

# ДИАГНОСТИЧНА СТОЙНОСТ И МЕТОДИ ЗА ОЦЕНКА НА НЕГАТИВНИТЕ СИМПТОМИ ПРИ ШИЗОФРЕНИЯ И ДЕПРЕСИЯ



## Увод

доц. д-р Стефан Попов,<sup>1</sup>  
д-р Петър Попов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Началник Клиника по психиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, гр. Пловдив

<sup>2</sup>Специализанти в Клиника по психиатрия, УМБАЛ „Св. Георги“, асистент и докторант в Катедра по психиатрия и медицинска психология, МУ-Пловдив

Същността на психозата, според *J. H. Jackson (1931 г.)*, се състои в разпадането (разлагането, загубата) на по-високи, по-диференцирани нива на умствена дейност и освобождаване на по-ниски, по-примитивни нива. Психозата не поражда нови явления. Те са резултат от отпадането на активността на по-високите нива („минус-симптоми“) с освобождаване на активността на по-ниските нива („плюс-симптоми“). Минус симптомите са това, което гнес разбираме като негативна симптоматика, т.е. те са резултат на отнемане, отпадане, дефицит<sup>[1]</sup>.

Има солидни доказателства, сочещи двуфакторна структура на негативните симптоми. Първият фактор е „намалена експресия“ с притъпено изразяване на емоции и бедност на речта, а вторият е „аволия“ с амотивация, анхедония и социално отгърпване<sup>[2]</sup>. Вторичните негативни симптоми са причинени от положителни симптоми, употреба на вещества, странични ефекти на лекарства и/или депресия<sup>[3]</sup>. Негативните и депресивните симптоми не могат лесно да бъдат разграничени, тъй като има значително концептуално припокриване. Спектърът на нег-

**ДЕФИЦИТИТЕ НА КОГНИТИВНИТЕ ОЦЕНЪЧНИ СИСТЕМИ СА НАЛИЦЕ ПРИ ШИЗОФРЕНИЯ, ГОЛЯМО ДЕПРЕСИВНО РАЗСТРОЙСТВО И БИПОЛЯРНО РАЗСТРОЙСТВО** и се проявяват освен с друго и с негативна симптоматика. Този дефицит при депресия се измерва чрез теста за цвят и дума на Stroop (SCWT), теста за заместване на цифрови символи (DSST) и други методи. Освен клинична оценка на симптомите на шизофрения от PANSS, неврофизиологични тестове се използват като стимули при функционални ЯМР процедури.

При липсата на надеждна клинична диференциация, единственият възможен начин за разграничаване на шизофрения, биполярна депресия и Голямо депресивно разстройство е чрез използване на fMRI в търсенето на потенциални биологични маркери. Представен е обзор на резултатите от fMRI изследвания при шизофрения и депресия през последните десетилетия.

тивните симптоми обхваща симптоми, които също принадлежат към основните прояви на депресия: загуба на интерес, анхедония и намалена енергия.

Дефицитът при шизофрения: клинична оценка на негативните симптоми

До края на 80<sup>те</sup> години на 20<sup>ти</sup> век няма надеждни инструменти за измерване на положителните и отрицателните симптоми. Скалата за положителни и отрицателни синдроми (PANSS) е разработена и стандартизирана за типологична и дименсионална оценка<sup>[4]</sup>. Състои се от 30 елемента и е приета като рационализиран, чувствителен към лекарства инструмент, който измерва положителните и отрицателните симптоми и тяхната връзка помежду им и с клиничната патология. PANSS има четири скали за положителни и

