МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ПСИХИАТРИЯ И МЕДИЦИНСКА ПСИХОЛОГИЯ

Д-р Младен Германов Пенчев

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

АВТОРЕФЕРАТ
НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ
НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”

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

София, 2021

Дисертационният труд съдържа 188 страници, включващи 34 таблици и 20 фигури. Библиографският списък съдържа 325 източника, от които 8 на български език и 317 на английски език.

Във връзка с дисертационния труд са реализирани общо 4 (четири) публикации, от които 1 (една) в списание с импакт фактор и 3 (три) публикации в български списания.

Дисертационният труд е обсъден и насочен към публична защита от Катедрен съвет на Катедра по психиатрия и медицинска психология при Медицински университет – София на 23.09.2020 г.

Публичната защита ще се състои на 26.02.2021 г. от 13:00 ч. в Библиотеката на Клиниката по психиатрия, УМБАЛ „Александровска" ЕАД, гр. София, съгласно заповед № РК36-4055/27.10.2020 г. на Ректора на МУ – София, пред научно жури в състав:

1. **Проф. д-р Светлозар Хараланов Хараланов, дм – вътрешен член, председател (рецензия)**
2. **Доц. д-р Весела Стоянова Стоянова, дм – вътрешен член (становище)**
3. **Проф. д-р Христо Василев Кожухаров, дм – външен член (рецензия)**
4. **Проф. д-р Мариана Димитрова Аранудова-Жекова, дм – външен член (становище)**
5. **Проф. д-р Валентин Христов Акабалиев, дмн – външен член (становище)**

Резервни членове:

1. **Проф. д-р Георги Нейчев Ончев, дм – вътрешен резервен член**
2. **Доц. д-р Петър Милчев Петров, дмн – външен резервен член**

Материалите по защитата са публикувани на интернет страницата на МУ – София и са на разположение на интересуващите се в Библиотеката на Клиниката по психиатрия, УМБАЛ „Александровска"ЕАД, гр. София, ул. „Св. Георги Софийски" № 1.

СЪДЪРЖАНИЕ

I. Въведение.....4
II. Цел, задачи, материали и методи.....5
III. Резултати.....9
А. Демографски характеристики на извадката.....9
Б. Клинични характеристики на извадката.....14
В. Оценка на когнитивните функции.....26
Г. Сравнение на успеха при завършване на средно образование на двете групи пациенти и контролите с или без родственици пациенти.....34
Д. Сравнение на резултатите от когнитивните тестове на участниците пациенти с фамилна обремененост и участниците без фамилна обремененост.....35
Е. Влияние на различни фактори, свързани с хода и клиничната картина на заболяванията, върху когнитивните функции на пациентите с биполярно афективно разстройство и шизофренно разстройство.....38
Ж. Анализ на резултатите от прицелното секвениране на база ендофенотипна подялба.....46
IV. Обсъждане.....60
1. Сравнение на средния успех.....62
2. Сравнение на резултатите от когнитивните тестове.....64
3. Сравнение на контролите родственици на двете групи пациенти.....68
4. Сравнение на пациентите, които са фамилно обременени, с пациентите, които нямат фамилна история.....71
5. Влияние на различните фактори върху когнитивните способности.....73
6. Анализ на резултатите от генетичното изследване.....81
7. Влияние на конкретни полиморфизми върху когнитивните способности.....85
8. Анализ на общия резултат (Z-скор).....85
9. Описание на клинични случаи.....86
V. Изводи и приноси.....87
Изводи.....87
Приноси.....87
Публикации по дисертацията.....89
Резюме.....90
Summary.....92

I. ВЪВЕДЕНИЕ

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

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

II. ЦЕЛ, ЗАДАЧИ, МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Цели

Целите на настоящата работа са:

- Обективизиране и сравнение на когнитивните нарушения при пациенти с шизофренно разстройство и с биполярно афективно разстройство
- Оценка на въздействието на някои клинични фактори върху когнитивните нарушения при пациенти с шизофренно разстройство и с биполярно афективно разстройство
- Сравняване на резултати на контролите родственици на пациенти с тези на контролите неродственици
- Търсене на генетични маркери за двете разстройства и връзката им с когнитивните нарушения
- Установяване наличието на когнитивен ендофенотип при двете разстройства

2. Задачи

- Да се съберат клинични и социодемографски данни за участниците чрез съответно полуструктурирано интервю
- Да се оценят когнитивните функции на пациентите с биполярно и с шизофренно разстройство и на здрави контроли с тестови инструменти
- Да се сравнят резултатите от когнитивните тестове на пациентите, контролите родственици и контролите неродственици
- Да се анализират получените данни, за да се установи влиянието на различни клинични фактори върху когнитивните функции
- Да се проучи влиянието на някои генетични маркери при двете разстройства
- Да се анализира връзката между генетичните маркери, когнитивните нарушения и клиничната картина

3. Дизайн

Настоящото проучване е срезово по дизайн, като е извършено при сътрудничество с Центъра по молекулярна медицина към МУ – София. Участниците в проучването бяха подбрани от хоспитализираните болни в университетската психиатрична клиника

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

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

Критерии за включване:

- Мъже и жени на възраст над 18 години
- Наличие на биполярно афективно разстройство или шизофренно разстройство, съгласно диагностичните критерии на МКБ-10 (в ремисия към момента на изследването)
- Болни с доказано психично заболяване - хоспитализирани и амбулаторни пациенти
- Подписано информирано съгласие

Критерии за изключване:

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

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

Включващи критерии:

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

Изключващи критерии:

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

Всички случаи персонално бяха интервюирани с Диагностично Итнервю за Психози (DIP, Jablensky et al., 2000). Диагнозата беше поставена според критериите на МКБ10, DSM-IV, като беше използвана и цялата медицинска документация. На пациентите и контролите беше вземана по 10 мл венозна кръв за генетичен анализ.

Всички предприети диагностични и изследователски процедури бяха предшествани от подписване на информирано съгласие. На всеки участник в настоящото проучване беше предоставяна информация за естеството и смисъла на изследването, с разрешение на Етичната комисия за провеждане на изследването.

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

4. Инструментариум

- Диагностично Интервю за Психози (ДИП)
- Trail Making Test (TMT)
- Digit Symbol Test (DST)
- Тест за вербална флуентност (Verbal Fluency)

5. Генетични методи

Събиране на кръв, изолиране на ДНК и екзомно секвениране

От всички пациенти и здрави контроли, родственици и несвързани здрави контроли бяха събирани 10 мл венозна кръв за изолиране на ДНК. Екстракцията на ДНК бе извършена в Център по Молекулна Медицина, МУ - София посредством

полуавтоматизирана система за изолиране с магнитни частици (Chemagic Magnetic Separation Module).

6. Статистическа обработка

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

III. РЕЗУЛТАТИ

А. Демографски характеристики на извадката

1. Общи данни за цялата извадка

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

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

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

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

Общите данни за всички участници, независимо от диагнозата, но в зависимост от пола, показват, че жените имат по-висок среден успех при завършване на средното си образование от мъжете. Разликата между средния успех между жените и мъжете участници е 0,3123 от единицата в полза на жените.

От всички участници мъже в изследването контролите бяха 17 души, от които 5 родственици на шизофренно болни, 7 родственици на пациенти с БАР, а останалите 5 без родство с психично болен. Пациентите мъже с биполярно афективно разстройство бяха 15, а мъжете с шизофренно разстройство 28, общо 60. От участниците жени контролите бяха 20, от тях 6 родственици на пациенти с шизофренно разстройство, 8 родственици на пациенти с БАР и 6 без родство с пациент. Пациентките с биполярно афективно разстройство бяха 27, а тези с шизофренно разстройство 25, общо жени - 72.

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

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

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

2. Данни за участниците контроли – родственици и неродственици общо

Средната възраст на участниците здрави контроли (общо родственици на писхично болни и неродственици на психично болни) е - мъже 26,09 год., а на жените - 26,80 год. Общата средна възраст на контролите мъже и жени е 26,44 год. Средният

успех на мъжете контроли при завършване на средното образование по шестобалната система е отличен 5,6183, а средният успех на жените контроли е по-висок - 5,71. Общият среден успех на всички здрави контроли е 5,69 по шестобалната система. Броят на продължилите образованието си след средно е 25, от които 20% са мъже (5 души), а 80% са жени (20 души). Данните за здравите контроли и тяхното разпределение по пол, възраст, среден успех в училище и продължаване на образованието са представени в таблица 3.

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

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

3. Данни за пациентите с биполярно афективно разстройство

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

В таблица 4 са представени данните за пациентите с биполярно афективно разстройство, участващи в проучването. Показано е разпределението им по пол,

възраст, среден успех при завършване на средното образование и продължаване на обучението.

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

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

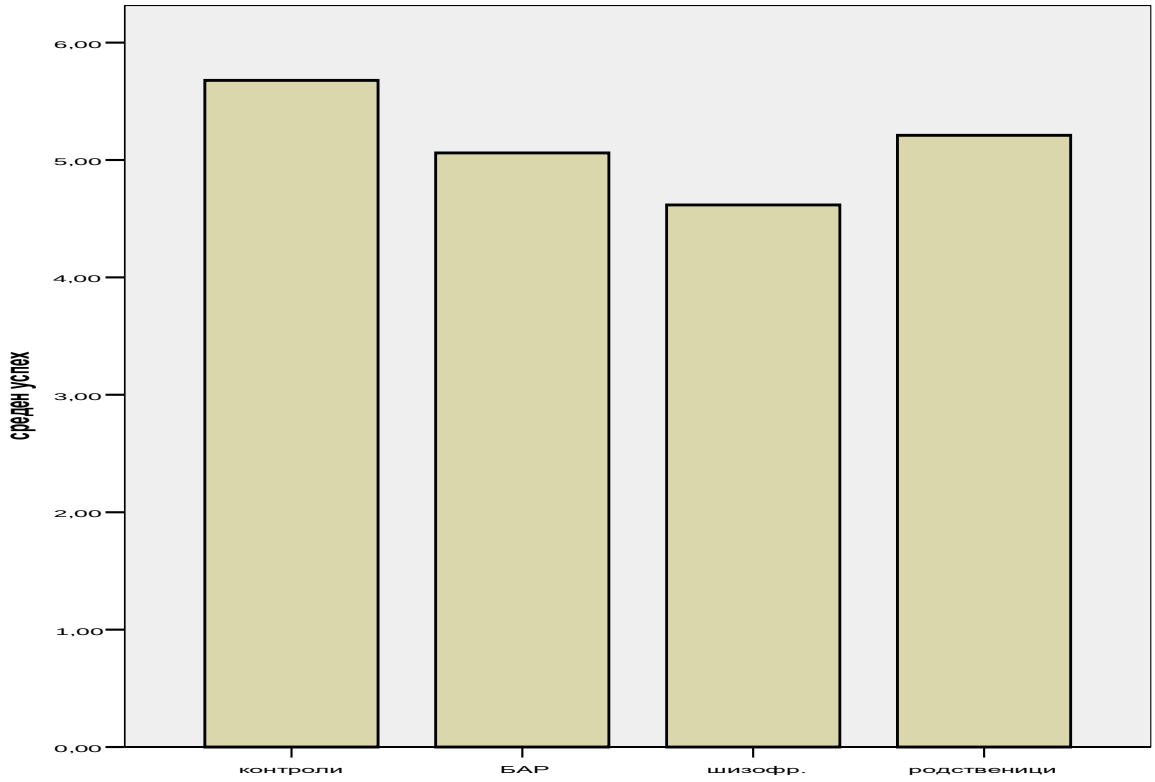
4. Данни за пациентите с шизофренно разстройство

Болните с шизофренно разстройство са сравнително равномерно разпределени по пол. Мъжете с шизофренно разстройство, взели участие в проучването, са 52,8%, жените със същата диагноза са 47,2%. Мъжете и жените с шизофрения не се различават по средна възраст и по среден успех при завършване на средното обравование. Средната възраст на мъжете е 29,79 год., средната възраст на жените е 29,56 год. Средният успех при завършване на средното образование при мъжете, болни от шизофренна психоза, е много добър 4,61 по шестобалната система, а средният успех на шизофренните жени е 4,62 по шестобалната система. По показателя среден успех болните с шизофрения се различават и от контролите, и от болните с биполярно разстройство по това, че средният успех на шизофренно болните е еднакъв и за двата пола. От всички пациенти с шизофрения 29 са продължили образованието си след средно. От тях 18 са мъже, а 11 са жени. Данните за участниците с шизофренно разстройство относно пола, възрастта, средния успех при завършването на средно образование и продължаването на образованието са представени в таблица 5.

