

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

КАТЕДРА ПО ПСИХИАТРИЯ

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

**Дисертационен труд за присъждане на научно-образователна степен
„Доктор по медицина”**

Георги Лъчезаров Хранов

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ:

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

проф. д-р Георги Ончев, д.м.

Научни консултанти:

проф. Наоми Ан Файнберг, MD, MA, MRCPsych

доц. д-р Лъчезар Г. Хранов, д.м.

Съдържание

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ	8
ВЪВЕДЕНИЕ	9
Глава I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР	11
1. Обсесивно-компулсивно разстройство: общ поглед	11
1.2. Разпространение и социална значимост	11
1.3. Исторически преглед	12
1.3.1. Еволюция на разбиранията за ОКР	12
1.3.2. Ранни описания на връзките между ОКР и тиковите разстройства.....	16
1.4. Етиология и патогенеза	17
1.4.1. Основни психологични теории	17
1.4.2. Генетика	19
1.5. Клинична картина	19
1.5.1. Свързани със замърсяване	21
1.5.2. Свързани с патологично съмнение	21
1.5.3. Самостоятелни натрапливи мисли	21
1.5.4. Свързани със нужда от симетрия	21
1.5.5. Религиозност	22
1.5.6. Амбивалентност	22
1.5.7. Магическо мислене	22
1.5.8. Други симптоми	23
1.6. Неврофизиология	23
1.6.1. Образни изследвания на мозъка	23
1.6.2. Електрофизиологични проучвания	24
1.7. Ход и прогноза на заболяването	24
1.8. Лечение.....	25

2.1. Кортико-стриални хипотези за ОКР	27
2.2. Хипотеза за дефицита на имплицитната обработка при ОКР	29
2.3. Взимане на решения и инхибиторен контрол при ОКР	30
2.4. Амигдалоцентрични хипотези за ОКР	36
2.5. Неврохимични хипотези за ОКР	40
3. Коморбидитет.....	43
3.1. Въведение	43
3.2. ОКР и зависимости	44
3.3. ОКР и депресия.....	46
3.4. ОКР и биполярно афективно разстройство	50
3.5. ОКР и шизофрения.....	53
3.6. ОКР и тикови разстройства	55
3.6.1. Тикове.....	55
3.6.2. ОКР и тикове.....	57
3.7. ОКР и други заболявания.....	62
4. Изводи от литературния обзор и произтичащата от тях обосновка на необходимостта от настоящата разработка.....	62
Глава II. ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ	68
1. Цели	68
2. Задачи	68
Глава III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ	69
3.1. Материал на изследване	69
3.2. Методика на проучването	69
3.2.1. Предмет	69
3.2.2. Обект.....	70
3.2.3. Единици на наблюдение	70
3.2.3.1. Логически единици	70

3.2.3.2. Техническите единици.....	70
3.2.3.3. Признаци на наблюдение.....	70
3.2.3.3.1. Факториални признаци:	70
3.2.3.3.2. Резултативни признаци:.....	70
3.2.4. Инструментариум на проучването.....	70
• Скала за оценка на обесивно-компулсивна симптоматика на университетите Йейл и Браун (Y-BOCS)	70
• Скала за обща тежест на тикове на университета Йейл (YGTSS).....	70
• Въпросник за изследване на тревожността на Spielberg (STAI).....	70
• Скала за оценка на депресията на Beck (BDI)	70
• Скала за оценка на депресията на Монтгомери-Асберг (MADRS)	71
• Скала за обща клинична тежест (CGI-S).....	71
• Скала за оценка на компулсивната личност (CPAS),.....	71
• Скала за оценка на инвалидизацията на Шийън (SDS)	71
• Компютърно-базирана неврокогнитивна батарея на университета Кеймбридж CANTAB	71
3.2.4.3.1. Описание на неврокогнитивните тестове	71
3.2.4.3.1.1. AGN	71
3.2.4.3.1.2. PRM	72
3.2.4.3.1.3. SRM	73
3.2.4.3.1.4. IED	73
3.2.4.3.1.5. OTS	76
3.2.4.3.1.6. SSP	77
3.2.4.3.1.7. SWM	79
3.2.4.3.1.8. RVP	81
3.2.4.3.1.9. CGT	84
3.2.4.3.1.10. IST	87

3.2.4.3.1.11. SST	89
3.3. Методи за обработка на данните	92
3.3.1. Методи за статистическа обработка, анализ и оценка на данните	92
3.3.1.1. Оценка на разпределението на данните	92
3.3.1.2. Параметрични методи	92
3.3.1.3. Непараметричен анализ	93
3.3.1.4. Регресионен анализ и линейно моделиране са използвани за търсене на вероятни предиктори.....	93
3.3.1.5. Графичен анализ.....	93
Глава IV. РЕЗУЛТАТИ	94
4.1. Демографски данни.....	94
4.2. Коморбидитет с тикови разстройства	95
4.3. Анализ на данните от симптомните скали и принципи на изграждане на предлагания модел при коморбидитет с тикове.....	96
4.3.1. YBOCS.....	97
4.3.2. YGTSS	97
4.3.3. Корелация между тежестта на ОКР и тежестта на коморбидните тикове.....	99
4.3.4. Начало на заболяването	101
4.4. Неврокогнитивни тестове	102
4.4.1. Вземане на решения и инхибиторен контрол върху позитивни и негативни стимули (AGN)	102
4.4.2. Други неврокогнитивни тестове	107
4.4.2.1. Сравнение на ОКР пациенти и контроли.....	107
4.4.2.2. Данни с нормално разпределение:.....	114
4.4.2.3. Данни с разпределение различно от нормалното:	114
4.4.2.4. Сравнение на ОКР пациенти (с тикове и без) и контроли	117
4.4.2.4.1. AGN	117
4.4.2.4.2. PRM	119

4.4.2.4.3. SRM	120
4.4.2.4.4. IED	120
4.4.2.4.5. OTS	122
4.4.2.4.6. SSP	127
4.4.2.4.7. SWM	128
4.4.2.4.8. RVP	130
4.4.2.4.9. CGT	131
4.4.2.4.10. IST	132
4.4.2.4.11. SST	136
Глава V. ОБСЪЖДАНЕ	138
5.1. Обсъждане на коморбидитета с тикови разстройства	138
5.2. Обсъждане на резултатите от афективната go/no go парадигма	140
5.3. Обсъждане на резултатите от неврокогнитивните тестове	143
Глава VI. ОБОБЩЕНИЕ	154
Глава VII. ИЗВОДИ	157
Глава VIII. ПРИНОСИ	158
Ограничения на проучването и бъдещи насоки на изследване	160
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	161
БИБЛИОГРАФИЯ	162
Приложение 1 – Инструментариум на проучването	176

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БАР – биполярно афективно разстройство

ГПи - вътрешен (медиален) сегмент на глобус палидус

ГТР – генерализирано тревожно разстройство

ЕЕГ - електроенцефалограма

ОКЛР - obsесивно-компулсивно личностово разстройство

ОКР - obsесивно-компулсивно разстройство

ОПЛ – общопрактикуващ лекар

ОФК - орбитофронтален кортекс

ПЦК - преден цингуларен кортекс

СИСТ - селективни инхибитори на серотониновия транспорт

СТ - синдром на Tourette

фЯМР - функционален ядрено-магнитен резонанс

ХС - хорей на Sydenham

ЕСА - Epidemiologic Catchment Area

NCS-R – National Comorbidity Survey Replication

PANDAS - педиатрични автоимунни невропсихиатрични разстройства, свързани със стрептококови инфекции

РЕТ – позитронна емисионна томография

СПЕСТ – еднофотонна емисионна компютърна томография

ВЪВЕДЕНИЕ

Днес вече разполагаме с голямо количество информация за разстройствата от obsесивно-компулсивния спектър - пълна палитра данни за феноменологията, епидемиологията, генетиката, невропсихологията, невроанатомията, неврофизиологията, неврофармакологията и терапевтичните подходи. Патоанатомичните и патофизиологичните находки от изследванията върху различни човешки фенокопия на obsесивно-компулсивно разстройство (напр. произтичащи от придобити мозъчни лезии или от документирани 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 obsесивно-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 obsесивно-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 обесивно-компулсивния спектър. Описателната валидност на всеки модел зависи от способността му да отрази богатата и разнородна феноменология на заболяванията от обесивно-компулсивния спектър. Оптималното моделиране на обесивно-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 същностно важни аспекти на обесивно-компулсивната болест.

Глава I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Обсесивно-компулсивно разстройство: общ поглед

1.1. Описание

Обсесивно-компулсивното разстройство (ОКР) (наричано в миналото „натраплива невроза“) се характеризира с разнообразни мисловни разстройства, включващи натрапливи мисли или усещания (обсесии) и/или съзнателни повтарящи се компулсивни актове - ритуали, умствени предъвквания, натрапливи/непреодолими импулси. Тези симптоми са хронично повтарящи се, отнемат време и често са съпроводени с тревожност или потиснато настроение, като причиняват значителен дискомфорт, повлиявайки ежедневието, работата, социалните контакти и значимите интерперсонални връзки. Пациентът с ОКР често разбира ирационалността на обсесиите и възприема тях и компулсиите, които има, за непривични и нежелани (его-дистонни). Въпреки че компулсиите често се извършват, за да намалят напрежението и тревожността, свързана с обсесиите, такъв ефект се постига твърде рядко.

1.2. Разпространение и социална значимост

ОКР застава на четвърто място по честота сред всички психиатрични разстройства, нареждайки се след простите фобии, зависимостите и депресията. Епидемиологичните проучвания в различни култури откриват 2 - 3% популационна пожизнена болестност, като сред извадки амбулаторно обслужвани психиатрични пациенти честотата на ОКР достига до 10% [124]. ОКР се наблюдава по-рядко сред чернокожите, отколкото сред кавказката раса. Заболяването се развива най-често в ранната младост (средна възраст при началото около 20 г.), но в някои случаи диагноза е поставена още

на двегодишна възраст. Болестта се изявява малко по-рано при мъжете, но сред зрелите индивиди засяга двата пола поравно. Необвързаните пациенти са повече от тези, които са създали трайни партньорства; академичният и социалният статус на индивидите с ОКР е, общо взето, по-нисък от този на незасегнати контроли [170]. Често болният член от семейството ангажира със симптомите си и своите близки, което се отразява върху производителността и финансите на всички участници.

1.3. Исторически преглед

1.3.1. Еволюция на разбиранията за ОКР

Едно ранно описание на компулсивна симптоматика можем да открием в прочутото ръководство за инквизитори *Malleus Maleficarum*, публикувано от инспекторите на Светата инквизиция за цяла Европа Н. Kramer (*Institoris*) и J. Sprenger през 1486 г. През 1660 г. епископът на Даун и Конър Jeremy Taylor успява чрез една прекрасна метафора да предаде мъчителния вътрешен конфликт на обесивните пациенти. Той използва латинската дума „скрупул“, която обозначава „малък остър камък“, за да опише големия проблем, израстващ от малка причина, създаващ неприятност, когато неприятностите са преминали и съмнение, когато съмненията са били преодолени, така че засегнатият индивид не може да премине към действие или не може да спре вече започнатото действие.

ОКР се подвизава под множество различни имена в ранната френска специализирана литература. Съществените приноси на френските психиатри са признаването на ОКР за „частична лудост“, т.е. за „лудост с критичност“ и определянето на обесииите за вътрешен, създаден от индивидуалната психична дейност феномен, а не за продукт от външно въздействие. Във Франция през XIX в. за основен етиологичен фактор в генезата на обесивно-компулсивната

симптоматика се приема първично разстройство на емоциите. Т. напр. В. А. Morel (1866) подчертава, че това заболяване (наречено от него *delire emotif*) не е лудост, а невроза, т.е. болест на емоциите и че напорът към компулсивни действия произхожда от интензивен афект. Н. Legrand du Saulle (1875) описва 23 случая, като определя обсесиите като неволеви, спонтанни и непреодолими мисли без илюзии или халюцинации, придружавани от чувство на съмнение или мрачно размишляване. Той обръща внимание на ранната изява, на наличната критичност, но и на това, че след продължително проследяване пациентите са със силно увредено психосоциално функциониране, затворени вкъщи, имащи типично поведение с „двойно счетоводство“ при практически липсваща критичност. V. Magnan (1886-87) включва в своята „лудост на дегенератите“ ОКР, фобиите, агорафобията, сексуалните перверзии и хипохондриазата и определя симптомите им като признаци на патологична наследственост. Pierre Janet (1889) дефинира обсесиите като фиксирани идеи, които заедно с халюцинациите представляват прости и рудиментарни форми на психична дейност и придружават на преживелищно ниво от „чувството за непълнота“ [38, 183].

Германските психиатри през XIX в. защитават концепцията, че ОКР е разстройство на мисленето. Още W. Griesinger (1868) предполага, че обсесивните руминации произлизат от нарушение на идеите. Неврологът С. Westphal (1877), който подчертава его-дистонното естество на обсесивните състояния смята, че те произлизат от разстройство на интелектуалната функция и най-често се дължат на наследствено предразположение към невроза [38, 183]. Неговата публикация маркира историческия момент, в който компулсиите биват определени като произхождащи от обсесии, т.е. натрапливите действия се възприемат като пряк продукт от натрапливи мисли. L. Wille (1881)

създава нова класификационна група – наследствени психози, в която включва афективните психози и ОКР, докато F. Tuzcek (1899) смята, че ОКР може да се развие само върху почвата на особена личностова структура. За разлика от огромния му принос в много други области на психиатрията, E. Kraepelin няма съществени и трайни прозрения по отношение на ОКР [38, 183].

По това време британските психиатри се задоволяват да обсъждат континенталните схващания за ОКР. Терминът „обсесии“ е възприет от The Lancet през 1901 г. и от British Medical Journal през 1904 г. През 1906 г. Кралският лекарски колегиум признава наличието на „обсесивна лудост“.

Схващанията на Фройд и на Павлов стоят встрани от основните концепции за естеството на ОКР. Според S. Freud (1913) обсесивната невроза е резултат от преобладаваща садистично-анално-еротична сексуална организация, породена от фиксация на аналното ниво на развитие или (по-често) от регресия към това ниво поради фрустрация от функционирането на по-висшето генитално ниво. Според И. П. Павлов в основата на компулсивната невроза стои патологична инертност на възбудния процес в моторната област на кортекса (разбиране, което се припокрива с някои аспекти на съвременните неврофизиологични интерпретации).

Българската психиатрия не се дезангажира от дебата за първичното разстройство на психичната дейност при ОКР. В своята първопроходческа разработка Н. Кръстников [2] защитава тезата, че първично смутената функция е болестно усиленият страх, който има свойството да фиксира съпровождащите го представи. Работещите в тази област 35 – 50 години по-късно български учени (Хр. Христозов, Хр. Димитров, А. Кръстников, Т. Ташев, М. Бояджиева, М. Ачкова, Хр. Тодоров) [1, 5, 7, 10] защитават гледището на класическата германска

психиатрия, че ОКР е следствие от нарушения на мисленето, като обръщат внимание на перфекционизма, амбивалентността и регреса към примитивни, магични форми на мислене; на обединяващата роля на страха при всички неврози; на това, че компулсивните ритуали всъщност често са опит за компенсация на нарушенията в мисленето и емоциите. Струва си специално да се отбележи схващането на М. Бояджиева [1], че натрапливостта не е нарушение в съдържанието на мисленето, а в протичането и методиката му (стр. 12, 85) – постановка, намираща категорична подкрепа от най-съвременните невроизобразителни, неврофизиологични и неврокогнитивни проучвания и поддържана по същество и от резултатите от настоящата разработка.

В крайна сметка в глобален мащаб надделява разбирането, че ОКР произлиза от разстройства на емоциите, а не на мисленето или волята. Не бива да се забравя, че в своите прочути парижки лекции Р. Janet определя чувствата и емоциите за „център на психологичната организация“. Следствията от това развитие са налице и до днес: в МКБ-10 ОКР (F42.0) все още се намира в групата на тревожните разстройства, а и в четвъртото ревизирано издание на DSM имаше същия класификационен статус (303.0). Прогресът в изследванията на ОКР, разширяването и задълбочаването на познанията за това заболяване позволиха едва през май 2013 г. в DSM-V [11] да бъде обособена нова класификационна група (Обсесивно-компулсивно и други сходни разстройства), в която ОКР най-сетне е отделено от тревожните разстройства и е групирано с телесното дизморфно разстройство, патологичното вехтошарство, трихотиломанията и екскориативното чоплене на кожата. Вниманието на учените се насочва все по-активно към връзките на ОКР с аутистичния спектър и със зависимостите от психоактивни вещества, както и към ролята на

първично нарушение на чувството за отвращение в генезата на obsесивно-компулсивната симптоматика.

(Тук авторът се подчинява на вътрешна принуда да отбележи, че темата за екзистенциалната битка между добро и зло в ума на страдащия от ОКР върви през цялата история на разстройството – от „Чука за вещиците“ до Човека-плъх на Фройд – и може би тази тема улавя уникалното човешко преживяване, което никога няма да бъде уловено от лабораторните модели, синаптичната химия и невроизобразителните методи, въпреки тяхната несъмнено внушителна полза за науката.)

1.3.2. Ранни описания на връзките между ОКР и тиковите разстройства

Тясната връзка между obsесивно-компулсивната симптоматика и тиковите разстройства е доловена много отдавна и през XV в. за нея се загатва в *Malleus Maleficarum*. През 1902 г. френските невролози Н. Meige и Е. Feindel подчертават, че „честотата с която obsесииите (или поне склонността към такива) се свързват с тикове, не може да бъде просто съвпадение... не може да не забележим интимните аналогии между двете...“ [151]. В своята класификация на obsесииите Thompson (1895) отграничава „идиопатични obsесии“, които групира с тикове, копролалия, мигрена и телесни усещания. Задълбоченият анализ на 236-те случая, описани от Р. Janet (1903) показва, че неговата „психастения“ включва освен ОКР също и паническо разстройство, фобии, тикови разстройства, хипохондриаза, състояния на помрачено съзнание и епилепсия [38].

1.4. Етиология и патогенеза

1.4.1. Основни психологични теории

Психодинамичният подход може да помогне за разбиране на проблемите, свързани с придържането към лечението, с междуличностните конфликти и с личностовите проблеми, придружаващи разстройството. Много пациенти с ОКР отказват да се придържат към предложеното им ефективно лечение. Независимо от факта, че симптомите на ОКР са биологично обусловени, може да им бъде придадено психодинамично значение. Проучванията показват, че близките на болните се стремят да се пригледят към пациентите като участват активно в ритуалите или променят ежедневието си, за да обслужват болните си близки. Често членовете на семейството полагат свръхмерни усилия да намалят напрежението на пациента или да контролират гневните му изблици. За това се заплаща с нарастване на стреса в семейството, с лошо семейно функциониране или с негативно отношение към пациента. Този модел на връзка може да се интернализира или да се претвори, когато пациентът (с или без близките си) се подложи на адекватно психодинамично ориентирано лечение.

Този подход намира приложение и за разпознаване на факторите, които предизвикват или обострят симптомите. Самите пациенти могат да поддържат симптомите си поради първични и вторични ползи. Често интерперсоналните затруднения повишават тревожността на пациента и по този начин активират и основните симптоми.

Според **теориите за заучаването** относително неутрални стимули започват да пораждаат страх или тревожност чрез кондициониране - като се свързват със събития, които са неприятни или продуциращи тревожност. Така неутрални преди предмети,

ситуации и/или мисли се превръщат в условни стимули и започват да отключват тревожност или дискомфорт.

Компулсиите се установяват по друг механизъм. След като индивидът открие, че дадено действие редуцира свързаната с obsесивните мисли тревожност, той развива активни стратегии за отбягване под формата на компулсии или ритуали с цел да контролира наличния дискомфорт. Постепенно ефективността на такова поведение за редукция на тревожността намалява, но отбягващите стратегии са вече фиксирани като заучени модели на поведение.

През последните години (поради доказано доброто повлияване от медикаментозна терапия и разкриването на близки връзки с други заболявания с вероятна биологична етиология) се обръща повече внимание на **биологичните модели**.

Като че ли най-рано е установена връзка с енцефалита на фон Економо, при който пациентите често развиват obsесивно-компулсивни симптоми след възстановяването си. Твърди се, че 2/3 от ОКР пациентите имат неврологична предпоставка за развитието на болестта като смята, че причината се крие не в субклинични енцефалити, а в „лезии, възникнали по време на феталния живот, родова травма или токсични и инфекциозни процеси с неясна етиология” [173]. Открита е връзка с хорейта на Sydenham (ХС), синдрома на Tourette (СТ) и други тикови разстройства, което води до възникването на автоимунна етиологична теория за ОКР. Наблюдавано е и развитие на ОКР при черепно-мозъчни травми, темпорална епилепсия и мозъчни тумори, базални инсулти, безвкусен диабет. Описани са и случаи, възникнали във връзка с медикаменти, въздействащи върху системата за награждаване.

1.4.2 Генетика

Наличните данни подкрепят хипотезата, че етиологията на ОКР има значителен генетичен компонент. Родствениците на пробанда, страдащ от ОКР, имат от три- до петкратно повишен риск за наличие на отделни обсесивно-компулсивни характеристики или за развитие на същото заболяване в сравнение със здрави контроли [155]. Сравнителни проучвания между монозиготни и дизиготни близнаци откриват значително по-висока конкордантност при монозиготите. Някои проучвания също показват по-високи нива на генерализирано тревожно разстройство, телесно дизморфно разстройство, хипохондрия, разстройства на храненето, гризане на нокти, тикове сред родствениците на пробандите [206]. Данните обаче все още не различават пълноценно въздействието на наследствените фактори от влиянието на окръжаващата културна среда и заучаването на поведенчески модели за предаването на разстройството.

1.4.3. Невроимунология

Определен интерес представлява връзката между ОКР и инфекцията с бета-хемолитични стрептококи от група А. 10 – 30% от инфектираните индивиди развиват ХС и успоредно с това изявяват обсесивно-компулсивни симптоми.

1.5. Клинична картина

Пациентите с ОКР често представят за пръв път оплакванията си на ОПЛ, а не на психиатър. Повечето пациенти (над 3/4) имат и обесии, и компулсии. Някои имат само обесии – най-често със сексуално или агресивно съдържание. Такива обесии обикновено се съпровождат с изразена тревожност, а основна характеристика на породените компулсии е усилието за редукция на свързаната с

обсесиите тревожност. Обсесиите и компулсиите са его-дистонни - поне 80% от пациентите ги припознават като абсурдни и ирационални, независимо колко живи и завладяващи биват те. Обикновено е налице силно желание за противопоставяне на тези симптоми, но при около половината болни интензивността на противопоставянето на компулсиите прогресивно отслабва. Понякога пациентите приемат обсесиите и компулсиите за особено ценни, морално правилни, макар че те може вече да са довели до загуба на работа и социален статус.

При мъжете се откриват значимо по-често данни за перинатална травма, по-ранно начало на obsесивно-компулсивната симптоматика, по-голяма честота на obsесии със сексулен характер и симетрия/екзактност, странни ритуали и БАР II, докато при жените заболяването е с по-късно начало, с повече агресивни obsесии и компулсии за чистене и с повече панически пристъпи [138].

ОКР се различава от ананкастното личностово разстройство, въпреки че и двете състояния споделят общи черти като перфекционизъм, педантичност, упоритост, методичност. Само 15 - 35% от пациентите с ОКР притежават преморбидни obsесивни характеристики и наличието на такива не е нито необходимо, нито достатъчно за развитието на болестта. Често, обаче, се наблюдава известна ригидност, липса на желание за промяна, търсене на сигурност, невъзможност за изпълнение на няколко задачи едновременно, т.е. за функциониране „при различни режими на действие“.

Симптомите са разнообразни, като при отделния пациент могат да се припокриват или променят с времето, но се описват 4 основни симптомни типа:

1.5.1. Свързани със замърсяване

Най-честият тип ОКР е с obsесии за замърсяване, последвани от компулсии за чистене или избягване на вероятно замърсени обекти [190]. Набелязаният обект често е труден за отбягване. Пациентите може буквално да изтъркат кожата на ръцете си от ексцесивно миене или да са неспособни да напуснат дома си поради страх от заразяване с микроби. Те често вярват че замърсяването се предава от обект на обект или от човек на човек при минимален контакт. Въпреки че най-честата реакция при сблъсък с обекта е рязко нарастване на тревожността, obsесивната погнуса или срам са също чести чувства.

1.5.2. Свързани с патологично съмнение

Вторият по честота тип е с obsесии за съмнение, последвани от компулсии за проверяване [190]. Obsесиите често включват някаква заплаха от щета (забравена печка или незаклучена врата). Проверките най-често са многократни, понякога - точно определен брой пъти. Пациентите се съмняват в себе си и се чувстват виновни, че са забравили да направят или обратно – че са направили нещо.

1.5.3. Самостоятелни натрапливи мисли

Трети по честота са натрапливите мисли без компулсии [190]. Това обикновено са повтарящи се мисли за сексуални или агресивни действия, които пациентите смятат за крайно неприемливи. Пациентите с такива мисли могат да се изповядват често или даже „да се предават“ на полицията.

1.5.4. Свързани със нужда от симетрия

Четвъртият по честота тип е с нужда от симетрия и свръхмерен перфекционизъм, които могат да доведат до патологична бавност.

Пациентите буквално имат нужда от часове, за да извършат елементарни действия (къпане, обличане, ядене).

1.5.5. Религиозност

Религиозни мисли и ритуално вехтошарство са чести при пациенти с ОКР. Религиозните и културните вярвания повлияват силно съдържанието на обсеиите и съответните им компулсии. Често оценката може да е много трудна при липса на добро познаване на местните обичаи и нрави.

1.5.6. Амбивалентност

Амбивалентността е важна характеристика на нормалното развитие на децата по време на анално-садистичната фаза на развитието: децата изпитват едновременно любов и омраза към един и същи обект. Пациентите с ОКР често съзнателно изпитват същото. Този конфликт на противоположни чувства е видим най-добре при пациентите с поведение на правене и разваляне и парализиращо съмнение при сблъсък с неизбежен избор.

1.5.7. Магическо мислене

При магическото мислене регресията оголва ранни модели на мислене, а не импулси, т.е. засягат се функции на егото и на То. Съществена характеристика на магическото мислене е омнипотентността: тези пациенти смятат, че само когато си помислят за някое събитие, могат да го причинят без непосредствено физическо действие. Това чувство ги кара да се страхуват от собствените си натрапливи (особено от агресивните) мисли.

1.5.8. Други симптоми

Скубането на косми, чопленето на кожата или на носа, гризането на нокти, пазаруването, комарджийството, мастурбирането, сърфирането в Интернет също могат да бъдат с компулсивен характер.

1.6. Неврофизиология

1.6.1. Образни изследвания на мозъка

Невроизобразителните изследвания на пациенти с ОКР показват промени във функцията на орбитофронталната кора, нн. каудати и таламуса. КТ и ЯМР откриват билатерално по-малки нн. каудати при пациенти с ОКР. Данните от функционалните мозъчни изследвания са в унисон със структурните. Изследвания с PET показват повишена активност (т.е. метаболизъм и кръвоток) във фронталните лобове, базалните ганглии (особено нн. каудати) и цингулума при пациенти с ОКР. Едно проучване с ЯМР описва повишено време на релаксация T1 във фронталния кортекс, потвърждавайки местонахождението на абнормностите, открити с PET.

Участието на тези зони в патологията на ОКР е свързано по-скоро с кортикостриалните пътища, отколкото с пътищата, свързани с амигдалата. Образните изследвания демонстрират „нормализиране” на подлежащите функционални промени във фронталния кортекс (лява орбитална гънка) и двете опашати ядра след успешно лечение с медикаменти (но и чрез когнитивно-поведенческа терапия, въпреки че това отнема повече време). Нещо повече, неврохирургичните процедури, засягащи цингулума, се оказват ефективен подход за лечение на резистентно към немедикаментозни и медикаментозни подходи ОКР.

1.6.2. Електрофизиологични проучвания

Електрофизиологичните проучвания също откриват изменения при ОКР. ЕЕГ е с повече от обичайните неспецифични изменения, а по време на сън показва намален латентен период до REM

1.6.3. Невроендокринни данни

Невроендокринните проучвания откриват липса на супресия на дексаметазоновия тест и намалена секреция на растежен хормон при инфузия на клонидин при по около една трета от пациентите.

1.7. Ход и прогноза на заболяването

Натрапливи мисли и действия се наблюдават при деца и като нормално явление. Често децата избягват пукнатини по тротоара, минават по отработени маршрути, носят амулети или други предмети „за късмет“, но основната разлика с истинските патологични обесии е в липсата на оплаквания и дистрес от тези мисли и действия. Към момента не е ясно дали такова поведение носи по-висок риск за развитие на ОКР по-късно през живота [139].

При повече от половината пациенти ОКР започва внезапно. При 50 - 70% симптомите се развиват след стресогенно събитие - бременност, сексуални проблеми, смърт на значим човек. Тъй като много хора успяват умело да прикриват симптомите си, често диагнозата се поставя с 5 – 10-годишно закъснение. В наши дни това време започва да се скъсява вследствие на нарастващите познания в областта. Ходът на болестта обикновено е продължителен, но вариабилен. Някои пациенти имат флукутиращи симптоми, а други – постоянни: т. напр. 27,4% от пациентите в една извадка имат епизодичен и 72,6% хроничен ход на заболяването [182]. Проучванията сочат, че ОКР може да се обостри от редица средови стресори -

особено бременност, раждане или родителска грижа. Около 20 - 30% постигат значимо подобрене на симптомите, а 40 - 50% имат умерено подобрене. Останалите 20 - 40% имат хронични или прогресиращи симптоми. Около 1/3 от пациентите разгръщат депресивни епизоди. При всички пациенти с ОКР не бива да се negliжира наличието на суициден риск. При прекратяване на ефективно лечение рискът от рецидив остава много висок независимо от продължителността и дълбочината на постигната до момента терапевтична ремисия.

Лошата прогноза е по-вероятна при ранно начало, по-голяма продължителност на заболяването, отдаване на компулсиите, нужда от хоспитализация, съпътстваща депресия, странни компулсии, налудни убеждения или свръхценни идеи, наличие на личностово разстройство (особено шизотипно). Значимо по-добра прогноза може да се очаква при пациенти с добър социален и трудов статус, наличие на преципитиращо събитие, епизодични симптоми.

1.8. Лечение

Обсесивно-компулсивните симптоми практически не се повлияват съществено от психодинамична психотерапия или психоанализа. Както вече бе споменато, психодинамичните анализи могат да бъдат от полза за разбирането на събитията, предизвикващи екзацербациите на разстройството, както и на различните форми на защити, вкл. несъдействието на терапията.

Контролираните проучвания показват, че фармакотерапията, поведенческата терапия и комбинирането им са ефективни за редукция на симптоматиката. Изборът на терапия се базира върху информираната преценка на клинициста, опита му и избора на пациента.

Лечебните ефекти на фармакотерапията се извяват след около 4 - 6 седмици, а пълният ефект се регистрира след 8 - 16 седмици. Приетата към момента стандартна фармакотерапия е със селективни инхибитори на серотониновия транспорт (СИСТ), като между антиобсесивната ефективност на отделните медикаменти от класа няма доказана значима разлика. Липсата на повлияване от един СИСТ не означава, че пациентът няма да се повлияе от друг. Ефективен медикамент е и кломипрамин, като в някои проучвания той е дори с по-мощен антиобсесивен ефект от СИСТ. Около 50 - 70% от пациентите се повлияват от тези подходи, но обичайно са необходими високи дози - понякога дори по-високи от препоръчаните при регистрацията на конкретния медикамент. Поведенческата терапия е ефективна, особено в комбинация с фармакотерапия. Основен поведенчески подход е експонирането на стимула с последваща превенция на реакция. Използват се също десензитизация, спиране на мислите, наводняване, имплозия и аверзивно кондициониране. За да се получи подобрене, пациентите трябва да са наистина отдадени на терапията. Понякога, когато ритуалите и тревожността достигнат непоносима интензивност, се налага хоспитализация, която осигурява защитеност и контрол върху средовите фактори.

