

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ
КАТЕДРА ПО ПСИХИАТРИЯ И МЕДИЦИНСКА ПСИХОЛОГИЯ

ИМПУЛСИВНОСТ И
МЕКИ НЕВРОЛОГИЧНИ БЕЛЕЗИ ПРИ
БАР

Дисертационен труд за присъждане на образователна и научна степен
„доктор”

Мария Бранимирова Стоянова

НАУЧНИ РЪКОВОДИТЕЛИ:

доц. д-р Лъчезар Хранов, д.м.н.

доц. д-р Иво Райчев, д.м.

СЪДЪРЖАНИЕ

- I. ВЪВЕДЕНИЕ
- II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР
 1. Етиопатогенеза на БАР
 2. Клинична картина на БАР
 3. Диагностични затруднения
 4. Концепция за ендотип
 5. Импулсивност
 - 5.1. Дефиниция
 - 5.2. Импулсивността като мултидименционално понятие
 - 5.3. Теории за импулсивността
 - 5.3.1. Модел на Eysenck
 - 5.3.2. Модел на Gray
 - 5.3.3. Модел на Zuckerman
 - 5.3.4. Модел на Cloninger
 - 5.4. Невроанатомични основи на импулсивността при БАР
 - 5.5. Значимост на проблема
 - 5.6. Методи за оценка
 - 5.6.1. Самооценъчни скали
 - 5.6.2. Поведенчески задачи
 - 5.7. Импулсивността като ендотип на БАР
 - 5.7.1. Афективен епизод
 - 5.7.2. Ремисия
 - 5.7.3. Първородственици
 - 5.8. Фактори, оказващи влияние върху импулсивността
 - 5.8.1. Демографски показатели
 - 5.8.2. Фактори, свързани със заболяването
 - 5.8.3. Медикаменти
 6. Меки неврологични белези
 - 6.1. Дефиниция
 - 6.2. Класификация
 - 6.3. Невроанатомични абнормности, свързани с МНБ
 - 6.4. Методи за оценка

- 6.5. Значимост на проблема
- 6.6. Меките неврологични белези като ендотип на БАР
 - 6.6.1. Афективен епизод
 - 6.6.2. Ремисия
 - 6.6.3. Първородственици
- 6.7. Фактори, влияещи върху изразеността на неврологична дисфункция
 - 6.7.1. Демографски показатели
 - 6.7.2. Фактори, свързани със заболяването
 - 6.7.3. Медикаменти
- 7. Обобщение
- III. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ
 - 1. Цел
 - 2. Задачи
- IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ
 - 1. Дизайн на проучването
 - 2. Клиничен контингент
 - 2.1. Обект на проучването
 - 2.2. Включващи критерии
 - 2.3. Изключващи критерии
 - 3. Процедури по проучването
 - 4. Методи
 - 4.1. Клинична карта
 - 4.2. Скала на Hamilton за оценка на депресивни симптоми (HAM-D-21)
 - 4.3. Скала на Young за оценка на манийни симптоми (YMRS)
 - 4.4. Интернационално мини-невропсихиатрично интервю (Mini International Neuropsychiatric Interview; M.I.N.I. 6.0.0.)
 - 4.5. Тестове за оценка на импулсивност
 - 4.5.1. Тест на Stroop (Stroop Color and Word Test; SCWT)
 - 4.5.2. Тест на Kirby (Kirby's Delay Discounting Task; DDT)
 - 4.5.3. Скала за импулсивност на Barratt (Barratt Impulsiveness Scale, BIS-11A)
 - 4.6. Хайделбергска скала за меки неврологични белези (Heidelberg neurological soft signs scale; NSS scale)
 - 5. Статистически методи

- 5.1. Дескриптивна статистика
 - 5.2. Оценка на разпределение на данните
 - 5.3. Оценка на хомогенност на дисперсиите
 - 5.4. Методи за сравняване на средни
 - 5.4.1. Параметрични методи
 - 5.4.2. Непараметрични методи
 - 5.5. Корелационен анализ
 - 5.6. Анализ на размера на ефекта
 - 5.7. Бинарна логистична регресия
- V. РЕЗУЛТАТИ
1. Основни демографски показатели
 - 1.1. Възраст
 - 1.2. Пол
 - 1.3. Ниво на образование
 - 1.4. Семейен статус
 - 1.5. Местоживееене
 - 1.6. Фамилна обремененост
 - 1.7. Соматичен коморбидитет
 - 1.8. Ранно развитие
 - 1.9. Трудова заетост
 2. Показатели, свързани със заболяването
 - 2.1. Възраст на изява на заболяването
 - 2.2. Продължителност на заболяването
 - 2.3. Протичане на заболяването
 - 2.4. Анамнеза за суицидни опити
 - 2.5. Нарушения във функционирането
 3. Оценка на тежестта на афективната симптоматика
 4. Медикаментозно лечение
 5. Оценка на импулсивност – междугрупови разлики, размер на ефекта
 - 5.1. Тест на Stroop
 - 5.2. Тест на Kirby
 - 5.3. Скала за импулсивност на Barratt
 6. Оценка на меки неврологични белези - междугрупови разлики, размер на ефекта

7. Корелации между демографските показатели/показателите, свързани със заболяването и импулсивността/меките неврологични белези
8. Корелации между афективната симптоматика и импулсивността
9. Корелации между показателите от тестовете за импулсивност и оценките от скалата за меки неврологични белези
 - 9.1. Корелации между показателите от теста на Stroop и оценките от скалата на Barratt
 - 9.2. Корелации между показателите от теста на Stroop и оценките от скалата за меки неврологични белези
 - 9.3. Корелации между показателите от скалата на Barratt и оценките от скалата за меки неврологични белези
10. Връзка между афективната симптоматика и импулсивността
11. Импулсивност – клинична значимост
12. Протичане на заболяването и импулсивност
13. Невролептици и меки неврологични белези

VI. ОБСЪЖДАНЕ

1. Основни демографски показатели
2. Показатели, свързани със заболяването
3. Тежест на афективната симптоматика
4. Импулсивност
 - 4.1. Поведенчески парадигми
 - 4.1.1. Тест на Stroop
 - 4.1.2. Тест на Kirby
 - 4.2. Самооценъчна импулсивност
5. Корелации между показателите от теста на Stroop и оценките от скалата на Barratt
6. Импулсивност – клинична значимост
7. Протичане на заболяването и импулсивност
8. Меки неврологични белези
9. Корелации между показателите от теста на Stroop/скалата на Barratt и оценките от скалата за меки неврологични белези
10. Невролептици и меки неврологични белези
11. Невроанатомия на БАР

VII. ОБОБЩЕНИЕ

VIII. ИЗВОДИ

IX. ПРИНОСИ, ОГРАНИЧЕНИЯ И ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА БЪДЕЩИ
РАЗРАБОТКИ

1. Приноси

1.1. Теоретични

1.2. Практически

2. Ограничения и възможности за бъдещи разработки

X. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

БИБЛИОГРАФИЯ

ПУБЛИКАЦИИ, СВЪРЗАНИ С ТЕМАТА НА ДИСЕРТАЦИЯТА

ПРИЛОЖЕНИЯ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ:

БАР = биполлярно афективно разстройство

ДЕ = депресивен епизод

Е = епизод

ЗК = здрави контроли

М/СЕ = маниен/смесен епизод

МКБ-10 = Международна класификация на болестите, 10-та редакция

МНБ = меки неврологични белези

П = първородственици

ПАВ = психоактивни вещества

Р = ремисия

РДР = рецидивиращо депресивно разстройство

Т инт. = индекс на интерференция

ACC = anterior cingulated cortex/преден цингуларен кортекс

APA = American Psychiatric Association

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

DSM-IV-TR/5 = Diagnostic and Statistical Manual, 4-th (text-revised)/5-th revision

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 total score/общ брой МНБ

PFC = prefrontal cortex/префронтален кортекс

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

I. 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 (4, 186, 194).

В световен мащаб доживотната болестност от БАР варира между 1,4 и 6,4% в зависимост от използвания диагностичен симптоматичен праг (9, 16, 183). Обикновено заболяването започва около 20-годишна възраст като два пъти по-често разстройството се извява с депресивен епизод (14, 284). 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 (1, 17).

БАР се свързва с по-често суицидно поведение (183), повишени разходи за здравни грижи (183, 332), по-високо ниво на безработица (82, 372), по-ниски годишни доходи (135), по-чести отсъствия от работа (135, 166), намалена продуктивност (166), по-лошо общо функциониране (136, 190, 296), по-ниско качество (332, 382) и намалена продължителност на живот (193). 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.

II. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

1. Етиопатогенеза на БАР

Етиопатогенезата на БАР е комплексна и включва редица генетични (323), биологични (226) и психосоциални фактори (11). Още първите фамилни и близначни проучвания демонстрират голямото значение на гените в етиологията на БАР като установяват, че при монозиготни близнаци конкордантността варира между 40-70%, а по-нови проучвания установяват, че значението на наследствения фактор достига до 90% (83). Съществува хипотеза, според която генетичното влияние може да се прояви в ендотип на БАР, характеризиращ се с промени в различни области на сивото и бялото мозъчно вещество (226). Именно тези мозъчни абнормности според Savitz и сътр. обуславят характерните за БАР неврокогнитивни и афективни симптоми (317). Според невроразвитийната етиология на БАР променено, закъсняло или патологично узряване на развиващия се мозък (дълго преди изявата на заболяването) изменя невроразвитийната траектория и води до по-късна изява на психиатрично заболяване (253, 261). Предполага се, че дисфункционалното мозъчно узряване се дължи на взаимодействието на множество рискови фактори, включително генетична предразположеност, гена експресия, пре- и перинатална увреда, както и други биопсихосоциални фактори (48). “Ранните невроразвитийни модели” приемат, че интраутеринни фактори (генетични и средови фактори) водят до дисплазия или хипоплазия на ключови мозъчни структури като лимбичната система и префронталния кортекс (PFC). Според тези модели нормалният процес на мозъчно узряване по време на юношеството взаимодейства с вече променения по време на ранното развитие мозък, в резултат на което възникват различни психиатрични симптоми. Наличието на неврологични абнормности както и по-честата атипичност на водеща ръка като ляворъкост, дясно/ляворъкост и липса на водеща ръка при пациенти с БАР подкрепят невроразвитийната хипотеза за заболяването (148). Алтернативни модели приемат, че даже при липса на конгенитални мозъчни абнормности психичното заболяване може да възникне в резултат на дисфункционално узряване на мозъка по време на юношеството. Периодът, по време на който се изявяват редица психиатрични разстройства, съвпада с основни етапи от мозъчното зряване като например етапа на редуциране на броя на синапсите, съответно намаляване на обема на сивото мозъчно вещество, и активно формиране на миелин, съответно увеличаване на обема на бялото мозъчно вещество (116, 315, 393).

В подкрепа на тези модели редица магнитно-резонансни волуметрични изследвания при БАР установяват по-голям обем на ключови мозъчни области като стриатума и амигдала и по-малък обем на области в PFC, вермиса и бялото мозъчно вещество (348). Освен гореописаните изменения при БАР съществена роля играят и функционални абнормности в мозъчни области, свързани с модулирането на емоционалния контрол (347). Емоционалното поведение се контролира от две вентрални кръгови мозъчни системи, които обработват постъпващата информация и модулират активността на амигдала и други мозъчни региони (66, 290, 395). Първата система, наричана волева/външна регулаторна мрежа, започва от вентролатералния PFC и е свързана с модулиране на външно провокирани емоционални състояния и потискане на неадаптивен афект (70, 371), а втората, наричана автоматична/вътрешна емоционална регулаторна мрежа, започва от вентромедиалния PFC и модулира ендогенно генерирани емоционални преживявания (208, 395). Волевата мрежа включва освен вентролатералния PFC също така и дорзалния цингуларен кортекс, вентромедиалния стриатум, таламуса и глобус палидум. Автоматичната мрежа освен вентромедиалния префронтален кортекс включва предния цингуларен кортекс (ACC), нуклеус акумбенс, таламуса и глобус палидум. Тези две мрежи модулират активността на амигдала при комплексни емоционални обстоятелства (226). В тази светлина редица проучвания при БАР установяват наличието на специфични нарушения в активността на фронто-стриаталните пътища и лимбичната система (101, 157, 262, 299). В литературата съществуват данни, че при БАР е нарушена функцията на ACC, където става интегрирането на дорзална (когнитивна) и вентрална (емоционална) информация (346, 395) и че именно степента и видът на свързаност между ACC, медиалния PFC и амигдала разграничават пациентите с БАР от здрави контроли (379). Всичко гореизложено налага схващането, че при БАР се наблюдава дисфункция на някоя от структурите на тези комплексни префронтално-цингуло-палидо-стриато-таламо-амигдални мрежи (347).

2. Клинична картина

Според четвъртото издание на Диагностичния и статистически наръчник (DSM-IV) на Американската психиатрична асоциация (APA) биполярните разстройства включват БАР I тип, БАР II тип, циклотимия и БАР, неклассифицирано другаде (13). За поставяне на диагноза БАР I е необходимо пациентът да е преживял поне един маниен или смесен епизод като не е задължително в анамнезата да има данни за предходен голям депресивен епизод, въпреки че по правило такъв се разгръща рано или късно в по-

нататъшния ход на болестта. За диагностициране на БАР II е необходимо пациентът да е имал поне един голям депресивен епизод и един хипоманиен епизод, без да са били регистрирани манийни или смесени епизоди. За хипоманията са характерни същите симптоми, типични за манията, но изразени в по-лека степен (13). Друга съществена разлика е, че по време на хипомания общото функциониране на пациентите не е сигнификантно променено и обикновено състоянието не налага хоспитализация (251). 5-15% от пациентите с хипомания в по-късен етап от заболяването преживяват и маниен епизод, преминавайки по този начин от БАР I към БАР II (31). Периодите между епизодите се дефинират като ремисия, но както вече е известно дори и извън афективен епизод пациентите често имат персистираща субсиндромна симптоматика (20, 369). Налице са нарушения във вниманието, екзекутивните функции, фините моторни движения и реактивното време (355). С времето тежестта на заболяването може да нарастне - феномен известен като „киндлиране” (32). В резултат на този процес постепенно периодите на еутимия стават по-кратки, докато тежестта и продължителността на епизодите нараства. Лонгитудинални проучвания демонстрират, че ранните терапевтични интервенции могат да променят дългосрочния ход на заболяването и по този начин да подобрят психосоциалното функциониране и качеството на живот на пациентите (217).

3. Диагностични затруднения

Въпреки натрупаните обширни познания в областта на заболяването, до момента все още не съществува обективен метод за неговата диагностика. Две отделни проучвания, проведени през 1994 и 2000 година, установяват сходен процент на неправилно диагностициране на разстройството (167, 217). Резултатите от второто запитване показват, че при 69% от пациентите с БАР първоначално бива поставена друга диагноза, а при една трета от тях диагнозата се променя на БАР чак след 10 години (167). Сходни са резултатите и от други две изследвания, които демонстрират период от 5,7 и 7,5 години до поставяне на правилна диагноза след началото на оплакванията (128, 257). За момента диагнозата БАР по-скоро отразява общ финален път на различни патофизиологични процеси, включващи редица генетични и средови фактори, а не описва хомогенна група разстройства (65, 157). Едно от основните затруднения при диагностициране на БАР е свързано с факта, че настоящата дефиниция на заболяването е синдромна и е базирана на клиничната изява на афективни симптоми (14). Необходимостта от клинична изява на маниен епизод значително забавя поставянето на

диагноза БАР, тъй като при преобладаващия брой пациенти заболяването започва с депресивен епизод (284). Освен това повечето пациенти търсят лекарска помощ по повод депресивни оплаквания (42, 168). Диагнозата рецидивиращо депресивно разстройство (РДР) никога не е сигурна и винаги може да бъде променена на БАР. Две проучвания, проведени през 1999 и 2000 година, демонстрират, че приблизително 40% от пациентите с БАР първоначално са диагностицирани като униполярна депресия (128, 129). Установено е, че ежегодно диагнозата РДР се променя на БАР при 1,25% от хоспитализираните пациенти (17). Друга причина затрудняваща ранното диагностициране на БАР е високият процент коморбидност с други психиатрични и соматични заболявания. Редица изследвания демонстрират високата честота на съпътстващи тревожни разстройства, хранителни разстройства, разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност, зависимости и личностови разстройства (53, 125, 205, 243, 302, 333), както и кардио- и цереброваскуларни, метаболитни и ендокринни заболявания (245). Така въпреки привидно ясните диагностични критерии, прилагането им в клиничната практика често е затруднено (130). От клинична гледна точка по-късното диагностициране води до закъснение при започване на правилно лечение, което от своя страна се свързва с по-висок риск от релапс и хронифициране на заболяването (42). В икономически аспект неправилното диагностициране на БАР води до намалена работоспособност на тази група пациенти и по-високи разходи за тяхното лечение (29, 200, 237).

Прецизиране на диагностичните критерии за БАР и отдиференциране на отделни подгрупи на заболяването позволява съвременната концепция за ендотип. Дефинирането на ендотип за БАР би направило възможно по-ранното и точно диагностициране и лечение на пациентите, прогнозирането на хода и евентуалния изход на заболяването, би подпомогнало превенцията на усложнения и би дало възможност за точна прогноза за близки родственици на болните.

4. Концепция за ендотип

Терминът ендотип се използва за първи път в областта на психопатологията, за да обозначи вътрешен, интермедиерен фенотип, т.е. невидим за невъоръжено око, който да запълни празнината между симптоматологията на психиатричните заболявания и гените, отговорни за тяхното възникване (140). Концепцията за ендотип приема, че броят на гените, участващи във вариациите на ендотипа, представляващи по-елементарен феномен, е по-малък спрямо броя на гените, които са отговорни за

възникване на самото заболяване (141). Ендофенотипен маркер може да бъде всяка една биохимична, ендокринологична, неврофизиологична, невроанатомична или невропсихологична характеристика, която е свързана с подлежащата генетика на конкретното заболяване, и отговаря на определени допълнителни критерии (134, 247): 1. да бъде директно асоциирана със заболяването; 2. да бъде унаследяема; 3. да бъде независима от клиничното състояние; 4. да се открива с повишена честота при незасегнати от заболяването членове на семейството спрямо общата популация, т.е. да е налице фамилна асоциираност; 5. да ко-сегрегира в семейството; 6. да бъде надеждно измерима характеристика, която да е сравнително честа при засегнати от заболяването лица, т.е. да е чувствителна и в идеалния случай да бъде по-силно асоциирана с изследваното заболяване отколкото с други заболявания, т.е. да е специфична (158, 132).

В рамките на широкия клас ендофенотипове съществува градиент, т.е. има такива, които са по-близко разположени до гените/техните продукти и други, които са разположени по-близко до симптомите и самото заболяване. От близачни проучвания е известно, че по-широките диагностични дефиниции дават по-добра възможност за оценка на наследствеността (115) и имат по-голяма стабилност във времето (15). По аналогия може да се приеме схващането, че относително по-широкообхватните ендофенотипове като например когнитивните функции, са с най-голяма вероятност за унаследяване (158). В литературата съществува предположението, че неврокогнитивните нарушения, наблюдавани при БАР се дължат на преморбидни мозъчни абнормности (317), които са генетично обусловени (74, 143, 270, 361, 378, 401). През последните години хипотезата, че специфични неврокогнитивни нарушения и в частност импулсивността, могат да представляват ендофенотип на БАР активно се проучва и намира все по-голяма подкрепа. Аналогично, меките неврологични белези, които се свързват с абнормности в конкретни мозъчни области, са сред често проучваните като ендофенотипни маркери. По аналогия на резултати от изследвания при пациенти с шизофрения, пациенти с лек когнитивен дефицит и пациенти с болест на Алцхаймер, според които когнитивните нарушения и МНБ отразяват сходен подлежащ дефицит, е възможно при пациенти с БАР наблюдаваните по-високи нива на импулсивност и МНБ също така да отразяват една и съща патология (18, 62, 121, 215, 374, 392).

5. Импулсивност

5.1. Дефиниция

Импулсивността може да бъде дефинирана като предразположение към бързи и непланирани отговори спрямо различни стимули, без да бъдат взети предвид възможните негативни последствия както по отношение на самия индивид, така и спрямо околните (255). Приема се, че импулсивността е относително стабилна във времето личностова черта (109, 204) със значителна вариабилност в общата популация (114, 278). Съществуват данни, че импулсивното поведение се унаследява както при животни, така и при хора (80). В рамките на 3 близначни проучвания е установена 45% унаследяемост за самооценъчната импулсивност (174, 280, 325), а в мета-анализ върху изследвания при близнаци, осиновени деца и адоптивни проучвания става видно, че гените определят 50% от вариабилността на импулсивните черти (33). Освен това лонгитудинални изследвания демонстрират, че увредените механизми на възнаграждение се откриват още в ранното детство и често представляват прекурсори на редица психични заболявания (196, 224).

5.2. Импулсивността като мултидименсионално понятие

Най-новите проучвания в тази област показват, че импулсивността е мултидименсионално понятие, което включва поне 4 отделни поведенчески компонента: 1) моторна импулсивност; 2) импулсивност при взимане на решения; 3) импулсивност, свързана с избор на по-малки, но получени на момента, спрямо по-големи, но отложени във времето възнаграждения и 4) вземане на решение преди да бъде събрана достатъчно количество информация (120). Приема се, че импулсивността се дължи на увредата на различни невронални процеси като внимание, перцепция и координация на моторни/когнитивни отговори. Предполага се, че те се обслужват от т. нар. импулсивен кръг, състоящ се от: 1) стриатална част (вентрален стриатум/нуклеус акумбенс), свързана с възникване на импулсивно поведение и 2) префронтална част (АСС/вентромедиален префронтален кортекс), упражняваща инхибиторен контрол. Освен тези две части значение за импулсивните прояви имат и десния латерален префронтален кортекс и дорзолатералния префронтален кортекс. Предполага се, че хиперактивност в стриаталната част или хипоактивност в кортикалната част на кръга водят до появата на импулсивно поведение (120).

5.3. Теории за импулсивността

Водещите личностови теории спадат към две основни категории: биологичните модели като този на Eysenck (110) и биопсихосоциалните модели като този на Cloninger (77) и Zuckerman (406). Импулсивността фигурира, макар и под различен вид, във всяка една от тях.

5.3.1. Модел на Eysenck

Според теорията на Eysenck дименсиите екстровертност и невротизъм могат да бъдат разглеждани като суперфактори в рамките на един йерархичен личностов модел. Според този модел всяка отделна дименсия се състои от по-голям брой нискорангови характеристики, които от своя страна са изградени от навици и поведения. Eysenck предлага всички тези характеристики да бъдат разположени в две дименсии – първата да покрива диапазона екстровертност - интровертност, а втората, ортогонална на първата, да обхваща диапазона невротизъм - емоционална стабилност. По-късно към този модел е добавена и трета дименсия - психотицизм (113). В рамките на тази теория импулсивността първоначално е разглеждана като част от дименсията екстровертност (111), но по-късни изследвания показват, че тя е съставена от два отделни компонента, които са част съответно от дименсиите екстровертност и психотицизм (113).

5.3.2. Модел на Gray

Gray доразвива теорията на Eysenck и предлага модел, в рамките на който личността е базирана на две дименсии: тревожност (чувствителност към наказания) и импулсивност (чувствителност към възнаграждения). Те от своя страна зависят от реактивността на три взаимно свързани системи - поведенческа система на потискане, поведенческа система на приближаване и системата „бий се или бягай”, преименувана по-късно на „бий се, бягай или замръзни” (147). Според Gray индивидуалните различия по отношение на импулсивността се дължат на разлики в реактивността или чувствителността на системата на приближаване. Следователно, хора с високо ниво на импулсивност (високо ниво на реактивност на системата на приближаване) са особено чувствителни спрямо сигнали на възнаграждение (както условни, така и безусловни) и са склонни по-често да участват в приближаващо поведение и да изпитват позитивен афект в ситуации, които сигнализират възнаграждение (52, 146). Счита се, че мезолимбичният допаминергичен път, включващ проекции от вентралната тегментална област до нуклеус

акумбенс, амигдала и префронталния кортекс, отговаря за системата на приближаване (293).

5.3.3. Модел на Zuckerman

В рамките на модела на Zuckerman и Kuhlman личността е изградена от пет фактора: социалност, невротизъм-тревожност, импулсивно търсене на силни усещания, агресия-враждебност и активност (407). Импулсивното търсене на силни усещания включва два компонента: импулсивност, дефинирана като бързо взимане на решения в ситуации, свързани с поведение на приближаване, и търсене на силни усещания, дефинирано като търсене на нови и интензивни усещания и преживявания въпреки, свързания с тях риск (408). Според Zuckerman съществуват три основни поведенчески механизма, които имат и съответна невробиологична основа: 1. механизъм на приближаване с биологичен субстрат мезолимбичната допаминергична система; 2. механизъм на поведенческо инхибиране, медиран от серотонинергичната система (включваща проекции от medial raphe nucleus до лимбични и неокортикални структури) и 3. механизъм на възбудимост, свързана с норадренергичната система (включваща проекции от locus coeruleus до лимбични структури и почти целия неокортекс) (409).

5.3.4. Модел на Cloninger

Според оригиналния модел на Cloninger импулсивността, обозначавана като търсене на новости, е една от трите първични независими дименсии на темперамента. Търсенето на новости в модела на Cloninger се дефинира като склонност към нови занимания, които водят до приятни усещания. Другите две дименсии на темперамента в модела на Cloninger са отбягването на увреда и зависимостта към възнаграждения. По-късно Cloninger включва в своя модел и четвърта темпераментова дименсия - постоянство, както и три характерови дименсии - целенасоченост, кооперативност и трансцендентност (77). Според Cloninger темпераментът е обусловен предимно от генетични фактори и се регулира от три взаимосвързани мозъчни системи: системата на стимулиране, системата на наказание и системата на възнаграждение. Търсенето на новости в този модел се свързва с допаминергичната активност в системата на възнаграждение; отбягването на увреда се свързва със серотонинергичната активност в системата на наказание, а зависимостта от възнаграждение зависи от норадренергичната активност при условни сигнали за възнаграждение или наказание (77). Според Cloninger

импулсивните хора имат висок резултат на скалата търсене на новости и нисък резултат на скалата отбягване на увреда.

Важно е да се подчертае, че всеки един от гореспоменатите модели свързва поведението с определени мозъчни функции, а част от тях - и с конкретни невротрансмитери. Освен това всяка една от теориите обръща особено внимание на високата степен на наследственост на импулсивността, което от своя страна е в съответствие с резултати от близначни изследвания, демонстриращи 15-40% унаследяемост за дименсията „импулсивност, свързана с липса на планиране” (112), 58% унаследяемост за дименсията „търсене на силни усещания” (126, 174) и 40% унаследяемост за дименсията „търсене на новости” (159).

5.4. Невроанатомични основи на импулсивността при БАР

Импулсивността при БАР се свързва с абнормности в определени кортикални и субкортикални мозъчни области (342), които могат да бъдат обединени в понятието предна лимбична мрежа. Предната лимбична мрежа включва области от медиалния орбитофронтален кортекс и PFC, които от своя страна са свързани с амигдала, парахипокампаляния гирус, инсула и ACC (248, 274). Префронталните части на тази мрежа изпращат проекции към вентромедиалния стриатум и оттам към таламуса, който от своя страна изпраща проекции към дорзалния PFC, формирайки кръгова мрежа, модулираща психомоторните реакции. Предполага се, че загубата на префронтален контрол (т.е. намалената активация на дорзалния префронтален кортекс) води до повишена активация на амигдала. Така при БАР свръхактивацията на лимбични области води до нарушена функция на определени когнитивни мрежи, което от своя страна е предпоставка за наблюдаваните по време на афективен епизод отклонения в когнитивните функции и лабилност на настроението (342). Редица проучвания демонстрират, че при пациенти с БАР в сравнение със здрави контроли се наблюдава повишен кръвоток в областта на базалните ганглии, таламуса и путамен (35, 272), а обработката на стимули, свързани с възнаграждение, се асоциира с повишена активация на области от предната лимбична мрежа (вентрален стриатум, орбитофронтален кортекс, ACC и таламус) (107, 321).

5.5. Значимост на проблема

Импулсивността се свързва с редица поведенчески проблеми. Проспективно Финландско проучване върху неклинична извадка от 5433 участника установява, че

нивото на импулсивност отразява вероятността човек да започне да пуши или да стане алкохолик (144). Друго изследване демонстрира, че шофьори с високи резултати на скалата за търсене на усещания не спазват ограничения на скоростта и поемат повече рискове (177), а пешеходци със същите резултати пресичат рисковано (310). Импулсивността се асоциира също така с ексцесивно пазаруване (212) и рискови сексуални практики (410). Предполага се, че импулсивността играе основно значение за суицидното поведение (153, 189, 216, 356) и внезапните агресивни прояви (283, 289, 338). Популационно проучване върху 34 653 лица намира, че импулсивността е по-честа сред мъже и млади хора и се асоциира с клъстер Б, зависимо и шизотипно личностово разстройство, медикаментозна зависимост, БАР и разстройство с хиперактивност и дефицит на вниманието. Същото изследване намира и връзка между по-високите нива на импулсивност и опасно поведение, кражби, домашно насилие, повишен доживотен риск от травми и значителна увреда на физическото и психосоциалното функциониране (61). Редица изследвания установяват сигнификантно по-високи нива на импулсивност при лица с вредна употреба и зависимост от психоактивни вещества (145, 153, 287), патологично влечение към хазарт (10, 340), както и при хора с по-ранно начало на употреба и по-честа консумация на алкохол (380). Освен това голямо лонгитудинално проучване сред студенти установява чрез самооценъчен въпросник, че по-високите нива на импулсивността могат да бъдат използвани като предиктор за развитие на БАР I тип при период на проследяване 4,5 години (12). Сходни са резултатите от друго изследване, демонстриращи, че по-високите нива на импулсивност са предиктивни по отношение на появата на хипоманиен/маниен епизод както при хора с вече съществуваща диагноза БАР, така и при лица с първа изява на заболяването (268). Според резултата от хипоманийната личностова скала импулсивността е по-висока при хора с повишен риск от изява на маниен епизод (182). По-високите нива на импулсивност при БАР се свързват с по-ранно начало (359), по-лош ход на заболяването, по-висок риск от рецидив (354), по-голяма тежест на манийната симптоматика (263, 352, 358), по-бавно възстановяване след преживян първи епизод на заболяването (150), по-чести прояви на агресия (283), по-висок суициден риск (1, 153), по-честа злоупотреба с психоактивни вещества (ПАВ) (153), по-лошо придържане към терапията (30), по-честа безработица (313) и по-лошо ниво на функциониране (180).

5.6. Методи за оценка

5.6.1. Самооценъчни скали

Съществуват различни инструменти за оценка на импулсивността, които най-общо могат да бъдат разделени на две големи групи: самооценъчни въпросници и поведенчески парадигми. Сред най-широко използваните самооценъчни скали са личностовият въпросник на Eysenck (Eysenck Personality Questionnaire), скалата за търсене на интензивни усещания на Zuckerman (Zuckerman's Sensation Seeking Scale), скалата за импулсивност на Dickmann (Dickmann Impulsiveness Scale), темпераментовият и характеров въпросник на Cloninger (Temperament and Character Inventory) и скалата за импулсивност на Barratt (Barratt Impulsiveness Scale, BIS). Най-често свързаните със самооценъчната импулсивност мозъчни области са PFC, горният, средният и долният темпорален гирус и хипокамът (173, 219, 242, 309). Самооценъчните скали имат добра вътрешна надеждност и валидност, но имат и редица недостатъци: 1) от семантична гледна точка отделните въпроси могат да бъдат тълкувани по различен начин; 2) на въпросите може да бъде придавано различно позитивно или негативно значение; 3) налице са доказателства, че даваните отговори не винаги съответстват на актуалното поведение, т.е. не отразяват реалното ниво на импулсивност (388). Тези недостатъци могат да бъдат преодоляни чрез използване на поведенчески задачи (149), които: 1) дават възможност за измерване на по-тясно дефинирани аспекти на импулсивността (103); 2) са чувствителни спрямо преходни промени в нивото на импулсивност; 3) са подходящи при необходимост от многократно изследване (99, 191) и 4) могат да бъдат използвани за изясняване на невробиологичните механизми, отговорни за определени аспекти на импулсивността (51, 241, 391).

5.6.2. Поведенчески задачи

Сред най-често използваните поведенчески парадигми за изследване на импулсивността са Go/NoGo, Stop Signal Task, Cambridge Gambling Task, Iowa Gambling Task, тестът на Stroop (SCWT) и Delay Discounting Task (DDT). Go/NoGo и Stop Signal Task служат за изследване на т. нар. моторна импулсивност или импулсивността, свързана с даването на бързи отговори, при която е необходимо инхибирането на предварително подготвен отговор. Известно е, че задачи от типа на Go/NoGo и Stop Signal Task водят до дяснохемисферно активиране (19, 45, 60, 305), а невроналният кръг, отговорен за изпълнението им включва десния долен фронтален кортекс и субталамичното ядро. Счита се, че едновременното активиране на тези две области е

необходимо за успешния инхибиторен контрол. Основният невромедиатор свързан с този компонент на импулсивността е норадреналинът (55, 56, 58). Cambridge Gambling Task и Iowa Gambling Task се използват за изследване на импулсивността при взимане на решения (120), а отговорните за този компонент на импулсивността мозъчни области включват орбитофронталния кортекс с основен медиатор серотонин и субкортикални области, модулирани от допамина, норадреналина и серотонина (21, 308, 402). Рефлексивният тип импулсивност е все още с неизяснен невроанатомичен субстрат и се изследва посредством задачи от типа на Cambridge Information Sampling Task (76). Тестът на Stroop измерва т. нар. интерферентен контрол (351), който заедно с потискането на отговори изгражда инхибиторния контрол, един от основните компоненти на езекутивните функции (96). Инхибиторният контрол отразява една от поведенческите прояви на импулсивността (267). Най-често свързаните с контрола върху интерференцията невроанатомични области са медиалният и латералният фронтален кортекс. Редица изследвания в тази област демонстрират, че при здрави доброволци по време на изпълнението на теста на Stroop се активират АСС, средният фронтален гирус и долният фронтален гирус (IFG) (22, 210, 246). При задачи от типа на DDT импулсивността се дефинира като относително предпочитание на по-малка награда, получена на момента спрямо по-голяма награда, получена след определен период от време. С други думи, измерва се начинът, по който стойността на възнаграждението намалява в зависимост от изтеклия времеви период. В опити с животни е установено, че за изпълнението на DDT са отговорни кортикостриатални и мезолимбични структури (50, 51), а чрез невроизобразителни техники при хора е демонстрирано, че предпочитанието на по-малка, получена на момента награда е свързано с по-голямо мезолимбично активиране, докато изборът на по-голяма, но отложена във времето награда предизвиква по-изразено фронто-париетално активиране (241). Тези данни подкрепят хипотезата за “съревноваващи се мозъчни системи”, според която изборът на по-малка, получена на момента награда спрямо по-голяма, но отложена във времето зависи от превалирането на активността на две различни системи – лимбичната “импулсивна” система и кортикалната фронто-париетална “рефлексивна” система (27). Съществува и друго предположение, че двата вида възнаграждения, независимо от размера им са представени в обща оценъчна невронална мрежа, която изчислява субективната стойност на възможното възнаграждението (185). В редица изследвания е доказано, че поведенческите задачи са чувствителен метод за изследване на повишените нива на импулсивност при злоупотреба с алкохол (285, 287, 383),

тютюнопушене (34, 254), зависимост от опиати (198, 225), патологично влечение към хазарт (172, 286) и антисоциално личностово разстройство (287). Резултатите от поведенческите задачи и самооценъчните въпросници най-често не корелират помежду си (303) или корелират помежду си в слаба степен (28, 304), което налага схващането, че те оценяват различни аспекти на импулсивността.

5.7. Импулсивността като ендотип на БАР

Вече стана ясно, че импулсивността е характеристика с умерена степен на унаследяване, но за да може да бъде използвана като ендотип на БАР, то тя трябва да отговаря и на останалите критерии за ендотипен маркер, т.е. да се асоциира директно със заболяването; да бъде независима от клиничното състояние; да се открива с повишена честота при незасегнати от заболяването членове на семейството спрямо общата популация и да ко-сегрегира в семейството.

5.7.1. Афективен епизод

Известно е, че БАР често се асоциира с импулсивно поведение и склонност към бързи възнаграждения, без необходимото предварително планиране (181). Импулсивното поведение е също така част от диагностичните критерии на АРА за маниен епизод (14). Съществуват данни, които подкрепят допускането, че именно импулсивността и склонността към поемане на рискове различават БАР от РДР (367). Предполага се, че импулсивността е в основата на често наблюдаваните по време на афективен епизод рисково сексуално поведение, безразборно харчене, опасно шофиране и по-чести суицидни мисли (356). Редица проучвания демонстрират по-високи нива на импулсивност при пациенти с БАР по време на афективен епизод, независимо от полярността му, в сравнение със здрави контроли (6, 281, 345), използвайки като метод на оценка самооценъчни въпросници (108, 163, 188, 281, 345, 353, 354). За разлика от тях резултатите от изследвания, в които са прилагани поведенчески тестове, са крайно противоречиви. Т. напр., използвайки поведенческа парадигма, Swan и сътр. не откриват по-високи нива на импулсивност при пациенти с БАР (353), а Kathleen Holmes и сътр. установяват по-високи нива на импулсивността само при пациенти с БАР със съпътстваща алкохолна злоупотреба (188). За разлика от тях други екипи чрез DDT (7) и теста на Stroop намират, че пациенти с БАР имат по-високо ниво на импулсивност в сравнение със здрави контроли (20, 40, 207, 228, 306, 369). Тези резултати са в съответствие с предишни находки, демонстриращи ниска степен на асоциираност между

самооценъчния поведенчески стил и резултатите от лабораторни задачи (8, 106, 275, 350).

5.7.2. Ремисия

Повечето автори намират сигнификантно по-високи нива на импулсивност при еутимни пациенти в сравнение със здрави контроли (104, 108, 163, 220, 295, 345, 352, 353, 354). Част от тях обаче не установяват разлика между пациентите по време на афективен епизод и ремисия (117, 281, 353). Все пак съществуват и изследвания, които намират такава разлика (358) и даже демонстрират, че еутимните пациенти имат сигнификантно по-ниски нива на импулсивност в сравнение с пациентите по време на афективен епизод и сигнификантно по-високи в сравнение със здравите контроли (295). Скорошен мета-анализ демонстрира, че еутимни пациенти с БАР имат както по-висок общ резултат от скалата на Barratt, така и по-високи оценки на отделните субскали от BIS (314). Важно е да се отбележи, че има и авторски екипи, които не намират разлика между еутимни пациенти с БАР и здрави контроли чрез скалата на Barratt (175, 214). Аналогично на гореизложените резултати при пациенти с БАР по време на афективен епизод, данните от самооценъчните въпросници и поведенческите парадигми при пациенти с БАР в ремисия не винаги корелират помежду си (267). Така някои автори намират, че в сравнение със здрави контроли еутимни пациенти с БАР имат по-високи стойности на показателите от скалата на Barratt, но не установяват статистически значима разлика за нито един от параметрите от поведенческите задачи при сравнение на същите групи (301, 345, 353). В обзорната статия на Newman и Meyer става видно, че пациенти с БАР в ремисия се отличават от здрави контроли основно по показателите от самооценъчните скали, докато в повечето случаи между групите липсват сигнификантни разлики по параметрите от използваните поведенчески задачи (267). Изключение правят предимно изследванията, в които като метод на оценка е използван тестът на Stroop. Те показват, че между пациентите с БАР в ремисия и здравите контроли е налице статистически значима разлика, персистираща в някои случаи дори след контрол за резидуална афективна симптоматика (260, 363, 364). Все пак не всички автори намират значима междугрупова разлика, сравнявайки изпълнението на теста на Stroop на еутимни пациенти с БАР със здрави контроли. Т. напр., скорошен мета-анализ установява, че пациенти с БАР в ремисия имат значимо по-лошо изпълнение на теста на Stroop в сравнение със здрави контроли, но намират също така, че междугруповата разлика се дължи на хетерогенността на включените в мета-анализа проучвания и че

след изключването на определени изследвания от анализа сигнификантната разлика между двете групи изчезва (40). Аналогично, друг изследовател от нашия център не намира статистически значима разлика за показателя Т инт. между пациенти с БАР в ремисия и здрави контроли след контрол за афективна симптоматика (2).

5.7.3. Първородственици

Редица изследвания установяват, че първостепенни родственици на пациенти с БАР имат по-високо ниво на импулсивност в сравнение със здрави контроли (20, 39, 40, 75, 163, 220, 384, 401). Използвайки самооценъчния въпросник на Barratt, Lombardo и сътр. намират, че в сравнение със здрави контроли първородствениците на пациенти с БАР имат по-високи резултати по отношение на моторната импулсивност и импулсивността, свързана с липса на планиране (220), докато Henna и сътр. установяват по-високи резултати при първородствениците във сравнение със здравите контроли само на субскалата импулсивност на вниманието (163). Lombardo и сътр. демонстрират също така, че първостепенните родственици не само имат сигнификантно по-висок резултат на скалата на Barratt в сравнение със здравите контроли, но и значимо по-нисък в сравнение с пациентите (220). Аналогично, друг авторски екип, използвайки самооценъчен въпросник и две поведенчески парадигми, установява, че първостепенни родственици на пациенти с БАР имат по-високи нива на импулсивност в сравнение със здрави контроли (384). Сходни са резултатите и от изследвания, които използват като метод на оценка теста на Stroop, и показват, че първостепенните родственици имат значимо по-лош контрол върху интерференцията в сравнение със здрави контроли (20, 39, 75, 401). Според мета-анализа на Vogt и сътр. именно инхибиторният контрол е най-подходящият ендотипен когнитивен маркер за БАР (40).

5.8. Фактори, оказващи влияние върху импулсивността

5.8.1. Демографски показатели

Някои изследвания установяват съществуването на обратна корелация между възрастта и импулсивността, т.е. намират, че по-младите хора имат по-високо ниво на импулсивност (61, 298, 341, 354). Други авторски екипи обаче не намират връзка между възрастта и нивото на импулсивност, оценена чрез поведенчески задачи, при пациенти с БАР (354, 375). Епидемиологично изследване върху 34 653 лица от общата популация в САЩ показва, че импулсивното поведение е значително по-често сред лица от мъжки в сравнение с тези от женски пол (61). Освен това скорошен мета-анализ демонстрира, че

мъжкният пол се свързва с по-високи нива на самооценъчна импулсивност, но не и с импулсивността, оценена чрез поведенчески задачи от типа на DDT (84). Изследвания при биполярни пациенти не намират връзка между пола и нивото на импулсивност (354). Някои изследвания демонстрират че, лица с по-ниско ниво на образование имат по-импулсивно поведение в сравнение с тези с по-висок образователен ценз (61, 117). За разлика от тях обаче други автори не намират връзка между нивото на образование и импулсивността при пациенти с БАР (104, 344, 350).