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

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

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



Фигура 1. Среден успех на групите участници в проучването

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

Б. Клинични характеристики на извадката

1. Данни за пациентите с биполярно афективно разстройство

От всички пациенти с биполярно афективно разстройство, изследвани в настоящото проучване, 92,9% имат регистриран епизод в историята на боледуването си, който отговаря на критериите за манийна фаза, а 7,1% имат в историята на боледуването си регистрирано смесено афективно състояние или хипоманийно състояние. От пациентите с манийни фази в историята на боледуването 66,7% са проявили по време на мания налудни симптоми, характерни за състоянието, а 33,3% са имали манийни фази без проява на налудности. От участниците с биполярно

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

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

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

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

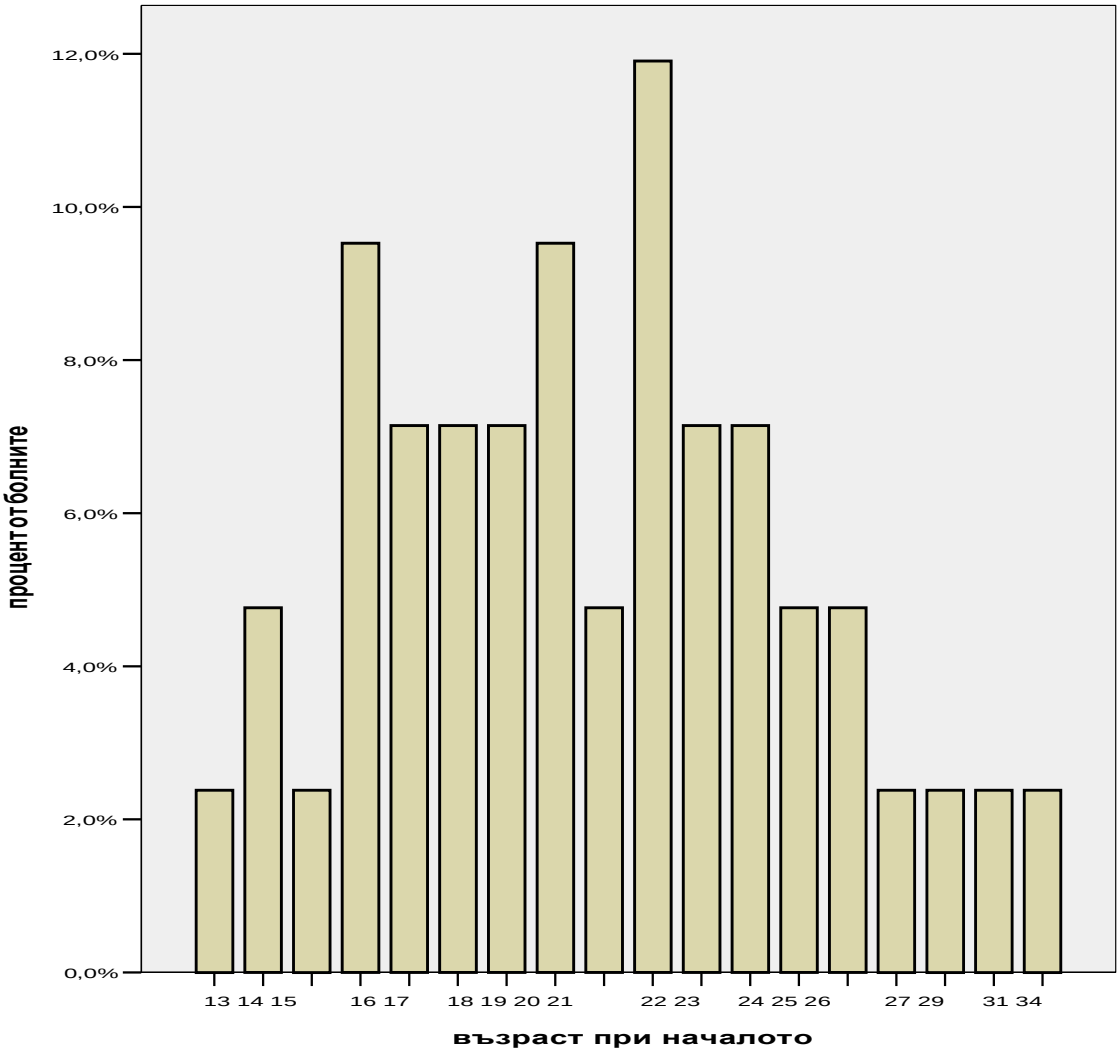
По време на боледуването си 23,8% от пациентите с биполярно афективно разстройство са правили някакъв опит за самоубийство, 9,5% са с регистриран сериозен опит, а 66,7% нямат регистриран суициден опит - таблица 7.

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

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

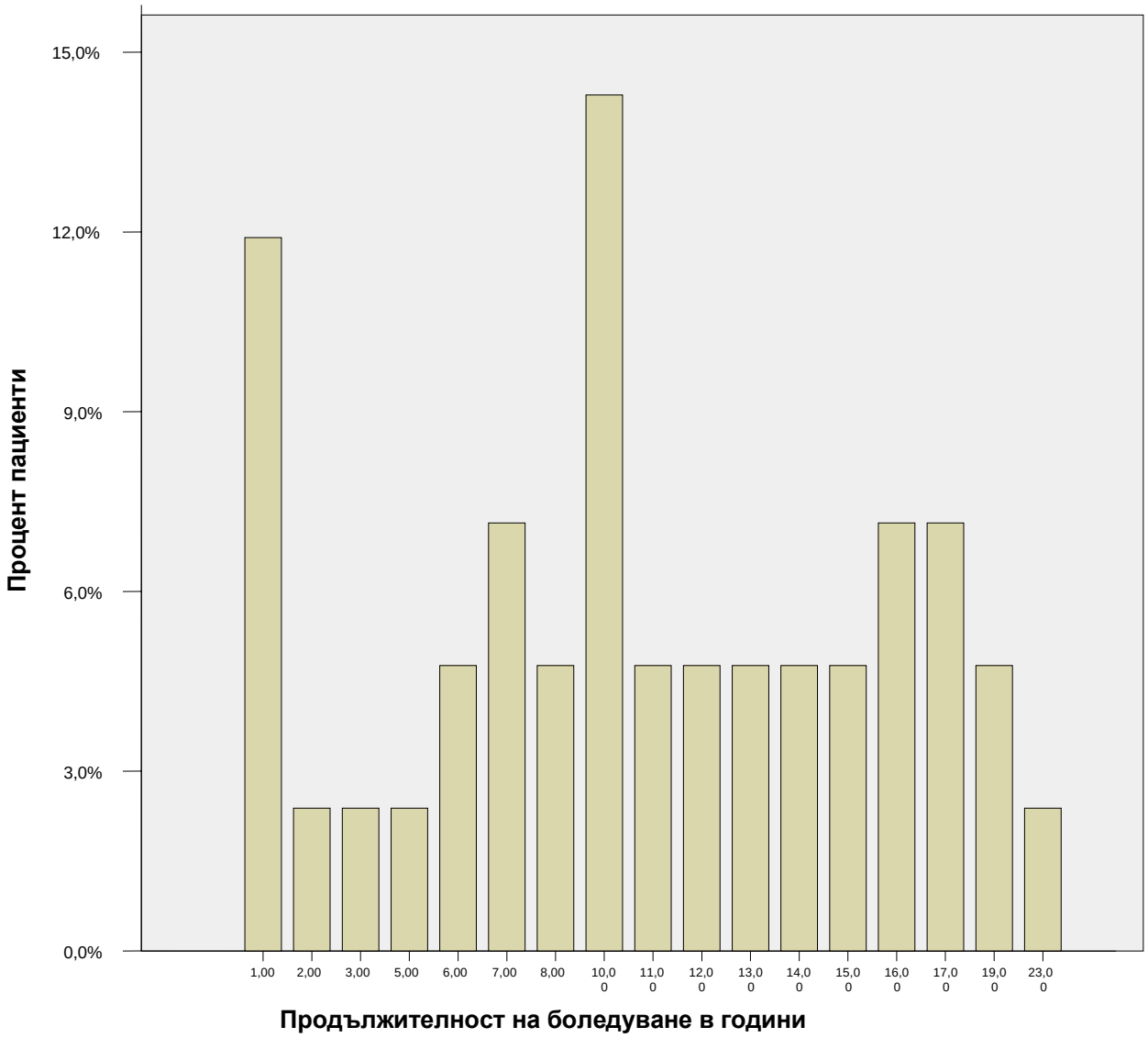
Приблизително една трета от болните са правили опит за самоубийство, като една трета от опитите са били сериозни.

На следващата графика (фиг. 2) е представено разпределението на пациентите с биполярно афективно разстройство според възрастта при началото на боледуването. Малък процент от болните (приблизително 9%) са с много ранно начало – между 13- и 15-годишна възраст. Пациентите с начало на биполярно разстройство между 16- и 20-годишна възраст (късно юношество) са значително повече – около 45%. Наблюдава се отчетлив пик при пациентите, които са се разболели на 21 години, като тези болни са 12% от всички пациенти с биполярно разстройство. Едно възможно обяснение за този пик биха могли да бъдат характерните за тази възраст повишени изисквания към индивида, който е на прехода между юношеството и зрелостта, както и повишеното натоварване при започване на курса на обучение във висшите учебни заведения. Около 14% от болните са с начало между 23- и 24-годишна възраст, около 10% са с начало 25-26-годишна възраст, а останалите около 10% са с начало между 27- и 34- годишна възраст.



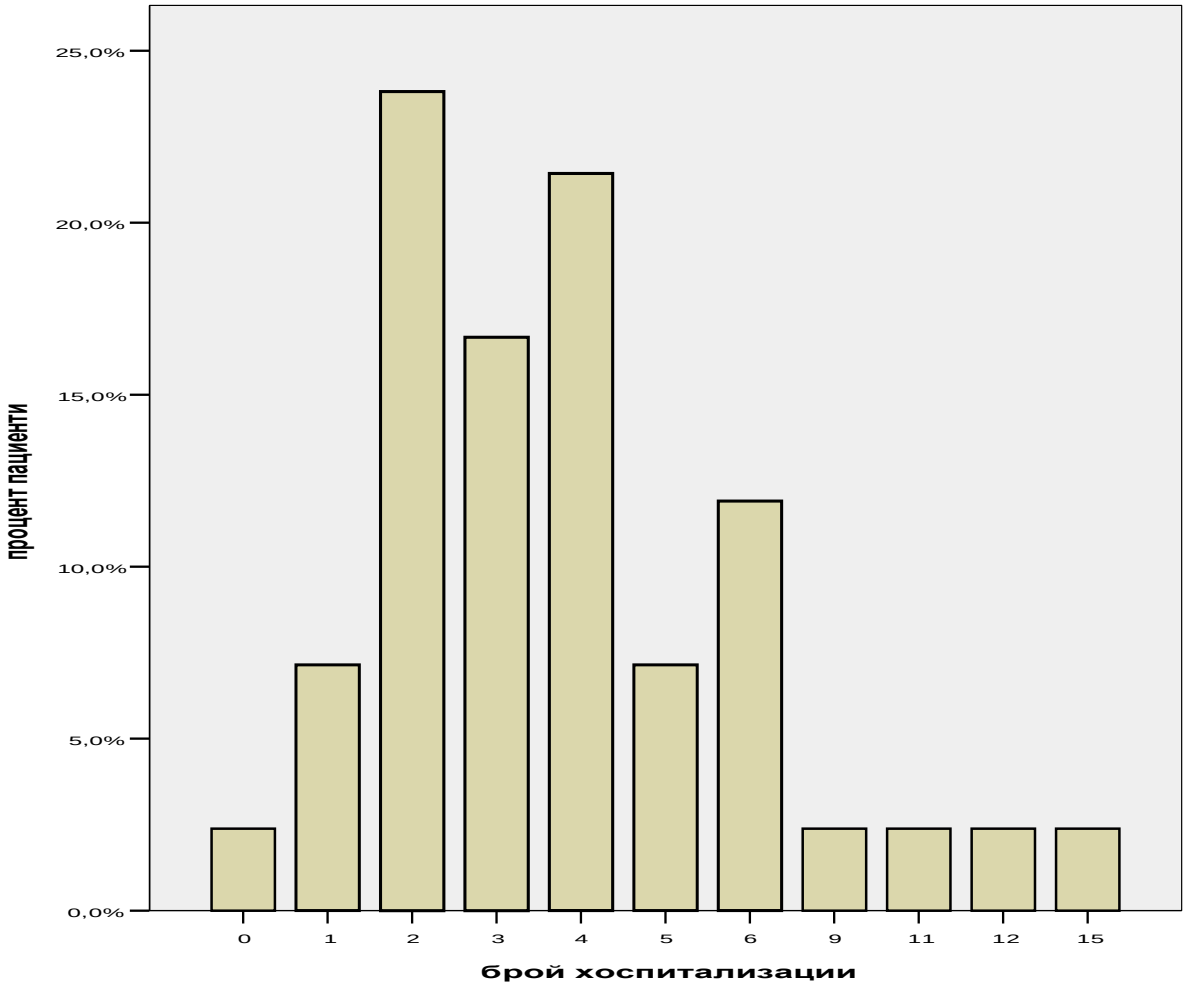
Фигура 2. Разпределение на пациентите с биполярно афективно разстройство според началото на боледуването