При резистентни пациенти често се използва комбиниране с допаминов антагонист, както и с някои антиепилептични средства (стабилизатори на настроението). Изпробвани с различна ефективност са стимуланти, буспирон, литий, пиндолол, аминоклутетимид, клоназепам, габапентин, ИМАО, нефазодон, антиандрогени, имunosупресори. ЕКТ не е особено ефективна, но е добре да се опита преди насочване към неврохирург. Цингулотомията, която теоретично разрушава невроналната връзка между орбитофронталната кора и базалните ганглии, показва успеваемост до 65% при особено

резистентните болни. Предната капсулотомия дава особено добри резултати при ОКР: 27 - 67%, въпреки че успехът трябва да бъде интерпретиран внимателно поради липсата на добре контролирани проучвания. Противопоказания за неврохирургична намеса при ОКР са: възраст извън амплитудата 18 - 65 години, както и наличие на тежко коморбидно биполярно разстройство, психоза, органични психични разстройства, личностови разстройства от група А и В, зависимост от психоактивно вещество [121, 143].

Изпитват се и други интервенции – напр. електростимулация чрез електроди в областта на базалните ганглии.

2. Теоретични модели на ОКР

2.1. Кортико-стриални хипотези за ОКР

Неврофизиологичните проучвания съответстват на фини нарушения във функционирането на фронто-стриаталните пътища. Обсесивно-компулсивни симптоми се регистрират при редица заболявания, при които е налице патология на стриатума. Невроизобразителните проучвания при ОКР показват хиперактивност на ОФК, ПЦК и опашатото ядро при покой и затихване на тези аномалии след ефективно лечение. Неврохирургичните процедури, които прекъсват тези вериги, намаляват обсесивно-компулсивните симптоми.

Префронталният кортекс посредничи в разнообразни когнитивни функции, вкл. инхибицията на отговор, планирането, организирането, контролирането и проверката на операциите. Следователно, дисфункцията на префронталния кортекс е свързана с дезинхибиция, липса на гъвкавост, персеверации, стереотипия или дезорганизация. Интересна евристична хипотеза е, че положителните обратни връзки между мозъчния кортекс и таламуса могат да медиират повтарящите

се, циклични мисли, докато стриатумът може да обслужва фиксираните модели на действие под формата на повтарящи се поведения или натрапливости.

Оценявайки, че наличните данни все още не са достатъчни за осмисляне на всички различни възможности, теоретиците предлагат различни версии на кортикостриалния модел, въпреки че всеки един от тях приема идеята за претоварена реверберираща кортикоталамична верига. Modell и съавтори (1989) постулират, че хиперактивното опашато ядро е причина за нетната възбуда на таламуса [159]; Waxter и съавтори (1992) допускат, че наличната хиперактивност на каудатуса представлява непълноценна компенсация на вътрешната дисфункция на стриатума и затова инхибицията на таламуса от кортико-стриато-таламичните колатерали е недостатъчна [35]. Изненадващо е, че Modell основава своя модел на предположението, че кортико-стриато-таламичните колатерали при нормални условия имат възбуждащо влияние върху таламуса, докато Waxter приема точно обратното.

Някои ранни анализи третират ОФК като монолитно цяло и така игнорират специфичните функции на ПЦК. Неясноти се предизвикват и от приемането на опашатото ядро за хомогенна структура. След като бе доказано наличието на директна и индиректна система на кортико-стриато-таламични колатерали, това допълнително ниво на сложност помогна за напредък на теоретичните постановки. Преработената в съгласие с установените фини разграничения между различните кортико-стриато-таламични колатерали версия на модела предполага, че адекватният баланс между директната и индиректната система при здрави индивиди позволява да се обезпечи оптимално модулиране на дейността на таламуса, докато при ОКР е налице изместване към доминиране на директната система и това води до възбуждане или

дезинхибиране на таламуса и претоварване на кортико-таламичния клон.

Insel представя друг модел на ОКР с фокус върху орбитофронталния кортекс като основен посредник във „веригата за тревога“ [117].

2.2. Хипотеза за дефицита на имплицитната обработка при ОКР

Концепцията, че патологията на стриатума е в основата на разстройствата от ОК спектъра и че участието на различни елементи на стриатума води до различни феноменологични характеристики, е непълно развита и може да бъде обогатена от неврокогнитивните изследвания. Възможно е да се направи разграничаване между експлицитните (съзнателните) и имплицитните (несъзнателните) операции за обработка на информация. Експлицитното заучаване и запаметяването се извършват главно от дорзолатералния префронтален кортекс и от някои медиални темпорални структури, напр. хипокамп. Съществуват няколко вида имплицитно учене и запаметяване. Класическото кондициониране (особено за аверзивни стимули) се осъществява отчасти от амигдалата. Имплицитното заучаване на процедури, умения или стереотипни серийни операции се медира от кортико-стриаталните системи. Ето защо, щом разстройствата от ОК спектъра се дължат на дисфункция на стриатума, тяхната феноменология може да бъде разбрана най-добре като следствие от нарушена имплицитна обработка на информацията.

Изглежда правдоподобно да се допусне, че обсеиите представляват пропуски във филтрирането на ниво таламус, които са свързани с дефицит в модулацията от страна на кортико-стриато-таламичните колатерали. С други думи, информацията, която

обикновено се обработва ефективно извън съзнанието (т.е. имплицитно) чрез кортикостриалните системи, намира достъп до експлицитните системи за обработка на информацията в резултат на дисфункция на стриатума. Тази теория може да обясни когнитивните интрузии при ОКР и телесното дизморфно разстройство, както и сензомоторните интрузии при СТ или трихотиломанията. Тя позволява да се разбере и как тези симптоми персистират или възникват повторно, докато не са ефективно "успокоени" – нещо, което на фона на увредени кортико-стриато-таламични колатерали не може да се постигне лесно.

2.3. Взимане на решения и инхибиторен контрол при ОКР

Зрителните и слуховите асоциативни зони проецират в стриатума и потокът информация, преминаващ през базалните ганглии, се обработва от кора до базални ганглии и през таламус - обратно до кора. Когато съответната перцепция или когниция се идентифицира, след като е била активирана от париеталния, темпоралния или префронталния кортекс, инхибицията върху ѝ намалява и в резултат на това фокусът на вниманието се насочва към нея. Така базалните ганглии участват и в насочването на вниманието [92].

Потенциалните поведения, когниции и цели на индивида се съхраняват или са представени в различни области на фронталните дялове - напр. префронталния кортекс и премоторната зона. Една от много важните функции на базалните ганглии в рамките на фронтостриалната система - изборът на действие - определя кое от тези многобройни възможни поведения следва да се изпълни [214]. Тоничното инхибиране на таламуса чрез проекции от ГПи/pars reticulata на субстанция nigra поддържа всички потенциални поведения потиснати. Когато в стриатума бъде идентифицирано

подходящо поведение, тоничното инхибиране се намалява чрез кортикална активация, но само за това избрано действие и след това то се изпълнява. Преработването на информацията за поведението може да се разграничи на два основни типа, свързани с обработка на стимула и контрол от по-високо ниво [229, 230]. Контролът, базиран върху стимулите, включва рефлексите, навиците, уменията и процедурите - тези поведения, които организъмът използва рутинно, за да преживее в предсказуема среда. Този контрол има предимства като висока скорост на реакция, но и недостатъци като липса на спонтанност (трябва да е налице стимул, за да има реакция) и не дава на организма възможността за синтез на нови поведения при нови условия. Както е видно, този вид контрол не може да работи при непознати ситуации и тогава се намесва контрол от по-високо ниво. Правилното решаване на проблем изисква определяне на контекста на контрола, свързан със стимулите или, както смятат някои изследователи, решаването на проблеми и по-висшият контрол могат да се разбират като раздробяване на проблемната ситуация на отделни свързани със стимула характеристики [196, 230]. Тази система дава автономност на организма в нова, непозната среда, но е прекалено бавна и това от своя страна представлява проблем за адаптацията. По тази причина при човека са еволюционно закрепени и двата типа системи [231]. Това дава възможност за взаимодействието им в повечето ситуации, където обикновено се изисква редуване на автоматична реакция и контрол от по-високо ниво. Когато стриатумът "чете" контекста на средата и "дезинхибира" поведение, освободеното поведение е такова, което е доказало адаптивната си стойност по-рано при подобни обстоятелства. Това има важно значение за екзекутивните функции - "решенията", взети в настоящето, зависят от инструменталното обучение, възникнало в миналото. Така организъмът може да ползва миналия си

опит в нови ситуации и да го автоматизира чрез практикуване [128, 156]. Всъщност, именно тази функция на фронто-стриалната система се нарича обучение и процедурна памет. Тя е толкова важна за адаптацията на организма, че разполага с две подразделения – кортико-стриална и кортико-церебеларна система за процедурно обучение. Първата отговаря за придобиването на навиците, а втората медира отговора на промените в средата или смущенията при изпълнението [70].

Многобройни задачи за решаване на проблеми, които активират префронталния кортекс, активират също и базалните ганглии [153]. Т. напр. при основаните на правила категориални задачи заучаването възниква като резултат от тестване на хипотези, като за всеки опит на субекта се представя обратна връзка чрез поощрение/наказание и правилото се научава чрез този процес на опити и грешки [86, 187]. След първоначалното представяне на всяка задача главата на каудатуса изявява ранна пикова активност, която спада бързо. Активността на префронталния кортекс достига пикови стойности по-късно и намалява бавно успоредно с напредването на изпълнението, докато задачата се научава [215]. Очевидно, главата на каудатуса играе важна роля в началото на учебния процес. Тя разпознава контекста на ситуацията и създава предпоставки префронталният кортекс да избере и приложи правилното обучение и стратегия за отговор [90, 91, 115, 116]. По този начин стриатумът поставя префронталния кортекс в позиция да разработва по-подробни хипотези и алгоритми, които да направляват поведението [90, 115, 207]. Тук отново се наблюдава анатомично разграничение: главата на каудатуса се активира, когато участва в съзнателна обработка на обратната връзка, докато тялото и опашката на каудатуса и путаменът са свързани с асоциативното, имплицитно инструментално заучаване [55]. Може да се приеме, че различните

региони на базалните ганглии са функционално специализирани за различни видове обучение.

Повечето невропсихологични и когнитивни тестове оценяват тези функции на дорзолатералната префронтална верига [22, 225]. Лезиите на кое да е ниво по този път обикновено предизвикват дефицит на вниманието. Характеристиките на вниманието се наричат селективност, устойчивост (поддържане) и изключване (инхибиция) [95]. Вниманието е мултикомпонентен процес, който включва възприятни и инхибиторни процеси - когато някой се занимава с едно нещо, той се въздържа да обръща внимание на други неща [128]. От тази гледна точка, селективността на вниманието и инхибицията му могат да се разглеждат като свързани функции. Освен това, вниманието трябва да бъде поддържано за достатъчен период от време, за да послужи за актуалните цели на организма.

При дорзолатералния префронтален синдром са нарушени предимно селективността и устойчивостта на вниманието. Такива индивиди са когнитивно и моторно аспонтанни и често имат персеверативно поведение поради затрудненията при прехвърляне на вниманието и мисленето от един обект към друг. Дорзолатералният префронтален синдром се характеризира и с дефицити в работната памет, планирането и организацията [141]. Тези пациенти изпитват затруднения да мислят за няколко неща едновременно, както и да манипулират и реорганизируют информацията наум. С други думи, те демонстрират дефицит в способността за задържане на информацията "онлайн" и в поддържането на вниманието върху вътрешни представи или идеи. Планирането е засегнато поради няколко вероятни причини – напр. споменатата аспонтанност и дефицитът на работната памет. Нарушава се грубо и целеполагането и това на свой ред намалява умишлените действия и задълбочава интенционната аспонтанност. Тъй

като първичният дефицит е екзекутивно-когнитивен, конкретните нарушения се демонстрират добре при невропсихологично тестване. Хората с дефицит на екзекутивните функции като цяло се представят зле на формални тестове за работна памет, които изискват възможност да се задържат няколко неща в ума по едно и също време и да са проследява умствено изпълнението. Тъй като планирането и организацията са засегнати, пациентите с дизекзекутивен синдром често не се справят и със задачи, които изискват развитие на когнитивни стратегии за решаване на проблемите и поведението им изглежда ригидно и персеверативно [105]. Те са непродуктивни при задачи, които изискват самоорганизация, самостоятелно генериране на идеи и на множествени варианти на реагиране. Пациенти с дорзолатерална префронтална патология обикновено се справят лошо при задачи за планиране – напр. кулата на Лондон или кулата на Ханой. Пациенти с патология на дорзолатералния префронтален кортекс, на базалните ганглии или на белите пътища, което по същество изключва от веригата някои от членовете ѝ, демонстрират сходни затруднения при изпълнение на задачи за планиране [61, 62, 153, 207].

Пациенти с патология на базалните ганглии рутинно демонстрират дефицит и при задачи за извличане на думи [208]. Сравними недостатъци в производителността на мисленето са наблюдавани и при задачи за плавност на проектиране при пациенти със засегнат фронтален дял, особено в дясното полукълбо [29].

И така, базалните ганглии не само обработват информация, свързана с движението. Те са включени в разнообразни моторни, когнитивни и афективни симптомокомплекси и са въввлечени в патологичните вериги на множество психиатрични и неврологични

заболявания: ОКР, СТ, болест на Паркинсон, болест на Хънтингтон, дистонии и пр. [236].

Пациентите, страдащи от ОКР, са тормозени от мисли, които не могат да контролират сами. Предполага се, че чувството за автоконтрол и саморегулация има три компонента: 1) регулация на емоциите; 2) ексекютивни функции и 3) социална когниция. Регулацията на емоциите включва мотивацията, а ексекютивните функции и социалната когниция са аспекти на поведенческата регулация, изискваща висши корови когнитивни функции.

Wegner и съавтори [238] приемат, че „чувството за контрол“ е преди всичко емоция, а „регулацията на емоции“ определя авторството на мислите и чувствата, които имаме и на действията, които предприемаме.

За Damasio [63], мотивацията е допълнителен компонент в механизма за контролиране на емоциите, от които възникват чувствата и действията. Емоциите като интерфейс между сензориума и действията се пораждаат при награждаване и наказание. Така емоциите помагат да изберем тези поведения, които водят до награда и да отбягваме онези, които водят до наказание.

Пациентите с ОКР често се съмняват в това какво са направили и имат нужда или от чести проверки, или от потвърждение от други хора. Това най-често касае събития от ежедневието - дали са изключили печката, дали са се измили добре, дали са заключили вратата и дали няма да навредят на някого. Може да се приеме, че възможните последици от действие или бездействие притесняват много повече пациентите с ОКР, отколкото здравите индивиди. Казано по друг начин, страдащите от ОКР имат „раздуто“ чувство за отговорност. Това разбиране би могло да помогне при интерпретацията на тестовете, изследващи афективната оценка.

При ОКР е нарушено както разпознаването на стимулите, така и превключването между адаптивните стратегии за действие и това вероятно води до чувство за загуба на контрол. Тези нарушения са пряко свързани с анатомичната и функционалната структура на мозъка, в т. ч. с клетъчната структура на стриатума, отговорен за избора на поведение и с централната допаминова невротрансмисия, ангажирана в определянето на важността на стимулите, в мотивационните процеси, но и в автоконтрола върху мислите и поведението.

Инхибицията на отговор е когнитивен процес, който е необходим за потискане на извършването на възнамерявано действие или предварително заучен отговор на стимул [23]. Трудностите в инхибицията на ирелевантна информация може би играят централна роля в етиопатогенезата на ОКР. До момента няколко go/no-go проучвания дават основание да се приеме, че при ОКР има увредена инхибиция на отговора [27, 31, 179, 237].

Приема се, че фронтална увреда може да причини увреждане на инхибицията. Ако визираме не социалния аспект на дезинхибиция – импулсивност, липса на такт, липса на социално съобразяване (описани при известния класически случай на фронтална увреда при Финиъс Гейдж), а на чисто когнитивния – функция на селективното внимание, изразяваща се в потискане на ирелевантните стимули, също ще се натъкнем на достатъчно доказателства за фронтална увреда, макар и не толкова еднородни.

2.4. Амигдалоцентрични хипотези за ОКР

Опитахме се да изясним участието на кортико-стриаталните системи в подкрепата на повтарящите се мисли и поведение. Търсенето на невроанатомичния субстрат на афективните промени, наблюдавани при ОКР, и на връзките между афективността и основните повтарящи се симптоми насочва вниманието към амигдалата - структура, замесена

в свързаното със страх емоционално кондициониране и имаща тясна връзка с кортико-стриаталната система. Въз основа на анатомичната свързаност и функциите на амигдалата може да се предположи, че нейното активиране има ключова роля за изявата на тревожност. Всъщност, един от най-широко възприетите начини за концептуализация на тревожните разстройства е, че нормалната инхибиторна система кортекс-амигдала, която поддържа амигдалата под контрол, е неизправна и тревожната реакция става все по-натрапчива и хронична. Разбира се, както вече бе пояснено, орбитофронталната дисфункция може да доведе до аналогични промени.

ОКР е уникално човешко заболяване, което може трудно да бъде моделирано при животни – отчасти, защото основните му симптоми включват субективни вътрешни преживявания. Независимо от това, лабораторните експерименти са показали, че животните инициират и поддържат повтарящо се поведение, за да намалят страха си в отговор на стимул, свързан с опасност, а не само като реакция спрямо самата заплаха.

И така, компулсивните действия, наблюдавани при ОКР, могат да се разглеждат като отбягващо поведение, насочено по-скоро към намаляване на безпокойството, отколкото към избягване на реална опасност. Постепенно поведенческите модели, които намаляват страха и тревожността, биват подкрепени и се превръщат в навици. Отбягващите поведения са инструментални реакции, които са заучени, защото са подсилени. Те се извършват по навик (което означава автоматично), когато се появят подходящи стимули и след като биват веднъж заучени, предотвратяват емоционалната възбуда [137].

(Всъщност, основното предположение в амигдалоцентричния модел на ОКР и другите тревожни разстройства е, че непотиснатите

амигдаларни реакции на страх и тревожност се генерализират към неподходящи стимули).

Ако вземем предвид близкото анатомично разположение на разширената амигдала до вентралния стриатум, както и преките възбудни проекции от базолатералното ядро на амигдалата към стриатума, става ясно, че активирането на амигдалата в състояние на страх или тревожност може лесно да потенцира автоматични поведенчески програми, наблюдавани по време на активация на стриатума. Ясни са еволюционните предимства на тази автоматична субкортикална система, която служи, за да потенцира най-практикуваните поведения в състояние на страх, предизвикан от някакъв външен заплашителен стимул. Вероятно продължителното активиране на стриатума може да успокоява индивида чрез (1) активация на н. акумбенс (мозъчна област, класически свързвана с възнаграждението) в рамките на вентралния стриатум; (2) инхибиране на активацията на амигдалата с последващо намаляване на страха и тревожността и (3) успешно пренасочване на аверзивната входяща информация към амигдалата на ниво таламус през стриато-таламичните колатерали. Друг възможен маршрут от стриатума до амигдалата би могъл да бъде през орбитофронталния кортекс [163]. Тази област проецира директно към базолатералното и латералното ядро на амигдалата – регион, който е богато инервиран с инхибиторния трансмитер гамааминомаслена киселина и е възприеман като място за анксиолитичното действие на бензодиазепините. (Тук може би е интересно да се вметне, че продължителната експозиция на антагонисти на GABA, инжектирани в базолатералното ядро на амигдалата, води до патологичен "priming" ефект, при който експерименталните животни изявяват постоянни физиологични и поведенчески промени, подобни на симптомите на човешкото

безпокойство.)

Терапевтичните подходи, базирани върху екстинкция на поведението (напр. експозиция с последваща превенция на реакция) може да дължат ефективността си точно на тази система. По време на такова лечение пациентът се излага постепенно на йерархично подредени по значимостта си провокативни стимули. Въпреки че такива стимули активират амигдалата и водят до безпокойство, внимателното титриране на експонирането и правилното насочване позволяват на пациента да толерира това състояние въпреки подтика да започне репетитивно поведение, докато се предотвратяват натрапливите реакции. Тези повтарящи се поведения са били подсилени в миналото поради факта, че са послужили за намаляване на тревожността, но с времето компулсиите са се отдалечили достатъчно от оригиналния източник на тревожност и вече съществуват „сами за себе си“. Трайната привичка не е дала възможност на пациента „да се научи“, че няма да се случи нищо лошо, ако не успее да изпълни компулсиите. Експозицията с превенция на реакция дава на пациента с ОКР тази възможност и му осигурява опита, че нивото на тревожността му в крайна сметка намалява, дори ако ритуалът бъде възпрепятстван. Вероятно този инсайт не е просто разработен на някакво познавателно ниво, а е по-фундаментален - в рамките на системата, която опосредства оценката на заплахата и тревожността. По-конкретно казано, базираната върху екстинкция на поведението терапия може да улесни процеса, чрез който орбитофронталният кортекс инхибира и контролира активирането на амигдалата. След като активирането на амигдалата е вече намаляло, същото се случва и с желанието да се изпълнява повтарящото се поведение.

2.5. Неврохимични хипотези за ОКР

Серотонергичната хипотеза за ОКР е изначално мотивирана от наблюдаваната специфична ефективност на СИСТ за облекчаване на основните симптоми на разстройството. Една очевидна възможност е, че антиобсесивната активност на СИСТ е следствие от коригиране на някаква фундаментална аномалия в централната серотонергична система. Разбира се, фактът, че лекарства със серотонергично действие имат антиобсесивен ефект, не означава, че серотонергичната система непременно е дисфункционална при ОКР. Напротив, вместо това СИСТ биха могли да действат чрез модулация на интактна система и така да компенсират основният подлежащ патофизиологичен механизъм при ОКР. Поради тази причина изследванията в тази област се стремят да отговорят на два основни въпроса: (1) Има ли първична серотонергична аномалия при пациентите с обсесивно-компулсивно разстройство? и (2) Къде и как СИСТ извяват полезния си антиобсесивен ефект?

За разлика от инсуфициентността на фундаменталните изследвания, които предоставят двусмислени и нерядко – несъвместими помежду си резултати, клиничната фармакология започна успешно да изяснява възможните терапевтични механизми на СИСТ. Лабораторните модели доказват, че тези антидепресанти могат да потенцират серотонергичната невротрансмисия вследствие на предизвиканата от хроничния им прием десензитизация на терминалните авторецептори (5HT_{1D}) в орбитофронталния кортекс. Времето на тези рецепторни промени съвпада с наблюдаваното забавяне между началото на приема и появата на терапевтичен ефект. Едно важно откритие е, че предизвиканите от СИСТ промени в серотонергичната невротрансмисия се извяват по-бързо в латералния, отколкото в медиалния фронтален кортекс на гризачи [74]. Това съвпада идеално с наблюдението, че антидепресивните ефекти на

СИСТ се изявят по-рано от антиобсесивните (не бива да се забравя, че латералният префронтален кортекс е ангажиран в патофизиологията на тежката депресия, докато орбитофронталният има важно участие в патофизиологията на ОКР, както вече бе показано). Крайните неврофармакологични ефекти на СИСТ във фронталния кортекс и в другите свързани с патогенезата на ОКР мозъчни области - паралимбична кора, стриатум и амигдала - очакват все още детайлно уточняване, още повече, че относителната важност на различните рецепторни подтипове засега остава непълно изяснена. Остава също неясно дали и как фармакотерапевтичните успехи биха могли да се генерализират за целия обсесивно-компулсивен спектър. Изглежда, че СИСТ са ефикасни за повлияване на телесно дизморфно разстройство и трихотиломания, но не и за намаляване на тиковете при СТ, въпреки че могат да бъдат полезни за овладяване на други афективни или поведенчески прояви, свързани с това разстройство.

Първоначално се е приемало, че допаминът е свързан само с контрола върху моториката [46], но с времето става ясно, че е ангажиран и в процеса на възнаграждение [213, 243], в оформянето на някои личностови характеристики [81], в някои аспекти на когнитивното функциониране [28].

Приема се, че вентралният стриатум, наричан и лимбичен стриатум поради връзките си с лимбичните структури, има ключово значение за мотивацията и възнаграждението [77]. Електрофизиологичните и лезионните проучвания показват, че този регион е свързан също със заучаването и паметта [216]. Предложен е функционален кръг, включващ хипокампа и допаминергичните клетки във вентралната тегментална област, който контролира навлизането на информация в епизодичната памет [120]. Това се подкрепя и от проучванията с фЯМР при хора, които демонстрират едновременна

активация на вентралната тегментална област, вентралния стриатум и хипокампа, предшестваща епизодичното закодиране на свързани с възнаграждение обекти [19, 244]. Допаминовата система предоставя връзката между тези региони, тъй като хипокампът получава допаминова инервация основно от вентралната тегментална област по мезолимбичния път [20].

Активирането на допаминовите неврони във вентралната тегментална област е свързано с очакването на награда [213]. Това може да е механизъм, чрез който допаминергичната активност медира свързаното с възнаграждение заучаване [19]. Стимулацията на допаминовите рецептори в хипокампа чрез допаминовата мезолимбична система засилва паметовите функции като подпомага дългосрочното потенциране [94].

Допаминовите антагонисти са се доказали като ефективни средства за намаляване на тиковете при СТ и на симптомите на други хиперкинетични двигателни нарушения. От друга страна, допаминовите агонисти обострят тиковете и другите добавъчни движения.

Съществуват и конкретни данни за допаминергични аномалии при тиковите разстройства. Изследвания *post mortem* и невроизобразителни проучвания показват повишена плътност на транспортерните места за допамин и намалена способност за свързване на допаминергичните постсинаптични рецептори в стриатума при СТ [245]. Разбира се, някои от наблюдаваните аномалии може да са следствие от предишно излагане на допаминови блокери, но независимо от това всички натрупани данни подкрепят допаминергичната хипотеза за тиковите разстройства.

3. Коморбидитет

3.1. Въведение

Темата за коморбидитета на ОКР с психични и неврологични заболявания е била винаги актуална и е все по-често обект на научни изследвания и публикации. Вниманието най-често е привлечено от връзките на obsесивно-компулсивните симптоми с някои неврологични заболявания като постенцефалитен паркинсонизъм, ХС, СТ, лезии на базалните ганглии и/или фронталните структури (глобус палидус, н. каудатус, путамен, ПЦК, ОФК) – все структури, свързани с патофизиологията на ОКР, както бе вече описано.

ОКР е заболяване с висока честота на определени коморбидни психични разстройства, сред които най-чести са депресивната болест и тревожните разстройства [171, 205]. Често е и успоредното съществуване на соматоформни разстройства, телесно дизморфно разстройство, хипохондриаза, хронично тиково разстройство и разстройства на храненето [32, 148]. По-чест от случайното съвпадение е и коморбидитетът със зависимости от психоактивни вещества, шизофрения, биполарно афективно разстройство. Смята се, че ОКР може да споделя общи етиопатогенетични механизми с някои от тези коморбидни състояния (напр. с телесното дизморфно разстройство и тиковите разстройства), докато други (напр. депресията) могат да представляват вторични развития [148, 171].

Често ОКР се бърка с obsесивно-компулсивно личностово разстройство (ОКЛР), което се характеризира с педантичност и перфекционизъм [4]. За разлика от пациентите с ОКР, индивидите с личностово разстройство приемат педантичното си поведение като егосинтонно. Разумно е по време на началната остра презентация на ОКР да не се поставя и диагноза ОКЛР, защото някои от наблюдаваните

„личностови характеристики“ могат и да изчезнат в хода на лечението [195].

Коморбидните разстройства, които не са никак редки при ОКР, могат да усложнят терапевтичния план и следва да бъдат търсени специално и задълбочено при всеки изследван пациент. Трябва да се направи опит за установяване на времевата последователност на възникване на симптомите един спрямо друг. Събраната информация може да послужи и за определяне на прогнозата.

3.2. ОКР и зависимости

Няколко проучвания откриват, че сред всички тревожни разстройства само ОКР не надхвърля популационна си честота сред пациенти със зависимости към психоактивни вещества [185, 219, 240]. Други изследователи съобщават за 4 - 5 пъти по-голяма от обичайната честота на ОКР при този контингент [80, 112]. Тази очевидна разлика може да се дължи както на факта, че повечето професионалисти-нарколози пренебрегват симптомите на ОКР, така и на факта, че пациентите с ОКР често крият симптомите си [223]. Това несъмнено налага повишено внимание по време на диагностичния процес при зависимите пациенти.

Компулсивното приемане на субстанции и ОКР са безспорно свързани, което може лесно да се обясни чрез централните ефекти на допамина. Тази връзка е очевидна по отношение на зависимостта от кокаин [60]. Описан е „синдром на компулсивно запасяване“ (compulsive foraging) след кокаинова употреба, които може да служи за модел на индуцирано от субстанции ОКР. Компулсивното събиране и търсене на субстанцията е свързано с а) интензивно желание за употребата ѝ; б) с непреодолима натрапливост, че зависимият или околните случайно са прибрали някъде използваемо количество кокаин

и в) компулсивно търсене на тези „запаси“ [201-203]. Интересна находка е, че кокаин-зависимите пациенти с компулсивно запасяване имат по-висока честота на рефлекторни погледи (т.е. повишена сакадична разсейваемост) по време на антисакадична задача - точно както е при пациентите с ОКР [201]. Допълнително доказателство за връзката между ОКР и тази зависимост е, че компулсивното запасяване се повлиява много добре от психотропни агенти, успешно използвани при лечението на ОКР [126].

Обсесивно-компулсивни феномени се наблюдават и при хроничната употреба на други стимуланти, като такива индивиди биват наричани „зациклени“ (hung up): пристрастеният към амфетамини повтаря отново и отново едни и същи действия (напр. разглобява и сглобява часовник или чисти многократно печката).

Следва да се има предвид, че значителната употреба на алкохол и други психоактивни вещества може да доведе до повишаване на тревожността, а оттам - и до обостряне на симптомите на ОКР [79]. Редица изследователи твърдят, че влечението към прием на субстанцията, описвано от привикналите, има несъмнени обсесивно-компулсивни характеристики [45, 160, 161]. Все пак, в полза на диференциалнодиагностичните разсъждения е да се помни, че при ОКР пациентът рядко „се чувства добре“ след изпълнение на компулсиите. Основната разлика е в това, че пациентите с ОКР приемат своето компулсивно поведение за ирационално, а зависимите не смятат поведението си за безсмислено или ненужно [112].

Лечението е проблематично - както поради липсата на експертни познания и умения на високо ниво в тази област, така и поради малкото припокриване между обичайните подходи за лечение на тези две състояния. Има данни, че едновременното лекуване на двете състояния, а не само на зависимостта, води до по-добри крайни резултати [78].

3.3. ОКР и депресия

Общо взето, епидемиологичните данни показват, че депресията и ОКР се наблюдават заедно значително по-често от очакваното според популационната им честота. Пожизнената болестност за ОКР сред пациентите с БАР, депресия и други психиатрични заболявания от първа диагностична ос са определени в анализа на базата данни от Epidemiologic Catchment Area Study (ECA) [52]. В нея попадат 796 пациента с униполярна депресия, като ОКР сред тях се регистрира при 12,2% спрямо 2,6% в общата популация. Едно фамилно проучване в САЩ открива пожизнен коморбидитет 54.1% и едновременно наличие на критериите за двете диагнози при 36% от изследваната извадка [171]. The Cross-National Epidemiological Study, проведено сред населението на 7 държави, открива висок коморбидитет с депресия при ОКР: между 12,4% и 60,3% спрямо съотв. 1,4% до 12,3% при индивиди без ОКР. Данните на други колективи са представени на Табл.1.

Таблица 1: Честота на депресия сред пациенти с ОКР

Проучване	Критерии	Брой пациенти	Коморбидитет (%)
Antony et al., 1998	DSM-IV	87	24
Yaryura-Tobias et al., 1996	DSM-III-R	391	29
Crino and Andrews, 1996	DSM-III-R	108	50
Ricciardi and McNally, 1995	DSM-III-R	125	21
Andrews et al., 2002	DSM-IV	641	17
Nestadt et al., 2001	DSM-IV	80	54
Sanderson et al., 1990	DSM-III-R	12	33

Честотата на депресия е висока не само при зрелите пациенти с ОКР, а е потвърдена и при юноши. Т. напр. данните на индийски

изследователи показват честота на коморбидна депресия и дистимия съотв. между 14% и 23% и между 0 и 2% [119, 192, 193]. Сходни резултати има и в други проучвания [87], като се подчертава, че депресията е най-честото коморбидно състояние при зрели пациенти с ОКР (56%), докато при деца и юноши се нарежда на второ място (33%) след специфичните разстройства на детската възраст (34%).