5.8.2. Фактори, свързани със заболяването

До момента литературните данни относно връзката между импулсивността и възрастта на изява/продължителността на заболяването, броя на афективните епизоди, броя на хоспитализациите, броя на суицидните опити, изразеността на афективната симптоматика и приеманата психофармакотерапия (връзката за последния фактор е разгледана в отделна точка в обзора), са крайно противоречиви. Т. напр., редица автори намират, че при пациенти с БАР е налице положителна корелация между нивото на импулсивност и броя на афективните епизоди (350, 359), броя на суицидните опити (104, 117, 359), продължителността на заболяването (104), броя на хоспитализациите (350) и изразеността на афективната симптоматика (295, 358). За разлика от тях обаче други изследователски екипи не намират връзка между нивото на импулсивност при пациенти с БАР и броя на афективните епизоди (117), броя на суицидните опити (108), броя на хоспитализациите (108), възрастта на изява на заболяването (353) и изразеността на афективната симптоматика (104, 350). По тези причини все още не може с категоричност да се твърди каква точно е връзката между всеки един от тези фактори и нивото на импулсивност.

5.8.3. Медикаменти

Психофармакологията на импулсивността е тема, върху която се работи активно през последните 40 години и вече е известно, че основните невротрансмитери, свързани с импулсивното поведение и поемането на рискове са серотонинът и допаминът (86, 277, 390).

Връзката между нивото на допамин и импулсивното поведение е комплексна и все още не е напълно изяснена. Основните резултати при хора в тази област произлизат от изследвания при пациенти с Паркинсонова болест и пациенти с разстройство с хиперактивност и дефицит на вниманието като голяма част от данните са доста

противоречиви. Т. напр., някои автори свързват стимулацията на D2-рецепторите с прояви на импулсивно поведение, D2-антагонизма с намаляване на импулсивните прояви (156, 337), а приема на невroleптици съответно с по-ниски нива на импулсивност (295, 301, 335). Други автори демонстрират точно обратния ефект - намаляване на импулсивността от D2-рецепторна активация (334). Причината за тези разнопосочни резултати би могла да бъде търсена в U-образната крива на оптималните за определени когнитивни функции допаминови нива, както и да бъде свързана с факта, че клиничните синдроми, при които са провеждани изследванията, се дължат на абнормности в допаминергичната трансмисия в различни мозъчни области (81, 86).

Основните доказателства за съществуването на връзка между серотонина и нивото на импулсивност произлизат от проучвания при пациенти със суицидно поведение. По литературни данни ниските нива на серотонин корелират положително както с моторната импулсивност (389), така и с импулсивността, свързана с предпочитанието на малки, но получени на момента вместо по-големи, но отложени във времето награди (43, 169). Редица изследвания демонстрират, че изчерпването на триптофан води до по-импулсивно поведение (100, 322), а хроничният прием на инхибитори на обратния захват на серотонина води до намаляване на нивото на импулсивност (72). Предполага се, че серотонинергичната хипофункция води до нарушено модулиране и хиперфункция на допаминергичната система и съответно импулсивно поведение (324).

Важно е да се отбележи все пак, че и редица други невротрансмитери като например норадреналинът (56) и мю-опиоидната система оказват влияние върху нивото на импулсивност (223).

Резултатите относно влиянието, което психофармакологична терапия оказва върху нивото на импулсивност при пациенти с БАР, са крайно противоречиви. Т. напр. някои автори установяват, че пациенти с БАР, провеждащи лечение само с тимостабилизатор, имат по-високи нива на импулсивност спрямо тези, приемащи комбинирана терапия, състояща се от тимостабилизатор и антипсихотик (295). Други изследвания, демонстрират, че приемът на кветиапин се свързва с по-ниски резултати както на самооценъчната импулсивност, така и на импулсивността, оценена чрез теста на Stroop (376). Приемът на литий вероятно също така оказва влияние върху нивото на импулсивността предвид по-ниския суициден риск при пациенти с БАР, провеждащи дългосрочно лечение с литиеви соли (367). За разлика от предходните изследвания, редица други проучвания не установяват връзка между провежданото

психофармакологично лечение (литий, антиконвулсант, антипсихотик, антидепресант) и нивото на импулсивност при пациенти с БАР (295, 353, 354, 358).

6. Меки неврологични белези

6.1. Дефиниция

За пръв път терминът „меки неврологични белези“ е използван от Loretta Bender през 1940 година при описание на недиагностични абнормности в неврологичния статус на деца с шизофрения (187). Понастоящем отклоненията в неврологичния статус могат да бъдат разделени най-общо на „твърди“ и „меки“ белези. С термина „твърди“ белези се обозначават онези находки, които могат да бъдат отдадени на специфична мозъчна увреда, свързана с точно определена локализация. За разлика от тях, МНБ първоначално са считани за локализационно неспецифични неврологични абнормности, дължащи се на генерализирано нарушение на свързаността между различни кортико-субкортикални региони (160), към които са отнасяни различни неогнищни и поведенчески симптоми в това число и импулсивност (187). С широкото навлизане на по-модерни и по-чувствителни невроизобразителни методики през последните години обаче става ясно, че подобно разделяне на „меки“ и „твърди“ неврологични белези е неоправдано, тъй като все повече изследвания в тази област демонстрират връзката между наличието на определени МНБ с леко изразена, но специфична мозъчна патология (37). Следователно съмненията относно тяхната клинична значимост отразяват по-скоро ограниченията на нашето познание, отколкото липсата на сигнификантност на подобна находка (160).

В различни проучвания честота на МНБ при здрави лица варира от 0% до 50% (88). От проучвания при здрави близнаци е известно, че МНБ демонстрират от умерена до изразена степен на унаследяване (394). Подобни са резултатите и на Riccioni и сътр., които намират корелационен коефициент 0,65 при монозиготни здрави близнаци и корелационен коефициент 0,52 при монозиготни близнаци, единият от които с диагноза шизофрения (291). По-голям брой неврологични абнормности се намират и при незасегнати роднини (родители, братя и сестри) на пациенти с шизофрения (68, 142, 176, 396). Любопитен е фактът, че МНБ не само са по-чести при незасегнатите роднини на пациента, но и че те са толкова по-изразени, колкото по-близка е родствената връзка (102, 291). Известно е също така, че усложненията по време на бременността при лица с генетичен риск от шизофрения се свързват с по-голям брой МНБ. Това от своя страна показва, че МНБ най-вероятно се дължат на взаимодействие между различни генетични и средови рискови фактори (49).

6.2. Класификация

Според по-старите класификации МНБ могат да бъдат разделени на: 1) МНБ, които са нормална находка за малки деца, но се приемат за абнормни, ако се открият при по-големи деца (огледални движения, примитивни рефлексии, особености в моториката, затруднена походка, опозиция палец/показалец, затруднена артикулация, и др.) и 2) белези, които са нетипична находка при снемане на неврологичен статус, независимо от възрастта (астереогнозия, асиметрия в рамките на асоциирани движения, нарушения в аудио-визуалната интеграция, дизартрия, нистагъм и др.) (187, 312). Понастоящем МНБ най-често биват групирани в няколко клъстера в зависимост от конкретния белег и неговата предполагаема невроанатомична локализация: сензорна интеграция, свързана с функцията на париеталния дял; моторна координация, свързана с функцията на фронталния дял и церебелума; моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия, свързана с функцията на префронталния дял и примитивни рефлексии, свързани с функцията на фронталния дял (37).

6.3. Невроанатомични абнормности, свързани с МНБ

На грубо невроанатомично ниво, МНБ се свързват с по-малък обем на мозъка, разширени сулкуси и уголемени мозъчни вентрикули (311). Скорошен мета-анализ демонстрира, че МНБ са свързани с намален обем на прецентралния гирус, церебелума, IFG и таламуса (404). Известно е, че отклоненията в сензорната интеграция корелират с намален обем на базалните ганглии и кортикалните области, участващи в интеграцията на информация от различни сетивни модалности (88, 170, 179, 362), а по-големият брой моторни неврологични белези и нарушенията на моторната последователност в рамките на комплексни моторни действия корелират с намален обем на базалните ганглии и церебелума (87, 192). При здрави доброволци изпълнението на теста „юмрук-страна-длан“, който е задача от домена моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия, се свързва с повишена функционална свързаност между сензомоторния кортекс и средния и долния фронтален гирус (300). Мета-анализ, обобщаващ резултатите от 15 функционални образни изследвания установява, че изразеността на МНБ корелира с промени в активност в IFG, путамена, церебелума и горния темпорален гирус (404). Всички тези данни взети заедно подкрепят хипотезата, че неврологичните белези вероятно се дължат на дисфункция на кортико-стриато-таламичните и кортико-церебеларните пътища (36).

6.4. Методи за оценка

Основните проблеми, свързани с оценката на МНБ, са субективността и липсата на стандартизация за тяхното установяване и оценяване по тежест. Освен това част от неврологичните белези са често срещани в общата популация, което допълнително затруднява интерпретацията на резултатите (292). По тези причини за оценка на МНБ са разработени голям брой структурирани инструменти. В голяма степен съдържанието на скалите се припокрива, въпреки че между тях са налице и някои значими разлики. Всяка скала оценява наличието на голям брой неврологични абнормности, групирани в субскали, съответно на разбиранията ни относно организацията на нервната система (292). Най-често изразеността на клинично наблюдаваните МНБ става чрез 3- или 4-степенна скала като чрез сумиране на отделните оценки се формира оценка за всяка една от подскалите и/или обща оценка (292). Използваните скали нямат праг, над който със сигурност да може да се твърди, че е налице патологична находка или неврологично засягане в тесния смисъл. По тази причина определянето на изразеността на неврологична дисфункция по-скоро може да бъде използвано като допълнителен източник на информация, който да подпомогне диагностичния и терапевтичен процес (292).

Хайделбергската скала за МНБ (Heidelberg neurological soft signs scale, NSS) оценява 16 отделни области (походка, тандемно ходене, дясно/лява ориентация, тест с държане на ръцете, носо-показалечна проба, тест на Озерецки, диадохокинезия, пронация/супинация, опозиция палец/показалец, огледални движения, дискриминация в две точки, графестезия, тест лице/ръка, стереогнозис, тест юмрук/страна/длан, говор и артикулация) групирани в следните 5 домена: моторна координация, сензорна интеграция, моторна последователност в рамките на комплексни движения, ориентация и твърди белези (320).

Neurological Evaluation Scale е разработена от Buchanan и Heinrichs през 1989 година за оценка на МНБ при пациенти с шизофрения. Скалата се състои от 26 айтъма, на които може да бъде давана оценка от 0 до 2 точки (0 - без абнормности, 1 - леки, дефинитивни абнормности, 2 - тежко изразени абнормности). NES оценява следните домени: сензорна интеграция, моторна координация и моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия. Общият резултат се изчислява като сбор от оценките на четирите домена (44).

Друга скала за оценка на МНБ е Extended Standard Neurological Assessment Instrument, която се състои от 44 айтъма и оценява 4 домена: моторен, когнитивен, сензорен и рефлекс (176).

Cambridge Neurological Inventory съдържа общо 80 айтъма и оценява наличието на „меки“ и „твърди“ неврологични белези, дискинезии и кататонни симптоми. Резултатът се формира на базата на 4-степенна скала (67).

Brief Motor Scale е разработена въз основа на NSS и Neurological Evaluation Scale и оценява 10 отделни области чрез три-степенна скала (178).

6.5. Значимост на проблема

Още Крепелин отбелязва наличието на отклонения в неврологичния статус при пациенти с разстройства на настроението, при които обаче липсват данни за фокален неврологичен дефицит (202). По-късно редица проучвания установяват по-голям брой МНБ при пациенти с шизофрения (63, 151, 229), афективни разстройства (73, 229, 259, 264, 271, 297), посттравматично стресово разстройство (152), социална фобия (171), обесивно-компулсивно разстройство (249), патологично влечение към хазарт (105), зависимост от ПАВ (93), разстройство с дефицит на вниманието и хиперактивност и личностови разстройства (90, 127). Данните от Националния колаборативен перипартален проект сочат, че наличието на неврологични абнормности и по-конкретно моторни отклонения на седем годишна възраст са предиктивни по отношение на изявата на депресия, тревожност и криминално поведение при юноши (316). При шизофрения и обесивно-компулсивно разстройство отклоненията в неврологичния статус са предиктивни за прогнозата и отговора на лечение (316). По-големият брой МНБ при пациенти с БАР се свързва с по-лоша прогноза (138), по-изразена социална дисфункция (25, 139), по-лошо качество на живот (265) и по-висок риск от последващ пристъп на заболяването (259).

6.6. Меките неврологични белези като ендотип на БАР

6.6.1. Афективен епизод

МНБ са сравнително слабо проучени при пациенти с афективни разстройства и по-специално при БАР. Едно от първите изследвания в тази област установява, че пациенти с БАР в маниен епизод имат по-голям брой МНБ в сравнение със здрави контроли и не се различават по отношение на изразеността на неврологична дисфункция спрямо пациенти с шизофрения (264). Аналогично, други авторски екипи намират по-

голям общ брой МНБ при пациенти с БАР в маниен и депресивен епизод в сравнение със здрави контроли (26, 271, 297, 403). Zhao и сътр. установяват, че пациентите с БАР освен, че имат по-голям общ брой МНБ в сравнение със здрави контроли имат и повече МНБ в домените моторна координация и сензорна интеграция (403).

6.6.2. Ремисия

Изследвания на пациенти с БАР в ремисия показват, че еутимните пациенти подобно на пациентите с БАР по време на афективен епизод по-голям брой МНБ в сравнение със здрави контроли (25, 139, 265, 327). Goswami и сътр. установяват, че въпреки че МНБ се откриват при приблизително равен брой пациенти и здрави контроли, то тяхната изразеност при двете групи е много различна и ако при здравите лица МНБ са единични, то при пациентите са многобройни (139). В изследването на Negash и сътр. става видно, че в сравнение със здрави контроли пациенти с БАР в ремисия имат сигнификантно по-лоша сензорна интеграция и моторна координация, както и значителни затруднения при извършване на комплексни моторни действия (265). В същата посока са и резултатите на Sharma и сътр., които демонстрират, че еутимни пациенти с БАР имат сигнификантно по-голям брой МНБ в сравнение с техни първородственици и здрави контроли (327).

6.6.3. Първородственици

Проучванията, изследващи изразеността на МНБ при първородственици на пациенти с БАР са малко на брой, а резултатите им са противоречиви, поради което трудно може да се направи финално заключение дали МНБ се откриват с повишена честота в тази група. Т. напр., при сравнение на първородственици на пациенти с БАР със здрави контроли Tobar и Hazem откриват по-голям брой МНБ в домен сензорна интеграция при първородствениците (365), а Sharma и сътр. установяват по-голям брой МНБ в домен моторната последователност в рамките на комплексни моторни действия при първостепенните родственици (327). След корекция за множествени сравнения обаче установените значими междугрупови разлики в проучването на Sharma и сътр. изчезват (327). Друг авторски екип не намира МНБ при група деца с един родител с диагноза БАР (329).

6.7. Фактори, влияещи върху изразеността на неврологична дисфункция

6.7.1. Демографски показатели

Редица автори установяват, че възрастта не оказва влияние върху изразеността на неврологичния дефицит, освен в периода на детството/юношеството, когато броят МНБ постепенно намалява с процеса на мозъчно зряне, и при лица в късна възраст, когато броят МНБ постепенно отново нараства с настъпващите дегенеративни мозъчни промени (36, 37, 139, 234, 265). Аналогично, повечето проучвания не намират връзка между пола и изразеността на МНБ (36, 37, 258, 265). Наличните до момента данни относно влиянието на нивото на образование върху броя неврологични белези са противоречиви. Т. напр., някои автори откриват отрицателна корелация между двете величини (258, 297), докато други не намират подобна зависимост (121, 151, 252, 265).

6.7.2. Фактори, свързани със заболяването

Относително малко на брой са изследванията, оценяващи връзката между възрастта на изява/продължителността на заболяването и броя МНБ. В тях става видно, че възрастта на изява на болестта не корелира с броя МНБ (258, 271), докато данните за влиянието на продължителността на заболяването върху изразеността на неврологична дисфункция са противоречиви. Така някои автори не установяват връзка между двете величини (258), докато други намират, че общият брой МНБ намалява при повторно изследване след период от две до четири години (239, 386). Наличните до момента изследвания показват, че броят на афективните епизоди и наличието на психотични симптоми (258, 265), както и броят на хоспитализациите и фамилната анамнеза за психиатрични заболявания (258) не корелират с броя МНБ. Изключение прави изследването на Vas и сътр., които намират положителна корелация между броя МНБ в домен моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия и общия брой афективни епизоди (25).

6.7.3. Медикаменти

Повечето, ако не всички, антипсихотични медикаменти имат определени неврологични странични ефекти. Те включват остра дистония, акатазия, паркинсонизъм и тардивни дискинезии. От патофизиологична гледна точка връзката между неврологичните абнормности и страничните ефекти от антипсихотичното лечение е комплексна. На първо място неврологичните абнормности биха могли да се дължат на провежданото невролептично лечение. На второ място, пациенти с по-лоша прогноза,

нуждаещи се от по-висока доза антипсихотици, вероятно имат по-голям брой МНБ, което от своя страна води до индиректна връзка между двете величини. На трето място, лица с отклонения в мозъчното развитие, съответно по-голям брой МНБ, са по-чувствителни към невролептично лечение и по-често имат гореописаните неврологични странични реакции. Сравнително малко на брой изследвания намират положителна корелация между броя МНБ и кумулативната доза невролептици (259, 392). Според обзорната статия на Buchanan и Heinrichs медикаментозното лечение не променя броя МНБ при пациенти с шизофрения (160). В същата посока са и резултатите на друг изследователски екип, който установява, че пациенти с БАР, непровеждащи психофармакологично лечение, имат по-голям брой МНБ в сравнение със ЗК. Въз основа на тези резултати авторите изказват предположението, че МНБ най-вероятно не са епифеномен на лечението, а израз на самото заболяване (297). Освен това, сравнявайки пациентите, провеждащи лечение с тези, които не приемат медикаменти, Praharaj и сътр. намират, че двете групи не се различават значимо помежду си по отношение на общия брой МНБ (297). Друг довод, подкрепящ твърдението, че МНБ не са свързани с провежданото лечение, е липсата на корелация между дозата на приеманите медикаменти (антипсихотици, антиепилептични средства и литий) и броя МНБ (139, 271, 403). Но може би най-недвусмислени са резултатите от изследвания при пациенти с първи психотичен епизод, които установяват, че МНБ се установяват с повишена честота още преди започване на невролептично лечение (87, 318).

7. Обобщение

БАР е често срещано заболяване със сериозни негативни последствия както за пациенти, така и за техните близки. Значението на гените в етиологията на заболяването е добре известна от дълги години, като по-нови изследвания демонстрират, че ролята на наследствения фактор достига до 90%. Съществува хипотеза, според която генетичното влияние може да се прояви в ендотип на БАР, характеризиращ се с промени в различни области на сивото и бялото мозъчно вещество, обуславящи наблюдаваните при БАР неврокогнитивни и афективни симптоми. През последните години голям брой структурни и функционални образни изследвания при пациенти с БАР демонстрират наличието на специфични промени в част от структурите на комплексните префронтално-цингуло-палидо-стриато-таламо-амигдални мрежи.

Въпреки натрупаните обширни познания в областта на заболяването, все още не съществува обективен метод за неговата диагностика. За момента диагнозата БАР по-

скоро отразява общ финален път на различни патофизиологични процеси, а не описва хомогенна група разстройства. Заболяването често остава неправилно диагностицирано за дълъг период от време, което е свързано основно с факта, че настоящата дефиниция на разстройството е синдромна и е базирана на клиничната изява на афективни симптоми. По-късното поставяне на точна диагноза води до закъснение при започване на правилно лечение, което пък се свързва с по-висок риск от релапс и хронифициране на заболяването. В икономически аспект неправилното диагностициране на БАР води до намалена работоспособност на пациентите и по-високи разходи за тяхното лечение. Прецизиране на диагностичните критерии за БАР и отдиференциране на отделни подгрупи на заболяването позволява съвременното разбиране за ендотипове. Изграждането на ендотип на БАР би подобрило: 1) диагностиката и лечението на заболяването; 2) превенцията на усложнения и непридържането към терапията; 3) възможностите за прогнозиране на хода и евентуалния изход на болестта и 4) прогнозата за близки родственици.

През последните години хипотезата, че импулсивността и меките неврологични белези биха могли да бъдат ендотипни маркери на БАР активно се проучва и намира все по-голяма подкрепа. По литературни данни импулсивността: 1) е с умерена степен на унаследяване; 2) е мултидименционално понятие със съответен невроанатомичен и неврохимичен субстрат; 3) е относително независима от демографските показатели, параметрите на заболяването и провежданата психофармакологична терапия при пациенти с БАР и 4) може да бъде оценявана надеждно чрез различни самооценъчни въпросници и поведенчески парадигми. Анализът на изследванията в тази област показва, че по-високи нива на импулсивност се установяват както при пациенти с БАР по време на маниен/смесен/депресивен епизод и ремисия, така и при техни първородственици в сравнение със здрави контроли. В преобладаващата част от тези проучвания като метод за оценка на импулсивността е използвана самооценъчната скала на Barratt, докато резултатите от поведенчески парадигми, особено когато става въпрос за задачи от типа на отлагане на възнаграждение почти липсват. Сравнително малък е броят на проучванията, в които импулсивността е оценена едновременно чрез самооценъчен въпросник и поведенческа парадигма, което би дало възможност за по-детайлно изясняване на мултидименционалния ѝ характер и по-пълно охарактеризиране на съществуващите нарушения при тази група пациенти. Основен недостатък на повечето проучвания е изследването на нехомогенна от диагностична гледна точка група пациенти. Друг често

срещан проблем е включването на пациенти със съпътстваща злоупотреба/зависимост от психоактивни вещества в голяма част от изследванията, в резултат на което трудно може да се прецени категорично дали наблюдаваните сигнификантни разлики се дължат на основното заболяване или са свързани със съпътстващата злоупотреба/зависимост. Освен това сравнително малка част от проучванията изследват хомогенна по отношение на афективното състояние група болни. Липсата на ясни критерии за дефиниране на ремисия, контрол за влиянието на афективните симптоми и цитиран размер на ефекта за наблюдаваните междугрупови разлики в част от изследванията, допълнително затруднява интерпретирането на резултатите. По тези причини все още не е напълно изяснено дали импулсивността е трайна или зависима от актуалното афективно състояние характеристика на БАР.

Анализът на литературните данни показва, че МНБ: 1) са с умерена степен на унаследяване; 2) имат конкретен невроанатомичен субстрат; 3) са относително независими от демографските показатели на пациентите, параметрите на БАР и провежданата психофармакологична терапия и 4) могат да бъдат оценявани надеждно чрез различни структурирани инструменти. За разлика от многобройните проучвания при пациенти с шизофрения, относително малък брой изследвания спират своето внимание върху изразеността на неврологична дисфункция при пациенти с БАР. Голям брой от авторите изследват пациенти с различни афективни разстройства, обединявайки ги в една група, което от своя страна силно затруднява интерпретацията на данните. Относително малкото на брой изследвания, сравняващи пациенти с БАР със здрави контроли, установяват по-голям брой МНБ при пациентите, но пък в тях често не е взето предвид актуалното афективно състояние на болните. Единични са изследванията, оценяващи изразеността на МНБ при първородственици на пациенти с БАР. Друг проблем на съществуващите до момента изследвания е свързан с факта, че в тях е използвана различна скала за оценка на МНБ, поради което съпоставимостта между резултатите от тях е силно затруднена. Липсва проучване, оценяващо чрез една и съща скала изразеността на неврологична дисфункция при пациенти с БАР в маниен/смесен и депресивен епизод, ремисия, първородственици на пациенти с БАР и здрави контроли.

III. 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.

1. Цел

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

2. Задачи

- 2.1. Изследване на самооценъчната/поведенческа импулсивност и изразеността на фина неврологична дисфункция при пациенти с БАР в депресивен (БАР-ДЕ) епизод, пациенти с БАР в маниен/смесен епизод (БАР-М/СЕ) и пациенти с БАР в ремисия (БАР-Р).
- 2.2. Изследване на поведенческата/самооценъчна импулсивност и изразеността на фина неврологична дисфункция при първородственици на пациенти с БАР (БАР-П).
- 2.3. Изследване на поведенческата/самооценъчна импулсивност и изразеността на фина неврологична дисфункция при здрави контроли (ЗК).
- 2.4. Сравняване на нивото на импулсивност и изразеността на фина неврологична дисфункция при изследваните групи.
- 2.5. Изследване на връзката между самооценъчната/поведенческа импулсивност и наличието на конкретни МНБ.
- 2.6. Изследване на връзката между демографските показатели/параметрите на заболяването и нивото на импулсивност/конкретни МНБ.

IV. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

1. 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.

Дизайнът на проучването, информираното съгласие и използваните скали бяха предварително одобрени от независимата Комисия по етика към УМБАЛНП „Св. Наум“ ЕАД - София, а всички процедури се провеждаха в съответствие с изискванията на Декларацията от Хелзинки и правилата за добра клинична практика.

2. Клиничен контингент

2.1. Обект на проучването

В проучването бяха включени общо 141 участника: 30 пациента с БАР в депресивен епизод, 32 пациента с БАР в маниен/смесен епизод, 22 пациента с БАР в ремисия, 20 първостепенни родственика на пациенти с БАР (само ¼ от тях в роднинска връзка с изследваните пациенти) и 37 здрави контроли.

2.2. Включващи критерии

за всички групи

- дееспособни мъже и жени на възраст между 18 и 65 години
- подписано информирано съгласие

за пациентите с БАР-ДЕ

- голям депресивен епизод в рамките на БАР I според критериите на DSM-IV-TR, потвърден от опитен клиницист и оценка по HAM-D-21 ≥ 17 точки

за пациентите с БАР-М/СЕ

- маниен епизод в рамките на БАР I според критериите на DSM-IV-TR, потвърден от опитен клиницист и оценка по YMRS ≥ 20 точки

- смесен епизод в рамките на БАР I според критериите на DSM-IV-TR, потвърден от опитен клиницист и оценка по HAM-D-21 ≥ 17 точки и оценка по YMRS ≥ 20 точки

за пациентите в ремисия

- диагноза БАР I според критериите на DSM-IV-TR, потвърдена от опитен клиницист
- резултат по YMRS ≤ 7 точки и по HAM-D-21 ≤ 7 точки с продължителност 12 седмици

за първородствениците

- поне един първородственик с диагноза БАР I

2.3. Изключващи критерии

за всички групи

- липса на съгласие за участие
- актуална злоупотреба с ПАВ
- анамнеза за злоупотреба с ПАВ 12 месеца преди включването
- анамнеза за травма на главата
- неконтролирано общомедицинско и/или неврологично заболяване

за групите на пациентите

- психиатричен коморбидитет по ос 1 на DSM-IV-TR
- проведено ЕКТ през последната една година

за групата на първородствениците

- пожизнена психиатрична диагноза

за групата на здравите контроли

- пожизнена психиатрична диагноза
- родственик с диагноза БАР I

3. Процедури по проучването

Преди стартиране на клиничното интервю на всички участници бяха давани информирано съгласие и формуляр с разяснения относно изследването, съдържащи описание на целите и процедурите по проучването, правата и задълженията на участниците, както и информацията относно поверителността на предоставените данни. На всички допълнителни въпроси, задавани от страна на участниците, беше отговаряно изчерпателно до пълното им изясняване. Всички изследвани лица бяха включвани в проучването след предварително подписана форма за информирано съгласие и бяха оценявани с един и същ набор от тестове в следната последователност: клинична карта, скала на Hamilton за оценка на депресивни симптоми, скала на Young за оценка на манийни симптоми, интернационално мини-невропсихиатрично интервю, тест на Stroop, тест на Kirby, скала за импулсивност на Barratt-11A и Хайделбергска скала за меки неврологични белези. Провеждането на всички тестове отнемаше средно около 110 минути. След даването на предварителни указания скалата на Barratt и теста на Kirby бяха попълвани самостоятелно от участниците.

Пациентите в афективен епизод бяха набрани от преминалите през II Психиатрична клиника на УМБАЛНП „Св. Наум“ ЕАД - София пациенти, които отговаряха на включващите и изключващите критерии на проучването и бяха дали своето доброволно съгласие за участие в него. За групата на пациентите в ремисия беше правен опит да бъдат включени същите пациенти, предварително оценени по време на депресивен/маниен/смесен епизод, но поради различни причини (нежелание от страна на пациентите, затруднения с транспортирането) се наложи и включването на други пациенти с диагноза БАР I, преминали през клиниката след постигане на ремисия с продължителност от минимум 12 седмици. Групата на първородствениците беше набрана чрез включването на роднини по първа линия на пациенти с БАР I, преминали през II Психиатрична клиника на УМБАЛНП „Св. Наум“ ЕАД – София. За групата на здравите контроли беше включван медицински персонал от УМБАЛНП „Св. Наум“ ЕАД – София, както и близки на изследваните пациенти, които обаче не бяха с кръвна връзка с тях. Всички диагнози, както и отсъствието на такива бяха потвърдени от опитен психиатър.

4. Методи

4.1. Клинична карта

Анкетната карта беше специално изработена за целите на това проучване. Включваше въпроси за пол, възраст, ниво на образование, трудова заетост, семеен статус, брой деца, местоживеене, наличие на коморбидитет със соматични, неврологични и психични заболявания (хипертиреоидизъм, хипотиреоидизъм, захарен диабет, сърдечно-съдови заболявания, мигрена, панически пристъпи, генерализирано тревожно разстройство, obsесивно-компулсивно разстройство, хиперкинетично разстройство с дефицит на вниманието в късна възраст), фамилна обремененост с различни соматични, неврологични и психични заболявания, протичане на бременността на майката на изследваното лице, прохождение, проговаряне, контрол върху тазови резервоари и детско развитие, възраст при изява на заболяването, острота на изява на заболяването, давност на заболяването, брой на депресивните и манийните/смесените епизоди, сезонност, алтерниране, анамнеза за суицидни опити, качество на ремисиите, инвалидизация, провеждана медикаментозна терапия и анамнеза за прием на ПАВ. Интервюто отнемаше приблизително 15-20 минути.

4.2. Скала на Hamilton за оценка на депресивни симптоми (HAM-D-21)

Скалата на Hamilton е една от най-често използваните скали за оценка тежестта на депресивната симптоматика. Съществуват голям брой разновидности на скалата, различаващи се по броя на оценяваните домени. Първоначалният вариант на скалата на Hamilton за оценка на депресия (HAM-D-17) се състои от 17 въпроса, въз основа на които се изчислява и общият резултат от изследването (155). Впоследствие към скалата биват добавени още 4 въпроса, предоставящи допълнителни данни относно клиничното състояние на пациентите (155). Осем от въпросите се оценяват по скала от нула до четири (0 = симптомът липсва, 1 = симптомът е леко изразен, 2 = симптомът е умерено изразен, 3 = симптомът е изразен тежко и 4 = симптомът е изразен много тежко). Девет от въпросите се оценяват по скала от 0 до 2 (0 = симптомът липсва, 1 = симптомът е леко изразен, 2 = симптомът със сигурност е наличен). Резултат от 0 до 7 обозначава липсата на депресивен епизод, резултат от 8 до 16 маркира лек депресивен епизод, резултат от 17 до 23 точки означава умерено тежък депресивен епизод и резултат ≥ 24 точки обозначава тежък депресивен епизод (405). Резултат ≤ 7 точки е клиничен индикатор за

ремисия (123). Кронбах-алфа коефициентът за скалата е средно 0,79 (222) Изследването отнема около 20 минути.

4.3. Скала на Young за оценка на манийни симптоми (YMRS)

Скалата на Young се състои от 11 оценявани области и се базира на обективната лекарска преценка по време на интервюто и субективната преценка на пациента за състоянието му. При 7 от оценяваните области, а именно повишено настроение, увеличена двигателна активност/енергия, сексуална ангажираност, сън, разстройства на речта/мисленето, външен вид и критичност може да бъде поставена оценка от 0 до 4, а при останалите четири, а именно раздразнителност, реч (бързина и количество), мисловно съдържание и агресивно поведение, може да бъде поставена оценка от 0 до 8 (399). Скалата е кратка, лесна за изпълнение, широко използвана и отнема приблизително 15-20 минути. YMRS не оценява депресивни симптоми, поради което трябва да бъде използвана паралелно със скала за оценка на депресия при пациенти със съпътстващи депресивни симптоми или при пациенти със смесен епизод. Приема се, че резултат ≤ 12 означава, че пациентът е в ремисия, но за целите на настоящето проучване за дефиниране на ремисия е използван по-стриктен критерий от резултат ≤ 7 (71, 235).

4.4. Интернационално мини-невропсихиатрично интервю (Mini International Neuropsychiatric Interview; M.I.N.I. 6.0.0.)

M.I.N.I. е кратко структурирано диагностично интервю, разработено за диагностициране на разстройствата по DSM-IV и Международната класификация на болестите, 10-та редакция (МКБ-10). Прилагането му отнема около 25 минути. Подходящо е както за клинични, така и за изследователски проучвания. Валидирано е спрямо Структурираното клинично интервю за DSM (SCID), Съставното международно диагностично интервю за МКБ-10 (CIDI) и професионалното мнение на експертен панел (328). Обхваща диагностика на голям депресивен епизод, дистимия, суицидно поведение, (хипо-) маниен епизод, паническо разстройство, агорафобия, социална фобия, obsесивно-компулсивно разстройство, генерализирано тревожно разстройство, посттравматично стресово разстройство, психотични разстройства, разстройства на храненето, злоупотреба с вещества и антисоциално личностово разстройство.

4.5. Тестове за оценка на импулсивност

4.5.1. Тест на Stroop (Stroop Color and Word Test; SCWT)

Тестът на Stroop служи за изследване на контрола върху интерференцията като част от инхибиторния контрол и съответно един от основните домени на езекутивните функции (267, 336, 350). Контролът върху интерференцията представлява механизъм, чрез който се игнорира нерелевантна за конкретната ситуация информация и се потиска обработката на разсейващи стимули, които иначе биха забавили даването на определен отговор (269, 387). Съществуват различни версии на теста, при които варират броят на частите, броят на айтъмите, броят на цветовете и начинът на отчитане на резултата (94). Използваната в настоящото изследване версия се състои от три части (3, 137). Първата част включва четене на думи. Стимулите, които са 100 на брой, са наименования на цветове (червено, синьо и зелено), напечатани в черно. Участниците се инструктират да прочетат думите. Във втората част стимулите, отново са 100 на брой и представляват хиксове, оцветени в три различни цвята (червено, синьо и зелено). Участниците се инструктират да назоват цвета на хиксовете. В частта цвят-дума интерференция стимулите са общо 100 думи и означават определен цвят, но са принтирани в неконгруентен цвят (например думата „зелено” е принтирана в червено). Участниците се инструктират да пренебрегнат значението на напечатаната дума и да назоват цвета, в който е оцветена. И в трите части участниците се инструктират да четат на глас. При третата част на теста се наблюдава нарастване на времето, необходимо за изпълнение на задачата или т.нар. ефект на Stroop. Отчита се времето, необходимо за изпълнение на теста в трите му части и впоследствие се изчислява разликата във времето на изпълнение между третата и втората част на теста, т. нар. интерференция (349). По-големите стойности на изпълнение означават по-лошо справяне с теста. Тестът е с доказана валидност и много добра надеждност (137). Времето, необходимо за неговото изпълнение, е приблизително 5 минути.

4.5.2. Тест на Kirby (Kirby's Delay Discounting Task; DDT)

Kirby's delay discounting task е един от най-често използваните поведенчески методи за изследване на импулсивност и представлява задача, свързана с намаляване на стойността на определена парична награда при удължаване на времеви период до получаването ѝ (198). Тестът се състои от 27 еднотипни въпроса, при всеки един от които участникът трябва да избере между една по-малка парична сума, получена на

момента и една по-голяма парична сума, получена след определен период от време. Обикновено удължаването на времеви период е свързано с изместване на предпочитанието на участниците от по-голямата към по-малката награда. В тези случаи се приема, че крайната стойност на наградата намалява като функция от времето (303). Известно е, че намаляването на стойността на бъдещите награди може да бъде описано посредством хиперболична функция (124, 240), отразена в следната формула

$$V = \frac{A}{1 + kD},$$

в която V е моментната стойност на конкретната награда, получена в бъдещ момент (A), след определен времеви период (D), а k е коефициент, отразяващ обезценяването на закъснението (coefficient of discounting). Последователността на въпросите е фиксирана и не корелира с големината на паричната награда, продължителността на времеви период, и коефициента, отразяващ обезценяването на закъснението. В теста има три различни по-големина парични награди - малки, средни и големи. Участникът бива инструктиран да опита да си представи, че решението, което му предстои да вземе е реално. Тестът се оценява по метода на Kirby, който дава възможност да бъде изчислен индивидуалния коефициент k , служещ за мярка на импулсивността на участника (198). По-високите стойности на k отразяват склонността на индивида да обезценява бъдещето по-бързо. Тестът е с доказана валидност и надеждност (195, 198, 199).

4.5.3. Скала за импулсивност на Barratt (Barratt Impulsiveness Scale-11A; BIS-11A)

Скалата на Barratt е една от най-често използваните самооценъчни скали за оценка на импулсивност както в клиничната практика, така и в областта на научните изследвания. Първоначалната версия на скалата е изградена въз основа на предположението, че импулсивността е унидименсионален конструктор, ортогонален спрямо тревожността. При последващи анализи става видно, че импулсивността е мултидименсионално понятие, което е отразено в 10-та версия на скалата, оценяваща три отделни дименсии на импулсивността, а именно моторна импулсивност (дефинирана като извършване на действие без предварително обмисляне), когнитивна импулсивност (дефинирана като взимане на бързи решения) и импулсивност, свързана с липса на планиране (дефинирана като ориентация към настоящето) (339). След нова преработка на скалата е изработена версията 11A, която впоследствие бива заменена с BIS-11. BIS-

11А съдържа 30 въпроса и оценява три отделни домена, но за разлика от десетата версия на скалата когнитивната импулсивност е заменена с импулсивност на вниманието (дефинирана като затруднения при фокусиране на вниманието) (24, 278, 339). За целите на настоящето проучване резултатът от BIS-11А е преобразуван в резултат от BIS-11 (131). Скалата е с доказана валидност и надеждност (339) и корелира във висока степен с други сходни самооценъчни скали за импулсивност, но най-често не корелира с поведенчески задачи, оценяващи импулсивността (23, 98, 209). Общият резултат може да варира от 30 до 120 точки. Здрави лица без психиатрична диагноза най-често имат резултат вариращ между 50-60 точки. Според общия резултат от скалата като високо импулсивен се определя човек с резултат ≥ 72 точки (339). Резултат < 52 точки може да означава, или че лицето е много консервативно, или че не е отговаряло откровенно на въпросите от теста (161, 201). Кронбах-алфа коефициентът за скалата е над 0,79 (278).

4.6. Хайделбергска скала за меки неврологични белези (Heidelberg neurological soft signs scale; NSS scale)

Хайделбергската скала за меки неврологични белези се използва за оценка на наличието на нарушения в един от следните 5 домена: моторна координация, сензорна интеграция, моторна последователност в рамките на комплексни движения, ориентация и твърди белези (320). Скалата оценява общо 16 области (походка, тандемно ходене, дясно/лява ориентация, тест с държане на ръцете, носо-показалечна проба, тест на Озерецки, диадохокинезия, пронация/супинация, опозиция палец/показалец, огледални движения, дискриминация в две точки, графестезия, тест лице/ръка, стереогнозис, тест юмрук/страна/длан, говор и артикулация). Десет от областите се оценяват билатерално. Тестът се изпълнява в тиха стая, без прекъсване и без присъствие на странични наблюдатели. Всяка област се оценява чрез четиристепенна скала (0 = пациентът няма никакви проблеми при изпълнение на теста, 1 = леки, едва доловими или краткотрайни проблеми при изпълнение, 2 = явни затруднения при изпълнение, 3 = изразени затруднения или пълна невъзможност за изпълнение). При липса на затруднения, но явна разлика между изпълнението в двете ръце се дава оценка 1 (320). Скалата е валидирана и с доказана висока надеждност (178, 320). Изследването отнема около 15-20 минути.

5. Статистически методи

За целите на настоящата разработка за обработка на данните бяха използвани следните статистически методи:

5.1. Дескриптивна статистика

- средна аритметична и медиана като мерки за оценка на централната тенденция;
- стандартно отклонение като мярка за оценка на разсейването;
- стандартна грешка на средната аритметична;
- честотни таблици в двата им подвида - абсолютни честоти (броят на единиците в отделно взета група) и относителни честоти (броят на единиците в отделно взета група, отнесен към общия брой единици в съвкупността);
- графично представяне на резултатите - стълбовидни и кръгови диаграми.

5.2. Оценка на разпределение на данните

За проверка на формата на честотното разпределение на получените данни спрямо нормалното разпределение беше използван One-Sample Kolmogorov-Smirnov test.

5.3. Оценка на хомогенност на дисперсиите

За оценка на хомогенността на дисперсиите при количествени променливи в отделни групи беше използван Levene's Test for Equality of Variances

5.4. Методи за сравняване на средни

5.4.1. Параметрични методи

- t-test при сравняване на средните на две независими групи (Independent-Samples T-test) при нормално разпределение на изследваната променлива;
- еднофакторен дисперсионен анализ (One-way Analysis of Variance - ANOVA) - за проверка на равенство на средните на повече от две независими групи при наличие на нормално разпределение и хомогенност на дисперсиите;
- за подвойковите сравнения след ANOVA беше прилаган тест на Тюки (Tukey's test) за множествени сравнения;

- анализ на ковариациите (Analysis of Covariance - ANCOVA) - за проверка на равенство на средните на повече от две независими групи при отчитане влиянието на вариацията на количествена променлива (ковариата);
- за подвойковите сравнения след ANCOVA беше прилаган тест на Сидак (Sidak test) за множествени сравнения.

5.4.2. Непараметрични методи

- Хи-квадрат тест (Chi-square test) или точен тест на Фишер (Fisher's exact test) - за изследване на зависимости между описателни данни;
- тест на Ман-Уитни (Mann-Whitney test) - за сравняване на две независими групи при рангови данни или форма на честотно разпределение, различна от формата на нормалното разпределение и/или липса на хомогенност на вариациите;
- тест на Кръскал-Уолис (Kruskal-Wallis test) - за сравняване на повече от две независими групи при рангови данни или форма на честотно разпределение, различна от формата на нормалното разпределение и/или липса на хомогенност на вариациите.

5.5. Корелационен анализ

- рангов корелационен коефициент на Спирмън (Spearman's rho) - за изследване на връзката между рангови данни или в случаите, когато формата на честотните разпределения на изследваните променливи е различна от формата на нормалното разпределение;
- корелационен коефициент на Пирсън (Pearson correlation) - за изследване на връзката между две количествени променливи с нормално разпределение.

6. **Анализ на размера на ефекта** (effect size - Cohen's d) - оценка на размера на ефекта при сравняване на две групи. Използвана беше формулата на Cohen (79):

$$d = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{(SD_1^2 + SD_2^2)/2}}$$

7. **Бинарна логистична регресия** (Binary logistic regression) - за количествена оценка на факторното влияние върху изследваното събитие.

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 $\alpha = 0,008$. Съответната нулева хипотеза беше отхвърляна, когато р стойността (p-value) беше по-малка от α . За обработка на данните от проучването беше използван специализираният статистически пакет Statistical Package for Social Sciences (SPSS) версия 13.0.

