



# „КОСМОС“ В ТЕСТ ЗА ПО-НАДЕЖДНИ ДИАГНОЗИ И ЛЕЧЕНИЕ В ПСИХИАТРИЯТА

ХОРТЕНЗИЯ МАРКОВА  
СНИМКИ: ВАСИЛ ПЕТКОВ

**Х**алюцинации и налудни идеи, дезорганизирано поведение. 32-годишна жена проявява всички положителни симптоми на активната фаза на шизофренията. В статистиката тя е 1 от 100 - толкова души средно биват засегнати от това тежко психично разстройство. Бъдещето пред нея е

нерадостно.

## ШИЗОФРЕНИЯТА ОПУСТОШАВА ЛИЧНОСТТА

за няколко години, засягайки живота на страдащия и близките му. Проявява се още в ранна юношеска възраст и може да бъде разпозната в признаци на социална дезадаптация, изолация и други. Ако бъде диагностицирана

съвсем рано с категорична и надеждна диагноза, последвана от своевременна интервенция и правилно лечение, може да се избегне неблагоприятното протичане на психози, които обикновено водят до тежка инвалидност. И така да се спре деградацията на личността, което в крайна сметка е от обществено значение.

Такава полезна практика е

## АБСОЛЮТНО ВЪЗМОЖНА В БЪДЕЩЕ,

каквото ни предлага с усилената си работа един български екип. През последните години в тяхната лаборатория, базирана в Научния институт на МУ Пловдив, акад. проф. д-р Дроздстой Стоянов и неговите колеги д-р Катрин Арютова, доцент д-р Севдалина Кандиларо-

ва, д-р Анна Тодева-Раднева и д-р Росица Паунова усъвършенстват нова методология за важен ъпдейт в психиатрията.

Но още малко предистория защо трудът им е така ценен.

Във времето преди д-р Вилем Ейнтховен да извърши първата електрокардиограма (през 1903 г.) лекарите знаели, че биенето на сърцето произвежда електрически за-

ряд, но нямали инструменти, с които да проучат това явление. За своя особен принос в развитието на медицинската наука нидерландският физиолог е удостоен с Нобелова награда. Почти 120 години след неговото революционно откритие в кардиологията електрокардиограмата (ЕКГ) и ехокардиографията (ЕхоКГ) са базови в диагностиката - те доказват миокарден инфаркт и



сърдечносъдови заболявания.

Чрез точни инструментални методи – образни или други, се разкриват заболявания във всички медицински специалности. В ендокринологията, ако трябва да бъде доказан захарен диабет, се измерва стойността на глюкозата в кръвта. В ортопедията и травматологията се използват образни методи като рентгенови снимки. Само в психиатрията не се е променило стандартното поставяне на диагноза

## ОТПРЕДИ ЦЕЛИ 100 ГОДИНИ.

Тоест и днес, както преди век специалистите разчитат единствено на наблюдения, получени от самия пациент или от трети лица – негови близки или познати. На базата на тази информация се правят заключения за вътрешните преживявания на индивида. Широко използвани от клиницистите са и наръчниците Международна класификация на болестите (МКБ) и Диагностично-статистическият наръчник на психичните разстройства (ДСМ), макар да са с ниска валидност. Все още няма достъпен метод, който да се използва ежедневно от клиничните психиатри и да дава биологично валидна инфор-

мация за наблюдаван синдром или за болест като цяло.

В същото време невропсихиатричните разстройства (НПР) засягат приблизително 15% от световното население. Възможността за ранно диагностициране, особено на млади и трудоспособни хора, придобива глобално социално-икономическо значение.

Важно е утвърждаването на клинично приложим инструмент в ежедневно психиатрична практика. Потенциалът за насърчаването на такъв е именно в методологията, разработена от екипа на акад. проф. д-р Дроздстой Стоянов. Списание „Космос“ получи възможност да стане част от техните тестове

## В КАЧЕСТВОТО СИ НА „ЗДРАВА КОНТРОЛА“

и така да научи върху какво точно работят специалистите.

Функционалният ядрено-магнитен резонанс (фЯМР) е сред най-често използваните невроизобразителни техники при проучването на психичните разстройства. Многобройните научни изследвания с фЯМР и получените резултати са ценен информационен източник, но срещат проблем при използването в практиката. Нашите учени ус-

пяват да създадат парадигма, която да се справи с това ограничение.