Подобни находки има и при една по-особена популация – родилките. Както ОКР, така и депресията се откриват в по-висока от очакваната честота сред бременни и особено след раждането [13, 16]. Обсесивните мисли по време на следродовото ОКР са често свързани с нараняване на невинното новородено [12]. Jennings et al. [122] сравняват честотата на нежелани обсесивни мисли, свързани с нараняване на бебето при 100 жени, страдащи от следродова депресия и 46 жени в пуерпериум без психиатрична диагноза. Само 6,5% от родилките без депресия споделят наличие на подобни мисли, като при всички тези мисли са преходни. Сред 41% от депресивните жени, които споделят за такива мисли, 20% ги определят като преходни, при 12% те са повтарящи се, а 4% са предприели предпазни мерки (напр. да не остават сами с бебето). Остава неясно дали депресивните симптоми са причина за обсесивните мисли или са тяхно следствие. По време на пуерпериума контролирането на собственото окръжение под стрес (което се приема за здраво) често се губи при персистиращи негативни емоции [53, 88], а чувството на безпомощност и липса на контрол се придружават често от тревожност и/или депресия [65], особено при индивиди с външен локус на контрол [42, 44, 108]. Като се има предвид, че депресията включва нежелани и/или автодеструктивни мисли, възможно е обсесивни мисли за нараняване на бебето да са симптоми на следродовата депресия. Възможно е също те да са и признак на съществуващо ОКР и да предизвикат толкова голям

дистрес, че да породят депресивни симптоми. И най-сетне, възможно е двете разстройства да възникват заедно като резултат от трети (вероятно биологичен) фактор.

Честото успоредно съществуване на ОКР и депресия затруднява съществено разграничаването между ОКР с коморбидна депресия и депресия с коморбидно ОКР. Най-често използваният подход е проверка на времевата последователност на възникване на симптомите. При 255 амбулаторни пациенти с депресия честотата на актуално или преживяно ОКР е 6,3% [82]. 4,7% от извадката покриват критериите за ОКР в момента на изследването. В тази извадка развитието на ОКР по-често следва първия депресивен епизод. В друго проучване 57% от пациентите, страдащи от ОКР според диагностичните критерии на DSM-III-R, имат поне още едно психиатрично разстройство от първа диагностична ос като честотата на настоящо ОКР е 31%, а пожизнената му честота е 67% [188]. Авторите откриват, че двете състояния рядко се развиват заедно - само при 8% от 250 пациента. Повечето пациенти от тази извадка декларират, че депресията им е възникнала след развитието на obsесивно-компулсивните симптоми и голяма част от тях твърдят, че ако нямат такива симптоми, не биха били депресирани. В проучването ЕСА страдащите от ОКР и от депресия често съобщават, че началото на ОКР предхожда развитието на депресията [124], а в проучването National Comorbidity Survey Replication средната възраст при началото на ОКР е по-ранна от тази при изявата на депресия, което индиректно води до същия извод [89]. В обобщение, проучванията върху времевата връзка между двете заболявания показват, че в повечето (но не и във всички) случаи симптомите на ОКР предхождат тези на депресия [37, 66]. Това позволява да се предположи, че разстройствата на настроението се разгръщат вторично като отговор на дистреса и функционалното увреждане, свързани с ОКР.

Наличието на депресия от своя страна също повлиява obsесивно-компулсивните симптоми. Пациентите с коморбидна депресия имат по-ранно начало на ОКР и по-тежки obsесии и компулсии [15, 113, 232]. Изглежда, че тази връзка е по-изявена за obsесиите, отколкото за компулсивните ритуали [194] и е особено подчертана при сексуалните и религиозните obsесии [110, 113]. Това е в унисон с находките, че сексуалните и религиозните obsесии се преживяват като по-неприятни от другите ОК симптоми [14, 149]. Пациентите с ОКР и допълнителен депресивитет имат и по-висока честота на други коморбидни състояния (напр. тревожни разстройства), както и по-тежки симптоми на генерализирана тревожност, отколкото пациентите с ОКР без подобен коморбидитет [15, 113, 194, 232]. Obsесивно-компулсивните симптоми може да преминат на заден план по време на депресивен епизод поради апатията (пациентите не им обръщат специално внимание) или поради прекомерната умора и липса на енергия, необходима за извършване на компулсивните ритуали. При някои пациенти, обаче, obsесивно-компулсивната симптоматика се интензифицира. Важно е да се отбележи, че пациенти с депресия и коморбидно ОКР имат много често суицидни идеи [52].

Всъщност, 17 – 70% от различни извадки пациенти с ОКР са едновременно и депресирани [154]. Диференциалната диагноза между ОКР и депресия изисква познания и опит и е реално предизвикателство в клиничното ежедневие. Някои признаци и симптоми са обичайни и за двете състояния - нарушения на съня, тревожност, вина - и това прави диференциалната диагноза трудна, но възможна при задълбочен анализ [93, 186, 197]. Въпреки честотата на суицидните obsесии, реализираните суициди при ОКР държат нива под 1% [114].

Както при ГТР, така и при депресивен епизод, пациентите типично предъвкват всекидневни грижи, докато пациентите с ОКР

имат обесии за по-необичайни и ясно дефинирани неща (напр. риск от замърсяване, агресивни мисли, сексуални мисли). Обесииите са насочени към сегашно или бъдещо събитие, докато депресивните руминации засягат предимно минали случки. Пациентите с ОКР описват често мислите си като натрапващи се, нежелани и безмислени и твърдят, че се опитват да им се противопоставят, докато депресивните руминации не са натрапливи и пациентите много рядко им се противопоставят. Руминативните размишления обикновено са на теми, свързани с депресивното настроение и отслабват с изчезването на депресията, докато истинските идеаторни симптоми на ОКР персистират и в състояние на еутимия.

3.4. ОКР и биполярно афективно разстройство

Много изследователи твърдят, че до 1/3 от пациентите с биполярно афективно разстройство (БАР) покриват и критериите за ОКР. Пожизнената коморбидност на БАР в клинични извадки ОКР пациенти според някои автори варира между 3,8% и 21,5% с по-висока болестност от БАР II [138]. Както е и при коморбидитета с депресия, комбинацията се свързва с наличието на допълнителни афективни и тревожни разстройства - особено със синдром на социална тревожност и с ГТР [181, 232, 250], зависимости, личностови разстройства от групи А и В (като нарцистичното и антисоциалното личностово разстройство преобладават) [145].

Три проучвания изследват систематично коморбидната болестност сред младежи с ОКР в Индия, като при тях честотата на БАР варира от 0 до 2% [119, 192, 193]. В извадката на ЕСА попадат 167 пациента с БАР и 5659 пациента с друго психиатрично разстройство от първа диагностична ос (без депресията, за която данните бяха вече представени по-горе), като пожизнената болестност от ОКР сред тях е

съотв. 21,0% и 5,9% [52]. При коморбидните болни са регистрирани повече суицидни опити. Допълнителен анализ на същата извадка показва, че 2/3 от страдащите от ОКР имат коморбидно психиатрично разстройство: агорафобия (39%), злоупотреба с алкохол (34%), депресия (32%), дистимия (26%), злоупотреба с наркотици (22%), синдром на социална тревожност (19%), паническо разстройство (14%) и БАР (10%) [198].

Някои изследователи съобщават, че пациентите с тежко и/или резистентно ОКР нерядко страдат от „маскирано“ БАР, като издигат хипотезата за обособена форма на ОКР, дефинирана като „циклотимно ОКР“ [109]. Други, напротив, предполагат, че епизодичният ход на ОКР е вероятно свързан с БАР [182]. Мултивариантният дискриминационен анализ показва значима позитивна връзка между епизодичния ход от една страна и фамилната анамнеза за афективно разстройство, пожизнената заболяемост от паническо разстройство и БАР II, късната възраст при началото на заболяването – от друга. Налице са и повече депресивни епизоди, по-голяма честота на злоупотреби и по-лоша прогноза по отношение на афективната симптоматика и общото функциониране [180]. Сравнени със страдащите от ОКР, които нямат БАР, коморбидните пациенти имат по-постепенно начало на obsесивно-компулсивните симптоми, но и по-сериозно функционално увреждане [232].

Някои изследователи свързват коморбидитета на ОКР с БАР със специфични симптомни профили. Т. напр. се твърди, че коморбидните пациенти извяват по-често от очакваното сексуални obsесии, obsесии за симетрия, повторение, броене, ритуали за подреждане, obsесии и компулсии за събиране на вещи, но по-редки религиозни obsесии и по-малко ритуали, свързани с проверяване [110, 145, 232]. От друга страна, жените с патологично вехтошарство имат значително по-висок процент

коморбидни заболявания като БАР I, зависимости, тревожни разстройства и разстройства на храненето [241].

Повечето пациенти с БАР и ОКР споделят, че техните симптоми се подобряват, когато влязат в мания [26]. В едно много демонстративно описание на такъв коморбиден случай симптомите на ОКР се влошават успоредно с развитието на депресивните симптоми и ремитират по време на манийните епизоди [104].

Съобщават се дори специфични връзки между конкретни симптомни профили на ОКР и конкретни коморбидни афективни болести: обсеиите за проверка се свързват с коморбидни тревожни разстройства или депресия, докато тези за симетрия и подреденост се свързват с БАР и паническо разстройство/агорафобия [110].

Наличната феноменология трябва да бъде прецизно изяснена, преди да се пристъпи към лечение. Т. напр. пациенти, които изпълняват ритуалите си по цяла нощ или които описват своите придружавани от интензивна тревожност обсеии като „препускащи мисли“, могат да бъдат погрешно диагностицирани като биполярни или коморбидни. Следва винаги да се предвижда и възможността за индукция на маниен епизод от по правило високите дози антидепресанти, използвани при лечение на ОКР. В клиничната практика се приема, че пациентите трябва да постигнат добър контрол върху манийните симптоми, преди да опитат поведенческа терапия чрез експозиция и последваща превенция на реакцията за лечение на ОКР. Коморбидните афективни разстройства обуславят по-лошо повлияване на ОКР от иначе ефективни немедикаментозни лечебни подходи.

3.5. ОКР и шизофрения

Едновременното наличие на разстройство от обсесивно-компулсивния спектър и психоза е описано преди повече от век [39]. Проучванията в началото на ХХ век сочат относително ниски нива на разстройства от обсесивно-компулсивния спектър сред болните от шизофрения (1 - 3,5%) [118, 200], както и че тези симптоми забавят развитието на “дезинтеграция на личността“ или на “злокачествена шизофрения” и даже предвещават навлизане в ремисия [200, 224]. Съдейки по новите данни за по-злокачествен ход на коморбидното заболяване и по-голяма тежест на симптомите му [85, 209], вероятно резултатите от по-ранните проучвания отразяват сериозни методологични разлики (липса на стандартизирани диагностични критерии за ОКР и за шизофрения, ретроспективни дизайни).

Редица важни въпроси все още не са получили удовлетворяващ пълноценен отговор:

Дали обсесиите и налудностите са част от единен патологичен континуум или са отделни категории? Въпрос, чиито отговор се затруднява допълнително от липсата на ясни разграничителни критерии за свръхценни/налудни/обсесивни мисли, както и от възприемането на категории от типа “обсесивна психоза” [191, 221, 239] и “налудно ОКР” [83].

Дали двете заболявания съществуват заедно напълно случайно или имат общи характеристики? Грешките в диференциалната диагноза не са редки, особено в началните стадии на болестта. Ранното начало и постепенното развитие са характерни и за двете заболявания. При около 3% от болните с шизофрения (почти изключително - при параноидната ѝ форма) рано в хода на болестта се регистрират истински обсесии. Често и при двете заболявания има проблеми при създаване на интимна връзка, както и брачна дисхармония; вероятно и

при двете фертилитетът е намален [107]. Някои изследователи смятат, че пациентите с дълготраен коморбидитет на ОКР и шизофрения може би представляват специална субкатегория в рамките на шизофренната популация - шизообсесивно разстройство [249]. Други задълбочават това допускане до заключението, че „чистото ОКР“ и коморбидното състояние ОКР+психотично разстройство имат много различна невробиология [127].

Дали е възможно клиничното разграничаване на шизофрения от ОКР с лош инсайт? В изясняване на този проблем са вложили приноса си много изследователи [72, 200]. Сравнени с пациентите, страдащи от шизофрения, пациентите с ОКР обикновено могат ефективно да тестват реалността и съхраняват мъчителна осъзнатост за необичайната природа на тяхното мислене и поведение. Именно това възприемане на симптомите като странни от страна пациентите с ОКР се приема за основна разлика между двете заболявания [73]. При по-задълбочен анализ на съвременните невроанатомични и невропсихологични данни може да се достигне до догадки за по-фундаментални разлики между ОКР (болест на свръхконтрола) и шизофрения (болест с намален или напълно изгубен когнитивен контрол).

Има ли разлика между прогнозата или лечението на отделните състояния и на коморбидното им „съжителство“? Тази диференциация е много важна, тъй като наличието на независимо психотично разстройство предполага нужда от антипсихотичен медикамент и лоша крайна прогноза, докато изолираната „психотична“ лоша или липсваща критичност към обсеиите налага да се следва лечение, подобно на това при ОКР с добър инсайт.

Ако шизофренията е сигурно изключена в началото на заболяването, честотата ѝ вероятно не е по-честа, отколкото при хората без ОКР. Предубеждението, че наличието на странности и изразената

инвалидизация са типични само за шизофренните психози, води до чести, понякога траещи години наред погрешни диагностични заключения. Усложняването на ОКР с депресия може да създаде впечатление за изява на негативни шизофренни симптоми. Импулсивните действия при ОКР не са особено чести, няма и данни за повишен хомицид, криминални актове, алкохолизъм или друга злоупотреба [234].

Има множество доказателства за добро повлияване на ОКР от СИСТ и кломипрамин, както и спорадични съобщения за добър клиничен ефект на ИМАО, трициклични антидепресанти, L-триптофан и дори LSD при obsесивно-компулсивни симптоми, а подобни данни за шизофрения липсват [17, 247]. ЕКТ има принципно лош резултат при ОКР и често задоволителен - при психоза [25]. Обратното е в сила за неврохирургичните интервенции, като поне в едно проучване се казва че колкото е “по-типично” ОКР, толкова ефектът им е по-добър [25].

Сериозни затруднения при лечение на коморбидни пациенти с ОКР+психоза предизвиква твърде честото възникване или обостряне на разстройства от obsесивно-компулсивния спектър по време на лечение с атипични антипсихотици [64, 164].

3.6. ОКР и тикови разстройства

3.6.1. Тикове

Тиковете са внезапни, бързи, повтарящи се стереотипни движения (моторни тикове) или звуци (вокални тикове), които често се предхождат от предупредителни усещания: подтик, напрежение, дискомфорт или някакъв друг сензорен феномен. Ето защо някои изследователи ги приемат по-скоро за непреодолим импулс, отколкото за неосъзнавано движение [131]. За разлика от другите двигателни нарушения, тиковете не са постоянни, появяват се на фона на нормална

двигателна активност и персистира по време на сън. Те могат да бъдат волево потиснати за кратко, но това води до нарастващо вътрешно напрежение и последващото им засилване.

Най-честите моторни тикове са мигане или орофациални гримаси. Най-честите вокални тикове са прочистване на гърлото, викове и невербални звуци. Тиковете са комплексни, когато засягат няколко сегмента или когато изглеждат целенасочени.

Първичните тикове са генетично детерминирани и се разделят на преходни и хронични. Преходните тикове продължават повече от един месец, но по-малко от една година и диагнозата се поставя ретроспективно, след като изчезнат. Те се срещат при около 15% от децата. Хроничните тикове продължават повече от една година (4, стр. 772).

Етиологията не е известна. В основата на патогенезата е нарушената функция на кортико-стриато-таламичните вериги, съпътствана с централна хипердопаминаргия. Според нивото на възникналата увреда се губи контролът над моторните импулси, сетивните импулси, натрапливо повтарящите се мисли (3, стр. 137-138).

Често локална травма, дразнене от синусит или конюнктивит могат да бъдат причина за началото на тика [3]. Тиковете могат да се обострят от стрес или при умора [111], но могат и да бъдат редуцирани чрез концентриране върху волеви задачи, които активират фронтостриаталните вериги. Поддават се на сугестия – могат да бъдат предизвикани чрез обсъждането им с пациента или при наблюдение на тикове у други хора [246]. Установено е значимо повишаване на тиковете при прием на напитки, съдържащи кофеин, теин, консерванти, рафинирана захар или подсладители [165].

Въпреки, че СТ е най-честата причина за тикове, възможни са и много други предизвикващи нокси, особено мозъчни лезии в областта

на базалните ганглии (инфекция, инсулт, черепно-мозъчна травма), действие на някои токсини или субстанции. При множество спорадични и генетични невродегенеративни разстройства също се наблюдават тикове [67, 174].

Съобщаваните нива на болестност са изключително вариабилни поради флукуирането на тежестта на симптомите във времето, но общо взето, тиковите разстройства са чести. Около 5% (4% до 19% в различни извадки) от децата в училищна възраст имат преходни тикове, като около 1% (0,5% до 4%) страдат от СТ [30, 98]. Тиковете еволюират във времето и нови тикове заменят старите. СТ и хроничните тикове засягат 22% от децата в предучилищна възраст, 8% в основното училище и 3% от юношите [96], като е очевидно, че честотата намалява прогресивно с възрастта. При по-голямата част от засегнатите проявите затихват по време на юношеството и са много по-малко забележими в зряла възраст, но въпреки това в преобладаващия брой случаи и през този период от живота персистират леко изразени тикове [40]. Тиковете могат (макар и доста нетипично) да се явят за пръв път и в зряла възраст [54]. Пациентите с късно начало на тикове (а всъщност – и на ОКР) често имат анамнеза за исхемичен инсулт или черепно-мозъчна травма, засягащи базалните ганглии [50, 56]. Доколкото е известно на автора, до момента няма точни данни за честотата на тикове при зрели индивиди.

3.6.2. ОКР и тикове

Установяването на наличието на тикове и отдиференцирането им от други двигателни разстройства обикновено е проста задача, но понякога разграничаването на комплексни тикове от компулсии не е толкова лесно. Обсесиите и компулсиите споделят много феноменологични характеристики с тиковете. Т. напр. както обсесиите,

така и тиковете могат да се съпътстват от притеснения за симетрия или от принуда за повторение, докато бъде постигнато трудно обяснимото с думи чувство за „точно както трябва“ [57, 134]. Подобни прилики са довели някои изследователи до разбирането, че обсесиите са „ментални“ или „психични тикове“.

Има много доказателства, че ОКР и тиковите разстройства се припокриват двупосочно не само феноменологично [100, 135], но също епидемиологично [21, 248] и фамилно-генетично [133, 177, 178]. Обсесиите и компулсиите възникват около 20 пъти по-често при пациенти с тикове, отколкото в общата популация, като болестността от обсесивно-компулсивни симптоми при СТ достига до 80% [98]. Сред родствениците на пациенти със СТ се регистрира по-висока наличност на ОКР, СТ и хронични моторни тикове, отколкото при индивиди с ОКР или при здрави. Приема се, че тикове имат 20 - 40% от всички пациенти, страдащи от ОКР. Обсесивно-компулсивните симптоми често се засилват няколко години, след като е регистриран пик на тиковете [40]. Роднините на пациентите с тикове имат също по-висока честота на обсесии и компулсии, придружени или не с тикове. Обратно, деца с ОКР имат по-висока болестност от СТ, независимо дали пробандът има също и СТ или не [49, 69]. Повечето фамилни проучвания откриват по-висока честота на СТ и хронични моторни тикове сред родствениците на пробандите с ОКР, които имат някаква форма на тиково разстройство. Доказателствата сочат наличие на фамилна ко-сегрегация на хронични моторни тикове, СТ и ОКР [96].

Тези данни подкрепят допускането, че обсесивно-компулсивните симптоми и тиковете са части от един и същ фенотип, а не коморбидни заболявания [155, 175]. И при двете заболявания се приема, че основна патогенетична роля играят кортико-стриато-таламо-кортикалните кръгове [157, 158, 211].

След натрупване на множество данни за феноменологичните, фамилените и невробиологични взаимоотношения между ОКР и СТ, Вахтер и съавтори предлагат хипотезата, че двете разстройства споделят обща патофизиология, а клиничните прояви на всяко от тях зависи от точната топография на дисфункцията в стриатума - различни кортико-стриални вериги могат да медиират различни симптоми и да определят патогенезата на различни заболявания от спектъра. Първоначалната хипотеза е, че в обсеиите е ангажирана дисфункция на вентромедиалния комплекс каудатус/акумбенс, в компулсиите роля има дисфункция на дорзолатералния каудатус, а путамен участва в генезата на тиковите при СТ [33, 34]. По-късно, след провеждане на проучванията с провокация на симптоми е предположено, че паралимбичната система (вкл. постеромедиалния орбитофронтален кортекс) опосредства афективните прояви при ОКР и телесно дизморфно разстройство и „принудата“ при тикови разстройства и трихотиломания, докато вентралната когнитивна верига, състояща се от антеролатералния орбитофронтален кортекс и вентромедиалния каудатус опосредства натрапливите симптоми [35]. Допълнителна подкрепа за този модел идва от скорошни изобразителни проучвания, които демонстрират структурни аномалии в каудатуса при ОКР и в путамена - при тиковите разстройства и трихотиломанията.

Любопитен поглед към етиопатогенезата на коморбидното състояние ОКР+тикове дава един субтип ОКР с начало в детство, за който се приема, че се дължи на антистрептококови антитела, които реагират кръстосано с мозъчната тъкан в базалните ганглии на базата на молекулярна мимикрия [146]. Това са т. нар. педиатрични автоимунни невропсихиатрични разстройства, свързани със стрептококови инфекции (PANDAS), при които често се откриват високи титри на антистрептококови или анти-ДНК антитела [220].

Инфекциите с бета-хемолитични стрептококи от група А най-често се манифестират клинично като остър ревматизъм. Най-разпространеното неврологично усложнение на това заболяване е хореята на Sydenham (ХС), която се характеризира с бързи, некоординирани, резки движения, засягащи предимно лицето, стъпалата и ръцете. Обсесивно-компулсивна симптоматика се открива при до около 70% от пациентите с ХС [24, 227]. При ХС са налице високи нива на В-клетъчен маркер D8/17 [84, 168], а едно проучване върху пациенти с начало на ОКР или СТ в детството открива 100% позитивни реакции за D8/17 [169].

Все пак, връзката между инфекция с бета-хемолитични стрептококи от група А, тикове и обсесивно-компулсивни симптоми не е категорично установена дори при тази подгрупа пациенти. Едно по-скорошно кохортно проучване показва, че над 85% от клиничните екзацербации на ОКР/тикове при пациенти, покриващи критериите за PANDAS, нямат връзка със стрептококова инфекция, а друго не открива корелация между клиничните екзацербации и промяната в редица аутоимунни мозъчни маркери, смятани за важни в патогенезата на PANDAS [218].

Исторически, разграничаването на свързано с тикове и несвързано с тикове ОКР се е опирало върху фамилно-генетични данни. От тази гледна точка ОКР вероятно е етиологично хетерогенна съвкупност от заболявания, като някои форми са фамилни и може би са свързани със специфично генетично предразположение [178, 189], а други са спорадични случаи. Вероятно една част от фамилните случаи на ОКР е наистина етиологично свързана с СТ и други тикови разстройства [176, 177]. Всъщност, много изследователи смятат, че наличието на тесни клинични и етиологични връзки между ОКР и СТ не подлежи на съмнение [6, 71].

Колаборативното генетично проучване на ОКР (OCGS) разпределя изследваните 706 пациента с ОКР в три групи на базата на коморбидитета: (1) просто ОКР, при което най-честият коморбидитет е с депресивна болест; (2) коморбидно с тикове ОКР, при което засегнати са по-често мъжете, тиковите са водещи, а афективните симптоми са сравнително редки и (3) афективно-свързано ОКР, при което е налице коморбидитет с афективни синдроми и личностови разстройства. Специфичните разстройства на настроението, тревожните разстройства, разстройствата на храненето и невротичните екскориации са по-чести сред жените, докато тиковите, СТ и зависимостта от алкохол са по-чести сред мъжете [172]. Опити за разделяне на ОКР на подгрупи са правени и от други колективи въз основа на конкретни неврокогнитивни характеристики: (1) подгрупа "с липса на възнаграждение", която е с по-ранно начало и включва трихотиломания, СТ, патологично комарджийство и хиперсексуално разстройство; (2) подгрупа "с импулсивност", която засяга по-често жените, често е свързвана с емоционални травми през детството и включва компулсивно пазаруване, клептомания, разстройства на храненето, компулсивно самонараняване и разстройства на контрола върху импулсите; (3) "соматична" подгрупа, която е с намалена критичност и включва телесно дизморфно разстройство и хипохондрия [142].

Коморбидното разстройство ОКР+тикове е особено важно не само защото води до изразен дистрес за пациентите и има общо лоша прогноза, но и защото изисква по-различен фармакотерапевтичен подход от „чистото“ ОКР. Тук монотерапията със СИСТ често разочарова [101, 147], а по-добро повлияване се постига, ако се добави антипсихотик, осигуряващ добро блокиране на D2 рецепторите в стриатума [41].

3.7. ОКР и други заболявания

Струва си поне да се засегне (дори съвсем бегло и повърхностно) иначе много обширният проблем за честото развитие на обесии и компулсии при редица „органични“ мозъчни и системни заболявания. Обсесивно-компулсивна симптоматика е регистрирана при летаргичен енцефалит (особено при окулогирични кризи); в ранните стадии на атеросклеротична деменция; при постенцефалитни състояния; при загуба на слух с тиннитус; при хипотиреоидизъм. Още през 1938 г. Schilder [173] отбелязва наличието на своеобразни фенокопия, описвайки като по-характерно за неврологичните случаи наличието на повторения, броенето и особената връзка с чувството за симетрия. От друга страна, наблюдаваните понякога при органична увреда на мозъка “форсирано мислене” и “органична подреденост” се смятат за по-малко организирани от тези, възникващи при ОКР и при тях липсва чувството за вътрешна принуда.

4. Изводи от литературния обзор и произтичащата от тях обосновка на необходимостта от настоящата разработка

В обобщение, всеки от предлаганите модели на разстройствата от obsesивно-компулсивния спектър визира различни аспекти от феноменологията и невробиологията на тези заболявания. Тези модели не бива да се приемат като изключващи се взаимно, а по-скоро - като допълващи се, особено когато са представени заедно.

Кортико-стриаталните системи изпълняват разнообразни необходими нормални функции, включително преработка и/или филтриране на информацията, без тя да достига съзнателно ниво, както и медиация на автоматизирани или стереотипни поведения. Има основания да се предполага, че дисфункцията на кортико-стриаталните системи може да обясни основните отличителни характеристики на

разстройствата от obsесивно-компулсивния спектър: натрапливите феномени и повтарящите се ритуализирани действия, извършвани в отговор на obsесииите. Тази хипотеза намира широка подкрепа в научната литература и в клиничните наблюдения. Определени лезии на кортико-стриаталната система могат да създадат фенокопия на разстройства от obsесивно-компулсивния спектър, а проучванията на такива пациенти демонстрират аномалии в структурата и функцията на елементи от кортико-стриаталната система. Медикаментите, които подобряват obsесивно-компулсивните симптоми, действат поне отчасти чрез модулиране на активността на същите области на кортекса или стриатума.

Очертаната патофизиологична хетерогенност би могла да предложи обяснение защо някои подтипове на ОКР се повлияват от монотерапия със СИСТ, други отговарят на комбинацията СИСТ+допаминов антагонист, а трети са напълно нечувствителни към който и да е от тези подходи. Т. напр., тик-свързаното ОКР е относително резистентно към СИСТ и преференциално чувствително към комбинацията СИСТ+допаминов антагонист. Едно възможно обяснение е, че „чистото“ ОКР и телесното дизморфно разстройство се дължат на орбитофронтална дисфункция или на увредена функция на орбитофронтално-амигдалната ос, докато при тик-свързаното ОКР и СТ е налице първична патология на стриатума. Така серотонергичната модулация на ниво орбитофронтална кора или амигдала може да е достатъчна за антиobsесивното действие при „чисто“ ОКР и телесно дизморфно разстройство, докато за облекчаване на тик-свързаното ОКР е необходим синергизъм между допаминергичната модулация в стриатума и серотонергичната орбитофронтална модулация. СТ пък се повлиява само от допаминергична модулация на ниво стриатум, а не от серотонергична модулация на ниво орбитофронтален кортекс. Това

налага и изследването на тиковете и ОКР, както и търсенето прилики и разлики между двете състояния със специфични неврокогнитивни тестове, изследващи функции с конкретни анатомични локализации.

Топографският стриатален модел на ОКР разширява основната кортико-стриатална концепция. Моделът се състои от три свързани хипотези: (1) основното патологично нарушение при ОКР е в стриатума; (2) в целия диапазон на obsесивно-компулсивния спектър са налице аналогични патофизиологични субстрати; (3) при всяко заболяване от тази група топографията на увредата в стриатума съответства на клиничната картина и определя повлияването от лечение. Съществува съгласие, че всеки ефективен лечебен подход най-общо намалява кортико-таламичната свръхактивация. Остава спорно дали умишлените повтарящи се поведения трябва да се концептуализират като първични нежелани натрапливи симптоми или представляват псевдокомпенсаторни усилия. Независимо от това, има достатъчно доказателства, че и тези поведения се медиират от стриатума.

Амигдалоцентричната перспектива обогатява разбирането ни за афективните и мотивационните елементи на obsесивно-компулсивния спектър. Амигдалата е лимбична структура, която има уникално въздействие върху паралимбичната система и стриатума. Основните ѝ нормални функции са да извършва бърза оценка на нивото опасност, да приоритизира изискванията за обработка на информацията, да оценява индивидуалната значимост на различни външни и вътрешни стимули и в крайна сметка – да улеснява адаптивното поведение. Изглежда, че за тази своя висока пластичност амигдалата разчита до голяма степен на връзките си с медиалния фронтален кортекс. Амигдалата, обаче, има и множество връзки със стриатума, за които се предполага, че поддържат ефективна система за управление на автоматизираното поведение в

отговор на опасност. Реципрочните връзки с разширената амигдала (вкл. вентралния стриатум и основното ядро на *stria terminalis*) може би посредничат за успокояващото или анксиолитично действие на повтарящото се поведение.

Бъдещото задълбочено изучаване на амигдалата и взаимодействията ѝ с медиалните фронтални области и стриатума ще бъде от решаващо значение за разбирането на невробиологичните действия на поведенческите терапии. Освен това, по-задълбочените познания за амигдалата могат да помогнат за обясняване на честия коморбидитет на ОКР с определени афективни и тревожни разстройства.

Наслагването на неврохимичните пътища върху анатомичните връзки би могло да обясни както антиобсесивните, така и антидепресивните ефекти на серотонергичната медикация. Ще бъдат необходими още немалко изследвания, за да се определи дали при разстройствата от обсесивно-компулсивния спектър ефективността на серотонергичните лекарства се дължи на коригиране на фундаментален дисбаланс в централната серотонергична система или те просто ангажират тази система, за да бъде компенсирана патологията другаде.

От своя страна, СТ е заболяване, при което основните аномалии са в допаминергичните системи на стриатума и прилагането на допаминови антагонисти засега е прието като най-логично и директно средство за противодействие на патофизиологията на болестта.

Можем да се надяваме, че успоредно с бързото развитие на нови изследователски методи и инструменти и разработването на нови лечебни подходи ще се появят и нови идеи за проучване на патогенезата на болестите от обсесивно-компулсивния спектър и на тиковите разстройства.