V. РЕЗУЛТАТИ

Първичният анализ включваше дескриптивна статистика и сравняване на средните/честотни разпределения на изследваните групи по основни демографски показатели и основни характеристики на заболяването.

1. Основни демографски показатели

В проучването бяха включени общо 141 участника, разпределени първоначално в 4 групи: 1) пациенти с БАР в афективен (маниен, смесен или депресивен) епизод (БАР-Е), (n = 62), 2) пациенти с БАР в ремисия (n = 22), 3) първородственици на пациенти с БАР (n = 20) и 4) здрави контроли (n = 37). За целите на проучването пациенти с БАР-Е бяха допълнително разделени на две подгрупи: 1) пациенти с БАР в маниен/смесен епизод (n = 32) и 2) пациенти с БАР в депресивен епизод (n = 30). Всички участници в изследването бяха от кавказки произход и бяха с българско гражданство. Всички пациенти бяха с БАР I тип.

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	P
<u>Възраст, г.</u>							
средна	46,89	42,72	51,33	42,95	46,65	43,38	= 0,492 ^α
медиа	47,50	41,50	53,00	46,50	49,50	37,00	= 0,069 ^β
SD	12,67	13,03	10,80	13,63	15,14	14,38	
минимум	19,00	19,00	26,00	21,00	20,00	25,00	
максимум	65,00	65,00	65,00	65,00	65,00	65,00	
<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>местоживее, n (%)</u>							
град	60 (96,8)	31 (96,6)	29 (96,7)	22 (100)	19 (95)	37 (100)	= 0,575 ^α
село	2 (3,2)	1 (3,4)	1 (3,3)	0 (0)	1 (5)	0 (0)	= 0,455 ^β
<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

1.1. Възраст

Средната възраст на пациентите с БАР-Е беше 46,89 г. (SD = 12,67), на пациентите с БАР-Р - 42,95 г. (SD = 13,63), на БАР-П - 46,65 (SD = 15,14) и на ЗК - 43,38 (SD = 14,38). Между групите не беше установена статистически значима разлика по този показател [F (3;137) = 0,81, p = 0,492]. Средната възраст на пациентите с БАР-М/СЕ беше 42,72 г. (SD = 13,03), а на пациентите с БАР-ДЕ - 51,33 г. (SD = 10,80). Между петте групи не беше установена статистически значима разлика по отношение възрастта [F (4;136) = 2,23, p = 0,069] (Табл. 1).

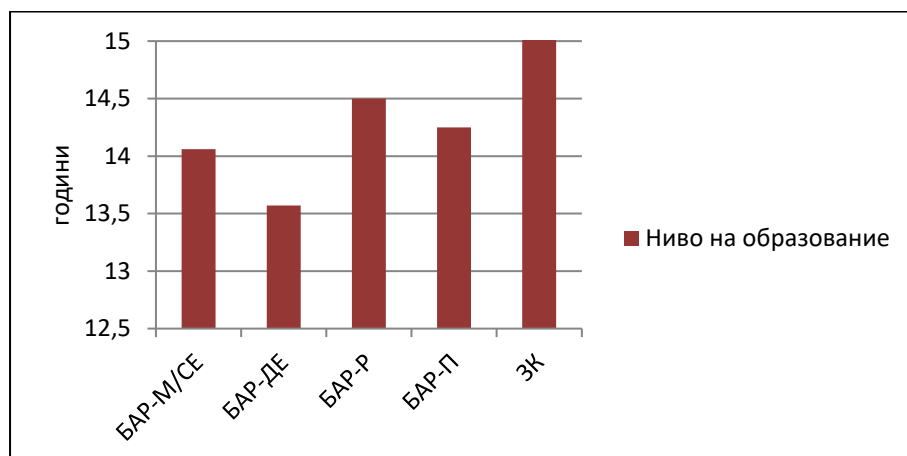
1.2. Пол

В групата на пациентите с БАР-Е процентът на жените беше 80,6% (n = 50), в групата на пациентите с БАР-Р - 81,8% (n = 18), в групата на БАР-П - 65% (n = 13) и в групата на ЗК - 62,2% (n = 23). Четирите групи не се различаваха значимо по отношение на половото си разпределение (p = 0,132). В групата на пациентите с БАР-М/СЕ процентът на жените беше 81,2% (n = 26), а в групата на пациентите с БАР-ДЕ - 80% (n = 24). Петте групи не се различаваха значимо по показателя пол (p = 0,228) (Табл. 1).

1.3. Ниво на образование

Средният брой години на образование на пациентите с БАР-Е беше 13,82 г. (SD = 2,20), на пациентите с БАР-Р - 14,50 г. (SD = 2,39), на БАР-П - 14,25 г. (SD = 2,29) и на ЗК - 15,65 г. (SD = 1,21). Между изследваните групи беше налице статистически значима разлика по отношение на нивото на образование [Chi-square test: $\chi^2(3) = 19,01$; p < 0,001]. След провеждане на подвойков анализ беше установено, че пациентите с БАР-Е бяха със значимо по-ниско ниво на образование в сравнение със ЗК (p < 0,001). Аналогично, с по-малка продължителност на образование в сравнение със ЗК бяха и пациентите с БАР-Р (p = 0,016) и БАР-П (p = 0,003). Между останалите групи липсваше статистически значима разлика по показателя ниво на образование. При пациентите с БАР-М/СЕ средният брой години образование беше 14,06 (SD = 2,23), а при пациентите с БАР-ДЕ – 13,57 (SD = 2,18). Между петте групи беше установена статистически значима разлика по този показател [Chi-square test: $\chi^2(4) = 19,82$; p = 0,001]. Подвойковият анализ показва, че ЗК бяха със сигнификантно по-високо ниво на образование в сравнение с пациентите с БАР-М/СЕ (p < 0,001) и пациентите с БАР-ДЕ (p < 0,001). Между пациентите с БАР-М/СЕ, пациентите с БАР-ДЕ, пациентите с БАР-Р и БАР-П липсваше статистически значима разлика по показателя ниво на образование (Табл. 1; Фиг. 1).

Фигура 1. Ниво на образование

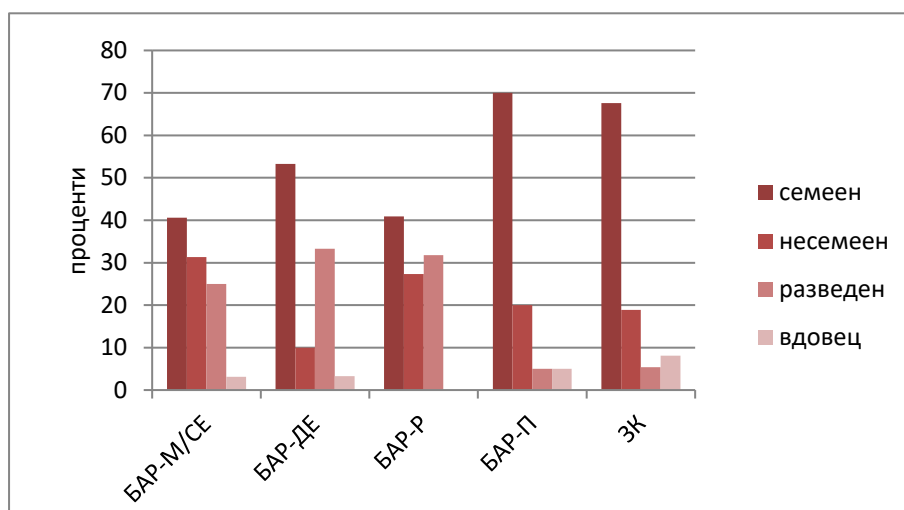


1.4. Семейен статус

46,8% ($n = 29$) от пациентите с БАР-Е бяха семейни, 21% ($n = 13$) бяха несемейни, 29% ($n = 18$) бяха разведени и 3,2% ($n = 2$) бяха вдовци, 40,9% ($n = 9$) от пациентите с БАР-Р бяха семейни, 27,3% ($n = 6$) бяха несемейни, 31,8% ($n = 7$) бяха разведени и нямаше вдовци. 70% ($n = 14$) от първородствениците бяха семейни, 20% ($n = 4$) бяха несемейни, 5% ($n = 1$) бяха разведени и 5% ($n = 1$) бяха вдовци. 67,6% ($n = 25$) от ЗК бяха семейни, 18,9% ($n = 7$) бяха несемейни, 5,4% ($n = 2$) бяха разведени и 8,1% ($n = 3$) бяха вдовци. Между изследваните групи беше налице статистически значима разлика по този показател ($p = 0,030$). Подвойковият анализ показва, че процентът на разведени лица е сигнификантно по-висок при пациентите с БАР-Е и пациентите с БАР-Р в сравнение със ЗК. Аналогично, по-висок процент разведени лица имаше в групата на пациентите с БАР-Е и пациентите с БАР-Р спрямо групата на БАР-П.

40,6% ($n = 13$) от пациентите с БАР-М/СЕ бяха семейни, 31,3% ($n = 10$) бяха несемейни, 25% ($n = 8$) бяха разведени и 3,1% ($n = 1$) бяха вдовци, при пациентите с БАР-ДЕ 53,3% ($n = 16$) бяха семейни, 10% ($n = 3$) бяха несемейни, 33,3% ($n = 10$) бяха разведени и 3,3% ($n = 1$) бяха вдовци. Между петте групи беше установена статистически значима разлика по показателя семейен статус ($p = 0,022$). Post hoc анализът показва, че процентът на разведените лица е сигнификантно по-висок в групата на пациентите с БАР-ДЕ в сравнение със ЗК (Табл. 1; Фиг. 2).

Фигура 2. Семейен статус



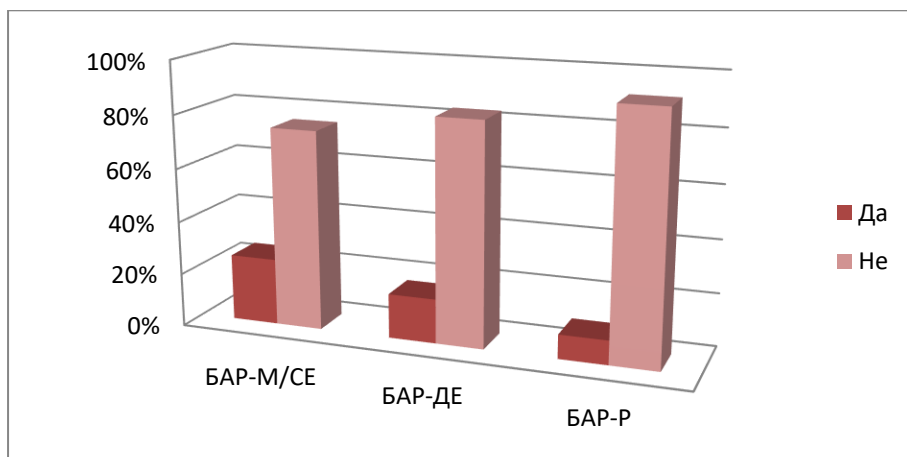
1.5. Местоживеене

96,8% (n = 60) от пациентите с БАР-Е и 95% (n = 19) от БАР-П живееха в града. Всички пациенти с БАР-Р (n = 22) и ЗК живееха в града (n = 37). Между изследваните групи липсваше статистически значима разлика по този показател ($p = 0,575$). 96,6% (n = 31) от пациентите с БАР-М/СЕ и 96,7% (n = 29) от пациентите с БАР-ДЕ живееха в града. Между петте групи не беше установена статистически значима разлика по показателя местоживеене ($p = 0,455$) (Табл. 1).

1.6. Фамилна обремененост

21% (n = 13) от пациентите с БАР-Е, 25% (n = 8) от пациентите с БАР-М/СЕ, 16,7% (n = 5) от пациентите с БАР-ДЕ и 9,1% (n = 2) от пациентите с БАР-Р имаха фамилна обремененост с БАР. Нито едно от изследваните лица в групата на ЗК не беше обременено фамилно с БАР, докато всички лица от групата на БАР-П имаха по един първородственик с БАР. Съответно, между четирите/петте групи беше налице статистически значима разлика по този показател ($p < 0,001$), но между пациентите с БАР-М/СЕ, пациентите с БАР-ДЕ и пациентите с БАР-Р такава не беше намерена. Статистически значима разлика липсваше и при сравнение на пациентите с БАР-Е с пациентите с БАР-Р ($p = 0,333$) (Табл. 1; Фиг. 3).

Фигура 3. Анамнеза за БАР

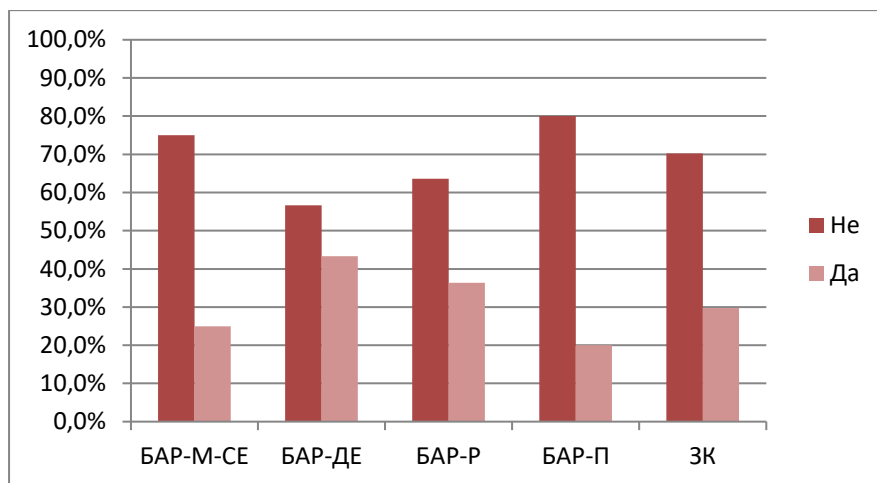


Между петте изследвани групи не беше наблюдавана статистически значима разлика по отношение на наследствеността с мигрена ($p = 0,997$), хипертиреозидизъм ($p = 0,524$), хипотиреозидизъм ($p = 0,851$), захарен диабет ($p=0,332$) и сърдечно-съдови заболявания ($p = 0,886$).

1.7. Соматичен коморбидитет

Между петте изследвани групи липсваше сигнификантна разлика по показателя коморбидитет със соматични заболявания, обединени в една група ($p = 0,391$), и разделени по диагнози, а именно мигрена ($p = 0,60$), хипертиреозидизъм ($p = 0,874$), хипотиреозидизъм ($p = 0,219$), захарен диабет ($p = 0,292$) и сърдечно-съдови заболявания ($p = 0,619$) (Фиг. 4).

Фигура 4. Соматичен коморбидитет



1.8. Ранно развитие

Между четирите групи не беше установена статистически значима разлика по отношение на показателите патологично протичане на бременността ($p = 0,916$), прохождане ($p = 0,636$) и проговаряне ($p = 1,000$). За разлика от това беше намерена статистически значима разлика по показателя възраст, на която е постигнат контрол върху тазови резервоари ($p = 0,001$). В групата на пациентите с БАР-Е процентът на лица с късен контрол върху тазови резервоари беше 27,4% ($n = 17$), при пациентите с БАР-Р - 45,5% ($n = 10$), при ЗК - 13,5% ($n = 5$) и при БАР-П равен на нула. След *post hoc* анализ стана видно, че процентът на лица с късен контрол върху тазови резервоари при пациентите с БАР-Е е значимо по-висок в сравнение със ЗК. Аналогично, сигнификантно по-голям беше броят на лицата с късен контрол върху тазови резервоари при пациентите с БАР-Р в сравнение с БАР-П и ЗК.

След разделяне на групата на пациентите с БАР-Е на две подгрупи беше установено, че с късен контрол върху тазови резервоари са 4,4% ($n = 11$) от пациентите с БАР-М/СЕ и 20% ($n = 6$) от пациентите с БАР-ДЕ. Между петте групи беше налице статистически значима разлика по този показател ($p = 0,002$). Подвойковият анализ показва, че процентът на лица с късен контрол върху тазови резервоари при пациентите с БАР-М/СЕ е сигнификантно по-висок в сравнение с БАР-П и ЗК. Аналогично, процентът на лица с късен контрол върху тазови резервоари беше значимо по-висок при пациентите с БАР-Р в сравнение с БАР-П.

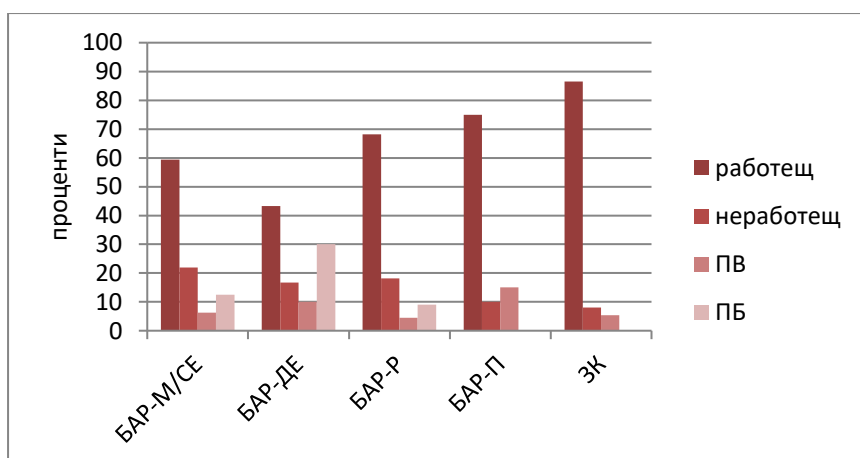
С отклонения в детското развитие бяха 30,6% ($n = 19$) от пациентите с БАР-Е, 40,9% ($n = 9$) от пациентите с БАР-Р, 10% ($n = 2$) от БАР-П и 10,8% ($n = 4$) от ЗК. Между изследваните групи беше установена статистически значима разлика по отношение на този параметър ($p = 0,014$). *Post hoc* анализът показва, че процентът на лица с отклонения в детското развитие беше сигнификантно по-висок при пациентите с БАР-Е в сравнение със ЗК, пациентите с БАР-Р в сравнение с БАР-П и ЗК. С отклонения в детското развитие бяха 40,6% ($n = 13$) от пациентите с БАР-М/СЕ и 20% ($n = 6$) от пациентите с БАР-ДЕ. Установена беше статистически значима междугрупова разлика по този показател ($p = 0,007$). Подвойковият анализ показва, че процентът на лица с отклонения в детското развитие беше значимо по-висок при пациентите с БАР-М/СЕ в сравнение със ЗК.

1.9. Трудова заетост

В групата на пациентите с БАР-Е 51,6% (n = 32) бяха работещи, 19,4% (n=12) бяха неработещи, 8,1% (n = 5) бяха пенсионери по възраст и 21% (n = 13) бяха пенсионери по болест. В групата на пациентите с БАР-Р 68,2% (n = 15) бяха работещи, 18,2% (n = 4) бяха неработещи, 4,5% (n = 1) бяха пенсионери по възраст и 9,1% (n = 2) бяха пенсионери по болест. 75% (n = 15) от първородствениците бяха работещи, 10% (n = 2) бяха неработещи, 15% (n = 3) бяха пенсионери по възраст и нямаше пенсионери по болест. В групата на ЗК 86,5% (n = 32) бяха работещи, 8,1% (n = 3) бяха неработещи, 5,4% (n = 2) бяха пенсионери по възраст и нямаше пенсионери по болест. Наблюдаваните разлики бяха статистически значими (p = 0,007). Подвойковият анализ показва, че процентът на пенсионерите по болест е сигнификантно по-висок при пациентите с БАР-Е в сравнение с БАР-П и ЗК.

След разделяне на групата на БАР-Е на две подгрупи се установи, че в групата на пациентите с БАР-М/СЕ 59,4% (n = 19) бяха работещи, 21,9% (n = 7) бяха неработещи, 6,3% (n = 2) бяха пенсионери по възраст и 12,5% (n = 4) бяха пенсионери по болест, а в групата на пациентите с БАР-ДЕ 43,3% (n = 13) бяха работещи, 16,7% (n = 5) бяха неработещи, 10% (n = 3) бяха пенсионери по възраст и 30% (n = 9) бяха пенсионери по болест. Между изследваните групи беше налице статистически значима разлика по показателя трудова заетост (p = 0,003). Post hoc анализът установи, че процентът на пенсионерите по болест е сигнификантно по-висок единствено при пациентите с БАР-ДЕ в сравнение със ЗК (Табл. 1; Фиг. 5).

Фигура 5. Трудова заетост



2. Показатели, свързани със заболяването

Поради естеството на показателите, свързани със заболяването в този анализ бяха включени само групите на пациентите, т.е. БАР-М/СЕ, БАР-ДЕ и БАР-Р.

2.1. Възраст на изява на заболяването

В групата на пациентите с БАР-Е средната възраст, на която се беше изявило заболяването беше 31,50 г. (SD = 12,59), а в групата на пациентите с БАР-Р - 26,68 г. (SD = 8,84). Между двете групи нямаше статистически значима разлика по отношение на този параметър [$t(82) = -1,72, p = 0,089$]. След разделяне на групата на БАР-Е на две подгрупи се установи, че в подгрупата на пациентите с БАР-М/СЕ средната възраст, на която се беше изявило заболяването, беше 28,56 г. (SD = 10,85), а в подгрупата на пациентите с БАР-ДЕ - 34,63 г. (SD = 12,59). След повторен анализ на така сформирани три групи се откри статистически значима разлика [$F(2;81) = 3,88, p = 0,025$]. Установи се, че възрастта на изява на заболяването беше по-висока в групата на пациентите с БАР-ДЕ спрямо групата на пациентите с БАР-Р ($p = 0,032$) (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
медиана	30,00	27,50	35,50	24,50	= 0,025 ^β
SD	12,59	10,85	12,59	8,84	
минимум	14,00	14,00	14,00	14,00	
максимум	62,00	60,00	62,00	47,00	
<u>продължителност на заб., г.</u>					
средна	15,06	13,88	16,33	15,14	= 0,978 ^α
медиана	15,00	14,00	15,00	12,50	= 0,649 ^β
SD	9,85	9,31	10,41	11,73	
минимум	0,00	0,00	1,00	1,00	
максимум	39,00	35,00	39,00	40,00	
≥ 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
анамнеза за TS, n (%)	21(33,9)	10 (31,2)	11 (36,7)	10 (45,5)	= 0,333 ^α = 0,568 ^β
нарушено функциониране, n (%)	30 (48,4)	15 (46,9)	15 (50)	8 (36,4)	= 0,330 ^α = 0,604 ^β

TS - суициден опит

α - сравнението е между БАР-Е и БАР-Р

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

2.2. Продължителност на заболяването

В групата на пациентите с БАР-Е средната продължителност на заболяването беше 15,06 г. (SD = 9,85), а в групата на пациентите с БАР-Р - 15,14 г. (SD = 11,73). Между двете групи нямаше статистическа разлика по този показател [$t(82) = 0,03$, $p = 0,978$]. След разделяне на групата на БАР-Е на две подгрупи се установи, че в подгрупата на пациентите с БАР-М/СЕ средната продължителност на заболяването беше 13,88 г. (SD = 9,31), а в подгрупата на пациентите с БАР-ДЕ - 16,33 г. (SD = 10,41). След като трите групи бяха сравнени повторно, беше установено, че между тях също липсва статистически значима разлика [$F(2;81) = 0,44$, $p = 0,649$] (Табл. 2).

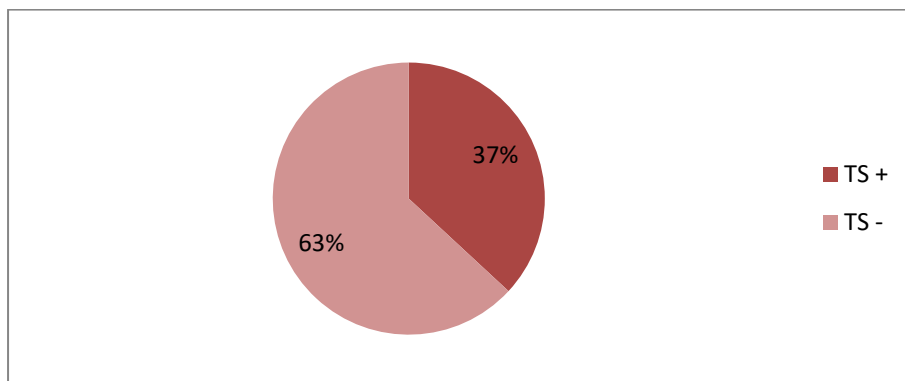
2.3. Протичане на заболяването

72,6% ($n = 45$) от пациентите с БАР-Е бяха имали ≥ 3 депресивни епизода и 54,5% ($n = 12$) от пациентите с БАР-Р бяха имали ≥ 3 депресивни епизода. 56,5% ($n = 35$) от пациентите с БАР-Е бяха имали ≥ 3 манийни епизода и 36,4% ($n = 8$) от пациентите БАР-Р бяха имали ≥ 3 манийни епизода. Между изследваните групи не бяха открити сигнификантни разлики по отношение на тези два показателя ($p = 0,120$ за депресивните епизоди и $p = 0,105$ за манийните епизоди). 56,2% ($n = 18$) от групата на пациентите с БАР-М/СЕ бяха имали ≥ 3 депресивни епизода и 90% ($n = 27$) от пациенти с БАР-ДЕ бяха имали ≥ 3 депресивни епизода. Между изследваните групи беше налице статистически значима разлика ($p = 0,005$). В групата на пациентите с БАР-ДЕ процентът на лица с ≥ 3 депресивни епизода беше сигнификантно по-висок спрямо групата на пациентите с БАР-М/СЕ и групата на пациентите с БАР-Р. 62,5% ($n = 20$) от групата на пациентите с БАР-М/СЕ бяха имали ≥ 3 манийни епизода и 50% ($n = 15$) от пациентите с БАР-ДЕ бяха имали ≥ 3 манийни епизода. Между изследваните групи не беше установена статистически значима разлика по този показател ($p = 0,166$). 61,9% ($n = 52$) от всички пациенти бяха имали < 3 депресивни и < 3 манийни епизода, а 38,1% ($n = 32$) бяха имали ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода. 56,5% от пациентите с БАР-Е, 59,4% от пациентите с БАР-М/СЕ, 53,3% от пациентите с БАР-ДЕ и 77,3% от пациентите с БАР-Р бяха имали < 3 депресивни и < 3 манийни епизода, а 43,5% от пациентите с БАР-Е, 40,6% от пациентите с БАР-М/СЕ, 46,7% от пациентите с БАР-ДЕ и 22,7% от пациентите с БАР-Р бяха имали ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода (Табл. 2).

2.4. Анамнеза за суицидни опити

31,2% (n = 10) от пациентите с БАР-М/СЕ, 36,7% (n = 11) от пациентите с БАР-ДЕ и 45,5% (n = 10) от пациентите с БАР-Р или общо 37% от всички пациенти имаха анамнеза за суициден опит. Разликите между групите не бяха статистически значими ($p = 0,568$) (Табл. 2; Фиг. 6).

Фигура 6. Анамнеза за суицидни опити

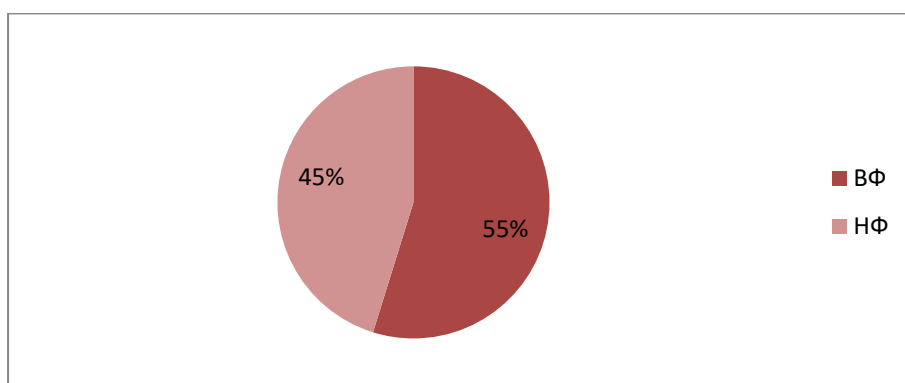


TS - суициден опит

2.5. Нарушения във функционирането

Нарушения във функционирането в резултат на болестта се наблюдаваха при 46,9% (n = 15) от пациентите с БАР-М/СЕ, 50% (n = 15) от пациентите с БАР-ДЕ и 36,4% (n = 8) от пациентите с БАР-Р или при общо 45,2% (n = 38) от всички пациенти. Между групите нямаше сигнификантна разлика по този показател ($p = 0,604$). Нарушената трудоспособност в резултат на заболяването е описано в подточка трудова заетост (Табл. 2; Фиг. 7).

Фигура 7. Ниво на функциониране

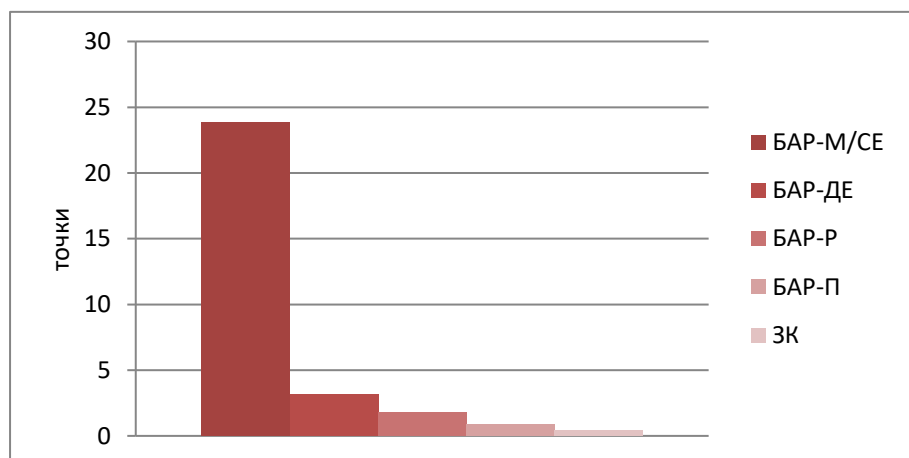


ВФ - високо ниво на функциониране, НФ - ниско ниво на функциониране

3. Оценка на тежестта на афективната симптоматика

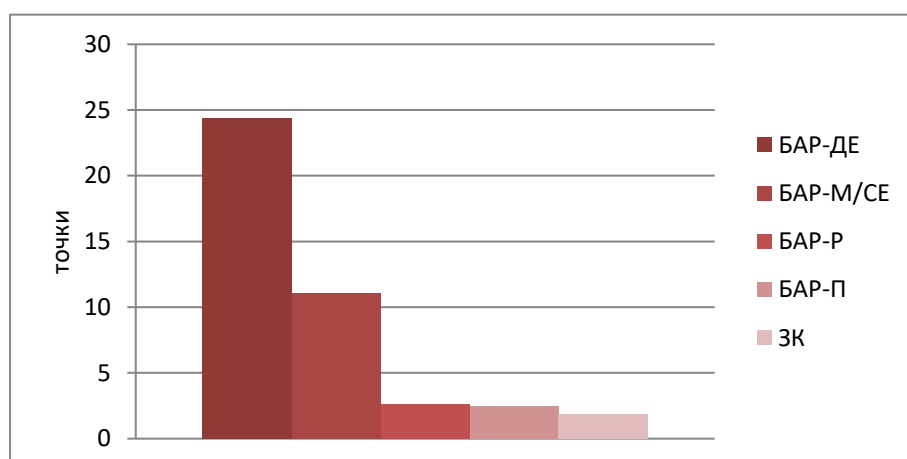
Средната оценка по YMRS при пациентите с БАР-Е беше 13,81 точки (SD = 10,93), като индивидуалните оценки варираха между 0 и 34 точки. Средната оценка по YMRS при пациентите с БАР-Р беше 1,77 точки (SD = 2,14), като индивидуалните оценки варираха между 0 и 6 точки. Средната оценка по YMRS при БАР-П беше 0,85 точки (SD = 1,23), като индивидуалните оценки варираха между 0 и 4 точки. Средната оценка по YMRS при ЗК беше 0,41 точки (SD = 0,00), като индивидуалните оценки варираха между 0 и 3 точки. В подгрупата на пациентите с БАР-М/СЕ средната оценка по YMRS беше 23,81 точки (SD = 23,00), като индивидуалните оценки варираха между 20 и 34 точки, а в подгрупата на пациентите с БАР-ДЕ - 3,13 точки (SD = 3,00), като индивидуалните оценки варираха между 0 и 7 точки. Между петте групи беше установена сигнификантна разлика по този показател [Chi-square test: $\chi^2(4) = 35,42$, $p < 0,001$]. След проведения post hoc анализ стана видно, че сигнификантно по-висока средна оценка по YMRS имат пациентите с БАР-М/СЕ в сравнение със ЗК ($p < 0,001$), пациентите с БАР-ДЕ в сравнение със ЗК ($p < 0,001$), пациентите с БАР-Р в сравнение със ЗК ($p = 0,004$), пациентите с БАР-М/СЕ в сравнение с пациентите с БАР-ДЕ ($p < 0,001$), пациентите с БАР-М/СЕ в сравнение с пациентите с БАР-Р ($p < 0,001$), пациентите с БАР-М/СЕ в сравнение с БАР-П ($p < 0,001$), пациентите с БАР-ДЕ в сравнение с пациентите с БАР-Р ($p = 0,015$) и пациентите с БАР-ДЕ в сравнение с БАР-П ($p < 0,001$) (Фиг. 8 и 10).

Фигура 8. Оценка по YMRS



Средната оценка по HAM-D при пациентите с БАР-Е беше 17,52 точки (SD = 9,68), като индивидуалните оценки варираха между 0 и 34 точки. Средната оценка по HAM-D при пациентите с БАР-Р беше 2,64 точки (SD = 2,50), като индивидуалните оценки варираха между 0 и 7 точки. Средната оценка по HAM-D при БАР-П беше 2,50 точки (SD = 1,50), като индивидуалните оценки варираха между 0 и 7 точки. Средната оценка по HAM-D при ЗК беше 1,86 точки (SD = 1,00), като индивидуалните оценки варираха между 0 и 7 точки. В подгрупата на пациентите с БАР-М/СЕ средната оценка по HAM-D беше 11,09 точки (SD = 8,00), като индивидуалните оценки варираха между 0 и 32 точки, а при пациентите с БАР-ДЕ беше 24,37 точки (SD = 23,00), като индивидуалните оценки варираха между 19 и 34 точки. В съответствие с нашите очаквания статистическият анализ показва, че между петте групи има сигнификантна разлика по този показател [$F(4;136) = 110,58, p < 0,001$]. След проведения post hoc анализ се установи, че значимо по-висока средна оценка по HAM-D имат пациентите с БАР-М/СЕ в сравнение със ЗК ($p < 0,001$), пациентите с БАР-ДЕ в сравнение със ЗК ($p < 0,001$), пациентите с БАР-ДЕ в сравнение с пациентите с БАР-М/СЕ ($p < 0,001$), пациентите с БАР-М/СЕ в сравнение с пациентите с БАР-Р ($p < 0,001$), пациентите с БАР-М/СЕ в сравнение с БАР-П ($p < 0,001$), пациентите с БАР-ДЕ в сравнение с пациентите с БАР-Р ($p < 0,001$) и пациентите с БАР-ДЕ в сравнение с БАР-П ($p < 0,001$) (Фиг. 9 и 10).

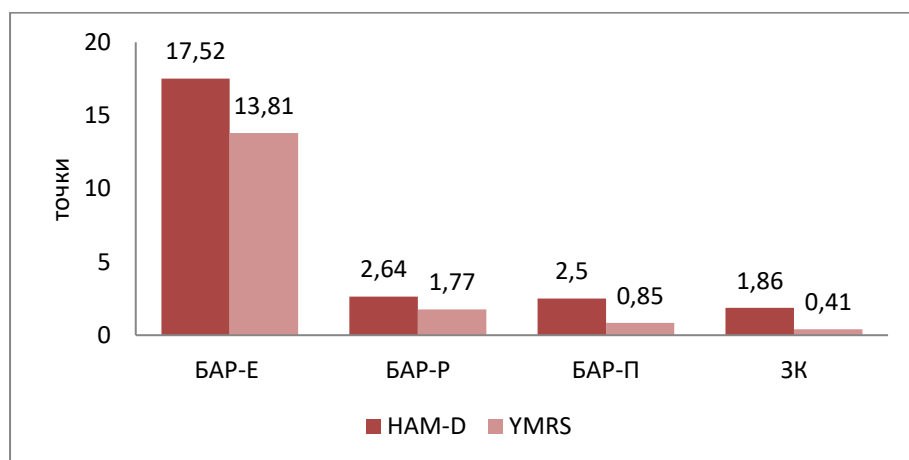
Фигура 9. Оценка по HAM-D



Въпреки стриктната дефиниция за ремисия, използвана в настоящето проучване (HAM-D ≤ 7 точки и YMRS ≤ 7 точки), при пациентите в ремисия беше налице

резидуална депресивна и манийна симптоматика, като средната оценка по HAM-D при пациентите в тази група беше 2,64 (SD = 0,39) (стойностите варираха между 0 и 7 точки), а средната оценка по YMRS беше 1,77 точки (SD = 0,46) (стойностите варираха между 0 и 6 точки). Между пациентите с БАР-Р и съответно групата на БАР-П и групата на ЗК липсваше сигнификантна разлика по отношение на средната оценка по HAM-D ($p = 0,978$), но се установи значима разлика по отношение на средната оценка по YMRS ($p = 0,004$).

Фигура 10. Оценка по YMRS и HAM-D



4. Медикаментозно лечение

Лечение с невротропик провеждаха 72,6% ($n = 45$) от пациентите с БАР-Е, 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. Лечение с антидепресант провеждаха 33,9% ($n = 21$) от пациентите с БАР-Е, 12,5% ($n = 4$) от пациентите с БАР-М/СЕ, 56,7% ($n = 17$) от пациентите с БАР-ДЕ и 27,3% ($n = 6$) от пациентите с БАР-Р. Литий приемаха 19,4% ($n = 12$) от пациентите с БАР-Е, 25% ($n = 8$) от пациентите с БАР-М/СЕ, 13,3% ($n = 4$) от пациентите с БАР-ДЕ и 22,7% ($n = 5$) от пациентите с БАР-Р или общо 20,2% ($n = 17$) от всички изследвани пациенти. Друг тимостабилизатор приемаха всички пациенти с БАР-М/СЕ, БАР-ДЕ и БАР-Р. Бензодиазепин приемаха 12,9% ($n = 8$) от пациентите с БАР-Е или 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 и БАР-Р

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

5. Оценка на импулсивност - междугрупови разлики, размер на ефекта

5.1. 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.).

С изпълнението на всички части на теста най-бавно се бяха справили пациентите с БАР-Е, следвани от пациентите с БАР-Р. Първородствениците и здравите контроли имаха приблизително еднакви стойности на изпълнение във всички части на теста. След разделянето на пациентите с БАР-Е на две подгрупи се установи, че пациентите с БАР-М/СЕ се бяха справили по-добре на всички части на теста в сравнение с пациентите с БАР-ДЕ.

Таблица 4. Тест на Stroop

Показател	Е	М/СЕ	ДЕ	Р	П	ЗК	F	df	р
<u>Т1 сек.</u>									
средна	56,08	52,19	60,23	55,91	49,25	49,7	5,30	3; 137	= 0,002 ^α
СО	10,90	8,92	11,41	10,79	6,15	7,36	7,30	4; 136	< 0,001 ^β
<u>Т2 сек.</u>									
средна	84,24	77,47	91,47	73,18	65,75	64,16	12,69	3; 137	< 0,001 ^α
СО	20,94	15,74	23,51	16,71	11,52	12,81	12,92	4; 136	< 0,001 ^β
<u>Т3 сек.</u>									
средна	160,66	144,13	178,30	126,77	108,8	114,05	12,74	3; 137	< 0,001 ^α
СО	51,95	44,88	53,85	43,75	27,34	33,25	12,75	4; 136	< 0,001 ^β
<u>Т инт. сек.</u>									
средна	76,42	66,66	86,83	53,59	43,05	49,89	8,38	3; 137	< 0,001 ^α
СО	37,93	35,44	38,28	36,11	18,89	26,37	8,04	4; 136	< 0,001 ^β

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

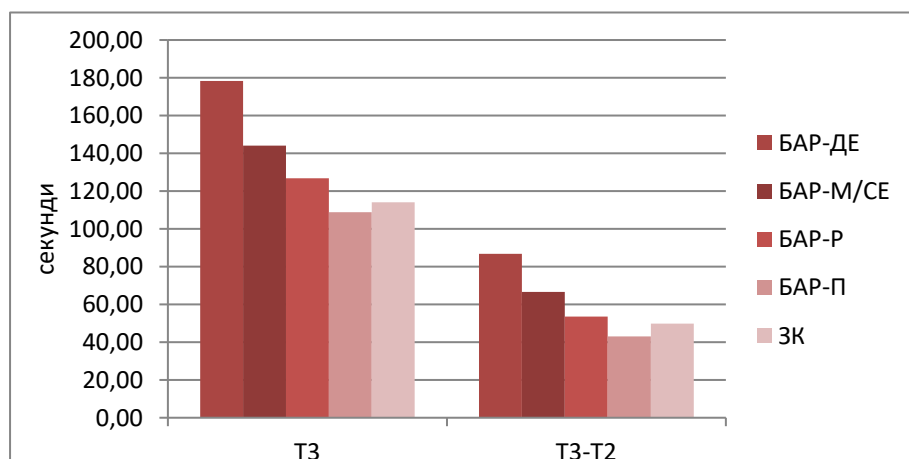
β - сравнението е между БАР-М/СЕ, БАР-ДЕ, БАР-Р, БАР-П и ЗК

БАР-Е = Е, БАР-Р = Р, БАР-П = П

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 Т3-Т2, т.е. Т инт., а резултатите за Т1 и Т2 са включени единствено в таблиците за по-пълно представяне на данните. При пациентите с БАР-Е средната стойност на Т3 беше 160,66 сек. (SD = 51,95), а на Т инт. - 76,42 сек. (SD = 37,93). При пациентите с БАР-М/СЕ средната стойност на Т3 беше 144,13 сек. (SD = 44,88), а на Т инт. - 66,66 сек. (SD = 35,44). При пациентите с БАР-ДЕ средната стойност на Т3 беше 178,30 сек. (SD = 53,85), а на Т инт. - 86,83 сек. (SD = 38,28). При пациентите с БАР-Р средната стойност на Т3 беше 126,77 сек. (SD = 43,75), а на Т инт. - 53,59 сек. (SD = 36,11). При БАР-П средната стойност на Т3 беше 108,8 сек. (SD = 27,34), а на Т инт. - 43,05 сек. (SD = 18,89). При ЗК средната стойност на Т3 беше 114,05 сек. (SD = 33,25), а на Т инт. - 49,89 сек. (SD = 26,37) (Табл. 4; Фиг. 11).

