МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

Катедра по психиатрия и медицинска психология

Д-р Милена Стефкова Пандова

АВТОРЕФЕРАТ

на

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР ПО МЕДИЦИНА”

Когнитивни нарушения при биполярно афективно разстройство тип 1 в маниен епизод и в ремисия при родственици първа степен на пациенти с БАР тип 1

научен ръководител:
доц. д-р Лъчезар Хранов, д. м.

София, 2016

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

Катедра по психиатрия и медицинска психология

д-р Милена Стефкова Пандова

АВТОРЕФЕРАТ

на

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИДОБИВАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН
„ДОКТОР ПО МЕДИЦИНА”

Когнитивни нарушения при биполярно афективно разстройство тип 1 в маниен епизод и в ремисия при родственици първа степен на пациенти с БАР тип 1

научен ръководител:

доц. д-р Лъчезар Хранов, д. м.

София, 2016

Дисертационният труд е написан на 186 печатни страници и е онагледен с 19 цветни фигури и 19 таблици. Съдържа книгопис и приложения (клинична карта, оценъчни инструменти за афективна симптоматика и психосоциално функциониране, невропсихологични инструменти за оценка на внимание, памет, екзекутивни функции, скорост на обработка на информацията). Библиографията обхваща 255 литературни източници, от които 7 на кирилица и 248 на латиница, 72 (28%) публикувани след 2010 г.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на заседание на катедрения съвет на Катедрата по психиатрия и медицинска психология при Медицински университет – София, състоял се на 23.02.2016 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 10.06.2016 г. от 13:00 ч. в библиотеката на катедра психиатрия в УМБАЛ „Александровска“, гр. София на открито заседание на научното жури в състав:

Председател:

1. Проф. д-р Вихра Миланова, дмн (вътрешен; становище)

Членове:

2. Проф. д-р Георги Попов, дмн (външен; становище)
3. Доц. д-р Мая Стоименова-Попова, дм (външен; рецензия)
4. Доц. д-р Тони Дончев, дм (външен; рецензия)
5. Доц. д-р Лъчезар Хранов, дм (вътрешен; становище)

Резервни членове:

1. Проф. д-р Георги Ончев, дм (вътрешен)
2. Доц. д-р Христо Кожухаров, дм (външен)

Материалите по защитата са на разположение в Научен отдел на Медицински университет – София и на интернет-страницата на МУ – София.

Забележка: номерацията и оформлението на таблици и фигури в автореферата не съответстват на тези в дисертационния труд.

Съдържание

Въведение……6
Цел и задачи……7
Материал и методи……8
Резултати……....9
Обсъждане……28
Обобщение……46
Изводи……..……49
Приноси, ограничения и предложения за бъдеща работа……..……50
Заключение……52
Публикации, свързани с темата на дисертацията……..……53
Резюме на български език……55
Summary……57

Използвани съкращения

БАР = биполярно афективно разстройство

Е = еутимия

ЕФ = екзекутивни функции

ЗК = здрави контроли

ЗДДЛ = Заучаване на 10 думи по Лурия

ИЛ = изследвани лица

М/СЕ = маниен/смесен епизод

ПАВ = психоактивни вещества

ПР = първостепенни родственици

СО = стандартно отклонение

РЕ = размер на ефекта

РП = работна памет

ТФВП = тест за фонетична вербална плавност

$У_{в.ср.}$ = средна успеваемост на възпроизвеждане

$У_{реп.}$ = успеваемост на репродукцията

$У_{рет.}$ = успеваемост на ретенцията

$У_{ф.ср.}$ = средна успеваемост на фиксация

$У_{ф.макс.}$ = максимална успеваемост на фиксация

ADHD = Attention Deficit Hyperactivity Disorder / Разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност

В = бал

BCT = Bourdon Cancellation Task

CVLT = California Verbal Learning Test / Калифорнийски тест за вербално заучаване

DB = Digit Backwards / Тест за възпроизвеждане на поредица от цифри в обратен ред

DSM-IV-TR = Diagnostic and Statistical Manual, 4-th edition (revised) / ДСН-IV-ТР; Диагностичен и статистически наръчник, 4-то издание (редактирано)

DSST = Digit Symbol Substitution Test / Тест за заместване на сивмоли с цифри

GAF = Global Assessment of Functioning / Скала за Цялостна Оценка на Функционирането

HAM-D-21 = Hamilton Depression Rating Scale, version 21 / Скала на Hamilton за оценка на депресивни симптоми, версия с 21 въпроса

M.I.N.I.6.0.0 = Mini International Neuropsychiatric Interview, version 6 / Международно мини невропсихиатрично интервю, версия 6

S_{cor} = брой правилно попълнени символи на DSST

SCWT = Stroop Colour and Word Test / Тест на Stroop

SPSS = Statistical Package for Social Sciences / Статистически пакет за социални науки

TMT-A/B = Trail Making Test, Part A/B / Тест за зрително проследяване, части А и В

YMRS = Young Mania Rating Scale / Скала на Young за оценка на манийни симптоми

БАР е често срещано, хронично и сериозно психично разстройство, свързано със значително икономическо, семейно и индивидуално натоварване на засегнатите индивиди, на близките им и на обществените ресурси [250]. През 2004 г. СЗО го подрежда на 20-та позиция в класацията на водещите причини за физическа недееспособност в света и го поставя в клас V по тежест (средна и тежка степен на физическа недееспособност) за двата пола и всички възрастови групи. БАР е и в челната десятка на болестите, отговорни за най-голям брой загубени поради физическа недееспособност години живот (YLD – Years Lost due to Disability) във възрастовата група над 15 години: на 7-ма позиция сред мъжете и на 8-ма сред жените [245].

Доживотната болестност от БАР I в различни региони на света е сходна, варирайки около 1 – 2% [158, 193, 250]. Когато в изчисленията се включи по-широкият биполярен спектър, тя нараства до 6%. Заболяването най-често се изявява в късно юношество и ранна зрялост – средната възраст на дебют е 14,8 – 18 години за хипомания и 15,4 – 23,8 години за мания, а най – висока е болестността във възрастовата група 18 – 34 години [172], т.е. поразява индивиди в критичен за бъдещото им развитие период [113]. Коморбидитетът е по-скоро правило, отколкото изключение и включва както психични разстройства (най–често злоупотреба с ПАВ, личностови разстройства, тревожни растройства, растройства на хранителното поведение, ADHD), така и соматични заболявания (затлъстяване, захарен диабет, мигрена, множествена склероза) [193, 206]. БАР се свързва с повишена смъртност в резултат на кардиоваскуларни, злокачествени, респираторни, цереброваскуларни заболявания [172]. БАР и РДР са разстройствата, носещи най-висок пожизнен риск за суицид сред всички психиатрични и соматични заболявания: 15%-17% [158, 193]. Наличието на диагноза БАР поставя под значително натоварване хората, които се грижат за пациентите, защото се налага да се справят и с последиците от симптомите на болестта, и с техния ефект върху собствената им работа и свободно време. Комбинацията от загубени работни часове и понижена в резултат на стреса работоспособност добавя допълнителен товар – както върху самите обгрижващи, така и върху обществото като цяло. За самите пациенти болестта е свързана със загуба на трудоспособност и затруднения с възстановяването ѝ, което допринася както за повишаване на свързаните с разстройството преки и косвени разходи, така и за произтичащата от него недееспособност [206]. За последното е от значение и фактът, че над $^{2}/_{3}$ от пациентите с БАР биват диагностицирани погрешно по средно 3,5 пъти [250], което е свързано и с изминаване на период от над 10 години между първата изява на болестта и поставянето на правилна диагноза [193].

Според DSM–IV протичането на БАР е свързано с нарушения във всички сфери на психичния живот – настроение, капацитет за удоволствени изживявания, възприятия, ниво на енергия, активност/моторика, невровегетативни функции, когниция (мислене, внимание и концентрация, памет), контрол върху импулсите. Характерно за клиничната му изява е редуването на периоди, характеризиращи се с диаметрално противоположни промени в изброените психични области – т.нар.

мания/хипомания и депресия, разделени от асимптомни периоди, с продължителност от поне 2 месеца (т.нар. ремисии) [18]. Схващането на последните като периоди на пълно синдромно и функционално възстановяване се поставя под все по-сериозно съмнение от натрупващите се в литературата доказателства в полза на факта, че значителна част от пациентите не достигат преморбидното си ниво на функциониране след резолюция на афективните симптоми [77]. Установено е, че когнитивният дефицит и затрудненията в психосоциалното функциониране персистират и по време на еутимия [164, 225] и допринасят съществено за лошия функционален изход от заболяването [144]. Все още не е постигнато единодушно становище по въпроса за произхода на наблюдаваните и описвани нарушения, които едни изследователи разглеждат като резултат на проблеми в процеса на развитие на нервната система, а други свързват с невродегенеративен процес, протичащ паралелно с болестта или произхождащ от нея [65, 129]. Както при всяко мултифакторно обусловено заболяване, така и при БАР са затруднени и генетичните търсения, въпреки дефинирането на някои вероятно ангажирани в генезата му гени [23, 55]. Тази именно несигурност насочва научната мисъл към търсене и дефиниране на ендофенотипове.

Цел и задачи

Цел:

Да се очертае профил на когнитивни нарушения при маниен/смесен епизод на биполярно афективно разстройство тип I и да се провери дали той има ендофенотипни характеристики.

Задачи:

1. Изследване на широк спектър когнитивни функции при пациенти, страдащи от БАР I и намиращи се в маниен/смесен епизод (М/СЕ) и такива в еутимия (Е).
2. Изследване на същия когнитивен спектър при първостепенни родственици на пациентите (ПР).
3. Изследване на същия когнитивен спектър при група от общността, която не страда от БАР и няма първостепенни родственици, страдащи от тази болест – т.нар. „здрави контроли“ (ЗК).
4. Сравняване на очертаните когнитивни профили между изброените групи.

Настоящото проучване се основава върху хипотезата, че при „голямото“ биполярно афективно разстройство може да се регистрира (относително) специфичен профил на трайни когнитивни нарушения, които частично или в целостта си персистират по време на еутимия, налице са при първостепенни родственици на пациентите и поне част от тях допринасят значимо за социалната дисфункция на болните индивиди.

Дизайн

Актуалното проучване представлява срезово неинтервенционално изследване на когнитивното функциониране на лица с и без диагноза БАР I, изследвани в периода юни 2012 г. – юли 2015 г.

Обект на проучването

В представеното проучване бяха включени общо 108 ИЛ, разпределени в 4 групи: 30 пациента с БАР I по време на маниен епизод (M/CE); 28 пациента с БАР I по време на еутимия (Е); 26 първостепенни родственици на пациенти с БАР I (ПР); 24 здрави контроли (ЗК).

Инструментариум

Инструменти за набиране на демографски и клинични данни, диагностични инструменти

- Клинична карта
- Скала на Hamilton за оценка на депресия (HAM-D-21)
- Скала на Young за оценка на мания (YMRS)
- Скала за цялостна оценка на функционирането (Global Assessment of Functioning - GAF)
- Международно мини-невропсихиатрично интервю (Mini International Neuropsychiatric Interview - M.I.N.I. 6.0.0.)

Инструменти за когнитивна оценка

- Заучаване на 10 думи по Лурия (ЗДДЛ)
- Тест на Stroop (Stroop Colour and Word Test - SCWT)
- Тест за зрително проследяване, части А и В (Trail Making Test, Part A / B: TMT-A / B
- Тест за възпроизвеждане на поредица от цифри в обратен ред (Digit Backwards - DB)
- Тест за фонетична (буквена) вербална плавност (ТФВП)
- Bourdon Cancellation Task (BCT)
- Тест за заместване на цифри със символи (Digit Symbol Substitution Test - DSST)

Методи за статистическа обработка

Съобразно дефинираните в актуалното проучване цел и задачи, обема и вида на набраните в същата връзка данни за тяхната обработка, анализ и оценка бяха използвани следните статистически методи:

- дескриптивна статистика (средна аритметична, медиана, СО, честотни таблици);

- оценка на разпределението на данните (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) и хомогенността на вариациите (Levene's Test for Equality of Variances);

- параметрични методи за сравняване на средни (t-тест; One-way Analysis of Variance – ANOVA и Tukey post hoc test; Analysis of Covariance – ANCOVA и Sidak post hoc test; Repeated Measures ANOVA);

- непараметрични методи за сравняване на средни (Chi-square test; Fisher's exact test; Kruskal-Wallis test; Mann-Whitney test ± корекция на Bonferroni);

- корелационен анализ (Spearman's rho);

- анализ на размера на ефекта (Cohen's d);

Използваното критично ниво на значимост за всички проведени анализи е $\alpha = 0,05$, с единствено изключение от това правило теста на Mann-Whitney, при който корекцията за множествени сравнения наложи като критично ниво на значимост $\alpha = 0,008$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля при $p < \alpha$.

За статистическата обработка на данните е използван специализираният Статистически пакет за социални науки – SPSS, версия 13.0.

Резултати

Демографски данни

Всички, изследвани в това проучване лица бяха на възраст между 18 и 65 г. – ЗК: 37±12,5; ПР: 44,2±16,4; Е: 43,4±11,1; М/СЕ: 43,2±12,2. И в четирите сравнявани групи преобладаваше женският пол: ЗК: 58,35% (n=14); ПР: 61,5% (n=16); Е: 78,6% (n=22); М/СЕ: 83,3% (n=25) и максимална достигната образователна степен висше образование: ЗК: 83,3% (n=20); ПР: 61,5% (n=16); Е: 75% (n=21); М/СЕ: 60% (n=18). Не се установиха статистически значими междугрупови разлики в нито един от проследените демографски показатели (възраст – ANOVA: $F(3;104)=1,50$, $p=0,220$; пол – Chi-Square Test: χ^2 $(3)=6,01$, $p=0,110$; образование – Fisher's exact test: $p=0,275$; семеен – Fisher's exact test: $p=0,806$; професионален статус – Fisher's exact test: $p=0,064$ и фамилна обремененост с БАР – Chi-Square Test: χ^2 $(1)=1,35$; $p=0,245$) (Табл. 1).

Таблица 1: Демографски данни на ИЛ по групи: възраст, пол, образование, семеен статус, професионален статус, фамилна обремененост с БАР.

Показател		ЗК		ПР		Е		М/СЕ		p
N		24		26		28		30		
възраст (години)	Средна	37		44,2		43,4		43,2		0,220
	СО	12,5		16,4		11,1		12,2		
		N	%	N	%	N	%	N	%	
пол	Жени	14	58,3	16	61,5	22	78,6	25	83,3	0,110
	Мъже	10	41,7	10	38,5	6	21,4	5	16,7	
образование (години)	< 12	0	0	0	0	0	0	1	3,3	0,275
	12	4	16,7	10	38,5	7	25	11	36,7	
	> 12	20	83,3	16	61,5	21	75	18	60	
семеен статус	Семеен	10	41,7	13	50	16	57,1	14	46,7	0,806
	Несемеен	13	54,2	10	38,5	9	32,1	11	36,7	
	Развод	1	4,2	2	7,7	3	10,7	4	13,3	
	Вдовство	0	0	1	3,8	0	0	1	3,3	
професионален статус	Работещ	19	79,2	18	69,2	20	71,4	17	56,7	0,064
	Неработещ	3	12,5	1	3,8	3	10,7	1	3,3	
	ПБ	0	0	1	3,8	1	3,6	6	20	
	ПВ	1	4,2	4	15,4	2	7,1	2	6,7	
	ПБ/работещ	0	0	0	0	2	7,1	4	13,3	
	ПВ/работещ	1	4,2	2	7,7	0	0	0	0	
фамилна обремененост	Да	n/a	n/a	n/a	n/a	4	14,3	8	26,7	0,245
	Не	n/a	n/a	n/a	n/a	24	85,7	22	73,3	

Характеристики на хода на болестта и свързаните с нея смущения във функционирането

Средната възраст на дебют на БАР I в изследваните извадки бе 31,5±10,5 г. за Е и 25,9±9,9 г. за М/СЕ. Първият болестен епизод обикновено е бил депресивен (Е: 71,4%, n=20; М/СЕ: 66,7%, n=20) и се е изявил плавно, постепенно (Е: 53,6%, n=15; М/СЕ: 53,3%, n=16). И при двете групи заболяването би могло да се определи като хронично с оглед средна му продължителност към момента на провеждане на изследването (Е: 11,8±7,3 г.; М/СЕ: 17,2±9,6 г.). Статистическият анализ показа, че при група Е възрастта по време на изява на дебютния епизод е била значимо по-късна [t(55)=2,096, p=0,041], а продължителността на болестта – значимо по-кратка [t(55)= -2,412, p=0, 019] спрямо група М/СЕ (Табл. 2).

Таблица 2: Основни характеристики на хода на болестта: възраст на дебют и продължителност на болестта.

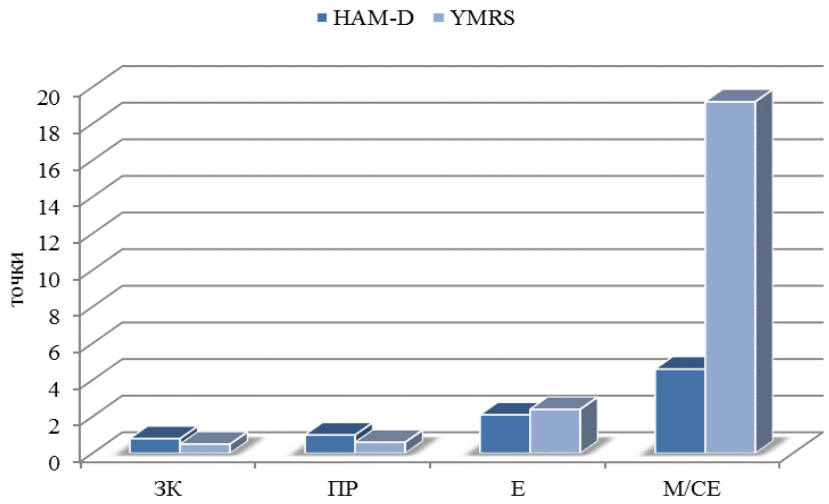
	възраст на дебют								
	показател						статистика		
Група	N	средна	медиана	CO	Min	Max	T	df	p
E	28	31,5	30	10,5	14	55	2,096	55	**0,041**
M/CE	30	25,9	22	9,9	14	51			
	продължителност на болестта (г)								
E	28	11,8	12	7,3	1	30	-2,412	55	**0,019**
M/CE	30	17,2	20	9,6	0	36			

Клинично състояние при изследването – оценка по HAM-D, YMRS, GAF, приемани медикаменти

Тежест и характеристики на актуалния епизод, резидуални афективни симптоми – оценка по HAM-D и YMRS

За пациентите в група E средната оценка на депресивните симптоми беше 2,1±1,9 точки, а тази на манийните – 2,4±3,2 точки (Фиг. 1). В група M/CE средната оценка по HAM-D беше 4,6±4,0. точки. При 7 от ИЛ в тази група оценката надвишаваше набелязаният праг за еутимия от 7 точки, което ги постави в подгрупата на смесен епизод. Останалите 23 ИЛ бяха в маниен епизод. Средната на оценката по YMRS в тази група възлезе на 19,2±5,6 точки (Фиг. 1). Средните оценки по двете скали за групите ЗК и ПР бяха: ЗК – HAM-D: 0,8±1,7 точки и YMRS: 0,5±1,0 точки и ПР – HAM-D: 1,0±1,2 точки и YMRS: 0,6±1,0 точки (Фиг. 1).

