

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ**

**Катедра по психиатрия**

---

---

**Д-р Георги Лъчезаров Хранов**

**АВТОРЕФЕРАТ**

на

**ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД**

**ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА  
И НАУЧНА СТЕПЕН «ДОКТОР ПО МЕДИЦИНА»**

**Обсесивно-компулсивно разстройство:  
връзка на когнитивните нарушения и коморбидитета  
с етиологията и патофизиологията на болестта**

**Научни ръководители:**

**чл. кор. проф. д-р Иван Миланов, д.м.н.  
проф. д-р Георги Ончев, д.м.**

**София, 2014**

## СЪДЪРЖАНИЕ

---

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ .....	4
ВЪВЕДЕНИЕ .....	5
ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ .....	6
МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ .....	7
РЕЗУКТАТИ .....	9
ОБСЪЖДАНЕ .....	28
ОБОБЩЕНИЕ .....	38
ИЗВОДИ .....	40
ПРИНОСИ .....	41
ОГРАНИЧЕНИЯ НА ПРОУЧВАНЕТО И БЪДЕЩИ НАСОКИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ .....	43
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	43
ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА.....	44
SUMMARY .....	45
РЕЗЮМЕ НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК.....	47

## ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

<b>БАР</b>	биполярно афективно разстройство
<b>ГПи</b>	вътрешен (медиален) сегмент на глобус палидус
<b>ГТР</b>	генерализирано тревожно разстройство
<b>ЕЕГ</b>	Електроенцефалограма
<b>ОКЛР</b>	обсесивно-компулсивно личностово разстройство
<b>ОКР</b>	обсесивно-компулсивно разстройство
<b>ОПЛ</b>	общопрактикуващ лекар
<b>ОФК</b>	орбитофронтален кортекс
<b>ПЦК</b>	преден цингуларен кортекс
<b>СИСТ</b>	селективни инхибитори на серотониновия транспорт
<b>СТ</b>	синдром на Tourette
<b>фЯМР</b>	функционален ядрено-магнитен резонанс
<b>ХС</b>	хорея на Sydenham
<b>ЕСА</b>	Epidemiologic Catchment Area
<b>NCS-R</b>	National Comorbidity Survey Replication
<b>PANDAS</b>	педиатрични автоимунни невропсихиатрични разстройства, свързани със стрептококови инфекции
<b>PET</b>	позитронна емисионна томография
<b>SPECT</b>	еднофотонна емисионна компютърна томография

## ВЪВЕДЕНИЕ

Днес вече разполагаме с голямо количество информация за разстройствата от обсесивно-компулсивния спектър - пъстра палитра данни за феноменологията, епидемиологията, генетиката, невропсихологията, невроанатомията, неврофизиологията, неврофармакологията и терапевтичните подходи. Патоанатомичните и патофизиологичните находки от изследванията върху различни човешки фенокопия на обсесивно-компулсивно разстройство (напр. произтичащи от придобити мозъчни лезии или от документиранни медицински заболявания) и върху животински модели на повтарящо се поведение осигуряват косвени доказателства в подкрепа на предлаганите хипотези. Може би най-смущаващ е фактът, че конкретното съдържание на мислите и поведението варират както между тези различни разстройства от спектъра, така и в хода на всяко едно от тях. Така например, при обсесивно-компулсивното разстройство и при телесното дизморфно разстройство са налице натрапливи когнитивни събития, а при тиковите разстройства и трихотиломанията има предимно сензомоторни интрузии. Докато повтарящите се поведенчески актове, наблюдавани при обсесивно-компулсивното разстройство и телесното дизморфно разстройство са тласкани от тревожност или някакъв друг афективен напор и често включват псевдорационални опити за неутрализиране на когнитивните интрузии, то повтарящото се поведение при тиковите разстройства и трихотиломанията обикновено е задвижвано от трудни за описание "принуди" или опити за облекчаване на чувството на физическо напрежение.

Към днешна дата няма невробиологичен модел, който адекватно да обяснява хетерогенността в мисловното съдържание, съпровождащия афект и умишлено повтарящите се поведенчески модели при разстройствата от обсесивно-компулсивния спектър. Описателната валидност на всеки модел зависи от способността му да отрази богатата и разнородна феноменология на заболяванията от обсесивно-компулсивния спектър. Оптималното моделиране на обсесивно-компулсивното разстройство трябва да съчетава всички налични разнообразни данни по смислен и приемлив начин.

Настоящата работа представлява усилие за допълнително осветляване на редица спорни, но съществено важни аспекти на обсесивно-компулсивната болест.

## ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ

---

### 1. Цели:

1. Да се изследват общобиологичните характеристики, честотата, тежестта и ефектите върху хода и прогнозата на ОКР на съпътстващи тикови разстройства.

2. Да се потърси наличие на евентуални ендофенотипни маркери при коморбидното състояние ОКР+тикове като се установят конкретните когнитивни домени, които се засягат значимо и често при този контингент пациенти.

3. Да се очертае „картата“ на подлежащите дисфункционални мозъчни региони с оглед подпомагане на бъдещи ендофенотипно насочени невроизобразителни, невропатологични и фармакологични изследвания.

### 2. Задачи:

1. Оценка на честотата на някои коморбидни състояния при ОКР (по-специално на тиковите разстройства) чрез утвърдени клинични психиатрични и неврологични скали.

2. Изследване на широк спектър когнитивни функции при пациенти с доказано наличие на ОКР чрез добре обмислен набор от съвременни компютризирани неврокогнитивни тестове, корелиращи с дисфункция на определени мозъчни региони.

3. Анализирание на резултатите в сравнение с литературните данни и обобщаване на изведените аргументирани изводи според невроанатомичната локализация и функция.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

### Материал на изследване

В трите части на разработката бяха използвани 103 последователно пристигнали амбулаторни пациенти с ОКР на възраст 19 - 78 г. Те бяха изследвани чрез Y-BOCS и YGTSS, като съгласили се от тях 31 пациента на възраст 21 - 65 г. (средна възраст 41,19 г.; медиана 43,0 г.): 13 (42%) мъже и 18 (58%) жени, бяха изследвани чрез теста AGN, с всички възможни стимули (положителни, отрицателни и неутрални), от неврокогнитивната батарея CANTAB. Още 46 пациента с ОКР (21 с чисто ОКР и 25 с ОКР+тикове) бяха съпоставени с 29 демографски напасвани здрави контроли по 12 неврокогнитивни теста (MOT, AGN, CGT, PRM, SRM, SWM, SST, IED, OTS, RVP, IST, SSP) от неврокогнитивната батарея CANTAB за разширена невропсихологична оценка.

**Забележка:** Всички пациенти бяха изследвани в рамките на проект по спечелена изследователска стипендия за млади учени на Европейския невропсихофармакологичен колегиум за 2008 г. (2008 ECNP Research Grant for Young Scientists) с тема: "Търсене на когнитивен ендотип в разликите между пациенти с 'чисто' обесивно-компулсивно разстройство и с коморбидитет на ОКР и тикови разстройства, както и сред техните родственици от първа степен". Здравите контроли бяха предоставени от Университета на Кеймбридж.

### Методика на проучването

**ПРЕДМЕТ** на настоящето проучване бе изследването на клиничните и неврокогнитивните параметри при пациенти, страдащи от ОКР с и без придружаващи тикове.

**ОБЕКТ** на изследването бяха пациенти със сигурно диагностицирано чрез дългогодишно проследяване ОКР, последователно преминаващи през специализирана университетска клиника за резистентно ОКР в болницата „Кралица Елизабет II“, Уелуин Гардън Сити, Великобритания.

### Единици на наблюдение:

Логически единици – пациенти страдащи от ОКР.

Технически единици - бяха подбрани от медицинската документация на горепосочената клиника.

### Признаци на наблюдение:

#### Факториални признаци:

- Социално-демографски признаци, изследвани систематично - пол, възраст, образование, работна заетост, връзка със значим човек.

- Клинични признаци – тежест на обесивно-компулсивната симптоматика, наличие и степен на изразеност на тикове, наличие на клинична депресия, начало на заболяването.

**Резултативни признаци:**

- Получените стойности от използваните невропсихологични тестове и скали (различни при различните тестове).

**Инструментариум на проучването:**

За събиране и регистрация на данните при провеждане на проучването са използвани следните скали и тестове:

**• СКАЛА ЗА ОЦЕНКА НА ОБЕСИВНО-КОМПУЛСИВНА СИМПТОМАТИКА НА УНИВЕРСИТЕТИТЕ ЙЕЙЛ И БРАУН (Y-BOCS)**

- СКАЛА ЗА ОБЩА ТЕЖЕСТ НА ТИКОВЕ НА УНИВЕРСИТЕТА ЙЕЙЛ (YGTSS)

- ВЪПРОСНИК ЗА ИЗСЛЕДВАНЕ НА ТРЕВОЖНОСТТА НА SPIELBERG (STAI)

- СКАЛА ЗА ОЦЕНКА НА ДЕПРЕСИЯТА НА ВЕСК (BDI)

- СКАЛА ЗА ОЦЕНКА НА ДЕПРЕСИЯТА НА МОНТГОМЕРИ-АСБЕРГ (MADRS)

- СКАЛА ЗА ОБЩА КЛИНИЧНА ТЕЖЕСТ (CGI-S)

- СКАЛА ЗА ОЦЕНКА НА КОМПУЛСИВНАТА ЛИЧНОСТ (CPAS)

- СКАЛА ЗА ОЦЕНКА НА ИНВАЛИДИЗАЦИЯТА НА ШИЙЪН (SDS)

- КОМПЮТЪРНО-БАЗИРАНА НЕВРОКОГНИТИВНА БАТАРЕЯ НА УНИВЕРСИТЕТА КЕЙМБРИДЖ САНТАВ (тестове MOT, AGN, CGT, PRM, SRM, SWM, SST, IED, OTS, RVP, IST, SSP).

**ЗАБЕЛЕЖКА:** Всички процедури по настоящата разработка (респ. по проекта на ЕСНР) са извършени самостоятелно от автора, за което е представен официален документ.

## РЕЗУЛТАТИ

### Демографски данни

Разгледаните 103 последователно постъпващи в специализирана клиника за ОКР пациенти бяха във възрастовата амплитуда 19 - 78 години (средна възраст 40,77 ± 13,43 години; медиана 41,0 години). 48 от тях (46,6%) бяха мъже и 55 (53,4%) - жени. Пациентите в групата ОКР+тикове бяха предимно мъже (52,6% спрямо 29,6%;  $p < 0,05$ ).

При 75-те изследвани с разнообразни неврокогнитивни тестове индивиди (21 пациента с „чисто“ ОКР, 25 с ОКР+тикове и 29 здрави контроли) липсваха статистически значими междугрупови разлики при сравнението на средните стойности с различни тестове заедно и поотделно по възраст, пол и ниво на интелигентност. Тук са представени резултатите от теста Kruskal-Wallis за възраст ( $H(2)=3.331$ ,  $p=0,189$ , n.s.; за образование  $H(2)=2,723$ ,  $p=0.256$ , n.s. и за пол  $\chi^2(2, N = 75) = 0,524$ ,  $p = 0,77$ , n.s.). Виж Табл. 1.

	<i>Група</i>	<i>Възраст (год.)</i>	<i>IQ</i>	<i>Пол</i>
„Чисто ОКР“	Средно	42,0952	117,3810	1,6190
	SD	11,64433	5,25810	,49761
ОКР+тикове	Средно	41,2400	118,1600	1,6000
	SD	11,27785	4,90476	,50000
Контроли	Средно	36,3448	115,7586	1,6897
	SD	11,97401	5,50750	,47082
Общо	Средно	39,5867	117,0133	1,6400
	SD	11,78879	5,27742	,48323

**Таблица 1:** Пол, възраст и интелигентност на изследваните пациенти.

### Коморбидитет с тикови разстройства

Систематичното използване на признати клинични инструменти и комбинирането на резултатите от прилагането им с наблюдение на симптомите би трябвало да подобри диагностицирането на тикове, които иначе вероятно често биха били пропуснати - било поради по-голямата натовареност на лекарите, било поради ангажираността на пациента с водещото заболяване или поради факта, че коморбидните тикове изключително рядко ограничават грубо функционирането.

Многобройните публикации върху честотата на ОКР при тиковите разстройства навеждат на мисълта, че между тези заболявания може да се търси двупосочна генетична и патофизиологична връзка. Интересно е дали тиковите имат такава връзка и с коморбидна депресия – въпрос, който не е разглеждан до момента. Резултатите от

това проучване биха могли да подкрепят или да са в контраст с литературните данни, че пациентите с коморбидитет на тиково разстройство и ОКР изявяват симптоми по-рано, имат по-лошо образование и по-малка част от тях живеят в семейства, отколкото пациентите с „чисто“ ОКР.

По време на подробното насочено интервю пациентите бяха подложени на внимателно наблюдение. Тежестта на ОКР бе оценена от опитен клиницист количествено чрез Y-BOCS, а тежестта на тиковите - от втори независим клиницист отново количествено чрез Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS), чрез наблюдение по време на провежданото до този момент интервю за наличието на тикове и последваща целенасочена оценка за наличието, тежестта и евентуалните последствия от наличието на двигателни нарушения. Тези два инструмента са най-често използваните към момента и са се доказали при оценката на тези състояния.

След снемане на анамнезата бе прегледана и медицинската документация, като за всеки пациент бяха систематично извлечени данни за началото на заболяването, наличието на ОКР във фамилията, трудовата заетост, актуалните значими емоционални връзки и прилаганото в момента лечение.

#### **Анализ на данните от симптомните скали и принципи на изграждане на предлагания модел при коморбидитет с тикове**

Анализът бе проведен със SPSS 17.0. Разпределението на данните бе проверено с тестовете Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk за нормалност. Сравнението между групите бе направено с t-test за нормално разпределените данни и с ранговия тест на Wilcoxon при тези с различно от нормалното разпределение. Използвана бе линейна регресия за оценка на връзката между YBOCS и YGTSS. За проверка на допусканията и валидността на резултатите бяха използвани статистика на остатъците, разстояния на Cook и Mahalanobis, leverage, DFFit, CVR, VIP, тест Durbin-Watson. Случайни извадки с големина около 50% от основната бяха използвани за кръстосана валидизация на модела.

Според тестовете на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk всички клинични данни (с изключение на CGI и резултатите за депресия) са с нормално разпределение. Резултатите от клиничните скали са представени на Табл. 2.