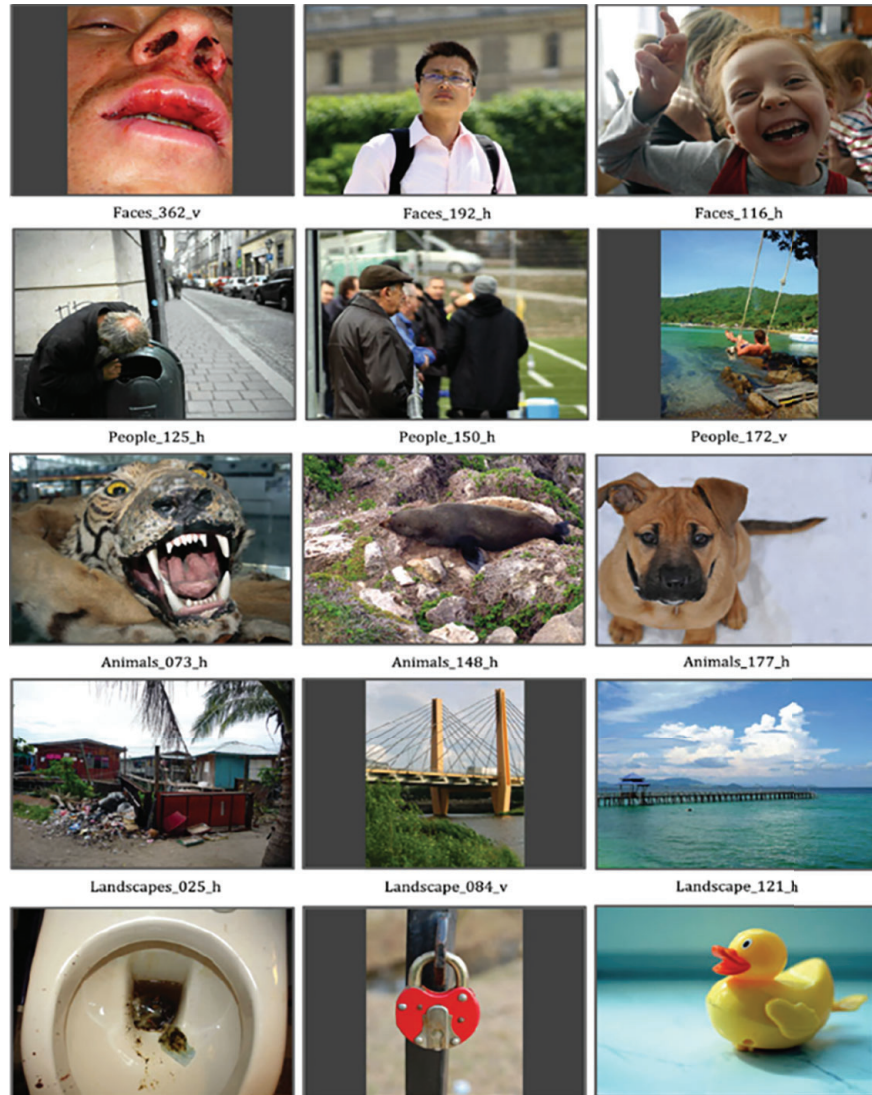
**Ключови думи:**  
шизофрения,  
депресия,  
когнитивни  
оценъчни системи,  
негативни  
симптоми,  
неврофизиологични тестове,  
функционален ЯМР

отрицателни синдроми. Различни изследвания на шизофреници установяват нормално разпределение и много добра надеждност и стабилност. Положителните и отрицателните резултати са обратнопропорционални след извличане на връзката им с общата психопатология, което доказва, че те са взаимно изключващи се. Ранните проучвания, използващи PANSS, демонстрират критерино свързана и предсказваща валидност, чувствителност към лекарства и полезност както за типологична, така и за дименсионална оценка.

Един от най-широко използваните набори от стимули е Международната афективна картинна система (International Affective Picture System) [5], набор от статични изображения, базирани на дименсионален модел на емоция. Комплектът изображения съдържа различни снимки, изобразяващи осакатявания, змии, насекоми, сцени на нападение, злополуки, замърсяване, болест, загуба, замърсяване, кученца, бебета и пейзажни сцени наред с други. Изображенията се разделят в 3 групи по отношение на съдържанието и емоцията, която биха предизвикали: позитивни, неутрални и негативни. Целта е идентифициране на изображения, които предизвикват една отделна емоция повече от други емоции (Фиг. 1).

Афективното увреждане се счита за друг критичен аспект на дефицита, който по-трудно се оценява както на клинично, така и на експериментално ниво. Има опити за прилагане на IAPS за оценка на афективното увреждане при пациенти с шизофрения<sup>[6-8]</sup>.

