МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО ПСИХИАТРИЯ И МЕДИЦИНСКА ПСИХОЛОГИЯ

Д-р Младен Германов Пенчев

КОГНИТИВНИ НАРУШЕНИЯ И ГЕНЕТИЧНИ МАРКЕРИ ПРИ ПАЦИЕНТИ С БИПОЛЯРНО АФЕКТИВНО РАЗСТРОЙСТВО, ШИЗОФРЕНИЯ И ТЕХНИТЕ РОДСТВЕНИЦИ

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на образователна и научна степен „доктор”

по научна специалност психиатрия

Научен ръководител: Проф. д-р Вихра Крумова Миланова, дмн

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Въведение 11

II. Литературен обзор 12

1. Начало и прогресия на неврокогнитвните нарушения при БАР и шизофренно разстройство 14
2. Сравнение между профилите на когнитивни нарушения при двете заболявания 21
3. Генетични хипотези за двойствената природа на връзката между когниция и риск за биполярно разстройство 22
4. Проучване на когнитивните нарушения при биполярно и шизофренно разстройство в българската психиатрична наука 24
5. Измерване на когнитивните функции 26
6. Работна памет, внимание, моторни функции, екзекутивни функции, визуално търсене и словесна гладкост 26

6.1. Работна памет 26
6.2. Внимание 27
6.3. Моторни функции 28
6.4. Екзекутивни функции и визуално търсене 30
6.5. Словесна гладкост (флуентност) 33

7. Генетични маркери при пациенти с биполярно афективно разстройство и шизофрения 36

III. Материали и методи 47

1. Цели 47
2. Задачи 47
3. Използвани диагностично-оценъчни инструменти 50
4. Генетични методи 52
5. Статистическа обработка 52

IV. Резултати 53

А. Демографски характеристики на извадката. 53

Б. Клинични характеристики на извадката. 63

В. Оценка на когнитивните функции 76

Г. Сравнение на успеха при завършване на средно образование на двете групи

пациенти и контролите с или без родственици пациенти 89

Д. Сравнение на резултатите от когнитивните тестове на участниците пациенти с фамилна обремененост и участниците без фамилна обремененост 90

Е. Влияние на различни фактори, свързани с хода и клиничната картина на заболяванията, върху когнитивните функции на пациентите с биполярно афективно разстройство и шизофренно разстройство 92

Ж. Анализ на резултатите от прицелното секвениране на база ендофенотипна подялба 101

V. Обсъждане 118

1. Сравнение на средния успех 120

2. Сравнение на резултатите от когнитивните тестове 122

3. Сравнение на контролите родственици на двете групи пациенти..... 127

4. Сравнение на пациентите, които са фамилно обременени, с пациентите, които нямат фамилна история..... 130

5. Влияние на различните фактори върху когнитивните способности 132

6. Анализ на резултатите от генетичното изследване.....141

7. Влияние на конкретни полиморфизми върху когнитивните способности..... 84

8. Анализ на общия резултат (Z-скор).....145

9. Описание на клинични случаи 146

VI. Изводи и приноси.....148

Изводи.....148

Приноси и ограничения..... 149

Резюме 150

Summary.....152

VII. Използвана литература 154

VIII. Приложения 175

СПИСЪК НА ФИГУРИТЕ

Фигура 1. Разпределение на участниците в проучването според пола, средната възраст и диагнозата

Фигура 2. Разпределение по пол и семеен статус на всички участници в изследването

Фигура 3. Графично представяне на разпределението на контролите по пол и семеен статус

Фигура 4. Данни за биполярните пациенти по пол и семеен статус

Фигура 5. Разпределение на пациентите с шизофренно разстройство по пол и семеен статус

Фигура 6. Среден успех на групите участници в проучването

Фигура 7. Разпределение на пациентите с биполярно афективно разстройство според началото на боледуването

Фигура 8**.** Разпределение на пациентите с биполярно афективно разстройство според продължителността на боледуването

Фигура 9. Разпределение на пациентите с биполярно афективно разстройство според броя на хоспитализациите

Фигура 10. Разпределение на пациентите с шизофренно разстройство според началото на заболяването

Фигура 11. Разпределение на пациентите с шизофренно разстройство според годините, прекарани в болест

Фигура 12. Разпределение на пациентите с шизофренна психоза според броя на хоспитализациите

Фигура 13**.** Сравнение между контроли, биполярни и пациенти с шизофренна психоза при представянето на TMT - A (вертикално резултатите в секунди)

Фигура 14. Сравнение на резултатите при решаването на TMT - B между различните групи участници в проучването

Фигура 15. Сравнение на отношението на средните стойности на резултатите TMT - A / TMT – B

Фигура 16. Сравнение на разликата на средните стойности на резултатите TMT - A и TMT - B

Фигура 17. Графика, представяща сравнението между трите групи участници при DST

Фигура 18. Графично представяне на сравнението между групите пациенти при VFT

Фигура 19. Графично сравнение на средните стойности за всички тестове между контроли, пациенти с биполярно разстройство и пациенти с шизофренно разстройство

Фигура 20. Графично представяне на континуума при когнитивно засягане между контроли неродственици на пациенти, контроли родственици на пациенти и пациенти

СПИСЪК НА ТАБЛИЦИТЕ

Таблица 1. Общи данни за извадката по пол, възраст, успех и образование

Таблица 2. Разпределение на участниците по пол, диагнози и възраст

Таблица 3. Данни за здравите контроли по пол, възраст, среден успех и образование

Таблица 4. Разпределение на биполярните пациенти по пол, възраст, успех и продължаване на обучението

Таблица 5. Разпределение на пациентите с шизофренно разстройство по пол, възраст, среден успех и продължаващо образование

Таблица 6**.** Разпределение на пациентите с биполярно разстройство според клиничната картина

Таблица 7. Данни за процента пациенти с биполярно разстройство, които са правили опит за самоубийство

Таблица 8. Данни за клиничните характеристики на пациентите с шизофренно разстройство

Таблица 9. Разпределение на пациентите с шизофренно разстройство според степента на изразеност на негативната симптоматика

Таблица 10. Данни за разпределението на пациентите с шизофренна психоза според степента на възстановяване по време на лечение

Таблица 11. Значимост при сравнение на разликата между TMT-A и TMT-B при пациентите с биполярно разстройство и шизофрения

Таблица 12. Разлики в средните стойности и значимост при сравнение на резултатите на контроли родственици на пациенти и контроли неродственици на пациенти

Таблица 13. Средни стойности и значимост при сравнение на резултатите на контроли родственици на пациенти с биполярно разстройство и контроли родственици на пациенти с шизофренно разстройство

Таблица 14. Разлики в средния успех при завършване на училище на трите групи – здрави контроли, контроли родственици и пациенти

Таблица 15.1. Разпределение на участниците пациенти, според липсата и наличието на фамилна обремененост с психиатрично заболяване

Таблица 15.2. Разлика в резултатите на пациентите с биполярно афективно разстройство с и без обремененост с психични заболявания

Таблица 15.3. Разлика в средните стойности в резултатите на пациентите с шизофрения, с и без фамилна обремененост

Таблица 16. Данни за TMT – A

Таблица 17. Данни за TMT – B

Таблица 18. Данни за DST при пациенти с БАР

Таблица 19. Данни за VFT при пациенти с БАР

Таблица 20. Данни за факторите на влияние върху TMT – A при пациенти с шизофренно разстройство

Таблица 21. Данни за TMT–B при пациенти с шизофренно разстройство

Таблица 22. Данни от регресионния анализ за DST при пациенти с шизофренно разстройство

Таблица 23. Данни за VFT при пациенти с шизофренно разстройство

Таблица 24. Честотата на полиморфизмите според диагнозата

Таблица 25. Зависимостите на резултатите от TMT – A от съответните полиморфизми

Таблица 26. Зависимости на резултатите от TMT–B от съответните полиморфизми

Таблица 27. Зависимостите на резултатите от DST от съответните полиморфизми

Таблица 28. Зависимостите на резултатите от VFT от съответните полиморфизми

Таблица 28.1. Зависимост на общия резултат при решаването на четирите теста, приведен към Z-скор, от полиморфизмите

Таблица 29. Полиморфизми, привлекли вниманието ни при настоящото изследване

Таблица 30.1. Предиктивна стойност на модела

Таблица 30.2. Коефициенти

Таблица 31. Влиянието на полиморфизмите върху успеха

Таблица 32. Влияние на броя на полиморфизмите върху справянето с когнитивните тестове при пациентите с шизофрения

Таблица 33. Влияние на броя на полиморфизмите върху средния успех при завършване на училище при пациентите с шизофрения

Таблица 34. Влияние на броя на полиморфизмите върху когнитивните тестове и средния успех при контролите и биполярните пациенти

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

ANK3 = ankyrin 3

ARC = activity-regulated cytoskeleton-associated protein

BDNF = brain-derived neurotrophic factor

CACNA1C = Calcium Voltage-Gated Channel Subunit alpha 1C

CACNA1S = Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha 1S

COMT = Catechol-O-methyltransferase

COWAT = Controlled oral word association test

DAO = D-amino-acid oxidase

DAOA = D-amino-acid oxidase activator

DBH = Dopamine beta-hydroxylase

DGKH = diacylglycerol kinase

DISC1 = Disrupted in Schizophrenia 1

DISC2 = Disrupted in Schizophrenia 2

DLG = Discs large homolog

DLGAP2 = DLG Associated Protein 2

DST = Digit Symbol Test

DTNBP1 = dystrobrevin binding protein 1

FLNA = filamin A

GSN = Gelsolin

GWAS = genome-wide association studies

IQ = intelligence quotient

KIBRA = kidney brain cytoplasmic protein

MB-COMT = membrane-bound catechol-O-methyltransferase

MUC5B = Mucin 5B

MUC6 = Mucin 6

MYO5B = myosin 5B

NMDAR = N-methyl-D-aspartate receptor protein complexes

NRG1 = Neuregulin 1

proBDNF = pro-brain-derived neurotrophic factor

S-COMT = soluble catechol-O-methyltransferase

SLC18A2 = Solute Carrier Family 18 Member A2

SLC6A3 = Solute Carrier Family 6 Member 3

SLC6A4/5-HTT = Solute Carrier Family 6 Member 4/5-hydroxytryptamine transporter

SNP = Single nucleotide polymorphism

TMT = Trial making test

VFT = Verbal fluency test

WCST = Wisconsin Card Sorting Test

WDR55 = WD Repeat Domain 55

WTCCC = Wellcome Trust Case Control Consortium

БАР = биполярно афективно разстройство

ДИП = Диагностично Интервю за Психози

ЕКТ = електроконвулсивна терапия

МКБ-10 = Международна класификация на болестите – десето издание

РНК = Рибонуклеинова киселина

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Биполярното афективно разстройство (БАР) и шизофренията са хронични заболявания с голяма социална значимост. В по-голяма степен шизофренията, но и биполярното афективно разстройство водят до ограничения във възможностите за социална адаптация и до намалена работоспособност. Едни от водещите причини за тези болестни последици са нарушенията в когнитивните способности, свързани с тези заболявания, като внимание, памет, екзекутивни функции. В последните десетилетия се промени научното виждане за липсата на когнитивни нарушения при биполярно афективно разстройство и се установиха доказателства за наличие на сериозни промени в когницията не само при шизофрения, но и при биполярно афективно разстройство. Нарушенията при биполярно афективно разстройство не са в толкова голяма степен, както при шизофрения, но са безспорен факт. Причините за тези нарушения и при двете заболявания са все още до голяма степен неясни, но усилията на научната общност са насочени към търсене на генетичните основи както за развитието на биполярно разстройство и шизофрения, така и за когнитвните нарушения в частност.

В настоящата разработка се обсъждат когнитивните нарушения при биполярно афективно разстройство и шизофрения и предполагаемите генетични причини за тези нарушения. Представени са резултатите от проведените когнитивни тестове, отразяващи нарушенията, и от направените генетични изследвания както у болните с двете заболявания, така и при техни родственици първа и втора степен, като резултатите са сравнени със здрави контроли.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Шизофренията е психично заболяване, характеризиращо се със значима степен на инвалидизация. Доминиращите симптоми на това заболяване могат да се категоризират като позитивни, включващи налудности и халюцинации, и негативни - като афективно изравняване, анхедония, алогия, апатия, абулия (Mueser and McGurk, 2004). Когнитивният дефицит при шизофрения се асоциира с дезорганизация и негативни симптоми (Cohen et al., 1999; Green et al., 2000; Kerns and Berenbaum, 2002), както и с негативни функционални последствия (Green, 1996; Green, 1998; Weinberger and Gallhofer, 1997). Когнитивните симптоми включват дефицитите във вниманието, процесуалната скорост, паметта, екзекутивните функции - нарушения, за които има все повече научни доказателства (Reichenberg and Harvey, 2007; Strassnig et al., 2018).

Шизофренията е заболяване, което води до прогресивен спад в социалното и когнитивно функциониране. Въпреки че в повечето случаи протича пристъпно, възстановяванията между пристъпите с остра симптоматика не са пълноценни. Обикновено се оформя социално отдръпване, самоизолация, безинициативност и са налице трудности в организацията на социалния живот. Пожизнената болестност се движи в рамките на 1%, като е разпространена с приблизително еднаква честота в различните географски зони. Едногодишната заболеваемост е между 0,1 и 0,7% , за България – 0,62% (Миланова и сътр., 2013).

Биполярното афективно разстройство, от друга страна, е заболяване, протичащо фазово, обикновено с редуване на манийни и депресивни епизоди и светли интервали между тях. Заболяването води до снижение на социалното функциониране на пациентите (Martino et al., 2011; Depp et al., 2012). В епидемиологичен план трябва да се спомене, че пожизненият риск за биполярно афективно разстройство първи тип се оценява между 0,5 и 2,5%, а за втори тип - между 0,2 и 5% (Миланова и сътр., 2013).

През последните няколко десетилетия се натрупаха достатъчно доказателства за наличието на когнитивни нарушения при пациентите с биполярно афективно разстройство. Още по-отдавнашни са данните за изразения когнитивен дефицит, развиващ се в хода на шизофренното

разстройство. Неслучайно Крепелин нарича това заболяване „Dementia Praecox". Сравнително скорошни метаанализи върху неврокогнитивните нарушения при биполярно и шизофренно разстройство сочат, че различията между двете заболявания, що се касае до когницията, са по-скоро количествени, отколкото качествени (Depp et al., 2012; Fett et al., 2011). Може да се каже, че когнитивните дисфункции са едни от водещите белези на шизофренното разстройство (Gold and Harvey,1993; Heinrrich and Zakzanis, 1998; Bora et al., 2010a). Биполярното разстройство също е свързано с когнитивни дефицити в сфери като екзекутивни функции, внимание и памет, които се установяват и в периодите на ремисия (Bora et al., 2009a). Нарушенията и при двете заболявания са сходни по качествените си характеристики, но са по-леко изразени при БАР (Bora et al.,2009b; Krabbendam et al., 2005). Важно е да се отбележи, че неврокогнитивните способности определят до голяма степен нивото на функциониране на пациентите с биполярно разстройство. Наличието на когнитивни нарушения в периодите на ремисия повлиява сериозно на способността на болните да работят и е една от причините за загуба на работното място (Baune et al., 2013; Harvey et al., 2010; Tse et al., 2014). Установена е значима връзка между когнитивния дефицит и функционалните възможности, като най-сериозни проблеми се отчитат при нарушенията на работната памет (Depp et al., 2012). Изучаване на влиянието на когнитивните нарушения върху психосоциалното функциониране е ключът към решаването на този проблем. Изводи подчертани от някои изследователи са, че усилията трябва да бъдат насочени към специфични обучения, които да подобряват функционалния изход на болни с БАР (Torrent et al., 2013). Важно място заема и прилаганата поддържаща терапия. Някои проучвания показват, че пациентите приемащи литиеви соли като профилактика на релапсите, нямат прогресия в когнтивните нарушения (Mora et al., 2013; Lopez-Jaramillo et al., 2010).

При пациентите с шизофренно разстройство е установено, че нарушенията на вербалните способности, на работната памет, на процесуалната скорост и на екзекутивните функции са с водещо значение за качеството на живот и психосоциалното функциониране (Tolman and Kurtz, 2012). Интелектуалните способности, паметта и екзекутивните функции са тясно свързани със способността за себеоценка и участват в механизмите на

формиране на съзнанието за болест и нуждата от лечение при шизофренно болните (Nair et al., 2014; Aleman et al., 2006).

1. Начало и прогресия на неврокогнитвните нарушения при БАР и шизофренно разстройство

Мненията относно началото и прогресията на когнитивните увреждания при двете разстройства са разнопосочни. През годините се е утвърдила идеята, че невроразвитийните фактори играят важна роля за когнитивните нарушения при шизофрения. Множество проучвания привеждат доказателства за ранната поява на дефицити още през детството, далеч преди разгръщането на психозата (Fuller et al., 2002; Kahn and Keefe, 2013; Reichenberg et al., 2010). Някои открития относно наличието на меки неврологични белези - леки нарушения в мотриката и езиковите умения, усложненията по време на бременност и раждане, са в подкрепа на невроразвитийната теория при шизофренията (Murray and Lewis, 1987; Weinberger, 1986). Други автори отдават по-голямо значение на загубата на когнитивни способности непосредствено около началото на първия психотичен епизод (Kahn and Keefe, 2013). Невроразвитийната теория служи за обяснение на феноменологията на шизофренната психоза, но някои автори я разширяват и върху биполярното разстройство (Arango et al., 2014; Roydal et al., 2012; Sanches et al., 2008; Sigurdsson et al., 1999). Теорията допуска абнормно нервно развитие, което довежда до трудности в придобиването на определени когнитивни способности. Ранните проучвания в тази насока приемат, че шизофренното разстройство е следствие на увреждания при формирането на главния мозък - най-често по време на втория триместър от бременността (Weinberger, 1986), като паралелно възниква и когнитивен дефицит. Голяма част от интелектуалните умения и когнитивни функции - като екзекутивния контрол например, се развиват през детството и ранната зрялост (Levin et al., 1991; Anderson et al., 2001; Brocki and Bohlin, 2004). Ето защо когнитивите нарушения при БАР и шизофрения могат да се разглеждат като резултат от засегнатото нервно развитие през първите години, а дори и първите десетилетия от живота. Според някои автори нарушенията в нервното развитие засягат пропорционално когнициятa и могат

да бъдат регистрирани чрез стандартни невропсихологични тестове (Bora, 2014b). При индивидите, които са със сериозно невроразвитийно засягане, когнитивните нарушения са широкообхватни и обикновено представят картината на умствена ретардация. Установено е, че при пациентите с шизофренно разстройство се среща по-често интелектуален дефицит, както и че при индивидите с интелектуални проблеми по-често се развива шизофренна психоза в сравнение с общата популация (Doody et al., 1998; Morgan et al., 2008). Ранните когнитивни нарушения като че ли не са характерни за пациентите с биполярно разстройство. Не се откриват доказателства за повишен риск от развитие на БАР при индивиди с интелектуална ретардация (Morgan et al., 2008). Установено е обаче, че интелектуалните нарушения са три пъти по-чести при индивиди, чиито майки страдат от шизофрения или биполярно разстройство (Morgan et al., 2012). Налични са и данни за съществуваща връзка между биполярното разстройство и някои форми на невроразвитийни нарушения, включващи аутистичния спектър и разстройство с хиперактивност и дефицит на вниманието (Duffy, 2012; Joshi et al., 2013). При невроразвитийните нарушения, установявани при болни от шизофрения, е налице изначален когнитивен дефицит. При протичане на шизофренното и биполярното афективно заболяване се установяват допълнителни увреждания на когнитивните функции под влияние на чисто болестните процеси. Важно е проследяването на хода на когнитивните нарушения чрез лонгитудинални проучвания на пациенти с БАР и шизофрения, за да се определи прецизно неговата същност, което да позволи прогнозиране и евентуално повлияване на увреждането. Редица продължителни проучвания установяват отклонения при формирането на когнитивните способности у пациенти с шизофренно разстройство (MacCabe et al., 2013; Reichenberg et al., 2010). Авторите установяват задръжка на когнитвното развитие у пациентите с шизофренно разстройство в сравнение със здрави контроли, при които когницията продължава да се развива и усъвършенства във времето. Установен е и упадък на когницията при изследваните пациенти с шизофрения, който прогресира във времето (Bora, 2014a), като тези данни не са в подкрепа на твърдението за изначален преморбиден когнитивен дефицит у хора с шизофренно разстройство (Bora, 2014b). За разлика от шизофренните пациенти, за биполярните не е установено забавяне в развитието на когнитивните способности. В някои

проучвания на пациенти с ранно юношеско начало на БАР обаче се установява забавяне в когнитивното развитие, което започва след началото на заболяването и пациентите не достигат очакваното ниво на способности, които трябва да се развият с годините (Bombin et al., 2013; Pavuluri et al., 2009).

Съществуват доказателства за наличието на когнитивни нарушения още в началото на шизофренната болест (Bora and Pantelis, 2013; Mesholam-Gately et al., 2009). При лонгитудинални проучвания върху хода на неврокогнитивните нарушения при шизофренно болните няма ясни данни за прогресирането на увреждания на когницията. В някои изследваиия дори се регистрира лекостепенно подобрение в някои когнитивни области след началото на заболяването (Keefe et al., 1999; Harvey and Keefe, 2001). Налични са данни за снижение в интелектуалните способности по време на ранното юношество, което изглежда предхожда или е израз на продромалния период на шизофренното заболяване (Dickson et al., 2012). Има доказателства, които са в подкрепа на хипотезата, че при шизофренно болни интелектуалният спад "допринася" както за екзекутивните дисфункции, така и за нарушенията на вербалната флуентност и психичната подвижност (Laws, 1999; Henry and Crawford, 2005; Doughty and Done, 2009). Що се отнася до възрастта при началото на шизофренно разстройство, съществуват данни, че по-ранното начало се асоциира с по-голяма тежест на когнитивните нарушния, предимно по отношение на екзекутивните функции, психомоторната скорост и вербалната памет (Rajji, Ismail and Mulsant, 2009). Метаанализ на проучвания, фокусирани върху когнитивните нарушения на пациенти с първи шизофренен пристъп, показват сериозни нарушения в сравнение със здрави контроли (Mesholam-Gately et al., 2009). Последващи изследвания, сравняващи пациенти, които не са получавали лекарства при първия си пристъп, с такива, които са били лекувани с медикаменти, установяват сходни нарушения при двете групи (Fatouros-Bergman et al., 2014). Тези данни ни насочват към заключението, че ходът на когнитивните нарушения при шизофрения е донякъде независим от приема на медикаменти. Недоброто повлияване на когницията от конвенционални антипсихотици насочва научните интереси към търсене на медикаменти, които могат да подобрят когнитивните способности на пациентите с шизофренно заболяване (Martinez-Aran and Vieta, 2015). В метаанализ на двойно слепи

плацебо контролирани проучвания е изследвано влиянието върху когницията при пациенти с шизофренно разстройство на холинергични, глутаматергични или серотонинергични медикаменти, като се установява леко подобрение на вербалното заучаване и паметта при приложение на някои от медикаментите (Choi, Wykes and Kurtz, 2014). Проучванията за влиянието на медикаментите, прилагани за лечение на шизофренно разстройство върху когнитивните функции, показват предимството на атипичните антипсихотици по отношение на проблемите в заучаването и процесуалната памет (Woodward et al., 2007; Woodward et al., 2005). Различните антипсихотици се различават по влиянието си върху когнитивните функции при продължително приложение. Вероятно някои медикаменти са свързани с по-осезаемо съхранение на способностите за когницията в сравнение с други (Desamericq et al., 2014).

Проучвания при индивиди с клинично установен висок риск за развитие на психоза показват, че когнитивните нарушения са вече установими преди началото на шизофренното разстройство (Bora et al., 2014; Fusar-Poli et al., 2012). Изследвания върху индивиди с ултра висок риск за развитие на психоза (неспецифичен показател, поради което се използва и за БАР) показват, че пациентите, развили по-късно шизофренно разстройство, са имали когнитивни нарушения още преди момента на разболяване (Olwet et al., 2010; Ratheesh et al., 2013). Установено е засягане на процесуалната памет и екзекутивните функции в сравнение със здрави контроли. В редица проучвания се установяват нарушения в когницията още преди началото на шизофренното разстройство (Dickson et al., 2012; Khandaker et al., 2011; Reichenberg et al., 2010; Schulz et al., 2014). При биполярното разстройство ситуацията е различна. Има проучвания, които не откриват доказателства за наличие на когнитивни нарушения преди началото на БАР (Cannon et al., 2002; Goldberg et al., 1993; Reichenberg et al., 2002). Не липсват и изследвания, които привеждат донякъде косвени доказателства за нарушена когниция при индивиди, които на по-късен етап развиват биполярно разстройство. При подобно проучване (Mac Cabe et al., 2010) е установен почти два пъти по-голям риск за развитие на БАР при ученици, които в основното и средно училище показват по-слаб успех от съучениците си. При друго изследване (Tiihonen et al., 2005) се проучва връзката между когнитивните резултати на млади индивиди и хоспитализациите по

повод маниен епизод през по-късен етап от живота. Авторите посочват, че нарушенията във визопространствените способности са свързани с повишен риск за развитие на биполярно разстройство. Seidman и сътр. (2013) установяват, че децата, които по-късно развиват БАР или шизоафективно разстройство имат когнитивен дефицит. В същото проучване се подчертава, че нарушенията, установени за групата, която по-късно е развила шизофрения, са значително по-сериозни.

Някои проучвания показват нормални, а понякога и по-големи способности в училище при децата и юношите, които в по-късен етап развиват БАР (Kumar and Frangou, 2010). Нещо повече, съществуват и данни за връзка между творческите способности и биполярно разстройство при възрастни пациенти (Kuaga et al., 2011). Тези резултати навеждат някои изследователи на идеята, че невроразвитийните когнитивни нарушения са характерни за шизофренното разстройство (Kahn and Keefe, 2013; Murray et al., 2004). Приема се, че пациентите с биполярно разстройство развиват когнитивен дефицит по време на заболяването, докато тези с шизофренно разстройство имат нарушения в когницията далеч преди психотичния дебют на страданието. Съществува и противоположно мнение, базирано на някои общи гени между двете заболявания, които играят важна роля в невроразвитието (Craddoc and Owen, 2010). Налице са доказателства, които сочат, че меките неврологични белези са по-чести при пациенти с биполярно разстройство, отколкото при здрави контроли (Zhao et al., 2013). Други проучвания посочват връзка между когнитивните нарушения при БАР и перинаталните усложнения и инфекции по време на бременността (Parboosing et al., 2013). Когнитивни нарушения са регистрирани както при първия епизод на БАР, така и при здрави родственици на пациенти с биполярно разстройство (Bora et al., 2009a; Torres et al., 2010). Задълбочаването на нарушенията при БАР се потвърждава от други проучвания (Robinson and Ferrier, 2006). Според някои автори не се установяват достатъчно силни доказателства за значителна разлика в когнитивните умения между пациенти с един маниен епизод и такива с дългогодишна давност на заболяването и множество фази (Bombin et al., 2013; Torres et al., 2014). За биполярното разстройство някои автори привеждат данни, че нарушенията на когницията се развиват след началото на заболяването, в продължение на

години (Goodwin et al., 2008). Освен това се допуска, че когнитивните нарушения при БАР може да липсват или да са представени в изключително лека форма (Demjaha et al., 2012). Относително скорошни метаанализи върху проучванията за ранни нарушения при биполярните пациенти установяват, че в сравнение със здрави контроли болните показват нарушения много рано, още след първия епизод на заболяването (Lee et al., 2014). Тъй като резултатите на пациентите с първи епизод на БАР са по-лоши и в еутимно състояние, авторите излагат идеята, че нарушенията трудно биха могли да се обяснят с клиничната картина и афективното състояние. В предишни метаанализи (Torres, Boudreau and Yatham, 2007; Kurtz and Gerraty, 2009; Mann-Wrobel, Carreno and Dickinson, 2011; Bora, Yucel and Pantelis, 2009; Arts et al., 2008) на когнитивните нарушения у еутимни пациенти с БАР, които са имали относително голям брой епизоди, се установяват когнитивни нарушения, които са значително по-сериозни от нарушенията, представени в метаанализи на когнитивното засягане при пациенти с един маниен епизод (Bourne et al., 2013). Тези данни са в съгласие с хипотезата за прогресиране на неврокогнтивните нарушения при биполярните пациенти с течение на времето. Сериозни неврокогнитивни дисфункции, (особено при вербалната памет), се асоциират с броя на предишните манийни епизоди, с броя на хоспитализациите и продължителността на боледуването (Robinson et al., 2006; Martinez-Aran et al., 2004; Lopez-Jaramillo et al., 2010). В друг метаанализ не се установява връзка между продължителността на болестта и когнитивните нарушения (Mann-Wrobel, Carreno and Dickinson, 2011). Според някои автори ранната възраст при началото на боледуване се асоциира с по-големи нарушения на вербалната памет и психомоторната скорост (Bora, Yucel and Pantelis, 2009), като тези данни не се потвърждават от други изследователи (Lee et al., 2014). Така или иначе, доказателствата за преморбидни когнитивни проблеми при пациентите с биполярно разстройство са значително по-оскъдни от тези за подобни нарушения у пациентите с шизофренно разстройство. Нещо повече, нерядко се установява нормално и дори по-високо от средното ниво на развитие при индивиди, развили БАР. Доказателствата в подкрепа на идеята, че преморбидните когнтивни нарушения са рисков фактор за развитие на биполярно разстройство не са достатъчно убедителни, което не може да се твърди за шизофренията. Дали обаче повишените училищни способности и когнитивно развитие имат отношение към развитието на афективно

разстройство? Литературните данни са противоречиви (Kumar and Frangou, 2010). Някои автори откриват позитивна връзка между повишените над средното ниво интелектуални и когнитивни възможности и рискът за развитие на БАР (Mason, 1956; Koenen et al., 2009), което обаче не се потвърждава от други проучвания, които изследват същата проблематика (David et al., 1997; Mortensen et al., 2005; Reichenberg et al., 2002; Zamit et al., 2004). Две проучвания, цитирани по-горе, включващи голям брой участници, привеждат доказателства за повишен риск от развите на БАР както на индивиди с по-ниски когнитивни възможности, така и на такива с повишени в сравнение с нормите. Tiihonen и сътр. (2005) съобщават, че повишените аритметични способности са свързани с по-висок риск за развитие на биполярно разстройство. MacCabe и сътр. (2010) установяват почти четирикратно увеличен риск за развитие на биполярно разстройство у ученици с отлични оценки. Данните от тези две проучвания графично биха могли да бъдат описани като „U-образна“ крива, ако по ординатата се изобрази рискът за развитие на афективно разстройстов, а по абсцисата - нивото на преморбидни когнитивни способности. Както индивидите с понижени възможности, така и тези с повишени се оказват с по-висок риск от нормата. Относно пациентите с биполярно разстройство, които като деца са имали по-висок успех в училище, бихме могли да допуснем следната обяснителна хипотеза. Много често по време на обучението получаваните оценки не са линейно зависими от суровите и в действителност притежавани когнитивни способности и интелект, а се определят и от редица темпераментови и личностни качества. Уместно е да се допусне, че един по-активен и асертивен ученик, който в ранна юношеска възраст може би показва и някои афективни колебания, ще получава по-често по-високи оценки от съучениците си. Но не на базата само на представянето си по предметите, а и на цялостното си поведение в училище.

Леки когнитивни нарушения при родственици от първа степен са установени както при пациентите с шизофрения, така и при биполярните пациенти (Bora et al., 2009a; Snitz et al., 2006). Нарушенията са по-изразени при близките на шизофренните болни, но както и при самите пациенти, разликите са количествени, а не качествени. Интересни са данните от лонгитудинално проучване върху индивиди с висок риск за развитие на биполярно разстройство

и депресивен епизод (Meyer and Blechert 2005). Авторите установяват, че у юношите, които по-късно развиват БАР, са налице нарушения в екзекутивните функции. Младежите, развили униполярна депресия или останали здрави, не са имали отклонения при когнитвните тестове.

2. Сравнение между профилите на когнитивни нарушения при двете заболявания

Обширен метаанализ върху когнитивните нарушения при шизофренно болни като цяло установявава сериозни увреждания при пациентите в сравнение със здрави контроли (Heinrichs and Zakzanis, 1998). Последващи метаанализи потвърждават тези данни, като се отбелязват дефицити в епизодичната памет и процесуалната скорост (Dickinson, Ramsey and Gold, 2007; Reichenberg and Harvey, 2007). В съгласие с тези резултати няколко метаанализи привеждат данни за широко разпространени когнитивни увреждания при шизофренно болните, включващи способностите за заучаване, паметта, вниманието, езиковите и екзекутивните функции (Johnson-Selfridge and Zalewski, 2001; Pelletier et al., 2005; Forbes et al., 2009; Wang et al., 2009; Fioravanti, Bianchi and Cinti, 2012). По-скорошни изследвания посочват като водещи нарушенията в процесуалната скорост и епизодичната памет у пациентите с шизофрения (Schaefer et al., 2013). Някои автори отиват дори по-далеч като смятат, че нарушенията в процесуалната скорост и категориалната (вербална) флуентност са водеща черта на когнитивния спад у шизофренните болни (Bokat and Goldberg, 2003). Наличието на обсесивно-компулсивни симптоми при пациенти с шизофренно разстройство вероятно се асоциира с по-сериозни нарушения в абстрактното мислене (Cunill et al., 2013).

Имайки за изходен пункт нарушенията в епизодичната памет, на пациентите с шизофренно разстройство е проведено невроизобразително проучване по време на изследване на епизодичната памет. Резултатите са сравнени със здрави доброволци. Установена е подчертана префронтална дисфункция у пациентите с шизофрения (Ragland et al., 2009). Метаанализ на функционални невроизобразителни проучвания по време на екзекутивни тестове регистрира, че пациентите с екзекутивни нарушения показват

хипоактивност в дорзолатералния префронтален кортекс, както и в ростралния и дорзален цингуларен кортекс (Minzenberg et al., 2009).

Няколко метаанализа сравняват неврокогнитивните нарушения при шизофренно и биполярно афективно разстройство. В първия от тях биполярните пациенти се представят по-добре по отношение на вербалната флуентност, работната памет и екзекутивния контрол (Krabbendam et al., 2005). В следващ метаанализ се сравняват шизофренно болни с пациенти с афективно разстройство, което протича с психотични симптоми (Bora, Yucel and Pantelis, 2009b). Данните от него са за по-лошо представяне на тези с шизофрения при шест от общо дванадесет изследвани когнитивни домейни. Разликите, които установяват авторите, са лекостепенни. Тези резултати потвърждават получените вече резултати при други проучвания, които показват сериозни когнитивни нарушения и при двете групи заболявания с по-скоро количествени, отколкото качествени различия (Stefanopoulou et al., 2009). Липсата на специфика в нарушенията се потвърждава от друго изследване, в което са установени сходни дори количествено нарушения в екзекутивните функции (Wang et al., 2013). При разглеждане на неврокогнитивните нарушения у пациенти с първи маниен епизод, сравнени с тези с първи пристъп на шизофрения и здрави контроли, се установяват нарушения и при двете групи пациенти. Болните с маниен епизод показват засягане в по-лека степен (Bora and Pantelis, 2015). Някои проучвания не откриват значима разлика между когнитивните нарушения у биполярни пациенти с един маниен епизод в сравнение с тези с множество афективни фази (Trotta et al., 2014, Bora, 2015). Данните за сходство в нарушенията и за по-сериозно засягане на шизофренно болните се потвърждават и при изследване на пациенти с ранно начало на заболяванията от двете групи (Nieto and Castellanos, 2011; Harvey et al., 2019).

3. Генетични хипотези за двойствената природа на връзката между когниция и риск за биполярно разстройство

През последните години се установи, че пациентите с биполярно и шизофренно разстройство често имат припокриващи се гени. В широкомащабно проучване, проведено в Швеция (Lichtenstein et al., 2009), е установено, че

рискът за развитие и на двете заболявания е еднакъв при близките от първа степен на пациентите независимо дали страдат от шизофрения или от биполярно разстройство. Важно е да се отбележи, че кандидат-гените, които са свързани с предразположеността към шизофрения и БАР, често са едни и същи като те са отговорни и за невроразвитието и когницията (Hall et al., 2006; Singh et al., 2011; Harvey et al., 2019). Вероятно пациентите, споделящи общи генетични предиспозиции, образуват голяма субгрупа, в чиито крайни точки се оформят шизофренната психоза и биполярното афективно разстройство. В този своеобразен континуум могат да бъдат включени различните по клинична изява шизоафективни и циклоидни психози, биполярните с налудна и халюцинаторна симптоматика и тези с шизофрения с афективни прояви. Тази гледна точка може да бъде подкрепена в известна степен от проучвания, проведени върху пациенти с биполярно разстройстово с фамилна история за психози от шизофренния кръг. При някои от тези проучвания се установява, макар и в лека степен, връзка между степента на когнитивните увреждания и психотичната симптоматика по време на пристъп, както и между когнитивните увреждания и фамилната история за психоза (Bora et al., 2010b, 2008b; Martinez-Aran et al., 2008; Tabares-Seisdedos et al., 2003). Ако се опитаме да претеглим значението на фамилната история за психоза от шизофренния кръг и наличието на психотични симптоми при пациентите с БАР, които са типично шизофренни, ще установим, че фамилната обремененост с шизофрения се среща в значително по-малък процент от случаите. От друга страна, пациентите, които са с установено биполярно разстройство и имат в историята на боледуването си - обиконовено при манийните фази първорангови шизофренни симптоми, формират една особена група. Вероятно именно тази група притежава известно генетично предразположение към развитие на смесени психози (Bora et al., 2008a; Bora and Berk, 2011). Някои проучвания установяват асоциация между психотичните симптоми при биполярно разстройство и по-лошите резултати при екзекутивния контрол, работната памет и процесуалната скорост в сравнение с нарушенията при пациенти с чисто афективно протичащо разстройство (Bora, Yucel and Pantelis, 2010). Резултатите се потвърждават и от проведените метаанализи. При тях пациентите с психотични симптоми показват по-сериозно засягане на когнитивните функции като внимание, работна памет и екзекутивни способности (Bora, Yucel and Pantelis, 2010). Леко изразени психотични

симптоми преди началото на афективно заболяване и високи нива на шизотипия при личностовия профил корелират с когнитивните нарушания при биполярно разстройство (Hori et al., 2012; Olvet et al., 2010; Ratheesh et al., 2013; Savitz et al., 2009). При пациентите, които са развили биполярно разстройство, което не е било предхождано от когнитивни и невроразвитийни нарушения, обикновено се засяга само емоционалната сфера. Дори да са налични психотични симптоми в по-широкия смисъл на думата, те са тясно свързани и изводими от подлежащия афект (напълно конгруентни). Част от индивидите, предразположени към развитие на БАР, показват по-високи постижения от средното в училище, както и определени творчески способности. Можем да открием обяснението за този феномен в темпераментовите черти и поведението на тази субгрупа. Такива хора са обикновено целенасочени, позитивни и директни в подхода си към решаването на проблемите. Същевременно при тях не са налице невроразвитийни и когнитивни нарушения и те често демонстрират по-високи научни и артистични постижения (Andreasen, 1987; Kyaga et al., 2011).

4. Проучване на когнитивните нарушения при биполярно и шизофренно разстройство в българската психиатрична наука

През последните години научноизследователските усилия са насочени към търсенето на неврокогнитивни нарушения при пациенти с БАР и сравняването им с тези при шизофренно разстройство. Натрупани са доказателства в подкрепа на тезата, че не само пациентите, страдащи от шизофрения, но и тези с биполярно афективно разстройство имат осезаем и регистрируем със съответни тестове дефицит в когнитивните функции, като водещи се оказват нарушенията на вниманието, работната памет, заучаването и екзекутивните функции. Нещо повече, целенасочено се работи за установяването на неврокогнитивни нарушения у родственици на пациенти с биполярно разстройство и шизофрения, за да се установи евентуален ендофенотипен генетичен маркер при заболяванията.

Интересите в българската психиатрична общност по отношение на когнитивните нарушения при биполярно афективно разстройство и шизофренно разстройство са дългогодишни и са в крак с международните тенденции на

психиатричната наука. От години в клиниката по психиатрия на „Александровска" болница се провеждат проучвания върху когнитивните нарушения и тяхната генетична основа при двете заболявания. Изследователи от клиниката по психиатрия на „Александровска" болница участват в мащабен международен проект върху когнитивните нарушения и генетичните маркери при шизофренно и биполярно разстройство. Проучват се когницията и генетичните маркери при повече от 500 болни с шизофрения и биполярно афективно разстройство[1]. Според резултатите от това изследване биполярните и шизофренните пациенти показват значими нарушения на когнитивните функции в сравнение със здрави контроли, а контролите родственици заемат междинно място по отношение на когнитивни способности - между пациентите и контролите без родствена връзка с пациенти. Установено е засягане на вниманието, паметта (работна и семантична), моторните и екзекутивни функции, вербалната гладкост. Сигнификантни са и разликите между болните от двете групи, като пациентите с биполярно разстройство показват междинни резултати спрямо шизофренните и контролите, а шизофренните пациенти са с най-лоши резултати при справянето с когнитивните тестове. В обзор по темата за когнитивните нарушения при шизофрения Кръстев отбелязва, че най-важното клинично следствие на когнитивния дефицит при шизофренно болни е неблагоприятното му влияние върху социалното и професионално функциониране, а оттам и до сериозно влошаване на качеството на живот (Кръстев, 2004). В статия, посветена на когнитивните нарушения при афективни и тревожни разстройства, Ст. Тодоров отбелязва отчетливите когнитивни симптоми при пациенти с голям депресивен епизод и внася яснота в определението на т.нар. „псевдодементен синдром" (Тодоров, 2000). В друго обзорно проучване по темата за когницията при шизофрения А. Брощилов прави анализ на характеристиките и динамиката на когнитивните нарушения при заболяването. Авторът заключва, че когнитивните нарушения оказват значително влияние върху протичането на заболяването в дългосрочен план, което налага усилията да се концентрират целенасочено върху лечението им (Брощилов, 2004). В друго обзорно изследване Е. Божкова отбелязва

[1] Договор ДФНИ Б02/6 от 12.12.2014 г., Главен изследовател В. Миланова

определеното значение на когнитивните нарушения и предиктивната им стойност за изхода на заболяването (Божкова, 2009). В своя авторска разработка Св. Хараланов и сътр. въвеждат понятията „хипер- и хипопроцесиране" при изучаване на когнитивните и други клинични симптоми, правейки паралел между шизофрения и биполярно разстройство. Според авторите при шизофренно разстройство съществува първичен когнитивен дефицит в преработката на стимулната информация, която е наречена от него „хипопроцесиране" (Хараланов и сътр., 2006).

5. Измерване на когнитивните функции

Думата когниция има латински корен – „gnoscere", което означава „зная". В психологията се използва за означаване на познавателен акт, в процеса на който се придобива, организира или структурира и ползва знание, система от смислово-съдържателни компоненти на психиката (Десев, 1999). Това сложно определение би могло да бъде заменено с далеч по-просто и удобно за приложение, а именно „способност да се разбира, мисли и научава и да се решават комплексни задачи по адекватен и икономичен начин" (Миланов и Миланова, 2003). С дидактична и изследователска цел когницията се разделя на отделни функции, които се включват в това понятие. Въпреки че това разделяне е донякъде изкуствено, тъй като всички когнитивни функции се преплитат и независимото им съществуване е до голяма степен невъзможно, това разделение се е наложило в научната общност. Едни от основните когнитивни функции са внимание, памет с всичките ú подкатегории, способност за заучаване, екзекутивни функции, моторни функции, интелект.

6. Работна памет, внимание, моторни функции, екзекутивни функции, визуално търсене и словесна гладкост

6.1. Работна памет

Проучванията върху работната памет използват различни тестови методики (Attention Test Battery, Digit Spam Test, Working Memory-Mental Arithmetic Test (WM-MA) и т.н.) При решаване на тестове шизофренните

пациенти показват по-лоши резултати, които регистрират нарушения на работната памет спрямо здравите контроли (Simonsen et al. 2011). Sanchez-Morla и сътр. (2009) подчертават сигнификантната разлика между шизофренните и биполярните пациенти при изследване на работната памет с по-лоши резултати за първата група след корекция за възраст, образование, субклинична депресивна симптоматика и преморбидно IQ (Sanchez-Morla et al., 2009).

Съществуват доказателства, че както пациентите с първи епизод, така и пациентите с дългогодишна давност на шизофренно разстройство имат намалена способност за вербално заучаване и памет спрямо здравите контроли. Биполярните пациенти според публикациите заемат междинно място между шизофренните и здравите контроли (Barrett et al., 2009; Simonsen et al. 2011; Sanchez-Morla et al., 2009; Gogos et al., 2010). Проучване, проведено в Австралия, върху 32 шизофренно болни и 28 биполярни пациенти, изследва семантичното припомняне и семантичното разпознаване. Шизофренните пациенти се представят значимо по-лошо спрямо здравите контроли върху семантичното припомняне след корекция на преморбидния IQ (Rossell and Batty, 2008). Биполярните пациенти не показват значително нарушение по отношение на припомнянето. Що се отнася до семантичното разпознаване, и двете клинични групи се представят по сходен начин със затруднения в идентифициране на правилната дума сред алтернативни такива в сравнение със здрави контроли след корекция на преморбидния IQ (Rossell and Batty, 2008).