При статистическия анализ не се откриват статистически значими междугрупови разлики за повечето клинични скали. Изключението беше скалата за оценка на компулсивна личност CPAS, където бе изчислена значима разлика между средните групови оценки при пациентите без тикове ( $9,6 \pm 6,68$ ) и тези с тикове ( $14,9 \pm 6,61$ ):  $t(40)=2,587$ ,  $p<0,013$ ). Групата пациенти с коморбидни тикови разстройства показва и малко по-високи оценки за тревожност, депресия, тежест и инвалидизация от заболяването.

<i>Група\Клинична скала</i>		<i>STAI</i>	<i>BDI</i>	<i>Y-BOCS</i>	<i>MADRS</i>	<i>SDS</i>	<i>CPAS</i>	<i>CGI-S</i>
„Чисто“ ОКР	Средно	45,1000	17,5263	18,7619	12,3500	13,7500	9,6000	3,8095
	SD	14,65713	10,18915	8,67124	9,42714	7,56637	6,67596	1,16701
ОКР+тикове	Средно	52,1250	23,0400	21,1600	14,6000	16,4167	14,9091	4,0833
	SD	16,61668	13,16397	5,22558	9,30054	6,49359	6,61102	1,05981
Общо	Средно	48,9318	20,6591	20,0652	13,6000	15,2045	12,3810	3,9556
	SD	15,97294	12,15777	7,03137	9,31860	7,04662	7,08813	1,10691

**Таблица 2:** Средни стойности на резултатите от някои клинични скали при „чисто“ ОКР и ОКР+тикове.

### **YBOCS**

Повечето пациенти бяха добре познати на екипа в клиниката и диагнозата ОКР им бе поставена отдавна, което снижава диагностичните съмнения до възможния минимум.

Тежестта на ОКР, измерена с YBOCS, също покрива цялата амплитуда на скалата. Средната групова тежест на заболяването бе умерена (19,08 т.; медиана 19,00 т.). Като очаквахме, тежестта на obsесивно-компулсивните симптоми се оказа по-голяма при групата с коморбидно тиково разстройство (15,3±8,9 спрямо 20,4±8,1; p<0,05).

### **YGTSS**

Само 27 пациента бяха без тикове, а при останалите 76 пациента тежестта на тиковите варираше от 3 до 98 т. по YGTSS. Някои важни характеристики на коморбидната извадка са представени в Табл. 3.

**Таблица 3:** Характеристики на извадката с ОКР+тикове.

	<i>Възраст (год.)</i>	<i>Начало (год.)</i>	<i>YBOCS</i>	<i>YGTSS</i>	<i>Тежест на вокалните тикове</i>	<i>Тежест на моторните тикове</i>	<i>Обща тежест на тиковете</i>	<i>Увреждане</i>
<b>Средно</b>	40,77	18,56	19,08	12,16	2,05	6,24	8,29	3,86
<b>Медиана</b>	41,00	17,00	19,00	6,00	0,00	6,00	6,00	0,00
SD	13,431	11,465	8,596	16,427	4,119	5,359	8,459	8,879
<b>Минимум</b>	19	4	0	0	0	0	0	0
<b>Максимум</b>	78	75	40	92	20	22	42	50

Бяха разгледани отделно моторните тикове, вокалните тикове, степента на увреждане от тях и общият им сбор (вокални тикове: 0 - 20, моторни тикове: 3 - 22, общ сбор на тежестта: 3 – 42; степен на увреждане: 0 - 50 т. обобщено от целия обем на скалата) (Табл. 4).

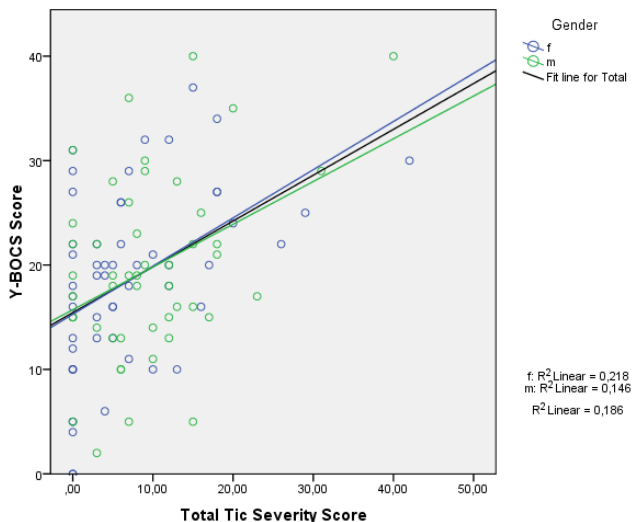
Повечето пациенти бяха с ниска степен на увреждане по YGTSS. Всъщност, много от тях просто не забелязваха тиковите си, но внимателното наблюдение показва значително по-висока от очакваната честота на тикове - 73,8%. Двама пациента (1,9%) бяха с тежки тикове (обща оценка по YGTSS 40 - 49 т.), един (1%) беше с изразена тежест на тиковите (30 - 39 т.), при 5 (4,9%) тежестта на тиковите бе умерена (20 – 29 т.), при 24 пациента тежестта на тиковите бе лека (< 20 т.). При останалите 44 пациента (42,7%) тиковите имаха минимална тежест (под 10 т. по YGTSS).

<i>Показател</i>	<i>Пол</i>	<i>Средна стойност</i>	<i>Стандартно отклонение</i>
<b>Възраст (години)</b>	<b>Жени</b>	42,82	13,23
	<b>Мъже</b>	38,42	13,41
<b>Начало (години)</b>	<b>Жени</b>	18,74	10,15
	<b>Мъже</b>	18,33	13,06
<b>Y-BOCS общ сбор</b>	<b>Жени</b>	18,56	8,55
	<b>Мъже</b>	19,67	8,69
<b>YGTSS общ сбор</b>	<b>Жени</b>	10,56	16,55
	<b>Мъже</b>	13,98	16,26
<b>Тежест на вокалните тикове</b>	<b>Жени</b>	2,16	4,27
	<b>Мъже</b>	1,92	3,98
<b>Тежест на моторните тикове</b>	<b>Жени</b>	4,95	5,02
	<b>Мъже</b>	7,73	5,39
<b>Обща тежест на тиковите</b>	<b>Жени</b>	7,11	8,65
	<b>Мъже</b>	9,65	8,12
<b>Увреждане</b>	<b>Жени</b>	3,45	8,86
	<b>Мъже</b>	4,33	8,97

**Таблица 4:** Актуална възраст, възраст при началото на заболяването и обща тежест на симптоматиката при двата пола с ОКР+тикоче.

## Корелация между тежестта на ОКР и тежестта на коморбидните тикове

Особено интересна бе находката, че тежестта на тиковите корелира с тежестта на ОКР по YBOCS (Фиг. 1).



**Фигура 1:** Корелация между тежестта на ОКР и тежестта на тиковите.

Корелацията бе умерена, но линейна. Проверихме за извънредни стойности чрез стандартизирани остатъци и за случаи, които повлияват силно на модела - чрез разстоянията на Cook и Mahalanobis и чрез leverage. При един от случаите Mahalanobis се оказа 15,87, но повторното прилагане на модела без този случай промени резултатите съвсем незначително и не намали значимостта на модела. Проблеми не бяха открити и чрез DFFit и CVR.

За генерализацията на изградения от нас модел на заболяването можехме да съдим по проверката на предположенията – променливите бяха интервални, нямаше нулева вариабилност на предиктора, нямаше мултиколинearност, грешките бяха независими според теста Durbin-Watson, грешките бяха нормално разпределени, всички стойности на YBOCS бяха независими и от различни хора, моделираната зависимост бе линейна.

За кръстосано валидизиране или за оценка на точността на модела при различни извадки използвахме  $R^2$  и приложихме модела няколко пъти при различни случайно избрани групи с обхват по около 50% от общата извадка, като не наблюдавахме нито нарушаване на значимостта на модела, нито много различаващи се стойности.

Проверихме и евентуалното въздействие на други фактори, които тествахме без моделът да загуби значимостта си: пол (мъже -  $R^2=0,146$ ,  $F(1, 46) = 7,858$ ,  $p < 0,01$ ; жени

-  $R^2=0,218$ ,  $F(1, 53) = 14,749$   $p < 0,001$ ), образование (взета матура -  $R^2=0,235$ ,  $F(1, 46) = 14,157$ ,  $p < 0,001$ ; без взета матура -  $R^2=0,168$ ,  $F(1, 29) = 5,875$ ,  $p < 0,05$ ), фамилна обремененост (с -  $R^2=0,265$ ,  $F(1, 18) = 6,501$ ,  $p < 0,05$ ; без -  $R^2=0,226$ ,  $F(1, 72) = 21,037$ ,  $p < 0,001$ ).

### Начало на заболяването

При проучваната извадка началото на заболяването бе между 4- и 75-годишна възраст (средна възраст при началото 18,56 г., медиана 17,0 г.). Открихме статистически значима разлика между групите с и без тикове с по-ранно начало на obsесивно-компулсивната симптоматика в групата с коморбидно тиково разстройство (22,2 спрямо 17,3 г.;  $p < 0,05$ ).

<i>Показател</i>	<i>ОКР без тикове (n=27)</i>	<i>ОКР+тикове (n=76)</i>	<i>P (2-tailed)</i>
<b>Относителен дял на мъжете</b>	29,6%	52,6%	0,04*
<b>Възраст (години)</b>	45,26+/-13,8	39,17 +/-13,0	0,04*
<b>Възраст при началото (години)</b>	22,2 +/- 11,7	17,3 +/- 11,2	0,04*
<b>Y-BOCS общ сбор</b>	15,3 +/- 8,9	20,4 +/- 8,1	0,01*
<b>Фамилна обремененост с ОКР</b>	12,5%	24,3%	0,264 (NS)
<b>Лечение с антипсихотик</b>	40,0%	35,5%	0,811 (NS)
<b>Лошо образование (без матура)</b>	36,4%	40,4%	0,802 (NS)
<b>Няма значима връзка</b>	24,0%	54,9%	0,007**
<b>Клинична депресия</b>	18,5%	17,1%	0,869 (NS)
<b>Без работа</b>	29,2%	43,8%	0,237 (NS)

**Таблица 5:** Сравнение на някои показатели при двата пола в извадките с „чисто“ ОКР и ОКР+тикове.

### **Липса на значима емоционална връзка**

Оказа се, че 25 от пациентите с чисто ОКР и 71 от тези с коморбидно тиково разстройство ( $p < 0,01$ ) към момента живееха сами. За седем пациента от изследваната извадка не можахме да наберем данни за този параметър (трудно би могло да се установи дали за тях връзката бе значима поради малката продължителност, липсата на емоционална обвързаност или това, че бе приключила скоро).

### **Други характеристики**

Макар да липсваха статистически значими разлики, пациентите без тикове имаха малко по-добро образование и по-голяма част от тях работеха. Много по-малко от фамилно обременените с ОКР пациенти имаха завършено средно образование (60,0% спрямо 34,4% от пациентите без фамилна обремененост).

Една допълнителна находка бе липсата на междугрупова разлика по отношение на коморбидитета с депресия (Табл. 5).

### **Неврокогнитивни тестове**

#### **Вземане на решения и инхибиторен контрол върху позитивни и негативни стимули (AGN)**

Средното време за верен отговор за отделните стимули бе нормално разпределено - както при смяна на валенциите, така и без такава. Вариациите също бяха хомогенни и със, и без смяна на валенциите и това ни позволи да извършим вариационен анализ (ANOVA).

Оказа се, че при пациентите с ОКР средното време за верен отговор е различно за различните стимули. Те отговаряха най-бавно на неутрални стимули ( $573,50 \pm 91,07$ ), а на негативните и позитивните стимули отговаряха за почти еднакво време (съответно,  $496,54 \pm 74,75$  и  $494,72 \pm 68,92$ ). Разликата бе статистически значима:  $F(2,90)=10,094$ ,  $p=0,00011$ ,  $\omega=0,428$ . Тази тенденция не се промени съществено от това дали се сменяха стимулите (съотв.,  $573,85 \pm 93,93$ ,  $496,41 \pm 77,62$  и  $494,45 \pm 76,5$ ;  $F(2,90)=9,214$ ,  $p=0,00023$ ,  $\omega=0,41$ ) или не (съотв.,  $571,8 \pm 105,63$ ,  $469,8 \pm 77,55$  и  $496,16 \pm 68,29$ ;  $F(2,90)=8,055$ ,  $p=0,00061$ ,  $\omega=0,3896$ ). Възможно най-консервативните post hoc анализи с корекция на Bonferroni потвърдиха, че разликата между реакцията на неутрални стимули спрямо другите групи бе значима ( $M = 573.498$ ,  $SD = 91,07$ ,  $p < 0,01$ ; позитивни  $M = 494,716$ ,  $SD = 68,92$  и негативни  $M = 496,539$ ,  $SD = 74,75$ ,  $p < 0,01$ ), а между позитивните и негативните стимули статистически значима разлика липсваше (Табл. 6). Не бе констатирано влияние върху тези разлики на пола и наличието на тикове.

Общият брой отговори на дистрактори при всичките оценени блокове бе също най-голям при неутралните думи:  $12,58 \pm 7,61$  (при негативните бе  $7,84 \pm 6,87$ , а при позитивните -  $9,74 \pm 8,21$ ). Разликата не достигна за малко статистическа значимост, но тенденцията бе явна ( $p=0,051$ ). При случаите без смяна на стимулите броят отговори при неутрални думи бе  $7,42 \pm 4,06$  спрямо

съотв.  $4,06 \pm 3,97$  и  $4,06 \pm 3,72$  ( $p < 0,001$ ). При промяна на стимула статистически значима разлика липсваше ( $5,16 \pm 4,06$  при неутрални,  $3,77 \pm 3,47$  при негативни и  $5,68 \pm 4,83$  при позитивни;  $p = n.s.$ ).

Поради липсата на нормално разпределение използвахме теста Kruskal–Wallis. Статистическата значимост бе оценена с асимптотна статистика и чрез метода Монте Карло. Оказа се, че общият брой отговори на дистрактори се повлиява значимо от вида на стимула ( $H(2)=8,708$ ;  $p < 0,05$ ), но статистическа значимост показва само разликата между неутралните и негативните стимули. Тестовите на Mann-Witney бяха използвани за проследяване на резултатите, като за да не се увеличи грешката от първи род използвахме корекция на Bonferroni, т.е. приехме в случая ниво на сигнификантност  $p=0,0167$ . Изясни се, че грешките на дистрактори бяха много повече при представяне на неутрални, отколкото на негативни стимули ( $U=273$ ,  $r=-0,372$ ), а между другите групи липсваше сигнификантна разлика.