Stroop Color and Word Test (SCWT) измерва способността на субекта да инхибира когнитивната интерференция, известна като Stroop Effect,

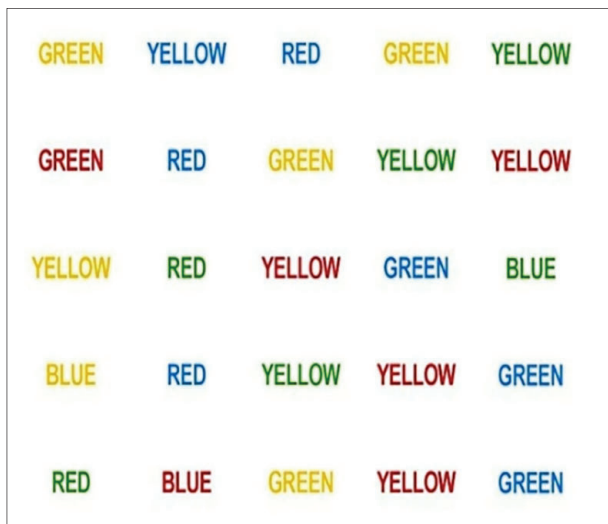


**Фигура 1:**  
Примери за негативни, неутрални и позитивни изображения от The International Affective Picture System (IAPS)

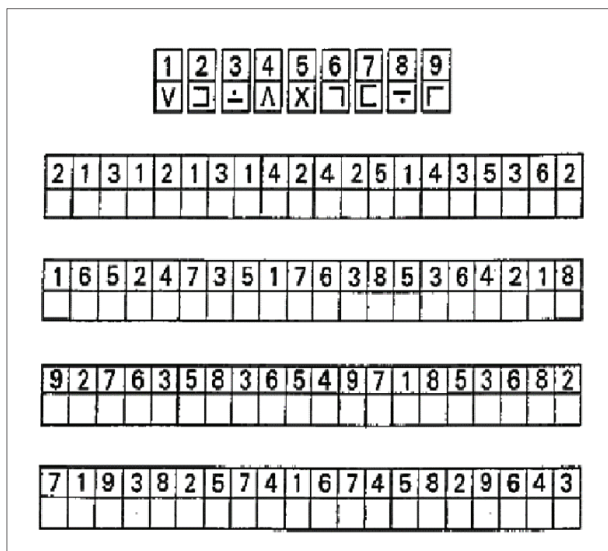
която възниква, когато обработката на един атрибут на стимул нарушава едновременната обработка на друг атрибут на стимул (Фиг. 2).

Преди повече от век изследователи, опитващи се да разберат човешкото асоциативно обучение, създават теста за заместване на цифрови символи (Digit Symbol Substitution Test – DSST) като експериментален инструмент. Истинският DSST е когнитивен тест, който използва хартия и молив и изисква субектът да свърже символи с числа с помощта на ключ, който се намира в горна-

та част на страницата. Субектът вмъква символа в празните места под ред от числа. Резултатът се определя от това колко точни символа са избрани за определеното време, което често е от 90 до 120 секунди. DSST има няколко предимства пред автоматизираното оборудване, включително простота, скорост (2 минути за разлика от 10-15 минути) и лесна наличност. Единствените необходими неща са тестовата форма, инструмент за писане и таймер; не е необходим компютър или софтуер (Фиг. 3)<sup>[9]</sup>.



Фигура 2: Stroop Color and Word Test (SCWT)



Фигура 3: Тест за заместване на цифрови символи (Digit Symbol Substitution Test – DSST)

Псевдогеменцията е другото име за депресивни заболявания с когнитивни нарушения и е въведено от Kiloh през 1961 г.<sup>[10]</sup> Това състояние се отнася до когнитивно и функционално увреждане, което имитира невродегенеративни увреждания и се изяснява с невропсихиатрични симптоми.

## Ролята на MRT в диагностиката на шизофрения и афективни разстройства

Всъщност диагнозата шизофрения се основава изцяло на психиатричната история и изследването на психичния статус. Не съществуват лабораторни тестове или биологични маркери за шизофрения.

Единственият възможен начин за разграничаване на шизофрения, биполарна депресия и голямо депресивно разстройство (MDD) е чрез използване на функционален ЯМР (fMRI) в търсенето на потенциални биологични маркери. Това може да съкрати пътя до ефективна диагностика на биологична основа.

Функционалното магнитно резонансно изображение в момента е най-широко използваната техника за изобразяване на мозъчната функция. fMRI е техника, която използва магнитно резонансно изображение за проследяване на промените в локалната оксигенация на кръвта, което от своя страна отразява нивото на локалната мозъчна активност. Първата fMRI технология е създадена през 90-те години на миналия век и в момента е един от най-добрите начини за диагностициране на психични заболявания и търсене на различни биомаркери, които могат да се използват за прогнозиране на един или повече видове разстройство.