ОКР изявява твърде специфичен спектър на коморбидитет с редица конкретни неврологични и психиатрични разстройства. Те биха могли да бъдат разпределени в четири условно отграничени (макар и припокриващи се в различна степен) групи: 1) болести с различна етиология, но съществуващи успоредно с ОКР по-често от случайното съвпадение (напр. шизофрения, БАР); 2) усложнения или вторични развития в хода на болестта (напр. депресия, ГТР); 3) компоненти на очертаващия се все по-ясно обсесивно-компулсивен спектър (напр. телесно дизморфно разстройство, хипохондриаза, а може би също и зависимости към ПАВ, аутистични разстройства и разстройства на храненето); 4) някои неврологични заболявания (напр. тикови разстройства, постенцефалитен паркинсонизъм, ХС, фокални лезии на различни структури в базалните ганглии и/или фронталните дялове).

Някои от тези коморбидни разстройства изменят патопластично клиничната картина на ОКР (напр. епизодичност при БАР; суицидалитет при депресия); повечето обуславят по-лошо повлияване на ОКР от иначе ефективни лечебни подходи и налагат многоетапно комбинирано лечение; всички влошават допълнително дългосрочната прогноза и качеството на живот. Тиковите разстройства заемат особено място сред всички коморбидни състояния, описани при ОКР. Двете заболявания имат несъмнени епидемиологични, феноменологични, фамилно-генетични, и патогенетични връзки и може да се направи информирано допускане, че са части от един и същ болестен фенотип. Напълно аргументирано се приема, че и при двете заболявания основна патогенетична роля има нарушената функция на кортико-стриато-таламо-кортикалните вериги. Своеобразията във фамилното обременяване, изявата, 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 [8, 9]. Към днешна дата все още не е изграден обхватен невробиологичен модел на този важен психопатологичен феномен.

Интересът към ОКР в България е бил някак спорадичен, с пик между средата на 60-те и края на 80-те години на ХХ 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 коморбидните състояния въобще не са предприемани. Настоящата работа се опитва да отговори на несъмнената необходимост от комплексни проучвания върху ендофенотипните характеристики на специфични психопатологични синдроми, които позволяват вникване в невроанатомията и невропсихологията на най-важните психични разстройства.

Глава II. 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 ендотипни 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 ендотипно насочени невроизобразителни, невропатологични и фармакологични изследвания.

2. Задачи

Постигането на положените цели е свързано с решаването на следните задачи:

1. Оценка на честотата на някои коморбидни състояния при ОКР (по-специално - 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 компютъризирани 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.

Глава III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

3.1. 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’ obsесивно-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.

3.2. Методика на проучването

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

3.2.2. 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.

3.2.3. Единици на наблюдение

3.2.3.1. Логически единици – пациенти страдащи от ОКР.

3.2.3.2. Техническите единици бяха подбрани от медицинската документация на горепосочената клиника.

3.2.3.3. Признаци на наблюдение

3.2.3.3.1. Факториални признаци:

- Социално-демографски признаци, изследвани систематично - пол, възраст, образование, работна заетост, връзка със значим човек.
- Клинични признаци – тежест на obsесивно-компулсивната симптоматика, наличие и степен на изразеност на тикове, наличие на клинична депресия, начало на заболяването.

3.2.3.3.2. Резултативни признаци:

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

3.2.4. Инструментариум на проучването (виж Приложение 1)

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

- Скала за оценка на obsесивно-компулсивна симптоматика на университетите Йейл и Браун (Y-BOCS) [103]
- Скала за обща тежест на тикове на университета Йейл (YGTSS) [136]
- Въпросник за изследване на тревожността на Spielberg (STAI) [222]
- Скала за оценка на депресията на Beck (BDI) [36]

- Скала за оценка на депресията на Монтгомери-Асберг (MADRS) [162]
- Скала за обща клинична тежест (CGI-S) [233]
- Скала за оценка на компулсивната личност (CPAS), разработена от научния консултант на автора - N. Fineberg.
- Скала за оценка на инвалидизацията на Шийън (SDS) [217]
- Компютърно-базирана неврокогнитивна батарея на университета Кеймбридж CANTAB (тестове MOT, AGN, CGT, PRM, SRM, SWM, SST, IED, OTS, RVP, IST, SSP).

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

3.2.4.3.1. Описание на неврокогнитивните тестове

3.2.4.3.1.1. AGN

При този тест в центъра на екрана се показва бързо (за 300 msec) поредица от думи с интервал 900 msec между тях. Тези думи се разделят на три валенции: положителни (напр. радост, топлина, кураж), отрицателни (напр. грешка, безнадеждност, тежест), неутрални (напр. предмет, пауза, елемент). На изследвания се задава целева валенция и тя/той трябва да натисне бутон, когато види дума от тази валенция. През цялото време се появяват думи от две валенции в 20 блока от по 18 думи, разделени с пауза.

Отчитат се три основни променливи:

Средно време до правилен отговор за всички оценени думи, което може да се свърже с блокове с или без превключване; да е за определен вид думи; да е за определен пореден блок думи.

Общ брой грешни посочвания на дистрактор, който може да се свърже с блокове с или без превключване; да е за определен вид думи; да е за определен пореден блок думи.

Общ брой пропуски на маркиране на отговор при показване на целеви стимул, който може да се свърже с блокове с или без превключване; да е за определен вид думи; да е за определен пореден блок думи.

3.2.4.3.1.2. PRM

Това е тест за разпознаване на образи и зрителна памет при форсирана дискриминационна парадигма от два избора. Този тест е чувствителен към дисфункция на медиалните темпорални зони на мозъка и е относително нечувствителен към дисфункция на фронталния дял.

На изследвания се представя поредица от 12 визуални модела един по един в центъра на екрана. Тези модели са проектирани така, че да не могат лесно да се опишат с думи. По време на фазата на разпознаване изследваните трябва да избират между модел, който вече са видели и нов модел. В тази фаза моделите са представени в обратен ред на първоначалния. Тестът се повтаря с нов набор от 12 модели за запомняне.

Брой правилно разпознати модели - Това е броят на правилните отговори (максимум 24).

Процент правилно разпознати модели - Това е броят на правилните отговори, изразен като относителен дял.

Средно време за правилен отговор - Това е средното време за правилен отговор, измерено в милисекунди.

3.2.4.3.1.3. SRM

Това е тест за памет и пространствено разпознаване с форсиран избор. Този тест е чувствителен предимно към дисфункция на фронталния дял и сравнително нечувствителен към увреда на темпоралния дял.

По време на фазата на презентация на пет различни места на екрана се показва бял квадрат. Всяка поява на квадрат бележи място на екрана, което изследваният трябва по-късно си припомни. Във фазата на припомняне квадратът се появява отново на същите пет места, но в обратен ред. При всяко появяване той е придружен за разсейване от идентичен квадрат на място, което не е било използвано във фазата на представянето. Изследваният трябва да докосне квадрата, появил се на място, което е било показано преди, като същевременно пренебрегва квадрата за разсейване. Това се приема за един блок. Блокът се повтаря още три пъти, всеки път с пет нови места.

Резултатът от теста се оценява чрез следните променливи:

Брой правилни отговори от 20 възможни.

Процент правилни отговори - Броят правилни отговори, изразен като относителен дял.

Средно време до правилен отговор (мсек).

3.2.4.3.1.4. IED

Това е тест за изграждане на правила и промяната им. Той предлага оценка за визуална дискриминация и формиране на вниманието и устойчивост, превключване и гъвкавост на вниманието. Особено чувствителен е към нарушения на функцията на фронто-стриаталните мозъчни области.

Използват се две измерения: цветни форми и бели линии. Стимулите, които се състоят от едно измерение, са прости. Сложните стимули са съставени от бели линии, покриващи цветните форми. Изследваните

преминават през теста, като изпълняват определен критерий за обучение при всеки етап (6 поредни правилни отговора). Ако на някой етап изследваният не успее да постигне този критерий след 50 опита, тестът приключва.

Тестът започва с блок 1: представяне на две прости цветни форми. Изследваният трябва да научи кой от стимулите е правилен, като го докосва и продължава, докато достигне критерия (6 правилни отговора). В блок 2 таргетните фигури са разменени така, че сега предходният неправилен стимул е верен. В блок 3 се въвежда второто измерение, първоначално разположено наблизко. В блок 4 второто измерение припокрива първото. Стимулите не се променят, а остават същите, както е в края на простата дискриминация. След като критерият е постигнат с припокриване на стимулите в Блок 4, те се разменят за блок 5 в рамките на първоначалното измерение. Важно е да се отбележи, че второто измерение е напълно излишно за решаването на проблема на този етап.

След като изследваният се е научил на тази дискриминация, се представят нови сложни стимули (блок 6), все още вариращи в същите две измерения (форма и линия). Изследваният трябва да продължи да се придържа към валидното преди това измерение на форма и да се научи кой от двата нови образци е правилен ("вътреизмерна смяна"). Когато изследваният е завършил успешно смяната в измерението, последвано от обръщане (блок 7), сложните стимули отново се променят. При този етап (блок 8), изследваните са длъжни да изместят вниманието си към измерението, което по-рано е било без значение и да се научат кой от двата екземпляра в това измерение е вече верен ("извънизмерна смяна"). В блок 9 образците отново се обръщат.

Променливите в оценката на теста са следните:

Грешки

Pre-ED грешки - Тази променлива показва броя на извършените грешки преди двуизмерната смяна. Като грешки се определят случаите, при които изследваният не успява да избере стимул, който е съвместим с актуалното правило.

EDS грешки - Грешките, допуснати при изпълнението на двуизмерния етап от задачата, тъй като те са извършени на етап, когато от изследвания се изисква да направи смяна извън измеренията. Не се включват грешките, допуснати при етапа на обръщането след извънизмерната смяна.

Общ брой грешки - Това е мярка за ефективността на изследвания при изпълнение на теста. Изключително важно е да се отбележи, че индивиди, които се провалят на по-ранен етап, по определение имат по-малко грешки. Следващата променлива се опитва да компенсира това.

Общо брой грешки (коригиран) - Този коригиран резултат се изчислява, като се добави по 25 за всеки пропуснат етап, защото за провала на даден етап трябва да бъдат направени 50 опита, а половината от тях биха могли да бъдат верни и само по случайност.

Грешки за завършени етапи - Това е броят на грешките, направени при успешно завършените етапи. Изследваните, които се провалят на който и да е етап с вътреизмерна/извънизмерна смяна, имат по-малка възможност да натрупат грешки в сравнение с тези, които завършват или са близко до завършване на задачата. Ето защо би било подвеждащо просто да се сравняват грешките, допуснати при обстоятелства, при които се достигат различен брой етапи.

IED грешки (блок X) - Това е общият брой грешки, допуснати в блок X.

Брой опити и завършени етапи

Завършени етапи - Това е общият брой етапи, завършени успешно. Пациентите, завършили всичките девет етапа, са "издържали теста". Има

два ключови етапа: интраизмерната смяна (етап 6) и екстраизмерната смяна (етап 8).

Общ брой опити - Това е броят опити, извършени на всички етапи от теста. Изследваните, които са се провалили по-рано, имат по-малка възможност за извършване на опити. Следващата променлива се опитва да компенсира това.

Общ брой опити (коригиран) - Това е броят опити, извършени на всички етапи с корекция за тези, които не са достигнати. Корекцията добавя по 50 за всеки недостигнат етап.

Опити на завършени етапи - Това е броят на предприетите опити при всички успешно завършени етапи.

3.2.4.3.1.5. OTS

OTS е пространствен вариант на тест за планиране, основан върху SANTAB теста Stockings of Cambridge. Този тест отразява функционирането на фронталния дял.

На изследвания се показват два дисплея, съдържащи по три цветни топки. Те са представени по такъв начин, че да могат лесно да се възприемат като купчиники от цветни топки, държани в чорапи, окачени на греда. Тази конструкция прави 3-D концепцията очевидна за изследвания и се допълва с устните инструкции. В долната част на екрана се разполага ред квадрати, съдържащи номера от едно нагоре. Администраторът на теста първо демонстрира на изследвания как да се използват топките в долната част на дисплея, за да се копира схемата, показана в горната част. Топките могат да бъдат придвижвани само една по една, като се докосне необходимата топка и след това се докосне позицията, на която тя трябва да бъде преместена. На изследвания се показва една демонстрационна задача, а след това тя/той трябва да реши три допълнителни задачи с нарастваща сложност от един до четири хода.

Ако изследваният прави твърде много ходове в опит да реши задачата, компютърът представя идеалното решение. На следващия етап на изследвания се показват още задачи, при които трябва да измисли наум колко хода са нужни за решението им и след това да докосне съответно поле с цифра в долната част на екрана, за да посочи точния брой ходове.

Резултатите от теста се измерват със следните четири променливи:

Задачи, решени при първи избор - Брой задачи, които са решени при първия посочен избор на изследвания.

Среден брой избори до достигане на верния - Средният брой избрани квадрати, избрани от изследвания за всяка задача, докато се направи правилният избор. Резултатът варира между 1 и броя квадрати, показани на екрана. По-малка стойност означава по-добър резултат.

Средно време до първи избор - Представява средното време, измерено от изобразяването на задачата на екрана до избора на квадрат.

Средно време до правилен отговор - Средното време, измерено от показването на задачата на екрана до избора на правилния квадрат.

3.2.4.3.1.6. SSP

SSP е компютъризирана версия на задачата на Корси [59] за оценка на капацитета на работната памет. Оценява функционирането на фронталния дял.

На дисплея се представят бели квадрати. Квадратите изменят цвета си един по един в променлива последователност. Звуков сигнал показва в края на представянето на всяка последователност, че изследваният трябва да докосне всеки от квадратите в същия ред, в който те са били представени (оцветени) първоначално. Броят квадрати във всяка последователност се увеличава от 2 в началото на теста до крайния брой - 9. На всяко ниво има по три опита, но след като изследваният премине правилно една последователност, тя/той веднага преминава към

следващото ниво, като изпълнението на всички три последователности от всяко ниво не е задължително. Ако всичките три последователности на дадено ниво бъдат завършени неуспешно, тестът се прекратява. Последователността и цветовете, използвани във всяка последователност, се променят, за да се намалят интерференциите.

Резултатът се оценява според няколко променливи, които могат да бъдат разделени в следните групи: дължина на поредицата, грешки, брой опити и латенция.

Дължина на поредицата - Това е най-дългата последователност, припомнена успешно от изследвания. Тъй като на всяко ниво има по три опита, максималният възможен резултат е 9.

Грешки

Общ брой грешки - Брой неправилно избрани квадрати. Максималният възможен резултат е 97.

Общ брой грешки при използване - Тази променлива отчита колко пъти изследваният избира квадрат, който въобще не е в последователността, показана от компютъра. Максималният възможен резултат е 39.

Брой опити (дължина на поредицата n) - Тази променлива отчита броя опити, които изследваният прави за определена поредица или общия брой опити за всички поредици.

Латенция

Средно време до първия отговор (дължина на поредицата n)

Това е средното време, което е необходимо на изследвания да започне задачата за определена поредица или за общия брой опити за всички поредици. Измерва се от края на фазата на представяне (момента, в който се затвори последният квадрат) до момента, в който изследваният докосне екрана. Опитите, предприети от участника, които той не е преминал, се включват в това изчисление.

Средно време до последния отговор (дължина на поредицата n) -

Това е средното време, необходимо на изследвания, за да завърши задачата. Измерва се от края на фазата на представяне (момента, в който се затвори последният квадрат) до момента на окончателния отговор на изследвания за даден опит. Опитите, предприети от участника, които той не е преминал, се включват в това изчисление.

3.2.4.3.1.7. SWM

SWM е тест за способността на пациента да запомни пространствена информация и да манипулира запомнените елементи в работната памет. Това е задача за самостоятелно подреждане, която оценява също така евристичната стратегия. Представява чувствителна мярка за функционирането на фронталния дял и за ексекютивна дисфункция.

Тестът започва с цветни квадрати, показани на екрана. Целта на този тест е изследваният да намери чрез процес на елиминиране един син маркер във всяка поредица квадрати и да го използва за запълване на празна колона, разположена от дясната страна на екрана. Броят на квадратите се увеличава постепенно от три до осем. Цветът и позицията на използваните квадрати се променя в различните опити, за да бъде предотвратено използването на стереотипни стратегии за търсене.

Изследваният трябва да докосва квадратите един по един, докато се отвори квадрат със син знак вътре в него. Когато синият знак е открит, изследваният трябва да го постави в празната колона чрез докосване на дясната част на екрана. След това изследваният трябва да започне ново търсене на следващия син знак. Той може да бъде във всеки от квадратите, които до този момент са били празни. Това се повтаря, докато се намери син маркер във всеки квадрат на екрана. Докосването на квадрат, в който вече е бил намерен син знак, е грешка. Изследваният избира реда, в който ще претърсва квадратите.

Променливите, чрез които се оценява резултата от теста, могат да бъдат разделени в следните групи: грешки, стратегия и латенция.

Грешки

Външни грешки - Брой пъти, при които изследваният отваря отново квадрат, в който вече е бил открит маркер. Изчислява се за опити с четири или повече квадрати.

Вътрешни грешки - Брой грешки, направени по време на търсенето, т.е. колко пъти изследваният посещава квадрат, за който вече е установил, че е празен по време на едно и също търсене. Изчислява се за опитите с четири или повече квадрати.

Двойни грешки - Случаите, при които изследваният е допуснал грешка от двата гореспоменати типа.

Общ брой грешки - Брой пъти, при които е избран квадрат, който със сигурност не съдържа син маркер и следователно не трябва да бъде посочван от изследвания, т.е. външни грешки плюс вътрешни грешки минус двойни грешки.

Стратегия

Може да се предположи, че една ефективна стратегия за завършването на тази задача е да се следва предварително определена последователност, започваща с определен квадрат и ново връщане към същия квадрат след откриване на син маркер, за да се започне нова поредица на търсене.

Оценка на използването на тази стратегия се получава чрез преброяване на броя пъти, при които изследваният започва ново търсене с различен квадрат. Високата оценка представлява лошо използване на тази стратегия, а ниската оценка показва ефективното ѝ използване. Следователно, минималната оценка за стратегия е с по едно за всеки опит (т.е. 8), а максималната е с по едно за всяко търсене (т.е. 56).

Латенция

Средно време до първия отговор (n квадрати) - Това е средното време между представянето на задачата и първото докосване на екрана, за да се отвори квадрат.

Средно време за подготовка за търсене на маркер (n квадрати) - Това е средното време между докосванията за търсене на маркер. За първото докосване изчислението се прави от представянето на задачата до първото докосване на екрана за отваряне на квадрат, а за последващите докосвания - от поставянето на маркера в колоната до докосването на следващия квадрат.

Средно време до последния отговор (n квадрати) - Това е средното време до последната реакция на изследвания за задача с определен брой квадрати. Изчислява се от времето на представяне на задачата до докосването на екрана, при което се отваря квадратът с последния маркер.

3.2.4.3.1.8. RVP

Това е визуален тест за устойчивост на вниманието.

В центъра на компютърния екран се появява бяло поле, вътре в което се появяват цифрите от 2 до 9 в псевдо-случаен ред, по 100 знака в минута. Тестът е в две части - етап за практика, който продължава в продължение на две минути и не се оценява и тестов етап, който продължава три минути.

От изследвания се изисква да открива целеви поредици от цифри (например 2-4-6, 3-5-7, 4-6-8) и да ги регистрира, като натиска бутон. 16 целеви последователности се появяват през всеки 2 минути. Компютърната програма изчислява броя на регистрираните отговори, случили се в интервала от 1800 msec след представянето на последната цифра за всяка една от целевите последователности. Отчита се също и броят фалшиви

сигнали, при които изследваният идентифицира неправилно целева последователност или я пропуска.

Тестът се провежда с три целеви последователности: 2-4-6, 4-6-8 и 3-5-7. В оценяваните блокове има общо 27 цели.

Тестът е разделен на блокове, както следва:

Практика

1 Практика - 100 презентации, пълно подсказване, цветни и подчертани стимули – целева поредица 3-5-7

2 Практика - 50 презентации, някои подсказвания, подчертани стимули – целева поредица 3-5-7

3 Практика - 50 презентации – целева поредица 3-5-7

Надпис „Моля, изчакайте!“ и пауза

Тест

4 Практика - 100 презентации: целеви поредици 3-5-7, 2-4-6, 4-6-8,

5 Оценяване - 100 презентации: целеви поредици 3-5-7, 2-4-6, 4-6-8

6 Оценяване - 100 презентации: целеви поредици 3-5-7, 2-4-6, 4-6-8

7 Оценяване - 100 презентации: целеви поредици 3-5-7, 2-4-6, 4-6-8

Резултатът от теста се оценява чрез няколко променливи, които могат да бъдат разделени в следните групи: правилно регистрирани, пропуски, фалшиви сигнали, отхвърляния, вероятност и чувствителност, изчислени с използването на теорията за откриване на сигнали (ТОС), латенция.

Общ брой правилно регистрирани - Този резултат представлява броят случаи, при които прицелната последователност е правилно разпозната (с отговор в рамките на прозореца от 1800 мсек). Изчислява се от блокове 5, 6 и 7, освен ако не е предварително определен друг конкретен блок.

Общ брой пропуски - Тази променлива отчита броя случаи, при които изследваният не отговаря на целевата последователност в рамките на

времевия прозорец. Изчислява се от блокове 5, 6 и 7, освен ако не е предварително определен друг конкретен блок.

Общ брой фалшиви тревоги - Отразява колко пъти изследваният отговаря извън времевия прозорец за отговор. Изчислява се от блокове 5, 6 и 7, освен ако не е предварително определен друг конкретен блок.

Общ брой правилни отхвърляния - Броят стимули, които са били правилно отхвърлени, т.е. които не са част от целевата последователност и на които не е отговорено. Изчислява се от блокове 5, 6 и 7, освен ако не е предварително определен друг конкретен блок.

Вероятност и чувствителност, изчислени с използване на ТОС

Данните от задачи за внимание като RVP се поддават на анализ с помощта на ТОС. Стандартната методология на ТОС дава възможност за анализ на двата основни компонента на вземането на решения - придобиване на информация и изграждане на критерии, необходими за отговор. В случая на RVP, оптималната схема на реакция е да се увеличи чувствителността, така че да не се пропускат цели и да няма фалшиви тревоги. Ако изследваният се е спрял на скоростта на реакция, а не на точността, тя/той ще е по-малко прецизен при откриването на целите и правилните отхвърляния.

Вероятност за правилен отговор - Изчислява се като правилни отговори / (правилни отговори+пропуски за блокове 5, 6 и 7), освен ако не е предварително определен друг конкретен блок.

Вероятност за фалшива тревога

Брой фалшиви тревоги / (общ брой фалшиви тревоги+общ брой правилни отхвърляния). Изчислява от блокове 5, 6 и 7, освен ако не е предварително определен друг конкретен блок.

A' - Мярка за чувствителност при откриване на сигнал, независимо от тенденцията за отговор (диапазон 0,00 до 1,00; лошо към добро). По същество това показва колко успешен е изследваният при откриване на

целевите последователности с използването на вероятността за правилен отговор и вероятността за фалшива тревога. Изчислява се от блокове 5, 6 и 7, освен ако не е предварително определен друг конкретен блок.

В“ - Мярка за силата на следата, необходима да предизвика реакция при откриване на сигнали (диапазон -1,00 до +1,00). Това е тенденцията да се реагира, независимо дали целевата последователност е налице и използва вероятността за правилен отговор и вероятността за фалшива тревога. Резултат в близост до +1,00 показва, че изследваният дава малко фалшиви тревоги, но ако вероятността за правилен отговор е 1 (отбелязани 100% от целите) стойността на В“ винаги е -1,00 (минус едно). Изчислява се от блокове 5, 6 и 7, освен ако не е предварително определен друг конкретен блок.

Латенция

Средно време за отговор - Включва само правилния отговор, направен във времевия прозорец от 1800 мсек. Изчислява се от блокове 5, 6 и 7, освен ако не е предварително определен друг конкретен блок.

3.2.4.3.1.9. CGT

Този тест е разработен за оценка на вземането на решения и поведението за поемане на риск извън контекста на обучението. Необходимата информация е представена на изследвания предварително и не се налага тя/той да се учи или да търси информация по време на последователните изпълнения.

При всяко изпълнение на изследвания се представя един ред от десет квадрата в горната част на екрана. Някои от квадратите са червени, а други са сини. В долната част на екрана има правоъгълници, съдържащи думите "червено" и "синьо". Изследваният трябва да предположи дали един жълт знак е скрит в червен или син квадрат. По време на игровите етапи изследваният започва с определен брой точки, които се показват на екрана.

Той може да избере дял от тези точки (5%, 25%, 50%, 75% или 95%), показвани в възходящ или низходящ ред, за да залага върху местоположението на жълтия маркер. В друго квадратче на екрана се показва текущият размер на залога.

Задачата се състои от пет етапа, като инструкции се дават в началото на всеки от тях. Първият етап е само за взимане на решение, като трябва да се избере дали знакът е скрит в червен или син квадрат чрез докосване на съответната клетка в долния край на екрана.

Вторият етап е тренировка за залагане с възходящи или низходящи залози (в зависимост от избрания режим на тест), като изследваният трябва да избере дали знакът е скрит в червен или син квадрат чрез докосване на съответната клетка в долния край на екрана, а след това да избере сумата, която иска да заложи. Ако екранът не бъде докоснат, използва се крайната стойност, показана в квадратчето за залога.

Третият етап е тестовата фаза, по време на която изпълнението на изследвания се оценява.

Четвъртият етап е последващ етап на обучение за залагане, като този път залозите се движат в посока, обратна на втория и третия етап.

Петият етап е следващ тестов етап със залози, показвани по реда в четвъртия етап.

Постигнатите резултати се оценяват по следните променливи:

Качество на вземане на решения - Повечето от изпълненията предлагат избор, при който има повече квадрати от един цвят. Това е мярка на пропорцията на изпълненията, при които е избран по-вероятният изход (повечето квадрати).

Време за обмисляне - Средното време от представянето на цветните квадрати до избора на кой цвят ще бъде заложено. Deakin и съавтори (2004) отбелязват, че бързите решения са компонент, отразяващ

импулсивност, макар че забавянето при изпълнение на този тест не увеличава наличната информация

Поемане на риск - Тази променлива показва средната пропорция от настоящия общ брой точки (номиналния процент между 5% и 95%), който е използван за изчисляване на залога, рискуван от изследвания при изпълненията, чиито шанс за печалба е по-голям от този за загуба.

Корекция на риска - Изследваните обикновено залагат повече от настоящите си точки, когато шансовете са определено в тяхна полза. Тази променлива отразява тенденцията изследваните да залагат по-голяма част от своите точки при опити, когато по-голямата част от квадратите са от избрания цвят. При стандартния режим с десет квадрата изчислението се прави с помощта на номиналния процент между 5% и 95%, като два пъти средната пропорция рискувания на опит, при който девет от квадратите съвпадат с избрания цвят, после осем, седем и шест квадрата. Полученият резултат се разделя на средната пропорция, рискувана при всички тези опити.

Забавяне при нежелание - Изследваните, които не могат или не искат да чакат, ще зложат по-големи количества, когато възможните залози се представят в низходящ ред, отколкото когато сумите се представят във възходящ ред. Тази променлива отразява тази тенденция. Пресмята се като разлика между мярката за поемане на риск, изчислена за възходящите изпълнения и мярката за поемане на риск, изчислена за низходящите изпълнения.

Крайна пропорция за залога - Тази променлива представя средния дял от настоящите точки (използване на номинален процент между 5% и 95%), който пациентът е решил да рискува за всеки опит (вкл. тези, при които е зложил на равен или по-малко вероятен резултат).

3.2.4.3.1.10. IST

IST е задача, предназначена да измерва предварителната обработка на информация при вземане на решения. Неадекватният размисъл означава, че решенията ще бъдат направени на базата на по-малко доказателства и, следователно, точността на евентуалното решение ще бъде намалена.

На изследвания се представя масив от 5x5 сиви квадрата на екрана и два по-големи цветни панела под тях. Изследваният е инструктиран, че играе за точки, които може да спечели, като вземе правилното решение за това кой цвят е в по-голямата част от сивите квадрати. Той може да избира сивите квадрати един по един и при отварянето им се показва един от двата цвята, показани ниско на екрана. След като е избран, квадратът остава отворен. Когато изследваният е взел своето решение за това кой цвят е в по-голямо количество, той трябва да докосне панела с този цвят в долната част на екрана, за да посочи своя избор. След като пациентът е указал избора си, всички останали сиви квадрати на екрана разкриват своите цветове и се показва съобщение, което информира изследвания дали изборът му е бил правилен. Цветовете се променят от опит на опит. Квадратите винаги се отварят в същия ред - например, ако по реда на отваряне в първия опит е синьо, жълто, жълто, жълто, синьо, синьо, жълто, жълто, тогава първите пет квадрата, които изследваният докосва, ще разкриват цветове в същия ред, независимо от пространственото разположение на квадратите.

Има два варианта: а) фиксирана печалба, при която изследваният печели 100 точки за правилно решение, независимо от броя на отворените квадрати и б) намаляваща печалба, при която броят на точките, които могат да бъдат спечелени при правилно решение започва от 250 и намалява с по 10 точки за всеки отворен квадрат. И при двата варианта неправилното решение струва 100 точки.

Задачата започва с един практически опит с фиксирана печалба, последван от 10 оценявани опита с фиксирана печалба или намаляваща печалба, последвани от 10 допълнително оценявани опита от другия вариант.

Резултатите се оценяват според седем променливи.

Грешки

Дискриминативни грешки - Това е броят на опитите, при които изследваният избира цвят, който не е бил в по-голяма наличност по време на взимането на решение съгласно посоченото условие за печалба. Дори ако цветът, който е бил избран, се окаже правилният, това се счита за грешка, тъй като изследваният е взел решение, което не е логично базирано върху наличните по това време доказателства.

Грешки на избора - Това е броят на опитите, при които когато изследваният избира цвят, който не е бил повече като цяло, но е бил в по-голямо количество при взимането на решението.

Латентност

Средно време за отваряне на квадрат - Това е времето, изминало между отварянето на два квадрата от изследвания, или времето, изминало от началото на теста до първото отваряне на квадрат. Изчислява се средна стойност.

Средно време за избиране на цвят - Това е времето между началото на теста и момента, в който изследваният избира цвят, за който смята, че е налице в по-голямо количество като цяло. Изчислява се средна стойност.

Други

Средно P (правилно) - Това е средната стойност на вероятността по опити за всички опити с определен вид печалба / вероятността избраният от изследвания цвят да е правилен в момента на правене на избора въз основа само на наличните по това време доказателства. Приема се, че

всеки квадрат има 0,5 вероятност да има определен цвят. Променливата се изчислява за всеки опит, както следва:

$$P(\text{правилно}) = \frac{\sum_{k=A}^Z \binom{Z}{k}}{2^Z}$$

където:
 Z = брой на затворени квадрати
 A = ((брой квадрати + 1) / 2) - (брой отворени квадрати от избрания цвят) (т.е. минималният брой неотворени квадрати, които трябва да бъдат от избрания цвят, за да бъде той правилен)

Среден брой отворени квадрати на опит - Променливата представлява средният брой квадрати, отворени при опитите за посочения вид печалба.

Общ брой правилни опити - Това е броят на опитите, при които изследваният е избрал правилно цвят, който е в по-голямо количество от всичките за посоченото условие на печалба.

3.2.4.3.1.11. SST

Това е класически тест „стоп-сигнал“ за инхибиране на отговор, който използва стъпаловидни функции, за да генерира оценката на времето за реакция на стоп-сигнала. Измерва индивидуалната възможност за инхибиране на препотентния отговор. При изпълнение на задачата на екрана се показва бял пръстен, за да предупреди изследвания, а след след закъснение от 500 мсек в пръстена се появява визуален стимул - стрелка, насочена наляво или надясно.

Тестът се състои от две части. В първата част изследваният се запознава с апаратурата и му се казва да натисне левия бутон, когато види насочена наляво стрелка и десния бутон, когато види насочена надясно стрелка. Предоставя му се един блок от 16 опита за практика.

Във втората част на изследвания се обяснява да продължи да натиска бутоните, когато види стрелките (както и преди), но ако чуе звуков сигнал („бип“), трябва да удържи реакцията си и да не натисне бутона.