По отношение на Т3 между четирите групи беше налице статистически значима разлика [$F(3;137) = 12,74, p < 0,001$]. Пациентите с БАР-Е бяха със значимо по-бавно изпълнение на третата част на теста в сравнение със ЗК ($p < 0,001$), пациентите с БАР-Р ($p = 0,011$) и БАР-П ($p < 0,001$). След разделяне на групата на БАР-Е на две подгрупи и повторен анализ на данните отново беше установена статистически значима междугрупова разлика [$F(4;136) = 12,75, p < 0,001$]. Post hoc анализът демонстрира, че пациентите с БАР-ДЕ бяха със значимо по-бавно изпълнение в третата част на теста 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 ($p < 0,001$). Аналогично, пациентите с БАР-М/СЕ се бяха справили по-лошо с тази част на теста в сравнение с БАР-П ($p = 0,031$) и ЗК ($p = 0,029$) (Табл. 4, 5 и б).

Фигура 11. Тест на Stroop



По отношение на Т инт. между четирите групи беше налице статистически значима разлика [$F(3;137) = 8,38, p < 0,001$]. Пациентите с БАР-Е имаха значимо по-висока средна стойност на Т инт. в сравнение с пациентите с БАР-Р ($p = 0,029$), БАР-П ($p = 0,001$) и ЗК ($p = 0,001$). След разделяне на групата на БАР-Е на две подгрупи отново беше установена статистически значима междугрупова разлика [$F(4;136) = 8,04, p < 0,001$]. Post hoc анализът демонстрира, че пациентите с БАР-ДЕ имаха значимо по-висока средна стойност на Т инт. в сравнение с пациентите с БАР-Р ($p = 0,003$), БАР-П ($p < 0,001$) и ЗК ($p < 0,001$) (Табл. 4, 5 и 6).

Между БАР-П и ЗК не бяха установени статистически значими разлики по нито един от показателите. Пациентите с БАР-Р също така не се различаваха значимо спрямо БАР-П и ЗК по нито един от прицелните показатели, въпреки че абсолютните стойности на Т3 и Т инт. бяха по-високи при пациентите с БАР-Р, както спрямо БАР-П, така и спрямо ЗК (Табл. 4, 5 и 6).

Таблица 5. Post hoc междугрупово сравнение тест на Stroop

Показател	Е/ЗК р	Е/Р р	Е/П р	Р/П р	Р/ЗК р	П/ЗК р
<u>Т1</u>	0,008	1,000	0,030	0,110	0,077	0,998
<u>Т2</u>	<0,001	0,053	<0,001	0,508	0,218	0,987
<u>Т3</u>	<0,001	0,011	<0,001	0,540	0,698	0,972
<u>Т3-Т2</u>	0,001	0,029	0,001	0,725	0,975	0,875

Сравнението е между БАР-Е, БАР-Р, БАР-П и ЗК
 БАР-Е = Е, БАР-Р = Р, БАР-П = П

Таблица 6. Post hoc междугрупово сравнение тест на Stroop

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>Т1</u>	0,792	<0,001	0,583	0,446	0,792	0,001	0,006	0,092	1,000	0,133
<u>Т2</u>	0,011	<0,001	0,886	0,001	0,106	<0,001	0,011	0,270	0,997	0,604
<u>Т3</u>	0,029	<0,001	0,571	<0,001	0,031	<0,001	0,015	0,794	0,991	0,640
<u>Т3-Т2</u>	0,202	<0,001	0,586	0,003	0,081	<0,001	0,104	0,993	0,940	0,826

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

Подредбата на групите според размера на Т3 беше следната: БАР-ДЕ > БАР-М/СЕ > БАР-Р ЗК > БАР-П.

Подредбата на групите според размера на Т инт. беше в следната последователност: БАР-ДЕ > БАР-М/СЕ > БАР-Р > ЗК > БАР-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 (78). За резултатите от теста на Stroop при сравнение на четирите групи размерът на ефекта варираше от 0,616 за Т инт. (между пациентите с БАР-Е и пациентите с БАР-Р) до 1,294 за Т3 (между пациентите с БАР-Е и БАР-П) (Табл. 7).

Таблица 7. Размер на ефекта за резултатите от теста на Stroop при сравнение на четирите групи

Показател	Е/ЗК	Е/Р	Е/П	Р/П	Р/ЗК	П/ЗК
<u>Т1</u>	0,686	0,016	0,772	0,689	0,672	0,067
<u>Т2</u>	1,157	0,584	1,094	0,518	0,606	0,130
<u>Т3</u>	1,069	0,706	1,294	0,493	0,327	0,173
<u>Т3-Т2</u>	0,812	0,616	1,114	0,366	0,117	0,298

БАР-Е = Е, БАР-Р = Р, БАР-П = П

При сравнение на петте групи размерът на ефекта варираше от 0,689 (между пациентите с БАР-М/СЕ и пациентите с БАР-ДЕ) до 1,627 (между пациентите с БАР-ДЕ и БАР-П) (Табл. 8).

Таблица 8. Размер на ефекта за резултатите от теста на Stroop при сравнение на петте групи

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>Т3</u>	0,761	1,435	0,392	1,050	0,951	1,627	0,689	0,327	0,173	0,493
<u>Т3-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

5.2. Тест на Kirby

За всички групи бяха изчислени следните показатели: общ коефициент, отразяващ обезценяването (k-mean), коефициент, отразяващ обезценяването за малки парични суми (k-small, k-S), коефициент, отразяващ обезценяването за средни парични суми (k-medium, k-M) и коефициент, отразяващ обезценяването за големи парични суми. Преди статистическата обработка всички показатели бяха логаритмувани, за да могат да бъдат използвани параметрични тестове.

При пациентите с БАР-Е средната стойност на k-S беше 0,077 (SD = 0,079), на k-M - 0,048 (SD = 0,072), на k-L - 0,035 (SD = 0,065) и на k-mean - 0,044 (SD = 0,066). При пациентите с БАР-Р средната стойност на k-S беше 0,054 (SD = 0,064), на k-M - 0,048 (SD = 0,070), на k-L - 0,040 (SD = 0,070) и на k-mean - 0,040 (SD = 0,060). При БАР-П средната стойност на k-S беше 0,041 (SD = 0,055), на k-M - 0,038 (SD = 0,059), на k-L - 0,020 (SD = 0,036) и на k-mean - 0,030 (SD = 0,048). При ЗК средната стойност на k-S беше 0,063 (SD = 0,065), на k-M - 0,041 (SD = 0,045), на k-L - 0,033 (SD = 0,057) и на k-mean - 0,040 (SD = 0,050). Между групите липсваше статистически значима разлика по отношение на логаритмуваните стойности на k за малки ($F(3;136) = 1,48$; $p = 0,222$), средни [$F(3;136) = 0,18$; $p = 0,909$] и големи 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. 9).

При пациентите с БАР-М/СЕ средната стойност на k-S беше 0,083 (SD = 0,084), на k-M - 0,052 (SD = 0,071), на k-L - 0,034 (SD = 0,065) и на k-mean - 0,044 (SD = 0,065). При пациентите с БАР-ДЕ средната стойност на k-S беше 0,070 (SD = 0,074), на k-M - 0,044 (SD = 0,075), на k-L - 0,037 (SD = 0,067) и на k-mean - 0,044 (SD = 0,067). При сравнение на петте изследвани групи не беше установена статистически значима разлика, както по отношение на логаритмуваните стойности на показателя k-mean [$F(4;135) = 0,45$; $p = 0,774$], така и по отношение на логаритмуваните стойности на k за малки [$F(4;135) = 0,95$; $p = 0,437$], средни [$F(4;135) = 0,29$; $p = 0,884$] и големи суми [$F(4;135) = 0,39$; $p = 0,812$] (Табл. 9).

Таблица 9. 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	0,06	0,07	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	0,08	0,07	0,06	0,05	0,29	4; 135	= 0,884 ^β
<u>k-L</u>									
средна	0,04	0,03	0,04	0,04	0,02	0,03	0,42	3; 136	= 0,740 ^α
SD	0,07	0,06	0,07	0,07	0,04	0,06	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	0,07	0,07	0,06	0,05	0,05	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-Е = Е, БАР-Р = Р, БАР-П = П

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.

5.3. 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).

Най-високи стойности по отношение на BIS-total имаха пациентите с БАР-Е, следвани от резултатите на пациентите с БАР-Р. БАР-П и ЗК имаха приблизително еднакви стойности по този показател. Идентично беше подреждането и по отношение на показателя BIS-motor. След разделянето на пациентите с БАР-Е на две подгрупи се установи, че пациентите с БАР-ДЕ имаха по-висок резултат по BIS-total и по-нисък резултат по BIS-motor в сравнение с пациентите с БАР-М/СЕ. Групата на пациентите с БАР-Е беше с най-високи стойности по показателя BIS atten, следвана от групата на пациентите с БАР-Р, групата на БАР-П и групата на ЗК. По отношение на BIS-non-plan с най-високи стойности беше обединената група на пациентите, следвана от групата на БАР-П и групата на ЗК (Табл. 10).

Таблица 10. Скала на Barratt

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

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

Статистическите методи, използвани за междугруповите сравнения, в настоящето проучване включват сравнително консервативните F-тест и Tukey's тест, които могат да не открият сигнификантни разлики, които биха станали видни при провеждане например на t-test. По тази причина, за да засилим мощността на статистическите методи, решихме да обединим трите групи пациенти в една, т.е. БАР-М/СЕ, БАР-ДЕ и БАР-Р, увеличавайки по този начин броя на анализирани случаи.

Средната оценка по BIS-total за обединената група на пациентите беше 62,74 точки (SD = 11,33), за BIS-non-plan - 23,07 точки (SD = 5,22), за BIS-atten - 18,83 точки (SD = 4,00) и за BIS-motor - 21,32 точки (SD = 4,93). Между трите групи, т.е. БАР, БАР-П и ЗК, се установи статистически значима разлика по отношение на 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]. Post hoc сравнението показва, че пациентите имаха значимо по-високи стойности по отношение на BIS-total (p = 0,002), BIS-atten (p < 0,001) и BIS-motor (p = 0,007) в сравнение със ЗК. За показателя BIS-non-plan пациентите имаха по-високи стойности в сравнение със ЗК, но тази разлика не достигна статистическа значимост (p = 0,065). Аналогично, пациентите имаха сигнификантно по-високи стойности по отношение на BIS-total (p = 0,001), BIS-atten (p = 0,006) и BIS-motor (p < 0,001) в сравнение с БАР-П. За показателя BIS-non-plan пациентите отново имаха по-високи стойности в сравнение с БАР-П, но разликата не достигна статистическа значимост (p = 0,057). Между групата на

БАР-П и ЗК липсваха статистически значими разлики по отношение на показателите от скалата BIS (Табл. 10 и 11).

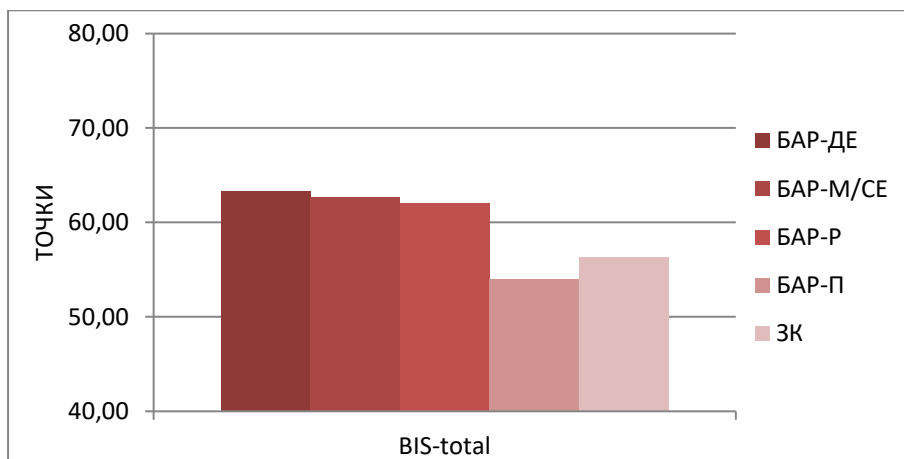
Подредбата на групите според размера на BIS-total беше в следната последователност: БАР > ЗК > БАР-П. Подредбата на групите според размера на BIS-non-plan беше в следната последователност: БАР > ЗК > БАР-П. Подредбата на групите според размера на BIS-atten беше в следната последователност: БАР > БАР-П > ЗК. Подредбата на групите според размера на BIS-motor беше в следната последователност: БАР > ЗК > БАР-П.

При пациентите с БАР-Е средната стойност на BIS-total беше 62,96 точки (SD = 11,29), на BIS-non-plan - 22,92 точки (SD = 5,51), на BIS-atten - 19,12 точки (SD = 4,20), и на BIS-motor - 21,48 точки (SD = 4,59). При пациентите с БАР-Р средната стойност на BIS-total беше 62,08 точки (SD = 11,71), на BIS-non-plan - 23,52 точки (SD = 4,35), на BIS-atten - 17,89 точки (SD = 3,28) и на BIS-motor - 20,83 точки (SD = 5,94). В групата на БАР-П средната стойност на BIS-total беше 53,95 точки (SD = 8,33), на BIS-non-plan - 20,79 точки (SD = 4,58), на BIS-atten - 16,32 точки (SD = 3,10) и на BIS-motor - 17,17 точки (SD = 2,52). В групата на ЗК средната стойност на BIS-total беше 56,28 точки (SD = 7,69), на BIS-non-plan - 21,32 точки (SD = 3,69), на BIS-atten - 16,26 точки (SD = 2,78) и на BIS-motor - 18,92 точки (SD = 3,93). Между четирите групи беше налице статистически значима разлика по отношение на BIS-total [F(3;136) = 6,08; p = 0,001]. След провеждането на подвойков анализ се установи, че пациентите с БАР-Е имаха значимо по-високи стойности по отношение на BIS-total в сравнение със ЗК (p = 0,01) и БАР-П (p = 0,004). Аналогично, пациентите с БАР-Р имаха значимо по-високи стойности по отношение на BIS-total в сравнение с БАР-П (p = 0,054). Изследваните групи не се различаваха сигнификантно по показателя BIS-non-plan, но между тях беше установена сигнификантна разлика по отношение на показателя BIS-atten [F(3;136) = 6,22; p = 0,001] и показателя BIS-motor [F(3;136) = 6,00; p = 0,001]. За показателя BIS-atten post hoc анализът демонстрира, че пациентите с БАР-Е имаха значимо по-високи стойности в сравнение със ЗК (p = 0,001) и БАР-П (p = 0,015). За показателя BIS-motor post hoc анализът показва, че пациентите с БАР-Е имаха значимо по-високи стойности в сравнение със ЗК (p = 0,031) и БАР-П (p = 0,001), а пациентите с БАР-Р имаха значимо по-високи стойности само спрямо БАР-П (p = 0,044) (Табл. 10 и 12).

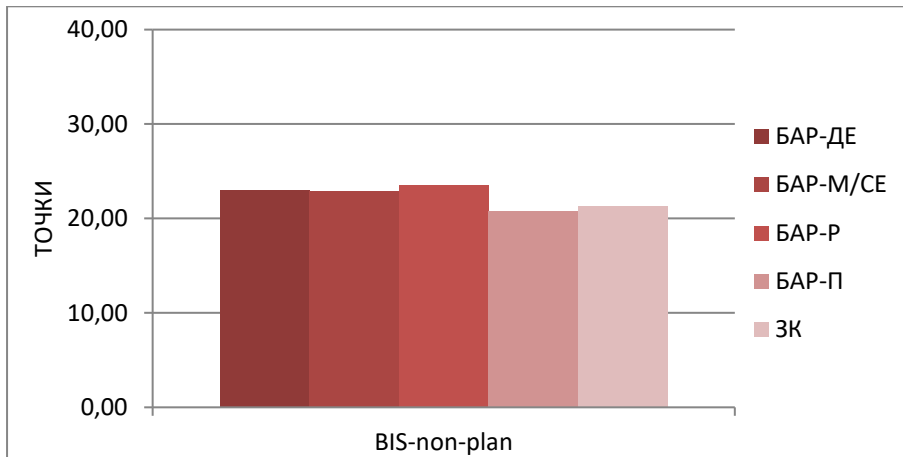
При пациентите с БАР-М/СЕ средната стойност на BIS-total беше 62,66 точки (SD = 10,04), на BIS-non-plan - 22,89 точки (SD = 4,85), на BIS-atten - 18,15 точки (SD = 4,37) и на BIS-motor - 21,96 точки (SD = 4,21). При пациентите с БАР-ДЕ средната стойност на

BIS-total беше 63,29 точки (SD = 12,65), на BIS-non-plan - 22,95 точки (SD = 6,22), на BIS-atten - 20,16 точки (SD = 3,82) и на BIS-motor - 20,98 точки (SD = 4,98) (Фиг. 12, 13, 14, и 15). Между изследваните групи беше налице статистически значима разлика по отношение на общата оценка по BIS [F(3;135) = 4,54; p = 0,002]. Post hoc анализът показва, че пациентите с БАР-ДЕ имат значимо по-високи стойности по отношение на BIS-total в сравнение със ЗК (p = 0,045) и БАР-П (p = 0,015), а пациентите с БАР-М/СЕ имат сигнификантно по-високи стойности единствено в сравнение с БАР-П (p = 0,026). Установени бяха и по-високи стойности по отношение на BIS-total при пациентите с БАР-М/СЕ в сравнение със ЗК (p = 0,077), както и при пациентите с БАР-Р в сравнение с БАР-П (p = 0,084), но разликите не достигнаха статистическа значимост. По отношение на BIS-non-plan между петте групи липсваше статистически значима разлика [F(4;135) = 1,48; p = 0,212]. За разлика от това обаче петте групи се различаваха статистически значимо по отношение на показателя BIS-atten [F(4;135) = 6,05; p < 0,001] и показателя BIS-motor [F(4;135) = 4,68; p = 0,001]. След проведения post hoc анализ стана видно, че пациентите с БАР-ДЕ имаха значимо по-високи стойности по отношение на показателя BIS-atten в сравнение със ЗК (p < 0,001) и БАР-П (p = 0,002). По отношение на показателя BIS-motor пациентите с БАР-М/СЕ имаха сигнификантно по-високи стойности в сравнение със ЗК (p = 0,041) и БАР-П (p = 0,002), а пациентите с БАР-ДЕ имаха значимо по-високи стойности само в сравнение с БАР-П (p = 0,028). Налице беше и тенденция за сигнификантно по-високи стойности по отношение на BIS-motor при пациентите с БАР-Р в сравнение с БАР-П, но разликата не достигна статистическа значимост (p = 0,068) (Табл. 10 и 13).

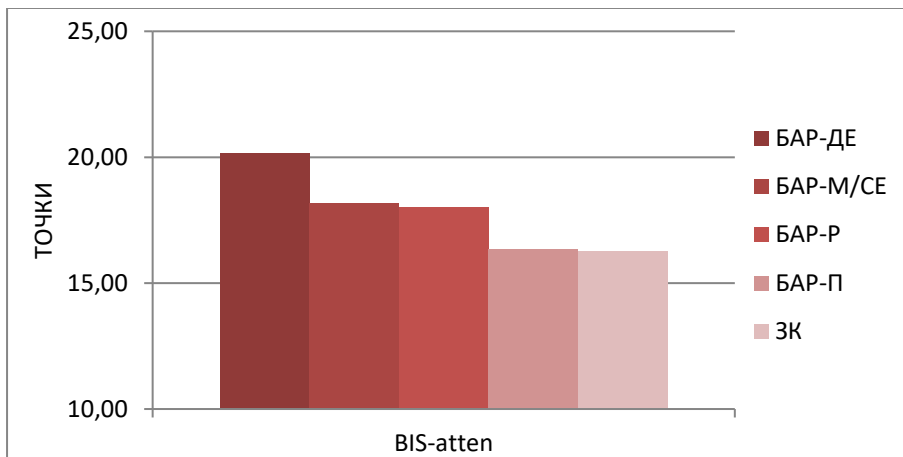
Фигура 12. BIS-total



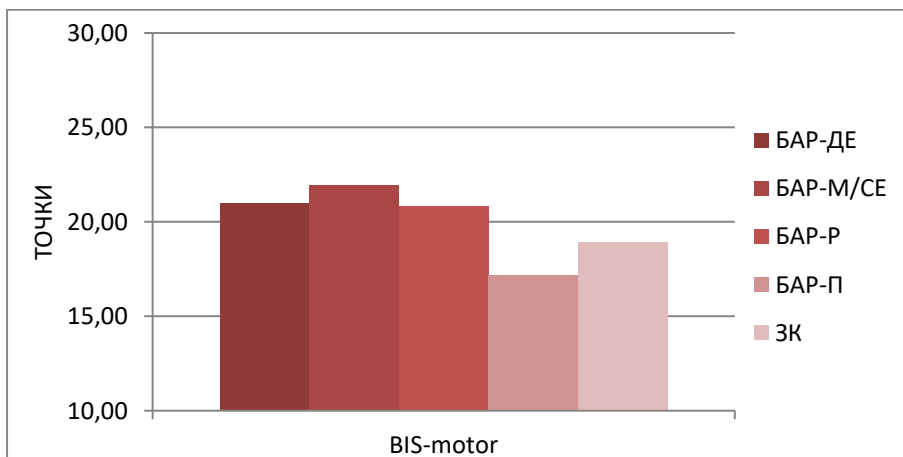
Фигура 13. BIS-non-plan



Фигура 14. BIS-atten



Фигура 15. BIS-motor



Подредбата на групите според размера на BIS-total беше в следната последователност: БАР-ДЕ > БАР-М/СЕ > БАР-Р > ЗК > БАР-П. Подредбата на групите според размера на BIS-atten беше в следната последователност: БАР-ДЕ > БАР-М/СЕ > БАР-Р > БАР-П > ЗК. Подредбата на групите според размера на BIS-motor беше в следната последователност: БАР-М/СЕ > БАР-ДЕ > БАР-Р > ЗК > БАР-П.

Таблица 11. Post hoc сравнение за резултатите от скала на Barratt между трите групи

Показател	БАР/ЗК р	БАР/БАР-П р	БАР-П/ЗК р
<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

Таблица 12. Post hoc сравнение за резултатите от скала на Barratt между четирите групи

Показател	Е/ЗК р	Е/Р р	Е/П р	Р/П р	Р/ЗК р	П/ЗК р
<u>BIS-non-plan</u>	0,374	0,960	0,311	0,267	0,336	0,979
<u>BIS-atten</u>	0,001	0,590	0,015	0,452	0,300	1,000
<u>BIS-motor</u>	0,031	0,937	0,001	0,044	0,395	0,484
<u>BIS-total</u>	0,010	0,986	0,004	0,054	0,160	0,840

БАР-Е = Е, БАР-Р = Р, БАР-П = П

Таблица 13. Post hoc сравнение за резултатите от скала на Barratt между петте групи

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>BIS-non-plan</u>	0,655	0,637	0,990	0,994	0,541	0,526	1,000	0,451	0,995	0,368
<u>BIS-atten</u>	0,181	<0,001	1,000	0,200	0,370	0,002	0,173	0,389	1,000	0,563
<u>BIS-motor</u>	0,041	0,329	0,895	1,000	0,002	0,028	0,907	0,515	0,611	0,068
<u>BIS-total</u>	0,077	0,045	1,000	0,994	0,026	0,015	0,999	0,231	0,922	0,084

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

За да определим колко изразени бяха установените междугрупови разлики, изчислихме размера на ефекта (Cohen's d). 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. 14).

Таблица 14. Размер на ефекта за резултатите от скала на Barratt при сравнение на трите групи

Показател	БАР/ЗК	БАР/БАР-П	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 четирите групи размерът на ефекта варираше от 0,692 (между пациентите с БАР-Е и ЗК) до 1,166 (между пациентите с БАР-Е и БАР-П) (Табл. 15).

Таблица 15. Размер на ефекта за резултатите от скала на Barratt при сравнение на четирите групи

Показател	Е/ЗК	Е/Р	Е/П	Р/П	Р/ЗК	П/ЗК
<u>BIS-non-plan</u>	0,343	0,120	0,421	0,611	0,546	0,126
<u>BIS-atten</u>	0,804	0,303	0,759	0,521	0,567	0,021
<u>BIS-motor</u>	0,599	0,123	1,166	0,803	0,379	0,531
<u>BIS-total</u>	0,692	0,077	0,909	0,800	0,585	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. 16).

Таблица 16. Размер на ефекта за резултатите от скала на Barratt 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

6. Оценка на меки неврологични белези - междугрупови разлики, размер на ефекта

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).

Най-висок общ брой МНБ имаха пациентите с БАР-Е, следвани от пациентите с БАР-Р, БАР-П и ЗК. Пациентите с БАР-ДЕ бяха с по-висок общ брой МНБ спрямо пациентите с БАР-М/СЕ. В идентична последователност бяха и оценките за МНБ от домен моторна координация, МНБ от домен моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия и МНБ от домен ориентация. Пациентите с БАР-Е имаха по-висок резултат за MNS-sensory спрямо всички останали групи, а пациентите с БАР-Р имаха по-висок резултат за MNS-sensory спрямо групата на ЗК и сходен с този на БАР-П. Пациентите с БАР-Е имаха по-висок резултат за МНБ от домен твърди белези спрямо всички останали групи (Табл. 17).

Таблица 17. Меки неврологични белези

Показател	Е	М/СЕ	ДЕ	Р	П	ЗК	F/ χ^2	df	p
<u>MNS-motor, т.</u>									
средна	3,50	3,13	3,90	2,73	2,10	1,35	35,45	3	< 0,001 ^α
SD	1,58	1,58	1,49	2,14	1,29	1,00	37,95	4	< 0,001 ^β
<u>MNS-sensory, т.</u>									
средна	0,97	0,91	1,03	0,32	0,35	0,14	34,71	3	< 0,001 ^α
SD	0,89	0,96	0,81	0,65	0,59	0	35,41	4	< 0,001 ^β
<u>MNS-complex, т.</u>									
средна	1,34	1,31	1,37	0,82	0,60	0,49	24,61	3	< 0,001 ^α
SD	0,96	0,90	1,03	0,80	0,68	0	24,62	4	< 0,001 ^β
<u>MNS-orientation, т.</u>									
средна	2,65	2,31	3,00	2,18	1,90	1,78	6,83	3	= 0,077 ^α
SD	1,72	1,45	1,93	1,56	1,52	1,00	8,68	4	= 0,070 ^β
<u>MNS-hard, т.</u>									
средна	0,82	0,88	0,77	0,50	0,70	0,57	3,78	3	= 0,286 ^α
SD	0,82	0,79	0,86	0,67	0,73	0	4,35	4	= 0,360 ^β
<u>MNS-total, т.</u>									
средна	9,26	8,50	10,07	6,55	5,65	4,30	17,43	3; 137	< 0,001 ^α
SD	3,59	3,43	3,65	4,03	3,34	4,00		4; 136	< 0,001 ^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

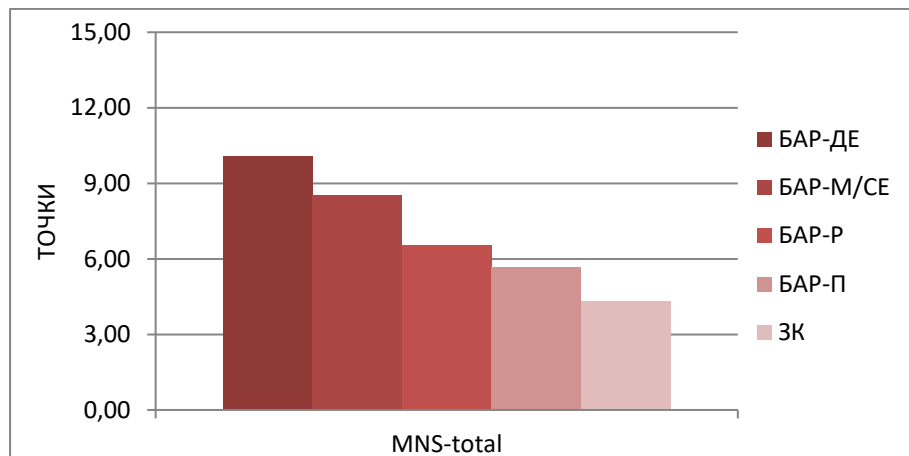
При пациентите с БАР-Е средната стойност на MNS-total беше 9,26 точки (SD = 3,59), на MNS-motor - 3,50 точки (SD = 1,58), на MNS-sensory - 0,97 точки (SD = 0,89), на MNS-complex - 1,34 точки (SD = 0,96), на MNS-orientation - 2,65 точки (SD = 1,72) и на MNS-hard - 0,82 точки (SD = 0,82). При пациентите с БАР-Р средната стойност на MNS-total беше 6,55 точки (SD = 4,03), на MNS-motor - 2,73 точки (SD = 2,14), на MNS-sensory - 0,32 точки (SD = 0,65), на MNS-complex - 0,82 точки (SD = 0,80), на MNS-orientation - 2,18 точки (SD = 1,56) и на MNS-hard - 0,50 точки (SD = 0,67). При БАР-П средната стойност на MNS-total беше 5,65 точки (SD = 3,34), на MNS-motor - 2,10 точки (SD = 1,29), на MNS-sensory - 0,35 точки (SD = 0,59), на MNS-complex - 0,60 точки (SD = 0,68), на MNS-orientation - 1,90 точки (SD = 1,52) и на MNS-hard - 0,70 точки (SD=0,73). При ЗК средната стойност на MNS-total беше 4,30 точки (SD = 2,90), на MNS-motor - 1,35 точки (SD = 1,40), на MNS-sensory - 0,14 точки (SD = 0,35), на MNS-complex - 0,49 точки (SD = 0,56), на MNS-orientation - 1,78 точки (SD = 1,27) и на MNS-hard - 0,57 точки (SD = 0,65). Между четирите групи беше налице статистически значима разлика по отношение

на MNS-total ($F(3;137) = 17,43$, $p < 0,001$), MNS-motor (Chi-square test: $\chi^2(3) = 35,45$, $p < 0,001$), MNS-sensory (Chi-square test: $\chi^2(3) = 34,71$, $p < 0,001$) и MNS-complex (Chi-square test: $\chi^2(3) = 24,61$, $p < 0,001$). Post hoc анализът показва, че пациентите с БАР-Е имат сигнификантно по-високи стойности по отношение на MNS-total в сравнение с пациентите с БАР-Р ($p = 0,010$), БАР-П ($p < 0,001$) и ЗК ($p < 0,001$). По отношение на MNS-motor пациентите с БАР-Е имаха значимо по-високи стойности в сравнение с БАР-П ($p = 0,001$) и ЗК ($p < 0,001$). Налице беше и тенденция за сигнификантно по-високи стойности по отношение на MNS-motor при пациентите с БАР-Е в сравнение с БАР-Р, но разликата не достигна статистическа значимост ($p = 0,056$). Сигнификантно по-високи бяха и стойностите на MNS-motor при пациентите с БАР-Р в сравнение със ЗК ($p = 0,011$) и БАР-П в сравнение със ЗК ($p = 0,038$). По отношение на показателя MNS-sensory статистически значимо по-високи стойности имаха пациентите с БАР-Е в сравнение с пациентите с БАР-Р ($p = 0,001$), БАР-П ($p = 0,003$) и ЗК ($p < 0,001$). По отношение на показателя MNS-complex пациентите с БАР-Е имаха значимо по-високи стойности в сравнение с пациентите с БАР-Р ($p = 0,020$), БАР-П ($p = 0,002$) и ЗК ($p < 0,001$). По отношение на показателя MNS-orientation беше налице само тенденция за сигнификантна разлика между групите, но тя не достигна статистическа значимост (Chi-square test: $\chi^2(3) = 6,83$, $p = 0,077$). Между групите не беше установена статистически значима разлика по отношение MNS-hard (Chi-square test: $\chi^2(3) = 3,78$, $p = 0,286$) (Табл. 17 и 18).

При пациентите с БАР-М/СЕ средната стойност на MNS-total беше 8,50 точки (SD = 3,43), на MNS-motor - 3,13 точки (SD = 1,58), на MNS-sensory - 0,91 точки (SD = 0,96), на MNS-complex - 1,31 точки (SD = 0,90), на MNS-orientation - 2,31 точки (SD = 1,45) и на MNS-hard - 0,88 точки (SD = 0,79). При пациентите с БАР-ДЕ средната стойност на MNS-total беше 10,07 точки (SD = 3,65), на MNS-motor - 3,90 точки (SD = 1,49), на MNS-sensory - 1,03 точки (SD = 0,81), на MNS-complex - 1,37 точки (SD = 1,03), на MNS-orientation - 3,00 точки (SD = 1,93) и на MNS-hard - 0,77 точки (SD = 0,86). Между петте изследвани групи беше налице статистически значима разлика по отношение на MNS-total ($F(4;136) = 14,09$, $p < 0,001$), MNS-motor ($\chi^2(4) = 37,95$, $p < 0,001$), MNS-sensory ($\chi^2(4) = 35,41$, $p < 0,001$) и MNS-complex ($\chi^2(4) = 24,62$, $p < 0,001$). По отношение на MNS-orientation беше налице само тенденция за сигнификантна междугрупова разлика, която обаче не достигна статистическа значимост ($\chi^2(4) = 8,68$, $p = 0,070$). Post hoc анализът показва, че значимо по-високи стойности по отношение на MNS-total имаха пациентите с БАР-М/СЕ в сравнение с БАР-П ($p = 0,034$) и ЗК ($p <$

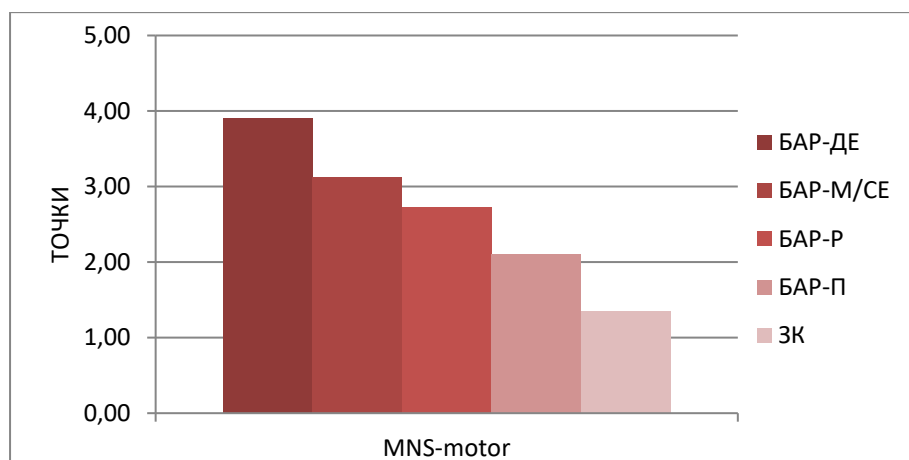
0,001), пациентите с БАР-ДЕ в сравнение с пациентите с БАР-Р ($p = 0,003$), БАР-П ($p < 0,001$) и ЗК ($p < 0,001$) (Табл. 17 и 19; Фиг. 16).

Фигура 16. MNS-total



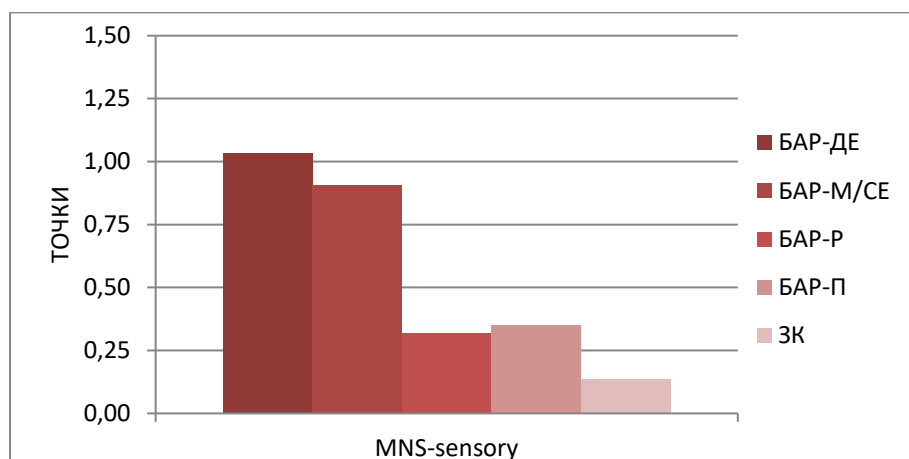
По отношение на показателя MNS-motor значимо по-високи стойности имаха пациентите с БАР-М/СЕ в сравнение с БАР-П ($p = 0,020$) и ЗК ($p < 0,001$), пациентите с БАР-ДЕ в сравнение с пациентите с БАР-Р ($p = 0,019$), БАР-П ($p < 0,001$) и ЗК ($p < 0,001$), пациентите с БАР-Р в сравнение със ЗК ($p = 0,011$) и БАР-П в сравнение със ЗК ($p = 0,038$). Пациентите с БАР-ДЕ имаха по-високи стойности по отношение на MNS-total в сравнение с пациентите с БАР-М/СЕ, но разликата не достигна статистическа значимост ($p = 0,069$) (Табл. 17 и 19; Фиг. 17).

Фигура 17. MNS-motor



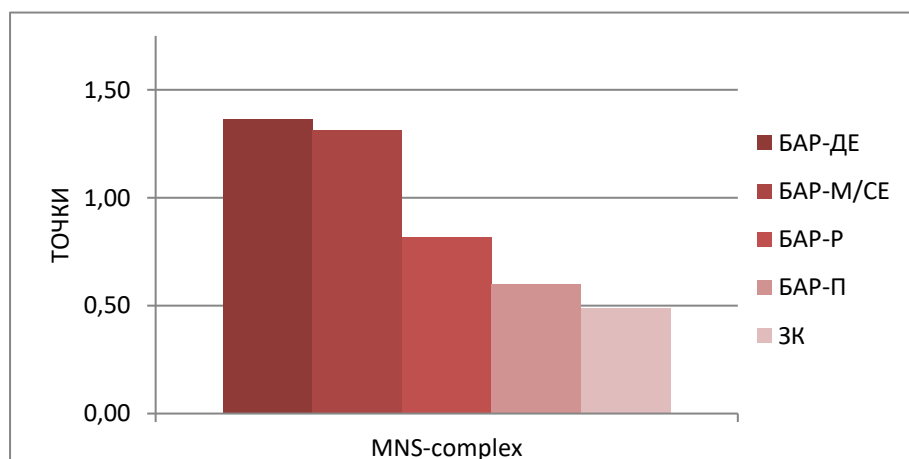
По отношение на показателя MNS-sensory значимо по-високи стойности имаха пациентите с БАР-М/СЕ в сравнение с пациентите с БАР-Р ($p = 0,005$), БАР-П ($p = 0,015$) и ЗК ($p < 0,001$), пациентите с БАР-ДЕ в сравнение с пациентите с БАР-Р ($p = 0,001$), БАР-П ($p = 0,003$) и ЗК ($p < 0,001$) (Табл. 17 и 19; Фиг. 18).

Фигура 18. MNS-sensory



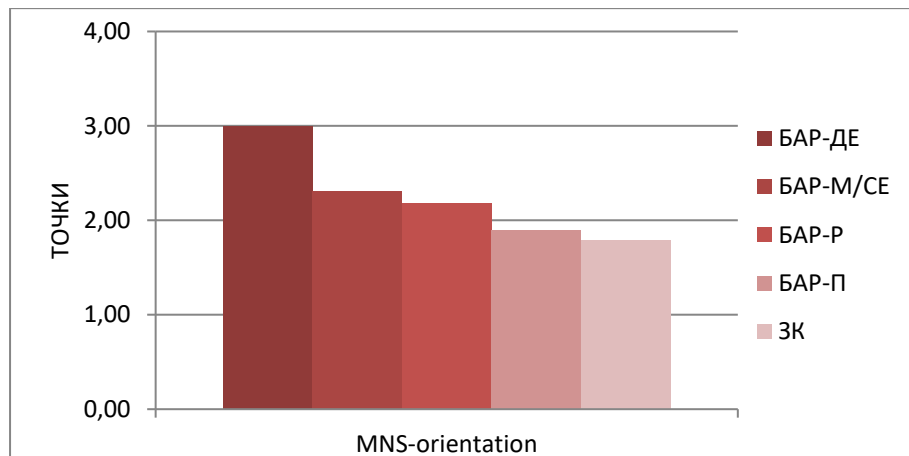
По отношение на MNS-complex значимо по-високи стойности имаха пациентите с БАР-М/СЕ в сравнение с пациентите с БАР-Р ($p = 0,031$), БАР-П ($p = 0,005$) и ЗК ($p < 0,001$), пациентите с БАР-ДЕ в сравнение с пациентите с БАР-Р ($p = 0,044$), БАР-П ($p = 0,007$) и ЗК ($p < 0,001$) (Табл. 17 и 19; Фиг. 19).

Фигура 19. MNS-complex



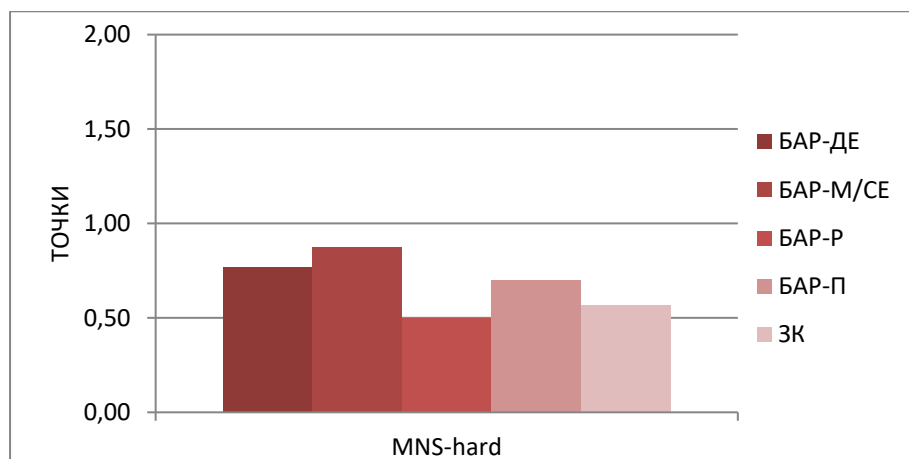
По отношение на MNS-orientation значимо по-високи стойности имаха пациентите с БАР-ДЕ в сравнение с БАР-П ($p = 0,036$) и ЗК ($p = 0,008$) (Табл. 17 и 19; Фиг. 20).

Фигура 20. MNS-orientation



Между групите не беше установена статистически значима разлика по отношение MNS-hard (Chi-square test: $\chi^2(4) = 4,35$, $p = 0,360$) (Табл. 17 и 19; Фиг. 21).

Фигура 21. MNS-hard



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.

Таблица 18. Post hoc сравнение за резултатите от скала за МНБ между четирите групи

Показател	Е/ЗК р	Е/Р р	Е/П р	Р/П р	Р/ЗК р	П/ЗК р
<u>MNS-motor</u>	<0,001	0,056	0,001	0,481	0,011	0,038
<u>MNS-sensory</u>	<0,001	0,001	0,003	0,682	0,307	0,121
<u>MNS-complex</u>	<0,001	0,020	0,002	0,376	0,110	0,609
<u>MNS-orientation</u>	0,015	0,354	0,086	0,512	0,374	0,857
<u>MNS-hard</u>	0,149	0,098	0,627	0,348	0,634	0,529
<u>MNS-total</u>	<0,001	0,010	<0,001	0,837	0,080	0,497

БАР-Е = Е, БАР-ДЕ = ДЕ, БАР-Р = Р, БАР-П = П

Таблица 19. Post hoc сравнение за резултатите от скала за МНБ между петте групи

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

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. 20).