Преобладаващата част от пациентите с биполярно афективно разстройство, които сме изследвали, са с продължителност на боледуването (години, прекарани в болест) 10 години. Следващата по големина група пациенти с биполярно разстройство са с кратка продължителност на боледуването от около 1 година. Следват пациентите с голяма продължителност на боледуването - 16 и 17 год. Данните за разпределението на биполярните пациенти според продължителността на боледуването са представени на фигура 3, по-долу.



Фигура 3. Разпределение на пациентите с биполярно афективно разстройство според продължителността на боледуването

На следващата графика (фигура 4) е представено разпределението на пациентите с биполярно афективно разстройство според броя на хоспитализациите. Около 48% от пациентите имат между 2 и 4 хоспитализации, като това е преобладаващата част от болните в извадката. След тях по брой хоспитализации се нарежда групата пациенти, които имат 5 и 6 хоспитализации – приблизително 20%. С най-голям брой хоспитализации – между 9 и 15 са около 8% от болните. Около 6 % от пациентите са с една хоспитализация, а има и такива, които нямат регистрирана хоспитализация до момента на изследването – около 2%.



Фигура 4. Разпределение на пациентите с биполярно афективно разстройство според броя на хоспитализациите

1. Данни за пациентите с шизофренно разстройство

При 3,8 % от пациентите с шизофренно разстройство, началото на заболяването е било свръхостро. В 11,5% от случаите се касае за остро начало. Пациентите с умерено остро начало, което може да се помести в рамките на един месец, са 26,9%. Най-голям е процентът на пациенти с шизофренна психоза, при които началото е било постепенно и е било възможно началото на заболяването да бъде открито до 6 месеца назад, преди търсенето на психиатрична помощ - 38,5%. При 19,2% от пациентите началото е било подмолно. От всички, които са взели участие в настоящото проучване, 15,1% са правили опит да сложат край на живота си, а 13,2% са правили сериозен опит, застрашаващ реално живота им. Болшинството, 71,7% от пациентите с шизофренно разстройство, нямат в историята на боледуването си регистриран суициден опит. По-

големият брой от шизофренните пациенти имат регистрирани халюцинации в историята на боледуването си – 90,6%. Пациентите, които не са имали халюцинации, са значително по-малката част от общия брой – 9,4%. Относно честотата на халюцинациите при изследваните пациенти с шизофренно разстройство можем да кажем, че най-голям брой пациенти са имали халюцинации през повечето дни на боледуването си. Техният процент е 39,6%. Халюцинации веднъж седмично са имали 13,3% от болните, а по-рядко - 15,1%. Почти постоянно са имали халюцинации 22,6% от пациентите. Огромният процент – 98,1%, са имали налудна симптоматика в историята на боледуването си, докато само 1,9% са без налудна симптоматика. Данните за клиничните характеристики на пациентите с шизофренно разстройство са представени в таблица 8.

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

Таблица 8. Данни за клиничните характеристики на пациентите с шизофрения

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

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

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

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

и са 5,7% и 5,6% съответно.

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

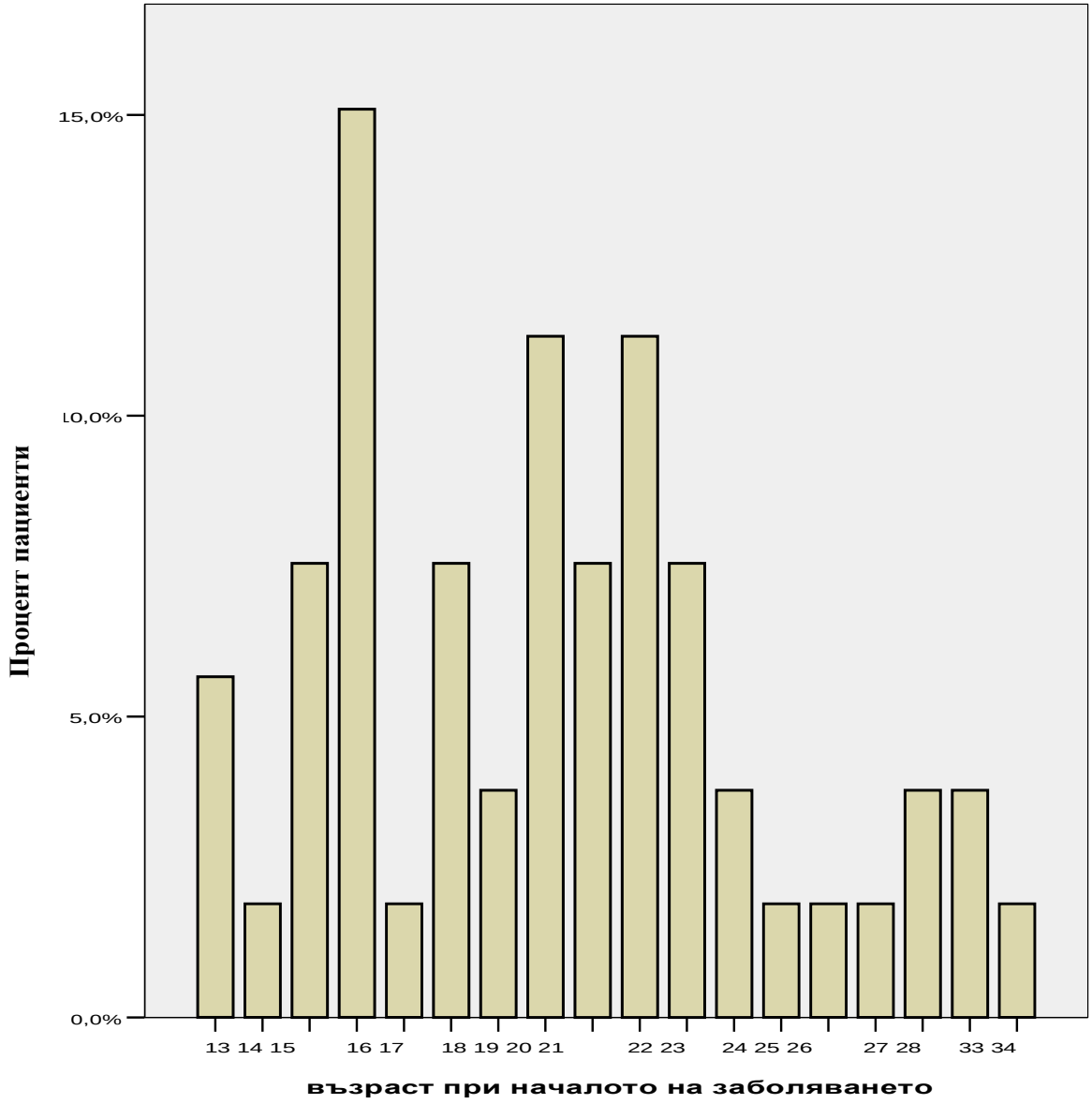
Според оценктата на нашите пациенти с шизофренно разстройство пълно възстановяване са постигали едва 1,9% от шизофренните пациенти, а 50,0% имат частично възстановяване. Пациентите с хроничен ход на заболяването са 5,8%. Пациентите, означени с 2 и 4 в долната таблица, заемат междинно положение в качеството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

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

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

На следващата фигура е онагледено началото на заболяването при пациентите с шизофренна психоза. Разболелите се между 18- и 23-годишна възраст са с най- голям общ процент - приблизително 46% от всички болни с шизофрения. Прави впечатление пикът, който се оформя при разболелите се на 16-годишна възраст – 15% от всички.

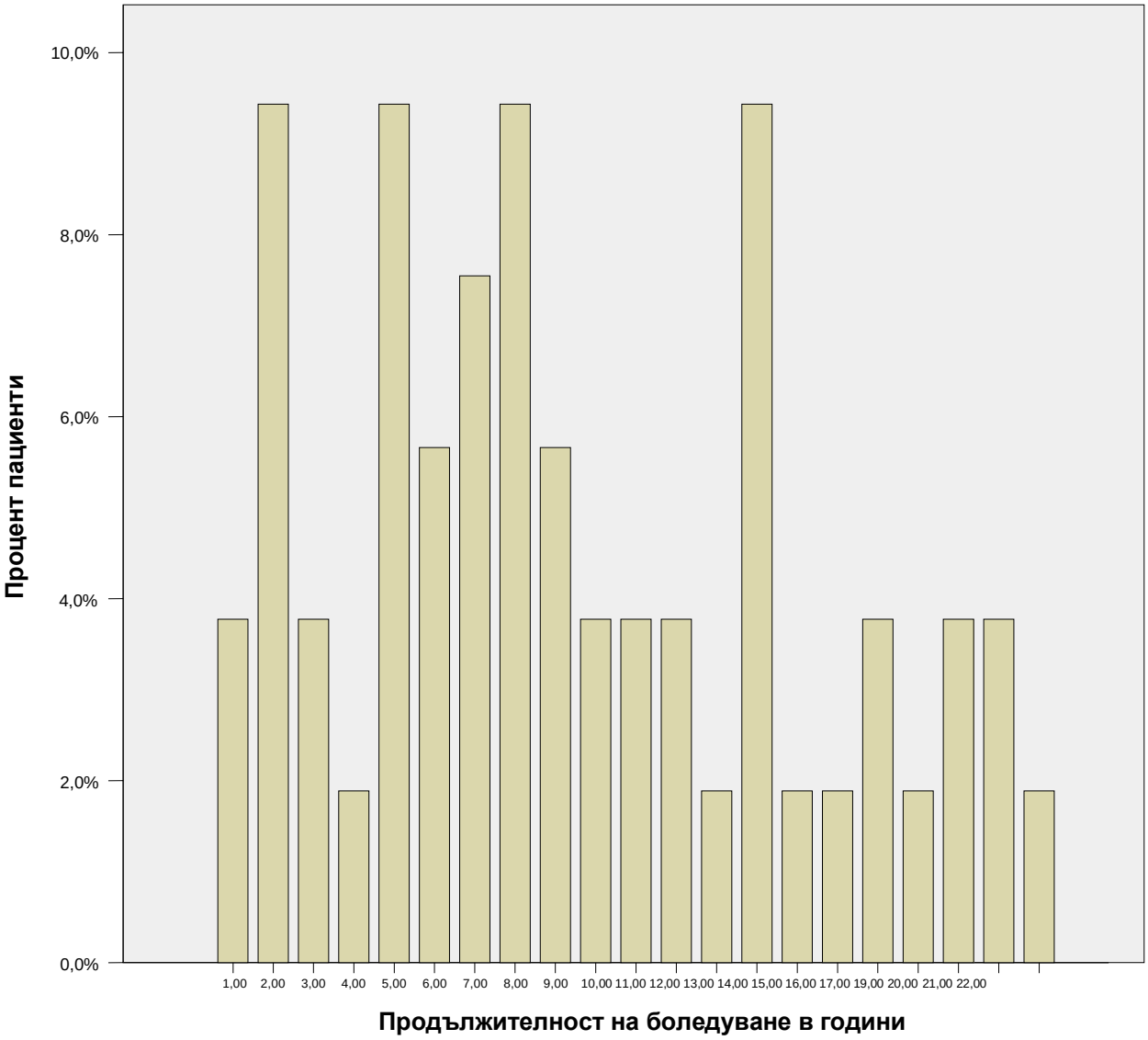
Относително немалък процент от болните (около 8%) са с много ранно начало между 13-14-годишна възраст. Пациентите с начало на заболяването между 24- и 34- годишна възраст са относително равномерно разпределени в годините и общо съставят около 20% от всички болни от шизофрения.