В цитирано по-горе проучване се изследва визуалната памет на 88 шизофренни, 73 биполярни пациенти и контролна група от здрави участници, използвайки Rey-Osterreith Complex Figure Test (ROCFT). Установена е сигнификантна разлика между мигновената и забавената зрителна памет сред трите групи, като биполярните пациенти се представят междинно спрямо шизофренните и здравите контроли (Sanchez-Morla et al., 2009).

6.2. Внимание

Според някои автори дефицитът на внимание е налице през целия ход на болестта при пациентите с биполярно разстройство, включително в периодите

на еутимия (Brissos et al. 2008; Clark et al., 2005; Ozdel et al., 2007). В проучване, проведено в Испания през 2009 г., е използван Continuous Performance Test (CPT). Установен е по-малък брой верни отговори и по-дълъг латентен период (реакционно време) и при двете заболявания, сравнено със здравите контроли, след корекция на възраст, образование, субклинична депресивна симптоматика и преморбиден IQ (Sanchez-Morla et al., 2009). Други автори публикуват сходни резултати, използвайки различни тестове, които изискват запазване на вниманието за по-дълъг период от време (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS), Subtest Attention, Digit Spam, and Coding) (Gogos et al., 2010).

На базата на резултатите от Stroop теста Brissos и сътр. (2011) описват по-висока мудност (пипкавост) и постоянство в несъответни отговори при шизофренно болни в сравнение с биполярни пациенти (със или без анамнеза за психотични епизоди) и здрави контроли и интерпретират резултата като проява на дефицитен инхибиторен контрол, силно свързан с ниската степен на селективно внимание (Brissos et al. 2011).

6.3. Моторни функции

Simonsen и сътр. (2011) разделят биполярната група на пациенти с психотични и пациенти без психотични симптоми. И двете групи се представят с по-лоши моторни функции спрямо здравите контроли. Не са открити сигнификантни различия между двете групи биполярни пациенти. Други пациенти с анамнеза за психоза (шизофрения, шизоафективно разстройство) се представят по-лошо в сравнение със здравите контроли и биполярните при измервания по отношение на процесуалната скорост. По-конкретно - шизофренните пациенти показват по-ниски резултати на Digit Symbol Test спрямо психотичните биполярни пациенти след корекция на демографските променливи, настоящи симптоми и променливи за хода на болестта (Simonsen et al. 2011). Тези резултати са в съгласие с резултатите на Brissos и сътр. (2011), които, използвайки различни тестове, откриват сигнификантно по-лошо представяне на шизофренната група в сравнение със здравите контроли (Digit

Symbol Test, Trail Making Test part A) след корекция на възраст и образование (Brissos et al., 2011).

Регистриране на нарушения чрез Digit Symbol Test (DST)

Съществуват голям брой тестове (някои са посочени по-горе), които са чувствителни към нарушенията във вниманието и работната памет. Един от тях е тестът Digit Symbol Test (Wechsler, 1939). Твърде разнообразната същност на кодирането на дигиталните символи е както предимство, така и недостатък на това явление. Тестът служи като скринингов метод за изследване на невропсихологични дисфункции. Поради необходимостта от няколко способности за постигане на добър резултат (внимание, работна памет, скорост на заучаване, организацията на възприятията, визомоторна координация и селективно внимание, които са сред важните фактори, определящи крайния резултат) при справяне с теста нарушението на която и да е ще доведе до затруднения при решаването на задачата. Независимо от това ниският краен резултат е неспецифичен и е индикатор за по-нататъшна оценка, без да дава насоки на клиницистите за евентуални терапевтични процедури. В този смисъл е полезно познаването на точните механизми на когнитивните операции, които участват при резрешаване на подобни задачи. Качествата процесуална скорост и краткосрочна памет са в основата на способността за справяне с тестовете, свързани с кодиране.

Процесуалната скорост обикновено се оценява чрез измерване на броя успешно извършени прости задачи за определен кратък период от време. Класическа задача, използвана за оценка на процесуланата скорост, е тестът за дигитално символизиране – DST. При тази задача изследваният трябва да използва информация от двойки цифра-символ, за да изведе ключа за символите, асоцииран с цифрите, за определено време (Dickinson et al., 2007). Различните тестувани когнитивни елементи включват търсене (сканиране), откриване на съответствие, превключване, писане. По този начин се изучават и по-висши когнитивни функции като възприятие, разшифроване и поправяне и трансформация на информацията, складирана в активната памет (Salthouse, 1996).

При шизофренията процесуалната скорост, измерена чрез DST, се счита за критично нарушена когнитивна функция (Henry and Crawford, 2005; Knowles et al., 2010). Този факт е допълнително подчертан от демонстрираната връзка между процесуалната скорост и риска от заболяване (Glahn et al., 2007; Niendam et al., 2003; Reichenberg et al., 2010), тежестта на заболяването (Dickinson et al., 2007) и инвалидността, дължаща се на заболяване (Brekke et al., 2007). Има данни, че процесуалната скорост е тежко засегната дори при първи психотичен епизод (Gonzalez-Blanch et al., 2007). Освен това дефицитът в скоростта може да медиира и широк кръг от други когнитивни дефицити (Rodriguez-Sanchez et al., 2007).

Параметричен тест (pDST) е използван за откриване на потенциалните паметови дефицити, които стоят в основата на нарушенията в кодирането на символи при шизофрения. Тестът се състои в изпълняване на команди, свързани с ефикасността на визуално сканиране и свързаната с него памет по време на запазване на постоянни моторни и мисловни условия (Bachman et al., 2010). Имайки предвид общия фронто-хипокампален дефицит, допринасящ както за съответните паметови нарушения (Hanlon et al., 2012), така и за негативните симптоми при шизофрения (Potkin et al., 2002), а от друга страна, и факта, че основните когнитивни дефицити и негативната симптоматика се медиират от нарушения във фронталния кортекс (Lesh et al., 2011; Lin et al., 2013; O'Leary et al., 2000), се налага хипотезата, че дефицитите при pDST корелират с негативните симптоми при тези пациенти.

6.4. Екзекутивни функции и визуално търсене

Понятието екзекутивни функции е сложно и широкообхватно. Най-общо може да се каже, че в него се включват способността за оценяване, планиране, психичната гъвкавост при редуване на различни стимули и вземането на решения. За изучаване на екзекутивните функции се използват тестове, които оценяват превключваемостта на вниманието и инхибиторния контрол при редуване на стимули с различно значение. По-важните от тях са Trail Making Test – Part B, Stroop Color Test, Wisconsin Card Sorting Test (WCST), като съществуват и други методики.

Що се отнася до способността за редуване и оценяване на стимули с различна значимост (когнитивна гъвкавост), шизофренните пациенти показват по-голямо постоянство в грешните отговори и по-лоши резултати при решаване на WCST в сравнение с биполярните пациенти и здравите контроли след корекция за възраст и образование (Wobrock et al., 2009).

При сравняване на данните от проучвания, които обръщат внимание на екзекутивните способност, прави впечателние, че биполярните пациенти се представят с междинни резултати между шизофренно болните и здравите контроли при тестовете за инхибиране на стимули и скорост на обработка на информация (Brissos et al. 2008; Joshua et al., 2009; Sanchez-Morla et al., 2009).

Регистриране на нарушения чрез Trial making test (TMT)

TMT е един от най-разпространените невропсихологични тестове и е включен в повечето тест батерии. Той осигурява информация за зрително търсене, сканиране, скорост на обработка, ментална гъвкавост и екзекутивни функции. Първоначално е бил част от Army Individual Test Battery (1944) и в последствие е включен в Halstead–Reitan Battery (Reitan and Wolfson, 1985). Тестът се състои от 2 части. TMT - част А, изисква от индивида да свърже последователно 25 цифри, оградени в кръг, върху лист хартия. Втората част В е подобна, само че включва редуване на цифри и букви (например 1, А, 2, В, 3, С и т.н.). Резултатът на всяка от частите се равнява на времето за изпълнение на задачата. Ако се направи грешка, изследователят трябва да я коригира, преди да продължи по-нататък. Целта на теста е индивидът да го извърши, колкото може по-бързо. Времето е мярката за справяне с теста. Грешките не се отчитат, тъй като се смята, че наличието на такива ще рефлектира върху общото време за изпълнение на теста. Тест В, при който се редуват цифри с букви, се прави за оценка на екзекутивните функции, докато част А е за оценка основно на когнитивната процесуална скорост.

Нормативни данни за TMT са публикувани в много проучвания при използване на различни извадки (например Tombaugh, 2004). По-големи проучвания, изграждащи нормативни скали, са Mayo Older Adults Normative Study (Ivnik et al., 1996) и Revised Comprehensive Norms for an Expanded Halstead-Reitan Battery (Heaton et al., 2004). Голямата част от публикуваната

нормативна информация включва времето за извършване на теста. Допълнителни проучвания изследват клиничното значение на отношението B/A (Giovagnoli et al., 1996) или разликата B–A (Arbuthnott and Frank, 2000) между двете части на теста. Отношението на резултатите от двете части е изследвано като индикатор за валидността на симптомите (O'Bryant et al., 2003; Ruffolo et al., 2000). Честотата на грешките, въпреки че е често споменавана и докладвана, все още не е емпирично изследвана в нормативните TMT проучвания. Според някои изследователи корекцията от страна на изследователя на грешките добавя допълнително време и така пречи на точното определяне на броя грешки (Stuss et al., 2001).

Степента на грешки е трудно да се интерпретира изолирано особено когато грешките са чести при контролните индивиди. В едно от проучванията 34,7 % от контролите имат поне една грешка на TMT - част B (Ruffolo et al., 2000). Stuss и сътр. (2001) изследват грешките при пациенти с мозъчна увреда и локализацията на лезиите (фронтална срещу нефронтална). За групата изследвани с повече от една грешка учените откриват висока позитивна предиктивна стойност, т.е. високото ниво грешки предполага наличие на фронтална лезия, отколкото на някаква друга, но ниска негативна предиктивна стойност, т.е. по-малко от 2 грешки, незадължително означават нефронтална лезия (Stuss et al., 2001). Някои изследователи откриват, че индивидите с травма на главата са по-склонни да правят грешки и по-малко склонни да ги поправят без подтикване (например Armitage, 1946), докато други проучвания не откриват различия между участниците с травми на главата и контролите по отношение на направените грешки (Klusman et al., 1989).

Идентифицирани са 3 типа TMT грешки (Mahurin et al., 2006; McCaffrey et al., 1989): (1) проследяващи грешки (свързване с грешната цифра или буква при част A или B); (2) грешки във възприятието (трудност в преминаване от цифра към буква при част B); (3) грешки по съседство (преминаване към грешен разположен в близост кръг при част A или B). Mahurin и сътр. (2006) изучават грешките при теста, времето за завършването му и други невропсихологични измервания сред пациенти с шизофрения, депресия и здрави контроли. Докато здравите контроли завършват теста по-бързо от пациентите с депресия (които се

справят по-добре от тези с шизофрения), повишено ниво на грешки се открива само в шизофренната група (Mahurin et al., 2006).

ТМТ е чувствителен на различни неврологични нарушения и процеси (Lezak, 1995; Mitrushina et al., 1999; Spreen and Strauss, 1998). Първоначално се е предполагало, че определени резултати могат да се използват за откриване на органично нарушение (Matarazzo et al., 1974; Reitan and Wolfson, 1985). Скоро обаче тази практика е изоставена, тъй като се установява, че представянето се влияе от възрастта, образованието и интелигентността (Spreen and Strauss, 1998).

Днес ТМТ е използван като диагностичен инструмент в клиничната практика. Лошото представяне на теста се свързва с много типове мозъчна увреда, по-специално лезии на фронталния лоб. Тестът също така е подходящ за откриване на някои когнитивни нарушения като болест на Алцхаймер и други деменции.

6.5. Словесна гладкост (флуентност)

Фонетичната и семантичната вербална гладкост, измерени чрез индивидуалната способност за генериране на думи с определена буква или семантична категория (например животни), намира широко невропсихологично приложение. Съществуват данни, че вербалната гладкост е чувствителна на лезии във фронталния лоб, темпоралния лоб и нуклеус каудатус (Benton 1968, Butters et al. 1987).

При изследване на словесната гладкост шизофренните пациенти показват по-лоши резултати спрямо здравите контроли (Verbal Fluency Test, D-KEFS) след корекция на демографските различия, настоящите симптоми и променливите за хода на болестта (Simonsen et al., 2011). Биполярните пациенти показват нарушения в сравнение със здравите контроли, но са с по-добри резултати (междинни) от шизофренно болните (Barrett et al., 2009).

При вербалната плавност съотношението в резултатите е подобно на това при горните случаи. Шизофенните пациенти са със сигнификантно по-лоши резултати в сравнение със здрави контроли (Simonsen et al. 2011). Биполярните

показват междинни резултати в сравнение с шизофренните и здравите контроли (Barrett et al. 2009).

Измерване на нарушения чрез Verbal fluency test (VFT)

Вербалната или словестна гладкост (флуентност) е също област, често засягана от психиатричните заболявания. Тестът за вербална гладкост е вид психологичен тест, при който индивидът трябва да каже колкото може повече думи от дадена категория за определено време (обикновено 60 секунди). Категорията може да бъде семантична - като животни или плодове, или фонетична - като думи, започващи с определена буква (Lezak, 1995). Семантичният тест за гладкост понякога е описван като „freelisting". COWAT (Controlled oral word association test) е най-често прилаганият фонетичен вариант (Loonstra et al., 2001; Ardila et al., 2006). Въпреки че най-често използваната мярка за справяне с теста е общият брой назовани думи, други анализи - като брой повторения, брой и дължина на думите от една и съща субкатегория или брой превключвания към други категории, също могат да бъдат взети предвид (Troyer et al., 1997; Troyer et al. 1998). Фонетичната и семантичната вербална гладкост, измерена чрез индивидуалната способност за генериране на думи с определена буква или семантична категория (например животни), намира широко невропсихологично приложение.

Представянето на теста показва някои постоянни характеристики както при деца, така и при възрастни. Наблюдава се хиперболичен спад в продукцията на нови думи по време на теста (Henley, 1969; Gruenewald and Lockhead, 1980; Kail and Nippold, 1984). По-типичните представители на категорията се казват с по-висока честота (т.е от повече субекти) и по-рано в хода на теста, отколкото по-нетипичните. Думите се казват във вид на залпове от семантично свързани думи - при семантичния вариант, и от фонетично свързани такива съответно при фонетичната версия. Анализът показва, че децата имат семантична организация за тази категория, според която животните са групирани по това къде най-често могат да бъдат видени (във фермата, в къщи, в океана, в зоопарка). Деца, възрастни и дори зоолози показват същата тенденция за групиране на животните (в клъстери) според околната среда, в която се наблюдават (Crowe and Prescott, 2003). Проучвания показват, че когато дадена дума или концепция

се активира в паметта и след това се изговаря, тя ще активира други думи или концепции, които са асоциативно свързани или семантично сходни с нея. Тези данни доказват, че реда, в който се изговарят думите в теста, ще бъде индиректна мярка за семантичното отстояние между генерираните отговори. Следователно данните от семантичната версия на теста са обект на много проучвания, които целят да разкрият структурата на семантичната памет и да определят как тя се променя в хода на развитието или как става дезорганизирана при неврологични заболявания или душевни болести. Чрез техники като мултидименсионално скалиране и йерархически клъстеринг може да се визуализира семантичната организация на концептуалното пространство. Тези проучвания откриват, че семантичната памет, поне що се отнася до теста, има схематична или скрипт-базирана организация (Lucariello et al., 1992), чието ядро може да остане стабилно през целия живот (Crowe and Prescott, 2003). Предполага се, че организацията на семантичната памет, която е в основата за справяне със семантичния тест за вербална гладкост, се разрушава при някои невропсихологични болести като болест на Алцхаймер (Chan et al., 1995) и шизофрения (Aloia et al., 1996; Paulsen et al., 1996; Sumiyoshi et al., 2001).

Що се отнася до мозъчните центрове, участващи в тази задача, невропсихолозите откриват зони във фронталния и темпоралния лоб, като участието на първия е по-голямо във фонетичния вариант, а на втория в семантичния (Baldo et al., 2006). Различните невропатологични промени, които засягат тези зони, водят до нарушения (обикновено редукция в броя на отговорите) в едната или в двете версии на теста (Ardila et al., 2006). Ето защо тестовете за вербална гладкост обикновено са включени в клиничните батерии и са широко използвани в психологичните и невропсихологичните изследвания. Показано е, че вербалната гладкост е чувствителна на лезии във фронталния лоб, темпоралния лоб и нуклеус каудатус (Benton, 1968; Butters et al. 1987; Miceli et al., 1981; Milner, 1964; Perret, 1974; Ramier and Hecaen 1970).

Съществуват няколко фактора, които могат да нарушат вербалната гладкост. Някои индивиди с изоставане в развитието имат нарушена гладкост. Това се наблюдава и при пациенти с неврологични проблеми. Травматични мозъчни увреди, карциноми, дегенеративни неврологични заболявания, както и възрастта също водят до намаляване на вербалната гладкост. Намаляването на

вербалната гладкост или нейното ниско основно ниво предполагат увреждане на тези зони от мозъка, които участват в експресията на думи. Научните данни показват, че измерванията за вербална гладкост са чувствителни към ефекта на образованието и възрастта, но относително несензитивни към пола (Bolla et al. 1990; Borod et al., 1980; Hamsher and Benton 1978; Ruff et al. 1996; Sarno et al., 1985). За да се генерират отговори при всички типове тестове за гладкост, е необходимо поддържане на активацията за определения период от време. Дефицитът в поддържане на активността също участва в слабото представяне на тестовете, включително и за речева гладкост (Stuss et al., 1998; Reverberi et al., 2006). Най-вероятно роля играят и по-специфични процеси при някои от тестовете, а именно механизми за избиране между вероятните отговори и за създаване на нови такива. Механизмът за избиране играе роля, когато много вербални отговори са свързани към един и същи знак и така се конкурират към общата продукция. Това създава аналогова ситуация със семантичната и епизодичната памет, което издига т. нар. знак - свръхтовар феномен (Watkins and Watkins, 1975). Селекцията, която се изисква при тестовете за гладкост, може да варира според фонетичната, а не според семантичната гладкост (Perret, 1974). Това е така, тъй като първата включва избиране между думи от ежедневната употреба според тяхното значение и с добавяне на думи според буквата, с която започват.

В обзор на чувствителността и специфичността на фонетичната гладкост при лезии на фронталния лоб Alvarez и Emory (2006) откриват, че тази способност е чувствителна на фронтални лезии, но нейната специфичност остава неясна (Alvarez and Emory, 2006).

7. Генетични маркери при пациенти с биполярно афективно разстройство и шизофрения

Генетични проучвания на шизофрения и биполярно афективно разстройство са насочени предимно към независимото разглеждане на двете заболявания. Случаите на афективни разстройства с подчертани психотични симптоми в клиничната картина са донякъде в сянката на научния интерес. В последните години обаче се заражда една „нова" гледна точка, която търси

генетични сходства между двете разстройства (Craddock, O'Donovan and Owen, 2006).

Изследвания на гени

Проучванията за скаченост ни дават основно индиректни доказателства за споделените генетични ефекти. Повечето директни доказателства могат да бъдат получени от вариациите в едни и същи гени, които повлияват вероятността или ранимостта за разболяване от двете разстройства (биполярно афективно разстройство и шизофрения). В повечето случаи гените са били проучвани първоначално при пациенти с шизофрения, като с включването на биполярни пациенти в изследванията доказателствата за генни полиморфизми, които са общи за двете разстройства, нарастват.

NRG1* (*Neuregulin 1)

Генът NRG1 първоначално е проучван при шизофренно болни пациенти в Исландия, разкривайки асоциацията между шизофренията и 5′ края на Neuregulin 1 (Stefansson et al., 2002). Силни доказателства за асоциация със същия хаплотип са открити в следващо проучване в Шотландия (Stefansson et al., 2003) като данните слабо се потвърждават в проучване в Обединеното Кралство (Williams et al., 2003). Отново в исландска популация, в проучване е установена връзката на рисковия хаплотип с възприемчивостта към развитие на биполярно афективно разстройство, сходна с тази при шизофрения (Green et al., 2005). При биполярните пациенти с предоминантни инконгруентни с настроението психотични черти в хода на заболяването ефектът на мутацията е по-голям. Тези данни навеждат на предположението, че промените в NRG1 играят роля и повлияват възприемчивостта както към шизофрения, така и към биполярно афективно разстройство, особено във фенотипите с психотични симптоми.

DTNBP1* (*Dystrobrevin binding protein 1)

Доказателства, въвличащи DTNBP1 (dystrobrevin binding protein 1 или dysbindin) в шизофренната психоза, са докладвани първоначално от Straub et al. (Straub et al., 2002). Но в последващ по-скорошен преглед на влиянието на същия ген не са открити значителни потвърждения на хипотезата (Williams, O'Donovan and Owen, 2005). Относно влиянието на DTNBP1 върху възприемчивостта към биполярно афективно разстройство - в проучване Raybould и колектив откриват, че не е налична асоциация с биполярното афективно разстройство като цяло, но регистрират леко влияние в групата пациенти с психотични черти по време на фазите, подобно на групата от шизофренни пациенти (Raybould et al., 2005). На базата на тези данни можем да предположим, че мутациите в дисбиндин водят по-скоро до психоза, отколкото до афективно разстройство в тесния смисъл на термина.

G72(DAOA)/G30

Локусът *G72(DAOA)/G30* е обект на проучване за първи път при шизофренни пациенти от Chumakov и съавтори (Chumakov et al., 2002). В проучването се потвърждава асоциация между шизфренно болни и два гена - G72 и G30, които се припокриват, но се транскрибират в противоположни посоки. G72 е специфичен ген, който се експресира в нуклеус каудатус и амигдала. Използвайки двойно хибриден анализ, изследователите откриват доказателства за взаимодействия между G72 и DAO (D-amino-acid oxidase). DAO се експресира в човешкия мозък, където оксидира D-серин, протеин, активиращ NMDA глутаматния рецептор. Инвитро е установено усилване на действието на DAO от G72, поради което G72 е наречен DAOA (D-amino-acid oxidase activator). Освен това локусът е въвлечен в генезата на биполярното афективно разстройство. В няколко независими проучвания са приведени доказателства за влияние на вариациите в DAOA/G30 локуса в хромозома 13q, които увеличават възприемчивостта към биполярно афективно разстройство (Hattori et al., 2003; Chen et al., 2004). Във всички проучвания се установява както влиянието на индивидуалните SNPs (Single nucleotide polymorphisms),

така и на мултилокосните хаплотипове (Schumacher et al., 2004; Williams et al., 2005). Като цяло авторите откриват сериозна асоциация с биполярно афективно разстройство, но не и такава с възприемчивостта към шизофрения.

DISC1 (Disrupted in Schizophrenia 1)

Генът DISC1 е проучван в разширени родословия с балансирана транслокация ((1;11), (q42; q14.3)), като са открити доказателства за връзка между тази транслокация и фенотипи на шизофрения, биполярно афективно разстройство и рекурентна депресия (Blackwood et al., 2001). Транслокацията нарушава два гена в хромозома 1 - DISC1 и DISC2 (Disrupted in Schizophrenia 2) (Blackwood et al., 2001; Millar et al., 2000). DISC2 съдържа неотворена рамка за разчитане и вероятно регулира активността на DISC1, чрез антисенс RNA (Millar et al., 2000). В малко родословие е докладвана 4bp делеция в екзон 12 на DISC1, асоцииращa се с шизофрения и шизоафективно разстройство (Sachs et al. 2005). Интригуващ е фактът, че DISC1 и DISC2 близо до маркерите в хромозома 1, са проучвани в две линкидж проучвания за шизофрения (Ekelund et al., 2001; Ekelund et al., 2004). Единбургската група, която идентифицира DISC1, не открива връзка с шизофренните пациенти, но открива такава с пациентите с биполярно афективно разстройство (Macgregor et al., 2004).

COMT (Catechol-O-methyltransferase)

Генът COMT се намира в региона 22q1, който е обект на проучвания в генезата на шизофренията, биполярното разстройство и шизоафективното разстройство в линкидж проучвания (Badner and Gershon, 2002; Williams et al., 2003; Hamshere et al., 2005; Lewis et al., 2003; Potash et al., 2003). При този ген е налице делеция, която детерминира вело-кардио-фациалния синдром, страдащите от който развиват често афективни и психотични разстройства. COMT е обект на интензивни проучвания поради неговата роля в допаминовия катаболизъм. Повечето проучвания се фокусират върху замяната валин/метионин в кодон 158 на мембранно асоциираната мозъчно експресираща

се форма (MB-COMT) и върху кодон 108 на разтворимата форма (S-COMT). Валиновият алел придава висока активност и термична стабилност и на двете форми на COMT (Chen et al., 2004) и е асоцииран със засягане на префронталните региони, установено при разрешаване на специфични когнитивни задачи (Egan et al., 2001; Malhotra et al., 2002). Данните за асоциацията на валиновия алел с шизофрения са двойствени, като някои не подкрепят напълно идеята за връзка (Glatt, Faraone and Tsuang, 2003; Fan et al., 2005; Munafo et al., 2005), докато други регистрират значими доказателства за асоциация между валиновия алел и шизофрения (Chen et al., 2004; Shifman et al., 2002; Sanders et al., 2004; Handoko et al., 2004). В мащабно проучване, включващо 2800 участници, от които 1200 шизофренно болни, доказателствата за асоциация между валиновия ген на COMT и шизофрения не се потвърждават (Williams et al., 2005).

При биполярни пациенти COMT е изучаван по-малко. Въпреки това са налични някои доказателства за асоциация между вал/мет полиморфизма и биполярното афективно разстройство (Craddock, Dave and Greening, 2001; Shifman et al., 2004).

BDNF (brain-derived neurotrophic factor)

Мозъчният невротрофичен фактор BDNF е обект на голям интерес по отношение на генезиса на афективните разстройства (Green and Craddock, 2003). BDNF играе важна роля в стимулирането, растежа, развитието и устойчивостта на невроните както в развиващите се организми, така и в зрялата нервна система. Въвлечена е в активност зависимата невронална пластичност – процес, който е основен за синаптогенетичната хипотеза на афективните разстройства (Duman, 1999). Генът за BDNF се намира в хромозома 11p13 и кодира прекурсорен пептид (proBDNF), който при разцепването си формира зрелия протеин (Seidah et al., 1996). Локацията 11p13 е обект на някои линкидж проучвания за биполярно афективно разстройство, но не и на метаанализи на линкидж проучвания. Един от честите консервативни полиморфизми в BDNF гена е идентифициран като SNP (single nucleotide polymorphism). Той се намира

в нуклеотид 196 в 5 прим края на proBDNF. Причинява замяна на аминокиселината валин с метионин в кодон 66 (Val66Met). Този полиморфизъм е възможно да има функционално влияние, модифицирайки образуването и транспортирането на BDNF (Egan et al., 2003). Налични са доклади за асоциация между Val66Met SNP и пациенти с биполярно афективно разстройство (Sklar et al. 2002; Neves-Pereira et al. 2002), а едно от проучванията е за пациенти с начало на биполярното разстройство в детска възраст, в което също се регистрира асоциация (Geller et al., 2004). В друг случай - контрола проучвания, не се потвърждава гореописаната асоциация (Oswald et al., 2004; Skibinska et al., 2004; Hong et al., 2003).

В проучване, проведено в Обединеното кралство на повече от 1000 биполярни пациенти, не са открити значими доказателства за асоциация на валиновия алел с биполярното афективно разстройство, но за субгрупа от случаите, които са с бързо циклиране, са регистрирани данни за подобна асоциация (Green et al., 2006). Може да се каже, че BDNF е по-малко проучван във взаимовръзка с шизофренно разстройство. Въпреки това са налице данни за асоцииране на Val66Met с шизофрения (Neves-Pereira et al., 2005). От основен интерес са откритията за асоциация на полиморфизма с шизофренни пациенти, демонстриращи голям депресивен епизод в хода на боледуването си, както с пациенти с униполярна депресия (Schumacher et al., 2005). Тези открития в известна степен са в съгласие с асоциацията с бързоциклиращо биполярно разстройство, тъй като депресивната симптоматика е по-изявена в тези случаи.

CACNA1S (Calcium Voltage-Gated Channel Subunit Alpha 1S)

CACNA1S кодира протеин, който е член на групата на калциевите волтаж-зависими йонни канали. Калциевите волтаж-зависими йонни канали са посредници при навлизането на калция в голямо разнообразие електро възбудими клетки, сред които са клетките на сърцето и скелетните мускули, невроните, ендронните и сензорните клетки, и чрез тази своя функция контролират множество физиологични процеси. Този сигнален път се явява като посредник при иницииране на разнообразни сигнални каскадни пътища. В

нервната система те участват в регулацията на важни процеси като нервната възбудимост, обработката на информация и когнитивните функции.

MUC6 (Mucin 6) и MUC5B(Mucin 5B)

Тези гени кодират членове от семейството на муциновите протеини. Муцините са високомолекулни гликопротеини, произведени от много епителни тъкани. Протеините, кодирани от тези гени, се секретират и образуват неразтворима мукозна бариера, която предпазва чревния лумен. Може да осигури механизъм за модулиране на състава на защитния слузест слой, свързан с киселинната секреция или наличието на бактерии и вредни агенти в лумена. Имат важна роля в цитозащитата на епителните повърхности и се използват като туморни маркери при различни ракови заболявания. Муцините представляват семейство гликопротеини, които подпомагат образуването на бариери за редица епителни тъкани, облицоващи кухини на органи, напълнени с флуид или въздух. Muthusamy et al. (2015) представят хипотезата, че е възможно муцините да могат да бъдат експресирани и премахвани от епендима (невроепителна лигавица на вентрикуларната система на мозъка и на централния канал на гръбначния мозък, съставена от епендимални клетки). Castellani et al. (2017) откриват *de novo* варианти в MUC6 гена при болни от шизофрения едноядрени близнаци посредством цялостно геномно секвениране.

DLGAP2 (DLG Associated Protein 2)

DLGAP2 (DLG Associated Protein 2) генът кодира SAPAP2 протеин, който играе роля при молекулярната организация на синапсите и при клетъчната сигнализация на невроните. Този протеин преставлява мембранно-асоциирана гуанилат киназа. Тези кинази са семейство сигнални молекули, експресирани в различни субмембранни домейни и съдържат PDZ, SH3 и гуанилат киназнен домейни. Те взаимодействат директно с протеинитите, кодирани от DLG (Discs large homolog) и SHANK гените посредством множеството си домейни (Naisbitt S et al., 1999; Kim et al., 1997).

Еднонуклеотидни замени се асоциират със синдром на чупливата Х-хромозома (Schutt et al., 2009) и с посттравматичен стрес (Chertkow-Deutsher et al., 2010). Този ген се среща и като кандидат-ген за аутизъм в няколко различни проучвания (Chien et al., 2013; Pintoet al., 2010; Marshall et al., 2008). Освен това този ген се намира в региона 8p23, който се свързва с шизофрения (Ripke et al., 2011; Havik et al., 2011).

GSN (Gelsolin)

Продукт на GSN гена е протеинът гелсолин. Този протеин е с размери 80-kD и принадлежи към семейството на актин-свързващите протеини. Той е основен регулатор на формирането на актиновите нишки и разграждането им, функционирайки като актин-деполимеризиращ фактор. Гелсолинът е обект на регулация посредством калциеви йони полифосфоинозитидни метаболити. Той има антиапоптотични свойства, които се дължат на динамичната му активност при поддържането на цитоскелета. Гелсолинът е субстрат за апоптотичния ензим каспаза-3, който разцепва актин-свързващия домейн на гелсолин от калций-свързващ домейн. При разцепването на тези два домейна се образуват дупки в плазмената мембрана, които са белези за настъпване на апоптоза.

При екпресионен анализ Hakak et al. са измерили нивата на генна експресия в постмортем префронтален кортекс на пациенти с шизофрения спрямо контроли. Установили са, че GSN е с понижена експресия при пробите от шизофреници спрямо контролите.

WDR55

WDR55 генът кодира WD повтор-съдържащ протеин 55. Този протеин е ядрен модулатор на биогенезата рибозомна РНК, прогресията на клетъчния цикъл и развитието на органите. Дефектите в WDR55 водят до натрупване на рРНК интермедиати и арест на клетъчния цикъл. Мутации в този ген водят до дефекти при развитето на тимусната жлеза, а мутантни мишки, при които не се експресира този ген, са нежизнеспособни. Това доказва, че този протеин има важна роля при ембрионалната органогенеза.

В проучване, проведено в рамките на консорциума по психиатрична геномика през 2014 година, са открити 108 генни региона, които се асоциират с шизофрения. Един от тези региони включва гена WDR55 (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014).

GWAS (genome-wide association studies)

Проучванията за асоциации в широк обхват на генома (GWAS: genome-wide association studies) се наложиха през последните години като метод за регистриране на определени полиморфизми и асоциацията им със заболяванията. Обикновено GWAS се фокусират върху асоциацията на дадени SNPs с определени заболявания и техни характеристики. SNP е заместване на един нуклеотид, който се намира на специфична позиция в човешкия геном при преобладаващата част от популацията. Резултат от такива полиморфизми са някои генетични заболявания като таласемия и кистична фиброза. За провеждането на такъв вид проучвания са наобходими големи бази данни (т.е. колкото повече индивиди се изследват, толкова по-вероятно е да се открият асоциации между полиморфизъм и заболяване). Сравнява се генетичен материал между множество участници с определен фенотип и контролна група. Този подход е известен като „предимство на фенотипа". При него се изхожда от предварително известния фенотип (или клиничните изяви на болестта), по който фенотип участниците се подбират. Взетата за анализ кръв се изследва за милиони генетични варианти (SNPs) със специфични генетични методи. Когато се регистрира често съвпадение на даден полиморфизъм при определен фенотип (заболяване) се говори за асоциация на този полиморфизъм със заболяването. По този начин различните SNPs маркират региони в човешкия геном, които повлияват риска за развитие на дадено заболяване (възприемчивостта). GWAS проучват целия геном за разлика от ген-специфичните проучвания, които се насочват към предварително подбрани кандидат-гени (Manolio, 2010; Pearson and Manolio, 2008). В относително скорошни GWAS са идентифицирани генетични варианти, които показват сериозна асоциация с чести комплексни заболявания като диабет втори тип, рак на простата и болест на Крон (Diabetes Genetics Initiative et al., 2007; Gudmundsson et al., 2007; Rioux et al., 2007).

В периода 2007-2008 са проведени три GWAS за търсене на асоциация с биполярно афективно разстройство. В първото (Baum et al., 2008) авторите идентифицират SNP в DGKH (diacylglycerol kinase) гена, който се асоциира с биполярно афективно разстройство, като са изследвани 1233 случая и 1439 контроли. Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC) проучването анализира 1868 случая и 2938 контроли. Идентифицира се локус в богат на гени регион на линкидж неравновесие в хромозома 16p12, асоцииращ се с биполярно афективно разстройство (Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007). Sklar и сътрудници провеждат GWAS на 1461 случая и 2008 контроли, откривайки силна асоциация на полиморфизъм в MYO5B (myosin 5B) с биполярно афективно разстройство.

В проведено през 2009 г. колаборативно проучване за асоциации в широк обхват на генома (GWAS: genome-wide association studies) е установена ролята на ANK3 (ankyrin 3) и CACNA1C (Calcium Voltage-Gated Channel Subunit alpha 1C) за генезата на биполярното афективно разстройство (Ferreira et al., 2008). В проучването са анализирани резултати от три предишни проучвания, описани по-горе (Wellcome Trust Case Control Consortium, 2007; Sklar et al., 2008; Baum et al., 2008). За да се идентифицират локусите, асоциирани с биполярно афективно разстройство, са тествани 1,8 милиона варианта в 4387 случая и 6209 контроли. Установени са региони със силна асоциация rs10994336 ($P = 9.1 \times 10^{-9}$) в гена ANK3. Освен това са потвърдени предишни доказателства за асоциация на полиморфизми в CACNA1C за полиморфизма rs1006737 ($P = 7.0 \times 10^{-8}$). Авторите изказват хипотезата, че каналопатиите може би са въвлечени в патогенезата на биполярното афективно разстройство (Ferreira et al., 2008).

ОБОБЩЕНИЕ НА ЛИТЕРАТУРНИЯ ОБЗОР

В заключение можем да кажем, че съществуват доказателства за наличие на когнитивни нарушения и при шизофренно болни, и при болни с биполярно афективно разстройство. Когнитивните нарушения при шизофренно болните са по-тежки от тези при биполярно афективно разстройство. Данните от литературата по темата сочат, че и при двете заболявания са засегнати едни и същи когнитивни области, т.е. разликите не са качествени или специфични.

Вероятно при определена субгрупа с биполярно разстройство (с психотични симптоми в хода на заболяването) засягането на когницията настъпва рано, дори преди първия афективен епизод. От друга страна, когнитивните нарушения при шизофрения са налице още преди клиничната изява на заболяването.

Относно здравите роднини на пациентите данните сочат, че са регистрирани леки когнитивни нарушения у здрави родственици на болните от шизофрения и биполярно афективно разстройство.

Друг важен извод, който се налага е, че когнитивните нарушения при биполярно разстройство прогресират, макар и бавно, във времето и с „натрупването” на афективни епизоди. Еволюцията на когнитивните нарушения при шизофрения най-често следва ход с първоначален значителен спад при първите клинични изяви, а по-напред във времето нарушенията се задържат на едно и също равнище или се задълбочават в малка степен.

При изследване на генетичните маркери при двете разстройства често засегнатите гени са едни и същи, а полиморфизмите, асоциирани с двете заболявания до голяма степен се припокриват.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Цели

Целите на настоящата работа са:

1.1. Обективизиране и сравнение на когнитивните нарушения при пациенти с шизофренно разстройство и с биполярно афективно разстройство

1.2. Оценка на въздействието на някои клинични фактори върху когнитивните нарушения при пациенти с шизофренно разстройство и с биполярно афективно разстройство

1.3. Сравняване на резултати на контролите родственици на пациенти с тези на контролите неродственици

1.4. Търсене на генетични маркери за двете разстройства и връзката им с когнитивните нарушения

1.5. Установяване наличието на когнитивен ендофенотип при двете разстройства

2. Задачи

За изпълнение на горните цели си поставихме следните задачи:

2.1. Да се съберат клинични и социодемографски данни за участниците чрез съответно полуструктурирано интервю

2.2. Да се оценят когнитивните функции на пациентите с биполярно и с шизофренно разстройство и на здрави контроли с тестови инструменти

2.3. Да се сравнят резултатите от когнитивните тестове на пациентите, контролите родственици и контролите неродственици

2.4. Да се анализират получените данни, за да се установи влиянието на различни клинични фактори върху когнитивните функции

2.5. Да се проучи влиянието на някои генетични маркери при двете разстройства

2.6. Да се анализира връзката между генетичните маркери, когнитивните нарушения и клиничната картина

Дизайн и подбор на болни и контролна група

Настоящото проучване е срезово по дизайн, като е извършено при сътрудничество с Центъра по молекулярна медицина към МУ – София.

Участниците в проучването бяха подбрани от хоспитализираните болни в университетската психиатрична клиника на УМБАЛ „Александровска", както и пациенти, посещаващи извънболничните психиатрични служби. Хоспитализираните болни бяха изследвани за когнитивните им способности непосредствено преди изписването. Целта беше състоянието на пациентите да отговаря на критериите за ремисия на симптомно ниво, определяни чрез Диагностично Интервю за Психози (ДИП, DIP (Jablensky et al., 2000).

Контролната група беше от родственици на пациенти с шизофрения и биполярно разстройство и от неродственици на пациенти. Контролите неродственици бяха набирани от персонал и доброволци. Те бяха интервюирани с ДИП - скриниращи въпроси за изключване на психично заболяване.

За включване в групата на пациентите са използвани следните критерии:

Включващи критерии:

- Мъже и жени на възраст над 18 години
- Наличие на биполярно афективно разстройство или шизофренно разстройство, съгласно диагностичните критерии на МКБ-10 (в ремисия към момента на изследването)

- Болни с доказано психично заболяване - хоспитализирани и амбулаторни пациенти
- Подписано информирано съгласие

Изключващи критерии:

- Наличие на органично разстройство на настроението, разстройство на настроението, дължащо се на употреба на психоактивни вещества или други медикаменти
- Диагностична неуточненост
- Възраст под 18 години
- Отказ от подписване на декларация за информирано съгласие

За включване в групата на здравите контроли са използвани следните критерии:

Включващи критерии:

- Мъже и жени на възраст над 18 години
- Подписано информирано съгласие

Изключващи критерии:

- Наличие на психично разстройство според диагностичните критерии на МКБ-10
- Отказ от подписване на декларация за информирано съгласие

Всички случаи персонално бяха интервюирани с Диагностично Итнервю за Психози (DIP, Jablensky et al., 2000). Диагнозата беше поставена според критериите на МКБ10 като беше използвана и цялата медицинска документация.

На пациентите и контролите беше вземана по 10 мл венозна кръв за генетичен анализ.

Всички предприети диагностични и изследователски процедури бяха предшествани от подписване на информирано съгласие. На всеки участник в настоящото проучване беше предоставяна информация за естеството и смисъла

на изследването, с разрешение на Етичната комисия за провеждане на изследването.

Фенотипната характеристика на болните съдържа информация за клиничната картина, хода на протичане, тежест на протичане, начална възраст на заболяването, суицидни опити, отговор на проведено лечение, качество на ремисията. Събрани са и социодемографски данни за участниците и здравите контроли.

3. Използвани диагностично-оценъчни инструменти

Поставяне на диагноза и данни за хода на заболяването чрез Диагностично Интервю за Психози (ДИП)

Диагностичното Интервю за Психози е полуструктурирано интервю, което се използва за клинични и епидемиологични цели. Изработено е с цел поставяне на диагноза, както и за оценка на настоящото клинично състояние, ход на заболяването, социално функциониране, т.е. цялостна оценка на заболяването в надлъжен и напречен срез.

Инструментът е разработен чрез провеждане на мащабно изследване (Jablensky et al, 2000). Интервюто се състои от три модула – 1. Демографски данни и социално функциониране; 2. Диагностичен модул; 3. Ниво на обслужване. Предназначено е за използване от специалисти по психично здраве, като е възможно попълването на интервюто да става и на базата на достатъчно обширни бележки или медицинска документация. Процедурата по поставяне на крайната диагноза включва мненията на двама психиатри, както и на трети независим оценител.

Определяне на когнитивния статус

- TMT (Trail Making Test)

TMT (Trail Making Test, Army Individual Test Battery 1944) е един от най-често прилаганите невропсихологични тестове и е включен в множество

батерии. Чрез него се добива информация за визуалното търсене, скоростта на умствената флексибилност и екзекутивните функции.

Създаден е като част от Армейска индивидуална тестова батерия през 1944 г. в САЩ (Army Individual Test Battery 1944). Впоследствие се включва в Halstead–Reitan Battery (Reitan and Wolfson, 1985). Тестът се състои от две части. Част А изисква от изследвания да свърже последователно числа от 1 до 25, които са в разбъркан порядък, върху лист хартия. Чувствителна е за скорост на визуалното търсене и психична подвижност. Част В е по-сложна и изисква свързване в последователен ред на цифри и букви, като изследваният трябва да ги редува (1-A-2-B-3-C и т.н.), т.е. да редува по-силен (цифра) с по-слаб (буква) стимул - способност, отразяваща екзекутивните функции. Отчитането на резултата става чрез засичане на времето, за което се справя изследваният. Тестът е чувствителен за различни невропсихични нарушения (Lezak, 1995; Mitrushina, Boone and D'Elia, 1999; Spreen and Strauss, 1998).

- DST (Digit Symbol Test)

DST (Digit Symbol Test, Wechsler 1939) е писмен тест за оценка на неврокогнитивни и психомоторни функции и първоначално е съставна част от тест батерията за изследване на интелигентност на Векслер (Wechsler, 1939). Прилага се за оценка на внимание, работна памет, скорост на заучаване, организацията на възприятията, визомоторна координация и селективно внимание, които са сред важните фактори, определящи крайния резултат.

Тестът се състои в попълване на колкото може повече празни квадрати със символи, съответстващи на цифрите. Начинът за разрешаване на теста е последователно записване и възпроизвеждане на числата чрез съответстващите символи. Веднъж след като е разпознато числото, съответстващият символ се кодира от краткотрайната памет. Най-накрая вниманието се съсредоточава отново към тест секцията, а символът се припомня от краткотрайната памет и се написва под числото. Този тест има висока надеждност при повторно провеждане (Matarazzo and Herman, 1984).

- VFT (Verbal Fluency Test)

Задачата за оценяване плавността и асоциативността на мисловния процес (Verbal Fluency) е въведена за оценяване на част от екзекутивните функции, които са локализирани във фронталния лоб, а именно генериране на незаучени предварително думи, които са общи за някаква област (Lezak 1995).

Класическият вариант изисква да се изброяват думи (вербална флуентност). Изработени са и невербални варианти (Jones-Gotman and Milner, 1977). Обикновено на изследвания се предлага да изброи колкото се може повече думи по някакъв признак, който ги обединява (животни, растения, думи, които започват с една и съща буква и т.н.) за определено време. Резултатът се отчита според броя думи, който изследваният е успял да изброи.

4. Генетични методи

Събиране на кръв, изолиране на ДНК и екзомно секвениране

От всички пациенти и здрави контроли, родственици и несвързани здрави контроли бяха събирани 10 мл венозна кръв за изолиране на ДНК. Екстракцията на ДНК бе извършена в Център по Молекулна Медицина, МУ - София посредством полуавтоматизирана система за изолиране с магнитни частици (Chemagic Magnetic Separation Module).