BOLD сигналът (Blood Oxygen Level Dependent signal) е най-широко използваната fMRI техника. Обемът на кръвта, протичаща през мозъка, се увеличава, когато невроните започнат да се задействат. Този на-

учен факт съществува от 100 години. Сигналят, зависим от нивото на оксигенация на кръвта (BOLD), който се използва за количествено определяне на сигнали при функционален магнитен резонанс (fMRI) зависи от степента на оксигенацията. fMRI е специална технология, тъй като позволява напълно безопасно и неинвазивно получаване на снимки на човешкия мозък за по-малко от 10 минути<sup>[11]</sup>.

Благодарение на използването на fMRI научаваме все повече и повече за основните психични заболявания като шизофрения, депресивни разстройства, по-специално биполарна депресия и голямо депресивно разстройство. Към днешна дата халюцинациите, налудностите и нарушенията във формата на мисленето продължават да се използват за диагностициране на шизофрения. Съществуват два вида шизофрения: гефицитна и недефицитна.

Анхедония, асоциалност, алогия, самопренебрегване и когнитивно увреждане са ключови негативни симптоми като израз на дефицит при шизофрения. Структурно, страничните вентрикули са увеличени при шизофрения, което е първата морфологична находка. Освен това намаляването на количеството сиво вещество е свързано с появата на негативни симптоми; тази асоциация е особено ясно изразена в левия темпорален лоб, левия дял на малкия мозък, левия заден цингулус и левия голен париетален сулкус. Корпус калозум, ляв голен и горен фронтоокипитален фасцикулус, форцепс, таламични радиации и цингулум са сред най-очевидните аномалии на бялото вещество.

Много психични заболявания споделят когнитивни дефицити, които са най-изразени при интелектуални затруднения и най-слабо изразени



# НОВИНИ

при биполярните разстройства. В обобщение можем да кажем, че моделът на синдрома на прекъсване на връзките и многобройните неправилни комуникации между различни области на мозъка присъстват при заболяването шизофрения и нарушават различни процеси<sup>[12]</sup>. Установено е, че пациентите с шизофрения показват намалено активиране на префронталния кортекс и медуалния темпорален кортекс, както и смущения в базалните ганглии.

fMRI намира приложение не само при шизофрения, но и при афективни разстройства. Установено е, че по време на парадигмата на емоционално активиране депресираните пациенти имат значително активиране в левия медуален префронтален кортекс, десния гирус цингули и това може да бъде индикация за нови открития в патофизиологията на депресивните състояния. Префронталната кора и медуалната темпорална кора са по-малко активирани при хора с шизофрения и връзките с базалните ганглии са нарушени. Резултатите от fMRI доказват, че депресираните индивиди значително активират десния гирус цингули и левия медуален префронтален кортекс по време на парадигма за емоционално активиране, което може да е симптом на промени в тези области и разкрива нови данни за патофизиологията на депресивните състояния<sup>[13]</sup>.

Когнитивната дисфункция може да допринесе за функционални увреждания при пациенти с шизофрения и да бъде свързана с променени функционални мрежи, които служат на познанието. Установено е, че има две засегнати когнитивни функции при шизофрения – скорост на обработка на информацията и работна памет. Има доказателства за връз-

ка свързаност-когнитивност при пациенти с шизофрения<sup>[14]</sup>.

Изглежда има връзка между тежестта на негативните симптоми и функционалната свързаност между десния горзолатерален префронтален кортекс и DMN (Default Mode Network – мрежа по подразбиране). По този начин тежестта на негативните симптоми е обратнопропорционална на активността на десния горзолатерален префронтален кортекс<sup>[15]</sup>.

Симптоми като анхедония и апатия са свързани с морфометрични аномалии в две области на мозъка, замесени в награда и мотивацията – орбитофронталната кора (OFC) и стриатума. Съществува връзка между тежестта на негативните симптоми, намаляването на дебелината на OFC и високите нива на апатия с намален обем на стриатума<sup>[16]</sup>.

Пациентите с биполярна депресия имат намален обем на хипокампа, по-специално вляво и от двете страни на опашката на хипокампа в сравнение със здрави индивиди и пациенти с голямо депресивно разстройство<sup>[17]</sup>. fMRI е обещаващ метод за изследване на психозата както структурно, така и функционално. Регионът на инсулата може да бъде ключов регион, свързан с депресия. Пациентите с голямо депресивно разстройство имат по-тънко кортикално сиво вещество в инсулата. Има доказателства, че при когнитивни задачи активирането на предната/средната инсула е значително намалено при пациенти с голяма депресия. Други изследвания потвърждават съществуването на поне три абераантни области в горзолатералния префронтален кортекс. Моторният кортекс, първичната соматосен-

## Корелация между астма, екзема и ОСТЕОАРТРИТ

Учените от Stanford Medicine и техните колеги са открили, че наличието на астма или екзема увеличава вероятността от развитие на остеоартрит – сигнал, че може да има алергичен път, който да бъде таргетиран със съществуващите лекарства.