Тези съотношения не се променяха, когато нямаше смяна на стимула ( $H(2)=15,209$ ,  $p < 0,001$ ). При post hoc тестовите с корекция на Bonferroni отново липсваше статистически значима разлика между позитивните и негативните стимули, а такава беше налице между неутрални и негативни ( $U=246,5$ ,  $r=-0,4$ ), както и между позитивни и неутрални ( $U=239$ ,  $r=-0,43$ ).

Когато стимулът се сменяше, обаче, не бе регистрирана статистическа значимост ( $H(2)=3,289$ ;  $p = n.s.$ ). Резултатите за грешки при посочване на дистрактор са представени в Табл. 7.

Съотношенията се запазиха и за пропуснатите отговори на таргетния стимул -  $11,42 \pm 11,14$  за неутралните,  $5,90 \pm 4,78$  за позитивните, и  $3,58 \pm 4,26$  за негативните думи ( $p < 0,001$ ). Когато парадигмата не се променяше, пропуските бяха в следния ред:  $5,94 \pm 5,84$  за неутралните,  $2,74 \pm 2,67$  за позитивните и  $1,81 \pm 2,83$  за негативните думи. Когато парадигмата се променяше, подреждането ставаше, съотв.,  $5,48 \pm 5,92$ ,  $3,16 \pm 2,92$  и  $1,77 \pm 1,87$  ( $p < 0,01$ ). Във всички групи правеше впечатление по-големият брой пропуснати неутрални прицелни стимули.

Общият брой пропуснати отговори на таргетния стимул се повлияваше значимо от вида на стимула ( $H(2)=11,036$ ;  $p < 0,05$ ). Последващият анализ разкри, че пропускането на неутрални цели бе значително по-често, отколкото на афективно оцветени стимули ( $U=272,0$ ,  $r=-0,37$ ;  $p < 0,005$  спрямо негативните и  $U=313,5$ ,  $r=-0,30$ ,  $p < 0,05$  спрямо позитивните). Точната стойност бе  $p=0,0182$ , което бе важно за корекцията на Bonferroni (приетата стойност бе надхвърлена).

Резултатите, когато нямаше смяна на стимула, бяха сходни: ( $H(2)=13,88$ ;  $p < 0,005$ ), като разликата между позитивните и негативните стимули нямаше статистическа значимост, но сигнификантни разлики бяха налице между другите групи - неутрална и негативна ( $U=246,5$ ,  $r=-0,42$ ;  $p < 0,001$ ) и позитивна и неутрална ( $U=239,0$ ,  $r=-0,43$ ;  $p < 0,001$ ).

<i>Коригирана латенция</i>	<i>Общо (средно±SD)</i>	<i>При смяна (средно±SD)</i>	<i>Без смяна (средно±SD)</i>
Неутрални	573,498±91,07	573,85±93,93	571,8±105,63
Негативни	496,539±74,75	496,41±77,62	496,8±77,55
Позитивни	494,716±68,92	494,45±76,5	496,16±68,29
<b>P</b>	0,00011*	0,00023*	0,00061*

**Таблица 6:** Време до правилен отговор (\* $p < 0.01$ ).

<i>Грешки при дистрактор</i>		<i>Средно</i>	<i>SD</i>	<i>Среден ранг</i>	<i>p</i>
Общо	Позитивни	9,74	8,214	44,53	$p = n.s.$
	Неутрални	12,58	7,610	58,10	
	Негативни	7,84	6,871	38,37	
С промяна на стимула	Позитивни	5,68	4,826	50,92	$p = n.s.$
	Неутрални	5,16	4,059	50,21	
	Негативни	3,77	3,471	39,87	
Без промяна на стимула	Позитивни	4,06	3,723	39,35	$p < 0,001$
	Неутрални	7,42	4,064	62,34	
	Негативни	4,06	3,966	39,31	

**Таблица 7:** Грешки при дистрактори.

При смяна на стимула ( $H(2)=6,117$ ,  $p < 0,05$ ), значимост имаше само разликата между неутралните и негативните стимули ( $U=321,5$ ,  $r=-0,29$ ,  $p < 0,05$ ), но тази значимост се изгуби при прилагане на корекцията на Bonferroni. Резултатите са представени в Табл. 8.

<i>Пропуски на прицелни стимули</i>		<i>Средно</i>	<i>SD</i>	<i>Среден ранг</i>	<i>p</i>
<b>Общо</b>	<b>Позитивни</b>	5,90	4,784	48,74	p < 0,05
	<b>Неутрални</b>	11,42	11,144	57,37	
	<b>Негативни</b>	3,58	4,257	34,89	
<b>С промяна на стимула</b>	<b>Позитивни</b>	3,16	2,922	48,69	p < 0,05
	<b>Неутрални</b>	5,48	5,921	54,39	
	<b>Негативни</b>	1,77	1,875	37,92	
<b>Без промяна на стимула</b>	<b>Позитивни</b>	2,74	2,670	47,21	p < 0,05
	<b>Неутрални</b>	5,94	5,836	59,48	
	<b>Негативни</b>	1,81	2,833	34,31	

**Таблица 8:** Пропуски на прицелни стимули.

#### **Други неврокогнитивни тестове**

#### **Сравнение на ОКР пациенти и контроли**

#### **Данни с нормално разпределение:**

При контролите бе регистрирана по-висока готовност за поемане на риск при покачване на залога ( $M=5,003$ ,  $SE=0,27$ ) в сравнение с пациентите, страдащи от ОКР ( $M=0,3814$ ,  $SE=0,29$ ). Разликата бе със статистическа значимост  $t(71)= 2,76, p=0,007$ ,  $r=0,31$ . Регистрирани бяха статистически значимо по-високи резултати на SST – Средна стойност успешни спирания [ $t(72)= 2,44, p=0,017$ ,  $r = ,28$ ] при контролите ( $M=573,6$ ,  $SE=39,26$ ) в сравнение с пациентите, страдащи от ОКР ( $M=475,1$ ,  $SE=20,21$ ).

Регистрирани бяха статистически значимо по-високи резултати на SST – Среден брой правилни или неправилни спирания [ $t(72)= 2,45$ ;  $p = 0,016$ ,  $r = ,28$ ] при контролите ( $M=572,3$ ,  $SE=39,25$ ) в сравнение с пациентите, страдащи от ОКР ( $M=473,4$ ,  $SE=20,20$ ).

Регистрирани бяха статистически значимо по-ниски резултати на OTS - Средно време до правилен отговор [ $t(72)= 2,79$ ;  $p = 0,007$ ,  $r = ,31$ ] при контролите ( $M=17792,90$ ,  $SE=1298,23$ ) в сравнение с пациентите, страдащи от ОКР ( $M=24957,75$ ,  $SE=2216,65$ ).

Регистрирани бяха статистически значимо по-високи резултати на OTS – Задачи, решени при първия избор [ $t(72)= 2,86$ ;  $p=0,006$ ,  $r=0,32$ ] при контролите ( $M=18,03$ ,  $SE=0,70$ ) в сравнение с пациентите, страдащи от ОКР ( $M=15,23$ ,  $SE=0,65$ ).

#### **Данни с разпределение различно от нормалното:**

Прилагането на теста Mann-Whitney даде следните резултати:

1) контролите показваха значимо по-високи стойности за AGN общ брой пропуски (позитивно превключване) ( $Mdn=472,5$ ), отколкото пациентите, страдащи от ОКР ( $Mdn=472,1$ ):  $U=414,0$ ;  $p=0,006$ ;

2) контролите показваха значимо по-ниски резултати на CGT -Качество на взимане на решения при спад ( $Mdn=1,0$ ), отколкото пациентите, страдащи от ОКР ( $Mdn=1,0$ ):  $U=472,5$ ;  $p=0,014$ ;

3) контролите показваха значимо по-високи резултати на IST - Средно Р (правилно) с условие фиксирана печалба ( $Mdn=0,9$ ), отколкото пациентите, страдащи от ОКР ( $Mdn=0,76$ ):  $U=291,0$ ;  $p<0,0001$ ;

4) контролите показваха значимо по-ниски резултати на IST - Средно време до отваряне на квадрат с условие фиксирана печалба ( $Mdn=481,85$ ), отколкото пациентите, страдащи от ОКР ( $Mdn=795,91$ ):  $U=357,0$ ;  $p=0,001$ ;

5) контролите показваха значимо по-високи резултати на IST - Среден брой отворени квадрати на опит с условие фиксирана печалба ( $Mdn=22,9$ ), отколкото пациентите, страдащи от ОКР ( $Mdn=11,1$ ):  $U=277,5$ ;  $p<0,001$ ;

6) контролите показваха значимо по-ниски резултати на IST - Грешки при избора с условие фиксирана печалба ( $Mdn=0$ ), отколкото пациентите, страдащи от ОКР ( $Mdn=1$ ):  $U=356,5$ ;  $p<0,001$ ;

7) контролите показваха значимо по-високи резултати на IST - Общ брой правилни отговори с условие фиксирана печалба ( $Mdn=9$ ), отколкото пациентите, страдащи от ОКР ( $Mdn=8$ ):  $U=373,5$ ;  $p=0,001$ ;

8) контролите показваха значимо по-ниски резултати на SST - Грешки с посоката ( $Mdn=0$ ), отколкото пациентите, страдащи от ОКР ( $Mdn=2$ ):  $U=265,5$ ;  $p<0,001$ ;

9) контролите показваха значимо по-високи резултати на IED - Грешки при завършените опити ( $Mdn=12$ ), отколкото пациентите, страдащи от ОКР ( $Mdn=9$ ):  $U=332,0$ ;  $p<0,001$ ;

10) контролите показваха значимо по-високи резултати на IED - Брой завършени опити ( $Mdn=77$ ), отколкото пациентите, страдащи от ОКР ( $Mdn=66$ ):  $U=264,5$ ;  $p<0,001$ ;

11) контролите показваха значимо по-високи резултати на IED - Завършени етапи ( $Mdn=9$ ), отколкото пациентите, страдащи от ОКР ( $Mdn=9$ ):  $U=377,0$ ;  $p<0,001$ ;

12) контролите показваха значимо по-ниски резултати на OTS - Среден брой избори до правилния ( $Mdn=1,375$ ), отколкото пациентите, страдащи от ОКР ( $Mdn=1,5833$ ):  $U=363,0$ ;  $p=0,007$ ;

13) контролите показваха значимо по-ниски резултати на OTS - Среден брой избори до правилния с пет хода ( $Mdn=1,5$ ), отколкото пациентите, страдащи от ОКР ( $Mdn=1,75$ ):  $U=419,5$ ;  $p=0,026$ ;

14) контролите показаха значимо по-ниски резултати на OTS - Среден брой избори до правилния с шест хода (Mdn=2,25), отколкото пациентите, страдащи от ОКР (Mdn=2,5): U=440,5; p=0,048;

15) контролите показаха значимо по-ниски резултати на OTS - Средно време до първия избор с два хода (Mdn=5162,5), отколкото пациентите, страдащи от ОКР (Mdn=5848,0): U=433,0; p=0,04;

16) контролите показаха значимо по-ниски резултати на OTS - Средно време до първия избор с три хода (Mdn=6221,75), отколкото пациентите, страдащи от ОКР (Mdn=7873,0): U=330,0; p=0,001;

17) контролите показаха значимо по-ниски резултати на OTS - Средно време до правилния избор с два хода (Mdn=5289,5), отколкото пациентите, страдащи от ОКР (Mdn=6846,0): U=418,0; p=0,025;

18) контролите показаха значимо по-ниски резултати на OTS - Средно време до правилния избор с три хода (Mdn=7121,00), отколкото пациентите, страдащи от ОКР (Mdn=9727,25): U=315,0; p=0,001;

19) контролите показаха значимо по-ниски резултати на OTS - Средно време до правилния избор с пет хода (Mdn=20492,75), отколкото пациентите, страдащи от ОКР (Mdn=37775,00): U=439,0; p=0,047;

20) контролите показаха значимо по-високи резултати на OTS - Брой решени задачи при пръв избор с четири хода (Mdn=3,0), отколкото пациентите, страдащи от ОКР (Mdn=3,0): U=427,5; p=0,02;

21) контролите показаха значимо по-високи резултати на OTS - Брой решени задачи при пръв избор с пет хода (Mdn=3,0), отколкото пациентите, страдащи от ОКР (Mdn=1,0): U=393,5; p=0,007;

22) контролите показаха значимо по-ниски резултати на SSP - Средно време до последния отговор (Mdn=3157,0), отколкото пациентите, страдащи от ОКР (Mdn=6041,3): U=5,0; p<0,001;

23) контролите показаха значимо по-високи резултати на SSP - Дължина на поредицата (Mdn=6), отколкото пациентите, страдащи от ОКР (Mdn=6): U=422,0; p=0,009;

24) контролите показаха значимо по-ниски резултати на SWM - Стратегия (Mdn=31,0), отколкото пациентите, страдащи от ОКР (Mdn=34,0): U=455,5; p=0,029;

25) контролите показаха значимо по-високи резултати на PRM - Пропорция правилни отговори в блок 1 (Mdn=100,0), отколкото пациентите, страдащи от ОКР (Mdn=91,6): U=411,5; p=0,008.

## Сравнение на ОКР пациенти (с тикове и без) и контроли

### AGN

Макар че латентното време до отговор бе по-дълго при пациентите с коморбидни тикови разстройства, отколкото при „чистото“ ОКР, разликата между тях не достига статистическа значимост.

Размерът на групата позволяваше прилагане на теста Kruskal-Wallis за оценка на разликите между пропуските. При промяната на условието към позитивно тези разлики достигат статистическа значимост ( $H(2) = 11,373$ ,  $P = 0,003$ ) при средни оценки за групата без тикове  $1,8 \pm 2,48$ , за пациентите с тикове  $4,0 \pm 4,1$  и за контролите  $1,0 \pm 1,76$ . Пропорциите на вариабилността на ранжираната зависима променлива показваха значителен размер на ефекта ( $\eta = 0,40$ ). Използвахме и последващи тестове, за да изчислим разликите по двойки сред трите групи. Резултатите от тези тестове показаха статистически значима разлика между групата на пациентите с тикове и другите две групи: съотв.,  $U=163,0$ ,  $p=0,043$ ,  $r=0,30$  и  $U=180,5$ ,  $p=0,001$ ,  $r=0,44$ , като при контролиране на грешката от първи род (например чрез подхода на Bonferroni) първата се загуби. Между другите групи разлики нямаше. Пропуските при промяна на условието към негативно не достигнаха статистическа значимост, но бяха близо до нея ( $H(2) = 5,673$ ,  $asump P = 0,059$  exact  $p=0,057$ , n.s.).