В същината на процеса ни въвежда д-р Катрин Арютова, докторант към Медицинския университет, която работи клинична психиатрия от пет години. Нейната работа е свързана основно с изследване на шизофренно болни и депресивно болни, като двата синдрома се сравняват чрез прилагането на скала за



самооценка в ЯМР.

Как става това?

„Структурното изобразяване се използва в клиничните и научните лаборатории, като при него получаваме данни за структурата и макроскопските аномалии, които могат да настъпят при пациента. Може да се видят аневризми, тумори и по-големи нарушения – обяснява д-р Арютова. – Функционалното изобразяване може да бъде два вида – в покой и при изпълнение на задача. Ние правим и двата.

В покой основно изследваме свързаността на мозъка – как определени зони, които имат значение за определени функции, общуват помежду си. При изпълнение на задачи наблюдаваме различните активации. Сравнявайки двата метода на функционално изобразяване, какво гледаме? Това е един съд, представете си в мозъка, който съдържа определено количество оксигенирана кръв. Тя е наситена с кислород. Когато мозъчната активност е по-висока, се увеличава консумацията на кислород. На базата на натрупването на кислород в

## Методологията им има потенциал да валидира инструменти за оценка, които да се основават на надеждни невробиологични маркери

съдовете расте оксигемоглобинът, а ЯМР ни показва повишаване на интензитета на сигнала и това е за нас активация.“

Какво представлява тестът?

Здравата контрола или пациентът е сложен в ЯМР, като процесът започва с

## РЕСТИНГ – СЪСТОЯНИЕ НА ПОКОЙ.

Тази фаза разкрива изключително много на специалистите. После се поставят задачи от два типа – с въпроси или с изображения.

Задачата с изображенията разкрива разликите между емоционалната и когнитивната дейност. Картинките са позитивни, негативни и неутрални. Човек трябва да следи и да реагира на тях, отчитайки само геометричната форма, в която се намират, без да бъде отвличано вниманието му от тяхното съдържание.

При задачата с въпросите се прилага ПДС скалата, която се състои от твърдения от три типа. Първият са параноидно специфични, вторият – депресивно специфични, и третият са на общите интереси.

Отговорите на човек показват какви активации има в мозъка му. От това съответно може да се направи извод дали тази скала има някаква биологична валидност.

В работата си екипът разграничава пациенти от здрави контроли и отделни болестни единици като параноя и депресия.

„До един милиметър резолюция обикновено използваме и можем в така наречения воксел – 3D пиксел, да измерим каква част е бяло, каква част е сиво мозъчно вещество или друга тъкан – казва доцент д-р Севдалина Кандиларова. – При пациент с депресия откриваме в малки

кълстерчета, че сивото мозъчно вещество е редуцирано. Това не може да се види при обикновен магнит, а трябва да се обработи. Трябва да се сравнят здрави контроли с пациенти, тъй като при анализирани и сравняване на активността намират различия.“

Резултатите от техните проучвания спомагат за биологичното разбиране на психопатологични феномени като когнитивните дефицити, нарушенията на вниманието и дезорганизираното поведение, които са чест белег на шизофрения. Освен това прилагат мутивариантен линейен модел (MLM), което позволява да се идентифицират

## ПАЦИЕНТИ С ШИЗО- ФРЕНИЯ И ДЕПРЕСИЯ.

„Тайните“ на мозъка се пазят в невронните мрежи, които представляват специфични модели на синхронна дейност.

Тройната мрежа при здрави индивиди се състои от Default Mode Network (DMN), Central Executive Network (CEN) и Salience Network (SN).

DMN е най-широко изучената мрежа, като в нея влизат медиалната префронтална кора, заден цингуларен гирус, прекунеус и ангуларен гирус. Тя се активира, когато индивидите се фокусират върху вътрешните си преживявания, и е в покой – при мечтаене, предвиждане на бъдещето и репродукция на спомени.

CEN участва в изпълнителни функции и целенасочените, когнитивно натоварени задачи. Играе важна роля във вземането на решения и модулирането на активното внимание. Съставните части на тази мрежа са дорзолатерален префронтален кортекс и заден парие-

# МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНО ИЗОБРАЗЯВАНЕ



ФМРИ се прилага при две условия – в състояние на покой и при изпълнение на определени когнитивно/емоционално натоварени задачи.

