болните в ремисия то е 76,12.

Докато в групата с резистентност стандартното отклонение е 14,998, то при тези с ремисия то е 17,289. От друга страна, минималното и максимално тегло при болните с РШ варира в по-тесни граници – в диапазона между 50 и 105 кг, докато при тези в ремисия то е в по-широк диапазон- 48 и 124 кг респективно.

За нас остава интересен факта, свързан с по-слабата тенденция за динамика в телесното тегло при резистентните болни. Обяснение на този феномен можем да потърсим в натрупаните данни, че наддаването на тегло обикновено е свързано с началото на лечението и особено изразено при първи психотичен епизод (Kinon BJ, et al 2005; Kahn RS, et al 2008; Citrome L, et al 2011). От друга страна при резистентните болни се наблюдава и по-слабо придържане към лечението и асоциираното с това по-слабо повишаване на теглото.

Извод: Не се установява разлика в средното тегло на болните от двете групи.

5. BMI / Боди мас индекс/ при двете групи болни

Анализът на BMI при двете групи болни показва, че в групата на тези с резистентни симптоми средният BMI е 26,60, а в групата с ремисия е 27,22. От друга страна най-вероятно и по аналогия с данните свързани с телесното тегло на болните и при BMI, по-голяма вариабилност се наблюдава в групата на болните с ремисия.

Най-ниският BMI в групата с РШ е 18,37, а най-високият е 38,06.

Най-ниският BMI в групата с КР е 18,34, а най-високият е 44,14.

Извод: Не се установява разлика между пациентите от двете групи по отношение на BMI.

6. Хабитус

От направеното наблюдение става ясно, че 42 болни /40%/ са с астеничен хабитус, 40 /38,1%/ са с нормостеничен хабитус и 23 /21,9%/ са с пикничен хабитус. Наблюдава се акцент на болните с астеничен хабитус.

Анализът на хабитуса при болните с рефрактерност и при тези без такава показва, че се наблюдават различия в разпределението на болните по критерия хабитус в двете групи:

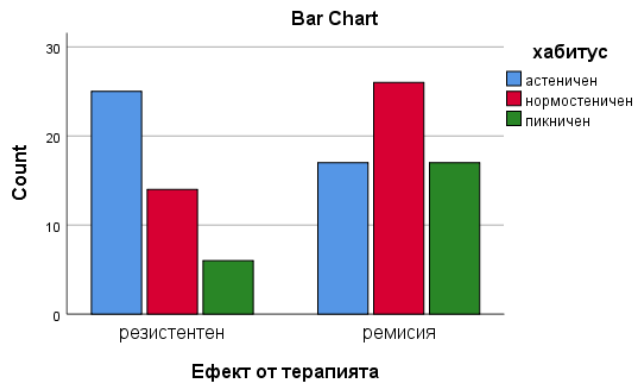
При болните с РШ 25 / 55,6%/ са с астеничен хабитус. При тези с нормостеничен – 14 / 31,1%/ и при тези с пикничен- 6 /13,3%/.

При болните с КР -17 болни /28,3%/ са с астеничен хабитус, 26 /43,3%/ са с нормостеничен и 17 /28,3%/ са с пикничен.

При пациентите с резистентност се наблюдава приблизително **2 пъти** по-висок процент на болни с астеничен хабитус в сравнение с тези в клинична ремисия. Фигура 4

Установява се статистически значима разлика $p < 0,01 (**)$

Фиг 4 Връзка между хабитуса и резистентността към терапията



Тези резултати подкрепят данните и на други автори, които посочват, че линейността в телостроежа е асоциирана с по-висока честота на шизофренни разстройства и че тя е свързана с формите на шизофрения с по-тежко и прогресиращо протичане. (Kornetov NA, Gubernik V. 1980, Sivkov S, Akabaliyev V. 1999; Сивков С, Акабалиев В, 1998; Sivkov S et al 2005).

Извод: Анализът на антропометричните показатели показва, че при пациентите с РШ се наблюдава предимно астеничен хабитус и той е свързан с малко по-висок ръст и с по-ниска вариация на телесното тегло в сравнение с пациентите в КР.

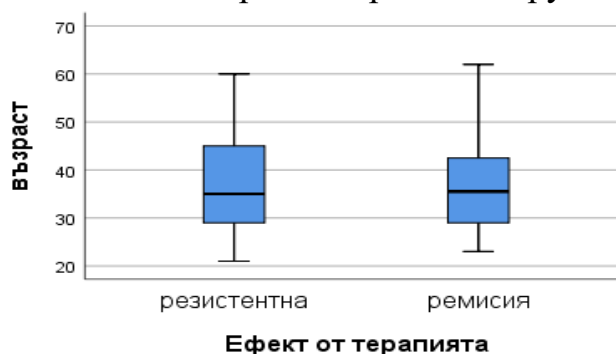
Оценка на възрастово свързаните особености при двете групи болни.

7. Възраст

Средната възраст на болните в групата с РШ е 36,98 години. Минималната възраст е 21 години, а максималната – 60 години.

Средната възраст при пациентите в КР е 37,25 години. Минималната е 23 години, а максималната е 63 години. Фигура 5

Фиг 5 Разпределение на възрастта при двете групи болни.



Извод: Ние не наблюдаваме разлика в средната възраст на болните в двете наблюдавани групи.

8. Възраст на поява на психотичните симптоми

Налице са възрастово асоциирани различия в дебюта на психозата при болните от мъжки и тези от женски пол.

Средната възраст на поява на психотичните епизоди при болните от мъжки пол е 21,38 години.

Средната възраст на поява на психотичните епизоди при пациентите от женски пол е 27,97 години.

Възрастта на дебюта на психозата при резистентните болни е средно на 23,04 години, а при тези в ремисия на 27,37 години. Данните показват по-ранна възраст на поява на психотичните симптоми при болните с РШ в сравнение с тези в КР.

Разпределението на възрастта в двете групи показва, че най-ниската възраст на поява психозата в групата с РШ е на 13 годишна възраст, а при тези с ремисия на 17 годишна възраст. Най-късната възраст на поява на психозата при болните с РШ е 47 години, а при тези в КР на 50 години.

При лицата от мъжки пол се наблюдава приблизително 6,45 години по-ранна възраст на поява на психозата в сравнение с лицата от женски пол. Този разлика в дебюта на психозата при мъже и жени и превеса на мъжкия пол в групата с РШ наложи допълнително разграничаване на възрастта на поява на психозата при лицата само от женски пол.

При лицата от женски пол с резистентни симптоми дебюта на психозата е бил средно на 26 годишна възраст. При болните от женски пол в КР средната възраст на дебют е бил на 29,17 години. Ние установяваме повече от 3 години разлика в дебюта на психозата при лицата от женски пол при двете наблюдавани групи болни. Извода е, че по-ранния дебют на психозата при болните с РШ не се дължи само на превеса на мъжкия пол при тях, но и на по-ранния дебют на психозата и при жени в групата с резистентност. Ние намираме статистически значима разлика с $p < 0,01$ (**). Тези наши резултати подкрепят данните други автори за връзка между

ранната изява на психозата и рефрактерността на симптоматиката при шизофрения (Meltzer NY., et al. 1997; Lieberman JA., et al. 1994; Juola, P. , Miettunen, J. Et al 2013).

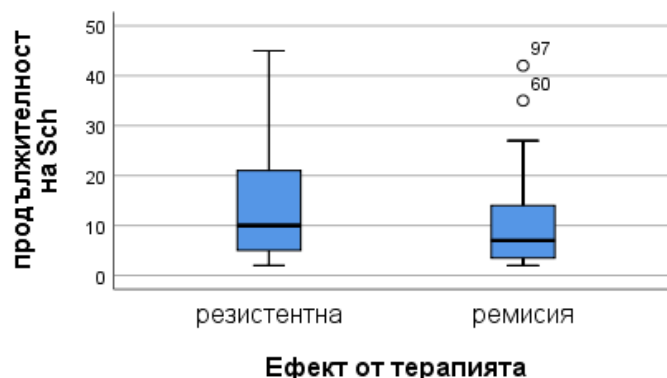
Извод: При болните с резистентна шизофрения се наблюдава по-ранно начало на болестта в сравнение с тези в клинична ремисия. При лицата от мъжки пол се наблюдава по-ранно начало на болестта в сравнение с болните от женски пол. Анализът на само лицата от женски пол също показва значима разлика в дебюта на психозата, като в групата с резистентност е с по ранно начало.

9. Продължителност на шизофренията при двете групи болни

При анализа на продължителността на шизофрения процес установихме, че средната продължителност при пациентите с РШ е 14,31 години, SD е 11,548 като минимума и максимума са съответно са 2 и 45 години.

При болните в ремисия намерихме средна продължителност на шизофренията 9,87 години, SD -8,4 години, минимума и максимума съответно са 2 и 42 години. Фигура 6

Фиг 6 Връзка на резистентността към лечението и продължителността на шизофрения процес



Извод: При пациентите с резистентност към терапията се наблюдава по-голяма продължителност на шизофрениния процес.

10. Продължителност на не лекуваните психотични симптоми

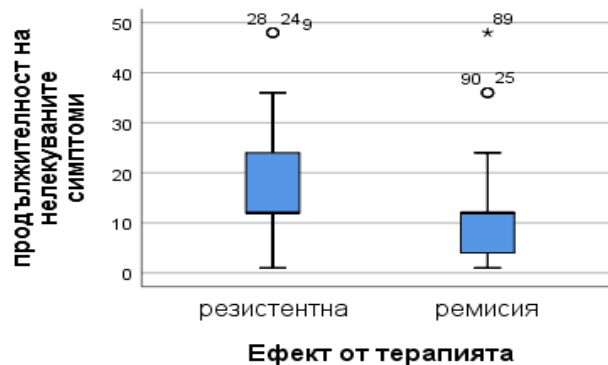
За оценка на продължителността на не лекуваните симптоми, сметохме за уместно да представим този период измерен в „месеци“. Първо защото винаги при ретроспективна оценка може да се направи грешна интерпретация на времевия интервал и второ защото се наблюдаваха значими различия в продължителността и използването на „години“ е голям интервал за провеждане на сравнителен анализ.

Средната продължителност на не лекуваните симптоми в групата на болните с резистентност е 14,31 месеца.

Средната продължителност на не лекуваните симптоми в групата в ремисия е 9,87 месеца.

При пациентите с РШ се наблюдава средно **1,5 пъти** по-голяма продължителност на не лекуваната симптоматика в сравнение с тези в КР. Налице е статистически значима разлика с $p < 0,001$ (***) . Фигура 7

Фиг. 7 Асоциация между продължителността на не лекуваните симптоми и ефекта от терапията



С тези наши резултати ние подкрепяме наблюдението и на други автори за значимостта на продължителността на не лекуваните симптоми върху прогнозата на психозата (Lieberman JA., et al. 1992; Edwards J., Maude D., et al. 1998; Robinson DG., et al. 1999; Bartko G., et al 1990; Bailer J., et al. 1996).

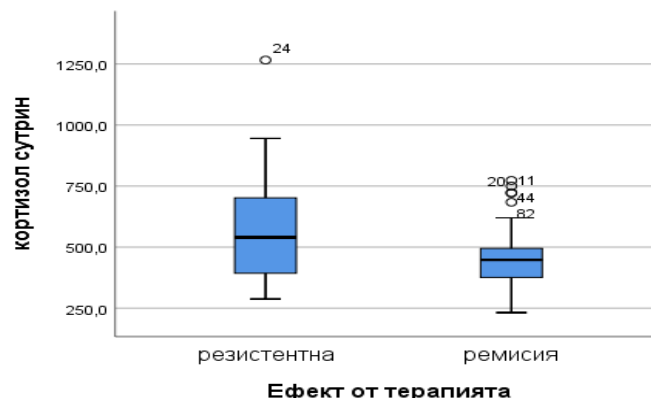
Извод: От проведените изследвания свързани с факторите “време на поява“ и „период на нелекувани симптоми“ можем да заключим, че при пациентите с резистентност към терапията се наблюдава по-ранно начало на болестта и по-голяма продължителност на не лекуваните симптоми и по-голяма продължителност на шизофрениния процес.

11. Оценка на нивото на кортизол при болните с РШ и тези в КР

Проведохме изследване на кортизоловата секреция като изследванията бяха проведени в клинична обстановка при всички болни като кръвта бе взета сутрин в 7 и след обед в 16 часа.

В групата на болните с резистентност се наблюдава по-високо ниво на кортизол в сутрешните часове в сравнение с болните в групата в ремисия. Средно стойност на кортизол при резистентните болни е 509,150, а при групата на пациентите в клинична ремисия е 456,035. Фигура 8

Фиг 8. Разпределение на нивото на сутрешната секреция на кортизол при двете групи болни



Оценката на средното ниво на кортизол в 16 часа показва, че в резистентната група е 253,678, а в тази в ремисия е 228,737. Не се установяват и значими различия в разпределението на кортизола вътре групово – липсват значими различия в минималните и максимални стойности в двете групи болни.

Ние намираме разлика в нивото на кортизола в сутрешните часове между двете групи болни с повишено ниво на кортизола в групата на болните с резистентна психотична симптоматика. $p < 0,05$ (*). Разлика в нивото на кортизол в следобедните часове не се установяват. Тези наши резултати подкрепят данните и на други автори за повишено ниво на кортизол при пациенти с шизофрения ((Newcomer et al, 1991; Tandon et al, 1991; Lammers et al, 1995; Meltzer et al, 2001).

Извод: Нивото на кортизол в сутрешните часове при болните с резистентност е по-високо в сравнение с тези в ремисия. Разлика в нивото на кортизол в следобедните часове не се установява.

12. Връзка на резистентността с латерализацията на мозъчните процеси

При провеждане на изследване с теста на Единбург с цел оценката на латерализацията на мозъчните процеси използвахме тримодална класификация: смесена /крос-доминантност/, десничар, левичар.

При анализирана на връзката между латерализацията на мозъчните функции и пола на изследваните данни установихме следните данни:

При пациентите от женски пол – общо 65, 27 /41,53%/ са с крос-доминантност, 35 /53,84%/ са десничари и 3 /4,62%/ са левичари.

При болните от мъжки пол- 40, 17 /42,5 %/ са със смесена доминантност, 21 /52,5%/ са десничари и 2 /5%/ са левичари.

От направеното сравнение можем да кажем, че разпределението на латерализацията на мозъчните процеси е представена еднакво в двата пола.

От изследваните 105 болни 44 / 41, 89 % / са със смесена латерализация /крос-доминантност/, 56 /53,34%/ са десничари и 5 /4,76 %/ от болните са левичари. Тези наши резултати не подкрепят данните на други автори за превес в левичарите при пациенти с шизофрения (Dragovic & Hammond, 2005; Webb J.R. et al 2013). Ние установяваме висок процент на болни със смесена латерализация /т.е. кръстосано използване на ръка, крак или око/. Най-вероятно някой проучвания не са разглеждали кръстосаната латерализация, а само доминантността по отношение на лява или дясна ръка, не са използвали тримодална класификация, а бимодална такава. Ако трябва да използваме бимодалната класификация и разгледаме латерализацията по отношение на доминантността на ръката установихме, че 14 от болните са с доминираща лява ръка. Това прави 13,3 % от всички включени в проучването пациенти. Диапазонът на докладваните резултати на леворъкост при пациенти със шизофрения варира от 7% до 31 %.

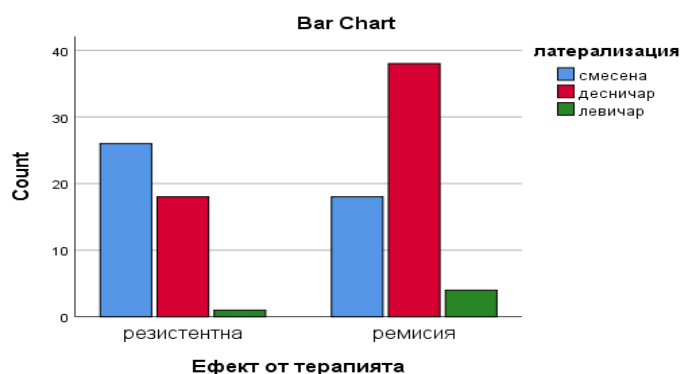
Разпределението на латерализацията на доминантността при пациентите с резистентност на симптомите показва, че 26 /57,78%/ са с крос доминантност, 18 /40 %/ са десничари и 1 /2,22 %/ са левичари. Ние

установихме, че повече от половината болни с РШ са със смесена /кросдоминантност/ и незначителен процент са чисти левичари.

Разпределението на доминантността на латерализацията на мозъчните процеси при болните в клинична ремисия показва, че 18 /30%/ от пациентите са със смесена доминантност, 38 /63,33%/ са десничари и 4 /6,66%/ са левичари.

Резултатите недвусмислено показват, че крос-доминантността е по характерна за пациентите с РШ в сравнение с тези в ремисия. $P < 0,05$ (*)
Фигура 9

Фиг 9 Разпределение на функционалната латерализация при болните с резистентност и при тези в ремисия



Тези данни недвусмислено потвърждават резултатите и от други изследвания, които посочват, че смесената или крос доминантност се среща **3 пъти по-често** при болните с шизофрения (Cannon, M., et al 1995). Не напразно някои автори разглеждат крос-доминантността като биологичен маркер за шизофренията (Satz P & Green MF. 1999). Нашият анализ показва, че при болните с резистентност се наблюдават **2 пъти повече болни** с кросдоминантност в сравнение с тези в ремисия. Тези наши данни подкрепят становището, че крос-доминантността е свързана с по-затегнато протичане на шизофренията, регистрирано и от други авторски колективи (Browne et al., 2000; Hayden, Kern, Burdick, & Green, 1997).