### PRM

Получените резултати имаха разпределение, различно от нормалното. Тестът Kruskal-Wallis показа, че разликата при Пропорция правилни отговори в блок 1 достига статистическа значимост ( $H(2)=7,127$ ,  $p=0,028$ ). При post hoc тестовете значима разлика между групите пациенти не бе открита, но такава бе регистрирана при сравнението между контролите и „чистото“ ОКР:  $U=182,0$ ,  $p=0,026$ , както и между контролите и коморбидната група:  $U=229,5$ ,  $p=0,02$ . Най-много правилни разпознавания регистрираха контролите ( $96,13 \pm 5,31$ ), по-малко - пациентите с „чисто“ ОКР ( $92,5 \pm 7,1$ ), а най-нисък бе процентът правилни разпознавания при коморбидната група ОКР+тикове ( $89,0 \pm 14,38$ ). Макар че броят правилно разпознати модели от втория блок намалю, междугруповите съотношения се запазиха – съотв.,  $83,33 \pm 14,77$ ;  $80,83 \pm 11,18$  и  $78,33 \pm 15,96$ . Липсваше съществена разлика в латентното време преди отговор (съответно, за първия блок  $2378,00 \pm 1094,22$ ;  $2039,45 \pm 609,44$ ;  $2305,17 \pm 663,39$  и за втория -  $1985,89 \pm 1057,03$ ;  $1845,72 \pm 430,12$ ;  $2073,92 \pm 645,36590$ )

### SRM

Получените резултати не показаха статистически значими разлики, но бе видно, че верните отговори бяха по-чести при контролите ( $82,76 \pm 17,50$ ) и по-редки - при пациентите ( $74,22 \pm 23,20$ ), като намаляваха с напредването на теста ( $80,0 \pm 17,72$  и  $73,33 \pm 21,32$ ). Латентните периоди не се различаваха значимо:  $3396,03 \pm 3807,62$  и  $2502,00 \pm 1553,57$  за първия блок и  $2498,33 \pm 1829,09$  и  $2095,03 \pm 986,36$  за втория.

## IED

Получените резултати бяха с разпределение, различно от нормалното. Тестът Kruskal-Wallis показа, че разликите при IED - Грешки при завършени опити, IED - Опити в завършените етапи, IED - Брой завършени етапи достигнаха статистическа значимост: съотв.,  $H(2) = 12,704$ ,  $P < 0,002$ ,  $H(2) = 18,723$ ,  $P < 0,001$ ,  $H(2) = 16,062$ ,  $P = 0,001$ . Post hoc тестовете не намериха значима разлика между групите пациенти, но показаха такава при сравнението между контролите и „чистото“ ОКР: съотв.  $U=156,5$ ,  $p=0,006$ ;  $U=135,0$ ,  $p=0,002$ ;  $U=174,0$ ,  $p=0,0002$  и между контролите и групата с ОКР и тикове: съотв.  $U=175,0$ ,  $p=0,001$ ;  $U=129,5$ ,  $p=0,00005$ ;  $U=203,0$ ,  $p=0,00008$ . Статистически значими разлики регистрирахме при грешките, направени по време на завършените етапи (да припомним, че изследваните, които се провалят на който и да е етап, имат по-малка възможност да натрупат грешки). Тези грешки бяха съответно  $16,31 \pm 8,69$  за контролите,  $11,6 \pm 9,1$  за „чистото“ ОКР,  $9,56 \pm 5,47$  за коморбидното ОКР+тикове и  $10,47 \pm 7,29$  за пациентите като цяло. Общите (или по-точно – приравнените) грешки, макар и да не достигнаха статистическа значимост заради голямата девиация, също показаха съществена разлика между пациентите и контролите (съотв.,  $35,02 \pm 37,3$  и  $16,31 \pm 8,69$ ).

Не регистрирахме значима разлика между двете групи пациенти по отношение на опитите в завършените етапи и броя завършени етапи, но такава бе налице при сравнението на контролите ( $80,86 \pm 14,21$  и  $9,0 \pm 0,0$ ) с „чистото“ ОКР ( $68,1 \pm 19,4$  и  $8,3 \pm 0,92$ ) и на контролите с коморбидното ОКР+тикове ( $61,2 \pm 19,01$  и  $7,84 \pm 1,95$ ), както и при сравнението на контролите с обединените пациентски групи ( $64,26 \pm 19,28$  и  $8,04 \pm 1,58$ ).

При разглеждане на всички участници, които успяха да завършат напълно теста, се откриха статистически значими разлики по повечето параметри, като резултатите са представени в Табл. 9.

## OTS

Тестовете Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk показаха, че сред получените резултати OTS - Средно време до правилен отговор и OTS - Брой решени задачи при пръв избор бяха с нормално разпределение. Презумпцията за хомогенност на вариацията бе проверена с цел да се използва ANOVA. Тя бе валидна за OTS - Брой решени задачи при пръв избор, но не и за OTS - Средно време до правилен отговор (според тестовете Levene и Brown-Forsythe). Ето защо, последващият анализ на резултатите бе извършен чрез по-консервативния подход на Bonferroni, както и с теста Games-Howell при нарушена презумпция за хомогенност. И за двата параметра бе открита статистическа значимост (съотв.  $F=4,191$ ,  $p=0,019$  и  $F=4,573$ ,  $p=0,014$ ), което бе потвърдено и с теста на Welch ( $F=3,851$ ,  $p=0,031$ ). Post hoc тестовете с корекцията на Bonferroni показаха, че тази значима разлика се дължи на резултатите от групата с ОКР+тикове при OTS - Средно време до правилен отговор ( $27606,86 \pm 17621,14$  спрямо  $17792,89 \pm 6991,17$  при контролите;  $p=0,015$ ). Значимостта се загуби при прилагане на тест Tamhane или Games-Howell. Бе констатирана значима разлика и при OTS - Брой

решени задачи при пръв избор ( $14,64 \pm 4,86$  спрямо  $18,03 \pm 3,75$  за контролите;  $p=0,13$ ). При използването на теста Mann-Whitney статистическата значимост достигна  $p=0,046$ .

Оценявани променливи	Средно			SD		
	„Чисто“ ОКР	ОКР +тикове	Контроли	„Чисто“ ОКР	ОКР +тикове	Контроли
Грешки за завършени етапи	11,60	9,56	16,31	9,11	5,47	8,70
Опити на завършени етапи	68,10	61,20	80,86	19,40	19,01	14,21
EDS грешки	12,20	9,64	5,28	11,69	10,91	4,98
Pre-ED грешки	5,79	6,62	6,60	2,27	3,96	2,13
Общ брой грешки	22,75	20,8400	16,31	16,79	12,68	8,70
Общ брой грешки (етап 6)	0,45	0,32	0,72	0,76	0,48	1,28
Общ брой грешки (етап 8)	12,20	9,64	6,17	11,69	10,91	6,83
Завършени етапи	8,30	7,84	9,00	0,92	1,95	0,00
Общ брой грешки (приравнен)	30,25	38,84	16,31	23,79	45,48	8,70
Общ брой етапи	88,10	83,20	80,86	28,17	21,56	14,21

**Таблица 9:** Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на IED.

Останалите резултати бяха разгледани с теста Kruskal-Wallis, като статистически значими разлики бяха открити при OTS - Среден брой избори до правилния ( $H(2)=7,286$ ,  $p=0,026$ ), OTS - Среден брой избори до правилния с пет хода ( $H(2)=6,600$ ,  $p=0,037$ ), OTS - Средно време до първия избор с три хода ( $H(2)=12,483$ ,  $p=0,002$ ), OTS - Средно време до правилния отговор с три хода ( $H(2)= 12,715$ ,  $p=0,002$ ), OTS - Брой решени задачи при пръв избор ( $H(2)= 8,142$ ,  $p=0,017$ ), OTS - Брой решени задачи при пръв избор с пет хода ( $H(2)=9,103$ ,  $p=0,011$ ).

Последващите тестове Mann-Whitney показаха, че между двете групи пациенти нямаше статистически значима разлика. Между групата на пациентите с „чисто“ ОКР и контролите такива разлики имаше по всички параметри с изключение на OTS - Среден брой избори до правилния с пет хода и OTS - Брой решени задачи при пръв избор с пет хода (съотв., OTS - Среден брой избори до правилния  $U=180,5$ ,  $p=0,022$ ; OTS - Среден брой избори до правилния с пет хода  $U=242,5$ ,  $p=0,218$ , n.s.; OTS - Средно време до първия избор с три хода  $U=135,0$ ,  $p=0,001$ ; OTS - Средно време до правилния отговор с три хода  $U=130,0$ ,  $p=0,001$ ; OTS - Брой решени задачи при пръв избор  $U=198,0$ ,  $p=0,035$ ; OTS - Брой решени задачи при пръв избор с пет хода  $U=229,0$ ,  $p=0,122$ , n.s.). Сравнението между групата с ОКР, придружено с тикове и контролите показва статистически значими разлики по всички параметри (съотв. OTS - Среден брой избори до правилния  $U=182,5$ ,  $p=0,024$ ; OTS - Среден брой избори до правилния с пет хода  $U=177,0$ ,  $p=0,011$ ; OTS - Средно време до първия избор с три хода  $U=195,0$ ,  $p=0,031$ ; OTS - Средно време до правилния избор с три хода  $U=185,0$ ,  $p=0,019$ ; OTS - Брой решени задачи при пръв избор  $U=182,0$ ,  $p=0,009$ ; OTS - Брой решени задачи при пръв избор с пет хода  $U=164,5$ ,  $p=0,003$ ).

### SSP

Разгледаните резултати имаха разпределение, различно от нормалното. Тестът Kruskal-Wallis показва, че разликите при SSP - Средно време до последния отговор и SSP - Продължителност на поредицата достигат статистическа значимост  $H(2)=51,406$ ,  $p=0,0000000000007$  и  $H(2)=6,853$ ,  $p=0,032$ ). При post hoc тестовете не бе регистрирана значима разлика между групите пациенти, но такава бе изчислена между контролите и „чистото“ ОКР – съотв.  $U=2,0$ ,  $p=0,000000004$  и  $U=188,0$ ,  $p=0,033$ , както и между контролите и групата с ОКР и тикове – съотв.  $U=3,0$ ,  $p=0,000000004$  и  $U=234,0$ ,  $p=0,022$ . Тези разлики бяха значими както за основния параметър - дължина на припомнената поредица ( $6,45\pm 1,35$ ), така и за времето за завършване на теста ( $3230,34\pm 371,80$ ) при съответните резултати за чистото ОКР ( $5,45\pm 1,67$ ) и ( $6523,99\pm 1784,40$ ) и групата с ОКР и тикове ( $5,40\pm 1,53$ ) и ( $6717,78\pm 2245,35$ ), съответно (Табл. 10).

### SWM

Получените резултати имаха разпределение, различно от нормалното. Тестът Kruskal-Wallis показва, че разликите при SWM - Стратегия и SWM - Вътрешни грешки достигнаха статистическа значимост ( $H(2)=5,983$ ,  $p=0,048$  и  $H(2)=6,510$ ,  $p=0,035$ ) с корекция Монте Карло. При post hoc тестовете значими разлики бяха регистрирани само между коморбидните пациенти и контролите: съотв.  $U=228,0$ ;  $p=0,019$  за SWM - Стратегия и  $U=249,0$ ;  $p=0,021$  за SWM - Вътрешни грешки. Коморбидните пациенти ( $1,4\pm 2,0$ ) се различаваха значимо от контролите ( $0,45\pm 0,98$ ) и видимо (макар и да не се достигна до статистическа значимост) - от „чистото“ ОКР ( $0,45\pm 0,82$ ), като посещаваха по-често квадрат, за който вече се знаеше, че е празен. За разлика от контролите ( $31,14\pm 6,37$ ), пациентите ( $34,09\pm 6,53$ ) не спазваха ефективната стратегия за търсене (тук ще припомним, че високата оценка представлява лошо използване на стратегията, описана от Оуен), т.е. не следваха предварително определена

последователност, започваща с определен квадрат. Отново тази разлика бе предимно за сметка на пациентите с коморбидно ОКР+тикове (34,92±6,79), а не толкова на „чистото“ ОКР (33,05±6,20).

<i>Група</i>		<i>Брой опити</i>	<i>Средно време (мсек) до първия опит</i>	<i>Средно време (мсек) до последния опит</i>	<i>Дължина на пореаницата</i>	<i>Общ брой грешки</i>	<i>Общ брой грешки при използване</i>
<b>„Чисто“ ОКР</b>	N	20	20	20	20	20	20
	Средно	7,90	2960,40	6523,99	5,45	11,35	2,30
	SD	1,97	556,38	1784,40	1,67	4,90	1,75
<b>ОКР+ тикове</b>	N	25	25	25	25	25	25
	Средно	8,52	2868,96	6717,78	5,40	13,60	2,40
	SD	2,55	422,66	2245,35	1,53	5,82	2,22
<b>Контроли</b>	N	29	29	29	29	29	29
	Средно	9,03	3077,44	3230,34	6,45	13,14	2,17
	SD	1,70	651,33	371,80	1,35	4,76	1,89

**Таблица 10:** Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на SSP.

#### **RVP**

Получените резултати не показаха статистически значими разлики

#### **CGT**

От прилагането на ANOVA стана ясно, че имаше статистически значима разлика между групите при поемането на възходящ риск [ $F(2,70) = 3,826, P = 0,026$ ]. Тестовите Kolmogorov-Smirnov ( $D(18)=0,122, p=0,2, D(18)=0,096; p=0,2, D(18)=0,093; p=0,2$ ) и Shapiro-Wilk ( $S-W=0,935, df=18, p=0,233; S-W=0,979, df=23, p=0,892; S-W=0,963, df=29, p=0,385$ ) показаха, че можеше да се приеме презумпцията за нормално разпределение, а тестът на Levene показа, че можеше да се приеме и хомогенност на вариациите [ $F(2,70), p=0,064$ ]. След провеждане на post hoc теста Games-Howell бе открита статистически значима разлика между резултатите на контролната група и на пациентите. Контролната група ( $0,5003\pm 0,15$ ) имаше значително по-високи резултати както от пациентите с ОКР+тикове ( $0,3894\pm 0,22, P=0,028$ ), така и от тези без тикове ( $0,3708\pm 0,16, P=0,018$ ) по отн. поемането на риск при покачване на залога. Между двете групи пациенти липсваше статистически значима разлика, но при използване на

по-либерални тестове като LDS на Фишър се изяви такава значимост. При поемането на низходящ риск такава разлика също не бе констатирана.