Фигура 5. Разпределение на пациентите с шизофренно разстройство според началото на заболяването

Графично представено разпределение на пациентите според продължителността на боледуване може да се види на фигура 6, по-долу. Най-голям процент болни от нашата извадка са боледували между 5 и 9 години - приблизително 35%. Около 23% от

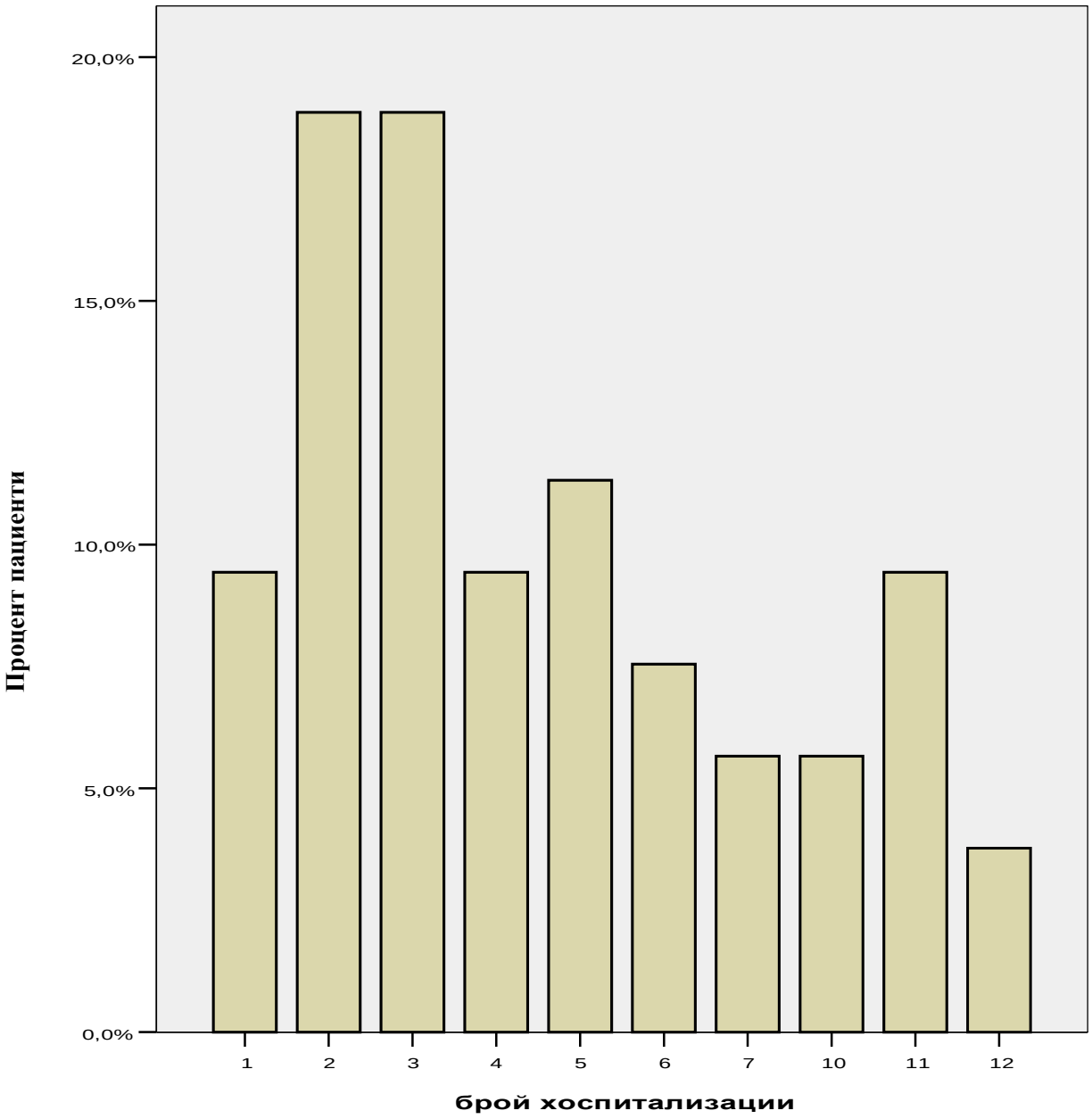
пациентите са с продължителност на боледуването между 10 и 15 години. Относително немалък е и делът на боледуващите между 16 и 22 години – около 18%.



Фигура 6. Разпределение на пациентите с шизофренно разстройство според годините, прекарани в болест

На следващата графика, фигура 7, е представен броят на хоспитализациите при пациентите с шизофренна психоза. Наблюдава се отчетлив пик на дела от пациентите, които са били хоспитализирани 2 или 3 пъти, като общият процент на тези болни е около 38% от цялата група шизофренно болни. Не е малка и групата на болните с 4 и 5

хоспитализации – по 9% и 11% съответно, а общият им дял е 20% от цялата група болни от шизофрения. Болните с една хоспитализация са 9%. Пациентите с по-голям брой хоспитализации (между 6 и 10) са относително равномерно разпределени и са общо около 17% от всички шизофренно болни. Пациентите, боледували по 11 и 12 години, са около 9% и 3% съответно.



Фигура 7. Разпределение на пациентите с шизофренна психоза според броя на хоспитализациите

В. Оценка на когнитивните функции

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

1.1. TMT – част А

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

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

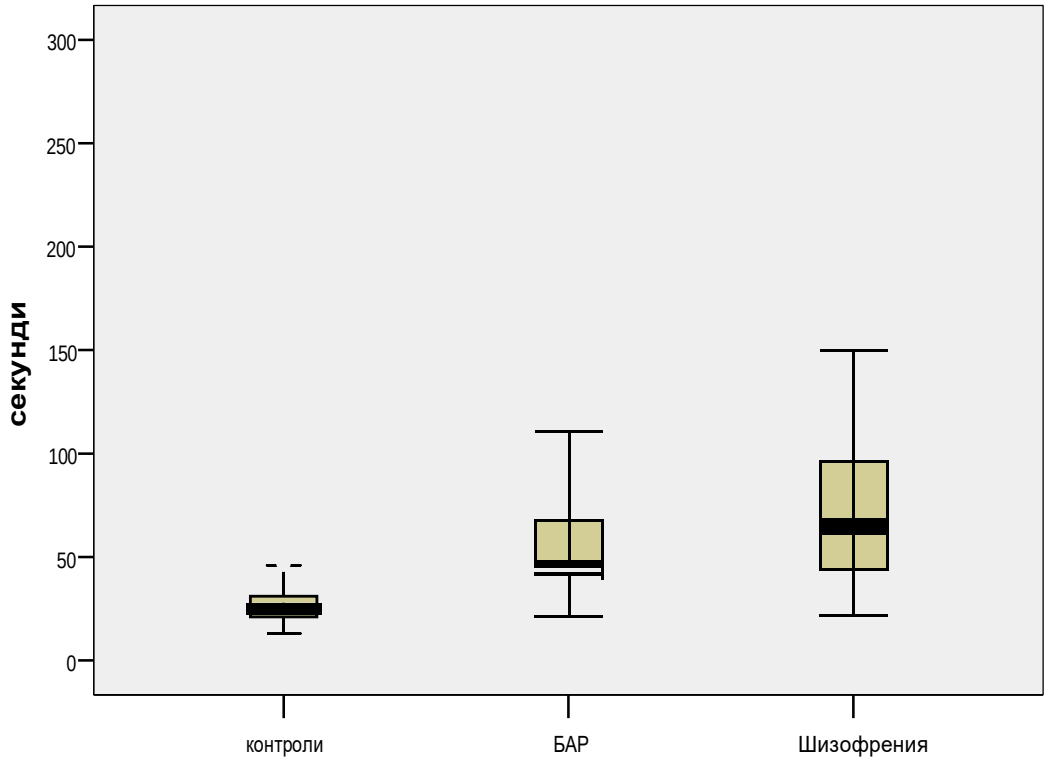
При решаването на TMT-A контролите са се справили средно с около 20 секунди по-бързо от пациентите с биполярно афективно разстройство. Въпреки че на пръв поглед тази разлика е значителна, тя се оказа статистически незначима. Подобна разлика обаче не може да бъде пренебрегната и най-вероятно при тази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

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

Пациентите с биполярно афективно разстройство са се справили приблизително с

30 секунди по-бързо с TMT-A от пациентите с шизофрения. Описаната разлика е също статистически значима.

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



Фигура 8. Сравнение между контроли, биполярни и пациенти с шизофренна психоза при представянето на TMT A (вертикално резултатите в секунди)

Прави впечатление, че контролите попадат в една значително по-тясна и компактна времева зона, намираща се между 20 и 50 секунди, така че разликата между контролите, които са се справили най-бавно и тези, които са били най-бързи, е значително по-малка от тази при биполярните и шизофренно болните, която е между

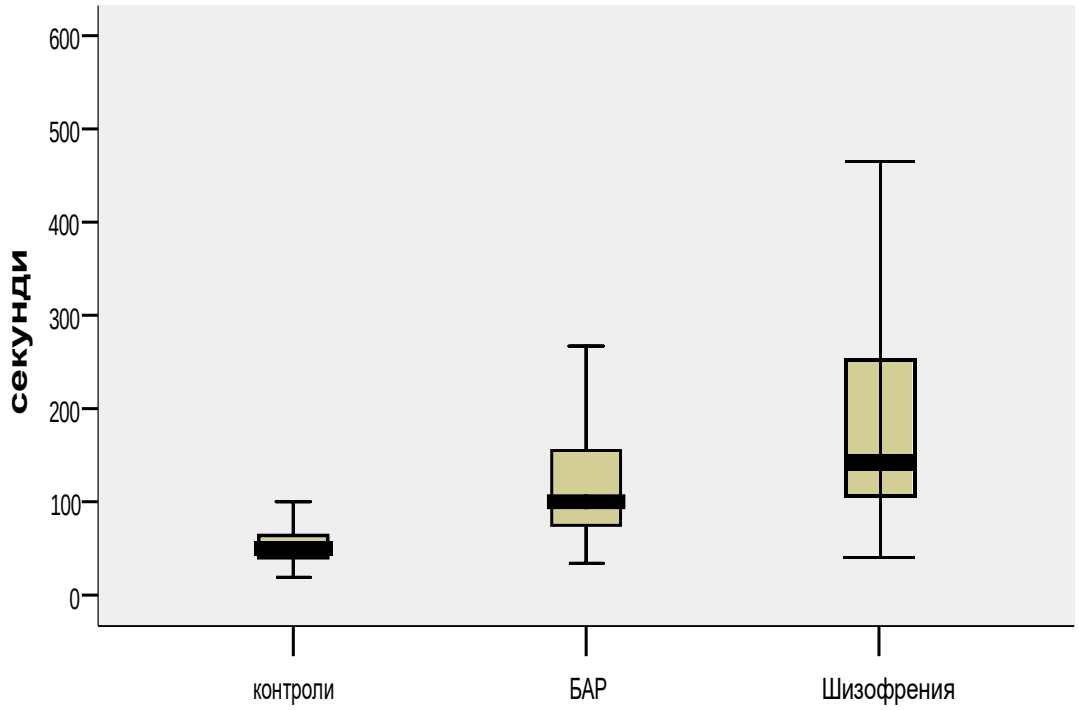
30 и 120 секунди (приблизително) и 35 и 150 секунди (приблизително) съответно.

