

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ - СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ПСИХИАТРИЯ И МЕДИЦИНСКА ПСИХОЛОГИЯ

д-р Мария Бранимирова Стоянова

**ИМПУЛСИВНОСТ И
МЕКИ НЕВРОЛОГИЧНИ БЕЛЕЗИ ПРИ
БАР**

АВТОРЕФЕРАТ

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

**Научни ръководители:
доц. д-р Лъчезар Хранов, д.м.н.
доц. д-р Иво Райчев, д.м.**

София, 2017

Дисертационният труд е написан на 200 печатни страници и съдържа 21 фигури и 30 таблици. Книгописът обхваща 410 литературни източника, от които 5 на кирилица и 405 на латиница, 25% публикувани след 2010 г.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на заседание на катедрения съвет на Катедрата по психиатрия и медицинска психология при Медицински университет - София на 14.03.2017 г.

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на 23.06.2017 г. от 13.00 часа в библиотеката на Клиника по психиатрия в УМБАЛ „Александровска”, гр. София, съгласно заповед № РК 36 - 732/28.04.2017 на Ректора на МУ-София, на открито заседание на научно жури в състав:

Председател:

1. Проф. д-р Вихра Миланова, д.м.н. (вътрешен; рецензия)

Членове:

2. Проф. д-р Риналдо Шишков, д.м.н. (външен; становище)
3. Доц. д-р Мая Стоименова-Попова, д.м. (външен; рецензия)
4. Доц. д-р Христо Кожухаров, д.м. (външен; становище)
5. Доц. д-р Лъчезар Хранов, д.м.н. (вътрешен; становище)

Резервни членове:

1. Проф. д-р Георги Ончев, д.м.н. (вътрешен)
2. Доц. д-р Иво Райчев, д.м. (външен)

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

Забележка: номерата на таблиците и фигурите в автореферата не съответстват на тези в дисертационния труд.

СЪДЪРЖАНИЕ

Съдържание

Използвани съкращения

Въведение

Цел и задачи

Материал и методи

Резултати

Обсъждане

Обобщение

Изводи

Приноси, ограничения и възможности за бъдещи

разработки

Заключение

Резюме

Summary

Публикации, свързани с темата на дисертацията

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БАР = биполярно афективно разстройство

ДЕ = депресивен епизод

Е = епизод

ЗК = здрави контроли

М/СЕ = маниен/смесен епизод

МНБ = меки неврологични белези

П = първородственици

ПАВ = психоактивни вещества

Р = ремисия

Т инт. = индекс на интерференция

ACC = anterior cingulate cortex/преден цингуларен кортекс

BIS = Barratt Impulsiveness Scale/Скала за импулсивност на Барат

BIS-atten = attentional impulsivity/импулсивност на вниманието

BIS-motor = motor impulsivity/моторна импулсивност

BIS-non-plan = non-planning impulsivity/импулсивност, свързана с липса на планиране

BIS-total = обща оценка от скалата за импулсивност на Барат

DDT = Delay Discounting Task

DRT = Delay Reward Task

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

IFG = inferior frontal gyrus/долен фронтален гирус

k = coefficient of discounting

k-L = k-large

k-M = k-medium

k-S = k-small

M.I.N.I. 6.0.0. = Mini International Neuropsychiatric Interview, 6-th revision

MNS-complex = mild neurological signs domain complex signs/МНБ домен моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия

MNS-hard = mild neurological signs domain hard signs/МНБ домен твърди белези

MNS-motor = mild neurological signs domain motor signs/МНБ домен моторна координация

MNS-orientation = mild neurological signs domain orientation signs/МНБ домен ориентация

MNS-sensory = mild neurological signs domain sensory signs/МНБ домен сензорна интеграция

MNS-total = mild neurological signs all domains/общ брой МНБ

SCWT = Stroop Color and Word Test/Тест на Stroop

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

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

ВЪВЕДЕНИЕ

Биполярното афективно разстройство (БАР) е често срещано, хронично и комплексно психиатрично заболяване, характеризиращо се с повтарящи се епизоди на трайно и патологично променена афективност и енергия, което не рядко остава дълго време неправилно диагностицирано (СЗО, 1993; Kessler et al., 1994; Kamat et al., 2008).

В световен мащаб доживотната болестност от БАР варира между 1,4 и 6,4% в зависимост от използвания диагностичен симптоматичен праг (Angst, 1998; Akiskal et al., 2000; Judd and Akiskal, 2003). Обикновено началото на заболяването е около 20-годишна възраст като два пъти по-често разстройството стартира с депресивен епизод (APA, 2000; Perugi et al., 2000). Счита се, че в сравнение с униполярната депресия, БАР е по-тежко заболяване поради по-високия доживотен риск от рецидиви и по-честата коморбидност както с психиатрични, така и със соматични заболявания (Angst, 2007; Маринова, 2014).

БАР се свързва с по-често суицидно поведение (Judd and Akiskal, 2003), повишени разходи за здравни грижи (Judd and Akiskal, 2003; Simon, 2003), по-високо ниво на безработица (Coryell et al., 1993; Tse et al., 2001), по-ниски годишни доходи (Goetzl et al., 2003), по-чести отсъствия от работа (Goetzl et al., 2003; Hilty et al., 1999), намалена продуктивност (Hilty et al., 1999), по-лошо общо функциониране (Goldberg et al., 1995; Keck et al., 1998; Pradhan et al., 1999), по-ниско качество (Simon, 2003; Vojta et al., 2001) и намалена продължителност на живот (Kessing et al., 2015). Всички тези причини предполагат активно търсене на механизмите на възникване и протичане на разстройството, както и изграждане на алгоритми за по-бърза и точна диагностика и съответно правилно и навременно лечение.

Прецизиране на диагностичните критерии за БАР и отдиференциране на отделни подгрупи на заболяването позволява съвременното разбиране за съществуване на т. нар. ендотипове. През последните години хипотезата, че импулсивността и меките неврологични белези (МНБ) потенциално биха могли да бъдат ендотипни маркери на заболяването среща все по-голяма подкрепа. Настоящата разработка е опит да се дадат отговори на част от все още неизяснените въпроси в тази област.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Настоящото проучване се основава на предположението, че високото ниво на импулсивност и конкретни меки неврологични белези са трайна характеристика на БАР, установяват се с повишена честота и при първостепенни родственици на пациенти с БАР в сравнение със здрави контроли и отразяват ангажиране на сходни невроанатомични области.

Цел

Изграждане на комплексен ендотип на БАР, съдържащ констелация от импулсивна нагласа, съответно поведение и конкретни МНБ.

Задачи

1. Изследване на самооценъчната/поведенческа импулсивност и изразеността на фина неврологична дисфункция при пациенти с БАР в депресивен епизод (БАР-ДЕ), пациенти с БАР в маниен/смесен епизод (БАР-М/СЕ) и пациенти с БАР в ремисия (БАР-Р).
2. Изследване на поведенческата/самооценъчна импулсивност и изразеността на фина неврологична дисфункция при първостепенни родственици на пациенти с БАР (БАР-П).
3. Изследване на поведенческата/самооценъчна импулсивност и изразеността на фина неврологична дисфункция при здрави контроли (ЗК).
4. Сравняване на нивото на импулсивност и изразеността на фина неврологична дисфункция при изследваните групи.
5. Изследване на връзката между самооценъчната/поведенческа импулсивност и наличието на конкретни МНБ.
6. Изследване на връзката между демографските показатели/параметрите на заболяването и нивото на импулсивност/конкретни МНБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Дизайн на проучването

Настоящото проучване беше срезово, неинтервенционално при пациенти с БАР в маниен/смесен епизод, пациенти с БАР в депресивен епизод, пациенти с БАР в ремисия, първостепенни родственици на пациенти с БАР и здрави контроли, изследвани през периода юни 2012 г. - юни 2015 г.

Обект на проучването

В проучването бяха включени общо 141 участника: 30 пациента с БАР-ДЕ, 32 пациента с БАР-М/СЕ, 22 пациента с БАР-Р, 20 БАР-П (само ¼ от тях в роднинска връзка с изследваните пациенти) и 37 ЗК.

Инструментариум

- Клинична карта
- Скала на Hamilton за оценка на депресивни симптоми (HAM-D-21)
- Скала на Young за оценка на манийни симптоми (YMRS)
- Интернационално мини-невропсихиатрично интервю (Mini International Neuropsychiatric Interview; M.I.N.I. 6.0.0.)
- Тест на Stroop (Stroop Color and Word Test; SCWT)
- Тест на Kirby (Kirby's Delay Discounting Task; DDT)
- Скала за импулсивност на Barratt (Barratt Impulsiveness Scale-11A; BIS-11A)
- Хайделбергска скала за оценка на меки неврологични белези (Heidelberg neurological soft signs scale; NSS scale)

Статистически методи

За обработка на данните бяха използвани следните статистически методи:

- дескриптивна статистика (средна аритметична, медиана, стандартно отклонение, стандартна грешка, честотни таблици, диаграми)
- оценка на разпределение на данните (One-Sample Kolmogorov-Smirnov test) и оценка на хомогенност на дисперсиите (Levene's Test for Equality of Variances)
- параметрични методи (t-test, One-way Analysis of Variance и Tukey post hoc test, Analysis of Covariance и Sidak post hoc test)
- непараметрични методи (Chi-square test, Fisher's exact test, Mann-Whitney test, Kruskal-Wallis test)
- корелационен анализ (Spearman's rho, Pearson correlation)
- анализ на размера на ефекта
- бинарна логистична регресия

Избраното критично ниво на значимост беше $\alpha = 0,05$ с изключение на теста на Mann-Whitney, при който корекцията за множествени сравнения наложи критично ниво на значимост $\alpha = 0,008$. Съответно нулевата хипотеза се отхвърляше, когато р стойността беше $< \alpha$. За обработка на данните от проучването беше използван специализираният статистически пакет Statistical Package for Social Sciences (SPSS) версия 13.0.

РЕЗУЛТАТИ

Основни демографски показатели

Изследваните лица бяха на възраст между 19 и 65 години: БАР-Е - 46,89±12,67; БАР-М/СЕ - 42,72±13,03; БАР-ДЕ - 51,33±10,80; БАР-Р - 42,95±13,63; БАР-П - 46,65±15,14 и ЗК - 43,38±14,38. Във всички групи преобладаваше броят на жените: БАР-Е - 80,6% (n = 50); БАР-М/СЕ - 81,2% (n = 26); БАР-ДЕ - 80% (n = 24); БАР-Р - 81,8% (n = 18); БАР-П - 65% (n = 13) и ЗК - 62,2% (n = 23). Средният брой години образование на изследваните лица беше: БАР-Е - 13,82±2,20; БАР-М/СЕ - 14,06±2,23; БАР-ДЕ - 13,57±2,18; БАР-Р - 14,50±2,39; БАР-П - 14,25±2,29 и ЗК 15,65±1,21. При сравнение на четирите/петте групи статистически значима междугрупова разлика беше установена за показателите: ниво на образование [Chi-square test: $\chi^2(3) = 19,01$, $p < 0,001$; Chi-square test: $\chi^2(4) = 19,82$, $p = 0,001$]; семеен статус ($p = 0,030$; $p = 0,022$); ФО с БАР ($p < 0,001$; $p < 0,001$) и трудова заетост ($p = 0,007$; $p = 0,003$) (Табл. 1).

Таблица 1. Основни демографски показатели

Показател	БАР-Е N = 62	БАР-М/СЕ N = 32	БАР-ДЕ N = 30	БАР-Р N = 32	БАР-П N = 20	ЗК N = 37	р
<u>възраст, г.</u>							
средна	46,89	42,72	51,33	42,95	46,65	43,38	= 0,492 ^α
SD	12,67	13,03	10,80	13,63	15,14	14,38	= 0,069 ^β
<u>пол, n(%)</u>							
жени	50 (80,6)	26 (81,2)	24 (80)	18 (81,8)	13 (65)	23 (62,2)	= 0,132 ^α
мъже	12 (19,4)	6 (18,8)	6 (20)	4 (18,2)	7 (35)	6 (37,8)	= 0,228 ^β
<u>образование, г.</u>							
средна	13,82	14,06	13,57	14,50	14,25	15,65	< 0,001 ^α
SD	2,20	2,23	2,18	2,39	2,29	1,21	= 0,001 ^β
<u>семеен статус, n(%)</u>							
семеен	29 (46,8)	13 (40,6)	16 (53,3)	9 (40,9)	14 (70)	25 (67,6)	
несемеен	13 (21)	10 (31,3)	3 (10)	6 (27,3)	4 (20)	7 (18,9)	= 0,030 ^α
разведен	18 (29)	8 (25)	10 (33,3)	7 (31,8)	1 (5)	2 (5,4)	= 0,022 ^β
вдовец	2 (3,2)	1 (3,1)	1 (3,3)	0 (0)	1 (5)	3 (8,1)	
<u>ФО с БАР, n(%)</u>							
да	13 (21)	8 (25)	5 (16,7)	2 (9,1)	20 (100)	0 (0)	< 0,001 ^α
не	48 (79)	24 (75)	25 (83,3)	20 (90,9)	0 (0)	37 (100)	< 0,001 ^β
<u>трудова заетост, n(%)</u>							
работещ	32 (51,6)	19 (59,4)	13 (43,3)	15 (68,2)	15 (75)	32 (86,5)	
неработещ	12 (19,4)	7 (21,9)	5 (16,7)	4 (18,2)	2 (10)	3 (8,1)	= 0,007 ^α
ПБ	13 (21)	4 (12,5)	9 (30)	2 (9,1)	3 (15)	2 (5,4)	= 0,003 ^β
ПВ	5 (8,1)	2 (6,3)	3 (10)	1 (4,5)	0 (0)	0 (0)	

ПБ - пенсионер по болест, ПВ – пенсионер по възраст, ФО - фамилна обремененост

α - сравнението е между БАР-Е, БАР-Р, БАР-П и ЗК

β - сравнението е между БАР-М/СЕ, БАР-ДЕ, БАР-Р, БАР-П и ЗК

Показатели, свързани със заболяването

Средната възраст на изява на заболяването при пациентите беше: БАР-Е - 31,50±12,59; БАР-М/СЕ - 28,56±10,85; БАР-ДЕ - 34,63±12,59 и БАР-Р - 26,68±8,84, а средната продължителност на болестта беше: БАР-Е - 15,06±9,85; БАР-М/СЕ - 13,88±9,31; БАР-

ДЕ - 16,33±10,41 и БАР-Р - 15,14±11,73. Статистически значима разлика между групите беше установена за показателите: изява на заболяването [F (2;81) = 3,88, p = 0,025], пациентите с БАР-ДЕ бяха със статистически значимо по-късна изява на болестта в сравнение с пациентите с БАР-Р (p = 0,032) и брой на депресивните епизоди, пациентите с БАР-ДЕ имаха статистически значимо по-голям брой депресивни епизоди в сравнение с пациентите с БАР-М/СЕ и БАР-Р (p = 0,005) (Табл. 2).

Таблица 2. Показатели, свързани със заболяването

Показател	БАР-Е N = 62	БАР-М/СЕ N = 32	БАР-ДЕ N = 30	БАР-Р N = 22	p
<u>възраст на изява на заб., г.</u>					
средна	31,50	28,56	34,63	26,68	= 0,089 ^α
SD	12,59	10,85	12,59	8,84	= 0,025 ^β
<u>продължителност на заб., г.</u>					
средна	15,06	13,88	16,33	15,14	= 0,978 ^α
SD	9,85	9,31	10,41	11,73	= 0,649 ^β
≥ 3 депресивни епизода, n (%)	45 (72,6)	18 (56,2)	27 (90)	12 (54,5)	= 0,120 ^α = 0,005 ^β
≥ 3 манийни епизода, n (%)	35 (56,5)	20 (62,5)	15 (50)	8 (36,4)	= 0,105 ^α = 0,166 ^β
≥ 3 депресивни епизода + ≥ 3 манийни епизода, n (%)	27 (43,5)	13 (40,6)	14 (46,7)	5 (22,7)	= 0,199 ^α = 0,084 ^β
нарушено функциониране, n (%)	30 (48,4)	15 (46,9)	15 (50)	8 (36,4)	= 0,330 ^α = 0,604 ^β

α - сравнението е между БАР-Е, БАР-Р, БАР-П и ЗК

β - сравнението е между БАР-М/СЕ, БАР-ДЕ, БАР-Р, БАР-П и ЗК

Оценка на тежестта на актуалната и резидуална афективната симптоматика

Средната оценка по YMRS при групите беше: БАР-М/СЕ - 23,81±23,00; БАР-ДЕ - 3,13±3,00; БАР-Р - 1,77±2,14; ЗК - 0,41±0,00 и БАР-П - 0,85±1,23. Между изследваните групи беше налице статистически значима разлика по отношение на този показател [Chi-square test: $\chi^2(4) = 35,42$, p < 0,001]. Пациентите с БАР-М/СЕ имаха значимо по-висока оценка по YMRS в сравнение с всички останали групи (p < 0,001). Освен това и пациентите с БАР-ДЕ бяха със сигнификантно по-висока оценка по YMRS в сравнение с пациентите с БАР-Р (p = 0,015), БАР-П (p < 0,001) и ЗК (p < 0,001). Средната оценка по HAM-D при групите беше: БАР-М/СЕ - 11,09±8,00; БАР-ДЕ - 24,37±23,00; БАР-Р - 2,64±2,50; ЗК - 1,86±1,00 и БАР-П - 2,50±1,50. Между петте изследвани групи беше налице статистически значима разлика по отношение на този показател [F (4;136) = 110,58, p < 0,001]. Пациентите с БАР-ДЕ имаха значимо по-висока оценка по HAM-D в сравнение с всички останали групи (p < 0,001). Освен това пациентите с БАР-М/СЕ бяха със сигнификантно по-висока оценка по HAM-D в сравнение с пациентите с БАР-Р, БАР-П и ЗК (p < 0,001).

Медикаментозно лечение

78,1% (n = 25) от пациентите с БАР-М/СЕ, 66,7% (n = 20) от пациентите с БАР-ДЕ и 59,1% (n = 13) от пациентите с БАР-Р провеждаха лечение с невролептик. Антидепресант приемаха 12,5% (n = 4) от пациентите с БАР-М/СЕ, 56,7% (n = 17) и 27,3% (n = 6) от пациентите с БАР-Р. Литий приемаха 25% от пациентите с БАР-М/СЕ (n = 8), 13,3% от пациентите с БАР-ДЕ (n = 4) и 22,7% от пациентите с БАР-Р (n = 5) или общо 20,2% от всички изследвани пациенти (n = 17). Друг тимостабилизатор приемаха всички пациенти с БАР-М/СЕ, БАР-ДЕ и БАР-Р. Бензодиазепин приемаха 12,5% (n = 4) от пациентите с БАР-М/СЕ и 13,3% (n = 4) от пациентите с БАР-ДЕ. Нито един от пациентите с БАР-Р не приемаше бензодиазепин (Табл. 3).

Таблица 3. Медикаментозно лечение

Медикамент	БАР-Е	БАР-М/СЕ	БАР-ДЕ	БАР-Р	р
<u>невролептик, n (%)</u>	45 (72,6)	25 (78,1)	20 (66,7)	13 (59,1)	= 0,240 ^α = 0,311 ^β
<u>антидепресант, n (%)</u>	21 (33,9)	4 (12,5)	17 (56,7)	6 (27,3)	= 0,569 ^α = 0,001 ^β
<u>литий, n (%)</u>	12 (19,4)	8 (25)	4 (13,3)	5 (22,7)	= 0,762 ^α = 0,492 ^β
<u>друг тимостабилизатор, n (%)</u>	62 (100)	32 (100)	30 (100)	22 (100)	= 0,524 ^α = 0,781 ^β
<u>бензодиазепин, n (%)</u>	8 (12,9)	4 (12,5)	4 (13,3)	0 (0)	= 0,104 ^α = 0,182 ^β

α - сравнението е между БАР-Е, БАР-Р, БАР-П и ЗК

β - сравнението е между БАР-М/СЕ, БАР-ДЕ, БАР-Р, БАР-П и ЗК

Оценка на импулсивност – тест на Stroop

За всички групи беше отчетено времето, необходимо за изпълнение на теста в трите му части (Т1, Т2 и Т3). Въз основа на разликата във времето за изпълнение на теста в третата и втората му част беше изчислен производния показател Т3-Т2 (индекс на интерференция, Т инт.). Предвид факта, че за целите на настоящето проучване тестът на Stroop беше използван като метод за оценка на импулсивността при представяне на резултатите сме спрели своето внимание само върху показателите Т3 и Т инт. Между четирите/петте изследвани групи беше налице статистически значима разлика за показателя Т3 [F (3;137) = 12,74, p < 0,001; F (4;136) = 12,75, p < 0,001]. Според post hoc анализа пациентите с БАР-М/СЕ бяха със значимо по-бавно изпълнение в сравнение с БАР-П (p = 0,031) и със ЗК (p = 0,029); пациентите с БАР-ДЕ бяха с по-бавно изпълнение в сравнение с пациентите с БАР-М/СЕ (p = 0,015), пациентите с БАР-Р (p < 0,001), БАР-П (p < 0,001) и ЗК (p < 0,001) (Табл. 4; Фиг. 1). Подредбата на групите според размера на Т3 беше следната: БАР-ДЕ > БАР-М/СЕ > БАР-Р ЗК > БАР-П. Аналогично, статистически значима разлика беше установена за показателя Т инт. [F (3;137) = 8,38, p < 0,001; F (4;136) = 8,04, p < 0,001]. Според post hoc анализа пациентите с БАР-ДЕ имаха по-високи стойности за показателя Т инт. в сравнение с пациентите с БАР-Р (p = 0,003), БАР-П (p < 0,001) и ЗК (p < 0,001); манийните пациенти имаха по-

високи стойности за Т инт. в сравнение с БАР-П, но разликата не достигна статистическа значимост ($p = 0,081$) (Табл. 4; Фиг. 1). Подредбата на групите според размера на Т инт. беше в следната последователност: БАР-ДЕ > БАР-М/СЕ > БАР-Р > ЗК > БАР-П.