Статистически значима разлика бе открита и за качеството на взимане на решения в низходящ ред. Тестът Kruskal-Wallis показа, че разликите между средните стойности достигаха статистическа значимост  $H(2) = 6,143$ ,  $P = 0,046$ . Използвани бяха последващи тестове Mann-Whitney, за да бъдат изчислени разликите по двойки сред трите групи, като за контролиране на грешката от първи род бе използван подходът на Bonferroni. Резултатите от тези тестове показаха наличие на статистически значима разлика само между групата на пациентите с тикове и контролите ( $U=263,0$ ,  $p=0,029$ ,  $r=0,30$ ).

Интересна находка бе, че качеството на взимане на решения е по-добро за пациентите с „чисто“ ОКР ( $0,95\pm 0,85$ ) - дори и от това на контролите ( $0,94\pm 0,73$ ), а това на пациентите с ОКР и тикове бе по-ниско ( $0,89\pm 0,19$ ), като това не зависеше от нарастването или намаляването на залога. Тази разлика достигна статистическа значимост само между групата на пациентите с тикове и контролите при намаляване на залога.

Коригираният риск (тенденцията да се залага повече, когато рискът изглежда по-малък) бе най-висок при групата с „чисто“ ОКР ( $1,52\pm 0,84$ ), по-нисък - при ОКР+тикове ( $1,19\pm 1,19$ ) и най-нисък - при контролите ( $1,03\pm 0,76$ ), което също не зависеше от това дали залогът се покачва или спада.

## IST

От получените резултати нямаше такива с нормално разпределение. Ето защо бе използван тестът Kruskal-Wallis, който показа, че разликите при IST - Средно Р (правилно) с условие фиксирана печалба, IST - Средно време до отваряне на квадрат с условие фиксирана печалба, IST - Среден брой отворени квадрати при опит с условие фиксирана печалба, IST - Грешни избори с условие фиксирана печалба, IST - Среден брой правилни отговори с условие фиксирана печалба, достигат статистическа значимост: съотв.  $H(2) = 16,632$ ,  $P < 0,0001$ ,  $H(2) = 12,341$ ,  $P = 0,002$ ,  $H(2) = 20,833$ ,  $P < 0,0001$ ,  $H(2) = 21,168$ ,  $P < 0,0001$ ,  $H(2) = 10,985$ ,  $P = 0,004$ . Post hoc тестовете доказаха значими разлики между пациентите с тикове и пациентите без тикове при IST - Грешни избори с условие фиксирана печалба ( $U=137,0$ ,  $p=0,007$ ); между пациентите с ОКР и тикове и контролите при IST - Средно Р (правилно) с условие фиксирана печалба ( $U=175,0$ ,  $p=0,001$ ), IST - Средно време за отваряне на квадрат с условие фиксирана печалба ( $U=219,0$ ,  $p=0,013$ ), IST - Средно време отворени квадрати при опит с условие фиксирана печалба ( $U=205,5$ ,  $p=0,006$ ), IST - Среден брой правилни отговори с условие фиксирана печалба ( $U=234,5$ ,  $p=0,02$ ) и между „чистото“ ОКР и контролите при IST - Средно Р (правилно) с условие фиксирана печалба ( $U=116,0$ ,  $p=0,0004$ ), IST - Средно време за отваряне на квадрат с условие фиксирана печалба ( $U=138,0$ ,  $p=0,002$ ), IST - Среден брой отворени квадрати при опит с условие фиксирана печалба ( $U=72,0$ ,  $p=0,000008$ ), IST - Брой грешни избори с условие фиксирана печалба ( $U=83,0$ ,  $p=0,000005$ ), IST - Общ брой правилни отговори с условие фиксирана печалба ( $U=139,0$ ,  $p=0,001$ ).

Контролите взимаха решенията по-бавно ( $14026,11 \pm 6568,93$  vs  $12935,41 \pm 5048,36$ ) и на базата на повече отворени квадрати ( $20,47 \pm 6,02$  vs  $13,31 \pm 5,77$ ) и може би затова познатите отговори бяха малко повече. Разликите във вероятността избраният цвят да е верен в момента на правене на избора само въз основа на наличните в този момент доказателства също показаха по-добро взимане на решения от контролите ( $9,14 \pm 1,22$  vs  $8,29 \pm 1,22$ ).

## SST

Тестът Kruskal-Wallis показва, че разликите SST - Грешки с посоката, SST - Средно време за правилна реакция, SST - Средно време за правилна или неправилна реакция достигнаха статистическа значимост: съотв.,  $H(2) = 20,556$ ,  $P < 0,0001$ ,  $H(2) = 5,899$ ,  $P = 0,049$ ,  $H(2) = 5,933$ ,  $P < 0,048$ . Post hoc тестовете откриха значими разлики между пациентите с ОКР и тикове и контролите при SST - Грешки с посоката ( $U=145,0$ ,  $p=0,00004$ ), както и между „чистото“ ОКР и контролите при SST - Грешки с посоката ( $U=120,5$ ,  $p=0,0001$ ) SST - Средно време за правилна реакция ( $U=174,0$ ,  $p=0,018$ ) SST - Средно време за правилна или неправилна реакция ( $U=174,0$ ,  $p=0,018$ ).

Прилагането на този тест даде интересни и донякъде противни на очакванията резултати. Пропорцията на успешни спирания бе практически една и съща за всички групи (дискретно по-малка при ОКР+тикови разстройства:  $0,51$  спрямо  $0,52$  за другите групи). Пропорцията на грешки, свързани с посоката бе много ниска при контролите ( $0,45 \pm 1,05$ ) и значително по-висока - при пациентите (с тикове  $4,2 \pm 7,02$  и без  $4,3 \pm 6,31$ ). Времето за реакция (когато тя се изисква по условие и без значение дали отговорът е грешен или правилен) бе значимо по-ниско при групата с чисто ОКР (около  $440 \pm 97$  и  $500 \pm 156$ ) и по-високо - при контролите ( $573 \pm 211$ ).

## ОБСЪЖДАНЕ

### Обсъждане на коморбидитета с тикови разстройства

Връзката между ОКР и тиковите разстройства е известна отдавна, но изследването на този коморбидитет до този момент е най-малкото непълно, като това е първото известно ни проучване, извършващо систематична оценка за наличие на тикове у зрели пациенти с ОКР. Едновременното наличие на двете заболявания може да бъде разглеждано като коморбидитет, но може да се приема и като единно заболяване, което в по-тежкия си вариант представя пълния набор симптоми. Основания за това откриваме както в представените литературни данни за генетична и анатомична свързаност, така и находките в настоящото проучване. Резултатите, представени тук, подкрепят литературните данни за съвместно наличие, надхвърлящо очакваните случайни съпадения и то - с честота, надхвърляща и най-високите съобщени до момента стойности.

Изследваните пациенти са били многократно надеждно диагностицирани от опитни специалисти. Двете използвани при оценката на коморбидитета скали, макар и далеч не идеални, са общоприети като златен стандарт при изследване на двете групи заболявания. Въпреки че напрежението при един подробен лекарски преглед би могло да доведе до обостряне на налични тикове, повечето пациенти дори не забелязват наличието им. Това би могло да обясни по-ниската съобщавана до момента коморбидност, а освен това такива пациенти по правило търсят помощ за обесивно-компулсивната симптоматика, а не за тиковите си (може би това не е така в детството на пациентите със СТ). Не бива да се пренебрегва и фактът, че установената степен на увреда по YGTSS е твърде ниска.

Особена стойност има откритата от нас независеща от демографски фактори и стабилно потвърдена чрез различни статистически манипулации умерена линейна корелация между тежестта на ОКР и тежестта на тиковите. Оценката по YGTSS може да предвижда резултата по YBOCS със значителна точност [ $\beta = 0,439$ ,  $t(101) = 4,811$ ,  $p < 0,001$ ] и обяснява значима част от вариацията на YBOCS [ $R^2 = 0,186$ ,  $F(1, 101) = 23,145$ ,  $p < 0,00001$ ]. Така наличието на тикове добива особена клинична и прогностична стойност и това, според нас, налага оценката за наличие/тежест на тиково разстройство да бъде добавена като допълнителен пункт към YBOCS или към цялостната оценка за тежестта на ОКР.

Резултатите от нашето проучване подкрепят и литературните данни, че наличието на тикове води до значимо по-ранна изява на обесивно-компулсивни симптоми, отколкото при липса на подобен коморбидитет. В групата с коморбидни тикови разстройства се регистрират и малко по-високи оценки за тревожност и депресивитет, но не и по-често наличие на коморбидна депресивна болест.

Пациентите с коморбидни тикови разстройства имат значително по-висока оценка за налични компулсивни личностови характеристики. Това би могло да означава по-чест коморбидитет с ананкастно личностово разстройство при тази

субгрупа ОКР, или просто би могло да отразява по-голямо припокриване на симптоми (например събирателство, подреденост) между описанията на двете разстройства.

Потвърждава се и добре установеният факт, че наличието на тикове по някакъв начин допринася за инвалидизацията, влошава функционирането и нарушава качеството на живот на пациентите. Значимо повече пациенти с ОКР+тикове живеят самотно. Възможно е този относителен дефицит на значими трайни емоционални връзки да е свързан с естетичните аспекти на тиковите разстройства, но е твърде вероятно съществена роля да играе и значимо по-голямата тежест на ОКР при тези индивиди, която се отразява негативно на образователния и трудовия им статус и е, общо взето, по-инвалидизираща – нещо, което е особено изразено при фамилен обременените с ОКР пациенти. Този дефицит е значимо по-чест при жените: при 71,7% спрямо при само 30,2% от мъжете ( $p < 0,0001$ ).

### **Обсъждане на резултатите от афективната go/no го парадигма**

Парадигмата go/no-go (психологичен метод, при който трябва да се отговори на едно условие и да се блокира отговора при появата на друго) се използва широко за оценка на инхибицията на отговор и при наличието на фронтална увреда у хора и примати. Активацията на дорзолатералния префронтален кортекс по време на смесени go/no-go опити и само go опити е регистрирана чрез PET и fЯМР. Десният долен префронтален кортекс е свързан с инхибицията по време на no-go опити, което е доказано от Konishi и сътр. чрез fЯМР. Доминирането на десния дорзолатерален префронтален кортекс при инхибиторна функция е наблюдавано чрез fЯМР и при други разнообразни събития.

Този процес може да бъде оценен и чрез динамичното изменение на инхибиторната ефективност, свързана с асинхронността между go и no-go стимула. Когато има връзка между дистрактора и целта, времето за отговор е по-продължително. Такова подобрение в ефективността се нарича negative priming – забавянето на отговора на прицелни стимули, които са били дистрактори в непосредствено предхождащия опит. Negative priming има връзка с възрастта: юношите правят най-много грешки, по-възрастните отговарят по-бавно, а най-старите не показват negative priming. Както левостранната, така и билатералната фронтална увреда намалява negative priming. Доказано е, че докато здравите контроли показват negative priming, повечето от пациентите с фронтални лезии показват positive вместо negative priming.

При прилагане на go/no-go задачи (мярка за поведенческа инхибиция) и на Stroop тест (мярка за когнитивна инхибиция) се открива, че болните от ОКР посочват грешно повече дистрактори, правят повече грешки и използват по-дълго време за реакция при опитите с интерференция. Нещо повече, набелязва се тенденция към реципрочна свързаност на тежестта на ОКР с времето на реакция (по-тежко ОКР – по-бърз отговор). Това дава основание на авторите да твърдят, че пациентите с ОКР имат дефицит на поведенческата и когнитивната инхибиция. Направено е и основателното допускане, че в основата на този дефицит лежи увреда на фронто-стриалните вериги, които медиират инхибиторния контрол.

Докато данните за нарушен инхибиторен контрол при ОКР са твърде хомогенни, то резултатите от изследванията на отделни клинични субтипове не позволяват категоричното им разграничаване в този аспект.

Едно проучване със сходна афективна go/no-go методика върху 20 пациента със СТ, 20 пациента с ОКР и 20 здрави контроли регистрира много малък брой пропуснати цели и почти двойно повече отговори на грешни цели. Повечето грешки са регистрирани при блоковете със смяна на стимула при негативните и позитивните думи, но не и при неутралните. Пропуските и грешките са най-много при пациентите с тикове и най-малко – при контролите. В настоящата извадка, която е много по-обемна, пропуснатите цели са значително повече, но честотата им остава най-висока в групата с коморбидни тикове.

Нашите резултати разкриват, че при ОКР средното време, необходимо за верен отговор, е различно за стимулите с различна емоционална валентност. То е значимо по-дълго при представяне на неутрален стимул, докато позитивните и негативните стимули се обработват значително по-бързо и то - за еквивалентни времеви периоди. Това не се променя при смяна на целевите стимули. Грешните посочвания са също значимо най-много при неутралните стимули, но при смяна на стимула статистическата значимост изчезва.

Според нас, описаните находки могат да намерят обяснение, ако се допусне, че пациентите с ОКР обработват най-трудно неутралните думи, защото те им правят най-малко впечатление и, съответно, най-трудно могат да ги класифицират. Същевременно, след смяната на стимула когнитивното натоварване нараства и свръхотговорните пациенти с ОКР внимават повече при даването на отговор. Резултатите са в подкрепа на подобно допускане – когато няма смяна на стимула, грешките от този тип са повече (но отново - с изключение на неутралните стимули).

Пациентите (и особено тези с тикове) правят статистически значимо повече пропуски при смяната към позитивен стимул в сравнение с другите групи. Тези пропуски са видимо повече от пропуските при смяната към негативни стимули. Може да се допусне, че свръхмерната ригидност, отбягването на вреда и руминативните опасения за предстояща беда, които са толкова характерни за пациентите с ОКР, ги правят особено предпазливи при оценка на евентуално позитивно развитие и така окончателното решение се забавя. Предполагамата усилена склонност към персеверативност на действие и мислене при пациентите с коморбидни тикове задълбочава допълнително тази тенденция.