Авторите установяват, че ако пациент има астма или екзема, има 58% повишен риск от развитие на остеоартрит за около 10 години.

Ако имат и астма, и екзема, рискът нараства до 115%. За да видят ефекта от друго белодробно заболяване, което не е медирано от алергени, изследователите сравняват хроничната обструктивна белодробна болест с астма. Те откриват, че пациентите с астма имат 83% повишен риск от развитие на остеоартрит в сравнение с пациентите с ХОББ. Те заключават, че белодробното заболяване без алергичен отговор не предразполага към остеоартрит, което отново предполага, че активирането на алергичните пътища е критичният фактор.

Според Бейкър съществуващите лекарства за контрол на астмата могат да бъдат кандидати за лечение на остеоартрит. Тези лекарства инхибират мастоцитите и алергичните цитокини (странични продукти на мастоцитите, които причиняват възпаление).

„Сега имаме солидна основа за изучаване, за да видим дали насочването към пътища (като инхибиране на мастоцитите или алергични цитокини) може действително да намали развитието и/или прогресията на остеоартрит“, каза Бейкър.

зорна кора и допълнителната моторна зона са от определено значение в етиологията на депресията<sup>[18]</sup>.

Пациентите с биполарна депресия имат дисфункция на дорзалната и вентралната система, които се състоят съответно от префронтален кортекс, преден цингуларен кортекс и хипокампус, инсула, амигдала и вентрален стриатум. Не е ясно дали тези структури се активират само по време на специфични задачи или и в покой. Повечето от проучванията използват BOLD сигнали, за да открият кои области на мозъка се активират по време на определена задача<sup>[19]</sup>.

Пациентите с биполарна депресия имат по-малки обеми на сивото вещество в префронталния кортекс, темпоралния кортекс и инсулата. По-малкият обем на сивото вещество в дясната инсула може да бъде биомаркер за биполарна депресия<sup>[20]</sup>.

От невробиологична гледна точка шизофренията и биполарната депресия споделят общи черти и се различават в същото време. Пациентите с двете диагнози имат намален обем на мозъка и големи размери на вентрикулите. С помощта на VBM (Voxel-базирана морфометрия) са описани много промени в мозъчните структури при шизофрения – дефицит на обема на сивото вещество в инсулата, таламуса, цингуларния кортекс, медиалната фронтална извивка, средната и горната темпорална извивка. Пациентите с биполарна депресия имат ниски нива на обема на сивото вещество в предния цингуларен кортекс, долния фронтален гирус, инсулата, средния и горния темпорален гирус и клауструма. Като цяло, пациентите с шизофрения имат повече дефицити от тези с биполарна депресия<sup>[21]</sup>.

На настоящия етап категоричната медицинска класификация и диагностика в психиатрията не може да бъде подкрепена от солидни биомаркери, включително такива за шизофрения и депресия. Това налага многостепенен, мултиметодичен подход за повторно валидиране на психопатологичните субекти като зависими от състоянието променливи. Този подход включва както структурни изследвания в състояние на покой, така и свързания с изпълнение на задачи функционален ЯМР. Необходима е интеграцията на функционалния ЯМР с инструменти за клинична оценка и групи биомаркери. В перспектива може да очакваме да се изясняват биологичните маркери на шизофрения и депресия и по този начин да се преосмисли бъдещето на психиатричната диагностика и класификация<sup>[22]</sup>.

## Заклучение

Спектърът от негативни симптоми варира от шизофрения до афективни разстройства в различна степен и с проява на когнитивно-социални и афективни дефицити. Негативните симптоми при шизофренията повдигат редица изследователски въпроси. Необходимо са бъдещи изследвания, за да се изяснят понякога противоречивите открития за мозъчната структура и свързаност. ■

### Книгопис:

1. An. Introduction to the Life and Work of John Hughlings Jackson: Introduction. *Med Hist Suppl.* 2007;(26):3–34.
2. Marder SR, Galderisi S. The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry.* 2017; 16:14–24.