Фигура 1. Тест на Stroop

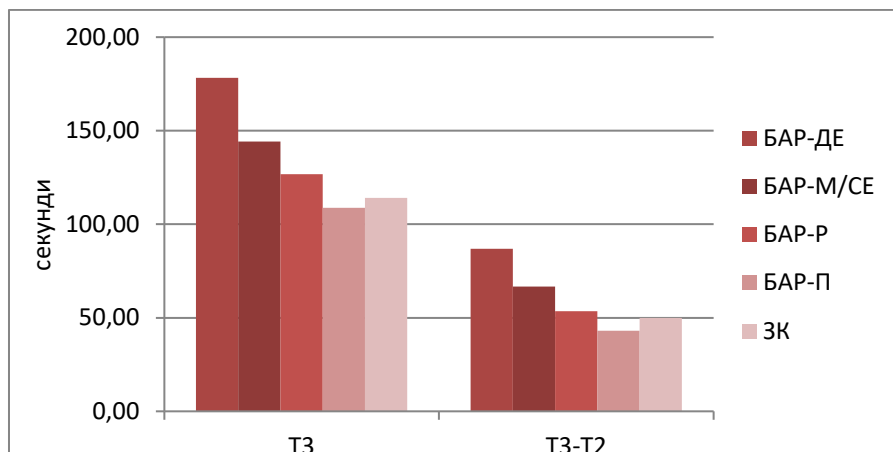


Таблица 4. Тест на Stroop – post hoc анализ

Показател	М/СЕ/ЗК р	ДЕ/ЗК р	М/СЕ/Р р	ДЕ/Р р	М/П р	ДЕ/П р	М/ДЕ р	Р/ЗК р	П/ЗК р	Р/П р
<u>ТЗ</u>	0,029	<0,001	0,571	<0,001	0,031	<0,001	0,015	0,794	0,991	0,640
<u>ТЗ-Т2</u>	0,202	<0,001	0,586	0,003	0,081	<0,001	0,104	0,993	0,940	0,826

БАР-М/СЕ = М/СЕ, БАР-ДЕ = ДЕ, БАР-Р = Р, БАР-П = П

След проведения post hoc анализ, за да определим колко изразени бяха установените междугрупови разлики, изчислихме размера на ефекта (Cohen's d), за който е известно, че може да бъде определен като малък, когато варира между 0,2 и 0,5, като умерен, когато варира между 0,5 и 0,8, и като голям, когато надвишава 0,8. При сравнение на петте групи размерът на ефекта варираше от 0,689 (между пациентите с БАР-М/СЕ и БАР-ДЕ) до 1,627 (между пациентите с БАР-ДЕ и БАР-П) (Табл. 5).

Таблица 5. Размер на ефекта за резултатите от теста на Stroop

Показател	М/СЕ/ЗК	ДЕ/ЗК	М/СЕ/Р	ДЕ/Р	М/П	ДЕ/П	М/СЕ/ДЕ	Р/ЗК	П/ЗК	Р/П
<u>Т1</u>	0,304	1,097	0,376	0,389	0,383	1,198	0,785	0,672	0,067	0,759
<u>Т2</u>	0,927	1,442	0,264	0,897	0,850	1,389	0,700	0,606	0,130	0,518
<u>ТЗ</u>	0,761	1,435	0,392	1,050	0,951	1,627	0,689	0,327	0,173	0,493
<u>ТЗ-Т2</u>	0,537	1,124	0,365	0,893	0,831	1,450	0,547	0,117	0,298	0,366

БАР-М/СЕ = М/СЕ, БАР-ДЕ = ДЕ, БАР-Р = Р, БАР-П = П

Оценка на импулсивност – тест на Kirby

За всички групи бяха изчислени следните показатели: k-small (k-S), k-medium (k-M), k-large (k-L), съответно за малки, средни и големи парични суми, и k-mean. Преди статистическата обработка всички показатели бяха логаритмувани, за да могат да бъдат използвани параметрични тестове. Между четирите/петте изследвани групи липсваше статистически значима разлика по отношение на k за малки [$F(3;136) = 1,48, p = 0,222$], средни ($F(3;136) = 0,18, p = 0,909$) и големи парични суми [$F(3;136) = 0,42, p = 0,740$], както и по отношение на k-mean [$F(3;135) = 0,26, p = 0,855$] (Табл. 6). За показателите от теста на Kirby не беше изчисляван размер на ефекта предвид липсата на статистически значима разлика между групите, за който и да е от показателите.

Таблица 6. Тест на Kirby

Показател	Е	М/СЕ	ДЕ	Р	П	ЗК	F	df	p
<u>k-S</u>									
средна	0,08	0,08	0,07	0,05	0,04	0,06	1,48	3; 136	= 0,222 ^α
SD	0,08	0,08	0,07	0,06	0,05	0,03	0,95	4; 135	= 0,437 ^β
<u>k-M</u>									
средна	0,05	0,05	0,04	0,05	0,04	0,04	0,18	3; 136	= 0,909 ^α
SD	0,07	0,07	0,07	0,07	0,06	0,03	0,29	4; 135	= 0,884 ^β
<u>k-L</u>									
средна	0,04	0,03	0,03	0,04	0,02	0,03	0,42	3; 136	= 0,740 ^α
SD	0,07	0,06	0,06	0,07	0,04	0,01	0,39	4; 135	= 0,812 ^β
<u>k-mean</u>									
средна	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03	0,04	0,26	3; 136	= 0,855 ^α
SD	0,07	0,06	0,06	0,06	0,05	0,03	0,45	4; 135	= 0,774 ^β

α - сравнението е между БАР-Е, БАР-Р, БАР-П и ЗК

β - сравнението е между БАР-М/СЕ, БАР-ДЕ, БАР-Р, БАР-П и ЗК

БАР-М/СЕ = М/СЕ, БАР-ДЕ = ДЕ, БАР-Р = Р, БАР-П = П

Оценка на импулсивност – скала за импулсивност на Barratt

За всички изследвани лица бяха изчислени следните показатели: обща оценка по BIS (BIS-total), оценка за импулсивността, свързана с липса на планиране (BIS-non-plan), оценка за импулсивността на вниманието (BIS-atten) и оценка за моторната импулсивност (BIS-motor). При анализа на данните на обединените в една група, независимо от актуалното им афективно състояние, пациенти установихме наличието на статистически значима разлика за показателите: BIS-total [$F(2;137) = 9,12, p < 0,001$], BIS-atten [$F(2;137) = 8,51, p < 0,001$] и BIS-motor [$F(3;137) = 8,88, p < 0,001$] (Табл. 7).

Таблица 7. Скала за импулсивност на Barratt

Показател	БАР	Е	М/СЕ	ДЕ	Р	П	ЗК	F	df	p
BIS-non-plan средна	23,07	22,92	22,89	22,95	23,52	20,79	21,32	1,99	3; 136	= 0,119 ^α
SD	5,22	5,51	4,85	6,22	4,35	4,58	3,69	1,48	4; 135	= 0,212 ^β = 0,060 ^γ
BIS-atten средна	18,83	19,12	18,15	20,16	17,98	16,32	16,26	6,22	3; 136	= 0,001 ^α
SD	4,00	4,20	4,37	3,82	3,28	3,10	2,78	6,05	4; 135	< 0,001 ^β < 0,001 ^γ
BIS-motor средна	21,32	21,48	21,96	20,98	20,83	17,17	18,92	6,00	3; 136	= 0,001 ^α
SD	4,93	4,59	4,21	4,98	5,94	2,52	3,93	4,68	4; 135	= 0,001 ^β < 0,001 ^γ
BIS-total средна	62,74	62,96	62,66	63,29	62,08	53,95	56,28	6,08	3; 136	= 0,001 ^α
SD	11,33	11,29	10,04	12,65	11,71	8,33	7,69	4,54	4; 135	= 0,002 ^β < 0,001 ^γ

α - сравнението е между БАР-Е, БАР-Р, БАР-П и ЗК

β - сравнението е между БАР-М/СЕ, БАР-ДЕ, БАР-Р, БАР-П и ЗК

γ - сравнението е между БАР, БАР-П и ЗК

БАР = БАР-М/СЕ + БАР-ДЕ + БАР-Р, Е = БАР-М/СЕ + БАР-ДЕ, Р = БАР-Р, П = БАР-П

Според post hoc анализа пациентите имаха по-високо ниво на импулсивност в сравнение със ЗК за показателите: BIS-total ($p = 0,002$), BIS-atten ($p < 0,001$) и BIS-motor ($p = 0,007$), за показателя BIS-non-plan разликата беше само с тенденция за достигане на статистически значимост ($p = 0,065$). Аналогично, пациентите имаха по-високо ниво на импулсивност в сравнение с БАР-П за показателите: BIS-total ($p = 0,001$), BIS-atten ($p = 0,006$) и BIS-motor ($p < 0,001$), за показателя BIS-non-plan разликата беше само с тенденция за достигане на статистически значимост ($p = 0,057$). Между групата на БАР-П и ЗК липсваха статистически значими разлики по отношение на показателите от скалата на Barratt (Табл. 8).

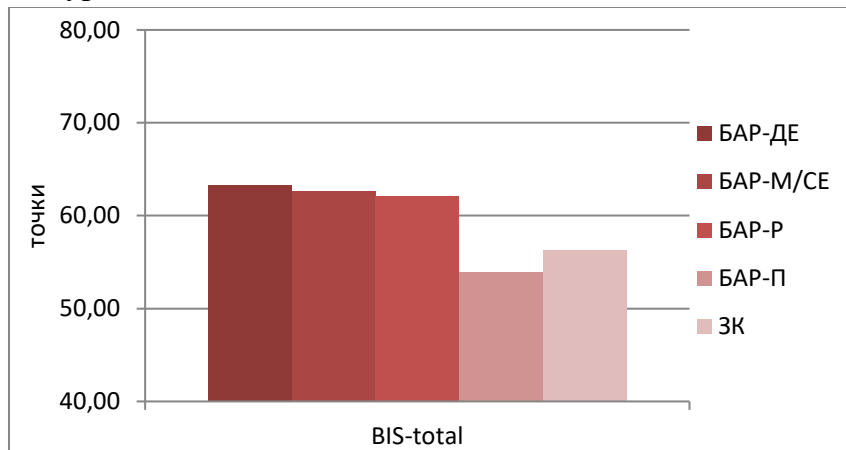
Таблица 8. Скала за импулсивност на Barratt – post hoc анализ

Показател	БАР/ЗК p	БАР/П p	ЗК/П p
<u>BIS-non-plan</u>	0,065	0,057	0,692
<u>BIS-atten</u>	<0,001	0,006	0,952
<u>BIS-motor</u>	0,007	<0,001	0,154
<u>BIS-total</u>	0,002	0,001	0,407

Между четирите/петте изследвани групи беше установена статистически значима разлика за показателите BIS-total [$F(3;136) = 6,08$, $p = 0,001$; $F(3;135) = 4,54$, $p = 0,002$], BIS-atten [$F(3;136) = 6,22$, $p = 0,001$; $F(4;135) = 6,05$, $p < 0,001$] и BIS-motor [$F(3;136) =$

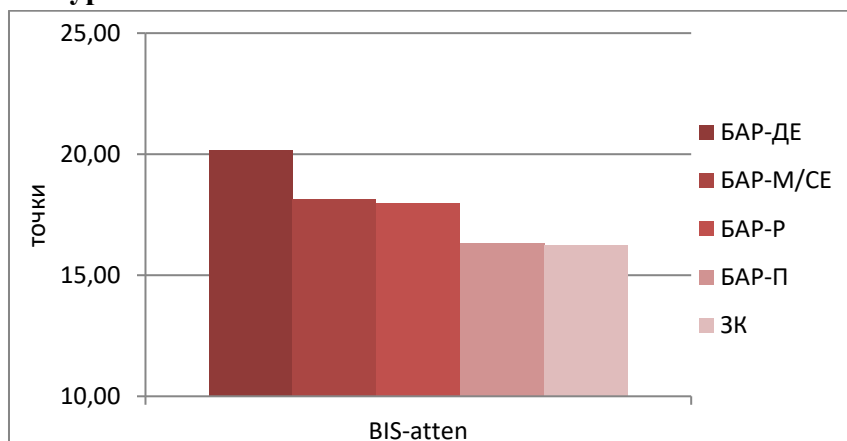
6,00, $p = 0,001$; $F(4;135) = 4,68$, $p = 0,001$]. Според post hoc анализа пациентите с БАР-ДЕ имаха сигнификантно по-висок общ резултат по BIS в сравнение с БАР-П ($p = 0,015$) и ЗК ($p = 0,045$). Пациентите с БАР-М/СЕ имаха значимо по-висок общ резултат по BIS само в сравнение с БАР-П ($p = 0,026$), докато спрямо ЗК разликата не достигна статистическа значимост ($p = 0,077$) (Фиг. 2). Подредбата на групите според размера на BIS-total беше в следната последователност: БАР-ДЕ > БАР-М/СЕ > БАР-Р > ЗК > БАР-П.

Фигура 2. BIS-total



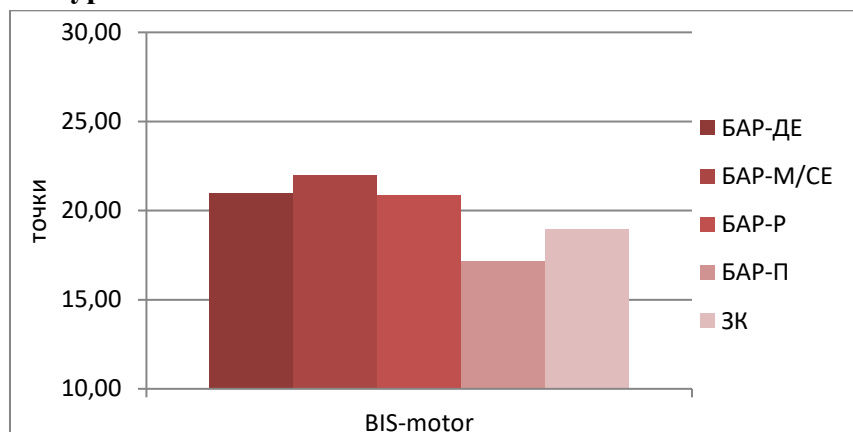
Пациентите с БАР-ДЕ имаха значимо по-висока оценка на субскалата BIS-atten в сравнение с БАР-П ($p = 0,002$) и ЗК ($p < 0,001$) (Фиг. 3). Подредбата на групите според размера на BIS-atten беше в следната последователност: БАР-ДЕ > БАР-М/СЕ > БАР-Р > БАР-П > ЗК.

Фигура 3. BIS-atten



Пациентите с БАР-М/СЕ имаха значимо по-висока оценка на субскалата BIS-motor в сравнение с БАР-П ($p = 0,002$) и ЗК ($p = 0,041$), докато пациентите с БАР-ДЕ имаха сигнификантно по-висока оценка на субскалата BIS-motor само в сравнение с БАР-П ($p = 0,028$) (Фиг. 4). Подредбата на групите според размера на BIS-motor беше в следната последователност: БАР-М/СЕ > БАР-ДЕ > БАР-Р > ЗК > БАР-П.

Фигура 4. BIS-motor



За да определим колко изразени бяха установените междугрупови разлики отново изчислихме размера на ефекта. При сравнение на трите групи Cohen's d варираше от 0,667 (между пациентите с БАР и ЗК) до 0,958 (между пациентите с БАР и БАР-П) (Табл. 9).

Таблица 9. Размер на ефекта за резултатите от BIS при сравнение на трите групи

Показател	БАР/ЗК	БАР/БАР-П	БАР-П/ЗК
<u>BIS-non-plan</u>	0,389	0,465	0,127
<u>BIS-atten</u>	0,847	0,703	0,021
<u>BIS-motor</u>	0,699	0,958	0,616
<u>BIS-total</u>	0,667	0,814	0,291

При сравнение на петте групи размерът на ефекта варираше от 0,670 (между пациентите с БАР-ДЕ и ЗК) до 1,381 (между пациентите с БАР-М/СЕ и БАР-П) (Табл. 10).

Таблица 10. Размер на ефекта за резултатите от BIS при сравнение на петте групи

Показател	М/СЕ/ЗК	ДЕ/ЗК	М/СЕ/Р	ДЕ/Р	М/П	ДЕ/П	М/ДЕ	Р/ЗК	П/ЗК	Р/П
<u>BIS-non-plan</u>	0,366	0,320	0,136	0,105	0,446	0,396	0,011	0,546	0,127	0,611
<u>BIS-atten</u>	0,516	1,167	0,044	0,561	0,483	1,104	0,490	0,566	0,021	0,521
<u>BIS-motor</u>	0,746	0,458	0,219	0,027	1,381	0,964	0,212	0,379	0,532	0,603
<u>BIS-total</u>	0,513	0,670	0,053	0,099	0,944	0,872	0,056	0,515	0,291	0,600

БАР-М/СЕ = М/СЕ, БАР-ДЕ = ДЕ, БАР-Р = Р, БАР-П = П

Оценка на меки неврологични белези

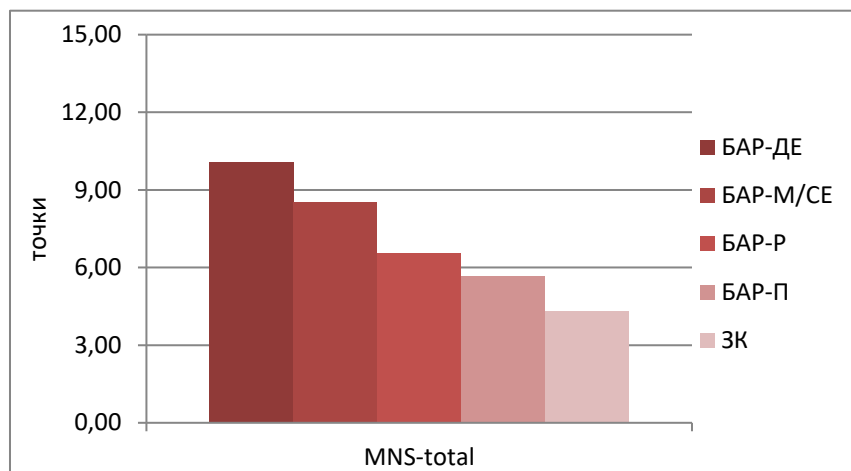
За всички изследвани лица бяха изчислени следните показатели: общ брой МНБ (MNS-total), брой МНБ от домен моторна координация (MNS-motor), брой МНБ от домен сензорна интеграция (MNS-sensory), брой МНБ от домен моторната последователност в рамките на комплексни движения (MNS-complex), брой МНБ от домен ориентация (MNS-orientation) и брой твърди неврологични белези (MNS-hard). Между четирите/петте изследвани групи беше налице статистически значима разлика за показателите: MNS-total [F(3;137) = 17,43, p < 0,001; F(4;136) = 14,09, p < 0,001], MNS-motor [Chi-square test: $\chi^2(3)$ = 35,45, p < 0,001; Chi-square test: $\chi^2(4)$ = 37,95, p < 0,001], MNS-sensory [Chi-square test: $\chi^2(3)$ = 34,71, p < 0,001; Chi-square test: $\chi^2(4)$ = 35,41, p < 0,001] и MNS-complex [Chi-square test: $\chi^2(3)$ = 24,61, p < 0,001; Chi-square test: $\chi^2(4)$ = 24,62, p < 0,001]. Между групите не беше установена статистически значима разлика по отношение MNS-hard [Chi-square test: $\chi^2(3)$ = 3,78, p = 0,286; Chi-square test: $\chi^2(4)$ = 4,35, p = 0,360]. Post hoc анализът показва, че пациентите с БАР-М/СЕ имат значимо по-голям брой MNS-total в сравнение с БАР-П (p = 0,034) и ЗК (p < 0,001); пациентите с БАР-ДЕ имат сигнификантно по-голям брой MNS-total в сравнение с пациентите с БАР-Р (p = 0,003), БАР-П (p < 0,001) и ЗК (p < 0,001) (Табл. 11; Фиг. 5).