Множество проучвания при млади и зрели депресивни пациенти използват афективния go/no-go тест. Може да се смята за доказано, че болните от депресия реагират по-бързо на негативни и пропускат повече позитивни целеви стимули и че това негативно изкривяване не зависи от медикаментозния статус. Съществуват и данни за различна обработка на придаването емоционално значение на стимулите и при мания.

При нашата извадка най-малко са пропуснатите негативни стимули. Едно възможно обяснение е, че тези стимули са с особено голямо значение за пациентите с ОКР – ситуация, сходна с регистрираното когнитивно изкривяване при депресия. Правдоподобно изглежда и допускането, че в основата на тези пропуски са доминиращите в съзнанието на страдащите от ОКР упорити върхъценни опасения за евентуалните катастрофални последици от мислите, действията или бездействието им – елемент на т. нар. „магическо“ или „примитивно“ мислене.

Обработката на неутралните думи се извършва в таламуса и путамена, а изработването на решение за емоционалната валентност на думите е свързано с цингулума – все зони, свързани с патофизиологията при ОКР. От своя страна, афективните когнитивни функции са свързани с вентралния и медиалния префронтален кортекс – две зони, също свързани с невроанатомичните теории за възникването на ОКР. Нашите резултати от прилагането на афективна go/no go тестова парадигма позволяват да се направи заключението, че при ОКР е налице специфично нарушение на обработката на неутрални стимули, подобно на нарушението в обработката на негативни стимули при депресия.

### **Обсъждане на резултатите от неврокогнитивните тестове**

Невропсихологичните тестове имат своите ограничения, които следва да се имат предвид при извеждането на заключения от тестването. Очертаваните невропсихологични профили не са нозо-специфични. Науката още не е установила дефинитивен тип когнитивно функциониране, който да има ясна, статистически потвърдена връзка с конкретна психиатрична нозологична единица и да служи за специфичен диференциално-диагностичен маркер. Засага може да се смята за изяснено, че изследването на когнитивните дефицити при различни пациентски популации може да доведе до откриване на определени нарушения (проблеми с вниманието, езекутивна дисфункция, намалена скорост на обработка на информацията и пр.) и, следователно, резултатите от тестовете могат да помогнат да се разбере какви когнитивни дефицити са налице при конкретен пациент, а не точно кой проблем, изолиран от другите, може да е уникален за конкретно разстройство. Невропсихологичното тестване показва по-малка връзка с ежедневните дейности, които включват значителен моторен компонент (например обличане, миене, тоалет). Освен всичко изброено, повечето изследвания в тази област са проведени при неврологично болни, страдащи от заболявания като деменция или ЧМТ.

Повторното лошо представяне на конкретен тест не трябва да се интерпретира като сигурен показател, че пациентът има нарушения в тази сфера: и здравите индивиди често изявяват вариабилност при представянето си на невропсихологични тестове, което може да е свързано с определени силни и слаби страни на индивида, а не да е признак на когнитивно увреждане. Освен това, повечето невропсихологични тестове изследват комплексни когнитивни процеси от високо ниво, за които са отговорни комплексни невронални мрежи. Т.

напр. лошото представяне на тестове за памет може да се дължи на множество фактори: нарушено внимание, увредени езекутивни функции или невъзможност да се формират нови спомени. Ето защо е препоръчително да се използват комплексни тестови батареи и резултатите да се интерпретират във връзка с клиничната картина според конкретния случай.

Най-сетне, все още липсва сигурност доколко представянето на невропсихологични тестове съответства на функционирането в реалната действителност. Исторически, невропсихологичните тестове са използвани за подпомагане на диференциалната диагноза при множество неврологични състояния. През последните години фокусът на употребата им се измества от диагностичните въпроси към аспекти, свързани с функционирането на пациента в реалния свят - възможността да работи, да ходи на училище, да живее независимо, да кара кола или да посещава и участва активно в рехабилитационна програма. Въпреки тази промяна в търсените отговори, диагностичните инструменти остават, общо взето, непроменени и затова нямат валидност да правят предикции за реалната действителност. Това е и една от причините да се правят все повече проучвания на връзката между резултатите от невропсихологичните тестове и мерките, оценяващи ежедневно функциониране. Такива публикации показват, че представянето на невропсихологичните тестове все пак може да предскаже връщането на работа и степента на съхраненост на редица ежедневи когнитивни умения при разнообразни популации психиатрични и неврологични пациенти, въпреки че размерът на ефекта е само умерен.

Добавянето на личностни и емоционални измерения, оценки на информатори, наблюдение на поведението и данни от миналото на пациента правят преценката за функционирането на пациента в неговото ежедневиe извън тестовата среда много по-валидна, а практическите препоръки - по-използваеми.

През последното десетилетие се натрупаха много данни от проучвания върху когнитивните промени при ОКР. Тези когнитивни дефицити могат да помагат както за разбиране на етиологията на разстройството, така и за формулиране на терапевтичния план.

Както и други психиатрични разстройства, ОКР се свързва с трудности при кодирането на нова информация, въпреки че след това тя се консолидира. Невропсихолозите, работещи с obsесивно-компулсивни пациенти, трябва да имат предвид, че лошото им представяне на тестове за памет и внимание може да се дължи както на въвличането на пациента в obsесивни мисли и ритуали по време на изследването, така и на реални нарушения в тези домени. И при двата случая ще е налице връзка със затруднения в ежедневно функциониране на пациента.

Терминът *екзекутивни функции* описва съвкупност от когнитивни операции, необходими за поддържането на организирана информация и координиране на дейността на мозъка. Изглежда че невралните системи, поддържащи езекутивния контрол, са уникално чувствителни към ефектите на психичните болести.

Когнитивните модели на езекутивните функции отграничават най-общо *стратегически функции*, които са свързани с контрола „отгоре-надолу“, представят целите и разпределят вниманието според необходимостта (напр. да се игнорира светофар, когато има полицаи) и *оценяващи или наблюдаващи изпълнението функции*, които определят нивото на контролирано обработване (напр. да не мечтаеш, а да внимаваш в пътя).

Нарушенията на езекутивните функции: организация, смяна на нагласата (set-shifting), планиране, решаване на проблеми и скорост на обработване на информацията са чести находки при ОКР. Този тип нарушения съответстват на предполагаемите засегнати невроанатомични зони, свързани с разстройството и включващи фронто-кортикални кръгове. Пациентите с ОКР често съзнават, че техните obsесии са нелогични и нереалистични и все пак се чувстват принудени да извършват компулсивните си ритуали, за да се справят с тях. Тук очевидно е налице нарушено когнитивно функциониране, тъй като невъзможността да се контролира въвличането в компулсивно поведение независимо от разбирането, че за него липсват реални основания, има ясна връзка с езекутивни дисфункции. Така разбирането на естеството и значението на езекутивните дисфункции при тези пациенти може да помогне при намиране на обяснение за поддържането на obsесивно-компулсивните симптоми и за по-прецизно фокусиране на психотерапевтичните интервенции. Остава неясно до каква степен могат да бъдат възстановени тези нарушения, но несъмнено може да се постигне по-добро функциониране на пациента в работата, учението и ежедневните дейности.

Стереотипното и ритуализирано поведение на пациентите с ОКР може да се концептуализира като свръхорганизирано и свръх-контролирано. Някои изследователи предполагат, че засилената активност на ПЦК при мониториране на изпълнението е свързана със съмнение, тревожност и нужда да се повтарят действията. Това предположение се подкрепя и от ефикасността на цингулотомията за лечение на рефрактерни obsесивно-компулсивни симптоми. Честотата на ОКР при постенцефалитен паркинсонизъм, ХС и СТ, както и при лезии на базалните ганглии и/или фронталните структури (globus pallidus, n. caudatus, путамен, ПЦК, ОФК) насочват към участие на фронто-стриаталните кръгове при това заболяване. Твърди се, че obsесиите и компулсиите са свързани със свръхактивност на неврални вериги, включващи примитивния преден мозък. Невроизобразителни проучвания с PET или SPECT също потвърждават силната връзка между наличие на obsесивно-компулсивни симптоми и абнормности във функцията на ОФК, n. caudatus, ПЦК и таламус, като показват както повишена активност в тези кръгове, така и допълнително активиране при провокация на симптомите.

Представянето на пациенти с ОКР при справяне с различни когнитивни задачи позволява да се предполага, че личната им оценка за собственото им представяне е негативно изкривена, въпреки че се справят в границите на нормата или даже над нея. Т. напр. използването на евокирани потенциали и на свързан със събитие фЯМР сочи, че пациентите с ОКР показват повишено

свързано с грешка негативно отклонение в сравнение с контроли, което може да се приеме за отговор на повишеното търсене на грешки при това заболяване. Повишената активност на ПЦК, свързана с грешки и конфликти, корелира със самооценката на пациентите за техните компулсии. Нарушеното функциониране на ПЦК вероятно създава погрешна представа за собственото представяне и поражда необходимост да бъдат предприети текущи корекции на всъщност напълно правилни актуални действия.

Въпреки натрупаните разнообразни данни, подкрепящи наличие на фронтостриална патология при ОКР и СТ, проучванията върху изпълнението на комплексни задачи от такива пациенти са най-малкото недостатъчни, а понякога и противоречиви. По тази причина в тази част на разработката не са правени множествени сравнения с литературни данни. Достъпните находки на други изследователски колективи са представени в обзора, а за част от използваните тестове не бяха открити публикации, касаещи тази популация.

В нашето проучване се прави опит да бъдат обхванати различни аспекти от контрола на вниманието, планирането, взимането на решения и работната памет при пряко сравнение на пациенти с „чисто“ ОКР, пациенти с ОКР+тикове и здрави контроли. Проверява се и хипотезата дали евентуалните когнитивни нарушения насочват към ангажиране на орбитофронталния или на дорзолатералния префронтален кортекс.

Избраните тестове за визуална памет (PRM, SRM) проявяват избирателна чувствителност към дисфункции на различни мозъчни кортикални региони: съответно PRM – на медиалните темпорални зони, а SRM – на фронталните дялове. Резултатите от прилагането на PRM показват разлики само по отношение процента правилно разпознати модели в първия блок (показател, който е добър индикатор за визуалната краткосрочна памет). Най-много правилни разпознавания регистрират контролите, по-малко - пациентите с „чисто“ ОКР, а най-нисък е процентът правилни разпознавания при коморбидната група ОКР+тикове. Броят правилно разпознати модели от втория блок намалява, което може да се обясни с изчерпване на вниманието и с умората, настъпваща при изпълнението на теста, но подреждането на групите остава същото. Липсата на значима междугрупова разлика в латентното време преди отговор не дава възможност да твърдим, че причина за междугруповите разлики в броя правилни разпознавания е по-изразената импулсивност у пациентите.

Представянето на SRM дава съвсем сходни резултати.

Можем с основание да предположим, че тестовете за визуална памет не могат да разграничават ясно изследваните популации, тъй като дисфункциите на този когнитивен домен не са особено изразени при ОКР.

IED е тест, оценяващ изграждането на правила и промяната им. Той предлага оценка на поддръжката, превключването и гъвкавостта на вниманието. Особено чувствителен е към промени във фронтостриалните области на мозъка. При този тест регистрираме значими разлики между изпълнението от контролите и от пациентите

(както при сравнение група-група поотделно, така и при сравнение на контролите с обобщената извадка пациенти). Нещо повече, контролите успяват да завършат всички етапи без изключение (следва да се има предвид, че на етап 6 е вътреизмерната смяна, а на етап 8 е извънизмерната), докато групата ОКР без тикове завършва средно  $8,3 \pm 0,92$  етапа, а тази с тикове -  $7,84 \pm 1,95$  етапа. 12 от 20 пациента с чисто ОКР и 14 от 25 пациента с ОКР+тикоче са завършили напълно теста. И двамата пациенти, които не са се справили на етап 2, са от коморбидната група.

При търсенето на специфични фактори, които биха обяснили защо едни пациенти успяват да завършат задачата напълно, а други – не, открихме само, че незавършилите имат по-високи стойности за депресия по BDI, отколкото завършилите – съотв.  $25,39 \pm 13,17$  спрямо  $16,88 \pm 10,32$ . Едва ли това може да се приеме като основна причина за несправяне с теста, тъй като сред неуспелите има и индивиди без депресия. Впечатляващо е, че пациентите, които са завършили задачата напълно, се справят с теста по-добре от контролите. Възможно е обяснението да се крие в свръхмерната педантичност, откривана при много пациенти с ОКР.

OTS оценява функцията на фронталния дял и по-специално - пространственото планиране. Резултатите от този тест показват, че контролите дават правилните отговори по-бързо от пациентите и решават повече задачи без грешка, като разликата расте успоредно с нарастването на сложността на задачата. Като цяло, броят посочени квадрати до верен отговор е по-нисък при по-сложните задачи и е твърде вероятно различните стойности, подредени според сложността на задачите, да имат различна статистическа значимост (колебаеща се около  $\alpha=0,05$ ), но тестът да не е достатъчно чувствителен, за да открие междугруповите разлики на всяко отделно ниво. Когато пациентите се разгледат поотделно според наличието или липсата на тикове, резултатите остават същите, но, общо взето, коморбидната група се справя най-зле по всички показатели.

SSP служи за оценка на капацитета на визуалната работната памет. Резултатите не показват разлика между двете групи пациенти, но сравнението им поотделно с контролната група показва значимо по-лошо представяне - както по основния параметър (дължина на припомнената поредица), така и по времето за завършване на теста. Очевидно е, че по-лошото справяне не е свързано с по-голямо бързване за предлагане на отговор. Всички групи дават първия си отговор по приблизително едно и също време, но пациентите завършват изпълнението на теста значително по-късно (дават много по-късно последния си отговор).

Този параметър позволява ясно разграничаване на отделните групи. Резултатите от логистичната регресия показват висока значимост на модела:  $\chi^2(1) = 88,691$ ,  $p = 4,6 \cdot 10^{-21}$ ; Cox & Snell  $R^2 = 0,698$ ; Nagelkerke  $R^2 = 0,946$ . Сензитивността е 97,8%, специфичността 96,6%, а като цяло успехът на този модел е 97,3%. Лесно могат да се изведат и фалшиво позитивните – 2% и фалшиво негативните предикции – 3,4%.