Фигура 1: Оценка на афективните симптоми по HAM-D и YMRS.

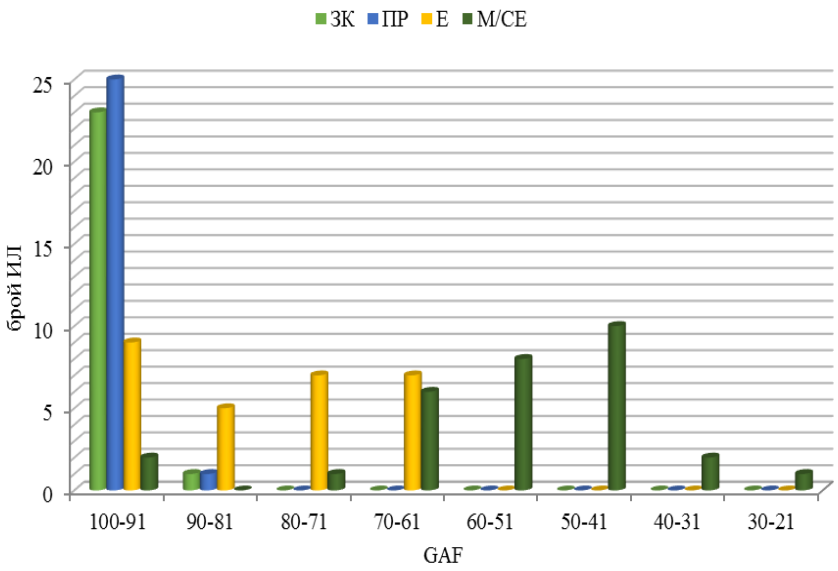


Статистически значими разлики[1] в оценката на депресивните симптоми се установиха между ЗК и Е [(U=190,0; p=0,004); YMRS (U=212,5; p=0,010)], а тази на манийните симптоми отличи Е от М/СЕ [HAM-D (U=266,5, p=0,016); YMRS (U=0; p<0,000)]. М/СЕ имаха статистически значимо повече точки и на двете скали от всяка от групите ЗК и ПР: ЗК-М/СЕ [HAM-D (U=134,5, p<0,000); YMRS (U=0, p<0,000)]; ПР-М/СЕ [HAM-D (U=167,5, p<0,000); YMRS (U=0, p<0,000)]. ЗК не се отличиха статистически по наличните афективни симптоми от ПР [HAM-D (U=251,0; p=0,179); YMRS (U=293,0; p=0,640)], които от своя страна не се отличаваха от Е [HAM-D (U=244,5, p=0,032); YMRS (U=249,5, p=0,027)].

Оценка по GAF

Разпределението на оценката по GAF демонстрира статистически значима разлика между групите [Chi-Square Test: χ^2 (3)=77,54, p<0,001]. Преобладаващият брой ИЛ в групите ЗК и ПР попаднаха в интервала от стойности на GAF, съответстващ на максимално добро функциониране. По едно-единствено ИЛ от тези две групи бе с минимално отклонение от това оптимално ниво (ЗК: 4,2%, n=1; ПР: 3,8%, n=1). Около 1/3 от еутимните пациенти се справяха по възможно най-благоприятния начин (100 - 91 точки: n=9; 32,1%), а близо 1/5 от тях не съобщаваха за сериозни функционални затруднения (90 - 81 точки: n=5; 17,9%). Сред тях обаче имаше и такива, демонстриращи нарастваща степен на затруднения, отразена в следващите два по-ниски интервала на скалата: по 25 % от ИЛ (80 - 71 точки и 70 - 61 точки: по n=7; 25%). От пациентите, изследвани по време на епизод само двама попаднаха сред оптимално функциониращите (100 - 91: n=2; 6,7%). Всички останали имаха различни по степен функционални затруднения предимно сериозни и умерено изразени (50 - 41: n=10; 33,3%; 60 - 51: n=8, 26,7%), но при някои бе налице инвалидизация (40 - 31: n=2; 6,7%; 30 - 21: n=1; 3,3%) (Фиг. 2).

Фигура 2: Ниво на функциониране на сравняваните групи.



[1] Заради корекцията за множествени сравнения, прилагана след теста на Mann-Whitney, за критично ниво на значимост бе приета стойност от 0.008

Приемани медикаменти

Колкото и съмнения в достоверността на резултатите при изследване на когниция да поставя тестването й в условията на медикаментозен прием, спирането на терапията на болен, било то в епизод или ремисия, се определя като неетично поради високия риск от влошаване на симптоматиката и негативното влияние върху по-нататъшния ход на заболяването [105]. Ето защо, изследването на пациентите и от двете групи бе проведено на фона на медикаментозно лечение. Беше направено усилие, обаче, да бъдат минимизирани поне непосредствените ефекти от приема на медикаменти, като изследването на участниците се провеждаше най-малко 12 часа след последния прием на психоактивни медикаменти.

Обичаен похват в българската психиатрична практика е съвместно прилагане на множество медикаменти от различни фармакологични класове в най-разнообразни комбинации и в твърде широк дозов диапазон – при това, често променяни. По тази причина проследяването и контролът за ефекта на медикаментите върху познавателното функциониране на пациентите е труден, а резултатът от него е трудно-интерпретируем и, твърде възможно, откровено подвеждащ. Ето защо в настоящата разработка бе избран само описателен подход при пълно въздържание от сравняване или напасване (каквото би било практически невъзможно!) на отделни пациенти или групи от тях.

Повечето от изследваните пациенти бяха на лечение: по 27 ИЛ от всяка група (96,4% за E и 90,0% за M/CE; Fisher's exact test: p=0,612). Само един пациент в група E и трима в група M/CE не приемаха фармакотерапия по време на провеждане на проучването. И в двете изследвани групи пациенти по правило бе прилагана политерапия, като само 8 ИЛ (29,6%) в група E и 5 ИЛ (18,5%) в група M/CE приемаха само по един медикамент.

Когниция

Основните анализи – обект на настоящата разработка – бяха сравняване на изчислените средни групови стойности на изследваните когнитивни показатели. Съобразно типа на въведените променливи и основни техни характеристики като разпределение и хомогенност на вариацията (проверени съотв. с Kolmogorov-Smirnov и Levene's test), те бяха проведени с помощта на ANOVA и Kruskal-Wallis с post hoc тестове: съотв. теста на Tukey и Mann-Whitney U с корекция на Bonferroni. Неврокогнитивни променливи, които демонстрираха ефект на поредност (ЗДДЛ – брой възпроизведени думи при всяко от първоначалните 5 повторения), анализирахме с Repeated Measures ANOVA с between-subject factor – група и within-subject factor – пореден прочит.

Когнитивни показатели: базови сравнения, междугрупови сравнения, размер на ефекта

Когнитивни показатели – базови и междугрупови сравнения

Прилагането на комплекта от 7 неврокогнитивни инструмента даде възможност за извличане на 40 достъпни за сравнение показателя. При провеждането на

описаните по-горе анализи 20 от тях, изведени от 6 от 7-те използвани теста, демонстрираха статистически значими междугрупови разлики при първичните сравнения. Сред тях бяха 4 от 12-те променливи, свързани с функционирането на паметта; всички 4 показателя за селективно внимание и инхибиторен контрол; двата показателя за психомоторна бързина; показателят за работна памет; 9 от 16-те показателя за устойчивост на вниманието (Табл. 3).

Таблица 3: Когнитивни показатели: post hoc сравнения

Показател	Сравнявани групи-размер на разликата						Сравнявани групи-посока на разликата
	ЗК-ПР	ЗК-Е	ЗК-М/СЕ	ПР-Е	ПР-М/СЕ	Е-М/СЕ	
	p	p	p	p	p	p	
Заучаване на 10 думи по Лурия							
N_6	0,249	**0,030**	**<0,001**	0,388	**0,005**	**0,015**	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ
N_7	0,696	0,752	**0,039**	0,933	**0,038**	**0,036**	ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ
$У_{реп}$%	0,304	**0,009**	**<0,001**	0,184	**0,001**	**0,012**	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ
$У_{в.ср}$	0,453	**0,002**	**<0,001**	0,065	**0,002**	**0,032**	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ
Stroop Colour and Word Test							
T_1 (сек)	0,691	**0,040**	**0,024**	0,063	**0,041**	0,750	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ
T_2 (сек)	0,176	**0,045**	**0,001**	0,308	**0,046**	0,422	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ
T_3 (сек)	**0,013**	**0,023**	**<0,001**	0,904	0,086	0,067	ЗК>М/СЕ
T_3 - T_2	**0,004**	**0,034**	**0,001**	0,677	0,056	0,192	ЗК>ПР, ЗК>Е, ЗК>М/СЕ
Trail Maikng Test							
TMT-A	0,358	0,725	**0,009**	0,178	**<0,001**	**0,014**	ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ
Digit Backwards							
db	0,094	**0,026**	**0,006**	0,401	0,125	0,647	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ
Bourdon Cancellation Task							
PROD	0,724	**0,005**	**0,001**	**0,014**	**0,001**	0,123	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>Е, ПР>М/СЕ
COR	0,273	**0,003**	**<0,001**	**0,032**	**0,001**	0,090	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>Е, ПР>М/СЕ
B	**0,014**	**0,008**	**0,006**	0,625	0,487	0,835	ЗК>ПР, ЗК>Е, ЗК>М/СЕ
$PROD_1$	0,437	0,470	0,069	0,099	**0,007**	0,192	ПР>М/СЕ
$PROD_2$	0,468	**<0,001**	**0,004**	**0,003**	**0,016**	0,707	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>Е, ПР>М/СЕ
$PROD_3$	0,486	**0,028**	**0,001**	0,109	**0,004**	0,100	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ
$PROD_4$	0,751	**0,006**	**<0,001**	**0,027**	**<0,001**	**0,040**	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>Е, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ
$PROD_5$	0,649	**0,006**	**0,002**	**0,029**	**0,005**	0,154	ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>Е, ПР>М/СЕ
M_1	**0,005**	0,056	**0,001**	0,076	0,835	0,050	ЗК>ПР, ЗК>М/СЕ
Digit Symbol Substitution Test							
S_{cor}	**0,017**	**0,002**	**<0,001**	0,178	**<0,001**	**0,010**	ЗК>ПР, ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ

Заучаване на 10 думи по Лурия

Използването на теста за заучаване на 10 думи, разработен от Александър Лурия, ни даде възможност да изведем показатели, с помощта на които да оценим функционирането на паметта като насочим вниманието си последователно към отделните й етапи – фиксация или впечатване, репродукция или възпроизвеждане, ретенция или задържане и към процеса на заучаване.

Фиксация

При изследваните пациенти и първостепенни родственици не бе регистрирана статистически значима разлика за кой да е от показателите, които свидетелстват за тази функция: нито за основните индекси за оценка – средна и максимална успеваемост на фиксацията, нито за броя думи, възпроизвеждани след всеки от 5-те прочита, с които започва тестът и които участват в изчисляването на посочените индекси. Единственият показател със скромен потенциал да отличи групите помежду им – тенденция към значимост: $F(3;103)=2,425$, $p=0,70$ – бе броят думи, възпроизведени при първия им прочит.

Репродукция

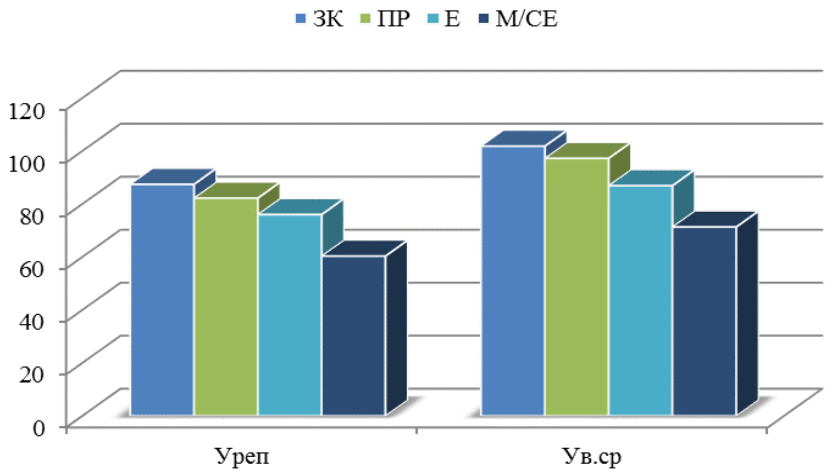
Броят думи, възпроизведени час след началното им представяне и производните показатели – успеваемост на репродукцията и средна успеваемост на възпроизвеждане – дават представа за изрядността на процеса на възпроизвеждане на информацията, т.е. на репродукцията. Всички те демонстрираха маркантни статистически значими междугрупови разлики: съотв. $F(3; 103)=7,068$, $p<0,001$; $F(3; 103)=8,839$, $p<0,001$ и $F(3; 103)=8,238$, $p<0,001$.

След провеждането на Tukey post hoc се оказа, че ЗК превъзхождаха статистически значимо и двете групи пациенти по отношение на възпроизведените час след представянето им думи. М/СЕ от своя страна бе групата със статистически значимо по-лошо представяне спрямо всички останали групи, особено изразено спрямо ЗК ($p<0,001$). Изпълнението на ПР ги отличаваше статистически единствено от М/СЕ. Така подреждането на групите по успешност на изпълнение на тази задача стана както следва: ЗК > ПР > Е > М/СЕ (Табл. 3; Фиг. 3).

Ретенция

И двата показателя, които участват в изчисляването на основния индекс за ретенция – нейната успеваемост – демонстрираха статистически значима разлика (брой думи, възпроизведени след едночасово разсейване и брой думи, възпроизведени при последващия им прочит [$F(3; 103)=2,717$, $p=0,048$], но самият индекс показа само тенденция към значимост на p [χ^2 $(3)=6,436$, $p=0,092$].

Фигура 3: Успеваемост на репродукцията и средна успеваемост на възпроизвеждане.



Заучаване

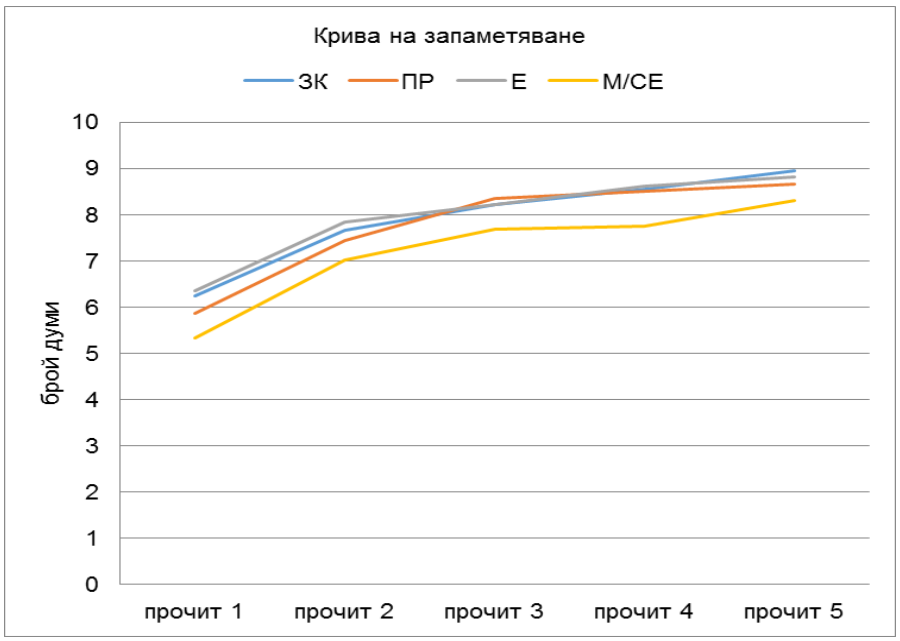
За съхранеността на процеса на заучаване може да се съди по начина, по който се изменя броят на възпроизведените думи с напредване на поредността на възпроизвеждането им. Това изменение се визуализира посредством т. нар. крива на запаметяване. При лица с неувредена способност за учене тя има добре документирани форма и отстояние от абсцисата. Repeated measures ANOVA не успя да открие наличие на статистически значими разлики между кривите на запаметяване при сравняваните групи [F(12; 416)=0,81, p=0,640] (Табл. 4; Фиг. 4).

Таблица 4: Изменение на изпълнението с прогресията в поредността на прочита (repeated measures ANOVA).

Ефект	dfs	F	p
Група (ЗК, ПР, Е, М/СЕ)	3;104	1,61	0,191
Прочит (1, 2, 3, 4, 5)	12;416	160,76	**<0,001**
Прочит Х Група	12;416	0,81	0,640

Както се вижда от графиката, линиите, обозначаващи модела на заучаване и при 4-те групи са много сходни по своя ход – с напредване на поредността на прочита всички те се движат плавно нагоре почти паралелно една на друга, т.е. при всяко последващо подаване на стимулите-думи ИЛ и от 4-те групи са възпроизвеждали повече думи, отколкото при всяко предходно. Такъв тип крива съответства на „нормалния“ модел на заучаване на нова информация.

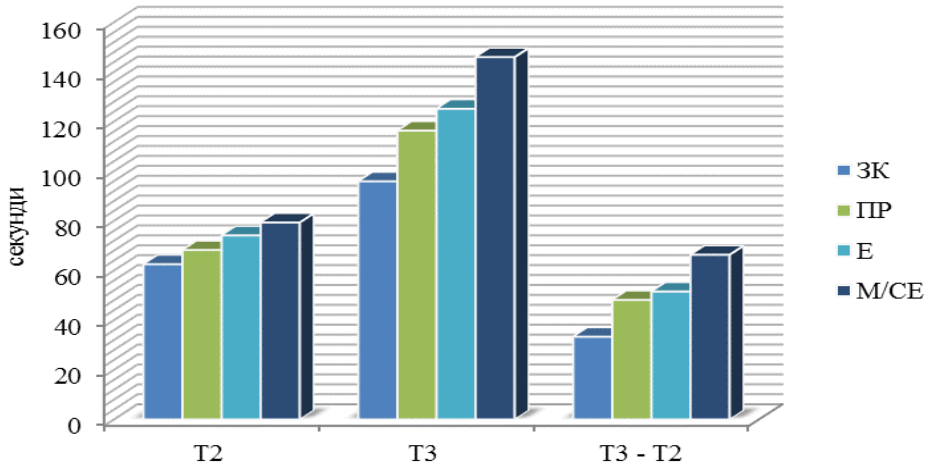
Фигура 4: Изменение на броя възпроизведени думи при прогресираща поредност на подаването им.