3. Kirschner M, Aleman A, Kaiser S. Secondary negative symptoms – A review of mechanisms, assessment and treatment. *Schizophr Res.* 2017; 186:29–38.
4. Kay S, Fiszbein A, Opler L. "The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia". *Schizophr Bull.* 1987;13 (2): 261–76.
5. Lang P, Bradley M, Cuthbert B. International affective picture system (IAPS): Technical manual and affective ratings. University of Florida, Center for Research in Psychophysiology; Gainesville: 1999.
6. Summary: Trémeau, F. A review of emotion deficits in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience.* 2022.
7. Peterman J, Bekele E, Bian D, Sarkar N, Park S. Complexities of emotional responses to social and non-social affective stimuli in schizophrenia. *Frontiers in psychology.* 2015; 6: 320.
8. Haralanova E, Haralano V, Beraldi A, Möller H, Hennig-Fast, K. Subjective emotional over-arousal to neutral social scenes in paranoid schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience.* 2012; 262(1): 59–68.
9. Jaeger J. Digit Symbol Substitution Test: The Case for Sensitivity Over Specificity in Neuropsychological Testing. *J Clin Psychopharmacol.* 2018 Oct;38(5):513–519.
10. Kiloh L. "Pseudodementia". *Acta Psychiatr Scand.* 1961;37(4): 336–51.
11. Poldrack, R., Mumford, J., Nichols, T. *Handbook of Functional MRI Data Analysis.* Cambridge: Cambridge University Press. 2011; doi:10.1017/CBO9780511895029.
12. Pridmore, S. Download of Psychiatry (with Chapters 3 and 20 translated into French by Désirée Fritsch, Chapter 3 translated into Italian by Ilaria Montagni, and the complete text translated into Bulgarian by Assoc. Prof. Petar Marinov), 2006, University of Tasmania.
13. Tasman A, Kay J, Jeffrey A, Lieberman J, Michael B First, Michelle B Riba. *Psychiatry.* Fourth edition. Chichester, West Sussex: John Wiley & Sons, Inc., 2015.
14. Adhikari BM, Hong LE, Sampath H, Chiappelli J, Jahanshad N, Thompson P, Rowland L, Calhoun V, Du X, Chen S, Kochunov P. Functional network connectivity impairments and core cognitive deficits in schizophrenia. *Hum Brain Mapp.* 2019 Nov 1;40(16):4593–4605.
15. Brady R Jr, Gonsalvez I, Lee I, Öngür D, Seidman L, Schmahmann J, Eack S, Keshavan M, Pascual-Leone A, Halko M. Cerebellar-Prefrontal Network Connectivity and Negative Symptoms in Schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2019 Jul 1;176(7):512–520.
16. Kirschner M, Schmidt A, Hodzic-Santor, B, Burrell A, Manoliu A, Zeighami Y, Yau Y, Abbasi N, Maatz A. Orbitofrontal-Striatal Structural Alterations Linked to Negative Symptoms at Different Stages of the Schizophrenia Spectrum. *Schizophr Bull.* 2021;47(3):849–863.
17. Cao B, Passos I, Mwangi B. Hippocampal subfield volumes in mood disorders. *Mol Psychiatry.* 2017;22(9):1352–1358
18. Yin Z, Chang M, Wei S, Jiang X, Zhou Y, Cui L, Lv J, Wang F, Tang Y. Decreased Functional Connectivity in Insular Subregions in Depressive Episodes of Bipolar Disorder and Major Depressive Disorder. *Front Neurosci.* 2018 Nov 14;12:842.
19. Zovetti N, Rossetti M, Perlini C, Maggioni E, Bontempi P, Bellani M, Brambilla P. Default mode network activity in bipolar disorder. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2020 Sep 8;29:e166.
20. Wang X, Luo Q, Tian F, Cheng B, Qiu L, Wang S, He M, Wang H, Duan M, Jia Z. Brain grey-matter volume alteration in adult patients with bipolar disorder under different conditions: a voxel-based meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci.* 2019 Mar 1;44(2):89–101.
21. Maggioni E, Crespo-Facorro B, Nenadic I. Common and distinct structural features of schizophrenia and bipolar disorder: The European Network on Psychosis, Affective disorders and Cognitive Trajectory (ENPACT) study. *PLoS ONE.* 2017;12(11):1–22.
22. Todeva-Radneva A, Paunova R, Kandilarova S, Stoyanov D. The Value of Neuroimaging Techniques in the Translation and Trans-Diagnostic Validation of Psychiatric Diagnoses – Selective Review. *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 2020, 20, 1–14.