Таблица 11. Скала за оценка на МНБ – post hoc анализ

Показател	М/СЕ/ ЗК р	ДЕ/ЗК р	М/СЕ/Р р	ДЕ/Р р	М/П р	ДЕ/П р	М/ДЕ р	Р/ЗК р	П/ЗК р	Р/П р
<u>MNS-motor</u>	<0,001	<0,001	0,285	0,019	0,020	<0,001	0,069	0,011	0,038	0,481
<u>MNS-sensory</u>	<0,001	<0,001	0,005	0,001	0,015	0,003	0,297	0,307	0,121	0,682
<u>MNS-complex</u>	<0,001	<0,001	0,031	0,044	0,005	0,007	0,911	0,110	0,609	0,376
<u>MNS-orientation</u>	0,136	0,008	0,794	0,158	0,319	0,036	0,131	0,374	0,857	0,512
<u>MNS-hard</u>	0,101	0,419	0,071	0,260	0,451	0,923	0,463	0,634	0,529	0,348
<u>MNS-total</u>	<0,001	<0,001	0,246	0,003	0,034	<0,001	0,381	0,114	0,617	0,916

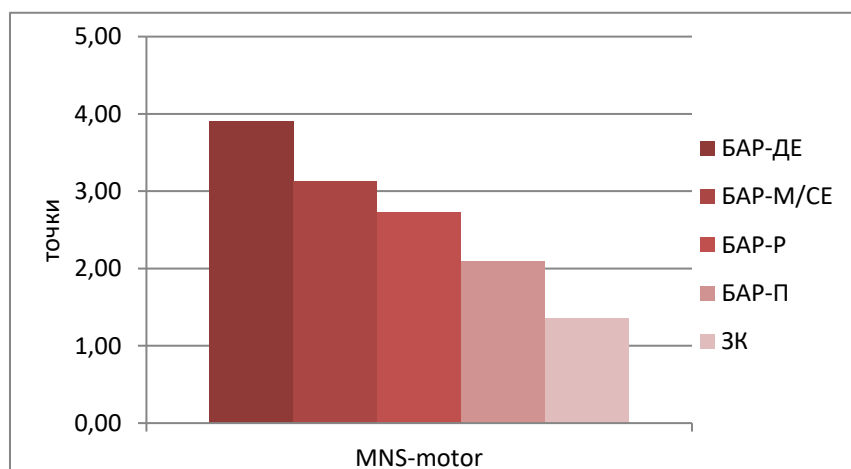
БАР-М/СЕ = М/СЕ, БАР-ДЕ = ДЕ, БАР-Р = Р, БАР-П = П

Фигура 5. MNS-total



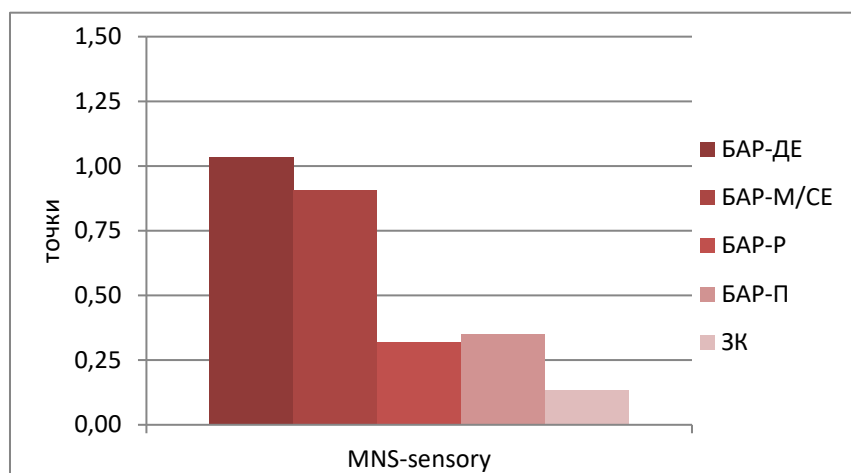
Пациентите с БАР-М/СЕ имаха значимо по-голям брой MNS-motor в сравнение с БАР-П ($p = 0,020$) и ЗК ($p < 0,001$); пациентите с БАР-ДЕ имаха значимо по-голям брой MNS-motor в сравнение с БАР-П ($p < 0,001$), и ЗК ($p < 0,001$); пациентите с БАР-Р имаха значимо по-голям брой MNS-motor в сравнение със ЗК ($p = 0,011$); БАР-П имаха значимо по-голям брой MNS-motor в сравнение със ЗК ($p = 0,038$) (Табл. 11; Фиг. 6).

Фигура 6. MNS-motor



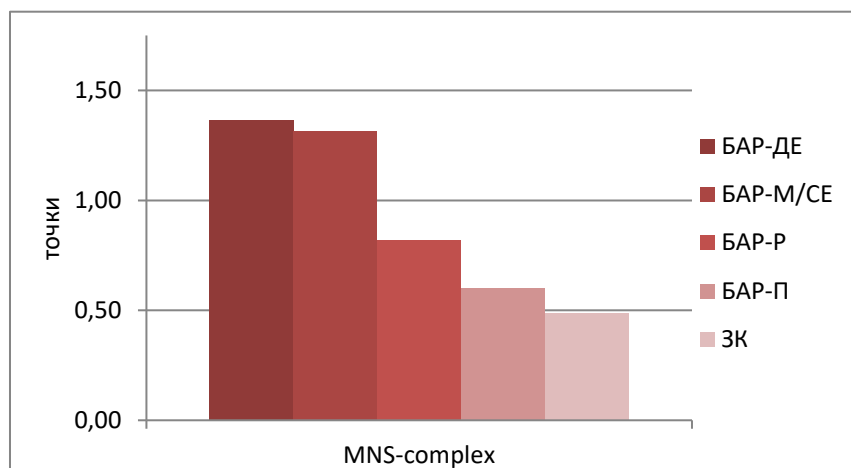
Пациентите с БАР-М/СЕ имаха сигнификантно по-голям брой MNS-sensory в сравнение с БАР-Р ($p = 0,005$), БАР-П ($p = 0,015$) и ЗК ($p < 0,001$); пациентите с БАР-ДЕ имаха значимо по-голям брой MNS-sensory в сравнение с БАР-Р ($p = 0,001$), БАР-П ($p = 0,003$) и ЗК ($p < 0,001$) (Табл. 11; Фиг. 7).

Фигура 7. MNS-sensory



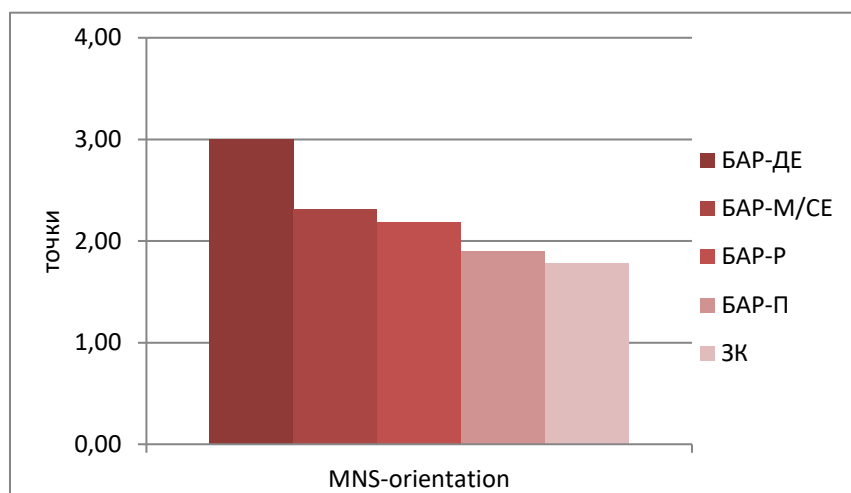
Пациентите с БАР-М/СЕ имаха значимо по-голям брой MNS-complex в сравнение с БАР-Р ($p = 0,031$), БАР-П ($p = 0,005$) и ЗК ($p < 0,001$); пациентите с БАР-ДЕ имаха сигнификантно по-голям брой MNS-complex в сравнение с БАР-Р ($p = 0,044$), БАР-П ($p = 0,007$) и ЗК ($p < 0,001$) (Табл. 11; Фиг. 8)

Фигура 8. MNS-complex



Пациентите с БАР-ДЕ имаха значимо по-голям брой MNS-orientation в сравнение с БАР-П ($p = 0,036$) и ЗК ($p = 0,008$) (Табл. 11; Фиг. 9)

Фигура 9. MNS-orientation



Подредбата на групите според размера на MNS-total, MNS-motor, MNS-complex и MNS-orientation беше следната: БАР-ДЕ > БАР-М/СЕ > БАР-Р > БАР-П > ЗК. Подредбата на групите според размера на MNS-sensory беше следната: БАР-ДЕ > БАР-М/СЕ > БАР-П > БАР-Р > ЗК.

За да определим колко изразени бяха установените междугрупови разлики, изчислихме размера на ефекта и установихме, че при сравнение на четирите групи Cohen's d варираше от 0,592 (между пациентите с БАР-Е и БАР-Р) до 1,628 (между пациентите с БАР-Е и ЗК) (Табл. 12).

Таблица 12. Размер на ефекта за резултатите от скала за оценка на МНБ при сравнение на четирите групи

Показател	Е/ЗК	Е/Р	Е/П	Р/П	Р/ЗК	П/ЗК
<u>MNS-motor</u>	1,628	0,411	0,971	0,354	0,823	0,647
<u>MNS-sensory</u>	1,328	0,837	0,822	0,052	0,401	0,518
<u>MNS-complex</u>	1,259	0,592	0,890	0,295	0,590	0,236
<u>MNS-orientation</u>	0,613	0,282	0,460	0,183	0,303	0,090
<u>MNS-hard</u>	0,440	0,430	0,158	0,284	0,142	0,256
<u>MNS-total</u>	1,519	0,710	1,039	0,242	0,640	0,432

При сравнение на петте групи размерът на ефекта варираше от 0,556 (между пациентите с БАР-П и ЗК) до 1,761 (между пациентите с БАР-ДЕ и ЗК) (Табл. 13).

Таблица 13. Размер на ефекта за резултатите от скала за оценка на МНБ при сравнение на петте групи

Показател	М/СЕ/ЗК	ДЕ/ЗК	М/СЕ/Р	ДЕ/Р	М/П	ДЕ/П	М/ДЕ	Р/ЗК	П/ЗК	Р/П
<u>MNS-motor</u>	1,188	1,761	0,211	0,635	0,710	1,288	0,504	0,761	0,556	0,354
<u>MNS-sensory</u>	1,066	1,444	0,717	0,977	0,698	0,967	0,143	0,353	0,446	0,052
<u>MNS-complex</u>	1,106	1,060	0,584	0,595	0,896	0,876	0,056	0,483	0,182	0,295
<u>MNS-orientation</u>	0,388	0,744	0,087	0,466	0,278	0,634	0,403	0,279	0,083	0,183
<u>MNS-hard</u>	0,425	0,262	0,510	0,346	0,229	0,084	0,131	0,102	0,192	0,284
<u>MNS-total</u>	1,325	1,752	0,522	0,916	0,842	1,262	0,443	0,640	0,432	0,242

Корелации между демографските показатели/показателите, свързани със заболяването и импулсивността/меките неврологични белези

При пациентите и ЗК не бяха установени корелации между нивото на образование и изследваните параметри. При пациентите с БАР-Р беше намерена значителна отрицателна корелация между нивото на образование и показателите: MNS-motor [$r_s(22) = -0,538, p = 0,010$] и MNS-hard [$r_s(22) = 0,544, p = 0,009$]. При БАР-П беше установена умерена положителна корелация между нивото на образование и показателите: Т3 [$r_s(20) = 0,513, p = 0,021$], Т инт. [$r_s(20) = 0,478, p = 0,033$] и MNS-motor [$r_s(20) = 0,502, p = 0,024$]. Предвид факта, че изследваните групи се различаваха значимо по нивото си на образование, както и че в предходните анализи бяха намерени значими междугрупови разлики за показателите Т3 и Т инт. (при сравнение както на четирите, така и на петте групи) и беше установена умерена корелация между нивото на образование и Т3/Т инт., решихме допълнително да проверим дали междугруповите разлики по отношение на тези два показателя се запазват след контрол за ниво на образование. Показателите MNS-motor и MNS-hard нямаха нормално разпределение и по тази причина не бяха включени в ANCOVA. При анализа на данните проведохме ANCOVA с ковариат нивото на образование, групата като независим фактор и Т3/Т инт. като зависими променливи. Установените в предходните анализи статистически значими междугрупови разлики по отношение и на двата показателя се запазиха като единствено статистически несигнификантната разлика между групата на пациентите с БАР-М/СЕ и пациентите с БАР-ДЕ стана значима ($p = 0,009$). Изследваните категорични променливи бяха включени като независими фактори в множествена логистична регресия, чрез която беше оценена връзката и съответно влиянието, което оказваха върху показателите от теста на Stroop, скалата на Barratt и скалата за оценка на МНБ. Беше установено, че по-големият брой манийни и депресивни епизоди имат значима връзка с показателите Т3 ($p = 0,022$), MNS-orientation ($p = 0,023$), MNS-hard ($p = 0,027$), BIS-total ($p = 0,028$) и BIS-motor ($p = 0,008$). Приемът на BNZ и наследствеността с БАР имаха значима връзка с показателя BIS-non-plan ($p = 0,038$ за

приема на BNZ и $p = 0,011$ за наследствеността с БАР), а отклоненията в детското развитие с BIS-motor ($p = 0,047$).

Корелации между афективната симптоматика и импулсивността

При пациентите с БАР-Е беше установена слаба към умерена положителна корелация между оценката по HAM-D и BIS-atten [$r_p(62) = 0,342, p = 0,007$] и слаба отрицателна корелация между Т инт. и оценката по YMRS [$r_s(62) = -0,254, p = 0,046$]. При пациентите с БАР-Р беше намерена положителна корелация между оценката по HAM-D и BIS-total [$r_p(21) = 0,479, p = 0,028$], оценката по HAM-D и BIS-atten [$r_p(21) = 0,515, p = 0,017$], оценката по HAM-D и BIS-motor [$r_p(21) = 0,483, p = 0,026$], оценката по YMRS и BIS-total [$r_s(21) = 0,517, p = 0,016$], оценката по YMRS и BIS-atten [$r_s(21) = 0,496, p = 0,022$] и оценката по YMRS и BIS-motor [$r_s(21) = 0,514, p = 0,017$]. Установените в групата на пациентите с БАР-Р корелации бяха умерени, като корелационният коефициент варираше от 0,479 до 0,517. В групата на БАР-П и групата на ЗК не бяха установени корелации между нито един от изследваните показатели и оценката по HAM-D и/или YMRS.

Корелации между тестовете за импулсивност и скалата за меки неврологични белези

При пациентите с БАР-Е и БАР-П не беше установена корелация между Т3/Тинт. и показателите от скалата на Barratt. При ЗК беше намерена умерена положителна корелация между Т3 и BIS-motor [$r_p(37) = 0,414, p = 0,011$] и умерена положителна корелация между Т инт. и BIS-motor [$r_p(37) = 0,409, p = 0,012$].

При пациентите с БАР-Е беше открита положителна корелация между Т3 и MNS-total [$r_p(62) = 0,442, p < 0,001$], MNS-sensory [$r_s(62) = 0,372, p = 0,003$], MNS-complex [$r_s(62) = 0,386, p = 0,002$], MNS-orientation [$r_s(62) = 0,357, p = 0,004$]; Т инт. и MNS-total [$r_p(62) = 0,370, p = 0,003$], MNS-sensory [$r_s(62) = 0,361, p = 0,004$], MNS-complex [$r_s(62) = 0,315, p = 0,013$], MNS-orientation [$r_s(62) = 0,296, p = 0,020$]. Установените корелации бяха от слаби до умерени, като корелационният коефициент варираше от 0,296 до 0,442. При пациентите с БАР-Р беше налице умерена положителна корелация между Т3 и MNS-sensory [$r_s(22) = 0,469, p = 0,028$] и между Т инт. и MNS-sensory [$r_s(22) = 0,447, p = 0,037$]. При БАР-П беше установена положителна корелация между Т инт. и MNS-total [$r_p(20) = 0,467, p = 0,038$], Т3 и MNS-motor [$r_s(20) = 0,615, p = 0,004$], Т инт. и MNS-motor [$r_s(20) = 0,696, p = 0,001$], Т инт. и MNS-sensory [$r_s(20) = 0,458, p = 0,042$]. Установените корелации бяха от умерени до значителни, като корелационният коефициент варираше от 0,458 до 0,696. При ЗК беше открита положителна корелация между Т3 и MNS-total [$r_p(37) = 0,465, p = 0,004$], Т инт. и MNS-total [$r_p(37) = 0,395, p = 0,015$], Т3 и MNS-motor [$r_s(37) = 0,375, p = 0,022$], Т3 и MNS-orientation [$r_s(37) = 0,524, p = 0,001$]; Т инт. и MNS-motor [$r_s(37) = 0,417, p = 0,01$], Т инт. и MNS-orientation [$r_s(37) = 0,446, p = 0,006$]. Установените корелации бяха умерени, като корелационният коефициент варираше от 0,375 до 0,524.

При пациентите с БАР-Е, БАР-Р и ЗК не бяха открити корелации между оценките от скалата за МНБ и оценките от BIS. При БАР-П беше налице единствено значителна отрицателна корелация между BIS-total и MNS-complex [$r_s(20) = -0,518$; $p = 0,019$].

Връзка между афективната симптоматика и импулсивността

Предвид възможното влияние на афективната симптоматика върху когнитивните функции и наличието на корелации между оценките по HAM-D и/или YMRS и определени показатели от теста на Stroop и BIS в групата на пациентите, решихме допълнително да проверим дали наблюдаваните междугрупови разлики не бяха свързани с афективното състояние. За тази цел оценката по HAM-D и YMRS бяха включени в множествена логистична регресия и така беше изследвано независимото влияние на всяка една от тези променливи върху показателите от тестовете за импулсивност. Регресионният анализ показва, че за групата на пациентите нито оценката по HAM-D, нито оценката по YMRS имат значима връзка и съответно оказват сигнификантно влияние върху ТЗ, Тинт., BIS-total, BIS-non-plan, BIS-atten и BIS-motor.

Импулсивност – клинична значимост

Установените междугрупови разлики по отношение на импулсивността показват единствено наличието или липсата на статистически значима разлика между определени групи, но не са информативни относно клиничното значение на тези резултати. Освен това наблюдаваните статистически значими разлики биха могли да се дължат както на значими разлики между голям брой от изследваните лица, така и на големи отклонения по отношение на сравняваните параметри при малък брой от участници. По тази причина за резултатите от теста на Stroop и скалата на Barratt проведехме допълнителен статистически анализ, в който бяха включени само показателите, за които в предходните анализи бяха установени статистически значими междугрупови разлики. Използвахме резултатите на ЗК и от тях формирахме конкретни стойности за всеки един от изследваните показатели, които приехме за норма. Впоследствие сравнихме останалите групи именно с тези нормализирани стойности. Като високо импулсивни приехме, че ще бъдат разглеждани лица с изпълнение над 2 SD от средната стойност на ЗК. След проведения допълнителен анализ беше установено, че cut off стойността за ТЗ беше 179,53 сек., а за Т инт. - 101,82 сек. Между петте групи беше налице статистически значима разлика по отношение на процента лица с над 2 SD от средната стойност на ЗК както за ТЗ ($p < 0,001$), така и за Т инт. ($p = 0,001$). При пациентите с БАР-ДЕ процентът на лицата с ТЗ над 179,53 сек. (43,3%) беше значимо по-висок в сравнение със ЗК (2,7%). Аналогично, при пациентите с БАР-М/СЕ (18,8%) и пациентите с БАР-ДЕ (30%) процентът на лицата с Т инт. над 101,82 сек. беше значимо по-висок в сравнение със ЗК (2,7%). При пациентите с БАР-Р процентът на лица с ТЗ (9,1%) и Т инт. (4,5%) над 2SD над нормата не се различаваше статистически значимо в сравнение с този при ЗК (Табл. 14). Следователно една трета от пациентите с БАР-ДЕ и една пета от пациентите с БАР-М/СЕ имаха значителни нарушения в контрола върху интерференцията, докато след стабилизиране на

състоянието процентът на пациентите с резултат над 2SD над нормата не се различаваше сигнификантно от този на ЗК.

Таблица 14. Процент лица в изследваните групи с резултат над 2SD спрямо нормата за теста на Stroop

Показател	БАР- М/СЕ	БАР-ДЕ	БАР-Р	БАР-П	ЗК	р
ТЗ < 179,53 сек.	87,5% ^a	56,7% ^b	90,9% ^a	100% ^a	97,3% ^a	< 0,001
ТЗ ≥ 179,53 сек.	12,5% ^a	43,3% ^b	9,1% ^a	0% ^a	2,7% ^a	
Т инт. < 101,82 сек.	81,3% ^{b,c}	70% ^c	95,5% ^{a,b}	100% ^a	97,3% ^a	= 0,001
Т инт. ≥ 101,82 сек.	18,8% ^{b,c}	30% ^c	4,5% ^{a,b}	0% ^a	2,7% ^a	

Различните индекси обозначават наличието или липсата на сигнификантна разлика между групите.