SCWT

Тестът на Stroop на практика проследява скоростта, с която ИЛ е в състояние да прочете всеки от три списъка с думи. Резултатите от прилагането му в нашите 4 групи ИЛ демонстрират междугрупова разлика за всичките му показатели: скоростта на прочитане на първи [F(3; 103)=2,891, p=0,039], втори [F(3; 103)=3,419, p=0,020] и трети [χ^2 (3)=16,335, p=0,001] лист, както и разликата между последните два – T_3-T_2 [F(3; 103)=4,389, p=0,006] – т.нар. интерференция. По нея именно се съди за съхранеността на селективното внимание/контролът върху инхибиторните процеси. В изпълнението си на този показател (T_3-T_2) според Tukey post hoc М/СЕ са се справили статистически значимо по-зле от всяка от останалите три групи. Подреждането на групите по степента на влошаване на изпълнението им е идентично за всички условия на задачата: ЗК > ПР > Е > М/СЕ (Табл. 3; Фиг. 5).

Фигура 5: Селективно внимание/устойчивост към интерференция.

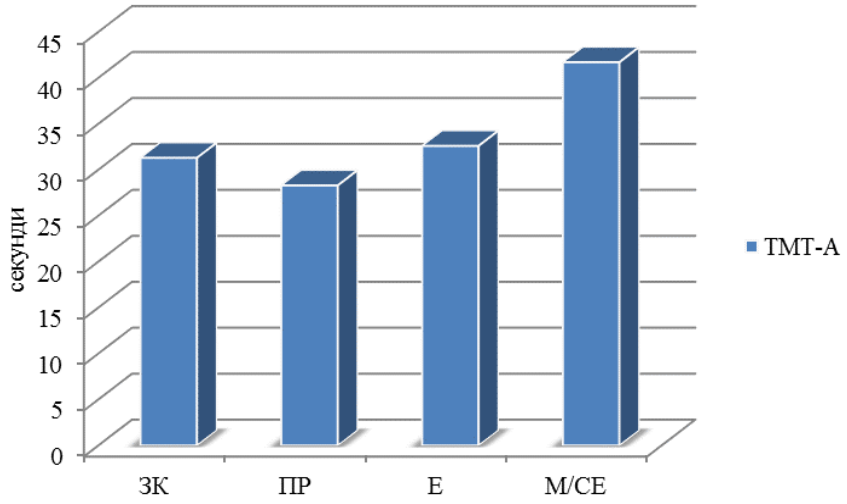


TMT-A/B

Двете части на теста информират за различни когнитивни годности. Както се вижда от Табл. 3, скоростта на обработка на информацията, показател за която е част А, показа статистическа разлика между групите [F(3; 103)=5,840, p=0,001]. Изпълнението на част В, обаче, според ANOVA не бе в състояние да отличи групите една от друга [F(3; 103)=2,290, p=0,083], въпреки набелязаната тенденция към значимост на разликата.

На първото условие на задачата Tukey post hoc сравнението отличи три статистически значими междугрупови разлики – между М/СЕ и всяка от останалите три групи. Интересно, обаче, ПР (макар и не в статистически значима степен) показаха по-добро представяне за този домен, отколкото ЗК. Според изрядността на изпълнението си групите се подредиха така: ПР > ЗК > Е > М/СЕ (Табл. 3; Фиг. 6).

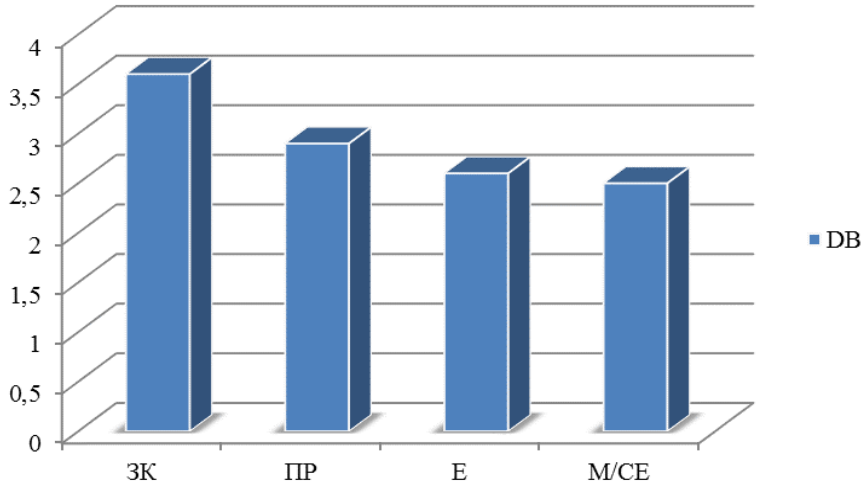
Фигура 6: Психомоторна скорост (TMT-A).



DB

Този тест оценява работната памет по броя цифри, възпроизведени в обратна на представянето им последователност. Резултатът, анализиран с помощта на ANOVA, насочи към отклонение в някоя от групите, тъй като разликата между тях се оказа статистически значима – F(3; 103)=3,777, p = 0,013. Tukey post hoc уточни засягане при двете групи пациенти: както Е, така и М/СЕ демонстрираха статистически значимо по-лошо изпълнение на теста в сравнение със ЗК. ЗК се справиха най-добре с тази задача, следвани от ПР (без значима отлика спрямо първите), а след тях се наредиха пациентските групи: ЗК > ПР > Е > М/СЕ (Табл. 3; Фиг. 7).

Фигура 7: Работна памет (DB).



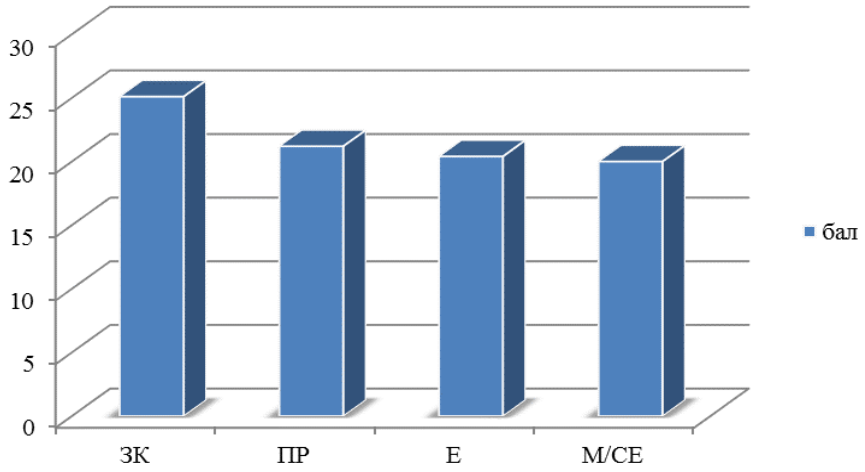
Тест за фонетична (буквена) вербална плавност

При нито един от сравнените показатели, тестващи плавността на вербалния изказ, не бе установена значима междугрупова разлика [буква М: F(3; 103)=0,157, p=0.925; буква К: F(3; 103)=1,137, p=0,338; буква С: F(3; 103)=1,117, p=0,346; общ брой думи: F(3; 103)=0,631, p=0,597].

Bourdon Cancellation Task

При статистическата обработка значителен брой от показателите, участващи по един или друг начин в оценката на устойчивостта на вниманието чрез BCT демонстрираха статистическа значимост: продуктивност на изпълнението [F(3; 103)=7,614, p<0,001]; брой правилно зачертнати символи (F(3; 103)=9,051, p<0,001); бал [F(3; 103)=3,483, p=0,019]; брой прегледани символи през всяка от 5-те минути [мин 1: F(3; 103)=2,974, p<0,035; мин 2: F(3; 103)=6,177, p=0,001; мин 3: F(3; 103)=5,880, p=0,001; мин 4: F(3; 103)=9,311, p<0,001; мин 5: F(3; 103)=6,034, p=0,001], както и брой грешки, допуснати през първата минута от провеждането на теста [F(3; 103)=4,631, p=0,004]. За сметка на това разлики не се установиха за броя на грешките във всяка от подгрупите грешки – излишни [χ^2 (3)=5,075, p=0,166] и пропуски [F(3; 103)=1,198, p=0,314], засечени за продължителността на цялото изпълнение, нито за сумарния им брой, разпределен по минути с изключение на 1-та минута [мин 2: χ^2 (3)=3,990, p=0,263; мин 3: χ^2 (3)=2,375, p=0,498; мин 4: χ^2 (3)=2,464, p=0,482; мин 5: χ^2 (3)=3,050, p=0,384]. От изброените показатели основен за оценка на устойчивостта на вниманието е балът. Post hoc Tukey-анализът две по две успя да отдиференцира статистически значими междугрупови разлики в него между всяка от изследваните групи и ЗК и подреждането на групите бе, както следва: ЗК > ПР > Е > М/СЕ (Табл. 3; Фиг. 8).

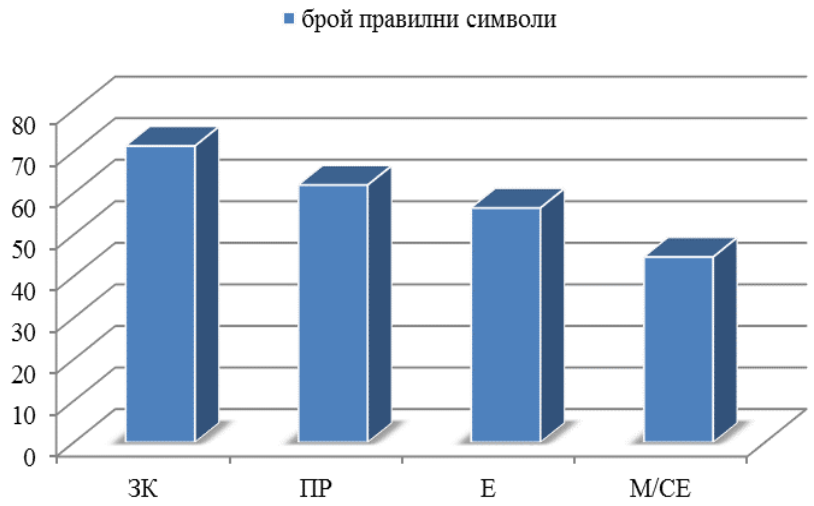
Фигура 8: Устойчивост на вниманието по Bourdon Cancellation Test.



Digit Symbol Substitution Test

DSST, също както и TMT-A, оценява психомоторната скорост и подобно на него показа изразена статистически значима разлика при общото междугрупово сравнение – $F(3; 103)=14,445$, $p<0,001$. Според последвалото post hoc междугрупово сравнение с Tukey изпълнението на всяка от изследваните групи бе значимо по-лошо в сравнение със ЗК. Изпълнението на М/СЕ обаче бе толкова лошо, че представянето им ги отличаваше значимо и от Е, и от ПР (Табл. 3; Фиг. 9). Така групите се подредиха по следния начин: ЗК > ПР > Е > М/СЕ.

Фигура 9: Брой правилно попълнени символи.



Когнитивни показатели – размер на ефекта

След като проведохме основни и две по две междугрупови сравнения, придружени от корекция за множествени сравнения, продължихме анализа на така получените резултати с изчисляване на размера на ефекта или Cohen's d за всеки от тях (Табл. 5). Преценихме тази стъпка като необходимо условие за коректното интерпретиране на получените резултати, тъй като p-стойността ни информира

единствено за наличието на разлика между средните стойности на n брой групи, но не ни казва нищо за нейната величина. Възможно е тази разлика да е статистически значима, но толкова малка, че да няма практическа стойност. Още едно важно преимущество на този метод е неговата независимост от големината на изследваните извадки (за разлика от p) [215].

Таблица 5: Размер на ефекта (Cohen's d) за установените с Tukey/Mann-Whitney post hoc междугрупови разлики.

Показател	размер на ефекта (Cohen's d)					
	ЗК-ПР	ЗК-Е	ЗК-М/СЕ	ПР-Е	ПР-М/СЕ	Е-М/СЕ
Заучаване на 10 думи по Лурия						
N_6	0,330	**0,614**	**1,022**	0,236	**0,771**	**0,661**
N_7	0,110	0,087	**0,584**	0,023	**0,561**	**0,562**
$У_{реп}$ %	0,295	**0,753**	**1,157**	0,365	**0,889**	**0,686**
$У_{в.ср}$	0,215	**0,888**	**1,098**	0,510	**0,864**	**0,576**
Stroop Colour and Word Test						
T_1 (сек)	0,113	**0,594**	**0,623**	0,515	**0,552**	0,084
T_2 (сек)	0,391	**0,587**	**0,899**	0,283	**0,554**	0,212
T_3 (сек)	0,819	0,657	**1,121**	0,191	0,638	0,350
T_3 - T_2	**0,850**	**0,621**	**0,934**	0,116	0,515	0,349
Trail Making Test						
TMT-A	0,262	0,099	**0,753**	0,373	**1,053**	**0,668**
Digit Backwards						
db	0,490	**0,635**	**0,823**	0,230	0,417	0,120
Bourdon Cancellation Task						
PROD	0,101	**0,817**	**1,020**	**0,693**	**0,925**	0,415
COR	0,313	**0,876**	**1,214**	**0,599**	**0,982**	0,458
B	**0,726**	**0,773**	**0,806**	0,135	0,191	0,055
$PROD_1$	0,221	0,201	0,515	0,458	**0,765**	0,351
$PROD_2$	0,207	**1,081**	**0,850**	**0,832**	**0,681**	0,100
$PROD_3$	0,198	**0,626**	**0,981**	0,444	**0,830**	0,444
$PROD_4$	0,091	**0,801**	**1,228**	**0,618**	**1,048**	**0,558**
$PROD_5$	0,130	**0,794**	**0,902**	**0,609**	**0,780**	0,383
M_1	**0,844**	0,548	**0,956**	0,504	0,056	0,531
Digit Symbol Substitution Test						
S_{cor}	**0,700**	**0,931**	**1,733**	0,370	**1,215**	**0,703**

Според Cohen [46] размерът на ефекта е малък, ако попада къде да е в интервала от стойности между 0,2 и 0,5; умерен, ако се разполага между 0,5 и 0,8 и голям в случаите, когато надвишава 0,8. За нашите резултати d варираще между 0,552 (за размера на ефекта на разликата между изпълнението на ПР и М/СЕ на първото условие на SCWT) и 1,773 (за размера на ефекта на разликата между изпълнението на ЗК и М/СЕ на DSST) (Табл. 5).

ЗДДЛ

В областта на паметовите функции среден размер на Cohen's d бе установен за разликите между ЗК и Е, ПР и М/СЕ и Е и М/СЕ на спонтанно възпроизведените час след прочитането им думи и на всички междугрупови разлики за подпомогнатото им (с нов прочит) възпроизвеждане, както и на някои от разликите за индексите на репродукция – за успеваемост на репродукцията между ЗК и Е и Е и М/СЕ и за средната успеваемост на възпроизвеждане между Е и М/СЕ. Всички останали междугрупови разлики бяха с голям размер на ефекта – разликата между ЗК и М/СЕ за възпроизвеждането след 1 час и за двата индекса за репродукцията, тази между ПР и М/СЕ на същите тези индекси и тази между ЗК и Е на средната успеваемост на възпроизвеждане (Табл. 5).

SCWT

Разликите между ЗК и ПР и ЗК и М/СЕ за основния индекс на изпълнението – индекса на интерференцията (T_3 - T_2) – попаднаха в областта на голям размер на ефекта, а тази между ЗК и Е беше с умерен такъв (Табл. 5).

TMT

От изчислените три междугрупови разлики за TMT-A две бяха със среден размер на ефекта: ЗК и М/СЕ; Е и М/СЕ, а една – с голям: ПР и М/СЕ (Табл. 5).

DB

В този показател междугрупови разлики открихме между ЗК и Е – размерът на ефектът се оказа среден и между ЗК и М/СЕ с голям размер на ефекта (Табл. 5).

DSST

Установените разлики между ЗК и Е, ЗК и М/СЕ и ПР и М/СЕ се оказаха големи по размера на ефекта си. Останалите две статистически значими разлики – между ЗК и ПР и между Е и М/СЕ бяха със средни размери на ефекта (Табл. 5).

Когнитивни показатели в светлината на афективните симптоми – корелации; контрол; междугрупови разлики; размер на ефекта

С оглед на добре документираните литературни данни за влияние на афективните симптоми (вкл. на субклинично ниво) върху познавателните процеси [31, 34] решихме да проверим има ли взаимна връзка между наличието им в различните групи и констатираните промени в когнитивните домени.

За целта проведохме непараметрична корелация на Spearman между точките на всяка от скалите за оценка на афективни симптоми и подбрани когнитивни променливи – включихме онези от тях, на които първоначалната ANOVA демонстрира междугрупови разлики (само онези от тях, които позволяват директно тълкуване, а не са просто необходими за изчисляване на допълнителен индекс/променлива). Показателите, които демонстрираха наличие на асоциация подложихме на ANCOVA с ковариат резултата по съответната скала, за да проверим дали той би могъл да

обясни наблюдаваните статистически разлики. Променливите, демонстрирали корелация и с двете скали, подложихме на едновременен контрол за оценките по тях. Получените при този анализ статистически значими резултати подложихме на Sidak post hoc test за корекция при множествени сравнения, за да установим между кои точно групи е наличната разлика, след което определихме и размера на ефекта й.

Корелации с HAM-D и YMRS

Според получените резултати в групата ЗК оценката на YMRS не корелираше с нито един от показателите. Оценката по HAM-D демонстрира позитивна корелация с показателя за работна памет [r_S (24)=0,486].

В група ПР също не се откриха корелации с оценката по скалата за оценка на манийни симптоми. HAM-D обаче демонстрира негативна корелация с оценката на DB [r_S (26) = -0412] и позитивна корелация с броят символи, попълнени в рамките на DSST [r_S (26)=0,416].

В група Е, за разлика от предходните две групи, не наблюдавахме корелации между нито една от тестваните променливи и оценката по HAM-D. Тази група, обаче, беше единствената, в която се установи асоциация с оценката по YMRS. Открита беше една-единствена и то – позитивна корелация: с показателя за селективно внимание и контрол върху инхибицията [$T_3 – T_2$: r_S (28)=0,387].

В групата М/СЕ се откри също само една корелация и тя бе с оценката по HAM-D. Тази корелация – също както и в група Е – беше с показателя за селективно внимание и контрол върху инхибицията, но за разлика от Е тя беше негативна [r_S (30) = -0,369].

Всички установени корелации бяха слаби: по абсолютна стойност r_S се движеше в диапазона между 0,369 и 0,486, което съответства на споделена вариабилност между изследваните променливи (HAM-D/YMRS и съответен когнитивен показател) от 14,6% и 23,9%.

Контрол за HAM-D и YMRS и междугрупови сравнения

Горният раздел, описващ наличието на корелация между оценките по двете скали за оценка на афективни симптоми и когнитивните променливи, всъщност информира за наличието на взаимовръзка между тези показатели. За да изолираме изпълнението на участниците от влиянието на афективните симптоми, проведохме двукратна ANCOVA с независим фактор „група“ (и за двете) и зависими променливи – показателите, за които установихме корелация чрез гореописания метод. Останалите показатели не бяха включени в този анализ поради очевидното отсъствие на взаимовръзка (чието влияние да се изолира) с афективните симптоми. В първия анализ зависимите променливи бяха тези, демонстрирали корелация с оценката по HAM-D (с изключение на показалите корелация едновременно и с двете скали), а ковариат беше оценката по HAM-D. Вторият анализ беше аналогичен, но с два ковариата – оценките по HAM-D и YMRS и зависима променлива – единствената, която показа корелация едновременно и с двете скали (T_3-T_2), тъй като от корелацията ставаше ясно, че и двата вида афективни симптоми влияят върху нея.