Има 5 блока за оценка, всеки от които е по 64 опита. Всеки блок се състои от четири подблока от по 16 опита (само за целите на анализа, защото в действителност няма паузи между тези подблокове и съществуването им не е очевидно за изследвания). Всеки подблок съдържа дванадесет опита за отговор и четири "стоп" опита, при които се произвежда акустичен тон след определения период на закъснение, измерван от началото на показване на стрелката-стимул. Опитите са в случаен ред в рамките на всеки подблок, но всички опити в един подблок се извършват преди да започне представянето на следващия подблок. Във всеки подблок един стоп-опит произтича от всяка от четири серии (стъпаловидно), които в началото на теста са, както следва:

Първоначално закъснение след визуален стимул

Старт стимул

100 ms лява стрелка

200 ms дясна стрелка

400 ms лява стрелка

500 ms дясна стрелка

Времето за звуковия стоп-сигнал се променя по време на теста в зависимост от предходното изпълнение на изследвания, така че спирането да се случва приблизително на 50% от времето за всеки елемент. Колкото по-кратко е закъснението, толкова по-вероятно е, че изследваният ще успее да задържи отговора на стрелката. В края на всеки оценяван блок на екрана се показва графично представяне на изпълнението на теста, което провеждащият трябва да обясни на изследвания и да го насърчи да работи по-бързо. Появяват се различни съобщения според това дали изследваният натиска бутоните твърде бавно и/или не успява да спре достатъчен брой

пъти при издаване на звуков сигнал. Това съобщение се прочита на изследвания, като се подчертава, че бързото натискане на бутоните и спирането при сигнал са еднакво важни и тестът продължава.

Тестът има пет променливи за оценка на резултатите:

Грешки, свързани с посоката - Всеки опит, при който изследваният натиска грешен бутон (ляв бутон при насочена надясно стрелка, или обратното) се смята за грешка.

Пропорция на успешни спирания - Процентът успешни спирания (брой на опитите, при които изследвания е спрял успешно, разделен на общия брой стоп-сигнали).

Време за реакция при опитите за реакция - Това е средното аритметично време за реакция в опитите, при които трябва да се даде отговор.

Закъснение на стоп сигнала (50%) - Това е закъснението на стоп-сигнала, при което изследваният е в състояние да спре реакцията си в 50% от случаите. Изчислява се като средно аритметично от измереното закъснение на стоп-сигнала или времето за неуспешно спиране на реакция за изпълнените опити.

Време за реакция на стоп-сигнал - Това е продължителността на времето между стимула за реакция и стоп-стимула, при които изследваният е в състояние успешно да инхибира своя отговор в 50% от изпълненията. Тази променлива се изчислява чрез две други променливи: време за реакция при опитите за реакция и закъснение на стоп-сигнала (50%).

3.3. Методи за обработка на данните

3.3.1. Методи за статистическа обработка, анализ и оценка на данните

Изхождайки от основната цел и задачи на проучването, както и от обема и вида на данните при провеждане на изследването, са използвани следните статистически методи:

3.3.1.1. Оценка на разпределението на данните

Данните са оценени първо за нормално разпределение чрез тестовете на Kolmogorov-Smirnov и Shapiro-Wilk, като нормално разпределение се приема само когато и двата теста показват това.

3.3.1.2. Параметрични методи

Вариационен анализ – при количествени показатели (признаци) с нормално или близко до нормалното разпределение.

Алтернативен анализ – при качествени величини, представени като относителен дял \pm стандартна грешка ($p \pm Sp$).

t-критерий за тестване на хипотези за наличие на статистически значимо различие между изследваните показатели в отделните групи при уровень на значимост на нулевата хипотеза $P < 0,05$.

Еднофакторен дисперсионен анализ (One-way ANOVA) след проверка на хомогенността на вариациите.

След това е извършен post hoc анализ с теста на Tukey и корекцията на Bonferroni като консервативни тестове по отношение на контрола върху грешки от първи род, а също така процедурата на Ryan, Einot, Gabriel и Welsh Q.

3.3.1.3. Непараметричен анализ

При тестването на хипотезите за несъществено (случайно) влияние на даден фактор са използвани екзактният тест на Фишер при четирикратни таблици и критерият χ^2 при многократни таблици.

За данните, при които факторите са повече от два, няма нормално разпределение или не е изпълнена презумпцията за хомогенност на вариациите, е използван тестът на Kruskal-Wallis.

Непараметричният тест е последван от post hoc анализ с теста на Mann-Witney, като е използвана корекция на Bonferroni, за да не се увеличат грешките от първи род.

3.3.1.4. Регресионен анализ и линейно моделиране са използвани за търсене на вероятни предиктори.

3.3.1.5. Графичен анализ е използван за нагледно представяне на резултатите.

Статистическата обработка на данните е извършена с помощта на програмния продукт **SPSS v.17**.

Глава IV. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Демографски данни

Разгледаните 103 последователно постъпващи в специализирана клиника за ОКР пациенти бяха във възрастовата амплитуда 19 - 78 години (средна възраст $40,77 \pm 13,43$ 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 $X^2(2, N = 75) = 0,524$, $p = 0,77$, n.s.) (Табл. 2).

Таблица 2: Пол, възраст и интелигентност на изследваните пациенти.

Група	Възраст (год.)	IQ	Пол
„Чисто ОКР“	Средно	42,0952	117,3810
	SD	11,64433	5,25810
ОКР+тикове	Средно	41,2400	118,1600
	SD	11,27785	4,90476
Контроли	Средно	36,3448	115,7586
	SD	11,97401	5,50750
Общо	Средно	39,5867	117,0133
	SD	11,78879	5,27742

4.2. 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 извяват 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 [102], а тежестта на тиковите - от втори независим клиницист отново количествено чрез Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) [136], 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.

4.3. 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. 3.

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.

Таблица 3: Средни стойности на резултатите от някои клинични скали при „чисто“ ОКР и ОКР+тикове.

Група\Клинична скала	СТАI	BDI	Y-BOCS	MADRS	SDS	CPAS	CGI-S	
„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

4.3.1. 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.). Както очаквахме, тежестта на обесивно-компулсивните симптоми се оказа по-голяма при групата с коморбидно тиково разстройство ($15,3 \pm 8,9$ спрямо $20,4 \pm 8,1$; $p < 0,05$).

4.3.2. YGTSS

Само 27 пациента бяха без тикове, а при останалите 76 пациента тежестта на тиковете варираше от 3 до 98 т. по YGTSS. Някои важни характеристики на коморбидната извадка са представени в Табл. 4.

Таблица 4: Характеристики на извадката с ОКР+тикове.

	Възраст (год.)	Начало (год.)	Y-BOCS	YGTSS	Тежест на вокалните тикове	Тежест на моторните тикове	Обща тежест на тиковете	Увреждане
Средно	40,77	18,56	19,08	12,16	2,05	6,24	8,29	3,86
Медиана	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
Минимум	19	4	0	0	0	0	0	0
Максимум	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. 5).

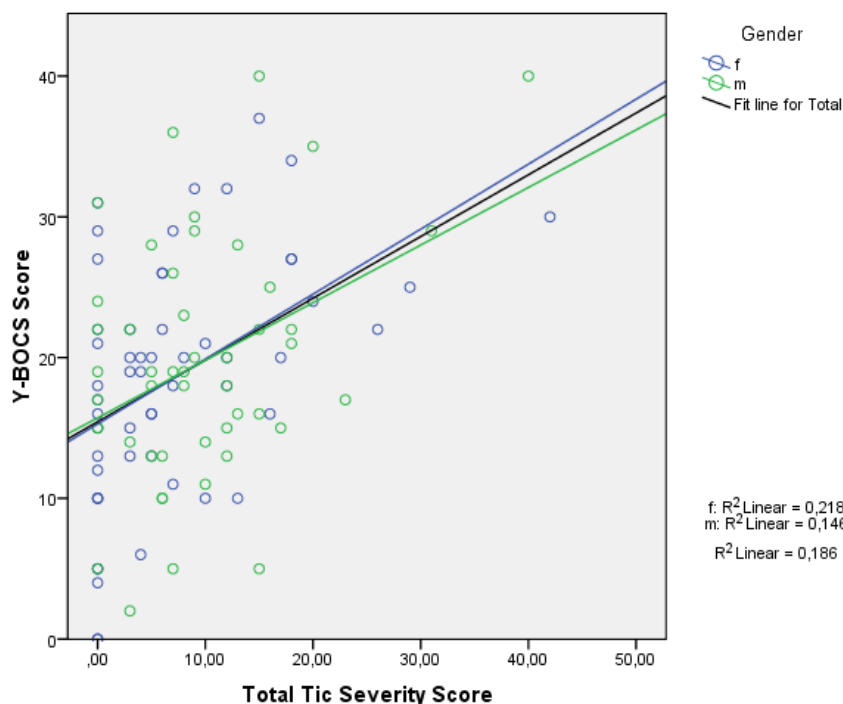
Таблица 5: Актуална възраст, възраст при началото на заболяването и обща тежест на симптоматиката при двата пола с ОКР+тикове.

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

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).

4.3.3. 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 мултиколинеарност, 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 валидиране или за оценка на точността на модела при различни извадки използвахме R^2 и приложихме модела няколко пъти при различни случайно избрани 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 - $R^2=0,226$, $F(1, 72) = 21,037$, $p < 0,001$).

4.3.4. 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 обесивно-компулсивната симптоматика в групата с коморбидно тиково разстройство (22,2 спрямо 17,3 г.; $p < 0,05$).

4.3.5. 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).

4.3.6. 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).

Таблица 7: Сравнение на някои показатели при двата пола в извадките с „чисто“ ОКР и ОКР+тикове.

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

Забележка: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$

Една допълнителна находка бе липсата на междугрупова разлика по отношение на коморбидитета с депресия (Табл. 7).

4.4. Неврокогнитивни тестове

4.4.1. 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. 8). Не бе констатирано влияние върху тези разлики на пола и наличието на тикове.

Таблица 8: Време до правилен отговор (* $p < 001$).

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

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. 9.

Таблица 9: Грешки при дистрактори.

Грешки при дистрактор		Средно	SD	Среден ранг	p
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	

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 ($U=239,0$, $r=-0,43$; $p<0,001$).

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. 10.

Таблица 10: Пропуски на прицелни стимули.

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

4.4.2. Други неврокогнитивни тестове

4.4.2.1. Сравнение на ОКР пациенти и контроли

Резултатите са представени в Табл. 11 и Табл. 12.

Таблица 11: Дескриптиви на контролната група.

Променлива	N	минимум	максимум	средно	SD
AGN Средно време до правилен отговор (позитивно превключване)	27	374,33	689,61	484,6010	68,17372
AGN Средно време до правилен отговор (негативно превключване)	29	390,44	620,81	492,0890	56,80144
AGN общ брой грешки (позитивно превключване)	29	,00	8,00	1,0345	1,76236
AGN общ брой грешки (негативно превключване)	29	,00	5,00	1,1034	1,47224
CGT Качество на взимането на решения	29	,78	1,00	,9383	,07264
CGT Качество на взимане на решения при покачване	29	,75	1,00	,9213	,09135
CGT Качество на взимане на решения при спад	29	,75	1,00	,9553	,06693
CGT Адаптация към риск	29	-,53	2,80	1,0328	,75887
CGT Адаптация към риск при покачване	29	-,46	2,91	1,2494	,86128
CGT Адаптация към риск при спадане	29	-,56	2,96	,9677	,82448
CGT Поемане на риск	29	,26	,84	,5722	,14745
CGT Поемане на риск при покачване	29	,22	,74	,5003	,14799
CGT поемане на риск при спад	29	,27	,95	,6429	,17567
IST Средно P (правилно) с условие намаляваща печалба	29	,59	1,00	,7197	,10465
IST Средно време до отваряне на квадрат с условие намаляваща печалба	29	408,52	3840,17	1397,7538	841,69166
IST Средно време до избор на цвят с условие намаляваща печалба	29	4224,30	40425,40	13782,8138	9442,72796
IST Среден брой отворени квадрати при един опит с условие намаляваща печалба	29	2,50	20,60	9,2690	5,18081
IST Грешки на избора с условие намаляваща печалба	29	,00	6,00	2,3448	1,44608
IST Общ брой правилни отговори с условие намаляваща печалба	29	4,00	10,00	7,1724	1,53690
IST Средно P (правилно) с условие фиксирана печалба	29	,63	1,00	,8927	,12565

Променлива	N	минимум	максимум	средно	SD
IST Средно време до отваряне на квадрат с условие фиксирана печалба	29	198,88	2406,93	582,3316	405,66205
IST Средно време до избор на цвят с условие фиксирана печалба	29	4321,40	35856,10	14026,1103	6568,92797
IST Среден брой отворени квадрати при един опит с условие фиксирана печалба	29	4,20	25,00	20,4690	6,01837
IST Грешки на избора с условие фиксирана печалба	29	,00	5,00	,3793	1,01467
IST Общ брой правилни отговори с условие фиксирана печалба	29	5,00	10,00	9,1379	1,21667
SST Пропорция успешни спирания (втора половина)	29	,25	,85	,5259	,11407
SST Грешки с посоката	29	,00	4,00	,4483	1,05513
SST Средно време за правилна реакция	29	278,73	1315,75	573,6010	211,43775
SST Средно време за правилна или неправилна реакция	29	277,23	1315,75	572,3187	211,37491
IED Грешки при изпълнени етапи	29	6,00	38,00	16,3103	8,69772
IED Опити при изпълнени етапи	29	60,00	117,00	80,8621	14,21449
IED EDS грешки	28	1,00	18,00	5,2857	4,98038
IED Pre ED грешки	28	3,00	13,00	6,6071	2,13158
IED Общ брой грешки	29	6,00	38,00	16,3103	8,69772
IED Общ брой грешки на етап 6	29	,00	5,00	,7241	1,27885
IED Общ брой грешки на етап 8	29	1,00	31,00	6,1724	6,83515
IED Изпълнени етапи	29	9,00	9,00	9,0000	,00000
IED Общ брой грешки с корекция	29	6,00	38,00	16,3103	8,69772
IED Общ брой опити	29	60,00	117,00	80,8621	14,21449
OTS Среден брой избори до правилния	28	1,00	1,88	1,3899	,27222
OTS Среден брой избори до правилния с един ход	29	1,00	1,75	1,0517	,15497
OTS Среден брой избори до правилния с два хода	29	1,00	2,00	1,1207	,23737
OTS Среден брой избори до правилния с три хода	29	1,00	2,50	1,1293	,30341
OTS Среден брой избори до правилния с четири хода	29	1,00	2,50	1,3621	,37551
OTS Среден брой избори до правилния с пет хода	29	1,00	3,25	1,6810	,61563
OTS Среден брой избори до правилния с шест хода	29	1,00	6,00	2,3190	1,11383
OTS Средно време до първия избор	29	7088,83	30301,08	15013,3247	6228,27357
OTS Средно време до първия избор с един ход	29	4713,75	16845,25	7431,5517	2724,98040
OTS Средно време до първия избор с два хода	29	2923,50	16463,75	6028,6379	3360,55146

Променлива	N	минимум	максимум	средно	SD
OTS Средно време до първия избор с три хода	29	4050,00	24360,00	7355,4483	4020,21422
OTS Средно време до първия избор с четири хода	29	7086,00	59726,50	13821,0259	10176,99023
OTS Средно време до първия избор с пет хода	29	8444,00	52320,25	24834,5776	13673,13041
OTS Средно време до първия избор с шест хода	29	5827,25	74783,75	30608,7069	18535,07488
OTS Средно латентно време до правилния избор	29	8594,88	35727,38	17792,8966	6991,17335
OTS Средно време до правилния избор с един ход	29	4713,75	29560,00	8069,4310	4728,43227
OTS Средно време до правилния избор с два хода	29	2923,50	21269,00	6768,9138	4210,67735
OTS Средно време до правилния избор с три хода	29	4050,00	31049,25	7945,6897	5076,64328
OTS Средно време до правилния избор с четири хода	29	7333,00	60186,00	16801,2586	11439,19853
OTS Средно време до правилния избор с пет хода	29	9085,25	52750,50	28933,7414	13821,11281
OTS Средно време до правилния ход с шест хода	29	8199,75	91653,50	38238,3448	19807,99624
OTS Брой решени задачи при пръв избор	29	7,00	24,00	18,0345	3,75578
OTS Брой решени задачи при пръв избор с един ход	29	2,00	4,00	3,8276	,46820
OTS Брой решени задачи при пръв избор с два хода	29	2,00	4,00	3,6552	,55265
OTS Брой решени задачи при пръв избор с три хода	29	2,00	4,00	3,6897	,54139
OTS Брой решени задачи при пръв избор с четири хода	29	,00	4,00	3,0345	,94426
OTS Брой решени задачи при пръв избор с пет хода	29	,00	4,00	2,3448	1,17339
OTS Брой решени задачи при пръв избор с шест хода	29	,00	4,00	1,4828	1,37894
SSP Брой опити	29	7,00	13,00	9,0345	1,70048
SSP Средно време до първия отговор	29	2450,57	4862,13	3077,4453	651,32886
SSP Средно време до последния отговор	29	2764,00	4385,00	3230,3448	371,80038
SSP Дължина на поредицата	29	5,00	9,00	6,4483	1,35188
SSP Общ брой грешки	29	5,00	25,00	13,1379	4,76388
SSP Общ брой грешки при използване	29	,00	8,00	2,1724	1,89113
SWM Междинни грешки	29	,00	58,00	20,2069	14,77299
SWM Двойни грешки	29	,00	3,00	,2069	,61987
SWM Средно време до първия отговор	29	995,17	7902,33	2086,6667	1358,08112
SWM Средно време до последния отговор	29	17339,25	38136,67	23146,6006	5173,40206
SWM Средно време за подготовка на залога	29	665,53	2992,43	1137,3338	487,54434
SWM Стратегия	29	19,00	43,00	31,1379	6,36802
SWM Общ брой грешки	29	,00	58,00	20,4483	14,88188

Променлива	N	минимум	максимум	средно	SD
SWM Общ брой грешки при четири квадрата	29	,00	7,00	,6207	1,44948
SWM Общ брой грешки при шест квадрата	29	,00	19,00	4,4483	5,03974
SWM Общ брой грешки при осем квадрата	29	,00	34,00	15,3793	10,53706
SWM Вътрешни грешки	29	,00	3,00	,4483	,98511
PRM Средно време до правилния отговор в блок 1	29	1387,83	5793,25	2378,0019	1094,22439
PRM Средно време до правилния отговор в блок 2	29	1060,83	6897,29	1985,8888	1057,03503
PRM Пропорция правилни отговори в блок 1	28	83,33	100,00	96,1310	5,31040
PRM Пропорция правилни отговори в блок 2	29	50,00	100,00	83,3333	14,77342
SRM Средно време до правилен отговор в блок 1	29	1442,25	22337,50	3396,0368	3807,62333
SRM Средно време до правилен отговор в блок 2	29	1189,25	9607,00	2498,3287	1829,09409
SRM Пропорция правилни отговори в блок 1	29	40,00	100,00	82,7586	17,50440
SRM Пропорция правилни отговори в блок 2	29	20,00	100,00	80,0000	17,72811
RVP Общ брой фалшиви тревоги	28	,00	6,00	1,1071	1,34272
RVP Общ брой попадения	29	5,00	27,00	17,9655	5,51286
RVP Общ брой неуспехи	29	,00	22,00	9,0345	5,51286

Таблица 12: Дескриптиви на пациентите с ОКР

Променлива	N	минимум	максимум	средно	SD
AGN Средно време до правилен отговор (позитивно превключване)	43	360,56	668,42	490,2430	73,24455
AGN Средно време до правилен отговор (негативно превключване)	42	378,00	639,67	490,8087	67,98368
AGN общ брой грешки (позитивно превключване)	45	,00	18,00	3,0222	3,61492
AGN Общ брой грешки (негативно превключване)	45	,00	18,00	1,8000	2,99697
CGT Качество на взимането на решения	44	,24	1,00	,9208	,15461
CGT Качество на взимане на решения при покачване	44	,19	1,00	,9042	,16512
CGT Качество на взимане на решения при спад	44	,00	1,00	,9438	,21293
CGT Адаптация към риск	44	-,43	4,41	1,3385	1,05842
CGT Адаптация към риска при покачване	44	,00	4,00	1,6938	1,16568
CGT Адаптация към риска при спад	44	-1,00	5,17	1,1745	1,17696
CGT Поемане на риск	44	,15	,76	,5309	,15576
CGT Поемане на риск при покачване	44	,05	,83	,3814	,19802
CGT Поемане на риск при спад	44	,14	,95	,6866	,19142

Променлива	N	минимум	максимум	средно	SD
IST Средно P (правилно) с условие намаляваща печалба	45	,58	,93	,7159	,08712
IST Средно време до отваряне на квадрат с условие намаляваща печалба	45	424,13	3338,61	1401,2025	687,01303
IST Средно време до избор на цвят с условие намаляваща печалба	45	5312,20	29260,20	13343,4933	5406,43529
IST Среден брой отворени квадрати при един опит с условие намаляваща печалба	45	3,60	18,60	9,1311	4,23566
IST Грешки на избора с условие намаляваща печалба	45	,00	6,00	2,2222	1,56509
IST Общ брой правилни отговори с условие намаляваща печалба	45	4,00	10,00	7,3556	1,58337
IST Средно P (правилно) с условие фиксирана печалба	45	,44	1,00	,7665	,10459
IST Средно време до отваряне на квадрат с условие фиксирана печалба	45	308,06	3832,55	987,9650	723,18711
IST Средно време до избор на цвят с условие фиксирана печалба	45	5687,00	26795,20	12935,4133	5048,36115
IST Среден брой отворени квадрати при един опит с условие фиксирана печалба	45	4,00	25,00	13,3111	5,77255
IST Грешки при избора с условие фиксирана печалба	45	,00	5,00	1,1111	1,13262
IST Общ брой правилни отговори с условие фиксирана печалба	45	5,00	10,00	8,2889	1,21771
SST Пропорция успешни спирания (втора половина)	45	,28	,70	,5183	,07676
SST Грешки с посоката	45	,00	31,00	4,2444	6,64063
SST Средно време за правилна реакция	45	291,11	940,78	475,1346	135,57128
SST Средно време за правилна или неправилна реакция	45	288,13	940,78	473,4299	135,49442
IED Грешки при изпълнени етапи	45	1,00	38,00	10,4667	7,29446
IED Опити при изпълнени етапи	45	13,00	113,00	64,2667	19,28306
IED EDS грешки	45	,00	35,00	10,7778	11,20448
IED Pre ED грешки	43	3,00	21,00	6,2558	3,31729
IED Общ брой грешки	45	6,00	61,00	21,6889	14,50207
IED Ощ брой грешки на етап 6	45	,00	3,00	,3778	,61381
IED Общ брой грешки на етап 8	45	,00	35,00	10,7778	11,20448

Променлива	N	минимум	максимум	средно	SD
IED Изпълнени етапи	45	2,00	9,00	8,0444	1,58050
IED Общ брой грешки с корекция	45	6,00	176,00	35,0222	37,30311
IED Общ брой опити	45	61,00	162,00	85,3778	24,54059
OTS Среден брой избори до правилния	42	1,08	2,75	1,6468	,41516
OTS Среден брой избори до правилния с един ход	42	1,00	2,25	1,0714	,20870
OTS Среден брой избори до правилния с два хода	42	1,00	2,75	1,1964	,35155
OTS Среден брой избори до правилния с три хода	42	1,00	2,25	1,1964	,29496
OTS Среден брой избори до правилния с четири хода	42	1,00	3,00	1,5655	,51814
OTS Среден брой избори до правилния с пет хода	42	1,00	4,00	2,0536	,74395
OTS Среден брой избори до правилния с шест хода	42	1,25	5,25	2,7976	1,12244
OTS Средно време до първия избор	41	6099,42	41121,46	17043,9339	8978,68171
OTS Средно време до първия избор с един ход	42	2758,00	13656,50	7382,7917	2713,17263
OTS Средно време до първия избор с два хода	42	2996,50	21301,00	7244,9524	3680,19133
OTS Средно време до първия избор с три хода	42	4976,75	28341,00	10326,9464	5168,99875
OTS Средно време до първия избор с четири хода	42	5589,00	36738,25	13427,5655	6653,19583
OTS Средно време до първия избор с пет хода	42	7027,25	141321,50	29593,4107	25389,69319
OTS Средно време до първия избор с шест хода	42	7242,00	234700,75	42678,2738	44978,07891
OTS Средно латентно време до правилния избор	42	6923,08	82235,92	24957,7540	14365,53016
OTS Средно време до правилния избор с един ход	42	2758,00	14929,50	7808,1429	3044,55965
OTS Средно време до правилния избор с два хода	42	3521,25	21301,00	8398,2560	4178,53962
OTS Средно време до правилния избор с три хода	42	4976,75	31646,25	11361,8929	5895,18710
OTS Средно време до правилния избор с четири хода	42	6945,50	60548,00	18828,6964	12120,98207
OTS Средно време до правилния избор с пет хода	42	7571,25	151472,75	42593,9524	29242,97734
OTS Средно време до правилния избор с шест хода	42	11823,50	236415,00	60755,5833	49910,26105
OTS Брой решени задачи при пръв избор	43	,00	22,00	15,2326	4,27527
OTS Брой решени задачи при пръв избор с един ход	43	,00	4,00	3,7209	,70121
OTS Брой решени задачи при пръв избор с два хода	43	,00	4,00	3,3953	,90342
OTS Брой решени задачи при пръв избор с три хода	43	,00	4,00	3,3721	,84581
OTS Брой решени задачи при пръв избор с четири хода	43	,00	4,00	2,3023	1,31900
OTS Брой решени задачи при пръв избор с пет хода	43	,00	4,00	1,4884	1,35176
OTS Брой решени задачи при пръв избор с шест хода	43	,00	3,00	,9535	,99889

Променлива	N	минимум	максимум	средно	SD
SSP Брой опити	45	5,00	15,00	8,2444	2,30765
SSP Средно време до първия отговор	45	2347,00	4233,00	2909,5979	482,93569
SSP Средно време до последния отговор	45	3797,60	11807,90	6631,6552	2033,31993
SSP Дължина на поредицата	45	3,00	9,00	5,4222	1,57377
SSP Общ брой грешки	45	6,00	33,00	12,6000	5,48718
SSP Общ брой грешки при използване	45	,00	8,00	2,3556	2,00177
SWM Междинни грешки	45	,00	79,00	32,7556	25,95639
SWM Двойни грешки	45	,00	6,00	,5333	1,17937
SWM Средно време до първия отговор	45	706,25	93366,83	3794,4685	13685,08348
SWM Средно време до последния отговор	45	15837,67	122648,75	27047,0093	15965,77210
SWM Средно време за подготовка на залога	45	615,58	16223,00	1452,3713	2291,79762
SWM Стратегия	45	19,00	46,00	34,0889	6,52903
SWM Общ брой грешки	45	,00	81,00	33,2000	26,27529
SWM Общ брой грешки при четири квадрата	45	,00	14,00	2,0000	3,39786
SWM Общ брой грешки при шест квадрата	45	,00	28,00	9,4222	9,70119
SWM Общ брой грешки при осем квадрата	45	,00	46,00	21,7778	15,09800
SWM Вътрешни грешки	45	,00	8,00	,9778	1,64440
PRM Средно време до правилния отговор в блок 1	45	1112,00	3758,56	2187,0758	646,73278
PRM Средно време до правилния отговор в блок 2	45	1256,08	3609,30	1972,5025	565,87743
PRM Пропорция правилни отговори в блок 1	45	41,67	100,00	90,5556	11,73142
PRM Пропорция правилни отговори в блок 2	45	50,00	100,00	79,4444	13,94433
SRM Средно време до правилен отговор в блок 1	44	897,00	10284,25	2502,0023	1553,56976
SRM Средно време до правилен отговор в блок 2	45	974,75	6734,50	2095,0304	986,36704
SRM Пропорция правилни отговори в блок 1	45	,00	100,00	74,2222	23,20745
SRM Пропорция правилни отговори в блок 2	45	20,00	100,00	73,3333	21,32007
RVP Общ брой фалшиви тревоги	44	,00	9,00	1,4773	1,92280
RVP Общ брой попадения	45	8,00	27,00	17,2889	5,09734
RVP Общ брой неуспехи	45	,00	19,00	9,6889	5,08484

4.4.2.2. Данни с нормално разпределение:

При контролите бе регистрирана по-висока готовност за поемане на риск при покачване на залога ($M=,5003$, $SE=0,27$) 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 ($M=15,23$, $SE=0,65$).

4.4.2.3. Данни с разпределение различно от нормалното:

Прилагането на теста Mann-Whitney даде следните резултати:

1) контролите показаха 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 показаха 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 показаха 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 показаха 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 показаха 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 показаха 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 показаха 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 показаха 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 показаха 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 показаха 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 показаха 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 показаха 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 показаха 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.

4.4.2.4. Сравнение на ОКР пациенти (с тикове и без) и контроли

4.4.2.4.1. AGN

Изследвани бяха следните параметри, представени с техните дескриптиви (Табл. 13):

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.

Таблица 13: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на AGN.

Група		Средно време (мсек) до правилен отговор при позитивно превключване	Средно време (мсек) до правилен отговор при негативно превключване	Общ брой пропуски при позитивно превключване	Общ брой пропуски при негативно превключване
„Чисто“ ОКР	N	19	20	20	20
	Средно	466,82	482,08	1,80	1,10
	SD	63,88	73,50	2,48	1,68
ОКР+тикове	N	24	22	25	25
	Средно	508,79	498,74	4,00	2,36
	SD	76,09	63,22	4,10	3,67
Контроли	N	27	29	29	29
	Средно	484,60	492,09	1,03	1,10
	SD	68,17	56,80	1,76	1,47

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 показваха статистически значима разлика между групата на пациентите с тикове и другите две групи: съответно, $U=163,0$, $p=0,043$, $r=0,30$ 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 ($H(2) = 5,673$, $asympt p = 0,059$ exact $p=0,057$, n.s.).

4.4.2.4.2. PRM

Получените резултати имаха разпределение, различно от нормалното. Тестът Kruskal-Wallis показва, 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 намаля, 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 - $1985,89 \pm 1057,03$; $1845,72 \pm 430,12$; $2073,92 \pm 645,36590$) (Табл. 14).

Таблица 14: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на PRM.

Група		Средно време (мсек) до правилен отговор (блок 1)	Средно време (мсек) до правилен отговор (блок 2)	% правилни отговори (блок 1)	% правилни отговори (блок 2)
„Чисто“ ОКР	N	20	20	20	20
	Средно	2039,45	1845,73	92,50	80,83
	SD	609,44	430,12	7,10	11,18
ОКР+тикове	N	25	25	25	25
	Средно	2305,17	2073,92	89,00	78,33
	SD	663,39	645,37	14,38	15,96
Контроли	N	29	29	28	29
	Средно	2378,00	1985,89	96,13	83,33
	SD	1094,22	1057,03	5,31	14,77

4.4.2.4.3. 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 (Табл. 15).

Таблица 15: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на SRM.

Група		Средно време (мсек) до правилен отговор (блок 1)	Средно време (мсек) до правилен отговор (блок 2)	% правилни отговори (блок 1)	% правилни отговори (блок 2)
„Чисто“ ОКР	N	20	20	20	20
	Средно	2232,09	1940,81	78,00	73,00
	SD	687,87	642,29	18,24	14,90
ОКР+тикове	N	24	25	25	25
	Средно	2726,92	2218,40	71,20	73,60
	SD	2001,33	1192,23	26,51	25,64
Контроли	N	29	29	29	29
	Средно	3396,03	2498,33	82,76	80,00
	SD	3807,62	1829,09	17,50	17,73

4.4.2.4.4. 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., $H(2) = 12,704$, $p < ,002$, $H(2) = 18,723$, $p < 0,001$, $H(2) = 16,062$, $p = 0,001$. 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 показваха 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. 16.

Таблица 16: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на IED.

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

4.4.2.4.5. 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 $p=0,046$.

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 $U=164,5$, $p=0,003$). Резултатите от теста са представени в Табл. 17 – 22.

Таблица 17: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на OTS (1).