Извод: Кросдоминантността е свързана с **2 пъти по-висока** вероятност за резистентност на симптоматиката при болни с шизофрения.

13. Полова идентичност при пациенти с шизофрения

Анализът на пациентите с резистентна психоза и тези в ремисия при използването на въпросникът на Sandra Bem за оценка на половата идентичност намери следните резултати:

От всички болни с шизофрения 80 /76,19%/ показват по-висока скала при измерването на идентификацията с женската роля, 17 /16,19%/ правят асоциация с мъжката и при 8 /7,61%/ болни се установяват еднакви резултати при идентифицирането с половите роли, т.е. както с мъжката така и с женската роля.

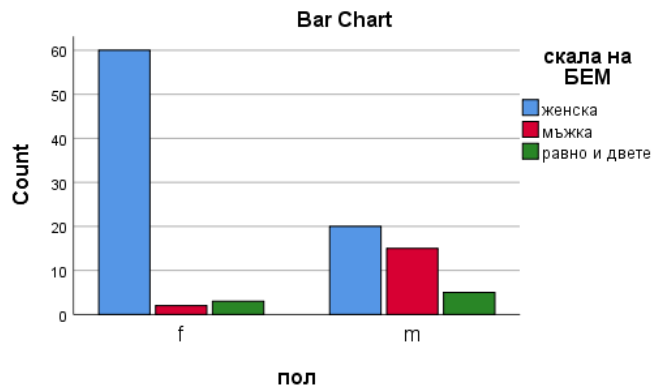
При провеждане на сравнително изследване за съпоставка на реалния пол на изследваните пациенти с резултатите от използването на скалата на Bem се наблюдаваха следните данни:

При лицата от женски пол- 65 се установява, че 60 /92,31%/ се идентифицират с женската полова роля, 2 /3,07%/ с мъжката полова роля и 3 /4,62%/ възприемат еднакво и двете полови роли.

При лицата от мъжки пол- 40 се намира, че 20 /50%/ се идентифицират повече с женската полова роля, 15 /37,5 %/ се идентифицират с мъжката и 5 /12,5 %/ възприемат еднакво и двете роли.

Тези данни показват, че регистрирания превес на идентифицирането с женската полова роля е за сметка на лицата от мъжки пол, при които половината се идентифицират с женската полова роля. Фигура 10

Фиг 10 Разпределение на идентификацията с определена полова роля при лицата от мъжки и женски пол



При пациентите с РШ- 45, 34 /75,56 %/ се идентифицират повече с женската полова роля, 6 /13,33/ възприемат като активна мъжката и при 5 /11,11%/ идентифицирането е поравно както с мъжката така и с женската роли.

При пациентите в КР- 60, 46 / 76,67%/ приемат като активна женската роля, 11 /18,33/ се идентифицират с мъжката и при трима /5%/ и двете роли се приемат в еднаква степен.

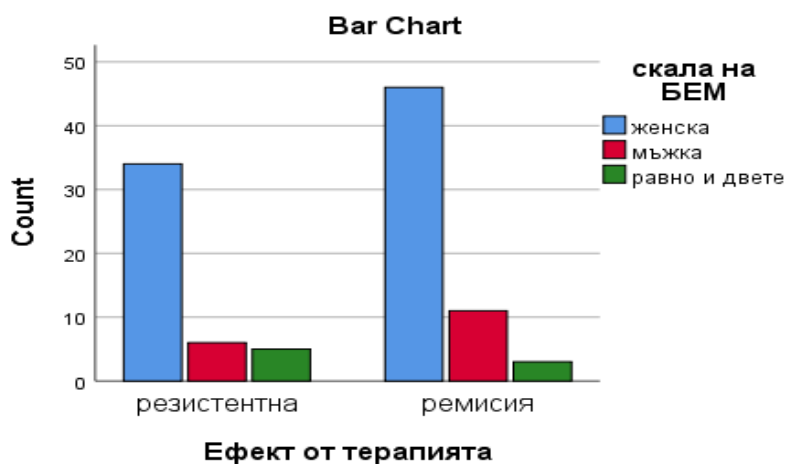
Ефект от терапията * скала на БЕМ Crosstabulation

Count

		скала на БЕМ			Total
		женска	мъжка	равно и двете	
Ефект от терапията	резистентна	34	6	5	45
	ремисия	46	11	3	60
Total		80	17	8	105

Дори при сравняването на процентни величини липсва статистически значима връзка в оценката и идентификацията на половите роли при двете групи болни. $P > 0,05$ Фигура 11

Фиг 11 Разпределение на идентификацията с определена полова роля при болните с резистентност и при тези в ремисия.



С това наше наблюдение при пациентите с шизофрения ние установихме, че се наблюдава по-лесна идентификация и възприемане на женската полова роля. Тези данни потвърждават наблюденията и на други автори, че има промяна в идентификацията на пола при пациенти с шизофрения (Rajkumar RP. 2014; M. Sajatovic et al., 2005).

Извод: При оценката на всички наблюдавани болни намираме по-голяма идентификация с женската полова роля. Тази особеност е характерна за пациентите с шизофрения като цяло като не се наблюдават значими различия между резистентните пациенти и тези в клинична ремисия.

Психометрични показатели

14. Оценка на пациентите със скалата PANSS

Използването на клинични скали за оценка дава възможност за количествено сравняване на състоянието на болните и проследяването им в динамика. Изследването на болните по клиничните скали е проведено при постигане на клинична ремисия и при постигане на редукция на точките на PANSS в рамките на период повече от 12 седмици без да се достигне до пълноценно резолюция на психотичната симптоматика при болните с резистентна шизофрения.

Средната стойност на PANSS в групата на болните с резистентност е 82,51 със SD 12,356, докато при пациентите в ремисия PANSS е средно 48,32 със SD - 5.395.

Тези резултати показват, че общо точките по PANSS в групата на болните с РШ е почти два пъти по-висок от тези в клинична ремисия.

Това се наблюдава дори по отношение на стандартното отклонения, които насочват за едно „уеднаквяване“ на симптоматиката при пациентите в ремисия.

Установява се категорична статистическа зависимост между двете групи. $P < 0,001$

Разглеждането на разликите по отношение на субскалата за само позитивни симптоми показва също наличие на различия. При болните с РШ се установява средна стойност на PANSS позитивни- 19,39 с SD – 4,163 докато при пациентите в КР този резултат е 10,83 и SD 1,924. Тези данни показват, че отново между двете групи наблюдаваме почти **2 пъти разлика** в полза на групата с резистентност. Тази разлика се установява и в стандартните отклонени. За тази субскала също $p < 0,001$.

Субскалата за негативни симптоми по PANSS показва стойност 21,91 с SD 6,324 за групата с РШ и стойност 13,23 SD 2,770 при тези в клинична ремисия. Налице е статистически значима разлика, но тук се наблюдава тенденция за по голяма вариабилност на стандартното отклонение вътре групово в сравнение със субскалата за позитивни симптоми. $p < 0,001$ (***)

При анализа на субскалата за дезорганизирани се регистрираха следните стойности и различия между двете наблюдавани популации болни: В групата на тези с РШ – 41,16 SD 7,907, а в групата в КР 24,50 SD 3,903.

От проведеният анализ се установява, че зависимостта е най-изразена при общата скала на PANSS, последвана от субскалата за дезорганизирани симптоми, позитивни и накрая и негативни симптоми.

Извод: При използване на скалата PANSS ние намираме приблизително **два пъти** по високи стойности в групата на болните с резистентни симптоми.

15. Анализ на резултатите при използване на скалата BPRS

При анализиране на резултатите след използване на скалата на BPRS намерихме следната зависимост при анализирани групи пациенти.

Средната стойност на BPRS при пациентите с резистентна шизофрения е 57,80. Регистрираното стандартно отклонение /SD/ в тази група е 9,671.

Средната стойност на BPRS при болните в КР е 35,62 като стандартното отклонение е 5,099.

Резултатите от анализа на стойностите на BPRS са сходни с резултатите наблюдавани при използване на скалата на PANSS. Тук също различията са **почти 2 пъти** както по отношение на средните стойности, така и по отношение на стандартните отклонения, установени при статистическата обработка. $p < 0,001$ (***)

Извод: При използване на скалата BPRS ние намираме приблизително **два пъти** по-високи стойности в групата на болните с резистентни симптоми.

16. Резултати от скалата за оценка на депресията със скалата на Хамилтон

Анализът на депресивитета при всички наблюдаваните от нас болни показва, че средната стойност на депресивните симптоми е 11,81, SD 5,105, като регистрираните стойности на минимума и максимум са съответно 2 и 32.

Средната стойност на депресивните симптоми оценени в групата с РШ е 13,80 със стандартно отклонение 5,911.

В групата на болни в КР е 10,77 със стандартно отклонение 4,159. Налице са кореспондиращи резултати с малко по-висока стойност в групата на пациентите с резистентност.

И двете групи болни попадат в графата за оценка по скалата в диапазона- лека депресия, като тези с РШ са на горната граница.

Наблюдаваме до 30 % по-висок депресивитет при болните с РШ. Изследванията показват, че появата на депресивната симптоматика в хода на развитието на шизофренията се наблюдава при около 25- 30 % от болните с клинично значими симптоми, които налагат провеждане на медикаментозни интервенции (Siris, SG, Bench, C. 2003; Buckley PF, et al 2009;). Обикновено това са и болните с по-затегнато протичане на заболяването (Siris, SG, Bench, C. 2003). Това показва, че повишеният депресивитет е напълно изводим от хода на протичане на психотичното разстройство, особено при тези пациенти с РШ. $p < 0.05$ (*)

Извод: Оценката на депресивните симптоми при изследваните болни показва, че стойността е в диапазона на лека депресия. Различията между двете групи са свързани с факта, че при резистентните стойността е в горния, а при тези в ремисия е в долния диапазон на скалата.

17. Резултати от скалата за оценка на тревожността със скалата на Хамилтон

Оценката на тревожността е важен компонент в цялостната оценка на пациентите с шизофрения и то особено в случаите на резистентни психотични симптоми. От една страна самата психоза е асоциирана с егосинтонна характеристика, стояща в основата на липсата на съдействие / комплайнс/. От друга страна тревожността като егосинтонен феномен е важен фактор на базата на който се търси и придържането от страна на болния в терапевтичния модел.

При анализиране на тревожността със скалата на Хамилтън при наблюдаваните от нас болни получихме следните резултати:

Средната стойност на тревожността при всички пациенти е 10,74, SD 5,588, а минималната и максимална стойности са съответно 2 и 27.

При използване на скалата на Хамилтон при болните с РШ регистрирахме средна стойност от 12,91 със стандартно отклонение 6,619.

При пациентите в КР намерихме, че средната стойност на тревожността по скалата е 9,12, а стандартното отклонение е 4,013.

В групата болни с резистентни психотични симптоми се наблюдава приблизително 30 % по-висока тревожност в сравнение с болните в клинична ремисия. Ние намираме статистически значима разлика между двете групи болни $p < 0.001$ (***)).

Анализът по скалата на Хамилтън показва, че и двете регистрирани стойности при болните са в диапазона на лека тревожност (до 17).

Направена е връзка между тревожността и нивото на кортизол в сутрешните часове като е установена корелационна зависимост между тях.

Извод: При пациентите с рефрактерни психотични симптоми се установява по-високо ниво на тревожност в сравнение с болните в ремисия. Повишената скала на тревожността при пациентите с резистентност, кореспондира с установеното по-високо ниво на кортизол в сутрешните часове.

18. Дисоциативни симптоми регистрирани със скалата на Карлсон и Пътнам

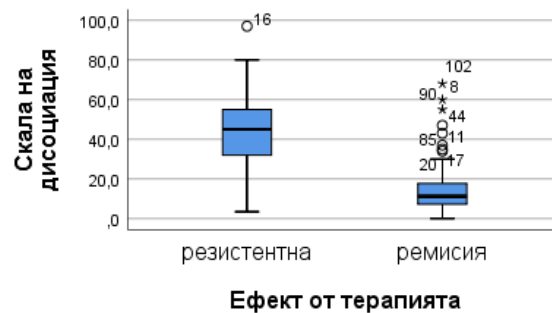
Установената от нас средна стойност на скалата за дисоциативни симптоми при всички пациентите с шизофрения е 29,1356, SD е 22,3898, а най-ниската и най-висока стойности са съответно: 0 и 97.

Средната стойност на измерените точки със скалата на Carlson и Putnam при болните с РШ е 42,578, а стандартното отклонение е 20,8977.

При болните в КР средната стойност е 15,907, а стандартното отклонение 14,530.

Наблюдава се до **3 пъти по-висока** честота на стойностите за наличие на дисоциация при пациентите с резистентност в сравнение с тези в ремисия. $p < 0,001$ (***) Фигура 12

Фиг 12 Разпределение на степента на дисоциация при двете групи болни.



Това наше наблюдение се потвърждава и от данните на други автори за наличие на връзка и корелация между психотичните симптоми и дисоциативните такива. Те намират най-голяма връзка при наличието на налудности и халюцинации и със скалата на позитивни симптоми и не толкова при тези с негативна симптоматика (Spitzer C, Haug HJ, Freyberger HJ 1997; Pec O, Bob P, Raboch J. 2014). При направеният от нас анализ се установява, че е налице асоциация както с позитивните, така и с негативните и дезорганизираните симптоми.

Проучванията показват, че резултатите при пациенти с шизофрения обикновено варират в диапазона 11,9 до 44,24 (Schäfer I, et al., 2006; Goff DC, et al., 1991). Нашите резултати също, ако сравним средните стойности се позиционират в същия диапазон, но ние наблюдава групиране на симптомите със статистически изразена разлика между тези с резистентност и тези с постигната ремисия.

Много автори са установили припокриване на симптомите при пациенти с шизофрения и тези с дисоциативни разстройства (First MB, 2005; Kaplan B, et al., 2006). Някои проучвания не показват съвместна поява на шизофренните и дисоциативните разстройства (Tschoeke S et al., 2014) други намират, че между 9% и 50% от пациентите с шизофрения също отговарят на диагностичните критерии за дисоциативно разстройство. (Haugen MC, Castillo RJ, 1999; Moise J, Leichner P, 1996; Ross CA, Keyes B. 2004).

Извод: При пациентите с резистентни психотични симптоми се наблюдава висока степен на дисоциация, която надвишава по скалата за оценка **3 пъти** тази намерена в групата на болните в ремисия.

19. Обсесивно- компулсивни симптоми при пациенти с шизофрения

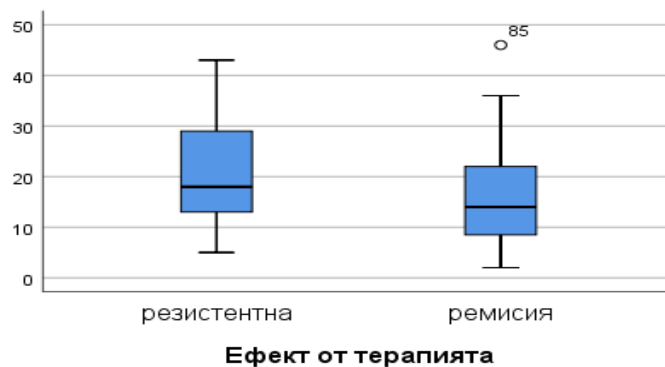
Оценката на обсесивно-компулсивни симптоми със скалата за оценка на ОКС при всички наблюдавани болни показва средна стойност - 18,02, SD 10,087, а минималната и максимални стойности са респективно: 2 и 46.

Средната стойност по скалата за ОКР в групата на болните с РШ е 20,76, стандартното отклонение е 10,232.

При пациентите в КР е 15,97, а стандартното отклонение е 9,554.

Установяваме по-висок резултат на стойностите на ОКР в групата на болните с резистентни симптоми. Фигура 13 Налице е статистически значима разлика $p < 0.05$ (*)

Фиг 13 Разпределение на обсесивно-компулсивните симптоми при двете групи болни.



От анализа на литературата става ясно, че пациентите с клинично представени симптоми на ОКР са общо около 12,5 % от популацията, а тези с ОК симптоми достигат до 30,3% от случаите (Swets M, et al., 2014; Hagen K, Hansen B, et al., 2013). Нашите данни посочват, че от всички пациенти повече от 18 точки по скалата ДОКС имат 34,2%. Останалите проучвания не са провеждани с използването на тази инструментариум.

Наше наблюдения не потвърждават данните получени от други автори, които посочват, че липсва разлика в прогнозата на пациентите с шизофрения, които имат ОК симптоми и тези без изразени такива (Tonpa M, et al., 2016). То подкрепя резултатите на други проучвания, които показват по-висока честота на болни с ОК симптоми при пациентите с шизофрения с по-тежко протичане на заболяването (Baytunca B, et al., 2017).

Извод: Наблюдаваме повишена честота на симптомите от обесивно-компулсивния спектър при болни с шизофрения, при които се наблюдава резистентност към лечението в сравнение с тези в ремисия.