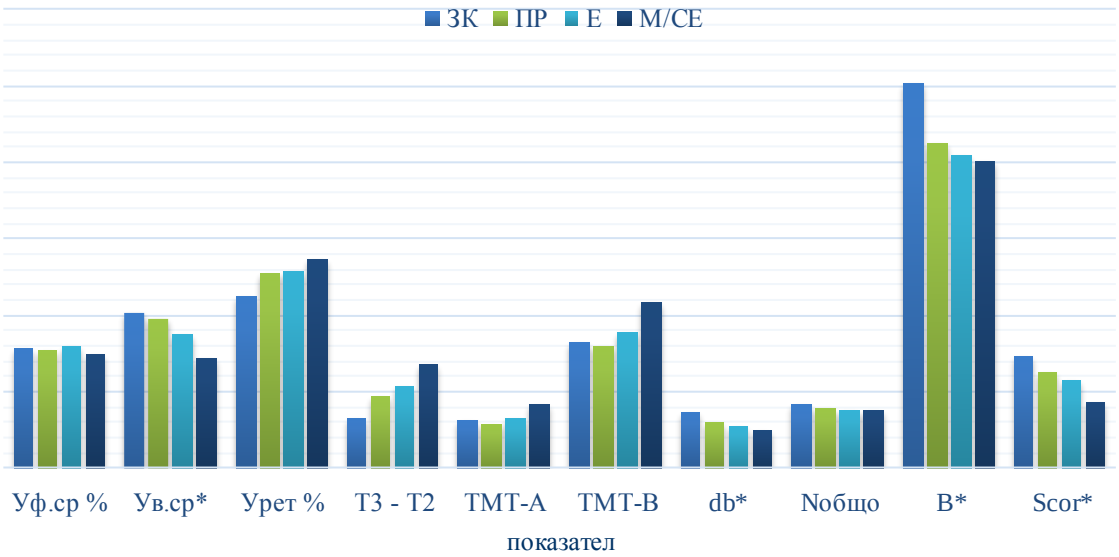
Тъй като YMRS не корелираше самостоятелно с нито една променлива, тази скала не беше включена като ковариат в отделна ANCOVA.

Контролът за депресивни симптоми доведе до минимални изменения в междугруповото разпределение на първоначално установените значими разлики на изследваните в анализа показатели. То се състои в появата на статистическа разлика между ПР и Е на показателя за скорост на обработка на информацията от DSST, която липсваше в базовите сравнения. Така се оказа, че изпълнението на този показател разграничава всеки две групи помежду им, като по качеството на изпълнението им те бяха подредени ЗК > ПР > Е > М/СЕ. Показателят за работна памет запази статистическата си значимост, както и междугруповото разпределение на значимите разлики и след контрол за депресивни симптоми. Подреждането на групите според изпълнението им на този показател бе както и на горния: ЗК > ПР > Е > М/СЕ.

ANCOVA, изпълнена едновременно с два ковариата – HAM-D и YMRS, не демонстрира статистически значими разлики между групите на единствената сравнявана променлива (T_3-T_2).

Така, след взимане под внимание на влиянието на афективните симптоми се очертаха следните окончателни статистически значими междугрупови разлики: репродукция – ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ; работна памет – ЗК>Е, ЗК>М/СЕ; устойчивост на вниманието – ЗК>ПР, ЗК>Е, ЗК>М/СЕ; скорост на обработка на информацията – ЗК>ПР, ЗК>Е, ЗК>М/СЕ, ПР>Е, ПР>М/СЕ, Е>М/СЕ.

Фигура 10: Окончателно представяне на групите на изследваните променливи.



*- Показател, в който е установена статистически значима разлика

Размер на ефекта

За всяка от описаните по-горе междугрупови разлики бе определен размерът на ефекта. Сред получените стойности доминират тези в диапазона на голям и умерен размер. Една-единствена разлика бе с малък размер на ефекта – тази между ПР и Е на показателя за скорост на обработка на информацията. Разликата между ЗК и ПР на същия показател бе с умерен размер на ефекта, а останалите четири междугрупови разлики бяха големи по размер на ефекта. Двете междугрупови разлики на показателя за работна памет бяха умерена между ЗК и Е и голяма между ЗК и М/СЕ по размера на ефекта си.

Когнитивни показатели – клинична значимост

Както е известно, при пациентите с БАР, се установяват нарушения в широк набор от познавателни функции независимо от фазата на заболяването в момента на изследването. Мнозинството автори, обаче, съдят за наличието или отсъствието на нарушение по наличието или отсъствието на статистически значима разлика в изпълнението между тестваните групи. Всъщност, тя само ни показва, че представянето на някоя/и от групите на даден тест се различава от представянето на друга/други с по-висока от случайната вероятност без да ни информира колко участници от всяка сравнявана група демонстрира дефектно изпълнение. Възможно е както повечето ИЛ от дадена група да се справят по съществено различен начин от другата сравнявана група, така и статистическата разлика да се дължи на голямо отклонение в изпълнението на малък брой ИЛ, като във втория случай установеното отклонение не би било представително за групата и би попречило на генерализацията на извлечените от получените резултати заключения. Определянето на размера на ефекта привнася допълнителна ценна информация, но и той не е достатъчен за съставяне на обосновано становище относно представителността на получения резултат за изследваната популация. Ето защо следващата стъпка, която предприехме в усилията си да анализираме набраните данни, бе да направим опит за обективна преценка каква част от ИЛ във всяка от групите демонстрира отклонение спрямо нормата. С тази цел приехме изпълнението на ЗК за „норма“. Граница на отклонение дефинирахме като изпълнение под 5 ‰ или 2 СО под изпълнението на ЗК. Тази гранична стойност е твърде консервативна и изключва от анализа участниците с по-леки нарушения [117, 190]. На тази основа изчислихме относителния дял участници във всяка от четирите групи, които попадат в областта на отклонение за поне един (кой да е) когнитивен показател. Резултантните стойности, получени след контрол за афективни симптоми, не отразяват адекватно клиничната реалност. Твърде рядко събитие е да се постигне пълно синдромно възстановяване със снижаване на психопатологичните симптоми до пренебрежимо ниско ниво или дори до пълното им отсъствие. В обичайната клинична действителност голяма част от пациентите с БАР се представят с различни комбинации от вариабилни по изразеност остатъчни афективни симптоми, които дооформят и цялостния индивидуален когнитивен профил. Когато става въпрос за клиничната важност на отклоненията, според нас се подразбира, че е необходимо изчисленията да се извършват върху неконтролираните данни, тъй като те са набрани от пациенти, срещани в ежедневната клинична практика. Самите познавателни функции, които изследвахме в този анализ, бяха съобразени с величината на статистически значимите разлики (и не толкова с

размера на ефекта им), получени при анализа на суровите данни, както и с функцията, която представляват. Постарахме се да включим в анализа поне по една променлива за всяка когнитивна функция, както и тест с най-демонстративни разлики, като добавихме и две от променливите с ясна тенденция към статистическа значимост (TMT-B и успеваемост на ретенцията) поради важността им за функционирането.

Така открихме, че относителният дял на участниците, които не изпитваха затруднения в нито една област на познавателните функции, намалява прогресивно от ЗК към М/СЕ, като едва 20,7% от последните функционираха на сравнимо с хората без психично разстройство ниво. Останалите 79,3% от пациентите в маниен или смесен епизод изпитваха затруднения в поне един познавателен процес. С резолюцията на епизода вероятно настъпва поне частично възстановяване (подобряване на функционирането или пълно възстановяване в някои, но не във всички функции), предвид това, че относителният дял на пациентите в еутимия с когнитивни отклонения бе значително по-малък – 42,9% от тях функционираха безпроблемно. Родствениците на пациенти се справяха още по-добре, като 61,5% от групата демонстрира задоволително функциониране, но и те не достигнаха нивото на контролите, сред които 70,8% се справиха в границите на незасегната в нито една област когнитивна годност. Дяловете на ИЛ в четирите групи, които не/изпитваха когнитивни затруднения обусловиха наличието на значими междугрупови разлики – χ^2 (3)=17,1, p=0,001.

Същевременно, сред индивидите с нарушения в групи ЗК и ПР преобладаваха значително тези с отклонение в един за сметка на повече от един когнитивен показател. При ЗК от установените общо 29,2% с нарушение едва 4,2% изпитваха затруднения в повече от една функция, а съотношението между нарушение в една спрямо повече от една функция бе 6:1. При ПР то бе малко над 2:1 (нарушение в 1 показател: 26,9%; в повече от 1 показател: 11,5%), а в групата Е то бе редуцирано още повече и достигна 1.6:1 (1 показател: 35,7%; > 1 показател: 21,4%), за да се обърне при М/СЕ – 0.35:1 (1 показател: 20,7%; > 1 показател: 58,6%). И тук наличните междугрупови разлики бяха с висока статистическа значимост (Chi-square test: χ^2 (6)=28,7, p<0,001).

По отношение на отделните засегнати функции, ЗК и ПР бяха групите с най-висок относителен дял когнитивно съхранени по множество когнитивни показатели, като вкл. и в двете групи нямаше ИЛ с нарушение по показателя S_{cor}. 100% от ИЛ в група ЗК се справяха оптимално и на задачите за оценка на селективно внимание, и устойчивост на вниманието, а в група ПР – на тези за скорост на обработка на информацията. Най-разпространеният дефицит в тези групи беше в репродукция, превключваемост на мисловните схеми и работна памет за ЗК (по 8,3% за всеки домен) и селективно внимание, работна памет, репродукция и устойчивост на вниманието за ПР (съотв.,15,4%, 11,5% по 7,7%).

В група Е като цяло процентът засегнати от когнитивни нарушения лица се движеше между този на ПР и М/СЕ. Най-разпространен в тази група беше дефицит в работна памет, скорост на обработка на информацията (DSST), устойчивост на

вниманието и репродукция (25,0%, 21,4% и по 14,3% съотв.), а най-рядко засегнати се оказаха ретенция, превключваемост на мисловните схеми (0% и 3,6% съотв.).

Пациентите по време на маниен епизод се оказваха най-често засегнати от познавателен дефицит. В тяхната група бяха най-високите проценти индивиди с непълноценно функциониране за всеки от показателите с единствено изключение за домена на работната памет, в който най-голям брой (респ. процент) засегнати се отнасяха към групата на Е. Относителният дял на засегнатите варираще в широки граници, като в най-високата си стойност засягаше повече от половината от участниците в групата (психомоторна скорост по DSST – 53,3%). Разпространен дефицит сред пациентите в екзацербация се откри и в един от показателите на паметта – репродукция, която се оказа нарушена при близо половината от извадката (43,3%). Малко по-ограничени, но все пак най-изразени от всички групи непълноценности се откриха и по отношение на показателя за устойчиовст към интерференция (26,7%), устойчивост на вниманието (24,1%) и по-малко – при изпълнението и на двете части на ТМТ (по 20,0%), и работна памет (16,7%), но най-рядко засегната в домена на паметта се оказа ретенцията – дефицит в тази област изпитваха само двама пациента, които представляват 6,7% от групата.

Подреждането на групите според отн. дял ИЛ с нарушение във всеки от домените бе както следва : Ув.ср: ПР > ЗК > Е > М/СЕ; Урет: Е > ПР > ЗК > М/СЕ; T_3-T_2: ЗК > Е > ПР > М/СЕ; ТМТ-А: ПР > ЗК > Е > М/СЕ; ТМТ-В: Е > ПР > ЗК > М/СЕ; db: ЗК > ПР > М/СЕ > Е; В: ЗК > ПР > Е > М/СЕ; Scor: ЗК = ПР > Е > М/СЕ.

Когнитивни показатели и ниво на функциониране – корелация с GAF

Накрая, за да оценим въздействието, което описаните дотук нарушения оказват върху функционирането на пациентите, корелирахме оценката по GAF с някои от изследваните неконтролирани показатели. Подборът на въпросните променливи беше мотивиран от изброените в предходния раздел съображения за постигане на максимално доближаване до клиничната действителност. Използвахме показатели, при които бяхме регистрирали значими междугрупови разлики при post hoc сравнението на суровите данни, като се постарахме да включим представител на всеки когнитивен домен.

Нивото на функциониране, отразено чрез скалата GAF действително демонстрира взаимовръзка с някои от когнитивните показатели, различни по време на и извън афективен епизод. При еутимните пациенти решаваща за функционирането се оказа устойчивостта на вниманието [r_s (28)=0,444, p=0,018], докато при тези в маниен или смесен епизод най-изразена асоциация с него демонстрираха устойчивостта към интерференция и двата теста за изследване на скоростта на обработка на информацията [T_3-T_2: r_s (30)= -0,476, p=0,008; TMT-A: r_s (30) = -0,407, p=0,025; DSST: r_s(30)=0,371, p=0,044]. Всяка от споменатите корелации бе статистически значима и при всичките, позитивните се асоциират с по-високо ниво на функциониране при по-добър резултат на съответния показател, а негативните – с по-ниско ниво при по-слаб резултат, съотв. Всички споменати значими корелации обаче бяха и малки по сила. Макар и най-силна от всички, негативната корелацията между контрола върху инхибицията и GAF, наблюдавана в групата М/СЕ, обяснява едва 22%

от споделената вариация в двата показателя (R^2=0,226). Най-слаба от своя страна бе асоциацията между GAF и скоростта на обработка на информацията (DSST), чието вариране обяснява едва 14% от вариацията на GAF (R^2=0,138).

Обсъждане

Когнитивни показатели

Памет – ЗДДЛ

Тестът за заучаване на 10 думи на Лурия, подобно на по-широко използваните в западната литература CVLT, RAVLT, дава възможност за диференцирана оценка на състоянието на компонентите на вербалната памет: процесите заучаване, фиксация, ретенция и репродукция. Използването му предоставя възможността да се прецени ползата от относително непознат досега инструмент за преценка на състоянието на паметта в тази популация. Въпреки задълбоченото литературно дирене, не открихме изследване при пациенти с БАР, в което той да е бил използван. В настоящото проучване прилагането му демонстрира редица отклонения при групите ИЛ спрямо ЗК, което е показател за нарушаване на поне някои паметови процеси. Средният брой възпроизведени от ИЛ думи при всеки от първоначалните 5 прочитания на тестовия набор се използва за оценка на няколко паметови параметра – от една страна участва в изчисляването на два индекса, даващи представа за интактността на фиксацията, а от друга – служи за построяване на т.нар. крива на запаметяване, която разкрива състоянието на процеса на заучаване. Манийните пациенти не се отличават статистически в изпълнението си от ЗК по нито един от изброените 5 показателя (брой думи), макар в действителност да възпроизвежат по-малко думи от контролната група. Междугруповата разлика в броя възпроизвеждани думи е относително постоянна с напредване на поредността на прочитанията. Освен това, при всеки последващ прочит, пациентите възпроизвеждат повече думи от предходния. Това придава характерен вид на тяхната крива на запаметяване: тя е ясно отделена от плавно възходящата крива на ЗК, но остава успоредна на нея. Подобен модел е типичен за индивиди без затруднения в заучаването на нов, непознат материал. Липсата на отлика от изпълнението на ЗК се потвърди и от проведения анализ (ANOVA с повтарящи се измервания), който не демонстрира статистически значима интеракция група/прочит и това още веднъж потвърждава сходството в изпълнението на двете групи. Тези данни ни дават солидна увереност, че пациентите с БАР по време на маниен или смесен епизод не изпитват значителни нарушения в заучаването на информация. Статистически значима разлика между ЗК и М/СЕ не се установява и при сравняването на производните индекси на фиксация ($У_{ф.ср.}$ и $У_{ф.макс.}$). Това обаче не важи за показателите, които представят останалите паметови процеси – ретенция и репродукция. Броят думи, възпроизведен след час разсейващи занимания, участва в изчисляването на два индекса, които оценяват процеса на извличане на информация от паметта – успеваемост на репродукция и средна успеваемост на възпроизвеждане, а също и в изчисляването на индекса за оценка на процеса на

съхраняване на придобитата информация в паметта – успеваемост на ретенция. Вторият показател, който участва в оценката на състоянието на съхраняване на придобита информация, е броят думи, възпроизведени след „подсказване“ под формата на поредно, шесто прочитане на думите с последващо възпроизвеждане непосредствено след спонтанното им припомняне след час. И двата показателя демонстрират статистически значима разлика между групите ЗК и М/СЕ. Същото важи за двата индекса на репродукцията, но не и за индекса на ретенция. Ето защо можем да заключим, че при манийните пациенти репродукцията е дефинитивно нарушена, но ретенцията е интактна. Получените данни следователно позволяват да обобщим, че сред пациенти с БАР в маниен епизод процесите на заучаване, фиксация и ретенция са незасегнати, но репродукцията е увредена.

Еутимните пациенти също демонстрират редица отлики в изпълнението си спрямо ЗК, като същевременно по представянето си много наподобяват групата М/СЕ. Също както тях, те не се отличават статистически от ЗК по броя възпроизведени думи при първите 5 повторения. Много сходна на тяхната изглежда и кривата им на запаметяване. Нейният ход може също да се опише като плавно движещ се нагоре с напредване на задачата. При това, тя почти напълно се припокрива с кривата на запаметяване на ЗК. Всичко това свидетелства за напълно интактен процес на заучаване. Тук е мястото да се отбележи и че въпреки липсата на статистически разлики между изпълненията на трите групи (ЗК, Е, М/СЕ) средните стойности на петте показателя за заучаване и кривите им на запаметяване ясно показват наличие на спад в изпълнението на пациентите в маниен епизод и пълното му възстановяване до нивото на ЗК в еутимия, макар описаният спад да не може да се охарактеризира като изразено нарушение. Предвид гореописаното, логично е да се очаква и отсъствие на междугрупова разлика в индексите за фиксация и такава действително не се открива при никоя двойка групи (ЗК, Е, М/СЕ). Тази находка отхвърля наличието на дефицит във фиксацията при еутимни биполярни пациенти.

Както при М/СЕ, така и при Е не се регистрира нарушение в ретенцията, представена чрез показателя успеваемост, но се открива дефицит в репродукцията, изразена чрез описаните показатели. Те отличават статистически Е и от М/СЕ. Всъщност, изпълненията на Е и М/СЕ при сравняването им със ЗК са идентични на всички паметови показатели с изключение на един – броят думи възпроизведени след час при подсказване, на който разлика между Е и ЗК отсъства. Следователно, паметовите процеси като цяло функционират сходно по време на маниен епизод и в еутимия, но регистрираните нарушения в репродукцията са по-слабо изразени при Е. Явно, статутът на болен е свързан с непълноценност в извличането на информация от паметта, която се задълбочава в мания и се подобрява, но не се възстановява напълно при отзвучаването на епизода.

Първостепенните родственици на пациентите не демонстрират никакви отклонения в изпълнението си. То е статистически напълно неотличимо от това на контролите, а абсолютните стойности на показателите за двете групи са много близки, някои дори припокриващи се. Както се подразбира от това, ПР се отличават от М/СЕ и по двата индекса за възпроизвеждане, което говори за пълната съхраненост на паметовите функции в тази популация изследвани лица.