Получените при прилагането на SSP резултати за пореден път демонстрират нарушената функция на фронталния дял и по-специално – намаления капацитет на визуалната работна памет при пациентите с ОКР.

SWM е тест за оценка на работната памет и на възможността за манипулиране на запомнените елементи в работната памет. Освен това тестът оценява дали е използвана определена евристична стратегия. Резултатите показват, че пациентите повтарят повече вече извършени манипулации и не спазват ефективна стратегия на търсене. Междугруповите разлики между пациенти и контроли са без статистическа значимост за „чистото“ ОКР и са значими за коморбидната група ОКР+тикове.

Тъй като този тест е чувствителна мярка за ексекютивна дисфункция (нарушена обработка на информацията във фронталния дял), то очевидно такава дисфункция е налице при „чистото“ ОКР и още по-подчертано - при пациентите страдащи от ОКР и тиково разстройство. Може да се спекулира, че липсата на ефективна евристична стратегия се дължи на по-трудното изграждане на правила и ригидното мислене при пациентите, страдащи от ОКР.

Взети заедно, всички използвани тестове от тази група показват дисфункция на фронталния дял. Макар да са очевидни и статистически подкрепени, тези нарушения не са толкова изразени (или тестовете не са толкова чувствителни), за да могат да бъдат използвани при скрининг на пациенти с ОКР (може би с изключение на времето до крайния отговор при SST и донякъде - на крайния резултат от IED: напълно завършен тест). Изглежда, проблемите на страдащите от ОКР са предимно в изграждането и използването на стратегия и в капацитета на работната памет, а не толкова във вниманието.

Подкрепа за това твърдение намираме и в резултатите от специфичния тест за внимание (RVP). Между трите изследвани групи липсват сигнификантни разлики в поддържането (устойчивостта) на вниманието.

CGT е разработен за оценка на вземането на решения и поведението за поемане на риск извън контекста на обучението. Резултатите от изпълнението му показват, че или контролите изчакват по-дълго, докато се достигне до по-висок залог, или пациентите с ОКР са по-малко склонни да рискуват. Известна подкрепа дават и данните, получени при намаляването на залога: или наистина контролите са готови да рискуват повече, или пациентите с ОКР (и особено – коморбидната група) бързат да дадат своя отговор.

Качеството на взимане на решения е мярка на пропорцията на изпълненията, при които е избран по-вероятният изход. То е най-добро при пациентите с „чисто“ ОКР и най-лошо – при пациентите с ОКР+тикове, без това да зависи от нарастването и намаляването на залога. Тази разлика достига статистическа значимост само между групата на пациентите с тикове и контролите при намаляване на залога. В унисон с редица предходни данни може да се предположи, че е налице набелязана тенденция към по-голяма предпазливост у страдащите от ОКР, докато коморбидността с тикове е свързана с по-висока импулсивност. Това предположение се подкрепя и от факта, че коригираният риск (тенденцията да се залага повече, когато рискът изглежда по-малък) е най-висок при „чистото“ ОКР, по-нисък при ОКР+тикове и най-нисък – при контролите, което също не зависи от това дали залогът се покачва или спада.

IST оценява импулсивността при взимането на решения и качеството на тези решения. Неадекватният размисъл означава, че решенията ще бъдат направени на базата на по-малко доказателства, от което ще последва и намалена прецизност на евентуалното решение. И при изпълнението на този тест изпъква по-прибързаното и по-неекзактно взимане на решения при пациентите с ОКР.

Интересен е фактът, че всички статистически значими разлики се наблюдават при фиксираната, а не при намаляващата печалба. Може би цената за отварянето на всеки квадрат респектира контролите и те не отварят голям брой квадрати, за да вземат решение (отворените квадрати нарастват от 9 до 20 при промяна на това условие, докато при другите групи това увеличаване на броя не е толкова изразено).

В крайна сметка контролите взимат решенията по-бавно и на базата на повече отворени квадрати и може би затова познатите отговори са малко повече. Разликите във вероятността избраният цвят да е верен в момента на правене на избора само въз основа на наличните в този момент доказателства също показват по-добра стратегия за взимане на решения и по-добра прецизност на взетите решения при контролите.

SST оценява инхибицията на отговор. Резултатите показват, че пациентите са в състояние да инхибират предварително планираните си реакции, но резултатът от грешките, свързани с посоката и по-краткото време за реакция насочват към наличие на повишена импулсивност при тях. Възможно е и наблюдаването върху условието за бързо изпълнение на задачата да активира засиленото чувство за отговорност, характерно за индивидите с ОКР.

## ОБОБЩЕНИЕ

Настоящата разработка се опитва да хвърли повече светлина върху проблема за коморбидитета на ОКР с тикови разстройства. Проведено е систематично изследване на голяма извадка последователно приемани във високоспециализирана клиника и безподборно изследвани зрели индивиди с първична диагноза ОКР. Приетият подход към изучаването на връзката между това заболяване и тиковите разстройства е чрез прилагане на обхватна невропсихологична тестова батарея. Авторът има разбирането, че при липса на достъп до невроизобразителни техники този подход позволява достатъчно прецизни заключения за ангажираните невроанатомични структури.

Проучването потвърждава честото успоредно съществуване на тикове и ОКР и дори открива значимо по-високи резултати от очакваните (73,8%). Наблюдаваните тикове са с различна изразеност и обща тежест, но учудващо рядко се регистрират от самите засегнати индивиди. Това несъмнено налага на лекаря-изследовател да подхожда към болните с ОКР с изострено внимание и да ги наблюдава старателно по време на диагностичното интервю.

Наличието на тикове продуцира редица особености в общобиологичните аспекти, невропсихологията (и, следователно - в невроанатомията), клиничната картина и хода на ОКР. Т. напр. докато двата пола са засегнати от „чисто“ ОКР с еднаква честота, то при ОКР+тикове мъжете са значимо повече, изявата на обесивно-компулсивната симптоматика е значително по-ранна и тези симптоми са значимо по-тежки и социално неблагоприятни – много повече от тези пациенти са самотни, с по-ниско образование и доходи. Констатираното ниво депресивитет няма влияние върху изброените различия. Любопитна находка е значително по-голямата честота на ананкастни личностови характеристики у коморбидните пациенти. Още по-интересна е откритата несъобщавана до момента пряка, умерено изразена линейна корелация между общата тежест на тиковите и общата тежест на ОКР, което предполага, че тежестта на тиковите може да се добави към стандартните оценки за тежест на ОКР.

Прилагането на невропсихологична батарея извлече и аргументира по различни начини два ясно очертани факта: че основните когнитивни нарушения при ОКР се дължат на дисфункция на фронто-таламо-стриални вериги и че тези нарушения са по-обхватни и по-тежки при ОКР+тикове. Докато устойчивостта на вниманието не е засегната, а визуалната памет е само леко нарушена, то превключваемостта на вниманието, визуалната работна памет, пространственото планиране, изграждането на ефективни стратегии са значимо увредени и това води до значимо по-лошо качество на взиманите решения. И тук се открояват две особено интересни и нови находки: а) нарушенията на визуалната памет позволяват разграничаване на пациентите с ОКР (било то „чисто“ или с тикове) от здравите контроли в 90% от изследваните случаи и б) пациентите с ОКР (и още по-изразено – тези с ОКР+тикове) обработват неутралните стимули най-трудно и

освен това допускат повече пропуски при промяна на стимулите в позитивна посока. Предложени са вероятни обяснения за тези когнитивни особености, като те биха могли да се приемат за сърцевинна психопатологична находка при ОКР. Инхибицията на отговор е практически еднаква за всички групи, но на базата на значително по-висок за пациентите дял моторни грешки, като времето за реакция е значимо по-ниско за страдащите от ОКР. С други думи, пациентите с ОКР са по-малко склонни да рискуват, но са и по-импулсивни от здравите контроли. Тези когнитивни особености са още по-подчертани при пациентите с ОКР+тикове.

## ИЗВОДИ

1. Успоредното наличие на ОКР и тикове е много често (при 73,8%) и има важно общобиологично и клинично значение.

2. Налице е умерена пряка корелация между тежестта на тиковите и тежестта на ОКР.

3. Коморбидното състояние ОКР+тикове е съпътствано от когнитивни нарушения, които са значимо по-обхватни и по-изразени, отколкото са при „чистото“ ОКР.

4. Способностите за изграждане на правила и стратегии са намалени при пациентите с ОКР и особено – при коморбидната група ОКР+тикове.

5. Капацитетът на визуалната работна памет е понижен при ОКР с и без тикове и това може да се свърже с дисфункция на фронталните дялове, докато регистрираните дискретни, но специфични за разстройството промени във визуалната памет най-вероятно се дължат на дисфункция на медиалните темпорални мозъчни региони.

6. Особено характерна за пациентите с ОКР+тикове е затруднената обработка на неутрални стимули, свързана с дисфункция на таламус и путамен.

7. Наличните нарушения на езекутивните функции и работната памет показват дисфункция на фронталните дялове, таламуса и путамена (може би най-маркантно изразена спрямо всички други психични разстройства) и още по-подчертана при групата с коморбидни тикове.

8. При ОКР не се откриват нарушения в устойчивостта на вниманието.

9. Тестовите за взимане на решение и контрол върху отговора показват по-голяма предпазливост (по-малко поемане на риск) при пациентите с ОКР и вероятна по-голяма импулсивност при коморбидната група ОКР+тикове.

### **Научно-теоретични**

1. За пръв път в българските невронауки е извършено комплексно неврокогнитивно изследване на обесивно-компулсивни пациенти с и без тикове.

2. За пръв път е последователно замислена и систематично проведена комплексна оценка на наличието и тежестта на тикове у зрели пациенти с ОКР, като така се доказва, че такъв коморбидитет може да се открие значително по-често (73,8%), отколкото е описано в достъпната литература.

3. За пръв път се доказва пряка корелация между тежестта на тиковете и тежестта на ОКР.

4. Направен е опит за изграждане на концепция за специфични неврокогнитивни нарушения при ОКР и е предложен неврокогнитивен маркер, който да разграничава ОКР от други психични разстройства и от здрави контроли.

5. Регистрираното специфично за ОКР нарушение в обработването на неутралните стимули се свързва с дисфункция на таламуса и путамена.

6. На базата на резултатите и описваните общи мозъчни вериги, засегнати при ОКР и тиковите разстройства, се обсъжда възможността това да са различни аспекти на единно заболяване.

### **Методично-практически**

1. Предложена е модификация на диагностичната скала YBOCS с добавяне на оценка за налични тикове.

2. Изграден е набор неврокогнитивни тестове, който улавя прецизно редица когнитивни нарушения при пациентите с ОКР с и без тикове и който би задълбочил и обогатил диагностичния и диференциално-диагностичния процес.

3. Предложена е патогенетична обосновка за ранното включване на антипсихотици при лечение на ОКР (особено с коморбидни тикови разстройства) като необходима част от психофармакологичния подход.

### **Приноси с потвърдителен характер**

1. Потвърждава се, че коморбидитетът на ОКР с тикове е по-чест у мъже и се свързва с по-ранна изява на заболяването и общо по-голяма тежест на обесивно-компулсивната симптоматика.

2. Потвърждават са редица предходни данни за екзекутивните (намален капацитет на визуалната работна памет, сериозно нарушена способност за изграждане на правила и стратегии, затруднения при смяна на нагласата) и

общопсихологичните (предпазливост и отбягване на риск, свръхотговорност, педантичност, но и повишена импулсивност) дисфункции при ОКР.

## ОГРАНИЧЕНИЯ НА ПРОУЧВАНЕТО И БЪДЕЩИ НАСОКИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

---

Въпреки, че това е една от най-големите изследвани до момента хомогенни извадки от добре характеризирани индивиди с ОКР, проучването няма статистическа мощност да открие малки междугрупови разлики. Не са включени скали за нивото на функциониране (напр. GAF, Euro-Qual, SF). Някои данни са взети от медицинската документация на пациентите, а не са оценени отделно със специфични инструменти. Извадката не е контролирана за всички възможни известни фактори – напр. не са изключени пациенти, които приемат високи дози кофеин. Някои изводи не позволяват генерализиране поради липса на контролна група.

Настоящото проучване дава редица насоки за по-нататъшни дирения чрез изследване на още по-големи групи пациенти и последваща съпоставка с добре напасвани контроли. Уместно е неврокогнитивните тестове да бъдат съпътствани от невро-изобразителни техники, насочени към таламуса и путамена.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

---

Събраните в това проучване разнообразни данни подкрепят за пореден път съществуването на несъмнена връзка между обесивно-компулсивното разстройство и тиковите разстройства. Нещо повече, те насочват към търсене на съвсем конкретни изследователски, диагностични и терапевтични цели. Пораната изява на коморбидното състояние, по-изразените и по-широки когнитивни нарушения, по-лошото социално функциониране ни задължават да проучваме особеностите и да посрещнем нуждите на пациентите с тази очевидно по-честа от допусканото до момента комплексна патология.

На този етап би било ненапълно обосновано да се твърди, че това е самостоятелно разстройство, а не особен клиничен вариант на обесивно-компулсивната болест. Има сериозни основания да се допусне, че бъдещите задълбочени изследвания биха аргументирали ендофенотипния статус на синдрома ОКР+тикове.

***A. Постери на национални научни форуми***

1. Хранов, Л., Хранов, Г., 2008. ОКР+тикове: ранен и стабилен дискретен ендофенотип на заболяването. Първи национален конгрес по психиатрия, София, 07-09. 11. 2008. Сборник програма и резюмета, стр. 35-37.

2. Хранов, Л., Хранов, Г., 2011. Нуждае ли се съвременното здравеопазване в България от неврология и психиатрия? XII национален конгрес по неврология, Боровец, България, 19 – 21. 05. 2011. Програма, 172.

3. Хранов, Г., 2013. Допаминова теория за обсеивно-компулсивното разстройство. XII Конференция на Колегиум частна психиатрия, София, 22 - 23.03. 2013

***B. Постери на международни научни форуми***

4. Fineberg, N.A., Patel, D.D., Chamberlain, S.R., Hranov, G., Padhi, A., Farrow, J.M., Mukhopadhaya, K., Krishnayah, R., Laws, K.R., 2010. The neuropsychology of the “schizo-obsessive subtype” of schizophrenia: new findings. Poster presented at the 3<sup>rd</sup> ICOCS Meeting, Amsterdam, The Netherlands, September 02, 2010.