ИЗСЛЕДВАНЕ НА КОГНИТИВНИТЕ ФУНКЦИИ

При изследване на когнитивните функции сме използвали теста с 10 думи описан в глава ВТОРА. Изследване на слухово-речева памет. Тест на заучаване на десет думи по Александър Лурия (ЗДДЛ) .

Този тест е широко използван и верифициран в много държави (Lezak MD.1995; Ceitlin L, et al 1995; Chaves ML, Izquierdo I 1992).

20. Оценка на фиксацията

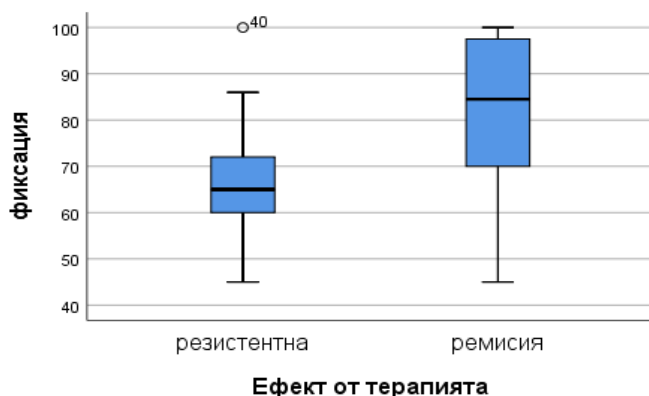
Средната оценката на фиксацията при наблюдаваните от нас всички болни е 75,07, SD 15,561, като минималните и максимални стойности са съответно 45 и 100%.

При оценката на фиксацията при болните с резистентни симптоми установихме, че средната стойност на фиксацията при тях е 65,18%. Стандартното отклонение е 11,161, а минималната и максимална стойности са 45 и 100. От тези резултати при пациентите с РШ е видно, че нарушенията на фиксацията при тях като средна стойност могат да бъдат описани като умерено изразени /макар и в горния диапазон на оценката умерени/.

При оценка на фиксацията при болните в КР намерихме средна стойност на фиксацията 82,48%. Стандартното отклонение е 14,263, а минималната и максимални стойности са съответно 45 и 100 /същите стойности както при тези с резистентност към лечението/. Данните показват, че намерената средна стойност /82,48/ е в горния край на леките нарушения / близо до долния край на нормата/.

И при двете групи се наблюдава вътре групова дисперсия на стойностите като в групата в КР дисперсията е по-голяма. Фигура 14

Фиг 14 Сравнително представяне на фиксацията при двете групи болни



Извод: При болните с резистентна шизофрения се наблюдава значимо нарушение на фиксацията, а при тези в ремисия фиксацията е в рамките на горния край на леките нарушения /близо до долния край на нормата/.

21. Оценка на репродукцията

Средната стойност на репродукцията при всички болни е 86,63, SD е 17,219, а минималната и максимални стойности са съответно 45 и 100%.

В групата на болните с РШ се установи средна стойност на репродукцията 77,07 %, стандартното отклонение е 16,708 като минималната стойност е 45, а максималната 100.

В групата на болните в КР се установи средна стойност за репродукцията 93,80 %, а стандартното отклонение е 13,872. Минималната стойност е 50, а максималната е 100.

Наблюдаваме по-слабо засягане на репродукцията в сравнение със засягането на фиксацията и при двете групи болни. $P < 0,01$

Извод: При болните с резистентна шизофрения се наблюдава по-изразено засягане на репродукцията в сравнение с болните в ремисия, които показват стойности в нормалния диапазон на скалата.

22. Оценка на ретенцията

По отношение на този показател и особеностите свързани с неговото изчисление сме групирали болните в група – норма, леко нарушени и умерено такива. Този показател както ще се види по-долу е по-слабо засегнат при изследваните болни. Таблица 2

Таблица 2 Сравнителен анализ на нарушенията в ретенцията при болните с резистентност и при тези в ремисия.

		норма	Ретенция леко нарушение	умерено	Total
Ефект от терапията	резистентна	37	6	2	45
	ремисия	54	5	1	60
Total		91	11	3	105

От горепосочената таблица става ясно, че в групата на болните с РШ 37 /82,2 %/ са с нормални стойности на ретенцията. 6 /13,3%/ са с леки нарушения и 2 /4,4%/ са с умерено нарушение.

В групата на пациентите в КР – 54 / 90% са без нарушения/, 5 /8,3%/ са с леки и 1 / 1,67%/ са с умерени нарушения.

Тези стойности показват, че нарушенията в ретенцията при пациентите с резистентни психотични симптоми са по-изразени, но не се наблюдава значима статистическа разлика по отношение на този показател. $p > 0,05$

Извод: Не се открива значима разлика по отношение на стойностите на ретенцията при наблюдаваните групи болни.

23. Оценка на паметовата крива при двете групи болни

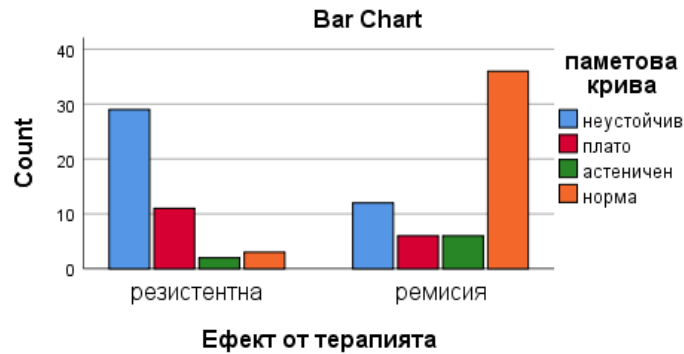
Анализът на паметовата крива при болните с шизофрения показва, че 41 /39,04%/ болни са с неустойчив /зигзагообразен/ тип паметова крива, 17 /16,19%/ са с тип плато, 8 /7,61%/ с астеничен тип и 39 /37,14 %/ са с нормална характеристика. Тези данни ни дават информация, че почти 60% от болните с шизофрения имат проблем свързан с вниманието.

При пациентите с резистентност се установи, че 29 /64,4%/ са с неустойчив / зигзагообразен тип/ паметова крива, 11 /24,4%/ са с крива тип плато, 2 /4,4%/ са с астеничена и 3 /6,7%/ са с нормално представена такава.

При болните в ремисия разпределението е следното: 12 /20%/ са с неустойчива паметова крива, 6 /10%/ са с тип плато, 6 /10 % са с астеничена

такава и 36 / 60%/ болни са с нормална паметова крива. Намираме статистически значима разлика с $p < 001$ (***) Фигура 15

Фиг 15 Оценка на вида паметова крива при болните с рефрактерни симптоми и при тези в ремисия.



Описаното разпределение показва, че в групата на болните се наблюдава повече от **3 пъти** по-висок процент на болни с „неустойчив“ тип паметова крива и **2 пъти повече** с паметова крива тип „плато“ в сравнение с пациентите в ремисия.

От друга страна повече от половината болни в ремисия са с нормална паметова крива в сравнение с почти **10 пъти по-малко** брой пациенти с нормална паметова крива в групата на тези с резистентни симптоми.

Зигзагообразен и платообразен тип паметова крива се наблюдава при пациенти, при които се установяват органични нарушения (Мечков, 1995). Може да се направи връзка с данните за възможно наличие на невродегенеративен процес при определена подгрупа от болните с шизофрения, което е и свързано с оформяне на прогресиращ когнитивен дефицит наблюдаван при тях (Swapnil Gupta, Parmanand Kulhara 2010).

Извод: Установи се разлика по отношение на типа паметова крива при пациентите с РШ и тези в КР. Резултатите показват, че в групата на болните с резистентност се наблюдава повече от **3 пъти** по-висок процент на болни с „неустойчив“ тип паметова крива и **2 пъти повече** с паметова крива тип „плато“ в сравнение с пациентите в ремисия.

24. Оценка на личностовия профил при болните с РШ и тези в КР при използване на КПВ

Използването на въпросника за оценка на високите скали ни даде възможност за сравняване на резултатите като използвахме сравняване на

само най-високата скала след нанасянето на необходимите корекции.

Таблица 3

Табл. 3 Разпределение на скалите на КПВ при двете групи болни.

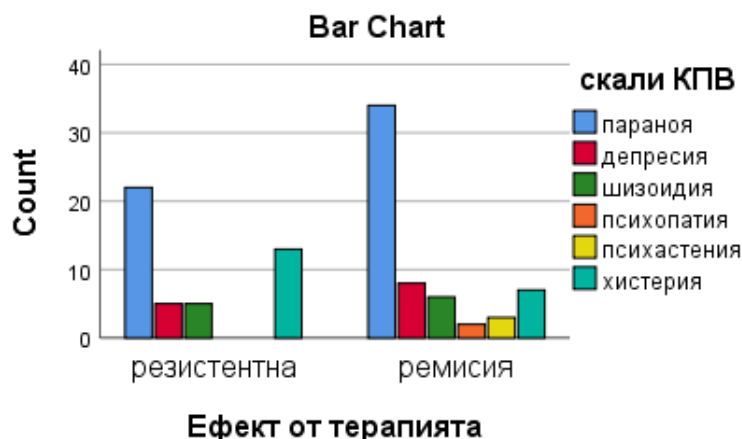
Count

		скали КПВ						Total
		параноя	депресия	шизоидия	психопатия	психастения	хистерия	
Ефект от терапията	резистентна	22	5	5	0	0	13	45
	ремисия	34	8	6	2	3	7	60
Total		56	13	11	2	3	20	105

От горепосочената таблица се вижда, че при пациентите с РШ най-голям брой болни са с най-висока скала на параноя- 22 /48,9%/, 5 /11,1%/ болни са с най-висока скала на депресията, 5 /11,1%/ болни са представени с най-висока скала на шизоидията и 13 / 28,9%/ болни – на хистерията. В групата с резистентност на симптомите установихме, че най-високи са скалите на параноя и хистерия.

При болните в ремисия по отношение на най-високите скали на КПВ намерихме следното разпределение: 34 /58,7%/ са с параноя, 8 /13,3%/ са с депресия, 6 /10%/ са с шизоидия, 2 /3,3%/ са с психопатия, 3 /5%/ са с психастения и 7 /11,7%/ са с хистерия. В тази група намираме отново най-висок процент на болните със скала на параноя, докато при другите скали не се наблюдава значима разлика. Фигура 16

Фиг 16 Разпределение на скалите на КПВ при двете групи болни



При провеждане на статистически анализ се установява липса на статистически значима разлика между групите. $p > 0.05$

При по-внимателно разглеждане на резултатите от изследването се намира, че по отношение на скалата на хистерия в групата на болните с резистентност на симптомите се регистрира **почти три пъти** по-висок резултат.

Какво е обяснението на този показател, който като субскала в КПВ се интерпретира като „наличие на яснота по личните проблеми и повишена ранимост“ (Куков К, ММРІ-MULT-R, 2019). При анализа на пациентите от двете групи с използване на скалата за дисоциативни преживявания на Карлсон и Пътнам, ние намерихме наличие на статистически значима разлика между болните с РШ и тези в КР. Интересното съвпадение е, че при оценката на дисоциативните симптоми също се наблюдава **три пъти по-висока степен** на дисоциация при резистентните болни. Най-вероятно това е и причината за повишените стойности на субскалата за хистерия в КПВ при рефрактерните пациенти.

Извод: Анализът на особеностите на скалите при пациентите с РШ и тези с КР показва, че се наблюдава значима разлика по отношение на скалата хистерия. Скалата на хистерия в групата на болните с резистентност на симптомите показва **почти три пъти** по-висок резултат в сравнение с тези в клинична ремисия.

Оценка на терапевтичните интервенции

25. Ефекта от приложението на първия антипсихотичен медикамент

Ефективност на първия антипсихотичен медикамент, които е избран индивидуално за отделния болен е съобразен с профила на симптоматиката, предходната анамнеза за ефект от един или от друг антипсихотичен ефект. Взети са под внимание: профила на странични ефекти, поносимостта към дозовите диапазони и наличието на съпътстващи соматични заболявания налагащи прием на определена терапия за тях. Установихме, че общо при изследвания контингент болни с шизофрения както с резистентни симптоми така и тези в ремисия намираме следното разпределение: Таблица 4

Табл. 4 Ефект от приложението на първия АПМ при двете групи болни.

Count		отговор към 1 АПМ		Total
		без ефект	с ефект	
Ефект от терапията	резистентна	36	9	45
	ремисия	20	40	60
Total		56	49	105

Отговор след приложението на 1 антипсихотичен медикамент намираме при 49 / 46,67%/ от болните, докато липсата на ефект при останалите 56 /53,13%/. От това разпределение става ясно, вероятността за постигане на ефективност с първия антипсихотичен медикамент е почти като играта на „ези“ „тура“ т.е. 50/50.

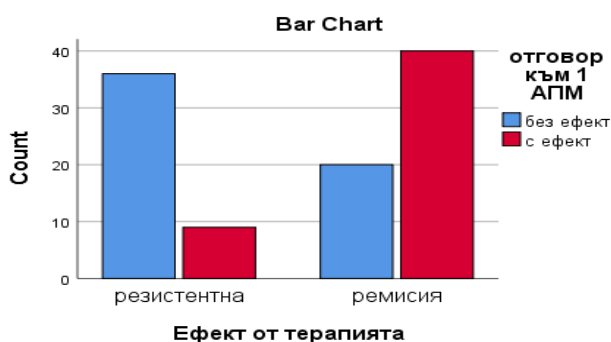
Интерес представлява факта, че ако изходим от идеята за биологичния антагонизъм то при болните с епилепсия при представено проучване се установява, че вероятността за постигане на контрол над епилептичните пристъпи с първия противоепилептичен медикамент е 47% (Kwan P, Brodie MJ. 2000). Нашият резултат от 46,67%. Ние намираме кореспондиращи резултати при двете нозологични единици, което може да се приеме като очаквано /от друга гледна точка и изненадващо/ имайки в предвид сходните и от друга страна и напълно противоположни патогенетични конструкти.

Разпределението на болните спрямо отговора към първия антипсихотик в групата с резистентност показва, че при 36 /80% / болни не е наблюдаван ефект, а при останалите 9 /20 %/ е регистриран такъв.

В групата на болните в ремисия се установява, че при 20 /33,33%/ болни не е бил наблюдаван ефект при използването на първия невролептик, а при останалите 40 /66,57%/ е установена такава.

Тези резултати показват, че при болните с РШ се наблюдава **2,5 пъти** по-голяма вероятност за липса на ефект след приложението на първия антипсихотичен медикамент в сравнение с пациентите в ремисия. Наблюдава се статистически значима разлика при двете групи болни с $p < 0,001$ (***) . Фигура 17

Фиг 17 Връзка между ефективността на първия антипсихотичен медикамент и резистентността към терапията



Извод: Ефекта спрямо първия антипсихотичен медикамент е важен предиктор за резистентност. Намираме **2,5 пъти** по-голяма вероятност за резистентност при липса на ефект от приложението на първия невролептик.

26. Наличие на ефективност от първите две седмици от лечението

Проведохме анализ на ефективността от провежданото лечение през периода на първите две седмици. Този показател е представен от много автори като важен и значим показател за развитие на бъдеща резистентност.

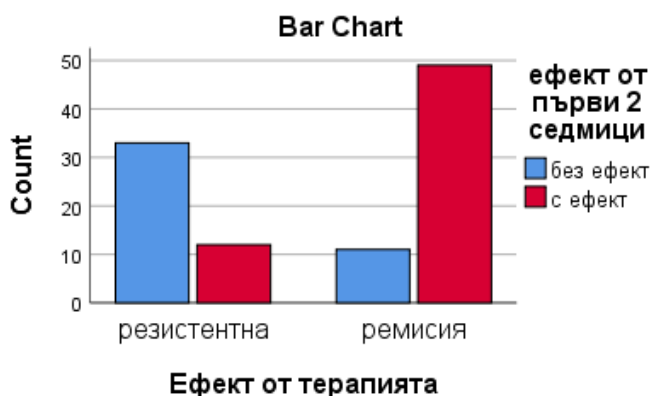
Данните показва следните резултати. Общо при оценката на всички болни се установи, че 44 /40,90%/ са без регистриран ефект през първите две седмици от терапията, а останалите 61 /60,10%/ са с наблюдаван ефект от терапията.

При болните с резистентност се намери, че 33 /73,33%/ са без ефект наблюдаван през първите две седмици от лечението, а при 12 /26,67%/ е наблюдавана такава промяна.

При пациентите в ремисия се установи, че 11 /18,33 %/ болни не е наблюдаван ефект, а при останалите 49 /82,67%/ е намерен такъв.

Тези резултати показват, че при болните с резистентност се наблюдава **4 пъти** по-голяма вероятност за липса на ефект от първите две седмици лечение в сравнение с групата на болни в клинична ремисия. $p < 0.001$ (***)
Фигура 18.

Фиг 18 Ефекта през първите две седмици от лечението при наблюдаваните групи болни.