Между петте групи беше налице статистически значима разлика по отношение на процента лица с над 2 SD от средната стойност на ЗК за показателите: BIS-total ($p = 0,046$), BIS-atten ($p < 0,001$) и BIS-motor ($p = 0,024$). При пациентите с БАР-М/СЕ (21,9%), пациентите с БАР-ДЕ (26,7%) и пациентите с БАР-Р (23,8%) процентът на лица с BIS-total ≥ 72 точки беше статистически значимо по-висок в сравнение с този при ЗК (5,4%). Процентът на лицата с BIS-total ≥ 72 точки при БАР-П беше приблизително еднакъв с този при ЗК. Следователно, близо една четвърт от пациентите по време на афективен епизод и по време на ремисия можеха да бъдат определени като високо импулсивни. При пациентите с БАР-М/СЕ (37,5%), пациентите с БАР-ДЕ (60%) и пациентите с БАР-Р (23,8%) процентът на лица с BIS-atten ≥ 21 точки беше статистически значимо по-висок в сравнение с този при ЗК (5,4%). Процентът на лицата с BIS-atten ≥ 21 точки при БАР-П беше приблизително еднакъв с този на ЗК (5,4%). Следователно като високо импулсивни можеха да бъдат определени приблизително половината от пациентите по време на афективен епизод и една четвърт от пациентите по време на ремисия. При пациентите с БАР-М/СЕ (28,1%) процентът на лица с BIS-motor ≥ 26 точки беше статистически значимо по-висок в сравнение с този при ЗК (8,1%). При пациентите с БАР-ДЕ (20%) и пациентите с БАР-Р (23,8%) процентът на лица с BIS-motor ≥ 26 точки беше по-голям в сравнение със ЗК, но разликата не достигна статистическа значимост. Процентът на лицата с BIS-motor ≥ 26 точки при БАР-П беше приблизително еднакъв с този на ЗК (Табл. 15). Следователно като високо импулсивни можеха да бъдат определени приблизително една трета от пациентите с БАР-М/СЕ и една четвърт от пациентите с БАР-ДЕ и БАР-Р.

Таблица 15. Процент лица в изследваните групи с резултат над 2SD спрямо нормата за скалата на Barratt

Показател	БАР- М/СЕ	БАР-ДЕ	БАР-Р	БАР-П	ЗК	р
BIS-total < 72 т.	78,1% ^b	73,3% ^b	76,2% ^b	95,0% ^{a,b}	94,6% ^a	= 0,046
BIS-total ≥ 72 т.	21,9% ^b	26,7% ^b	23,8% ^b	5,0% ^{a,b}	5,4% ^a	
BIS-atten < 21 т.	62,5% ^{b,c}	40,0% ^c	76,2% ^{b,d}	90,0% ^{a,d}	94,6% ^a	< 0,001
BIS-atten ≥ 21 т.	37,5% ^{b,c}	60,0% ^c	23,8% ^{b,d}	10,0% ^{a,d}	5,4% ^a	
BIS-motor < 26 т.	71,9% ^c	80,0% ^{b,c}	76,2% ^{b,c}	100% ^a	91,9% ^{a,b}	= 0,024
BIS-motor ≥ 26 т.	28,1% ^c	20,0% ^{b,c}	23,8% ^{b,c}	0% ^a	8,1% ^{a,b}	

Различните индекси обозначават наличието или липсата на сигнификантна разлика между групите.

Протичане на заболяването и импулсивност

Предвид установената чрез множествената логистична регресия значима връзка между броя на манийните и депресивните епизоди с показателите от тестовете за импулсивност и скалата за оценка на МНБ, решихме да направим допълнителен анализ като разделим обединената предварително пациентска група на две в зависимост броя на афективните епизоди. За тази цел използвахме събраните анамнестични данни за броя на афективните епизоди за всяка една от пациентските групи. Изборът на граница < 3 или ≥ 3 депресивни и/или < 3 или ≥ 3 манийни епизода беше свързан на първо място със затруднението на голяма част от пациентите с дългосрочен ход на заболяването да дадат точен отговор за броя на преживените депресивни/манийни епизоди и на второ място с най-често даваната от самите участници в изследването гранична стойност, над и под която можеха да определят със сигурност дали принадлежат. При сравнение на групата на пациентите с < 3 депресивни и < 3 манийни епизода (n = 51), групата на пациентите с ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода (n = 32) и групата на ЗК (n = 37) беше установена сигнификантна междугрупова разлика за показателите: Т3 [F(2;118) = 11,72, p < 0,001], Т инт. [F(2;118) = 5,92, p = 0,004], BIS-total [F(2;117) = 10,44; p < 0,001], BIS-non-plan [F(2;117) = 2,54, p < 0,001], BIS-atten [F(2;117) = 13,59, p < 0,001] и BIS-motor [F(2;117) = 8,95, p < 0,001]. Post hoc анализът показва, че пациентите с < 3 депресивни и < 3 манийни епизода не се различават сигнификантно от ЗК по нито един от показателите от скалата на Barratt, докато пациентите с ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода се различават сигнификантно от ЗК за всеки един от показателите от BIS [BIS-total (p < 0,001), BIS-non-plan (p = 0,026), BIS-atten (p < 0,001) и BIS-motor p < 0,001]. За резултатите от теста на Stroop post hoc анализът демонстрира наличието на статистически значима разлика за Т3 както между пациентите с < 3 депресивни и < 3 манийни епизода и ЗК (p = 0,015), така и между пациентите с ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода и ЗК (p < 0,001). За Т инт. статистически значима разлика имаше единствено между пациентите с ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода и ЗК (p = 0,002) (Табл. 16). Съответно, от тези резултати можеше да се направи извода, че броят на

афективните епизоди беше от съществено значение и значително повлияваше резултатите от скалата на Barratt, докато за показателите ТЗ и Т инт. броят на преживените епизоди не променяше в такава степен изпълнението на теста.

Таблица 16. Сравнение между групата на пациентите < 3 депресивни и < 3 манийни епизода, групата на пациентите ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода и ЗК по отношение на показателите от BIS

Показател	< 3 М/СЕ + < 3 ДЕ / ЗК р	≥ 3 М/СЕ + ≥ 3 ДЕ / ЗК р	< 3 М/СЕ + < 3 ДЕ/ ≥ 3 М/СЕ + ≥ 3 ДЕ р
<u>BIS-non-plan</u>	= 0,467	= 0,026	= 0,408
<u>BIS-atten</u>	= 0,131	< 0,001	= 0,001
<u>BIS-motor</u>	= 0,472	< 0,001	= 0,004
<u>BIS-total</u>	= 0,204	< 0,001	= 0,005

За да определим колко изразени бяха установените междугрупови разлики, изчислихме размера на ефекта. При сравнение на трите групи Cohen's d варираше от 0,569 до 1,341 (между групата на пациентите с ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода и групата на ЗК).

Невролептици и меки неврологични белези

Предвид често срещаните странични ефекти от страна на екстрапирамидната система при прием на невролептици, решихме да проверим дали съществува връзка между провежданото лечение с невролептик и изразеността на неврологична дисфункция. За тази цел обединихме пациентите в една група, която впоследствие разделихме на две в зависимост от това дали провеждаха или не провеждаха лечение с невролептик. Между двете групи не беше установена статистически значима разлика за нито един от показателите от скалата за оценка на МНБ [MNS-total ($t = 0,897$, $df = 82$, $p = 0,372$), MNS-motor ($U = 737$, $p = 0,868$), MNS-sensory ($U = 680$, $p = 0,440$), MNS-complex ($U = 661,50$, $p = 0,347$), MNS-orientation ($U = 615,50$, $p = 0,172$) и MNS-hard ($U = 697,00$, $p = 0,548$)]. Дали приемът на невролептик има значима връзка и съответно оказва сигнификантно влияние върху изразеността на неврологична дисфункция беше проверено и посредством множествен логистичен регресионен анализ, в който лечението с антипсихотик беше включен като независим фактор. Беше установено, че приемът на невролептик не е значим фактор и не оказва сигнификантно влияние върху нито един от показателите от скалата за МНБ.

Импулсивност

Импулсивността е мултидименционално понятие, което включва в себе си различни компоненти, медиирани от различни частично независими невронални системи и съответно с различаваща се неврохимична медиация (Fineberg et al., 2014). Различните компоненти на импулсивността често не корелират по-между си, особено когато става дума за самооценъчни въпросници и поведенчески парадигми (Reynolds et al., 2006) или за различни поведенчески парадигми (Lane et al., 2003). По тези причини определянето на конкретен човек като импулсивен може да има различно значение в зависимост от начина, по който е бил изследван.

Тест на Stroop

Редица автори приемат, че на поведенческо ниво импулсивността има два отделни компонента, които могат да бъдат дефинирани като недобър инхибиторен контрол и затруднения при отлагането на възнаграждение (Newman and Meyer, 2014; Strasser et al., 2016). Инхибиторният контрол от своя страна е сборно понятие, обединяващо процесите на потискане на отговори и контрол върху интерференцията (Diamond et al., 2013). Една от най-често използваните поведенчески задачи за оценка на контрола върху интерференцията е тестът на Stroop.

Първоначалният анализ показва, че във всички части на теста пациентите с БАР-Е имаха значимо по-бавно изпълнение в сравнение с БАР-П и ЗК, докато пациентите с БАР-Р не се различаваха значимо от БАР-П и ЗК. Най-тежко засегнати при изпълнението на теста на Stroop бяха пациентите с БАР-ДЕ, при които ТЗ беше с около 40-50 секунди, а Т инт. - с около 20-30 секунди над времето за изпълнение на пациентите с БАР-М/СЕ и пациентите с БАР-Р. Статистически значима разлика за показателя Т инт., беше установена между пациентите с БАР-ДЕ и пациентите с БАР-М/СЕ и между пациентите с БАР-ДЕ и пациентите с БАР-Р. Пациентите с БАР-М/СЕ от своя страна също имаха по-бавно изпълнение спрямо пациентите с БАР-Р, но разликите не достигнаха ниво на статистическа значимост. Пациентите с БАР-ДЕ и пациентите с БАР-М/СЕ се различаваха статистически сигнификантно спрямо групата на ЗК и първородствениците и по двата показателя. Пациентите в ремисия имаха изпълнение, сходно с това на ЗК и не се различаваха статистически значимо за нито един от двата показателя. Аналогично, между групата на ЗК и БАР-П липсваше статистически значима разлика, за която и да е от изследваните показатели. Предвид възможното влияние на афективната симптоматика върху когнитивните функции, както и поради наличието на корелация, макар и слаба, между оценката по YMRS и Т инт. решихме да проверим чрез множествен логистичен регресионен анализ дали наблюдаваните междугрупови разлики не са свързани с афективното състояние. Допълнителният анализ показва, че оценката по YMRS няма значима връзка с ТЗ и Т инт. и съответно не оказва сигнификантно влияние върху тези показатели.

Нашите резултати съответстват на данните от редица проучвания, които аналогично на нашето изследване установяват наличието на статистически сигнификантни разлики за показателите от теста на Stroop между пациенти в депресивен/маниен/смесен епизод и

ЗК (Martinez-Aran et al., 2004). Сходни с нашите са и резултатите от мета-анализ на 12 проучвания, който установява сигнификантна разлика с умерен размер на ефекта по отношение на контрола върху интерференцията между пациенти с първи афективен епизод и здрави контроли, както и липсата на такава между пациенти в ремисия и здрави контроли (Lee et al., 2014). Независимо че техните данни са в съответствие с нашите резултати, те следва да бъдат интерпретирани предпазливо предвид факта, че в мета-анализа са включвани изследвания с относително нехомогенни от диагностична гледна точка групи - например „пациенти с първи епизод на БАР”, без ясна дефиниция на това понятие, т.е. дали са касае за маниен/хипоманиен/депресивен/смесен или психотичен епизод; „пациенти с диагноза БАР I и II тип”; „пациенти с БАР без други уточнения”. Освен това твърде малко от включените в мета-анализа проучвания са изследвали хомогенна по отношение на афективното състояние група пациенти (Lee et al., 2014). Martinez-Aran и сътр. установяват, че в сравнение със здрави контроли най-затруднен е контролът върху интерференцията при пациентите с БАР-ДЕ, следвани от пациентите с БАР-М и БАР-Р (Martinez-Aran et al., 2004). Това, съответства на нашите резултати с единствената (но не маловажна) разлика, че нашите данни не демонстрират наличие на статистически значима разлика между пациентите в ремисия и ЗК. Липсата на цитиран размер на ефекта за наблюдаваните междугрупови разлики и липсата на контрол за афективни симптоми създава известни затруднения при интерпретиране на резултатите (Martinez-Aran et al., 2004). Все пак в литературата са налице и изследвания, които не откриват разлики по отношение на контрола върху интерференцията между пациенти с БАР в афективен епизод и ЗК. Т. напр., в мета-анализ Daglas и сътр. не установяват значими разлики между пациенти в маниен епизод и здрави лица по отношение на инхибиторния контрол (Daglas et al., 2015). Важно е обаче да се отбележи, че тяхното заключение е базирано на резултати, получени чрез Stop Signal Task, която изследва аспекти на инхибиторния контрол, различаващи се от изследваните чрез теста на Stroop (Khng and Lee, 2014).

На пръв поглед нашите резултати се различават от данните, получени от други екипи при сравнение на пациенти с БАР-Р със ЗК. По-задълбочен анализ показва, че всъщност съществуващите до момента резултати относно инхибиторния контрол при пациенти с БАР са доста противоречиви, а след провеждане на контрол за афективни симптоми всъщност започват значително да съответстват на получените от нас. Т. напр., за разлика от нашите резултати, един скорошен мета-анализ при еутимни пациенти с БАР демонстрира наличие на умерен размер на ефекта (0,63) за междугруповите разлики за показателите от теста на Stroop (Robinson et al., 2006). Авторите обаче изрично подчертават, че резултатите са базирани върху проучвания, част от които не взимат под внимание влиянието на афективните симптоми върху интерференцията, а то би могло да доведе до изчезване на наблюдаваните разлики (Robinson et al., 2006). Мета-анализ върху пациенти с първи епизод на БАР (независимо от афективното състояние) и ЗК констатира статистически значима междугрупова разлика с умерен размер на ефекта при отделно анализиране само на проучванията с еутимни пациенти спрямо ЗК, но основен недостатък на този мета-анализ е липсата на ясно дефинирани критерии за ремисия в анализиранията проучвания, както и липсата на контрол за остатъчна афективна симптоматика, поради което и тези резултати не биха могли да бъдат приети

за надеждни (Bora et al., 2015). Все пак е важно да се отбележи, че има и изследвания, които установяват статистически значими разлики при изпълнението на теста на Stroop между пациенти с БАР в ремисия и ЗК даже и след контрол за влиянието на афективните симптоми върху интерференцията (Thompson et al., 2005; Thompson et al., 2007; Kravariti et al., 2009). Т. напр., Kravariti и сътр. намират сигнификантна разлика при сравнение на пациенти с БАР-Р и ЗК и след контрол за афективна симптоматика, но липсата на цитиран размер на ефекта в статията създава затруднения при преценка на изразеността на нарушението (Kravariti et al., 2009). В две последователни проучвания Thompson и сътр. намират значима разлика по отношение на контрола върху интерференцията при сравнение на пациенти с БАР-Р и ЗК, като разликите продължават да бъдат сигнификантни даже и след контрол за афективни симптоми (Thompson et al., 2005; Thompson et al., 2007). При сравнение на пациентските групи, включени в нашето проучване и в изследванията на Thompson и сътр. установихме, че техните пациенти са с по-ранно начало и с по-голяма продължителност на заболяването. Предвид факта, че по-ранното начало на БАР се свързва с по-тежък ход на болестта, както и че е налице връзка между продължителността на заболяването и степента на когнитивно засягане (Robinson and Ferrier, 2006) е възможно разликите между нашите и техните резултати да се дължат на по-тежкото увреждане на тяхната група пациенти. В подкрепа на подобно обяснение са и резултатите на Lopez-Jaramillo и сътр. които демонстрират, че пациенти само с един маниен епизод имат по-добро когнитивно представяне спрямо пациенти с по-голям брой манийни епизоди (Lopez-Jaramillo et al., 2010). Аналогични са и данните от скорошен обзор, установяващ че когнитивното засягане нараства като функция от броя на предходните епизоди (Post et al., 2012). Lee и сътр., които констатират липсата на разлики по отношение на инхибиторния контрол между пациенти с БАР-Р и ЗК, даже изказват предположението, че причина за това може да бъде търсена в продължителността на заболяването (Lee et al., 2014).

Получените в част от проучванията данни за нарушен инхибиторен контрол при пациенти в ремисия може да се дължат на няколко причини. На първо място липсата на стриктни включващи и изключващи критерии по отношение на оценките за афективна симптоматика и включването на пациенти с депресивни/манийни симптоми, които не достигат необходимия праг за дефиниране на епизод (Strasser et al., 2016), но все пак не са достатъчно ниски и оказват влияние върху когнитивното изпълнение на пациентите. Данни за подобно влияние - предимно на подпраговите депресивни симптоми - върху когнитивното функциониране намираме в редица публикации при биполарни болни (Bonnin et al., 2010; Torrent et al., 2012). Някои от изследванията дори само отбелязват, че пациентите са били в ремисия, без изобщо да конкретизират какви точно са използваните критерии. На второ място, в понятието „инхибиция на отговори” авторите често обединяват резултати, получени чрез различни тестове – напр. тест на Stroop, Hayling Sentence Completion Task и Stop Signal Task (Strakowski et al., 2008; Lee et al., 2014), което допълнително спъва оформянето на окончателни заключения, особено предвид слабата степен на корелация между гореспоменатите тестове (Khng and Lee, 2014). На трето място, в нашето проучване относителният дял на пациенти с изява на заболяването преди 18 годишна възраст е изключително нисък за разлика от извадките

в други изследвания, при които тези пациенти са дори до 40% (Perlis et al., 2004). От изследвания при педиатрични пациенти с първи епизод на БАР е известно, че по-ранната изява на заболяването се свързва с по-тежък когнитивен дефицит (Pavuluri et al., 2009) и с по-лоша прогноза (Tohen et al., 2003).

Все пак сходни с нашите са резултатите и на редица други екипи, които не установяват статистически значима разлика по отношение на Т инт. между еутимни пациенти с БАР и здрави контроли (Cavanagh et al., 2002; Lopez-Jaramillo et al., 2010; Torres et al., 2010; Pattanayak et al., 2012; Lee et al., 2014; Hidiroglu et al., 2015). Аналогично, друг изследовател от нашия център намира, че между хомогенна извадка на пациенти с БАР I в ремисия и здрави контроли липсва сигнификантна разлика по отношение на контрола върху интерференцията след контролиране за афективна симптоматика (Пандова, 2016). Нещо повече, мета-анализ върху изследвания при еутимни пациенти не установява сигнификантна разлика за показателя Т3 от теста на Stroop между пациентите и здравите контроли (Daglas et al., 2015). Van Gorp и сътр. сравняват резултатите от теста на Stroop между биполярни пациенти в ремисия с анамнеза и без анамнеза за алкохолна зависимост и здрави контроли и не установяват статистически значими разлики между трите групи. По-прецизен анализ на представените от тях данни показва, че пациентите с анамнеза за алкохолна зависимост показват значително по-лошо изпълнение на третата част на теста от тези без такива анамнестични данни, чието пък изпълнение е почти неотличимо от това на здравите контроли (van Gorp et al., 1998).

Резултатите на съществуващите до момента изследвания относно контрола върху интерференцията при БАР-II са доста противоречиви. За разлика от нас дефицит в изпълнението на теста на Stroop при БАР-II спрямо ЗК демонстрират редица изследвания (Zalla et al., 2004; Christensen et al., 2006; Arts et al., 2008; Bora et al., 2008; Bora et al., 2009). В съответствие с нашите резултати Ferrier и сътр. не намират статистически значима разлика по отношение на Т инт. между БАР-II и ЗК, напасвани по възраст, пол, ниво на образование, интелект и оценки по HAM-D и YMRS (Ferrier et al., 2004). Аналогични на нашите са и резултатите на Devenci и сътр., които не намират сигнификантна разлика за показателите от теста на Stroop между БАР-II и ЗК (Devenci et al., 2013). Голямо фамилно и паралелно близкочино изследване при пациенти с БАР-P и техни родственици/близнаци показва, че в противоречие на първоначално заложената хипотеза само пациентите имат нарушен инхибиторен контрол, докато родствениците/близнаците не се различават от ЗК по този показател (Kravariti et al., 2009). За съжаление, във фамилното проучване са включвани роднини по първа и втора линия и това поне донякъде подлагана на съмнение достоверността на направените изводи предвид факта, че генетичното отдалечаване от пробанда вероятно е свързано и с намаляване на хипотетичния дефицит в съответния когнитивен домен. Друго изследване при роднини на пациенти с БАР също не демонстрира разлика по отношение на инхибиторния контрол между родственици и ЗК, но за разлика от нас, за оценка на инхибиторния контрол тези автори използват Hayling Sentence Completion Test, и това затруднява съпоставянето на получените резултати (McIntosh et al., 2005).

В обобщение може да се каже, че по време на афективен епизод (независимо от полярността му) пациентите с БАР имат нарушен инхибиторен контрол. По време на

ремисия изпълнението на пациентите значително се подобрява и почти се изравнява с това на здравите контроли. Първородствениците показват изпълнение на теста неразлично от това на здравите контроли. По тези причини може да се приеме, че недобрият инхибиторен контрол е характеристика, свързана предимно с актуалния афективен епизод, а не е характерна за заболяването черта, поради което не може да бъде приеман за ендотип на заболяването.

Тест на Kirby

Тестът на Kirby се използва за оценка на т. нар. импулсивност на избора (предпочитанието) и отразява склонността на индивида да избира по-малки, но получени на момента, спрямо по-големи, но получени по-късно възнаграждения. Изследователската парадигма при тази поведенческа задача се състои от поредица от въпроси, които включват различен размер на възнаграждението и различен времеви интервал (Kirby et al., 1999). Така финално въз основа на отговорите, дадени от изследваното лице, може да се изчисли т. нар. крива на обезценяване, която описва колко бързо стойността на дадено възнаграждение намалява с нарастване на времеви интервал до получаването му. За разлика от други поведенчески парадигми, при DDT обработката на допуснати грешки и заучаването играят минимална роля, тъй като участниците не получават обратна връзка по време на изследването.