5. Статистическа обработка

Статистическата обработка на резултатите беше извършена с помощта на SPSS – 19. Използвани бяха методи за проверка на разпределенията, сравняване на средни стойности, корелационен анализ, регресионен анализ, логистична регресия и други помощни методи.

IV. РЕЗУЛТАТИ

А. Демографски характеристики на извадката

1. Общи данни за цялата извадка

Участниците в изследването са общо 132 души. От тях пациенти с биполярно афективно разстройство са 42, пациенти с шизофренно разстройство 53 и здрави контроли 37, на възраст между 18 и 37 год.

Разпределението по пол на участниците е 60 мъже и 72 жени. Средната възраст на мъжете е 29,35 год., а на жените 28,81 год. Общата средна възраст на всички участници е 29,02 г. Средният успех при завършване на средно образование на мъжете е 4,8385 по шестобалната система, а на жените 5,1508 по шестобалната система. Общият среден успех при завършване на средното образование е 5,0259. От всички участници 119 са продължили образованието си след завършване на средно образование. От тях 47 са мъже, а 72 са жени. Обобщените данни за всички участници по пол, възраст, успех в средното училище и продължаване на образованието са посочени в таблица 1.

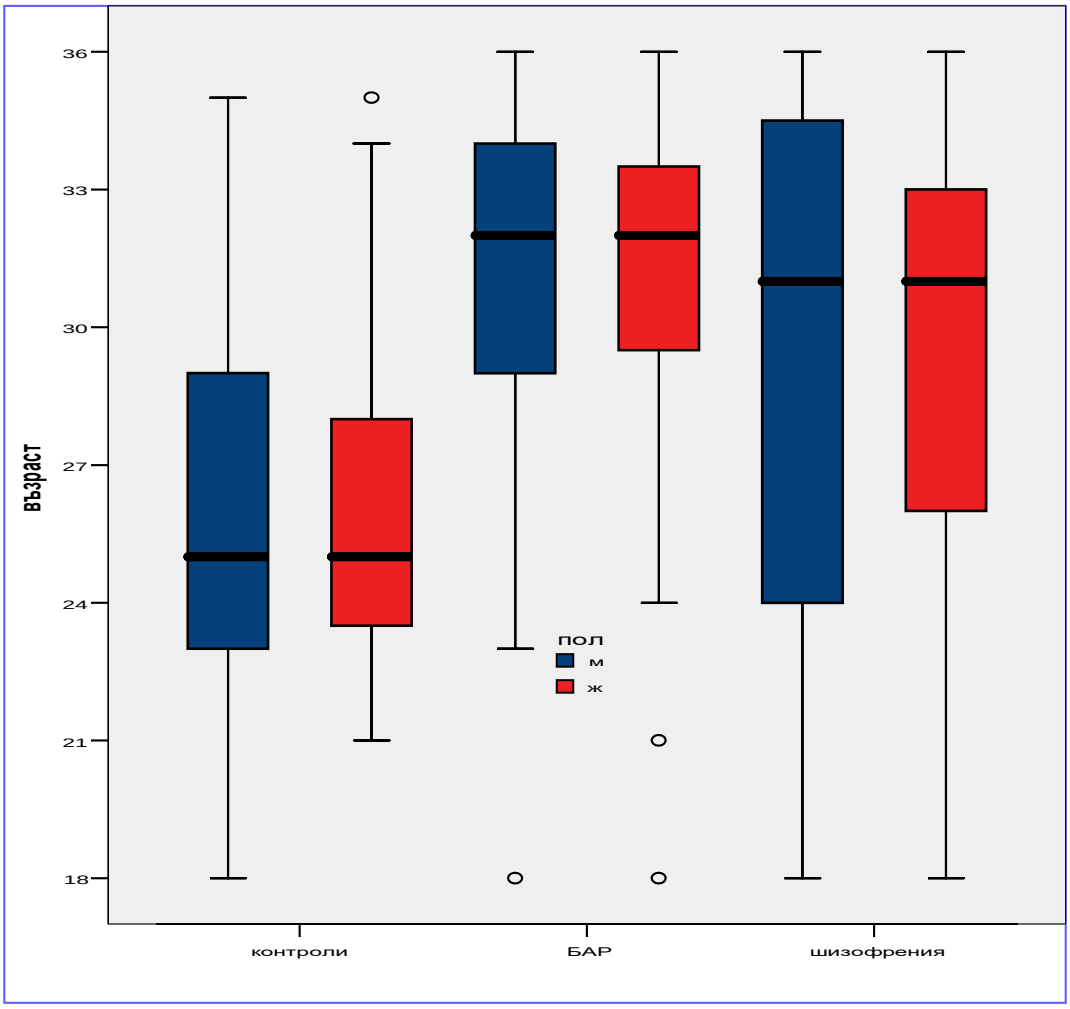
Пол	**Брой Процент**	**Средна възраст**	**Успех в средното училище**	**Продължили образованието си**
Мъже	60 39,4%	29,35 г. SD 5,48	4,8385	47 35,6%
Жени	72 60,6%	28,81 г. SD 4,73	5,1508	66 54,6%
Общо	132 100%	29,02 г. SD 5,03	5,0259	119 90,2%

Таблица 1. Общи данни за извадката по пол, възраст, успех и образование

Общите данни за всички участници, независимо от диагнозата, но в зависимост от пола, показват, че жените като цяло имат по-висок среден успех при завършване на средното си образование от мъжете. Разликата между

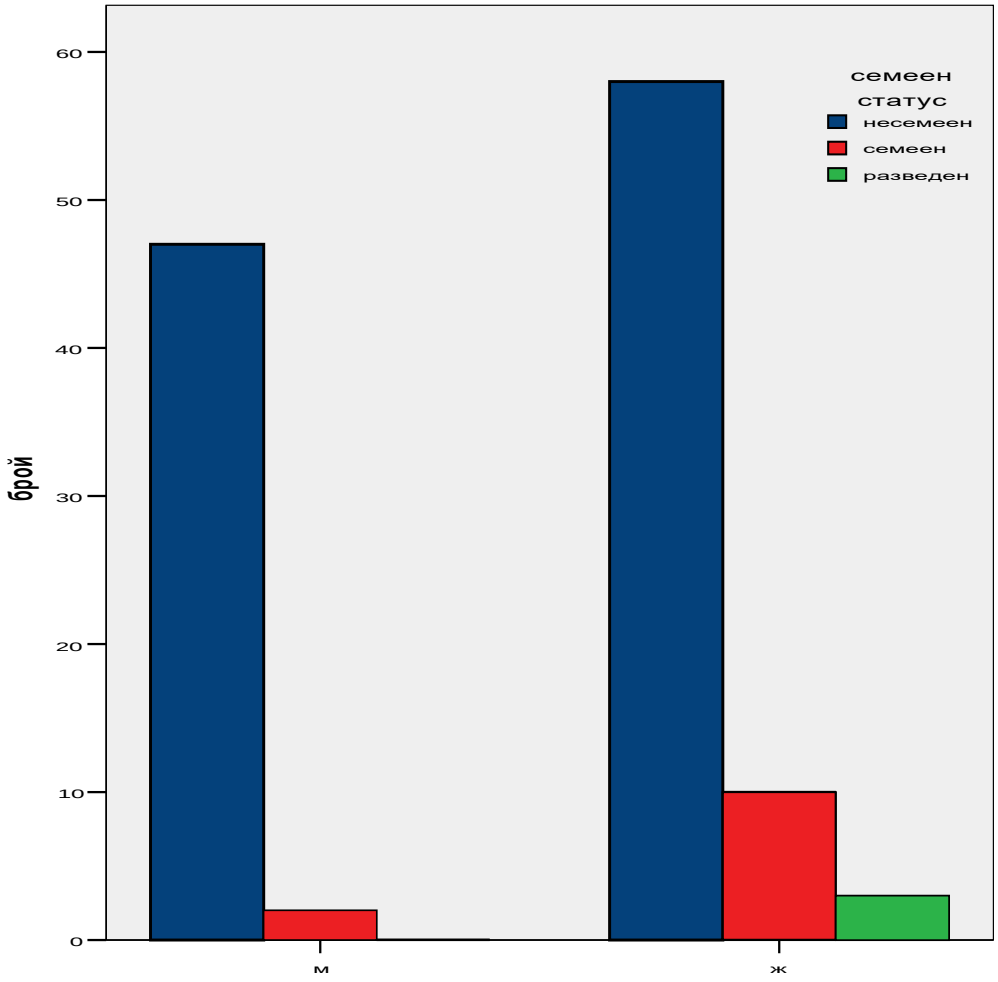
средния успех между жените и мъжете участници е 0,3123 от единицата в полза на жените.

На фигура 1, по-долу, е демонстрирано разпределението на контролите, пациентите с биполярно и шизофренно разстройство според пола и средната възраст.



Фигура 1. Разпределение на участниците в проучването според пола, средната възраст и диагнозата

Разпределението на всички участници по пол и семеен статус е представено на фигура 2.



Фигура 2. Разпределение по пол и семеен статус на всички участници в изследването

Прави впечатление, че броят семейни жени е по-голям, въпреки относително младата средна възраст на всички участници. В изследваната група не се срещат разведени мъже, но са налице малък брой разведени жени.

В настоящото изследване контролите са разделени на две групи – контроли, които нямат родствена връзка с психично болен и контроли здрави родственици, които имат родство от първа или втора степен с психично болен пациент.

От всички участници мъже в изследването контролите бяха 17 души, от които 5 родственици на шизофренно болни, 7 родственици на пациенти с БАР, а останалите 5 без родство с психично болен. Пациентите мъже с биполярно

афективно разстройство бяха 15, а мъжете с шизофренно разстройство 28, общо 60. От участниците жени контролите бяха 20, от тях 6 родственици на пациенти с шизофренно разстройство, 8 родственици на пациенти с БАР и 6 без родство с пациент. Пациентките с биполярно афективно разстройство бяха 27, а тези с шизофренно разстройство 25, общо жени - 72.

Данните за разпределението на участниците в проучването по пол, диагнози и възраст в детайли са представени в таблица 2.

	Контроли неродственици	**Контроли Родственици**	**Биполярно разстройство**	**Шизофрения**	**Общо**
Мъже (бр.)	5	12(шизофр.5;БАР7)	15	28	60
Средна възраст	25,67 г. sd 4,9	26,52 г. sd 5,1	30,73 г. sd 5,2	29,79г. sd 5,01	28,73 г. sd 5,03
Жени (бр.)	6	14(шизофр.6;БАР8)	27	25	80
Средна възраст	26,25 г. sd 4,5	27,35г. sd 4,7	30,78 г. sd 5,4	29,56г. sd 5,10	28,86 г. sd 5,00
Общо (бр.)	11	26	42	53	132
Средна възраст	26,11 г. sd 4,7	26,93 г. sd 5,02	30,76 г. sd 5,3	29,68 г. sd 5,05	28,85 г. sd 5,01

Таблица 2. Разпределение на участниците по пол, диагнози и възраст

Дублирането на част от резултатите в графиката и таблицата по пол, диагноза и средна възраст се налага поради по-доброто онагледяване при представяне в графиката, а таблицата, от друга страна, представя необходимите детайли, които са задължителни за пълнотата на резултатите. Като цяло може да се каже, че извадката е по-равномерно разпределена според диагнозата, което се вижда от броя контроли – 37, броя пациенти с биполярно разстройство – 42 и броя пациенти с шизофрения – 53. Не дотам равномерно е разпределението по пол. По-голям е и броят жени с биполярно разстройство – 27, докато мъжете са 15. Пациентите с шизофрения са разпределени мъже към жени, съответно 28

към 25. Разпределението по средна възраст на участниците мъже в извадката е хомогенно, като все пак най-висока е средната възраст при пациентите с биполярно разстройство – 30,7 год., следвани от участниците с шизофренно разстройство – 29,8 год., а най-млади са участниците мъже контроли със средна възраст – 25,7 год. Разпределението на жените по средна възраст и диагноза е сходно, което определя и сходството в разпределението по диагнози и средна възраст на всички участници.

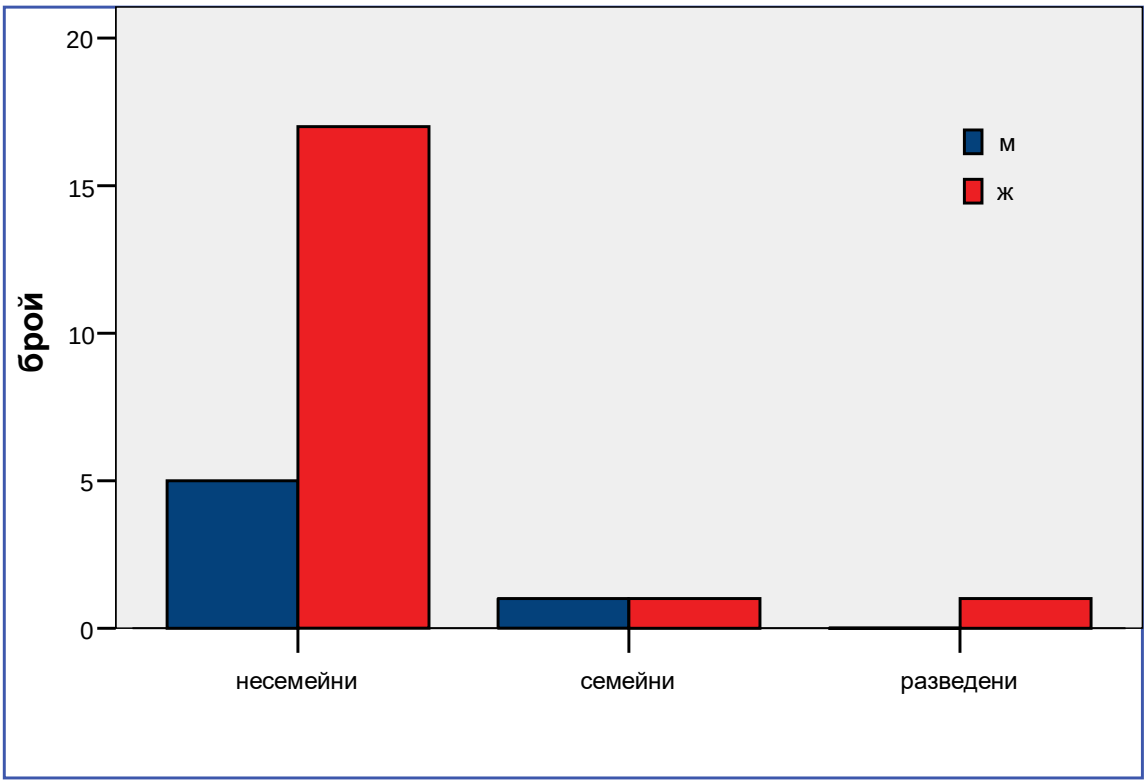
2. Данни за участниците контроли – родственици и неродственици общо

Средната възраст на участниците здрави контроли (общо родственици на писхично болни и неродственици на психично болни) е - мъже 26,09 год., а на жените - 26,80 год. Общата средна възраст на контролите мъже и жени е 26,44 год. Средният успех на мъжете контроли при завършване на средното образование по шестобалната система е отличен 5,6183, а средният успех на жените контроли е по-висок - 5,71. Общият среден успех на всички здрави контроли е 5,69 по шестобалната система. Броят на продължилите образованието си след средно е 25, от които 20% са мъже (5 души), а 80% са жени (20 души). Данните за здравите контроли и тяхното разпределение по пол, възраст, среден успех в училище и продължаване на образованието са представени в таблица 3.

Пол	**Контроли**	**Средна възраст в години**	**Среден успех по шестобална система**	**Брой продължили обучение**
Мъже	17(45,9%)	26,09	5,6183	5
Жени	20(54,1%)	26,80	5,7190	20
Общо	37(100%)	26,44	5,6958	25

Таблица 3. Данни за здравите контроли по пол, възраст, среден успех и образование

На следващата фигура е изобразено разпределението на участниците здрави контроли по пол и семеен статус.



Фигура 3. Графично представяне на разпределението на контролите по пол и семеен статус

Несемейните мъже и жени контроли са значително по-голям брой, което най-вероятно може да се обясни с младата им средна възраст. Както описахме по-горе, жените контроли преобладават като цяло в извадката, поради което и броят жени, които са несемейни, е по-голям. Семейните мъже и жени контроли са поравно разпределени. Няма разведени мъже контроли, но е налице малък брой жени, които са разведени.

От всички здрави контроли, включени в настоящото проучване, приблизително 30% нямат болен родственик. Котролите, които имат роднина, който страда от биполярно афективно разстройство или шизофрения, са приблизително 70%.

3. Данни за пациентите с биполярно афективно разстройство

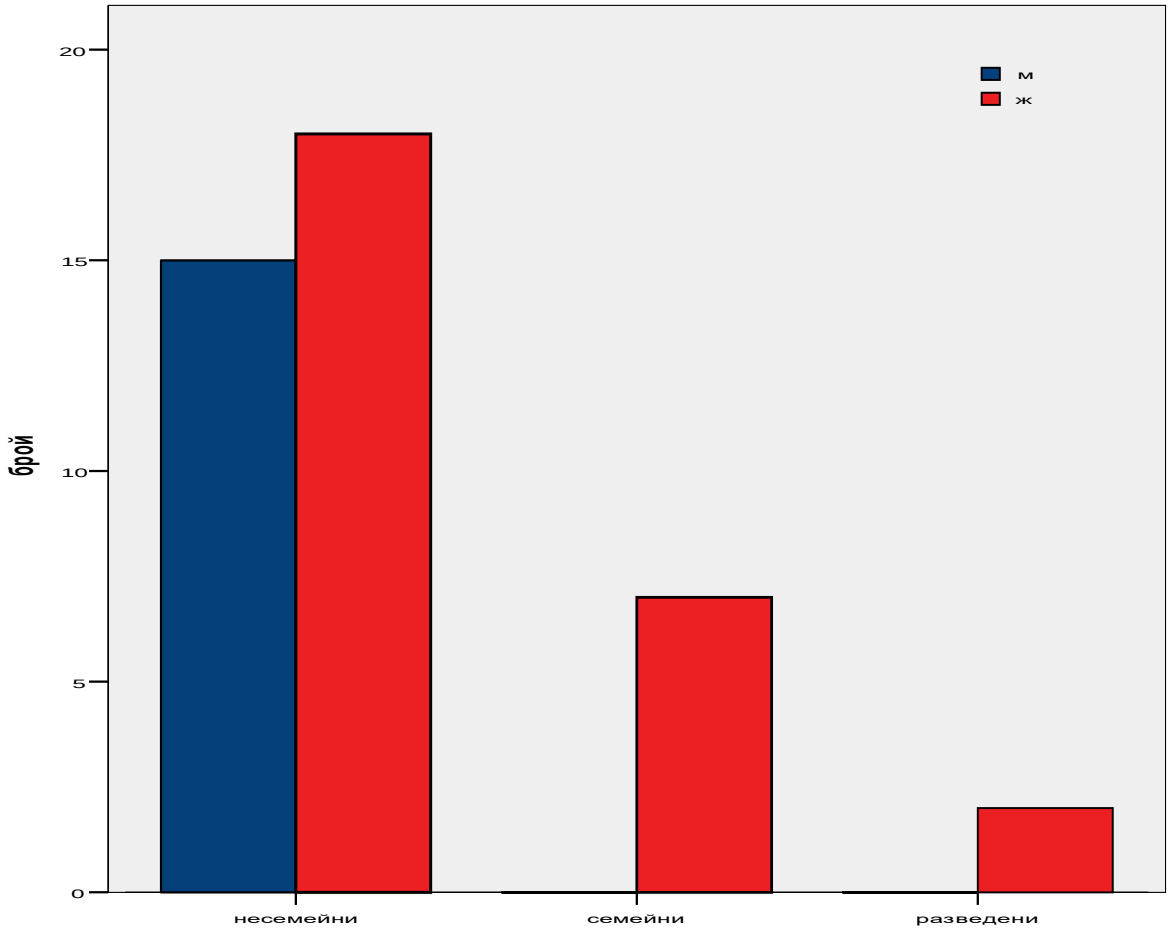
При болните с биполярно афктивно разстройство преобладават жените - 64,3%, а мъжете са 35,7%. Няма съществена разлика в средната възраст между двата пола пациенти с биполярно афективно разстройство. Средната възраст на мъжете с диагноза БАР е 30,73 год., а на жените със същата диагноза - 30,78 год. Общата средна възраст на всички биполярни пациенти е 30,76 години. Средният успех при завършване на средно образование е много добър по шестобалната система. Жените имат по-висок успех (5,21) в сравнение с мъжете (4,93). Общият среден успех на всички биполярни пациенти е 5,11 по шестобалната система. При мъжете 14 са продължили образованието си след средно, а при жените - 27. Общо 41 души от участниците с биполярно афективно разстройство са продължили образованието си след средно.

В таблица 4 са представени данните за пациентите с биполярно афективно разстройство, участващи в проучването. Показано е разпределението им по пол, възраст, среден успех при завършване на средното образование и продължаване на обучението.

Пол	**Биполярни пациенти**	**Средна възраст**	**Среден успех**	**Продължили обучение**
Мъже	15(35,7%)	30,73 год.	4,93	14
Жени	27(64,3%)	30,78 год.	5,21	27
Общо	42(100,0%)	30,76 год.	5,11	41

Таблица 4. Разпределение на биполярните пациенти по пол, възраст, успех и продължаване на обучението

На следващата фигура може да се видят графично представените данни за участниците в изследването с диагноза биполярно афективно разстройство. Разпределението е направено по отношение техния семеен статус. Данните са обобщени поотделно и за двата пола.



Фигура 4. Данни за биполярните пациенти по пол и семеен статус

От всички участници с биполярно афективно разстройство най-голям брой са несемейни. В извадката няма семейни или разведени мъже, а семейните жени са по-голям брой от разведените жени.

4. Данни за пациентите с шизофренно разстройство

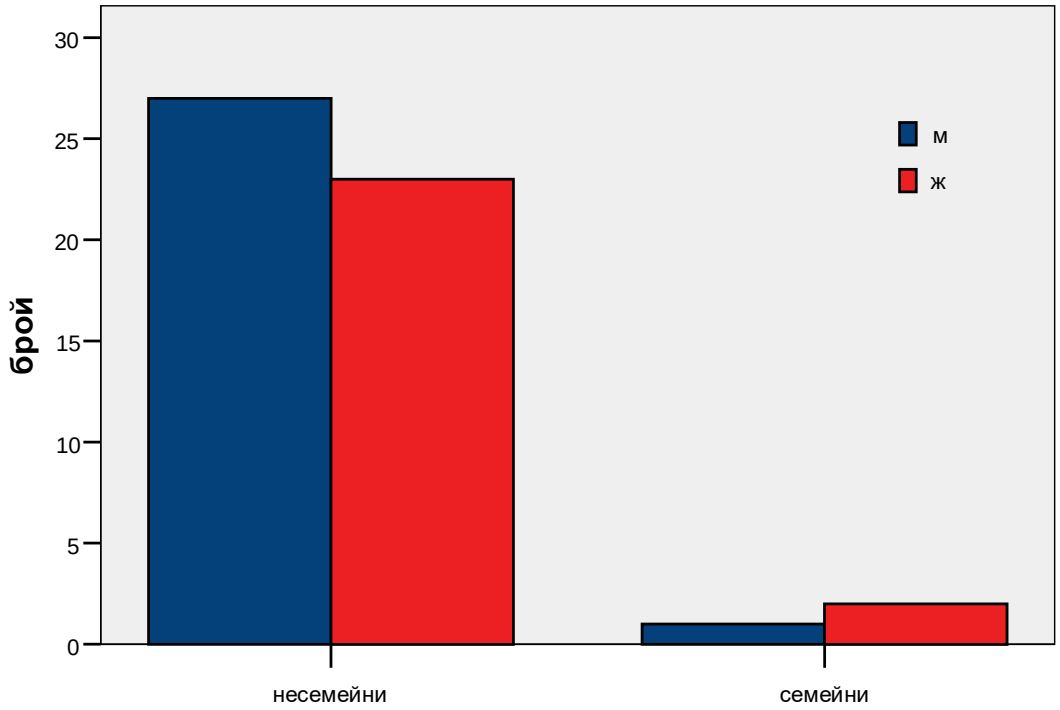
Болните с шизофренно разстройство са сравнително равномерно разпределени по пол. Мъжете с шизофренно разстройство, взели участие в проучването, са 52,8%, жените със същата диагноза са 47,2%. Мъжете и жените с шизофрения не се различават по средна възраст и по среден успех при завършване на средното обравование. Средната възраст на мъжете е 29,79 год., средната възраст на жените е 29,56 год. Средният успех при завършване на

средното образование при мъжете, болни от шизофренна психоза, е много добър 4,61 по шестобалната система, а средният успех на шизофренните жени е 4,62 по шестобалната система. По показателя среден успех болните с шизофрения се различават и от контролите, и от болните с биполярно разстройство по това, че средният успех на шизофренно болните е еднакъв и за двата пола. От всички пациенти с шизофрения 29 са продължили образованието си след средно. От тях 18 са мъже, а 11 са жени. Данните за участниците с шизофренно разстройство относно пола, възрастта, средния успех при завършването на средно образование и продължаването на образованието са представени в таблица 5.

Пол	**Дял от шизофренните пациенти**	**Средна възраст (год.)**	**Среден успех**	**Продължили обучение**
Мъже	28 (52,8%)	29,79	4,61	18
Жени	25 (47,2%)	29,56	4,62	11
Общо	53 (100%)	29,68	4,6183	29

Таблица 5. Разпределение на пациентите с шизофренно разстройство по пол, възраст, среден успех и продължаващо образование

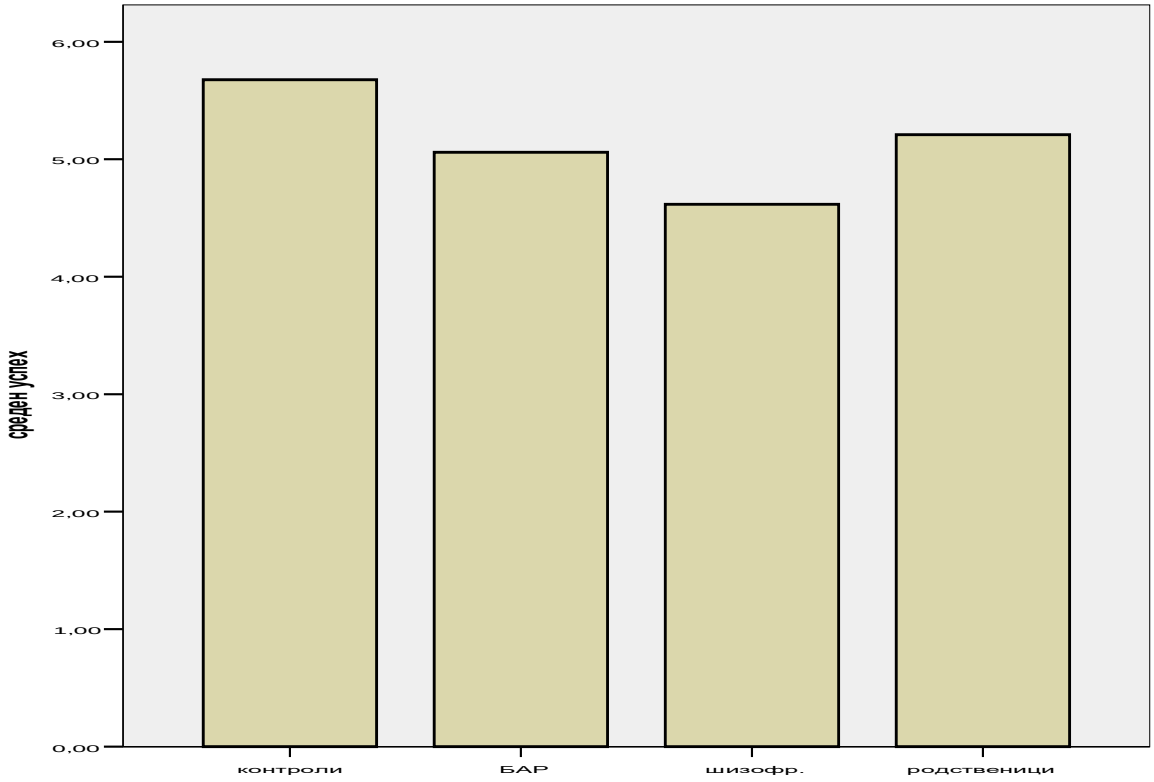
На следващата фигура са представени данните за семейния статус на участниците в проучването, които са с диагноза шизофренно разстройство. И тук данните са обобщени поотделно за мъжете и жените.



Фигура 5. Разпределение на пациентите с шизофренно разстройство по пол и семеен статус

По-големият брой от участниците с шизофренно разстройство са несемейни. Несемейните мъже са по-голям брой от несемейните жени. От друга страна, в малката група от семейни пациенти с шизофрения, жените са по-големият брой от мъжете. При групата от шизофренно болни няма разведени жени и мъже.

На следващата графика е представена нагледно разликата в средния успех при завършване на средното образовнание между контролите, здравите роднини и двете групи пациенти. Най-лош е успехът на шизофренно болните, следвани от биполярните и родствениците, а най-висок е успехът на контролите, които нямат болен родственик.



Фигура 6. Среден успех на групите участници в проучването

Наблюдава се отчетлива тендеция за понижаване на средния успех при болните. Пациентите с шизофрения имат най-нисък успех, а контролите родственици заемат междинно място в сравнение с пациентите и контролите без болен родственик. По-долу ще видим как тази тенденция се потвърждава при решаването на различните тестове не само при пациентите, а и при родствениците.

Б. Клинични характеристики на извадката

1. Данни за пациентите с биполярно афективно разстройство

От всички пациенти с биполярно афективно разстройство, изследвани в настоящото проучване, 92,9% имат регистриран епизод в историята на боледуването си, който отговаря на критериите за манийна фаза, а 7,1% имат в историята на боледуването си регистрирано смесено афективно състояние или

хипоманийно състояние. От пациентите с манийни фази в историята на боледуването 66,7% са проявили по време на мания налудни симптоми, характерни за състоянието, а 33,3% са имали манийни фази без проява на налудности. От участниците с биполярно разстройство - с регистрирани депресивни епизоди в историята на заболяването са 81,0%. Без регистрирани депресивни епизоди са 19,0% от изследваните пациенти с биполярно афективно разстройство. От пациентите с депресивни фази в историята на заболяването 23,8% са проявили налудни симптоми, специфични за депресивния синдром по време на депресивните фази, а 76,2% не са имали налудна симптоматика по времето, когато са били в депресия. По време на боледуването си, независимо от фазата, 42,9% от пациентите с биполярно разстройство са имали халюцинации. При 57,1% от участниците с биполярно разстройство не е регистрирана халюцинаторна симптоматика – таблица 6.

Процент от биполярните пациенти	**Процент от биполярните пациенти**	**Общо**
Регистрирана мания 92,9%	Регистриран смесен епизод или хипомания 7,1%	100%
С налудна манийна симптоматика 66,7%	Без налудна манийна симптоматика 33,3%	100%
Регистрирана депресивна симптоматика 81,0%	Без депресивна симптоматика 19,0%	100%
С регистрирани депресивни налудности 23,8%	Без депресивни налудности 76,2%	100%
С регистрирани халюцинации, независимо от фазата 42,9%	Без регистрирани халюцинации, независимо от фазата 57,1%	100%

Таблица 6. Разпределение на пациентите с биполярно разстройство според клиничната картина

Като цяло в извадката преобладават пациенти с психотична мания, с регистрирани непсихотични депресивни епизоди и без възприятно-представни нарушения.

По време на боледуването си 23,8% от пациентите с биполярно афективно разстройство са правили някакъв опит за самоубийство, 9,5% са с регистриран сериозен опит, а 66,7% нямат регистриран суициден опит - таблица 7.

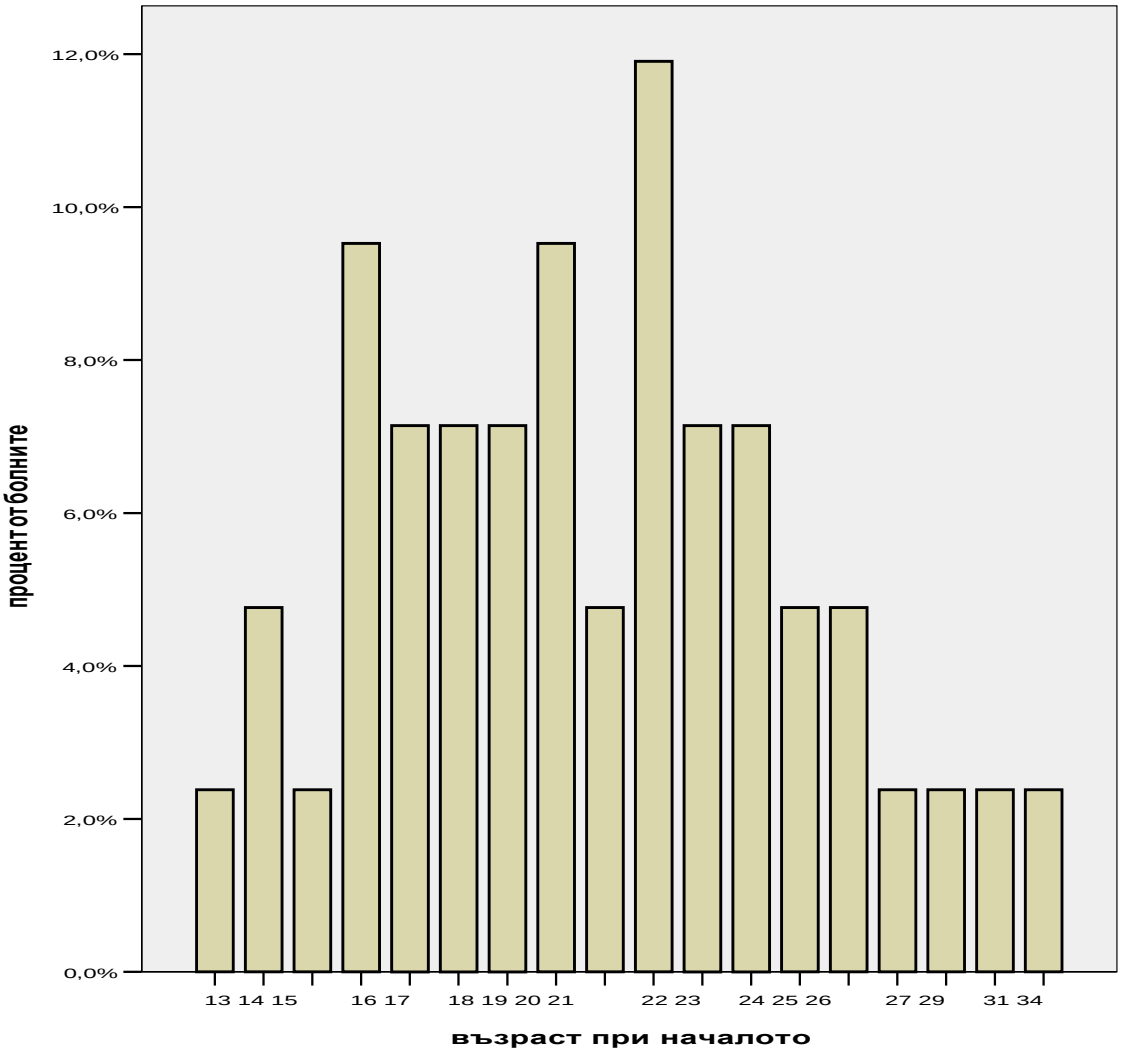
Диагноза БАР	**Суициден опит**	**Сериозен суициден Опит**	**Без суициден опит**	**Общо**
Процент от биполярните пациенти	23,8%	9,5%	66,7%	100%

Таблица 7. Данни за процента пациенти с биполярно разстройство, които са правили опит за самоубийство

Приблизително една трета от болните са правили опит за самоубийство, като една трета от опитите са били сериозни.

На следващата графика (фиг. 7) е представено разпределението на пациентите с биполярно афективно разстройство според възрастта при началото на боледуването. Малък процент от болните (приблизително 9%) са с много ранно начало – между 13- и 15-годишна възраст. Пациентите с начало на биполярно разстройство между 16- и 20-годишна възраст (късно юношество) са значително повече – около 45%. Наблюдава се отчетлив пик при пациентите, които са се разболели на 21 години, като тези болни са 12% от всички пациенти с биполярно разстройство. Едно възможно обяснение за този пик биха могли да бъдат характерните за тази възраст повишени изисквания към индивида, който е на прехода между юношеството и зрелостта, както и повишеното натоварване при започване на курса на обучение във висшите учебни заведения. Около 14% от болните са с начало между 23- и 24-годишна възраст, около 10% са с начало

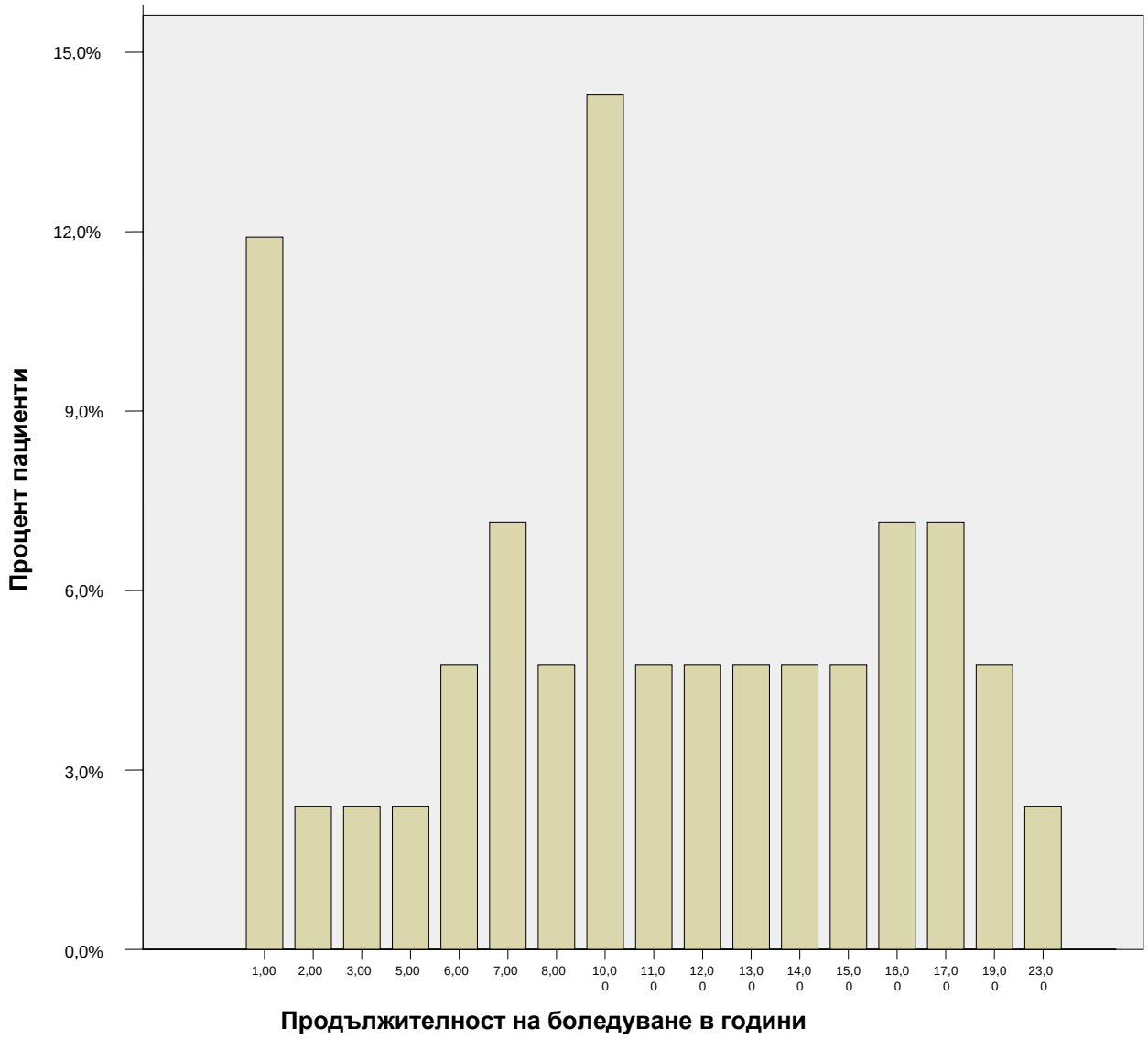
25-26-годишна възраст, а останалите около 10% са с начало между 27- и 34-годишна възраст.



Фигура 7. Разпределение на пациентите с биполярно афективно разстройство според началото на боледуването

Преобладаващата част от пациентите с биполярно афективно разстройство, които сме изследвали, са с продължителност на боледуването (години, прекарани в болест) 10 години. Следващата по големина група пациенти с биполярно разстройство са с кратка продължителност на боледуването от около 1 година. Следват пациентите с голяма продължителност на боледуването - 16 и 17 год. Данните за разпределението на биполярните

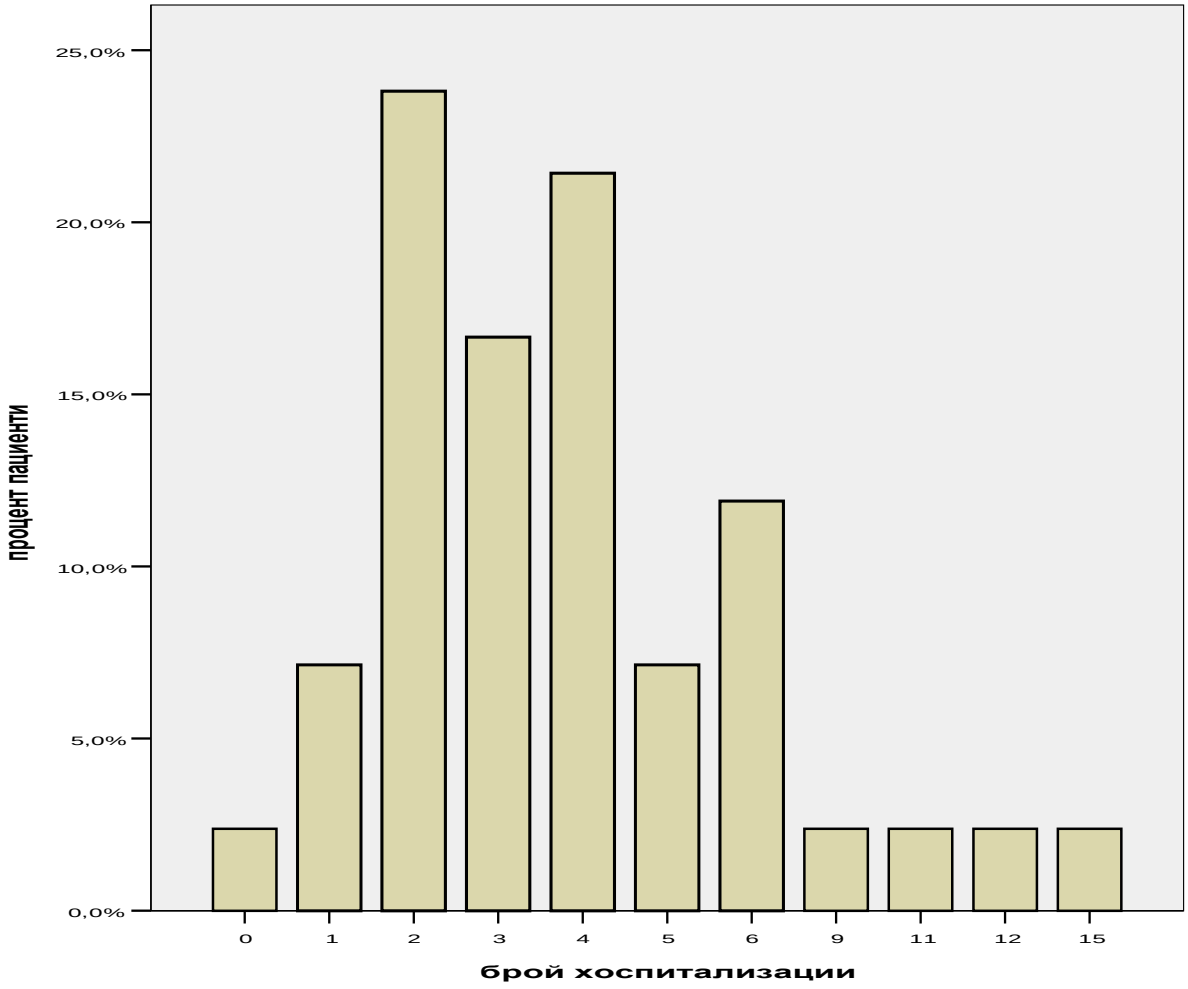
пациенти според продължителността на боледуването са представени на фигура 8, по-долу.



Фигура 8. Разпределение на пациентите с биполярно афективно разстройство според продължителността на боледуването

На следващата графика (фигура 9) е представено разпределението на пациентите с биполярно афективно разстройство според броя на хоспитализациите. Около 48% от пациентите имат между 2 и 4 хоспитализации,

като това е преобладаващата част от болните в извадката. След тях по брой хоспитализации се нарежда групата пациенти, които имат 5 и 6 хоспитализации – приблизително 20%. С най-голям брой хоспитализации – между 9 и 15 са около 8% от болните. Около 6 % от пациентите са с една хоспитализация, а има и такива, които нямат регистрирана хоспитализация до момента на изследването – около 2%.