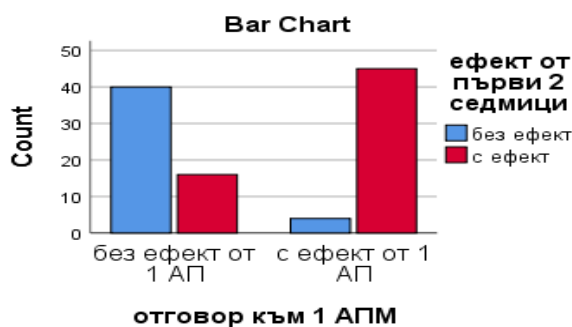


Тази връзка е интересна поради факта, за първите 4 седмици от лечението най-голяма промяна в PANSS се отчита през първата седмица – около 13,8 % като през останалите то е с около 3-5 % (Agid et al, 2003). Ако не се наблюдават данни за начало на ефекта може да се прави ранна промяна преди да се изчакат две седмици.

От пациентите отговорили на лечението с първи антипсихотичен медикамент (49), 4 /8,16%/ са без постигнат ефект през първите две седмици от лечението, при останалите 45 /91,84%/ е наблюдаван клинично значим ефект.

От болните без ефект от приложението на първи антипсихотичен медикамент (56), без ефект от първите две седмици са 40 /76,42%/, а останалите 16 /23,58%/ са с регистрирана ефективност. Фигура 19

Фиг 19 Връзка между ефективността от терапията с първия АПМ и ефективността през първите две седмици от лечението.



Извод: Оценката на ефективността през първите две седмици се явява надежден маркер за резистентност. При болните с РШ се наблюдава **4 пъти**

по-голяма вероятност за липса на ефект от първите две седмици лечение в сравнение с групата на болни в клинична ремисия.

27. Оценка на броя на приложените антипсихотични медикаменти при двете групи болни

Направен е анализ на използването в хода на времето антипсихотични медикаменти, като в този брой не са включени медикаментозните интервенции с цел потенциране на ефекта, коригиране на страничните ефекти, както и използването на тимостабилизатори при наличие на афективни колебания.

Разпределението при всички пациенти е показано на таблица 5

Табл. 5 Сравнение между общия брой приемани АПМ и резистентността към лечението.

Count

		брой на приеманите медикаменти							Total
		1	2	3	4	5	6	7	
Ефект от терапията	резистентна	0	0	0	4	14	11	16	45
	ремисия	5	14	10	12	10	7	2	60
Total		5	14	10	16	24	18	18	105

Разпределението при пациентите с резистентност показва, че 4 /8,9%/ болни са провеждали лечение с 4 АП, 14 /31,1%/ болни с 5 невролептика, 11 /24,4%/ болни със 6 и 16 /35,6%/ пациента със седем АП.

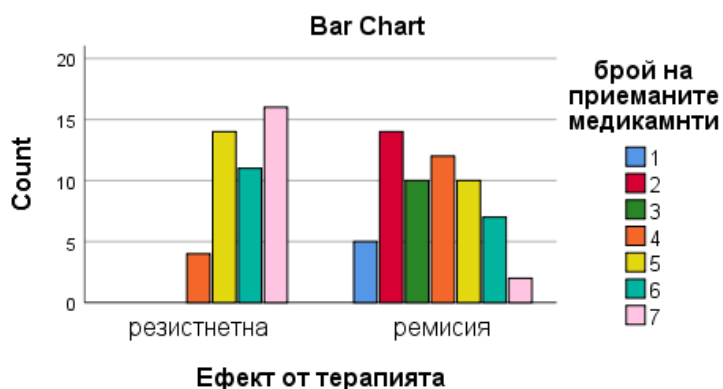
Разпределението при болните в ремисия е: 5 / 8,3%/ болни са лекувани с 1 АП, 14 /23,3%/ са приемали два АП, при 10 /16,7%/ са били изписани 3, при 12 /20%/ с 4 АП, 10 /16,7%/ са приемали 5, 7 /11,7%/ са използвали 6 и 2 /3,3%/ са провеждали лечение със 7 медикамента.

Наблюдаваме, че при болните с резистентност са използвани повече на брой медикаменти с цел търсене на правилна терапевтична стратегия за справяне с психотичните симптоми. При болните в ремисия също наблюдаваме болни използвали по-голям брой антипсихотични медикаменти, което е изводимо от самия ход на шизофренното разстройство както и с липсата на ефективно придържане към терапията, налагащо често

рестартиране на лечението и използване на други медикаменти в търсене на баланса между ефективност и странични ефекти.

Проведеният анализ за оценка на средният брой антипсихотични медикаменти показва, че средният брой АПМ в групата с резистентност е 5,87, докато в групата в клинична ремисия е 3,62. $P < 0.001$ (***) Фигура 20

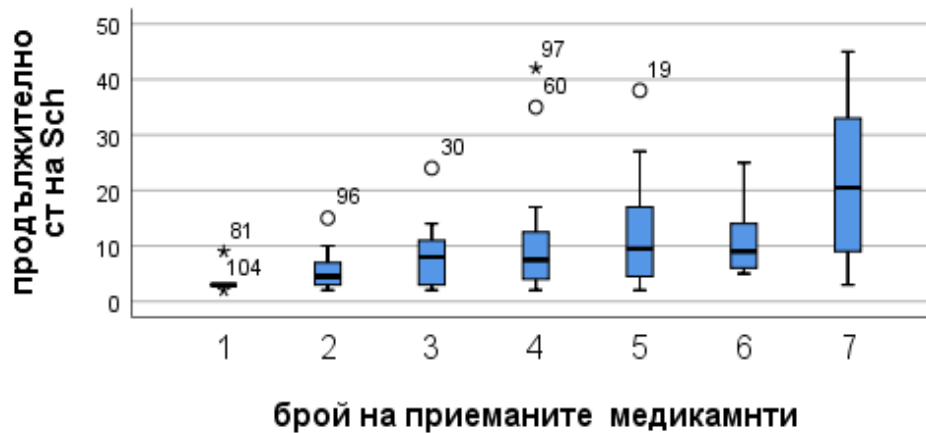
Фиг 20 Сравнителен анализ между общия брой приемани АПМ и резистентността към лечението.



Анализът на връзката между продължителността на шизофренията и общият брой на приемани антипсихотици показва следната зависимост:

Болните приемали само един АП медикамент са със средна продължителност на шизофренията 4 години / SD 2,828/, тези приемали 2 медикамента са със средна продължителност 5,43 години /SD 3,694/, тези с 3 АП – 8,5 години /SD 6,786/, при 4 антипсихотика – 11,5 години /SD 11,349/, при 5 невротипика- 12 години /SD 8,993/, 6 медикамента са асоциирани с продължителност на процеса 11,7 години /SD 6,939/, и 7 невротипика съответно 21,22 години /SD 12,754/.

От гореописаната зависимост става ясно, че в хода на времето и развитието на болестта както и разбира се обстоятелствата при болния са свързани и с използване на по-голям броя медикаменти. От една страна тази зависимост може да е свързана с слабото придържане към терапията, наблюдаван при болните с шизофрения или от друга страна с прогресията на болестта и търсенето на по „агресивни“ терапевтични интервенции с цел постигането на ефективност по отношение на психотичните симптоми. фигура 21



Фиг 21 Връзка между продължителността на шизофрения процес и общия брой приемани медикаменти.

Извод: При пациентите с РШ са използвани на по-голям различен брой /почти два пъти/ антипсихотици, което е корелиращо и с по-голямата продължителност на шизофрениния процес при тях.

Злоупотреба и прием на психоактивни субстанции

По отношение на приема на психоактивни субстанции сме направили групиране в 4 категории: пушене на цигари /никотин/, марихуана, алкохол и психостимуланти /амфетамини, пико и кокаин/. Като се има в предвид сравнително малкия брой болни употребявали различни ПАВ /например кокаин/ от групата на психостимулантите, решихме да разгледаме цялата група заедно.

28. Пушене на никотин

От общо наблюдаваните болни установихме, че 49 /46,7%/ пушат редовно цигари /купени от магазин или с машинка за правена на такива/ и 56 /53,3%/ не пушат. Ако се направи сравнени с данните публикувани за България от СЗО може да се каже, че се наблюдава повишена употреба на цигари при наблюдаваните от нас болни. Данните на СЗО сочат, че 43,3 % от мъжете и 26,9% от жените в България редовно пушат цигари (European health interview survey, EHIS wave 2 – 2014).

Анализът на пушачите разпределени по пол в нашия контингент показва малко по различни данни.

При лицата от мъжки пол 16 /41 %/ процента са пушачи и 23 /59%/ са непушачи.

При лицата от женски пол се установи различно разпределение: 33 /50%/ са пушачи и 33 /50 %/ са непушачи.

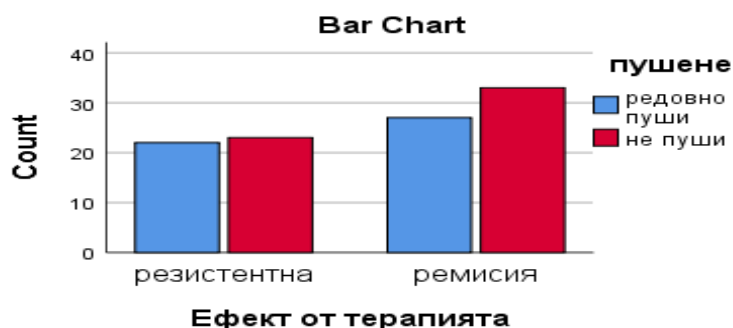
Установяваме, че повишеният процент на пушачи при болните с шизофрения в сравнение с общата популация в България е основно свързан повишения процент при лицата от **женски пол**.

Анализът на различията в двете сравнявани групи болни показва следното разпределение:

При пациентите с резистентност, 22 /48,9%/ са редовно употребяващи цигари и 23 /51,1%/ не пушат.

При болните в ремисия 27 /45,0 %/ редовно употребяват и 33 /55%/ не употребяват. Фигура 22

Фиг 22 Връзка на такабизма с ефективността от лечението



От получените резултати е видно, че между двете групи не се наблюдава статистически значима разлика, въпреки нашето предварително очакване, че в групата на болните с резистентни симптоми процента на пушачите ще бъде по-голям.

Извод: Ние установихме приблизително **два пъти** по-висок процент на пушачи при лицата от женски пол с шизофрения в сравнение с тези, които не пушат /съобразно данните на СЗО за България/. Не установихме различия в процента на пушачите в двете наблюдавани от нас групи болни.

29. Употреба на алкохол

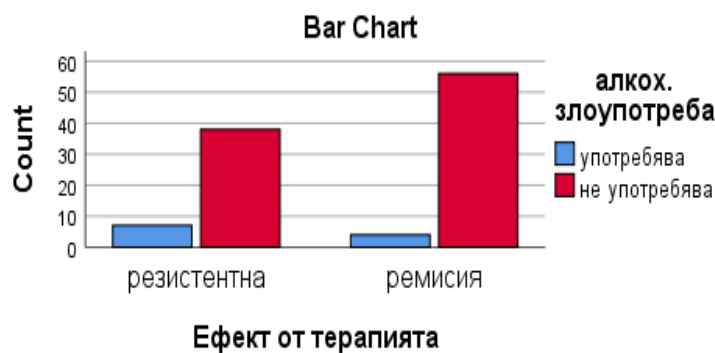
В случая използваме термина алкохолна употреба в предвид факта, че пациентите с алкохолна злоупотреба и тези със зависимост не са включени в изследването. Включени са в изключващите критерии.

Общо от всички наблюдавани болни ние установихме, че 11 /10,5%/ са имали периоди на алкохолна употреба, а при останалите 94 /89,5%/ липсват данни за такава.

При пациентите с резистентност 7 /15,6%/ са употребявали алкохол, а 38 /84,4%/ не са употребявали.

При болните в ремисия – 4 / 6,7%/ са употребявали и 94 /93,3%/ не са.

Фигура 23 Асоциация между приемат на алкохол и резистентността при болни с шизофрения



Анализът показва липса на статистически значима зависимост. Все пак прави впечатление, че при болните с резистентност се наблюдава /ако сравняваме процентни величини/ повече от **2 пъти по-висок** процент на тези, които са употребявали алкохол.

Извод: При болните с РШ се намира по-висок процент на болни употребявали алкохол в сравнение с тези които са в КР.

30. Употреба на марихуана

От целия контингент проследявани пациенти установихме употреба на марихуана при 19 /18,1%/, а при останалите 86 /81,9%/ болни не намерихме данни за такава употреба.

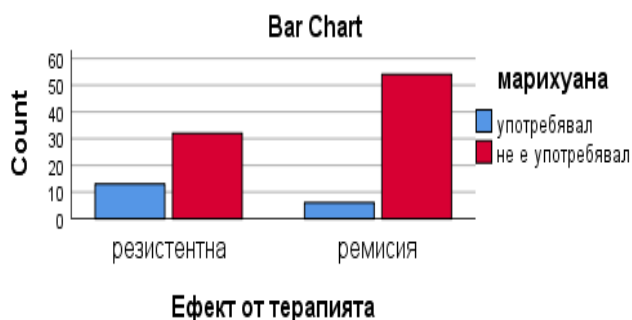
Тези наши данни не са в съответствие с данните от други автори, които показват, че след дебюта на психозата между 1/3 и 2/3 от болните

започват редовно да използват марихуана (Hahn B., 2018). Това несъответствие най-вероятно се дължи на факта, че за целта на нашето изследване изключихме болните с активна употреба на марихуана поради факта, че въпреки редуцията на психотичните симптоми те не биха отговорили при използване на скалата SOFAS и Sheehan и това не би могло да ги включи в нито едната от двете групи. От друга страна много от тях след дехоспитализацията, а някои и по-време на нея продължават с употребата, което прави невъзможно постигането на ефективна ремисия и поставя въпроса за псевдорезистентност на психотичната продукция.

Анализът на употребата на марихуана в групата на болните с резистентност показва при 13 /28,9%/ данни за такава, а при останалите 32 /71,1%/ не се установиха такива сведения.

При пациентите в клинична ремисия при 6 /10%/ се документира такъв прием, а при останалите 54 /90%/ сведения за прием не бе установен. Фигура 24

Фиг 24 Връзка между приема на канабиноиди и резистентността към лечението



Ние намираме статистически значима разлика с $p < 0,05$ като при анализа на процентните величини се намира **3 пъти по-висок процент** на пациенти употребявали марихуана в групата на болните с РШ в сравнение с тези в КР.

На този етап трудно може да се установи точно какви са взаимоотношенията между употребата на канабис и наличието шизофреничен процес. От една страна са налице изследвания, които подчертават важната роля на канабиса като отключващ фактор за развитие на психотичното състояние (Pearson NT, Berry JH 2019; Pearson NT, Berry JH; Singh S, Balhara YPS.). От друга страна са налице данни показващи, че канабидиола /CBD/, както важна съставна част на канабиса би могъл да има и терапевтичен

ефект и някои болни са склонни да приемат канабиса именно с тази цел (Gage SH, Jones HJ, et al., 2017). От друга страна не трябва да забравяме и факта, че самото желание за употреба на канабис е свързано с необходимост за разрешаване на вече съществуващ психичен дискомфорт.

Извод: При пациентите с резистентност към терапията се наблюдава по-висок процент на болни **/3 пъти/** използвали канабис в сравнение с пациентите в КР.

31. Употреба на психостимуланти

Психостимулантите са с потенциал да провокират психотични изживявания както и при наличие на такива, да поддържат и да играят роля в тяхната еволюция. Това наложи да допуснем в изследването такива болни, които инцидентно са използвали тези субстанции и липсват данни за хронична употреба.

В наблюденията от нас контингент установихме, че 13 /12,4%/ болни са приемали субстанции от групата на психостимулантите, а останалите 92 /87,6%/ не са употребявали.

Разпределението при болните с резистентност е следното: 9 /20%/ са приемали психостимуланти, а останалите 36 /80%/ не са имали такъв опит.

При болните в ремисия: 4 /6,7%/ са приемали и 56 /93,3%/ не са използвали. При сравняване на процентните величини между пациентите използвали психостимуланти се намира **3 пъти по- висок** процент на болни в групата на РШ в сравнение с тези в КР.

Извод: Сравнявайки процентното съотношение на използвалите психостимуланти при двете групи болни се установи **3 пъти по- висок** процент на болни в групата на РШ в сравнение с тези в КР.

Оценка на съня и неговите характеристики

32. Латентност на съня

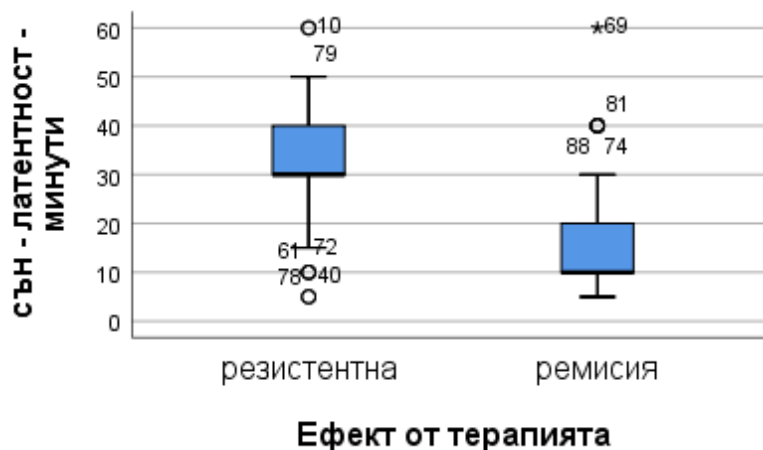
При пациентите с резистентни психотични симптоми установихме, че средното време до заспиване е 32,89 минути, стандартното отклонение е 13,420 като минимумът е 5 минути, а максимума е 60 минути.