В нито една от групите наличните афективни симптоми не корелират с кой да е от индексите, демонстрирали нарушение. Дефицитът е налице независимо от резидуалните афективни симптоми в еутимия и от тежестта на манийния епизод. Това ни дава основание да го разглеждаме като наистина трайна, присъща за БАР характеристика. Освен това този дефицит е значително изразен – изчисленият размер на ефекта е умерен или голям.

Описаните дотук резултати отразяват статистическата обработка на средните групови стойности. Във всяка група има индивиди, които функционират в двете крайности на съответните разглеждани променливи – с липсващ и с тежко изразен дефицит. Следователно е възможно, макар да липсват статистически разлики между групите, във всяка от тях да има лица, които се справят незадоволително и в този смисъл – дефицитно по сравнявания показател. Ако техният брой е голям, това добива клинична значимост, тъй като налага съобразяване в клиничната практика. За да хвърлим светлина и върху този въпрос, проведохме анализ на клиничната значимост на подбран набор от показатели, като приехме изпълнението на ЗК за норма, а резултат, попадащ отвъд 5‰, респ. 2СО извън нея – за дефицит. Прилагайки този метод за един от индексите на репродукция открихме, че описаното нарушение се забелязва при 1/6 от пациентите в еутимия и при почти половината (43,3%) от тези в мания. Разгледани в съвкупност, данните за статистическа значимост, РЕ и клинична значимост подчертават изразеността и разпространеността на нарушението в репродукцията. Изглежда че по-голямата част от афективно стабилните пациенти се справят с извличането на информация от паметта си добре – на нивото на индивиди от популацията без психична болест. Същевременно, една немалка част от тях изпитват затруднения в тази област, изразени в достатъчна степен, за да се обоснове наличната значима разлика със ЗК с умерен РЕ. Нарастването на отн. дял засегнати от 14% в Е до 43% в М/СЕ пък демонстрира ясно задълбочаването на нарушенията, свързано с разгръщането на епизод. Известна е и голямата важност на паметта за общото ниво на функциониране на пациентите [145]. По тези причини решихме да проверим каква част от тях изпитват затруднения (спрямо популационната норма) и в ретенцията, като анализирахме клиничната значимост на успеваемостта на ретенцията. Резултатите от този анализ само подкрепиха горното заключение за отсъствие на нарушение в този поддомен на паметта като цяло – нито един от еутимните и само 7% от манийните пациенти се затрудняваха да съхраняват информация за продължителен период от време.

Почти универсално е прието, че паметта е сред значително нарушените когнитивни домени при пациенти с БАР независимо от етапа на болестта (първи или последващ епизод) [58, 128, 185], спецификите на синдрома (с/без психотични симптоми) [32, 181], лечението [30], полярността (депресия/мания/еутимия) [30, 42, 122, 145, 220, 239], а понеже редица проучвания демонстрират нарушение и при родствениците на пациенти [22, 148, 177, 183], паметта е предложена като подходящ ендофенотипен маркер на разстройството [223]. Нашите резултати също показват нарушение в паметта, но то е тясно фокусирано – засегната е единствено репродукцията на предварително съхранена в паметта информация и то – само в групите с БАР. Според получените от нас данни не страда нито заучаването, нито фиксацията, нито консолидацията. Този извод е в явно противоречие с повечето

публикации по темата [122, 155, 185]. Предвид това несъответствие с литературните данни (по отношение и на фиксация, и на ретенция, и на заучаване), едва ли е смислено причините за него да се търсят в определени характеристики на изследваните от нас групи (вж. 135). По-вероятно е значение да имат психометричните характеристики на използвания от нас инструмент. ЗДДЛ, макар и много сходен с обичайно използваните CVLT и RAVLT, се отличава от тях по редица свои свойства. Една съществена и, твърде възможно, обвързана с описаното несъответствие особеност, е броят на използваните думи-стимули. Оценката на паметта със ЗДДЛ се основава върху последователното представяне и възпроизвеждане на списък от 10 думи, докато броят на думите е 16 за CVLT и 15 за RAVLT. Възможно е десетте думи от ЗДДЛ да не са достатъчни за улавяне на налични иначе нарушения във фиксация и/или ретенция и така да замъгляват потенциално присъстващ контраст между групите („ceiling effect“). Улавянето на разлики в репродукцията пък вероятно е свързано с една друга характеристика на теста – високото екзекутивно натоварване при изпълнението му. Списъците от думи, прилагани в този тип тестове, могат да бъдат изградени на два принципа: наличие на някакъв обединяващ признак между определени думи или групи от тях (както е при CVLT) и пълно отсъствие на каквото и да било сходство между думите, какъвто е случаят с RAVLT и ЗДДЛ. Вторият тип тестове са по-трудни, тъй като изискват повече усилия за изграждане на стратегии за кодиране и извличане на информация. При CVLT възможността за категоризация на думите подпомага изпълнението, тъй като дава възможност за тяхното семантично групиране още при заучаването им (такава стратегия на избор всъщност ползват индивиди без психично разстройство). RAVLT и ЗДДЛ не дават такава възможност, което натоварва повече екзекутивните функции. Това се потвърждава и от обичайно малко по-ниските резултати, получавани с RAVLT, отколкото с CVLT [212]. Така, дори недостатъчно специфичен, за да улови може би леки паметови нарушения, тестът, заради екзекутивния си компонент, успява да улови такива „привидно“ паметови, но по-скоро дължащи се на екзекутивни нарушения проблеми. Подобна теория е вече формулирана и е потвърдена чрез различни методи: чрез контрол за екзекутивни функции на изпълнението на паметта [Thompson JM, et al, 2009 – цит. по 135] и чрез сравняване на екзекутивно повече и по-малко натоварени тестове [135]. Показано е и колко важно за последващото възпроизвеждане е да се използват организационни стратегии при заучаването [64]. Изказана е и теза за нарушение в репродукцията, а не във фиксацията на информация в паметта по време на маниен епизод [140]. Ние не сме в състояние да предложим дефинитивно решение на този проблем, тъй като подобен изследователски въпрос не е залегнал изначално в плана на предственото изследване и съответно, сред проведените от нас анализи не са търсени такива корелации и не е извършен контрол за екзекутивни функции върху изпълнението на ЗДДЛ. Не можем и да бъдем категорични в твърдението си, че регистрираните от нас разлики с литературните данни могат да бъдат обяснени именно със „ceiling effect“, но според нас съображенията, които представяме, предоставят смислени и правдоподобни обяснения.

В съответствие с достъпната ни литература РЕ на нарушението в репродукцията е между умерен [184, 230] до голям при еутимия [20, 122] и голям при мания [42, 122].

Сред известните ни малко на брой публикации на проучвания върху клиничната значимост на нарушенията в когницията при БАР, само една представя относителния дял пациенти с дефицит по домени [225]. Това проучване, обаче, предоставя само частична възможност за сравнение с нашите резултати, тъй като е само върху еутимни биполярни пациенти. Не ни е известно някой да е проучвал разпространеността на дефицита в друга фаза на разстройството, както и при здрави родственици на биполярни пациенти (с единствено изключение за устойчивостта на вниманието при тях). Така нашите резултати за клинична значимост в М/СЕ и при ПР – както по изолирани домени, така и по брой засегнати когнитивни области – са първи в познатата ни литература.

Изследването на клиничната значимост в проучването на Thompson et al. е аналогично на нашето по подхода си: те използват средните стойности на резултатите на ЗК, за да определят една „норма“ и приемат за дефицит изпълнение с 5‰ (респ., 1,64 СО) под нейната стойност. Така 21% от тяхната група еутимни пациенти се оказват с наличен дефицит [225], което е малко повече от нашите 14,3%, но разликата може да се обясни добре чрез вече анализираните по-горе разлики в използваните тестове за вербална памет: за разлика от нас, в изследването си Thompson et al. работят с RAVLT.

В обобщение, изпълнението на изследваните групи на задачата за заучаване на 10 думи на Лурия разкрива дефицит на възпроизвеждането сред пациентите, който не се наблюдава при техните родственици. При това се оказва, че нарушението е по-леко и по-ограничено в Е, отколкото в М/СЕ, но при всички случаи е тежко изразено. Подобен дефицит не е характерен нито за заучаване, нито за фиксация, нито за ретенция, които са напълно съхранени във всички групи. Наличието на дефицит в репродукцията в двете групи пациенти сочи, че той е независим от фазата на болестта, но от друга страна липсата му при ПР го обвързва строго със статута на „болен“ и не позволява на него да се гледа като на възможен ендофенотипен белег. Високият брой засегнати пациенти обаче определя високата му клинична значимост.

<u>Селективно внимание/контрол върху инхибицията – SCWT</u>

Селективното внимание/инхибиторният контрол върху вниманието е първият сред основните компоненти на ЕФ, чиято функция решихме да проучим в нашите групи пациенти и родственици на пациенти с БАР. Тестът на Stroop е един от най-често използваните неврокогнитивни инструменти за тази цел (а и въобще). Нашите резултати от приложението му демонстрират наличие на статистически значими разлики в изпълнението на всяко от условията на теста – при първите две Е и М/СЕ се отличават от ЗК, а при третото от ЗК се отличават и ПР. Същевременно, при проследяване на изпълнението на всяка от групите с напредването на задачата от условие 1 към условие 3 се забелязва характерното за теста удължаване на времето за изпълнение вътре в групата. Очевидно обаче това забавяне е диспропорционално изразено между различните групи, като нараства от ЗК към М/СЕ, където е най-голямо, обуславяйки наблюдаваните статистически разлики. Особено внимание заслужава удължаването на времето за изпълнение на условие 3 спрямо условие 2, което съответства на показателя T_3-T_2 и е всъщност индикаторът за състоянието на инхибиторните процеси. То също е най-слабо изразено при ЗК, следвани от ПР,

нараства допълнително при Е, за да достигне максимум при М/СЕ. От тези резултати става ясно, че с прехода от „здраве“ през „фамилна обремененост“ към „афективно стабилен“ и до маниен пациент за участникът става все по-трудно да потиска нерелевантната за изпълнението на задачата информация. Това пък определя домена на селективно внимание/контрол върху инхибиторните процеси като дефицитен и в трите изследвани групи. Следователно не би било грешно да се предположи, че той има потенциал да се превърне в ендофенотипен признак. Анализът на изпълнението на този показател продължи с търсене на асоциация между резултата на всяка от групите и регистрираните афективни симптоми. Такива връзки открихме само в две от групите – YMRS корелираше с индекса за потискане на интерференцията в Е, а HAM-D – в М/СЕ. За да неутрализираме влиянието на афективните симптоми, включихме изследваните променливи в ANCOVA с T_3-T_2 като зависима променлива, а оценките по двете скали като ковариати. Резултатите от този анализ бяха несигнификантни, което показва, че наблюдаваните в базовото сравнение статистически разлики могат да се обяснят изцяло с наличните депресивни и манийни симптоми и без тяхното влияние групите стават практически неразличими. Така, след проведените статистически тестове се налага заключението за липса на нарушение в тази функция у коя да е изследвана група. Очевидно, селективното внимание/инхибиторният контрол не изпълнява някои от базовите критерии за ендофенотипен маркер. Въпреки това включихме и този когнитивен домен в анализа за клинична значимост и се оказа, че при 26% от пациентите в епизод е налице отклонение с поне 2 СО спрямо приетата за „норма“ средна стойност при ЗК. Както и в случая с репродукцията, при измеримо малцинство от пациентите след резолюцията на епизода отклонението изчезва (съхранява се само при 10% от Е), т.е. при повечето ИЛ нивото на функциониране на селективното внимание/способността за контрол върху инхибицията се възстановява до популационната норма. Интерес поражда находката, че нарушението в селективното внимание се отчита при по-голям относителен дял ПР, отколкото Е: малко над 15%. Възможно обяснение за това неочаквано явление може да се търси в метода на набиране и състава на изследваните групи – групата на ПР се състои практически почти изцяло от индивиди, които макар и да са първостепенни родственици на биполярни пациенти, не са родствени с пациентите, съставящи група Е. Разбира се, възможни са и други обяснения за описаното наблюдение.

Когато опитахме да сравним получените от нас резултати с тези в публикуваната вече литература, се натъкнахме на известни затруднения. Действително, селективно внимание/контрол върху инхибицията са сред най-често проучваните познавателни процеси при БАР, а тестът на Stroop – сред най-често прилаганите инструменти за тази цел. Голяма част от публикациите по темата обаче страдат от редица методологични недостатъци, които ги отличават от актуалното проучване и затрудняват директно съпоставяне на резултатите. Една доста голяма пропорция от по-ранни изследвания (вкл. няколко мета-анализа) установяват нарушения с обикновено умерен РЕ сред еутимни пациенти, но без никакво съобразяване с влиянието на резидуалните афективни симптоми [20, 122, 184, 230]. При набиране на пациентската група така, че остатъчните афективни симптоми да са наистина пренебрежимо ниски, разлика със ЗК всъщност не се открива [39], а при провеждане

на анализ за контрол на влиянието на налични депресивни и/или манийни симптоми липсва дефицит [140] или в най-добрия случай той е с малък към умерен РЕ [225].

Не по-малко противоречиви са и резултатите сред манийни пациенти (впрочем, получавани чрез различни методи), в т.ч. и получените от съвсем актуални мета-анализи. Едно от най-влиятелните и цитирани проучвания върху когниция при БАР I по време на всички фази на разстройството постулира наличие на дефицит в селективно внимание/контрол върху инхибицията в маниен епизод на базата на установената високостепенна статистически значима междугрупова разлика в изпълнението [145]. Авторите на това проучване обаче се въздържат от изчисляване и представяне на РЕ на установената разлика, което затруднява преценката на благонадеждността на представените резултати. Нещо повече, без отчитане на възможното замъгляващо влияние на манийните и депресивни симптоми направените изводи следва да бъдат интерпретирани предпазливо. Всъщност, когато това влияние се отчете, се оказва, че нарушения по време на мания лисват [140]. Първият от двата известни ни скорошни мета-анализа показва наличие дефицит по време на първи епизод с умерен РЕ и липса на дефицит през последващата ремисия. Този мета-анализ обаче събира в групата „епизод“ пациенти с мания, хипомания, смесен епизод, депресия, с или без психотични симптоми, при това обединявайки в същата тази група и пациенти с БАР I и БАР II отново без да контролира за възможното влияние на налични афективни симотоми и това според нас прави достоверността на данните несигурна [128]. Вторият също се фокусира върху пациенти с първи епизод на БАР, но има преимуществото, че хомогенизира сборната си извадка само до манийни пациенти. И тук не се провежда контрол за афективния статус, но и без него нарушение сред пациентите не се открива [58]. Що се отнася до състоянието на селективното внимание/инхибиторните процеси у фамилно обременените за БАР родственици на пациентите, наличието на дефицит и при тях се поставя под въпрос от недостатъците на и без това не многото проучвания. Такъв например не е открит в две групи родственици на пациенти – едната, състояща се от първо- и второстепенни родственици съвместно, а втората от близнаци на пробандите – моно- и дизиготни съвместно [119]. Ясно е, че макар тези резултати да съответстват в крайна сметка на нашите, те би следвало да се приемат за достоверни едва след внимателна преценка. Обединяването в една група на родственици от различен порядък вероятно понижава, а може би дори неутрализира евентуално налична междугрупова разлика, тъй като е добре известно, че с отдалечаване на степента на родство рискът за БАР, а съответно и рискът за и степента на изява на когнитивни нарушения намалява. Факт е обаче и че доста по-добре издържано от методологична гледна точка проучване, фиксирано само върху високорискови родственици – потомци на пробанди, не открива нарушение в този домен на когнициятa [67]. Единственият известен на автора мета-анализ сред тази популация пък представя доказателства за наличие на нарушение с малък размер на ефекта при ПР, изтъквайки при това малкия брой налични и съответно анализирани публикации и разнородните (по степен на обремененост) групи родственици, изследвани от тях [20].

Що се отнася до клиничната значимост на налично нарушение в селективността на вниманието/контрола върху инхибицията, то и тук важат изложените при обсъждането на паметовите нарушения разсъждения: подобни данни за маниен

епизод и родственици не съществуват и следователно не може да предложим съпоставка с нашите резултати, а според единственото достъпно ни изследване, което определя самостоятелната клинична значимост на всеки домен на невропсихологичното функциониране в еутимия, 26% от афективно стабилните пациенти попадат с изпълнението си под 5‰ [225]. За сравнение, точно такъв е отн. дял пациенти с дефицит в нашата манийна група, докато едва 10% от група Е попадат сред увредените в този домен. Проучването на Thompson et al. е едно от добре проведените изследвания на когницията – двете сравнявани групи са над два пъти по-многобройни от нашите, по-добре напаснати по възраст и пол (макар съотношението на половете да е обратно на това в нашите групи, то е напълно идентично при ЗК и Е), със сходни оценки на резидуалните афективни симптоми. Единственият възможен източник на това противоречеие е характеристиката на клиничния ход на еутимната група на Thompson et al., която е със ср. 6 години по-ранно начало и със ср. 7 години по-дълъг ход на болестта от анализираната от нас еутимна група. Следователно, възможно е пациентите на Thompson et al. да са по-увредени от нашите и съответно повече от тях да демонстрират клинично значим дефицит спрямо съответната норма.

Предвид горните доводи, смятаме за оправдано да обобщим, че нарушение в селективно внимание и контрол върху инхибицията се забелязва във всички изследвани групи. То обаче вероятно е продукт на афективните симптоми, с които показва корелация и изчезва напълно след отнемане на техния ефект. Съответно на това, този домен не е подходящ за ендофенотипен маркер на БАР, но това не го прави пренебрежим, тъй като над ¼ от клиничната популация пациенти в маниен епизод и 10% от тези в ремисия функционират с поне 2 СО под популационната норма.

Превключваемост на мисловните схеми – ТМТ-В

Превключваемостта на мисловните схеми е единият от двата подвида на втория основен компонент на ЕФ – когнитивната гъвкавост. Един от начините за тестване на тази познавателна годност е чрез ТМТ-В. Този тест присъства също често в комплекти инструменти при изследване на биполярни пациенти.