Фигура 9. Разпределение на пациентите с биполярно афективно разстройство според броя на хоспитализациите

6. Данни за пациентите с шизофренно разстройство

При пациентите с шизофренно разстройство, които бяха изследвани в настоящото проучване, в 3,8% от случаите началото на заболяването е било свръхостро (възможно е да бъде установено в рамките на часове или дни). В 11,5% от случаите се касае за остро начало (може да бъде регистрирано в рамките на една седмица). Пациентите с умерено остро начало, което може да

се помести в рамките на един месец, са 26,9%. Най-голям е процентът на пациенти с шизофренна психоза, при които началото е било постепенно и е било възможно началото на заболяването да бъде открито до 6 месеца назад, преди търсенето на психиатрична помощ - 38,5%. При 19,2% от пациентите началото е било подмолно, т.е. белези на заболяването могат да се открият повече от 6 месеца назад във времето, като тези симптоми не са били достатъчни за близките или пациентите да потърсят психиатрична помощ. От всички, които са взели участие в настоящото проучване, 15,1% са правили опит да сложат край на живота си, а 13,2% са правили сериозен опит, застрашаващ реално живота им. Болшинството, 71,7% от пациентите с шизофренно разстройство, нямат в историята на боледуването си регистриран суициден опит. По-големият брой от шизофренните пациенти имат регистрирани халюцинации в историята на боледуването си – 90,6%. Пациентите, които не са имали халюцинации, са значително по-малката част от общия брой – 9,4%. Относно честотата на халюцинациите при изследваните пациенти с шизофренно разстройство можем да кажем, че най-голям брой пациенти са имали халюцинации през повечето дни на боледуването си. Техният процент е 39,6%. Халюцинации веднъж седмично са имали 13,3% от болните, а по-рядко - 15,1%. Почти постоянно са имали халюцинации 22,6% от пациентите. Огромният процент – 98,1%, са имали налудна симптоматика в историята на боледуването си, докато само 1,9% са без налудна симптоматика. Данните за клиничните характеристики на пациентите с шизофренно разстройство са представени в таблица 8.

	Свръхостро начало	Остро начало	Умерено остро начало	Постепенно Начало	Подмолно начало	Общо
Процент от шизофренните пациенти	3,8%	11,5%	26,9%	38,5%	19,2%	100%
	Регистриран опит за Самоубийство		**Сериозен опит**	**Без опит за самоубийство**	**Общо**	
Процент от шизофренните пациенти	15,1%		13,2%	71,7%	100%	
	Регистрирани Халюцинации		**Без халюцинации**		**Общо**	
Процент от шизофренните пациенти	90,6%		9,4%		100%	
	Халюцинации рядко		**Халюцинации веднъж седмично**	**Халюцинации през повечето дни**	**Халюцинации почти постоянно**	**Общо**
Процент от шизофренните пациенти	15,1%		13,3%	39,6%	22,6%	90,6%
	Със налудна симптоматика		**Без налудна Симптоматика**		**Общо**	
Процент шизофренните пациенти	98,1%		1,9%		100%	

Таблица 8. Данни за клиничните характеристики на пациентите с шизофренно разстройство

В настоящото изследване от особен интерес беше проучването на степента на изразеност на негативната симптоматика при пациентите с шизофренно разстройство. Причина за този интерес беше най-вече тясната връзка между когнитивните и негативни нарушения. Оценката на негативната симптоматика е част от структурираното интервю, чрез което беше изследван всеки пациент в проучването. Оценяват се външният вид, поведението, говорът, артикулацията, афектът. Данните за негативните симптоми са представени в следващата таблица**.**

Негативни симптоми при шизофрения	Процент от пациентите
0 = липсват	9,4%
1	5,7%
2	20,8%
3	17,0%
4	16,9%
5	11,3%
6	5,7%
7	5,6%
8	3,8%
9 = силно изразени	3,8%
Общо	100%

Таблица 9. Разпределение на пациентите с шизофренно разстройство според степента на изразеност на негативната симптоматика

Най-голям брой от пациентите са със средно изразени негативни симптоми - 3 до 5 точки според интервюто – приблизително 44%. Голям е и процентът на болните с 2 точки – 20,8%, което отговаря на леко изразени негативни симптоми. Пациентите с 0 (липсващи негативни симптоми) и 1 точки (много леко изразени симптоми) са общо 15,1%, като в тази група преобладават пациетнтите без негативни симптоми – 9,4%. Групата на пациентите с изразени и силно изразени негативни симптоми е разделена поравно между двете групи болни – по 3,8%. Пациентите с 6 и 7 точки представляват междинна група между пациентите с изразени и средно изразени негативни симптоми и са 5,7% и 5,6% съответно.

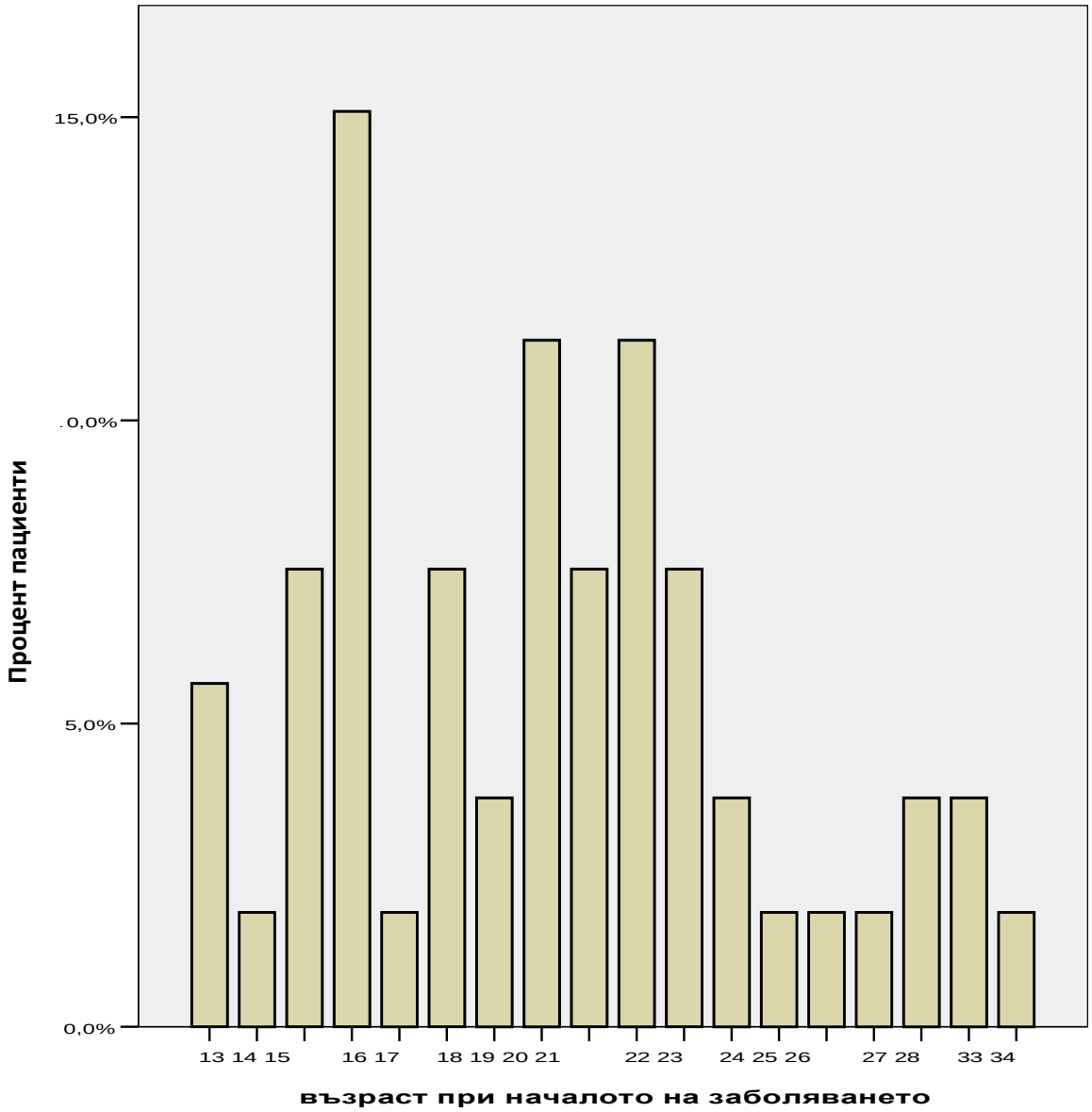
В следващата таблица е представено разпределението на пациентите с шизофренна психоза според качеството на ремисиите, което се постига през периода на провеждане на лечението. Качеството на ремисиите е регистрирано чрез специална точка от интервюто, която включва оценка на нивото на интересите, социалните контакти и трудовата заетост.

Според оценктата на нашите пациенти с шизофренно разстройство пълно възстановяване са постигали едва 1,9% от шизофренните пациенти, а 50,0% имат частично възстановяване. Пациентите с хроничен ход на заболяването са 5,8%. Пациентите, означени с 2 и 4 в долната таблица, заемат междинно положение в качеството на възстановяване. Като цяло по-голямата част от шизофренно болните имат частично и междинно между частичното възстановяване и хроничния ход – 80,8%. Едва 13% имат по-добро от частичното възстановяване, а при 5,8% заболяването има хроничен ход.

Качество на ремисиите при пациенти с шизофрения	**Процент от шизофренните пациенти**
1 = пълно възстановяване	1,9%
2	11,5%
3 = частично възстановяване	50,0%
4	30,8%
5 = хроничен ход	5,8%
Общо	100%

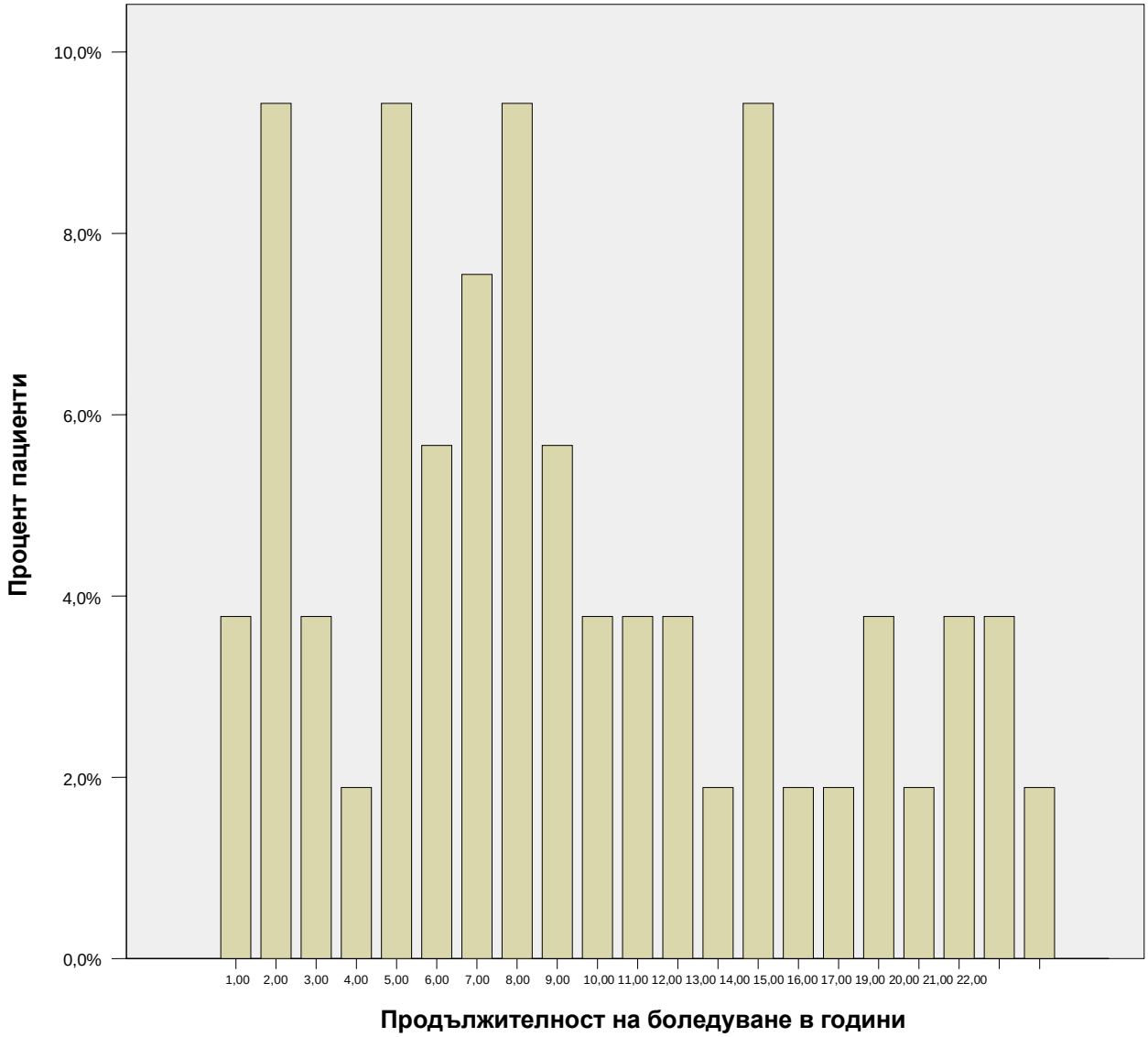
Таблица 10. Данни за разпределението на пациентите с шизофренна психоза според степента на възстановяване по време на лечение

На следващата фигура е онагледено началото на заболяването при пациентите с шизофренна психоза. Разболелите се между 18- и 23-годишна възраст са с най- голям общ процент - приблизително 46% от всички болни с шизофрения. Прави впечатление пикът, който се оформя при разболелите се на 16-годишна възраст – 15% от всички. Относително немалък процент от болните (около 8%) са с много ранно начало между 13-14-годишна възраст. Пациентите с начало на заболяването между 24- и 34- годишна възраст са относително равномерно разпределени в годините и общо съставят около 20% от всички болни от шизофрения.



Фигура 10. Разпределение на пациентите с шизофренно разстройство според началото на заболяването

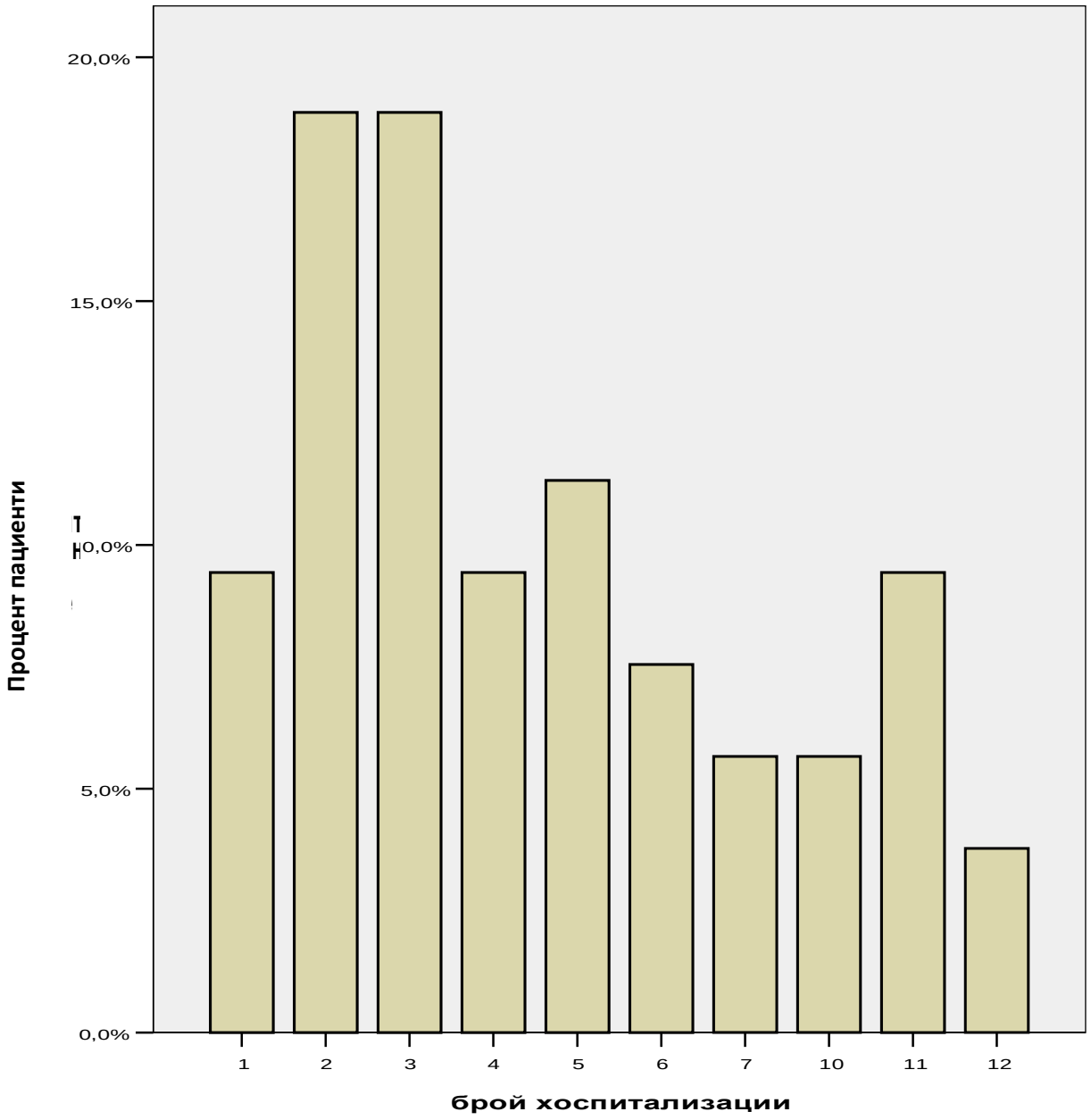
Графично представено разпределение на пациентите според продължителността на боледуване може да се види на фигура 11, по-долу. Най-голям процент болни от нашата извадка са боледували между 5 и 9 години
- приблизително 35%. Около 23% от пациентите са с продължителност на боледуването между 10 и 15 години. Относително немалък е и делът на боледуващите между 16 и 22 години – около 18%.



Фигура 11. Разпределение на пациентите с шизофренно разстройство според годините, прекарани в болест

На следващата графика, фигура 12, е представен броят на хоспитализациите при пациентите с шизофренна психоза. Наблюдава се отчетлив пик на дела от пациентите, които са били хоспитализирани 2 или 3 пъти, като общият процент на тези болни е около 38% от цялата група шизофренно болни. Не е малка и групата на болните с 4 и 5 хоспитализации – по 9% и 11% съответно, а общият им дял е 20% от цялата група болни от шизофрения. Болните с една хоспитализация са 9%. Пациентите с по-голям

брой хоспитализации (между 6 и 10) са относително равномерно разпределени и са общо около 17% от всички шизофренно болни. Пациентите, боледували по 11 и 12 години, са около 9% и 3% съответно.



Фигура 12. Разпределение на пациентите с шизофренна психоза според броя на хоспитализациите

В. Оценка на когнитивните функции

1. *Сравнение на контролите (родстеници и неродственици в обща група), биполярните и шизофренните пациенти при представянето на когнитивните тестове*

1.1. TMT – част А

При провеждане на сравнителния анализ на резултатите от тестовете на различните групи участници се извършиха съответните корекции за пол, възраст и образование. По-долу двете групи контроли са обединени, за да се провери дали наличието на клиничните изяви на болестта повлияват когнитивните способности. След това групите контроли ще бъдат разделени и сравнени както помежду си, така и с двете групи пациенти, за да проверим дали при контролите родственици са налице проблеми при решаването на тестовете като израз на ендофенотип на психично разстройство.

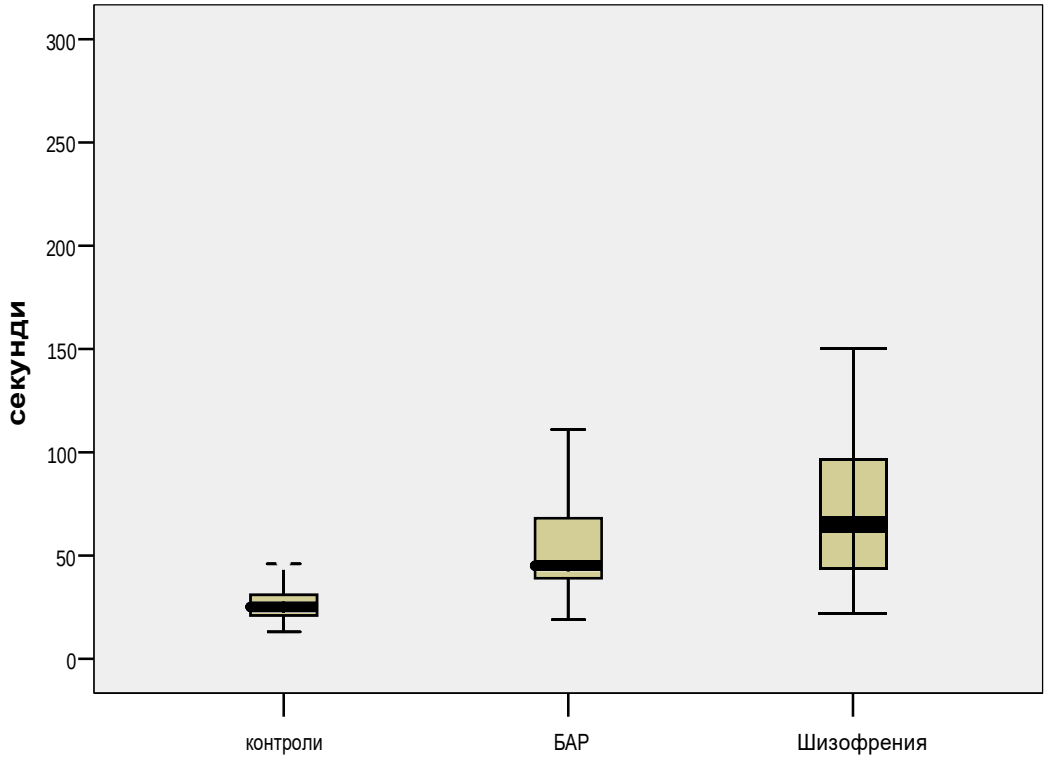
При решаването на част А от TMT се установиха значими разлики между контролите и пациенти с шизофренно разстройство ($p<0,000$), както и между пациентите с шизофренно разстройство и пациентите с биполярно афективно разстройство ($p<0,000$). Значима разлика между контролите и пациентите с биполярно афективно разстройство не бе наблюдавана ($p=0,136$), но все пак такава беше установена. Разликата в средните стойности, която е налице между контролите и пациентите с шизофренно разстройство, е по-голяма от тази между двете групи пациенти.

При решаването на TMT-A контролите са се справили средно с около 20 секунди по-бързо от пациентите с биполярно афективно разстройство. Въпреки че на пръв поглед тази разлика е значителна, тя се оказа статистически незначима. Подобна разлика обаче не може да бъде пренебрегната и най-вероятно при тази тенденция в една по-голяма извадка тя ще има категорична статистическа значимост.

Най-голяма разлика в средните стойности при справянето с TMT-A регистрирахме между контролите и шизофренните пациенти, в полза на контролите. Контролите са се справили средно с около 49 секунди по-бързо с теста от пациентите с шизофрения.

Пациентите с биполярно афективно разстройство са се справили приблизително с 30 секунди по-бързо с TMT-A от пациентите с шизофрения. Описаната разлика е също статистически значима.

На следващата графика е представено групирането на резултатите на трите групи – контроли, пациенти с биполярно разстройство и пациенти с шизофренно разстройство. Онагледено е по-доброто справяне на контролите от биполярните и шизофренните пациенти. От графиката става видно, че най-лоши резултати от трите групи имат пациентите с шизофренна психоза, последвани от биполярните, а с най-добри резултати са здравите контроли.



Фигура 13. Сравнение между контроли, биполярни и пациенти с шизофренна психоза при представянето на TMT A (вертикално резултатите в секунди)

Прави впечатление, че контролите попадат в една значително по-тясна и компактна времева зона, намираща се между 20 и 50 секунди, така че разликата между контролите, които са се справили най-бавно и тези, които са били най-

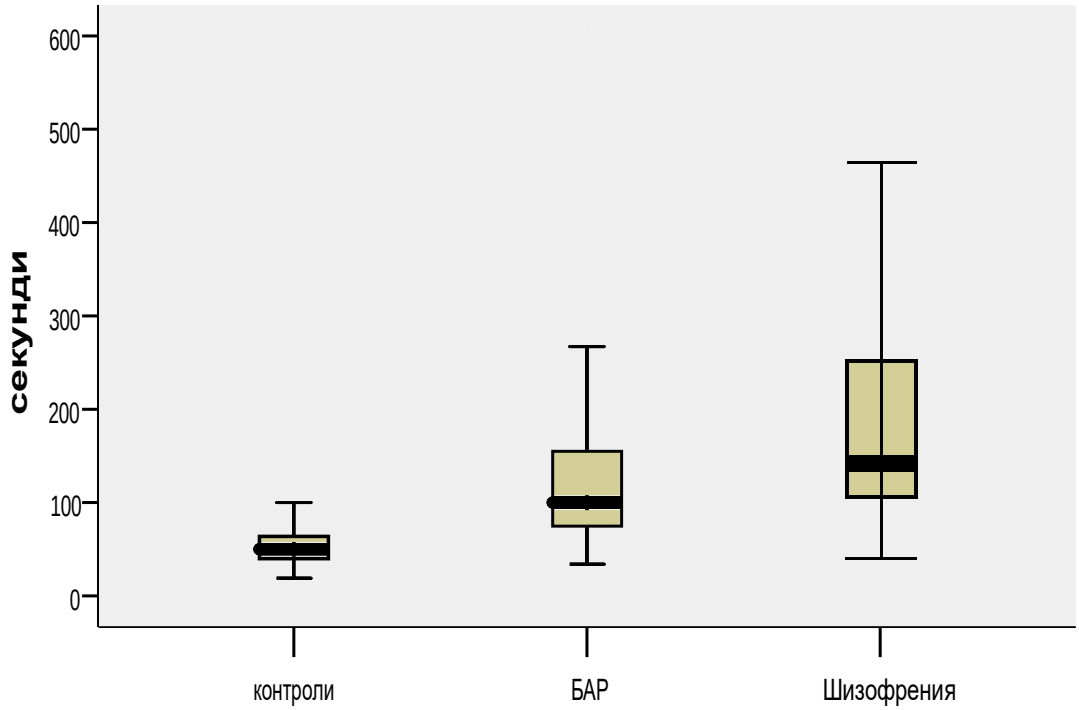
бързи, е значително по-малка от тази при биполярните и шизофренно болните, която е между 30 и 120 секунди (приблизително) и 35 и 150 секунди (приблизително) съответно.

1.2. TMT – част B

При решаването на част В от TMT се установиха същите сигнификантни разлики между контролите и пациенти с шизофренно разстройство ($p<0,000$), както и между пациентите с шизофренно разстройство и пациентите с биполярно афективно разстройство ($p<0,000$), които бяха регистрирани и при TMT - A. Не се установи сигнификантна разлика между контролите и пациентите с биполярно афективно разстройство ($p=0,184$). Разликата в средните стойности, която е налице между контролите и пациентите с шизофренно разстройство е по-голяма в сравнение с тази между двете групи пациенти.

Контролите са решили теста средно с около 49,5 секунди по-бързо от пациентите с биполярно разстройство. Въпреки това разликата не е статистически значима, но подчертава тенденцията. Най-голяма е разликата между контролите и пациентите с шизофрения (около 150 секунди). Срединно положение заема разликата в средните стойности в секунди между пациентите с биполярно разстройство и тези с шизофрения, като тя е приблизително 95 секунди.

На графиката по-долу е видно, че най-лоши резултати имат шизофренните пациенти. Пациентите с биполярно афективно разстройство заемат междинно място между контролите и пациентите с шизофренно разстройство при сравняването на резултатите от TMT – B.

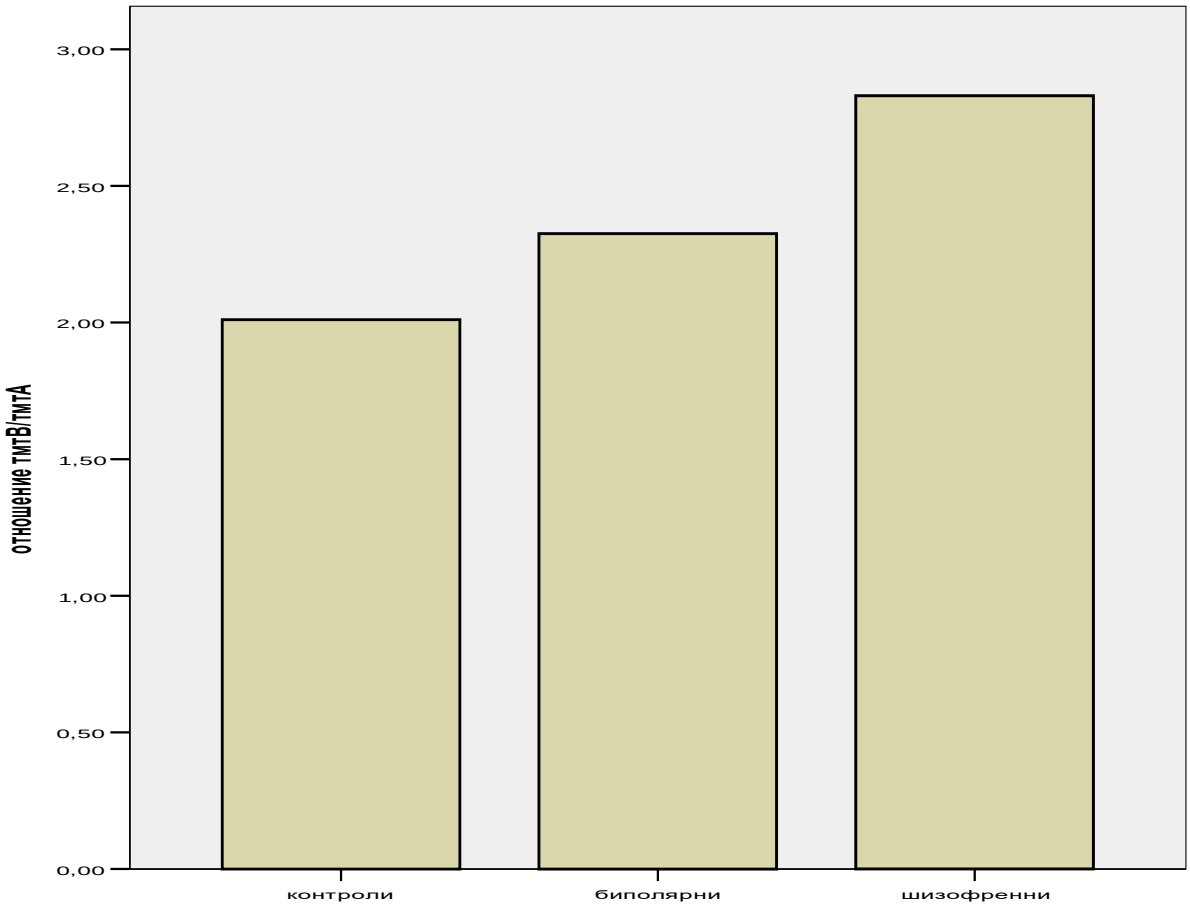


Фигура 14. Сравнение на резултатите при решаването на ТМТ – В между различните групи участници в проучването

Аналогично на ТМТ – А, секундният интервал, в който попадат контролите, е значително по-тесен от този при двете групи пациенти – приблизитено между 25 и 100 секунди. Пациентите с биполярно разстройство имат по-голямо отклонение от средните стойности и се разполагат в интервала между 40 и 250 секунди приблизително, а най-голямо разнообразие в секундно изражение при решаване на теста има при пациентите с шизофрения, чиито резултати варират приблизително между 50 и 500 секунди.

Като показатели за степента на засягане на различните когнитивни способности, които отразяват в някаква степен ТМТ - А и ТМТ - В, сравнихме разликите и отношенията между ТМТ - А и ТМТ - В за различните групи

участници.

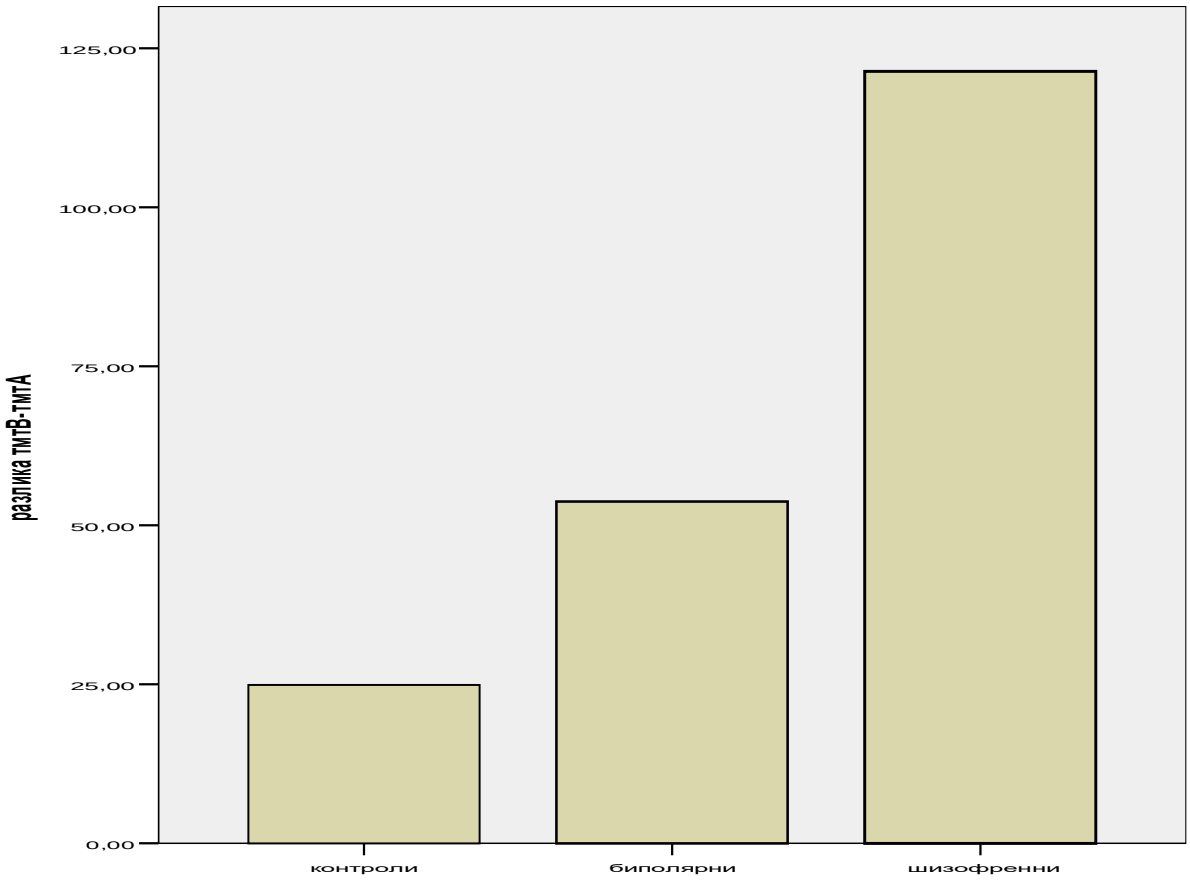


Фигура 15. Сравнение на отношението на средните стойности на резултатите TMT - A / TMT – B

Отношението между средните стойности в секунди между TMT - A и TMT - B при контролите е приблизително 2. Тоест за решаването на TMT-B е необходимо двойно повече време, отколкото за решаването на TMT-A. Ако в групата на контролите не бяха включени и родственици на пациенти (по-долу ще видим, че те се различават при някои когнитивни способности от контролите неродственици), бихме могли да приемем тази разлика за относителна норма при нашата извадка. Но поради определените особености в когницията на контролите родственици не би било коректно приемането на тази разлика за базисна.

При пациентите с биполярно разстройство и шизофренните пациенти отношението между средните стойности при решаване на двата теста е още по-голямо. Най-голямо е отношението при шизофренно болните. Интерпретацията на тези резултати е, че по-сериозното е засягането на екзекутивните функции, отразени от TMT-B, в сравнение с психомоторната скорост, която се измерва чрез TMT-A.

Аналогични резултати получихме и при сравненито на разликите между двата теста. При разглеждането на разликата между средното време за решаване на двата теста няма принципна отлика и тя потвърждава получените резултати при разглеждането на отношението.



Фигура 16. Сравнение на разликата на средните стойности на резултатите TMT - A и TMT - B

В таблицата по-долу е представена значимостта на различието в средните стойности при сравнение на разликата TMT - A минус TMT - B при пациентите с биполярно афективно разстройство и шизофренно разстройство.

Средни TMT-B -TMT-A БАР	Средни TMT-A и TMT-B шизофрения	Разлика в средните стойности	Стандартно отклонение	Доверителен интервал 95%	Значимост на разликата в средните стойности
53,74	121,36	67,62	20,88	18,03 до 117,21	0,004

Таблица 11. Значимост при сравнение на разликата между TMT-A и TMT-B при пациентите с биполярно разстройство и шизофрения

От таблицата е видно, че средната стойност на разликата TMT-B – TMT-A при пациентите с шизофрения е приблизително 121 секунди и тя е много по-голяма от тази при пациентите с биполярно разстройство, която е приблизително 54 секунди. Освен това при сравнение на тези средни стойности в разликите се установява статистическа значимост в различието със стойност на p=0,004. Това означава, че екзекутивните функции при пациентите с шизофренно разстройство са значително по-засегнати от моторната скорост в сравнение с подобно засягане при пациентите с биполярно разстройство.

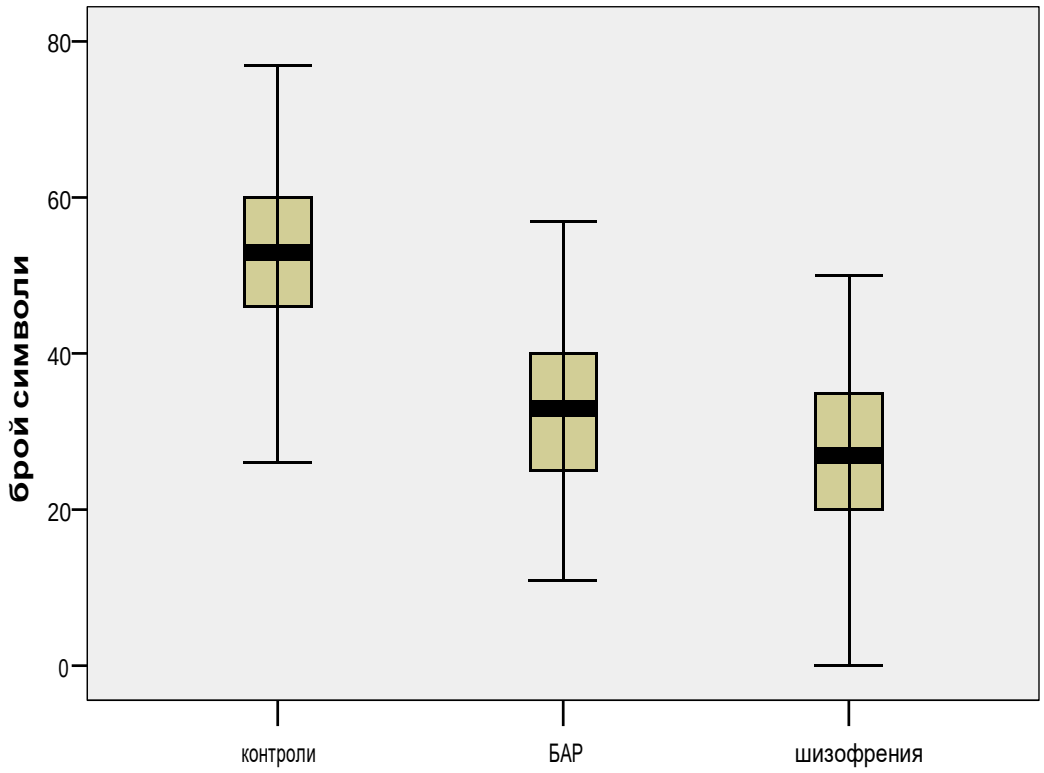
1.2. DST

При сравнението на резултатите от DST отново установихме значими разлики между различните групи. Както и при горните два случая, най-големи са различията между контролите и пациентите с шизофренно разстройство – 24,35 символа (p<0,000). Т.е. контролите са попълнили за деветдесет секунди средно с по 24,35 символа повече от пациентите с шизофренна психоза. Разликата между контролите и биполярните пациенти е средно 17,41 символа

(p<0,000). Между шизофренните и биполярните пациенти разликата в средните е 7,36 символа, но също е статистически значима (p<0,000).

Значимите различия сочат, че способностите, отразени от DST (главно внимание и работна памет), са в по-голяма степен засегнати при пациентите с шизофрения, отколкото при пациентите с биполярно афективно разстройство.

На следващата графика отново се вижда, че биполярните пациенти заемат междинно положение и при сравняване на резултатите от решаването на DST - между контролите и шизофренните болни.



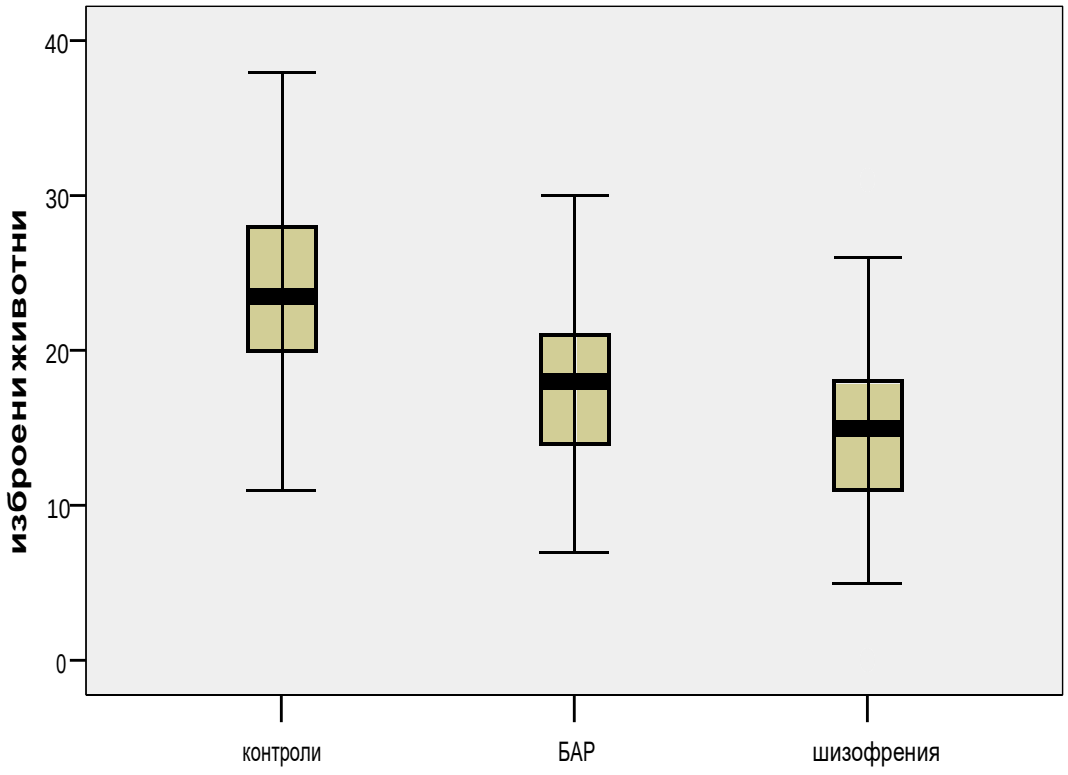
Фигура 17. Графика, представяща сравнението между трите групи участници при DST

1.4. VFT

При сравнението на резултатите от решаването на VFT установихме подобни разлики и разпределение на резултатите, както и при предишните когнитивни тестове – TMT-A, TMT-B и DST. Разликата между средния резултат на

контролите и пациентите с шизофренно разстройство при изброяването на животни за една минута е 8,34 животни (p<0,000). Тоест контролите са изброили средно около 8 животни повече за една минута. Разликата между контролите и биполярните пациенти е 4,91 изброени животни средно (p=0,001). Най-малка е разликата между биполярните и шизофренните пациенти – 3,94 изброени животни, но отново със статистическа значимост (p<0,000).