Проведеният сравнителен анализ установи, че между пациентите с БАР-М/СЕ, пациентите с БАР-ДЕ, пациентите с БАР-Р, БАР-П и ЗК липсваха статистически значими разлики както по отношение на показателя k -mean, така и по отношение на показателите k -S, k -M и k -L, т.е. пациентите с БАР, независимо от афективното си състояние, не се различаваха от БАР-П и ЗК по нивото си на импулсивност, оценена посредством DDT. Казано с други думи, пациентите с БАР не предпочитаха по-малки, но получени на момента възнаграждения спрямо по-големи, но получени по-късно. Съответно, може да се каже, че биполярните пациенти могат успешно да отлагат получаване на възнаграждения. Аналогично, между групите на ЗК и БАР-П не се установиха статистически значими междугрупови разлики.

В литературата има редица изследвания, които установяват чрез различни поведенчески парадигми по-високи нива на импулсивност при пациенти с БАР в афективен епизод спрямо ЗК. Още тук обаче е уместно да се подчертае, че различните поведенчески парадигми съвсем не оценяват един и същ аспект на импулсивността (Strakowski et al., 2009). Нещо повече, много от тях оценяват и други процеси като обучение, обработка на грешки, чувствителност спрямо варираща вероятност определено събитие да се случи. Ето защо не следва да се очаква резултатите от тях да бъдат еднакви. Това твърдение е подкрепено и от нашите резултати, които не показват наличието на корелация между две различни поведенчески парадигми – теста на Stroop и DDT. По тази причина в по-нататъшното обсъждане сме се спрели единствено на публикациите, в които като средство за оценка на импулсивността е използван DDT или аналогични на него тестове.

При преглед на литературата установихме, че проучванията, използващи DDT за оценка на импулсивността при пациенти с БАР, са относително малко на брой. Всъщност, известно ни е само едно изследване при биполярни пациенти над 18

годишна възраст, което използва DDT. В него Ahn и сътр. демонстрират, че пациенти с БАР I се различават статистически сигнификантно от здрави контроли при изпълнение на този тест (Ahn et al., 2011). Една от причините за тази разлика вероятно е свързана с факта, че в изследването на Ahn и сътр. приблизително 20% от пациентите с БАР имат съпътстваща злоупотреба или зависимост от алкохол, което в специализираната литература се свързва по-високи нива на импулсивност (Petry, 2002; Gut-Fayand et al., 2001), докато в нашето изследване този вид коморбидност е изключващ критерий. От представените данни не става ясно нито на каква възраст се изявява болестта, нито каква е продължителността ѝ и това затруднява допълнително интерпретацията на резултатите. Друго изследване при подрастващи с БАР I (еутимни, в депресивен или хипоманиен/маниен епизод), което използва подобна на нашата парадигма установява, че при пациентите с БАР е налице по-стръмна крива на обезценяване, т.е. те са по-импулсивни в сравнение със здравите контроли (Urosevic et al., 2016). Важна разлика между нашето и цитираното изследване е възрастовият диапазон на изследваните лица - от 13 до 23 години в тяхното изследване и от 19 до 65 години - в нашето, което в известна степен затруднява съпоставимостта на резултатите. Възможно е също така мозъчните структури, ангажирани при изпълнение на DDT, да съзряват на по-късен етап от развитието и затова при подрастващи биполярни пациенти да се установяват разлики спрямо ЗК, а зрелите индивиди с БАР да показват сходни с тези на ЗК умения за отлагане на възнаграждения.

Изследване върху пациенти с БАР в маниен/смесен епизод, в което включващата оценка по YMRS е аналогична на нашата (>20 точки) показва, че пациентите са по-импулсивни спрямо ЗК, когато става дума за предпочитане на по-малки мигновени награди спрямо по-големи, но получени в по-късен момент (Strakowski et al., 2009). Съществена разлика между това проучване и нашето е, че тези автори включват пациенти с коморбидна злоупотреба/зависимост от ПАВ. Публикувано е и продължение на цитираното изследване на същия авторски екип с период на проследяване до една година, в рамките на който пациентите, достигнали до ремисия и тези, влезли в депресивен епизод са оценени отново (Strakowski et al., 2010). При повторното изследване пациентите, които влизат в депресивен епизод, дават сигнификантно по-малък брой импулсивни отговори на delay reward task (DRT) спрямо предходното изследване, когато те са били в маниен епизод, но въпреки това сигнификантната разлика от ЗК се съхранява. За разлика от тях пациентите, които достигат до ремисия, вече не се различават значимо от ЗК (Strakowski et al., 2010). В обобщение може да се каже, че подобно на нас Strakowski и сътр. не установяват разлика между пациенти с БАР-Р и ЗК, но за разлика от нас намират сигнификантни разлики между пациенти по време на афективен епизод и ЗК при изпълнение на DRT. Основната причина за наблюдаваните разлики според нас е същата: включване на пациенти с коморбидитет злоупотреба или зависимост с ПАВ в изследваните от тях групи пациенти. Самите автори намират, че пациентите с коморбидна зависимост от алкохол/други вещества имат сигнификантно по-високи нива на импулсивност, оценена чрез DRT, спрямо пациентите без такава зависимост. След изключването на пациентите с коморбидитет от анализа и повторно сравнение с групата на ЗК става видно, че авторите представят само данните от BIS, която е използвана заедно с DRT в

изследването, а по неясни причини резултатите за DRT не са представени в публикацията (Strakowski et al., 2010). Друга причина, която би могла да обясни установените разлики, е свързана със самата поведенческа парадигма, която - макар и сходна - не е напълно идентична с нашата (тяхната задача е компютризирана, използва изключително кратки времеви отрязъци от порядъка на секунди, използва значително по-малки парични суми, а и по време на изпълнението ѝ на пациентите се дава обратна връзка), поради което не може да се твърди със сигурност, че двете задачи оценяват един и същ аспект на импулсивността (Ahn et al., 2011).

Сравнително нов системен обзор върху пациенти с БАР-Р установява, че едва пет публикации изследват отлагането на възнаграждения като компонент на импулсивността за тази пациентска група. Четири от публикациите използват Iowa Gambling Task като средство за оценка на импулсивността, а за този тест е известно, че за разлика от нашата парадигма той изследва по-скоро процеса на взимане на решения (Newman and Meyer, 2014). По тази причина резултатите от тези две парадигми не са напълно съпоставими. Независимо от това, две от проучванията не намират разлика между биполярните пациенти и ЗК (Yechiam et al., 2008; Martino et al., 2011), докато другите две установяват статистически значима разлика (Malloy-Diniz et al., 2011; Ibanez et al., 2012). В изследването на Malloy-Diniz и сътр. критериите за дефиниране на ремисия са относително високи, поради което е възможно резултатите да са свързани с резидуалната афективна симптоматика, а изследваната група в проучването на Ibanez и сътр. включва само 13 пациента и наличието на междугрупова разлика става видно само при post hoc сравненията. Последното, пето изследване бе вече коментирано по-горе (Strakowski и сътр., 2010). Като цяло, тези проучвания също не демонстрират със сигурност затруднения в отлагането на възнаграждения при биполярни пациенти (Newman and Meyer, 2014). Отново, с друг вид парадигма - The Single Key Impulsivity Paradigm (SKIP), която в известна степен се доближава до използваната от нас, Swann и сътр. намират по-високи нива на импулсивност при пациенти с БАР спрямо здрави контроли (Swann et al., 2009b). Изследването, обаче, включва пациенти с диагноза БАР I и II, пациенти в маниен/смесен/депресивен епизод и в ремисия, както и пациенти със зависимост, поради което резултатите не могат да бъдат съпоставени коректно с нашите (Swann et al., 2009b). Не ни е известно изследване, което да оценява импулсивността чрез DDT при първородственици на пациенти с БАР.

В обобщение може да се направи заключението, че биполярните пациенти по-скоро нямат затруднения при отлагане на възнаграждения, когато става въпрос за парадигми от типа на DDT. За разлика от това, поведенческите задачи, които освен импулсивността изследват и редица други когнитивни процеси, показват сигнификантни разлики спрямо ЗК.

Скала за импулсивност на Barratt

Скалата на Barratt оценява три отделни дименсии на импулсивността – 1) моторна импулсивност, която може да бъде дефинирана като извършване на действие без предварително обмисляне; 2) импулсивност, свързана с липса на планиране, която може да бъде дефинирана като ориентация към настоящето и 3) импулсивност на вниманието, която може да бъде дефинирана като нарушения във фокусирането на

вниманието) (Barratt, 1994; Patton et al., 1995; Stanford et al., 2009). BIS оценява импулсивността предимно като трайна характеристика, но резултатите на отделните субскали се влияят също така и от актуалното афективно състояние (Swann et al., 2007; Swann et al., 2008).

Нашите резултати показаха, че по всички показатели от BIS с най-високи стойности бяха пациенти с БАР, следвани от БАР-П (за BIS-atten) или от групата ЗК (за BIS-total, BIS-non-plan и BIS-motor). Независимо от актуалното афективно състояние пациентите бяха със статистически значимо по-високи стойности по отношение на BIS-total спрямо ЗК ($p = 0,002$) и БАР-П ($p = 0,001$). Аналогично, между пациентите и ЗК бяха намерени статистически значими разлики по отношение на показателя BIS-atten ($p < 0,001$) и BIS-motor ($p = 0,010$). Значими разлики имаше и между пациентите и БАР-П по отношение на BIS-atten ($p = 0,010$) и BIS-motor ($p < 0,001$). За показателя BIS-non-plan беше налице тенденция за достигане на статистическа значима разлика между пациентите и ЗК (0,065) и между пациентите и БАР-П (0,057). Размерът на ефекта за установените междугрупови разлики беше умерен до голям (от 0,667 между пациентите с БАР и ЗК за показателя BIS-total до 0,958 между пациентите с БАР и БАР-П за показателя BIS-motor).

При разделяне на пациентската група в подгрупи според това дали болните бяха в афективен епизод или в ремисия установихме, че пациентите с депресивен/манийен епизод имаха сигнификантно по-високи нива на импулсивност спрямо ЗК (за BIS-total $p = 0,010$; за BIS-atten $p = 0,001$ и за BIS-motor $p = 0,031$), докато пациентите в ремисия бяха с по-високи, но недостигащи сигнификантност стойности на импулсивността спрямо ЗК. Допълнителното анализиране на данните в зависимост от полярността на афективния епизод показа, че манийните пациенти имаха сигнификантно по-високи стойности по отношение на BIS-motor спрямо ЗК ($p = 0,041$), докато пациентите с депресивен епизод имаха сигнификантно по-високи стойности по отношение на BIS-atten спрямо ЗК ($p < 0,001$), т.е. полярността на епизода беше свързана с по-високи стойности на определен компонент от импулсивността. Спрямо БАР-П, пациентите с БАР-М/СЕ имаха сигнификантно по-високи стойности само по отношение на показателите BIS-total ($p = 0,002$) и BIS-motor ($p = 0,026$), а пациентите с БАР-ДЕ имаха сигнификантно по-високи стойности по отношение на BIS-total ($p = 0,015$), BIS-atten ($p = 0,002$) и BIS-motor ($p = 0,028$). Между трите пациентски групи, т.е. пациентите с БАР-М/СЕ, БАР-ДЕ и БАР-Р нямаше сигнификантни разлики за нито един от изследваните показатели. Аналогично, между БАР-П и ЗК липсваха сигнификантни разлики, за който и да е от изследваните показатели. Така настоящите резултати потвърдиха и разшириха установените в предходни по-ранни етапи на разработката разлики между биполярните пациенти и здравите контроли (Хранов, 2015) като показаха, че пациентите, независимо от афективното състояние, имат по-високи нива на импулсивност спрямо ЗК и това позволява да се предполага, че импулсивността е типична за заболяването характеристика, която по време на епизод достига сигнификантно по-високи стойности спрямо ЗК и остава макар и несигнификантно по-висока, по време на еутимия. Интересна беше находката, че двата типа афективни полюси се отличаваха помежду си по конкретен вид импулсивност: по време на манийен епизод беше повишено нивото на моторната импулсивност, докато по време на депресивен епизод по-високо беше

нивото на импулсивността на вниманието. Липсата на разлика, обаче, между БАР-П и ЗК показва, че импулсивността не покрива критериите за ендотип на заболяването. Подобно на нас, редица автори установяват чрез BIS по-високо ниво на импулсивност при биполярни пациенти (Swann et al., 2003; Swann et al., 2004; Swann et al., 2008; Swann et al., 2009a; Peluso et al., 2007; Strakowski et al., 2009; Strakowski et al., 2010; Ahn et al., 2011; Powers et al., 2013; Feki et al., 2016). Т. напр., в изследването на Ahn и сътр., което не взема предвид актуалното афективно състояние на пациентите с БАР, те са оценени като по-импулсивни от здрави контроли. Предвид малкия брой биполярни пациенти ($n = 22$) авторите не са провеждали сравнение между пациенти в зависимост от афективното състояние (Ahn et al., 2011). Аналогично на нашите резултати, те намират по-високи резултати на субskalите BIS-total, BIS-atten и BIS-motor при биполярните пациенти, но за разлика от нас установяват и наличието на статистически значима разлика за показателя BIS-non-plan (Ahn et al., 2011), докато нашите резултати са само с тенденция за достигане на статистическа значимост по този показател. Най-вероятната причина за тази разлика е свързана с факта, че приблизително 20% от изследваните от тях биполярни пациенти имат съпътстваща алкохолна злоупотреба, която се свързва с допълнително покачване на импулсивността (Petry, 2002; Gut-Fayand et al., 2001; Swann et al., 2004). Връзката между коморбидитета с алкохолна злоупотреба/зависимост и по-високото ниво на импулсивност при пациенти с БАР е потвърдена в редица изследвания (Swann et al., 2004; Feki et al., 2016). В подкрепа на нашите съждения са и резултатите на Scholz и сътр., които установяват, че спрямо ЗК пациенти с БАР имат сигнификантно по-високи нива на самооценъчна импулсивност, които обаче след отстраняване от анализа на пациентите с коморбидитет алкохолна злоупотреба/зависимост остават по-високи, но вече без статистическа значимост (Scholz et al., 2016). В тази връзка, изключването от нашето изследване на пациенти с актуална зависимост от ПАВ вероятно отстранява една голяма част от пациентите с БАР с високо ниво на импулсивност. Сходни с нашите резултати са тези и на други авторски екипи, които намират по-високи нива на импулсивност при пациенти с маниен епизод и пациенти с БАР-ДЕ спрямо ЗК (Swann et al., 2004; Peluso et al., 2007). За разлика от нас, обаче, и двата авторски екипа установяват наличие и на значима разлика между манийните/депресивните пациенти и болните в ремисия. Тук следва да се отбележи, че след допълнителен анализ Swann и сътр. установяват, че наблюдаваната разлика между манийните пациенти и болните в ремисия се дължи на негативна корелация между възрастта и показателите от BIS, т.е. аналогично на нас те намират повишена импулсивност при пациенти с БАР, независеща от актуалното афективно състояние (Swann et al., 2004). В друго изследване, подобно на нас Swann и сътр., авторите демонстрират отново наличието на по-високо ниво на импулсивност за показателите от BIS при сравнение на пациенти в маниен епизод/ремисия със ЗК и липса на статистически значима разлика между пациенти в маниен епизод и ремисия (Swann et al., 2003). Разширение на предходните резултати представляват данните от друго изследване на Swann и сътр. при голяма група биполярни пациенти ($n = 114$) и ЗК ($n = 71$), които показват липса на сигнификантна разлика между пациенти с депресивен, хипоманиен, смесен епизод и еутимия по отношение на BIS-total и всяка една от

субскалите на BIS, но наличие на значими отлики при сравнение на пациентите със ЗК (Swann et al., 2009a).

Още в началото на обсъждането на резултатите за групата на еутимните пациенти е важно да се подчертае, че нивото на импулсивност при изследваните от нас пациенти в ремисия е по-високо спрямо ЗК по отношение на всеки един от показателите на BIS, а средната оценка на BIS-total за групата на еутимните биполярни пациенти е почти идентична с тази на пациентите в епизод (62,08 спрямо 62,96), докато средната стойност на ЗК е 56,28, т.е. налице е изразена разлика между пациентите в ремисия и ЗК, но тя не достига статистическа значимост. Фактът, че повечето изследвания в тази област намират статистически значима разлика при сравнение на пациенти с БАР в ремисия със ЗК, е свързан вероятно с разлики в демографските показатели и в параметрите, свързани със заболяването на изследваните пациенти; с липса на изключващ критерий алкохолна злоупотреба в голяма част от изследванията; с разлики в начина на дефиниране на понятието „ремисия” и с липса на контролиране за влиянието на афективна симптоматика.

В системен обзор върху 10 изследвания при еутимни биполярни пациенти, използващи като метод за оценка скалата на Barratt, Newman и сътр. намират, че 8/10 установяват сигнификантни разлики между пациентите с БАР-Р и ЗК по отношение на BIS-total, 8 от тях намират сигнификантно по-високи стойности и на субскалите BIS-non-plan и BIS-motor при пациентите, а 7 - и на субскалата „импулсивност на вниманието”. Докладваният размер на ефекта в тези проучвания за BIS-total е от умерен до голям (Newman and Meyer, 2014). Само две изследвания не намират сигнификантни разлики между биполярни пациенти в ремисия и ЗК (Ibanez et al., 2012; Lewis et al., 2009). В същата посока са и резултатите от скорошен мета-анализ върху 19 изследвания при еутимни пациенти с БАР, в които като средство за оценка на импулсивността е използвана BIS. Авторите установяват по-високо ниво на импулсивност с голям размер на ефекта за всяка една от субскалите на BIS при пациентите спрямо ЗК. За съжаление обаче и в двете разработки авторите не включват като фактор в анализа коморбидитета с алкохолна злоупотреба, поради което трудно може да се прецени категорично дали наблюдаваните сигнификантни разлики се дължат на основното заболяване или са свързани със съпътстващата злоупотреба (Saddichha and Schuetz, 2014). Включването в мета-анализа на проучвания върху нехомогенни от диагностична гледна точка пациенти (БАР I, II и разстройства от биполярния спектър, като дори едно от изследванията парадоксално използва като изключващ критерий БАР I) затруднява допълнително интерпретирането на резултатите, предвид установените например статистически значими разлики по отношение на нивото на импулсивност между пациенти с БАР I и II тип (Sierra et al., 2011; Powers et al., 2013). В друго изследване на еутимни биполярни пациенти при сходни на нашите включващи и изключващи критерии (включително по отношение на коморбидитета с алкохолна злоупотреба), са регистрирани по-високи резултати за всичките показатели от скалата BIS при пациенти с БАР-Р спрямо ЗК (Ekinç et al., 2011). Средната стойност на BIS-total обаче при ЗК е изключително ниска (50 точки), което поставя под съмнение достоверността на даваните отговори или показва, че в изследването са включвани само лица с крайно консервативни нагласи, поради което получените резултати трудно могат да бъдат

генерализирани за общата популация (Ekinçi et al., 2011). Друга причина, която с голяма вероятност е повлияла значимо резултатите, е статистическата обработка на данните, за междугруповите сравнения ние използвахме ANOVA с последващи *post hoc* сравнения, които са доста по-консервативни от използвания от тези изследователи *t*-test. Единственото лонгитудинално проучване, проследяващо пациенти с маниен/смесен епизод в рамките на 1 година установява, че спрямо ЗК пациентите задържат сигнификантно по-високи стойности за почти всички показатели от скалата BIS (с изключение на BIS-atten) и след достигане на ремисия и подобно на нашите резултати нивата на импулсивност при тази група не се различават сигнификантно от нивата при маниейните пациенти (Strakowski et al., 2010).

В заключение, нашите резултати са доста сходни с публикуваните в достъпната ни литература и показват, че биполярните пациенти имат по-високо ниво на импулсивност спрямо ЗК (разлика, достигаща статистическа сигнификантност по време на афективен епизод и налична, но недостигаща сигнификантност по време на ремисия). Причините за липсата на статистическа сигнификантност между еутимните пациенти и ЗК в нашето изследване спрямо други проучвания вероятно са свързани с различния подбор на пациентите, с разлики в начина на дефиниране на ремисия, и най-вече - с изключването на пациенти с коморбидна злоупотреба с ПАВ. Въз основа на гореизложеното може да се направи извод, че импулсивността вероятно е трайна характеристика на заболяването. Все пак, специфично по-високите нива на моторната импулсивност по време на маниен епизод и на импулсивността на вниманието по време на депресивен епизод показват, че афективното състояние също оказва влияние върху естеството на импулсивността. По тези причини считаме, че резултатите от BIS показват, че импулсивността при БАР има елементи както на зависима от афективното състояние черта, така и на трайна характеристика на болестта. Подобно заключение е важно от клинична гледна точка предвид връзката между повишеното ниво на импулсивност и недоброто придържане към терапията при пациенти с БАР по време на ремисия (Belzeaux et al., 2015), по-честия коморбидитет със злоупотреба с ПАВ (Swann et al., 2004), по-ниското ниво на функциониране на пациентите (Jimenez et al., 2012) и по-лошото качество на живот (Victor et al., 2011).