Таблица 20. 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 БАР-П и ЗК) до 1,761 (между пациентите с БАР-ДЕ и ЗК) (Табл. 21).

Таблица 21. 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

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

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

При пациентите с БАР-Е беше налице слаба до умерена положителна корелация между възрастта и MNS-total [$r_p(62) = 0,526, p < 0,001$], MNS-motor [$r_s(62) = 0,315, p = 0,013$], MNS-sensory [$r_s(62) = 0,284, p = 0,025$], MNS-complex [$r_s(62) = 0,433, p < 0,001$] и MNS-orientation [$r_s(62) = 0,374, p = 0,003$]. При пациентите с БАР-Р беше установена

значителна положителна корелация между възрастта и MNS-sensory [r_s (22) = 0,571, p = 0,005]. При БАР-П беше намерена умерена до силна положителна корелация между възрастта и ТЗ [r_p (20) = 0,793, p < 0,001], Т инт. [r_p (20) = 0,785, p < 0,001] MNS-motor [r_s (20) = 0,591, p = 0,006], MNS-complex [r_s (20) = 0,483, p = 0,031], MNS-total [r_p (20) = 0,459, p = 0,042] и умерена отрицателна корелация между възрастта и BIS-total [r_p (20) = -0,480, p = 0,032] и BIS-motor [r_p (20) = -0,481, p = 0,032]. При ЗК беше намерена умерена положителна корелация между възрастта и ТЗ [r_p (37) = 0,494, p = 0,002], Т инт. [r_p (37) = 0,367, p = 0,026], MNS-total [r_p (37) = 0,426, p = 0,009] и MNS-motor [r_s (37) = 0,382, p = 0,020].

При пациентите с БАР-Е, както и при 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 намерена умерена положителна корелация между нивото на образование и показателите ТЗ [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 показателя ТЗ и Т инт. (при сравнение както на четирите, така и на петте групи) и че беше установена умерена корелация между нивото на образование и ТЗ/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 ТЗ/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).

Възрастта на изява на заболяването корелираше отрицателно с BIS-total [r_p (32) = -0,352, p = 0,048] при пациентите с БАР-М/СЕ, а продължителността на заболяването корелираше положително с MNS-motor [r_s (32) = 0,357, p = 0,045] и MNS-hard [r_s (32) = 0,413, p = 0,019] при пациентите с БАР-М/СЕ и с MNS-sensory при пациентите с БАР-Р [r_s (22) = 0,599, p = 0,003]. Установените корелации бяха от умерени до значителни, като корелационните коефициенти варираха от 0,352 до 0,599.

Изследваните категорийните 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 ($p = 0,047$).

8. Корелации между афективната симптоматика и импулсивността

При пациентите с БАР беше установена положителна корелация между оценката по HAM-D и BIS-atten [$r_p(83) = 0,338$, $p = 0,002$], както и между оценката по YMRS и BIS-motor [$r_s(83) = 0,251$, $p = 0,022$]. Установените корелации бяха слаби до умерени, като корелационният коефициент варираше от 0,218 до 0,338.

При пациентите с БАР-Е беше налице слаба към умерена положителна корелация между оценката по HAM-D и BIS-atten [$r_p(62) = 0,342$, $p = 0,007$], както и слаба отрицателна корелация между Т инт. и оценката по YMRS [$r_s(62) = -0,254$, $p = 0,046$]. Установените корелации бяха слаби до умерени, като корелационният коефициент варираше от 0,254 до 0,342.

При пациентите с БАР-Р беше налице 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 корелации бяха умерени, като корелационният коефициент варираше от 0,479 до 0,517.

При БАР-П и ЗК не бяха установени корелации между нито един от изследваните показатели и оценката по HAM-D и/или YMRS.

9. Корелации между показателите от тестове за импулсивност и оценките скалата за меки неврологични белези

Резултатите от DDT не бяха обработвани статистически за наличие на корелации поради факта, че между изследваните групи не бяха установени статистически значими междугрупови разлики.

9.1. Корелации между показателите от теста на Stroop и оценките от скалата на Barratt

При пациентите с БАР-Е и пациентите с БАР-Р, както и в подгрупите на пациентите с БАР-М/СЕ и БАР-ДЕ не беше установена корелация между ТЗ/Тинт. и показателите от BIS. Аналогично, при БАР-П липсваше корелация между ТЗ/Т инт. и показателите от BIS. При ЗК беше намерена умерена положителна корелация между скоростта на изпълнение на третата част на теста на Stroop и оценката от BIS-motor [$r_p(37) = 0,414$, $p = 0,011$], както и умерена положителна корелация между показателя Т инт. и оценката от BIS-motor [$r_p(37) = 0,409$, $p = 0,012$].

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

При пациентите с БАР-Е беше открита положителна корелация между ТЗ 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 [$r_s(62) = 0,296$, $p = 0,020$]. Между ТЗ и MNS-motor беше налице тенденция за сигнификантна корелация, която обаче не достигна статистическа значимост [$r_s(62) = 0,247$, $p = 0,053$]. Установените корелации бяха от слаби до умерени, като корелационният коефициент варираше от 0,296 до 0,442.

При пациентите с БАР-М/СЕ беше налице положителна корелация между ТЗ и MNS-total [$r_p(32) = 0,544$, $p = 0,001$], Т инт. и MNS-total [$r_p(32) = 0,486$, $p = 0,005$], ТЗ и MNS-motor [$r_s(32) = 0,401$, $p = 0,023$], ТЗ и MNS-sensory [$r_s(32) = 0,356$, $p = 0,046$], ТЗ и MNS-complex [$r_s(32) = 0,456$, $p = 0,009$], Т инт. и MNS-motor [$r_s(32) = 0,368$, $p = 0,038$], Т инт. и MNS-sensory [$r_s(32) = 0,393$, $p = 0,026$], Т инт. и MNS-complex [$r_s(32) = 0,398$, $p = 0,024$]. При пациентите с БАР-ДЕ беше установена положителна корелация между ТЗ и MNS-complex [$r_s(30) = 0,391$, $p = 0,033$], ТЗ и MNS-orientation [$r_s(30) = 0,407$, $p = 0,026$], Т инт. и MNS-orientation [$r_s(30) = 0,368$, $p = 0,045$]. Между ТЗ и MNS-sensory беше

налице тенденция за сигнификантна корелация, която обаче не достигна статистическа значимост [$r_s(30) = 0,339, p = 0,067$]. Установените корелации бяха умерени, като корелационният коефициент варираше от 0,356 до 0,544.

При пациентите с БАР-Р беше налице умерена положителна корелация между Т3 и MNS-sensory [$r_s(22) = 0,469, p = 0,028$], както 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.

9.3. Корелации между показателите от скалата на Barratt и оценките от скалата за меки неврологични белези

При пациентите с БАР-Е не бяха открити корелации между оценките от скалата за МНБ и оценките от BIS. При пациентите с БАР-ДЕ беше налице умерена положителна корелация между BIS-total и MNS-motor [$r_s(30) = 0,407, p = 0,026$]. При пациентите с БАР-М/СЕ и БАР-Р не бяха установени сигнификантни корелации между показателите от BIS и скалата за оценка на МНБ. При БАР-П беше налице единствено значителна отрицателна корелация между BIS-total и MNS-complex [$r_s(20) = -0,518, p = 0,019$].

При ЗК не бяха установени корелации между показателите от BIS и оценките от скалата за МНБ.

10. Връзка между афективната симптоматика и импулсивността

Предвид възможното влияние на афективната симптоматика върху когнитивните функции и наличието на корелация 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 при пациентите нито оценката по HAM-D, нито оценката по YMRS имат значима връзка и съответно оказват сигнификантно влияние върху T3 (Табл. 22), Тинт.(Табл. 23), BIS-total (Табл. 24), BIS-non-plan (Табл. 25), BIS-atten (Табл. 26) и BIS-motor (Табл. 27).

Таблица 22. Влияние на HAM-D и YMRS върху T3

Фактор	р	OR	95% CI	
HAM-D	0,166	1,033	0,987	1,082
YMRS	0,811	0,994	0,950	1,041

Таблица 23. Влияние на HAM-D и YMRS върху Т инт.

Фактор	р	OR	95% CI	
HAM-D	0,345	1,023	0,976	1,072
YMRS	0,925	1,002	0,958	1,049

Таблица 24. Влияние на HAM-D и YMRS върху BIS-total

Фактор	р	OR	95% CI	
HAM-D	0,644	1,013	0,961	1,067
YMRS	0,694	1,010	0,960	1,064

Таблица 25. Влияние на HAM-D и YMRS върху BIS-non-plan

Фактор	р	OR	95% CI	
HAM-D	0,512	1,016	0,968	1,067
YMRS	0,675	1,010	0,966	1,055

Таблица 26. Влияние на HAM-D и YMRS върху BIS-atten

Фактор	р	OR	95% CI	
HAM-D	0,067	1,049	0,997	1,103
YMRS	0,391	0,980	0,934	1,027

Таблица 27. Влияние на HAM-D и YMRS върху BIS-motor

Фактор	p	OR	95% CI	
HAM-D	0,984	0,999	0,949	1,053
YMRS	0,395	1,021	0,973	1,072

11. Импулсивност – клинична значимост

Описаните междугрупови разлики в точка 5 от глава „Резултати” на настоящата дисертация 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 проведохме 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. За резултатите от теста на Barratt допълнително разделихме всяка една от групите на две подгрупи в зависимост от това дали оценката им по BIS-total беше ≥ 72 точки или < 72 точки. Приехме тази стойност за гранична, тъй като по литературни данни лица с BIS-total беше ≥ 72 точки се считат за много импулсивни (339). Аналогично, разделихме всяка една от групите и по оценките от субскалите от BIS, като използвахме за гранични следните стойности: за BIS-atten ≥ 21 и < 21 точки и за BIS-motor ≥ 26 и < 26 точки (339). Интересен е фактът, че стойностите, цитирани като гранични в литературата съвпаднаха почти напълно с нормализираните стойности, формирани от здравите контроли в нашата извадка: за BIS-total cut off стойността беше 71,42 точки, за BIS-atten - 21,74 точки и за BIS-motor - 26,65 точки, поради което в последващото описание в текста са представени само едните резултати.

След проведения допълнителен анализ беше установено, че cut off стойността за Т3 беше 179,53 сек., а за Т инт. - 101,82 сек. Сравнението на петте групи демонстрира

статистически значима разлика по отношение на процента лица с над 2 SD от средната стойност на ЗК както по отношение на Т3 ($p < 0,001$), така и по отношение на Т инт. ($p = 0,001$). В групата на пациентите с БАР-М/СЕ имаше по-голям процент лица с Т3 над 179,53 сек. (12,5%) спрямо групата на ЗК (2,7%). Аналогично, по-голям процент лица с Т3 над 179,53 сек. имаше в групата на пациентите с БАР-ДЕ (43,3%) и групата на пациентите с БАР-Р (9,1%) в сравнение с групата на ЗК (2,7%). Тези разлики достигнаха статистическа значимост единствено между групата на пациентите с БАР-ДЕ и останалите групи (Табл. 28). Аналогично, в групата на пациентите с БАР-М/СЕ (18,8%), групата на пациентите с БАР-ДЕ (30%) и групата на пациентите с БАР-Р (4,5%) имаше по-голям процент лица с Т инт. над 101,82 сек. в сравнение с групата на ЗК (2,7%). Статистически значими бяха разликите между пациентите с БАР-М/СЕ и ЗК, пациентите с БАР-ДЕ и пациентите с БАР-Р, пациентите с БАР-ДЕ и ЗК. 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. При БАР-П процентът на лица с резултат над 2SD над нормата не се различаваше сигнификантно от този на ЗК (Табл. 28).

Таблица 28. Процент на 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
Т3 < 179,53 сек.	87,5% ^a	56,7% ^b	90,9% ^a	100% ^a	97,3% ^a	< 0,001
Т3 ≥ 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.

Сравнението на петте групи демонстрира статистически значима разлика по отношение на процента лица с BIS-total ≥ 72 точки ($p = 0,046$). В групата на пациентите с БАР-М/СЕ (21,9%) и групата на пациентите с БАР-ДЕ (26,7%) беше установен значимо по-голям процент лица с оценка по BIS-total ≥ 72 точки в сравнение със ЗК (5,4%). Аналогично, в групата на пациентите с БАР-Р имаше сигнификантно по-голям брой

лица с оценка по BIS-total ≥ 72 точки (23,8%) в сравнение със ЗК (5,4%). И в трите пациентски групи процентът на лица с резултат по BIS ≥ 72 точки беше по-голям спрямо БАР-П (5%), но разликата не достигна статистическа значимост. Пациентските групи не се различаваха значимо помежду си по отношение на процента лица с BIS-total ≥ 72 точки. Аналогично, статистически значима разлика липсваше и при сравнение на ЗК (5,4%) с БАР-П (5%). Следователно, близо една четвърт от пациентите по време на афективен епизод и по време на ремисия можеха да бъдат определени като високо импулсивни, докато процентът на лица с високо ниво на импулсивност в групата на първородствениците беше приблизително еднакъв с този на ЗК (Табл. 29).

Таблица 29. Процент на 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	p
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.

Сравнението на петте групи демонстрира наличието на статистически значима разлика по отношение на процента лица с BIS-atten ≥ 21 точки ($p < 0,001$). В групата на пациентите с БАР-М/СЕ (37,5%) и групата на пациентите с БАР-ДЕ (60%) имаше значимо по-голям процент лица с оценка по BIS-atten ≥ 21 в сравнение с групата на ЗК (5,4%). Аналогично, в групата на пациентите с БАР-Р (23,8%) беше установен сигнификантно по-голям процент лица с оценка по BIS-atten ≥ 21 в сравнение с групата на ЗК (5,4%). Статистически значимо по-голям беше и процентът на лица с резултат по BIS-atten ≥ 21 точки в групата на пациентите с БАР-М/СЕ (37,5%) и групата на пациентите с БАР-ДЕ (60%) в сравнение с групата на БАР-П (10%). Статистически значима разлика липсваше между пациентите с БАР-Р (23,8%) и БАР-П (10%), както и между БАР-П (10%) и 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. Процентът на лицата с високо ниво на импулсивност при БАР-П беше сходен с този при ЗК (Табл. 29).

Сравнението на петте групи демонстрира наличието на статистически значима разлика по отношение на процента лица с BIS-motor ≥ 26 точки ($p = 0,024$). В групата на пациентите с БАР-М/СЕ (28,1%), групата на пациентите с БАР-ДЕ (20%) и групата на пациентите с БАР-Р (23,8%) имаше по-голям процент лица с оценка по BIS-motor ≥ 26 точки в сравнение с групата на ЗК (8,1%), но наблюдаваните разлики достигнаха статистическа значимост единствено при сравнение на пациентите с БАР-М/СЕ и ЗК. Във всички пациентски групи имаше значимо по-голям процент лица с BIS-motor ≥ 26 точки в сравнение с БАР-П (0%). Между ЗК (8,1%) и БАР-П (0%) не беше установена статистически значима разлика по отношение на процента лица с BIS-motor ≥ 26 точки. 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 (Табл. 29).

12. 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 от 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 пациентите със сигурност можеха да определят дали принадлежат. Обединените в една група пациенти (независимо дали са в афективен епизод или ремисия) бяха разделени на две подгрупи 1) по показателя < 3 или ≥ 3 депресивни епизода, 2) по показателя < 3 или ≥ 3 манийни епизода и 3) по показателя < 3 депресивни и < 3 манийни или ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода.

При пациентите с < 3 депресивни епизода ($n = 26$) средната стойност на BIS-total беше 59,13 точки (SD = 10,77), на BIS-non-plan - 22,30 точки (SD = 5,34), на BIS-atten - 16,74 точки (SD = 3,36) и на BIS-motor - 20,26 точки (SD = 3,91). При пациентите с ≥ 3

депресивни епизода ($n = 57$) средната стойност на BIS-total беше 64,39 точки ($SD = 11,29$), на BIS-non-plan - 23,43 точки ($SD = 5,18$), на BIS-atten - 19,79 точки ($SD = 3,93$) и на BIS-motor - 21,80 точки ($SD = 5,30$). Между групите имаше статистически значима разлика по отношение на BIS-atten ($t = - 3,43$, $df = 81$, $p = 0,001$), а за BIS-total беше налице тенденция за сигнификантна разлика, която обаче не достигна статистическа значимост ($t = - 1,99$, $df = 81$, $p = 0,050$). При пациентите с < 3 депресивни епизода средната стойност на ТЗ беше 136,22 сек. ($SD = 50,06$), а на Т инт. - 61,19 сек. ($SD = 39,01$). При пациентите с ≥ 3 депресивни епизода средната стойност на ТЗ беше 159,16 сек. ($SD = 51,53$), а на Т инт. - 74,82 сек. ($SD = 37,94$). Двете групи не се различаваха сигнификантно помежду си по отношение на ТЗ и Т инт.

При пациентите с < 3 манийни епизода ($n = 41$) средната стойност на BIS-total беше 60,46 точки ($SD = 11,92$), на BIS-non-plan - 22,86 точки ($SD = 5,37$), на BIS-atten - 17,80 точки ($SD = 4,08$) и на BIS-motor - 20,12 точки ($SD = 5,18$). При пациентите с ≥ 3 манийни епизода ($n = 42$) средната стойност на BIS-total беше 64,97 точки ($SD = 10,39$), на BIS-non-plan - 23,28 точки ($SD = 5,12$), на BIS-atten - 19,85 точки ($SD = 3,69$) и на BIS-motor 22,49 точки ($SD = 4,44$). Между групите имаше статистически значима разлика по отношение на BIS-atten ($t = -2,40$, $df = 81$, $p = 0,018$) и BIS-motor ($t = - 2,24$, $df = 81$, $p = 0,028$), а за BIS-total беше налице тенденция за сигнификантна разлика, която обаче не достигна статистическа значимост ($t = - 1,84$, $df = 81$, $p = 0,069$). Между двете групи липсваше сигнификантна разлика за показателите ТЗ и Т инт.

При пациентите с < 3 депресивни и < 3 манийни епизода ($n = 51$) средната стойност на BIS-total беше 59,98 точки ($SD = 11,39$), на BIS-non-plan - 22,54 точки ($SD = 5,13$), на BIS-atten - 17,73 точки ($SD = 3,85$) и на BIS-motor - 20,05 точки ($SD = 4,90$). При пациентите с ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода ($n = 32$) средната стойност на BIS-total беше 67,15 точки ($SD = 9,88$), на BIS-non-plan - 23,93 точки ($SD = 5,33$), на BIS-atten - 20,60 точки ($SD = 3,63$) и на BIS-motor - 23,33 точки ($SD = 4,35$). Между двете групи имаше статистически значима разлика по отношение на BIS-total ($t = - 2,93$, $df = 81$, $p = 0,004$), BIS-atten ($t = - 3,38$, $df = 81$, $p = 0,001$) и BIS-motor ($t = - 3,10$, $df = 81$, $p = 0,003$). В групата на пациентите с < 3 депресивни и < 3 манийни епизода средната стойност на ТЗ беше 142,00 сек. ($SD = 47,05$), а на Т инт. - 65,23 сек. ($SD = 36,55$). При пациентите с ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода средната стойност на ТЗ беше 167,69 сек. ($SD = 56,08$), а на Т инт. - 78,91 сек. ($SD = 40,87$). Налице беше статистически значима междугрупова разлика по отношение на ТЗ ($p = 0,027$).

Предвид факта, че именно при сравнението на последните две пациентски групи се наблюдаваха най-изразени разлики, техните данни заедно с тези на ЗК бяха анализирани посредством ANOVA. Така стана видно, че между групите беше налице сигнификантна разлика по отношение на 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], BIS-motor - [F(2;117) = 8,95; p < 0,001], Т3 - [F(2;118) = 11,72; p < 0,001] и Т инт. - [F(2;118) = 5,92; p = 0,004]. Post hoc анализът показва, че пациентите с < 3 депресивни и < 3 манийни епизода не се различават значимо 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 по всички показатели от скалата на Barratt: за BIS-total (p < 0,001), за BIS-non-plan (p = 0,026), за BIS-atten (p < 0,001) и за BIS-motor (p < 0,001). Между двете пациентски групи беше налице сигнификантна разлика по отношение на BIS-total (p = 0,005), BIS-atten (0,001) и BIS-motor (0,004). Резултатите изглеждаха доста по-различно при провеждането на подвойково сравнение за показателите от теста на Stroop. За Т3 беше налице статистически значима разлика между пациентите с < 3 депресивни и < 3 манийни епизода и ЗК (p = 0,015), между пациентите с ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода и ЗК (p < 0,001), както и между двете пациентски групи (p = 0,038), докато за Т инт. се установи статистически значима разлика единствено между пациентите с ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода и ЗК (p = 0,002). Съответно от тези резултати можеше да се направи извода, че броят на афективните епизоди беше от съществено значение и значително повлияваше резултатите от BIS, докато за показателите Т3 и Т инт. броят на преживените епизоди не променяше в такава степен изпълнението на теста (Табл. 30).

Таблица 30. Сравнение между групата на пациентите < 3 депресивни и < 3 манийни епизода, групата на пациентите с ≥ 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
BIS-non-plan	= 0,467	= 0,026	= 0,408
BIS-atten	= 0,131	< 0,001	= 0,001
BIS-motor	= 0,472	< 0,001	= 0,004
BIS-total	= 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 пациентите с ≥ 3 депресивни и ≥ 3 манийни епизода и ЗК).

13. 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 разделихме всяка една от групите на пациентите на две подгрупи в зависимост от това дали пациентите провеждаха или не провеждаха лечение с невролептик. Впоследствие сравнихме така новосформираните групи, за да проверим дали се различаваха по отношение на показателите от скалата за оценка на МНБ. При пациентите с БАР-М/СЕ този статистически анализ не беше възможен, поради твърде малкия брой пациенти в една от подгрупите (тази на пациентите, непровеждащи лечение с невролептик). Важно е да се отбележи, че средната стойност на MNS-total в двете подгрупи пациенти с БАР-М/СЕ беше сходна: 8,68 точки за подгрупата на пациенти с БАР-М/СЕ, провеждащи лечение с невролептик, спрямо 7,86 точки при пациентите с БАР-М/СЕ, непровеждащи лечение с невролептик. Между двете новосформирани подгрупи пациенти с БАР-ДЕ липсваше статистически значима разлика по отношение на MNS-total ($U = 61,5$, $p = 0,089$), MNS-motor ($U = 73,0$, $p = 0,220$), MNS-sensory ($U = 93,0$, $p = 0,744$), MNS-complex ($U = 69,0$, $p = 0,153$), MNS-orientation ($U = 64,5$, $p = 0,113$) и MNS-hard ($U = 99,5$, $p = 0,981$). Аналогичен беше резултатът и при групата на пациентите с БАР-Р: двете подгрупи не се различаваха значимо по отношение на MNS-total ($U = 51,0$, $p = 0,615$), MNS-motor ($U = 52,0$, $p = 0,660$), MNS-sensory ($U = 48,0$, $p = 0,362$), MNS-complex ($U = 40,5$, $p = 0,186$), MNS-orientation ($U = 55,0$, $p = 0,810$) и MNS-hard ($U = 48,0$, $p = 0,422$). Решихме да направим и допълнителен анализ, в който обединените предварително в една група пациенти, независимо от афективното състояние, бяха разделени на две подгрупи в зависимост от това дали провеждаха (N^+) или не провеждаха лечение с невролептик (N^-). В групата N^+ средната стойност на MNS-total беше 8,29 точки ($SD = 3,61$), на MNS-motor - 3,33 точки ($SD = 1,65$), на MNS-sensory - 0,74 точки ($SD = 0,83$), на MNS-complex - 1,14 точки ($SD = 0,96$), на MNS-orientation - 2,33 точки ($SD = 1,54$) и на MNS-hard - 0,78 точки ($SD = 0,82$). В групата на N^- средната стойност на MNS-total беше 9,12 точки ($SD = 4,45$), на MNS-motor - 3,23 точки ($SD = 2,03$), на MNS-sensory - 0,92 точки ($SD = 0,98$), на MNS-complex - 1,35 точки ($SD = 0,89$),

на MNS-orientation - 2,96 точки (SD = 1,93) и на MNS-hard - 0,65 точки (SD = 0,75). При сравнение на двете групи установихме, че между тях липсват статистически значими разлики по отношение на 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 ($U = 680$, $p = 0,440$), за 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 чрез множествен логистичен регресионен анализ, в който лечението с антипсихотик беше включено 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.

VI. ОБСЪЖДАНЕ

1. Основни демографски показатели

Включените в изследването 141 участника бяха на възраст от 19 до 65 години, като петте групи, в които извадката бе разпределена според дизайна на проучването, не се различаваха сигнификантно по показателя възраст. Въпреки по-високият относителен дял жени в групите на пациентите (81,2% за пациентите с БАР-М/СЕ, 80% за пациентите с БАР-ДЕ и 81,8% - за пациентите с БАР-Р) спрямо групата на БАР-П (65%) и групата на ЗК (62,2%), по този показател не бяха наблюдавани значими междугрупови разлики. Нивото на образование беше статистически значимо по-високо в групата на ЗК спрямо всички останали групи, докато такава разлика липсваше между пациентите с БАР-М/СЕ, БАР-ДЕ, БАР-Р и групата на БАР-П. Не смятаме, че нивото на образование е причина за установените междугрупови разлики, тъй като Glahn и сътр. намират, че пациенти с БАР с еднакво ниво на интелект спрямо здрави контроли имат по-ниско завършено ниво на образование от тях (133), поради което авторите даже смятат, че в изследвания, сравняващи резултатите на пациенти с БАР и здрави контроли, двете групи не трябва да бъдат напасвани по този показател, тъй като това би довело до изкривяване на данните. Въпреки това ние проведохме ANCOVA с ковариат нивото на образование (за показателите, при които в предходните анализи беше установена междугрупова разлика и едновременно с това беше налице корелация с нивото на образование) и установихме, че това не оказва съществено влияние върху резултатите. Около 1/3 от пациентите с БАР (независимо от афективното им състояние при включването им в проучването) бяха разведени, докато сред здравите контроли и първородствениците такива бяха едва 5%. Още около 1/4 от всички пациенти бяха несемейни, т.е. само приблизително половината от пациентите бяха семейни, докато при ЗК и първородствениците броят на семейните лица беше почти 2/3. Нашите данни са в съответствие с литературните данни за по-високата честота на несемейни/разведени сред засегнатите от БАР лица (119, 184, 256). Анализът на данните по показателя трудова заетост показва, че приблизително 30-40% от пациентите с БАР бяха неработещи или пенсионери, докато в групата на ЗК относителният дял на такива лица беше под 10%, а в групата на БАР-П беше 10%. Подобно на нас и други екипи намират подобни разлики между пациенти с БАР и ЗК (82, 119, 167, 206, 250, 372) и тази находка за пореден път показва силно инвалидизиращото влияние, което заболяването оказва върху живота на биполярните пациенти. Интересен беше резултатът за наличието на сигнификантно по-висок процент

изследвани лица с късен контрол върху тазови резервоари в групата на пациентите, независимо от актуалното им афективно състояние, спрямо първородствениците и ЗК. Тези данни са в съответствие с резултатите и на други екипи, които намират по-честа енуреза при пациенти с БАР (162) и вероятно биха могли да бъдат обяснени с дефицитарно или забавено зреење на мозъка (330). Все пак е важно да отбележим, че в настоящото проучване не са използвани стриктни критерии за диагностициране на подобен тип нарушения, както и че данните са събирани ретроспективно от самите пациенти, поради което и резултатите не могат да бъдат приети за напълно достоверни. Както можеше да се очаква, при съпоставка с групата на ЗК относителният дял лица, фамилно обременени с БАР, беше значимо по-висок и в трите пациентски групи. Разбира се, тъй като за групата на ЗК, фамилната обремененост с БАР беше изключващ критерий, нито един участник в нея нямаше положителна фамилна анамнеза за БАР. Между групите на пациентите обаче липсваше статистически значима разлика по този показател. От друга страна, при първородствениците наличието на фамилна обремененост с БАР беше включващ критерий, поради което всички лица в тази група бяха с фамилна анамнеза за БАР по първа линия.

2. Показатели, свързани със заболяването

Предвид спецификата на тези показатели в тази част са обсъждани само групите на пациентите.

Възрастта, на която се беше изявило заболяването при пациентите беше около 30 години, т.е. сравнително късно. Не бива да се разбрава, че данните бяха събирани ретроспективно и че пациентите с БАР често не преценяват първите си оплаквания като част от болестта, а ги отдават на различни събития и ги определят като нормални афективни колебания и затова достоверността на данните по отношение на този показател трябва да се разглежда с известна резервираност. Аналогични са съжденията относно продължителността на заболяването, която е производна на възрастта на изява на болестта. Все пак, направеният сравнителен анализ показва, че между групата на пациентите в афективен епизод и пациентите в ремисия няма сигнификантна разлика по отношение на показателя възраст при изява на заболяването. Липсваше също така значима междугрупова разлика и по показателя продължителност на заболяването, което ни кара да мислим, че установените разлики по отношение на прицелните параметри не са свързани с тези два показателя. Общият брой преживени афективни епизоди трудно може да бъде оценен достоверно, особено когато се прави ретроспективно (233, 359), т.к.

пациентите обичайно са имали редица епизоди, чийто брой не могат да определят с точност (при част от пациентите ставаше въпрос за продължителност на заболяването 30-35 години). По тази причина при събирането на данните решихме пациентите да бъдат питани дали са имали > 3 или ≤ 3 депресивни и манийни епизоди. Впоследствие използвахме този показател, за да можем да сравним отделните групи по тежест на протичане на заболяването. Разлика беше наблюдавана при сравнение на групата на пациентите с БАР-ДЕ спрямо групата на БАР-М/СЕ и групата на БАР-Р, като пациентите с БАР-ДЕ бяха преживели сигнификантно по-голям брой депресивни епизоди. Около 50% от всички пациенти имаха служебни проблеми в резултат на заболяването като между групите липсваха сигнификантни разлики. Нашите резултати са сходни с тези, получени от други автори (2) и показват силно инвалидизиращия характер на заболяването.

Всички пациенти, участвали в проучването, провеждаха психофармакологична терапия. При много от пациентите бяха прилагани комбинации от по няколко медикамента, но тук е важно да се отбележи, че групите на пациентите с БАР-М/СЕ, БАР-ДЕ и БАР-Р не се различаваха статистически по отношение на приема на невролептик, литий, друг тимостабилизатор и бензодиазепини. Действително, всеки един от тези медикаменти (а също така и различните им комбинации и приемът им в различни дозови режими) потенциално би могъл да окаже влияние както върху нивото на импулсивност, така и върху изразеността на неврологична дисфункция, но когато не става дума за пациенти с първи афективен епизод, подобен тип изследване няма как да бъде проведено без каквато и да била психофармакотерапия, тъй като медицинската етика не позволява спирането на приема на установената лекарствена схема единствено за целите на проучването. Следователно, в настоящето изследване сме се опитали пациентите от трите групи да не се различават статистически по отношение приема на конкретна психофармакологична група. Проведените в тази посока анализи показаха, че групите се различават сигнификантно единствено по отношение на приема на антидепресанти, а тази група лекарства носи най-нисък потенциал за въздействие върху изследваните показатели в сравнение с други групи използвани лекарства. Подобен тип затруднения биха могли да бъдат преодоляни чрез включването на ново диагностицирани пациенти, при които все още не е започнато някакво лечение, но това от само себе си би изключило възможността да се направи сравнение с група на пациенти с БАР в ремисия, както и силно би затруднило изследването на пациенти с маниен епизод. По изброените причини в изследването бяха включвани постъпващи за

лечение в клиниката пациенти, при които по никакъв начин не бе променяна схемата на лечение за целите на изследването с изключение на това, че 12 часа преди изследването пациентите не бяха приемали никакви медикаменти.

Все пак, с цел да изключим възможното влияние на приеманите медикаменти върху прицелните параметри, проведехме многофакторна бинарна логистична регресия, в рамките на която се установи, че единствено приемът на BDZ е значим фактор и съответно оказва влияние върху показателя BIS-non-plan. Не смятаме, че установените от нас значими междугрупови разлики за показателите от теста на Stroop, BIS и скалата за МНБ се дължат на приема на BDZ, тъй като лечението с бензодиазепин е значим фактор единствено за показателя BIS-non-plan, за който между изследваните групи не бяха установени статистически значими разлики.

3. Тежест на афективната симптоматика

Всички пациенти с БАР-Р бяха с оценка YMRS ≤ 7 точки и оценка по HAM-D ≤ 7 точки, определящи състоянието като ремисия. Средната оценка по YMRS логично беше най-висока в групата на пациентите с БАР-М/СЕ и според нея тежестта на епизода на пациентите можеше да бъде определена като умерена. Със значително по-ниски, но все пак сигнификантно по-високи спрямо БАР-Р оценки бяха пациентите с БАР-ДЕ. Всички пациенти, независимо от афективното си състояние, имаха сигнификантно по-високи стойности по YMRS спрямо ЗК, докато средната оценка по HAM-D на пациентите с БАР-Р беше сходна с тази на ЗК. Според средната оценка по HAM-D пациентите с БАР-ДЕ бяха с умерено тежък до тежък депресивен епизод.

4. 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 (120). Допълнително е важно да се отбележи, че различните компоненти на импулсивността често не корелират помежду си, особено когато става дума за самооценъчни въпросници и поведенчески парадигми (303) или за различни поведенчески парадигми (209). По тези причини определянето на конкретен човек като импулсивен може да има различно значение в зависимост от начина, по който е бил изследван. В настоящето проучване си поставихме за цел да сравним нивото на импулсивност чрез три различни метода на оценка (BIS, SCWT и DDT) при пациенти с БАР-М/СЕ, пациенти с БАР-ДЕ, пациенти с БАР-Р, БАР-

П и ЗК, за да установим дали импулсивността е трайна характеристика на заболяването и дали може да бъде разглеждана като ендотип на БАР.

Предвид факта, че пациенти със зависимост от ПАВ изявяват по-високи нива на импулсивност (153, 287), в нашето проучване не бяха включвани пациенти с актуална злоупотреба с ПАВ или анамнеза за злоупотреба с ПАВ 12 месеца преди изследването.

4.1. Поведенчески парадигми

4.1.1. 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 (267, 350). Инхибиторният контрол от своя страна е сборно понятие, обединяващо процесите на потискане на отговори и контрол върху интерференцията (96). Една от най-често използваните поведенчески задачи за оценка на контрола върху интерференцията, използвана и за целите на нашето проучване, е тестът на Stroop.

Първоначалният анализ показва, че във всички части на теста пациентите с БАР-Е имаха значимо по-бавно изпълнение спрямо ЗК и БАР-П, докато пациентите с БАР-Р не се различаваха значимо от ЗК и БАР-П. Най-тежко засегнати при изпълнението на теста на Stroop бяха пациентите по време на депресивен епизод, 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 в сравнение с 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 сходно с това на контролите изпълнение и не се различаваха статистически значимо по нито един от двата показателя. Аналогично, между групата на ЗК и първородствениците липсваше статистически значима разлика, по който 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 T3 и T 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 (230). Разлики спрямо здрави контроли са налични даже и при пациенти с първи афективен епизод, въпреки че в проучването на Gruber и сътр. не става ясно каква е полярността на включените пациенти, както и дали установените разлики имат връзка с актуалната афективна симптоматика (150). 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 (211). 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 (211). 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 (230). 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 (230). 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 (85). 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 (195).

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 скоросен 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 (306). 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 (306). 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 (41). 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 (363, 364, 203). 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 (203). 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 (363, 364). 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 (307) 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 манични епизоди (221). Аналогични са и данните от скорошен обзор, установяващ че когнитивното засягане нараства като функция от броя на предходните епизоди (294). 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 (211). Друга причина за разликите между нашите резултати и тези от изследванията на Thompson може да произлиза и от различия в приеманите медикаменти. В тази връзка редица проучвания демонстрират, че приемът на невротептици корелира положително с езекутивния дефицит (97, 122, 368), а приемът на литий оказва протективен ефект по отношение на когнитивните функции (238). Не на последно място като възможна причина за наблюдаваните разлики трябва да се отбележи и установената наскоро положителна корелация между метаболитен синдром и когнитивно засягане при пациенти с БАР с размер, чийто размер е сходен по величина с обикновено намирания като разлика между еутимни пациенти и здрави контроли (91, 398).

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/манични симптоми, които не достигат необходимия праг за дефиниране на епизод (350), 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 биполярни болни (38, 368). 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 (211, 343), което допълнително спъва оформянето на окончателни заключения, особено предвид слабата степен на корелация между гореспоменатите тестове (195). 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% (282). 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 (279) и с по-лоша прогноза (366).

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 (54, 165, 211, 221, 276, 370). 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 (2). 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 (85). Van Gorp и сътр. сравняват резултатите от теста на Stroop между биполарни 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 (377).

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 (20, 39, 40, 75, 401). 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 (118). Аналогични на нашите са и резултатите на Devoci и сътр., които не намират сигнификантна разлика за показателите от теста на Stroop между БАР-II и ЗК (95). Голямо фамилно и паралелно близночно 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 (203). 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 (244).

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.

4.1.2. 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. DDT изследва процеса на самоконтрол и уменията на индивида да взема под внимание последствията от действията си. Тези характеристики са необходими за адаптивното взимане на решения (7). Изследователската парадигма при тази поведенческа задача се състои от поредица от въпроси, които включват различен размер на възнаграждението и различен времеви интервал (198). 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 (344). 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 (7). 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 (153, 287), 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 (375). 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 (344). 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 (345). 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 (345). 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 (345). 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 (7). Освен това Strakowski и сътр. установяват, че пациентите дават по-голям процент импулсивни отговори, отколкото здравите контроли, но противно на очакваното времето

за изпълнение на пациентите е по-бавно от това на здравите контроли. В тяхното проучване DRT не корелира с другите две използвани поведенчески парадигми, което за пореден път демонстрира, че различните поведенчески парадигми оценяват различни аспекти на импулсивността (344).

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 (267). 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 (231, 397), докато другите две установяват статистически значима разлика (175, 227). 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 (345). Като цяло, тези проучвания също не демонстрират със сигурност затруднения в отлагането на възнаграждения при биполярни пациенти (267). Отново, с друг вид парадигма - The Single Key Impulsivity Paradigm, 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 (360). Изследването, обаче, включва пациенти с диагноза БАР I и II, пациенти в мание/смесен/депресивен епизод и в ремисия, както и пациенти със зависимост, поради което резултатите не могат да бъдат съпоставени коректно с нашите (360). 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.

4.2. Самооценъчна импулсивност

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) (24, 278, 339). BIS оценява импулсивността предимно като трайна характеристика, но резултатите на отделните субскали се влияят също така и от актуалното афективно състояние (357, 358).

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, т.е. депресивен/маниен епизод/ремисия, обединената група пациенти беше 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 БАР-П (0,057) и между пациентите и ЗК (0,065). 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/маниен 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 маниейните 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 маниен 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 (7, 117, 281, 295, 344, 353, 354, 358, 359). 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 (7). Аналогично на нашите резултати, те намират по-високи резултати на субскалите 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 (7), 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 (153, 287, 354). Връзката между коморбидитета с алкохолна злоупотреба/зависимост и по-високото ниво на импулсивност при пациенти с БАР е потвърдена в редица изследвания (117, 354). 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 (319). В тази връзка, изключването от нашето изследване на пациенти със зависимост от ПАВ вероятно отстранява една голяма част от пациентите с БАР с високо ниво на импулсивност. Сходни на нашите са и резултатите на Strakowski и сътр., които намират статистически по-високо ниво на импулсивност по всички субскали от BIS при пациенти с БАР по време на афективен епизод спрямо здрави контроли (344). Подобно на предходното изследване и в това коморбидитетът със зависимост от ПАВ не е изключващ критерий и близо половината от изследваните от тях пациенти имат съпътстваща алкохолна злоупотреба или зависимост. Друга причина, която може да обясни наблюдаваните разлики вероятно е свързана с по-ниската средна възраст на техните болни (30 години), докато в нашето изследване средната възраст на пациентите е с около 15 години по-висока. В литературата съществуват редица публикации, демонстриращи съществуването на отрицателна корелация между възрастта и нивото на импулсивност и съответно по-импулсивно поведение в млада възраст (298, 341, 353, 354), включително и при пациенти с БАР (354). Сходни с нашите резултатите са тези и на други авторски екипи, които намират по-високи нива на импулсивност при пациенти с БАР-М и пациенти с БАР-ДЕ спрямо ЗК (281, 354). Т. напр., Swann и сътр. установяват повишени нива на импулсивност при пациенти с БАР-М спрямо ЗК (354), докато Peluso и сътр. намират по-високи нива на импулсивност при пациенти с БАР-ДЕ спрямо ЗК. За разлика от нас, обаче, и в двете публикации се демонстрира 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 (354). В друго изследване, подобно на нас Swann и сътр., авторите демонстрират 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 (353). 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 в 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 (359).

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 точки), 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 Meyer 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 (267). Само две изследвания не намират сигнификантни разлики между биполярни пациенти в ремисия и ЗК (175, 214). 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 (314). Изключването на пациенти с актуална алкохолна злоупотреба/зависимост при изследване на биполярни пациенти е важно, тъй като според резултатите от Epidemiologic Catchment Area Study при пациенти с БАР I пожизнената болестност от

злоупотреба/зависимост от ПАВ е 60,7%, а само с алкохол е 46,2% (302). От друга страна, добре известна е връзката между алкохолна злоупотреба/зависимост и по-високите нива на импулсивност при изпълнение на задачи от типа на Kirby (92). 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 (295, 331). При представителна извадка от 385 еутимни биполярни пациенти и 185 ЗК Etain и сътр. намират сигнификантно по-високи стойности за всички показатели от скалата BIS при пациентите (108). За разлика от нашето изследване обаче, в тяхното са включвани пациенти с коморбидна злоупотреба с ПАВ, на което вероятно се дължат и отликите между техните и нашите резултати. От допълнителен анализ става видно, че пациентите с алкохолна злоупотреба или със злоупотреба с канабис в тяхното изследване имат сигнификантно по-високи резултати по BIS-total спрямо пациентите без такъв коморбидитет (108). Peluso и сътр. намират по-високи нива на импулсивност при пациенти в ремисия спрямо ЗК, но не провеждат корелационен анализ на показателите от BIS с оценката по HAM-D за пациентите в ремисия, поради което не може да се твърди със сигурност дали наблюдаваните разлики в тяхното изследване са свързани с афективната симптоматика или не. Освен това, авторите използват не дотам стриктни критерии за дефиниране на ремисия (средната стойност по HAM-D за групата на еутимните пациенти е $8,8 \pm 5,3$ точки CO) (281). Друго изследване при пациенти с БАР-P е това на Strasser и сътр., които намират доста сходни на регистрираните от нас нива на BIS-total при пациенти с БАР-P (BIS-total = 63,00 спрямо 62,08) и група ЗК (BIS-total = 58,00 спрямо 56,28). Подобно на нас тези автори не намират сигнификантна разлика между пациентите и ЗК по отношение на показателите BIS-total, BIS-non-plan и BIS-motor, но за разлика от нас установяват сигнификантна разлика между двете групи по показателя BIS-atten. Една от причините за тази разлика би могла да бъде свързана с нехомогенната от диагностична гледна точка пациентска група, в която само 55% от пациентите са с БАР I (350). Не без значение е и фактът, че при статистическата обработка на данните, не е проведен корелационен анализ между показателите от скалата BIS и оценките по HAM-D и YMRS въпреки използването на HAM-D и YMRS за оценка на афективната симптоматика. Такъв е изпълнен само за теста на Stroop, който е използван като поведенческа парадигма за оценка на

импулсивността в изследването. Това от своя страна ни кара да си зададем въпроса дали представените разлики биха се запазили след контрол за афективна симптоматика. Lombardo и сътр. също така намират сигнификантна разлика между пациенти с БАР-Р и ЗК за разлика от нас, но в тяхното изследване критериите за ремисия не са толкова стриктни (220), колкото в нашето проучване: оценка по HAM-D-21 ≤ 7 точки и YMRS ≤ 7 точки. Съпоставимостта на данните е допълнително затруднена поради разликата във възрастта от близо 15 години между нашите пациенти в ремисия и техните, както и от липсата на информация относно възрастта при изява и продължителността на заболяването на изследваните от тях болни. Не е за подценяване и фактът, че средната оценка на BIS-total на ЗК в тяхното проучване е 52 точки, т.е. тя е под стойността, определяна в литературата като гранична относно достоверността на даваните отговори (161, 201). Сред важните причини за поява на наблюдаваните разлики може да се изтъкне и липсата на анализ на връзката между афективната симптоматика и показателите от BIS. 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 (104). Аналогично на изследването на Lombardo и сътр. обаче, средната стойност на BIS-total 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 (104). 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 мание/смесен епизод в рамките на 1 година установява, че спрямо здрави контроли 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 манийните пациенти (345).