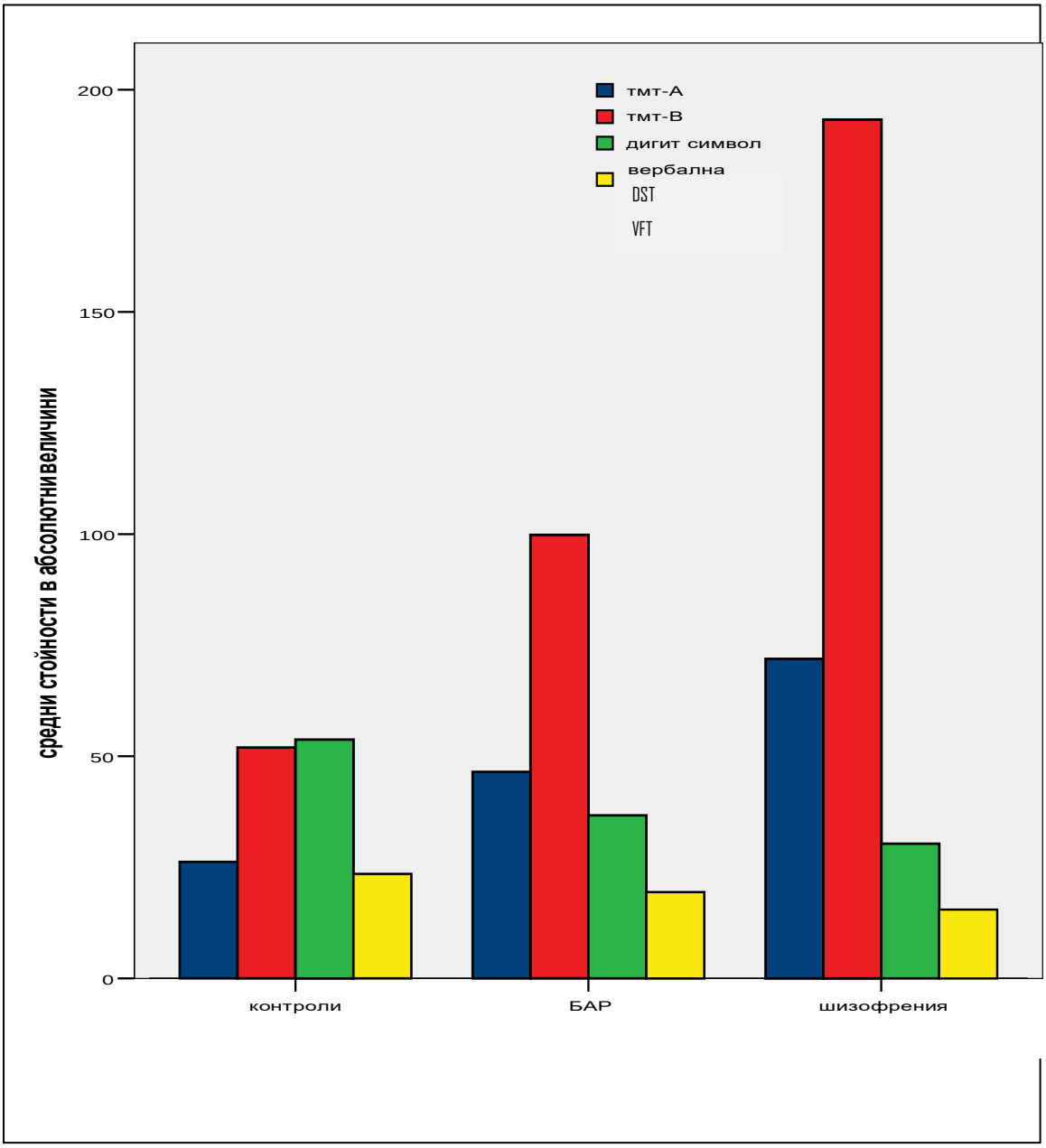
На графиката са представени сравнителните резултати от VFT. Запазва се тенденицята за междинното място, което заемат биполярните пациенти, сравнени с контролите и пациентите с шизофренна психоза.



Фигура 18. Графично представяне на сравнението между групите пациенти при VFT

На следващата графика е представено графично сравнение на средните стойности при всички тестове между контролите, пациентите с биполярно афективно разстройство и шизофренно разстройство. Стълбовете в синьо и в червено, отразяващи TMT-A и TMT-B съответно, са най-ниски при контролите, т.е. те са се справили по-бързо и при двата теста, като разликата при TMT-B

прави най-силно впечатление и отразява колко силно са засегнати екзекутивните функции при пациентите с шизофренно разстройство. Стълбовете в зелено и в жълто, съответстващи на резултатите от DST и VFT, в противоположност, са най-високи при контролите, отразявайки по-добрите им резултати на двата теста.



Фигура 19. Графично сравнение на средните стойности за всички тестове между контроли, пациенти с биполярно разстройство и пациенти с шизофренно разстройство

3. Сравнение на резултатите от когнитивните тестове на контролите неродственици и контролите родственици на пациенти

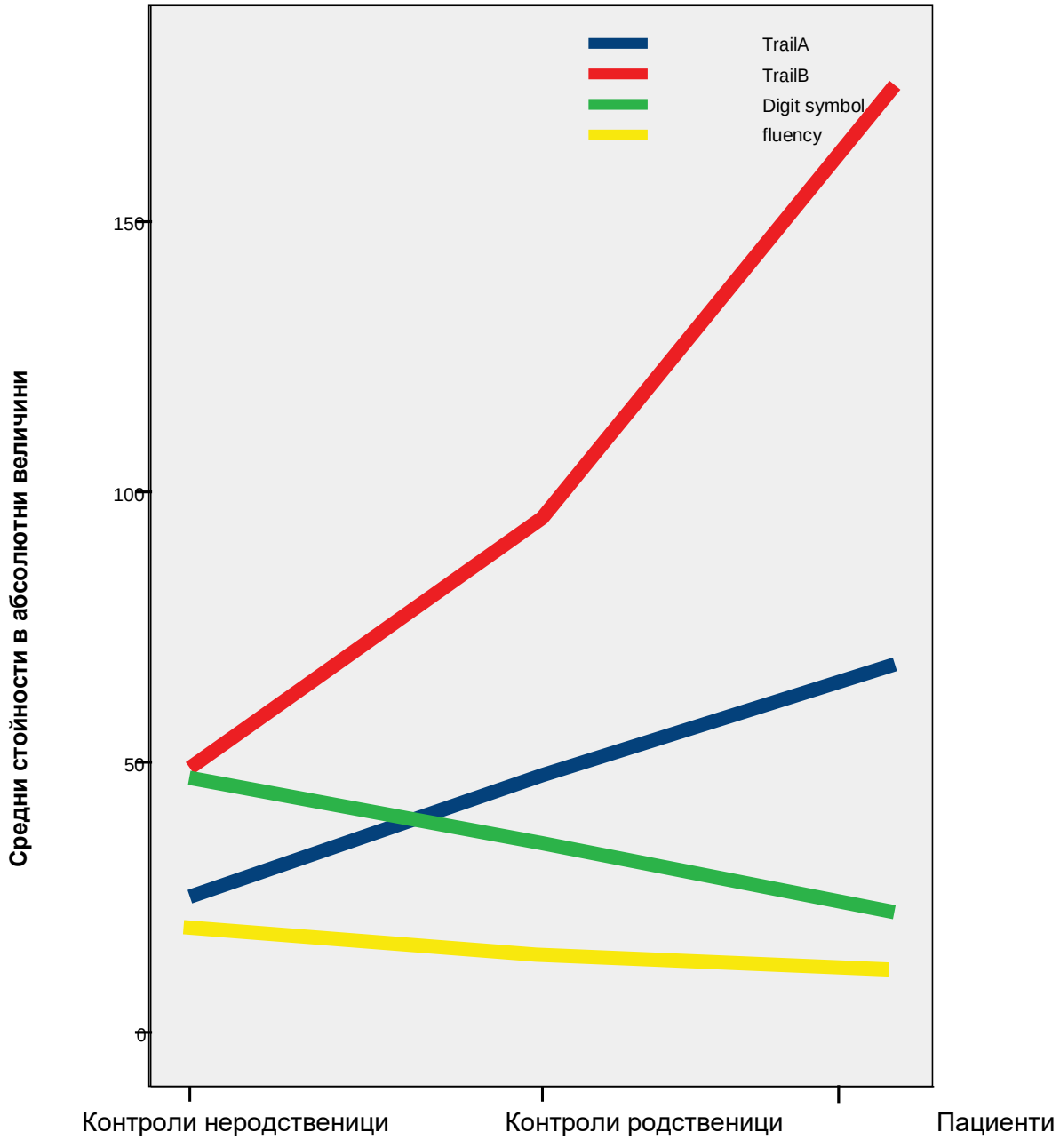
Изследвахме разликите при представянето на когнитивните тестове между контролите, които са роднини на пациенти, и контроли, които нямат психичноболни роднини. От таблица 12 се виждат отчетливи разлики при тестовете между двете групи в полза на контролите, които нямат болен родственик. При DST и VFT различията са значими, докато при TMT-A и TMT-B не са, въпреки че отново по-добри са резултатите на контролите неродственици.

Изследвани групи	**Разлика в средните стойности**	**Стандартно отклонение**	**Значимост**
Контроли родственици/ контроли неродственици TMT-A	-22,792 сек	5,67	0,229
Контроли родственици/ контроли неродственици TMT-B	-43,122 сек	14,58	0,586
Контроли родственици/ контроли неродственици DST	14,490 симв.	3,20	0,000
Контроли родственици/ контроли неродственициVFT	5,341 жив.	1,53	0,002

Таблица 12. Разлики в средните стойности и значимост при сравнение на резултатите на контроли родственици на пациенти и контроли неродственици на пациенти

На следващата графика представяме образно континуума между контроли неродственици на пациенти, контроли родственици на пациенти и пациенти (биполярни и шизофренни в една група). Можем да направим извода, че контролите, които са роднини на пациенти, представляват междинна група между здравите и пациентите. Въпреки че нямат клинични изяви на психиатрично заболяване в тесния смисъл на думата, контролите родственици

на пациенти имат отчетливи нарушения в когницията, което е най-вероятно ендофенотипен израз на генетичната им връзка с пациентите.



Фигура 20. Графично представяне на континуума при когнитивно засягане между контроли неродственици на пациенти, контроли родственици на пациенти и пациенти

4. Сравнение на резултатите при решаването на TMT-A, TMT-B, DST и VFT на контролите роднини на шизофренни и роднини на биполярни

При сравняването на резултатите на контролите роднини на биполярни пациенти с тези, които са роднини на шизофренно болни, не се откриха статистически значими разлики между двете групи.

Участници	**Тест**	**Средна стойност**	**Стандартно отклонение**	**Значимост**
Контроли родстеници - БАР Контроли родстеници-шизофрения	TMT-A	25,48 сек 24,66 сек	6,36 7,90	0,723
Контроли родстеници - БАР Контроли родстеници-шизофрения	TMT-B	49,44 сек 45,46 сек	17,38 14,99	0,467
Контроли родстеници - БАР Контроли родстеници-шизофрения	DST	53,60 симв. 58,42 симв.	10,82 5,28	0,127
Контроли родстеници - БАР Контроли родстеници-шизофрения	VFT	25,32 жив. 24,71 жив.	5,75 5,31223	0,748

Таблица 13. Средни стойности и значимост при сравнение на резултатите на контроли родственици на пациенти с биполярно разстройство и контроли родственици на пациенти с шизофренно разстройство

Г. Сравнение на успеха при завършване на средно образование на двете групи пациенти и контролите с и без родственици пациенти

При настоящото проучване решихме да проверим дали е налична статистически значима разлика между успеха при завършване на средното образование между здравите контроли, контролите, които са роднини на пациентите, и пациентите, които към момента на завършване на средното си образование са били здрави. В следващата таблица представяме резултатите.

	Разлика в средните стойности	**Стандартно отклонение**	**Значимост**
Здрави контроли / контроли роднини	0,65	0,20	0,004
Здрави контроли / пациенти, преди да се разболеят	1,14	0,19	0,000
Контроли роднини / пациенти, преди да се разболеят	0,49	0,16	0,008
Пациенти с шизофрения / пациенти с биполярно разстройство	0,40	0,11	0,009

Таблица 14. Разлики в средния успех при завършване на училище на трите групи – здрави контроли, контроли родственици и пациенти

От таблицата се вижда, че пациентите имат най-слаб успех, след което се нареждат техните роднини, а с най-висок успех са контролите, които нямат родственици пациенти. Може да се направи изводът, че пациентите са имали известни когнитивни проблеми, още преди да се получи клиничната изява на болестта. От друга страна, разликата в средния успех между контролите без болни родственици и контролите с болни родственици е по-голяма от разликата между контролите с болни родственици и пациентите (преди да се разболеят). Пациентите с шизофрения имат по-слаб успех от пациентите, които по-късно ще се разболеят от биполярно разстройство.

Д. Сравнение на резултатите от когнитивните тестове на участниците пациенти с фамилна обремененост и участниците без фамилна обремененост

В следващата таблица са представени данните за броя на различните групи участници според това дали имат, или нямат фамилна обремененост.

Участници	С фамилна история	Без фамилна обремененост	Общо
БАР	19	23	42
Шизофрения	31	22	53
Общо	50	45	95

Таблица 15.1. Разпределение на участниците пациенти, според липсата и наличието на фамилна обремененост с психиатрично заболяване

Повече от половината болни участници в изследването имат фамилна история за психично заболяване. Най-много са пациентите, страдащи от шизофрения, които имат фамилна история за психично заболяване - 31, а шизофренно болните без фамилна история са 22. Пациентите с биполярно разстройство, които имат фамилна история за психиатрично заболяване, са 19, а тези без такава са 22.

Резултатите от различните тестове са представени в следващата таблица, като са сравнени тези на болните с биполярно разстройство, които имат фамилна история за психиатрично заболяване, с тези на болните с биполярно разстройство, които нямат фамилна история. При всички тестове пациентите с БАР, които имат фамилна обремененост, са се представили по-лошо от тези, които нямат такава. Най-голяма е разликата при решаването на TMT-B, където на пациентите с БАР, които имат фамилност, са били необходими средно 119 секунди за решаване на теста, за разлика от тези без фамилност, които са го решили средно за 87 секунди ($P<0,000$). Разликите при TMT-A и DST са също

статистически значими – p=0,024 и 0,058 съответно. От така изложените резултати отново се налага идеята, че най-ранимата когнитивна функция, която вероятно е и ендофенотипен маркер, е екзекутивният контрол.

Тест	Разлика в средните стойности	Стандартно отклонение	Значимост
TMT-A			
С обремененост	50,00	16,429	0,024
Без обремененост	43,00	13,964	
TMT-B			
С обремененост	119,71	39,793	0,000
Без обремененост	87,59	19,352	
DST			
С обремененост	35,76	6,339	0,058
Без обремененост	36,77	9,451	
VFT			
С обремененост	17,41	4,596	0,225
Без обремененост	19,50	5,669	

Таблица 15.2. Разлика в резултатите на пациентите с биполярно афективно разстройство със и без обремененост с психични заболявания

В следващата таблица са представени данните за пациентите с шизофренно разстройство. При тях се открива статистическа значимост само за TMT-A (p=0,02), но не и за останалите, въпреки че отново резултатите на пациентите с родственици с психични разстройства са по-лоши на всички тестове.

Може би донякъде противно на очакванията, спорадичните форми на шизофренната болест не са с по-тежко когнитивно засягане от тези, които са с

фамилна обремененост. Вероятно причината за това се крие в по-базисното засягане на когницията и при двете групи, определяно от невроразвитийната същност на разстройството. Детайлното разрешаване на този проблем ще бъде обект и на бъдещи проучвания.

Тест	Разлика в средните стойности	Стандартно отклонение	Значимост
TMT-A			
С обремененост	87,59	27,313	0,020
Без обремененост	55,56	25,975	
TMT-B			
С обремененост	210,43	46,231	0,479
Без обремененост	195,24	48,345	
DST			
С обремененост	29,24	12,385	0,382
Без обремененост	29,50	10,705	
VFT			
С обремененост	14,43	5,793	0,501
Без обремененост	16,19	5,637	

Таблица 15.3. Разлика в средните стойности в резултатите на пациентите с шизофрения, с и без фамилна обремененост

Е. Влияние на различни фактори, свързани с хода и клиничната картина на заболяванията, върху когнитивните функции на пациентите с биполярно афективно разстройство и шизофренно разстройство

Предварително подбрахме съобразно литературните данни факторите, които най-вероятно могат да се окажат значими за когнитивните нарушения при пациентите с биполярно разстройство и шизофренна психоза. Поради

различията в хода и клиничната картина при разглеждането на двете заболявания бяха включени различни фактори.

1. *Проучване на фактори, които биха повлияли когнитивния статус при пациенти с биполярно афективно разстройство*

При пациентите с биполярно разстройство се спряхме на най-важните според нас и според литературните данни фактори, които биха оказали влияние върху когнитивните промени по време на хода на заболяването. Тези фактори са:

- психопатологични прояви: налудности от маниен тип в хода на заболяването, налудности от депресивен тип в хода на заболяването, халюцинации в хода на заболяването;
- протичане на заболяването: продължителността на заболяването, възрастта при началото на заболяването и броят на хоспитализациите.

1.1. Данни за TMT – част А

Получените от нас резултати показват, че манийните налудности са със сигнификантно значение за справянето с TMT – А. Едно възможно обяснение за тези резултати би могло да бъде хомогенната извадка, която като цяло е с млада средна възраст и съответно по-кратка история на боледуване. Данните за анализа, отнесен към TMT – А са представени в следващата таблица.

Фактор	Коеф. B	Станд. отклонение	Станд. Коеф. B	Значимост (P)
Манийни налудности	-11,889	10,107	-0,238	0,024
Депресивни налудности	-7,967	12,659	-0,138	0,534
Халюцинации	-6,597	10,426	-0,135	0,532
Продължителност на боледуване	1,728	1,121	1,121	0,063
Възраст при началото	,242	1,268	0,044	0,850
Брой хоспитализации	-1,493	1,726	-0,186	0,394

Таблица 16. Данни за TMT – A

Наблюдава се тенденция за връзка между продължителността на боледуване и справянето с TMT-A (p-стойност близка до значимата). Възрастта при началото на боледуване няма статистическа значимост. Може да се заключи, че не е от значение колко рано се разболява даден пациент, а колко дълго време боледува.

1.2. Данни за TMT – част B

В таблицата по-долу са представени данните относно влиянието на подбраните фактори върху справянето с TMT – B на пациентите с биполярно афективно разстройство, респективно върху екзекутивните им функции. От така изложените резултати става видно, че единствено манийните налудности в историята на боледуване са със значимо влияние върху екзекутивните функции на пациентите с биполярно афективно разстройство.

Фактор	Коеф. B	Станд. отклонение	Станд. Коеф. β	Значимост (P)
Манийни налудности	-14,701	23,379	-0,121	0,053
Депресивни налудности	4,127	29,563	0,030	0,890
Халюцинации	-20,915	24,965	-0,179	0,408
Продължителност на боледуване	-2,065	2,629	-0,221	0,138
Възраст при началото	-,494	2,997	-0,040	0,870
Брой хоспитализации	2,521	4,192	0,129	0,552

Таблица 17. Данни за TMT – B

1.3. Данни от DST

Данните за DST са представени в следващата таблица. Тук нито един от факторите, които подбрахме, за да изследваме тяхното влияние върху когнитивните функции на пациентите с биполярно афективно разстройство, не се оказа значим откъм влияние върху справянето с DST. Близка до значимостта е стойността при манийните налудности (p=0,068). Можем да заключим, че нито един от тях няма значимо влияние върху работната памет и вниманието.

Фактор	Коеф. B	Станд. отклонение	Станд. Коеф. β	Значимост (P)
Манийни налудности	-0,894	2,156	-0,082	0,068
Депресивни налудности	-1,901	2,780	-0,158	0,499
Халюцинации	1,762	2,292	0,169	0,448
Продължителност на боледуване	0,271	,230	0,325	0,247
Възраст при началото	0,153	,258	0,139	0,557
Брой хоспитализации	-,024	,414	-0,012	0,955

Таблица 18. Данни за DST при пациенти с БАР

1.4. Данни за VFT

Нито един от подбраните фактори не се оказа със значимо влияние върху асоциативната словесна гладкост на пациентите с БАР. Всички тези резултати неминуемо ни навеждат на идеята, че има нещо друго извън клиничната картина и хода на заболяването, което е повлияло и предизвикало безспорните промени в когнициятa на пациентите с БАР. Данните от VFT са представени в таблицата по-долу.

Фактор	**Коеф. B**	**Станд. Отклонение**	**Станд. Коеф. B**	**Значимост (P)**
Манийни налудности	-0,894	2,156	-0,082	0,081
Депресивни налудности	-1,901	2,780	-0,158	0,499
Халюцинации	1,762	2,292	0,169	0,448
Продължителност на боледуване	0,271	,230	0,325	0,247
Възраст при началото	0,153	,258	0,139	0,557
Брой хоспитализации	-0,024	,414	-0,012	0,955

Таблица 19. Данни от VFT при пациенти с БАР

2.Проучване на фактори, които биха повлияли когнитивния статус при пациентни с шизофренно разстройство

При проучването на когнитивните нарушения при болни с шизофренна психоза се спряхме на следните фактори, като взехме под внимание литературните данни и тенденциите в тази област през последните години – продължителност на заболяването, начална възраст при разболяването, брой хоспитализации, честота на халюцинаторната симптоматика, тип на началото на заболяването и конгруентност на налудностите с афекта.

При пациентите с шизофренно разстройство установихме определени тенденции за влияние на някои от подбраните фактори върху когнициятa. В

таблицата по-долу се наблюдава значимост на влиянието на продължителността на боледуване върху справянето с ТМТ-А на шизофренно болните. Колкото по-дълго е боледуването, толкова по-лоши са резултатите. Причините за това могат да се търсят в ранното начало на когнитивните нарушения при шизофренно болните, които често започват значително по-рано от началото на клиничните (в тесен смисъл на думата) прояви. По този начин вероятно се наблюдава едно своеобразно „наслагване" на ефекта на времето, прекарано в болест. Тезата, че когнитивните нарушения при шизофренно болните, веднъж настъпили, остават стабилни във времето, не се потвърждава в настоящото проучване. Нашите данни подкрепят идеята за влошаване на когнитивния статус на болните от шизофрения с увеличаване на времето, прекарано в болест.

2.1. Данни за ТМТ - част А

В таблицата е демонстрирано влиянието на подбраните от нас фактори върху справянето с ТМТ-А. Продължителността на боледуването (т.е. годините, прекарани в болест) се оказват единственият фактор, който е от значение за решаването на този тест и за когнитивните домейни, които отразява, като нивото на значимост е p=0,052. Останалите фактори, между които и позитивните симптоми, а и възрастта при началото на заболяването, се оказва без статистическо значение за този тест.

Фактор	Коеф. B	Станд. отклонение	Станд. Коеф. β	Значимост (P)
Продължителност на боледуване	6,125	3,033	0,458	0,052
Възраст при началото	,822	3,405	0,050	0,811
Брой хоспитализации	-3,003	4,269	-0,140	0,487
Честота на халюцинациите	5,093	12,429	0,070	0,685
Тип начало	4,850	11,840	0,069	0,685
Конгруентност на налудностите	-3,515	14,291	-0,041	0,807

Таблица 20. Данни за факторите на влияние върху ТМТ – А при пациенти с шизофренно разстройство

2.2. Данни за ТМТ – част В

При ТМТ – В не се установиха статистически значими фактори, влияещи на способностите за справяне с този тест, но се долавя тенденция за влияние на прдължителността на боледуване. Относително малката извадка вероятно е причина да не се потвърди значението на продължителността на боледуване при справяне с ТМТ-В при шизофренните пациенти. При една по-голяма извадка може би тенденцията за влошаване на резултатите с увеличаване на годините на боледуване би се подчертала.

Данните за влиянието на факторите върху екзекутивните функции при пациентите с шизофренна психоза са представени в таблицата по-долу.

Фактор	Коеф. B	Станд. отклонение	Станд. Коеф. β	Значимост (P)
Продължителност на боледуване	11,979	8,056	0,348	0,094
Възраст при началото	9,781	8,069	0,252	0,234
Брой хоспитализации	-1,454	11,495	-0,025	0,090
Честота на халюцинациите	-2,331	31,388	-0,012	0,941
Тип начало	34,477	29,917	0,188	0,257
Конгруентност на налудностите	-29,955	33,755	-0,145	0,381

Таблица 21. Данни за TMT–B при пациенти с шизофренно разстройство

6.1. Данни за DST

При DST не се установи статистически значимо влияние на факторите върху работната памет и вниманието на пациентите с шизофренно разстройство. Освен това, интерпретирайки нивото на значимост p, можем да кажем, че при този тест подбраните фактори имат най-малко значение в сравнение с другите тестове, а нивото на значимост е за повечето тестове близко до единицата. Резултатите от DST са представени в следващата таблица.

Фактор	Коеф. B	Станд. отклонение	Станд. Коеф. B	Значимост (P)
Продължителност на боледуване	-0,423	,467	-0,212	0,372
Възраст при началото	-0,038	,470	-0,017	0,937
Брой хоспитализации	-0,597	,671	-0,176	0,380
Честота на халюцинациите	-0,705	1,835	-0,384	0,703
Тип начало	-0,840	1,722	-0,079	0,629
Конгруентност на налудностите	0,218	1,974	0,018	0,913

Таблица 22. Данни от регресионния анализ за DST при пациенти с шизофренно разстройство

2.4. Данни за VFT

При VFT регистрирахме данни за влиянието на броя на хоспитализициите върху вербалната асоциативна гладкост при пациентите с шизофрения (ниво на значимост p=0,066, гранично ниво). Прави впечатление, че при пациентите с по-малко хоспитализации резултатите на теста са по-добри. Иначе казано, пациентите, които боледуват по-тежко и имат по-голяма необходимост от болнично лечение, имат по-сериозни когнитивни нарушения. Тези данни насочват към една качествена отлика с другите тестове, където тежестта на боледуването, изразена от броя на хоспитализациите, не е от толкова голямо значение. Данните за VFT са представени на таблицата по-долу.

Фактор	Коеф. B	Станд. отклон.	Станд. Коеф. B	Значимост (P)
Продължителност на боледуване	-0,201	0,218	-0,200	0,363
Възраст при началото	-0,0266	0,219	-0,234	0,234
Брой хоспитализации	-0,595	0,313	-0,348	0,066
Честота на халюцинациите	0,911	0,856	0,160	0,295
Тип начало	-1,083	0,803	-0,202	0,186
Конгруентност на налудностите	-0,122	0,920	-0,020	0,895

Таблица 23. Данни за VFT при пациенти с шизофренно разстройство

Ж. Анализ на резултатите от прицелното секвениране на база ендофенотипна подялба

В настоящото проучване, съвместно с Центъра по молекулярна медицина към МУ - София, потърсихме връзка между резултатите при решаването на когнитивните тестове и успеха при завършване на училище на участниците, от една страна, и наличието на определени полиморфизми в генотипа им, от друга. Полиморфизмите, които изследвахме, бяха подбрани съобразно литературните данни.

След предварителен анализ на резултатите и съпоставяне между резултатите на когнитивните тестове на пациентите и контролите според наличието на даден полиморфизъм се очертаха общо тринадесет полиморфизма

в определени гени, които биха могли да са свързани с когнитивните способности.

За яснота в таблица е представена честотата на полиморфизмите според диагнозите. Прави впечатление, че някои от полиморфизмите се срещат само при пациенти, но нито един само при контроли.

Полиморфизъм	**Ген**	**Брой контроли**	**Брой БАР**	**Брой шизофр.**	**Общо**
rs140604077	LAMA2	1(родственик)	0	1	2
rs41280102	SCN4A	2(родственик)	2	6	10
rs12363494	MUC5B	3(родств.1/неродств.2)	9	9	21
rs1433652	WDR55	1(родственик)	0	2	3
rs41285288	LAMA2	1(неродственик)	1	2	4
rs765685405	CACNA1S	1(родственик)	0	2	3
rs117843717	SHANK2	1(родственик)	0	3	4
rs202161651	MUC5B	0	0	2	2
rs373965587	MUC6	0	0	1	1
rs376920234	DLGAP2	0	0	1	1
rs137853319	FLNA	0	0	1	1
rs991492074	IQSEC1	0	0	1	1
rs376744130	GSN	0	1	0	1
0бщо 13	13	10	13	31	44

Таблица 24. Честотата на полиморфизмите според диагнозата

1. Влияние на полиморфизмите върху когнитивните способности

На следващ етап проведохме регресионен анализ, за да определим тежестта на влияние на всеки един от полиморфизмите върху когнитивните способности на всички участници в проучването, тъй като полиморфизмите са относително редки. На таблици последователно са представени резултатите от четирите теста, които използвахме. Резултатите са за цялата извадка, тъй като честотата на полиморфизмите е недостатъчна, за да се направи анализ на всяка една субгрупа.

1.1 TMT – A

Фактор	Коеф. B	Станд. отклон.	Станд. Коеф. β	Значимост (P)
rs140604077	-16,518	50,284	-0,026	0,743
rs41280102	-17,767	18,175	-0,059	0,329
rs12363494	58,186	12,205	0,261	**0,000**
rs1433652	-83,471	48,420	-0,132	0,086
rs765685405	120,715	33,294	0,233	**0,000**
rs117843717	-14,285	47,004	-0,023	0,761
rs41285288	10,048	27,231	0,022	0,712
rs376744130	36,715	47,004	0,041	0,435
rs137853319	-54,000	57,469	-0,060	0,348
rs376920234	282,708	98,574	0,316	0,412
rs202161651	3,715	47,004	0,006	0,937
rs373965587	57,000	66,359	0,064	0,391

Таблица 25. Зависимостите на резултатите от TMT – A от съответните полиморфизми

Прави впечатление голямото значение за TMT-A на rs12363494 и rs765685405 ($p<0,000$ и за двата полиморфизма). Участниците, които притежават тези полиморфизми, се справят значимо по-зле на TMT–A отколкото тези, които нямат тези полиморфизми.

1.2. TMT – *B*

Картината при TMT – B е подобна, като най-голямо значение имат полиморфизмите rs12363494, rs376744130, rs765685405 (p<0,000, p=0,021 и p=0,036 съответно), а rs1433652 е с гранична стойност на значимост (p=0,067) и протективен ефект (обратен знак пред коефициента B). Данните за TMT-B са представени в таблицата по-долу.

Фактор	Коеф. B	Станд. отклон.	Станд. Коеф. B	Значимост (P)
rs140604077	-141,158	143,966	-0,053	0,328
rs41280102	62,406	52,020	0,066	0,231
rs12363494	165,447	34,902	0,252	**0,000**
rs1433652	-255,199	138,632	-0,097	0,067
rs765685405	200,248	95,305	0,131	**0,036**
rs117843717	-40,752	134,563	-0,022	0,762
rs41285288	-13,419	77,942	-0,009	0,863
rs376744130	469,248	134,563	0,177	**0,021**
rs137853319	269,000	164,538	0,102	0,103
rs202161651	-15,752	134,563	-0,006	0,907
rs373965587	333,000	189,992	0,126	0,812

Таблица 26. Зависимости на резултатите от TMT–B от съответните полиморфизми

1.5. DST

Можем да кажем, че при решаването на DST с отрицателно влияние върху резултатите са rs12363494 (p=0,01), докато rs1433652 вероятно е с протективен ефект (p=0,047). Данните за DST са представени в следващата таблица.

Фактор	Коеф. B	Станд. отклон.	Станд. Коеф. B	Значимост (P)
rs140604077	16,865	15,929	0,087	0,290
rs41280102	-2,293	6,091	-0,023	0,707
rs12363494	-12,809	3,908	-0,182	**0,001**
rs1433652	30,380	15,223	0,156	0,047
rs765685405	-14,428	10,453	-0,091	0,168
rs117843717	2,572	14,759	0,013	0,862
rs41285288	3,572	8,549	0,026	0,676
rs376744130	-11,428	14,759	-0,042	0,439
rs137853319	-11,000	18,046	-0,040	0,543
rs376920234	-55,524	30,959	-0,202	0,094
rs202161651	-15,428	14,759	-0,079	0,297
rs373965587	-21,000	20,838	-0,077	0,314

Таблица 27. Зависимостите на резултатите от DST от съответните полиморфизми

1.6. VFT

Единственият значим полиморфизъм, който оказва негативно влияние при VFT, е rs12363494 (p=0,013). Нито един от останалите полиморфизми не показа нито увреждащо, нито протективно влияние. Резултатите са преставени в таблицата по-долу.

Фактор	Коеф. B	Станд. отклон.	Станд. Коеф. β	Значимост (P)
rs140604077	9,250	6,790	0,110	0,174
rs41280102	-3,356	2,454	-0,084	0,172
rs12363494	-4,123	1,646	-0,140	**0,013**
rs1433652	6,018	6,539	0,072	0,358
rs765685405	-,605	4,495	-0,009	0,893
rs117843717	1,895	6,347	0,023	0,765
rs41285288	2,228	3,676	0,038	0,545
rs376744130	-6,105	6,347	-0,052	0,337
rs137853319	-11,500	7,761	-0,097	0,139
rs376920234	-21,141	13,310	-0,179	0,113
rs202161651	-6,105	6,347	-0,073	0,337
rs373965587	-3,000	8,961	-0,025	0,738

Таблица 28. Зависимостите на резултатите от VFT от съответните полиморфизми

При бъдещи изследвания е уместно вниманието ни да се концентрира върху полиморфизмите rs12363494 в гена MUC5B, rs765685405 в гена CACNA1S, които оказват негативно влияние върху справянето ТМТ – А и В. Нещо повече, полиморфизмът rs12363494 в гена MUC5B е единственият, който оказва отчетливо негативно влияние при наличието си на резултатите на участниците при всичките 4 теста. Трябва да отбележим, че той се среща и относително често в нашата извадка от участници. Не бива да се пренебрегва и евентуалната протективна роля за когницията на полиморфизма rs1433652 в гена WDR55.

1.5. Общ резултат (Z-скор) от всички тестове и зависимостта му от полиморфизмите

За по-добра прегледност и яснота решихме да приведем резултатите от всички тестове към един общ резултат (Z-скор). Очаквано, данните, които получихме, не се различават съществено. С други думи, същите полиморфизми

се оказаха значими за общия резултат при решаване на когнитивните тестове. Данните са представени в таблица.

Фактор	Коеф. B	Станд. Оклон.	Станд. Коеф. β	Значимост (P)
rs140604077	-4,651	3,535	-0,077	0,189
rs41280102	1,655	1,353	0,072	0,222
rs12363494	4,245	0,869	0,275	**0,000**
rs1433652	-6,711	3,379	-0,112	**0,048**
rs765685405	5,038	2,321	0,145	**0,031**
rs117843717	-,899	3,276	-0,021	0,784
rs41285288	-,336	1,898	-0,010	0,860
rs376744130	5,884	3,276	0,098	**0,074**
rs137853319	3,324	4,005	0,055	0,407
rs202161651	2,092	3,276	0,035	0,524
rs373965587	5,353	4,625	0,089	0,248
rs991492074	-0,713	0,901	-0,021	0,672
rs376920234	-1,564	1,723	-0,097	0,365

Таблица 28.1. Зависимост на общия резултат при решаването на четирите теста, приведен към Z-скор, от полиморфизмите

В настоящото проучване някои от полиморфизмите, които бяха изследвани, привлякоха нашето внимание, поради което смятаме, че е уместно те да бъдат подчертани в отделна таблица.

полиморфизъм	ген	роля
rs12363494	MUC5B	Увреждаща
rs765685405	CACNA1S	Увреждаща
rs1433652	WDR55	Протективна

Таблица 29. Полиморфизми, привлекли вниманието ни при настоящото изследване

2. *Предиктивна стойност на когнитивните нарушения за наличието на rs12363494 (MUC5B)*

Използвайки логистичен регресионен анализ, проверихме значимостта на когнитивния ендофенотип като евентуален предиктор за генетичния полиморфизъм, който в нашата работа се оказа с най-голямо значение за когнициятa, а освен това беше и относително най-често срещан, а именно rs12363494 (MUC5B).

В следващите две таблици са представени последователно предиктивната стойност на модела и коефициентите с тяхното значение.

Изследвана категориална променлива	Вярно предвидени стойности	Грешно предвидени стойности	Крайна предиктивна стойност
rs12363494 (MUC5B).	106	26	Между 80% и 81%

Таблица 30.1. Предиктивна стойност на модела

Интерпретацията на горната таблица е следната. При провеждане на теста методът коректно предсказва стойността на категориалната променлива в 80-81% от случаите, което от гледна точка на статистиката е една добра предиктивна стойност.

Фактори, влияещи върху променливата	Коефициент B	Значимост	Очакван B	Горна и долна стойност при 95% дов. инт.
Възраст	0,009	0,640	1,009	0,970 - 1,050
Успех при завършване на училище	-0,157	0,585	0,854	0,486 - 1,503
Общ скор	0,182	0,008	1,200	1,047 - 1,374
Пол	0,278	0,613	1,320	0,450 - 3,873

Таблица 30.2. Коефициенти

Данните, които правят впечатление от горната таблица са значимостта на общия когнитивен скор като предиктор на наличието на полиморфизма rs12363494 **(**MUC5B). Предполагайки, че възрастта, полът и успехът в училище също биха били значими, ги включихме в анализа, но тяхната предиктивна стойност се оказа без статистическо значение. Тежестта на влияние на значимия фактор се изразява в проценти чрез преработване на очаквания коефициент B по следната формула: (Кефициент B – 1) x 100 т.е. (1,200-1) x 100 = 20. Което означава, че вероятността стойността на rs12363494 **(**MUC5B) да бъде 1 (наличие на полиморфизма в генотипа) се увеличава с 20% при влошаване на резултата при Z-скора с 1. С други думи казано, колкото по-лоши са когнитивните резултати, толкова по-вероятно е в генотипа да бъде налице горепосоченият полиморфизъм.

3. Проверка за влиянието на различните подбрани от нас полиморфизми върху средния успех в училище на всички участници

При извършената проверка за влиянието на полиморфизмите върху средния успех от средното образовнание ни направиха впечатление rs12363494 и rs765685405, които влияят значимо и върху справянето с когнитивните

тестове (p=0,047 и p=0,092 съответно). Още едно потвърждение на вероятността когнитивните нарушения да се проявяват в млада възраст, още преди клиничната изява, а оттам да повлияват и способността за постигане на по-висок успех в училище. Данните са представени в таблица.

Фактор	**Коеф. B**	**Станд. Оклон.**	**Станд. Коеф. B**	**Значимост (P)**
rs140604077	0,983	0,938	0,086	0,296
rs41280102	-0,222	0,339	-0,041	0,513
rs12363494	**-0,433**	**0,218**	**-0,111**	**0,047**
rs1433652	0,118	0,629	0,013	0,851
rs765685405	-1,049	0,621	-0,112	0,092
rs117843717	-0,049	0,877	-0,004	0,956
rs41285288	-0,615	0,508	-0,076	0,227
rs376744130	0,301	0,877	0,019	0,732
rs376920234	-1,564	1,723	-0,097	0,365
rs202161651	-0,749	0,877	-0,066	0,394
rs373965587	0,820	1,239	0,051	0,508
rs991492074	-0,713	0,901	-0,021	0,672
rs137853319	-0,552	0,871	-0,045	0,459

Таблица 31. Влиянието на полиморфизмите върху успеха

4. Влияние на броя на полиморфизмите върху когнитивните способности и средния успех в училище

Изследвахме и връзката между броя на полиморфизмите и когницията. При шизофренните пациенти броят на полиморфизмите в генома се оказа значим за когнитивните способности.

Тест	Коеф. B	Станд. отклон.	Станд. Коеф. β	Значимост (P)
TMT-A	29,954	9,511	0,294	0,002
TMT-B	144,852	45,746	0,288	0,002
DST	-3,523	1,520	-0,217	0,022
VFT	-1,886	0,757	-0,228	0,014

Таблица 32. Влияние на броя на полиморфизмите върху справянето с когнитивните тестове при пациентите с шизофрения

От таблицата е видно, че при натрупване на повече полиморфизми в генома резултатите на пациентите с шизофрения на когнитивните тестове се влошават. За всички тестове имаме ниво на значимост $p<0,05$.

При разглеждането на влиянието на броя на полиморфизмите върху средния успех на шизофренно болните резултатите са сходни. Броят на полиморфизмите оказва значимо влияние върху успеха, като пациентите с повече полиморфизми имат по-слаб успех ($p=0,047$). Данните са представени в таблица.

Фактор	Коеф. B	Станд. отклон.	Станд. Коеф. B	Значимост (P)
Брой полиморфизми	-0,261	0,130	-0,187	0,047

Таблица 33. Влияние на броя на полиморфизмите върху средния успех при завършване на училище при пациентите с шизофрения

Горните резултати не се потвърдиха при контролите и биполярните болни, които обединихме в една група с цел по-достоверна аналитична тежест.

	Коеф. B	**Станд. отклон.**	**Станд. Коеф. B**	**Значимост (P)**
TMT-A	4,436	4,839	0,067	0,360
TMT-B	17,842	16,012	0,080	0,267
DST	-0,505	3,217	-0,011	0,875
VFT	-0,070	1,225	-0,004	0,954
Среден успех	-0,054	0,151	-0,026	0,721

Таблица 34. Влияние на броя на полиморфизмите върху когнитивните тестове и средния успех при контролите и биполярните пациенти

Най-вероятно причината броят полиморфизми да не оказва влияние при контролите и биполярните е, че като цяло при тях товарът на полиморфизми е по-малък.

3. Описание на клинични случаи от цялата извадка, носители на по-важни полиморфизми

1. Пациенти с rs12363494 в MUC5B

1.1. Пациентка с биполярно афективно разстройство. Бащата на пациентката също боледува от биполярно афективно разстройство. Заболяването на пациентката започва остро, с маниен епизод на 22-годишна възраст. В историята на боледуването си има общо 5 хоспитализации, наложили се за овладяване на манийна симптоматика. При манийните си епизоди е имала налудна симптоматика, но не и халюцинаторна. Налудностите са съответни на приповдигнатото настроение (мегаломанни налудности). Регистран е един опит

за самоубийство. Преобладават манийни фази, а депресивните са тежки, но значително по-малко. Ремисиите са кратки и не може да работи постоянна работа. Резултати от тестовете: TMT-A= 60 сек; TMT-B= 180 сек; DST= 29 симв.; VFT= 9 жив.

1.2. Пациент с биполярно афективно разстройство. Няма обремененост с психиатрични заболявания. Заболяването започва свръхостро, на 17 год., с маниен епизод. Има общо 4 хоспитализации за овладяване на манийни влошавания. Възстановяванията не са напълно пълноценни, но работи нискоквалифициран труд. При маниите са регистрирани налудности, които са мегаломанни. Не е регистрирана халюцинаторна симптоматика. Няма опити за самоубийство. Преобладават манийни фази. Резултати от тестовете: TMT-A= 71 сек; TMT-B= 77 сек; DST= 37 симв.; VFT= 23 жив.

1.3. Пациентка с биполярно афективно разстройство. Остро начало с депресивна симптоматика, след което алтернира в мания с психотични симптоми (мегаломанни налудности) и вербална агресия. Към момента на изследването е студентка. Относително добро, но частично възстановяване. Резултати от тестовете: TMT-A= 30 сек; TMT-B= 55 сек; DST= 51 симв.; VFT= 28 жив.

1.4. Пациентка с биполярно афективно разстройство. Начало - след раждане на първото ú дете, с възбуда, интензивен страх, прояви на физическа и вербална агресия, слухови и зрителни халюцинации. Не е фамилно обременена. Преобладават манийните епизоди, които са с възбуда и налудно-халюцинаторна симптоматика, протичат затегнато и налагат лечение с ЕКТ. Възстановяването между епизодите е пълноценно. Резултати от тестовете: TMT-A= 45 сек; TMT-B= 100 сек; DST= 41 симв.; VFT= 20 жив.

1.5. Пациент с биполярно афективно разстройство. Заболяването започва на 29 год. с депресивен епизод, който алтернира в мания с налудни симптоми и халюцинации (олфакторни). Не е фамилно обременен. Преобладават манийните фази и спира да работи заради заболяването си. Резултати от тестовете: TMT-A= 120 сек; TMT-B= 360 сек; DST= 20 симв.; VFT= 13 жив.

1.6. Пациентка с биполярно афективно разстройство. Фамилно е необременена. Заболяването започва с психомоторна възбуда, след което се

разгръща маниен епизод с психотични симптоми и слухови халюцинации, като прави опит да убие съпруга си по психотични причини. Ремисиите са относително пълноценни. Депресивните фази са с меланхолни черти без налудна симптоматика. Резултати от тестовете: TMT-A= 67 сек; TMT-B= 157 сек; DST= 19 симв.; VFT= 10 жив.

1.7. Пациентка с биполярно афективно разстройство. Остро начало на 26-годишна възраст с маниен епизод. Обременена с баба по бащина линия с депресивно разстройство. Поравно манийни и депресивни епизоди. Манийните епизоди са с мегаломанна налудна симптоматика и слухови халюцинации (гласове). Депресивните фази също са с психотични симптоми, конгруентни на афекта. Възстановяванията са относително пълноценни, но не успява да работи. Резултати от тестовете: TMT-A= 107 сек;TMT-B= 600 сек; DST= 22 симв.; VFT= 9 жив.

1.8. Пациентка с параноидна шизофрения. Майката на пациентката е с шизофренно разстройство. Началото на заболяването е подмолно в млада възраст. Има общо 5 хоспитализации. Ходът на заболяването е пристъпно-прогредиентен. Пристъпите се характеризират с параноидна симптоматика и вербални халюцинации. Халюцинациите са редки и са относително съответни на афекта. Налудностите са както конгруентни, така и неконгруентни с афекта. Налице е негативна симптоматика. Резултати на тестовете: TMT-A= 300 сек; TMT-B= 600 сек; DST= 11 симв.; VFT=5 жив.