Както може и да се очаква проучванията при първородственици на пациенти с БАР не са така многобройни колкото са изследванията при биполярни пациенти с афективен епизод или в ремисия. Резултатите в известните на автора изследвания са разнопосочни и въз основа на тях трудно може да се заяви категорично, че първородствениците са по-малко импулсивни от пациентите/по-импулсивни от здравите контроли и съответно - че импулсивността може да бъде разглеждана като ендотипен маркер на болестта (Lombardo et al., 2012; Nenna et al., 2013; Wessa et al., 2015). Т. напр. Lombardo и сътр. установяват подобно на нас по-ниски стойности на BIS-total, BIS-non-plan, BIS-atten и BIS-motor при БАР-II спрямо пациенти с БАР-I (при нас - със значима разлика само по отношение на BIS-motor и с тенденция за достигане на сигнификантност по отношение на BIS-total), но за разлика от нас намират сигнификантно по-високи нива на BIS-total, BIS-non-plan и BIS-motor при БАР-II спрямо ЗК (Lombardo et al., 2012). Основната причина за тази разлика вероятно е свързана с включването на лица с анамнеза за голям депресивен епизод в групата първородственици, което в голяма степен опорочава

техните резултати предвид факта, че при оценяване с BIS пациенти с униполярна депресия демонстрират по-високи нива на импулсивност (BIS-total, BIS-non-plan, BIS-atten и BIS-motor) (Lombardo et al., 2012). В друго изследване Henna и сътр., сравнявайки еутимни пациенти с БАР, БАР-П и ЗК, аналогично на нас намират, че БАР-П не се различават сигнификантно от ЗК по показателите BIS-total и BIS-motor, но са със сигнификантно по-ниски стойности по отношение на BIS-total, BIS-motor и BIS-non-plan спрямо еутимни пациенти с БАР (при нас разликата е значима само по отношение на BIS-motor и с тенденция за достигане на сигнификантност по отношение на BIS-total). Интересен е фактът, че и техните данни показват, че групата на БАР-П има по-ниски стойности за BIS-non-plan (макар и недостигащи сигнификантна разлика, както при нашето проучване) спрямо групата на ЗК (Henna et al., 2013). За разлика от нас обаче, Henna и сътр. намират сигнификантно по-високи стойности на BIS-atten в групата на БАР-П спрямо групата на ЗК (Henna et al., 2013), което според нас се дължи на включването на лица със злоупотреба с ПАВ в групата на първородствениците. Wessa и сътр. намират, че БАР-П имат сигнификантно по-високи стойности на BIS-total (данните за субскалите не са представени) спрямо добре напасвана по отношение на възраст, пол и ниво на образование група ЗК (Wessa et al., 2015). При статистическата обработка на данните те използват t-test, а ние - ANOVA с последващи post hoc сравнения, които са доста по-консервативни и това, може да обуславя разликите в резултатите между нашето и тяхното изследване. Освен това, изследваните от тях първородственици са с приблизително 15 години по-млади от включените в нашето изследване.

Като обобщение може да се каже, че изследванията при първородственици на пациенти с БАР са изключително малко на брой до момента, а резултатите от тях са доста разнопосочни. Предвид липсата на сигнификантни разлики между БАР-П и ЗК, нашите данни отхвърлят възможността самооценъчната импулсивност да бъде ендотипен маркер на БАР.

Корелации между показателите от теста на Stroop и скалата на Barratt

Въпреки че при пациентите с БАР беше налице дефицит в изпълнението на теста на Stroop, показателен за затруднен инхибиторен контрол, както и високи нива на импулсивност от самооценъчната скала на Barratt, тези нарушения не корелираха помежду си в нито една от изследваните пациентски групи. Това е в съответствие и с предишни находки, демонстриращи ниска степен на свързаност между самооценъчния поведенчески стил и резултатите от лабораторни задачи (Enticott et al., 2008; Strakowski et al., 2009; Ouzir et al., 2013; Aichert et al., 2012). Аналогични на нашите са и резултатите на други авторски екипи, които не намират корелация между показателите от теста на Stroop и BIS (Powers et al., 2013; Strasser et al., 2016). Възможно е анатомичните области, отговорни за изпълнението на теста на Stroop, да се различават от тези, свързани с компонентите на импулсивността, оценявани посредством BIS. Това от своя страна навежда на мисълта, че импулсивността, оценена чрез поведенчески задачи и чрез самооценъчни въпросници отразява различни нейни аспекти и разкрива мултидимензионалният ѝ характер.

В заключение, настоящето изследване намира, че импулсивността при БАР може да бъде разглеждана както като характеристика, зависеща от актуалното афективно състояние (предвид сигнификантно по-високите стойности на ТЗ и Т инт. от теста на Stroop и показателите от BIS по време на афективен епизод), така и като черта, присъща на самото заболяване (предвид по-високите макар и недостигащи сигнификантна разлика стойности на показателите от BIS по време на ремисия). Предвид липсата на значими разлики между първородствениците и здравите контроли както по отношение на показателите от теста на Stroop, така и по отношение на показателите от BIS, импулсивността категорично не покрива изискваните критерии за ендотип на болестта.

Импулсивност – клинична значимост

Анализът на данните показва, че във всяка една от групите на пациентите, независимо от актуалното им афективно състояние, процентът на лица с оценка по BIS-total ≥ 72 беше по-голям в сравнение с групите на ЗК и БАР-П, поради което можеше да бъде направен извода, че значително по-голям брой лица сред пациентите могат да бъдат определени като високо импулсивни. От данните, получени по субскалата „импулсивност на вниманието”, впечатление правеше високият процент лица сред пациентите с БАР-ДЕ с резултат ≥ 21 точки (60%). Независимо от факта, че сред пациентите с БАР-М/СЕ този процент беше значително по-нисък, той все пак беше сигнификантно по-висок спрямо групата на пациентите с БАР-Р. Импулсивността на вниманието изглежда беше най-характерна за пациентите по време на депресивен епизод, но процентът на лица с резултат по BIS-atten ≥ 21 точки беше по-голям и в другите пациентски групи спрямо групите на БАР-П и ЗК. Това от своя страна показва, че високото ниво на импулсивност на вниманието е клинично значимо при голям процент от пациентите и при това - не само по време на афективен епизод. Аналогично на данните за BIS-total, процентът изследвани лица с резултат ≥ 26 точки по субскалата за моторна импулсивност беше по-висок при всяка една от групите пациенти, независимо от полюса на афективния епизод, но също така беше по-висок и при пациентите с БАР-Р спрямо БАР-П и ЗК. Казано по-просто, значителен относителен дял от пациентите бяха с клинично значимо високо ниво на импулсивност не само по време на епизод, но и по време на ремисия.

Подобен на нашия анализ провеждат Feki и сътр., които приемат същия праг от 72 точки за BIS-total и установяват, че 55% от пациентите в тяхната извадка могат да бъдат определени като високо импулсивни (Feki et al., 2016). Почти два пъти по-големият брой болни с BIS-total над 72 точки спрямо нашите резултати е свързан вероятно с факта, че малко повече от една пета от пациентите им имат съпътстваща алкохолна злоупотреба или зависимост. Липсата на информация относно възрастта на изява и продължителността на заболяването при пациентите в тяхното изследване също така затруднява интерпретацията на получените резултати (още повече предвид представената значима корелация между възрастта на изява на болестта и нивото на импулсивност) (Feki et al., 2016).

Тези резултати, както и установяването на значима връзка между нивото на импулсивност и броя на манийните и депресивните епизоди ни накарва да се замислим дали групата на пациентите е хомогенна по отношение на показателя

импулсивност и дали не включва в себе си твърде различаващи се подгрупи: пациенти със значително по-високо ниво на импулсивност спрямо ЗК и пациенти с ниво на импулсивност, сходно с това на ЗК. Такава хетерогенност по отношение на неврокогнитивните функции е докладвана и от други автори. Т. напр., Martino и сътр. намират, че 30% от изследваните от тях пациенти не могат да бъдат разграничени от ЗК по отношение на изпълнението на определени когнитивни тестове, а други 30% се справят доста по-лошо с тестовете от очакваното по литературни данни (Martino et al., 2014). Следователно, докладването само на средните стойности и размера на ефекта при сравнението на пациенти със ЗК понякога може да доведе до размиване на резултатите и така липсата или наличието на сигнификантна разлика между двете групи всъщност да отразява смесването в една група на пациенти с високо и ниско ниво на импулсивност.

Протичане на заболяването и импулсивност

Поради установената в логистичния регресионен анализ връзка между броя на афективните епизоди и нивото на импулсивност решихме да сравним директно пациентите с ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода, пациентите с < 3 депресивни и < 3 манийни епизода и ЗК. Нашите резултати показаха, че пациентите с ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода имат сигнификантно по-високи резултати за всички показатели от BIS спрямо ЗК и по-високи стойности на BIS-total, BIS-atten и BIS-motor спрямо групата на пациенти с < 3 депресивни и < 3 манийни епизода. Тази находка категорично показва съществуването на връзка между броя афективни епизод и нивото на самооценъчна импулсивност. За резултатите от теста на Stroop такива разлики не бяха установени и съответно всички пациенти се различаваха сигнификантно от здравите контроли независимо от броя преживени афективни епизоди.

Публикациите, изследващи връзката между афективните епизоди и импулсивността, не са много на брой. Все пак, разделяйки пациентите по сходен на нашия начин в две категории с много и с малко афективни епизоди Swann и сътр. намират аналогично на нас, че групата на пациентите с много епизоди има значително по-висок резултат за BIS-total. Освен това авторите установяват, че големият брой афективни епизоди са значим предиктор по отношение на нивото на BIS-total, BIS-non-plan и BIS-motor (Swann et al., 2009a). За разлика от нас Feki и сътр. не намират връзка между броя на афективните епизоди и нивото на импулсивност при пациенти с БАР с маниен, депресивен епизод или в ремисия. Най-вероятната причина за тази разлика е свързана с факта, че ние не провеждахме статистическия анализ с точния брой епизоди, а приехме, че пациентите принадлежат към една от две групи според това дали имат под или над 3 депресивни и манийни епизода. Освен това ние сме изследвали чрез логистичен регресионен анализ връзката между показателя брой афективни епизоди и нивото на импулсивност, като сравняваме и допълнително групите пациенти със ЗК, докато Feki и сътр. провеждат единствено корелационен анализ между точния брой афективни епизоди и BIS-total (Feki et al., 2016).

Така нашите резултати подкрепят схващането за съществуване на връзка между импулсивността и броя вече преживени афективни епизоди, но каква точно е посоката на тази връзка - дали по-големият брой епизоди води до покачване на нивото на

импулсивност или пациентите, които са по-импулсивни имат по-лош ход на болестта и съответно - по-чести епизоди, трудно би могло да бъде определено. Предвид факта, че повечето изследвания (включително и нашето), оценяващи импулсивността при биполярни пациенти са напречни, а не лонгитудинални, не може със сигурност да се твърди дали отликите по отношение на резултатите от BIS се дължат на различното афективно състояние, в което са оценявани пациентите, или касаят разлики в показателите, свързани със самото заболяване – например, по-тежко протичане на заболяването и по-голям брой афективни епизоди или са израз на биологични фактори, предразполагащи към по-тежко протичане на заболяването.

Меки неврологични белези

До момента изследванията на МНБ при пациенти с БАР I, независимо от актуалното им афективно състояние, но с прецизно формирани от клинична гледна точка групи, са сравнително малко на брой, а проучванията при техни първородственици са единични. Именно по тези причини ние си поставихме за цел да сравним степента на клинична изява на МНБ при пациенти с БАР в афективен епизод (маниен/смесен или депресивен), в ремисия, при първородственици на пациенти с БАР и сред контролна група здрави лица.

Така настоящите резултати потвърдиха и разшириха установените в предходни по-ранни етапи на разработката разлики между биполярните пациенти и ЗК по отношение на показателя MNS-total (Хранов, 2015): пациентите с БАР-Е имаха по-голям брой MNS-total спрямо ЗК, а допълнителното разделяне на групата на две подгрупи (пациенти в депресивен и маниен епизод) показва, че пациентите с БАР-ДЕ имат по-изразена неврологична дисфункция спрямо пациентите с БАР-М/СЕ, като обаче и двете групи продължават да имат сигнификантно по-голям брой MNS-total спрямо ЗК. Аналогично на пациентите с БАР-Е и пациентите с БАР-Р имаха по-голям брой MNS-total спрямо ЗК, но при тях тази разлика беше само с тенденция за достигане на статистическа значимост ($p = 0,11$). Тук е важно да се отбележи, че между пациентите с БАР-Е и пациентите с БАР-Р не беше установена статистически значима разлика по отношение на показателя MNS-total. От друга страна, пациентите в депресивен и в маниен епизод не се различаваха сигнификантно по между си по този показател. Ето защо от нашите резултати може да се направи извод, че по-големият общ брой MNS вероятно представлява трайна характеристика на БАР. Допълнителното влошаване на изразеността на неврологична дисфункция по време на депресивен епизод показва, че MNS-total се влияят в известна степен също и от клиничното състояние. С по-малък общ брой MNS спрямо групите на пациентите, но с по-голям брой спрямо групата на ЗК се подреди групата на БАР-П, въпреки че при тях не бе регистрирана сигнификантна разлика както спрямо ЗК ($p = 0,67$), така и спрямо пациентите с БАР-Р ($p = 0,916$).

Така нашите резултати показват, че показателят MNS-total не покрива напълно критериите за ендотип на БАР, като е възможно това да се дължи на относително малкия брой първородственици.

Доста сходни, но все пак не идентични бяха разликите между групите по отношение на MNS-motor. Техният брой беше по-голям в групата пациенти в афективен епизод, като

отново пациентите с БАР-ДЕ имаха по-изразена неврологична дисфункция, отколкото пациентите с БАР-М/СЕ, а двете групи се различаваха сигнификантно спрямо ЗК. Пациентите с БАР-Р имаха по-голям брой MNS-motor спрямо ЗК, обаче в този случай разликата имаше и статистическа значимост. Интересно е, че неврологичната дисфункция по този показател беше доста по-изразена при пациентите с БАР-ДЕ, като съответно беше налице статистически значима разлика между пациентите с БАР-ДЕ и пациентите с БАР-Р, а и разликата между пациентите с БАР-ДЕ спрямо пациентите с БАР-М/СЕ почти достигна статистическа значимост ($p = 0,069$). Тук, за разлика от MNS-total беше открита и статистически значима разлика при сравнение на групата БАР-П със ЗК, както и между БАР-П спрямо двете групи в афективен епизод. Сигнификантна разлика липсваше единствено между БАР-П и БАР-Р, което вероятно се дължи на относително малкия брой изследвани първородственици.

Предвид факта, че пациентите, независимо от актуалното им афективно състояние, имаха сигнификантно по-голям брой MNS-motor спрямо ЗК, ние смятаме, че показателят MNS-motor може да бъде разглеждан като трайна характеристика на заболяването. Освен това, резултатите ни подкрепят хипотезата, че показателят MNS-motor вероятно представлява ендотип на БАР.

По отношение на показателя MNS-sensory пациентите с БАР-Е имаха най-изразен дефицит в сравнение с всички други изследвани групи като отново пациентите с БАР-ДЕ бяха по-засегнати от пациентите с БАР-М/СЕ, но наблюдаваната разлика не достигна статистическа значимост. И двете групи пациенти в афективен епизод имаха значимо по-голям брой MNS-sensory спрямо ЗК и пациентите с БАР-Р. Броят на MNS-sensory беше почти еднакъв при БАР-Р и БАР-П, като статистически значима разлика липсваше както при сравнение на БАР-Р със ЗК, така и между БАР-П и ЗК.

По тези причини за MNS-sensory може да се каже, че е по-скоро зависим от конкретното афективно състояние параметър, както и че не покрива критериите за ендотип на БАР.

В съпоставка със ЗК броят на MNS-complex беше по-висок както при пациентите в депресивен, така и при тези в маниен епизод. Между пациенти с БАР-ДЕ и пациентите с БАР-М/СЕ липсваше сигнификантна разлика. Пациентите в афективен епизод имаха сигнификантно по-голям брой MNS-complex, отколкото ЗК и БАР-П. Както пациентите с БАР-Р, така и БАР-П имаха по-голям брой MNS-complex, отколкото ЗК, но разликата не достигна статистическа значимост. За този показател беше налице сигнификантна разлика както между пациентите с БАР-ДЕ спрямо БАР-Р, така и между пациентите с БАР-М/СЕ и БАР-Р.

Предвид факта, че пациентите по време на актуален афективен епизод, независимо от полярността му, имаха значимо по-голям брой MNS-complex спрямо ЗК, както и че пациентите в ремисия имаха по-голям брой MNS-complex спрямо ЗК, въпреки че тази разлика не достигна статистическа значимост, показателят MNS-complex вероятно представлява трайна характеристика на заболяването. Нашите резултати също така показват, че MNS-complex не покрива критериите за ендотип на заболяването.

По отношение на показателя MNS-orientation пациентите с БАР-Е имаха по-изразен дефицит, отколкото пациентите с БАР-Р, които от своя страна имаха по-голям брой MNS-orientation спрямо ЗК и БАР-П. ЗК и БАР-П имаха приблизително еднакъв брой

MNS-orientation. Статистически значима разлика обаче беше установена само между пациентите с БАР-ДЕ спрямо ЗК и БАР-П.

Следователно този показател вероятно е зависим от актуалното афективно състояние и е типичен единствено за периодите на депресия. Ето защо MNS-orientation също не изпълнява критериите за ендотип на БАР. Изследваните групи не се различаваха статистически по показателя MNS-hard.

В обобщение, сред изследваните параметри единствено MNS-motor покри напълно критериите за ендотип на БАР. Предвид факта, че броят на MNS-total, и MNS-complex беше сигнификантно по-висок при пациентите с БАР-Е спрямо ЗК и БАР-П, както и че пациентите с БАР-Р имаха по-голям брой MNS-total и MNS-complex спрямо ЗК (въпреки че разликата не достигаше статистическа значимост), а БАР-П имаха по-голям брой MNS-total и MNS-complex, отколкото ЗК (въпреки че разликата не достигаше статистическа значимост) е възможно причината тези показатели да не покриват напълно критериите за ендотип да е свързана с броя на включени в групите лица, който е твърде малък, за да могат наблюдаваните разлики да извият статистическа значимост.

Още в началото на тази част от обсъждането искаме да подчертаем, че важна разлика между цитираните по-долу изследвания и нашето е, че в тях за оценка на МНБ са използвани скали, различни от използваната тук, което силно затруднява детайлния анализ на резултатите и в известна степен прави съпоставимостта им спорна.

Аналогично на нашето и редица изследванията на други екипи намират по-голям брой МНБ при пациенти с афективни разстройства и в частност - с БАР - спрямо ЗК (Nasrallah et al. 1983; Manschreck et al., 1984; Cherian et al., 1989; Negash et al., 2004; Praharaj et al., 2005). Т. напр., Manschreck и сътр. намират при пациенти с афективно разстройство, че при съпоставка със ЗК съотв. 9,5% и 14% от болните имат по-изразена неврологична дисфункция в домените моторна координация и сензорна интеграция (Manschreck et al., 1984). Zhao и сътр. сравняват три групи много добре напасвани по пол, възраст, ниво на образование и интелект пациенти с шизофрения, униполярна депресия и БАР със ЗК, и получават резултати, сходни с нашите, а именно че биполярните пациенти имат по-голям брой МНБ, отколкото ЗК в домена моторна координация и сензорна интеграция (Zhao et al., 2013). Те установяват също така, че въз основа на МНБ 77,5% от пациентите могат да бъдат правилно причислени към групата на шизофренните и биполярните пациенти, т.е. разграничени от униполярните пациенти и ЗК, а при сравнение между трите диагностични групи униполярните пациенти могат да бъдат разграничени успешно в 86,7% от случаите (Zhao et al., 2013). Тези резултати подкрепят идеята, че оценката на МНБ може да бъде използвана успешно в диференциално-диагностичния процес и при разграничаването на пациенти с униполярна от такива с биполярна болест. Сходни с нашите са и резултатите на Negash и сътр. при пациенти с БАР I със значимо по-ниско ниво на образование спрямо ЗК, които намират, че пациентите имат по-голям брой МНБ в домените моторна координация, сензорна интеграция и моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия (Negash et al., 2004). Лонгитудинално проучване на пациенти с първи психотичен епизод за период на проследяване от две години установява, че както при първичното, така и при повторното изследване всички

пациенти, независимо от диагностичната група (шизофрения, биполарно афективно разстройство и друга психоза) имат по-голям брой МНБ (сензорни, моторни и моторната последователност в рамките на комплексни действия) спрямо ЗК (Mayoral et al., 2012). Основен проблем при всички цитирани дотук изследвания е, че включените пациентски групи са крайно нехомогенни. Така, в първото проучване са включени пациенти с униполарна болест, биполарна болест и шизоафективно разстройство (Manschreck et al., 1984), във второто пациентите с различни диагнози са разделени в отделни групи, но не става ясно дали пациентите с БАР са изследвани по време на афективен епизод или в ремисия (Zhao et al., 2013), в третото е направен само анализ дали клиничното състояние (единичен епизод в момента в ремисия; множество епизоди в момента в ремисия; в момента актуален единичен афективен епизод; множество епизоди + актуален в момента афективен епизод) като категориен показател оказва влияние върху броя МНБ (Negash et al., 2004), а в четвъртото в биполарната група пациенти са включени само психотични болни, отново независимо от конкретния афективен епизод, което е в пълно съответствие с дизайна на проучването, но пречи за генерализирането на резултатите към всички пациенти с БАР (Mayoral et al., 2012).