При болните в клинична ремисия времето до заспиване е средно 16,08 минути, стандартното отклонение е 12,076. Минималното време като минималното време е отново 5 и максималното 60 минути.

Данните от литературата показват в нормалното време до заспиване обикновено е в диапазона между 10-20 минути (Jung DW, Hwang SH, et al., 2013). Нашите данни показват, че в групата на болните с ремисия средното време на сън е в тези граници – 16,08 минути /между 10 и 20 минути/.

Основната разлика е при пациентите с резистентност като се наблюдава **2 пъти по-голяма** латентност на съня в групата на болните с резистентност на психотичните симптоми. Фигура 25, $p < 0,001$ (***)

Фиг 25 Връзка между латентността на съня и резистентност към лечението



Извод: При пациентите с РШ се наблюдава приблизително **два пъти** по-голяма латентност на съня в сравнение с болните в КР както и тези в основната популация.

33. Продължителност на съня при двете групи болни

Продължителността на съня при болните от двете групи показва следното разпределение.

При болните с РШ средната продължителност на съня е 550,80 минути. Стандартното отклонение е 70,102 минути, минимумът и максимумът са съответно 425 и 690 минути.

При пациентите в КР средната продължителност на съня е 511,73 минути. Стандартното отклонение е 60,718, а минимумът и максимумът съответно 401 и 640 минути. $p > 0,05$

Извод: Нашето изследване не установи разлики в продължителността на съня при пациентите с РШ и тези в КР.

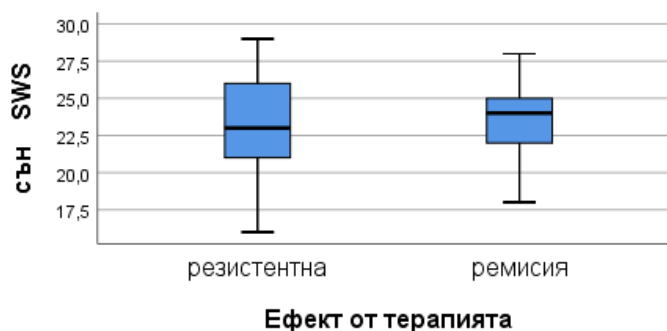
34.Продължителност на SWS / бавновълновия сън- Фаза 3/

При оценката на продължителността на бавновълновия /SWS/ сън при двете групи болни намерихме следното разпределение.

При пациентите с РШ се установи, че средната продължителност на SWS е 22,93, SD е 3,230, като минималната и максимална стойност съответно са 16 и 29 процента.

При болните в КР се намери, че средната продължителност е 23,63%, стандартното отклонение е 2,447, а минималната и максимална стойност са съответно 18 и 28 процента. Фигура 26, $p > 0.05$

Фиг 26 Не се наблюдава значима разлика между продължителността на SWS и ефективността от лечението



Ние намираме малко по-нисък процент на SWS при болни с резистентни пристъпи като не установяваме клинично значима разлика. От горепосочената фигура можем да направим заключението, че разпределения на болните с различна продължителност на SWS е с много по-голяма вариабилност в сравнение с тези в групата с ремисия на симптомите. Някои автори посочват, че се наблюдава редукция на SWS главно при наличие на негативни симптоми или обратна зависимост с

разстройствата на мисловния процес (Yetkin S, Aydın H, et al 2011; Chan MS, et al 2017). Други автори не намират такава зависимост и определят този показател за много вариабилен при болните с шизофрения (Forest G, et al 2007; Tandon R, et al., 1992).

Извод: Ние не намираме разлика в продължителността на бавновълновия /SWS, фаза 3/ при болните от двете наблюдавани групи.

35. Продължителност на фаза REM /парадоксален сън – фаза R/

Анализът на продължителността на REM съня в двете групи болни показва следните различия и разпределение:

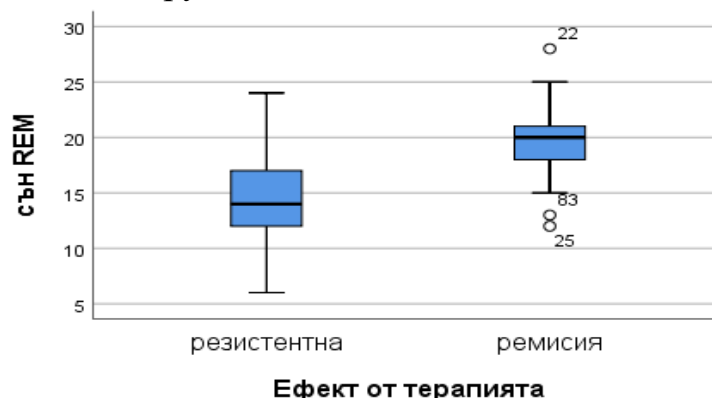
В групата на болните с резистентни психотични симптоми средната стойност на REM съня е 14,53%, стандартното отклонение е 4,019, а минималната и максимална стойности са съответно са 6 и 24 процента

При болните в клинична ремисия се намери средна стойност 19,57%, стандартното отклонение е 3,109, а минималната и максимална стойности съответно 12 и 28 процента.

Вътре груповият анализ показва, че при пациентите с РШ процента на REM съня е основно под 20% - в диапазона от 10 до 20 %.

При пациентите в клинична ремисия е преобладаващия процент е над 20 %. Фигура 27, $p < 0,001$ (***)

Фиг 27 Сравнителен анализ на продължителността на REM съня при наблюдаваните групи болни



Нашите данни показват, че се наблюдава значима разлика между болните, които са резистентни на лечението и тези, които се влияят добре от него. Наблюденията на други автори /проведен мета анализ/ потвърждават тезата, че при болни с шизофрения се регистрира редукция на

REM съня (Chan MS, et al., 2017; Yetkin S, Aydın H, et al., 2011; Chouinard S, et al., 2004). Всички автори посочват, че в предвид факта, че няма единна популация от болни с шизофрения, а става въпрос за едно хетерогенно заболяване различните данни представят и различни променливи величини. Във всички от тях обаче се подчертава, че редуцията на REM съня е относително стабилен показател, свързан и най-вероятно с факта, че при болните с шизофрения са налице когнитивни нарушения с изява още с дебюта на психозата и с тенденция макар и с променлив ход към едно влошаване в хода на времето (Andreasen NC, Moser DJ, et al., 2005; Brewer WJ, Francey SM et al., 2005).

Извод: При болните с резистентност към лечението се наблюдава по-голяма редуция на REM съня в сравнение с болните в клинична ремисия

36. Характеристики на хипнограмата

Хипнограмата е характерен модел, който представя последователността на отделните фази на съня за периода на неговата продължителност. При анализа на хипнограмите при наблюдавания от нас контингент разпределихме хипнограмите в две групи съобразно времето на поява на отделните фази на съня, техният брой и тяхната продължителност. В едната група включихме тези с нормално разпределение на фазите като продължителност и дистрибуция в хода на съня, а в другата група тези при които се наблюдава нехарактерна изява, променлива продължителност както и общо фрагментиране на хипнограмата.

При анализ на всички наблюдавани от нас болни с проследяване на хипнограмите намерихме при 50 /55,56%/ фрагментирана форма на хипнограмата, а при останалите 40 /44,44%/ нормална конфигурация на хипнограмата.

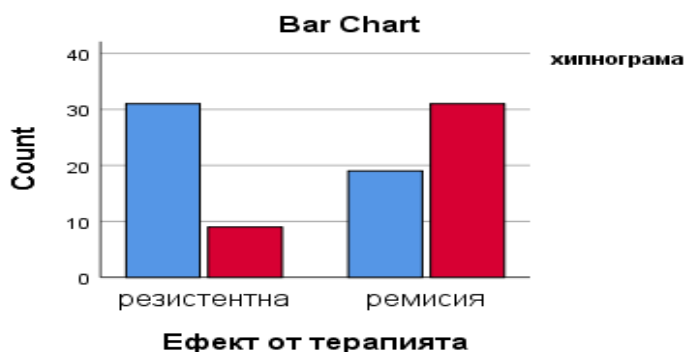
При сравнение на хипнограмите на пациентите с РШ и тези в клинична ремисия получихме следните данни:

При пациентите с резистентни симптоми установихме от общо 40 анализирани болни при 31 /77,5%/ наличие на фрагментация в хипнограмата и при 9 /22,5 %/ нормално разпределение на фазите на съня. Тези данни показват, че са намерени приблизително **3 пъти повече** пациенти от групата

с рефрактерност с фрагментирана хипнограма в сравнение с нормалното разпределение при останалите.

При болните в ремисия се регистрира при 19 /38%/ фрагментираност, а при останалите 31 /62%/ не се установиха отклонения. Фигура 28, $p < 0,001$ (***)

Фиг 28 Връзка между фрагментираността на хипнограмата и резистентността към терапията



Извод: Ние установихме, че в групата на пациентите с рефрактерност се установява **2 пъти по-висока честота** на пациентите с фрагментиране на хипнограмата в сравнение с болните в клинична ремисия.

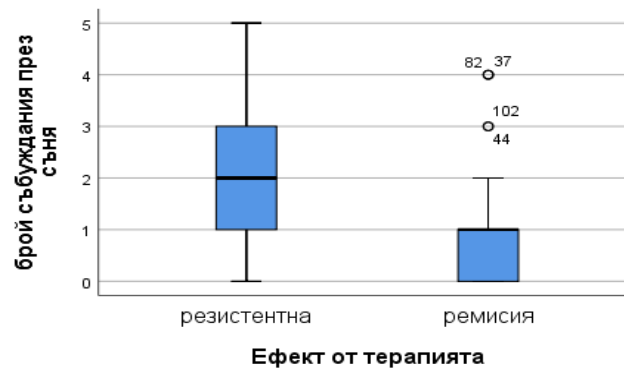
37. Брой събуждания през нощта при болни с шизофрения

При наблюдавания от нас контингент се установиха следните данни за средния брой събуждания през нощта е 1,375.

При пациентите с резистентни симптоми се намери средно 1,83 събуждания, стандартното отклонение е 1,378, като съответно минималния и максимален брой са 9 и 5 събуждания.

При болните в ремисия средният брой събуждания е 0,92, стандартното отклонение е 1,111, като минималния и максималния брой съответно са 0 и 4 събуждания. $P < 0,001$ (***) Фигура 29

Фиг 29 Разпределение на броя на събуждания през нощта при наблюдаваните болни от двете групи



От посочените данни става ясно, че при болните с РШ се наблюдава **2 пъти по-често** събуждане през нощта в сравнение с пациентите в ремисия. От друга страна от показаните таблици и данни се вижда, че в групата с резистентност е налице много по-голяма дисперсия на броя на събужданията през нощта в сравнение с тези в групата с постигнат контрол върху психотичните симптоми.

Извод: Ние намерихме **2 пъти** по-често събуждане през нощта при пациентите с резистентна симптоматика в сравнение с тези постигнали ремисия.

38. Кошмарни сънища при болните с шизофрения

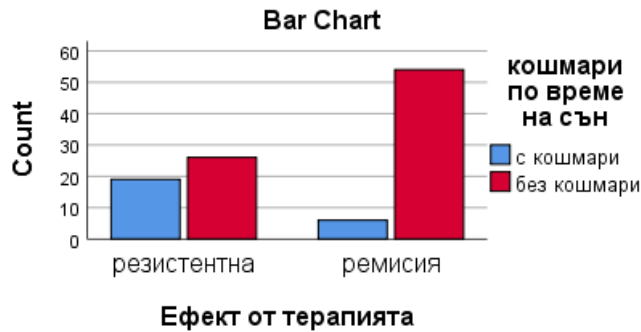
Оценката на преживяванията на изследваните от нас болни показаха, че при някои се регистрират ужасни, мъчителни и често повтарящи се съновидения. Те сами по себе си се преживяваха като негативни натоварени изживявания от пациентите които ние определихме като кошмари. В предвид строго субективният им характер на този етап е трудно тяхното обективизиране с определена методика.

Общо при нашите болни установихме при 25 /23,8%/ наличие на кошмарни изживявания като при останалите 80 /73,2%/ такива не са споделяни.

При пациентите с резистентност към терапията при 19 /42%/ регистрирахме наличие на кошмари като останалите 26 /57,8%/ не споделиха наличие на такива.

При болните в ремисия при 6 /10 %/ установихме кошмарни изживявания, а при останалите 54 / 90%/ не намерихме такива. Фигура 30 $p < 0,001$ (***)

Фиг 30 Връзка на кошмарните изживявания с ефективността от лечението



От горепосочените резултати можем да направим извода, че при болните с резистентност към лечението се наблюдава **4 ПЪТИ ПО-ВИСОК** процент на болни с кошмарни преживявания в сравнение с групата на пациентите в ремисия. Данните от анализа на литературата показват, че като цяло в общата популация до 5 % от населението имат кошмари с ежеседмична изява (Hartmann E. 1984). При пациентите с гранично личностово разстройство при 50% се регистрират кошмарни изживявания (Semiz UB, Basoglu C et al., 2008) . При шизофрения се счита, че този процент ще бъде над 10 % (Li S, Lam J, et al., 2015; Sheaves B, Onwumere J, et al., 2015).

Установено е, че е налице положителна корелация между преживяването на кошмари и наличието на дисоциативни изживявания. (Levin R, Fireman G. 2002). В предвид факта, че при нашите изследвания ние намерихме по-високо ниво на дисоциация при пациентите с резистентни симптоми, решихме да потърсим още една корелация. Потърсихме връзка между резултатите от провеждането на изследване със скалата за дисоциативни преживявания на Карсон и Пътнам и наличието на кошмари при наблюдавания от нас контингент.

При болните с установени кошмарни изживявания установихме средна стойност на дисоциацията 40,880 /много висока/, стандартното отклонение е 20,388, като минималната стойност е 4,5 /един болен/ и максималната стойност е 80.

При тези без наличие на кошмари се наблюдава различно разпределение. Средната стойност на дисоциацията е 23,105, стандартното

отклонение е 20,5854, а минималната и максимална стойност са съответно 0 и 97.

От описания резултат става ясно, че дисоциацията при болните с кошмарни изживявания е приблизително **2 пъти по-висока** в сравнение с тези без наличието на такива.

По отношение на резултатите получени по отношение на фрагментацията на хипнограмата, събуждането по време на сън и кошмарните изживявания можем да направим следните изводи. От една страна ние намираме повишена фрагментация на хипнограмата при болни с резистентни психотични симптоми. При същите ние установяваме по-чести епизоди на събуждане /два пъти по-често в сравнение с болните в ремисия/ и приблизително 4 пъти по-често преживяване на кошмари по време на сън. По-честото събуждане както и кошмарите, които се преживяват интензивно по време на фазата на REM съня са и пряко свързани и с наблюдаваната от нас фрагментация на хипнограмата. Голям авторски колектив потвърждава нашите заключения като прави анализ на така нареченото /lucid dream/ живо сънуване като заключава, че то е свързано с фрагментиране на хипнограмата, което е и доказано при провеждане на 4 други проучвания (Jarrod Gott, Michael Rak, et al., 2020).

Извод: Ние установихме, че при болните с резистентност към лечението се наблюдава **4 пъти по-висок** процент на болни с кошмарни преживявания по време на сън в сравнение с групата на пациентите в ремисия.

Неврофизиологични изследвания при болни с шизофрения

39. Оценка на фоновата активност и дифузните промени в ЕЕГ

При провеждане на оценката на основната активност при всички наблюдавани от нас болни намерихме следната зависимост. При 32 /36%/ не се намериха отклонение във фоновата активност, 23 /25,8%/ са с леко изразени такива, 24 /27%/ са със средно изразени и 10 /11,2%/ са с тежки дифузни промени. Таблица 79

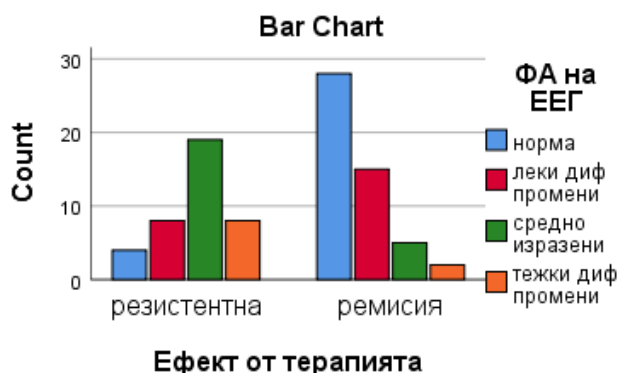
Разпределението на пациентите в групата с резистентност показва, че болните с нормална находка в основната активност на ЕЕГ са 4 /10,3%/ тези с леко изразени на промените са 8 / 20,5%/ , средно изразени имаме при 19/ 48,7%/ и тежки дифузни промени са наблюдавани при 8 /20,5%/ болни.