5. Hranov, G., Fineberg, N.A., 2010. Are tics an essential symptom of the obsessive-compulsive syndrome? Eur Neuropsychopharmacol 20(Suppl 3), S521.

6. Jefferies, K., Laws, K., Hranov, G., Fineberg, N.A., 2010. Cognitive and perceptual processing in body dysmorphic disorder. Eur Neuropsychopharmacol 20(Suppl 3), S309.

7. Hranov, G., 2012. Basal ganglia: the meeting-place of neurology and psychiatry. Psychiatria Danubina 24(Suppl. 2), S222.

8. Hranov, G., 2013. A dopamine theory of obsessive-compulsive disorder. Psychiatria Danubina 25(Suppl. 2), S383.

9. Spagnolin, G., Benatti, B., Dell’Osso, B., Buoli, M., Palazzo, C.Suardi, N., Marazziti, D., Hollander, E., Fineberg, N., Stein, D.J., Pallanti, S., Nicolini, H., Van Ameringen, M., Lochner, C., Hranov, G., Karamustafalioglu, O., Hranov, L., Menchon, J.M., Altamura, A.C., 2013. Smoking behavior in patients with obsessive-compulsive disorder: a report from the international college of obsessive compulsive spectrum disorders (ICOCS). Poster at the ICOCS 7<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting joint with the ECNP-NI 2<sup>nd</sup> OCRN meeting, Barcelona, Spain, Oct 09 – 10, 2013. Abstract Booklet, 10-11.

***V. Статии в международни научни списания***

10. Fineberg, N.A., Baldwin, D.S., Menchon J, and the Obsessive Compulsive and Related Disorders Research Network (Members: Alonso, P., Andreewitch, S., Baldwin, D., Bellodi, L., Bersani, G., Cath, D., Chamberlain, S., Clark, L., Craig, K., Denys, D., dell’Osso, B.,

Eilam, D., Fineberg, N., Goudriaan, A., Grünblatt, E., Hermesh, H., Heyman, I., Hollander, E., Hranov, G., Hranov, L., Ivarsson, T., Joel, D., Matthews, K., Lochner, C., Marazziti, D., Mataix-Cols, D., Menchon, J., Noldus, L., Pallanti, S., Robbins, T., Romanos, M., Renner, T., Rück, C., Sahakian, B., Stein, D., van den Brink, W., van den Heuvel, O., van der Wee, N., Veltman, D., Walitza, S., Zohar, J.), 2013. Manifesto for a European Research Network into Obsessive-Compulsive and Related Disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 23, 561-568.

11. Spagnolin, G., Benatti, B., Dell’Osso, B., Buoli, M., Palazzo, C.Suardi, N., Marazziti, D., Hollander, E., Fineberg, N., Stein, D.J., Pallanti, S., Nicolini, H., Van Ameringen, M., Lochner, C., Hranov, G., Karamustafalioglu, O., Hranov, L., Menchon, J.M., Altamura, A.C., 2013. Smoking behavior in patients with obsessive-compulsive disorder: a report from the international college of obsessive compulsive spectrum disorders (ICOCS). *CNS Spectrums* (digital supplement) (in press).

### *Г. Глава от български учебник*

12. Хранов, Г., 2009. Обсесивно-компулсивно разстройство. В: Миланов, И. (Ред.), *Практическа психиатрия*, Том I. “Ася-Росен Младенов”, София, стр. 316-323.

## SUMMARY

**Introduction:** The scientific interest to the obsessive-compulsive disorder (OCD) in Bulgaria has been somehow sporadic, reaching its peak between the mid-sixties and the end of the eighties of XX century, and with practically no publications since then. The disorder is not yet detected precisely and early enough and is often not treated methodically and effectively. There is no research on the cognitive aspects of OCD and the comorbidity issues whatsoever. The repetitive behavioural patterns which can be registered in OCD and tic disorders are determined by anxiety or some other affective pressures and often include pseudo-rational efforts to neutralise cognitive intrusions, hard-to-define “drives” or efforts to alleviate the feelings of physical tension. Lacking access to neuroimaging techniques, the neurocognitive testing could supply acceptably precise conclusions on the neuroanatomical structures involved and also on the different affective colour of the experiences.

Tic disorders (TDs) take a peculiar place among all comorbid conditions that have been reported to occur together with OCD. Both OCD and TDs have robust epidemiological, phenomenological, familial-genetic and pathogenic associations which provide the grounds for an informed assumption that they are components of a single morbid genotype. There is a sound reason in the widely accepted notion of the major pathogenic impact of functional impairments in the cortico-striato-thalamo-cortical neuronal circuitry. The peculiarities of the family loading, onset, psychological aberrations, symptomatology, and course of the comorbid condition OCD+tics warrant the speculation that it has an endophenotypical status and provides a chance of a

glimpse into the core etiopathogenic mechanisms underpinning obsessive-compulsive phenomena. Nowadays there is still no comprehensive neurobiological model of that important psychopathological condition and the present work is an effort to trace out a road to modelling of OCD and to respond to the pressing need of complex studies of endophenotypical variants of the most important mental disorders.

**Aim:** This work aims at investigating the biological features, incidence, severity and impact of tic disorders on the course and outcome of OCD and to provide a comprehensive view on the cognitive impairment in this comorbid condition which could allow eventually “the mapping” of the underlying dysfunctional brain regions and to inform on useful endophenotypical markers.

**Methods:** The study had been divided into three stages where 103 consecutive OCD patients were assessed by Y-BOCS and YGTSS, 31 of those completed the affective-stimuli AGN test, and finally 46 OCD patients (21 having a “pure” OCD and 25 with OCD+tics) completed a 12-test neurocognitive CANTAB battery (MOT, AGN, CGT, PRM, SRM, SWM, SST, IED, OTS, RVP, IST, SSP) the results of which were compared to the performance of 29 demographically matched healthy controls.

**Results and discussion:** The study confirms the frequent co-occurrence of OCD and tics and reports a much higher co-incidence (73.8%) that previously reported. The recorded tics had differing intensity and general severity yet were strikingly seldom noted by the patients themselves. No doubt, this fact makes it mandatory for the clinician to be attentive and watchful during the diagnostic interview.

The presence of tics goes together (or produces) a number of peculiarities in the general biology, neuropsychology (and, by implication, in the neuroanatomy), clinical presentation, and course of OCD. Thus, while both genders suffer from “pure” OCD in comparable frequency, males are much more prone to OCD+tics. The onset of OC symptoms in the comorbid condition is much earlier, the symptoms and the social impairment are more severe, and much more of the comorbid patients are single, less educated, and having lower income. The level of depression was found to have no impact on these parameters. An interesting finding is the significantly higher presence of anankastic personality features in the comorbid group. Even more interesting is the direct positive moderately expressed linear correlation between the composite severity of tics and the total severity of OCD which suggests that tics are a component of the core symptomatology of OC and their presence and impact should be recognized and measured by the standard clinical assessment instruments for OCD.

The analysis of patients’ performance on the neuropsychological test battery makes it obvious through different lines of evidence that the major cognitive impairments in OCD are due to dysfunctional fronto-thalamo-striatal circuits and that these impairments are more inclusive and severe in OCD+tics. While sustained attention is

not affected, the shifting of attention, visual working memory, spatial planning, and development of effective strategies are significantly damaged which produces a markedly inferior quality of decision-making. Here we note two more interesting novel findings: a) the impairment of visual memory has allowed the separation of OCD patients (with or without tics) from healthy controls in 90% of the cases under study, and b) OCD patients (and even more markedly the patients with OCD+tics) process the neutral stimuli with the greatest difficulty and make more omissions in the shift-to-positive condition. Thus, it is suggested for the first time that neurocognitive testing can distinguish OCD from other mental disorders and from healthy controls and can register some specific cognitive deficits.

Conclusion: The results of this study support the existence of an undisputable tight connection between OCD and tic disorders and even allows the speculation that they may not be separate disorders but a discrete complex clinical variant of the obsessive-compulsive disease which can be explained by damaged serotonergic and dopaminergic neurotransmission. A well-grounded practical advice is to modify the Y-BOCS in such a manner as to incorporate the assessment of tics' presence and severity. Pathophysiological arguments to include antipsychotic drugs early in the treatment of OCD (especially comorbid with tics) are also offered.

## РЕЗЮМЕ НА БЪЛГАРСКИ ЕЗИК

---

**Въведение:** Интересът към ОКР в България е бил някак спорадичен, с пик между средата на 60-те и края на 80-те години на XX век и с почти пълна липса на разработки оттогава до момента. Заболяването все още не се диагностицира достатъчно рано и точно и често не се лекува достатъчно прецизно, целенасочено и ефективно. Задълбочени изследвания върху когнитивните аспекти на ОКР и коморбидитетът, свързан с него, въобще не са предприемани. Повтарящите се поведенчески актове, наблюдавани при обесивно-компулсивното разстройство и тиковите разстройства са тласкани от тревожност или някакъв друг афективен напор и често включват псевдорационални опити за неутрализиране на когнитивни интрузии, трудни за описание "принуди" или опити за облекчаване на чувството на физическо напрежение. При липса на достъп до невроизобразителни техники неврокогнитивните тестове биха могли да дадат достатъчно прецизни заключения за ангажираните невроанатомични структури, а също така и за различната им афективна оцветка.

Тиковите разстройства заемат особено място сред всички коморбидни състояния, описани при ОКР. Двете заболявания имат солидни епидемиологични, феноменологични, фамилно-генетични, и патогенетични връзки и това позволява да се направи информирано допускане, че са части от един и същ болестен

генотип. Напълно аргументирано се приема, че и при двете заболявания основна патогенетична роля има нарушената функция на кортико-стриато-таламо-кортикалните невронални вериги. Своеобразията във фамиалното обременяване, изязата, психологичните промени, клиничната картина, хода на коморбидното ОКР+тикове дават основание да се допусне, че то има ендотипен статус, т.е. дава възможност за поглед към сърцевинните етиопатогенетични механизми в основата на обесивно-компулсивната патология. Към днешна дата все още не е изграден обхванен невробиологичен модел на този важен психопатологичен феномен. Настоящата работа се опитва да отвори пътя към моделирането на ОКР и да отговори на несъмнената необходимост от комплексни проучвания върху ендотипните варианти на най-важните психични разстройства.

**Цели:** Изследване на общобиологичните характеристики, честотата, тежестта и ефектите на тиковите разстройства върху хода и прогнозата на ОКР и неврокогницията при коморбидна патология за установяване на конкретни нарушения, което да позволи евентуално „картиране“ на подлежащите дисфункционални мозъчни региони и посочване на полезни ендотипни маркери.

**Методи:** В трите части на разработката бяха изследвани 103 пациента с ОКР, изследвани чрез Y-BOCS и YGTSS, като 31 от тях, проведоха и теста AGN с афективни стимули. Освен това, резултатите от 12 неврокогнитивни теста (MOT, AGN, CGT, PRM, SRM, SWM, SST, IED, OTS, RVP, IST, SSP) от 46 пациента с ОКР (21 с чисто ОКР и 25 с ОКР+тикове) бяха съпоставени с тези от 29 демографски напасвани здрави контроли.

**Резултати:** Проучването потвърждава честото успоредно съществуване на тикове и ОКР и дори открива значимо по-висока честота (73,8%) от съобщаваната до момента. Наблюдаваните тикове са с различна изразеност и обща тежест, но учудващо рядко биват регистрирани от самите засегнати индивиди, което предполага клинициста да подхожда с изострено внимание и старателно наблюдение по време на диагностичното интервю.

Наличието на тикове продуцира редица особености в общобиологичните аспекти, невропсихологията (и, следователно - в невроанатомията), клиничната картина и хода на ОКР. Т. напр. докато двата пола са засегнати от „чисто“ ОКР с еднаква честота, то при ОКР+тикове мъжете са значимо повече, изязата на обесивно-компулсивната симптоматика е значително по-ранна и тези симптоми са значимо по-тежки и социално неблагоприятни – по голям дял самотни пациенти, с пониско образование и доходи. Констатираното ниво депресивитет няма влияние върху изброените различия. Любопитна находка е значително по-голямата честота на ананкастни личностови характеристики у коморбидните пациенти. Още по-интересна е откритата несъобщавана до момента пряка, умерено изразена

линейна корелация между общата тежест на тиковите и общата тежест на ОКР, което предполага, че тиковите са част от сърцевинната симптоматика на ОКР и че изразеността им трябва да намери място в стандартните клинични оценъчни инструменти за ОКР.

Прилагането на невропсихологична батарея аргументира по различни начини два ясно очертани факта: че основните когнитивни нарушения при ОКР се дължат на дисфункция на фронто-таламо-стриатални вериги и че тези нарушения са по-обхватни и по-тежки при ОКР+тикове. Докато устойчивостта на вниманието не е засегната, а визуалната памет е само леко нарушена, то превключваемостта на вниманието, визуалната работна памет, пространственото планиране, изграждането на ефективни стратегии са значимо увредени и това води до подчертано по-лошо общо качество на взиманите решения. И тук се открояват две особено интересни и нови находки: а) нарушенията на визуалната памет позволяват разграничаване на пациентите с ОКР (било то „чисто“ или с тикове) от здравите контроли в 90% от изследваните случаи и б) пациентите с ОКР (и още по-изразено – тези с ОКР+тикове) обработват неутралните стимули най-трудно и освен това допускат повече пропуски при промяна на стимулите в позитивна посока.

**Изводи:** В разработката се открива по-чест коморбидитет между ОКР и тикове (73,8%), от досега приетия и за пръв път се доказва пряка корелация между тежестта на тиковите и тежестта на ОКР. За първи път ясно се показва и възможността неврокогнитивните тестове да разграничават ОКР от други психични разстройства и от здрави контроли и се регистрира и специфично за ОКР нарушение в обработването на неутралните стимули.

Тези данни подкрепят съществуването на връзка между ОКР и тиковите разстройства и дори навеждат на мисълта, че това може да не са самостоятелни разстройства, а обособен разгърнат клиничен вариант на obsesивно-компулсивната болест, обясним с увреждане не само на серотониновата, а и на допаминовата невромедиация. От практическа гледна точка е предложена модификация на диагностичната скала Y-BOCS с добавяне на оценка за налични тикове и е представена патогенетична обосновка за ранното включване на антипсихотици при лечение на ОКР (особено с коморбидни тикови разстройства).