## „Тайните“ на мозъка се пазят в невроналните мрежи, които представляват специфични модели на синхронна дейност

SN взема участие в сложни функции като комуникация, социално поведение и самосъзнание чрез интегриране на сензорна, емоционална и когнитивна информация. Съставните елементи са предна инсула и преден цингуларен гирус. Свързана е с модулирането на превключването между DMN и CEN.

„При шизофренията в покой би трябвало да има повишена активност в DMN, но ние наблюдаваме, че има хиперсвързаност в SN, която служи за превключване на вниманието и придаване на важност на определени събития. Съответно, когато този кръг е нарушен се нарушават и другите мрежи – разяснява д-р Арютова. – При изпълнение на задача от шизофренно болни виждаме активация в ангуларния гирус, задната цингуларна кора – това са DMN, които трябва да са активни в покой. Кое е абнормно.

При депресията, от своя страна, няма качествени аномалии, по-скоро количествени. Наблюдаваме, че

в покой има необичайни инхибиторни връзки в DMN и SN. Това е свързано с повишеното преживяване и склонността към предъвкване на негативни преживявания и вътрешни мисли, характерно за пациентите с депресивен епизод.“

В човешкия мозък

### ИМА НАД 100 МИЛИАРДА НЕВРОНИ,

които помежду си правят над 100 трилиона синапси. Тоест това са изключително много връзки и във всяка една може да настъпи някаква биохимична дисфункция и прекъсване на свързаността между различните мозъчни зони.

„При шизофренията във всеки етап от живота на човек могат да се наблюдават определени аномалии, които да доведат до експресията на болестта – подчертава д-р Арютова. – В най-ранното развитие и още в пренаталното може да има генетични аномалии в ДНК, които обаче играят ролята на предразположение

към развитието на заболяването.

### НЯМА ИДЕНТИФИЦИРАН ТОЧЕН ГЕН,

който да е отговорен за шизофренията. По време на юношеството наблюдаваме така наречената продромална фаза, която е тази преди същинската изява на болестта.

Тогава нарушенията може да настъпят в „окастриянето“ на невроните. В ранната зрялост е установено, че има нарушена свързаност между отделните мозъчни легиони. Вече във фазата на хроничната шизофрениа наблюдаваме дори невронна смърт, намаляване на обема на мозъчната тъкан и изтъняване на кората.“

Най-разпространената теория за шизофренията е допаминавата хипотеза, за която през 2000 г. Карлсон печели Нобелова награда.

„Тя гласи, че в мезолимбичния път има повишена допаминна активност. Допаминът е невротрансмитер, много важен за мотивацията на целенасочената активност. Шизофренните симптоми са три вида: позитивни – халюцинации, нелудности, дезорганизирано поведение; негативни – социална дезадаптация; когнитивни – нарушение



Откритията на екипа могат да послужат за интегрирането на терапевтичен метод, който да работи чрез комбиниране на психофармакологичен подход, като се използва кетамин. Такъв транслационен терапевтичен подход може да доведе до трайно подобрение на състоянието и в крайна сметка да оптимизира прогнозата на заболяването.

на вниманието, неспособност за вземане на решения и други.

Допаминавата хипотеза обяснява успешно позитивните видове симптоматика. Според нея в този път – мезолимбичния – на допамин е повишена активността, докато в мезокортикалния път тя е понижена, което пък обяснява по-скоро негативните симптоми.

Много важна е ролята на глутамата в генезата на шизофренията, който е основният възбуден невротрансмитер в мозъка, регулиращ съответно активността на останалите невротрансмитери. Най-простото казано, когато глутаматът расте, допаминът намалява и това става посредством ганг-интерневрона. Тоест той действа като спирачка.“