При болните в клинична ремисия 28 /56%/ са без отклонение във ФА, 15 /30%/ са с леки промени, 5 /10%/ са със средно изразени такива и при 2 /4%/ се установяват тежки изменения в основната активност. $p < 0,001$, (***)
Таблица 6, Фигура 31

Табл. 6. Разпределение на промените в основната активност при болните с резистентност и при тези в клинична ремисия

Ефект от терапията		ФА на ЕЕГ				Total
		норма	леки диф промени	средно изразени	тежки диф промени	
резистентна	резистентна	4	8	19	8	39
	ремисия	28	15	5	2	50
Total		32	23	24	10	89

Фиг. 31 Разпределение на промените в основната активност на болните от двете групи



От всички болни промени в основната активност ние намираме при 42,2%, като в литературата докладвания процент на болни с отклонения в ЕЕГ са в диапазона между 20 и 60%. (Hughes, J.R. and John, E.R. 1999; Torrey, E.F. 2002; Itil, T.M. 1977). Няма единно становище за терапевтичния смисъл на тези промени в ЕЕГ. От една страна някои автори откриват, че при

наличието на абнормни прояви в ЕЕГ може да се очаква добър отговор към лечението (Kirkpatrick, B. and Galderisi, S. 2008; Galderisi, S. et al., 2008; Galderisi, S. and Maj, M. 2009). От друга страна абнормните прояви във фоновата активност са свързани с повишение на бавновълновата активност като цяло както и на забавяне в алфа ритъма. Други авторски колективи установяват че особено забавянето на алфа ритъма е асоциирано с лоша прогноза на заболяването (Mucci, A., et al., 2006).

Извод: При сравнение на процентните величини на промените между двете групи болни то се установява **5 пъти по-висока** честота на средно изразените дифузни промени в основната активност на ЕЕГ в групата на болните с резистентност и отново **5 пъти по-висока** честота на тежко изразените дифузни промени в групата на болните с резистентни психотични симптоми.

40. Оценка на вариациите на алфа ритъма

Направихме оценка на вариациите в честота на алфа ритъма при двете групи болни. Наличие на дизритмия /повече от 1 Hz разлика / установихме при 41 /45,1%/ от пациентите като при останалите 50 /54,9%/ не намерихме такава. Нашите данни не се различават от тези регистрирани в общата популация на здрави индивиди /изследвани около 1500 лица/, които показват, че разделен алфа се намира при приблизително 44% от тях (Chiang AK, Rennie CJ, et al 2011).

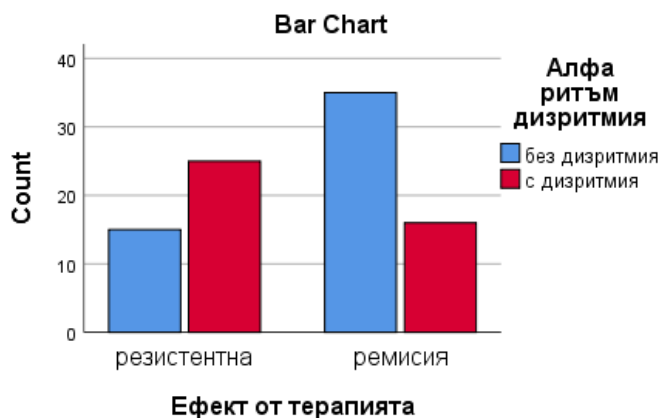
Разпределението при пациентите с РШ показва, че 25 /62,5%/ са с дизритмия като при останалите 15 /37,5%/ не се регистрира такава.

При болните в клинична ремисия 16 /31,4%/ са с дизритмия а останалите 35 /68,6%/ са без такава. Таблица 7, Фигура 32, $p < 0,01$ (**)

Табл. 7 Особенности на алфа ритъма при двете групи болни

Count		Алфа ритъм дизритмия		Total
		без дизритмия	с дизритмия	
Ефект от терапията	резистентна	15	25	40
	ремисия	35	16	51
Total		50	41	91

Фиг 32. Връзка на дизритмията на алфа активността с ефективността от лечението



От направеният анализ става ясно че в групата на болните с РШ се наблюдава **2 пъти по-висока** честота на регистрирана дизритмия на алфа ритъма в ЕЕГ в сравнение с пациентите в клинична ремисия. Като цяло изследванията показват, че честотата на арфа е нормално да варира в рамките на 1 Hz. По-големите вариации в честота на алфа се разглеждат като наличие на патология, която отразява и различни генератори на активността в мозъка. Нашите наблюдения потвърждават този факт като се установява, че при пациентите с резистентност към лечението се наблюдава и по-голям процент на болни с наличие на дизритмия в алфа честотен диапазон.

Извод: При пациентите с резистентност към лечението се намират приблизително два пъти повече болни с разделен алфа ритъм в сравнение с пациентите в ремисия

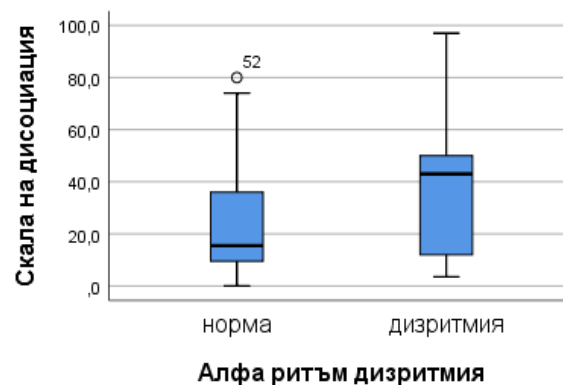
41. Корелация между наличието на дизритмия и степента на дисоциация при наблюдаваните болни.

При анализа на връзката между регистрираната дизритмия и степента на дисоциация получихме следните резултати:

Средната стойност на дисоциацията по скалата на Карлсон и Пътнам при пациентите с дизритмия е 37,366, SD е 23,6981, като минималната и максимална стойности са 3,5 и 97.

Средната стойност при пациентите с един пик на алфа ритъма е 23,688, SD е 20,2069, а минималната и максимални стойности са съответно 0,1 и 80,0. ($p < 0.05$, *), Фигура 33

Фиг 33 Връзка между дизритмията и степента на дисоциация при болни с шизофрения



Извод: Ние намерихме корелация между разделената честота на алфа ритъма и нивото на дисоциация. При пациентите с разделен алфа ритъм се наблюдава почти **два пъти** по-високо ниво на дисоциация /по отношение на медианата и **повече от два пъти**/ в сравнение с тези с един пик на алфа активността.

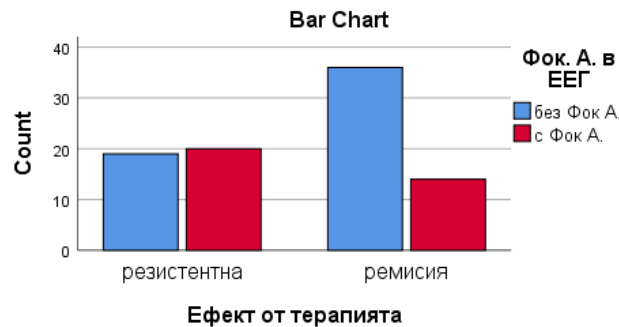
42. Фокална активност в ЕЕГ при пациенти с шизофрения

Анализът на фокалната активност както от епилептиформни така и от бавновълнови промени показва, че при 34 /38,2%/ от пациентите с шизофрения се регистрират огнищни прояви, а при останалите 55 /61,8%/ не се установяват такива.

При пациентите с резистентни психотични симптоми при 20 / 51%/ от болните ние намерихме фокална активност, докато при останалите 19 /48,7%/ не се регистрира такава.

При болните в ремисия при 14 /28%/ установихме огнищна активност, като при останалите 36 /76%/ не намерихме такава. $p < 0.05$, (*) Фигура 34

Фиг 34 Връзка между наличието на фокална активност в ЕЕГ и ефекта от лечението.



Нашите резултати показват, че при болните с РШ се наблюдават повече от **1,5 пъти** повече пациенти с огнищна активност в ЕЕГ в сравнение с тези постигнали клинична ремисия в хода на лечението. Тези наши резултати кореспондират с установите от други автори данни, че при болни с шизофрения наличието на абнормни прояви в ЕЕГ е свързано с по-лошо протичане на заболяването при 2 годишно проследяване (Manchanda R, Norman R, et al., 2005).

Извод: Ние установихме по-висок процент на фокални промени в ЕЕГ при болни с РШ в сравнение с тези в КР.

43. Латерализация на фокалните промени в ЕЕГ при двете групи болни

Анализът на латерализацията на фокалната активност установи, че при 61 /68,5%/ болни не се наблюдават отклонения свързани с латерализацията на ЕЕГ промените /може да има отклонения, но те не са с оформен фокален характер/, при 24 /27%/ са налице промени в лява хемисфера и при 4 / 4,5%/ болни са намерени промени в дясна хемисфера.

При анализиране на резултатите в двете групи установихме, че в групата на болните с РШ 24 /61,5%/ са без латерализация, 11 /28,2%/ са с отклонения в ЕЕГ в лява хемисфера и при 4 /10,3%/ отклоненията са в дясна

хемисфера. Въпреки наличието различия не се установява статистически значима разлика.

При оценката на латерализацията на фокалната активност при интериктални ЕЕГ записи е установено, че тези с левостранна латерализация преобладават- 65 % от изследванията (Loddenkemper T, Burgess RC et al., 2007). Нашите данни, въпреки по-малкият брой болни кореспондира с резултатите на горепосочените автори, като ние също установяваме по-висок процент на болни с фокална активност в лява хемисфера.

Извод: Латерализираните фокални промени в ЕЕГ показват превес в лява хемисфера. При болните с резистентност се наблюдава по-висок процент на болни с латерализация на промените в сравнение с тези в КР.

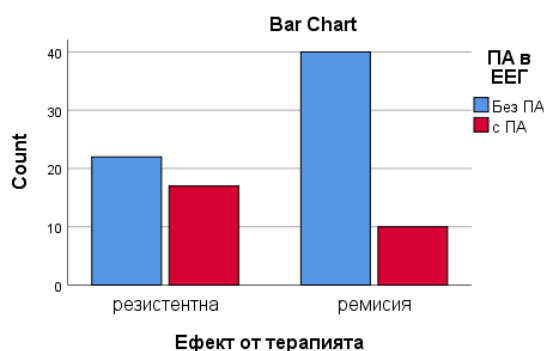
44. Пароксизмална активност в ЕЕГ при пациенти с шизофрения

При наблюдаваните от нас болни с шизофрения епилептиформни пароксизмални епизоди установихме при 27 /30,3%/ като при останалите 62 /69,7%/ болни не се намериха такива промени.

При пациентите с резистентни симптоми установихме при 17 /43,6%/ наличие на епилептиформни разряди, докато при останалите 22 /56,4%/ на са наблюдавани пароксизмални промени.

При болните в клинична ремисия намерихме при 10 /20%/ пароксизмална активност докато при останалите 40 /80%/ не регистрирахме такава. $p < 0,05$ (*), Фигура 35

Фиг. 35 Връзка между пароксизмалната активност в ЕЕГ и ефекта от лечението



Извод: Резултатите показват, че при болните с резистентност се регистрира повече от **2 пъти по-висока** честота на пароксизмални епилептиформни разряди в сравнение с пациентите, които достигат до клинична ремисия.

Оценка на количествените параметри и честоти в ЕЕГ при двете групи болни с шизофрения

45. Оценка на абсолютната мощност на делта честотен диапазон

При оценката на абсолютната мощност на делта спектър при двете наблюдавани групи болни намерихме следните резултати:

В групата на пациентите с резистентни психотични симптоми се установи средна стойност на абсолютната мощност – 18,0541, медианата е 14,9000, а стандартното отклонение е 14,9000. Минималната и максимална стойности са съответно 4,15 и 79,00.

В групата на болните в медикаментозна ремисия средната стойност е 12,7780, медианата е 7,8000, а стандартното отклонение е 14,19201. Минималната и максимална стойности са съответно 2,5 и 68,10. При направеното от нас изследване се установява тенденция, но без да се достигне до статистически значима разлика.

Това, което прави впечатление от получените резултати е, че в групата на болните с резистентност към лечението се наблюдава приблизително **2 пъти по-висока** абсолютна мощност на делта активността по отношение на стойностите на медианата. Таблица 8

Табл. 8 Сравнителен анализ на делта активността в ЕЕГ при наблюдаваните групи болни.

		M-Estimators ^a			
	Ефект от терапията	Huber's M-Estimator ^b	Tukey's Biweight ^c	Hampel's M-Estimator ^d	Andrews' Wave ^e
абсол делта	резистентна	15,1326	14,0456	14,8772	14,0366
	ремисия	8,1171	7,3471	7,6516	7,3446

Извод: При болните с резистентност към лечението се наблюдава приблизително **2 пъти по-висока** абсолютна мощност на делта активността по отношение на стойностите на медианата.

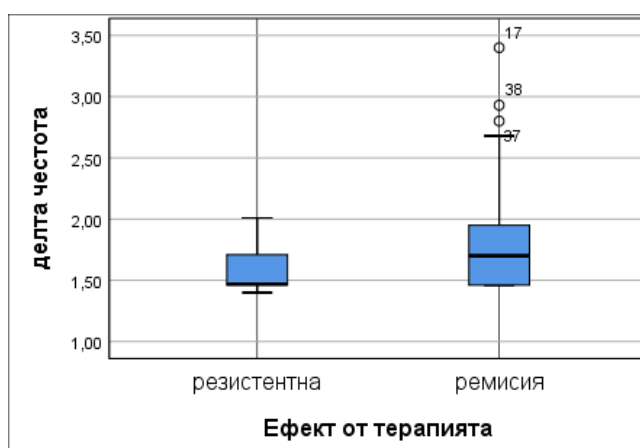
46. Сравнителна оценка на средната пиковата спектрална честота на делта честотен диапазон при двете групи болни.

При оценка на пиковата честота в делта спектър с FFT в двете групи болни се установиха следните стойности.

При болните с резистентни симптоми средната честота в делта честотен диапазон е 1,5995 Hz, стандартното отклонение е 0,19479, като съответно минималната и максималната стойност са 1,40 и 2,01 Hz.

В групата на болните в КР средната стойност на честотите в делта спектър е 1,8243 Hz, стандартното отклонение е 0,45681, като минималната и максималната честоти са съответно- 1,49 и 3,4. Фигура 36

Фиг 36 Разпределение на пиковата честота в тета честотен диапазон в двете групи болни



Извод: При болните с РШ се наблюдава по-ниска пикова делта спектрална мощност в сравнение с тези в КР.

47. Оценка на абсолютната мощност на тета честотен диапазон

При анализа на абсолютната мощност на тета спектър намерихме, че в групата с резистентност средната стойност на мощността в тета честотен диапазон е **10,6987 mkV/2**, стандартното отклонение е 9,09066, а минималната и максимална стойност съответно 3,36 и 55,4 mkV/2.

В групата с клинична ремисия средната стойност на мощността е 6,6904, стандартното отклонение е **7,44455 mkV/2**, а минималната и максимална стойности са съответно 1,6 и 45,0 mkV/2.

Това, което прави впечатление от получените резултати е, че в групата на болните с резистентност към лечението се наблюдава приблизително **2 пъти по-висока** абсолютна мощност на тета активността по отношение на стойностите на медианата. Налице е статистически значима разлика - $p < 0,001$ (***)).

Извод: От направените резултати става видно, че в групата на болните с резистентни психотични симптоми се наблюдава по-висока абсолютна мощност в тета честотен диапазон.

48. Сравнителна оценка на пиковата спектрална честота на тета честотен диапазон при двете групи болни.

При оценка на пиковата честота в тета спектър с FFT в двете групи болни се установиха следните стойности.

При болните с резистентни симптоми средната честота в тета честотен диапазон е 5,5477 Hz, стандартното отклонение е 1,27631, като съответно минималната и максималната стойност са 4,01 и 7,32 Hz.

В групата на болните в КР средната стойност на честотите в тета спектър е 6,7814 Hz, стандартното отклонение е 0,45681, като минималната и максималната честоти са съответно- 4,01 и 7,8Hz.

Извод: Изследванията показаха по-ниска средна пикова честота на тета спектър при пациентите с резистентност без да се достига но статистически значима разлика в резултатите между групите.

49. Оценка на абсолютната мощност на алфа честотен диапазон

При анализа на абсолютната мощност на алфа спектър намерихме, че в групата с резистентност средната стойност на мощността в алфа честотен диапазон е 54,3733 mkV/2, стандартното отклонение е 41,24774, а минималната и максимална стойност съответно 5,20 и 150 mkV/2.

В групата с клинична ремисия средната стойност на мощността е 60,6545, стандартното отклонение е 50,78137 mkV/2, а минималната и максимална стойности са съответно 3,50 и 185 mkV/2.

Анализът на резултатите показва, че не се наблюдава статистически значима разлика по отношение на абсолютната мощност в алфа честотен диапазон между двете наблюдавани групи болни. Може да се посочи, че за разлика от разглеждането на останалите мощности в по-горе посочените честотни спектри в този случай имаме повишена абсолютна мощност в групата на болните в клинична ремисия. В същата група се наблюдава и по-голяма дисперсия на резултатите между пациентите, както по отношение на средните стойности така и по отношение на медианите. По-високи стойности и по двата показателя имаме в групата с клинична ремисия на симптомите.

Извод: Абсолютната спектрална мощност за алфа честотен диапазон показва, че в групата в КР се наблюдава по-висока стойност, но без достигане на статистическа значимост.