1.9. Пациентка с параноидна шизофрения. Бабата на пациентката е с параноидна шизофрения. Началото на боледуването е постепенно на около 22-годишна възраст. Общо 11 хоспитализации в хода на боледуване. Възстановява се частично между пристъпите, не е способна да работи. Налице са както вербални слухови халюцинации, така и зрителни халюцинации. Честотата на халюцинациите е около веднъж седмично и по-често, частично конгруентни на афекта. Налудностите са фантастни и параноидни, частично конгруентни на афекта. Относително слабо изразена негативна симптоматика. Резултати на тестовете: TMT-A= 78 сек; TMT-B= 568 сек; DST= 19 симв.; VFT= 7 жив.

2. Пациенти с rs765685405 в CACNA1S

2.1. Пациент с параноидна шизофрения. Бащата е с алкохолна зависимост. Началото на болестта е умерено остро за период от 1 месец на 13-годишна възраст. Има общо 7 хоспитализации за периода на боледуването си. Има параноидна налудна симптоматика, както и зрителна халюцинаторна симптоматика, като в историята на боледуването се срещат както конгруентни, така и несъответни на афекта налудности и халюцинации. Халюцинациите са налице през повечето дни от седмицата. Изразена негативна симптоматика, хроничен ход и неспособност за работа. Резултати на тестовете: TMT-A= 295 сек; TMT-B= 575 сек; DST= 11 симв.; VFT= 9 жив.

3.Пациенти с rs376920234 в DLGAP2

3.1. Пациентка с параноидна шизофрения. Уникална е с факта, че при нея, освен горепосочения полиморфизъм, който притежава само тя в нашата извадка, са налице още следните полиморфизми: rs140604077_COSM376101 в гена LAMA2; COSM1433652 в гена WDR55; rs41285288 в гена LAMA2; rs376920234 в гена DLGAP2 (отново само при нея); rs202161651 в гена MUC5B (само при шизофренни). Чичо с „някакво психично разстройство". Началото на заболяването е остро (до една седмица), на 28-годишна възраст. В рамките на около една година са регистрирани 3 хоспитализации за овладяване на шизофренни пристъпи. Възстановяванията не са пълноценни и е неработоспособна. Налична е налудна параноидна симптоматика - както конгруентна, така и неконгруентна на афекта. Халюцинациите са вербални, както конгруентни така и неконгруентни с афекта, с честота през повечето дни от седмицата. Не е налична отчетлива негативна симптоматика. Резултати на тестовете: TMT-A= 232 сек; TMT-B= не се справя.; DST= 15 симв.; VFT= 6 жив.

4. Пациенти с rs376744130 в GSN

4.1. Пациентка с биполярно афективно разстройство, единствена носителка на горепосочения полиморфизъм. Фамилно необременена с психиатрични заболявания. Началото на боледуването е остро на 34-годишна възраст с маниен епизод. В историята на боледуването си има само манийни

фази и общо 5 хоспиталицации. При манийните влошавания е налице зрителна халюцинаторна симптоматика, хармониращa с афекта, както и параноидно-мегаломанна налудна симптоматика. Възстановяванията са пълноценни с продължителни медикаментозни ремисии. Резултати на тестовете: TMT-A= 90 сек; TMT-B= 560 сек; DST= 26 симв.; VFT= 13 жив.

5. Пациенти с rs373965587 в MUC6

5.1. Пациент с параноидна шизофрения. Фамилно необременен. Началото на заболяването е умерено остро за период от около един месц на 16-годишна възраст. Оттогава са налице 6 хоспитализации за овладяване на шизофренните пристъпи. Налице са слухови халюцинаци почти през цялото време, които на моменти хармонират с настроението, но има и несъответни. Регистрирана е параноидно-мегаломанна симптоматика. Има сериозен опит за самоубийство. Недобро възстановяване и маркирана негативна симптоматика. Резултати на тестовете: TMT-A= 96 сек; TMT-B= 423 сек; DST= 19 симв.; VFT= 18 жив.

Описание на гените, в които се срещат изброените по-горе полиморфизми

CACNA1S

CACNA1S кодира протеин, който е член на групата на калциевите волтаж-зависими йонни канали. В нервната система те участват в регулацията на важни процеси като нервната възбудимост, обработката на информация и когнитивните функции.

MUC6 и MUC5B

Тези гени кодират членове от семейството на муциновите протеини. Муцините са високомолекулни гликопротеини, произведени от много епителни тъкани. Протеините, кодирани от тези гени, се секретират и образуват неразтворима мукозна бариера, която предпазва чревния лумен. Регистрирана е експресия в главния мозък в невроналните клетки на кората и невроналните клетки на опашатото тяло. Възможно е муцините да бъдат експресирани от

невроепителните клетки на вентрикуларната система на мозъка и на централния канал на гръбначния мозък

DLGAP2

Генът кодира SAPAP2 протеин, който играе роля при молекулярната организация на синапсите и при клетъчната сигнализация на невроните. Този протеин преставлява мембранно-асоциирана гуанилат киназа.

GSN

Продукт на гена е протеинът гелсолин. Този протеин е с размери 80-kD и принадлежи към семейството на актин-свързващите протеини. Той е основен регулатор на формирането на актиновите нишки и разграждането им, функционирайки като актин-деполимеризиращ фактор. Установено е, че има антиапоптотични свойства, които се дължат на динамичната му активност при поддържането на цитоскелета.

V. ОБСЪЖДАНЕ

В настоящото проучване избрахме изследваните пациенти и контроли да са на възраст между 18 и 40 год., като реално участниците в изследването са на възраст между 18 и 37 год. Причината за този подбор е да се избегне влиянието на фактора възраст, тъй като с възрастта при всички хора настъпват неизбежни промени в съдовете на организма и разбира се, в мозъчните съдове. Освен това процесът на стареене като цяло е свързан с промени в моторните и когнитивни способности. Тези промени оказват влияние върху когнитивните способности на всеки индивид, а основната отправна точка в настоящата работа е изследването на когнитивните способности.

Коментирайки средния успех при шизофренно болни, преди да се разболеят, можем да кажем, че при тях са налице като цяло по-слаби възможности за справяне с учебния материал и по този начин средният им успех в училище е по-нисък още преди острите прояви на болестта.

Изследване върху когнитивните способности на пациенти с шизофрения, сравнени със здрави контроли, в което възрастта на пациентите и контролите е средно 25 год., е проведено през 2009 г. (Mesholam-Gately et al., 2009). Изследването представлява метаанализ на 47 проучвания върху когнитивнте нарушения на пациенти с първи шизофренен пристъп. Общият брой пациенти е 2204, а контролите са 2775. Авторите установяват значими неврокогнитивни нарушения при пациентите с първи шизофренен пристъп в 10 неврокогнитивни сфери. Авторите правят заключение, че неврокогнитивните нарушения при пациентите с първи шизофренен пристъп са широко и демонстративно представени. Най-засегнати са вербалната памет и процесуалната скорост. Освен това при голяма част от пациентите се оказва засегната общата интелигентност в сравнение с преморбидно ниво. Цитираното проучване представихме поради компактната и млада извадка, която е сходна с нашата по средна възраст. Нашите данни са в съгласие с резултатите от цитираното проучване по отношение на пациентите с шизофрения в ранните етапи на болестта. Тъй като при нашето проучване не сме извършили цялостна оценка на интелигентността, не можем да коментираме резултатите в това направление. Въпреки това можем да направим известни коментари на базата на средния

успех като отражение на цялостната интелигентност, който имаме като данни за пациентите с шизофренно разстройство преди и след разболяването. В цитираното проучване е установено намаляване на интелектуалния квотиент след първия епизод, което е по-скоро различие с нашите данни, тъй като на базата на нашите резултати интелектуалните възможности на „бъдещите" болни от шизофрения са по-ограничени, още преди да бъде поставена диагнозата.

Контролите в настоящото изследване са разделени на следните подгрупи: контроли, които са роднини на пациентите, но нямат психиатрично заболяване и контроли, които не са роднини на участниците пациенти. Важно е да отбележим, че всички контроли, които са роднини на пациенти, са такива от първа или втора степен. Това разделение беше необходимо, за да проверим следните хипотези: Първа хипотеза - роднините на пациентите също имат известни когнитивни проблеми, т.е. налице е определен ендофенотип при семействата, в които има болен с биполярно афективно разстройство или шизофрения. Втора хипотеза - пациентите и близките им, имат сходни генетични маркери, които не присъстват в контролите без роднини с психиатрично заболяване. Трета хипотеза - наличие на връзка между генетичните полиморфизми и когнитивните нарушения. На пръв поглед може да изглежда, че разделението на три хипотези е изкуствено, тъй като като цяло те водят до един и същ извод. Това обаче би било валидно, ако приемем изцяло идеята за генетичната природа на психиатричните заболявания и пренебрегнем всички останали възможни фактори, които биха имали значение за психичните разстройства, които донякъде едностранчиво се групират като епигенетични. С други думи, дори да допуснем, че произходът на психиатричните разстройства може и да не се корени в някакви конкретни гени, на нивото на днешните научни идеи не бихме могли да избягаме от предположението за генетичното, което се проявява в епигенетиката. Въпреки че предметът на изследването не е откриването на етиологията на тежките психиатрични болести (което би било абсурдно), коректно е да се допусне един по-широк поглед, който да ни предпази от попадане в задънена улица. В историята на медицината не са малко на брой случаите, в които нивото на развитие на научния инструментариум предопределя и водещите идеи за заболяванията (етиология, феноменология, лечение). А защо да не допуснем, че причините за психиатричните заболявания

е възможно и да не са генетични? Или поне, търсейки генетичните причини, да не се отчайваме, когато не откриваме гена на шизофренията, защото той просто може и да не съществува.

В търсене на ендофенотипи при биплярно разстройство Bora, Yucel и Pantelis правят метаанализ на 45 проучвания върху когнитивните нарушения при пациенти с биполярно афективно разстройство - общо 1423 пациенти и 17 проучвания върху когнитивните способности на роднини от първа степен на пациенти с биполярно афективно разстройство - общо 433 участници (Bora, Yucel and Pantelis, 2009). Авторите установяват, че общите домейни в когнитивното засягане на пациентите и роднините на пациенти са превключваемостта на вниманието, вербалната памет и концентрацията на вниманието. От друга страна, процесуалната скорост, визуалната памет и вербалната флуентност са засегнати само при групата на пациентите според цитирания метаанализ. Подобен метаанализ, изследващ когнитивните нарушения на родственици на шизофренно болни е публикуван от Sitskoorn et al. 2004. Включени са 37 проучвания, които сравняват 1639 здрави роднини на шизофрения със 1380 контроли. Най-големи различия между двете групи са установени при вербалната памет (подобно на роднините на пациенти с биполярно разстройство) и екзекутивните функции. При вниманието различията между контролите и роднините не са толкова големи, колкото при първите два домейна (Sitskoorn et al. 2004). Авторите се съгласяват с идеята, че различията се дължат на предиспозицията към шизофренно разстройство у родствениците на шизофренно болните като израз на фенотип. Авторите подчертават, че резултатите не могат да бъдат адресирани директно към определени генетични маркери. Нашите резултати са в съгласие с резултатите от горните две проучвания. Ние също установихме засягане на пациентите и техните родственици в повечето от споменатите когнитивни домейни.

1. Сравнение на средния успех

Наблюдава се отчетлива разлика в средния успех между контролите, пациентите с биполярно разстройство и шизофрения, както и между двете групи пациенти, но и между контролите роднини на пациенти и контролите, кото нямат роднини пациенти. Възможно ли е тези резултати, които са за периода от

живота на пациентите, когато те все още не са имали клинични прояви на болестта, да се интерпретират по друг начин, освен като изначални когнитивни прояви на едно различно невропсихично развитие? И тук може би е съвсем уместно да си зададем въпроса – кога всъщност започват тези заболявания? С оглед на огромното значение на когницията за нивото на функциониране на индивида, уместно ли е да се пренебрегнат тези ранни прояви? От друга страна, не всички ученици, които са с нисък успех, впоследствие развиват психиатрично разстройство и една своеобразна стигматизация в тази посока би била крайно нередна. И все пак как бихме могли да използваме тези данни не толкова, за да поставяме някаква ранна диагноза, а по-скоро да разберем и да вникнем в естеството на определени психиатрични разстройства? Възможно ли е да съществува нещо друго отвъд невроразвитийната хипотеза и не е ли всъщност невропсихичното развитие една от многото прояви на генетичната предиспозиция?

В нашите резултати както пациентите с шизофрения, така и тези с биполярно афективно разстройство се различават от контролите по отношение на средния си успех по време на училищния период като отражение на интелектуалното равнище. Нещо повече, в нашето изследване се наблюдава отчетлива разлика и между контролите, които са родственици на пациенти, и тези, които не са родственици на пациенти.

В проучване Zammit и сътрудници (2004) си поставят за цел да проучат в лонгитудинално изследване влиянието на преморбидното ниво на интелигентност върху риска за развитие на шизофрения, биполярно афективно разстройство и депресивно разстройство (Zammit et al., 2004). Авторите подчертават, че в литературата няма проведени други такива проучвания до момента, подобни на тяхното, а и ние не открихме такива в по-скорошен времеви интервал. Цитираното изследване е кохортно ретроспективно върху медицинските истории на пациенти, проследявани през 27-годишен период. Изследваната група включва 50 087 участници с различни психиатрични заболявания, като заключенията за преморбидното ниво на функциониране се базират върху изследвания интелектуален квотиент и се вземат под внимание и други социални и психологични данни за участниците. Получават се следните резултати: по-ниското преморбидно IQ се асоциира с повишен риск за

разболяване от шизофрения, тежко депресивно разстройство и други неафективни психози, но не и с разболяване от биполярно афективно разстройство. Нивото на интелигентност е обратно пропорционално на риска от развитие на шизофренно разстройство. На базата на резултатите авторите заключават, че в определена степен биполярното афективно разстройство се отличава в контекста на невроразвитийната теория от останалите (шизофренно разстройство, неафективни психози и тежко депресивно разстройство). Сравнявайки тези данни с получените от нас резултати, можем да кажем, че те не съвпадат напълно.

2. Сравнение на резултатите от когнитивните тестове

TMT

При сравняването на резултатите от TMT-A не установихме статистически значима разлика между пациентите с биполярно афективно разстройство и контролната група. От друга страна, най-голяма е разликата между средните резултати на контролите и пациентите с шизофренно разстройство, докато тази между биполярните и шизофренните не е толкова значителна, въпреки че е със статистическа значимост. Ще си позволим още тук да споменем една цялостна картина, очертаваща се при всичките резултати, които сме сравнявали в настоящото изследване. А именно подреждането на всички групи (контроли без роднини с психично разстройство, контроли с роднини с психично разстройство, пациенти с биполярно разстройство и шизофренни пациенти) в една редица с нарастване на когнитивните проблеми - от контролите без роднини с психични разстройства към шизофренните пациенти. С други думи казано, контролите без роднини с психични разстройства са с най-добри резултати, следвани от контролите, които имат роднини с психиатрична диагноза, влошаването на резултатите продължава при пациентите с биполярно разстройство, за да се стигне до най-лошите резултати при шизофренно болните. По този начин се оформя един своеобразен непрекъснат континуум с линейна природа.

Можем да заключим, че скоростта на визуалното търсене и психичната подвижност са най-засегнати при пациентите с шизофренно разстройство, но също така страдат и при пацинтите с биполярно разстройство и определено е

налице засягане при контролите роднини на пациентите, които са взели участие в изследването.

При втората част на теста (ТМТ-В) резултатите, които получихме не се различават качествено от тези при ТМТ-А. Екзекутивните функции на пациентите, страдащи от шизофрения, са нарушени в по-голяма степен от тези с биполярно афективно разстройство. Що се отнася до контролната група, отново контролите родственици са с по-лоши резултати от контролите неродственици.

В проучване със сравнително малък брой случаи Masood, Sinha и Vikas (2015) съобщават резултати от изследване на психичната подвижност, вниманието и екзекутивните функции у юношеска извадка от 20 еутимни пациенти с биполярно афективно разстройство, които се намират в ремисия, в сравнение с 20 здрави контроли. Използвани са в част от изследването същите тестови методики като нашите, а именно ТМТ-А и В. Авторите установяват статистически значима разлика и при двете части на ТМТ, като резултатите на пациентите с биполярно разстройство са по-лоши от тези на контролите. Тези данни не съвпадат с нашите. В нашето проучване не установихме статистически значима разлика между здравите контроли и пациентите с биполярно афективно разстройство по отношение на справянето с ТМТ – А и В. В систематичен преглед на когнитивните нарушения при пациентите с биполярно афективно разстройство Vöhringer и сътрудници (2013) правят анализ на когнитивните нарушения при биполярно афективно разстройство и шизофрения, като сравняват и справянето им с ТМТ-А и В. Авторите намират сигнификантни различия между контролите и двете групи пациенти, както и между пациентите с шизофрения и биполярно разстройство (Vöhringer et al., 2013). Нашите данни съвпадат с данните от това проучване по отношение на статистически значимите различия между контролите и шизофренно болните, както и между биполярните пациенти и пациентите страдащи от шизофрения. В метаанализ Laere et al. (2018) доказват, че пациентите с шизофренно разстройство се представят сигнификантно по-лошо при решаване на ТМТ-А и В в сравнение със здрави контроли, тези данни съвпадат с нашите.

Отношения и разлика между ТМТ-В и ТМТ-А

С цел да се опитаме да установим дали различните когнитивни способнсти, които отразяват двете части на ТМТ, се различават по степен на засягане при пациентите с биполярно разстройство и шизофрения, сравнихме средните резултати на разликите (т.е. среден резултат при ТМТ-В минус среден резултат при ТМТ-А) и отношенията (т.е. средна стойност при ТМТ-В върху средна стойност при ТМТ-А. Най-малки бяха различията при контролната група, т.е. при контролите имаше по-малки стойности при разликата ТМТ-В минус ТМТ-А и по-малки стойности при отношенията, т.е. ТМТ-В върху ТМТ-А, което произтича от факта, че контролите са решавали по-бързо ТМТ-В. Подреждането по-нататък също не ни изненада. Най-големи различия в отношенията и разликите се наблюдаваха при шизофренно болните, а по-малки при биполярните пациенти. Освен това различията при пациентите се оказаха и статистически значими, което може да ни насочи към извода, че при двете заболявания се засягат в по-голяма степен екзекутивните функции, а в по-малка визуалното търсене и психичната подвижност.

В достъпната ни литература не са публикувани подобни съпоставяния, които да сравняват пациенти с шизофрения, биполярно разстройство и контроли в резултатите от разликата ТМТ-В минус ТМТ-А и отношението ТМТ-В към ТМТ-А. Като цяло сравняването на разликите и отношенията се използва за установяване на степента на нарушение на екзекутивните функции (Hashimoto et al., 2006).

DST

При сравнение на резултатите от решаването на DST на групите участници в проучването регистрирахме статистически значими различия при всички групи участници. Най-големи различия в средните стойности бяха регистрирани между контролите и шизофренните пациенти, последвани от тези между контролите и биполярните пациенти, а най-малки се оказаха различията между биполярните и болните от шизофрения, които обаче също бяха със статистическа значимост. Изхождайки от психичните функции, за които е чувствителен тестът, а именно процесуалната памет и вниманието, можем да направим заключението, че тези функции са засегнати в по-голяма степен при

болните от шизофрения, отколкото при болните от биполярно афективно разстройство. При сравнение на резултатите на двете групи контроли (родственици и неродственици), установихме статистически значима разлика.

В относително скорошно проучване Balaban и сътрудници (2018) изследват когнитивните нарушения при пациенти с биполярно афективно разстройство и шизофрения като два от инструментите, които използват, са DST и TMT-A и B. В изследването са включени 35 пациенти с биполярно афективно разстройство, 34 пациенти с шизофренно разстройство и 33 здрави контроли, които са подбрани по пол, образование и възраст, за да съвпадат с пациентите (Balaban, Atagun and Ozguven, 2018). Авторите установяват, че шизофренните пациенти се представят сигнификантно по-слабо от контролите при TMT-A и B и при DST, но при сравнение на двете групи пациенти, шизофренно болните са с по-лоши резултати при TMT-A и B, но не и при DST. При нашето изследване установихме значима разлика между всички участващи групи при DST, включително и между шизофренно болните и биполярните пациенти. По отношение на представянето на биполярните пациенти, авторите от цитираното проучване установяват по-слаби резултати в сравнение с контролите при DST, но не и при TMT-A и B, което също е отлика от нашите данни.

В друго проучване Dickinson и сътрудници (2007) публикуват метанализ на 40 проучвания с цел да сравнят справянето на шизофренно болни с DST в сравнение със справянето им с други тестове, регистриращи когнитивни нарушения, и по този начин да определят значимостта на теста да отразява съществени когнитивни нарушения при шизофренно болните (Dickinson et al., 2007). Авторите установяват, че нарушенията в процесуалните умения, отразени от DST, са с централно място при когнитвното оценяване на шизофренно болните. Имайки предвид, че ние също установихме най-сериозни различия на шизофренно болните в съпоставка с контролите и биполярните пациенти, можем да кажем, че нашите данни са до голяма степен в съгласие с цитираните.

VFT

Подобно на картината при DST, при VFT най-големи бяха различията при резултатите на контролите и шизофренно болните, последвани от тези при контролите и биполярните. Имайки предвид, че тестът изследва езиковите

способности и асоциативния поток, очакванията ни най-силно да са засегнати болните от шизофрения, се оправдаха. От друга страна, прави впечатление относително малката разлика между средните резултати на двете групи пациенти – с шизофрения и биполярно афективно разстройство. Контролите родственици също се различаваха значимо от контролите неродственици, при справянето с VFT.

В проучване Heidi и сътрудници (1993) изследват езиковите способности при пациенти с параноидна шизофрения, използвайки VFT и ги сравняват със здрави контроли и пациенти с депресивно разстройство (Heidi, Liddle and Frith, 1993). Авторите установяват, че пациентите с шизофренно разстройство генерират значимо по-малко думи от различни категории, сравнено с контролите. Освен в резултатите от цитираното проучване се наблюдава зависимост от негативните черти на боледуването върху способността за генериране на думи от различни категории. Нашите данни са в съгласие с цитираните резултати.

В друго проучване Robinson и сътр. (2006) публикуват метаанализ върху когнитивното функциониране на биполярните пациенти (Robinson et al, 2006). Авторите регистрират по-слабо засягане на буквената вербална флуентност, а по-силно на категориалната. Т.е. биполярните пациенти изпитват по-големи трудности да назовават думи от една категория (напр. животни), отколкото думи с една и съща буква. Най-сериозно засягане в цитираното проучване се регистрира при екзекутивните функции и вербалното заучаване. В заключение авторите отбелязват, че не е докрай ясно дали нарушенията в екзекутивните функции и вербалната памет са свързани помежду си, или са с независимо засягане. Като цяло резултатите и заключенията са сходни с тези от нашето проучване, тъй като ние също регистрирахме тенденция към по-лоши резултати при екзекутивните функции и вербалната флуентност при пациентите с биполярно разстройство в сравнение с контролите.

Интересно е проучването на Costafreda и сътр. (2011). В него са включени общо 104 участници, от които 32 пациенти с шизофрения в състояние на ремисия, 32 биполярни пациенти в еутимно състояние и 40 здрави контроли. На участниците е провеждано функционално магнитно резонансно изследване

по време на решаване на VFT. Мозъчната активност се изследва при всяка група (Costafreda et al., 2011). Установява се повишена активност в предната цингуларна зона, левия дорзолатерален префронтален кортекс и десния путамен у двете групи пациенти в сравнение със здравите контроли. Активността е била по-голяма при пациентите с шизофренно разстройство, следвани от биполярните пациенти, а най-малка при здравите контроли. Авторите заключават, че и двете групи пациенти – шизофренни и биполярни, имат променена функционалност в префронталните и стриатални невронални мрежи, но нарушенията са количествено по-изразени при пациентите с шизофрения. Можем да кажем, че нашите резултати до голяма степен съвпадат с получените от Costafreda и сътр. (2011), макар в нашето изследване да не е включено функционално изследване на мозъчната активност.

3. Сравнение на контролите родственици на двете групи пациенти

Анализът ни би бил до известна степен непълен, ако не сравним когнитивните способности на контролите роднини на шизофренно болни и контролите роднини на биполярни пациенти. При нито един от тестовете не се откриха статистически значими разлики между двете групи. Нещо повече, средните стойности на родините на шизофренно болни са по-добри при решаването на всички тестове с изключение на VFT. Въпреки липсата на статистическа значимост тази тенденция е нужно да се отбележи. Разстройствата в мисловния поток се долавят по-отчетливо при родините на шизофренните. Но като цяло се прокрадва идеята за единството на заболяванията в качествено отношение на когнитивното засягане.

В метаанализ от 2004 г. Sitskoorn и сътр. разглеждат подробно когнитивното засягане на близки на пациенти с шизофрения (Sitskoorn et al., 2004). Целта на метаанализа е да се установи дали при близките на пациентите с шизофрения са налице когнитивни нарушения. Проучени са общо 37 изследвания върху когнитивните нарушения на близки на пациенти с шизофрения, като родствениците са общо 1639, а контролните субекти са 1380. Авторите регистрират отчетливи различия между контролите и близките на пациенти с шизофрения по отношение на вербалната памет и екзекутивните функции. По-слабо изразени, но все пак налични са различията по отношение на

засягането на вниманието. Изводите от цитираното проучване са, че когнитивните нарушения са налице не само при пациентите с шизофренно разстройство, но и при техните незасегнати от заболяването близки. Тези данни са в съгласие с получените от нас. Авторите свързват резултатите от изследването с налична в дадени фамилии предиспозиция към разболяване от шизофрения, а когнитивните нарушения се явяват ендофенотипен маркер на заболяването.

В друг метаанализ (Snitz, MacDonald and Carter, 2006), посветен отново на наличието на когнитивни проблеми у родственици на шизофренно болни, авторите разглеждат общо 58 изследвания по темата. Авторите потвърждават наличието на когнитивни нарушения у родствениците на пациенти с шизофренно разстройство, които са най-изразени при вербалната памет и категориалната вербална флуентност.

Когнитивното засягане у родственици на пациенти с биполярно афективно разстройство също е обект на проучвания (Volkert et al., 2016). Целта, която си поставят авторите, е малко по-различна. Те анализират дали е налице разлика, или разделение между родствениците на пациенти с биполярно афективно разстройство съобразно протичането на заболяването у засегнатите роднини, изхождайки от данните от някои проучвания, в които се установява когнитивно засягане само при определени субгрупи биполярни пациенти. В проучването са включени 27 здрави родственици на пациенти с биполярно разстройство, 27 пациенти с биполярно разстройство в еутимно състояние и 27 здрави контроли. Резултатите, които докладват авторите, са интересни и до известна степен се различават от получените от нас. Установена е намалена психомоторна скорост у пациентите с биполярно разстройство в сравнение с родствениците и здравите контроли. При нашите данни не установихме различия в психомоторната скорост (отразена от TMT-A) между биполярните пациенти и контролите. След допълнителен анализ авторите на горецитираното проучване посочват, че само част от биполярните пациенти и родствениците на биполярни пациенти показват когнитивни проблеми. Отивайки още по-далеч, авторите правят заключението, че намалената психомоторна скорост може да бъде ендофенотипен маркер за биполярно разстройство, както и да се прилага

при ранна диагностика. Изводи, които не бихме могли да подкрепим напълно от нашето изследване.

В по-горе цитиран метаанализ се потвърждават данните, че близките на пациенти с биполярно разстройство имат регистрируеми когнитивни нарушения (Bora, Yucel and Pantelis, 2009).

В сравнителен метаанализ Emre Bora (автор, работещ дълги години в сферата на когнитивните нарушения при биполярно разстройство и шизофрения, с безспорен принос върху проучването на проблема и многократно цитиран в настоящата работа) търси сходствата и различията между когнитивните способности на роднини на пациенти с биполярно афективно разстройство и шизофрения (Bora, 2017). Авторът изказва хипотезата, че когнитивните нарушения могат да се окажат маркер за предразположение и към двете разстройства (биполярно афективно разстройство и шизофрения). В метаанализа са разгледани 20 проучвания, в които са сравнени когнитивните способности на 1341 роднини на пациенти с шизофренно разстройство, 939 роднини на пациенти с биполярно афективно разстройство и 1427 здрави контроли. Получените резултати са следните: родините на шизофренно болни показват по-лоши резултати от здравите контроли във всички изследвани когнитивни домейни, докато родините на пациенти с биполярно разстройство показват по-лоши резултати в сравнение със здравите контроли при процесуалната скорост, вербалната флуентност и екзекутивните функции. При сравнение на двете групи родственици (на шизофрнни и на биполярни пациенти) се установява, че родините на шизофренно болни са с по-лошо представяне на тестовете за работна памет, екзекутивните функции и вербалната флуентност. Резултати, които се различават от тези, които получихме ние. При извършеното от нас сравнение не се установиха статистически значими разлики между двете групи родственици при нито един от тестовете. Изводите, които авторът прави, са свързани с по-специфичните за шизофренната болест нарушения в генералните интелектуални способности, работната памет и планирането, явяващи се евентуални рискови фактори за шизфренно разстройство. Като общи за двете разстройства маркери са посочени нарушенията в процесуалната обработка и психичната подвижност.

4. *Сравнение на пациентите, които са фамилно обременени, с пациентите, които нямат фамилна история*

Може би логично в настоящото проучване с най-голям дял на фамилна обремененост се оказаха пациентите с шизофренно разстройство, следвани от биполярните и контролите. Установихме определени различия при решаването на тестовете между пациентите, които имат фамилна история за психично заболяване и тези, които нямат такава. Най-отчетливи се оказаха различията при биполярните пациенти с и без фамилна история, където при три от тестовете (TMT-A и B и DST) разликите се оказаха дори статистически значими. При всички тестове пациентите с фамилна история се справят по-лошо. Едно възможно обяснение би било, че тези случаи са с по-тежко протичане и съответветно когнитивно засягане поради ескалация на заболяването в поколенията (не е изключена и т.нар. генетична антиципация). Не бива да се забравя обаче, че фамилната обремененост е свързана често и със съжителство с психично болен, който в много моменти изисква определени активни грижи и до голяма степен е натоварващ за околните, а тези грижи са оказвани от тези участници, които в нашия случай са с по-лоши когнитивни резултати. А и самото съжителство с психично болен е вероятно по някакъв начин свързано с взаимно влияние на съжителите. Тези фактори също трябва да се вземат под внимание при търсене на обяснение за по-лошото представяне на пациентите с фамилна история. При пациентите с шизофренно разстройство разликите между двете групи (спорадични и фамилни) се оказаха не толкова значителни. Въпреки че при всички тестове пациентите с психично болни родственици се справят по-зле, само при TMT-A установихме статистическа значимост. Т.е. по отношение на когнитивните способности шизофренно болните се оказват по-хомогенна група, що се отнася до фамилността. Вземайки предвид цялостното тежко протичане на заболяването от шизофрения независимо от това дали случаите са спорадични, или фамилни, можем да направим извода, че това изначално по-тежко протичане на разстройството определя едно своеобразно уравновесяване на когнитвното засягане.

Не бива да пропускаме и факта, че по-тежко протичащите форми на шизофренната психоза водят до по-слаб потенциал за предаване в поколенията не поради някакви репродуктивни проблеми, а преди всичко поради тежките

негативни симптоми (самоизолация, намалена емоционална експресия, понижена нужда от социални и интимни контакти и т.н.).

Не са голям брой проучванията в световен мащаб, които разглеждат конкретно различията в когнитивните способности между обременени и необременени фамилно пациенти с биполярно афективно разстройство и шизофрения. Подобно проучване е проведено през 2003 г. от Donaldson и сътр. В проучването са включени 43 пациенти с биполярно афективно разстрйство, които са разделени според това дали имат фамилна обремененост с афективни разстройства. Освен това авторите изследват и влиянието на медикаментозното лечение и продължителността на заболяването върху общата интелигентност и паметовите способности (Donaldson et al., 2003). По отношение на фамилната обремененост и когнитвните способности при пациентите с биполярно разстройство авторите установяват, че тези от тях, които имат фамилна обремененост, към момента на изследването показват по-висока обща интелигентност, измерена с тестовата методика на Векслер. Не можем да кажем със сигурност, че тези резултати противоречат на получените от нас, тъй като тестът, използван в цитираното проучване, е доста по-различен по същество от използваните от нас. Така или иначе, погледнати по-общо, получените резултати са различни от нашите. По отношение на паметовите способности авторите не откриват влияние и връзка между фамилната обремененост и тези способности.

В широкомащабно документално проучване от 2014 г. McGrath и сътр. разглеждат връзката между фамилната обремененост при множество различни психични разстройства и когнитивните способности (McGrath et al., 2014). Броят на участниците е 160 608, като се изследва влиянието на наличието на фамилна обремененост върху когнитивните способности. За всички групи заболявания, измежду които биполярно афективно разстройство и шизофрения, авторите регистрират понижени когнитивни способности при пациентите, които са фамилно обременени. Освен това не се установява зависимост между типа заболяване, с което са обременени пациентите, и степента на засягане на когницията. Авторите правят извода, че споделените фамилни фактори вероятно са в основата както на когнитивното функциониране, така и на риска

от развитие на психично разстройство. Като цяло резултатите от цитираното проучване съвпадат с нашите.

В проучване от 2003 г. Tabarés-Seisdedos и сътр. изследват ефекта на фамилната история за психотични разстройства у родственици първа степен върху различни когнитивни домени у 30 пациенти с шизофренно разстройство и 24 пациенти с биполярно афективно разстройство (Tabarés-Seisdedos et al., 2003). Авторите установяват, че пациентите, страдащи от шизофрения и биполярно разстройство, които имат фамилна история, се представят значимо по-зле при разрешаване на тестове, свързани с визомоторните способности и вниманието (в нашия случай TMT-A и DST, съответно). Освен това авторите откриват сходни нарушения при двете групи пациенти (биполярни и шизофренни), интерпретирайки тези резултати в контекста на теорията за единната психоза.

5. *Влияние на различни фактори върху когнитивните способности*

Биполярно афективно разстройство

Подбраните от нас фактори са манийни налудности в историята на боледуването, депресивни налудности в историята на боледуването, халюцинаторна симптоматика в историята на боледуването, продължителност на боледуването, възраст при началото на боледуването, брой хоспитализации на дадения пациент. Възрастта при началото на боледуването не се оказа със значимо влияние върху резултатите от тестовете. Тенденцията в психиатрията, а и в другите области на медицинската наука, че колкото по-рано започва едно разстройство, толкова по-тежко протича, не се потвърди в нашата извадка по отношение на когницията при пациентите с биполярно афективно разстройство. Единствено психотичните симптоми (налудности и халюцинации) се оказаха с влияние, върху когнитивните способности на пациентите с БАР. Броят на хоспитализациите също не бе със значимо влияние върху резултатите на биполярните пациенти. С други думи, в настоящата извадка пациентите и с повече хоспитализации (корелират с броя влошавания, т.е. с броя на тежките фази, които налагат болнично лечение) не се отличават значимо в когнитивните си способности от пациентите с по-малко хоспитализации. Продължителността на боледуване се доближава до статистическата значимост. Какви биха били

причините за току-що изложените резултати за пациентите с биполярно разстройство? На първо място, хомогенната по възраст и като цяло „млада извадка". Както бе изложено в началото на дискусията, направихме този подбор, за да изключим влиянието на възрастта и на свързаните с нея естествени промени в мозъчната тъкан.

В проучване от 2010 г. са включени 59 пациенти с биполярно афективно разстройство разделени в две групи – 24 пациенти, които са приети на болнично лечение с психотични симптоми, и 35 с остро афективно влошаване без психотични симптоми (Levy and Weiss, 2010). Пациентите са изследвани за когнитивни промени 24 до 48 часа преди изписването от болницата с тестове за цялостно интелектуално функциониране, внимание, работна памет, вербална памет и екзекутивни функции. Авторите откриват, че пациентите, които са имали психотични симптоми, се представят значимо по-лошо от тези, които не са имали психотични симптоми на тестовете за вербална памет и екзекутивни функции. За горното проучване може да се подчертае, че извадката не е хомогенна по възраст, тъй като включените пациенти са между 18- и 59-годишна възраст. Като цяло резултатите в това проучване съвпадат с получените от нас.

В подобно изследване от 2007 г. са включени 40 еутимни биполярни пациенти с история за психотични симптоми в боледуването, 25 пациенти с биполярно разстройство без история за психотични симптоми и 30 здрави контроли (Bora et al., 2007). Авторите регистрират значима разлика между двете групи пациенти единствено по отношение на екзекутивните функции, но не и във вниманието, психомоторната скорост и вербалното заучаване.

В едно доста сходно на нашето проучване от 2007 г. авторите изследват значението на историята за психотични черти за когнитивното представяне у пациенти с биполярно афективно разстройство (Selva et al., 2007). В изследването са включени 18 пациенти с биполярно разстройство с история за психотични симптоми (налудности и халюцинации), 17 биполярни пациенти без психотични симптоми в хода на боледуването си и 26 здрави контроли. Участниците са изследвани по отношение на памет, внимание, вербална флуентност и екзекутивни функции. Авторите не откриват статистически

значими разлики между пациентите с биполярно разстройство с и без история за психотични симптоми по отношение на нито един от приложиените тестове.

Martinez-Aran и сътрудници (2007) също изследват влиянието на психотичнтие симптоми в историята на боледуването при пациенти с биполярно афективно разстройство (Martinez-Aran et al. 2007). В проучването са включени 35 пациенти с история за психотични симптоми, които са сравнени с 30 пациенти без такава по отношение на справянето с тестове, изследващи внимание, психомоторна скорост, вербална памет и екзекутивни функции. Установява се, че пациентите с история за психоза в боледуването имат по-голям брой влошавания с манийна клинична картина, които определят и по-голям брой хоспитализации. Пациентите с история за психоза се представят по-зле от тези без такава на тестовете за вербална памет, но не и на останалите тестове, което се доближава нашите резултати по отношение на наличието на психотични симптоми. Особено впечатление прави липсата на разлики между пациетите от двете групи по отношение на екзекутивните функции, което от друга страна не съвпада с нашите резултати.

В мащабен обзор на всички лонгитудинални проучвания върху когницията на пациенти с биполярно афективно разстрйство до момента на цитираното проучване Budde и Schulze (2014) стигат до резултатите, че броят на епизоди и продължителността на боледуването не корелира с прогресиране на когнитвните нарушения (Budde and Schulze, 2014). Авторите регистрират единствено нестабилност в резултатите при решаване на тестове на пациентите с биполярно афективно разстройство в сравнение със здравите контроли. Резултати, които са в значителна степен сходни с получените от нас. В предходен обзор на същата тема Robinson и Ferrier (2006) стигат до различни заключения (Robinson and Ferrier, 2006). Авторите регистрират негативна корелация между неврокогнитивните способности и по-лошия ход на боледуване. С най-голямо значение в частност се оказва броят на манийните фази, както и продължителността на боледуване. Нещо повече, регистрира се най-голямо значение на броя на манийните епизоди за влошаването на способността за вербалната памет.

В друго проучване пациенти с преобладаване на манийните фази в хода на боледуване се сравняват с такива с предимно депресивни фази и със здрави контроли (Belizario et al., 2017). Потвърждават се данните за по-значителни когнитивни нарушения при пациентите с преобладаване на манийните епизоди. Разбира се, всички тези резултати не бива да ни учудват. Пациентите с преобладаване на манийни фази, освен всичко друго, се налага да бъдат лекувани понякога и с повече от един тимостабилизиращ медикамент, като често приемат като поддържащо лечение и антипсихотик. Влиянието на фармакологичното лечение в никакъв случай не бива да се пренебрегва при оценяване на когнитивните функции. Според нас групата на пациенти с преобладаващи манийни фази в боледуването заема качествено различна позиция в огромния биполярен спектър и представялява „същинската" група на пациенти с биполярно афективно разстройство и сравняването ú с пациенти, които имат преобладаващи депресивни фази, само няколко манийни, по същество няма как да не създаде изкуствени различия, тъй като ходът и прогнозата са различни. По-уместни намираме сравнения на възможно най-еднородни групи от пациенти, като акцентът се поставя не върху качествените, а върху количествените различия между тях (например общият брой на фазите при пациенти с преобладаване на манийни фази в боледуването би бил доста по-достоверен в определяне на значението на заболяването при минимализиране на другите фактори, които биха оказали влияние върху когницията, каквито са фармакотерапевтичните).

В обобщение можем да кажем, че седем от девет проучвания, които открихме по темата, докладват значима връзка между броя на манийните епизоди и когнитивното функциониране, като са засегнати най-вече вербалната памет и екзекутивните функции (Van Gorp et al., 1998; Clark, Iversen and Goodwin, 2002; Cavanagh et al., 2002; Deckersbach et al., 2004; Martínez-Arán et al.2004; Zubieta et al., 2001; Thompson et al., 2005), като в две от тях не се открива връзка между броя на манийните епизоди и когнитивните способности (Rubinsztein et al., 2000; MacQueen et al., 2001). Относно броя на депресивните епизоди и влиянието им върху когницията можем да кажем, че и тук резултатите не са еднозначни. В три проучвания се докладва липса на влияние на броя на депресивните епизоди върху екзекутивните функции (Zubieta et al.,

2001; Clark, Iversen and Goodwin, 2002; Thompson et al., 2005), а други две намират такова между броя епизоди и вербалното заучаване и работната памет (Clark, Iversen and Goodwin, 2002; Deckersbach et al., 2004). В три проучвания обаче не се открива връзка между броя на депресивните епизоди и който и да е когнитивен домейн (Cavanagh et al., 2002; Martínez Arán et al., 2004; Thompson et al., 2005). Съвсем логично е, след като асоциацията между броя манийни епизоди и броя на депресивни епизоди е неоднозначна в литературните данни, общият брой афективни влошавания също да не е с еднакво значение в различните проучвания. В едно от общо четири подобни проучвания, които открихме по темата, се рагистрира негативна асоциация между общия брой епизоди и когнитивните нарушения (El Badri et al., 2001). В други три обаче такава не се открива за нито един от когнитивните домейни (Ferrier et al., 1999; Krabbendam et al., 2000; Kieseppä et al., 2005).

Как стои въпросът с възрастта при началото на боледуването и когнитивните нарушения при пациентите с биполярно афективно разстройство? - един безспорно много важен въпрос, върху който е нужно да се обърне специално внимание. Само в едно от шест проучвания, които изследват връзката на когнитивните нарушения и възрастта при началото на заболяването, се регистрира такава. В проучването на Martínez Arán и сътр. (2004) се установява връзка между възрастта при началото и психомоторната скорост и екзекутивните функции. Авторите съобщават, че пациенти с по-късно начало на заболяването се справят по-зле на гореописаните тестове (Martínez Arán et al., 2004). В проучване върху млади пациенти с биполярно афективно разстройство не се потвърждава връзка между началото на боледуването и екзекутивните функции (El Badri et al., 2001). В останалите пручвания, които открихме по темата, не е установена връзка между възрастта при началото на заболяването и вербалното заучаване (Zubieta et al., 2001; Deckersbach et al., 2004; Martínez Arán et al. 2004; Thompson et al., 2005) и между възрастта при началото и вербалната флуентност (El Badri et al., 2001; Thompson et al., 2005). Zubieta и сътр. (2001) изследват връзката между невропсихологичното функциониране и възрастта при началото на първия маниен и първия депресивен епизод респективно. Авторите не откриват подобна връзка с вербалната памет, екзекутивните функции и психомоторната скорост (Zubieta et al., 2001).

Продължителността на боледуването и когнитивните способности е изследвана в множество проучвания. Като цяло резултатите са както в подкрепа на негативна връзка между продължителността на боледуване и когнитивните способности - т.е. по-продължителното боледуване е свързано с по-увредена когниция, така и в подкрепа на липсата на такава връзка. Подобна негативна връзка между продължителността на боледуването и екзекутивните способности е установена в две проучвания по темата (Thompson et al., 2005; Clark, Iversen and Goodwin, 2002). Негативна връзка между продължителността на боледуване и психомоторната скорост се установявава също в две проучвания (Thompson et al., 2005; Martínez Arán et al., 2004). Но такава връзка се открива най-вече по отношение на вербалната памет, като четири проучвания я потвърждават (Clark, Iversen and Goodwin, 2002; Cavanagh et al., 2002; Deckersbach et al., 2004; Martínez Arán et al., 2004). В други четири проучвания авторите не откриват негативна връзка между продължителността на боледуването и когнитивните способности (Zubieta et al., 2001; El Badri et al., 2001; Fleck et al., 2003; Kieseppä et al., 2005). В нашите резултати продължителността на боледуването се доближи до статистическата значимост като фактор, който повлиява негативно когнитивните функции отразени от TMT-A.

Шизофренно разстройство

Естеството на заболяването наложи подбирането на следните влияещи фактори при тази група, които са до известна степен различни от тези при биполярните, а именно - продължителност на заболяването, начална възраст при разболяването, брой хоспитализации, честота на халюцинаторната симптоматика, тип на началото на заболяването и конгруентност на налудностите с афекта. В нашите данни възрастта при началото не показа значимостост при нито един от когнитивните тестове. Продължителността на боледуването обаче и тук се оказа със значимо влияние, най-вече при TMT-A. При дискутирането на тези резултати бихме могли да изтъкнем същите доводи за обяснението им, което би довело до ненужно повторение. Важно ни се струва да подчертаем, че в нашите резултати не се потвърждава идеята за стабилност на когнитивните нарушения при шизофрения във времето. При нашите пациети, напротив - точно този фактор се оказва с най-голяма тежест при TMT-A и B.