1.2. TMT – част B

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

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

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



Фигура 9. Сравнение на резултатите при решаването на ТМТ – В между различните групи участници в проучването

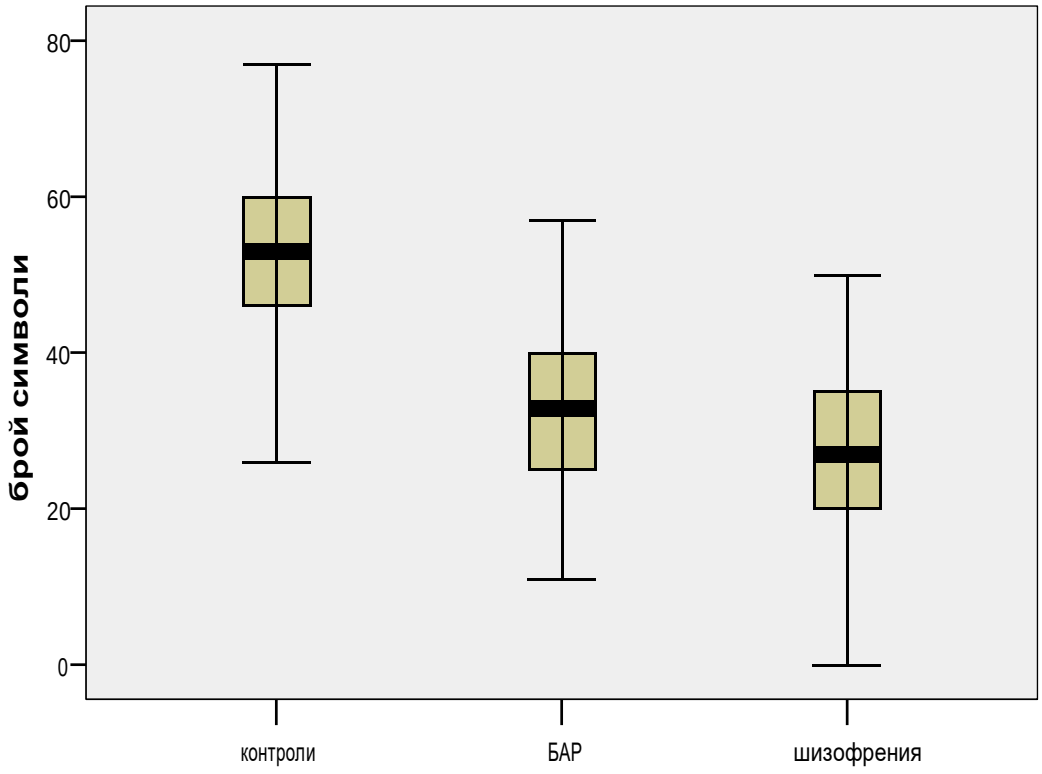
Аналогично на ТМТ – А, секундният интервал, в който попадат контролите, е значително по-тесен от този при двете групи пациенти – приблизитено между 25 и 100 секунди. Пациентите с биполярно разстройство имат по-голямо отклонение от средните стойности и се разполагат в интервала между 40 и 250 секунди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

1.2. DST

При сравнението на резултатите от DST отново установихме значими разлики между различните групи. Както и при горните два случая, най-големи са различията между контролите и пациентите с шизофренно разстройство – 24,35 символа ($p<0,000$). Т.е. контролите са попълнили за деветдесет секунди средно с по 24,35 символа повече от пациентите с шизофренна психоза. Разликата между контролите и биполярните пациенти е средно 17,41 символа ($p<0,000$). Между шизофренните и биполярните пациенти разликата в средните е 7,36 символа, но също е статистически значима.

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

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



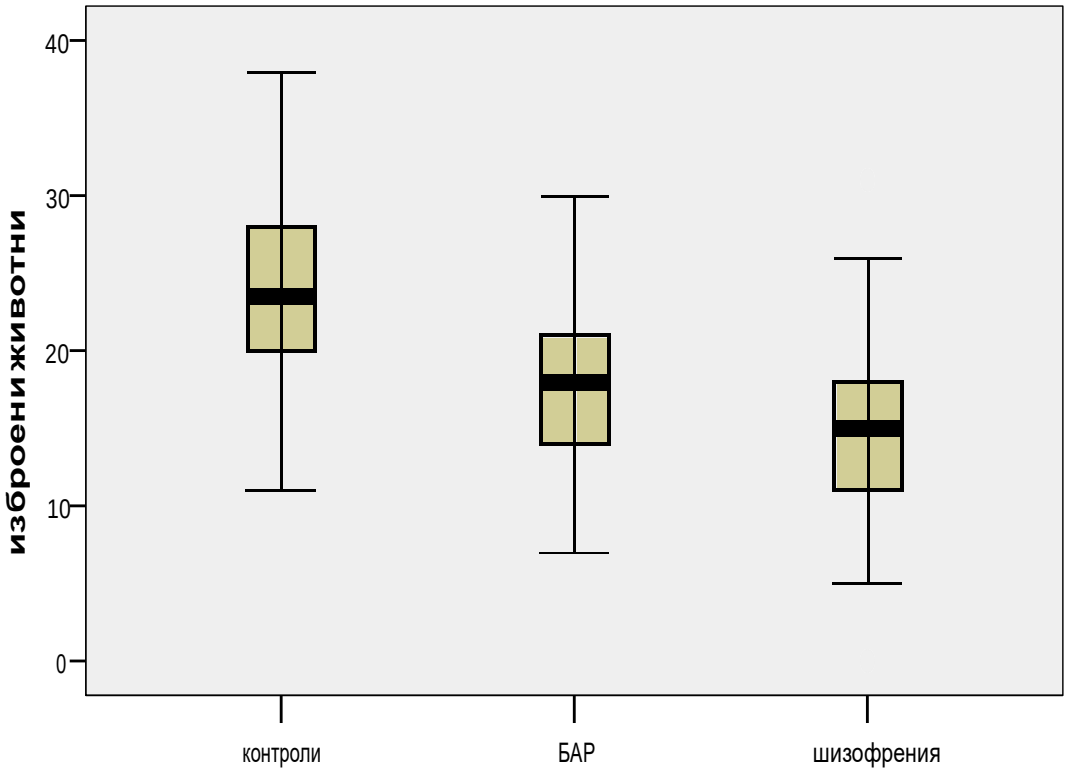
Фигура 10. Графика, представяща сравнението между трите групи участници при DST

1.4. VFT

При сравнението на резултатите от решаването на VFT установихме подобни разлики и разпределение на резултатите, както и при предишните когнитивни тестове – TMT-A, TMT-B и DST. Разликата между средния резултат на контролите и пациентите с шизофренно разстройство при изброяването на животни за една минута е 8,34 животни ($p<0,000$). Тоест контролите са изброили средно около 8 животни повече за една минута. Разликата между контролите и биполярните пациенти е 4,91 изброени

животни средно (p=0,001). Най-малка е разликата между биполярните и шизофренните пациенти – 3,94 изброени животни, но отново със статистическа значимост (p<0,000).

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



Фигура 11. Графично представяне на сравнението между групите пациенти при VFT

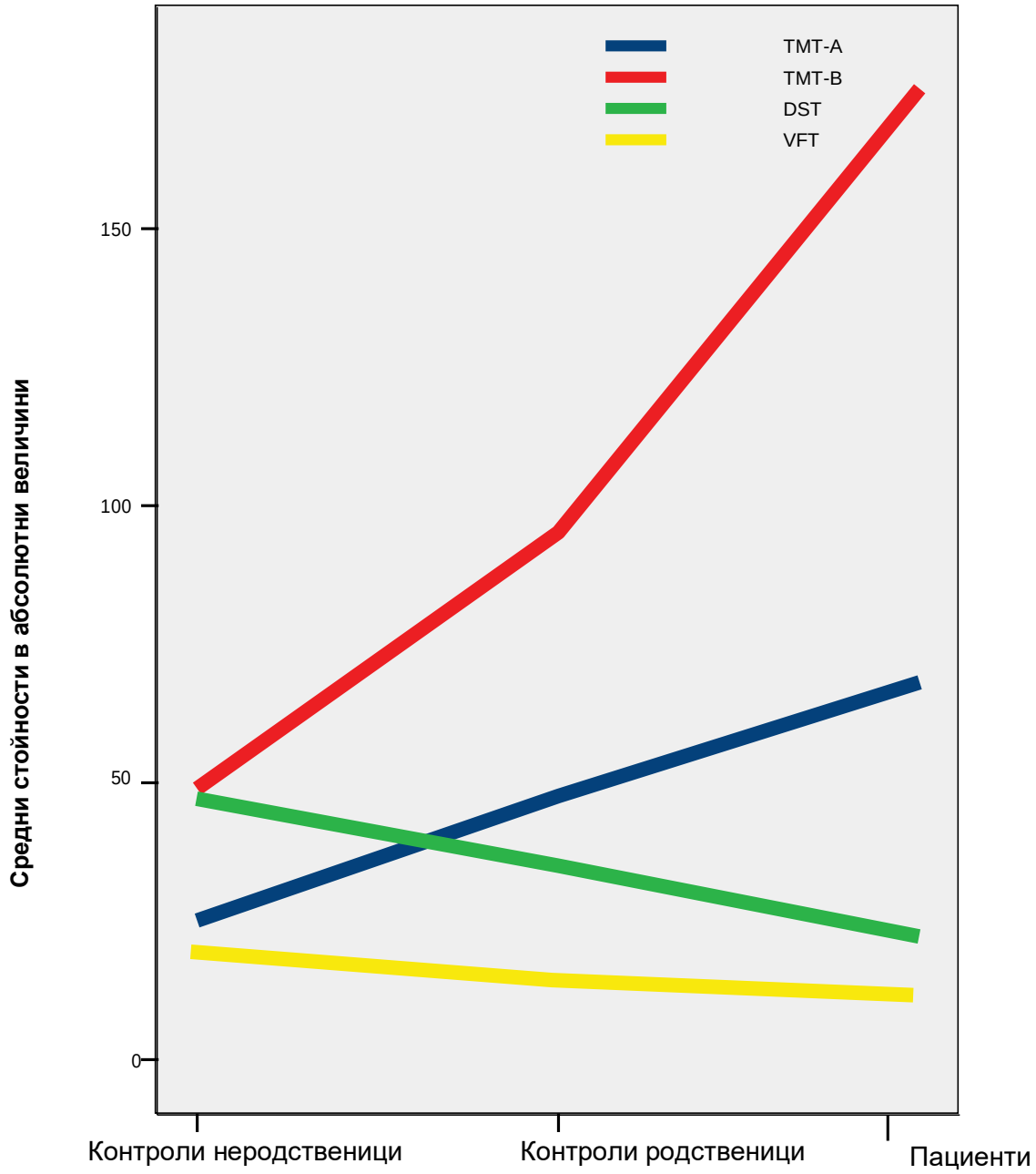
3. Сравнение на резултатите от когнитивните тестове на контролите неродственици и контролите родственици на пациенти

Изследвахме разликите при представянето на когнитивните тестове между контролите, които са роднини на пациенти, и контроли, които нямат психичноболни роднини. От таблица 11 се виждат отчетливи разлики при тестовете между двете групи в полза на контролите, които нямат болен родственик. При DST и VFT различията са значими, докато при TMT-A и TMT-B не са, въпреки че отново по-добри са резултатите на контролите неродственици.