Изпълнението на ТМТ-В не успя да разграничи сравняваните групи, от което следва, че за нарушение в този компонент на ЕФ не може да се говори нито при ПР, нито при пациентите, било то еутимни или манийни. Общата междугрупова разлика, обаче, въпреки липсата на статистическа значимост, демонстрира такава тенденция, което показва, че макар и недостатъчно, за да отличи групите в статистически смисъл, изпълнението им все пак се е различавало значително. Предвид този резултат, при актуалния размер на изследваните извадки се налага заключението, че превключваемостта на вниманието е общо взето незасегната – както при пациентите, така и при фамилно обременените за БАР. Възможно е, разбира се, при увеличаване на броя ИЛ в групите да изпъкнат различия между някои от тях. Предходни изследвания на групи с размер и харктеристики, близки до нашите, също не откриват дефицит нито в Е, нито в М/СЕ [145], но това важи и за групи еутимни пациенти, двойно по-големи от нашата [225]. Едно съвсем ново проучване върху още по-голяма група (> 90 ИЛ с БАР I) демонстрира дефицит в превключваемостта на мисловните схеми по време на депресивен епизод, но още на 6-тата седмица от започване на

лечение той изчезва напълно [251]. Същевременно всички налични мета-анализи откриват нарушение извън афективен епизод – обикновено с умерен или голям РЕ [20, 30, 122, 184, 230], но половината от тях не изследват влиянието на резидуалните афективни симптоми [122, 184, 230], а останалите изрично подчертават високата хетерогенност на данните, показателна за липса на консистентност на резултатите от публикациите [20, 30]. Неяснотата по отношение на състоянието на тази функция е също толкова голяма и в маниен епизод, когато също като нас McGrath не открива дефицит сред пациентите [150]. Това важи и за проучването на екипа на E. Vieta, който подобно на нас изследва едновременно еутимни и манийни пациенти и не установява нарушение при никои от тях [145]. Същевременно, единият от двата известни ни мета-анализа [58, 122], включили манийна група, открива нарушение в нея (при това по-изразено, отколкото в еутимия, където също намира дефицит) [122]. Резултатите от него обаче би следвало да се интерпретират в светлината на посочените недостатъци. Вторият мета-анализ [58], фокусиран само върху пациенти с първи болестен маниен епизод, въобще не включва ТМТ-В. Също толкова неубедителни са и наличните данни при първостепенни родственици на пробанди с БАР I, при които има резултати и в подкрепа [20], и в опровержение на тезата за дефицит [67].

Предвид описаните разлики между литературните данни и собствените ни резултати, към настоящия момент този домен не изглежда подходящ за ендофенотип на БАР. Въпреки това, неглижирането му едва ли би било разумно, тъй като както се оказва, всеки пети пациент в мания демонстрира отклонение с над 2 СО от нормата (т.е. от резултата на ЗК). То се запазва при минимален дял пациенти в еутимия (само 1 от 28 ИЛ или 3,6% от Е) и е налице в също толкова малък процент участници от групите ПР и ЗК. Това навежда на мисълта, че то е по-скоро специфично за мания. Резултати, с които да съпоставим данните си за клинична значимост по наше знание не съществуват.

В заключение може да се обобщи, че като цяло както за ПР, така и за пациентите с БАР независимо от афективния им статус не е характерно нарушение в превключваемостта на мисловните схеми. Съществува обаче подгрупа от тях, която само по време на мания търпи влошаване в тази функция, което е достатъчно, за да я отграничи от нормата.

<u>Работна памет – DB</u>

Работната памет е третият централен компонент на ЕФ, а тестът за възпроизвеждане на поредица от цифри в обратен ред (Digit backwards) е един от най-често използваните тестове за преценка на състоянието й, вкл. в литературата за БАР. Прилагането му в изследваните в това проучване групи определя като дефицитно представянето на двете групи пациенти. Изпълнението на ПР на тази задача ги поставя между групите ЗК и Е, но не ги отличава статистически от едната или другата. Най-зле се справят със задачата пациентите в маниен епизод, но и тяхното изпълнение не е достатъчно влошено, за да ги отличи статистически значимо от еутимните пациенти или от ПР. Може да се допусне, че дефицитът в работната памет не е свързан с фамилния риск за изява на БАР, а със статута на болен, като е най-силно изразен по време на мания и се възстановява само частично в еутимия.

Очевидно засегнатите от разстройството не могат да използват пълноценно тази функция дори когато са в „ремисия“. С разгръщане на епизод за тях това става още по-трудно. Понеже резултатът от теста показа корелация с депресивните симптоми, го включихме в анализа за контрол върху тях. Наличните статистически разлики се запазват след провеждането му и са с умерен РЕ. Такъв дефицит във функционирането на работната памет е налице у всеки шести пациент в мания, у всеки четвърти в еутимия и у и всеки осми родственик на биполярен. Литературата изобилства от данни за по-тежък когнитивен дефицит по време на афективен епизод (независимо от полярността му), отколкото в еутимия и би могло да се предположи и че този дефицит ще е също и по-обхватен. Такова допускане е по-скоро „интуитивно“, тъй като в действителност липсват литературни данни, с които да съпоставим нашите резултати. Единствената възможност за сравнение дава вече обсъжданото изследване на еутимни пациенти от Thompson et al., чиито резултати са удивително сходни със собствените ни данни [225]. Тези находки подкрепят достоверността на получения от нас резултат за група Е, докато данните за групата М/СЕ могат да бъдат подложени на коментар и по-задълбочени разсъждения след по-нататъшно проучване, каквото несъмнено заслужават. И все пак, едно възможно, съвсем прозаично обяснение за наблюдаваното неочаквано явление се крие във факта, че мнозинството от пациентите в група М/СЕ не бяха изследвани и като част от група Е, след постигане на ремисия. Възможно е тези две групи да са съставени от пациенти с различия в някои неизследвани характеристики, които определят и различната честота на наблюдаваното нарушение.

Общо взето, нашите резултати са в унисон с публикуваните до момента литературни данни. Независимо от несъвършенствата на предходни изследвания – повече или по-малко хомогенни групи; наличие или липса на корелация и контрол за афективни симптоми; включване или изключване на определени придружаващи заболявания – повечето резултати са идентични поне по посоката си с нашите, което подкрепя валидността им. По време на маниен епизод, бил той пръв или пореден болестен епизод изобщо, обичайно се открива нарушение в работна памет [145, 239]. Такъв дефицит с умерен или голям РЕ се регистрира почти универсално и в единични проучвания [145, 159] и в мета-анализи [20, 30, 184, 230]. Малко са изследователите, които твърдят, че той напълно изчезва в ремисия [239]. Точно обратното – дефицитът в работна памет е най-консистентната находка в ремисия и то – още след първия маниен епизод [58]. Същевременно ПР не показват затруднения с този домен на когнитивно функциониране (както е и в нашата група) [67] или се набелязва само нарушение с малък РЕ [20].

Всичко казано дотук потвърждава дефинитивно наличието на изразен и разпространен дефицит в работна памет, асоцииран с БАР, но отхвърля вероятността той да носи и ендофенотипни характеристики.

<u>Вербална плавност – ТФВП</u>

Вербалната плавност, която също си поставихме за цел да тестваме в това проучване, е вторият подвид на когнитивната гъвкавост – също част от по-широката област на ЕФ. Ние изследвахме фонемната й (или буквена) компонента, натоварваща повече ЕФ, отколкото категорийната. Между нашите групи ИЛ не се очертава разлика

по този показател или дори подобна тенденция. Струва ни се основателно да предположим, че нарушение в този когнитивен домен не е присъщо нито за пациентите, нито за техните близки родственици и в този смисъл не може да попадне в когнитивен ендофенотип на БАР. До подобно заключение води и прегледа на публикациите по тази тема. Много проучвания с различен дизайн, характеристики и големина на сравняваните групи, с или без контрол за афективни симптоми не откриват нарушение по време на еутимия [39, 58, 69, 140, 145, 164], а онези, които демонстрират нарушение, са без контрол за афективни симптоми [230], имат гранична значимост и малък РЕ [122, 184, 225]. Един мета-анализ съобщава за умерен РЕ, но подчертава наблюдаваната голяма хетерогенност [20]. Както в еутимия, така и в мания преобладават негативните резултати [58, 140, 145, 150]. Ако все пак се открие нарушение, то е само с малък към умерен РЕ [122]. Едно проучване на високо-рискови за развитие на БАР индивиди (деца на пробанди) открива дефицит при тях [67], но то е сред малкото с подобна находка. Нито едно от включените в скорошен систематичен преглед проучвания не съобщава такива данни [183], а според мета-анализ родствениците на пациентите се справят по-зле от контролите, но не със статистически значима разлика [20]. Ние не потърсихме наличие на клинична значимост на възможно нарушение в този домен поради пълната липса на индикации за каквото и да било нарушение в нашите групи (при основните сравнения липсва дори тенденция към значимост). Ето защо не сме в състояние да предложим резултати в този аспект. Единственото известно ни проучване, което предоставя такива данни, открива дефицит у 11% от пациентите извън епизод [225].

В заключение, няма основание да приемем, че вербалната плавност за букви е подходяща за включване в когнитивен ендофенотип на БАР, тъй като за нея не е характерно нарушение нито у пациенти по време на маниен епизод, нито в еутимия, нито пък у фамилно обременени за БАР индивиди.

Устойчивост на вниманието – ВСТ

Устойчивостта на вниманието представлява особен интерес за изследователите на когницията при БАР. Лесно отклоняемото, разхвърляно понякога до степен на хаотичност внимание на манийните пациенти трудно може да остане незабелязано. Оттук идват и честите опити за количественото му охарактеризиране, а и големите надежди, които се възлагат върху потенциала му за ендофенотипен маркер. Ние също смятаме устойчивостта на вниманието за възможен, дори вероятен маркер за биполярност и поради това (както много изследователи преди нас) включихме в комплекта си неврокогнитивни инструменти тест, който я изследва,. Повечето от предшествениците ни използват за тестване на този домен някаква модификация на Continuous performance test (CPT), който го оценява чрез справянето с продължително реагиране на малко на брой, редки целеви стимули или чрез продължително въздържане от реагиране на малко на брой целеви стимули, представяни на компютърен екран [212]. За разлика от тях ние използвахме ВСТ. Доколкото сме информирани, този инструмент не е прилаган досега при БАР за изследване на устойчивост на вниманието. Неговото изпълнение също се основава върху успеваемостта на продължително мониториране за рядко настъпващ прицелен стимул, но изисква още и поддържане на висока зрителна селективност при висока скорост на работа, придружавана от репетитивна двигателна реакция [132].

В актуалното проучване всяка от изследваните групи се отличава статистически от ЗК, което показва нарушение на устойчивостта на вниманието и при ПР, и при Е, и при М/СЕ. Изразеността на това нарушение нараства в последователност от ПР през Е до М/СЕ, но без да се набелязват статистически значими междугрупови разлики. Показателят, използван за оценка на изпълнението, не показва корелация с оценката по нито една скала за афективни симптоми и не е обект на изследване с ANCOVA. Така РЕ на получените разлики е изчислен на базата на основните сравнения и се оказва умерен за ПР и Е и гранично голям за манийната група. Тъй като според получените резултати нарушението е налично както при ПР, така и при пациентите (при това - независимо от афективния им статус), то би могло да се включи в когнитивния ендофенотип на БАР. Освен това, дефицитът може да се смята за клинично значим, предвид широкия му обхват и в маниен епизод (24% от ИЛ), и извън такъв (14% от ИЛ). Изпълнение, отличаващо се с повече от 2 СО от това на ЗК се набелязва и у близо 8% от ПР. Нашите резултати като цяло преповтарят получените до момента от други изследователи. Повечето изследвания сред еутимни пациенти – както индивидуални [43, 118, 121], така и мета-аналитични [20, 122, 184, 230] откриват дефицит в устойчивост на вниманието. Според мета-анализите той е с умерен РЕ (какъвто е и в нашето проучване), вкл. много рано в хода на болестта – в ремисията след първия болестен епизод [58]. Съобщавани са и негативни находки [236], но резултатите от това изследване са от извадка с продължителност на болестта едва около 3 години и това не позволява съпоставка с нашите резултати, получени от проучване на пациенти с много по-дълъг ход на заболяването. Нещо повече, изследването на Trivedi et al. не само не търси корелации и не контролира за възможно влияние на налични субклинични афективни симптоми, но дори не съобщава техните средни стойности и така адекватни сравнения са неосъществими. Освен всичко изброено, изследваните от Trivedi et al. групи са твърде малки – само по 15 ИЛ, което понижава статистическата тежест на резултатите и следователно прави невъзможно и сравнението с други изследвания върху пациенти с кратък ход на БАР – напр., със споменатия обзор при ремисия след първи епизод [58]. От казаното дотук като цяло може да се заключи, че като че ли пациентите в еутимия изпитват значителни затруднения с поддържането на вниманието си дори съвсем рано в хода на болестта си. Към подобен извод насочват и изследванията на пациенти с БАР в мания, сред които се открива дефицит с умерен към голям РЕ (Cohen’s d = 0,799 в посочения мета-анализ и 0,806 според нашите резултати) [122]. Нещо повече, този дефицит е не само наличен по време на маниен епизод, но и съвместно с нарушението във вербална памет е негов мощен индикатор, като нарушенията само в тези две сред множество други мерки на когнитивното функциониране класифицират коректно 87% от манийните пациенти и 91% от всички манийни и контролни индивиди [42].

Отговорът на въпроса за състоянието на устойчивостта на вниманието при ПР остава несигурен, тъй като проведените изследвания върху този контингент са значително по-малко на брой, методологично уязвими, а и не всички от тях проучват този домен. Резултатите са противоречиви. Т. напр., едно проучване върху хомогенна извадка от сиблинги на пробанди с БАР открива дефицит в тази функция, но поради съвсем малкия размер на сравняваните групи, съставени от по 10 ИЛ, резултатите от него не могат да се приемат за безусловно валидни [235]. Друго, по-ново изследване

върху по-големи групи с основен обект деца на пробанди не открива нарушение [67]. Тези данни насочват към отсъствие на дефицит сред родните на пациенти, но коректната интерпретация изисква съобразяване на още една характеристика на посочените две изследвания. ИЛ в първото от тях са във възрастовия диапазон 18 – 45 години, а изследваната популация във второто – потомци на пробанди – е на още по-млада възраст: ср. около 12 години. Някои автори твърдят, че дори възрастни индивиди не изпитват затруднения с устойчивостта на вниманието [86], а според други възрастта при достигане на оптималния капацитет за устойчивост на вниманието е 9 - 10 години, след което този оптимум се задържа няколко години [26]. И все пак, друго проучване, което също не открива статистически значимо нарушение при сравнение с контролна група, макар да отбелязва, че ПР се представят по-зле от ЗК, открива дефицит (разлика в изпълнението с повече от 2 СО под средната за ЗК) у 4 от 27 ПР спрямо 1 от 46 ЗК. Тези резултати са съвсем близки до получените от нас по същия метод: 2 от 26 ПР и 0 от 24 ЗК, като при това изследваните групи в двете проучвания са сходни и по някои важни характеристики – възраст на ИЛ и състав на групата ПР (родители, сиблинги и деца на пробанди). Възможно обяснение за разнопосочността на данните би могло да се търси и в различните невропсихологични инструменти, използвани за оценката на вниманието. Така или иначе, очевидно до дефинитивно заключение за състоянието на тази функция при ПР не може да се достигне въз основа на наличните към момента резултати. Те обаче заострят вниманието към възможно наличие на дисфункция в този домен. Очевидно са нужни още методологично подобрени изследвания, преди данните да бъдат адекватно осмислени и по-нататъшният коментар да бъде смислен. Доколкото ни е известно, данни за еутимни или манийни пациенти, които да са аналогични на представените от нас при ПР за нарушение с повече от 2 СО в устойчивостта на вниманието, не са публикувани и затова съпоставки с получените от нас резултати не могат да се правят.

Въпреки многобройните публикации, данните в тази област са недостатъчни, а и наличните не винаги са качествени. На този етап и с оглед на нашите резултати можем да заключим, че устойчивостта на вниманието заслужава да бъде разглеждана в когнитивния ендофенотип на БАР. Установените от нас отклонения в изпълнението на пациенти и на родственици са не само изразени, но и широкообхватни. Наблюдава се и градация в тяхната тежест, като най-леки затруднения изпитват родствениците, а най-големи – пациентите в мания. След завършването на епизода устойчивостта на вниманието се подобрява донякъде, но съвсем не напълно.

Представените резултати и съпоставянето им с литературните данни свидетелстват и за още едно важно заключение. Използваният за първи път в тази област от нас ВСТ се очертава като полезен инструмент с добра способност за улавяне на налични разлики в изпълнението не само между пациенти и ЗК (при които се очаква наличие на по-голяма и съответно – по-лесно уловима разлика), но и между техни родственици и ЗК. Това ценно качество в съчетание с лесната приложимост на теста и липсата на необходимост от специално оборудване при използването му (каквото стандартно използваните СРТ изискват) аргументира по-нататъшното използване на инструмента в бъдещи проучвания. Смятаме, че включването му в

стандартните батерии за изследване на когниция при БАР е основателно и удачно и би се оказало полезно.

Скорост на обработка на информацията – TMT-A/DSST

TMT-A/B и DSST са два инструмента, които според невропсихологичната литература оценяват скорост на обработка на информацията. Освен TMT-A/B, който включихме в комплекта си инструменти практически само заради част B (оценяваща превключваемостта на мисловните схеми, но некоректно прилагана самостоятелно, без част A), решихме да включим и втори тест, оценяващ същата функция – DSST. Този тест е вече предложен за „ендофенотипен тест“ при БАР заради високата му способност да открива нарушения при тази популация [84].

TMT-A

Втората част на теста вече бе обсъдена в предшестващото изложение. Резултатите от приложението на TMT-A в нашите групи предполагат изразено влошаване на тази функция по време на мания, тъй като само тази група се отличава по изпълнението си от останалите три. Е също изпълняват теста по-бавно от ЗК, но разликата не достига статистическа значимост и в този смисъл при тази група не може да се приеме наличие на дефицит. На интересно явление се натъкваме в групата ПР, която (противно на очакванията и литературните данни) извършва най-бързо и TMT-A, и TMT-B. Засега не сме в състояние да предложим аргументирано обяснение за тази находка. При нито една от групите изпълнението не корелира с коя да е от скалите за оценка на афективни симптоми и по тази причина резултатът от него не бе включен в анализ за контрол върху тях. Определихме РЕ на установените статистически значими разлики, както и клиничната значимост на резултата. Както и при част B, отклонение над 2 СО от популационната норма е по-често в маниен епизод (засяга ¼ от пациентите), отколкото в еутимия (при 7%). Наличните статистически значими разлики между М/СЕ и всяка от останалите групи са с умерен и голям РЕ, но всички ПР се справят в границите на нормата и е ясно, че този показател не е подходящ ендофенотипен белег на БАР.

DSST

Според нашите резултати изпълнението на групите на този тест се влошава от ПР към М/СЕ. Това влошаване при това е толкова изразено, че успява да отдиференцира категорично всяка отделно съпоставяна двойка групи с единствено изключение ПР и Е, между които липсва статистически значима разлика. След контрол за афективни симптоми, наложил се поради установената корелация между оценките по теста и HAM-D, дори тези две групи се отличават значимо помежду си и това показва, че разликата в изпълнението е толкова голяма, че дори афективните симптоми не могат да я обяснят въпреки несъмненото им влияние върху резултатите. Нещо повече, почти всички разлики са с голям РЕ (с малък РЕ е само разликата между ПР и Е, а с умерен – разликата между ПР и ЗК). Ето защо скоростта на обработка на информацията (оценявана посредством DSST) би могла да се предложи за ендофенотипен маркер на разстройството.