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 (30), по-честия коморбидитет със злоупотреба с ПАВ (354), по-ниското ниво на функциониране на пациентите (108) и по-лошото качество на живот (381).

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 (163, 220, 384). 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-П спрямо пациенти с БАР-Р (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-П спрямо ЗК (220). 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) (220). В друго изследване Неппа 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 (163). 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 (163), 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 (384). 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.

5. Корелации между показателите от теста на Stroop и оценките от 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 (8, 106, 275, 344). Аналогични на нашите са и резултатите на Powers и сътр., които не намират корелация между показателите от теста на Stroop и BIS (295). Strasser и сътр. също така не установяват корелация както между Т инт. и BIS-total, така и между Т инт. и оценките от субскалите

от BIS (350). Възможно е анатомичните области, отговорни за изпълнението на теста на Stroop, да се различават от тези, свързвани 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 T3 и T 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 БАР-П и ЗК 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.

6. Импулсивност – клинична значимост

Проведеният допълнителен анализ с цел определяне на клиничната значимост на наблюдаваните междугрупови разлики демонстрира, че спрямо ЗК и БАР-П процентът на лицата с оценка по BIS-total ≥ 72 беше по-голям във всички групи пациенти, независимо от актуалното им афективно състояние и това от своя страна беше показателно, че значително по-голям брой лица сред пациентите могат да бъдат определени като много 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 е важно да се отбележи, че и в другите пациентски групи процентът на лица с резултат по BIS-atten ≥ 21 точки беше по-голям, отколкото сред 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 всяка една от пациентските групи 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 Fekі и сътр., които приемат същия праг от 72 точки за BIS-total и установяват, че 55% от пациентите в тяхната извадка могат бъдат определени като високо импулсивни (117). 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) (117).

Тези резултати, както и установяването на значима връзка между нивото на импулсивност и броя на манийните и депресивните епизоди ни накараха 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 (231). 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.

7. Протичане на заболяването и импулсивност

Поради установената връзка в логистичния регресионен анализ 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 самооценъчната импулсивност. За резултатите от теста на Stroop такива разлики не бяха установени и съответно всички пациенти се различаваха сигнификатно 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 (359). За разлика от нас Fekі 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 Fekі и сътр. провеждат единствено корелационен анализ между точния брой афективни епизоди и BIS-total (117).

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.

8. Меки неврологични белези

Докато преди около 30 години изследването на МНБ при пациенти с афективни разстройства е било насочено основно към проучвания при шизофрения, то в по-ново време редица автори спират вниманието си върху изразеността на неврологична дисфункция конкретно при пациенти с БАР, за да преценят дали МНБ биха могли да бъдат разглеждани като трайна характеристика на заболяването и дали евентуално биха могли да покриват критериите за ендотип на болестта. 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 биполарните пациенти и ЗК по отношение на показателя MNS-total (5): 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 изследвани 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 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 изявят 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 (73, 229, 264, 265, 297). 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 (229). Sherian и сътр. изследват степента на неврологична дисфункция при пациенти с афективни разстройства (маниен или депресивен епизод, но депресивният епизод не е задължително в рамките на БАР) и намират, че спрямо ЗК приблизително два пъти повече пациенти имат МНБ, свързани с патология на фронталния и почти 25% повече имат МНБ, свързани с патология на темпоралния дял (73). Друго изследване намира по-изразена неврологична дисфункция при пациенти с БАР спрямо ЗК аналогично на нашето, като техните пациенти за разлика от нашите имат най-лошо изпълнение в домена моторна последователност в рамките на комплексни моторни действия (271). 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 (403). 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 (403). 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 (265). 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, биполярно афективно разстройство и друга психоза) имат по-голям брой МНБ (сензорни, моторни и моторната последователност в

рамките на комплексни действия) спрямо ЗК (239). Основен проблем при всички цитирани дотук изследвания е, че включените пациентски групи са крайно нехомогенни. Така, в първото проучване са включени пациенти с униполярна болест, биполярна болест и шизоафективно разстройство (229), във второто - пациенти с униполярна и биполярна болест (73), в третото - само пациенти с БАР, но в маниен епизод, хипоманиен епизод и ремисия (271), в четвъртото 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 (403), в петото 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 (265), а в шестото в биполярната 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 (239).

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 (326). 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 (239), 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 (297). 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 (264). Сходни са и резултатите при подрастващи с БАР, при които по време на маниен епизод се установяват повече МНБ отколкото при ЗК (26). Предвид факта, че за разлика от нашето изследване част от проучванията са провеждани само при юноши или в пациентската група са включвани пациенти под 18-годишна възраст (26, 239, 271) не може да се твърди със сигурност, че техните резултати са напълно съпоставими с нашите, т.к. е известно, че по-ранната изява на заболяването се свързва с по-тежък ход и по-лоша прогноза.

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 (25, 139, 258, 327), а не като част от група, включваща например и пациенти в афективен епизод, както и 4 публикации при първородственици на пациенти с БАР (258, 327, 329, 365).

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 (25).

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 (139). Друг резултат в същото изследване, който е в унисон с нашите резултати, е установената положителна корелация между нарушенията в екзекутивните 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 екзекутивни функции и за изявата на конкретни МНБ (139). 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” (327). 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” (327).

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 биполарните 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 биполарните 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” (258). 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 Nazem 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 (365). 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 (365).

Различни от нашите са и резултатите на Sheshtawy и сътр., които не намират МНБ при деца с един родител с диагноза БАР (329). 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 в сравнение със 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.

9. Корелации между показателите от теста на Stroop/скалата на Barratt и оценките от скалата за меки неврологични белези

При изследваните от нас пациенти с БАР-М/СЕ, пациенти с БАР-ДЕ, пациенти с БАР-Р, БАР-П и ЗК бяха установени редица корелации между оценките от скалата за МНБ и показателите от теста на Stroop. При пациентите с БАР-М/СЕ беше налице положителна корелация между Т инт. и MNS-total, MNS-motor, MNS-sensory и MNS-complex. При пациентите с БАР-ДЕ корелациите не бяха толкова многобройни, но все пак за Т инт. беше налице положителна корелация с MNS-orientation. Аналогично, при пациентите с БАР-Р Т инт. корелираше само с MNS-sensory. При БАР-П беше налице

положителна корелация между Т инт. и MNS-total, MNS-motor и MNS-sensory, а при ЗК имаше положителна корелация между Т инт. и MNS-total, MNS-motor и MNS-orientation.

В обобщение, всички тези корелации ясно показват, че Т инт. и конкретни МНБ вероятно оценяват един и същ патологичен процес и съответно - дисфункция на определени 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 (47). 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 (64). 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.

10. Невролептици и меки неврологични белези

За да проверим дали приемът на невролептик оказва влияние върху броя на МНБ, решихме да разделим цялата група пациенти на две подгрупи според това дали провеждаха или не провеждаха лечение с невролептик. След сравнителен анализ установихме, че липсваха междугрупови разлики по който 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 (151, 160, 271, 297). Според редица автори нито приемът на антидепресанти, нито на невролептици оказва влияние върху изразеността на МНБ (36, 89, 403), а МНБ от домен „моторна координация” не се влияят от приема на тимостабилизатор (403). В подкрепа на това твърдение са и резултатите от изследвания

при шизофренни пациенти с първи психотичен епизод, при които преди започване на лечението се установяват по-голям брой МНБ в пациентската група, отколкото при ЗК (69, 318, 400). Лонгитудиналното проследяване на пациентите демонстрира, че изразеността на МНБ е относително стабилна във времето и не зависи от провежданото медикаментозно лечение (69). Все пак, има и публикации, които намират връзка между приема на невролептици и по-големия брой МНБ (151, 259, 297). Т. напр., Mukherjee и сътр. установяват положителна корелация между кумулативната невролептична експозиция и наличието на аграфестезия (259). Този резултат обаче може би се дължи на приема на типични невролептици. Установена е и връзка между по-големия брой „твърди“ МНБ и приема на невролептици (297), 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.

11. 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 Т3 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 (173, 219, 242, 309), 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 (319). 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 (236), а изпълнението на теста на Stroop (в неговия когнитивен цифров вариант) предизвиква активация на дорзалната част на АСС (46, 385). 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 (266). 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 (373).

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 (59, 241), като от превалиращата активност на една от тези две системи – лимбичната “импулсивна” система и кортикалната фронто-париетална “рефлексивна” система - зависи крайното решение на участващото в изследването лице (27). 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 фронто-

париетална “рефлексивна” система превалира над активността на лимбичната “импулсивна” система.

На трето място, нашите резултати демонстрираха, че при пациенти с БАР сигнификантно по-високи стойности на Т3 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 Т3/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 (62, 139). 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 (300) 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 (22, 210, 246). Други структури, често свързвани с изразеността на МНБ, са церебелумът, таламусът и базалните ганглии (88, 404), а нарушенията в контрола върху интерференцията също често се асоциират с дисфункция на базалните ганглии (213). 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 (154). 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 (273). Именно такова 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 (404), 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 (164, 404).

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 МРТ проучвания, които установяват при пациенти с БАР по-малък обем на области в префронталния кортекс, вермиса (348), хипокампа, гирус, амигдалата и нуклеус каудатус (218), 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 (154). 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.

VII. ОБОБЩЕНИЕ

Настоящото изследване имаше за цел да изясни част от все още отворените въпроси във връзка с импулсивността и с меките неврологични белези при пациенти с БАР. В проучването бяха включени две групи пациенти в актуален афективен епизод с различен полюс, група пациенти с БАР в ремисия, група първородственици на пациенти с БАР и група здрави контроли, 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 самооценъчния въпросник на Barratt, 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 мултидимензионалния 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 поставя въпроса за 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 кой 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 ТЗ 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.

VIII. 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 вирус, среден и долен фронтален вирус) и показателите от скалата за оценка на МНБ (прецентрален вирус, долен и среден фронтален вирус, 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.

IX. ПРИНОСИ, ОГРАНИЧЕНИЯ И ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА БЪДЕЩИ РАЗРАБОТКИ

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 настоящото изследване първородственици не са непременно в роднинска връзка с изследваните биполарни 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.

X. 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. Настоящата 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.

БИБЛИОГРАФИЯ:

1. Маринова, П., *Ранна диагностика на биполярната депресия*. 2014, София, (дис.).
2. Пандова, М., *Когнитивни нарушение при биполярно афективно разстройство тип I в маниен епизод и в ремисия при родственици първа степен на пациенти с БАР I тип*. 2016, София, (дис.).
3. Райчева, М., Александров, Б., Богданова, Е., *Българска адаптация на теста на Stroop*. Психологични изследвания, 2007. **1**: стр. 2-17.
4. Световна здравна асоциация. *Международна класификация на болестите, 10-та ревизия (МКБ-10). Психични и поведенчески разстройства*. 1993, НЦОЗ/БПА.
5. Хранов, Л., *Проучвания върху някои клинични и психологични аспекти на биполярното афективно разстройство*. 2015, Варна, (канд. дис.).
6. Adida, M., Jollant, F., Clark, L., Besnier, N., Guillaume, S., Kaladjian, A., Mazzola-Pomietto, P., Jeanningros, R., Goodwin, G.M., Azorin, J.M., Courtet, P., *Trait-related decision-making impairment in three phases of bipolar disorder*. Biol Psychiatry, 2011. **70**(4): p. 357-65.
7. Ahn, W.Y., Rass, O., Fridberg, D.J., Bishara, A.J., Forsyth, J.K., Breier, A., Busemeyer, J.R., Hetrick, W.P., Bolbecker, A.R., O'Donnell, B.F., *Temporal discounting of rewards in patients with bipolar disorder and schizophrenia*. J Abnorm Psychol, 2011. **120**(4): p. 911-21.
8. Aichert, D.S., Wostmann, N.M., Costa, A., Macare, C., Wenig, J.R., Moller, H.J., Rubia, K., Ettinger, U. *Associations between trait impulsivity and prepotent response inhibition*. J Clin Exp Neuropsychol, 2012. **34**(10): p. 1016-32.
9. Akiskal, H.S., Bourgeois, M.L., Angst, J., Post, R., Moeller, H., Hirschfeld, R., *Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorder*. J Affect Disord, 2000. **59**(Suppl 1): p. S5-S30.
10. Alessi, S.M., Petry, N.M., *Pathological gambling severity is associated with impulsivity in a delay discounting procedure*. Behav Processes, 2005. **64**(3): p. 345-54.
11. Alloy, L.B., Abramson, L.Y., Urosevic, S., Walshaw, P.D., Nusslock, R., Neeren, A.M. *The psychosocial context of bipolar disorder: environmental, cognitive, and developmental risk factors*. Clin Psychol Rev, 2005. **25**(8): p. 1043-75.
12. Alloy, L.B., Urosevic, S., Abramson, L.Y., Jager-Hyman, S., Nusslock, R., Whitehouse, W.G., Hogan, M., *Progression along the bipolar spectrum: a longitudinal study of predictors of conversion from bipolar spectrum conditions to bipolar I and II disorders*. J Abnorm Psychol, 2012. **121**(1): p. 16-27.

13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV)*. 1994, Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision (DSM-IV-TR)*. 2000, Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
15. Angst, J., Vollrath, M., Merikangas, K., Ernst, C., *Comorbidity of anxiety and depression in the Zurich Cohort Study of Young Adults*. Comorbidity of Mood and Anxiety Disorders, ed. J.D. Maser, C.R. Cloninger. 1990, Washington, DC: American Psychiatric Press.
16. Angst, J., *The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder*. J Affect Disord, 1998. **50**(2-3): p. 143-51.
17. Angst, J., *The bipolar spectrum*. Br J Psychiatry, 2007. **190**(3): p. 189-91.
18. Arango, C., Bartko, J.J., Gold, J.M., Buchanan, R.W., *Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia*. Am J Psychiatry, 1999. **156**(9): p. 1349-57.
19. Aron, A.R., Fletcher, P.C., Bullmore, E.T., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., *Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans*. Nat Neurosci, 2003. **6**(2): p. 115-6.
20. Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., van Os, J., *Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives*. Psychol Med, 2008. **38**(6): p. 771-85.
21. Baarendse, P.J., Winstanley, C.A., Vanderschuren, L.J., *Simultaneous blockade of dopamine and noradrenaline reuptake promotes disadvantageous decision making in a rat gambling task*. Psychopharmacology (Berl), 2013. **225**(3): p. 719-31.
22. Banich, M., Milham, M., Cohen, N.J., Wszalek, T., Kramer, A., Liang, Z.-P., Gullet, D., Shah, C., Brown, C., *Prefrontal regions play a predominant role in imposing an attentional „set”: evidence from fMRI*. Cogn Brain Res, 2000. **10**(1-2): p. 1-9.
23. Barratt, E.S., Patton, J.H., *Impulsivity: Cognitive, behavioral, and psychophysiological correlates*. Biological bases of sensation-seeking, impulsivity, and anxiety, ed. M. Zuckerman. 1983, Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
24. Barratt, E.S., *Impulsiveness and aggression*. Violence and mental disorder: Developments in risk assessment, ed. J. Monahan, H.J. Steadman. 1994, Chicago, IL: University of Chicago Press.
25. Bas, T.O., Poyraz, C.A., Bas, A., Poyraz, B.C., Tosun, M., *The impact of cognitive impairment, neurological soft signs and subdepressive symptoms on functional outcome in bipolar disorder*. J Affect Disord, 2015. **174**: p. 336-41.

26. Basu, S., Ram, D., Das, S.C., Gupta, S.C., *A case controlled study of neurological soft signs in childhood and adolescent mania*. Hong Kong J Psychiatry, 2002. **12**(1): p. 6-10.
27. Bechara, A., *Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective*. Nat Neurosci, 2005. **8**(11): p. 1458-63.
28. Beck, R.C., Triplett, M.F., *Test-retest reliability of a group-administered paper-pencil measure of delay discounting*. Exp Clin Psychopharmacol, 2009.**17**(5): p. 345-55.
29. Begley, C.E., Annegers, J.F., Swann, A.C., Lewis, C., Coan, S., Schnapp, W.B., Bryant-Comstock, L., *The lifetime cost of bipolar disorder in the US: An estimate for new cases in 1998*. Pharmacoeconomics, 2001. **19**(5): p. 483-95.
30. Belzeaux, R., Boyer, L., Mazzola-Pomietto, P., Michel, P., Correard, N., Aubin, V., Bellivier, F., Bougerol, T., Olie, E., Courlet, P., Etain, B., Gard, S., Kahn, J.P., Passerieux, C., Leboyer, M., Henry, C., Azorin, J.M., French Advanced Centers of Expertise for Bipolar Disorders Collaborators. *Adherence to medication is associated with non-planning impulsivity in euthymic bipolar disorder patients*. J Affect Disord, 2015. **184**: p. 60-6.
31. Benazzi, F., *Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and management*. CNS Drugs, 2007. **21**(9): p. 727-40.
32. Bender, R.E., Alloy, L.B., *Life stress and kindling in bipolar disorder: review of the evidence and integration with emerging biopsychosocial theories*. Clin Psychol Rev, 2011. **31**(3): p. 383-98.
33. Bezdjian, S., Baker, L.A., Tuvblad, C., *Genetic and environmental influences on impulsivity: a meta-analysis of twin, family and adoption studies*. Clin Psychol Rev, 2011. **31**(7): p. 1209-23.
34. Bickel, W.K., Odum, A.L., Madden, G.J., *Impulsivity and cigarette smoking: delay discounting in current, never, and ex-smokers*. Psychopharmacology (Berl), 1999. **146**(4): p. 447-54.
35. Blumberg, H.P., Stern, E., Martinez, D., Ricketts, S., de Asis, J., White, T., Epstein, J., McBride, P.A., Eidelberg, D., Kocsis, J.H., Silbersweig, D.A., *Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania*. Biol Psychiatry, 2000. **48**(11): p. 1045-52.
36. Boks, M.P.M. Liddle, P.F., Burgerhof, J.G.M., Knegtering, R., van den Bosch, R.J., *Neurological soft signs discriminating mood disorders from first episode schizophrenia*. Acta Psychiat Scand, 2004. **110**(1): p. 29-35.
37. Bombin, I., Arango, C., Buchanan, R.W., *Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later*. Schizophr Bull, 2005. **31**(4): p. 962-77.
38. Bonnin CM, Martinez-Aran A, Torrent C, Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E., *Clinical and neurocognitive predictors of*

- functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study.* J Affect Disord. 2010. **121**(1-2): p. 156-60.
39. Bora, E., Vahip, S., Akdeniz, F., İlerisoy, H., Aldemir, E., Alkan, M., *Executive and verbal working memory dysfunction in first-degree relatives of patients with bipolar disorder.* Psychiatry Res, 2008. **161**(3): p. 318-24.
 40. Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., *Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives.* J Affect Disord, 2009. **113**(1-2): p. 1-20.
 41. Bora, E., Pantelis, C., *Meta-analysis of cognitive impairment in first-episode bipolar disorder: comparison with first-episode schizophrenia and healthy controls.* Schizophr Bull, 2015. **41**(5): p. 1095-104.
 42. Bowden, C.L., *A different depression: Clinical distinctions between bipolar and unipolar depression.* J Affect Disord, 2005. **84**(2-3): p. 117-25.
 43. Brunner, D., Hen, R., *Insights into the neurobiology of impulsive behavior from serotonin receptor knockout mice.* Ann N Y Acad Sci, 1997. **836**: p. 81-105.
 44. Buchanan, R.W., Heinrichs, D.W., *The neurological evaluation (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia.* Psychiatry Res, 1989. **27**(3): p. 335-50.
 45. Buchsbaum, B.R., Greer, S., Chang, W.L., Berman, K.F., *Meta-analysis of neuroimaging studies of the Wisconsin card-sorting task and component processes.* Hum Brain Mapp, 2005. **25**(1): p. 35-45.
 46. Bush, G., Whalen, P.J., Rosen, B.R., Jenike, M.A., McInerney, S.C., Rauch, S.L., *The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging - validation study with functional MRI.* Hum Brain Mapp, 1998. **6**(4): p. 270-82.
 47. Cai, L., Zhu, X., Yi, J., Bai, M., Wang, M., Wang, Y., Hu, M., Yao, S., *Neurological soft signs and their relationship with measures of executive functions in Chinese adolescents.* J Dev Behav Pediatr, 2013. **34**(3): p. 197-203.
 48. Cannon, T.D., van Erp, T.G.M., Bearden, C.E., Loewy, R., Thompson, P., Toga, A.W., Huttunen, M.O., Keshavan, M.S., Seidman, L.J., Tsuang, M.T. *Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment, and their interactions.* Schizophrenia Bulletin, 2003. **29**(4): p. 653-69.
 49. Cantor-Graae, E., Ismail, B., McNeil, T.F., *Are neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings the result of perinatal trauma?* Acta Psychiatrica Scandinavica, 2000. **101**(2): p. 142-7.
 50. Cardinal, R.N., Pennicott, D.R., Sugathapala, C.L., Robbins, T.W., Everitt, B.J., *Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core.* Science, 2001. **292**(5526): p. 2499-501.

51. Cardinal, R.N., Winstanley, C.A., Robbins, T.W., Everitt, B.J., *Limbic corticostriatal systems and delayed reinforcement*. Ann N Y Sci, 2004. **1021**: p. 33-50.
52. Carver, C.S., White, T.L., *Behavioral inhibition behavioral activation, and affective response to impending reward and punishment: The BIS/BAS scales*. J Pers Soc Psychol, 1994. **67**(2): p. 319-33.
53. Cassidy, F., Ahearn, E.P., Carroll, B.J., *Substance abuse in bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2001. **3**(4): p. 181-8.
54. Cavanagh, J.T., van Beck, M., Muir, W., Blackwood, D.H., *Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania*. Br J Psychiatry, 2002. **180**(4): p. 320-6.
55. Chamberlain, S.R., Muller, U., Blackwell, A.D., Clark, L., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., *Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans*. Science, 2006. **311**(5762): p. 861-3.
56. Chamberlain, S.R., Sahakian, B.J., *The neuropsychiatry of impulsivity*. Curr Opin Psychiatry, 2007. **20**(3): p. 255-61.
57. Chamberlain, S.R., Del Campo, N., Dowson, J., Mueller, U., Clark, L., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., *Atomoxetine improved response inhibition in adults with attention deficit/hyperactivity disorder*. Biol Psychiatry, 2007. **62**(9): p. 977-84.
58. Chamberlain, S.R., Robbins, T.W., *Noradrenergic modulation of cognition: therapeutic implications*. J Psychopharmacol, 2013. **27**(8): 694-718.
59. Chamberlain, S.R., Fineberg, N.A., *Fractionating impulsivity: commentary on "choice impulsivity" and "rapid-response impulsivity" articles by Hamilton and colleagues*. Personal Disord, 2015. **6**(2): p. 201-3.
60. Chambers, C.D., Bellgrove, M.A., Stokes, M.G., Henderson, T.R., Garavan, H., Robertson, I.H., Morris, A.P., Mattingley, J.B., *Executive "brake failure" following deactivation of human frontal lobe*. J Cogn Neurosci, 2006. **18**(3): p. 444-55.
61. Chamorro, J., Bernardi, S., Potenza, M.N., Grant, J.E., Marsh, R., Wang, S., Blanco, C., *Impulsivity in the general population: a national study*. J Psychiatr Res, 2012. **46**(8): p. 994-1001.
62. Chan, R.C.K., Wang, Y., Wang, L., Chen, E.Y.H., Manschreck, T.C., Li, Z., Yu, X., *Neurological soft signs and their relationships to neurocognitive functions: a re-visit with the structural equation modeling design*. PloS One, 2009. **4**(12): e8469.
63. Chan, R.C.K., Ting, X., Heinrichs, R.W., Yu, Y., Wang, Y., *Neurological soft signs in schizophrenia: a meta-analysis*. Schizophr Bull, 2010a. **36**(6): p. 1089-1104.
64. Chan, R.C., McAlonan, G.M., Yang, B., Lin, L., Shum, D., Manschreck, T.C., *Prevalence of neurological soft signs and their neuropsychological correlates in typically developing Chinese children and Chinese children with ADHD*. Dev Neuropsychol, 2010b. **35**(6): p. 698-711.

65. Charney, D.S., Barlow, D.H., Botteron, K.N., Cohen, J.D., Goldman, D., Gur, R.C., Lin, K., Lopez, J.F., Meador-Woodroof, J.H., Moldin, S.O., Nestler, E.J., Watson, S.J., Zalcman, S.J., *Neuroscience research agenda to guide development of a pathophysiologically based classification system*. A Research Agenda for DSM-V, ed. D.J. Kupfer, M.B. First, D.A. Regier. 2002, Washington, DC: American Psychiatric Association.
66. Chen, Y.C., Thaler, D., Nixon, P.D., Stern, C.E., Passingham, R.E., *The functions of the medial premotor cortex II. The timing and selection of learned movements*. Exp Brain Res, 1995a. **102**(3): p. 461–473.
67. Chen, E.Y., Shapleske, J., Luque, R., McKenna, P.J., Hodges, J.R., Calloway, S.P., Hymas, N.F., Denning, T.R., Berrios, G.E., *The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients*. Psychiatry Res, 1995b. **56**(2): p. 183-204.
68. Chen, Y.L., Chen, Y.H., Mak, F.I., *Soft neurological signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings*. J Nerv Ment Dis, 2000. **188**(2): p. 84-9.
69. Chen, E.Y.H., Hui, C.L.M., Chan, R.C.K., Dunn, E.L.W., Miao, M.Y.K., Yeung, W.S., . Wong, C.K., Chan, W.F., Tang, W.N., *A 3-year prospective study of neurological soft signs in first-episode schizophrenia*. Schizophr Res, 2005. **75**(1): p. 45-54.
70. Chen, C.H., Suckling, J., Lennox, B.R., Ooi, C., Bullmore, E.,T., *A quantitative meta-analysis of fMRI studies in bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2011. **13**(1): p. 1-15.
71. Chengappa, K.N., Hennen, J., Baldessarini, R.J., Kupfer, D.J., Yatham, L.N., Gershon, S., Baker, R.W., Tohen, M., *Recovery and functional outcomes following olanzapine treatment for bipolar I mania*. Bipolar Disord, 2005. **7**(1): p. 68-76.
72. Cherek, D.R., Lane, S.D., Pietras, C.J., Steinberg, J.L., *Effects of chronic paroxetine administration on measures of aggressive and impulsive responses of adult males with a history of conduct disorder*. Psychopharmacology (Berl), 2002. **159**(3): p. 266-74.
73. Cherian, A., Kuruvilla, K., *Prevalance of neurological “soft signs” in affective disorder and their correlation with response to treatment*. Indian J Psychiat, 1989. **31**(3): p. 224-9.
74. Chowdhury, R., Ferrier, I. N., Thompson, J. M., *Cognitive dysfunction in bipolar disorder*. Curr Opin Psychiatry, 2003.**16**(1): p. 7-12.
75. Christensen, M., V., Kyvik, K.O., Kessing, L.V., *Cognitive function in unaffected twins discordant for affective disorder*. Psychol Med, 2006. **36**(8): p. 1119-29.
76. Clark, L., Robbins, T.W., Ersche, K.D., Sahakian, B.J., *Reflection impulsivity in current and former substance users*. Biol Psychiatry, 2006. **60**(5): p. 515-22.
77. Cloninger, C.R., Svrakic, D.M., Przybeck, T.R., *A psychobiological model of temperament and character*. Arch Gen Psychiatry, 1993. **50**(12): p. 975–90.

78. Cohen, J., *Statistical power analysis for the behavioral science*. 1988, Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates.
79. Cohen, J., *Things I have learned (so far)*. *Am Psychol*, 1990. **45**(12): p. 1304-12.
80. Congdon, E., Canli, T., *The endophenotype of impulsivity: reaching consilience through behavioral, genetic, and neuroimaging approaches*. *Behav Cogn Neurosci Rev*, 2005. **4**(4): p. 262-81.
81. Cools, R., D'Esposito, M., *Inverted-U-shaped dopamine actions on human working memory and cognitive control*. *Biol Psychiatry*, 2011. **69**(12): e113–e25.
82. Coryell, W., Scheftner, W., Keller, M., Endicott, J., Maser, J., Klerman, GL., *The enduring psychosocial consequences of mania and depression*. *Am J Psychiatry*, 1993. **150**(5): p. 720-7.
83. Craddock, N., Sklar, P., *Genetics of bipolar disorder*. *Lancet*, 2013. **381**(9878): p. 1654-62.
84. Cross, C.P., Copping, L.T., Campbell, A., *Sex differences in impulsivity: a meta-analysis*. *Psychol Bull*, 2011. **137**(1): p. 97-130.
85. Daglas, R., Yucel, M., Cotton, S., Allott, K., Hetrick, S., Berk, M., *Cognitive impairment in first-episode mania: a systematic review of the evidence in the acute and remission phases of the illness*. *Int J Bipolar Disord*, 2015. **3**: 9.
86. Dalley, J.W., Roiser, J.P., *Dopamine, serotonin and impulsivity*. *Neuroscience*, 2012. **215**: p. 42-58.
87. Dazzan, P., Morgan, K.D., Orr, K.G., Hutchinson, G., Chitnis, X., Suckling, J., Fearon, P., Salvo, J., McGuire, P.K., Mallett, R.M., Jones, P.B., Leff, J., Murray, R.M., *The structural brain correlates of neurological soft signs in AESOP first episode psychoses study*. *Brain*, 2004. **127**(Pt 1): p. 143-53.
88. Dazzan, P., Morgan, K.D., Chitnis, X., Suckling, J., Morgan, C., Fearon, P., McGuire, P.K., Jones, P.B., Leff, J., Murray, R.M., *The structural brain correlates of neurological soft signs in healthy individuals*. *Cereb Cortex*, 2006. **16**(8): p. 1225-31.
89. Dazzan, P., Lloyd, T., Morgan, K.D., Zanelli, J., Morgan, C., Orr, K., Hutchinson, G., Fearon, P., Allin, M., Rifkin, L., McGuire, P.K., Doody, G.A., Holloway, J., Leff, J., Harrison, G., Jones, P.B., Murray, R.M., *Neurological abnormalities and cognitive ability in first-episode psychosis*. *Br J Psychiatry*, 2008. **193**(3): p. 197-202.
90. De la Fuente, J.M., Bobes, J., Vizuete, C., Bascaran, M.T., Morlan, I., Mendlewicz, J., *Neurologic soft signs in borderline personality disorder*. *J Clin Psychiatry*, 2006. **67**(4): p. 541-6.
91. Depp, C.A., Strassnig, M., Mausbach, B.T., Bowie, C.R., Wolyniec, P., Thornquist, M.H., Luke, J.R., McGrath, J.A., Pulver, A.E., Patterson, T.L., Harvey, P.D., *Association of obesity and treated hypertension and diabetes with cognitive ability in bipolar disorder and schizophrenia*. *Bipolar Disord*, 2014. **16**(4): p. 422-31.

92. Dervaux, A., Bayle, F., Laqueille, X., Bourdel, M., Le Borgne, M., Olie, J, *Is substance abuse in schizophrenia related to impulsivity, sensation seeking, or anhedonia?* Am J Psychiatry, 2001. **158**(3): p. 492-4.
93. Dervaux, A., Bourdel, M.C., Laqueille, X., Krebs, M.O., *Neurological soft signs in non-psychotic patients with cannabis dependence.* Addict Biol, 2013. **18**(2): p. 214-21.
94. Deutsch, M., Lezak D., Howieson E., Bigler D. *Neuropsychological assessment.* 2012, New York, NY: Oxford University Press.
95. Deveci, E., Ozan, E., Kirpinar, I., Oral., M., Daloglu, A.G., Aydin, N., Oeztuerk, A., *Neurocognitive functioning in young high-risk offspring having a parent with bipolar I disorder.* Turk J Med Sci, 2013. **43**: p. 110-7.
96. Diamond, A., *Executive functions.* Annu Rev Psychol, 2013. **64**: p. 135-68.
97. Donaldson, S., Goldstein, L.H., Landau, S., Rayment, V., Frangou, S., *The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder.* J Clin Psychiatry, 2003. **64**(1): p. 86-93.
98. Dougherty, D.M., Mathias, C.W., Marsh, D. M. *Laboratory measures of impulsivity. Aggression: Psychiatric assessment and treatment*, ed. E.F. Coccaro 2003, Medical psychiatric series No. 22, New York: Marcel Dekker Publishers.
99. Dougherty, D.M., Mathias, C.W., Marsh, D.M., Jagar, A.A., *Laboratory behavioral measures of impulsivity.* Behav Res Methods, 2005. **37**(1): p. 82-90.
100. Dougherty, D.M., Marsh, D.M., Mathias, C.W., Dawes, M.A., Bradley, .D.M, Morgan, C.J., Badawy, A.A, *The effects of alcohol on laboratory-measured impulsivity after L-tryptophan depletion or loading.* Psychopharmacology (Berl), 2007. **193**(1): p. 137-50.
101. Drevets, W.C., Price, J.L., Simpson, J.R. Jr., Todd, R.D., Reich, T., Vannier, M., Raichle, M.E., *Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders.* Nature, 1997. **386**(6627): p. 824-7.
102. Egan, M.F., Hyde, T.M., Bonomo, J.B., Matay, V.S., Bigelow, L.B., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., *Relative risk of neurological signs in siblings of patients with schizophrenia.* Am J Psychiatry, 2001. **158**(11): p. 1827-34.
103. Eisenberg, D.T., Mackillop, J., Modi, M., Beauchemin, J., Dang, D., Lisman, S.A., Lum, J.K., Wilson, D.S., *Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioural approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study.* Behav Brain Funct, 2007. **3**: 2.
104. Ekinci, O., Albayrak, Y., Ekinci, A.E., Caykoylu, A., *Relationship of trait impulsivity with clinical presentation in euthymic bipolar disorder patients.* Psychiatry Re, 2011. **190**(2-3): p. 259-64.

105. Elman, I., Gurvits, T.V., Tschibelu, E., Spring, J.D., Lasko, N.B., Pitman, R.K., *Neurological soft signs in individuals with pathological gambling*. PLOS One, 2013. **8**(4): e60885.
106. Enticott, P.G., Ogloff, J.R., Bradshaw, J.L. *Response inhibition and impulsivity in schizophrenia*. Psychiatry Res, 2008. **157**(1-3): p. 251-4.
107. Ernst, M., Nelson, E.E., Jazbec, S., McClure, E.B., Monk, C.S., Leibenluft, E., Blair, J., Pine, D.S., *Amygdala and nucleus accumbens in responses to receipt and omission of gains in adults and adolescents*. NeuroImage, 2005. **25**(4): p. 1279-91.
108. Etain, B., Mathieu, F., Liquet, S., Raust, A., Cochet, B., Richard, J.R., Gard, S., Zanouy, L., Kahn, J.P., Cohen, R.F., Bougerol, T., Henry, C., Leboyer, M., Bellivier, F., *Clinical features associated with trait-impulsiveness in euthymic bipolar disorder patients*. J Affect Disord, 2013. **144**(3): p. 240-7.
109. Evenden, J., *Impulsivity: A discussion of clinical and experimental findings*. Journal of Psychopharmacology, 1999. **13**(2): p. 180-92.
110. Eysenck, H.J., *The biological basis of personality*. 1967, Springfield, IL: Charles C. Thomas.
111. Eysenck, H.J., Eysenck, S.B.G., *Manual of the Eysenck Personality Questionnaire*. 1975, London: Hodder and Stoughton.
112. Eysenck, H.J., *A biometrical-genetical analysis of impulsive and sensation seeking behavior*. Biological bases of sensation seeking, impulsivity and anxiety, ed. M. Zuckerman. 1983, Hillside: Erlbaum.
113. Eysenck, H.J., Eysenck, M.W., *Personality and individual difference: a natural science approach*. 1985, New York: Plenum Press.
114. Eysenck, S.B., Pearson, P.R., Easting, G., Allsopp, J.F., *Age Norms for impulsiveness, venturesomeness and empathy in adults*. Pers Individ Dif, 1985. **6**(5): p. 613-19.
115. Farmer, A.E., McGuffin, P., Gottesman, I.I., *Twin concordance for DSM-III schizophrenia. Scrutinizing the validity of the definition*. Arch Gen Psychiatry, 1987. **44**(7): p. 634-41.
116. Feinberg, I., *Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence?* J Psychiatr Res, 1982. **17**(4): p. 319-34.
117. Feki, I., Moalla, M., Baati, I., Triqui, D., Sellami, R., Masmoudi, J., *Impulsivity in bipolar disorders in a Tunisian sample*. Asian J Psychiatr, 2016. **22**: p. 77-80.
118. Ferrier, I.N., Chowdhury, R., Thompson, J.M., Watson, S., Young, A.H., *Neurocognitive function in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder: a preliminary report*. Bipolar Disord, 2004. **6**(4): p. 319-23.
119. Filizer, A.T., Cerit, C., Tuezuen, B., Aker, A.T., *Social aspect of functioning deteriorates more than individual aspect in patients with remitted bipolar disorder*. Arch Neuropsychiatr, 2016. **53**: p. 158-62.

120. Fineberg, N., Chamberlain, S., Goudriaan, A., Stein, D., Vanderschuren, L., Gillan, C., Shekar, S., Gorwood, P., Voon, V., Morein-Zamir, S., Denys, D., Sahakian, B., Moeller, F., Robbins, T., Potenza, M., *New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity*. *CNS Spectr*, 2014. **19**(1): p. 69-89.
121. Flashman, L.A., Flaum, M., Gupta, S., Andreasen, N.C., *Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia*. *Am J Psychiatry*, 1996. **153**(4): p. 526-32.
122. Frangou, S., Donaldson, S., Hadjulis, M., Landau, S., and Goldstein, L.H., *The Maudsley bipolar disorder project: Executive dysfunction in bipolar disorder I and its clinical correlates*. *Biological Psychiatry*, 2005. **58**(11): p. 859-64.
123. Frank, E., Prien, R.F., Jarrett, R.B., Keller, M.B., Kupfer, D.J., Lavori, P.W., Rush, A.J., Weissman, M.M., *Conceptualization and rationale for consensus definitions of terms in major depressive disorder. Remission, recovery, relapse, and recurrence*. *Arch Gen Psychiatry*, 1991. **48**(9): p. 851-5.
124. Frederick, S., Loewenstein, G., O'Donoghue, T., *Time discounting and time preference: a critical review*. *J Econ Lit*, 2002. **40**(2): p. 351-401.
125. Freeman, M.P., Freeman, S.A., McElroy, S.L., *The comorbidity of bipolar and anxiety disorders: prevalence, psychobiology, and treatment issues*. *J Affect Disord*, 2002. **68**(1): p. 1-23.
126. Fulker, D.W., Eysenck, S.B., Zuckerman, M., *A genetic and environmental analysis of sensation seeking*. *J Res Pers*, 1980. **14**(2): p. 261-81.
127. Gardner, D., Lucas, P.B., Cowdry, R.W., *Soft sign neurological abnormalities in borderline personality disorder and normal control subjects*. *J Nerv Ment Dis*, 1987. **175**(3): p. 177-80.
128. Ghaemi, S.N., Sachs, G.S., Chiou, A.M., Pandurangi, A.K., Goodwin, K. *Is bipolar disorder still underdiagnosed? Are antidepressants overutilized?* *J Affect Disord*, 1999. **52**(1-3): p. 135-44.
129. Ghaemi, S.N., Boiman, E.E., Goodwin, F.K., *Diagnosing bipolar disorder and the effect of antidepressants: anaturalistic study*. *J Clin Psychiatry*, 2000. **61**(10): p. 804-8.
130. Ghaemi, S.N., Bauer, M., Cassidy, F., Malhi, G.S., Mitchell, P., Phelps, J., Vieta, E., Youngstrom, E., ISBD Diagnostic Guideline Task Force, *Diagnostic guidelines for bipolar disorder: a summary of the international society for bipolar disorders diagnostic guidelines task force report*. *Bipolar Disorders*, 2008. **10**(1 Pt 2): p. 117-28.
131. Gilbert, K., Kalmar, J.H., Womer, F.Y., Markovich, P.J., Pittman, B., Nolen-Hoeksema, S., Blumberg, H.P., *Impulsivity in adolescent bipolar disorder*. *Acta Neuropsychiatr*, 2011. **23**(2): p. 57-61.