Група		Среден брой избори до правилния	Среден брой избори до правилния с един ход	Среден брой избори до правилния с два хода	Среден брой избори до правилния с три хода	Среден брой избори до правилния с четири хода
„Чисто ОКР	N	21	21	21	21	21
	Средно	1,6329	1,0952	1,2143	1,1548	1,5476
	SD	,38654	,27924	,44219	,29022	,52213
ОКР +тикове	N	21	21	21	21	21
	Средно	1,6607	1,0476	1,1786	1,2381	1,5833
	SD	,45113	,10059	,23905	,30079	,52639
Контроли	N	28	29	29	29	29
	Средно	1,3899	1,0517	1,1207	1,1293	1,3621
	SD	,27222	,15497	,23737	,30341	,37551

Таблица 18: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на OTS (2).

Група		Среден брой избори до правилния с пет хода	Среден брой избори до правилния с шест хода	Средно време (мсек) до първия избор	Средно време (мсек) до първия избор с един ход	Средно време (мсек) до първия избор с два хода
„Чисто“ ОКР	N	21	21	21	21	21
	Средно	1,9048	2,8810	16148,3492	6787,6310	6985,3690
	SD	,68226	,95072	7767,93277	2017,79773	4068,19309
ОКР +тикове	N	21	21	20	21	21
	Средно	2,2024	2,7143	17984,2979	7977,9524	7504,5357
	SD	,78906	1,29007	10216,92152	3205,51320	3327,62775
Контроли	N	29	29	29	29	29
	Средно	1,6810	2,3190	15013,3247	7431,5517	6028,6379
	SD	,61563	1,11383	6228,27357	2724,98040	3360,55146

Таблица 19: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на OTS (3).

Група		Средно време (мсек) до първия избор с три хода	Средно време (мсек) до първия избор с четири хода	Средно време (мсек) до първия избор с пет хода	Средно време (мсек) до първия избор с шест хода	Средно време (мсек) до правилния отговор
„Чисто“ ОКР	N	21	21	21	21	21
	Средно	11399,0714	12727,6667	25486,5357	33503,8214	22308,6448
	SD	5934,17830	4862,62141	15059,69742	26237,78319	9890,06177
ОКР +тикове	N	21	21	21	21	21
	Средно	9254,8214	14127,4643	33700,2857	51852,7262	27606,8631
	SD	4140,61617	8128,31414	32546,74935	57288,97858	17621,14293
Контроли	N	29	29	29	29	29
	Средно	7355,4483	13821,0259	24834,5776	30608,7069	17792,8966
	SD	4020,21422	10176,99023	13673,13041	18535,07488	6991,17335

Таблица 20: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на OTS (4).

Група		Средно време (мсек) до правилния отговор с един ход	Средно време (мсек) до правилния отговор с два хода	Средно време (мсек) до правилния отговор с три хода	Средно време (мсек) до правилния отговор с четири хода	Средно време (мсек) до правилния отговор с пет хода
„Чисто“ ОКР	N	21	21	21	21	21
	Средно	7378,9643	8496,3571	11847,7262	16607,3571	38010,9762
	SD	2751,97009	4840,91113	5728,78091	7562,35858	22425,58809
ОКР +тикове	N	21	21	21	21	21
	Средно	8237,3214	8300,1548	10876,0595	21050,0357	47176,9286
	SD	3322,95152	3512,65793	6158,69476	15284,99016	34728,17766
Контроли	N	29	29	29	29	29
	Средно	8069,4310	6768,9138	7945,6897	16801,2586	28933,7414
	SD	4728,43227	4210,67735	5076,64328	11439,19853	13821,11281

Таблица 21: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на OTS (5).

Група		Средно време (мсек) до правилния отговор с шест хода	Брой решени задачи при пръв избор	Брой решени задачи при пръв избор с един ход	Брой решени задачи при пръв избор с два хода	Брой решени задачи при пръв избор с три хода
„Чисто“ ОКР	N	21	21	21	21	21
	Средно	51510,4881	15,8571	3,8095	3,4762	3,5714
	SD	32631,72416	3,56771	,40237	,87287	,59761
ОКР +тикове	N	21	22	22	22	22
	Средно	70000,6786	14,6364	3,6364	3,3182	3,1818
	SD	62147,40421	4,86528	,90214	,94548	1,00647
Контроли	N	29	29	29	29	29
	Средно	38238,3448	18,0345	3,8276	3,6552	3,6897
	SD	19807,99624	3,75578	,46820	,55265	,54139

Таблица 22: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на OTS (6).

Група		Брой решени задачи при пръв избор с четири хода	Брой решени задачи при пръв избор с пет хода	Брой решени задачи при пръв избор с шест хода
„Чисто“ ОКР	N	21	21	21
	Средно	2,3810	1,7619	,8571
	SD	1,35927	1,37495	,96362
ОКР+тикове	N	22	22	22
	Средно	2,2273	1,2273	1,0455
	SD	1,30683	1,30683	1,04550
Контроли	N	29	29	29
	Средно	3,0345	2,3448	1,4828
	SD	,94426	1,17339	1,37894

4.4.2.4.6. 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 $H(2)=51,406$, $p=0,000000000007$) 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. 23).

Таблица 23: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на SSP.

Група		Брой опити	Средно време (мсек) до първия опит	Средно време (мсек) до последния опит	Дължина на поредината	Общ брой грешки	Общ брой грешки при използване
„Чисто“ ОКР	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
ОКР+ тикове	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
Контроли	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

4.4.2.4.7. 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 ($34,92 \pm 6,79$), а не толкова на „чистото“ ОКР ($33,05 \pm 6,20$). Резултатите от прилагането на теста са представени в Табл. 24 – 26).

Таблица 24: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на SWM (1).

Група		Междинни грешки	Двойни грешки	Средно време (мсек) до първия отговор	Средно време (мсек) до последния отговор	Средно време (мсек) за подготовка на залога
„Чисто“ ОКР	N	20	20	20	20	20
	Средно	27,45	0,20	6575,30	29761,75	2006,67
	SD	22,88	0,52	20451,65	22694,91	3380,76
ОКР +тикове	N	25	25	25	25	25
	Средно	37,00	0,80	1569,80	24875,21	1008,93
	SD	27,90	1,47	787,08	6965,46	346,42
Контроли	N	29	29	29	29	29
	Средно	20,21	0,21	2086,67	23146,60	1137,33
	SD	14,77	0,62	1358,08	5173,40	487,54

Таблица 25: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на SWM (2).

Група		Стратегия	Общ брой грешки	Общ брой грешки при четири квадрата	Общ брой грешки при шест квадрата
„Чисто“ ОКР	N	20	20	20	20
	Средно	33,05	27,70	1,05	7,15
	SD	6,20	23,06	2,30	8,13
ОКР+тикове	N	25	25	25	25
	Средно	34,92	37,60	2,76	11,24
	SD	6,79	28,27	3,95	10,60
Контроли	N	29	29	29	29
	Средно	31,14	20,45	0,62	4,45
	SD	6,37	14,88	1,45	5,04

Таблица 26: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на SWM (3).

Група		Общ брой грешки при осем квадрата	Вътрешни грешки
„Чисто „ОКР	N	20	20
	Средно	19,50	0,45
	SD	14,38	0,82
ОКР+тикове	N	25	25
	Средно	23,60	1,40
	SD	15,70	2,00
Контроли	N	29	29
	Средно	15,38	0,45
	SD	10,54	0,98

4.4.2.4.8. RVP

Получените резултати не показаха статистически значими разлики (Табл. 27).

Таблица 27: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на RVP.

Група		Общ брой фалшиви тревоги	Общ брой попадения	Общ брой неуспехи
„Чисто“ ОКР	N	20	20	20
	Средно	1,80	17,75	9,20
	SD	2,17	5,03	5,00
ОКР+тикове	N	24	25	25
	Средно	1,21	16,92	10,08
	SD	1,69	5,22	5,22
Контроли	N	28	29	29
	Средно	1,11	17,96	9,03
	SD	1,34	5,51	5,51

4.4.2.4.9. CGT

От прилагането на ANOVA стана ясно, че имаше статистически значима разлика между групите при поемането на възходящ риск [$F(2,70) = 3,826, p = 0,026$]. Тестовете 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 показва, 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. Резултатите от прилагане на теста са представени в Табл. 28.

4.4.2.4.10. IST

От получените резултати нямаше такива с нормално разпределение. Ето защо бе използван тестът Kruskal-Wallis, който показва, 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 $8,29 \pm 1,22$). Резултатите от прилагането на теста са представени в Табл. 29 – 31.

Таблица 28: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на CGT.

	„Чисто“ ОКР			ОКР + тикове		
	N	Средно	SD	N	Средно	SD
Качество на взимане на решения	18	0,97	0,05	23	0,95	0,08
Качество на взимане на решения при покачване	19	0,94	0,11	25	0,88	0,2
Качество на взимане на решения при спад	19	0,98	0,06	25	0,92	0,28
Адаптация към риск	19	1,53	0,85	25	1,19	1,19
Адаптация към риск при покачване	19	1,97	1,11	25	1,49	1,18
Адаптация към риск при спад	19	1,38	0,93	25	1,02	1,33
Поемане на риск	19	0,52	0,17	25	0,54	0,15
Поемане на риск при покачване	19	0,37	0,16	25	0,39	0,22
Поемане на риск при спад	19	0,66	0,22	25	0,71	0,17

Таблица 29: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на IST (1).

Група		Средно P (правилно) с условие намаляваща печалба	Средно време (мсек) до отваряне на квадрат с условие намаляваща печалба	Средно време (мсек) до избор на цвят с условие намаляваща печалба	Среден брой отворени квадрати на опит с условие намаляваща печалба	Грешни избори с условие намаляваща печалба
„Чисто“ ОКР	N	20	20	20	20	20
	Средно	0,71	1495,79	13179,35	8,41	2,45
	SD	0,09	723,38	5076,33	4,12	1,50
ОКР + тикове	N	25	25	25	25	25
	Средно	0,72	1325,53	13474,81	9,70	2,04
	SD	0,08	661,53	5757,30	4,32	1,62
Контроли	N	29	29	29	29	29
	Средно	0,72	1397,75	13782,81	9,27	2,34
	SD	0,10	841,69	9442,73	5,18	1,45

Таблица 30: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на IST (2).

Група		Общ брой правилни отговори с условие намаляваща печалба	Средно Р (правилно) с условие фиксирана печалба	Средно време (мсек) до отваряне на квадрат с условие фиксирана печалба	Средно време (мсек) до избор на цвят с условие фиксирана печалба	Среден брой отворени квадрати при опит с условие фиксирана печалба
„Чисто+ ОКР	N	20	20	20	20	20
	Средно	7,20	0,76	1126,30	12781,19	11,25
	SD	1,61	0,09	721,56	5165,23	4,34
ОКР +тикове	N	25	25	25	25	25
	Средно	7,48	0,77	877,29	13058,79	14,96
	SD	1,58	0,12	719,68	5056,40	6,31
Контроли	N	29	29	29	29	29
	Средно	7,17	0,89	582,33	14026,11	20,47
	SD	1,54	0,12	405,66	6568,93	6,02

Таблица 31: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на IST (3).

Група		Грешни избори с условие фиксирана печалба	Общ брой правилни отговори с условие фиксирана печалба
„Чисто“ ОКР	N	20	20
	Средно	1,60	8,10
	SD	1,19	1,21
ОКР+тикове	N	25	25
	Средно	0,72	8,44
	SD	0,94	1,23
Контроли	N	29	29
	Средно	0,38	9,14
	SD	1,01	1,22

4.4.2.4.11. 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 ± 97 и 500 ± 156) и по-високо - при контролите (573 ± 211) (Табл. 32).

Таблица 32: Сравнение на резултатите между „чисто“ ОКР и ОКР+тикове при прилагане на SST.

Група		Пропорция успешни спирания (втора половина)	Грешки с посоката	Средно време (мсек) за правилна реакция	Средно време (мсек) за правилна или неправилна реакция
„Чисто“ ОКР	N	20	20	20	20
	Средно	0,52	4,30	440,76	439,09
	SD	0,07	6,31	97,51	97,77
ОКР +тикове	N	25	25	25	25
	Средно	0,51	4,20	502,63	500,90
	SD	0,083	7,02	156,19	155,95
Контроли	N	29	29	29	29
	Средно	0,53	0,45	573,60	572,32
	SD	0,11	1,05	211,44	211,37

Глава V. ОБСЪЖДАНЕ

5.1. 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 съвпадения 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 obsесивно-компулсивната симптоматика, а не за тиковите си (може би това не е така в детството на пациентите със СТ)[6]. 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

тиковете. 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 obsесивно-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 вехтошарство, подреденост) между описанията на двете разстройства.

Потвърждава се и добре установеният факт, че наличието на тикове по някакъв начин допринася за инвалидизацията, намалява 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 фамилно обременените с ОКР пациенти. Този дефицит е значимо по-чест при жените: при 71,7% спрямо при само 30,2% от мъжете ($p < 0,0001$).

5.2. Обсъждане на резултатите от афективната go/no go 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 [68]. Активацията на дорзолатералния префронтален кортекс по време на смесени go/no-go опити и само go опити е регистрирана чрез PET [125] и фЯМР [48]. Десният долен префронтален кортекс е свързан с инхибицията по време на no-go опити, което е доказано от Konishi и сътр. чрез фЯМР [129]. Доминирането на десния дорзолатерален префронтален кортекс при инхибиторна функция е наблюдавано чрез фЯМР и при други разнообразни събития [97].

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 подобрене 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 [23, 68]. Metzler and Parkin [152] доказват, 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 [31]. 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 [179].

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 [237]. 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. Предполагаемата 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 (вж. напр. [76, 132, 166, 204]). 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 [76, 166]. Съществуват и данни за различна обработка на придаваното емоционално значение на стимулите и при мания [167].

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 свръхценни 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 [199], а изработването на решение за емоционалната валентност на думите е свързано с цингулума [75] – 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.

5.3. 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. Засега 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, екзекутивна 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) [242]. 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 [212]. 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 екзекутивни 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 на множество неврологични състояния. През последните години фокусът на употребата им се измества от диагностичните въпроси към въпроси, 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 ежедневни когнитивни умения при разнообразни популации психиатрични и неврологични пациенти, въпреки че размерът на ефекта е само умерен [51].

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 ежедневие 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 [210]. Невропсихолозите, работещи с obsesивно-

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 екзекутивния контрол, са уникално чувствителни към ефектите на психичните болести. Когнитивните модели на екзекутивните 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) [47].

Нарушенията на екзекутивните функции: организация, смяна на нагласата (set-shifting), планиране, решаване на проблеми и скорост на обработване на информацията са чести находки при ОКР [106, 130, 184]. Този тип нарушения съответстват на предполагаемите засегнати невроанатомични зони, свързани с разстройството и включващи фронто-кортикални кръгове [123]. 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 ексекутивни дисфункции [140]. Така разбирането на естеството и значението на ексекутивните 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 свръхконтролирано. 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 [33]. 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 [18, 34, 144, 228].

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 [43, 58, 150]. Т. напр. използването на евокирани потенциали [99] и на свързан със събитие фЯМР [235] 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 фронто-стриална 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 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: съотв. 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) [226]. 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 фронто-стриалните 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+тикове 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 екзекутивна 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 наблягането върху условието за бързо изпълнение на задачата да активира засиленото чувство за отговорност, характерно за индивидите с ОКР.

Глава VI. 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 невро-психологична 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 obsesивно-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 тиковете и общата тежест на ОКР, което предполага, че тежестта на тиковете 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 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.

Глава VII. 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 тиковете 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.

Глава VIII. ПРИНОСИ

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 obsесивно-компулсивната симптоматика.
2. Потвърждават са редица предходни данни за ексекутивните (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 [165]. 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 obsесивно-компулсивното разстройство и тиковите разстройства. Нещо повече, те насочват към търсене на съвсем конкретни изследователски, диагностични и терапевтични цели. По-раната 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 obsесивно-компулсивната болест. Има сериозни основания да се допусне, че бъдещите задълбочени изследвания биха аргументирали ендотипния статус на синдрома ОКР+тикове.

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Бояджиева, М., Ачкова, М., Тодоров, Х., *Намтраплива невроза*. 1988, София: Медицина и физкултура, 193 с.
2. Кръстников, Н., *Психологичен анализ на намтрапчивите състояния*. 1926, София: Художник.
3. Миланов, И., Георгиев, Д., *Двигателна дейност*, В: *Неврология*, ред. И. Миланов, 2012, Медицина и физкултура: София, стр. 57.
4. Ончев, Г., *Личностова абнормност в клиничната практика*. 2001, София: Контекст, стр 79.
5. Ташев, Т., *Намтрапливи състояния*. 1967, Пловдив: Христо Г. Данов, .151 с.
6. Терзиев, Д., *Разстройство на Tourette в детска и юношеска възраст - еволюция и коморбидност*. 2011, София, (дис.)
7. Тодоров, Х., *Структура, разновидности и диагностика на ананкастната личност*. 1983, София: (канд. дис.).
8. Хранов, Л., Хранов, Г. *ОКР+тикове: ранен и стабилен дискретен ендофенотип на заболяването*. В: *Първи национален конгрес по психиатрия*. 2008. София.
9. Хранов, Л., Хранов, Г. *Нуждае ли се съвременното здравеопазване в България от неврология и психиатрия?* В: *XII национален конгрес по неврология*. 2011. Боровец.
10. Христозов, Х., *Клиника и патофизиология на невротичните намтрапливости*. 1959, София: (канд. дис.).
11. *DSM-V*. 2013, Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
12. Abramowitz, J., Schwartz, S., Moore, K., *Obsessional thoughts in postpartum females and their partners: Content, severity and relationship with depression*. J Clin Psychol in Medical Settings 2003. **10**: p. 157–164.
13. Abramowitz, J.S., Schwartz, S.A., Moore, K.M., Luenzmann, K.R., *Obsessive-compulsive symptoms in pregnancy and the puerperium: a review of the literature*. J Anxiety Disord, 2003. **17**(4): p. 461-78.
14. Abramowitz, J.S., Franklin, M.E., Schwartz, S.A., Furr, J.M., *Symptom presentation and outcome of cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder*. J Consult Clin Psychol, 2003. **71**(6): p. 1049-57.
15. Abramowitz, J.S., Storch, E.A., Keeley, M., Cordell, E., *Obsessive-compulsive disorder with comorbid major depression: what is the role of cognitive factors?* Behav Res Ther, 2007. **45**(10): p. 2257-67.
16. Abramowitz, J.S., Meltzer-Brody, S., Leserman, J., Killenberg, S., Rinaldi, K., Mahaffey, B.L., Pedersen, C., *Obsessional thoughts and compulsive behaviors in a sample of women with postpartum mood symptoms*. Arch Womens Ment Health, 2010. **13**(6): p. 523-30.
17. Abudy, A., Juven-Wetzler, A., Zohar, J., *Pharmacological management of treatment-resistant obsessive-compulsive disorder*. CNS Drugs, 2011. **25**(7): p. 585-96.
18. Adams, B.L., Warneke, L.B., McEwan, A.J., Fraser, B.A., *Single photon emission computerized tomography in obsessive compulsive disorder: a preliminary study*. J Psychiatry Neurosci, 1993. **18**(3): p. 109-12.
19. Adcock, R.A., Thangavel, A., Whitfield-Gabrieli, S., Knutson, B., Gabrieli, J.D., *Reward-motivated learning: mesolimbic activation precedes memory formation*. Neuron, 2006. **50**(3): p. 507-17.

20. Amaral, D.G., Cowan, W.M., *Subcortical afferents to the hippocampal formation in the monkey*. J Comp Neurol, 1980. **189**(4): p. 573-91.
21. Apter, A., Pauls, D.L., Bleich, A., Zohar, A.H., Kron, S., Ratzoni, G., Dycian, A., Kotler, M., Weizman, A., Gadot, N., et al., *An epidemiologic study of Gilles de la Tourette's syndrome in Israel*. Arch Gen Psychiatry, 1993. **50**(9): p. 734-8.
22. Ardila, A., *On the evolutionary origins of executive functions*. Brain Cogn, 2008. **68**(1): p. 92-9.
23. Aron, A.R., Robbins, T.W., Poldrack, R.A., *Inhibition and the right inferior frontal cortex*. Trends Cogn Sci, 2004. **8**(4): p. 170-7.
24. Asbahr, F.R., Negrao, A.B., Gentil, V., Zanetta, D.M., da Paz, J.A., Marques-Dias, M.J., Kiss, M.H., *Obsessive-compulsive and related symptoms in children and adolescents with rheumatic fever with and without chorea: a prospective 6-month study*. Am J Psychiatry, 1998. **155**(8): p. 1122-4.
25. Atmaca, M., *Somatic treatments excluding psychopharmacology in obsessive-compulsive disorder: a review*. Rev Recent Clin Trials, 2013. **8**(2): p. 119-23.
26. Attiullah, N., Eisen, J.L., Rasmussen, S.A., *Clinical features of obsessive-compulsive disorder*. Psychiatr Clin North Am, 2000. **23**(3): p. 469-91.
27. Aycicegi, A., Dinn, W.M., Harris, C.L., Erkmen, H., *Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance*. Eur Psychiatry, 2003. **18**(5): p. 241-8.
28. Backman, L., Nyberg, L., Lindenberger, U., Li, S.C., Farde, L., *The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects*. Neurosci Biobehav Rev, 2006. **30**(6): p. 791-807.
29. Baldo, J.V., Shimamura, A.P., Delis, D.C., Kramer, J., Kaplan, E., *Verbal and design fluency in patients with frontal lobe lesions*. J Int Neuropsychol Soc, 2001. **7**(5): p. 586-96.
30. Banaschewski, T., Woerner, W., Rothenberger, A., *Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: developmental aspects in children and adolescents*. Dev Med Child Neurol, 2003. **45**(10): p. 700-3.
31. Bannon, S., Gonsalvez, C.J., Croft, R.J., Boyce, P.M., *Response inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Res, 2002. **110**(2): p. 165-74.
32. Bartz, J.A., Hollander, E., *Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder?* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2006. **30**(3): p. 338-52.
33. Baxter, L.R., Jr., Schwartz, J.M., Guze, B.H., Bergman, K., Szuba, M.P., *PET imaging in obsessive compulsive disorder with and without depression*. J Clin Psychiatry, 1990. **51 Suppl**: p. 61-9; discussion 70.
34. Baxter, L.R., Jr., Phelps, M.E., Mazziotta, J.C., Guze, B.H., Schwartz, J.M., Selin, C.E., *Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls*. Arch Gen Psychiatry, 1987. **44**(3): p. 211-8.
35. Baxter, L.R., Jr., Schwartz, J.M., Bergman, K.S., Szuba, M.P., Guze, B.H., Mazziotta, J.C., Alazraki, A., Selin, C.E., Ferng, H.K., Munford, P., et al., *Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder*. Arch Gen Psychiatry, 1992. **49**(9): p. 681-9.
36. Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., Erbaugh, J., *An inventory for measuring depression*. Arch Gen Psychiatry, 1961. **4**: p. 561-71.
37. Bellodi, L., Sciuto, G., Diaferia, G., Ronchi, P., Smeraldi, E., *Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder*. Psychiatry Res, 1992. **42**(2): p. 111-20.

38. Berrios, G., *Historical aspects of obsessive-compulsive disorder*. Obsessive-Compulsive Spectrum Disorders, ed. J. den Boer, H. Westenberg. 1997, Amsterdam: Syn-thesis.
39. Berrios, G.E., *Obsessive-compulsive disorder: its conceptual history in France during the 19th century*. Compr Psychiatry, 1989. **30**(4): p. 283-95.
40. Bloch, M.H., Leckman, J.F., Zhu, H., Peterson, B.S., *Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome*. Neurology, 2005. **65**(8): p. 1253-8.
41. Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Kelmendi, B., Coric, V., Bracken, M.B., Leckman, J.F., *A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder*. Mol Psychiatry, 2006. **11**(7): p. 622-32.
42. Boone, C., De Brabander, B., Gerits, P., Willeme, P., *Relation of scores on Rotter's I-E scale to short-term and long-term control expectancies and fatalism*. Psychol Rep, 1990. **66**(3 Pt 2): p. 1107-11.
43. Brown, H.D., Kosslyn, S.M., Breiter, H.C., Baer, L., Jenike, M.A., *Can patients with obsessive-compulsive disorder discriminate between percepts and mental images? A signal detection analysis*. J Abnorm Psychol, 1994. **103**(3): p. 445-54.
44. Burger, J.M., *Desire for control, locus of control, and proneness to depression*. J Pers, 1984. **52**(1): p. 71-89.
45. Caetano, R., *Alcohol dependence and the need to drink: a compulsion?* Psychol Med, 1985. **15**(3): p. 463-9.
46. Carlsson, A., *The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system*. Pharmacol Rev, 1959. **11**(2, Part 2): p. 490-3.
47. Carter, C.S., Botvinick, M.M., Cohen, J.D., *The contribution of the anterior cingulate cortex to executive processes in cognition*. Rev Neurosci, 1999. **10**(1): p. 49-57.
48. Casey, B.J., Trainor, R.J., Orendi, J.L., Schubert, A.B., Nystrom, L.E., Giedd, J.N., Castellanos, F.X., Haxby, J.V., Noll, D.C., Cohen, J.D., Forman, S.D., Dahl, R.E., Rapoport, J.L., *A Developmental Functional MRI Study of Prefrontal Activation during Performance of a Go-No-Go Task*. J Cogn Neurosci, 1997. **9**(6): p. 835-47.
49. Chabane, N., Delorme, R., Millet, B., Mouren, M.C., Leboyer, M., Pauls, D., *Early-onset obsessive-compulsive disorder: a subgroup with a specific clinical and familial pattern?* J Child Psychol Psychiatry, 2005. **46**(8): p. 881-7.
50. Chacko, R.C., Corbin, M.A., Harper, R.G., *Acquired obsessive-compulsive disorder associated with basal ganglia lesions*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2000. **12**(2): p. 269-72.
51. Chaytor, N., Schmitter-Edgecombe, M., *The ecological validity of neuropsychological tests: a review of the literature on everyday cognitive skills*. Neuropsychol Rev, 2003. **13**(4): p. 181-97.
52. Chen, Y.W., Dilsaver, S.C., *Comorbidity for obsessive-compulsive disorder in bipolar and unipolar disorders*. Psychiatry Res, 1995. **59**(1-2): p. 57-64.
53. Chorpita, B.F., Barlow, D.H., *The development of anxiety: the role of control in the early environment*. Psychol Bull, 1998. **124**(1): p. 3-21.
54. Chouinard, S., Ford, B., *Adult onset tic disorders*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000. **68**(6): p. 738-43.
55. Cincotta, C.M., Seger, C.A., *Dissociation between striatal regions while learning to categorize via feedback and via observation*. J Cogn Neurosci, 2007. **19**(2): p. 249-65.
56. Coetzer, B.R., *Obsessive-compulsive disorder following brain injury: a review*. Int J Psychiatry Med, 2004. **34**(4): p. 363-77.
57. Coffey, B.J., Miguel, E.C., Biederman, J., Baer, L., Rauch, S.L., O'Sullivan, R.L., Savage, C.R., Phillips, K., Borgman, A., Green-Leibovitz, M.I., Moore, E., Park,

- K.S., Jenike, M.A., *Tourette's disorder with and without obsessive-compulsive disorder in adults: are they different?* J Nerv Ment Dis, 1998. **186**(4): p. 201-6.
58. Constans, J.I., Foa, E.B., Franklin, M.E., Mathews, A., *Memory for actual and imagined events in OC checkers.* Behav Res Ther, 1995. **33**(6): p. 665-71.
59. Corsi, P., *Human memory and the medial temporal region of the brain.* Dissertation Abstracts International, 1972. **34**: p. 891B.
60. Crum, R.M., Anthony, J.C., *Cocaine use and other suspected risk factors for obsessive-compulsive disorder: a prospective study with data from the Epidemiologic Catchment Area surveys.* Drug Alcohol Depend, 1993. **31**(3): p. 281-95.
61. Dagher, A., Owen, A.M., Boecker, H., Brooks, D.J., *Mapping the network for planning: a correlational PET activation study with the Tower of London task.* Brain, 1999. **122 (Pt 10)**: p. 1973-87.
62. Dagher, A., Owen, A.M., Boecker, H., Brooks, D.J., *The role of the striatum and hippocampus in planning: a PET activation study in Parkinson's disease.* Brain, 2001. **124**(Pt 5): p. 1020-32.
63. Damasio, A., *Feelings of emotion and the self.* Ann N Y Acad Sci, 2003. **1001**: p. 253-61.
64. de Haan, L., Beuk, N., Hoogenboom, B., Dingemans, P., Linszen, D., *Obsessive-compulsive symptoms during treatment with olanzapine and risperidone: a prospective study of 113 patients with recent-onset schizophrenia or related disorders.* J Clin Psychiatry, 2002. **63**(2): p. 104-7.
65. Declerck, C.H., Boone, C., De Brabander, B., *On feeling in control: a biological theory for individual differences in control perception.* Brain Cogn, 2006. **62**(2): p. 143-76.
66. Demal, U., Lenz, G., Mayrhofer, A., Zapotoczky, H.G., Zitterl, W., *Obsessive-compulsive disorder and depression. A retrospective study on course and interaction.* Psychopathology, 1993. **26**(3-4): p. 145-50.
67. Devor, E.J., *Untying the gordian knot: the genetics of Tourette syndrome.* J Nerv Ment Dis, 1990. **178**(11): p. 669-79.
68. Dimitrov, M., Nakic, M., Elpern-Waxman, J., Granetz, J., O'Grady, J., Phipps, M., Milne, E., Logan, G.D., Hasher, L., Grafman, J., *Inhibitory attentional control in patients with frontal lobe damage.* Brain Cogn, 2003. **52**(2): p. 258-70.
69. do Rosario-Campos, M.C., Leckman, J.F., Curi, M., Quatrano, S., Katsovitch, L., Miguel, E.C., Pauls, D.L., *A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder.* Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2005. **136B**(1): p. 92-7.
70. Doyon, J., Ungerleider, L.G., *Functional anatomy of motor skill learning.* The neuropsychology of memory, ed. L.R.S.D.L. Schacter. Vol. 3. 2002, New York: Guilford Press.
71. Eapen, V., Robertson, M.M., Alsobrook, J.P., 2nd, Pauls, D.L., *Obsessive compulsive symptoms in Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder: differences by diagnosis and family history.* Am J Med Genet, 1997. **74**(4): p. 432-8.
72. Eisen, J.L., Rasmussen, S.A., *Obsessive compulsive disorder with psychotic features.* J Clin Psychiatry, 1993. **54**(10): p. 373-9.
73. Eisen, J.L., Beer, D.A., Pato, M.T., Venditto, T.A., Rasmussen, S.A., *Obsessive-compulsive disorder in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder.* Am J Psychiatry, 1997. **154**(2): p. 271-3.
74. El Mansari, M., Blier, P., *Responsiveness of 5-HT(1A) and 5-HT2 receptors in the rat orbitofrontal cortex after long-term serotonin reuptake inhibition.* J Psychiatry Neurosci, 2005. **30**(4): p. 268-74.