Нещо повече, с известна прецизност бихме могли да заключим, че след всяка година, прекарана в болест, резултатите при TMT-A ще се влошават с приблизително 0,5 секунди. На пръв поглед това е един слаб прогрес на нарушение, но в съчетание с други фактори в хода на годините ще се регистрира доловима прогресия на времето за справяне. При шизофренно болните регистрирахме едно качествено различие от биполярните пациети, което вероятно заслужава внимание. Касае се за влиянието на броя хоспитализации (отразяващ до голяма степен броя на влошаванията) върху вербалната гладкост. Шизофренните пациенти от нашата извадка показват тенденция за влошаване на асоциативния поток с всяка следваща хоспитализация, което не се наблюдава при пациентите с биполярно афективно разстройство. От друга страна, продължителността на боледуването има сходно влияние при двете заболявания върху TMT-A и B. Тази качествена разлика вероятно бележи едно от водещите различия (освен всички останали) между двете разстройства, а именно мисловните разстройствата (част от които е способността за асоцииране), характерни и сърцевинни за шизофренията и рядко срещани при биполярното разстройство. Погледнато под този ъгъл, това различие не изглежда толкова изненадващо, но въпреки всичко е нужно да се отбележи, защо не и като довод в противовес на идеята за единната психоза.

В проучване Cuesta, Peralta и Zarzuela (1998) изследват влиянието на продължителността на боледуването върху когнитивните способности на пациенти с шизофренно разстройство (Cuesta, Peralta and Zarzuela, 1998). В проучването са включени 69 пациенти с шизофрения. Авторите установяват силна негативна корелация между продължителността на боледуването и визомоторните способности и визуалната памет. Тези резултати до голяма степен съвпадат и с получените от нас.

В опит да установят началото на когнитивните нарушения у пациенти с шизофрения, Riley и сътр. изследват когнитивните способности след първи остър шизофренен пристъп (Riley et al., 2000). В проучването участват 40 пациенти, които са сравнявани с 22 контроли. Авторите установяват, че пациентите се справят значимо по-зле по отношение на екзекутивните функции и особено при необходимост от превключване между различни стимули. Установява се и засягане на психомоторната скорост. Тези резултати могат да се

интерпретират и като подкрепа на идеята за проблеми в когницията при болните от шизофрения още преди острото начало на заболяването – данни, които напълно се подкрепят и от нашата извадка.

В проучване от 2013 г. Talreja, Shah и Kataria изследват влиянието на различни социодемогрфски фактори, между които и продължителността на боледуване, върху когнитивните способности на пациенти с шизофрения (Talreja, Shah and Kataria, 2013). В проучването са включени 100 пациенти с шизофренно разстройство. Авторите установяват, че пациенти с продължителност на боледуването повече от 2 години имат по-сериозни нарушения в когнитивните способности. Освен това са регистрирани и значими негативни корелации на когнитивните способности с позитивните симптоми по отношение на паметта и вниманието.

Огромен е приносът за изясняването на проблема за началото на когнитивните нарушения при болните от шизофрения на Nancy Andreasen. В работатата си от 1999 г. тя постулира невроразвитийната същност на шизофренията, в продължение на теоретичните постановки на Bleuler (Andreasen, 1999). Видната американска специалистка доразвива по брилянтен начин идеята за осевата същност на когнитивните симптоми при шизофренията, описвайки нарушенията в определени мозъчни кръгове и най-вече в кортико-церебело-таламико-кортикалния. Синдромът на „нарушената връзка" ("misconnection syndrome"), както сполучливо го описва, се явява в основата на моторните и ментални проблеми при шизофренно болните. Изхождайки от резултатите, които получаваме, както за родствениците на болните, така и за болните, преди да се разболеят, се присъединяваме към идеята за невроразвитийната същност на когнитивните проблеми у шизофренно болните. В опит да изяснят наличието на когнитивни нарушения в ранните етапи на шизофренната болест, Mosiołek и сътр. (2016) изследват когнитивните нарушения при шизофренно болни на различна възраст (Mosiołek et al., 2016). В проучването са включени 128 шизофренно болни, разделени на възрастови групи. Изследвани са с когнитивни тестове, между които TMT-A и B, VFT и DST. Авторите установяват, че пациентите от различните възрастови групи не се различават в резултатите си с изключение на екзекутивните функции, които са значимо по-засегнати при пациентите в по-възрастната група. В същото

проучване се изследва и зависимостта на когнитивните нарушения от броя на хоспитализациите и годините, прекарани в болест. По отношение на TMT-A и B, авторите откриват значимо негативно влияние на броя на хоспитализациите върху резултатите при решаването на тестовете, както и негативно влияние на времето, прекарано в болест, върху резултите от тестовете. В нашето изследване броят на хоспитализациите беше регистриран като негативно влияещ фактор само по отношение на вербалната флуентност, докато в цитираното проучване не се открива такава.

В друго проучване се изследва конкретно връзката и влиянието на продължителността на боледуването от шизофрения върху негативните симптоми и екзекутивните функции (Bagney et al., 2013). Включени са 200 болни с шизофрения, които са разделени на групи според продължителността на боледуване от шизофрения – до 5 години боледуване, боледуване между 6 и 20 години и боледуване над 20 години. Авторите потвърждават негативната връзка между продължителността на боледуване и нарушенията в екзекутивните функции.

Връзката между водещите симптоми при шизофренното разстройство и когнитивните способности се изследва в проучване на Bozikas и сътр. (2004). В него са включени 58 болни с шизофрения. Авторите регистрират връзка между тежестта на позитивните симптоми и психомоторната скорост и семантичната памет, но не и с другите когнитивни способности (Bozikas et al., 2004). В нашето проучване не регистрирахме връзка между интензитета и характера на позитивните симптоми и когнитивните способности. Addington и Addington (2002) сравняват когнитивните нарушения при пациенти с първи остър шизофренен епизод и пациенти с по-продължителна давност на шизофренното разстройство (Addington and Addington, 2002). Авторите установяват малка разлика между двете групи, но все пак пациентите с първи епизод показват по-добри резултати на тестовете. Не се открива качествена разлика между когнитивните нарушения в двете групи.

Dominguez и сътр. (2009) правят систематичен обзор върху влиянието на позитивните, негативните и дезорганизираните симптоми при психоза и когнитивните функции (Dominguez et al., 2009). Проучват се общо 59 изследвания, като общият брой на участниците е 5009. Авторите не установяват

връзка между позитивните симптоми и който и да е когнитивен домейн. От друга страна, се открива отчетлива корелация между негативните симптоми, симптомите на дезоргацизация и широка гама от когнитивни способности.

В метаанализ от 2009 г. се изследва обстойно връзката между възрастта при началото на разболяването от шизофрения и когнитивните способности (Rajji, Ismail and Mulsant, 2009). Проучени са 29 бази данни за резултати по проблема за периода 1980 – 2008 г., като се сравняват данните за когнитивните нарушения у пациенти с шизофренно разстройство в зависимост от възрастта при началото на заболяването, а освен това се сравняват и с пациенти с първи пристъп на шизофренно разстройство. Пациентите с ранно начало на шизофренното разстройство показват по-лоши резултати от тези с първи шизофренен пристъп по-отношение на екзекутивните функции, психомоторната скорост, вербалната памет, но и на общия интелектуален квотиент, което може да се интерпретира като налично нарушение рано в нервно-психичното развитие, а не като влияние на по-ранното начало. Или, с други думи казано, пациентите с ранно начало имат по-отчетливи невроразвитийни маркери, а вероятно и неврологични такива, които се потвърждават и от проучвания, цитирани по-горе. Пациентите с по-късно начало в цитирания метаанализ демонстрират минимални нарушения в работната памет и вниманието, но съизмерими с другите групи по отношение на вербалната флуентност и цялостната когниция. Можем да кажем, че данните от тези метаанализ частично съвпадат с получените от нас.

6. Анализ на резултатите от генетичното изследване

През последните десетилетия усилията на научната общност са силно концентрирани върху търсенето на влияние на различни гени и техните полиморфизми върху клиничната картина и хода на различните психични разстройства. Тази тенденция важи в особено голяма степен за тежките психични разстройства. При настоящото проучване, съвместно с Центъра по молекулярна медицина към МУ – София, ние също проучихме честотата и влиянието на определени генни полиморфизми, най-вече върху когнитивните способности на пациентите и контролите. В таблица са представени честотните разпределения на полиморфизмите, които сме изследвали сред различните групи участници в изследването. Като цяло избраните полиморфизми са редки и

поради тази причина те не се срещат при всички участници. Изследвахме влиянието им върху когницията на участниците в две направления. Първо, като влияние върху решаване на когнитивните тестове и второ, като влияние върху средния успех при завършване на училище. Установихме, че определени полиморфизми се срещат само при пациентите с шизофренно разстройство. Такива са rs202161651 в гена MUC5B, rs373965587 в гена MUC6, rs376920234 в гена DLGAP2, rs137853319 в гена FLNA и rs991492074 в гена IQSEC1. Полиморфизмът rs376744130 в гена GSN се среща само веднъж в нашата извадка и то при пациент с биполярно афективно разстройство. Най-честият полиморфизъм при контролите е rs12363494 в гена MUC5B (най-чест при двете групи пациенти), следван от rs41280102 в гена SCN4A**.** Полиморфизмите 1433652 в гена WDR55, rs765685405 в гена CACNA1S и rs117843717 в гена SHANK2, от друга страна, са налице само при контроли и пациенти с шизофренно разстройство. Като цяло най-голям брой полиморфизми има при шизофренно болните, които притежават всички с изключение на rs376744130 в гена GSN, който е наличен само при пациенти с биполярна болест. Най-често срещаният полиморфизъм в извадката е rs12363494 в гена MUC5B, който е регистриран при 3 контроли, 9 биполярни пациенти и 9 шизофренно болни. Следващ по честота е rs41280102 в гена SCN4A, при който има 2 контроли, 2 биполярни и 6 шизофренни. Какви изводи бихме могли да направим от данните за честотното разпределение? На първо място, прави впечатление струпването на полиморфизми при шизофренната група (общо 31), които са приблизително 3 пъти повече от тези при биполярните и контролите (съответно 13 и 10). Ако свържем тези данни с като цяло по-тежкото протичане на шизофренното разстройство по отношение на когнитивните увреждания, а и с клиничната картина и изхода му, можем да заключим, че повечето полиморфизми оказват влияние чрез ефекта на натрупването, а не чрез определен силно увреждащ полиморфизъм. Този извод се потвърждава и при анализа на влиянието на броя на полиморфизмите върху резултатите от когнитивните тестове и върху успеха при зъвършване на училище при пациентите с шизофренно разстройство. Пациентите с повече полиморфизми в генома се справят значимо по-зле от тези с по-малко полиморфизми на всички тестове. Влиянието върху средния успех е в същата посока и също е значимо. Всички тези данни са в подкрепа на полигенно-мултифакторната теория при патогенезата на шизофренното

разстройство, подобно на други хронични и инвалидизиращи заболявания. При извършване на подобен анализ за групата на контролите и биполярните пациенти, не установихме подобна зависимост, въпреки че като фактори присъстват генни полиморфизми, които, както ще стане ясно по-долу, имат определено значение за когницията сами по себе си. Каква може да е причината натрупването на полиморфизми да няма същия ефект при тази група от контроли и биполярни? Едно от обясненията би могло да бъде малкият брой случаи, които имаме, тъй като въпреки липсата на значимост тенденцията в резултатите, маркирана от знака на коефициентите, е същата. Друго такова обяснение би могло да бъде значението на факторите на средата, а трето - взаимодействието между гените и полиморфизмите им, които не са едни и същи при двете групи, които сравняваме. А и както ще стане ясно по-надолу, въпреки количественото значение на полиморфизмите най-вероятно тяхната тежест на влияние не е една и съща.

Като цяло в научните данни тематиката за влияние на полиморфизмите в определени гени върху когницията на групите пациенти не е широко застъпена. Огромната част от проучванията търсят асоциация между генните полиморфизми и самите заболявания, но не детайлизират влиянието им върху когнитивните способности. В мащабно проучване, публикувано наскоро, се разглежда точно проблематиката за асоциацията на определени гени с шизофренното разстройство, като се прави обзор на предишните данни и се предоставят изчерпателни нови по темата (Rees et al., 2019). Авторите секвенират 187 гени според литературните данни до момента в база данни от 5207 случая и 4991 контроли. Важно е да се отбележи, че в проучването има и българско участие в лицето на проф. Георги Киров и неговия екип от Университета на Кардиф. Водещите гени, върху които авторите концентрират вниманието си, са ARC (activity-regulated cytoskeleton-associated protein), NMDAR (*N*-methyl-D-aspartate receptor protein complexes), както и регулаторни гени за натриевите и калциевите канали. Установяват се доказателства за асоциация на риска от шизофрения и редките екзонни варианти на ARC и NMDAR. В допълнение се регистрира асоциация на шизофренното разстройство с варианти в гените на волтаж-зависимите натриеви канали, водещи до загуба на функция и миссенс вариантите в същите гени - SCN2B и

SCN4B. Авторите не откриват асоциация на вариантите в калциевите канали и шизофренията.

Насочено към когницията проучване за влиянието на генните полиморфизми е проведено през 2013 г. В него авторите концентрират вниманието си върху полиморфизми в гените на D3 рецептора, в допаминовия транспортер SLC6A3, везикуларния моноаминов транспортер SLC18A2, катехол-орто-метил трансферазата COMT и допамин бета-хидроксилазата DBH (Kukshal et al., 2013). Открива се асоциация между шизофренното разстройство и полиморфизмите rs7631540, rs2046496 в D3 рецептора, както и с rs363399, rs10082463 в SLC18A2, rs4680, rs4646315, rs9332377 в COMT. В проучването са включени 601 триоса, 468 контроли и 118 триоса-контроли. Установява се лекостепенна асоциация между rs10082463 в SLC18A2 и психомоторните функции и на rs363285 с екзекутиевните функции, изследвани с TMT, но след аналитични корекции тези асоциации не намират потвърждение. Получените резултати от това проучване биха могли да ни наведат на идеята, че когнитивните нарушения при шизофренно болни може и да не са свързани с гените, свързани с допаминовата медиация и разграждане, а с други, които обикновено са извън спектъра на изследване.

В обзор, посветен на генните полиморфизми и асоциацията им с биполярно афективно разстройство, Szczepankiewicz прави обстоен преглед на изследваните генни полиморфизми и доказателствата за асоциацията им с биполярното афективно разстройство в геномни проучвания - GWASs (Szczepankiewicz, 2013). Измежду гените, чиито полиморфизми са проучени, попадат SLC6A4/5-HTT (serotonin transporter gene), BDNF, DAOA, DTNBP1, CACNA1C, ANK3. В изводите си авторката посочва, че горепосочените гени са евентуални кандидати за асоциация с биполярно афективно разстройство, като в повечето проучвания се реплицират резултатите за асоциация на биполярно разстройство с CACNA1C, ANK3. Така или иначе, в последните години броят на проучванията, които търсят отговора на въпроса кой е генът на заболяванията, са извънредно много. Горепосочените гени и техните полиморфизми безспорно имат участие в патогенезата на психичните разстройства, но така или иначе, „генът причинител", предстои да бъде открит, ако съществува. Още веднъж ще отбележим, че една от целите на настоящата

работа е да потърси връзка между определени полиморфизми и когнитивните нарушения, а не да доказва асоциация между генни полиморфизми и дадено разстройство. Като цяло проучванията в световен мащаб за асоцииране на даден полиморфизъм в определен ген и когницията не са толкова много.

7. *Влияние на конкретните полиморфизми върху когнитивните способности*

Но все пак дали има по-увреждащи или по-малко увреждащи полиморфизми? Задавайки си този въпрос, решихме да анализираме влиянието на всеки един от полиморфизмите върху резултатите от когнитивните тестове и върху средния успех в училище. При така проведеното изследване няколко полиморфизма с влиянието си върху когнитивните тестове се откроиха от останалите, а именно rs12363494 в гена MUC5B, rs765685405 в гена CACNA1S, и rs1433652 в гена WDR55. Първият от тях (rs12363494 в гена MUC5B) се оказа със значимо негативно влияние при всички тестове. От друга страна, полиморфизмът rs1433652 в гена WDR55 показа влияние с обратен знак и гранична значимост при някои от тестовете, което навежда на предположението, че е възможно този полиморфизъм да има протективна роля по отношение на когнитвните способности. Важно е да се подчертае значението на rs12363494 в гена MUC5B и безспорно увреждащата му роля. Би било много добре всички тези полиморфизми да останат обект и на бъдещ интерес и при събиране на по-голяма група от пациенти и контроли да бъдат проучени отново. Що се касае до влиянието на полиморфизмите върху средния успех при завършване, със значимо такова се откроиха rs12363494 в гена MUC5B и rs765685405 в гена CACNA1S. Още едно доказателство за ролята на първия полиморфизъм върху когнитивните процеси.

8. *Анализ на общия резултат (Z-скор)*

Данните, които получихме за влиянието на полиморфизмите върху цялостното когнитивно представяне на участниците в проучването, представени от Z-скор, очаквано не се различаваха от тези при отделните тестове. Тези данни ни помогнаха да установим предиктивната стойност на когнитивните нарушения върху възможността за наличие в генома на най-значимия според нашите резултати полиморфизъм, а именнно rs12363494 в гена MUC5B.

Смятаме, че бъдещи проучвания върху този ген са необходими за потвърждаване или отхвърляне на ролята му при когнитивните способности.

В литературата открихме насочено към изследването на влиянието на конкретни генни полиморфизми върху когнитивните способности проучване на Duning и сътр. (2013). В това проучване авторите насочват вниманието си към гена KIBRA (kidney brain cytoplasmic protein), кодиращ протеин експресиран в мозъка и бъбреците и свързан с висшите мозъчни функции (Duning et al., 2013). Включени са общо 545 участници, които са изследвани за полиморфизми в гена, а когнитивните им способности са регистрирани с помощта на тестова батерия, включваща шестнадесет различни теста. Авторите установяват екзонни варианти в гена KIBRA, които са силно асоциирани с когнитивните способности чрез повлияване на невротранситерно-рецепторните механизми.

9. *Описание на клинични случаи от цялата извадка, носители на по-важни полиморфизми*

При описанието на клиничните случаи поставихме акцента върху биполярните пациенти. Причината за това беше впечатлението, което ни направи сходството в клиничната картина на пациентите с биполярно разстройство, носители на полиморфизма rs12363494 в MUC5B. При седем от всички девет пациенти с биполярно разстройство, които са носители на горепосоченият полиморфизъм, се наблюдава налудна симптоматика, а при някои от тях и халюцинаторна симптоматика. Освен това, макар и очаквано, резултатите на когнитивните им тестове са относително по-лоши от средните за цялата група от биполярни пациенти. Тези данни са едно своеобразно потвърждение на идеята, че наличието на психотични симптоми е предиктор за по-лошо когнитивно функциониране. От друга страна, не бива да се изключва възможността полиморфизмът rs12363494 да е свързан освен с проблеми в когницията и с влияние върху клиничната картина, в тесен смисъл на думата.

Относно гена MUC5B е интересно да се отблежи, че неговата експресия в главния мозък е установена в невроналните клетки на кората и невроналните клетки на опашатото тяло, но не и в глиалните клетки. Бихме искали да

подчертаем, че в бъдеще е уместно да се обърне по-голямо влияние върху ролята на този ген в патогенезата на психичните разстройства, а в частност и на непосредственото му влияние върху когнитивните функции.

VI. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ

Изводи

След анализа на получените в хода на настоящата научна разработка резултати достигнахме до синтезирането на редица изводи:

1. Пациентите с биполярно афективо разстройство и шизофренно разстройство имат отчетливи и статистически значими нарушения в когнитивните способности в сравнение със здрави контроли.

2. Когнитивните нарушения при шизофренните пациенти са по-изразени в количествено отношение, но не са с качествена разлика от тези при пациентите с БАР.

3. Здравите родствениците на пациенти с шизофренно и биполярно афективно разстройство имат значими различия в когнитивните способности в сравнение с контролите, които нямат родствена връзка с психично болен.

4. Когнитивни нарушения се наблюдават още преди клиничната изява на заболяването и при двете групи пациенти, за което съдим по значимо по-ниския им успех при завършване на средното образование.

5. Наличието на психотични симптоми значимо влияе върху степента на когнитивните нарушения при пациентите с БАР.

6. Няма статистически значима разлика между когнитивните нарушения при родствениците на двете групи пациенти.

7. Някои от изследваните от нас полиморфизми оказват значимо негативно влияние върху когницията.

Приноси и ограничения

1. С теоретично значение

1.1. Извършено е комплексно сравнително проучване на когнитивните способности на пациенти с биполярно афективно разстройство, шизофренно разстройство и родственици на пациенти с двете разстройства.

1.2. Установени са взаимоотношения между определени генетични полиморфизми и когнитивни нарушения.

1.3. Регистрирани са когнитивни нарушения при роднини на пациенти с шизофрения и биполярно афективно разстройство, като израз на ендофенотип на заболяванията.

2. С приложно значение

2.1. Определени когнитивни тестове (напр. DST и VFT) могат да бъдат използвани още в ранните етапи на боледуване, а също и при родствениците, като скрининг за последващи генетични изследвания.

2.2. Въвеждане на кратка батерия от когнитивни тестове, която да бъде прилагана стандартно при пациенти с психиатрични заболявания, като част от цялостния статус.

3. С потвърдително значение

3.1. Значими когнитивни нарушения се установяват и при двете разстройства.

3.2. Пациентите с шизофрения са с по-засегната когниция от пациентите с БАР.

3.3. Родствениците на пациенти заемат междинно място по отношение на засягането на когницията в сравнение със здравите контроли и пациентите.

Ограниченията на настоящата разработка са свързани, на първо място, с малкия обем на цялата извадка и на контролите и от двете групи в частност. Като предпоставки за бъдещи проучвания, можем да отбележим определени полиморфизми в гените, които да бъдат по-детайлно проучени и свързани с клиничната картина и когнитивния статус на изследваните.

Резюме

Въведение: В настоящата разработка се обсъждат когнитивните нарушения при пациенти с биполярно афективно разстройство и шизофрения и техни родственици, както и някои генетични маркери за тези нарушения. В сравнителен план са представени резултати от решаване на когнитивни тестове на болни с двете заболявания и на техни родственици първа и втора степен, а резултатите и на трите групи (болните с шизофрения, болни с БАР, родственици на болни с шизофрения и БАР) са сравнени с резултатите на здрави контроли. Сравнен е и средният успех на участниците при завършване на средно образование. Изследвано е значението на някои генетични полиморфизми върху когнитивните способности на болните с двете заболявания и на техни родственици първа и втора степен, като резултатите са сравнени със здрави контроли.

Материали и методи: Настоящото проучване е срезово по дизайн, като е извършено при сътрудничество с Центъра по молекулярна медицина към МУ – София. Участниците в проучването бяха подбрани от хоспитализираните болни в университетската психиатрична клиника на УМБАЛ «Александровска», както и пациенти, посещаващи извънболничните психиатрични служби. Хоспитализираните болни бяха изследвани за когнитивните им способности непосредствено преди изписването. Контролната група беше от родственици на пациенти с шизофрения и биполярно разстройство и от неродственици на пациенти. Контролите неродственици бяха набирани от персонал и доброволци. На пациентите и контролите беше взета по 10 мл. венозна кръв за генетичен анализ. Когнитивният статус на пациентите и контролите беше определян с батерия от когнитивни тестове, включваща TMT – A и B, DST и VFT. Личният статус и данните за хода на заболяването бяха регистрирани чрез Диагностично Интервю за Психози (ДИП). Екстракцията на ДНК бе извършена в Център по Молекулна Медицина, МУ - София посредством полуавтоматизирана система за изолиране с магнитни частици (Chemagic Magnetic Separation Module). Статистическата обработка на резултатите беше извършена с помощта на SPSS – 19. Използвани бяха методи за проверка на разпределенията, сравняване на средни стойности, корелационен анализ, регресионен анализ, логистична регресия и други помощни методи.

Участниците в изследването са общо 132 души. От тях пациенти с биполярно афективно разстройство са 42, пациенти с шизофренно разстройство 53 и здрави контроли 37, на възраст между 18 и 37 год.

Резултати: При решаването на част А от ТМТ се установиха значими разлики между контролите и пациенти с шизофренно разстройство, както и между пациентите с шизофренно разстройство и пациентите с биполярно афективно разстройство. Значима разлика между контролите и пациентите с биполярно афективно разстройство не бе наблюдавана, но все пак такава беше установена. При решаването на част В от ТМТ се установиха същите значими разлики между контролите и пациенти с шизофренно разстройство, както и между пациентите с шизофренно разстройство и пациентите с биполярно афективно разстройство, които бяха регистрирани и при ТМТ - А. Не се установи значима разлика между контролите и пациентите с биполярно афективно разстройство. При сравнението на резултатите от DST отново установихме значими разлики между различните групи. При сравнението на резултатите от решаването на VFT установихме подобни разлики и разпределение на резултатите, както и при предишните когнитивни тестове.

Регистрирахме отчетливи разлики при тестовете между двете групи контроли (родственици и неродственици) в полза на контролите, които нямат болен родственик. При DST и VFT различията са значими, докато при ТМТ-А и ТМТ-В не са, въпреки че отново по-добри са резултатите на контролите неродственици.

Вниманието ни привлякоха полиморфизмите rs12363494 в гена MUC5B, rs765685405 в гена CACNA1S, които оказват негативно влияние върху справянето с когнитивните тестове.

Заключение: Установиха се когнитивни нарушения и при двете групи пациенти в сравнение с контролите, като по-засегната е групата на шизофренно болните. Роднините на пациентите също се представят по-лошо на тестовете в сравнение със здравите контроли. Двете групи пациенти и техните ростващи имат по-слаб успех в сравнение с контролите при завършване на средно образование. Определени генни полиморфизми оказват негативно влияние върху когнитивните способности.

Summary

Introduction: In the current study, cognitive dysfunctions in patients with bipolar affective disorder, schizophrenia and their relatives are discussed and some genetic markers for this dysfunctions. The results of the neurocognitive tests of the patients with both disorders and their first and second degree relatives are compared and the results of the three groups (patients with schizophrenia, patients with bipolar disorder, relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder) are compared with healthy controls. The average high school score of the investigated patients is also discussed. The impact of some genetic polymorphisms on the cognitive function of the patients with both disorders and their first and second degree relatives is investigated and the results are compared to healthy controls.

Materials and methods: The study had a cross-sectional design and was conducted in collaboration with the Centre of Molecular Medicine in MU - Sofia. The participants were patients of the University Psychiatric Clinic of UMHAT Alexandrovska and also patients who visited the outpatient psychiatric services. The cognitive functions of the hospitalized patients were investigated before discharge. The controls were healthy volunteers. 10 ml venous blood was taken from the patients and the controls for genetic analysis. The cognitive status was investigated by neurocognitive tests – trail making test (TMT) – A and B, digit symbol test (DST) and test for verbal fluency (VFT). The clinical status and course of the disorder were recorded through the Diagnostic Interview for Psychosis (DIP). The DNA analysis was made in the Centre of Molecular Medicine, MU – Sofia with Chemagic Magnetic Separation Module. The statistic analysis was made with SPSS – 19. The participants in the study were 132. 42 of them were patients with bipolar affective disorder, 53 with schizophrenia and 37 were healthy controls. The age of the participants was between 18 and 37 years.

Results: The results of part A of TMT showed a significant difference between controls and patients with schizophrenia and between patients with schizophrenia and patients with bipolar disorder. A difference between the results of controls and patients with bipolar affective disorder was observed but did not reach a statistical significance. The same significant differences were observed in part B of TMT – between controls and patients with schizophrenia and between both groups of

patients. There was no significant difference between controls and patients with bipolar disorder. The results of DST also showed significant differences between the different groups. The results of the test of verbal fluency showed similar differences and distribution of the results as the other cognitive tests.

Significant differences of the scores of the neurocognitive tests between the two groups of controls (relatives and non-relatives) were observed. The better results were of the non-relatives. In DST and VFT the differences were significant and in TMT-A and TMT-B the results did not reach a clinical significance although the results of the non-relatives were better.

The attention was focused on the polymorphisms rs12363494 in the gene MUC5B and rs765685405 in the gene CACNA1S and was found that these polymorphisms have a negative impact on the performance on the cognitive tests.

Conclusion: Cognitive dysfunctions in both groups of patients compared to controls are established with more impaired cognitive function in the group of patients with schizophrenia. The relatives of the patients also show worse results than the healthy controls. Both groups of patients and their relatives have lower high school scores compared to controls. Specific gene polymorphisms have a negative impact on the cognitive function.

Използвана литература

1. Божкова Е. Когнитивни нарушения при шизофрения. Медицински преглед, 2009, (2):17-22.
2. Брощилов А. Когнитивни разстройства при шизофрения. Рецептор, 2004, (4):17-20.
3. Десев Л. Речник по психология. София, Булгарика, 1999, 219-220.
4. Кръстев Ст. Когнитивни нарушения при шизофрения. Бълг. Неврол. и Психиатр. Практ., 2004, (1):6-7.
5. Миланов К, Миланова В. Шизофрения и антипсихотици. София, 2003, 117.
6. Миланова В. глава 8. Афективни разстройства. В: Психиатрия - учебник по психиатрия за студенти и специализиращи лекари, Миланова В (ред.). София, Мед. и физк., 2013, 230-235.
7. Тодоров Ст. Когнитивни нарушения при депресивни и тревожни разстройства. Психосом. Мед., 2000, 8(1):49-51.
8. Хараланов Св, Хараланова Е, Шкодрова Д. Когнитиво-афективна биполярност при шизофрения. Неврология и психиатрия, 2006, (4):22-24.
9. Addington J, Addington D. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. J Psychiatry Neurosci, 2002, 27(3):188-192.
10. Aleman A, Agrawal N, Morgan K et al. Insight in psychosis and neuropsychological function: meta-analysis. Br J Psychiatry, 2006, 189(3):204–212.
11. Aloia A, Gourovitch M, Weinberger D et. Al. An investigation of semantic space in patients with schizophrenia. J Int Neuropsychological Society, 1996, 2(4): 267–273.
12. Altshuler L, Tekell J, Biswas K et al. Executive Function and Employment Status Among Veterans With Bipolar Disorder. Psychiatr. Serv, 2007, 58:1441–1447.
13. Alvarez J, Emory E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. Neuropsychol Rev, 2006, 16:17-42.
14. Anderson V, Anderson P, Northam E et al. Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. Dev.Neuropsychol, 2001, 20:385–406.
15. Andreasen N. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. Arch Gen Psychiatry, 1999, 56(9):781-787.
16. Andreasen N. Creativity and mental illness: prevalence rates in writers and their first-degree relatives. Am J Psychiatry, 1987, 144(10):1288–1292.
17. Arango C, Fraguas D, Parellada M. Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders. Schizophr Bull, 2014, 40(2):138–146.
18. Arbuthnott K, Frank J. Trail Making Test, Part B as a measure of executive control: Validation using a set-switching paradigm. J Clin Exp Neuropsychol, 2000, 22:518–528.
19. Ardila A, Ostrosky-solís F, Bernal B. Cognitive testing toward the future: The example of Semantic Verbal Fluency (ANIMALS). Int J Psychol, 2006, 41(5):324–332.

20. Armitage S. An analysis of certain psychological tests used for the evaluation of brain injury. Psychol Monogr, 1946, 60:1–48.
21. Army Individual Test Battery. Manual of Directions and Scoring. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office, 1944.
22. Arts B, Jabben N, Krabbendam L et al. Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. Psychol Med, 2008, 38(6):771–785.
23. Bachman P, Reichenberg A, Rice P et al. Deconstructing processing speed deficits in schizophrenia: application of a parametric digit symbol coding test. Schizophr Res, 2010, 118:6–11.
24. Badner J, Gershon E. Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. Mol Psychiatry, 2002, 7:405–411.
25. Bagney A, Rodriguez-Jimenez R, Martinez-Gras I et al. Negative symptoms and executive function in schizophrenia: does their relationship change with illness duration? Psychopathology, 2013, 46(4):241-248.
26. Balaban O, Atagun M, Ozguven H. Information Processing Abnormalities in Schizophrenia and Bipolar Disorder, Dusunen Adam, 2018, 31:135-147.
27. Baldo J, Schwartz S, Wilkins D et al. Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. J Int Neuropsychol Soc, 2006, 12(6):896–900.
28. Barrett S, Mulholland C, Cooper S et al. Patterns of neurocognitive impairment in first-episode bipolar disorder and schizophrenia. Br J Psychiatry, 2009, 195(1):67–72.
29. Bartels S, Mueser K, Miles K. A comparative study of elderly patients with schizophrenia and bipolar disorder in nursing homes and the community. Schizophr Res, 1997, 27(2–3):181–190.
30. Baum A, Hamshere M, Green E et al. Meta-analysis of two genome-wide association studies of bipolar disorder reveals important points of agreement. Mol Psychiatry, 2008, 13:197–207.
31. Baune B, Li X, Beblo T. Short- and long-term relationships between neurocognitive performance and general function in bipolar disorder. J Clin Exp Neuropsychol, 2013, 35(7):759–774.
32. Belizario G, Gigante A, Rocca C et al. Cognitive impairments and predominant polarity in bipolar disorder: a cross-sectional study. Int J Bipolar Disord, 2017, 5:15.
33. Benton A. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. Neuropsychol, 1968, 6:53–60.
34. Bharti T, Sandeep S, Lakhan K. Cognitive function in schizophrenia and its association with socio-demographics factors. Ind Psychiatry J, 2013, 22(1):47–53.
35. Blackwood D, Fordyce A, Walker M et al. Schizophrenia and affective disorders-cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. Am J Hum Genet, 2001, 69:428–433.

36. Bokat C, Goldberg T. Letter and category fluency in schizophrenic patients: a meta-analysis.Schizophr Res, 2003, 64(1):73–78.
37. Bolla K, Lindgren K, Bonaccorsy C et al. Predictors of verbal fluency (FAS) in the healthy elderly. J Clin Psychol, 1990, 46:623–628.
38. Bombin I, Mayoral M, Castro-Fornieles J et al. Neuropsycho- logical evidence for abnormal neurodevelopment associated with early-onset psychoses. Psychol Med, 2013, 43:757–768.
39. Bora E. A comparative meta-analysis of neurocognition in first-degree relatives of patients with schizophrenia and bipolar disorder. Eur Psychiatry, 2017, 45:121-128.
40. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls. Schizophr Bull, 2015, 41(5):1095-1104.
41. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Cognitive impairment in affective psychoses: a meta-analysis. Schizophr Bull, 2010a, 36(1):112–125.
42. Bora E, Yucel M, Pantelis C. Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. J Affect Disord, 2010b, 127(1–3):1–9.
43. Bora E. Developmental trajectory of cognitive impairment in bipolar disorder: comparison with schizophrenia. Eur Neuropsychopharmacol: J Eur Coll Neuropsychopharmacol, 2015, 25(2):158–168.
44. Bora E, Murat Y, Christos P. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. J Affect Disord, 2009, 113(1–2):1-20.
45. Bora E, Vahip S, Akdeniz F et al. The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. Bipolar Disord, 2007, 9(5):468-477.
46. Bora E. Developmental lag and course of cognitive deficits from the premorbid to post onset period in schizophrenia. Am J Psychiatry, 2014a, 171:369.
47. Bora E. Neurodevelopmental origin of cognitive impairment in schizophrenia. Psychol Med, 2014b, 45(1):1-9.
48. Bora E, Berk M. Psychosis continuum and neurocognition in bipolar disorder. Rev Bras Psiquiatr, 2011, 33:319–320.
49. Bora E, Pantelis C. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia:systematic review and meta-analysis. Schizophr Res, 2013, 144:31–36.
50. Bora E, Vahip S, Akdeniz F et al. Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder.Psychiatry Res, 2008b, 161:318–324.
51. Bora E, Murat Y, Fornito A et al. Major psychoses with mixed psychotic and mood symptoms: are mixed psychoses associated with different neurobiological markers? Acta Psychiatr Scand, 2008 a, 118:172–187.
52. Bora E, Murat Y, Pantelis C. Cognitive endophenotypes of bipolar disorder:a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. J Affect Disord, 2009a, 113:1–20.

53. Bora E, Murat Y, Pantelis C. Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. Br J Psychiatry, 2009b, 195:475–482.
54. Bora E, Lin A, Wood S et al. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. Acta Psychiatr Scand, 2014, 130:1–15.
55. Borod J, Goodglass H, Kaplan K. Normative data on the Boston Diagnostic Aphasia Examination, Parietal Lobe Battery, and Boston Naming Test. J Clin Neuropsychol, 1980, 2:209–216.
56. Bourne C, Aydemir O, Balanza-Martinez V et al. Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. Acta Psychiatr Scand, 2013, 128(3):149–162.
57. Bozikas V, Kosmidis M, Kioperlidou K et al. Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. Compr Psychiatry, 2004, 45(5):392-400.
58. Brekke J, Hoe M, Long J et al. How neurocognition and social cognition influence functional change during community-based psychosocial rehabilitation for individuals with schizophrenia. Schizophr Bull, 2007, 33:1247–1256.
59. Brissos S, Dias V, Carita A et al. Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: clinical and neurocognitive correlates. Psychiatry Res, 2008, 160(1):55–62.
60. Brissos S, Dias V, Soeiro-de-Souza M et al. The impact of a history of psychotic symptoms on cognitive function in euthymic bipolar patients: a comparison with schizophrenic patients and healthy controls. Rev Bras Psiquiatr, 2011, 33(4):353–361.
61. Brocki, K, Bohlin G. Executive functions in children aged 6 to 13: a dimensional and developmental study. Dev Neuropsychol, 2004, 26:571–593.
62. Budde M, Schulze T. Neurocognitive correlates of the course of bipolar disorder. Harv Rev Psychiatry, 2014, 22:342–347.
63. Butters N, Granholm E, Salmon D et al. Episodic and semantic memory: A comparison of amnesic and demented patients. J Clin Exp Neuropsychol, 1987, 9:479–497.
64. Cannon M, Caspi A, Moffitt T et al. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. Arch Gen Psychiatry, 2002, 59:449–456.
65. Castellani C, Melka M, Gui J et al. Post-zygotic genomic changes in glutamate and dopamine pathway genes may explain discordance of monozygotic twins for schizophrenia. Clin Transl Med, 2017, 6(1):43.
66. Chan A, Butters N, Salmon D et al. Comparison of the semantic networks in patients with dementia and amnesia. Neuropsychol, 1995, 9(2):177–186.
67. Chen X, Wang X, O'Neill A et al. Variants in the catechol-o-methyltransferase (COMT) gene are associated with schizophrenia in Irish high-density families. Mol Psychiatry, 2004, 9:962–967.

68. Chen Y, Akula N, Detera-Wadleigh S et al. Findings in an independent sample support an association between bipolar affective disorder and the G72/G30 locus on chromosome 13q33. Mol Psychiatry, 2004, 9:87–92.
69. Chertkow-Deutsher Y, Cohen H, Klein E et al. DNA methylation in vulnerability to post-traumatic stress in rats: evidence for the role of the post-synaptic density protein Dlgap2. Int J Neuropsychopharmacol, 2010, 13:347–359.
70. Chien W, Gau S, Liao H et al. Deep exon resequencing of DLGAP2 as a candidate gene of autism spectrum disorders. Mol Autism, 2013, 4(1):26.
71. Choi K, Wykes T, Kurtz M. Adjunctive pharmacotherapy for cognitive deficits in schizophrenia: meta-analytical investigation of efficacy. Br J Psychiatry, 2013, 203(3):172–178.
72. Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O et al. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99:13675–13680.
73. Clark L, Iversen S, Goodwin G. Sustained attention deficit in bipolar disorder. Br J Psychiatry, 2002, 180:313–319.
74. Clark L, Kempton M, Scarna A et al. Sustained attention-deficit confirmed in euthymic bipolar disorder but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. Biol Psychiatry, 2005, 57(2):183–187.
75. Costafreda S, Fu C, Picchioni M et al. Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder. BMC Psychiatry, 2011, 11:18.
76. Craddock N, Dave S, Greening J. Association Studies of Bipolar Disorder. Bipolar Disord, 2001, 3:284–298.
77. Craddock N, O'Donovan M, Owen M. Genes for Schizophrenia and Bipolar Disorder? Implications for Psychiatric Nosology Schizophrenia Bulletin, 2006, 32(1):9–16.
78. Craddock N, Owen M. The Kraepelinian dichotomy — going, going… but still not gone. Br J Psychiatry, 2010, 196:92–95.
79. Crowe S, Prescott T. Continuity and change in the development of category structure: Insights from the semantic fluency task. Int J Behav Dev, 2003, 27(5):467–479.
80. Cuesta M, Peralta V, Zarzuela A. Illness duration and neuropsychological impairments in schizophrenia. Schizophr Res, 1998, 33(3):141-150.
81. Cunill R, Huerta-Ramos E, Castells X. The effect of obsessive-compulsive symptomatology on executive functions in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. Psychiat Res, 2013, 210(1):21–28.
82. Cavanagh J, Van Beck M, Muir W et al. Case–control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. Br J Psychiatry, 2002, 180:320–326.
83. David A, Malmberg A, Brandt L et al. IQ and risk for schizophrenia: apopulation-based cohort study. Psychol Med, 1997, 27:1311–1323.

84. Deckersbach T, Savage C, Reilly-Harrington N et al. Episodic memory impairment in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder: the role of memory strategies. Bipolar Disord, 2004, 6:233–244.
85. Deckersbach T, Nierenberg A, Kessler R et al. Cognitive Rehabilitation for Bipolar Disorder: An Open Trial for Employed Patients with Residual Depressive Symptoms. CNS Neurosci Ther, 2010, 16(5):298–307.
86. Demjaha A, MacCabe J, Murray R. How genes and environmental factors determine the different neurodevelopmental trajectories of schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr Bull, 2012, 38:209–214.
87. Depp C, Mausbach B, Harmell A et al. Meta-analysis of the association between cognitive abilities and everyday functioning in bipolar disorder. Bipolar Disord, 2012, 14(3):217–226.
88. Desamericq G, Schurhoff F, Meary A et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol, 2014, 70(2):127–134.
89. Diabetes Genetics Initiative et al. Science, 2007, 316:1331–1336.
90. Dickinson D, Ramsey M, Gold J. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry, 2007, 64:532–542.
91. Dickson H, Laurens K, Cullen A et al. Meta-analyses of cognitive and motor function in youth aged 16 years and younger who subsequently develop schizophrenia. Psychol Med, 2012, 42(4):743–755.
92. Dominguez G, Viechtbauer W, Simons C et al. Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. Psychol Bull, 2009, 135(1):157-171.
93. Donaldson S, Goldstein L, Landau S et al. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. J Clin Psychiatry, 2003, 64(1):86-93.
94. Doody G, Johnstone E, Sanderson T et al. Pfropf schizophrenie revisited:schizophreniain people with mild learning disability. Br J Psychiatry, 1998, 173:145–153.
95. Doughty O, Done D. Is semantic memory impaired in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis of 91 studies. Cogn Neuropsychiat, 2009, 14(6):473–509.
96. Duffy A. The nature of the association between childhood ADHD and the development of bipolar disorder: a review of prospective high-risk studies. Am J Psychiatry, 2012, 169(12):1247–1255.
97. Duman R. The neurochemistry of mood disorders: preclinical studies. In: The Neurobiology of Mental Illness. Charney D, Nestler E, Bunney B, (Eds.) NewYork, Oxford University Press, 1999, 333–347.
98. Duning K, Wennmann D, Bokemeyer A et al. Common exonic missense variants in the C2 domain of the human KIBRA protein modify lipid binding and cognitive performance. Transl Psychiatry, 2013, 3(6):272.

99. Egan M, Goldberg T, Kolachana B et al. Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98:6917–6922.
100. Egan M, Kojima M, Callicott J et al. The BDNF Val66Met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. Cell, 2003, 112:257–269.
101. Ekelund J, Hennah W, Hiekkalinna T et al. Replication of 1q42 linkage in Finnish schizophrenia pedigrees. Mol Psychiatry, 2004, 9(11):1037-1041.
102. Ekelund J, Hovatta I, Parker A et al. Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. Hum Mol Genet, 2001, 10:1611–1617.
103. El Badri S, Ashton C, Moore P et al. Electrophysiological and cognitive function in young euthymic patients with bipolar affective disorder. Bipolar Disord, 2001, 3:79–87.
104. Fan J, Zhang C, Gu N et al. Catechol-O-methyltransferase gene Val/Met functional polymorphism and risk of schizophrenia: a large-scale associ-ation study plus meta-analysis. Biol Psychiatry, 2005, 57:139–144.
105. Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L et al. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naive patients with schizophrenia. Schizophr Res, 2014, 158(1–3):156–162.
106. Ferreira M, O'Donovan M, Meng Y et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. Nat Genet, 2008, 40(9):1056–1058.
107. Ferrier I, Stanton B, Kelly T et al. Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. Br J Psychiatry, 1999, 175:246–251.
108. Fett A, Viechtbauer W, Dominguez M et al. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev, 2011, 35(3):573–588.
109. Fioravanti M, Bianchi V, Cinti M. Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. BMC Psychiat, 2012, 12:64.
110. Fleck D, Shear P, Zimmerman M et al. Verbal memory in mania: effects of clinical state and task requirements. Bipolar Disord, 2003, 5:375–380.
111. Forbes N, Carrick L, McIntosh A et al. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. Psychol Med, 2009, 39(6):889–905.
112. Fuller R, Nopoulos P, Arndt S et al. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophreni a through examination of standardized scholastic test performance. Am J Psychiatry, 2002, 159:1183–1189.
113. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R et al. Cognitive functioning in prodromal psychosis: ameta- analysis. Arch Gen Psychiatry, 2012, 69:562–571.
114. Geller B, Badner J, Tillman R et al. Linkage disequilibrium of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism in children with a prepubertal and early adolescent bipolar disorder phenotype. Am J Psychiatry, 2004 161(9):1698–1700.
115. Giovagnoli A, Del Pesce M, Mascheroni S et al. Trail Making Test: normative values from 287 normal adult controls. Ital J Neurol Sci, 1996, 17:305–309.