С потенциал за

### МНОГО ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОЛЗИ

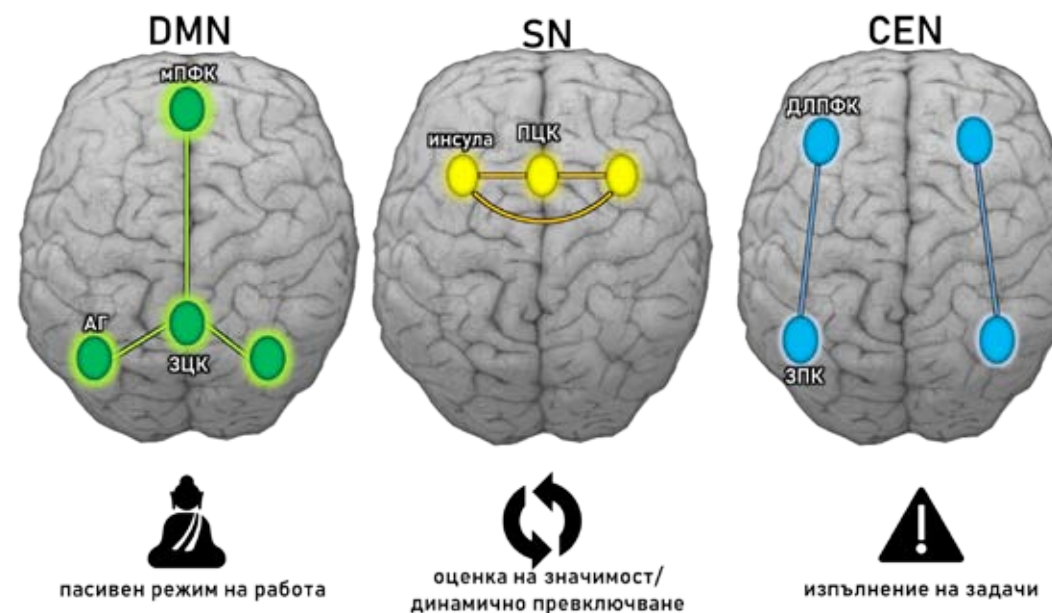
е това, което д-р Арютова и нейните колеги наблюдават и научават в своите проучвания и тепърва ще научават. В редица свои проекти те си сътрудничат с учени от цял свят.

„При депресията например, особено тази с висок самоубийствен риск, изключително резултатно действа лечение с кетамин, който е най-ефективният антисуициден апарат. Недостатъкът е, че с много кратко действие. Затова препаратите се предлагат под формата на капки за нос. Чрез невромодулация бихме могли да удължим ефекта на кетамин. Както и като превенция

за последващи епизоди.

Бъдещите ни планове са да използваме фармакологичен ядрено-магнитен резонанс – с методите на фармакологията бихме могли да прилагаме определени субстанции и да наблюдаваме тяхното действие в реално време в покой или при изпълнение на задача. Това би ни дало много важна информация как точно и на какви нива действат определени субстанции. И също може да служи за разработването на бъдещи медикаменти.“

Екипът допринася за валидирането на методики, които могат да променят в положителна посока диагностиката и работата на практикуващите в психиатрията, така че освен всичко да се пестят ресурси.



Нарушената координация между тройната мрежа DMN/CEN/SN се свързва с дисбаланс между вътрешно и външно фокусирано внимание и с нарушения в когницията, които са типичен белег на психотичните разстройства.

От Дисертационен труд на д-р Катрин Арютова, авторски илюстрации.

# Разчитаме да създадем програми за ранна интервенция при тежки психични разстройства

**– Как с Вашия екип се обединихте около идеята, че бъдещето на психиатрията зависи от невроизобразителните методи?**

– Всичко започна преди много години, когато бях студент в пети курс медицина и за първи път в обрзватната диагностика започна да се коментира възможното приложение на функционалния ядрено-магнитен резонанс заедно с много други техники. За разлика от методи като например позитронната томография, които могат да изобразяват рецепторни структури, функционалният резонанс – освен че би могъл да картира рецепторни мрежи и системи, позволява прилагане на задачи. Това може би е най-важното след съображението, че другите методи натоварват с радиоизотопи.

Няма друг метод, който да позволява изпълнения на задачи. Така ми хрумна, че вместо задача, която да играе ролята само на стимул, за да се активира някаква част на мозъка, бихме могли да прилагаме тестове, които използваме като лекари. Преди осем години закупихме апаратура и това трансформира интелектуалната енергия на идеята в изследователско усилие, че психодиагностичните тестове, използвани в психиатрията, биха могли да бъдат сравнявани и съпоставяни с функционалния ядрено-магнитен резонанс.

Започнахме нашата експериментална работа на практика през 2015 г., след като спечелихме проект по оперативна програма за конкурентоспособност на българската икономика.

След това бяхме съвсем сами на терен, тъй като методът и до днес не



се владее от други експерти. Дори да има технологичната възможност да се прилага, няма кой да го интерпретира по начина, по който ние го правим. Срещите с останалите колеги са различни истории, но както е казал поетът Руми: “Това, което търсиш, търси теб”.