75. Elliott, R., Rubinsztein, J.S., Sahakian, B.J., Dolan, R.J., *Selective attention to emotional stimuli in a verbal go/no-go task: an fMRI study*. Neuroreport, 2000. **11**(8): p. 1739-44.
76. Erickson, K., Drevets, W.C., Clark, L., Cannon, D.M., Bain, E.E., Zarate, C.A., Jr., Charney, D.S., Sahakian, B.J., *Mood-congruent bias in affective go/no-go performance of unmedicated patients with major depressive disorder*. Am J Psychiatry, 2005. **162**(11): p. 2171-3.
77. Everitt, B.J., Parkinson, J.A., Olmstead, M.C., Arroyo, M., Robledo, P., Robbins, T.W., *Associative processes in addiction and reward. The role of amygdala-ventral striatal subsystems*. Ann N Y Acad Sci, 1999. **877**: p. 412-38.
78. Fals-Stewart, W., Schafer, J., *The treatment of substance abusers diagnosed with obsessive-compulsive disorder: an outcome study*. J Subst Abuse Treat, 1992. **9**(4): p. 365-70.
79. Fals-Stewart, W., Lucente, S., *Behavioral group therapy with obsessive-compulsives: an overview*. Int J Group Psychother, 1994. **44**(1): p. 35-51.
80. Fals-Stewart, W., Angarano, K., *Obsessive-compulsive disorder among patients entering substance abuse treatment. Prevalence and accuracy of diagnosis*. J Nerv Ment Dis, 1994. **182**(12): p. 715-9.
81. Farde, L., Gustavsson, J.P., Jonsson, E., *D2 dopamine receptors and personality traits*. Nature, 1997. **385**(6617): p. 590.
82. Fava, M., Rankin, M.A., Wright, E.C., Alpert, J.E., Nierenberg, A.A., Pava, J., Rosenbaum, J.F., *Anxiety disorders in major depression*. Compr Psychiatry, 2000. **41**(2): p. 97-102.
83. Fear, C.F., Healy, D., *Probabilistic reasoning in obsessive-compulsive and delusional disorders*. Psychol Med, 1997. **27**(1): p. 199-208.
84. Feldman, B.M., Zabriskie, J.B., Silverman, E.D., Laxer, R.M., *Diagnostic use of B-cell alloantigen D8/17 in rheumatic chorea*. J Pediatr, 1993. **123**(1): p. 84-6.
85. Fenton, W.S., McGlashan, T.H., *The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia*. Am J Psychiatry, 1986. **143**(4): p. 437-41.
86. Filoteo, J.V., Maddox, W.T., Simmons, A.N., Ing, A.D., Cagigas, X.E., Matthews, S., Paulus, M.P., *Cortical and subcortical brain regions involved in rule-based category learning*. Neuroreport, 2005. **16**(2): p. 111-5.
87. Fireman, B., Koran, L.M., Leventhal, J.L., Jacobson, A., *The prevalence of clinically recognized obsessive-compulsive disorder in a large health maintenance organization*. Am J Psychiatry, 2001. **158**(11): p. 1904-10.
88. Folkman, S., Lazarus, R.S., Gruen, R.J., DeLongis, A., *Appraisal, coping, health status, and psychological symptoms*. J Pers Soc Psychol, 1986. **50**(3): p. 571-9.
89. Fontenelle, L.F., Hasler, G., *The analytical epidemiology of obsessive-compulsive disorder: risk factors and correlates*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008. **32**(1): p. 1-15.
90. Frank, M.J., Claus, E.D., *Anatomy of a decision: striato-orbitofrontal interactions in reinforcement learning, decision making, and reversal*. Psychol Rev, 2006. **113**(2): p. 300-26.
91. Frank, M.J., Seeberger, L.C., O'Reilly, R. C., *By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism*. Science, 2004. **306**(5703): p. 1940-3.
92. Frank, M.J., Santamaria, A., O'Reilly, R.C., Willcutt, E., *Testing computational models of dopamine and noradrenaline dysfunction in attention deficit/hyperactivity disorder*. Neuropsychopharmacology, 2007. **32**(7): p. 1583-99.
93. Freeman, C.P., *What is obsessive compulsive disorder? The clinical syndrome and its boundaries*. Int Clin Psychopharmacol, 1992. **7 Suppl 1**: p. 11-7.

94. Frey, U., Huang, Y.Y., Kandel, E.R., *Effects of cAMP simulate a late stage of LTP in hippocampal CA1 neurons.* Science, 1993. **260**(5114): p. 1661-4.
95. Fuster, J.M., *Network memory.* Trends Neurosci, 1997. **20**(10): p. 451-9.
96. Gadow, K.D., Nolan, E.E., Sprafkin, J., Schwartz, J., *Tics and psychiatric comorbidity in children and adolescents.* Dev Med Child Neurol, 2002. **44**(5): p. 330-8.
97. Garavan, H., Ross, T.J., Stein, E.A., *Right hemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1999. **96**(14): p. 8301-6.
98. Gaze, C., Kepley, H.O., Walkup, J.T., *Co-occurring psychiatric disorders in children and adolescents with Tourette syndrome.* J Child Neurol, 2006. **21**(8): p. 657-64.
99. Gehring, W.J., Himle, J., Nisenson, L.G., *Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder.* Psychol Sci, 2000. **11**(1): p. 1-6.
100. George, M.S., Trimble, M.R., Ring, H.A., Sallee, F.R., Robertson, M.M., *Obsessions in obsessive-compulsive disorder with and without Gilles de la Tourette's syndrome.* Am J Psychiatry, 1993. **150**(1): p. 93-7.
101. Goodman, W.K., Storch, E.A., Geffken, G.R., Murphy, T.K., *Obsessive-compulsive disorder in Tourette syndrome.* J Child Neurol, 2006. **21**(8): p. 704-14.
102. Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G.R., Charney, D.S., *The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity.* Arch Gen Psychiatry, 1989. **46**(11): p. 1012-6.
103. Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., Hill, C.L., Heninger, G.R., Charney, D.S., *The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability.* Arch Gen Psychiatry, 1989. **46**(11): p. 1006-11.
104. Gordon, A., Rasmussen, S.A., *Mood-related obsessive-compulsive symptoms in a patient with bipolar affective disorder.* J Clin Psychiatry, 1988. **49**(1): p. 27-8.
105. Grafman, J., Jonas, B., Salazar, A., *Wisconsin Card Sorting Test performance based on location and size of neuroanatomical lesion in Vietnam veterans with penetrating head injury.* Percept Mot Skills, 1990. **71**(3 Pt 2): p. 1120-2.
106. Greisberg, S., McKay, D., *Neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: a review and treatment implications.* Clin Psychol Rev, 2003. **23**(1): p. 95-117.
107. Hafner, R.J., Miller, R.J., *Obsessive-compulsive disorder: an exploration of some unresolved clinical issues.* Aust N Z J Psychiatry, 1990. **24**(4): p. 480-5.
108. Hale, W.D., Cochran, C.D., *The relationship between locus of control and self-reported psychopathology.* J Soc Psychol, 1987. **127**(1): p. 31-7.
109. Hantouche, E.G., Angst, J., Demonfaucon, C., Perugi, G., Lancrenon, S., Akiskal, H.S., *Cyclothymic OCD: a distinct form?* J Affect Disord, 2003. **75**(1): p. 1-10.
110. Hasler, G., LaSalle-Ricci, V.H., Ronquillo, J.G., Crawley, S.A., Cochran, L.W., Kazuba, D., Greenberg, B.D., Murphy, D.L., *Obsessive-compulsive disorder symptom dimensions show specific relationships to psychiatric comorbidity.* Psychiatry Res, 2005. **135**(2): p. 121-32.
111. Hoekstra, P.J., Steenhuis, M.P., Kallenberg, C.G., Minderaa, R.B., *Association of small life events with self reports of tic severity in pediatric and adult tic disorder patients: a prospective longitudinal study.* J Clin Psychiatry, 2004. **65**(3): p. 426-31.
112. Hoffman, J.H., *OCD and substance abuse: Questions and answers.* OCD Newsletter, 1991. **5**: p. 4-5.
113. Hong, J.P., Samuels, J., Bienvenu, O.J., 3rd, Cannistraro, P., Grados, M., Riddle, M.A., Liang, K.Y., Cullen, B., Hoehn-Saric, R., Nestadt, G., *Clinical correlates of recurrent major depression in obsessive-compulsive disorder.* Depress Anxiety, 2004. **20**(2): p. 86-91.

114. Hosseini, S.H., Zarghami, M., Moudi, S., Mohammadpour, A.R., *Frequency and severity of obsessive-compulsive symptoms/disorders, violence and suicidal in schizophrenic patients*. Iran Red Crescent Med J, 2012. **14**(6): p. 345-51.
115. Houk, J.C., Wise, S.P., *Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action*. Cereb Cortex, 1995. **5**(2): p. 95-110.
116. Houk, J.C., Bastianen, C., Fansler, D., Fishbach, A., Fraser, D., Reber, P.J., Roy, S.A., Simo, L.S., *Action selection and refinement in subcortical loops through basal ganglia and cerebellum*. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2007. **362**(1485): p. 1573-83.
117. Insel, T.R., *Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder*. Arch Gen Psychiatry, 1992. **49**(9): p. 739-44.
118. Jahrreiss, W., *Obsessions during schizophrenia*. Arch Psychiatry 1926. **77**: p. 740-788.
119. Jaisoorya, T.S., Janardhan Reddy, Y.C., Srinath, S., *Is juvenile obsessive-compulsive disorder a developmental subtype of the disorder?--Findings from an Indian study*. Eur Child Adolesc Psychiatry, 2003. **12**(6): p. 290-7.
120. JE, L., AA, G., *The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory*. Neuron, 2005. **46**: p. 703-713.
121. Jenike, M.A., *Neurosurgical treatment of obsessive-compulsive disorder*. Br J Psychiatry Suppl, 1998(35): p. 79-90.
122. Jennings, K.D., Ross, S., Popper, S., Elmore, M., *Thoughts of harming infants in depressed and nondepressed mothers*. J Affect Disord, 1999. **54**(1-2): p. 21-8.
123. Kang, D.H., Kwon, J.S., Kim, J.J., Youn, T., Park, H.J., Kim, M.S., Lee, D.S., Lee, M.C., *Brain glucose metabolic changes associated with neuropsychological improvements after 4 months of treatment in patients with obsessive-compulsive disorder*. Acta Psychiatr Scand, 2003. **107**(4): p. 291-7.
124. Karno, M., Golding, J.M., Sorenson, S.B., Burnam, M.A., *The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities*. Arch Gen Psychiatry, 1988. **45**(12): p. 1094-9.
125. Kawashima, R., Satoh, K., Itoh, H., Ono, S., Furumoto, S., Gotoh, R., Koyama, M., Yoshioka, S., Takahashi, T., Takahashi, K., Yanagisawa, T., Fukuda, H., *Functional anatomy of GO/NO-GO discrimination and response selection--a PET study in man*. Brain Res, 1996. **728**(1): p. 79-89.
126. Khouzam, H.R., Mayo-Smith, M.F., Bernard, D.R., Mahdasian, J.A., *Treatment of crack-cocaine-induced compulsive behavior with trazodone*. J Subst Abuse Treat, 1995. **12**(2): p. 85-8.
127. Khullar, A., Chue, P., Tibbo, P., *Quetiapine and obsessive-compulsive symptoms (OCS): case report and review of atypical antipsychotic-induced OCS*. J Psychiatry Neurosci, 2001. **26**(1): p. 55-9.
128. Kinsbourne, M., *Development of attention and metacognition*. Handbook of neuropsychology, ed. I.R.S. Segalowitz. Vol. 7. 1993, Amsterdam: Elsevier Biomedical.
129. Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M., Miyashita, Y., *Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI*. Brain, 1999. **122** (Pt 5): p. 981-91.
130. Kuelz, A.K., Hohagen, F., Voderholzer, U., *Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review*. Biol Psychol, 2004. **65**(3): p. 185-236.

131. Kwak, C., Dat Vuong, K., Jankovic, J., *Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome*. *Mov Disord*, 2003. **18**(12): p. 1530-3.
132. Kyte, Z.A., Goodyer, I.M., Sahakian, B.J., *Selected executive skills in adolescents with recent first episode major depression*. *J Child Psychol Psychiatry*, 2005. **46**(9): p. 995-1005.
133. Leckman, J.F., Chittenden, E.H., *Gilles de La Tourette's syndrome and some forms of obsessive-compulsive disorder may share a common genetic diathesis*. *Encephale*, 1990. **16 Spec No**: p. 321-3.
134. Leckman, J.F., Walker, D.E., Goodman, W.K., Pauls, D.L., Cohen, D.J., *"Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome*. *Am J Psychiatry*, 1994. **151**(5): p. 675-80.
135. Leckman, J.F., Mayes, L.C., Feldman, R., Evans, D.W., King, R.A., Cohen, D.J., *Early parental preoccupations and behaviors and their possible relationship to the symptoms of obsessive-compulsive disorder*. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1999. **396**: p. 1-26.
136. Leckman, J.F., Riddle, M.A., Hardin, M.T., Ort, S.I., Swartz, K.L., Stevenson, J., Cohen, D.J., *The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 1989. **28**(4): p. 566-73.
137. LeDoux, J., *The emotional brain, fear, and the amygdala*. *Cell Mol Neurobiol*, 2003. **23**(4-5): p. 727-38.
138. Lensi, P., Cassano, G.B., Correddu, G., Ravagli, S., Kunovac, J.L., Akiskal, H.S., *Obsessive-compulsive disorder. Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences*. *Br J Psychiatry*, 1996. **169**(1): p. 101-7.
139. Leonard, Henrietta, *Childhood Rituals and Superstitions: Developmental and Cultural Perspective*. *Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents*, ed. J.L. Rappoport. 1989, Washington, DC: American Psychiatric Press.
140. Lezak, M.D., *Neuropsychological assessment*. Vol. 3. 1995, New York: Oxford University Press.
141. Lichten, D.G., Cummings, J.L., *Introduction and overview*. *Frontal-subcortical circuits in psychiatric and neurological disorders* ed. D.G. Lichten, J.L. Cummings. 2001, New York: Guilford Press.
142. Lochner, C., Hemmings, S.M., Kinnear, C.J., Niehaus, D.J., Nel, D.G., Corfield, V.A., Moolman-Smook, J.C., Seedat, S., Stein, D.J., *Cluster analysis of obsessive-compulsive spectrum disorders in patients with obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic correlates*. *Compr Psychiatry*, 2005. **46**(1): p. 14-9.
143. Lopes, A.C., de Mathis, M.E., Canteras, M.M., Salvajoli, J.V., Del Porto, J.A., Miguel, E.C., *[Update on neurosurgical treatment for obsessive compulsive disorder]*. *Rev Bras Psiquiatr*, 2004. **26**(1): p. 62-6.
144. Machlin, S.R., Harris, G.J., Pearlson, G.D., Hoehn-Saric, R., Jeffery, P., Camargo, E.E., *Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: a SPECT study*. *Am J Psychiatry*, 1991. **148**(9): p. 1240-2.
145. Maina, G., Albert, U., Pessina, E., Bogetto, F., *Bipolar obsessive-compulsive disorder and personality disorders*. *Bipolar Disord*, 2007. **9**(7): p. 722-9.
146. Maina, G., Albert, U., Bogetto, F., Borghese, C., Berro, A.C., Mutani, R., Rossi, F., Vigliani, M.C., *Anti-brain antibodies in adult patients with obsessive-compulsive disorder*. *J Affect Disord*, 2009. **116**(3): p. 192-200.
147. McDougle, C.J., Goodman, W.K., Price, L.H., Delgado, P.L., Krystal, J.H., Charney, D.S., Heninger, G.R., *Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder*. *Am J Psychiatry*, 1990. **147**(5): p. 652-4.

148. McElroy, S.L., Phillips, K.A., Keck, P.E., Jr., *Obsessive compulsive spectrum disorder*. J Clin Psychiatry, 1994. **55 Suppl**: p. 33-51; discussion 52-3.
149. McKay, D., Abramowitz, J.S., Calamari, J.E., Kyrios, M., Radomsky, A., Sookman, D., Taylor, S., Wilhelm, S., *A critical evaluation of obsessive-compulsive disorder subtypes: symptoms versus mechanisms*. Clin Psychol Rev, 2004. **24**(3): p. 283-313.
150. McNally, R.J., Kohlbeck, P.A., *Reality monitoring in obsessive-compulsive disorder*. Behav Res Ther, 1993. **31**(3): p. 249-53.
151. Meige, H., Feindl, E., *Tics and their treatment*. 1907, New York: William Wood.
152. Metzler, C., Parkin, A.J., *Reversed negative priming following frontal lobe lesions*. Neuropsychologia, 2000. **38**(4): p. 363-79.
153. Middleton, F.A., *Fundamental and clinical evidence for basal ganglia influences on cognition*. Mental and behavioral dysfunction in movement disorders, ed. Y.A. M. Bedard, S. Chouinard, S. Fahn, A. Korczyn. 2003, Totowa, NJ: Humana Press, Inc.
154. Miguel, E.C., Rauch, S.L., Jenike, M.A., *Obsessive-compulsive disorder*. Psychiatr Clin North Am, 1997. **20**(4): p. 863-83.
155. Miguel, E.C., Leckman, J.F., Rauch, S., do Rosario-Campos, M.C., Hounie, A.G., Mercadante, M.T., Chacon, P., Pauls, D.L., *Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies*. Mol Psychiatry, 2005. **10**(3): p. 258-75.
156. Miller, E.K., Wallis, J.D., *The prefrontal cortex and executive brain functions*. Fundamental neuroscience ed. J.L.R. L. Squire, N. C. Spitzer, M. J. Zigmond Vol. 2. 2003, San Diego: Academic Press.
157. Mink, J.W., *The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs*. Prog Neurobiol, 1996. **50**(4): p. 381-425.
158. Mink, J.W., *Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis*. Pediatr Neurol, 2001. **25**(3): p. 190-8.
159. Modell, J.G., Mountz, J.M., Curtis, G.C., Greden, J.F., *Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1989. **1**(1): p. 27-36.
160. Modell, J.G., Glaser, F.B., Cyr, L., Mountz, J.M., *Obsessive and compulsive characteristics of craving for alcohol in alcohol abuse and dependence*. Alcohol Clin Exp Res, 1992. **16**(2): p. 272-4.
161. Modell, J.G., Glaser, F.B., Mountz, J.M., Schmaltz, S., Cyr, L., *Obsessive and compulsive characteristics of alcohol abuse and dependence: quantification by a newly developed questionnaire*. Alcohol Clin Exp Res, 1992. **16**(2): p. 266-71.
162. Montgomery, S.A., Asberg, M., *A new depression scale designed to be sensitive to change*. Br J Psychiatry, 1979. **134**: p. 382-9.
163. Morgan, M.A., LeDoux, J.E., *Differential contribution of dorsal and ventral medial prefrontal cortex to the acquisition and extinction of conditioned fear in rats*. Behav Neurosci, 1995. **109**(4): p. 681-8.
164. Mukhopadhyaya, K., Krishnaiah, R., Taye, T., Nigam, A., Bailey, A.J., Sivakumaran, T., Fineberg, N.A., *Obsessive-compulsive disorder in UK clozapine-treated schizophrenia and schizoaffective disorder: a cause for clinical concern*. J Psychopharmacol, 2009. **23**(1): p. 6-13.
165. Muller-Vahl, K.R., Buddensiek, N., Geomelas, M., Emrich, H.M., *The influence of different food and drink on tics in Tourette syndrome*. Acta Paediatr, 2008. **97**(4): p. 442-6.
166. Murphy, F.C., Sahakian, B.J., Rubinsztein, J.S., Michael, A., Rogers, R.D., Robbins, T.W., Paykel, E.S., *Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression*. Psychol Med, 1999. **29**(6): p. 1307-21.

167. Murphy, F.C., Rubinsztein, J.S., Michael, A., Rogers, R.D., Robbins, T.W., Paykel, E.S., Sahakian, B.J., *Decision-making cognition in mania and depression*. Psychol Med, 2001. **31**(4): p. 679-93.
168. Murphy, T.K., Goodman, W.K., Ayoub, E.M., Voeller, K.K., *On defining Sydenham's chorea: where do we draw the line?* Biol Psychiatry, 2000. **47**(10): p. 851-7.
169. Murphy, T.K., Goodman, W.K., Fudge, M.W., Williams, R.C., Jr., Ayoub, E.M., Dalal, M., Lewis, M.H., Zabriskie, J.B., *B lymphocyte antigen D8/17: a peripheral marker for childhood-onset obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome?* Am J Psychiatry, 1997. **154**(3): p. 402-7.
170. Murray, C.J., Lopez, A.D., *Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study*. Science, 1996. **274**(5288): p. 740-3.
171. Nestadt, G., Samuels, J., Riddle, M.A., Liang, K.Y., Bienvenu, O.J., Hoehn-Saric, R., Grados, M., Cullen, B., *The relationship between obsessive-compulsive disorder and anxiety and affective disorders: results from the Johns Hopkins OCD Family Study*. Psychol Med, 2001. **31**(3): p. 481-7.
172. Nestadt, G., Di, C.Z., Riddle, M.A., Grados, M.A., Greenberg, B.D., Fyer, A.J., McCracken, J.T., Rauch, S.L., Murphy, D.L., Rasmussen, S.A., Cullen, B., Pinto, A., Knowles, J.A., Piacentini, J., Pauls, D.L., Bienvenu, O.J., Wang, Y., Liang, K.Y., Samuels, J.F., Roche, K.B., *Obsessive-compulsive disorder: subclassification based on co-morbidity*. Psychol Med, 2009. **39**(9): p. 1491-501.
173. P, S., *The organic background of obsessions and compulsions*. American Journal of Psychiatry, 1938. **94**: p. 1397-1416.
174. Pauls, D.L., *The genetics of obsessive compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome*. Psychiatr Clin North Am, 1992. **15**(4): p. 759-66.
175. Pauls, D.L., *An update on the genetics of Gilles de la Tourette syndrome*. J Psychosom Res, 2003. **55**(1): p. 7-12.
176. Pauls, D.L., Raymond, C.L., Stevenson, J.M., Leckman, J.F., *A family study of Gilles de la Tourette syndrome*. Am J Hum Genet, 1991. **48**(1): p. 154-63.
177. Pauls, D.L., Towbin, K.E., Leckman, J.F., Zahner, G.E., Cohen, D.J., *Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. Evidence supporting a genetic relationship*. Arch Gen Psychiatry, 1986. **43**(12): p. 1180-2.
178. Pauls, D.L., Alsobrook, J.P., 2nd, Goodman, W., Rasmussen, S., Leckman, J.F., *A family study of obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry, 1995. **152**(1): p. 76-84.
179. Penades, R., Catalan, R., Rubia, K., Andres, S., Salamero, M., Gasto, C., *Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder*. Eur Psychiatry, 2007. **22**(6): p. 404-10.
180. Perugi, G., Toni, C., Frare, F., Traverso, M.C., Hantouche, E., Akiskal, H.S., *Obsessive-compulsive-bipolar comorbidity: a systematic exploration of clinical features and treatment outcome*. J Clin Psychiatry, 2002. **63**(12): p. 1129-34.
181. Perugi, G., Akiskal, H.S., Pfanner, C., Presta, S., Gemignani, A., Milanfranchi, A., Lenzi, P., Ravagli, S., Cassano, G.B., *The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder*. J Affect Disord, 1997. **46**(1): p. 15-23.
182. Perugi, G., Akiskal, H.S., Gemignani, A., Pfanner, C., Presta, S., Milanfranchi, A., Lenzi, P., Ravagli, S., Maremmanni, I., Cassano, G.B., *Episodic course in obsessive-compulsive disorder*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 1998. **248**(5): p. 240-4.
183. Pitman, R., *Obsessive-compulsive disorder in Western history*. Obsessive-Compulsive Disorder, ed. E. Hollander, J. Zohar, D. Marazziti, B. Olivier. 1994, Chichester: John Wiley & Sons.

184. Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., Pantelis, C., *Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder: a comparison with unipolar depression, panic disorder, and normal controls*. Arch Gen Psychiatry, 1998. **55**(5): p. 415-23.
185. Quitkin, F.M., Rifkin, A., Kaplan, J., Klein, D.F., *Phobic anxiety syndrome complicated by drug dependence and addiction. A treatable form of drug abuse*. Arch Gen Psychiatry, 1972. **27**(2): p. 159-62.
186. Rachman, S., Hodgson, R., *Obsessions and Compulsions*. 1980, Englewood Cliffs: Prentice Hall.
187. Rao, S.M., Bobholz, J.A., Hammeke, T.A., Rosen, A.C., Woodley, S.J., Cunningham, J.M., Cox, R.W., Stein, E.A., Binder, J.R., *Functional MRI evidence for subcortical participation in conceptual reasoning skills*. Neuroreport, 1997. **8**(8): p. 1987-93.
188. Rasmussen, S., Eisen, J., *The course and clinical features of obsessive-compulsive disorder*. Neuropsychopharmacology: The Fifth Generation of Progress, ed. D. KL, C. D, C. JT, N. C. 2002, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
189. Rasmussen, S.A., *Obsessive compulsive spectrum disorders*. J Clin Psychiatry, 1994. **55**(3): p. 89-91.
190. Rasmussen, S.A., Eisen, J.L., *The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder*. Psychiatr Clin North Am, 1992. **15**(4): p. 743-58.
191. Razali, S.M., *'Obsessive-compulsive psychosis'*. Aust N Z J Psychiatry, 2000. **34**(3): p. 530-1.
192. Reddy, Y.C., Reddy, P.S., Srinath, S., Khanna, S., Sheshadri, S.P., Girimaji, S.C., *Comorbidity in juvenile obsessive-compulsive disorder: a report from India*. Can J Psychiatry, 2000. **45**(3): p. 274-8.
193. Reddy, Y.C., Srinath, S., Prakash, H.M., Girimaji, S.C., Sheshadri, S.P., Khanna, S., Subbakrishna, D.K., *A follow-up study of juvenile obsessive-compulsive disorder from India*. Acta Psychiatr Scand, 2003. **107**(6): p. 457-64.
194. Ricciardi, J., McNally, R., *Depressed mood is related to obsessions but not compulsions in obsessive-compulsive disorder*. J Anxiety Disord 1995. **9**: p. 249-256.
195. Ricciardi, J.N., Baer, L., Jenike, M.A., Fischer, S.C., Sholtz, D., Buttolph, M.L., *Changes in DSM-III-R axis II diagnoses following treatment of obsessive-compulsive disorder*. Am J Psychiatry, 1992. **149**(6): p. 829-31.
196. Richer, F., Chouinard, S., *Cognitive control in fronto-striatal disorders. Mental and behavioral dysfunction in movement disorders*, ed. S.F. M. A. Bedard, Y. Agid, S. Chouinard, S. Fahn, A. Korczyn. 2003, New York: Humana Press.
197. Riggs, D., Foa, E., *Obsessive compulsive disorder*. 2 ed. Clinical Handbook of Psychological Disorders. 1993, New York: Guilford.
198. Robins, L.N., Helzer, J.E., Weissman, M.M., Orvaschel, H., Gruenberg, E., Burke, J.D., Jr., Regier, D.A., *Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites*. Arch Gen Psychiatry, 1984. **41**(10): p. 949-58.
199. Roiser, J.P., Levy, J., Fromm, S.J., Nugent, A.C., Talagala, S.L., Hasler, G., Henn, F.A., Sahakian, B.J., Drevets, W.C., *The effects of tryptophan depletion on neural responses to emotional words in remitted depression*. Biol Psychiatry, 2009. **66**(5): p. 441-50.
200. Rosen, I., *The clinical significance of obsessions in schizophrenia*. J Ment Sci, 1957. **103**(433): p. 773-85.
201. Rosse, R.B., McCarthy, M.F., Alim, T.N., Deutsch, S.I., *Saccadic distractibility in cocaine dependent patients: a preliminary laboratory exploration of the cocaine-OCD hypothesis*. Drug Alcohol Depend, 1994. **35**(1): p. 25-30.

202. Rosse, R.B., Fay-McCarthy, M., Collins, J.P., Jr., Alim, T.N., Deutsch, S.I., *The relationship between cocaine-induced paranoia and compulsive foraging: a preliminary report.* *Addiction*, 1994. **89**(9): p. 1097-104.
203. Rosse, R.B., Fay-McCarthy, M., Collins, J.P., Jr., Risher-Flowers, D., Alim, T.N., Deutsch, S.I., *Transient compulsive foraging behavior associated with crack cocaine use.* *Am J Psychiatry*, 1993. **150**(1): p. 155-6.
204. Rubinsztein, J.S., Michael, A., Underwood, B.R., Tempest, M., Sahakian, B.J., *Impaired cognition and decision-making in bipolar depression but no 'affective bias' evident.* *Psychol Med*, 2006. **36**(5): p. 629-39.
205. Ruscio, A.M., Stein, D.J., Chiu, W.T., Kessler, R.C., *The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication.* *Mol Psychiatry*, 2010. **15**(1): p. 53-63.
206. Sadock, B.J., Kaplan, H.I., Sadock, V.A., *Kaplan & Sadock's synopsis of psychiatry : behavioral sciences/clinical psychiatry.* 10th ed. 2007, Philadelphia: Wolter Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. xv, 1470 p.
207. Saint-Cyr, J.A., Taylor, A.E., *The mobilization of procedural learning: The "key signature" of the basal ganglia.* *The neuropsychology of memory*, ed. N.B. L. R. Squire. 1992, New York: Guilford Press.
208. Salmon, D.P., Butters, N., Chan, A.S., *The deterioration of semantic memory in Alzheimer's disease.* *Can J Exp Psychol*, 1999. **53**(1): p. 108-17.
209. Samuels, J., Nestadt, G., Wolynec, P., *Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia (abstract).* *Schizophr Res*, 1993. **9**(139).
210. Savage, C.R., Deckersbach, T., Wilhelm, S., Rauch, S.L., Baer, L., Reid, T., Jenike, M.A., *Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder.* *Neuropsychology*, 2000. **14**(1): p. 141-51.
211. Saxena, S., Bota, R.G., Brody, A.L., *Brain-behavior relationships in obsessive-compulsive disorder.* *Semin Clin Neuropsychiatry*, 2001. **6**(2): p. 82-101.
212. Schretlen, D.J., Munro, C.A., Anthony, J.C., Pearlson, G.D., *Examining the range of normal intraindividual variability in neuropsychological test performance.* *J Int Neuropsychol Soc*, 2003. **9**(6): p. 864-70.
213. Schultz, W., Dayan, P., Montague, P.R., *A neural substrate of prediction and reward.* *Science*, 1997. **275**(5306): p. 1593-9.
214. Seger, C.A., *How do the basal ganglia contribute to categorization? Their roles in generalization, response selection, and learning via feedback.* *Neurosci Biobehav Rev*, 2008. **32**(2): p. 265-78.
215. Seger, C.A., Cincotta, C.M., *Dynamics of frontal, striatal, and hippocampal systems during rule learning.* *Cereb Cortex*, 2006. **16**(11): p. 1546-55.
216. Setlow, B., *The nucleus accumbens and learning and memory.* *J Neurosci Res*, 1997. **49**(5): p. 515-21.
217. Sheehan, D., *The Anxiety disease.* 1983, New York: Scribner.
218. Shulman, S.T., *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococci (PANDAS): update.* *Curr Opin Pediatr*, 2009. **21**(1): p. 127-30.
219. Smail, P., Stockwell, T., Canter, S., Hodgson, R., *Alcohol dependence and phobic anxiety states. I. A prevalence study.* *Br J Psychiatry*, 1984. **144**: p. 53-7.
220. Snider, L.A., Swedo, S.E., *Post-streptococcal autoimmune disorders of the central nervous system.* *Curr Opin Neurol*, 2003. **16**(3): p. 359-65.
221. Solyom, L., DiNicola, V.F., Phil, M., Sookman, D., Luchins, D., *Is there an obsessive psychosis? Aetiological and prognostic factors of an atypical form of obsessive-compulsive neurosis.* *Can J Psychiatry*, 1985. **30**(5): p. 372-80.