Отклонение на изпълнението с поне 2 СО е много често сред изследваните биполярни индивиди – при всеки пети афективно стабилен и при над половината от манийните болни. Същевременно ПР остават пощадени от дефинирания по този начин дефицит. Това може би на пръв поглед противоречи на описаното по-горе статистически по-слабо изпълнение на ПР в сравнение със ЗК, но не бива да се забравя, че двата вида сравнения всъщност представят и два различни начина за дефиниране на дефицит. Междугруповите сравнения съпоставят средни групови стойности. Разлика спрямо групата за съпоставка със статистическа значимост определяме като нарушение, понеже групата-сравнител се състои от здрави хора от популацията, при които не се очаква да има по-често срещан или по-изразен от случайното когнитивен дефицит. За разлика от това, в анализа на клинична значимост се разглеждат индивидуални постижения, а нарушението е строго дефинирано: всеки индивид, който получи оценка под/над приета за норма конкретна стойност, която може да е много различна от средната, ще попадне в групата с дефицит. Така става ясно, че ако едната група функционира в „горната граница на нормата“ (но не над него), а друга в „долната“ (но не под него), то и в двете групи не би имало нито един индивид с резултат извън 95‰ или 2 СО, но е твърде вероятно те да се различават статистически помежду си. Всъщност, точно това регистрираме при изпълнението на DSST при ЗК и ПР. Струва си да се напомни, че приетите за „норма“ стойности на всеки от включените в това проучване показатели са условни. Те са изведени на базата на изпълнението на група от 24 души от популацията, които в качеството си на незасегнати от психично разстройство („здрави контроли“) теоретично не би следвало да изпитват по-чести от случайни затруднения в изпълнението на тестове за кой да е когнитивен индекс. Нашата извадка не е нито представителна, нито достатъчно голяма, за да може тези гранични стойности да бъдат приети като категорични признаци за отклонение от „нормата”.

Представените резултати свидетелстват за наличието на едно явно противоречие – два теста, за които както се смята, че оценяват една и съща функция, демонстрират значителни разлики в резултата за състоянието й: наличие на корелация с депресивитета при единия (DSST), но не и при другия (TMT-A) и отсъствие на разлика в изпълнението на половината междугрупови сравнения при единия (TMT-A) спрямо наличието на такава при другия (DSST). Това от своя страна води до коренно противоположни заключения: отхвърляне на ендофенотипния статут на скоростта на обработка на информацията според TMT-A и потвърждаването му според DSST.

Дефицит в психомоторната скорост с умерен или голям РЕ е многократно регистриран в ремисия при БАР и при това РЕ е винаги по-голям при използване на DSST, отколкото на TMT-A [20, 30, 122, 184, 230]. Същото наблюдение е валидно при пациенти с шизофрения, при които, ако въобще се установи дефицит чрез TMT, то той е винаги по-малък, отколкото при използване на DSST [71]. Нарушение при голям брой пациенти с БАР от мултиплено засегнати семейства, вкл. след контрол за възраст и пол и в генетична обвързаност с разстройството, е демонстрирано с DSST, но не с TMT-A, като DSST, но не TMT-A, успява да разграничи изпълнението на родствениците на пробандите до трета степен [84]. Изглежда че TMT-A е по-слабо чувствителен, отколкото DSST за регистриране на отклонения в изпълнението изобщо

и при БАР в частност, в резултат на което може би пропуска по-слабо изразени междугрупови разлики. Това може да се схване и от нашите резултати: разликите, които ТМТ-А не е уловил, са сред най-малките по РЕ, открити чрез DSST. Същевременно, всяка от уловените и от двата теста разлики е с по-малък РЕ при използване на ТМТ-А от съответстващата ѝ разлика, намерена чрез DSST. Както споменахме, изпълнението и на двата теста се смята за представително за скоростта на обработка на информацията, силно зависимо е от скоростта на работа и от способността за зрително търсене. Всеки от тях обаче разчита и на допълнителни функции за максимално добро представяне. За изпълнението на ТМТ освен психомоторна скорост особено място заема зрително-пространствено подреждане или сканиране, а при DSST голяма роля играят и двигателно постоянство, устойчивост на вниманието, скорост на реакция, зрително-моторна координация [132, 212]. Може би допълнителните междугрупови разлики и по-изразените РЕ на еднаквите за двата теста разлики, могат да са причинени именно от нарушенията в тези допълнителни функции, необходими за изпълнение на DSST (сред които е дефицитът в устойчивостта на вниманието, доказан и в нашето проучване), които поставят по-високи изисквания пред участниците при използване на този тест. Интересно допълнение към горните разсъждения и индиректна подкрепа на нашия резултат предоставя неотдавнашно проучване на еутимни пациенти, разпределени според степента на наличен инсайт за разстройството: съхранен и отсъстващ [69]. Резултатите от него показват, че извън епизод скоростта на обработка на информацията, оценена чрез DSST, е влошена независимо от критичността за болестта, докато ТМТ-А демонстрира значимо нарушение само в подгрупата с лош инсайт. За правилното съотнасяне на тези резултати към нашите следва да се отбележи и друга съществена характеристика на групите в това изследване: докато в групата с нарушен инсайт половото разпределение е почти равномерно със съвсем леко преобладаване на жените, то в групата със съхранен инсайт съотношението жени-мъже е 3:1. Възможно е това да обяснява липсата на нарушение в скоростта на обработка на информацията в еутимия според нашето проучване: във всяка от нашите групи преобладават жените и следователно във всяка от тях може би вероятността да има по-висок относителен дял индивиди със запазен инсайт е по-голяма и това се изявява като липса на нарушение според ТМТ-А. Разбира се, такова обяснение е изцяло спекулативно. Дизайнът на нашето проучване не включва изследване на инсайт и няма как да коментираме този аспект. Безспорно, наличието на подгрупи биполярни пациенти, отличаващи се по едни или други свои характеристики, могат и да изявяват повече или по-малко различаващи се когнитивни промени. Така или иначе, нашите данни съвпадат напълно с информацията за маниен епизод в достъпната ни литература: при използване и на ТМТ-А [122], и на DSST [15] наличните съобщения регистрират дефицит в мания, който при това е по-изразен, отколкото в еутимия.

Възможностите за съпоставка на данните ни за групата ПР са твърде ограничени. Според единствения наличен мета-анализ в тази популация не се откриват нарушения нито с ТМТ-А, нито с DSST [20]. Едно съвсем ново изследване сред високо-рискови индивиди пък открива дефицит чрез ТМТ-А, но въобще не използва DSST [67].

Предвид изложеното по-горе можем да определим скоростта на обработка на информацията като подходящ ендофенотипен маркер за БАР. И в този домен нарушението е най-леко при ПР и по-изразено при страдащите от БАР, като при разгръщане на маниен епизод то се и задълбочава, и разширява обхвата си. Големият РЕ на разликата между ЗК и Е пък показва, че дори при излизане от епизод и стабилизиране на афекта отклонението в изпълнението остава тежко въпреки релативното си подобряване.

Според нас обаче е важно още веднъж да се подчертае належащата необходимост от унифициране на използваните инструменти за оценка, като вниманието се фокусира изключително върху най-чувствителните към нарушения в конкретната изследвана популация. Според нашите резултати и литературните данни сред наличните тестове само DSST отговаря на тези условия при БАР.

Когнитивни показатели – клинична значимост

От данните в предходния раздел е видно, че голяма част от пациентите с БАР изпитват затруднения, дефинирани като поне 2 СО извън изпълнението на ЗК, в редица когнитивни домени. Именно високият относителен дял засегнати във всяка област на когнитивно функциониране показва, че е невъзможно всеки от пациентите да изпитва дефицит само в един домен. Явно е, че някои от тях имат по-разпространено нарушение, а вероятно сред ИЛ има и такива, които съхраняват когнитивните си функции в пълнота. Затова, освен че определихме поотделно за всеки домен относителния дял засегнати индивиди във всяка група, изчислихме също по групи и пропорциите индивиди без нарушения, с нарушение само в един домен, в поне един и в повече от един домени. Така, според нашите данни едва 20,7% от манийните пациенти не страдат от нарушение в нито една познавателна функция. Останалите 4/5 изпитват затруднения с поне една когнитивна функция, като при още 20,7% нарушението остава концентрирано в един единствен когнитивен домен. С други думи, 58,6% от нашите манийни пациенти страдат от по-обхватен когнитивен дефицит, разпростиращ се в повече от един домен.

При излизане от епизода и постигане на еутимия за пореден път става видно, че у част от пациентите дефицитът търпи пълно обратно развитие, тъй като в група Е индивидите без нарушения са над два пъти повече, отколкото в М/СЕ (42,9% : 20,7%), а и относителният дял еутимни пациенти с нарушение само в една функция е значително по-висок – съотв. 35,7% : 20,7%. Така 21,4% от еутимните пациенти остават с дефицит в повече от една когнитивна функция.

ПР демонстрират още по-добър когнитивен статус. При тях едва 11,5% имат по-обхватни затруднения, ангажиращи повече от една функция; 26,9% са със затруднения в само една отделна област, а при преобладаващата част от групата – 61,5% - не се регистрира какъвто и да било дефицит.

Няколко публикации дават възможност за съпоставка с изложените данни [95, 109, 181]. Проучването на Reichenberg et al. събира в една група биполярни пациенти в еутимия, в депресия (8%) и в мания (5%), при това – с психотични симптоми, докато останалите публикации са изцяло фокусирани върху еутимни пациенти [номер на този

източник от трите по-горе!]. Освен това, в проучването на Gualtieri & Morgan не е направено разграничение между БАР I и БАР II също. Получените от тези три групи изследователи резултати са доста близки до нашите, но отчитаме и някои разлики. В нашата група Е има по-малко пациенти без никакви нарушения и с нарушения в два или повече домена и съответно повече – с дефицит само в една когнитивна област. Това наблюдение като цяло подкрепя тезата за по-леко изразен дефицит в нашата извадка от пациенти, тъй като повечето автори приемат за дефицит обхват от поне 2 засегнати когнитивни домена. Причините за възможните разлики могат да се търсят в няколко направления. От една страна, нашата група Е е сравнително малка. Възможно е тя да е съставена преобладаващо от пациенти със специфични характеристики, обвързани с по-слабо изразен дефицит. Смесването на индивиди с БАР I и II, на пациенти в различни фази на болестта, както и сформирането на изцяло „психотична“ група БАР [181] може да доведе до значими промени в крайните резултати. Допълнителен фактор, способстващ за известно разминаване на данните, би могъл да бъде използваният подход за изследване на когнитивните функции: в своето изследване сме използвали всеки тест като самостоятелен показател за даден невропсихологичен процес, докато останалите автори обединяват по няколко теста за получаване на една когнитивна оценка.

Така или иначе, независимо от неголемите различия между резултатите от няколкото обсъждани проучвания, се налага глобалното заключение, че при биполярните пациенти са налице когнитивни нарушения с различна изразеност и обхват дори когато те са „в ремисия“. Все още битува широкоразпространено схващане, че при тази болест е налице пълно междуепизодно възстановяване. В контраст на това се оказва, че при по-малко от половината пациенти с БАР нивото на когнитивните функции е неразличимо от функционирането на психично здрави индивиди и че около 1/5 от тях покриват по-стриктните критерии за когнитивен дефицит (отклонения от популационните норми от най-малко две стандартни отклонения в поне два когнитивни домена). Не можахме да открием подобни данни в достъпната ни литература нито за манийни пациенти, нито за родственици на биполярни пробанди и това не позволява съпоставки и с останалите ни резултати, но личи ясно, че с развитие на маниен епизод дефицитите обхващат повече пациенти и повече когнитивни области. Най-често това ангажира скоростта на обработка на информацията (S_{cor}, TMT-A), репродукцията ($У_{в.ср}$), селективното внимание/контрола върху инхибицията (T_3-T_2), превключваемостта на мисловните схеми (TMT-B). Нарушения в останалите области на когницията или не се откриват или са редки при Е и M/CE (ретенция), или обратно – много разпространени и сред двете групи (устойчивост на вниманието, работна памет).

<u>Когнитивни нарушения и психосоциално функциониране</u>

Съвременните възгледи за междуепизодното функциониране на пациентите с БАР се различават съществено от вижданията на изследователите-първопроходци в областта. Описваната в миналото като благоприятна и свързана с пълно функционално възстановяване и психосоциално благополучие прогноза контрастира с постоянно трупащите се в наши дни еднопосочни данни за значително изразена, трайна инвалидизация дори през периодите на афективна стабилност [254]. Вече многократно е подчертавана голямата роля на редица фактори за оформянето на

дългосрочната прогноза: възраст при изявата на болестта, брой преживени депресивни и манийни епизоди, наличие на психотични симптоми през хода, нисък преморбиден социално-икономически статус и много други, но преди всичко – резидуалните афективни симптоми. От 80-те години на миналия век насам когнитивният статус постепенно заема все по-изпъкващо място сред тях [254] и в по-ново време се очертава като един от най-съществените фактори, влияещи върху психосоциалното функциониране по-сериозно дори от самите афективни симптоми [145]. Нашите резултати също потвърждават важността на когнитивния статус за психосоциалния изход. Ние отчитаме диференциран ефект на когнитивните показатели върху функционирането по време на маниен епизод и в еутимия. Единственият когнитивен домен, асоцииран с нивото на функциониране по време на афективна стабилност, е устойчивостта на вниманието. Сходен резултат е съобщен съвсем наскоро при голяма група еутимни пациенти в много ранен етап на болестта, при които се открива позитивна корелация между устойчивостта на вниманието и професионалната заетост [127]. Ние открихме при мания и корелации с показателя за селективно внимание/контрол върху интерференцията, както и с двата показателя за скорост на обработка на информацията. Корелацията отново е по-силна за DSST, отколкото за TMT-A, но фактът, че и двата теста демонстрират асоциация с оценката по GAF показва, че скоростта на обработка на информацията определено има съществено значение за ежедневното функциониране. Всички демонстрирани корелации сочат, че при по-съхранени когнитивни възможности в съответния домен е налице и по-добро психосоциално функциониране.

Обобщение

Представеното проучване е опит за диференциране на конкретни, количествено измерими когнитивни промени, характерни за пациентите с БАР и за първостепенните родственици на такива пациенти. То се гради върху хипотезата, че на засегнатите от разстройството са присъщи нарушения в конкретни области на когнитивното функциониране, поне някои от които са независими от актуалния афективен статус и могат дори да са обвързани с фамилен риск за изява на БАР. Потърсихме и възможна асоциация между нивото на функциониране в отделните познавателни домени и общото състояние на справяне с ежедневието и взаимоотношенията с другите. Проведохме срезово, неинтервенционално проучване, по време на което проверихме и сравнихме с помощта на предварително подбран въз основа на богата литературна справка комплект диагностично-оценъчни и невропсихологични инструменти състоянието на редица когнитивни функции при четири групи изследвани лица: индивиди от общата популация без психично разстройство, пациенти с БАР по време на маниен епизод и в еутимия и първостепенни родственици на биполярни пациенти.

От представеното дотук става ясно, че пациентите с БАР страдат от нарушения в конкретни области на когнитивното си функциониране. Проведеното проучване открива множество разлики в познавателните процеси между групи биполярни пациенти в мания и в ремисия, първостепенни родственици на биполярни пробанди и здрави контроли. Сред пациентите променени когнитивни способности се установяват както в еутимия, така и в епизод, като повечето от тях са изразени в значителна степен и са независими от афективните симптоми, но някои се променят под влиянието на такива симптоми. Представянето на групите при изпълнение на неврокогнитивните задачи обикновено следва определена последователност с най-добро изпълнение при ЗК, следвани от ПР, след тях се нареждат пациентите в ремисия, а най-зле се справят болните в актуален маниен/смесен афективен епизод. В някои от изследваните домени (репродукция, скорост на обработка на информацията) нарушенията са толкова изразени, че отличават групите пациенти не само от ЗК, но и от ПР. Когато изобщо са налице, когнитивните нарушения при ПР обикновено са доста по-слабо изразени, отколкото при двете групи пациенти и често остават статистически неотличими от представянето на ЗК. Съществена находка е, че две области на когницията – устойчивост на вниманието и скорост на обработка на информацията – показват дефицит не само в групите Е и М/СЕ, но и в групата ПР. Това ги прави подходящи кандидати за включване в когнитивен ендофенот на БАР. Разбира се, следва да се има предвид, че тези предложения се базират върху изследване само на манийни и еутимни биполярни пациенти. За да може действително да се твърди, че те отговарят на критериите за ендофенотип на БАР, би следвало да се докаже наличието на нарушения в тях и по време на депресивен епизод. Вече са публикувани такива данни за скорост на обработка на информацията [145, 221, 251], а макар и по-неубедителни – и за устойчивост на вниманието [100]. Упоритото продължаване на изследванията е необходимо условие за изминаване на пътя към окончателното изясняване на естеството на тези процеси и на нарушенията им при БАР.

Засегнатите когнитивни функции в еутимия се припокриват изцяло с регистрираните в маниен епизод. Разлика между двете групи е в тежестта на изразеност на нарушенията в определени когнитивни домени, а не в обхвата на засегнатите функции. С други думи, дори през периоди на афективна стабилност пациентите с БАР изпитват затруднения в определени познавателни процеси. При навлизане в маниен епизод тези затруднения се задълбочават, но не обхващат повече когнитивни области. В допълнение на тези данни са резултатите от изследването на клиничната значимост и когато те бъдат взети предвид, става видно, че при анализ на индивидуалното, а не на средно-груповото изпълнение горното заключение се видоизменя. Преценката на клиничната значимост позволява във всяка от изследваните групи да бъде изявено както наличие на нарушения в много повече области на когницията, така и разширяване на обхвата на нарушенията при разгръщане на маниен епизод. Вероятно във всяка от групите пациенти има индивиди, които функционират непълноценно в многообразие от познавателни функции, но в маниен епизод техният относителен дял е значително по-голям, отколкото в еутимия.

Както се очаква, този така обхватен когнитивен дефицит не е без значение за цялостния изход от болестта и е отговорен поне отчасти за системно регистрираното сред пациентите непълноценно психосоциално функциониране. Установените от нас корелации между оценката по GAF и определени когнитивни домени са умерено изразени. Най-силната от тях – корелацията между GAF и показателя за селективно внимание/контрол върху инхибицията – може да обясни 22% от вариабилността на оценката по скалата. Останалите 78% очевидно се дължат на други фактори. Следва да се отбележи също и че наличието на дори силно изразена корелация само по себе си не дава основания за изводи за причинно-следствени връзки. То показва само наличието на съгласувано изменяне на две променливи, но не и посоката на тази свързаност. Ограничения в социалния кръг, затруднения с намирането на работа и с повишаването на образователната квалификация – било поради персистиращи симптоми, било поради стигматизация – са често срещани сред популацията пациенти с БАР и са обвързани с понижени изисквания към индивида и ограничена когнитивна стимулация. Възможно е продължителното пребиваване в подобна ситуация да улеснява поне отчасти „закърняването“ на конкретни когнитивни умения. Вече е доказано, че продължителни когнитивни тренировки могат да подобрят функционирането както в упражняваните когнитивни области, така и в общата житейската ситуация и благополучие [63]. Тези схващания са изградили основата за разработване и планиране на когнитивни методи за рехабилитация на биполярни и психотични пациенти – т.нар. когнитивна ремедиация [83, 143]. Все пак преобладава мнението, към което се присъединяваме и ние, че именно когнитивните нарушения допринасят най-много за непълноценното възстановяване и функциониране на пациентите [143].