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

Таблица 11. Разлики в средните стойности и значимост при сравнение на резултатите на контроли родственици на пациенти и контроли неродственици на пациенти

На следващата графика представяме образно континуума между контроли неродственици на пациенти, контроли родственици на пациенти и пациенти (биполярни и шизофренни в една група). Можем да направим извода, че контролите, които са роднини на пациенти, представляват междинна група между здравите и пациентите. Въпреки че нямат клинични изяви на психиатрично заболяване в тесния смисъл на думата, контролите родственици на пациенти имат отчетливи нарушения в когницията, което е най-вероятно ендофенотипен израз на генетичната им връзка с пациентите.



Фигура 12. Графично представяне на континуума при когнитивно засягане между контроли неродственици на пациенти, контроли родственици на пациенти и пациенти

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

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

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

Таблица 12. Средни стойности и значимост при сравнение на резултатите на контроли родственици на пациенти с биполярно разстройство и контроли родственици на пациенти с шизофренно разстройство

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

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

таблица представяме резултатите.

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

Таблица 13. Разлики в средния успех при завършване на училище на трите групи – здрави контроли, контроли родственици и пациенти

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

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

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

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

Таблица 13.1. Разпределение на участниците пациенти, според липсата и наличието на фамилна обремененост с психиатрично заболяване

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

Резултатите от различните тестове са представени в следващата таблица, като са сравнени тези на болните с биполярно разстройство, които имат фамилна история за психиатрично заболяване, с тези на болните с биполярно разстройство, които нямат фамилна история. При всички тестове пациентите с БАР, които имат фамилна обремененост, са се представили по-лошо от тези, които нямат такава. Най-голяма е разликата при решаването на TMT-B, където на пациентите с БАР, които имат фамилност, са били необходими средно 119 секунди за решаване на теста, за разлика от тези без фамилност, които са го решили средно за 87 секунди ($P<0,000$). Разликите при TMT-A и DST са също статистически значими – $p=0,024$ и 0,058 съответно. От така изложените резултати отново се налага идеята, че най-ранимата когнитивна функция, която вероятно е и ендофенотипен маркер, е екзекутивният контрол.

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

Таблица 13.2. Разлика в резултатите на пациентите с биполярно афективно разстройство със и без обремененост с психични заболявания

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

Може би донякъде противно на очакванията, спорадичните форми на шизофренната болест не са с по-тежко когнитивно засягане от тези, които са с фамилна обремененост. Вероятно причината за това се крие в по-базисното засягане на когницията и при двете групи, определяно от невроразвитийната същност на разстройството. Детайлното разрешаване на този проблем ще бъде обект и на бъдещи проучвания.

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

Таблица 13.3. Разлика в средните стойности в резултатите на пациентите с шизофрения, с и без фамилна обремененост

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

Предварително подбрахме съобразно литературните данни факторите, които най-вероятно могат да се окажат значими за когнитивните нарушения при пациентите с биполярно разстройство и шизофренна психоза. Поради различията в хода и клиничната картина при разглеждането на двете заболявания бяха включени различни фактори.

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

При пациентите с биполярно разстройство се спряхме на най-важните според нас и според литературните данни фактори, които биха оказали влияние върху когнитивните

промени по време на хода на заболяването. Тези фактори са:

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

1.1. Данни за TMT – част А

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

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

Таблица 14. Данни за TMT – А

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

1.2. Данни за TMT – част B

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

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

Таблица 14. Данни за TMT – B

1.3. Данни от DST

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

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

Таблица 15. Данни за DST при пациенти с БАР

1.4. Данни за VFT

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

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

Таблица 16. Данни от VFT при пациенти с БАР

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

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

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

2.1. Данни за ТМТ - част А

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

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

Таблица 16. Данни за факторите на влияние върху TMT – A при пациенти с шизофренно разстройство

2.2. Данни за TMT – част B

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

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

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

Таблица 17. Данни за TMT–B при пациенти с шизофренно разстройство

1.1.Данни за DST

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

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

Таблица 18. Данни от регресионния анализ за DST при пациенти с шизофренно разстройство

2.4. Данни за VFT

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

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

Таблица 19. Данни за VFT при пациенти с шизофренно разстройство

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

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

След предварителен анализ на резултатите и съпоставяне между резултатите на когнитивните тестове на пациентите и контролите според наличието на даден полиморфизъм се очертаха общо тринадесет полиморфизма в определени гени, които биха могли да са свързани с когнитивните способности.

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

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

Таблица 20. Честотата на полиморфизмите според диагнозата

1. Влияние на полиморфизмите върху когнитивните способности

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

a. TMT – A

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

Таблица 21. Зависимостите на резултатите от TMT – A от съответните полиморфизми

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

1.2.* TMT – *B

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

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

Таблица 22. Зависимости на резултатите от TMT–B от съответните полиморфизми

1.5. DST

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

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

Таблица 23. Зависимостите на резултатите от DST от съответните полиморфизми

1.6. VFT

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

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

Таблица 24. Зависимостите на резултатите от VFT от съответните полиморфизми

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

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

За по-добра прегледност и яснота решихме да приведем резултатите от всички тестове към един общ резултат (Z-скор). Очаквано, данните, които получихме, не се различават съществено. С други думи, същите полиморфизми се оказаха значими за общия резултат при решаване на когнитивните тестове. Данните са представени в таблица.

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

Таблица 25. Зависимост на общия резултат при решаването на четирите теста, приведен към Z-скор, от полиморфизмите

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

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

Таблица 26. Полиморфизми, привлекли вниманието ни при настоящото изследване

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

При извършената проверка за влиянието на полиморфизмите върху средния успех от средното образовнание ни направиха впечатление rs12363494 и rs765685405, които влияят значимо и върху справянето с когнитивните тестове (p=0,047 и p=0,092 съответно). Още едно потвърждение на вероятността когнитивните нарушения да се проявяват в млада възраст, още преди клиничната изява, а оттам да повлияват и способността за постигане на по-висок успех в училище. Данните са представени в таблица.

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

Таблица 27. Влиянието на полиморфизмите върху успеха

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

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

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

Таблица 28. Влияние на броя на полиморфизмите върху справянето с когнитивните тестове при пациентите с шизофрения

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

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

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

Таблица 29. Влияние на броя на полиморфизмите върху средния успех при завършване на училище при пациентите с шизофрения

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

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

Таблица 30. Влияние на броя на полиморфизмите върху когнитивните тестове и средния успех при контролите и биполярните пациенти

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

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

1. Пациенти с rs12363494 в MUC5B

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

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

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

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

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

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

1.6. Пациентка с биполярно афективно разстройство. Фамилно е необременена. Заболяването започва с психомоторна възбуда, след което се разгръща маниен епизод с психотични симптоми и слухови халюцинации, като прави опит да убие съпруга си по

психотични причини. Ремисиите са относително пълноценни. Депресивните фази са с меланхолни черти без налудна симптоматика. Резултати от тестовете: TMT-A= 67 сек; TMT-B= 157 сек; DST= 19 симв.; VFT= 10 жив.

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

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

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

2. Пациенти с rs765685405 в CACNA1S

2.1. Пациент с параноидна шизофрения. Бащата е с алкохолна зависимост. Началото на болестта е умерено остро за период от 1 месец на 13-годишна възраст. Има общо 7 хоспитализации за периода на боледуването си. Има параноидна налудна симптоматика, както и зрителна халюцинаторна симптоматика, като в историята на

боледуването се срещат както конгруентни, така и несъответни на афекта налудности и халюцинации. Халюцинациите са налице през повечето дни от седмицата. Изразена негативна симптоматика, хроничен ход и неспособност за работа. Резултати на тестовете: TMT-A= 295 сек; TMT-B= 575 сек; DST= 11 симв.; VFT= 9 жив.

3.Пациенти с rs376920234 в DLGAP2

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

4. Пациенти с rs376744130 в GSN

4.1. Пациентка с биполярно афективно разстройство, единствена носителка на горепосочения полиморфизъм. Фамилно необременена с психиатрични заболявания. Началото на боледуването е остро на 34-годишна възраст с маниен епизод. В историята на боледуването си има само манийни фази и общо 5 хоспиталицации. При манийните влошавания е налице зрителна халюцинаторна симптоматика, хармониращa с афекта, както и параноидно-мегаломанна налудна симптоматика. Възстановяванията са пълноценни с продължителни медикаментозни ремисии. Резултати на тестовете: TMT-A= 90 сек; TMT-B= 560 сек; DST= 26 симв.; VFT= 13 жив.

5. Пациенти с rs373965587 в MUC6

5.1. Пациент с параноидна шизофрения. Фамилно необременен. Началото на заболяването е умерено остро за период от около един месц на 16-годишна възраст. Оттогава са налице 6 хоспитализации за овладяване на шизофренните пристъпи.

Налице са слухови халюцинаци почти през цялото време, които на моменти хармонират с настроението, но има и несъответни. Регистрирана е параноидно-мегаломанна симптоматика. Има сериозен опит за самоубийство. Недобро възстановяване и маркирана негативна симптоматика. Резултати на тестовете: TMT-A= 96 сек; TMT-B= 423 сек; DST= 19 симв.; VFT= 18 жив.

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

CACNA1S

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

MUC6 и MUC5B

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

DLGAP2

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

GSN

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

IV. ОБСЪЖДАНЕ

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

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

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

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

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

В търсене на ендофенотипи при биплярно разстройство Bora, Yucel и Pantelis

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

1. Сравнение на средния успех

Наблюдава се отчетлива разлика в средния успех между контролите, пациентите с биполярно разстройство и шизофрения, както и между двете групи пациенти, но и между контролите роднини на пациенти и контролите, кото нямат роднини пациенти. Възможно ли е тези резултати, които са за периода от живота на пациентите, когато те все още не са имали клинични прояви на болестта, да се интерпретират по друг начин, освен като изначални когнитивни прояви на едно различно невропсихично развитие? И тук е може би мястото съвсем уместно да си зададем въпроса – кога всъщност започват тези заболявания? С оглед на огромното значение на когницията за нивото на функциониране на индивида, уместно ли е да се пренебрегнат тези ранни прояви? От друга страна, не всички ученици, които са с нисък успех, впоследствие развиват

психиатрично разстройство и една своеобразна стигматизация в тази посока би била крайно нередна. И все пак как бихме могли да използваме тези данни не толкова, за да поставяме някаква ранна диагноза, а по-скоро да разберем и да вникнем в естеството на определени психиатрични разстройства? Възможно ли е да съществува нещо друго отвъд невроразвитийната хипотеза и не е ли всъщност невропсихичното развитие една от многото прояви на генетичната предиспозиция?

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

В проучване Zammit и сътрудници (2004) си поставят за цел да проучат в лонгитудинално изследване влиянието на преморбидното ниво на интелигентност върху риска за развитие на шизофрения, биполярно афективно разстройство и депресивно разстройство (Zammit et al., 2004). Авторите подчертават, че в литературата няма проведени други такива проучвания до момента, подобни на тяхното, а и ние не открихме такива в по-скорошен времеви интервал. Цитираното изследване е кохортно ретроспективно върху медицинските истории на пациенти, проследявани през 27-годишен период. Изследваната група включва 50 087 участници с различни психиатрични заболявания, като заключенията за преморбидното ниво на функциониране се базират върху изследвания интелектуален квотиент, като се вземат под внимание и други социални и психологични данни за участниците. Получават се следните резултати: по-ниското преморбидно IQ се асоциира с повишен риск за разболяване от шизофрения, тежко депресивно разстройство и други неафективни психози, но не и с разболяване от биполярно афективно разстройство. Нивото на интелигентност е обратно пропорционално на риска от развитие на шизофренно разстройство. На базата на резултатите авторите заключават, че в определена степен биполярното афективно разстройство се отличава в контекста на невроразвитийната теория от останалите (шизофренно разстройство, неафективни психози и тежко депресивно разстройство). Сравнявайки тези данни с получените от нас резултати, можем да кажем, че те не съвпадат напълно.