222. Spielberger, C.D., Gorsuch, R.L., Lushene, P.R., Vagg, P.R., Jacobs, G.A., *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. 1983: Consulting Psychologists Press, Inc.
223. Steketee, G., *Treatment of obsessive compulsive disorder*. 1993, New York: Guilford Press.
224. Stengel, E., *A study on some clinical aspects of the relationship between obsessional neurosis and psychotic reaction types*. Journal of Mental Science, 1945. **91**: p. 166–184.
225. Stewart, J.T., *The frontal/subcortical dementias: common dementing illnesses associated with prominent and disturbing behavioral changes*. Geriatrics, 2006. **61**(8): p. 23-7.
226. Swinson, R., Hodges, J.R., Galton, C.J., Semple, J., Michael, A., Dunn, B.D., Iddon, J.L., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., *Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2001. **12**(4): p. 265-80.
227. Swedo, S.E., *Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders*. JAMA, 1994. **272**(22): p. 1788-91.
228. Swedo, S.E., Schapiro, M.B., Grady, C.L., Cheslow, D.L., Leonard, H.L., Kumar, A., Friedland, R., Rapoport, S.I., Rapoport, J.L., *Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder*. Arch Gen Psychiatry, 1989. **46**(6): p. 518-23.
229. Toates, F., *Evolutionary psychology: Towards a more integrative model*. Biology and Philosophy, 2005. **20**: p. 305–328.
230. Toates, F., *A model of the hierarchy of behaviour, cognition, and consciousness*. Conscious Cogn, 2006. **15**(1): p. 75-118.
231. Trimmer, P.C., Houston, A.I., Marshall, J.A., Bogacz, R., Paul, E.S., Mendl, M.T., McNamara, J.M., *Mammalian choices: combining fast-but-inaccurate and slow-but-accurate decision-making systems*. Proc Biol Sci, 2008. **275**(1649): p. 2353-61.
232. Tukel, R., Meteris, H., Koyuncu, A., Tecer, A., Yazici, O., *The clinical impact of mood disorder comorbidity on obsessive-compulsive disorder*. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2006. **256**(4): p. 240-5.
233. Turkoz, I., Fu, D.J., Bossie, C.A., Sheehan, J.J., Alphs, L., *Relationship between the clinical global impression of severity for schizoaffective disorder scale and established mood scales for mania and depression*. J Affect Disord, 2013. **150**(1): p. 17-22.
234. Tye, C.S., Mullen, P.E., *Mental disorders in female prisoners*. Aust N Z J Psychiatry, 2006. **40**(3): p. 266-71.
235. Ursu, S., Stenger, V.A., Shear, M.K., Jones, M.R., Carter, C.S., *Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging*. Psychol Sci, 2003. **14**(4): p. 347-53.
236. Utter, A.A., Basso, M.A., *The basal ganglia: an overview of circuits and function*. Neurosci Biobehav Rev, 2008. **32**(3): p. 333-42.
237. Watkins, L.H., Sahakian, B.J., Robertson, M.M., Veale, D.M., Rogers, R.D., Pickard, K.M., Aitken, M.R., Robbins, T.W., *Executive function in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder*. Psychol Med, 2005. **35**(4): p. 571-82.
238. Wegner, K.E., Smyth, J.M., Crosby, R.D., Wittrock, D., Wonderlich, S.A., Mitchell, J.E., *An evaluation of the relationship between mood and binge eating in the natural environment using ecological momentary assessment*. Int J Eat Disord, 2002. **32**(3): p. 352-61.
239. Weiss, A.A., Robinson, S., Winnik, H.Z., *Obsessive psychosis -- a cross-validation study*. Isr Ann Psychiatr Relat Discip, 1975. **13**(2): p. 137-41.

240. Weiss, K.J., Rosenberg, D.J., *Prevalence of anxiety disorder among alcoholics*. J Clin Psychiatry, 1985. **46**(1): p. 3-5.
241. Wheaton, M., Timpano, K.R., Lasalle-Ricci, V.H., Murphy, D., *Characterizing the hoarding phenotype in individuals with OCD: associations with comorbidity, severity and gender*. J Anxiety Disord, 2008. **22**(2): p. 243-52.
242. Williams, J.M., *Everyday cognition and the ecological validity of intellectual and neuropsychological tests*. Cognitive approaches to neuropsychology, ed. J.M.W.C.J. Long. 1988, New York: Plenum.
243. Wise, R.A., Spindler, J., deWit, H., Gerberg, G.J., *Neuroleptic-induced "anhedonia" in rats: pimozide blocks reward quality of food*. Science, 1978. **201**(4352): p. 262-4.
244. Wittmann, B.C., Schott, B.H., Guderian, S., Frey, J.U., Heinze, H.J., Duzel, E., *Reward-related FMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation*. Neuron, 2005. **45**(3): p. 459-67.
245. Wolf, S.S., Jones, D.W., Knable, M.B., Gorey, J.G., Lee, K.S., Hyde, T.M., Coppola, R., Weinberger, D.R., *Tourette syndrome: prediction of phenotypic variation in monozygotic twins by caudate nucleus D2 receptor binding*. Science, 1996. **273**(5279): p. 1225-7.
246. Wood, D., Watson, T., Wolfe, E., Twohig, M., Friman, P., *Analyzing the influence of tic related talk on vocal and motor tics in children with Tourette's syndrome*. Journal of Applied Behavioural Analysis, 2001. **34**(3): p. 253-356.
247. Zghoul, T., Blier, P., *Enhancing action of LSD on neuronal responsiveness to serotonin in a brain structure involved in obsessive-compulsive disorder*. Int J Neuropsychopharmacol, 2003. **6**(1): p. 13-21.
248. Zohar, A.H., Ratzoni, G., Pauls, D.L., Apter, A., Bleich, A., Kron, S., Rappaport, M., Weizman, A., Cohen, D.J., *An epidemiological study of obsessive-compulsive disorder and related disorders in Israeli adolescents*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 1992. **31**(6): p. 1057-61.
249. Zohar, J., *Is there room for another diagnostic subtype—the schizoobsessive subtype?* CNS Spectrums, 1997. **2**(3): p. 49-50.
250. Zutshi, A., Kamath, P., Reddy, Y.C., *Bipolar and nonbipolar obsessive-compulsive disorder: a clinical exploration*. Compr Psychiatry, 2007. **48**(3): p. 245-51.

Приложение 1 – Инструментариум на проучването

Скала за оценка на obsесивно-компулсивната симптоматика на университетите Йейл и Браун YALE-BROWN OBSESSIVE COMPULSIVE SCALE (Y-BOCS)

1. Време заето от obsесивните мисли

0 = Няма

1 = Леко, по-кратко от 1ч на ден или единични интрузии

2 = Умерено, 1-3ч дневно или чести интрузии

3 = Тежко, 3-8 ч или много чести интрузии

4 = Екстремно, повече от 8ч или почти постоянни интрузии

2. Затруднения поради obsесивните мисли

0 = Няма

1 = Леко, леки затруднения свързани със социалните или трудови дейности, но общото функциониране не е увредено

2 = Умерено, определени затруднения свързани със социалните или трудови дейности, но все още контролируеми

3 = Тежко, изразени затруднения свързани със социалните или трудови дейности

4 – Екстремно, инвалидизиращо

3. Дистрес свързан с obsесивните мисли

0 = Няма

1 = Леко, не много притеснително

2 = Умерено, притеснително, но се понася

3 = Тежко, много неприятно

4 – Екстремно, почти постоянен и инвалидизиращ дистрес

4. Противопоставяне на obsесивните мисли

0 = Прави опит да се противопоставя винаги или симптомите са толкова леки, че не се налага активно противопоставяне

1 = Опитва се да се противопоставя през повечето време

2 = Прави някакви опити да се противопоставя

3 = Поддава се на почти всички obsесии без да се опитва да ги контролира, но с известна неохота

4 = Напълно и съзнателно се отдава на всички obsесии

5. Ниво на контрол над obsесивните мисли

0 = Пълен контрол

- 1 = Голям контрол, обичайно може да спре или отклони ообсесиите със усилие или концентрация
- 2 = Умерен контрол, понякога може да спре или отклони ообсесиите
- 3 = Малък контрол, рядко успява да спре или пренебрегне обсесиите, може само да пренасочи вниманието с усилие
- 4 = Няма контрол, усеща ги като напълно неволеви, рядко дори за момент може да промени обсесивните мисли

6. Време заето от изпълнение на компулсивното поведение

- 0 = Няма
- 1 = Леко, (използва под 1ч за изпълнение на компулсиите) или единични компулсивни актове
- 2 = Умерено, (използва 1-3ч за изпълнение на компулсиите) или често компулсивно поведение
- 3 = Тежко, (използва 3-8ч за изпълнение на компулсиите) или много често компулсивно поведение
- 4 = Екстремно, (използва повече от 8ч за изпълнение на компулсиите) или почти постоянно компулсивно поведение (твърде многобройно да се преброи)

7 Затруднения поради компулсивно поведение

- 0 = Няма
- 1 = Леко, леки затруднения свързани със социалните или трудови дейности, но общото функциониране не е увредено
- 2 = Умерено, определени затруднения свързани със социалните или трудови дейности, но все още контролируеми
- 3 = Тежко, изразени затруднения свързани със социалните или трудови дейности
- 4 – Екстремно, инвалидизиращо

8. Дистрес свързан с компулсивното поведение

- 0 = Няма
- 1 = Леко, само малко тревожен, ако е предотвратена компулсията или само слаба тревожност при изпълнението на компулсиите
- 2 = Умерено, споделя че напрежението нараства, но остава контролируемо, ако е предотвратена компулсията или че тревожността нараства при изпълнението на компулсиите, но се понася
- 3 = Тежко, изразено и силно притеснително нарастване на напрежението, ако компулсията бъде прекъсната или много неприятно нарастване на тревожността при изпълнението на компулсиите
- 4 = Екстремно, инвалидизираща тревожност предизвикана от всяка интервенция променяща дейността или инвалидизираща тревожност развиваща се по време на изпълнението на компулсиите

9. Противопоставяне на компулсите

0 = Прави опит да се противопоставя винаги или симптомите са толкова леки, че не се налага активно противопоставяне

1 = Опитва се да се противопоставя през повечето време

2 = Прави някакви опити да се противопоставя

3 = Поддава се на почти всички компулсии без да се опитва да ги контролира, но с известна неохота

4 = Напълно и съзнателно се отдава на всички компулсии

10. Ниво на контрол над компулсивното поведение

0 = Пълен контрол

1 = Голям контрол, изпитва напрежение да изпълни компулсивното поведение, но обикновено може да упражни волеви контрол над него

2 = Умерен контрол, силно напрежение да изпълни поведението, може да го контролира с усилие

3 = Малък контрол, много силен подтик да изпълни поведението, то трябва да се довърши до край, може само да го отложи с усилие

4 = Няма контрол, подтика да изпълни поведението се усеща като напълно неволеви и по-силен от индивида, рядко дори за момент може да отложи действието

Скала за оценка на компулсивната личност
(Compulsive Personality Assessment Scale (CPAS))

Въпросите се отнасят за стабилни модели на устойчиви черти произхождащи от юношеството или ранната зрялост. Изброените въпроси се използват като част от полуструктурирано интервю.

За всеки въпрос се огражда подходящия резултат:
0 = липсва; 1 = леко; 2 = умерено; 3 = тежко; 4 = много тежко.

Въпрос	Оценка				
	0	1	2	3	4
1. Ангажираност с детайлите Ангажирани ли сте с детайли, правила, списъци, организация, ред или графици до такава степен, че да губите основната цел на дейността?	0	1	2	3	4
2. Перфекционизъм Можете ли да се опишете като перфекционист, който трудно може да завърши ръчна работа?	0	1	2	3	4
3. Работохолизъм Отдадени ли сте прекалено на работата, така че да пренебрегвате свободното време и приятелствата?	0	1	2	3	4
4. Свръхсъзнателност Може ли да се опишете като свръхсъзнателен и непреклонен по отношение на морални и етични ценности?	0	1	2	3	4
5. Вехтошарство Невъзможно ли Ви е да изхвърляте похабени или ненужни предмети, даже когато нямат сантиментална стойност?	0	1	2	3	4
6. Необходимост от контрол Замисляте ли се да делегирате задачи или да работите с други освен, ако не изпълняват нещата точно по Вашия начин?	0	1	2	3	4
7. Пестеливост Приемате ли парите като нещо, което трябва да се пази за бъдещи катастрофи?	0	1	2	3	4
8. Инат Мислите ли че сте твърдоглав или инат?	0	1	2	3	4
Общо:					

Скала за оценка на депресията на Монтгомъри – Асберг (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale (MADRS))

1: ТЪЖЕН ВИД – Отразява униние, меланхолия и безнадеждност (по-силни от обичайното преходно лошо настроение). Има отражение в говора, израза на лицето и позата. Оценявайте според дълбочината на симптомите и невъзможността за развеселяване.

- 0- Няма тъга
- 1- -----
- 2- Изглежда обезсърчен, но безпроблемно се развеселява
- 3- -----
- 4- Изглежда нещастен и тъжен през повечето време.
- 5- -----
- 6- Изглежда нещастен през цялото време. Силно обезверен.

2: ЧУВСТВО НА ТЪГА – Отразява подтиснато настроение, независимо от това дали то се отразява на външния вид или не. Включва лошо настроение, униние, чувството, че не може да ти се помогне и че няма надежда. Оценявайте според интензивността, продължителността и степента, до която чувството се дължи на някаква причина.

- 0- Тъга от време на време, според обстоятелствата.
- 1- -----
- 2- Тъжен и подтиснат, но се развеселява без проблеми.
- 3- -----
- 4- Изразени тъга и потиснатост. Настроението все още се влияе от външни влияния.
- 5- -----
- 6- Продължителна, непроменлива тъга, нещастие и безнадеждност.

3. ВЪТРЕШНО НАПРЕЖЕНИЕ – Отразява чувството на трудно обясним дискомфорт, раздразнителност, вътрешни вълнения, умствено напрежение, водещо или до паника, или до страх, или до мъка, страдание. Оценявайте според интензивността, честотата, продължителността и степента на увереност.

- 0- Спокоен. Само чувства вътрешно напрежение.
- 1- -----
- 2- Понякога усеща раздразнителност и трудно обясним дискомфорт
- 3- -----

- 4- Дълго време изпитва вътрешно напрежение или интермитентна паника, с която пациента може да се справи с известни усилия.
- 5- -----
- 6- Неотслабващ страх или мъка. Превземаща паника.

4. НАМАЛЕН СЪН – Отразява намалена продължителност или дълбочина на съня спрямо тази която пациента „нормално” е имал.

- 0- Пациентът спи, както обикновено.
- 1- -----
- 2- Лека трудност при заспиването или малко по-кратък, по-лек или прекъснат сън.
- 3- -----
- 4- Сън с намалена продължителност или с прекъсване от поне 2 часа.
- 5- -----
- 6- По-малко от 2 или 3 часа сън.

5. НАМАЛЕН АПЕТИТ – Отразява чувството на намален апетит, спрямо „нормалния” апетит. Оценявайте според загубата на желанието за хранене или нуждата някой да принуждава пациента да се храни.

- 0- Нормален или повишен апетит
- 1- -----
- 2- Леко намален апетит
- 3- -----
- 4- Няма апетит. Храната е безвкусна.
- 5- -----
- 6- Има нужда да се убеждава изобщо да се храни.

6. ЗАТРУДНЕНА КОНЦЕНТРАЦИЯ – Отразява трудността пациента да си събере мислите до пълна загуба на концентрация. Оценявайте според интензивност, честота и степен на загуба на концентрацията.

- 0- Няма трудности в концентрирането.
- 1- -----
- 2- Понякога трудно си събира мислите.
- 3- -----
- 4- Намалена способност за концентрация и за съхранение на дадена мисъл. Това намалява способността да се чете и да се води разговор.
- 5- -----
- 6- Не може да чете или да води разговор без да положи огромни усилия.

7. БЕЗДЕЙСТВИЕ – Отразява трудността пациента да се приготви, бавното започване и осъществяване на всекидневните дейности.

- 0- Почти няма трудност в приготвянето. Няма бездействие.
- 1- -----
- 2- Трудно започва дейностите.
- 3- -----
- 4- Трудно започва прости, ежедневни дейности, които извършва с усилие.
- 5- -----
- 6- Пълна отпадналост. Не може да извърши нищо без помощ.

8. НЕПСОСОБНОСТ ДА ЧУВСТВА – Отразява субективното усещане за намален интерес към околния свят или дейностите, които „нормално” носят удоволствие. Намалена е способността да се реагира с адекватна емоция на определени обстоятелства или хора.

- 0- Нормален интерес към околния свят и останалите хора.
- 1- -----
- 2- Намалено удоволствие от нещата, които нормално интересуват пациента.
- 3- -----
- 4- Загуба на интерес към околния свят. Загуба на чувства към приятели и познати.
- 5- -----
- 6- Състояние на емоционална парализа, неспособност да се чувства ярост, мъка или удоволствие и пълна, дори болезнена загуба на чувства към близки приятели и роднини.

9. ПЕСИМИСТИЧНИ МИСЛИ – Отразява чувствата за вина, малоценност, самообвинение, грешност, разкаяние и провал.

- 0- Няма песимистични мисли.
- 1- -----
- 2- Непостоянни идеи за провал, самообвинение, неодобрение към себе си.
- 3- -----
- 4- Постоянни самообвинения и окончателни, но все още рационални идеи за вина, грях, засилващ се песимизъм към бъдещето.
- 5- -----
- 6- Налудности за провал, разкаяние или несмекчаем грях. Самообвинения, които са несмекчими и абсурдни.

10. СУИЦИДНИ МИСЛИ – Отразява чувството, че животът не си струва да се живее, че естествената смърт е желана, суицидни мисли и подготовка за самоубийство. Опитите за самоубийство не бива да повлияват оценката.

- 0- Наслаждава се на живота или го приема, какъвто е.
- 1- -----
- 2- Уморен е от живота. Преходни суицидни мисли.
- 3- -----
- 4- Чувства, че може би ще е по-добре мъртъв. Суицидните мисли са чести, а самоубийството се приема за възможно решение, но без конкретни планове или намерения.
- 5- -----
- 6- Конкретни планове за самоубийство, когато има възможност.
Активна подготовка за самоубийство.

Скала за обща клинична тежест
Clinical Global Impression – Severity (CGI-S)

Въз основа на Вашия цялостен клиничен опит с пациенти, колко тежко болен е бил пациентът по време на периода на оценяване?

- 1 = Нормално, не е болен (няма симптоми, въобще не е болен)
- 2 = Минимално болен (минимални симптоми, устойчиво функциониране)
- 3 = Леко болен (ниско ниво на симптоми, субективен дистрес, малко до липсващо функционално увреждане)
- 4 = Умерено болен (някои забележими симптоми, умерено функционално увреждане)
- 5 = Изразено болен (значителни симптоми, много съществено функционално увреждане)
- 6 = Тежко болен (много видими симптоми, не може да функционира в повечето области)
- 7 = Много тежко болен (крайно изразени симптоми, напълно инвалидизиран и изисква допълнителни грижи)

Скала за оценка на инвалидизацията на Шийхан (Sheehan Disability Scale (SDS))

Оценява се промяната на нивото на функциониране на пациента в три области:

- работа
- социален живот
- семеен живот/домашни отговорности

Кодиране:

- 0 = въобще не
- 1 до 3 = леко
- 4 до 6 = умерено
- 7 до 8 = изразено
- 10 = екстремно

Моля оценете до каква степен симптомите пречат на работата Ви:

0 – 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10

Моля оценете до каква степен симптомите нарушават социалния Ви живот:

0 – 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10

Моля оценете до каква степен симптомите нарушават семейния Ви живот/пречат на домашните Ви отговорности:

0 – 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10

Скала за оценка на депресията на Beck (Beck Depression Inventory (BDI))

1. Тъга

- 0. Не се чувствам тъжен
- 1. Често се чувствам тъжен
- 2. Винаги съм тъжен
- 3. Толкова съм тъжен и нещастен, че не мога да го понеса

2. Песимизъм

- 0. Не съм обезкуражен за бъдещето
- 1. По-обезкуражен съм за бъдещето, отколкото преди
- 2. Не очаквам нищо добро в бъдеще
- 3. Бъдещето е безнадеждно и нещата само ще се влошават

3. Минали провали

- 0. Не се чувствам провален
- 1. Провалял съм се повече, отколкото съм очаквал
- 2. Като си направя равносметка, съм имал твърде много провали
- 3. Аз съм пълен провал като човек

4. Загуба на удоволствия

- 0. Изпитвам удоволствия от нещата както преди
- 1. Не се радвам на нещата така, както преди
- 2. Вече не изпитвам истинско удоволствие от нищо
- 3. Не мога изобщо да се зарадвам на нищо

5. Вина

- 0. Не се чувствам особено виновен
- 1. Чувствам се виновен за много неща, които съм направил или съм пропуснал да направя
- 2. Чувствам се твърде виновен през по-голяма част от времето
- 3. Непрекъснато се чувствам виновен

6. Наказание

- 0. Не се чувствам като наказан
- 1. Чувствам, че могат да ме накажат
- 2. Очаквам да ме накажат
- 3. Чувствам се като наказан

7. Харесване на себе си

- 0. Харесвам се толкова, колкото и преди
- 1. Не се харесвам колкото и преди

2. Разочарован съм от себе си
3. Изобщо не се харесвам

8. Самокритичност

0. Не се критикувам или обвинявам повече, от обикновено
1. По-критичен съм към себе си от колко бях
2. Критикувам се за всичките си грешки и недостатъци
3. Обвинявам се за всичко лошо, което се случва

9. Желание за самоубийство

0. Нямам никакви мисли за самоубийство
1. Имам мисли за самоубийство, но няма да го направя
2. Искам да се самоубия
3. Бих се самоубил, ако имах възможност

10. Плач

0. Не плача повече от обикновено
1. Плача повече от обикновено
2. Плача и от най-малкото нещо
3. Плача ми се, но вече не мога и да се разплача

11. Непокойствие, възбуда

0. Не съм по-непокоен от преди
1. По-непокоен съм от преди
2. Толкова непокоен и възбуден съм, че не мога да стоя на едно място
3. Толкова съм непокоен или възбуден, че трябва непрекъснато да се движа или да правя нещо

12. Загуба на интерес

0. Не съм загубил интерес към хората или към нещата
1. По-малко се интересувам от хората или нещата от преди
2. Изгубил съм голяма част от интереса си към хората или към нещата
3. Нищо не ме интересува

13. Нерешителност

0. Взимам решения, както преди
1. По-трудно взимам решения от преди
2. Много по-трудно ми е да взимам решения от преди
3. Вече въобще не мога да взимам решения

14. Малоценност

0. Не се чувствам малоценен
1. Не се чувствам толкова пълноценен, като преди

2. Чувствам се по-малоценен, сравнение с другите
3. Чувствам се напълно обезценен

15. Загуба на психична енергия

0. Чувствам се енергичен, както и преди
1. Имам по-малко енергия от преди
2. Нямам достатъчно енергия за повечето неща
3. Нямам достатъчно енергия за каквото и да било

16. Промени в съня

0. Няма никаква промяна в съня ми
- 1а. Спя повече от обикновено
- 1б Спя по-малко от обикновено
- 2а Спя много повече от обикновено
- 2б Спя много по-малко от обикновено
- 3а Спя през по-голямата част от времето
- 3б Будя се един два часа след заспиване и не мога да заспя отново

17. Раздразнителност

0. Не съм по-раздразнителен от преди
1. По-раздразнителен съм от преди
2. Много по-раздразнителен съм от преди
3. През цялото време се чувствам раздразнителен

18. Промени в апетита

0. Нямам никакви промени в апетита
- 1а Имам по-малък апетит от преди
- 1б Имам по-голяма апетит от преди
- 2а Имам много по-голям апетит от преди
- 2б Имам много по-малък апетит от преди
- 3а Нямам никакъв апетит
- 3б Вечно съм гладен

19. Проблеми с концентрацията

0. Мога да се концентрирам толкова добре колкото и преди
1. Не мога да се концентрирам толкова добре, колкото преди
2. Трудно ми е да се концентрирам върху каквото и да е за по- дълго време
3. Изобщо не мога да се концентрирам

20. Умора

0. Не се уморявам повече от преди
1. Уморявам се по-лесно от преди
2. Прекалено съм уморен, за да върша много от нещата, които съм правил

3. Прекалено съм уморен, за да върша повечето от нещата, които правех

21. Загуба на интерес към секс

0. Интерес ми към секса не се е променил

1. По-малко се интересувам от секса, сравнение с преди

2. Много по-малко се интересувам от секса

3. Напълно съм загубил интерес към секса

**Въпросник за изследване на тревожността на Spielberg
(State-Trait Anxiety Inventory(STAI))**

Как се чувстваш в този момент?

- (1). Спокоен съм.
- (2). Чувствам се сигурен.
- (3). Напрегнат съм.
- (4). Нервите ми са изопнати.
- (5). Чувствам се леко, непринудено.
- (6). Чувствам се разстроен, объркан.
- (7). Безпокоя се за възможни беди.
- (8). Чувствам се удовлетворен.
- (9). Уплашен съм.
- (10). Чувствам се удобно.
- (11). Чувствам увереност в себе си.
- (12). Нервен съм.
- (13). Треперя от нерви.
- (14). Чувствам нерешителност.
- (15). Чувствам се приятно отпуснат.
- (16). Изпитвам задоволство.
- (17). Притеснен съм.
- (18). Смутен съм.
- (19). Чувствам се стабилен.
- (20). Чувствам се свободно, нямам проблеми.

Как се чувстваш изобщо?

- (21). Приятно ми е чувствам благоразположение.
- (22). Чувствам се нервен и неспокоен.
- (23). Доволен съм от себе си.
- (24). Искам да съм така щастлив, както другите.
- (25). Чувствам се като човек, който е претърпял неуспех.
- (26). Чувствам се отпочинал.
- (27). Аз съм спокоен, хладнокръвен, съсредоточен.
- (28). Имам чувството, че трудностите се натрупват и не мога да ги преодоляя.
- (29). Твърде много се безпокоя за нещо, което всъщност няма значение.
- (30). Щастлив съм.
- (31). Имам обезпокояващи мисли.
- (32). Липсва ми увереност в себе си.
- (33). Чувствам се в сигурен.
- (34). Лесно вземам решения.
- (35). Чувствам, че не пасвам на това, което ме обкръжава.

- (36). Изпитвам задоволство.
- (37). ТорМОЗЯТ ме някои неща, които всъщност са маловажни.
- (38). Преживявам разочарованията толкова навътре, че не мога да се освободя от тях.
- (39). Аз съм стабилен човек.
- (40). Напрягам се и се обърквам, когато се замисля за настоящите си задачи.

Скала за обща тежест на тикове на университета Йейл

(Yale Global Tics Severity Scale(YGTSS))

БРОЙ	Моторни	Вокални	
Няма	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
Единичен тик	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
Множество дискретни тикове (2-5)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
Множество дискретни тикове (>5)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
Множество дискретни тикове и поне един комплекс от множество едновременни или последователни тикове, като е трудно да се различат отделните тикове	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4
Множество дискретни тикове и няколко (>2) пароксизма от множество едновременни или последователни тикове, като е трудно да се различат отделните тикове	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5

ЧЕСТОТА	Моторни	Вокални	
НЯМА Няма данни за специфично тиково поведение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
РЯДКО Тикове са били на лице предходната седмица. Те възникват нередовно, често не всеки ден. Ако има залпове от тикове те са краткотрайни и редки	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
ПОНЯКОГА Тиковете обикновено се наблюдават всеки ден, но през деня има дълги интервали от време свободни от тях. Понякога може да има залпове от тикове, но те не продължават повече от няколко минути	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
ЧЕСТО Тиковете се наблюдават ежедневно. Интервали без тикове от порядъка на 3 часа не са редки. Залпове от тикове може да има, но може да са ограничени до единични места	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
ПОЧТИ ВИНАГИ Тиковете са налице почти всеки час от деня в който се будува и редовно има задържащи се тикове. Залповете са чести и не са лимитирани до едно място	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4
ВИНАГИ Тикове има почти през цялото време. Трудно се откриват интервали свободни от тях и те не продължават повече от 5 до 10 минути най-много.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5

ИНТЕНЗИВНОСТ	Моторни	Вокални	
ЛИПСВАТ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
МИНИМАЛНА ИНТЕНЗИВНОСТ Тиковете не се виждат или чуват (базира се само на личните преживявания на пациента) или тиковете са по-леки от сравнимите волеви движения и обикновено не се забелязват поради интензитета им	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
ЛЕКА ИНТЕНЗИВНОСТ Тиковете не са по-изразени от сравнимите волеви движения или звуци и обикновено не се забелязват поради интензитета им	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2

УМЕРЕНА ИНТЕНЗИВНОСТ Тиковете са по-изразени от сравнимите волеви движения, но не са отвъд рамките на нормалната експресия на сравнимите волеви движения или звуци. Те могат да привличат внимание към индивида поради изразеността си	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
ИЗРАЗЕНА ИНТЕНЗИВНОСТ Тиковете са по-изразени от сравнимите волеви движения или звуци и обикновено имат „преувеличен“ характер. Такива тикове често привличат внимание към индивида поради изразеността си и преувеличения си характер.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4
ТЕЖКА ИНТЕНЗИВНОСТ Тиковете са екстремно изразени и преувеличени като изява. тикове привличат внимание към индивида и могат да доведат до риск от физическо нараняване (случайно, предизвикано или самонараняване) поради изразеността си.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5

КОМПЛЕКСНОСТ

	Моторни	Вокални	
НЯМА Ако са налице всички тикове са „прости“ (внезапни, кратки, безцелни) по характер	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
ГРАНИЧНА Някои тикове не са „прости“ по характер	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
ЛЕКА Някои тикове са явно „комплексни“ (целенасочени на пръв поглед) и наподобяват кратки „автоматични“ поведения, като почистване, срички или кратки смислени изрази като „аха“, които могат лесно да се замаскират	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
УМЕРЕНА Някои тикове са по-„комплексни“ (по-целенасочени и продължителни на пръв поглед) и могат да възникват на групи, които трудно могат да се прикрият, но могат да бъдат „обяснени“ като нормално поведение или реч (почукване, потропване, изричане на думи като "да бе", кратка ехोलалия)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3
ИЗРАЗЕНА Някои тикове са много „комплексни“ по характер и възникват в залпове, които са трудни за прикриване и не е лесно да бъдат обяснени като нормално поведение или реч поради продължителността им и/или това, че са необичайни, неподходящи, странни или обидни (продължителна гримаса, пипане на генеталиите, ехोलалия, атипична реч, повторение на фрази като „какво каза“ или „фу“ или „ш“)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4
ТЕЖКА Някои тикове включват дълги залпове от комплексно поведение или реч, които е невъзможно да се прикрият или да бъдат обяснени като нормални поради продължителността им и/или това, че са изразено необичайни, неподходящи, странни или обидни (продължителни, често включват копропраксия, копролалия или самоувреждащо поведение)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5

ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ ПОВЕДЕНИЕТО

	Моторни	Вокални	
ЛИПСВА	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	0
МИНИМАЛНА Когато тиковете са налице те не пречат на поведението или речта	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	1
ЛЕКА Когато тиковете са налице те понякога прекъсват поведението или речта	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	2
УМЕРЕНА Когато тиковете са налице те често прекъсват поведението или речта	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	3

ИЗРАЗЕНА Когато тиковете са налице те често прекъсват поведението или речта и понякога нарушават целенасочените действия или комуникация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	4
ТЕЖКА Когато тиковете са налице те често нарушават целенасочените действия или комуникация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	5

ИНВАЛИДИЗАЦИЯ

ЛИПСВА	<input type="checkbox"/>	0
МИНИМАЛНА Тиковете са свързани с дискретна увреда на самочувствието, семейния живот, социалното приемане или функционирането в училище или на работа (нередовни притеснения за тиковете в бъдеще, периодично леко напрежение в семейството заради тиковете, приятели и познати могат да забележат или да коментират тиковете)	<input type="checkbox"/>	10
ЛЕКА Тиковете са свързани с лека увреда на самочувствието, семейния живот, социалното приемане или функционирането в училище или на работа	<input type="checkbox"/>	20
УМЕРЕНА Тиковете са свързани с видима увреда на самочувствието, семейния живот, социалното приемане или функционирането в училище или на работа (епизоди на дисфория, периодичен дистрес и проблеми в семейната среда, често дразнене от страна на познати и епизодично социално отбягване, периодична промяна в резултатите в училище или на работа поради тиковете)	<input type="checkbox"/>	30
ИЗРАЗЕНА Тиковете са свързани с изразена увреда на самочувствието, семейния живот, социалното приемане или функционирането в училище или на работа	<input type="checkbox"/>	40
ТЕЖКА Тиковете са свързани с екстремна увреда на самочувствието, семейния живот, социалното приемане или функционирането в училище или на работа (тежка депресия със суицидни идеи, нарушаване на семейството (развод/раздяла, смяна на дома), сериозно ограничение в живота поради социална стигма и социално отбягване, отпадане от училище или загуба на работа)	<input type="checkbox"/>	50

	Брой (0-5)	Честота (0-5)	Интензивност (0-5)	Комплексност (0-5)	Вмешателство (0-5)	Общо (0-25)
Тежест на моторните тикове						
Тежест на вокалните тикове						

Обща тежест на тиковете = Тежест на моторните тикове + Тежест на вокалните тикове (0-50)	
Общ резултат на Йейлска скала за обща тежест на тиковете (Обща тежест на тиковете + Инвалидизация) (0-100)	