**– Практикуващите психиатри ще спечелят или ще загубят от това?**

– В перспектива идеята е да спечелят. Голямото предизвикателство е следното: ако ние разчитаме на прилагането на самия метод, бихме могли да забогатеем и бихме могли да експлоатираме ресурсите на здравното осигуряване по същия начин, както правят уважаваните колеги в други области. Закупувайки огромен брой такива

апарати, бихме могли да изследваме свързаността при всеки втори пациент. Което би било изгодно за този кръг от професионалисти, който владее метода.

Аз обаче гледам десет години напред и си казвам, че всички тези хора, които ще бъдат привлечени от изгодата, от кариерните възможности, ще си отидат, и мисля какво ще остане. Така стигам до извода, че всъщност голямата задача не е да направим магнитните резонанси в цялата страна от 30 на 60, като от тях половината да работят единствено и само за да обслужват психиатричната помощ. Това ми се струва евтина амбиция. В момента клиничните психиатри използват, да речем, 300 интервюта и тестове. Както им дойде, абсолютно безраз-

борно. Ако искат да направят клинично тестване на някаво лекарство, за което се плаща доста, ще използват един конкретен инструмент, предоставен от компанията, и ще си затворят очите, че може би диагнозата може да е малко по-различна, лечението вероятно може да бъде различно в името на материалния интерес.

По същия начин, ако трябва да се изготви експертно становище по сериозен проблем – вмняемост, невменяемост, правна отговорност – нещата ще избере инструменти и подход, които да отговарят на тяхното намерение да докажат каквото искат. При набор от 20 инструмента при написване на експертно становище или извършване на клинична оценка с оглед на приложението на нови лекарства, ако всички те са валидирани, то на тези тестове ще може да се разчита за една надеждна, валидна диагноза. И едно-две поколения ще работят при сегашните или преходни условия, но следващите ще работят с 20 валидирани инструмента и това, което измерват, ще има обективен корелат. Ще го знаят и другите професионалисти, с които трябва да бъде споделена информацията.

**– Какви са ползите за пациентите и за обществото?**

– По-добър и по-адекватен контрол върху публичните ресурси. Икономия. Вместо да купиш за изключително сериозна сума, която вероятно превишава 30 – 40 милиона лева, нова апаратура, би могло за 2 – 3 милиона, което включва софтуер, хардуер, обучение на персонал, да постигнеш по-добро качество на живот на пациентите. И по-доброто им интегриране в обществото. Без преразход на средства.

При отделния пациент ползата е свързана с оптимизацията на избора на определен медикамент. Да съкрати времето, в което се сменят лекарства. Защото постоянната смя-

на на лекарства също допринася за резистентност към лечението.

Отделно от това разчитаме да създадем програми за ранна интервенция. Което означава при особено злокачествено протичащите тежки психични разстройства – биполарни разстройства и шизофрения, които имат ранно начало, да направим своевременна диагноза на риска.

Накратко казано, ако се скринира една популация на деца с промяна в поведението, в емоционалното функциониране, намаляване на успеха в училище, социално дистанциране и т.н., вече училищният педагог или семейство ще го реферира към служба за ранна интервенция, където ще се направи много по-обстоятелствена оценка на риска. И въз основа на тази оценка ще започне своевременна интервенция, за да се избегне неблаго-

приятно протичане на психози, които обикновено водят до тежка инвалидност. Идентификацията на тези хора в риск също би могла да бъде подпомогната с фЯМР.

**– Към какво се стремите като по-нататъшни резултати?**

– Разширяване на репертоара на изследвания в посока на количествена магнитно-резонансна томография, което означава толкова прецизна разделителна способност на измерването, че едва ли не да се виждат групи клетки.

Разширяване на спектъра на нашите възможности в посока на спектроскопия – това е метод, който измерва концентрацията на определена нервна субстанция в мозъка и графично изглежда по различен начин от фЯМР. Това свежда изследването от физиологично на молекулярно и на неврохимическо ниво.

Акад. проф. д-р Дроздстой Стоянов и неговите колеги д-р Катрин Арютова, доцент д-р Севдалина Кандиларова, д-р Анна Тодева-Раднева и д-р Росица Паунова (от ляво надясно).