2. Сравнение на резултатите от когнитивните тестове

ТМТ

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

Можем да заключим, че скоростта на визуалното търсене и психичната подвижност са най-засегнати при пациентите с шизофренно разстройство, но също така страдат и при пацинтите с биполярно разстройство и определено е налице засягане при контролите роднини на пациентите, които са взели участие в изследването.

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

В проучване със сравнително малък брой случаи Masood, Sinha и Vikas (2015) съобщават резултати от изследване на психичната подвижност, вниманието и екзекутивните функции у юношеска извадка от 20 еутимни пациенти с биполярно афективно разстройство, които се намират в ремисия, в сравнение с 20 здрави

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

Отношения и разлика между ТМТ-В и ТМТ-А

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

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

DST

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

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

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

VFT

Подобно на картината при DST, при VFT най-големи бяха различията при резултатите на контролите и шизофренно болните, последвани от тези при контролите и биполярните. Имайки предвид, че тестът изследва езиковите способности и асоциативния поток, очакванията ни най-силно да са засегнати болните от шизофрения, се оправдаха. От друга страна, прави впечатление относително малката разлика между средните резултати на двете групи пациенти – с шизофрения и биполярно афективно разстройство. Контролите родственици също се различаваха значимо от контролите неродственици, при справянето с VFT.

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

В друго проучване Robinson и сътр. (2006) публикуват метаанализ върху когнитивното функциониране на биполярните пациенти (Robinson et al, 2006). Авторите регистрират по-слабо засягане на буквената вербална флуентност, а по-силно на категориалната. Т.е. биполярните пациенти изпитват по-големи трудности да назовават думи от една категория (напр. животни), отколкото думи с една и съща

буква. Най-сериозно засягане в цитираното проучване се регистрира при екзекутивните функции и вербалното заучаване. В заключение авторите отбелязват, че не е докрай ясно дали нарушенията в екзекутивните функции и вербалната памет са свързани помежду си, или са с независимо засягане. Като цяло резултатите и заключенията са сходни с тези от нашето проучване, тъй като ние също регистрирахме тенденция към по-лоши резултати при екзекутивните функции и вербалната флуентност при пациентите с биполярно разстройство в сравнение с контролите.

Интересно е проучването на Costafreda и сътр. (2011). В него са включени общо 104 участници, от които 32 пациенти с шизофрения в състояние на ремисия, 32 биполярни пациенти в еутимно състояние и 40 здрави контроли. На участниците е провеждано функционално магнитно резонансно изследване по време на решаване на VFT. Мозъчната активност се изследва при всяка група (Costafreda et al., 2011). Установява се повишена активност в предната цингуларна зона, левия дорзолатерален префронтален кортекс и десния путамен у двете групи пациенти в сравнение със здравите контроли. Активността е била по-голяма при пациентите с шизофренно разстройство, следвани от биполярните пациенти, а най-малка при здравите контроли. Авторите заключават, че и двете групи пациенти – шизофренни и биполярни, имат променена функционалност в префронталните и стриатални невронални мрежи, но нарушенията са количествено по-изразени при пациентите с шизофрения. Можем да кажем, че нашите резултати до голяма степен съвпадат с получените от Costafreda и сътр. (2011), макар в нашето изследване да не е включено функционално изследване на мозъчната активност.

3. Сравнение на контролите родственици на двете групи пациенти

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

качествено отношение на когнитивното засягане.

В метаанализ от 2004 г. Sitskoorn и сътр. разглеждат подробно когнитивното засягане на близки на пациенти с шизофрения (Sitskoorn et al., 2004). Целта на метаанализа е да се установи дали при близките на пациентите с шизофрения са налице когнитивни нарушения. Проучени са общо 37 изследвания върху когнитивните нарушения на близки на пациенти с шизофрения, като родствениците са общо 1639, а контролните субекти са 1380. Авторите регистрират отчетливи различия между контролите и близките на пациенти с шизофрения по отношение на вербалната памет и екзекутивните функции. По-слабо изразени, но все пак налични са различията по отношение на засягането на вниманието. Изводите от цитираното проучване са, че когнитивните нарушения са налице не само при пациентите с шизофренно разстройство, но и при техните незасегнати от заболяването близки. Тези данни са в съгласие с получените от нас. Авторите свързват резултатите от изследването с налична в дадени фамилии предиспозиция към разболяване от шизофрения, а когнитивните нарушения се явяват ендофенотипен маркер на заболяването.

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

Когнитивното засягане у родственици на пациенти с биполярно афективно разстройство също е обект на проучвания (Volkert et al., 2016). Целта, която си поставят авторите, е малко по-различна. Те анализират дали е налице разлика, или разделение между родствениците на пациенти с биполярно афективно разстройство съобразно протичането на заболяването у засегнатите роднини, изхождайки от данните от някои проучвания, в които се установявава когнитивно засягане само при определени субгрупи биполярни пациенти. В проучването са включени 27 здрави родственици на пациенти с биполярно разстройство, 27 пациенти с биполярно разстройство в еутимно състояние и 27 здрави контроли. Резултатите, които докладват авторите, са интересни и до известна степен се различават от получените от нас. Установена е намалена психомоторна скорост у пациентите с биполярно разстройство в сравнение с родствениците и здравите контроли. При нашите данни не установихме различия в психомоторната скорост (отразена от ТМТ-А) между биполярните пациенти

и контролите. След допълнителен анализ авторите на горецитираното проучване посочват, че само част от биполярните пациенти и родствениците на биполярни пациенти показват когнитивни проблеми. Отивайки още по-далеч, авторите правят заключението, че намалената психомоторна скорост може да бъде ендофенотипен маркер за биполярно разстройство, както и да се прилага при ранна диагностика. Изводи, които не бихме могли да подкрепим напълно от нашето изследване.

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

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

психичната подвижност.

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

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

Не бива да пропускаме и факта, че по-тежко протичащите форми на шизофренната психоза водят до по-слаб потенциал за предаване в поколенията не

поради някакви репродуктивни проблеми, а преди всичко поради тежките негативни симптоми (самоизолация, намалена емоционална експресия, понижена нужда от социални и интимни контакти и т.н.).

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

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

В проучване от 2003 г. Tabarés-Seisdedos и сътр. изследват ефекта на фамилната

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

5. Влияние на различни фактори върху когнитивните способности

Биполярно афективно разстройство

Подбраните от нас фактори са манийни налудности в историята на боледуването, депресивни налудности в историята на боледуването, халюцинаторна симптоматика в историята на боледуването, продължителност на боледуването, възраст при началото на боледуването, брой хоспитализации на дадения пациент. Възрастта при началото на боледуването не се оказа със значимо влияние върху резултатите от тестовете. Тенденцията в психиатрията, а и в другите области на медицинската наука, че колкото по-рано започва едно разстройство, толкова по-тежко протича, не се потвърди в нашата извадка по отношение на когницията при пациентите с биполярно афективно разстройство. Единствено психотичните симптоми (налудности и халюцинации) се оказаха с влияние, върху когнитивните способности на пациентите с БАР. Броят на хоспитализациите също не бе със значимо влияние върху резултатите на биполярните пациенти. С други думи, в настоящата извадка пациентите и с повече хоспитализации (корелират с броя влошавания, т.е. с броя на тежките фази, които налагат болнично лечение) не се отличават значимо в когнитивните си способности от пациентите с по-малко хоспитализации. Продължителността на боледуване се доближава до статистическата значимост. Какви биха били причините за току-що изложените резултати за пациентите с биполярно разстройство? На първо място, хомогенната по възраст и като цяло „млада извадка". Както бе изложено в началото на дискусията, направихме този подбор, за да изключим влиянието на възрастта и на свързаните с нея естествени промени в мозъчната тъкан.

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

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

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

Martinez-Aran и сътрудници (2007) също изследват влиянието на психотичнтие симптоми в историята на боледуването при пациенти с биполярно афективно разстройство (Martinez-Aran et al. 2007). В проучването са включени 35 пациенти с история за психотични симптоми, които са сравнени с 30 пациенти без такава по отношение на справянето с тестове, изследващи внимание, психомоторна скорост,

вербална памет и екзекутивни функции. Установява се, че пациентите с история за психоза в боледуването имат по-голям брой влошавания с манийна клинична картина, които определят и по-голям брой хоспитализации. Пациентите с история за психоза се представят по-зле от тези без такава на тестовете за вербална памет, но не и на останалите тестове, което се доближава нашите резултати по отношение на наличието на психотични симптоми. Особено впечатление прави липсата на разлики между пациетите от двете групи по отношение на екзекутивните функции, което от друга страна не съвпада с нашите резултати.

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

В друго проучване пациенти с преобладаване на манийните фази в хода на боледуване се сравняват с такива с предимно депресивни фази и със здрави контроли (Belizario et al., 2017). Потвърждават се данните за по-значителни когнитивни нарушения при пациентите с преобладаване на манийните епизоди. Разбира се, всички тези резултати не бива да ни учудват. Пациентите с преобладаване на манийни фази, освен всичко друго, се налага да бъдат лекувани понякога и с повече от един тимостабилизиращ медикамент, като често приемат като поддържащо лечение и антипсихотик. Влиянието на фармакологичното лечение в никакъв случай не бива да се пренебрегва при оценяване на когнитивните функции. Според нас групата на пациенти с преобладаващи манийни фази в боледуването заема качествено различна позиция в огромния биполярен спектър и представлява „същинската" група на

пациенти с биполярно афективно разстройство и сравняването ú с пациенти, които имат преобладаващи депресивни фази, само няколко манийни, по същество няма как да не създаде изкуствени различия, тъй като ходът и прогнозата са различни. По-уместни намираме сравнения на възможно най-еднородни групи от пациенти, като акцентът се поставя не върху качествените, а върху количествените различия между тях (например общият брой на фазите при пациенти с преобладаване на манийни фази в боледуването би бил доста по-достоверен в определяне на значението на заболяването при минимализиране на другите фактори, които биха оказали влияние върху когницията, каквито са фармакотерапевтичните).

В обобщение можем да кажем, че седем от девет проучвания, които открихме по темата, докладват значима връзка между броя на манийните епизоди и когнитивното функциониране, като са засегнати най-вече вербалната памет и екзекутивните функции (Van Gorp et al., 1998; Clark, Iversen and Goodwin, 2002; Cavanagh et al., 2002; Deckersbach et al., 2004; Martínez-Arán et al.2004; Zubieta et al., 2001; Thompson et al., 2005), като в две от тях не се открива връзка между броя на манийните епизоди и когнитивните способности (Rubinsztein et al., 2000; MacQueen et al., 2001). Относно броя на депресивните епизоди и влиянието им върху когницията можем да кажем, че и тук резултатите не са еднозначни. В три проучвания се докладва липса на влияние на броя на депресивните епизоди върху екзекутивните функции (Zubieta et al., 2001; Clark, Iversen and Goodwin, 2002; Thompson et al., 2005), а други две намират такова между броя епизоди и вербалното заучаване и работната памет (Clark, Iversen and Goodwin, 2002; Deckersbach et al., 2004). В три проучвания обаче не се открива връзка между броя на депресивните епизоди и който и да е когнитивен домейн (Cavanagh et al., 2002; Martínez Arán et al., 2004; Thompson et al., 2005). Съвсем логично е, след като асоциацията между броя манийни епизоди и броя на депресивни епизоди е нееднозначна в литературните данни, общият брой афективни влошавания също да не е с еднакво значение в различните проучвания. В едно от общо четири подобни проучвания, които открихме по темата, се рагистрира негативна асоциация между общия брой епизоди и когнитивните нарушения (El Badri et al., 2001). В други три обаче такава не се открива за нито един от когнитивните домейни (Ferrier et al., 1999; Krabbendam et al., 2000; Kieseppä et al., 2005).

Как стои въпросът с възрастта при началото на боледуването и когнитивните нарушения при пациентите с биполярно афективно разстройство? - един безспорно

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

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

функции отразени от ТМТ-А.