Аргумент, подкрепящ хипотезата, че МНБ и по-специално - МНБ от домен моторна координация могат да бъдат разглеждани като трайна характеристика на БАР, представляват резултатите от лонгитудинално проучване при лица, оценени първично на 7-годишна възраст и повторно - на 17-годишна възраст, от което става видно, че наличието на МНБ от домен моторна координация на 7-годишна възраст са предиктивни 10 години по-късно в живота за изявата на афективни разстройства (Shaffer et al., 1985). Това показва, че МНБ са установими още в ранно детство, дълго преди началото на афективно разстройство и въпреки че вероятно намаляват изразеността си в хода на мозъчното зреене (Mayoral et al., 2012), най-вероятно никога не достигат нивото на здравите лица. Тези дискретни неврологични отклонения най-вероятно се дължат на отклонения в мозъчното зреене през критични фази на развитието и намират клиничен израз на когнитивно и поведенческо ниво.

Все пак, в литературата откриваме и изследвания, които взимат предвид афективното състояние на пациентите и сравняват пациенти с БАР в депресивен/маниен/смесен епизод или ремисия със ЗК. Т. напр., подобно на нас Praharaj и сътр. установяват, че пациенти в маниен епизод (включените пациенти в депресивен епизод са само двама в тяхната извадка) имат по-голям брой МНБ, отколкото ЗК (Praharaj et al., 2005). Аналогично, Nasrallah и сътр. установяват, че пациенти в маниен епизод имат значително по-голям брой МНБ спрямо ЗК, който обаче не се различава от броя МНБ при шизофренни пациенти (Nasrallah et al., 1983).

Публикуваните резултати от изследвания на пациенти в афективен епизод не са особено многобройни, но такива изследвания на пациенти в ремисия и при първородственици на пациенти с БАР почти липсват в достъпната ни литература. Известни са ни само 4 публикации при оформена отделна група еутимни пациенти (Bas et al., 2015; Goswami et al., 2006; Sharma et al., 2016; Mrad et al., 2016), а не като част от група, включваща например и пациенти в афективен епизод, както и 4 публикации при първородственици на пациенти с БАР (Tobar and Hazem, 2008; Sharma et al., 2016; Mrad et al., 2016; Sheshtawy et al., 2016).

Bas и сътр. изследват добре напасвани по пол и възраст пациенти с БАР I в ремисия, дефинирана по сходен на използвания от нас начин, и подобно на нас установяват на първо място, че пациентите имат по-голям брой МНБ спрямо ЗК и се справят по-лошо с теста на Stroop и на второ място - че броят МНБ корелира положително с изпълнението от теста на Stroop (Bas et al., 2015).

Goswami и сътр. оценяват изразеността на неврологична дисфункция при еутимни пациенти с БАР и ЗК и установяват аналогично на нас значително по-голям брой МНБ при пациентите, както и сигнификантно по-голям процент лица с резултат над конкретна гранична стойност (в случая - 15 точки) в пациентската група спрямо ЗК (Goswami et al., 2006). Друг резултат в същото изследване, който е в унисон с нашите резултати, е установената положителна корелация между нарушенията в езекутивните функции и изразеността на неврологичната дисфункция, измерена посредством скалата за МНБ. Тази връзка показва, че вероятно едни и същи мозъчни области са отговорни за наблюдаваните отклонения в определени езекутивни функции и за изявата на конкретни МНБ (Goswami et al., 2006). Въпреки че резултатите на Goswami и сътр. са сходни с нашите, все пак е важно да се спомене, че авторите включват като част от групата на ЗК роднини на пациентите в ремисия. Вземайки предвид данните за фамилната асоциираност на МНБ, обединяването в една група на роднини на пациенти с БАР и ЗК вероятно води до изкривяване на резултатите.

Sharma и сътр. изследват пациенти с БАР-Р, техни първородственици и ЗК и намират подобно на нас по-голям брой МНБ за домена моторна координация, сензорна интеграция и моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия при пациентите спрямо ЗК. За разлика от нас обаче, те намират статистически значима разлика между пациентите и техните първородственици (в домените „моторна координация” и „моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия”) и не установяват сигнификантна разлика между първородствениците и ЗК за нито един от домените на МНБ, докато ние намираме такава за домена „моторна координация” (Sharma et al., 2016). Една от причините, поради която нашите и техните резултати се различават в известна степен е може би свързана с факта, че тяхната група първородственици са роднини на изследваните пациенти за разлика от нашето изследване, при което не всички лица в групата на първородствениците бяха в роднинска връзка с пациентите. Друга причина за намерените разлики би могла да се дължи на различните критерии, използвани за дефиниране на ремисия, т.к. в тяхното проучване „ремисия” е дефинирана като „резултат по HAM-D под 7 точки и по YMRS под 12 точки” (Sharma et al., 2016).

Доста сходно на нашето, но без група пациенти в афективен епизод е изследването на Mгад и сътр., в което са оценени пациенти с БАР I в ремисия (с близки до нашите критерии), техни първородственици и ЗК. Авторите установяват подобно на нас, че биполярните пациенти имат по-голям общ брой МНБ, както и по-голям брой МНБ в домена моторна координация спрямо ЗК, но за разлика от нас намират и сигнификантни отлики в домените моторна интеграция, сензорна интеграция и неволеви движения. Сравнявайки групата на биполярните пациенти с тази на първородствениците авторите намират и статистически значима разлика по отношение на общия брой МНБ. Освен това подобно на нас авторите намират, че БАР-II се

различават значимо от ЗК по отношение на броя МНБ от домен „моторна координация”, но противно на нас намират и разлика в общия брой МНБ, както и в домена „сензорна интеграция” (Mrad et al., 2016). Някои от причините, които биха могли да обяснят разликите в резултатите на двете изследвания, са свързани с демографските характеристики на групите. Т. напр., средната продължителност на образование в тяхната група пациенти в ремисия е с около 5 години по-малка от стойността ѝ в нашето, а средната възраст на изява на заболяването в тяхната група пациенти е приблизително 22 години, докато в нашата група пациенти в ремисия е близо с 5 години по-висока. Но основната причина според нас е свързана с факта, че в двете изследвания е използвана различна скала за оценка на МНБ, което силно затруднява съпоставимостта на резултатите.

Tobar и Hazem изследват първородственици на пациенти с шизофрения, БАР с психотични симптоми и БАР без психотични симптоми и ЗК като установяват, че и двете групи първородственици на пациенти с БАР имат повече МНБ, отколкото ЗК (Tobar and Hazem, 2008). Сравнението между нашите и техните данни по домени е невъзможно, тъй като чрез факторен анализ авторите установяват, че всеки един от МНБ може да бъде причислен към един от четири фактора, които са специфични за тяхното изследване и не анализират данните си след изчисляване по стандартния за използваната от тях скала метод (Tobar and Hazem, 2008).

Различни от нашите са и резултатите на Sheshtawy и сътр., които не намират МНБ при деца с един родител с диагноза БАР (Sheshtawy et al., 2016). Тук важна отлика с нашето изследване е възрастта на групите – тези автори изследват деца, сред които приблизително една трета все още не посещават училище.

В обобщение може да се каже, че от една страна нашите данни установяват подобно на други автори, че пациентите с БАР имат по-голям брой МНБ, т.е. имат дискретна неврологична дисфункция спрямо ЗК - както по време на афективен епизод, така и по време на ремисия, т.е. МНБ могат да бъдат считани за трайна характеристика на заболяването. От друга страна, независимо от афективното им състояние биполярните пациенти изявяват по-голям брой МНБ в сравнение с БАР-П, които пък имат повишен брой МНБ спрямо ЗК. По тези причини нашите данни подкрепят хипотезата, че МНБ и по-конкретно - тези от домен „моторна координация” могат да бъдат приемани за ендотип на заболяването.

Корелации между оценките от скалата за меки неврологични белези и теста на Stroop

За групата на пациентите с БАР-М/СЕ беше налице положителна корелация между Т инт. и MNS-total, MNS-motor, MNS-sensory и MNS-complex; за групата на пациентите с БАР-ДЕ - положителна корелация между Т инт. и MNS-orientation; за групата на пациентите с БАР-Р – умерена положителна корелация между Т инт. и MNS-sensory; за групата на БАР-П - положителна корелация между Т инт. и MNS-total, MNS-motor и MNS-sensory и за групата на ЗК - положителна корелация между Т инт. и MNS-total, MNS-motor и MNS-orientation.

В обобщение, тези корелации ясно показват, че Т инт. и конкретни МНБ вероятно оценяват един и същ патологичен процес и съответно - дисфункция на конкретни

мозъчни области. Нашите данни подкрепят хипотезата за съществуването на връзка между по-големия брой МНБ и наличието на дефицит в инхибиторния контрол, което е в съответствие с резултатите на други автори, демонстриращи по-лошо изпълнение на теста на Stroop при лица с по-изразена неврологична дисфункция (Cai et al., 2013). При деца с хиперактивност и дефицит на вниманието също е установена корелация между по-големия брой моторни МНБ и нарушения инхибиторен контрол, изследван посредством теста на Stroop (Chan et al., 2010b). За разлика от описаните многобройни корелации между оценките от скалата за МНБ и показателите от теста на Stroop, между оценките от скалата за МНБ и показателите от BIS такива почти липсваха, налице беше единствено корелация между BIS-total и MNS-motor при пациентите с БАР-ДЕ. В контекста на липсата и на значими корелации между показателите от BIS и теста на Stroop смятаме, че анатомичните области, свързани с импулсивността, оценена чрез BIS са различни от тези, подлежащи дискретната неврологична дисфункция и нарушения контрол върху интерференцията при пациенти с БАР.

Невролептично лечение и меки неврологични белези

За да проверим дали приемът на невролептик оказва влияние върху броя на МНБ, решихме да разделим пациенти на две подгрупи според това дали провеждаха или не провеждаха лечение с невролептик. След сравнителен анализ установихме, че липсват междугрупови разлики по които и да е от показателите от скалата за МНБ.

Нашите данни са в съответствие с тези на други колективи, които не установяват междугрупови разлики по отношение на общия брой МНБ при лекувани и нелекувани с психотропни медикаменти пациенти с БАР, както и между лекуваните с невролептик, невролептик и стабилизатор на настроението или само със стабилизатор на настроението пациенти, което отново потвърждава предположението, че броят МНБ не е епифеномен на лечението (Heinrichs and Buchanan, 1988; Gupta et al., 1995; Praharaaj et al., 2005; Noroozian et al., 2009). Лонгитудиналното проследяване на пациентите демонстрира, че изразеността на МНБ е относително стабилна във времето и не зависи от провежданото медикаментозно лечение (Scheffer et al., 2004; Chen et al., 2005). Все пак, има и публикации, които намират връзка между приема на невролептици и по-големия брой МНБ (Mukherjee et al., 1984; Gupta et al., 1995; Praharaaj et al., 2005). Т. напр. Mukherjee и сътр. установяват положителна корелация между кумулативната невролептична експозиция и наличието на аграфестезия, което вероятно се дължи на приема на типични невролептици. Установена е и връзка между по-големия брой „твърди“ МНБ и приема на невролептици (Praharaaj et al., 2005), чийто брой в нашето изследване не е статистически различен между изследваните групи. Това от своя страна налага заключението, че по-големият брой МНБ при пациентите с БАР най-вероятно не се дължи на приема на невролептици, а е обусловен или от самото заболяване, или е свързан с отклонения в невrorазвитието.

Невроанатомия на БАР

На първо място нашите резултати показаха, че пациентите с БАР, независимо от афективното им състояние, имат по-високо ниво на самооценъчна импулсивност. Оценките от BIS не корелираха нито с показателите ТЗ и Т инт. от тест на Stroop, нито

с показателите от скалата за оценка на МНБ (с изключение на една-единствена корелация). Някои проучвания демонстрират съществуването на връзка между самооценъчната импулсивност и зони в областта на префронталния кортекс, горния, средния и долния темпорален гирус и хипокампа (Hoptman et al., 2004; Romero et al., 2010; Liu et al., 2010; McDonald et al., 2017), но редица други не успяват да свържат самооценъчната импулсивност с конкретни мозъчни области и приемат, че предвид самооценъчното естество на скалата, резултатите от нея не могат да бъде свързани със строго определени невроанатомични зони (Scholz et al., 2016). Естествено друго възможно обяснение е, че самооценъчната импулсивност зависи от други, различни от свързаните с изпълнението на теста на Stroop и МНБ мозъчни области. В подкрепа на тази хипотеза са и резултатите на други автори, които намират че обемът на ростралната част на АСС корелира негативно с моторната импулсивност при пациенти с БАР (Matsuo et al., 2009), а изпълнението на теста на Stroop (в неговия когнитивен цифров вариант) предизвиква активация на дорзалната част на АСС (Bush et al., 1998; Whalen et al., 1998). Така нашите резултати подкрепят схващането, че самооценъчната импулсивност зависи от мозъчни области, различни от тези, свързани с МНБ и теста на Stroop. При анализа на данните установихме също така, че групата на първородствениците на пациенти с БАР не се различава от групата на здравите контроли по нито един от показателите от BIS, което смятаме, че се дължи поне отчасти на ретроспективния и самооценъчен начин на изследване на импулсивността чрез BIS. Друго обяснение за липсата на значима разлика между тези две групи, вероятно може да бъде търсено в съществуването на компенсаторен механизъм - повишена активност или увеличен обем на мозъчните структури, свързани с контрола върху импулсите – при първостепенните родственици, който да се явява протективен фактор спрямо изявата на импулсивно поведение при тази високо рискова група. В тази връзка скорошен обзор върху изследвания, оценяващи кортикалните и субкортикалните абнормности в сивото мозъчно вещество при първостепенни родственици на пациенти с БАР спрямо здрави контроли, установява, че родствениците имат по-голям обем на инсуларната кора и IFG (Nery et al., 2013). Резултатите от морфометрично проучване при пациенти с БАР и здрави контроли показват, че по-високите резултати от BIS при групата на здравите контроли са асоциирани с по-тънък кортекс на инсулта, долния, средния и медиалния фронтален гирус, докато по-високите резултати от BIS при пациентската група са свързани с по-голяма дебелина на инсуларния кортекс като едновременно с това кортексът на всяка една от тези четири структури е по-тънък при пациентите в сравнение със здравите контроли (Tu et al., 2017).

На второ място, между пациентите с БАР и здравите контроли липсваха междугрупови разлики при изпълнение на теста на Kirby. Това в известна степен беше в противоречие с нашите очаквания предвид факта, че 1) обработката на информация, свързана с възнаграждения при биполярни пациенти се свързва с промени в активността на стриатума, амигдалата, орбитофронталния и вентролатералния префронтален кортекс и 2) изборът на малки, получени веднага награди при DDT се свързва с активация на вентралния стриатум и медиалния префронтален кортекс, а изборът на по-големи, но отложени във времето възнаграждения се свързва с активация на части от париеталния кортекс, дорзолатералния префронтален кортекс, вентролатералния префронтален

кортекс и орбитофронталния кортекс (McClure et al., 2004; Chamberlain and Fineberg, 2015), като от превалиращата активност на една от тези две системи – лимбичната “импулсивна” система и кортикалната фронтно-париетална “рефлексивна” система - зависи крайното решение на участващото в изследването лице (Bechara, 2005). Така нашите резултати подкрепят хипотезата, че при пациенти с БАР липсват нарушения в този регулаторен механизъм, поради което болните нямат затруднения при субективното изчисляване на възможното възнаграждение и взимането на съответното решение или казано с други думи активността на кортикалната фронтно-париетална “рефлексивна” система превалява над активността на лимбичната “импулсивна” система.

На трето място, нашите резултати демонстрираха, че при пациенти с БАР сигнификантно по-високи стойности на ТЗ и Т инт. се наблюдават само по време на афективен епизод, докато в ремисия изпълнението на пациентите макар и по-лошо все пак беше сходно с това на здравите контроли. Спрямо здрави контроли значимо по-голям брой МНБ се установиха при пациентите с БАР както по време на афективен епизод, така и по време на ремисия. При изследваните пациентски групи беше намерена положителна корелация между показателите ТЗ/Т инт. и MNS-total, MNS-motor, MNS-sensory, MNS-complex и MNS-orientation, което е в съответствие с резултатите и на други авторски екипи, които намират положителна корелация между броя МНБ и когнитивното изпълнение в определени домени (Goswami et al., 2006; Chan et al., 2009). Ние смятаме, че наблюдаваните разлики в резултатите между теста на Stroop и скалата за МНБ вероятно се дължат на самото естество на двата теста, като скалата за МНБ успява да установи както по-изразени, така и по-леки отклонения в неврологичния статус. За разлика от тях отклонението в изпълнението на теста на Stroop, което вероятно е следствие на същата невропатология, все пак при еутимните пациенти не достига значима разлика спрямо здравите контроли в резултат на по-слабо изразената неврологична дисфункция при тях (видно от сигнификантно по-малкия брой MNS-sensory и MNS-complex в групата на пациентите по време на ремисия спрямо групата на пациентите по време на афективен епизод). При здрави доброволци тестът „юмрук-страна-длан”, който е част от MNS-complex, се свързва с повишена функционална свързаност между сензомоторния кортекс и долния и средния фронтален гирус (Rao et al., 2008) и води до активирането на зони, сходни на тези, установими по време на изпълнение на теста на Stroop, за който отново от изследвания при здрави доброволци е известно, че се свързва с активирането на АСС, средния и долния фронтален гирус (Banich et al., 2000; Mead et al., 2002; Langenecker et al., 2004). Други структури, често свързвани с изразеността на МНБ, са церебелумът, таламусът и базалните ганглии (Dazzan et al., 2006; Zhao et al., 2014), а нарушенията в контрола върху интерференцията също често се асоциират с дисфункция на базалните ганглии (Leung et al., 2000). По тези причини смятаме, че скалата за МНБ и тестът на Stroop вероятно са два различни начина (може би с различна чувствителност) за изследване на една и съща патология. На теста на Stroop първостепенните родственици на пациенти с БАР имаха изпълнение, сходно с това на здравите контроли. Причината за тези резултати отново може да бъде търсена в описания в коментара за теста на Barratt компенсаторен механизъм - още повече, че IFG е структура, която в специализираната

литература често бива свързвана с инхибиторния контрол. В тази връзка е интересно и наблюдението, че именно увеличеният размер на IFG различава незасегнати първородственици на пациенти с БАР от здрави контроли (Hajek et al., 2013). Според Oezerdem и сътр. увеличеният обем на IFG обаче може да бъде разглеждан като невропротективен компенсаторен механизъм, но може и да се дължи на абнормно мозъчно узряване (Oezerdem et al., 2016). Именно такава абнормно мозъчно узряване е вероятно и в основата на по-големия брой МНБ, наблюдаван в групата първородственици в сравнение със здравите контроли. Някои автори свързват по-големия брой МНБ с патология на IFG (Zhao et al., 2014), а МНБ от домен „моторна координация”, които в нашето изследване покриваха критериите за ендотип на болестта - с патология на прецентралния гирус, който има обширни връзки с IFG и базалните ганглии (Heuser et al., 2011; Zhao et al., 2014).

В заключение може да се каже, че нашите резултати говорят в полза на хипотезата, че при БАР е налице дисфункция в кортико-субкортикалните кръгови системи. Това предположение е подкрепено и от редица структурни магнитно-резонансни проучвания, които установяват при пациенти с БАР по-малък обем на области в префронталния кортекс, вермиса (Strakowski, 2012), хипокампалия гирус, амигдалата и нуклеус каудатус (Lisy et al., 2011), както и от мета-анализ на функционални изследвания, които демонстрират по-слабо изразена активация в областта на IFG, медиалния фронтален гирус до АСС и повишена активация в областта на базалните ганглии и инсулата при пациенти с БАР спрямо ЗК (Hajek et al., 2013). Все още не може да се твърди категорично, че някои от тези структурни и/или функционални промени могат да бъдат приети за ендотипен маркер на болестта, предвид нееднозначните резултати от редица невроизобразителни изследвания в тази област. За момента обаче промените в областта на IFG се очертават като потенциален ендотипен маркер на заболяването и, съответно, заслужават по-нататъшно задълбочено изследване при първостепенни родственици на пациенти с БАР.

ОБОБЩЕНИЕ

Настоящото изследване имаше за цел да изясни част от все още отворените въпроси, свързани с импулсивността и с меките неврологични белези при пациенти с БАР. В проучването бяха включени пациенти в актуален афективен епизод с различен полюс, пациенти с БАР-Р, БАР-П и ЗК, като такъв подбор на групите целеше да помогне за изясняването на въпроса дали импулсивността и меките неврологични белези могат да бъдат разглеждани като трайна характеристика на заболяването и дали отговарят на критериите за ендотип на болестта.