Изводи

1. Когнитивният профил на пациентите с БАР I се характеризира с малък брой конкретни, качествено отграничими и количествено измерими нарушения на памет, внимание, екзекутивни функции и скорост на обработка на информацията.

2. Тези нарушения са трайни, значителни, клинично и житейски значими, като само някои от тях са епифеномен на болестта, някои са налице в мания и в ремисия, а някои са налични и при първостепенни родственици на биполярни пациенти.

3. Малко повече от половината манийни и ¼ от еутимните пациенти се справят с поне две стандартни отклонения по-зле от здравите контроли на изследваните познавателни процеси.

4. Повече от половината от манийните пациенти покриват стриктния критерий за дефицит (разлика от най-малко две стандартни отклонения в поне два когнитивни домена).

5. Същевременно, пациентите не страдат от „дизекзекутивен синдром“ (обширен екзекутивен дефицит), тъй като от всички изследвани компоненти на екзекутивните функции засегната е само работна памет.

6. Между периодите на афективна стабилност и мания няма разлика в броя или типа на засегнатите домени, но нарушенията на тези функции се задълбочават по време на епизода, като в някои от домените това е достатъчно, за да отграничава ясно двете групи една от друга.

7. При фамилно обременените с БАР I индивиди също се регистрира дефицит в конкретни когнитивни функции. Той е по-ограничен, отколкото при пациентите – включва само устойчивост на вниманието и скорост на обработка на информацията, а нарушенията са по-леко изразени.

8. Вниманието и скоростта на обработка на информацията се очертват като потенциални ендофенотипни характеристики на разстройството.

9. Регистрират се корелации между нивото на психосоциално функциониране и конкретни, зависими от изследваните фази на болестта когнитивни домени. В еутимия това е устойчивостта на вниманието, а в мания - селективното внимание/контролът върху инхибицията и скоростта на обработка на информацията.

1. ПРИНОСИ

А) Теоретични

а) *оригинални*

1) Това многостранно и подробно проучване на когнитивния профил при БАР I на базата на съответствие на нарушенията в ясно определени домени при мания, еутимия и у ПР позволява със значителна сигурност да се очертае когнитивен ендофенотип при БАР.

2) За първи път в достъпната литература е изследван систематично обхватът на когнитивния дефицит в маниен епизод по домени на когнитивното функциониране.

3) За първи път в България е охарактеризиран цялостно специфичен профил на неврокогнитивни нарушения при БАР I.

4) За първи път в България са охарактеризирани допълнителните нарушения, свързани само с някои от фазите на БАР – мания и ремисия.

б) *с потвърдителен характер*

1) Потвърждава се наличието на нарушения в памет, работна памет, внимание и скорост на обработка на информацията при пациенти с БАР I по време на маниен епизод и в ремисия.

2) Потвърждава се наличието на нарушения в устойчивост на вниманието и в скорост на обработка на информацията при първостепенни родственици на пациенти с БАР I.

Б) Методологично-практически

1) Изграден е и е предложен за използване при проучвания на БАР I обхватен и удобен за ползване набор неврокогнитивни тестове.

2) Предложен е за използване при проучвания на БАР I нов инструмент за оценка на устойчивост на вниманието – ВСТ, който е лесно приложим, не изисква специално оборудване и демонстрира добра чувствителност/способност за улавяне на нарушения.

3) Предложеният неврокогнитивен подход на изследване би позволил прецизирано планиране на когнитивна рехабилитация при БАР I.

4) Предложеният неврокогнитивен подход на изследване би позволил планиране на селективно фокусирана социална подкрепа при наличие на конкретен

профил/интензивност на когнитивни нарушения при БАР I, а извлеченото от проучването познание може да подпомогне усилията за уточняване на генетичните основи на разстройството, за коректното му класифициране и да насочи търсенето на нови фармакологични цели.

2. Ограничения и предложения за бъдеща работа

Настоящата разработка не е лишена от методологични недостатъци. Тя представлява срезово проучване с ретроспетктивно набиране на част от данните. Лонгитудиналният дизайн би дал възможност за проследяване на промените в когнитивното функциране у едни и същи пациенти с БАР при преминаването им през различни афективни състояния, а също и за описване на когнитивните нарушения при ранни и напреднали фази на болестта. Не е изследвано влиянието на възможни изкривяващи резултатите фактори: фармакотерапия, възраст при изявата на болестта, продължителност на хода ѝ, брой епизоди, наличие на психотични симптоми. Тяхното внимателно текущо регистриране и включването им в съответни анализи би дало допълнителна информация за профила на познавателния дефицит. Проучване, насочено към дефиниране на ендофенотипни характеристики при БАР несъмнено би спечелило много и от добавянето на групи пациенти в депресивен епизод. Тук групата на първостепенни родственици включва лица с различна степен на фамилна обремененост (родители, сиблинги, потомци). Хомогенизирането на такива извадки би допринесло за изпъкване на реални, но може би по-малки разлики в когнитивното функциониране.

Заключение

Получените в това проучване данни обособяват за пореден път няколко увредени области на когнитивно функциониране при БАР I. Нещо повече, те дават конкретни насоки на бъдещи изследователски търсения с голямо теоретично и практично значение. Два невропсихологични домена (устойчивост на вниманието и скорост на обработка на информацията) се очертават като подходящи маркери за биполярност, тъй като нарушения в тях откриваме и при фамилно обременени с разстройството, но незасегнати клинично индивиди. Доказването на дефицит в същите области и при депресивни биполярни пациенти би укрепило допълнително предполагаемия им ендофенотипен статут и поне на теория, би ни приближило до разкриване на генетичните основи на разстройството. Три познавателни процеса демонстрират асоциация с нивото на психосоциалното функциониране – устойчивост на вниманието в еутимия, скорост на обработка на информацията и селективно внимание/контрол върху инхибиторните процеси – в мания. Това предопределя важното им значение при изготвяне на програми за когнитивна рехабилитация. Така целенасочено невропсихологично трениране в съчетание с медикаментозното контролиране на афективните колебания би моглода подобри значително грижата за пациентите с БАР и изхода от заболяването им.

Публикации, свързани с темата на дисертацията

А. **Рецензирани публикации**

а) монографии, публикации в български научни списания и сборници:

1. Маринова П, Стоянова М, Пандова М, Хранов Л. Биполярно афективно разстройство и циркадни ритми. Мединфо. 2013; XIII(7): 48-50.

2. Пандова М, Стоянова М. Епилепсия и когниция: част 1: болестта. Българска неврология. 2016; (приет за печат).

б) в рецензирани чужди научни списания, сборници и книги в резюме:

3. Pandova M, Hranov LG. Cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder (Poster). The 27th ECNP Congress, October 18-21, 2014. Berlin, Germany. Eur Neuropsychopharmacol. 2014; 24(Suppl 2): S332-S333. IF 5.395.

в) в рецензирани чужди научни списания, сборници и книги in extenso:

4. Hranov LG, Marinova P, Stoyanova M, Pandova M, Hranov G. Bipolar disorder – from endophenotypes to treatment. Psychiatria Danubina. 2013; 25: 284-291. IF 0.653.

Б. **Научни съобщения на национални научни форуми**

5. Пандова М. 2013. Когнитивни нарушения при БАР и при шизофрения. Втора научна среща „Варненска зима“, 25-27.01.2013, Варна, България.

6. Хранов Л, Пандова М. 2013. Когниция и нарушенията ѝ при психични разстройства – I и II част. Фокус върху разстройствата на ЦНС. Симпозиум Lundbeck, 2013.

7. Хранов Л, Маринова П, Стоянова М, Пандова М, Хранов Г. 2013. Биполярно афективно разстройство – от лечение към ендофенотипове, изнесено на XXI годишна конференция на БПА, 18-20.10.2013, Златни пясъци, България.

8. Пандова М. 2014. Най-ранни симптоми на РДР и БАР: когниция. Трета научна среща „Варненска зима“, 24-25.01.2014, Варна, България.

9. Пандова М. 2014. Когнитивни нарушения при мания. I Национална конференция на НДНН, 14-16.11.2014, София, България. Книжка с резюмета стр. 21.

10. Пандова М, Хранов Л. 2015. Когнитивни нарушения при биполярно афективно разстройство (БАР). XXIII годишна конференция на българската

психиатрична асоциация. 2-4.10.2015, Пловдив, България. Книжка с резюмета стр.17.

В. **Постери на национални научни форуми**

11. Пандова М. 2013. Биполярно афективно разстройство тип I: импулсивност и внимание по време на маниен епизод и при контроли. XII-та конференция на КЧП, 21-23.03.2013, София, България.

Г. **Постери на международни научни форуми**

12. Hranov G, Stoyanova M, Pandova M, Hranov L. 2012. Dopamine, reward, and depression. The 25th Danube Symposium of Psychiatry, 26-29.09.2012, Timisoara, Romania.

13. Pandova M, Hranov LG. 2014. Cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder. 27th ECNP Congress, October 18-21, 2014, Berlin, Germany.

14. Hranov L, Pandova M. 2016. Current intelligence in manic and euthymic bipolar I patients and their first-degree relatives. 18th Annual Conference of the ISBD, 13-16 July 2016, Amsterdam, The Netherlands. (Abstract N: ISBD-0243; accepted).

ОБЩО

2 рецензирани публикации на български език; 2 рецензирани публикации на английски език (1 в резюме и 1 in extenso); 6 съобщения на нацонални научни форуми; 1 постер на национални научни форуми; 3 постера на международни научни форуми.

Резюме

Въведение: БАР е често срещано, хронично, и сериозно психично разстройство, свързано със значително икономическо, семейно и индивидуално обременяване на засегнатите индивиди, на близките им и на обществените ресурси. Болестността от БАР I е висока, а пиковата й изразеност е във възрастовата група 18 – 34 години, т.е. заболяването се изявява в критичен за бъдещото развитие период. Често срещан е както соматичен, така и психичен коморбидитет, а пожизненият риск за суицид е сред най-високите в психиатрията и соматичната медицина. Диагнозата е свързана със загуба на трудоспособност и затруднения с възстановяването й, което допринася както за повишаване на свързаните с разстройството разходи, така и за произтичащата от него недееспособност. Значение за това има и фактът, че над $^{2}/_{3}$ от пациентите с БАР биват диагностицирани погрешно средно 3,5 пъти през период от общо средно над 10 години между първата изява на болестта и поставянето на правилна диагноза. Въпреки цикличния ход на разстройството, характеризиращ се с наличие на асимптомни периоди, схващането за ремисията като период на пълно синдромно и функционално възстановяване се поставя под съмнение от натрупващите се в литературата доказателства в полза на факта, че значителна част от пациентите не достигат преморбидното си ниво на функциониране и след клиничната резолюция на афективните симптоми. Оказва се, че по време на еутимия персистират когнитивни нарушения, които допринасят съществено за лошия краен функционален изход. Ето защо когницията е един от аспектите, които през последните години все по-настойчиво се изследват като потенциален ендофенотип на разстройството. Ролята на такъв маркер на болестта се крие във възможностите, които той дава за разкриване на генетичните й основи с всички произтичащи от това ползи. Настоящата разработка се опитва да уточни ендофенотипния статус на група когнитивни процеси в българска популация от биполярни пациенти.

Цел: Да се очертае профилът на когнитивни нарушения при маниен/смесен епизод на биполярно афективно разстройство тип I и да се провери дали той носи ендофенотипни характеристики.

Методи: В това срезово неинтервенционално проучване взеха участие 108 ИЛ, разпределени в 4 групи (ЗК, ПР, Е, М/СЕ). Всички те бяха изследвани с група диагностично-оценъчни инструменти: клинична карта, HAM-D, YMRS, GAF, M.I.N.I.6.0.0 и с комплект неврокогнитивни инструменти: ЗДДЛ, SCWT, TMT-A/B, DB, ТФВП, ВСТ, DSST. Изпълнението на групите на последните бе анализирано и съпоставено помежду им.

Резултати: Проучването потвърждава наличие на дефицит в редица области на когнитивното функциониране при пациенти с БАР I и при техни първостепенни родственици. Установените нарушения са независими от актуалните афективни симптоми, по-изразени са по време на епизод, отколкото в еутимия и са повече у пациентите, отколкото у техните родственици. Те са предимно с умерен и голям РЕ. Сред засегнатите области се нареждат компоненти на памет, внимание, екзекутивни функции и скорост на обработка на информацията. Сред тях дефицитът в

репродукция и работна памет се открива само у групите пациенти, но този в скорост на обработка на информацията и устойчивост на вниманието е налице и при техни родственици от първа степен. Това позволява последните два домена да се разглеждат като потенциални ендофенотипни маркери на БАР.

Освен че са изразени, откритите дефицити се оказват и доста разпространени. Значителен относителен дял от пациентите – до 79% от M/CE и 57% от E - функционират непълноценно в поне една познавателна функция, а 58,6% от M/CE и 21,4% от E - в повече от една. Най-разпространени в E са нарушенията в работна памет и скорост на обработка на информацията, а в M/CE – тези в скорост на обработка на информацията и репродукция. ПР на пациенти с БАР I също изпитват дефицит в някои когнитивни области, но той е по-ограничен. При тях най-често се отчита непълноценно функциониране на селективното внимание/контрола върху инхибицията.

Регистрира се и позитивна корелация между някои от установените когнитивни отклонения и нивото на психосоциално функциониране: селективно внимание и скорост на обработка на информацията в мания и устойчивост на вниманието в еутимия.

Изводи: Когнитивният профил на пациентите с БАР I се характеризира с конкретни, количествено измерими нарушения на памет, внимание, екзекутивни функции и скорост на обработка на информацията. Тези нарушения са значителни, трайни, клинично и житейски значими. Само някои от тях са епифеномен на болестта, някои са налице само в мания и в ремисия, а някои са налични и при първостепенни родственици на биполярни пациенти. При това, между периодите на афективна стабилност и мания няма разлика в броя или типа на засегнатите домени, но нарушенията на тези функции се задълбочават по време на епизода и в някои домени това е достатъчно, за да отграничава ясно двете групи една от друга. Установеният дефицит не може да се приеме за „дизекзекутивен синдром“, тъй като от всички изследвани компоненти на екзекутивните функции е засегната само работната памет. При фамилно обременените с БАР I индивиди също се регистрира дефицит в конкретни когнитивни функции, но той е по-ограничен, отколкото при пациентите – засегнати са само устойчивост на вниманието и скорост на обработка на информацията, при това - по-леко, отколкото при пациентите. Става ясно, че внимание и скорост на обработка на информацията се очертават като потенциални ендофенотипни характеристики на БАР I. Регистрират се и позитивни корелации между нивото на психосоциално функциониране и степента на съхраненост на конкретни, зависими от изследваните фази на болестта когнитивни домени. В еутимия това е устойчивост на вниманието, а в мания – селективно внимание/контрол върху инхибицията и скорост на обработка на информацията.

Summary

Introduction: BAD is a widespread, chronic, and serious mental disorder which is a source of substantial economic, family, and individual burden for affected persons, for their relatives and caregivers, and for the public resources. The lifetime prevalence of BAD I is high and it peaks between 18 and 34, affecting individuals in a period which is critical for their further development. Psychiatric as well as somatic comorbidities are common and the lifetime suicide risk is among the highest in psychiatry and somatic medicine. The disorder is associated with loss of employment and difficulties to regain it which contributes for the increase in the disease-related costs, as well as for the associated incapacity. Furthermore, more than $^{2}/_{3}$ of the patients are being diagnosed incorrectly 3.5 times on average which postpones the correct diagnosis for a period of more than 10 years after the onset of the disorder. Despite its cyclic course characterised by the presence of asymptomatic periods, the notion of remission as a period of full syndromal and functional recovery is being challenged by the bountiful evidence pointing to the fact that substantial proportion of the patients never regain their premorbid level of functioning even after the clinical resolution of the affective symptoms. Neurocognitive impairment in bipolar patients obviously persists during euthymia and contributes substantially to poor functional outcome. For this reason in recent years cognition is one of the fields of research for endophenotypic markers of the disorder. The importance of such markers reside in the opportunity they generate to reveal the genetic underpinnings of BAD with all the resultant gains. The present study seeks to clarify the endophenotypic nature of a group of cognitive processes in a Bulgarian population of bipolar patients.

Aim: to specify a profile of cognitive impairments in manic/mixed episode of BAD I and verify if these are plausible endphenotypic markers of the disorder.

Methods: 108 individuals divided in four groups (HC, FDR, E, M/ME) took part in the present cross-sectionsl, non-interventional study. They were tested with a group of diagnostic tools: a clinician's checklist, HAM-D, YMRS, GAF, M.I.N.I.6.0.0. and a battery of neurocognitive tests: LMT, SCWT, TMT-A/B, DB, VF, BCT, DSST. The performance of the groups was then analysed and compared.

Results: The presented study confirms the presence of deficits in a certain number of cognitive domains in bipolar I patients and their first-degree relatives. These impairments are independent of the affective state and are more pronounced during mania than in euthymia and more prominent in the patients than in their unaffected relatives. They are typically of moderate or large effect sizes. Among the affected domains are componentsets of memory, attention, executive functions, and speed of processing. Deficits in reproduction and working memory are found only in the groups of parients but the impairments in speed of processing and sustained attention are present also in the group of first-degree relatives. This finding allows us to view the last two cognitive domains as potential endophenotypic markers of BAD.

The registered deficits are not only significant, but also widespread. Substantial percentage of the patients: 79% of the manic and 57% of the euthymic group function deficiently in at least one cognitive domain, and 58.6% of the manic and 21.4% of the euthymic in more than one. Among the most prevalent impairments in remission are those in working memory and speed of processing, and during manic/mixed episode those in speed of processing and reproduction. The first-degree relatives of bipolar I patients also suffer cognitive deficit but it is somewhat more circumscribed. The most common cognitive impairment in that group is registered in selective attention/inhibitory control.

We also found a positive correlation between some of the impaired cognitive domains and the level of psychosocial functioning – disordered selective attention and speed of processing during mania and sustained attention during euthymia impair significantly everyday functioning.

Conclusions: The cognitive profile of BAD I is characterised by a number of discrete, measurable impairments in the cognitive domains of memory, attention, executive functions, and speed of processing. These are marked, stable, clinically and personally significant. Just few of them are epiphenomena of the disorder, others are present only during mania and remission, and some can be found also in the first-degree relatives of bipolar patients. Moreover, there is no difference in the number and type of impaired cognitive domains between periods of mania and euthymia, but the deficits worsen during episode, and in some instances this deterioration is strong enough to clearly differentiate the two groups from one another. This cognitive deficit can not be considered to be a ‘’dysexecutive syndrome’’ as among all tested components of the broad domain of the executive functions only working memory was found to be deficient. Individuals at familial risk for BAD I are also found to be impaired in certain cognitive domains but the deficits are fewer in comparison to the patients: only sustained attention and speed of information processing seem to be affected, and to a smaller degree at that. Apparently, attention and speed of processing can be viewed as potential endophenotypic markers of BAD I. Between the level of psychosocial functioning and certain cognitive domains there are positive correlations which are dependent on the phase of illness. These are sustained attention during euthymia, selective attention/inhibitory control and speed of processing during mania.