132. Glahn, D.C., Bearden, C.E., Neindam, T.A., Escamilla, M.A., *The feasibility of neuropsychological endophenotypes in the search for genes associated with bipolar affective disorder*. Bipolar Disord, 2004. **6**(3): p. 171-82.
133. Glahn, D.C., Bearden, C.E., Bowden, C.L., Soares, J.C., *Reduced educational attainment in bipolar disorder*. J Affect Disord, 2006. **92**(2-3): p. 309-12.
134. Glahn, D.C., Thompson, P.M., Blangero, J., *Neuroimaging endophenotypes: Strategies for finding genes influencing brain structure and function*. Hum Brain Mapp, 2007. **28**(6): p. 488-501.
135. Goetzl, R.Z., Hawkins, K., Ozminkowski, R.J., Wang, S., *The health and productivity cost burden of the "top 10" physical and mental health conditions affecting six large US employers in 1999*. J Occup Environ Med, 2003. **45**(1): p. 5-14.
136. Goldberg, J.F., Harrow, M., Grossman, L.S., *Course and outcome in bipolar affective disorder: a longitudinal follow-up study*. Am J Psychiatry, 1995. **152**(3): p. 379-84.
137. Golden, J.C., *Identification of brain disorders by the Stroop color and word test*. J Clin Psychol, 1976. **32**(3): p. 654-8.
138. Goswami, U., Basu, S., Khastgir, U., Kumar, U., Chandrasekaran, R., Gangadhar, B.N., Sagar, R., Bapna, J.S., Channabasavanna, S.M., Brain Moore, P., Ferrier, I.N., *Neurobiological characterization of bipolar affective disorders: a focus on tardive dyskinesia and soft neurological signs in relation to serum dopamine beta hydroxylase activity*. Indian J Psychiatr, 1998. **40**(3): p. 201-11.
139. Goswami, U., Sharma, A., Khastgir, U., Ferrier, I.N., Young, A.H., Gallagher, P., Thompson, J.M., Moore, P.B., *Neuropsychological dysfunction, soft neurological signs and social disability in euthymic patients with bipolar disorder*, 2006. **188**(4): p. 366-73.
140. Gottesman, I.I., Shields, J., *Genetics theorizing and schizophrenia*. Br J Psychiatry, 1973. **122**(566): p. 15-30.
141. Gottesman, I.I., Gould, T.D., *The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(4): p. 636-45.
142. Gourion, D., Goldberger, C., Olie, J.P., Loo, H., Krebs, M.O., *Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype*. Schizophrenia Research, 2004. **67**(1): p. 23-31.
143. Gourovitch, M.L., Torrey, E.F., Gold, J.M., Randolph, C., Weinberger, D.R., Goldberg, T.E. *Neuropsychological performance of monozygotic twins discordant for bipolar disorder*. Biol Psychiatry, 1999. **45**(5): p. 639-46.
144. Grano, N., Virtanen, M., Vahtera, J., Elovainio, M., Kivimaki, M. *Impulsivity as a predictor of smoking and alcohol consumption*. Pers Individ Differ, 2004. **37**(8): p. 1693-700.
145. Grau, E., Ortet, G., *Personality traits and alcohol consumption in a sample of non-alcoholic women*. Pers Individ Dif, 1999. **27**(6): p. 1057-66.

146. Gray, J.A., *Neural systems of motivation, emotion and affect*. Neurobiology of learning, emotion and affect, ed. J. Madden. 1991, New York: Raven Press.
147. Gray, J.A., McNaughton, N., *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the function of the septo-hippocampal system*. 2000, New York: Oxford University Press.
148. Green, M.G., Satz, P., Smith, C., and Nelson, L. *Is there atypical handedness in schizophrenia?* Journal of Abnormal Psychology, 1989. **98**(1): p. 57-65.
149. Green, L., Fristoe, N., Myerson, J., *Temporal discounting and preference reversals in choice between delayed outcomes*. Psychon Bull Rev, 1994. **1**(3): p. 383-9.
150. Gruber, S.A., Rosso, I.M., Yurgelun-Todd, D., *Neuropsychological performance predicts clinical recovery in bipolar patients*. J Affect Disord, 2008. **105**(1-3): p. 253-60.
151. Gupta, S., Andreasen, M.D., Arndt, S., Flaum, M., Schultz, S.K., Hubbard, W.C., Smith, M. *Neurological soft signs in neuroleptic-naïve and neuroleptic-treated schizophrenic patients and in normal comparison subjects*. Am J Psychiatry, 1995. **152**(2): p. 191-96.
152. Gurvits, T.V., Gilbertson, M.W., Lasko, N.B., Tarhan, A.S., Simeon, D., Macklin, M.L., Orr, S.P., Pitman, R.K., *Neurologic soft signs in chronic posttraumatic stress disorder*. Arch Gen Psychiatry, 2000. **57**(2): p. 181-6.
153. Gut-Fayand, A., Dervaux, A., Olie, J.P., Loo, H., Poirier, M.F., Krebs, M.O., *Substance abuse and suicidality in schizophrenia: a common risk factor linked to impulsivity*. Psychiatry Res, 2001. **102**(1): p. 65-72.
154. Hajek, T., Alda, M., Hajek, E., Ivanoff, J., *Functional neuroanatomy of response inhibition in bipolar disorders—combined voxel based and cognitive performance meta-analysis*. J Psychiatr Res, 2013. **47**(12): p. 1955-66.
155. Hamilton, M., *A rating scale for depression*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1960. **23**: p. 56–62.
156. Harrison, A.A., Everitt, B.J., Robbins, T.W., *Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance: interactions with dopaminergic mechanisms*. Psychopharmacology (Berl), 1997. **133**(4): p. 329-42.
157. Hasler, G., Drevets, W.C., Manji, H.K., Charney, D.S., *Discovering endophenotypes for major depression*. Neuropsychopharmacology, 2004. **29**(10): p. 1765-81.
158. Hasler, G., Drevets, W.C., Gould, T.D., Gottesman, I.I., Manji, H.K. *Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders*. Biol Psychiatry, 2006. **60**(2): p. 93-105.
159. Heath, A.C., Cloninger, C.R., Martin, N.G., *Testing a model for the genetic structure of personality: a comparison of the personality systems of Cloninger and Eysenck*. J Pers Soc Psychol, 1994. **66**(4): p. 762-75.

160. Heinrichs, D.W., Buchanan, R.W., Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1988. **145**(1): p. 11-8.
161. Helfritz, L. E., Stanford, M. S., Greve, K. W., Villemarette-Pittman, N. R., Houston, R. J., Conklin, S. M., *Usefulness of self-report instruments in assessing men accused of domestic violence*. *Psychol Rec*, 2006. **56**(2): p. 171-80.
162. Henin, A., Biederman, J., Mick, E., Hirshfeld-Becker, D.R., Sachs, G.S., Wu, Y., Yan, L., Ogutha, J., Nierenberg, A.A., *Childhood antecedent disorders to bipolar disorder in adults: a controlled study*. *J Affect Disord*, 2007. **99**(1-3): p. 51-7.
163. Henna, E., Hatch, J.P., Nicoletti, M., Swann, A.C., Zunta-Soares, G., Soares, J.C., *Is impulsivity a common trait in bipolar and unipolar disorders?* *Bipolar Disord*, 2013. **15**(2): p. 223-37.
164. Heuser, M., Thomann, P.A., Essig, M., Bachmann, S., Schoreder, J., *Neurological signs and morphological cerebral changes in schizophrenia: an analysis of NSS subscales in patients with first episode psychosis*. *Psychiatry Res*, 2011. **192**(2): p. 69-76.
165. Hidiroglu, C., Torres, I.J., Er, A., Isik, G., Yalin, N., Yatham, L.N., Ceylan, D., Oezerdem, A., *Response inhibition and intereference control in patients with bipolar I disorder and fisrt-degree relatives*. *Bipolar Disod*, 2015. **17**(7): p. 781-94.
166. Hilty, D.M., Brady, K.T., Hales, R.E., *A review of bipolar disorder among adults*. *Psychiatr Serv*, 1999. **50**(2): p. 201-13.
167. Hirschfeld, R.M., Lewis, L., Vornik, L.A. *Perceptions and impact of bipolar disorder: How far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 survey of individuals with bipolar disorder*. *J Clin Psychiatry*, 2003. **64**(2): p. 161-74.
168. Hirschfeld, R.M., Vornik, L.A. *Recognition and diagnosis of bipolar disorder*. *J Clin Psychiatry*, 2004. **65**(Suppl 15): p. 5-9.
169. Ho, M.Y., Al Zahrani, S.S., Al Ruwaitea, A.S., Bradshaw, C.M., Szabadi, E. *5-hydroxytryptamine and impulse control: prospects for a behavioural analysis*. *J Psychopharmacol*, 1998. **12**(1): p. 68-78.
170. Ho, B.C., Mola, C., Andreasen, N.C., *Cerebellar dysfunction in neuroleptic naïve schizophrenia patients: clinical, cognitive, and neuroanatomic correlates of cerebellar neurologic signs*. *Biol. Psychiatry*, 2004. **55**(12): p. 1146-1153.
171. Hollander, E., Weiller, F., Cohen, L., Kwon, J.H., Decaria, C.M., Liebowitz, M.R., Stein, D.J., *Neurological soft signs in social phobia*. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*, 1996. **9**(3): p. 182-85.
172. Holt, D.D., Green, L., Myerson, J., *Is discounting impulsive? Evidence from temporal and probability discounting in gambling and non-gambling college students*. *Behav Processes*, 2003. **64**(3): p. 355-67.

173. Hoptman, M.J., Ardekani, B.A., Butler, P.D., Nierenberg, J., Javitt, D.C., Lim, K.O., *DTI and impulsivity in schizophrenia: a first voxel wise correlational analysis*. Neuroreport, 2004. **15**(16): p. 2467-70.
174. Hur, Y., Bouchard, T.J., *The genetic correlation between impulsivity and sensation seeking traits*. Behav Genet, 1997. **27**(5): p. 455-63.
175. Ibanez, A., Cetkovich, M., Petroni, A., Urquina, H., Baez, S., Gonzalez-Gadea, M.L., Kamienkowski, J.E., Torralva, T., Torrente, F., Strejilevich, S., Teitelbaum, J., Hurtado, E., Guex, R., Melloni, M., Lischinsky, A., Sigman, M., Manes, F., *The neural basis of decision-making and reward processing in adults with euthymic bipolar disorder or attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)*. PLoS One, 2012. **7**(5): e37306.
176. Ismail, B.T., Cantor-Graae, E., McNeil, T.F., *Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings*. Am J Psychiatry, 1998. **155**(1): p. 84-9.
177. Iversen, H., Rundmo, T., *Personality, risky driving and accident involvement among Norwegian drivers*. Pers Individ Dif, 2002. **33**(8): p. 1251-263.
178. Jahn, T., Cohen, R., Hubmann, W., Mohr, F., Köhler, I., Schlenker, R., Niethammer, R., Schröder, J., *The Brief Motor Scale (BMS) for the assessment of motor soft signs in schizophrenic psychoses and other psychiatric disorders*. Psychiatry Res, 2006. **142**(2-3): p. 177-89.
179. Janssen, J., Diaz-Caneja, A., Reig, S., Bombin, I., Mayoral, M., Parellada, M., Graell, M., Moreno, D., Zabala, A., Vazquez, V.G., Descio, M., Arango, C., *Brain morphology and neurological soft signs in adolescents with first-episode psychosis*. Br J Psychiatry, 2009. **195**(3): p. 227-33.
180. Jimenez, E., Arias, B., Castellvi, J.M., Goikolea, J.M., Rosa, A.R., Fananas, L., Vieta, E., Benabarre, A., *Impulsivity and functional impairment in bipolar disorder*. J Affect Disord, 2012. **136**(3): p. 491-7.
181. Johnson, S.L., Edge, M.D., Holmes, M., Carver, C.S. *The behavioral activation system and mania*. Annu Rev Clin Psychol, 2012. **8**: p. 243-67.
182. Johnson, S.L., Carver, C.S., Mule, S., Joormann, J., *Impulsivity and risk for mania: towards greater specificity*. Psychol Psychother, 2013. **86**(4): p. 401-12.
183. Judd, L.L., Akiskal, H.S. *The prevalence and disability of bipolar spectrum disorders in the US population: Re-analysis of the ECA database taking into account subthreshold cases*. J Affect Disord, 2003. **73**(1-2): p. 123-31.
184. Judd, L.L., Akiskal, H.S., Schettler, P.J., Endicott, J., Leon, A.C., Solomon, D.A., Coryell, W., Maser, J.D., Keller, M.B., *Psychosocial disability in the course of bipolar I and II disorders: a prospective, comparative, longitudinal study*. Arch Gen Psychiatry, 2005. **62**(12): p. 1322-30.
185. Kable, J.W., Glimcher, P.W., *The neural correlates of subjective value during intertemporal choice*. Nat Neurosci, 2007. **10**(12): p. 1625-33.

186. Kamat, S.A., Rajagopalan, K., Pethick, N., Willey, V., Bullano, M., Hassan, M., 2008. *Prevalence and humanistic impact of potential misdiagnosis of bipolar disorder among patients with major depressive disorder in a commercially insured population.* J Manage Care Pharm, 2008. **14**(7): p. 631-42.
187. Kaplan, H.I., Sadock, B.J., *Synopsis of Psychiatry.* 1998, Baltimore: Lippincott Williams and Wilkins.
188. Kathleen Holmes, M., Bearden, C.E., Barguil, M., Fonseca, M., Monkul, E., Nery, F.G., Soares, J.C., Mintz, J., Glahn, D.C. *Conceptualizing impulsivity and risk taking in bipolar disorder: importance of history of alcohol abuse.* Bipolar Disord, 2009. **11**(1): p. 33-40.
189. Kausch, O., *Suicide attempts among veterans seeking treatment for pathological gambling.* J Clin Psychiatry, 2003. **64**(9): p. 1031-8.
190. Keck, P.E., McElroy, S.L., Strakowski, S.M., West, S.A., Sax, K.W., Hawkins, J.M., Bourne, M.L., Haggard, P., *12-month outcome of subjects with bipolar disorder following hospitalization for a manic or mixed episode.* Am J Psychiatry, 1998. **155**(5): p. 646- 52.
191. Keilp, J.G., Sackeim, H.A., Mann, J.J., *Correlates of trait impulsiveness in performance measures and neuropsychological tests.* Psychiatry Res, 2005. **135**(3): p. 191-201.
192. Keshavan, M.S., Sanders, R.D, Sweeney, J.A, Diwadkar, V.A., Goldstein, G., Pettegrew, J.W., Schooler, N.R., *Diagnostic specificity and neuroanatomical validity of neurological abnormalities in first episode psychoses.* Am J Psychiatry, 2003. **160**(7): p. 1298-304.
193. Kessing, L.V., Vradi, E., Andersen, P.K., *Life expectancy in bipolar disorder.* Bipolar Disord, 2015. **17**(5): p. 543-8.
194. Kessler, R.C., McGonagle, K.A., Zhao, S., Nelson, C.B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H.U., Kendler, K.S., *Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey.* Arch. Gen. Psychiatry, 1994. **51**(1): p. 8-19.
195. Khng, K.H., Lee K, *The relationship between Stroop and stop-signal measures of inhibition in adolescents: influences from variations in context and measure estimation.* PLoS One, 2014. **9**(7): e101356.
196. Kim-Cohen, J., Caspi, A., Moffitt, T.E., Harrington, H., Milne, B.J., Poulton, R., *Prior juvenile diagnoses in adults with mental disorder: Developmental follow-back of a prospective-longitudinal cohort.* Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(7): p. 709-17.
197. Kirby, K.N., Herrnstein, R.J., *Preference reversal due to myopic discounting of delayed rewards.* Psychol Sci, 1995. **6**(2): p. 83-9.

198. Kirby, K.N., Petry, N.M., Bickel, W.K., *Heroin addicts have higher discount rates for delayed rewards than non-drug-using controls*. J Exp Psychol Gen, 1999. **128**(1): p. 78-87.
199. Kirby, K.N., Petry, N.M., *Heroin and cocaine abusers have higher discount rates for delayed rewards than alcoholics or non-drug-using controls*. Addiction, 2004. **99**(4): p. 461-71.
200. Kleinman, L., Lowin, A., Flood, E., Gandhi, G., Edgell, E., Revicki, D., *Costs of bipolar disorder*. Pharmacoeconomics, 2003. **21**(9): p. 601-22.
201. Knyazev, G. G., Slobodskaya, H. R., *Personality types and behavioral activation and inhibition in adolescents*. Pers Individ Dif, 2006. **41**(8): p. 1385-95.
202. Kraepelin, E., Manic-depressive insanity and paranoia. New York, Arno, 1921.
203. Kravariti, E., Schulze, K., Kane, F., Kalidindi, S., Bramon, E., Walshe, M., Marshal, N., Hall, M.H., Georgiades, A., McDonald, C., Murray, R.M., *Stroop-test interference in bipolar disorder*. Br J Psychiatry, 2009. **194**(3): p. 285-6.
204. Kreek, M.J., Nielsen, D.A., Butelman, E.R., LaForge, K.S., *Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction*. Nat Neurosci, 2005. **8**(11): p. 1450-7.
205. Krishnan, K.R., *Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder*. Psychosom Med, 2005. **67**(1): p. 1-8.
206. Kupfer, D.J., Frank, E., Grochocinski, V.J., Cluss, P.A., Houck, P.R., Stapf, D.A., *Demographic and clinical characteristics of individuals in a bipolar case registry*. J Clin Psychiat, 2002. **63**(2): p. 120-5.
207. Kurtz, M.M., Gerraty, R.T., *A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state*. Neuropsychology, 2009. **23**(5): p. 551-62.
208. Lane, R.D., Reiman, E.M., Ahern, G.L., Schwartz, G.E., Davidson, R.J., *Neuroanatomical correlates of happiness, sadness, and disgust*. Am J Psychiatry, 1997. **154**(7): p. 926-33.
209. Lane, S., Cherek, D.R., Rhodes, H.M., Pietras, C.J., Techeremissine, O.V., *Relationship among laboratory and psychometric measures of impulsivity: implications in substance abuse and dependence*. Addict Disord Their Treat, 2003. **2**(2): p. 33-40.
210. Langenecker, S.A., Nielson, K.A., Rao, S.M., *fMRI of healthy older adults during Stroop interference*. Neuroimage, 2004. **21**(1): p. 192-200.
211. Lee, R.S., Hermens, D.F., Scott, J., Redoblado-Hodge, M.A., Naismith, S.L., Lagopoulos, J., Griffiths, K.R., Porter, M.A., Hickie, I.B., *A meta-analysis of neuropsychological functioning in first-episode bipolar disorders*. J Psychiatry Res, 2014. **57**: p. 1-11.

212. Lejoyeux, M., McLoughlin, M., Adés, J., *Epidemiology of behavioral dependence: literature review and results of original studies*. Eur Psychiatry, 2000. **15**(2): p. 129-34.
213. Leung L.C., Skudlarski, P., Gatenby, J.C., Peterson, B.S., Gore, J.C., *An event-related functional MRI study of the stroop color word interference test*. Cereb Cortex, 2000. **10**(6): p. 552-60.
214. Lewis M, Scott J, Frangou S., *Impulsivity, personality and bipolar disorder*. Eur Psychiatry, 2009. **24**(7): p. 464-9.
215. Li, H., Wang, P., Jiang, Y., Chan, R., Wang, H., Li, J., *Neurological soft signs in persons with amnesic mild cognitive impairment and the relationships to neuropsychological functions*. Bahav Brain Funct, 2012. **8**: 29.
216. Lindstrom, M.B., Ryding, E., Bosson, P., Ahnslide, J.A., Rosen, I., Traskman-Bendz L., *Impulsivity related to brain serotonin transporter binding capacity in suicide attempters*. Eur Neuropsychopharmacol, 2004. **14**(4): p. 295-300.
217. Lish, J.D., Dime-Meenan, S., Whybrow, P.C., Price, R.A., Hirschfeld, R.M.A., *The National Depressive and Manic-depressive Association (DMDA) survey of bipolar members*. JAffect Disord, 1994. **31**(4): p. 281-294.
218. Lisy, M.E., Jarvis, K.B., DelBello, M.P., Mills, N.P., Weber, W.A., Fleck, D., Strakowski, A.M., Adler, C.M., *Progressive neurostructural changes in adolescent and adult patients with bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2011. **13**(4): p. 396-405.
219. Liu, I.C., Chiu,C.H., Chen,C.J., Kuo,L.W., Lo,Y.C., Tseng,W.Y.I., *The microstructural integrity of the corpus callosum and associated impulsivity in alcohol dependence: a tractography-based segmentation study using diffusion spectrum imaging*. PsychiatryRes, 2010. **184**(2): p. 128-34.
220. Lombardo, L.E., Bearden, C.E., Barrett, J., Brumbaugh, M.S., Pittman, B., Frangou, S. *Trait impulsivity as an endophenotype for bipolar I disorder*. Bipolar Disorders, 2012. **14**(5): p. 565-70.
221. Lopez-Jaramillo, C., Lopera-Vásquez, J., Gallo, A., Ospina-Duque, J., Bell, V., Torrent, C., Martínez-Arán, A., Vieta, E., *Effects of recurrence on the cognitive performance of patients with bipolar I disorder: implications for relapse prevention and treatment adherence*. Bipolar Disord, 2010. **12**(5): p. 557-67.
222. Lopez-Pina, J., Sanchez-Meca, J., Rosa-Alcazar, A.I., *The Hamilton Rating Scale for Depression: a meta-analytic reliability generalization study*. Int J Clin Hlth Psych, 2009. **9**(1): p. 143-59.
223. Love, T.M., Stohler, C.S., Zubieta, J.K., *Positron emission tomography measures of endogenous opioid neurotransmission and impulsiveness traits in humans*. Arch Gen Psychiatry, 2009. **66**(10): p. 1124-34.

224. Luby, J.L., Mrakotsky, C., Heffelfinger, A., Brown, K., Spitznagel, E., *Characteristics of depressed preschoolers with and without anhedonia: Evidence for a melancholic depressive subtype in young children*. Am J Psychiatry, 2004. **161**(11): p. 1998-2004.
225. Madden, G.J., Petry, N.M., Badger, G.J., Bickel, W.K., *Impulsive and selfcontrol choices in opioid-dependent patients and non-drug using control subjects: drug and monetary rewards*. Exp Clin Psychopharmacol, 1997. **5**(3): p. 256-63.
226. Maletic, V., Raison, C., *Integrated neurobiology of bipolar disorder*. Front Psychiatry, 2014. **5**(98): p. 1-24.
227. Malloy-Diniz, L.F., Neves, F.S., de Moraes, P.H., De Marco, L.A., Romano-Silva, M.A., Krebs, M.O., Correa, H., *The 5-HTTLPR polymorphism, impulsivity and suicide behavior in euthymic bipolar patients*. J Affect Disord, 2011. **133**(1-2): p. 221-6.
228. Mann-Wrobel, M.C., Carreno, J.T., Dickinson, D., *Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables*. Bipolar Disord, 2011. **13**(4): p. 334-42.
229. Manschreck, T.C., Ames, D., *Neurological features and psychopathology in schizophrenic disorders*. Biol. Psychiatry 1984. **19**(5): p. 703-719.
230. Martinez-Aran, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom F., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Comes, N., Salamero, M., *Cognitive function across manic of hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder*. Am J Psychiatry, 2004. **161**(2): p. 262-70.
231. Martino, D.J., Strejilevich, S.A., Torralva, T., Manes, F., *Decision making in euthymic bipolar I and bipolar II disorders*. Psychol Med, 2011. **41**(6): p. 1319-27.
232. Martino, D.J., Strejilevich, S.A., Marengo, E., Ibanez, A., Scapola, M., Igoa, A., *Toward the identification of neurocognitive subtypes in euthymic patients with bipolar disorder*. J Affect Disord, 2014. **167**: p. 118-24.
233. Martino, D.J., Marengo, E., Igoa, A., Scapola, M., Urtueta-Baamonde, M., Strejilevich, S.A., *Accuracy of the number of previous episodes reported by patients with bipolar disorder*. Compr Psychiatry. 2016. **65**: p. 122-7.
234. Martins, I., Lauterbach, M., Slade, P., Luis, H., DeRouen, T., Martin, M., Caldas, A., Leitao, J., Rosenbaum, G., Townes, B., *A longitudinal study of neurological soft signs from late childhood into early adulthood*. Dev Med Child Neurol, 2008. **50**(8): p. 602-7.
235. Masand, P.S., Eudicone, J., Pikalov, A., McQuade, R.D., Marcus, R.N., Veste-Blokland, E., Carlson, B.X., *Criteria for defining symptomatic and sustained remission in bipolar I disorder: a post-hoc analysis of a 26-week aripiprazole study (study CN138-010)*. Psychopharmacol Bull, 2008. **41**(2): p. 12-23.
236. Matsuo, K., Nicoletti, M.A., Peluso, M.A., Hatch, J.P., Nemoto, K., Watanabe, Y., Nery, F.G., Monkul, E.S., Zunta-Soares, G.B., Bowden, C.L., Soares, J.C., *Anterior*

- cingulate volumes associated with trait impulsivity in individuals with bipolar disorder*. *Bipolar Disord*, 2009. **11**(6): p. 628-36.
237. Matza, L.S., de Lissovoy, G., Sasane, R., Pesa, J., Mauskoft, J., *The impact of bipolar disorder on work loss*. *Drug Benefit Trends*, 2004. **16**(9): p. 476-81.
238. Mauer, S., Vergne, D., Ghaemi, S.N., *Standard and trace-dose lithium: a systematic review of dementia prevention and other behavioral benefits*. *Aust N Z J Psychiatry*, 2014. **48**(9): p. 809-18.
239. Mayoral, M., Bombin, I., Castro-Fornieles, J., Gonzalez-Pinto, A., Otero, S., Parellada, M., Moreno, D., Baeza, I., Graell, M., Rapado, M., Arango, C., *Longitudinal study of neurological soft signs in first-episode early-onset psychosis*. *J Child Psychol Psychiatry*, 2012. **53**(3): p. 323-31.
240. Mazur, J.E., *Tests of an equivalence rule for fixed and variable reinforcer delays*. *J Exp Psychol Anim Behav Process*, 1984. **10**(4): p. 426-36.
241. McClure, S.M., Laibson, D.I., Loewenstein, G., Cohen, J.D., *Separate neural systems value immediate and delayed monetary rewards*. *Science*, 2004. **306**(5695): p. 503-7.
242. McDonald, V., Hauner, K., Chau, A., Krueger, F., Grafman, J., *Networks underlying trait impulsivity: evidence from voxel-based lesion-symptom mapping*. *Hum Brain Mapp*, 2017. **38**(2): p. 656-65.
243. McElroy, S.L., Altshuler, L.L., Suppes, T., Keck, P.E.Jr., Frye, M.A., Denicoff, K.D., Nolen, W.A., Kupka, R.W., Leverich, G.S., Rochussen, J.R., Rush, A.J., Post, R.M., *Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder*. *Am J Psychiatry*, 2001. **158**(3): p. 420-6.
244. McIntosh, A.M., Harrisson, L.K., Forrester, K., Lawrie, S., Johnstone, E.C., *Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives*. *Br J Psychiatry*, 2005. **186**(5): p. 378-85.
245. McIntyre, R.S., Kanarski, J.Z., Yatham, L.N., *Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection*. *Hum Psychopharmacol*, 2004. **19**(6): p. 369-86.
246. Mead, L., Mayer, A., Bobholtz, J., Woodley, S., Cunningham, J., Hammeke, T., Rao, S., *Neural basis of the Stroop interference task: response competition or selective attention*. *J Int Neuropsychol Soc*, 2002. **8**(6): p. 735-42.
247. Meehl, P.E., *Toward an integrated theory of schizotaxia, schizotypy, and schizophrenia*. *J Pers Disord*, 1990. **4**(1): p. 1-99.
248. Mega, M.S., Cummings, J.L., Salloway, S., Malloy, P., *The limbic system: An anatomic, phylogenetic, and clinical perspective*. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 1997. **9**(3): p. 315-30.
249. Mergl, R., Hegerl, U., *Neurological soft signs in patients with obsessive-compulsive disorder*. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2005. **73**(9): p. 504-16.

250. Merikangas, K.R., Akiskal, H.S., Angst, J., Greenberg, P.E., Hirschfeld, R.M., Petukhova, M., Kessler, R.C., *Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication*. Arch Gen Psychiatry, 2007. **64**(5): p. 543-52.
251. Merikangas, K.R., Lamers, F., The „true” prevalence of bipolar II disorder. Curr Opin Psychiatry, 2012. **25**(1): p. 19-23.
252. Merriam, A.E., Kay, S.R., Opler, L.A., Kushner, S.F., van Praag, H.M. *Neurological signs and the positive-negative dimension in schizophrenia*. Biological Psychiatry, 1990. **28**(3): p. 181-92.
253. Millan, M.J., *An epigenetic framework for neurodevelopmental disorders: From pathogenesis to potential therapy*. Neuropharmacology, 2013. **68**: p. 2-82.
254. Mitchell, S.H., *Measures of impulsivity in cigarette smokers and non-smokers*. Psychopharmacology (Berl), 1999. **146**(4): p. 455-64.
255. Moeller, F.G., Barratt, E.S., Dougherty, D.M., Schmitz, J.M., Swann, A.C., *Psychiatric aspects of impulsivity*. Am J Psychiatry, 2001. **158**(11): p. 1783-93.
256. Montoya, A., Tohen, M., Vieta, E., Casillas, M., Chacon, F., Polavieja, P., Gilaberte, I., *Functioning and symptomatic outcomes in patients with bipolar I disorder in syndromal remission: A 1-year, prospective, observational cohort study*. J Affect Disord, 2010. **127**(1-3): p. 50-7.
257. Morselli, P.L., Elgie, R., GAMIAN Europe. *GAMIAN Europe/ BEAM survey I - global analysis of a patient questionnaire circulated to 3450 members of 12 European advocacy groups operating in the field of mood disorders*. Bipolar Disord, 2003. **5**(4): p. 265-78.
258. Mrad, A., Krir, M.W., Ajmi, I., Gaha, L., Mechri, A., *Neurological soft signs in euthymic bipolar I patients: A comparative study with healthy siblings and controls*. Psychiatry Res, 2016. **236**: p. 173-8.
259. Mukherjee, S., Shukla, S., Rosen, A. *Neurological abnormalities in patients with bipolar disorder*. Biol Psychiatry, 1984. **19**(3): p. 337-45.
260. Mur, M., Portella, M.J., Martinez-Aran, A., Pifarre, J., Vieta, E., *Persistent neuropsychological deficit in euthymic bipolar patients: executive function as a core deficit*. J. Clin. Psychiatry, 2007. **68**(7): p. 1078-86.
261. Murray, R.M., Lewis, S.W., *Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder?* Br Med J (J Clin Res Ed), 1987. **295**(6600): p. 681-82.
262. Murray, E.A., Wise, S.P., Drevets, W.C., *Localization of dysfunction in major depressive disorder: prefrontal cortex and amygdala*. Biol Psychiatry, 2011. **69**(12): p. e43-54.
263. Najt, P., Perez, J., Sanches, M., Peluso, M.A., Glahn, D., Soares, J.C., *Impulsivity and bipolar disorder*. Eur Neuropsychopharmacol, 2007. **17**(5): p. 313-20.

264. Nasrallah, H.A., Tippin, J., McCalleyWhitters, M., *Neurological soft signs in manic patients. A comparison with Schizophrenic and control groups.* J Affect Disord, 1983. **5**(1): p. 45-50.
265. Negash, A., Kebede, D., Alem, A., Melaku, Z., Deyessa, N., Shibire, T., Fekadu, D., Jacobsson, L., Kullgren, G., *Neurological soft signs in bipolar I disorder patients.* J Affect Disord, 2004. **80**(2-3): p. 221-30.
266. Nery, F.G., Monkul, E.S., Lafer, B., *Gray matter abnormalities as brain structural vulnerability factors for bipolar disorder: a review of neuroimaging studies of individuals at high genetic risk for bipolar disorder.* Aust N Z J Psychiatry. 2013. **47**(12): p. 1124-35.
267. Newman, A.L., Meyer, T.D., *Impulsivity: present during euthymia in bipolar disorder?—a systematic review.* Int J Bipolar Disord. 2014. **2**: 2.
268. Ng, T.H., Stange, J.P., Black, C.L., Titone, M.K., Weis, R.B., Abramson, L.Y., Alloy, L.B., *Impulsivity Predicts the Onset of DSM-IV-TR or RDC Hypomanic and Manic Episodes in Adolescents and Young Adults with High or Moderate Reward Sensitivity.* J Affect Disord, 2016. **198**: p. 88-95.
269. Nigg, J.T., *On inhibition/disinhibition in developmental psychopathology: views from cognitive and personality psychology and a working inhibition taxonomy.* Psychol Bull, 2000. **126**(2): p. 220-46.
270. Noga, J.T., Vldar, K., Torrey, E.F. *A volumetric magnetic resonance imaging study of monozygotic twins discordant for bipolar disorder.* Psychiatry Res, 2001. **106**(1): p. 25-34.
271. Noroozian, M., Amini, H., Faridhosseini, F., Irandoost, P., Saghale, T., *Neurological soft signs: a further step in the diagnosis of bipolar I disorder.* Iran J Psychiatry, 2009. **4**: p. 7-12.
272. O'Connell, R.A., Van Heertum, R.L., Luck, D., Yudd, A.P., Cueva, J.E., Billick, S.B., Cordon, D.J., Gersh, R.J., Masdeu, J.C., *Single-photon emission computed tomography of the brain in acute mania and schizophrenia.* J Neuroimaging, 1995. **5**(2): p. 101-4.
273. Oezderem, A., Ceylan, D., Can, G., *Neurobiology of risk for bipolar disorder.* Curr Treat Opin Psychiatry, 2016. **3**(4): p. 315-329.
274. Ongur, D., Price, J.L., *The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans.* Cerev Cortex, 2000. **10**(3): p. 206-19.
275. Ouzir, M. *Impulsivity in schizophrenia: A comprehensive update.* Aggress Viol Behav, 2013. **18**(2): p. 247-54.
276. Pattanayak, R.D., Sagar, R., Mehta, M., *Neurocognition in unaffected first-degree relatives of patients with bipolar disorder type I from India: a potential vulnerability marker?* SAGE Open, 2012. **2**(1): p. 1-6.

277. Pattij, T., Vanderschuren, L.J., *The neuropharmacology of impulsive behaviour*. Trends Pharmacol Sci, 2008. **29**(4): p. 192-99.
278. Patton, J.H., Stanford, M.S., Barratt, E.S., *Factor Structure of the Barratt Impulsiveness Scale*. J Clin Psychol, 1995. **51**(6): p. 768-74.
279. Pavuluri, M., West, A., Hill, S.K., Jundal, K., Sweeney, J., *Neurocognitive Function in Pediatric Bipolar Disorder: 3-Year Follow-up Shows Cognitive Development Lagging Behind Healthy Youths*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatr, 2009. **48**(3): p. 299-307.
280. Pedersen, N.L., Plomin, R., McClearn, G.E., Friberg, L., *Neuroticism, extraversion, and related traits in adult twins reared apart and reared together*. J Pers Soc Psychol, 1988. **55**(6): p. 950-7.
281. Peluso, M.A., Hatch, J.P., Glahn, D.C., Monkul, E.S., Sanches, M., Najt, P., Bowden, C.L., Barratt J.C., Soares, J., *Trait impulsivity in patients with mood disorders*. J Affect Disord, 2007. **100**(1-3): p. 227-31.
282. Perlis, R.H., Miyahara, S., Marangell, L.B., Wisniewski, S.R., Ostacher, M., DelBello, M.P., Bowden, C.L., Sachs, G.S., Nierenberg, A.A., *Long-term implications of early onset in bipolar disorder: data from the first 1000 participants in the systematic treatment enhancement program for bipolar disorder (STEP-BD)*. Biol Psychiatry, 2004. **55**(9): p. 875-81.
283. Perroud, N., Baud, P., Mouthon, D., Courtet, P., Malafosse, A., *Impulsivity, aggression and suicidal behavior in unipolar and bipolar disorders*. J Affect Disord, 2011. **134**(1-3): p. 112-8.
284. Perugi, G., Micheli, C., Akiskal, H.S., Madaro, D., Socci, C., Quilici, C., Musetti, L. *Polarity of first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: A systemic retrospective investigation of 320 bipolar I patients*. Compr Psychiatry, 2000. **41**(1): p. 13-8.
285. Petry, N.M., *Delay discounting of money and alcohol in actively using alcoholics, currently abstinent alcoholics, and controls*. Psychopharmacology (Berl), 2001a. **154**(3): p. 243-50.
286. Petry, N.M., *Pathological gamblers, with and without substance use disorders, discount delayed rewards at high rates*. J Abnorm Psychol, 2001b. **110**(3): p. 482-87.
287. Petry, N.M., *Discounting of delayed rewards in substance abusers: relationship to antisocial personality disorder*. Psychopharmacology (Berl), 2002. **162**(4): p. 425-32.
288. Petry, N.M., Kirby, K.N., Kranzler, H.R., *Effects of gender and family history of alcohol dependence on a behavioral task of impulsivity in healthy subjects*. J Stud Alcohol, 2002. **63**(1): p. 83-90.
289. Pfefferbaum, B., Wood, P.B., *Self-report study of impulsive and delinquent behavior in college students*. J Adolesc Health, 1994. **5**(4): p. 295-302.

290. Phan, K.L., Wager, T., Taylor, S.F., Liberzon, I., *Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI*. Neuroimage, 2002. **16**(2): p. 331-48.
291. Picchioni, M., Touloupoulou, T., Landau, S., Davies, N., Ribchester, T., Murray, R., *Neurological abnormalities in schizophrenic twins*. Biol Psychiatry, 2006. **59**(4): p. 341-8.
292. Picchioni, M., Dazzan, P., *Clinical significance of neurological abnormalities in psychosis*. Adv Psychiatr Treat, 2009. **15**(6): p. 419-27.
293. Pickering, A.D., Gray, J.A., *Dopamine, appetitive reinforcement, and the neuropsychology of human learning: an individual differences approach*. Advances in individual differences research, ed. A. Elias, A. Angleitner. 2001, Lengerich: PABST Science.
294. Post, R.M., Fleming, J., Kapczinski, F., *Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders*. J Psychiatr Res, 2012. **46**(5): p. 561-73.
295. Powers, R.L., Russo, M., Mahon, K., Brand, J., Braga, R.J., Malhotra, A.K., Burdick, K.E., *Impulsivity in bipolar disorder: relationship with neurocognitive dysfunction and substance use history*. Bipolar Disord, 2013. **15**(8): p. 876-84.
296. Pradhan, S.C., Sinha, V.K., Singh, T.B., *Psycho-social dysfunctions in subjects after recovery from mania and depression*. Int J Rehabil Res, 1999. **22**(4): p. 303-9.
297. Praharaaj, S.K., Ram, D., Arora, M., *Neurological abnormalities in drug-free and drug-treated patients with bipolar affective disorder*. Hong Kong J Psychiatry 2005. **15**(3): p. 82-8.
298. Preuss, U.W., Rujescu, D., Giegling, I., Watzke, S., Koller, G., Zetsche, T., Meisenzahl, E.M., Soyka, M., Moeller, H.J., *Psychometric evaluation of the German version of the Barratt Impulsiveness Scale*. Nervenarzt, 2008. **79**(3): p. 305-19.
299. Price, J.L., Drevets, W.C., *Neural circuits underlying the pathophysiology of mood disorder*. Trends Cogn Sci, 2012. **16**(1): p. 61-71.
300. Rao, H., Di, X., Chan, R.C., Ding, Y., Ye, B., Gao, D., *A regulation role of the prefrontal cortex in the fist-edge-palm-task: evidence from functional connectivity analysis*. Neuroimage, 2008. **41**(4): p. 1345-51.
301. Reddy, L.F., Lee, J., Davis, M.C., Altshuler, L., Glahn, D.C., Miklowitz, D.J., Green, M.F., *Impulsivity and risk taking in bipolar disorder and schizophrenia*. Neuropsychopharmacology, 2014. **39**(2): p. 456-63.
302. Regier, D.A., Farmer, M.E., Rae, D.S., Locke, B.Z., Keith, S.J., Judd, L.L., Goodwin, F.K., *Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study*. JAMA, 1990. **264**(19): p. 2511-8.

303. Reynolds, B., Ortengern, A., Richards, J.B., de Wit, H., *Dimensions of impulsive behaviors: personality and behavioral measures*. Pers Individ Dif, 2006. **40**(2): p. 305-15.
304. Richards, J.B., Zhang, L., Mitchell, S.H., de Wit, H., *Delay or probability discounting in a model of impulsive behavior: effect of alcohol*. J Exp Anal Behav, 1999. **71**(2): p. 121-43.
305. Rieger, M., Gauggel, S., Burmeister, K., *Inhibition of ongoing responses following frontal, nonfrontal, and basal ganglia lesions*. Neuropsychology, 2003. **17**(2): p. 272-82.
306. Robinson, L.J., Thompson, J.M., Gallagher, P., Goswami, U., Young, A.H., Ferrier, I.N., Moore, P.B., *A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder*. J Affect Disord, 2006. **93**(1-3): p. 105-15.
307. Robinson, L.J., Ferrier, I.N., *Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence*. Bipolar Disor, 2006. **8**(2): p. 103-16.
308. Rogers, R.D., Everitt, B.J., Baldacchino, A., Blackshaw, A.J., Swainson, R., Wynne, K., Baker, N.B., Hunter, J., Carthy, T., Booker, E., London, M., Deakin, J.F., Sahkian, B.J., *Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms*. Neuropsychopharmacology, 1999. **20**(4): p. 322-39.
309. Romero, M.J., Asensio, S., Palau, C., Sanchez, A., Romero, F.J., *Cocaine addiction: diffusion tensor imaging study of the inferior frontal and anterior cingulate white matter*. Psychiatry Res, 2010. **181**(1): p. 57-63.
310. Rosenbloom, T., *Sensation seeking and pedestrian crossing compliance*. Soc Behav Personal, 2006. **34**(2): p. 113-22.
311. Rubin, P., Vorstrup, S., Hemmingsen, R., Andersen, H.S., Bendtsen, B.B., Stromso, N., Larsen, J.K., Bolwig, T.G., *Neurological abnormalities in patients with schizophrenia or schizophreniform disorder at first admission to hospital: correlations with computerized tomography and regional cerebral blood flow findings*. Acta Psychiatr Scand, 1994. **90**(5): p. 385-390.
312. Rutter, M., Graham, P., Yule, W., *A neuropsychiatric study in childhood*. Clinics in developmental medicine. 1970, No. 35/36, London: S.I.M.P./Heinemann.
313. Ryan, K.A., Vederman, A.C., Kamali, M., Marshall, D., Weldon, A.L., McInnis, M.G., Langenecker, S.A., *Emotion perception and executive functioning predict work status in euthymic bipolar disorder*. Psychiatry Res, 2013. **210**(2): p. 472-8.
314. Saddichha, S., Schuetz, C., *Is impulsivity in remitted bipolar disorder a stable trait*. Compr Psychiatry, 2014. **55**(7): p. 1479-84.

315. Sanders, R.D., Keshavan, M.S., Scholler, N.R., *Neurological examination abnormalities in neuroleptic-naïve patients with first break schizophrenia: preliminary results.* Am J Psychiatry, 1994. **151**(8): p. 1231-3.
316. Sanders, R.D., Keshavan, M.S., *The neurologic examination in adult psychiatry: from soft signs to hard science.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 1998. **10**(4): p. 395-404.
317. Savitz, J., Solms, M., Ramesar, R., *Neuropsychological dysfunctions in bipolar affective disorder: A critical opinion.* Bipolar Disord, 2005. **7**(3): p. 216-35.
318. Scheffer, R.E., *Abnormal neurological signs at the onset of psychosis.* Schizophr Res, 2004. **70**(1): p.19-26.
319. Scholz, V., Houenou, J., Kollmann, B., Duclap, D., Poupon, C., Wessa, M., *Dysfunctional decision-making related to white matter alterations in bipolar I disorder.* J Affect Disord, 2016. **194**: p. 72-9.
320. Schroeder, J., Niethammer, R., Geider, F.J., Reitz, C., Binkert, M., Jauss, M., Sauer, H., *Neurological soft signs in schizophrenia.* Schizophr Res, 1991. **6**(1): p. 25-30.
321. Schultz, W., *Multiple reward signals in the brain.* Nat Rev Neurosci, 2000. **1**(3): p. 199-207.
322. Schweighofer, N., Bertin, M., Shishida, K., Okamoto, Y., Tanaka, S.C., Yamawaki, S., Doya, K., *Low-serotonin levels increase delayed reward discounting in humans.* J Neurosci, 2008. **28**(17): p. 4528-32.
323. Seifuddin, F., Mahon, P.B., Judy, J., Pirooznia, M., Jancic, D., Taylor, J., Goes, F.S., Potash, J.B., Zandi, P.P. *Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder.* Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2012. **159B**(5): p. 508-18.
324. Seo, D., Patrick, C.J., Kennealy, P.J., *Role of serotonin and dopamine system interactions in the neurobiology of impulsive aggression and its comorbidity with other clinical disorders.* Aggress Violent Behav, 2008. **13**(5): p. 383-95.
325. Seroczynski, A.D., Bergeman, C.S., Coccaro, E.F., *Etiology of the impulsivity/aggression relationship: genes or environment?* Psychiatry Res, 1999. **86**(1): p. 41-57.
326. Shaffer, D., Schonfeld, I., O'Connor, P.A., Stokman, C., Trautman, P., Shafer S., Ng, S. *Neurological soft signs: their relationship to psychiatric disorder and intelligence in childhood and adolescence.* Arch Gen Psychiatry, 1985. **42**(4): p. 342-51.
327. Sharma, S., Bhatia, T., Mazumdar, S., Deshpande, S.N., *Neurological soft signs and cognitive functions: Amongst euthymic bipolar I disorder cases, non-affected first degree relatives and healthy controls.* Asian J Psychiatry, 2016. **22**: p. 53-9.
328. Sheehan, B.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Herqueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., *The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10.* J Clin Psychiatry, 1998. **59**(Suppl 20): p. 22-33.