Шизофренно разстройство

Естеството на заболяването наложи подбирането на следните влияещи фактори при тази група, които са до известна степен различни от тези при биполярните, а именно - продължителност на заболяването, начална възраст при разболяването, брой хоспитализации, честота на халюцинаторната симптоматика, тип на началото на заболяването и конгруентност на налудностите с афекта. В нашите данни възрастта при началото не показа значимостост при нито един от когнитивните тестове. Продължителността на боледуването обаче и тук се оказа със значимо влияние, най-вече при ТМТ-А. При дискутирането на тези резултати бихме могли да изтъкнем същите доводи за обяснението им, което би довело до ненужно повторение. Важно ни се струва да подчертаем, че в нашите резултати не се потвърждава идеята за стабилност на когнитивните нарушения при шизофрения във времето. При нашите пациети, напротив - точно този фактор се оказва с най-голяма тежест при ТМТ-А и В. Нещо повече, с известна прецизност бихме могли да заключим, че след всяка година, прекарана в болест, резултатите при ТМТ-А ще се влошават с приблизително 0,5 секунди. На пръв поглед това е един слаб прогрес на нарушение, но в съчетание с други фактори в хода на годините ще се регистрира доловима прогресия на времето за справяне. При шизофренно болните регистрирахме едно качествено различие от биполярните пациети, което вероятно заслужава внимание. Касае се за влиянието на броя хоспитализации (отразяващ до голяма степен броя на влошаванията) върху вербалната гладкост. Шизофренните пациенти от нашата извадка показват тенденция за влошаване на асоциативния поток с всяка следваща хоспитализация, което не се наблюдава при пациентите с биполярно афективно разстройство. От друга страна, продължителността на боледуването има сходно влияние при двете заболявания върху ТМТ-А и В. Тази качествена разлика вероятно бележи едно от водещите различия (освен всички останали) между двете разстройства, а именно мисловните разстройствата (част от които е способността за асоцииране), характерни и сърцевинни за шизофренията и рядко срещани при биполярното разстройство. Погледнато под този ъгъл, това различие не изглежда толкова изненадващо, но въпреки всичко е нужно да се отбележи, защо не и като довод в противовес на идеята за единната психоза.

В проучване Cuesta, Peralta и Zarzuela (1998) изследват влиянието на

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

В опит да установят началото на когнитивните нарушения у пациенти с шизофрения, Riley и сътр. изследват когнитивните способности след първи остър шизофренен пристъп (Riley et al., 2000). В проучването участват 40 пациенти, които са сравнявани с 22 контроли. Авторите установяват, че пациентите се справят значимо по-зле по отношение на екзекутивните функции и особено при необходимост от превключване между различни стимули. Установява се и засягане на психомоторната скорост. Тези резултати могат да се интерпретират и като подкрепа на идеята за проблеми в когницията при болните от шизофрения още преди острото начало на заболяването – данни, които напълно се подкрепят и от нашата извадка.

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

Огромен е приносът за изясняването на проблема за началото на когнитивните нарушения при болните от шизофрения на Nancy Andreasen. В работатата си от 1999 г. тя постулира невроразвитийната същност на шизофренията, в продължение на теоретичните постановки на Bleuler (Andreasen, 1999). Видната американска специалистка доразвива по брилянтен начин идеята за осевата същност на когнитивните симптоми при шизофренията, описвайки нарушенията в определени мозъчни кръгове и най-вече в кортико-церебело-таламико-кортикалния. Синдромът на „нарушената връзка” ("misconnection syndrome"), както сполучливо го описва, се явява в основата на моторните и ментални проблеми при шизофренно болните. Изхождайки от резултатите, които получаваме, както за родствениците на болните, така и за

болните, преди да се разболеят, се присъединяваме към идеята за невроразвитийната същност на когнитивните проблеми у шизофренно болните. В опит да изяснят наличието на когнитивни нарушения в ранните етапи на шизофренната болест, Mosiołek и сътр. (2016) изследват когнитивните нарушения при шизофренно болни на различна възраст (Mosiołek et al., 2016). В проучването са включени 128 шизофренно болни, разделени на възрастови групи. Изследвани са с когнитивни тестове, между които TMT-A и B, VFT и DST. Авторите установяват, че пациентите от различните възрастови групи не се различават в резултатите си с изключение на екзекутивните функции, които са значимо по-засегнати при пациентите в по-възрастната група. В същото проучване се изследва и зависимостта на когнитивните нарушения от броя на хоспитализациите и годините, прекарани в болест. По отношение на TMT-A и B, авторите откриват значимо негативно влияние на броя на хоспитализациите върху резултатите при решаването на тестовете, както и негативно влияние на времето, прекарано в болест, върху резултите от тестовете. В нашето изследване броят на хоспитализациите беше регистриран като негативно влияещ фактор само по отношение на вербалната флуентност, докато в цитираното проучване не се открива такава.

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

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

2002). Авторите установяват малка разлика между двете групи, но все пак пациентите с първи епизод показват по-добри резултати на тестовете. Не се открива качествена разлика между когнитивните нарушения в двете групи.

Dominguez и сътр. (2009) правят систематичен обзор върху влиянието на позитивните, негативните и дезорганизираните симптоми при психоза и когнитивните функции (Dominguez et al., 2009). Проучват се общо 59 изследвания, като общият брой на участниците е 5009. Авторите не установяват връзка между позитивните симптоми и който и да е когнитивен домейн. От друга страна, се открива отчетлива корелация между негативните симптоми, симптомите на дезоргацизация и широка гама от когнитивни способности.

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

6. Анализ на резултатите от генетичното изследване

През последните десетилетия усилията на научната общност са силно концентрирани върху търсенето на влияние на различни гени и техните полиморфизми върху клиничната картина и хода на различните психични разстройства. Тази тенденция важи в особено голяма степен за тежките психични разстройства. При

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

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

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

същите гени - SCN2B и SCN4B. Авторите не откриват асоциация на вариантите в калциевите канали и шизофренията.

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

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

асоцииране на даден полиморфизъм в определен ген и когницията не са толкова много.

7. Влияние на конкретните полиморфизми върху когнитивните способности

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

8. Анализ на общия резултат (Z-скор)

Данните, които получихме за влиянието на полиморфизмите върху цялостното когнитивно представяне на участниците в проучването, представени от Z-скор, очаквано не се различаваха от тези при отделните тестове. Тези данни ни помогнаха да установим предиктивната стойност на когнитивните нарушения върху възможността за наличие в генома на най-значимия според нашите резултати полиморфизъм, а именно rs12363494 в гена MUC5B. Смятаме, че бъдещи проучвания върху този ген са необходими за потвърждаване или отхвърляне на ролята му при когнитивните способности.

В литературата открихме насочено към изследването на влиянието на конкретни генни полиморфизми върху когнитивните способности проучване на Duning и сътр. (2013). В това проучване авторите насочват вниманието си към гена KIBRA (kidney brain cytoplasmic protein), кодиращ протеин експресиран в мозъка и бъбреците и

свързан с висшите мозъчни функции (Duning et al., 2013). Включени са общо 545 участници, които са изследвани за полиморфизми в гена, а когнитивните им способности са регистрирани с помощта на тестова батерия, включваща шестнадесет различни теста. Авторите установяват екзонни варианти в гена KIBRA, които са силно асоциирани с когнитивните способности чрез повлияване на невротранситерно-рецепторните механизми.

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

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

Относно гена MUC5B е интересно да се отблежи, че неговата експресия в главния мозък е установена в невроналните клетки на кората и невроналните клетки на опашатото тяло, но не и в глиалните клетки. Бихме искали да подчертаем, че в бъдеще е уместно да се обърне по-голямо влияние върху ролята на този ген в патогенезата на психичните разстройства, а в частност и на непосредственото му влияние върху когнитивните функции.

V. ИЗВОДИ И ПРИНОСИ

ИЗВОДИ

1. Пациентите с биполярно афективо разстройство и шизофренно разстройство имат отчетливи и статистически значими нарушения в когнитивните способности в сравнение със здрави контроли.
2. Когнитивните нарушения при шизофренните пациенти са по-изразени в количествено отношение, но не са с качествена разлика от тези при пациентите с БАР.
3. Здравите родствениците на пациенти с шизофренно и биполярно афективно разстройство имат значими различия в когнитивните способности в сравние с контролите, които нямат родствена връзка с психично болен.
4. Когнитивни нарушения се наблюдават още преди клиничната изява на заболяването и при двете групи пациенти, за което съдим по значимо по-ниският им успех при завършване на средното образование.
5. Наличието на психотични симптоми значимо влияе върху степента на когнитивните нарушения при пациентите с БАР.
6. Няма статистически значима разлика между когнитвните нарушения при родствениците на двете групи пациенти.
7. Някои от изследваните от нас полиморфизми оказват значимо негативно влияние върху когницията.

ПРИНОСИ И ОГРАНИЧЕНИЯ

1.С теоретично значение

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

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

1.3. Регистрирани са когнитивни нарушения при роднини на пациенти с шизофрения и

биполярно афективно разстройство, като израз на ендофенотип на заболяванията.

2.С приложно значение

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

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

3. С потвърдително значение

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

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

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

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

ПУБЛИКАЦИИ ПО ДИСЕРТАЦИЯТА

1. Пенчев М, Миланова В. Депресия и когнитивни нарушения, Мединфо, 2016, (7), 10-12.

2. Пенчев М, Миланова В. Нарушенията в когнитивните функции на пациенти с биполярно афективно разстройство, шизофрения и техните родственици – ендофенотип и предиктивна стойност, Българско списание за психиатрия, 2020, 5(1), 8 – 16.

3. Пенчев М, Нацкова Ж, Димитрова С, Вутова В, Миланова В. Шизофрения и амигдала, Българско списание за психиатрия, 2017, 2(3), 198-206.

4. Ivanova-Stoevska M, Penchev M, Stoyanova V, Vladimirova R, Milanova V, Kremensky I, Mitev V & Kaneva R, Investigation of candidate genes reveals significant statistical epistasis between DISC1 and TPH2 in Bulgarian affective disorder patients, Biotechnology & Biotechnological Equipment, 2017, 31(6), 1178-1183.

Резюме

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

Материали и методи: Настоящото проучване е срезово по дизайн, като е извършено при сътрудничество с Центъра по молекулярна медицина към МУ – София. Участниците в проучването бяха подбрани от хоспитализираните болни в университетската психиатрична клиника на УМБАЛ «Александровска», както и пациенти, посещаващи извънболничните психиатрични служби. Хоспитализираните болни бяха изследвани за когнитивните им способности непосредствено преди изписването. Контролната група беше от родственици на пациенти с шизофрения и биполярно разстройство и от неродственици на пациенти. Контролите неродственици бяха набирани от персонал и доброволци. На пациентите и контролите беше взета по 10 мл. венозна кръв за генетичен анализ. Когнитивният статус на пациентите и контролите беше определян с батерия от когнитивни тестове, включваща TMT – A и B, DST и VFT. Личният статус и данните за хода на заболяването бяха регистрирани чрез Диагностично Интервю за Психози (ДИП). Екстракцията на ДНК бе извършена в Център по Молекулна Медицина, МУ - София посредством полуавтоматизирана система за изолиране с магнитни частици (Chemagic Magnetic Separation Module). Статистическата обработка на резултатите беше извършена с помощта на SPSS – 19. Използвани бяха методи за проверка на разпределенията, сравняване на средни стойности, корелационен анализ, регресионен анализ, логистична регресия и други помощни методи. Участниците в изследването са общо 132 души. От тях пациенти с биполярно афективно разстройство са 42, пациенти с шизофренно разстройство 53 и здрави контроли 37, на възраст между 18 и 37 год.

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

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

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

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

Summary

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

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

Results: The results of part A of TMT showed a significant difference between controls and patients with schizophrenia and between patients with schizophrenia and patients with bipolar disorder. A difference between the results of controls and patients with bipolar affective disorder was observed but did not reach a statistical significance. The same significant differences were observed in part B of TMT – between controls and patients with schizophrenia and between both groups of patients. There was no significant difference between controls and patients with bipolar disorder. The results of DST also showed significant differences between the different groups. The results of the test of verbal fluency

showed similar differences and distribution of the results as the other cognitive tests.

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

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

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