116. Glahn C, Almasy L, Blangero J et al. Adjudicating neurocognitive endophenotypes for schizophrenia. Am J Med Genet, B: Neuropsychiatr Genet, 2007, 144:242–249.
117. Glatt S, Faraone S, Tsuang M. Association between a functional catechol O-methyltransferase gene polymorphism and schizophrenia: meta-analysis of case-control and family-based studies. Am J Psychiatry, 2003, 160:469–476.
118. Gogos A, Joshua N, Rossell S. Use of the Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) to investigate group and gender differences in schizophrenia and bipolar disorder. Aust N Z J Psychiatry, 2010, 44(3):220–9.
119. Gold J, Harvey P. Cognitivedeficits inschizophrenia. Psychiatr Clin N Am, 1993, 16:295–312.
120. Goldberg T, Gold J, Greenberg R et al. Contrasts between patients with affective disorders and patients with schizophrenia on a neuropsychological test battery. Am J Psychiatry, 1993, 150:1355–1362.
121. Gonzalez-Blanch C, Crespo-Facorro B, Alvarez-Jimenez M et al. Cognitive dimensions in first-episode schizophrenia spectrum disorders. J Psychiatr Res, 2007, 41:968–977.
122. Goodwin G, Martinez-Aran A, Glahn D et al. Cognitive impairment in bipolar disorder: neurodevelopment or neurodegeneration? An ECNP expert meeting report. Eur Neuropsychopharmacol, 2008, 18:787–793.
123. Green E, Craddock N. Brain-derived neurotrophic factor as a potential risk locus for bipolar disorder: evidence, limitations, and implications. Curr Psychiatry Rep, 2003, 5(6):469–476.
124. Green E, Raybould R, McGregor S et al. The operation of the schizophrenia susceptibility gene, Neuregulin 1 (NRG1) across traditional diagnostic boundaries to increase risk for bipolar disorder. Archives of General Psychiatry, 2005, 62:642–648.
125. Green E, Raybould R, Macgregor S et al. Genetic variation at brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with rapid cycling in a UK bipolar disorder case-control sample of over 3000 individuals. Br J Psychiatry, 2006, 188(1):21-25.
126. Gruenewald P, Lockhead G. The free recall of category examples. J Exp Psych: Human Learning and Memory, 1980, 6(3):225–241.
127. Gudmundsson J, Sulem P, Manolescu A et al. Genome-wide association study identifies a second prostate cancer susceptibility variant at 8q24. Nat Genet, 2007, 39:631–637.
128. Hakak Y, Walker JR, Li C et al. Genome-wide expression analysis reveals dysregulation of myelination-related genes in chronic schizophrenia. Proc Natl Acad Sci U S A, 2001, 98(8):4746-4751.
129. Hall J, Whalley H, Job D et al. Aneuregulin1variant associated with abnormal cortical function and psychotic symptoms. Nat Neurosci, 2006, 9:1477–1478.
130. Hamsher K, Benton A. Interactive effects of age and cerebral disease on cognitive performances. J Neurol, 1978, 217:195–200.
131. Hamshere M, Bennett P, Williams N et al. Genome-wide linkage scan in schizoaffective disorder: Significant evidence for linkage (LOD 3.54) at 1q42 close to

DISC1, and suggestive evidence at 22q11 and 19q13. Arch Gen Psychiatry, 2005, 62:1081–1088.
132. Handoko H, Nyholt D, Hayward N et al. Separate and interacting effects within the catechol-O-methyltransferase (COMT) are associated with schizophrenia. Mol Psychiatry, 2004, 10:589-597.
133. Hanlon F, Houck J, Klimaj S et al. Frontotemporal anatomical connectivity and working-relational memory performance predict everyday functioning in schizophrenia. Psychophysiology, 2012,49:1340–1352.
134. Harvey P, Keefe R. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. Am J Psychiat, 2001, 158(2):176–184.
135. Harvey P, Wingo A, Burdick K et al. Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research. Bipolar Disord, 2010, 12(4):364–375.
136. Hashimoto R, Meguro K, Lee E et al. Effect of age and education on the Trail Making Test and determination of normative data for Japanese elderly people: the Tajiri Project. Psychiatry Clin Neurosci, 2006, 60(4):422-428.
137. Hattori E, Liu C, Badner J et al. Polymorphisms at the G72/G30 gene locus, on 13q33, are associated with bipolardisorder in two independent pedigree series. Am J Hum Genet, 2003, 72:1131–1140.
138. Havik B, Le Hellard S, Rietschel M et al. The complement control-related genes CSMD1 and CSMD2 associate to schizophrenia. Biol Psychiatry, 2011, 70:35–42.
139. Heaton R, Miller S, Taylor M et al. Revised comprehensive norms for an expanded halstead-reitan battery. In: Demographically adjusted neuropsychological norms for African American and Caucasian adults. Lutz F (Ed.). Psychological Assessment Resources, 2004, 13-20.
140. Heidi A, Liddle P, Frith C. Negative Features, Retrieval Processes and Verbal Fluency in Schizophrenia. Br J Psychiatry, 1993, 163(6):769-775.
141. Heinrichs R, Zakzanis K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. Neuropsychol, 1998, 12(3):426–445.
142. Henley N. "A psychological study of the semantics of animal terms". J Verbal Learning and Verbal Behav, 1969, 8(2):176–184.
143. Henry J, Crawford J. A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. Cogn Neuropsychiatry, 2005, 10:1–33.
144. Hong C, Huo S, Yen F et al. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. Neuropsychobiology, 2003, 48(4):186–189.
145. Hori H, Matsuo J, Teraishi Tet al. Schizotypy and genetic loading for schizophrenia impact upon neuropsychological status in bipolar II and unipola rmajor depressive disorders. J Affect Disord, 2012, 142:225–232.
146. Ivnik R, Malec, J, Smith G et al. Neuropsychological tests' norms above age 55: COWAT, BNT, MAE Token, WRAT-R Reading, AMNART, STROOP, TMT, and JLO. The Clinical Neuropsychologist, 1996, 10:262–278.

147. Jablensky A, McGrath J, Herrman H et al. Psychotic disorders in urban areas: An overview of the Study on Low Prevalence Disorders. Aust N Z J Psychiatry, 2000, 34:221-236.
148. Johnson-Selfridge M, Zalewski C. Moderator variables of executive functioning in schizophrenia: meta-analytic findings. Schizophr Bull, 2001, 27(2):305–316.
149. Jones-Gotman M, Milner B. Design fluency: the invention of nonsense drawings after focal cortical lesions. Neuropsychologia, 1977, 15:653-74.
150. Joshi G, Biederman J, Petty C al. Examining the comorbidity of bipolar disorder and autism spectrum disorders: a large controlled analysis of phenotypic and familial correlates in a referred population of youth with bipolar I disorder with and without autism spectrum disorders. J Clin Psychiatry, 2013, 74:578–586.
151. Joshua N, Gogos A, Rossell S. Executive functioning in schizophrenia: a thorough examination of performance on the Hayling Sentence Completion Test compared to psychiatric and non-psychiatric controls. Schizophr Res, 2009, 114(1–3):84–90.
152. Kahn R, Keefe R. Schizophrenia is a cognitive disorder: time for a change in focus. JAMA Psychiatry, 2013, 70:1107–1112.
153. Kail R, Nippold M. Unconstrained retrieval from semantic memory. Child Development, 1984, 55(3):944–951.
154. Keefe R, Silva S, Perkins D et al. The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. Schizophr Bull, 1999, 25(2):201–222.
155. Khandaker G, Barnett J, White R et al. A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. Schizophr Res, 2011, 132:220–227.
156. Kieseppä T, Tuulio A, Haukka J et al. Memory and verbal learning functions in twins with bipolar I disorder, and the role of information processing speed. Psychol Med, 2005, 35:205.
157. Kim E. GKAP, a novel synaptic protein that interacts with the Guanylate Kinase-like domain of the PSD-95/SAP90 family of channel clustering molecules. J Cell Biol, 1997, 136:669–678.
158. Klusman L, Cripe L, Dodrill C. Analysis of errors on the Trail Making Test. Percept Mot Skills, 1989, 68:1199–1204.
159. Knowles E, David A, Reichenberg A. Processing speed deficits in schizophrenia: reexamining the evidence. Am J Psychiatry, 2010, 167:828–835.
160. Koenen K, Moffitt T, Roberts A et al. Childhood IQ and adult mental disorders: a test of the cognitive reserve hypothesis. Am J Psychiatry, 2009, 166:50–57.
161. Krabbendam L, Honig A, Wiersma J et al. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. Acta Psychiatr Scand, 2000, 101:274–280.

162. Krabbendam L, Arts B, vanOs J et al. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. Schizophr Res, 2005, 80:137–149.
163. Kukshal P, Chowdari K, Srivastava V et al. Dopaminergic gene polymorphisms and cognitive function in a north Indian schizophrenia cohort. J Psychiatr Res, 2013, 47(11).
164. Kumar C, Frangou S. Clinical implications of cognitive function in bipolar disorder.Ther Adv Chronic Dis, 2010, 1:85–93.
165. Kurtz M, Gerraty R. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. Neuropsychology, 2009, 23(5):551–562.
166. Kyaga S, Lichtenstein P, Boman M et al. Creativity and mental disorder: family study of 300,000 people with severe mental disorder. Br J Psychiatry, 2011, 199:373–379.
167. Laere E, Tee S, Tang P. Assessment of Cognition in Schizophrenia Using Trail Making Test: A Meta-Analysis. Psychiatry Investig, 2018, 15(10):945–955.
168. Laws K. A meta-analytic review of Wisconsin Card Sort studies in schizophrenia: general intellectual deficit in disguise? Cogn Neuropsychiat, 1999, 4(1):1–30.
169. Lee R, Hermens D, Scott J et al. A meta analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders. J Psychiatr Res, 2014, 57:1–11.
170. Lesh T, Niendam T, Minzenberg M et al. Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. Neuropsychopharmacology, 2011, 36:316–338.
171. Levin H, Culhane K, Hartmann J et al. Developmental changes in performance on tests of purported frontal lobe functioning. Dev Neuropsychol, 1991, 7:377–395.
172. Levy B, Weiss R. Neurocognitive impairment and psychosis in bipolar disorder during early remission from an acute episode of mood disturbance. J Clin Psychiatry, 2010, 71(2): 201–206.
173. Lewis C, Levinson D, Wise L et al. Genome scan metaanalysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. Am J Hum Genet, 2003, 73(1):34–48.
174. Lezak M, Howieson D, Bigler E et al. In: Neuropsychological assessment. 3rd ed. Oxford, Oxford University Press, 1995.
175. Lichtenstein P, Yip B, Björk C et al.Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. Lancet, 2009, 373(9659),234–239.
176. Lin C, Huang C, Chang Y et al. Clinical symptoms, mainly negative symptoms, mediate the influence of neurocognition and social cognition on functional outcome of schizophrenia. Schizophr Res, 2013, 146:231–237.
177. Loonstra A, Tarlow A, Sellers A. COWAT metanorms across age, education, and gender. Appl Neuropsychol, 2010, 8(3):161–6.

178. Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vasquez J, Gallo A et al. Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence. Bipolar Disord, 2010, 12(5):557–567.
179. Lopez-Jaramillo C, Lopera-Vasquez J, Ospina-Duque J et al. Lithium treatment effects on the neuropsychological functioning of patients with bipolar I disorder. J Clin Psychiat, 2010, 71(8):1055–1060.
180. Lucariello J, Kyratzis A, Nelson K. Taxonomic knowledge - what kind and when. Child Development, 1992, 63(4): 978–998.
181. MacCabe J, Wicks S, Löfving S et al. Declinein cognitive performance between ages13and18years and the risk for psychosis in adulthood:a Swedish longitudinal cohort study in males. JAMAPsychiatry, 2013, 70:261–270.
182. MacCabe J, Lambe M,Cnattingius S et al. Excellent school performance at age16and risk of adult bipolar disorder: national cohort study. Br J Psychiatry, 2010, 196:109–115.
183. Macgregor S, Visscher P, Knott S et al. A genome scan and follow-up study identify a bipolar disorder susceptibility locus on chromosome 1q42. Mol Psychiatry, 2004, 9(12):1083–1090.
184. MacQueen G, Young L, Galway T, Joffe R. Backward masking task performance in stable, euthymic out patients with bipolar disorder. Psychol Med, 2001, 31:1269–1277.
185. Mahurin R, Velligan D, Hazleton B et al. Trail Making Test errors and executive function in schizophrenia and depression. Clin Neuropsychol, 2006, 20:271–288.
186. Malhotra A, Kestler L, Mazzanti C et al. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. Am J Psychiatry, 2002, 159:652–654.
187. Mann-Wrobel M, Carreno J, Dickinson D. Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. Bipolar Disord, 2011, 13(4):334–342.
188. Manolio T. Genomewide association studies and assessment of the risk of disease". N Engl J M, 2010, 363(2):166–176.
189. Marshall C, Noor A, Vincent J et al. Structural variation of chromosomes in autism spectrum disorder. Am J Hum Genet, 2008, 82:477–488.
190. Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. Am J Psychiat, 2004, 161(2):262–270.
191. Martinez-Aran A, Vieta E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. Eur Neuropsychopharmacol: J Eur Coll Neuropsychopharmacol, 2015, 25(2):151–157.
192. Martinez-Aran A, Torrent C, Tabares-Seisdedos R et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. J Clin Psychiatry, 2008, 69(2):233-239.

193. Martinez Aran A, Vieta E, Colom F et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. Bipolar Disord, 2004, 6:224–232.
194. Mason C. Pre-illness intelligence of mental hospital patients. J Consult Psychol, 1956, 20:297–300.
195. Masood M, Vinod S, Vikas P. Sustained Attention and Executive Functioning among Remitted Adolescents with Bipolar Disorder, Indian J Psychol Med, 2015, 37(3):322–326.
196. Matarazzo J, Wiens A, Matarazzo R et al. Psychometric and clinical test-retest reliability of the Halstead Impairment Index in a sample of healthy, young, normal men. J Nerv Ment Dis, 1974, 158:37–49.
197. Matarazzo J, Herman D. Base rate data for the WAIS-R: test-retest stability and VIQ-PIQ differences. J Clin Neuropsychol, 1984, 6(4):351-366.
198. McCaffrey R, Krahula M, Heimberg R. An analysis of the significance of performance errors on the Trail Making Test in polysubstance users. Arch Clin Neuropsychol, 1989, 4:393–398.
199. McGrath J, Wray N, Pedersen C et al. The association between family history of mental disorders and general cognitive ability. Transl Psychiatry, 2014, 4(7):412.
200. Mesholam-Gately R, Giuliano A, Goff K et al. Neurocognition in first-episode schizophrenia: a meta-analytic review. Neuropsychology, 2009, 23(3):315–336.
201. Meyer T, Blechert J. Are the reattentional deficits in people putatively at risk for affective disorders? J Affect Disord, 2005, 84:63–72.
202. Miceli G, Caltagirone C, Gainotti G et al. Neuropsychological correlates of localized cerebral lesions in non-aphasic brain damaged patients. J Clin Neuropsychol, 1981, 3:53–63.
203. Millar J, Wilson-Annan J, Anderson S et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. Hum Mol Genet, 2000, 9:1415–1423.
204. Milner B. Some effects of frontal lobectomy in man. Warren J, Akert K (Eds.), In: The frontal granular cortex and behavior, New York, McGraw Hill, 1964 313–331.
205. Minzenberg M, Laird A, Thelen S et al. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. Arch Gen Psychiat, 2009, 66(8):811–822.
206. Mitrushina M, Boone K, D'Elia L. In: Handbook of normative data for neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press, 1999.
207. Mora E, Portella M, Forcada I et al. Persistence of cognitive impairment and its negative impact on psychosocial functioning in lithium-treated, euthymic bipolar patients: a 6-year follow-up study. Psychol Med, 2013, 43(6):1187–1196.
208. Morgan V, Croft M, Valuri G et al. Intellectual disability and other neuropsychiatric outcomes in high-risk children of mothers with schizophrenia,bipolar disorder and unipolar major depression. Br J Psychiatry, 2012, 200:282–289.

209. Morgan V, Leonard H, Bourke J et al. Intellectual disability co-occurring with schizophrenia and other psychiatric illness:population based study. Br J Psychiatry, 2008, 193:364–372.
210. Mortensen E, Sørensen H, Jensen H et al. IQ and mental disorder in young men.Br J Psychiatry, 2005, 187:407–415.
211. Mosiołek A, Gierus J, Koweszko T et al. Cognitive impairment in schizophrenia across age groups: a case–control study. BMC Psychiatry, 2016, 16:37.
212. Munafo M, Bowes L, Clark T et al. Lack of association of the COMT (Val158/108 Met) gene and schizophrenia: a meta-analysis of case-control studies. Mol Psychiatry, 2005, 10:765–770.
213. Murray R, Lewis S. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?Br Med J, 1987, 681–682.
214. Murray R, Sham P, VanOs J et al. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. Schizophr Res, 2004, 71:405–416.
215. Muthusamy N, Sommerville L, Moeser A et al. MARCKS dependent mucin clearance and lipid metabolism in ependymal cells are required for maintenance of forebrain homeostasis during aging. Aging Cell, 2015, 14:764-773.
216. Nair A, Palmer E, Aleman A et al. Relationship between cognition, clinical and cognitive insight in psychotic disorders: a review and meta-analysis. Schizophr Res, 2014, 152(1):191–200.
217. Naisbitt S, Kim E, Tu J et al. Shank, a novel family of postsynaptic density proteins that binds to the NMDA receptor/PSD-95/GKAP complex and cortactin. Neuron, 1999, 23:569–582.
218. Neves-Pereira M, Cheung J, Pasdar A et al. BDNF gene is a risk factor for schizophrenia in a Scottish population. Mol Psychiatry, 2005, 10:208–212.
219. Neves-Pereira M, Mundo E, Muglia P et al. The brainderived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. Am J Hum Genet, 2002, 71:651–655.
220. Niendam T, Bearden C, Rosso I et al. A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. Am J Psychiatry, 2003, 160:2060–2062.
221. Nieto R, Castellanos F. A meta-analysis of neuropsychological functioning in patients with early onset schizophrenia and pediatric bipolar disorder. J Clinical Child Adolescent Psychol, 2011, 40(2):266–280.
222. Olvet D, Stearns W, McLaughlin D et al. Comparing clinical and neurocognitive features of the schizophrenia prodrome to the bipolar prodrome. Schizophr Res, 2010, 123:59–63.
223. Oswald P, Del-Favero J, Massat I et al. Non-replication of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) association in bipolar affective disorder: a Belgian patient-control study. Am J Med Genet, 2004, 129B(1):34–35.
224. Ozdel O, Karadag F, Atesci F et al. Cognitive functions in euthymic patients with bipolar disorder. Ann Saudi Med, 2007, 27(4):273–278.

225. O'Bryant S, Hilsabeck R, Fisher J et al. Utility of the Trail Making Test in the assessment of malingering in a sample of mild traumatic brain injury litigants. Clin Neuropsychol, 2003, 17:69–74.
226. O'Leary D, FlaumvM, Kesler M et al. Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 12:4–15.
227. Parboosing R, Bao Y, Shen L et al. Gestational influenza and bipolar disorder in adult offspring. JAMA Psychiatry, 2013, 70:677–685.
228. Paulsen J, Romero R, Chan A et al. Impairment of the semantic network in schizophrenia. Psychiatry Res, 1996, 63(2–3):109–121.
229. Pavuluri M, West A, Hill S et al. Neurocognitive function in pediatric bipolar disorder:3-year followup shows cognitive development lagging behind healthy youths. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009, 48:299–307.
230. Pearson T, Manolio T. How to interpret a genome-wide association study. JAMA, 2008, 299(11):1335–1344.
231. Pelletier M, Achim A, Montoya A et al. Cognitive and clinical moderators of recognition memory in schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res, 2005, 74(2–3):233–252.
232. Perret E. The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behavior. Neuropsychologia, 1974, 12:323–330.
233. Pinto D, Pagnamenta A, Klei L et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. Nature, 2010, 466:368–372.
234. Potash J, Zandi P, Willour V et al. Suggestive linkage to chromosomal regions 13q31 and 22q12 in families with psychotic bipolar disorder. Am J Psychiatry, 2003, 160(4):680–686.
235. Potkin S, Alva G, Fleming K et al. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia Positron emission tomography. Am J Psychiatry, 2002, 159:227–237.
236. Ragland J, Laird A, Ranganath C et al. Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. Am J Psychiat, 2009, 166(8):863–874.
237. Rajji T, Ismail Z, Mulsant B. Age at onset and cognition in schizophrenia: meta-analysis. Br J Psychiatry, 2009, 195(4):286-293.
238. Ramier A, Hecaen H. Role respectif des atteintes frontales et de la lateralisation lesionnelle dans les deficits de la "fluence verbale." Revue Neurologique, 1970, 123:17–22.
239. Ratheesh A, Lin A, Nelson B et al. Neurocognitive functioning in the prodrome of mania - an exploratory study. J Affect Disord, 2013, 147:441–445.
240. Raybould R, Green E, MacGregor S et al. Bipolar disorder and polymorphisms in the dysbindin (dystrobrevin binding protein 1) gene (DTNBP1). Biol Psychiatry, 2005, 57:696–701.
241. Rees E, Carrera N, Morgan J et al. Targeted Sequencing of 10,198 Samples Confirms Abnormalities in Neuronal Activity and Implicates Voltage-Gated Sodium Channels in Schizophrenia Pathogenesis. Biol Psychiatry, 2019, 85(7):554–562.

242. Reichenberg A, Harvey P. Neuropsychological impairments in schizophrenia: integration of performance-based and brain imaging findings. Psychol Bull, 2007, 133(5):833–858.
243. Reichenberg A, Caspi A, Harrington H et al. Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. Am J Psychiatry, 2010, 167:160–169.
244. Reichenberg A, Weiser M, Rabinowitz J et al. A population based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. Am J Psychiatry, 2002, 159:2027–2035.
245. Reitan R, Wolfson D. The Halstead–Reitan Neuropsycholgical Test Battery: Therapy and clinical interpretation. Tucson, AZ: Neuropsychological Press. 1985.
246. Reverberi C, Laiacona M, Capitani E. Qualitative features of semantic fluency performance in mesial and lateral frontal patients. Neuropsychologia, 2006, 44:469-478.
247. Riley E, McGovern D, Mockler D et al. Neuropsychological functioning in first-episode psychosis--evidence of specific deficits. Schizophr Res, 2000, 43(1):47-55.
248. Rioux J, Xavier R, Taylor K et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. Nat Genet, 2007, 39:596–604.
249. Ripke S, Sanders A, Kendler K et al. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. Nat Genet, 2011, 43:969–976.
250. Robinson L, Ferrier I. Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. Bipolar Disord, 2006, 8(2):103–116.
251. Robinson L, Thompson J, Gallagher P et al. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. J Affect Disord, 2006, 93(1–3):105–115.
252. Rodriguez-Sanchez J, Crespo-Facorro B, Gonzalez-Blanch C et al. Cognitive dysfunction in first-episode psychosis: the processing speed hypothesis. Br J Psychiatry Suppl, 2007, 51:107–110.
253. Rossell S, Batty R. Elucidating semantic disorganisation from a word comprehension task: do patients with schizophrenia and bipolar disorder show differential processing of nouns, verbs and adjectives? Schizophr Res, 2008, 102(1–3):63–68.
254. Roybal D, Singh M, Cosgrove V et al. Biological evidence for a neurodevelopmental model of pediatric bipolar disorder. Isr J Psychiatry Relat Sci, 2012, 49:28–43.
255. Rubinsztein J, Michael A, Paykel E et al. Cognitive impairment in remission in bipolar affective disorder. Psychol Med, 2000, 30:1025–1036.
256. Ruff R, Light R, Parker S et al. Benton Controlled Oral Word Association test: Reliability and updated norms. Arch Clin Neuropsychol, 1996, 11:329–338.
257. Ruffolo L, Guilmette T, Willis W. Comparison of time and error rates on the Trail Making Test among patients with head injuries, experimental malingerers,

patients with suspect effort on testing, and normal controls. The Clinical Neuropsychologist, 2000, 14:223–230.
258. Sachs N, Sawa A, Holmes S et al. A frameshift mutation in Disrupted in Schizophrenia 1 in an American family with schizophrenia and schizoaffective disorder. Mol Psychiatry, 2005, 10:758–764.
259. Sanches M, Keshavan M, Brambilla P et al. Neurodevelopmental basis of bipolar disorder:a critical appraisal. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2008, 32:1617–1627.
260. Sanchez-Morla E, Barabash A, Martinez-Vizcaino V et al. Comparative study of neurocognitive function in euthymic bipolar patients and stabilized schizophrenic patients. Psychiatry Res, 2009, 169(3):220–228.
261. Sanders A, Rusu I, Duan J et al. Haplotypic association spanning the 22q11.21 genes COMT and ARVCF with schizophrenia. Mol Psychiatry, 2004, 10:353-365.
262. Sarno M, Buonaguro A, Levita E. Gender and recovery from aphasia after stroke. J Nerv Ment Dis, 1985, 173:605–609.
263. Savitz J, Merwe L, Stein D et al. Neuropsychological status of bipolar I disorder: impact of psychosis. Br J Psychiatry, 2009, 194:243–251.
264. Schaefer J, Giangrande E, Weinberger D et al. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. Schizophr Res, 2013, 150(1):42–50.
265. Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. Nature. 2014, 511(7510):421-427.
266. Schulz J, Sundin J, Leask S et al. Risk of adult schizophrenia and its relationship to childhood IQ in the1958 british birthcohort. Schizophr Bull, 2014, 40:143–151.
267. Schumacher J, Jamra R, Becker T et al. Evidence for a relationship between genetic variants at the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) locus and major depression. Biol Psychiatry, 2005, 58:307–314.
268. Schumacher J, Jamra R, Freudenberg J et al. Examination of G72 and D-amino-acid oxidase as genetic risk factors for schizophrenia and bipolar affective disorder. Mol Psychiatry, 2004, 9:203–207.
269. Schütt J, Falley K, Richter D et al. Fragile X mental retardation protein regulates the levels of scaffold proteins and glutamate receptors in postsynaptic densities. J Biol Chem, 2009, 284:25479–25487.
270. Seidah N, Benjannet S, Pareek S et al. Cellular processing of the neurotrophin precursors of NT3and BDNF by the mammalian proprotein convertases. FEBS Lett, 1996, 379:247–250.
271. Seidman L, Cherkerzian S, Goldstein J et al. Neuropsychological performance and family history in children at age7who develop adult schizophrenia or bipolar psychosis in the New England Family Studies. Psychol Med, 2013, 43:119–131.
272. Selva G, Salazar J, Balanzá-Martínez V et al. Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? J Psychiatr Res, 2007, 41(3-4):265-272.

273. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M et al. A highly significant association between a comt haplotype and schizophrenia. Am J Hum Genet, 2002, 71:1296–1302.
274. Shifman S, Bronstein M, Sternfeld M et al. COMT: a common susceptibility gene in bipolar disorder and schizophrenia. Am J Med Genet, 2004, 128B:61–64.
275. Sigurdsson E, Fombonne E, Sayal K et al. Neurodevelopmental antecedents of early-onset bipolar affective disorder. Br J Psychiatry, 1999, 174:121–127.
276. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A et al. Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. Schizophr Bull, 2011, 37(1):73–83.
277. Singh K, DeRienzo G, Drane L et al. Common DISC1 polymorphisms disrupt Wnt/GSK3β signaling and brain development. Neuron, 2011, 72:545–558.
278. Sitskoorn M, Aleman A, Ebisch S et al. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. Schizophr Res, 2004, 71(2-3):285-295.

Skibinska M, Hauser J, Czerski P et al. Association analysis of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene Val66Met polymorphism in schizophrenia and bipolar affective disorder World J Biol Psychiatry, 2004, 5(4):215-220.

279. Sklar P, Smoller J, Fan J et al. Whole-genome association study of bipolar disorder. Mol Psychiatry, 2008, 13:558–569.
280. Sklar P, Gabriel S, McInnis M et al. Family-based association study of 76 candidate genes in bipolar disorder:BDNF is a potential risk locus. Brain-derived neutrophic factor. Mol Psychiatry, 2002, 7:579–593.
281. Snitz B, MacDonald A, Carter C. Cognitive Deficits in Unaffected First-Degree Relatives of Schizophrenia Patients: A Meta-analytic Review of Putative Endophenotypes, Schizophr Bull, 2006, 32(1):179–194.
282. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary (2nd ed.). New York: Oxford University Press, 1998.
283. Stefanopoulou E, Manoharan A, Landau S et al. Cognitive functioning in patients with affective disorders and schizophrenia: a meta-analysis. Int Rev Psychiat, 2009, 21(4):336–356.
284. Stefansson H, Sarginson J, Kong A et al. Association of neu-regulin 1 with schizophrenia confirmed in a Scottish population. Am J Hum Genet, 2003, 72:83–87.
285. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V et al. Neure-gulin 1 and susceptibility to schizophrenia. Am J Hum Genet, 2002, 71:877–892.
286. Straub R, Jiang Y, MacLean C et al. Genetic variation in the 6p22.3 gene DTNBP1, the human ortholog of the mouse dysbindin gene, is associated with schizophrenia. Am J Hum Genet, 2002, 71(2):337–348.
287. Stuss D, Alexander M, Hamer L et al. The effects of focal anterior and posterior brain lesions on verbal fluency. J Int Neuropsychol Soc, 1998, 4:265-278.
288. Stuss D, Bisschop S, Alexander M et al. The Trail Making Test: A study in focal lesion patients. Psychol Assess, 2001, 13:230–239.

289. Sumiyoshi C, Matsui M, Sumiyoshi T et al. Semantic structure in schizophrenia as assessed by the category fluency test: Effect of verbal intelligence and age of onset. Psychiatry Res, 2001, 105(3):187–199.
290. Szczepankiewicz A. Evidence for single nucleotide polymorphisms and their association with bipolar disorder. Neuropsychiatr Dis Treat, 2013, 9:1573–1582.
291. Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martınez V, Salazar-Fraile J et al. Specific executive/attentional deficits in patients with schizophrenia or bipolar disorder who have a positive family history of psychosis. J Psychiatr Res, 2003, 37(6):479-486.
292. The Schizophrenia Psychiatric Genome-Wide Association Study (GWAS) Consortium (PGC): overall coordination. Nat Genet, 2011, 43(10):969–976.
293. Thompson J, Gallagher P, Hughes J et al. Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder. Br J Psychiatry, 2005, 186:32–40.
294. Tiihonen J, Haukka J, Henriksson M et al. Premorbid intellectual functioning in bipolar disorder and schizophrenia: results from a cohort study of male conscripts. Am J Psychiatry, 2005, 162:1904–1910.
295. Tohen M, Hennen J, Zarate C et al. The Mclean First Episode Project: Two-year syndromal and functional recovery in 219 cases of major affective disorders with psychotic features. Am J Psychiatry, 2000, 157:220-228.
296. Tolman A, Kurtz M. Neurocognitive predictors of objective and subjective quality of life in individuals with schizophrenia: a meta-analytic investigation. Schizophr Bull, 2012, 38(2):304–315.
297. Tombaugh T. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol, 2004, 19:203–214.
298. Torrent C, Bonnin M, Martinez-Aran A et al. Efficacy of functional remediation in bipolar disorder: a multicenter randomized controlled study. Am J Psychiat, 2013, 170(8):852–859.
299. Torres I, Boudreau V, Yatham L. Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. Acta Psychiatr Scand Suppl, 2007, (434):17–26.
300. Torres I, DeFreitas V, DeFreitas C et al. Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode. J Clin Psychiatry, 2010, 71:1234–1242.
301. Torres I, Kozicky J, Popuri S et al. 12-month longitudinal cognitive functioning in patients recently diagnosed with bipolar disorder. Bipolar Disord, 2014, 16:159–171.
302. Trotta A, Murray R, MacCabe J. Do premorbid and post-onset cognitive functioning differ between schizophrenia and bipolar disorder? A systematic review and meta-analysis. Psychol Med, 2014, 45(2):1–14.
303. Troyer A, Moscovitch M, Winocur G. Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. Neuropsychology, 1997, 11(1):138–146.
304. Troyer A, Moscovitch M, Winocur G et al. Clustering and switching on verbal fluency tests in Alzheimer's and Parkinson's disease. J Int Neuropsychol Soc, 1998, 4 (2):137–143.

305. Tse S, Chan S, Ng K et al. Meta-analysis of predictors of favorable employment outcomes among individuals with bipolar disorder. Bipolar Disord, 2014, 16(3):217–229.
306. Van Gorp W, Altshuler L, Theberge D et al. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: a preliminary study. Arch Gen Psychiatry, 1998, 55:41–46.
307. Volkert J, Haubner J, Kazmaier J et al. Cognitive deficits in first-degree relatives of bipolar patients: the use of homogeneous subgroups in the search of cognitive endophenotypes. J Neural Transm, 2016, 123(8):1001-1011.
308. Vöhringer P, Barroilhet S, Amerio A et al. Cognitive Impairment in Bipolar Disorder and Schizophrenia: A Systematic Review, Front Psychiatry, 2013, 4:87.
309. Wang K, Song L, Cheung E et al. Bipolar disorder and schizophrenia share a similar deficit in semantic inhibition: a meta-analysis based on Hayling Sentence Completion Test performance. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat, 2013, 46:153–160.
310. Wang Y, Cui J, Chan R et al. Meta-analysis of prospective memory in schizophrenia: nature, extent, and correlates. Schizophr Res, 2009, 114(1–3):64–70.
311. Watkins O, Watkins M. Build-up of proactive inhibition as a cue-overload effect. J Exp Psychol Hum Learn Mem, 1975, 104:442-452.
312. Wechsler D. The measurement of adult intelligence. Baltimore: Williams & Wilkins, 1939, 229.
313. Weinberger D. The pathogenesis of schizophrenia: a neurodevelopmental theory. In: The Neurology of Schizophrenia. Nasrallah R, Weinberger D (Eds.), New York, Elsevier, 1986, 387–405.
314. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. Nature, 2007, 447:661–678.
315. Williams H, Glaser B, Williams N et al. No association between polymorphisms in COMT and schizophrenia in two large samples. Am J Psychiatry, 2005, 162:1736–1738.
316. Williams N, Green E, Macgregor S et al. Variation at the DAOA/G30 locus influences susceptibility to major mood episodes but not psychosis in schizophrenia and bipolar disorder. Arch Gen Psychiatry, 2005, 63(4):366-373.
317. Williams N, Norton N, Williams H et al. A systematic genomewide linkage study in 353 sib pairs with schizophrenia. Am J Hum Genet, 2003, 73:1355–1367.
318. Williams N, O'Donovan M, Owen M. Is the dysbindin gene (DTNBP1) a susceptibility gene for schizophrenia? Schizophr Bull, 2005, 31:800–805.
319. Wingo A, Baldessarini R, Holtzheimer P et al. Factors Associated with Functional Recovery in Bipolar Disorder Patients. Bipolar Disord, 2010, 12(3): 319–326.
320. Wobrock T, Ecker U, Scherk H et al. Cognitive impairment of executive function as a core symptom of schizophrenia. World J Biol Psychiatry, 2009, 10(4-2):442–451.

321. Woodward N, Purdon S, Meltzer H et al. A meta-analysis of cognitive change with haloperidol in clinical trials of atypical antipsychotics: dose effects and comparison to practice effects. Schizophr Res, 2007 89(1–3):211–224.
322. Woodward N, Purdon S, Meltzer H et al. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Colleg Int Neuropsychopharmacolog, 2005, 8(3):457–472.
323. Zammit S, Allebeck P, David A et al. A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. Arch Gen Psychiatry, 2004, 61:354–360.
324. Zhao Q, Ma Y, Lui S et al. Neurological soft signs discriminate schizophrenia from major depression but not bipolar disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2013, 43:72–78.
325. Zubieta J, Huguelet P, O'Neil R et al. Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. Psychiatry Res, 2001, 102:9–20.

VIII. ПРИЛОЖЕНИЯ

КЛИНИЧНА КАРТА

Кодов номер на пациента:……

Дата на раждане:…… Кръв, взета на……

Лекуващ лекар/интервюирал:……..

Диспансер/болница:……

Диагноза по DSM-IV BP1 BPII SZ SA

Приет с диагноза: Дата:

Коментар на лекуващия лекар:

ИНТЕРВЮИРАНЕ НА РОДИТЕЛИТЕ

Баща

Дата на раждане (поне година на раждане) .....

отбележете дали е жив, и ако не е, от какво е починал

Точно място на раждане .....

Произход на неговите родители (от коя част на България, етничност)

Съществени соматични заболявания:

Психиатрични заболявания:

Майка

Дата на раждане (поне година на раждане) .....

отбележете дали е жива, и ако не е, от какво е починала

Точно място на раждане .....

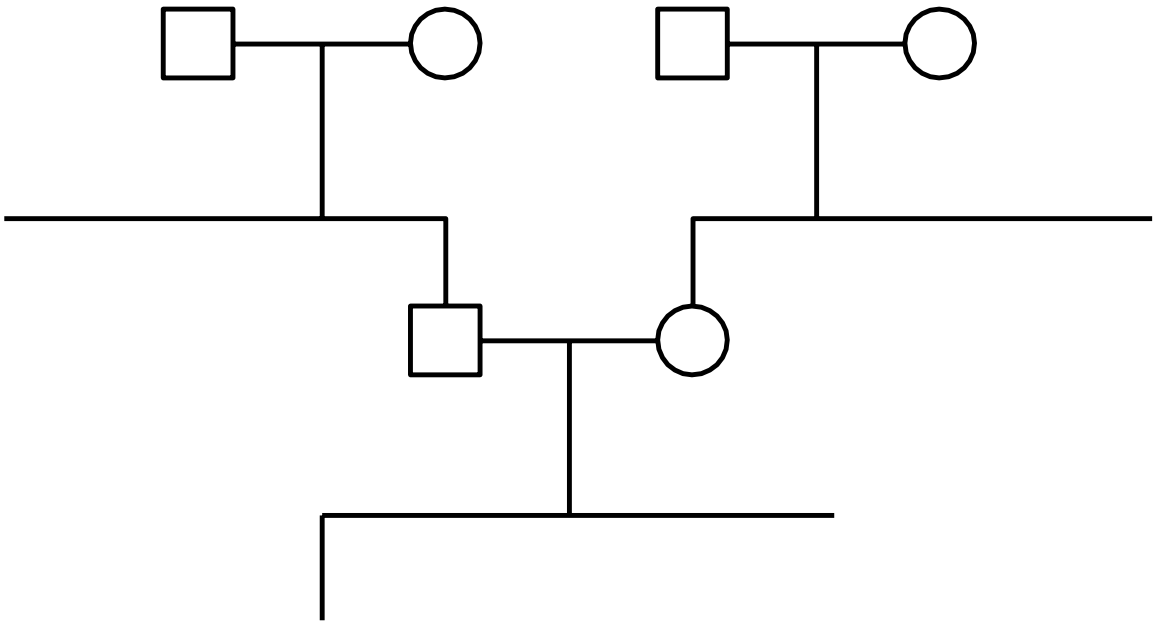
Произход на нейните родители (коя част на България, етничност)

Съществени соматични заболявания:

Психиатрични заболявания

РОДОСЛОВНО ДЪРВО ЗА ПСИХИАТРИЧНИ БОЛЕСТИ

Само до второ коляно



пациент

Братя, сестри: възраст, психиатрични болести

ПРОТИЧАНЕ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО

(начало, основни пристъпи по години)

Какво е началото на заболяването?

1) Свръхостро начало, моментът може да се установи с точност до няколко часа или дни
2) Остро начало, може да се установи с точност до една седмица
3) Умерено остро начало, промените се забелязват в период до един месец
4) Постепенна промяна в период до 6 месеца
5) Подмолно начало, промените са започнали повече от 6 месеца преди да е станало ясно, че пациентът е болен

_____

_____

Място на раждане на пациента _____

Краен успех в училище_____

☐ напуснал училище след_____клас

По-нататъшно образование?

Най-добра професия, даже и вече да не работи

Семейно

положение:.....

Деца_____

Пол и дати на раждане на всички деца

1. ☐ м; ☐ ж_____/_____/_____
2. ☐ м; ☐ ж_____/_____/_____
3. ☐ м; ☐ ж_____/_____/_____
4. ☐ м; ☐ ж_____/_____/_____
5. ☐ м; ☐ ж_____/_____/_____
6.

Само за жени: **имала ли е психиатрични заболявания след раждане?**

Само за мъже: **казарма**

1) Служил
2) Освободен поради психичното заболяване
3) Освободен поради друго заболяване (соматично, неврологично)

Здравна анамнеза, напр. - диабет, епилепсия, вродени болести

Възраст при началото на заболяването:

- Нарушено функциониране (в училище, работа, семейство) ☐
- Първи контакт с психиатър ☐
- Първа хоспитализация ☐
- Приблизителен брой хоспитализации ☐

Качество на ремисиите

(оценете последните няколко години)

1 2 3 _4 _5

Пълно оздравяване Частично оздравяване хроничен ход

Ръст ..... см

Тегло..... кг

Има ли особени физически белези?

Мания

Приблизителен брой манийни епизоди през заболяването_____

Описание на най-сериозния епизод

Продължителност на повишеното или раздразнително настроение

1. По-малко от 4 дни
2. Между 4 и 6 дни
3. Най-малко 1 седмица
4. Повече от 2 месеца
5. Наложила се е хоспитализация

Психотични симптоми в контекста на маниен епизод

(ако са налице, дайте пример)

ДЕПРЕСИЯ

Приблизителен брой депресивни епизоди през заболяването_____

Времетраене на депресията в месеци

Самоубийство или себеувреждане

(какъв е най-сериозният опит?)

Депресивни налудности / други особени черти на депресията:

ХАЛЮЦИНАЦИИ

Примери, видове:

17.004 **Честота на вербални слухови халюцинации**

1. Рядко
2. Около веднаж седмично
3. През повечето дни
4. Почти през цялото време

17.010 **Конгруентност между СХ и афективното състояние**

Дайте оценка за конгруентност: например произтичащо от виновност или налудности за големство.

1 2 3 4 5

Конгруентни *Неконгруентни*

НАЛУДНОСТИ

Примери:

Отчетете хармонирането на налудностите с настроението.

1. Напълно хармониращи (напр. налудност за вина при депресия)
2.
3. Срещат се както хармониращи, така и нехармониращи
4.
5. Напълно неконгруентни с афекта

Убеденост в налудностите или халюцинациите (критичност)

1. Описва налудности или халюцинации, но разбира тяхната абнормна налудна природа
2. Кратки периоди на съмнение, но общо взето е убеден
3. Непоколебимо уверен

НЕГАТИВНИ СИМПТОМИ

(адаптирано от High Royds Evaluation of Negativity)

Отбележете дали пациентът в момента е в депресия и дали това може да обясни наличието на тези симптоми

Външен вид

немит, небръснат, лоша грижа за косата, състояние на зъбите, мръсни нокти, никотинови следи по пръстите, мирише, състояние на дрехите.

0 1 2 (0= липсва, 1= налице, 2=тежка форма)

Поведение

Намалена експресивност на лицето, намалена употреба на жестове, бавни или непохватни движения

0 1 2

Говор

Намален говор, забавени отговори, липса на нормална модулация, монотонност или стереотипен говор

0 1 2

Артикулация

0) Липсва
1) Лоша артикулация, трябва няколко пъти да бъде каран да повтаря казаното, за да бъде разбран.
2) Речта е много трудна за разбиране.

Мърморене, говори на себе си

0) Липсва
1) Няколко пъти по време на интервюто
2) Често по време на интервюто

Афект

Намален обхват на емоционално изразяване, безразличие, студенина, липса на комуникация

0 1 2

Друго интересно за пациента

ФУНКЦИОНИРАНЕ

на пациента извън остър епизод

Липса на интереси

1) някои интереси са запазени
2) само пасивни интереси, напр. четене
3) само гледане на TV
4) липса на всякакви интереси

Социална изолация

1) има приятели и търси компания
2) социалният живот е ограничен, напр. само с роднини
3) не излиза да се среща с приятели или роднини
4) няма интерес даже и от посещения

Проблеми в работата

1) работи (дори и на частично работно време или ниско платена работа)
2) понякога намира работа
3) не работи
4) не е способен да работи

КЪСНИ ДИСКИНЕЗИИ

а) движения на устата и устните

(движения на устните, премляскване, мусене)

0 1 2 3 4

б) горна част на лицето

(мръщене, премигване, гримасиране)

0 1 2 3 4

в) стискане на зъбите, дъвчене, отваряне на устата

0 1 2 3 4

г) хореични или атетоидни движения на ръце или пръсти

(не оценявайте тремор)

0 1 2 3 4

д) абнормни движения на тялото

(люлеене, кривене, извиване на врата)

0 1 2 3 4