Нашите резултати (подобно на много други в литературата) ясно показаха, че пациенти с БАР независимо от актуалното им афективно състояние, изследвани чрез BIS, имат по-високо ниво на импулсивност в сравнение със ЗК. Двете използвани поведенчески парадигми за оценка на импулсивност демонстрираха резултати, които в голяма степен се различаваха както от тези, получени чрез BIS, така и едни от други. Тестът на Stroop установи разлики единствено между пациентите по време на афективен епизод и здравите контроли, докато пациентите в ремисия и първородствениците имаха резултати, сходни с тези на контролите. На теста на Kirby не бяха открити значими разлики между изследваните групи. Така нашите резултати потвърдиха мултидименсионалния характер на импулсивността и предположението, че различните тестове за импулсивност оценяват различни нейни аспекти, които не винаги се променят по еднакъв начин в различните фази на болестта. Това от своя страна показва и необходимостта от прецизно оценяване на отделните компоненти на импулсивността при пациенти с БАР, особено при необходимост от изясняване на терапевтичния ефект на различни медикаменти. Също така предвид известната връзка между импулсивността и недоброто придържане към терапията, високия коморбидитет със злоупотреба с ПАВ и по-ниското ниво на функциониране, нашите резултати демонстрираха голямото значение, което импулсивността има при тази пациентска група не само по време на афективен епизод, но и по време на ремисия. Това от своя страна показва необходимостта от детайлно оценяване на импулсивността в клиничната практика дори и при пациенти в стабилизирано състояние. Освен това поставя въпроса дали импулсивността може и трябва да бъде включена като диагностична дименсия на БАР в новите ревизии на класификационните системи. Липсата на разлика между първородствениците и здравите контроли, за който и да е от показателите от използваните тестове показва, че импулсивността не е подходяща за ендотипен маркер на болестта. За разлика от импулсивността, предвид установените разлики както между пациентите в афективен епизод/пациентите в ремисия спрямо здравите контроли, така и между първородствениците и здравите контроли, меките неврологични белези и по-конкретно моторните МНБ отговарят на критериите за ендотип на БАР. Друг интересен резултат в изследването е установената разлика по отношение на нивото на импулсивност между пациенти с голям и малък брой афективни епизоди, който повдига въпроса от необходимостта за допълнително изследване на причинно-следствената връзка между тези два показателя, която би могла да бъде изяснена с провеждането на лонгитудинално проучване при пациенти с първи афективен епизод. Липсата на корелация между ТЗ/Т инт. и

показателите от BIS, както и установената една-единствена корелация между показателите от BIS и скалата за оценка на МНБ, показват, че най-вероятно липсва или е налице изключително слабо припокриване между невроанатомичните области, свързани със самооценъчната импулсивност и МНБ, независимо от оценявания домен. За разлика от предходните резултати между показателите Т3 и Т инт. от теста на Stroop и показателите от скалата за оценка на МНБ (основно за MNS-motor и MNS-sensory) бяха намерени многобройни големи корелации. Това от своя страна ни кара да мислим, че невроанатомичните области, въввлечени в т. нар. интерференция от теста на Stroop, са доста сходни със свързаните с конкретни МНБ.

ИЗВОДИ

1. Пациентите с БАР по време на афективен епизод (независимо от полярността му) имат сигнификантно по-високо ниво на импулсивност в сравнение със здрави контроли.
2. Конкретният полюс на заболяването се свързва с конкретен компонент на самооценъчна импулсивност, като манийните болни имат повишено ниво на моторна импулсивност (YMRS корелира с BIS-motor), а депресивните пациенти имат повишено ниво на импулсивност на вниманието (HAM-D корелира с BIS-atten).
3. Пациентите с по-голям брой афективни епизоди (≥ 3 М/СЕ + ≥ 3 ДЕ) имат сигнификантно по-високо ниво на импулсивност спрямо пациенти с малък брой афективни епизоди (< 3 М/СЕ + < 3 ДЕ) като последните не се различават сигнификантно спрямо здрави контроли по нивото си на самооценъчна импулсивност.
4. Високо импулсивни са приблизително половината от пациентите по време на афективен епизод и близо една четвърт от пациентите по време на ремисия.
5. По време на ремисия нивото на самооценъчна импулсивност при пациенти с БАР остава макар и несигнификантно по-високо спрямо здрави контроли.
6. Пациентите с БАР (независимо от актуалното си афективно състояние) не се различават сигнификантно спрямо здрави контроли при изпълнение на задачи от типа на DDT.
7. Първородствениците на пациенти с БАР имат ниво на импулсивност, сходно с това на здравите контроли, което вероятно е свързано с хетерогенността на извадката и със самооценъчния и ретроспективен начин на оценяване на импулсивността чрез BIS.
8. Пациентите с БАР по време на афективен епизод (независимо от полярността му) имат сигнификантно по-голям брой МНБ в домените моторна координация, сензорна интеграция и моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия в сравнение със здрави контроли, докато еутимните пациенти имат значимо по-голям брой МНБ от здравите контроли единствено в домена моторна координация.
9. Първородствениците на пациенти с БАР имат сигнификантно по-голям брой МНБ в домена моторна координация спрямо здрави контроли и значимо по-малък брой МНБ в същия домен спрямо пациенти в афективен епизод.
10. Моторните МНБ се очертават като потенциален ендотипен маркер на заболяването.
11. Установената една-единствена умерена корелация между показателите от скалата на Barratt и скалата за оценка на МНБ, показва, че най-вероятно е налице слабо припокриване между невроанатомичните области, свързвани със самооценъчната импулсивност и МНБ, докато установените многобройни големи корелации между ТЗ/Т инт. (преден цингуларен гирус, среден и долен фронтален гирус) и показателите от скалата за оценка на МНБ (прецентрален

гирус, долен и среден фронтален гирус, базални ганглии, таламус и церебелум), ни насочват към аргументираното допускане, че те демонстрират патология в сходни невроанатомични области. Друго възможно обяснение за тези разлики би могло да се търси в самооценъчния и ретроспективен начин на оценяване на импулсивността чрез BIS.

1. Приноси

1.1. Теоретични

Оригинални

1. За пръв път въобще (според достъпната ни литература) е проведено успоредно детайлно изследване на импулсивността чрез самооценъчен въпросник и две поведенчески парадигми при пациенти с БАР по време на депресивен и маниен епизод, в ремисия, при първостепенни родственици на пациенти с БАР и при здрави контроли, което с голяма степен на сигурност позволява да се допусне, че самооценъчната импулсивност е трайна характеристика на заболяването, но не може да бъде разглеждана като ендотипен маркер на болестта.
2. За пръв път въобще (според достъпната ни литература) е изследвана обстойно изразеността на фина неврологична дисфункция чрез скала за оценка на МНБ при пациенти с БАР по време на депресивен и маниен епизод, в ремисия, при първостепенни родственици на пациенти с БАР и при здрави контроли, което с голяма степен на сигурност позволява да се допусне, че МНБ от домен моторна координация биха могли да бъдат разглеждани като ендотипен маркер на болестта.
3. За пръв път въобще (според достъпната ни литература) е изследвана връзката между самооценъчната/поведенческа импулсивност и фината неврологичната дисфункция при пациенти с БАР, което позволява да бъде очертана значимостта на някои невроанатомични структури в патогенезата на болестта.

С потвърдителен характер

1. Потвърждава се по-високото ниво на самооценъчна импулсивност при пациенти с БАР по време на депресивен, маниен епизод и в ремисия спрямо здрави контроли.
2. Потвърждават се нарушенията в интерферентния контрол при пациенти с БАР в актуален афективен епизод.
3. Обогатяват се сравнително ограничените наблюдения върху импулсивността, свързана с отлагането на възнаграждения, при пациенти с БАР.
4. Обогатяват се сравнително ограничените наблюдения върху импулсивността при първостепенни родственици на пациенти с БАР.

1.2. Практически

1. Предложена е скала за оценка на фина неврологична дисфункция при пациенти с БАР, която е лесна за приложение и може да бъде използвана в ежедневната клинична практика.
2. Установеният мултидименсионален характер на импулсивността при пациенти с БАР демонстрира необходимостта от прецизно оценяване на отделните ѝ компоненти в клиничната практика.

3. Установената неврологична дисфункция в домен моторна координация се очертава като вероятен ендотипен маркер на заболяването и в бъдеще би могла да бъде използвана за по-ранното диагностициране на разстройството и евентуално - за идентифициране на по-ефективни терапевтични подходи.
4. Установеното по-високо ниво на импулсивност, независимо от афективното състояние, поставя въпроса за включването на тази характеристика като диагностична дименсия на БАР в бъдещи нозологични класификации.

2. Ограничения и възможности за бъдещи разработки

Един от основните недостатъци на настоящото изследване е свързан със самия дизайн на проучването, което е срезово, а не лонгитудинално, поради което включените в него пациенти не са проследени във времето и съответно - в различните фази на заболяването са изследвани различни пациенти. Лонгитудиналният дизайн на допълнителни изследвания би дал възможност за по-прецизно определяне на различните отклонения в изследваните домени при едни и същи болни. Успоредното набиране и последващо проследяване на група пациенти с първи афективен епизод и група пациенти с пореден афективен епизод би дало възможност за по-добро охарактеризиране на промените, наблюдавани в различни етапи на болестта и за евентуално оценяване на влиянието, което самото заболяване има върху нивото на импулсивност и изразеността на неврологична дисфункция. Включените в настоящето изследване първородственици не са непременно в роднинска връзка с изследваните биполярни пациенти, т.е. проучването не дава възможност за оценяване на влиянието на роднинската връзка върху изследваните параметри при конкретни генетично свързани индивиди. Изследваната група първородственици включва родители, сиблинги и потомци, което пък я прави нехомогенна. Всички пациенти, включени в изследването, провеждат медикаментозно лечение, и това вероятно би могло да оказва някакво неуточнено по прецизен начин влияние върху получените резултати. Набирането на пациенти, непровеждащи каквато и да е форма на лечение, би дало възможност наблюдаваните дефицити с по-голяма категоричност да бъдат свързани със заболяването, а не със съпътстващата фармакотерапия. Това, разбира се, едва ли би било възможно поради сериозните етични ограничения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Според нас меките неврологични белези и по-специално моторните МНБ отговарят на приетите в научната общност критерии за ендотип на БАР. Идентифицирането и на други ендотипни маркери при БАР би подпомогнало диагностиката и лечението на това силно инвалидизиращо пациентите заболяване. Нашата разработка представлява още една стъпка в тази посока. Само бъдещите изследвания ще покажат дали действително меките неврологични белези ще бъдат включени в диагностично-терапевтичния процес на БАР и ще са от реална полза за пациентите.

РЕЗЮМЕ

Въведение: БАР е често срещано, хронично и комплексно психиатрично заболяване, характеризиращо се с повтарящи се епизоди на трайно и патологично променена афективност и енергия, което не рядко остава неправилно диагностицирано за дълъг период от време. БАР се свързва с по-често суицидно поведение, повишени разходи за здравни грижи, по-високо ниво на безработица, по-лошо общо функциониране, по-ниско качество и намалена продължителност на живот. Всички тези причини предполагат активно търсене на механизмите на възникване и протичане на разстройството, както и изграждане на алгоритми за по-бърза и точна диагностика и съответно правилно и навременно лечение. Прецизиране на диагностичните критерии за БАР и отдиференциране на отделни подгрупи на заболяването позволява съвременното разбиране за съществуване на т. нар. ендотипове. През последните години хипотезата, че импулсивността и меките неврологични белези потенциално биха могли да бъдат ендотипни маркери на заболяването среща все по-голяма подкрепа.

Цел: Изграждане на комплексен ендотип на БАР, съдържащ констелация от импулсивна нагласа, съответно поведение и конкретни МНБ.

Материал и методи: В това срезово неинтервенционно проучване бяха изследвани общо 141 участника: 30 пациента с БАР-ДЕ, 32 пациента с БАР-М/СЕ, 22 пациента с БАР-Р, 20 БАР-П и 37 ЗК. Всички лица бяха оценени с един и същ набор от тестове в следната последователност: клинична карта, HAM-D-21, YMRS, M.I.N.I. 6.0.0., SCWT, скала за МНБ, DDT и BIS-11A. Статистическият анализ на данните беше извършен с SPSS 13.0.

Резултати: Нашите резултати показаха, че пациенти с БАР, независимо от актуалното им афективно състояние, изследвани чрез BIS, имат по-високо ниво на импулсивност в сравнение със ЗК. Двете използвани поведенчески парадигми за оценка на импулсивност демонстрираха резултати, които в голяма степен се различаваха както от тези, получени чрез BIS, така и едни от други. Пациентите с БАР-Е имаха значимо по-лош контрол върху интерференцията в сравнение със ЗК, докато пациентите с БАР-Р и БАР-П имаха резултати, сходни с тези на ЗК. При изпълнение на DDT не бяха открити значими разлики между изследваните групи. Пациентите с БАР, независимо от актуалното им афективно състояние, имаха по-голям брой МНБ в сравнение с БАР-П и ЗК. Аналогично, БАР-П имаха по-голям брой МНБ от домен моторна координация в сравнение със ЗК. При изследваните групи бяха установени редица положителни корелации между оценките от скалата за МНБ и показателите от теста на Stroop, докато между показателите от BIS и SCWT/NSS такива почти липсваха.

Заключение: Импулсивността е трайна характеристика на БАР, а високо импулсивни са голям процент от пациентите не само по време на афективен епизод, но и по време на ремисия. Отделните компоненти на импулсивността не винаги се променят по еднакъв начин в различните фази на болестта. Това показва необходимостта от прецизно оценяване на импулсивността включително и при пациенти в ремисия и

поставя въпроса за включването на импулсивността като диагностична дименсия на БАР в новите ревизии на класификационните системи. МНБ, и по-конкретно МНБ от домен моторна координация, са трайна характеристика на БАР и изпълняват критериите за ендотип на болестта. Най-вероятно между невроанатомичните области, свързани със самооценъчната импулсивност и МНБ е налице слабо припокриване, докато невроанатомичните структури, ангажирани в контрола върху интерференцията, са доста сходни с тези, свързани с конкретни МНБ.

SUMMARY

Introduction: Bipolar disorder (BD) is a widespread, chronic and complex psychiatric disorder, characterized by episodes of pathological affect and energy level that remains often misdiagnosed for a long period of time. BD is associated with suicidal behavior, high disease-related costs, high level of unemployment, reduced level of functioning, reduced quality of life and average life expectancy. This is why it is of great importance to further elucidate the etiology and pathogenesis of the disorder as well as to develop more precise and prompt diagnostic algorithms permitting appropriate and timely treatment. One way of specifying the diagnostic criteria for BD and differentiating subgroups of patients within the disorder lies in the current concept of endophenotypes. Recently, many data support the notion that impulsivity and mild neurological signs could be regarded as endophenotypic markers of BD.

Aim: To identify a complex endophenotype for BD composed of impulsive traits, respective behavior and specific mild neurological signs.

Material and methods: We evaluated 20 BD patients in depressive episode (BD-D), 32 BD patients in manic/mixed episode (BD-M/Mx), 22 BD patients in remission (BD-Rem), 20 BD first-degree relatives (BD-Rel) and 37 healthy controls (HC) in a cross-sectional non-interventional study with a clinician's checklist, HAM-D-21, YMRS, M.I.N.I. 6.0.0., SCWT, NSS scale, DDT and BIS-11A.

Results: BD patients regardless of their actual affective state scored higher on BIS in comparison to HC. The results of both behavioral paradigms used in our study demonstrated a high degree of dissimilarity to each other as well as to the BIS results. BD patients in affective episode were more impaired on the SCWT than HC whereas the performance of BD-Rem and BD-Rel was similar to that of HC. All groups scored similarly on the DDT. BD patients regardless of their affective state had higher MNS score in comparison to BD-Rel and HC. BD-Rel had higher MNS-motor subscore in comparison to HC. We found many positive correlations between the indices of the SCWT and the NSS scale in contrast to the almost missing correlations between the indices of the BIS and the SCWT/NSS scale. All data were analyzed with SPSS 13.0.

Conclusion: Impulsivity is a trait characteristic of BD. High percent of BD patients could be defined as highly impulsive not only in affective episode but also in remission. Moreover, particular dimensions of impulsivity are typical for the different affective states. These suggest that impulsivity has to be evaluated in detail also in patients in remission as well as put a question to discussion whether impulsivity could be included as a diagnostic dimension in the next revisions of the classification systems. Additionally, MNS, in particular MNS in the motor domain, could be regarded as an endophenotypic marker of the disorder. The neuroanatomic areas involved in self-assessment impulsivity and MNS are probably dissimilar whereas the neuroanatomic structures related to interference control and specific MNS are highly overlapping.

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

Публикации в български научни списания

- 1 Маринова П, Стоянова М, Пандова М, Хранов Л. Биполярно афективно разстройство и циркадни ритми. Медицинфо. 2013; XIII(7): 48-50.
 - 2 Стоянова М, Пандова М, Маринова-Джамбазова П. Меки неврологични белези при биполярно афективно разстройство. Цефалгия. 2017; (под печат).
-

Публикации в рецензирани чужди списания в резюме и in extenso

- 3 Stoyanova M. Impulsivity, executive functions, mild neurological signs and character traits in bipolar disorder patients. Int J Psychiatry Clin Pract. 2012; 16: (Suppl.1): S49 (Poster). IF – 0,448
 - 4 Hranov LG, Marinova P, Stoyanova M, Pandova M, Hranov G. Bipolar disorder – from endophenotypes to treatment. Psychiat Danub. 2013; 25(3): 284-291. IF – 0,653
 - 5 Stoyanova M, Hranov, L., Impulsivity and character traits in bipolar disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2014; 24(Suppl. 2): S428 (Poster). IF – 4,369
 - 6 Stoyanova M, Hranov L. Soft neurological signs in patients with bipolar disorder. Eur Psychiat. 2014; 29: 1. EPA-0676 (Poster). IF – 3,439
 - 7 Hranov L, Stoyanova M. Impulsivity during depressive and manic episodes in bipolar I patients. Bipolar Disord. 2016; 18(Suppl. 1): S93 (Poster). IF - 4,882
-

Научни съобщения на национални научни форуми

- 8 Стоянова М. 2013. Импулсивност и нарушения на вниманието при биполярно разстройство. 12-та годишна конференция на КЧП „Разстройства на контрола върху импулсите – клиника и терапия.”, 22-23.03.2013, София, България.
 - 9 Стоянова М, Хранов Л. 2013. Меки неврологични белези при биполярно афективно разстройство. XIII Национален конгрес по неврология с международно участие. 16-19.05.2013, Златни пясъци, България.
 - 10 Стоянова М. 2013. Внимание и психични разстройства. Втора научна среща „Варненска зима”, 25-27.01.2013, Варна, България.
 - 11 Хранов Л, Маринова П, Стоянова М, Пандова М, Хранов Г. 2013. Биполярно афективно разстройство: от лечение към ендотипове. XXI годишна конференция на БПА, 18-20.10.2013, Златни пясъци, България.
-

-
- 12 Стоянова М. 2014. Развитие на главния мозък. Трета научна среща „Варненска зима”, 24-25.01.2014, Варна, България.
-
- 13 Стоянова М, Хранов Л. 2014. Импулсивност при биполарно афективно разстройство. XXII годишна конференция на БПА, 31.10-02.11.2014, Поморие, България.
-
- 14 Стоянова М. 2014. Трансдиагностични дименсии в неврологията и психиатрията. Импулсивност. I национална конференция на НДНН, 14-16.11.2014, София, България.
-
- 15 Стоянова М. 2015. Меки неврологични белези при биполарно афективно разстройство. Четвърта научна среща „Варненска зима”, 07.03.2015, Варна , България.
-
- 16 Стоянова М, Хранов Л. 2015. Биполарно афективно разстройство: динамика на импулсивността в маниен епизод и ремисия. XXIII годишна конференция на БПА, 02-10.10.2015, Пловдив, България.
-

Постери на международни научни форуми

-
- 17 Stoyanova M. 2012. Impulsivity, executive functions, mild neurological signs and character traits in bipolar disorder patients. 12- International Forum on Mood and Anxiety Disorders, November 7-9, 2012, Barcelona Spain.
-
- 18 Hranov G, Stoyanova M, Pandova M, Hranov L. 2012. Dopamine, reward and depression. The 25-th Danube Symposium of Psychiatry, September 26-29, 2012, Timisoara, Romania.
-
- 19 Stoyanova M, Hranov L. 2013. Soft neurological signs in bipolar disorder patients. 12-th Charite Conference on Psychiatry Research: Emotional Neuroscience, August 30-31, 2013, Berlin, Germany.
-
- 20 Stoyanova M, Hranov L. 2014. Soft neurological signs in patients with bipolar disorder. 22-nd EPA Congress, March 1-4, 2014, Munich, Germany.
-
- 21 Stoyanova M, Hranov L. 2014. Impulsivity and character traits in bipolar disorder. 27-th ECNP Congress, October 18-21, 2014, Berlin, Germany.
-
- 22 Hranov L, Stoyanova M. 2016. Impulsivity during depressive and manic episodes in bipolar I patients. 18-th Annual Conference of ISBD and 8-th Biennial Conference of ISAD, July 13-16, 2016, Amsterdam, Netherlands.
-

Други научни съобщения, свързани с темата

-
- 23 Heldmann M, Ye Z, Milenkova M, Mohammadi B, Kollewe K, Schrader C, Dengler R, Samii A, Fellbrich A, Münste T. 2013. Dopamine agonists modulate the neural network of reward anticipation in Parkinson's disease patients (Oral). 57-wissenschaftliche Jahrestagung der DGKN, 21-23 March 2013, Leipzig, Germany.
-
- 24 Marinova P, Stoyanova M, Hranov L. Alcohol and dominant temperament in depressive patients (Poster). ESBRA Nordman Award Meeting, September 20-21, 2014, Sofia, Bulgaria.
-