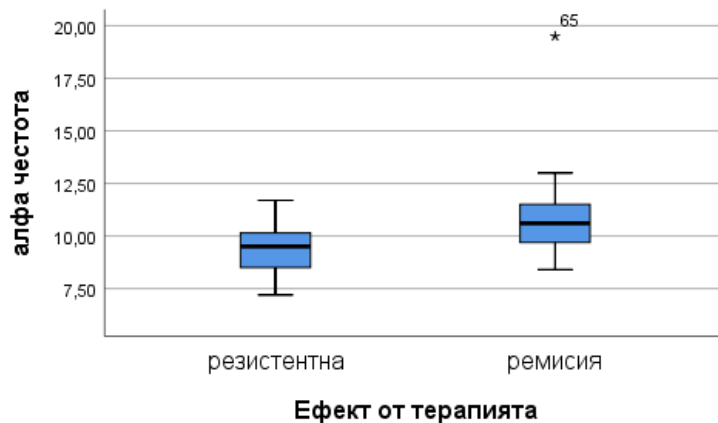
50. Сравнителна оценка на пиковата спектрална честота на алфа честотен диапазон при двете групи болни.

При оценка на пиковата честота в алфа спектър с FFT в двете групи болни се установиха следните стойности:

При болните с резистентни симптоми средната честота в алфа честотен диапазон е 9,3538 Hz, стандартното отклонение е 1,08770, като съответно минималната и максималната стойност са 7,2 и 11,70 Hz.

В групата на болните в КР средната стойност на честотите в алфа спектър е 10,8665 Hz, стандартното отклонение е 1,68505, като минималната и максималната честоти са съответно- 8,4 и 12,5 Hz. Фигура 38

Фиг 38 Разпределение на пиковата спектрална мощност на алфа честотен диапазон спрямо ефекта от терапията



От горепосочените резултати се установява, че се наблюдава по-ниска средна спектрална пикова честота на алфа ритъма, в сравнение с пациентите в клинична ремисия. Разликата между двете групи е 1,5 Hz, което показва, че при болните с резистентни симптоми се наблюдава общо забавяне на алфа ритъма. Тези различия очертават тенденция, която не достига до статистически значима разлика $p > 0.05$.

Провеждането на изследвания при пациенти с шизофрения показва, че при анализът на почти всички проучвания се установява редуциране на пиковата честота на алфа ритъма (Karson CN et al., 1988, Ramsay, I.S., Lynn, P.A., et al., 2021). Нашето изследване показва, че редуцията на пиковата честота на алфа е по-изразено при пациентите с резистентни психотични симптоми. Средната пиковата честота на алфа ритъма при резистентните болни е 9,4 Hz /медиана 9,5Hz/ като проучвания за честота показват, че средна честота под 10,2 Hz, е свързано с развитие и на промени в невроизобразителните изследвания при болни с шизофрения (Karson CN et al., 1988).

Извод: Ние намираме по-ниска честота на алфа ритъма /ниска средна пикова спектрална честота/ при болните с резистентност в сравнение с тези достигнали до клинична ремисия.

51. Оценка на абсолютната мощност на бета честотен диапазон

При анализа на абсолютната мощност на алфа спектър намерихме, че в групата с резистентност средната стойност на мощността в алфа честотен

диапазон е 4,0869 mkV/2, стандартното отклонение е 3,29040, а минималната и максимална стойност съответно 0,70 и 16,50 mkV/2.

В групата с клинична ремисия средната стойност на мощността е 3,7333, стандартното отклонение е 2,16567 mkV/2, а минималната и максимална стойности са съответно 0,40 и 2,50 mkV/2.

Извод: Не се установиха различия в абсолютната мощност за бета честотен диапазон между двете групи болни

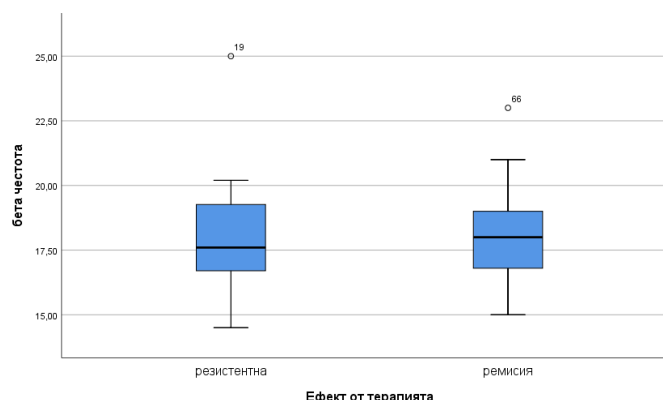
52. Сравнителна оценка на пиковата спектрална честота на бета честотен диапазон при двете групи болни.

При оценка на пиковата честота в алфа спектър с FFT в двете групи болни се установиха следните стойности.

При болните с резистентни симптоми средната честота в бета честотен диапазон е 17,9600 Hz, стандартното отклонение е 1,86955, като съответно минималната и максималната стойност са 14,5 и 25,00 Hz.

В групата на болните в КР средната стойност на честотите в бета спектър е 18,0161 Hz, стандартното отклонение е 1,55074, като минималната и максималната честоти са съответно- 15,00 и 23,00 Hz. Фигура 40

Фиг 40 разпределение на пиковата честота в бета спектър при двете групи болни



Извод: Липсва разлика при сравняване на средните пикови честоти на бета честотен диапазон в двете групи болни.

53. Оценка на абсолютната мощност на гама честотен диапазон

При анализа на абсолютната мощност на гама спектър намерихме, че в групата с резистентност средната стойност на мощността в гама честотен диапазон е **0,6015 mkV/2**, стандартното отклонение е 0,44723, а минималната и максимална стойност съответно 0,08 и 1,9 mkV/2.

В групата с клинична ремисия средната стойност на мощността е **0,5022 mkV/2**, стандартното отклонение е 0,39573, а минималната и максимална стойности са съответно 0,03 и 1,8 mkV/2

От така направения анализ се установява, че между двете групи болни не се намира статистически значима разлика, като прави впечатление по-високата дисперсия на резултатите и по-високата мощност в гама спектър в групата с терапевтична резистентност.

Извод: Ние не намираме разлика в абсолютната мощност за гама честотен диапазон при болните с резистентни симптоми и при тези които са в клинична ремисия. Отчета се и по-високата дисперсия на резултатите в гама спектър при резистентните болни.

54. Сравнителна оценка на пиковата спектрална честота на гама честотен диапазон при двете групи болни.

При оценка на пиковата честота в гама спектър с FFT в двете групи болни се установиха следните стойности.

При болните с резистентни симптоми средната честота в гама честотен диапазон е 31,2154 Hz, стандартното отклонение е 1,86955, като съответно минималната и максималната стойност са 29,60 и 35,60 Hz.

В групата на болните в КР средната стойност на честотите в гама спектър е 31,1129 Hz, стандартното отклонение е 0,94999, като минималната и максималната честоти са съответно- 29,79 и 34,18 Hz

Получените резултати показват, че не се наблюдава значима разлика между двете групи като се установява отново малко по-голяма дисперсия на резултатите в групата на пациентите с рефрактерност към лечението.

Извод: Не се наблюдава разлика по отношение на средната пикова честота за гама честотен диапазон между двете групи.

Оценка на относителната /процентна/ мощност на отделните честотни спектри в двете групи болни

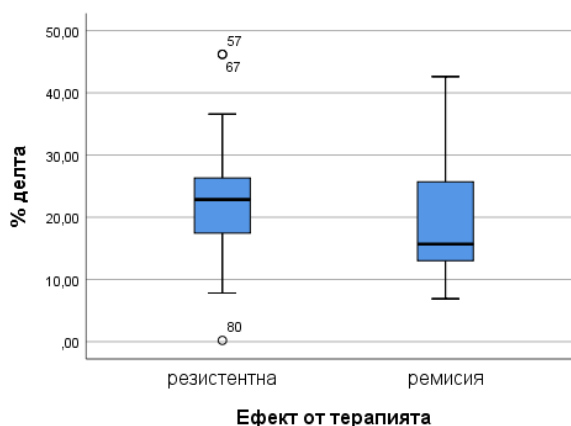
55. Оценка на относителната мощност на делта честотен диапазон

При оценката на относителната / процентна/ мощност на делта спектър при двете наблюдавани групи болни намерихме следните резултати:

В групата на пациентите с резистентни психотични симптоми се установи относителна мощност – **23,0900 %**, медианата е 22,8500, а стандартното отклонение е 9,15235. Минималната и максимална стойности са съответно 0,20 и 46,20 %.

В групата на болните в медикаментозна ремисия средната стойност е **19,7757 %**, медианата е 15,7000, а стандартното отклонение е 9,13639. Минималната и максимална стойности са съответно 6,90 и 46,60 %. Фигура 42 $p < 0,05$ (*)

Фиг 42 Сравнителен анализ на относителната мощност в делта диапазон при двете групи болни.



Описаните резултати показват, че в групата на болните с РШ се наблюдава по-висока процентна мощност в делта честотен диапазон в сравнение с тези в групата с клинична ремисия. Това е особено демонстративно представено по отношение на медианите в двете групи. При болните с резистентни симптоми медианата на относителната мощност е с около 50% по-голяма в сравнение с медианата на болните в ремисия.

Извод: Ние намираме, че в групата на болните с РШ се наблюдава по-висока процентна мощност в делта честотен диапазон в сравнение с тези в групата с клинична ремисия.

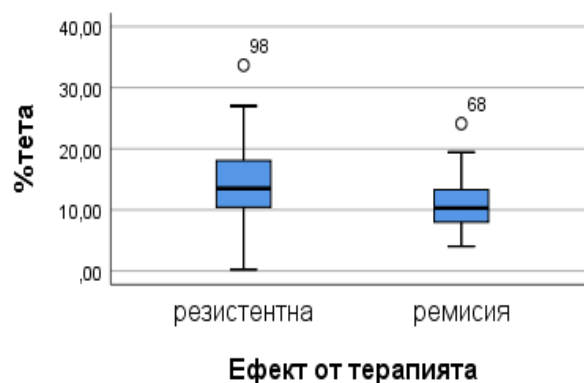
56. Оценка на относителната мощност на тета честотен диапазон

При оценката на относителната / процентна/ мощност на тета спектър при двете наблюдавани групи болни намерихме следните резултати:

В групата на пациентите с резистентни психотични симптоми се установи относителна мощност – **14,5851 %**, медианата е 13,5000, а стандартното отклонение е 6,72990. Минималната и максимална стойности са съответно 0,24 и 33,67 %.

В групата на болните в медикаментозна ремисия средната стойност е **10,8335 %**, медианата е 10,2900, а стандартното отклонение е 4,24839. Минималната и максимална стойности са съответно 4,02 и 24,11 %. $P < 0,01$ (**). Фигура 43

Фиг 43 Сравнение на относителната мощност на тета честотен диапазон съобразно ефекта от лечението



При провеждане на сравнителен анализ се установява наличие на статистически значима зависимост между двете групи болни като в групата с РШ се наблюдава приблизително **50% по-високи** стойности на относителната мощност в сравнение с групата в клинична ремисия.

Извод: При пациентите с резистентност към лечението ние намираме по-висока относителна мощност на тета спектър в сравнение с болните в ремисия.

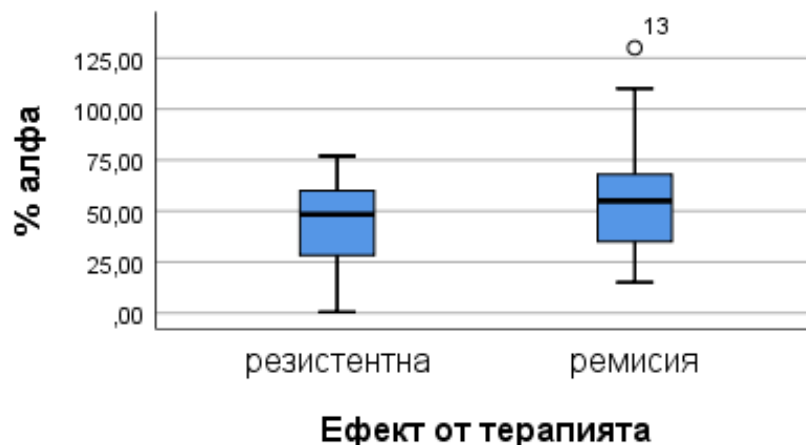
57. Оценка на относителната мощност на алфа честотен диапазон

При оценката на относителната / процентна/ мощност на алфа спектър при двете наблюдавани групи болни намерихме следните резултати:

В групата на пациентите с резистентни психотични симптоми се установи относителна мощност – **44,9038 %**, медианата е 48,3400, а стандартното отклонение е 19,52865. Минималната и максимална стойности са съответно 0,50 и 77,00 %.

В групата на болните в медикаментозна ремисия средната стойност е **54,5347 %**, медианата е 55,000, а стандартното отклонение е 23,31727. Минималната и максимална стойности са съответно 15,00 и 130,00. $p < 0,05$, (*) Фигура 44

Фиг 44 Сравнение на относителната мощност на алфа диапазон при двете групи болни



От представените резултати става видно, че по-висока относителна мощност на алфа се наблюдава в групата на пациентите в ремисия в сравнение с тези с рефрактерност към лечението като се установява статистически значима разлика с относително нисък коефициент на корелация.

Извод: Ние установихме по-висока относителна мощност за алфа честотен диапазон в групата на болните в клинична ремисия в сравнение с тези с резистентност към терапията

58. Оценка на относителната мощност на бета честотен диапазон

При оценката на относителната / процентна/ мощност на бета спектър при двете наблюдавани групи болни намерихме следните резултати:

В групата на пациентите с резистентни психотични симптоми се установи относителна мощност – **6,836346 %**, медианата е 5,0000, а стандартното отклонение е 4,9906010. Минималната и максимална стойности са съответно 0,275 и 19,3300 %.

В групата на болните в медикаментозна ремисия средната стойност е **7,137347 %**, медианата е 6,50000, а стандартното отклонение е 4,0752688. Минималната и максимална стойности са съответно 1,400 и 18,300.

От представените данни става ясно, че не се наблюдава значима разлика между двете групи по отношение на относителната мощност в бета спектър.

Извод: Не се установяват различия в относителната мощност в бета честотен диапазон между двете групи болни.

59. Оценка на относителната мощност на гама честотен диапазон

При оценката на относителната / процентна/ мощност на гама спектър при двете групи намерихме следните резултати:

В групата на пациентите с резистентни психотични симптоми се установи относителна мощност – 1,0267 %, медианата е 0,6600, а стандартното отклонение е 0,85692. Минималната и максимална стойности са съответно 0,00 и 3,10 %.

В групата на болните в медикаментозна ремисия средната стойност е 1,2333 %, медианата е 0,7500, а стандартното отклонение е 1,47845. Минималната и максимална стойности са съответно 0,13 и 9,00%

Оценката на относителната мощност в гама спектър показва липса на разлика между двете групи болни. Незначително превалиране на процентната мощност се наблюдава в групата на болните в клинична ремисия.

Извод: Не се установяват различия в относителната мощност в гама честотен диапазон между двете групи болни.

60. Сравнителна оценка на скалата за социално функциониране при двете групи болни /SOFAS/

Тази скала се фокусира основно върху функционирането главно в социален и работен аспект. Тези два аспекта са от съществено значение за адаптацията и социализацията на болните. Фактори, които се нарушават при различни психични разстройства и са изводими от нея. Но дори в определението на термина „психично разстройство“ се акцентира на важността на засягане на тези два аспекта в човешкото поведение които стоят в основата на изграждането на неговата автономност.

При анализа на скалата на SOFAS в двете групи наблюдавахме следното разпределение:

В групата на болните с РШ средната стойност на скалата е 41,78, SD 7,699, като регистрираните минимални и максимални стойности са съответно- 20 и 50 точки.

При пациентите в КР средната стойност на скалата е 83,50, SD е 9,356, като минималната и максимална стойности са съответно- 70 и 100 точки. $p < 0.001$

Резултатите отново демонстрират изискването при разграничаването на болните да се установи наличие на сериозно нарушение в социалната и работна среда като при резистентните случаи оценката по SOFAS трябва да е под 60 точки (Howes, Oliver D et al., 2017).

Извод: При изследваните от нас резистентни пациенти SOFAS индекса е под 60 /41.78/ като се намери приблизително **два пъти по-ниска** стойност в сравнение с болните в клинична ремисия.

ГЛАВА ПЕТА: ИЗВОДИ

Анализът на резултатите показва, че можем да направим следните изводи за различията между двете групи:

1. Мъжкият пол е свързан с голяма вероятност за резистентност.
2. Астеничният хабитус се среща по-често при болните с резистентна симптоматика.

3. Ранният дебют на психозата, по-голямата продължителност на шизофрения процес и по-голямата продължителност на не лекуваната психоза са свързани с по-голяма вероятност за резистентност.
4. По-тежко протичащите форми на шизофрения са асоциирани с по-високо сутрешно ниво на кортизол.
5. Оценката на латерализацията на мозъчните функции показва, че крос-доминантността е свързана с **два пъти** по-висока вероятност за резистентност на симптоматиката
6. Повече от половината от пациентите с шизофрения от мъжки пол са с идентификация на женската роля. Ние не е намерихме връзка на тази идентификация с резистентността на пристъпите. Не се намират различия между групите по отношение на идентификацията с определена полова роля.
7. При болните с резистентна шизофрения стойностите на PANSS и BPRS са приблизително **два пъти** по-високи от тези в ремисия.
8. Нивото на депресивни симптоми, тревожност и симптомите от обесивно- компулсивния спектър са по-високи при пациентите с резистентност на симптомите
9. При болните с резистентна шизофрения се установява **три пъти** по високо ниво на дисоциация в сравнение с пациентите в ремисия. Това сериозно поставя въпроса за припокриването на симптомите между двата нозологични конструкта /дисоциативното личностово разстройство и резистентната шизофрения/ и липсата на ясна демаркационна линия между тях.
10. Установихме по-тежко засягане на фиксацията и репродукцията при болните с резистентна шизофрения в сравнение с тези в клинична ремисия. Не се установи разлика по отношение на ретенцията на информацията в двете групи.
11. Намерихме сериозни различия във вида на паметовите криви /начина на запаметяване/ отразяващ състоянието на активното внимание при двете групи. Основният тип на запаметяване е „неустойчив“ или тип „плато“ паметови криви, които са **в пъти** по характерни за пациентите с резистентни симптоми.
12. Сравнението между най-високо представените скали на КПВ показва, че скалата на хистерия е надпредставена /**три пъти повече**/ при болните с РШ. Не установихме различия в представянето на останалите скали при двете групи болни

13. Оценката на ефективността на първия приложен антипсихотик показва, че липсата на ефект е свързана с **2,5 пъти** по-висока вероятност за резистентност на симптоматиката като при анализа на ефект от терапията през първите две седмици от лечението се регистрира с **4 пъти по-висока вероятност** за резистентност.
14. Пациентите с резистентни пристъпи са приемали **два пъти** повече различни вида антипсихотични медикаменти в сравнение с тези в клинична ремисия.
15. Ние намираме общо повишен процент на пушачите, лицата употребяващи алкохол, канабиноиди и психостимуланти при болните с резистентна шизофрения без да се достига до статистически значима разлика.
16. Анализът на съня и сънната архитектура установи **два пъти** по-висока латентност на съня, по-голяма редуция на РЕМ съня и **два пъти** по-голямо фрагментиране на хиптограмата при болните с резистентност към лечението.
17. При пациентите с резистентна шизофрения се намери **два пъти** по-често събуждане през нощта и **четири пъти** по-чести кошмарни изживявания в сравнение с болните в клинична ремисия.
18. Оценката на дифузните промени във фоновата активност на ЕЕГ показва значимо превалиране /до **5 пъти разлика**/ при болните с РШ в сравнение с тези в КР.
19. В групата на болните с резистентност към лечението се установи **два пъти** по-висок процент на пациенти с разделена пикова честота на алфа /дизритмия/, до **1,5 пъти** по-честа регистрация на огнищна активност и **два пъти** по-честа регистрация на епилептиформни пароксизмални епизоди в ЕЕГ в сравнение с тези с ремисия на симптоматиката.
20. В групата на болните с резистентност към лечението се наблюдава приблизително **по-висока** абсолютна мощност на делта и тета активности и по-ниски пикови честоти за тези спектрални мощности в групата с резистентна шизофрения.
21. Характеристиките на алфа честотен диапазон при изследваните болни показва по-ниски стойности на спектрална мощност /относителна и абсолютна/ както и по-ниска пикова честота при болните с резистентна шизофрения.

22. При изследваните от нас резистентни пациенти SOFAS индекса е под 60 /41.78/ като се намери приблизително два пъти по-ниска стойност в сравнение с болните в клинична ремисия.

ГЛАВА ШЕСТА: АЛГОРИТЪМ НА РАЗЛИЧИЯТА МЕЖДУ ДВЕТЕ ГРУПИ

АЛГОРИТАМ НА РАЗЛИКИТЕ В ПРОТИЧАНЕТО НА БОЛЕСТТА ПРИ БОЛНИТЕ С РЕЗИСТЕНТНИ И РЕМИТИРАЛИ ФОРМИ НА ШИЗОФРЕНИЯ

Комплексната оценка на особеностите в протичането на шизофренията: психологичните анализи, скалите за оценка на отделните поддомейни, комплексното клинично наблюдение и неврофизиологичните изследвания ни дадоха възможност да изведем най-важните фактори, определящи различията в протичането на болестта при тях.

При болните в клинична ремисия.

1. По-късно начало на психозата
2. Нормостеничен или пикничен хабитус
3. Ранно започване на лечение след дебюта на психозата
4. Нормални стойности на кортизол
5. Болният може да е десничар или левичар.
6. Без изразни депресивни симптоми
7. По-леки или липсващи симптоми от obsесивно компулсивния спектър
8. Ниско ниво на дисоциативни симптоми
9. По слабо засягане на когнитивните функции
10. Липсва връзка с определена скала на КПВ
11. Ефект от приложението на първия антипсихотичен медикамент
12. Ефект от лечението през първите две седмици от терапевтичния курс

13. Прием на по малък общ брой на използваните антипсихотични медикаменти
14. Липса на анамнезни данни за прием на алкохол, канабис и психостимуланти.
15. Нормална / съхранена/ латентност на съня
16. Нормална продължителност на REM съня.
17. Нормална структура на хипнограмата
18. Не се наблюдават събуждане по време на сън
19. Не се споделят кошмарни преживявания по време на сън
20. Не се наблюдават дифузни промени във фоновата активност на ЕЕГ
21. Алфа ритъма е с нормално разпределение и конфигурация
22. Не се наблюдава огнищна активност в ЕЕГ
23. Не се регистрират пароксизмални епизоди в ЕЕГ
24. При провеждане на FFT не се намира повишена абсолютна и относителна мощност за бавновълновите спектри
25. Не се наблюдават промени по отношение на средните пикови честоти за делта, тета и алфа спектри.
26. Индексът SOFAS е в нормални стойности съответстващ на адекватен социален потенциал.

При болните с резистентна шизофрения

1. Ранно начало на психозата
2. Астеничен хабитус
3. Отложено, късно стартиране на лечението след дебюта на психозата
4. Високи стойности на кортизол в сутрешните часове
5. Пациента е с корсдоминантност / смесена доминантност/
6. С по-високи депресивни симптоми, но без достигане на синдромологична тежест.
7. Високо ниво на дисоциация
8. По изразени симптоми от obsесивно-компулсивния спектър.
9. Тежко засягане на когнитивните функции
10. По-висока скала на хистерия при провеждане на КПВ
11. Липса на ефект от приложението на първия антипсихотичен медикамент

- 12.Липса на ефект от лечението през първите две седмици от терапевтичния курс.
- 13.Прием на по-голям общ брой на използваните антипсихотични медикаменти
- 14.Налице са анамнезни данни за прием на алкохол, канабис и психостимуланти.
15. Удължена латентност на съня
- 16.Налице е редукция на REM съня.
- 17.Фрагментиране на хипнограмата
- 18.Често събуждане по време на сън.
- 19.Споделят се кошмарни преживявания по време на сън.
- 20.Изразени дифузни промени във ФА на ЕЕГ.
- 21.Алфа ритъма е разделен по отношение на пиковата честота.
22. Налице е огнищна активност в ЕЕГ
- 23.Регистрация на пароксизмална активност в ЕЕГ
- 24.При провеждане на FFT се намира повишена абсолютна и относителна мощности за бавно вълновите спектри
25. Регистрация на по ниски средни пикови честоти за делта, тета и алфа спектри.
- 26.Индексът SOFAS е с ниски стойности съответстващи на загуба на социални умения.

ГЛАВА СЕДМА: КОНЦУПТУАЛЕН МОДЕЛ НА БОЛНИЯ С РЕЗИСТЕНТНА ШИЗОФРЕНИЯ

На базата на немерените от нас различия можем да направим опит да опишем болния с резистентна шизофрения.

Пациент от мъжки пол, с ранен дебют на психозата / преди 20 годишна възраст/. Не е провеждал лечение след нейното начало. Пациента е левичар или при по-точна оценка със смесена доминантност. Не се занимава със спортна дейност, като избягва мъките спортове. И като цяло социалните контакти. Той е с висока степен на дисоциация при провеждане на изследване, както с повишени скали за депресия и тревожност. Налице са и obsесивно-компулсивни симптоми без синдромологична степен на изява. Провеждането на ЕЕГ показва дисоциация на алфа ритъма, дифузни промени във фоновата активност, наличие на огнищни и пароксизмални прояви. Налице са затруднения в концентрацията, вниманието и работната памет. Пациента е с епизоди на прием на алкохол, канабис и психостимуланти. Налице са проблеми със съня, трудно заспиване, често ставане и данни за кошмарни изживявания по време на сън. Провеждането на ЕЕГ /с FFT/ показва високи стойности за делта и тета спектър и забавяне на честота на алфа ритъма. Затруднения при справяне с ежедневните дейности и последваща изолация от социалната среда.

Обяснение на описания модел /логическо моделиране/

Мъжки пол /най-вероятно парадигма на факта, че повечето заболявания протичат по-злокачествено при него/. По-ранна възраст на поява, което е обяснимо в контекста на повишената ранимост, особено в периода на пубертета. От друга страна е важно да се отбележи и факта, че когнитивните и поведенчески промени започват години преди дебюта на психозата.

Промените, които се очакват през периода на пубертета са и най-ранимия период по време на който се решава и третата възрастова криза- на

идентитета, на сексуалността и на авторитетите. От друга страна податливостта към ситуации на стрес и ранимост са свързани и с генетичната предразположеност. Тя е материализирана в начина на латерализация на мозъчните процеси, заложи като наличие на кросдоминантност при пациенти с шизофрения.

Пубертета е период, който поради своята ранимост е най-податлив на преживяване на ситуации на стрес, предразполагащи към развитието на дисоциативни симптоми. Липсата на критичност и не съдействие асоциирани с психозата, водят до дълъг период, по време на който не е провеждано лечение. Период, през който липсват възможности за утвърждаване на половата идентификация и заемането на подчиняема позиция. Период, в който психозата трансформира биохимично, неврофизиологично и поведенчески индивида. Промени, които с течение на времето /на през което не е провеждано лечение/ се затвърждават като модели на организация в ЦНС. Затвърждаването на новите модели на организация прави и трудно постигането на ефект при използването на първия антипсихотичен медикамент, както и трудностите за постигане на ефект в първите две седмици от лечението.

Реакциите на стрес и дисоциацията както и промените асоциирани с продължителността на нелекуваната психоза преобразуват и генераторите на невроналната активност, които представени посредством основната честота- алфа честота не могат да достигнат до обща синхронизация и се появява разделения алфа ритъм. Той подчертава наличието на дисоциирани невронални субстрати, търсещи общи механизми за синхронизация. Често се правят несъзнателни опити за възстановяване на описания дисбаланс като се изпробва и ефективността на външни фактори като алкохол, канабис психостимуланти. Това води до допълнително нарушаване /можем да използваме и термина катализиране/ на промените във вътрешните асоциативни връзки с последваща експресия на описаните феномени в ЕЕГ.

Оформя се промяна в поведението и повишаване на скалата по PANSS и BPRS, трансформация на личностовия профил в насока „хистерия“ по скалата на КПВ /отразяваща отново процеса на дисоциация/. Търсенето на стабилност в ново ниво на организация води и до изместване на генераторите на алфа към по-ниските честоти, което и намираме при тези болни. Задвижването на този порочен кръг води до допълнителни промени в съня и сънната архитектура с оформяне на нестабилен тип хипнограма,

често събуждане както и допълнително засилване на опероидните изживявания и дисоциативните феномени от преживяването на стреса, асоцииран с болестта. Повишаване на нивото на кортизола. Терапевтичните интервенции имат частичен и непълен ефект. Загубата на социалната свързаност се засилва. Дисоциацията става висока и измерима с тази на дисоциативното личностното разстройство /ДЛР/. Лечението на самото ДЛР с антипсихотици е неуспешно и пациента с подобен профил попада в групата на болните с резистентна шизофрения.

Това е скромнен опит за логическа сглобка на установените от нас фактори, свързани с резистентността и тяхната взаимозависимост като влияещи върху развитието на шизофрениния процес.

ГЛАВА ОСМА: ЗАКЛЮЧИТЕЛНИ БЕЛЕЖКИ И ПРИНОСИ

Горепосочените различия във факторите определящи протичането на болестта при двете групи болни ни дава основание да заключим, че основната разлика между тях е прогресията на болестта в групата на болните с резистентна шизофрения. Прогресията на болестта при тях надхвърля потенциала на антипсихотичните медикаменти. Естествен резултат е голямата продължителност на болестта, наличието на множество промени в скалите за оценка на тревожността, депресията, obsесивно-компулсивните симптоми, дисоциацията, разстройствата на съня и измененията в неврофизиологичните показатели.

Нашите резултати показват, че резистентната шизофрения се заявява рано в хода на болестта, възраст на поява, продължителност на не лекуваните симптоми, ефекта от приложението на първия антипсихотичен медикамент и резултата от първите две седмици от терапията.

Останалите наблюдавани от нас различия могат да се обсъждат в контекста на прогресията на шизофренията в хода на времето с оформянето на градиентна трансформация на неврофизиологичните показатели, промените в някои оценъчни скали, социалната дисфункция и задълбочаването на когнитивните и дисоциативни показатели.

Ние смятаме, че проведената от нас сравнителна клиничко-неврофизиологична и психологична оценка на различията между болните с резистентна шизофрения и такава в ремисия имат преди всичко практическо приложение и до голяма степен теоретично. Проучените от нас различия са лесно приложими и могат да бъдат използвани при оценката на болните и изготвянето на терапевтичния план с цел постигането на максимално контролиране на психотичните симптоми и превенцията на психосоциалните последици резултат от развитието на шизофрения процес.

В края на анализа трябва да отбележим, че на базата на по-голямата дисперсия на резултатите вътре групово при оценката на някои показатели можем да очакваме, че ще има „прескачане“ на болни от едната група в другата в хода на времето. Въпреки този факт, /който според нас е неизбежен поради липсата на логика в хода на болестта, както и

възможността за спонтанни ремисии/ целта на изследването ни бе да се изведат показателите, които могат да имат насочващ и до голяма степен определящ характер в пряката клинична работа.

Приноси:

Оригинални приноси

1. Направена е комплексна обобщаваща оценка на различията, свързани с протичането на шизофренията при пациентите с резистентността на психотичните симптоми и при тези в ремисия.
2. Оценени са факторите, свързани с резистентността. Като са изведени някои нови аспекти асоциирани с нея.
3. Направена е паралелна оценка на връзката между отделните фактори, свързани с резистентността, което позволи нейното концептуално моделиране.
4. Изготвена е сравнителна оценка както на промените в стандартната ЕЕГ находка, показателите: пароксизмалност и фокалност, но и на количествените параметри в неврофизиологичните показатели: абсолютна и относителна мощности.
5. Изготвен е анализ на терапевтичните интервенции като показател с ранна диагностична стойност.
6. Оценен е вида на когнитивните показатели като фактор, свързан с резистентността и също така изводим от нея.

Приноси с потвърдителен и практически характер

1. Препотвърдени са някои фактори, свързани с резистентността на психозата.
2. Разработен е концептуален модел за оценка и анализ на резистентния пациент.
3. Изготвен е алгоритъм на различията в зависимост от ефекта на приложеното лечение.

Публикации по темата на дисертационния труд

1. **Panov G** (2022) Dissociative Model in Patients With Resistant Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry* 13: 845493. doi: 10.3389/fpsy.2022.845493 **Impact Factor – 4,157**
2. **Panov G** (2022) Comparative Analysis of Lateral Preferences in Patients With Resistant Schizophrenia. *Front. Psychiatry* 13:868285. doi: 10.3389/fpsy.2022.868285 **Impact Factor -4,157**
3. **Panov G.** (2022) Early markers in resistant schizophrenia. Effect of the first antipsychotic drug. *Advances in the Diagnosis and Management of Psychosis. Diagnostics.* 2022; 12(4): 803. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12040803> **Impact factor – 3,706**
4. **Panov G.** Djulgerova S, Panova P. The effect of education level and sex differences on resistance to treatment in patients with schizophrenia. *Bulgaria Medicine.*2022; 1; 12 / in press/
5. **Panov G.** Comparative anthropometric criteria in patients with resistant schizophrenia. *Bulgarian Medicine* 2022; 1; 12 /in press/

Участия в научни форуми и презентации, свързани с дисертационния труд

1. Панов Г. Психични разстройства и невродегенерация „Невродегенеративни заболявания, симптоми и усложнения“, Слънчев бряг. 24-25.09.2021
2. Панов Г. .Шизофрения и сън, Сомнология,. София Хотел Маринела. 2021. 5-7.11
3. Панов Г. Дисоциация, психични разстройства и епилепсия - Психосоматика, Боровец. 2021, 25-27
4. Панов Г. Болка и психика - Психосоматика,. 25 - 27.06.2021
5. Панов Г. Възпаление, сън, депресия - Психосоматика, 25 - 27.06.2021
6. Панов Г. Нарушения на съня при психичните заболявания - Психосоматика, Хисар 25 - 27.09.2020
7. Панов Г. Дисоциативни разстройства - Психосоматика, Боровец 25 - 27.09.2020
8. Панов Г. Полови различия в протичането на психичните разстройства. БПА. Поморие. 2019
- 11.Панов Г. Невропластицитет и невродегенерация. БПА. Поморие. 2019