329. Sheshtawy, H., Molokhia, T., Mekky, J., El Wfa, H.A., *The prevalence of neurodevelopmental abnormalities among children of bipolar patients*. Egyptian Journal of Psychiatry, 2016. **37**(1): p. 12-6.
330. Shreeram, S., He, J., Kaladjian, A., Brothers, S.A., Merikangas, K.R., *Prevalence of enuresis and its association with attention-deficit/hyperactivity disorder among U.S. children: results from a national representative study*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2009. **48**(1): p. 35-41.
331. Sierra, P., Livianos, L., Peris, L., Rojo, L., *Impulsivity, sensation seeking and aggressiveness in patients with bipolar I and II disorder*. Rev Psiquiatr Salud Ment, 2011. **4**(4): p. 195-204.
332. Simon, G.E., *Social and economic burden of mood disorders*. Biol Psychiatry, 2003. **54**(3): p. 208-15.
333. Simon, N.M., Otto, M.W., Wisniewski, S.R., Fossey, M., Saqduyu, K., Frank, E., Sachs, G.S., Nierenberg, A.A., Thase, M.E., Pollack, M.H., *Anxiety disorder comorbidity in bipolar disorder patients: Data from the first 500 participants in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder(STEPBD)*. Am J Psychiatry, 2004. **161**(12): p. 2222-9.
334. Simon, N.W., Montgomery, K.S., Beas, B.S., Mitchell, M.R., LaSarge, C.L., Mendez, I.A., Banuelos, C., Vokes, C.M., Taylor, A.B., Haberman, R.P., Bizon, J.L., Setlow, B. *Dopaminergic modulation of risky decision-making*. J Neurosci, 2011. **31**(48): p. 17460-70.
335. Spivak, B., Mester, R., Wittenberg, N., Maman, Z., Weizman, A., *Reduction of aggressiveness and impulsiveness during clozapine treatment in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients*. Clin Neuropharmacol, 1997. **20**(5): p. 442-6.
336. Spreen, O., Strauss, E.A., *Compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary*, 1998, New York: Oxford University Press.
337. St Onge, J.R., Floresco, S.B. *Dopaminergic modulation of risk-based decision making*. Neuropsychopharmacol, 2009. **34**(3): p. 681-97.
338. Stanford, M.S., Greve, K.W., Boudreaux, J.K., Mathias, C.W., Brumbelow, J.L., *Impulsiveness and risk-taking behavior: comparison of high-school and college students using the Barratt Impulsiveness Scale*. Pers Individ Differ, 1996. **21**(6): p. 1073-5.
339. Stanford, M.S., Mathias, C.W., Dougherty, D.M., Lake, S.L., Anderson, N.E., Patton, J.M. *Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review*. Pers Individ Differ, 2009. **47**(5): p. 385-95.
340. Steel, Z., Blaszczyński, A., *Impulsivity, personality disorders and pathological gambling severity*. Addiction, 1998. **93**(6): p. 895-905.
341. Stevenson, J., Meares, R., Comerford, A., *Diminished impulsivity in older patients with borderline personality disorder*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(1): p. 165-6.

342. Strakowski, S.M., Delbello, M.P., Adler, C.M., *The functional neuroanatomy of bipolar disorder: A review of neuroimaging findings*. Mol Psychiatry, 2005. **10**(1): p. 105-16.
343. Strakowski, S.M., Adler, C.M., Cerullo, M.A., Eliassen, J.C., Lamy, M., Fleck, D.E., Lee, J.H., DelBello, M.P., *MRI brain activation in first-episode bipolar mania during a response inhibition task*. Early Interv Psychiatry, 2008. **2**(4): p. 225-33.
344. Strakowski, S.M., Fleck, D.E., DelBello, M.P., Adler, C.M., Shear, P.K., McElroy, S.L., Keck, P.E., Moss, Q., Cerullo, M.A., Kotwal, R., Arndt, S., *Characterizing impulsivity in mania*. Bipolar Disord, 2009. **11**(1): p. 41-51.
345. Strakowski, S.M., Fleck, D.E., DelBello, M.P., Adler, C.M., Shear, P.K., Kotwal, R., Arndt, S., *Impulsivity across the course of bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2010. **12**(3): p. 285-97.
346. Strakowski, S.M., Eliassen, J.C., Lamy, M., Cerullo, M.A., Allendorfer, J.B., Madore, M., Lee, J.H., Welge, J.A., DelBello, M.P., Fleck, D.E., Adler, C.M., *Functional magnetic resonance imaging brain activation in bipolar mania: evidence for disruption of the ventrolateral prefrontal-amygdala emotional pathway*. Biol Psychiatry, 2011. **69**(4): p. 381-8.
347. Strakowski, S.M., Adler, C.M., Almeida, J., Altshuler, L.L., Blumberg, H.P., Chang, K.D., DelBello, M.P., Frangou, S., McIntosh, A., Phillips, M.L., Sussman, J.E., Townsend, J.D., *The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model*. Bipolar Disord, 2012. **14**(4): p. 313-25.
348. Strakowski, S.M., *Structural brain abnormalities in bipolar disorder*. The bipolar brain: integrating neuroimaging and genetics, ed. S.M. Strakowski. 2012, New York: Oxford University Press.
349. Strickland, T.L., D'Elia, L.F., James, R., Stein, R., Stroop color-word performance of African Americans. Clin Neuropsychol, 1997. **11**(1): p. 87-90.
350. Strasser, E.S., Haffner, P., Fiebig, J., Quinlivan, E., Adli, M., Stamm, T.J., *Behavioral measures and self-report of impulsivity in bipolar disorder: no association between Stroop test and Barratt Impulsiveness Scale*. Int J Bipolar Disord, 2016. **4**: 16.
351. Stroop, J., R., *Studies of interference in Serial Verbal Reactions editor's note: reprint of an original work published in 1935 in the journal of experimental psychology, 18, 643-662*. J Exp Psychol Gen, 1992. **121**(1): p. 15-23.
352. Swann, A.C., Anderson, J.C., Dougherty, D.M., Moeller, F.G., *Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder*. Psychiatry Res, 2001. **101**(2): p. 195-7.
353. Swann, A.C., Pazzaglia, P., Nicholls, A., Dougherty, D.M., Moeller, F.G. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. J Affect Disord, 2003. **73**(1-2): p. 105-11.
354. Swann, A.C., Dougherty, D.M., Pazzaglia, P.J., Pham, M., Moeller, F.G., *Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse*. Bipolar Disord, 2004. **6**(3): p. 204-12.

355. Swann, A.C., Geller, B., Post, R.M., Altshuler, L., Chang, K.D., DelBello, M.P., Reist, Ch., Juster, I.A. *Practical clues to early recognition of bipolar disorder: a primary care approach*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry, 2005a. **7**(1): p. 15-21.
356. Swann, A.C., Dougherty, D.M., Pazzaglia, P.J., Pham, M., Steinberg, J.L., Moeller, F.G., *Increased impulsivity associated with severity of suicide attempt history in patients with bipolar disorder*. Am J Psychiatry, 2005b. **162**(9): p. 1680-7.
357. Swann, A.C., Moeller, F.G., Steinberg, J.L., Schneider, L., Barratt E.S., Dougherty, D.M., *Manic symptoms and impulsivity during bipolar depressive episodes*. Bipolar Disord, 2007. **9**(3): p. 206-12.
358. Swann, A.C., Steinberg, J.L., Lijffijt, M., Moeller, F.G., *Impulsivity: Differential relationship to depression and mania in bipolar disorder*. J Affect Disord, 2008. **106**(3): p. 241-8.
359. Swann, A.C., Lijffijt, M., Lane S.D., Steinberg, J.L., Moeller, F.G., *Increased trait-like impulsivity and course of illness in bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2009a. **11**(3): p. 280-88.
360. Swann, A., Lijffijt, M., Lane, S., Steinberg, J.L., Moeller, F.G., *Severity of bipolar disorder is associated with impairment of response inhibition*. J Affect Disord, 2009b. **116**(1-2): p. 30-6.
361. Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., Leal-Cercós, C., Gómez-Beneyto, M., *Specific executive/attentional deficits in patients with schizophrenia or bipolar disorder who have a positive family history of psychosis*. J Psychiatr Res, 2003. **37**(6): p. 479-86.
362. Thomann, P.A., Wuestenberg, T., Santos, V.D., Bachmann, S., Essig, M., Schroeder, J., *Neurological soft signs and brain morphology in first-episode schizophrenia*. Psychol Med, 2009. **39**(3): p. 371-9.
363. Thompson, J.M.,Gallagher, P.,Hughes, J.H., Watson, S., Gray, J.M., Ferrier, I.N., Young, A.H., *Neurocognitive impairment in euthymic patients with bipolar affective disorder*. Br J Psychiatry, 2005. **186**(1): p. 32-40.
364. Thompson, J.M., Gray, J.M., Hughes, J.H., Watson, S., Young, A.H., Ferrier, I.N., *Impaired working memory monitoring in euthymic bipolar patients*. Bipolar Disord, 2007. **9**(5): p. 478-89.
365. Tobar, S., Hazem, M., *A comparative profile of neurological soft signs (NSS) in first degree relatives of schizophrenia, and bipolar disorder*. Egypt. J. Neurol. Psychiatry Neurosurg, 2008. **45**(1): p. 129-36.
366. Tohen, M., Zarate, C.A.Jr., Hennen J, Khalsa, H.M., Strakowski, S.M., Gebre-Medhin, P., Salvatore, P., Baldessarini, R.J., *The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(12): p. 2099-107.

367. Tondo, L., Lepri, B., Baldessarini, R.J., *Suicidal risks among 2826 Sardinian major affective disorder patients*. Acta Psychiatr Scand, 2007. **116**(6): p. 419-28.
368. Torrent, C., Martinez-Aran, A., del Mar Bonnín, C., Reinares, M., Daban, C., Sole, B., Rosa, A.R., Tabares-Seisdedos, R., Popovic, D., Salamero, M., Vieta, E., *Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder*. J Clin Psychiatr, 2012. **73**(7): e899-905.
369. Torres, I.J., Bourdreau, V.G., *Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis*. Acta Psychiatr Scand, 2007. **116**(S434): p. 17-26.
370. Torres, I.J., DeFreitas, V.G., DeFreitas, C.M., Kauer-Sant'Anna, M., Bond, D.J., Honer, W.G., *Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode*. J Clin Psychiatry, 2010. **71**(9): p. 1234-42.
371. Townsend, J., Altshuler, L.L., *Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review*. Bipolar Disord, 2012. **14**(4): p. 326-39.
372. Tse, S.S., Walsh, A.E.S., *How does work work for people with bipolar affective disorder?* Occup Ther Int, 2001. **8**(3): p. 210-25.
373. Tu, P.C., Kuan, Y.H., Li, C.T., Su, T.P., *Structural correlates of trait impulsivity in patients with bipolar disorder and healthy controls: a surface-based morphometry study*. Psychol Med, 2017. **47**(7): p. 1292-9.
374. Urbanowitsch, N., Degen, Ch., Toro, P., Schroeder J., *Neurological Soft Signs in Aging, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease – The Impact of Cognitive Decline and Cognitive Reserve*. Front Psychiatry, 2015. **6**: 12.
375. Urosevic, S., Youngstrom, E.A., Collins, P., Jensen, J.B., *Association of age with reward delay discounting and response inhibition in adolescents with bipolar disorder*. J Affect Disord, 2016. **190**: p. 649-56.
376. Van den Eynde, F., Senturk, V., Naudts, K., Vogels, C., Bernagie, K., Thas, O., van Heeringen, C., Audenaert, K., *Efficacy of quetiapine for impulsivity and affective symptoms in borderline personality disorder*. J Clin Psychopharmacol, 2008. **28**(2): p. 147-55.
377. van Gorp, W.G., Altshuler, L., Theberge, D.C., Wilkins, J., Dixon, W., *Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence*. Arch Gen Psychiatry, 1998. **55**(1): p. 41-6.
378. van Os, J., Jones, P., Lewis, G., Wadsworth, M., Murray, R. *Developmental precursors of affective illness in a general population birth cohort*. Arch Gen Psychiatry, 1997. **54**(7): p. 625-31.
379. Vargas, C., Lopez-Jaramillo, C., Vieta, E. *A systematic literature review of resting state network-functional MRI in bipolar disorder*. J Affect Disord, 2013. **150**(3): p. 727-35.

380. Verdejo-Garcia, A., Bechara, A., Recknor, E.C., Perez-Garcia, M., *Negative emotion-driven impulsivity predicts substance dependence problems*. Drug Alcohol Depend, 2007. **91**(2-3): p. 213-9.
381. Victor, S.E., Johnson, S.L., Gotlib, I.H., *Quality of life and impulsivity in bipolar disorder*. Bipolar Disord, 2011. **13**(3): p. 303-9.
382. Vojta, C., Kinosian, B., Glick, H., Altshuler, L., Bauer, M.S., *Self-reported quality of life across mood states in bipolar disorder*. Compr Psychiatry, 2001. **42**(3): p. 190-5.
383. Vuchinich, R.E., Simpson, C.A., *Hyperbolic temporal discounting in social drinkers and problem drinkers*. Exp Clin Psychopharmacol, 1998. **6**(3): p. 292-305.
384. Wessa, M., Kollmann, B., Linke, J., Schoenfelder, S., Kanske, P., *Increased impulsivity as a vulnerability marker for bipolar disorder: evidence from self-report and experimental measures in two high-risk populations*. J Affect Disord, 2015. **178**: p. 18-24.
385. Whalen, P.J., Bush, G., McNally, R.J., Wilhelm, S., McInerney, S.C., Jenike, M.A., Rauch, S.L., *The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division*. Biol Psychiatry, 1998. **44**(12): p. 1219-28.
386. Whitty, P., Clarke, M., McTigue, O., Browne, S., Gervin, M., Kamali, M., Lane, A., Kinsella, A., Waddington, J., Larkin, C., O'Callaghan, E., *Diagnostic specificity and predictors of neurological soft signs in schizophrenia, bipolar disorder and other psychoses over the first 4 years of illness*. Schizophr Res, 2006. **86**(1-3): p. 110-7.
387. Wilson, S.P., Kipp, K., *The development of efficient inhibition: evidence from directed-forgetting tasks*. Dev Rev, 1998. **18**(1): p. 86-123.
388. Wilson, T.D., Dunn, E.W., *Self-knowledge: Its limits, value, and potential for improvement*. Annu Rev Psychol, 2004. **55**: p. 493-518.
389. Winstanley, C.A., Dalley, J.W., Theobald, D.E., Robbins, T.W., *Fractionating impulsivity: contrasting effects of central 5-HT depletion on different measures of impulsive behavior*. Neuropsychopharmacology, 2004. **29**(7): p. 1331-43.
390. Winstanley, C.A., Theobald, D.E., Dalley, J.W., Robbins, T.W., *Interactions between serotonin and dopamine in the control of impulsive choice in rats: therapeutic implications for impulse control disorders*. Neuropsychopharmacology, 2005. **30**(4): p. 669-82.
391. Winstanley, C.A., Theobald, D.E., Dalley, J.W., Cardinal, R.N., Robbins, T.W., *Double dissociation between serotonergic and dopaminergic modulation of medial prefrontal and orbitofrontal cortex during a test of impulsive choice*. Cereb Cortex, 2006. **16**(1): p. 106-14.
392. Wong, A.H., Vorugonti, L.N., Heslegrave, R.J., Awad, A.G., *Neurocognitive deficits and neurological signs in schizophrenia*. Schizophr Res, 1997. **23**(2): p. 139-46.

393. Woods, B.T., *Is schizophrenia a progressive neurodevelopmental disorder? Toward a unitary pathogenetic mechanism.* Am J Psychiatry, 1998. **155**(12): p. 1661-70.
394. Xu, T., Wang, Y., Li, Z., Huang, J., Lui, S.S., Tan, S.P., Yu, X., Cheung, E.F., He, M.G., Ott, J., Gur, R.E., Gur, R.C., Chan, R.C., *Heritability and familiarity of neurological soft signs: evidence from healthy twins, patients with schizophrenia and non-psychotic first-degree relatives.* Psychol Med, 2016. **46**(1): p. 117-23.
395. Yamasaki, H., LaBar, K.S., McCarthy, G., *Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion.* Proc Natl Acad Sci USA, 2002. **99**(17): p. 11447-51.
396. Yazici, A.H., Demir, B., Yazici, K.M., Gogus, A., *Neurological soft signs in schizophrenic patients and their nonpsychotic siblings.* Schizophrenia Research, 2002. **58**(2-3): p. 241-6.
397. Yechiam, E., Hayden, E.P., Bodkins, M., O'Donnell, B.F., Hetrick, W.P., *Decision making in bipolar disorder: a cognitive modeling approach.* Psychiatry Res, 2008. **161**(2): p. 142-52.
398. Yim, C.Y., Soczynska, J.K., Kennedy, S.H., Woldeyohannes, H.O., Brietzke, E., McIntyre, R.S., *The effect of overweight/obesity on cognitive function in euthymic individuals with bipolar disorder.* Eur Psychiatry, 2012. **27**(3): p. 223-8.
399. Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A., *A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity.* Br J Psychiatry, 1978. **133**(5): p. 429-35.
400. Zabala, A., Robles, O., Parellada, M., Moreno, D.M., Ruiz-Sancho, A., Burdalo, M., Medina, O., Arango, C., *Neurological soft signs in adolescents with first episode psychosis.* Eur Psychiatry, 2006. **21**(5): p. 283-7.
401. Zalla, T., Joyce, C., Szöke, A., Schürhoff, F., Pillon, B., Komano, O., Perez-Diaz, F., Bellivier, F., Alter, C., Dubois, B., Rouillon, F., Houde, O., Leboyer, M., *Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia.* Psychiatry Res, 2004. **121**(3): p. 207-17.
402. Zeeb, F.D., Robbins, T.W., Winstanley, C.A., *Serotonergic and dopaminergic modulation of gambling behavior as assessed using a novel rat gambling task.* Neuropsychopharmacology, 2009. **34**(10): p. 2329-43.
403. Zhao Q., Ma, Y.T., Lui, S.S., Liu, W.H., Xu, T., Yu, X., Tan, S.P., Wang, Z.R., Qu, M., Wang, Y., Huang, J., Cheung, E.F., Dazzan, P., Cha, R.C., *Neurological soft signs discriminate schizophrenia from major depression but not bipolar disorder.* Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr, 2013. **43**: p. 72-8.
404. Zhao, Q., Li, Z., Huang J., Yan, Ch., Dazzan, P., Pantelis, Ch., Cheung, E.F.C., Lui, S.S.Y., Chan, R.C.K., *Neurological Soft Signs Are Not "Soft" in Brain Structure and Functional Networks: Evidence From ALE Meta-Analysis.* Schizophr Bull, 2014. **40**(3): p. 626-41.

405. Zimmermann, M., Martinez, J.H., Young, D., Chelminski, I., Dalrymple, K., *Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale*. J Affect Disord, 2013. **150**(2): p. 384-8.
406. Zuckerman, M., *Psychobiology of personality*. 1991, Cambridge, UK: Cambridge University Press.
407. Zuckerman, M., Kuhlman, D.M., Joireman, J., Teta, P., Kraft, M., *A comparison of three structural models of personality: the big three, the big five and the alternative five*. J Pers Soc Psychol, 1993. **65**(4): p. 757-68.
408. Zuckerman, M., *Behavioral expression and biological bases of sensation seeking*. 1994, Cambridge, UK: Cambridge University Press.
409. Zuckerman, M., *Good and bad humors: biochemical bases of personality and its disorders*. Psychol Sci, 1995. **6**(6): p. 325-32.
410. Zuckerman, M., Kuhlman, D.M., *Personality and risk-taking: common biosocial factors*. J Pers, 2000. **68**(6): p. 999-1025.

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. Медицинска. 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 НАУЧНИ 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, Münte 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.
-

ПРИЛОЖЕНИЯ:

Приложение 1. Клинична карта

Клинична карта

1. Демографски данни:

- Пол:
- Възраст: .
- Образование:
- Професионална заетост:
работещ/а/
не работещ/а/
пенсионер по болест
пенсионер по възраст
учащ/а/
- Семейен статус:
семеен
несемеен
разведен/а/
вдовец/вдовица
брой бракове:
брой разводи:
брой деца:
местоживееене:
град
село

2. Наследственост:

- позитивна фамилна анамнеза за разстройства от биполярния спектър:
един от родителите
дватамата родители
брат
сестра
Роднина по майчина линия
роднини по бащина линия
- наличие на “особени” роднини - артистични, чешити, колоритни хора, обладани от политически амбиции, впускащи се в рисковани финансови дела
- ендокринни заболявания на родителите или близките роднини
мигрена
с аура
без аура

хипертиреоидизъм
хипотиреоидизъм
диабет
затлъстяване
сърдечносъдови
Са
друго

3. Придобити болести на индивида:

ендокринни, метаболитни и соматични заболявания

хипертиреоидизъм
хипотиреоидизъм
диабет
затлъстяване
болест на Wolfram
мигрена
 с аура
 без аура
съдова патология-хипертония, стенокардия
колагенози
язва
друго

- менархе
 преждевременно менархе
 късно менархе
- ранна менопауза

съпътстващи психични заболявания

- панически пристъпи/разстройство
- обесивно-компулсивно разстройство
- генерализирано тревожно разстройство
- гранично личностово разстройство
- дислексия, дискалкулция, подобни
- ХСДВ в зрялост
- друго

4. Съпътстваща и/или/ предхождаща /зло/употреба:

- на алкохол
- ПАВ /особено стимуланти - кокаин, амфетамини, марихуана/

5. Развитие до болестта:

бременност
патология на бременността
усложнено раждане

форцепс
вакуум екстрактор
родова асфиксия
перинатални усложнения
вродени малформации

календар на основните маркери на развитието

- Прохождане
 навреме
 забавено
- Проговаряне
 навреме
 забавено
 заекване
- контрол върху резервоарите

данни от препубертетното детско развитие :

- разгърнато или непълно хиперкинетично разстройство с дефицит на вниманието (диагностицирано или подозирано)
- хипертермичен гърч/ове в бебешка и ранна детска възраст
- инхибираност/тревожност при раздяла
- емоционална лабилност
- “ранен” пубертет
- хиперсексуалност
- бягства от: училище и от къщи
- агресивност и противообществени прояви
- злоупотреба с:
 ПАВ
 алкохол
- рискови хобита/спортове/
- опити за самоубийство в тази възраст
 начин на реализиране

6. Развитие на болестта:

- начало на първия епизод:
 възраст:
 изява:
 внезапна
 постепенна
- брой на депресивните/манийните/смесените епизоди:
 един
 два
 три
 повече
- сезонност

- да
- не
- изразени дневни колебания
 - обостряне на депресивитета/тревожността/нарушената активност в късно следобед/вечер
 - облекчаване на депресивитета/тревожността/нарушената активност в късно следобед/вечер
 - липсва
- суицидни опити
 - не
 - да
 - брой
 - начин на извършване

7. Степен на инвалидизация в резултат на болестта:

- пътно-транспортни произшествия, свързани с употреба на алкохол/ПАВ или поради рисково шофиране
- противообществени прояви
 - хулиганство
 - побои
 - кражби
- спад в училището и следването
 - разваляне на успеха в училище
 - преместване в друг клас
 - преместване в друго училище
 - изключване от училище
 - отлагане на изпитите във ВУЗ
 - прекратяване на следването
 - загуба на студентски права
- спад в професионалните постижения
 - чести отсъствия от работа
 - чести смени на работно място
 - преминаване на по-ниско квалифицирана работа спрямо съответното образование
 - уволнение/я/ от работа

8. Ремисии:

- брой
- качество
 - пълноценни
 - с резидуални симптоми/честа промяна в настроението, наличие на повишена тревожност, наличие на промяна в апетита, присъствие на суицидни идеи, наличие на промени в психомоториката, наличие на промяна в съня/
 - с алтерниране

Приложение 2. Скала на Hamilton за оценка на депресивни симптоми

ОЦЕНЪЧНА СКАЛА НА ХАМИЛТЪН ЗА ДЕПРЕСИЯ

ИНИЦИАЛИ ПАЦ.: _____ **№ НА ПАЦ.:** _____

ИНТЕРВЮИРАЩ: _____ **ДАТА:** _____
Д Д ММ Г Г

1. Депресивно настроение (Чувство на тъга, безнадеждност, безпомощност, обезцененост):

само при запитване – 0

спонтанно изразено от пациента – 2

проличава от поведението (напр. лицев израз, поза на тялото, глас, склонност към плач)
– 3

във вербалната и невербалната си комуникация пациентът изразява почти непрекъснато тези състояния – 4

2. Чувство за виновност:

няма – 0

самообвинения; смята, че е разочаровал хората около себе си – 1

чувство на вина или размишления върху предишни грешки и “грехове” – 2

сегашната болест се преценява като наказание; налудност за греховност – 3

обвиняващи или заплашващи слухови или зрителни халюцинации – 4

3. Суицид

няма – 0

пресищане или досада от живота (taedium vitae) – 1

желание за смърт, мисли за собствената смърт – 2

мисли за самоубийство или съответното поведение – 3

опити за самоубийство (всеки сериозен опит = 4) – 4

4. Разстройства в заспиването:

няма – 0

понякога (повече от половин час) – 1

редовно – 2

5. Разстройства в продължителността на съня:

няма – 0

пациентът се оплаква от неспокоен или разстроен сън – 1

събуждане нощем, съотв. ставане (ако не е само за уриниране или дефекация) – 2

6. Разстройства на съня сутрин:

няма – 0

преждевременно събуждане, но с повторно заспиване – 2

преждевременно събуждане без повторно заспиване – 3

7. Работа и други дейности:

няма смущения – 0

смята се неспособен за работа, изчерпан или без сили за обичайните си дейности (работа или хоби) – 1

загубил е интерес към обичайните си дейности (работа или хоби); трябва да се насилва; сам говори за това и то личи по неговата апатичност, нерешителност и неочаквани промени в решенията – 2

отделя по-малко време за работите си или работи по-малко; при стационарно лечение се дава оценка 3, когато пациентът участва в занимания по-малко от три часа;

изключително домакинска работа в отделението – 3

преустановил е работа поради сегашното си заболяване; при стационарно лечение се поставя оценка 4, когато пациентът не взема участие в никакви занимания освен в домакинската работа в отделението или когато пациентът извършва домакинската работа с чужда помощ – 4

8. Депресивна ретардираност (забавеност на мисленето и говора, слабост на концентрацията, редуцирана моторика):

няма – 0

слабо засягане при експлорацията – 1

явно засягане при експлорацията – 2

затруднена експлорация – 3

изразен ступор – 4

9. Възбуда:

няма – 0

тревога, безпокойство – 1

барабани с пръсти, играе си с косата и пр. – 2

ходи насам-натам, не може да седи спокойно – 3

кърши ръце, гризе нокти, скубе си косата, хапе си устните и т.н. – 4

10. Тревожност – психична:

няма – 0

субективно напрежение и раздразнителност – 1

безпокои се за дреболии – 2

безпокойство, изразяващо се в израза на лицето и в начина на говорене – 3

спонтанно говори за тревожност – 4

11. Тревожност – соматична (телесни придружаващи тревожността явления като сухота в устата, газове, храносмилателни разстройства, диария, колики, оригване; сърцебиене; главоболие; хипервентилация, въздишки; палакиурия; изпотяване):

няма – 0

слаба – 1

умерена – 2

силна – 3

екстремна (пациентът е неработоспособен) – 4

12. Телесни симптоми – гастроинтестинални:

няма – 0

липса на апетит, но яде без покана; усещане за тежест в стомаха – 1

трябва да бъде подканван да се храни; иска или се нуждае от слабителни или други стомашно-чревни препарати – 2

13. Телесни симптоми – общи:

няма – 0

усещане за тежест в крайниците, гърба или главата; болки в гърба, главата и мускулите; загуба на работна сила, изтощаемост – 1

при всяка видима проява на подобен симптом се дава оценка 2 – 2

14. Сексуални нарушения – напр. загуба на либидо, разстройства на менструацията и пр.

няма – 0

слаби – 1

силно изразени – 2

15. Хипохондрия:

няма – 0

изострено самонаблюдение по отношение на тялото – 1

пълно ангажиране с безпокойство за собственото здраве – 2

многобройни оплаквания, търси помощ и пр. – 3

хипохондрични налудности – 4

16. Загуба на тегло (оценява се или “а”, или “б”):

а – от анамнезата:

няма – 0

загуба на тегло, вероятно дължаща се на сегашното заболяване – 1

сигурна загуба на тегло – 2

б- при загуба на тегло след ежеседмично претегляне в клиниката:

по-малко от половин килограм седмично – 0

повече от половин килограм седмично – 1

повече от един килограм седмично – 2

17. Съзнание за болест:

пациентът разбира, че е депресивен и болен – 0

признава заболяването си, но го отдава на лошо хранене, климат, преумора от работата, вирус, нужда от почивка и пр. – 1

отрича заболяване – 2

18. Дневни колебания:

а – посочете дали симптомите са изразени по-силно сутринта или вечерта:

няма дневни колебания – 0

симптомите са по-изразени сутрин – 1

симптомите са по-силно изразени вечер – 2

б – когато има колебания, определете силата им:

няма – 0

слаби – 1

силни – 2

19. Деперсонализация, дереализация – напр. усещане за нереалност, нихилистични

идеи:

няма – 0

слабо изразени – 1

умерено изразени – 2

силно изразени – 3

екстремни (пациентът е неспособен за дейност) – 4

20. Параноидни симптоми:

няма – 0

недоверчивост – 1

идеи за отношение – 2

налудности за отношение и преследване – 3

21. Натрапливи симптоми:

няма – 0

слабо изразени – 1

силно изразени – 2

Приложение 3. Скала на Young за оценка на манийни симптоми

СКАЛА ЗА ОЦЕНКА НА МАНИЯ

1. Повишено настроение

0 – Липсва

1 – Вероятно или леко повишено при насочено разпитване

2 – Ясно доловима субективна приповдигнатост; оптимистично, самоуверено; весело; съответно на съдържанието на разговора

3 – Приповдигнато, несъответно на съдържанието на разговора; шеговито

4 – Еуфорично; несъответен смях; пеене

2. Увеличена двигателна активност / енергия

0 – Липсва

1 – Субективно увеличена

2 – Оживеност; увеличено жестикулиране

3 – Експесивна енергичност; епизодична хиперактивност; неспокойствие (може да бъде успокоена)

4 – Двигателна възбуда; постоянна хиперактивност (не може да бъде успокоена)

3. Сексуална ангажираност

0 – Нормална, неповишена

1 – Вероятно или леко повишена

2 – Ясно доловимо субективно повишаване при разпитване

3 – Спонтанно говорене за секс; задълбочаване на сексуални теми; хиперсексуалност според самооценката

4 – Неприкрити сексуални действия (към пациенти, персонал, интервюиращ)

4. Сън

0 – Не съобщава за намаляване на съня

1 – Спи с до 1 час по-малко от нормалната продължителност

2 – Спи с над 1 час по-малко от нормалната продължителност

3 – Съобщава за намалена потребност от сън

4 – Отрича необходимост от сън

5. Раздразнителност
- 0 – Липсва
 - 2 – Субективно увеличена
 - 4 – Епизодична раздразнителност по време на интервюто; скорошни епизоди на гняв и сърдене при отбрана
 - 6 – Честа раздразнителност по време на интервюто; краткост; рязкост през цялото време
 - 8 – Враждебност; нежелание за съдействие: интервюто невъзможно
6. Реч (бързина и количество)
- 0 – Липсва увеличение
 - 2 – Усеца се приказливост
 - 4 – Епизодично увеличаване на темпото или количеството, свръхприказливост на моменти
 - 6 – Напор на думи; трайно увеличено темпо или количество; прекъсването е затруднено
 - 8 – Застигащи думи; невъзможност за прекъсване; постоянно говорене
7. Разстройство на речта/мисленето
- 0 – Отсъства
 - 1 – Обстоятелственост; лека отвлекаемост; ускорено мислене
 - 2 – Отвлекаемост; губи си мисълта; честа смяна на темата; препускащи мисли
 - 3 – Полет на идеи; непоследователност; затруднена разбираемост; римуване, ехолалия
 - 4 – Несвързаност; комуникацията невъзможна
8. Съдържание
- 0 – Нормално
 - 2 – Трудно осъществими планове, нови интереси
 - 4 – Специален проект/и; свръхрелигиозност
 - 6 – Идеи за величие, преследване или отношение
 - 8 – Налудности: халюцинации

9. Обезпокояващо/агресивно поведение

- 0 – Липсва; налице е съдействие
- 2 – Сарказъм; епизодично повишаване на тон; предпазливост
- 4 – Изисквания; заплахи при отбрана
- 6 – Заплахи към интервюиращия; викане; затруднено интервю
- 8 – Нападателност; разрушителност; интервюирането е невъзможно

10. Външен вид

- 0 – Подходящо облекло и външен вид
- 1 – Минимално занемаряване
- 2 – Лошо поддържан вид; умерена занемареност; прекомерно обличане
- 3 – Занемареност; частично обличане; крещящ, показан грим
- 4 – Пълна запуснатост: украсяване, странен стил на обличане

11. Критичност

- 0 – Налице; признава наличие на болест: съгласява се с необходимостта от лечение
- 1 – Признава възможността за налично заболяване
- 2 – Признава промяна в поведението, но отрича наличие на болест
- 3 – Приема, че може да има отклонения в поведението, но отрича наличието на болест
- 4 – Отрича каквато и да била промяна в поведението

Насоки за оценяване на твърденията:

- Цел на всяко от твърденията е да се оцени тежестта на съответната абнормност у пациента. Когато се дават по няколко определителя за конкретно ниво на тежест, необходимо е наличието само на един от тях, за да се даде съответната оценка.
- Предложените определители са само насочващи. Те могат да бъдат игнорирани, ако това е необходимо за указване на тежестта, макар че този подход следва да е изключение, а не правило.
- След като вече е добит опит със скалата е възможно и дори препоръчително оценяването между точките (с цели или половин оценки). Това е особено полезно, когато тежестта на конкретно твърдение при конкретния пациент не следва прогресията, посочена в определителите.

Приложение 4. Тест на Stroop

ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО
ЗЕЛЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО
СИНЬО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО
ЧЕРВЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО
СИНЬО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО
СИНЬО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО
СИНЬО	ЗЕЛЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО
СИНЬО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	СИНЬО
СИНЬО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	СИНЬО
ЧЕРВЕНО	СИНЬО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИНЬО	ЗЕЛЕНО

ЧЕРВЕНО	СИЊО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИЊО
ЗЕЛЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИЊО	ЗЕЛЕНО
СИЊО	ЧЕРВЕНО	СИЊО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЗЕЛЕНО	СИЊО	ЧЕРВЕНО	ЧЕРВЕНО	СИЊО
ЧЕРВЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИЊО	ЗЕЛЕНО
СИЊО	ЗЕЛЕНО	СИЊО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	СИЊО	ЗЕЛЕНО	СИЊО	ЗЕЛЕНО
СИЊО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИЊО	ЧЕРВЕНО	СИЊО
СИЊО	ЗЕЛЕНО	ЗЕЛЕНО	СИЊО	ЗЕЛЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИЊО	ЧЕРВЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	СИЊО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИЊО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	СИЊО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО
СИЊО	СИЊО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЗЕЛЕНО	СИЊО	СИЊО
СИЊО	СИЊО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИЊО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИЊО	СИЊО
ЧЕРВЕНО	СИЊО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО
ЗЕЛЕНО	ЧЕРВЕНО	ЗЕЛЕНО	СИЊО	ЗЕЛЕНО

Приложение 5. Тест на Kirby

1. Какво предпочитате да получите - 54 лв. днес или 55 лв. след 117 дни?
 - а. 54 лв. днес
 - б. 55 лв. след 117 дни

2. Какво предпочитате да получите - 55 лв. днес или 75 лв. след 61 дни?
 - а. 55 лв. днес
 - б. 75 лв. след 61 дни

3. Какво предпочитате да получите - 19 лв. днес или 25 лв. след 53 дни?
 - а. 19 лв. днес
 - б. 25 лв. след 53 дни

4. Какво предпочитате да получите - 31 лв. днес или 85 лв. след 7 дни?
 - а. 31 лв. днес
 - б. 85 лв. след 7 дни

5. Какво предпочитате да получите - 14 лв. днес или 25 лв. след 19 дни?
 - а. 14 лв. днес
 - б. 25 лв. след 19 дни

6. Какво предпочитате да получите - 47 лв. днес или 50 лв. след 160 дни?
 - а. 47 лв. днес
 - б. 50 лв. след 160 дни

7. Какво предпочитате да получите - 15 лв. днес или 35 лв. след 13 дни?
 - а. 15 лв. днес
 - б. 35 лв. след 13 дни

8. Какво предпочитате да получите - 25 лв. днес или 60 лв. след 14 дни?
- а. 25 лв. днес
 - б. 60 лв. след 14 дни
9. Какво предпочитате да получите - 78 лв. днес или 80 лв. след 162 дни?
- а. 78 лв. днес
 - б. 80 лв. след 162 дни
10. Какво предпочитате да получите - 40 лв. днес или 55 лв. след 62 дни?
- а. 40 лв. днес
 - б. 55 лв. след 62 дни
11. Какво предпочитате да получите - 11 лв. днес или 30 лв. след 7 дни?
- а. 11 лв. днес
 - б. 30 лв. след 7 дни
12. Какво предпочитате да получите - 67 лв. днес или 75 лв. след 119 дни?
- а. 67 лв. днес
 - б. 75 лв. след 119 дни
13. Какво предпочитате да получите - 34 лв. днес или 35 лв. след 186 дни?
- а. 34 лв. днес
 - б. 35 лв. след 186 дни
14. Какво предпочитате да получите - 27 лв. днес или 50 лв. след 21 дни?
- а. 27 лв. днес
 - б. 50 лв. след 21 дни

15. Какво предпочитате да получите - 69 лв. днес или 85 лв. след 91 дни?

- а. 69 лв. днес
- б. 85 лв. след 91 дни

16. Какво предпочитате да получите - 49 лв. днес или 60 лв. след 89 дни?

- а. 49 лв. днес
- б. 60 лв. след 89 дни

17. Какво предпочитате да получите - 80 лв. днес или 85 лв. след 157 дни?

- а. 80 лв. днес
- б. 85 лв. след 157 дни

18. Какво предпочитате да получите - 24 лв. днес или 35 лв. след 29 дни?

- а. 24 лв. днес
- б. 35 лв. след 29 дни

19. Какво предпочитате да получите - 33 лв. днес или 80 лв. след 14 дни?

- а. 33 лв. днес
- б. 80 лв. след 14 дни

20. Какво предпочитате да получите - 28 лв. днес или 30 лв. след 179 дни?

- а. 28 лв. днес
- б. 30 лв. след 179 дни

21. Какво предпочитате да получите - 34 лв. днес или 50 лв. след 30 дни?

- а. 34 лв. днес
- б. 50 лв. след 30 дни

22. Какво предпочитате да получите - 25 лв. днес или 30 лв. след 80 дни?

- а. 25 лв. днес
- б. 30 лв. след 80 дни

23. Какво предпочитате да получите - 41 лв. днес или 75 лв. след 20 дни?

- а. 41 лв. днес
- б. 75 лв. след 20 дни

24. Какво предпочитате да получите - 54 лв. днес или 60 лв. след 111 дни?

- а. 54 лв. днес
- б. 60 лв. след 111 дни

25. Какво предпочитате да получите - 54 лв. днес или 80 лв. след 30 дни?

- а. 54 лв. днес
- б. 80 лв. след 30 дни

26. Какво предпочитате да получите - 22 лв. днес или 25 лв. след 136 дни?

- а. 22 лв. днес
- б. 25 лв. след 136 дни

27. Какво предпочитате да получите - 20 лв. днес или 55 лв. след 7 дни?

- а. 20 лв. днес
- б. 55 лв. след 7 дни

Приложение 6. Скала за импулсивност на Barratt

СКАЛА НА БАРАТ ЗА ИМПУЛСИВНОСТ – 11А

Номер на участника: _____

Дата: ____ / ____ / ____

Инициали на изследвателя: _____

Инструкции: Различни хора мислят и действат по различен начин в разни ситуации.

Искаме да ви зададем няколко въпроса относно начините по които мислите и действате.

За всяка от по-долните точки, моля да ни дадете отговора, който е най-близък до начина по който бихте постъпили или мислили. Използвайте отговорите *рядко/никога, от време на време, често, и почти винаги/винаги* за да отговорите на всяка точка.

1 – Рядко/ Никога

2 – От време на време

3 – Често

4 – Почти винаги / Винаги

	1	2	3	4
1. Планирам задачите си внимателно	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Правя неща, без да мисля	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Безотговорен съм	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Имам будна мисъл	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Планирам пътуванията си предварително	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Умея да се самоконтролирам	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Концентрирам се лесно	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Редовно пестя	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Трудно ми е да седя на едно място дълго време	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Премислям всичко внимателно	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Планирам сигурно работите си	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Говоря без да мисля	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

- | | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| 13. Обичам да мисля за трудни и сложни неща | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 14. Често сменям работата си | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 15. Върша импулсивни неща | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 16. Бързо ми доскучава когато решавам проблеми | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 17. Регулярно ходя на лекарски и зъболекарски прегледи | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 18. Реагирам спонтанно | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 19. Здравомислец съм | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 20. Сменям често жилището си | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 21. Купувам си неща импулсивно | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 22. Свършвам това което започна | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 23. Движа се и ходя бързо | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 24. Решавам проблемите си на принципа проба - грешка | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 25. Харча повече отколкото изкарвам | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 26. Говоря бързо | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 27. Разсейвам се докато мисля | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 28. Повече ме интересува настоящето, а не бъдещето | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 29. Неспокоен съм по време на лекции или разговори | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| 30. Планирам за в бъдеще | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Приложение 7. Хайделбергска скала за меки неврологични белези

МЕКИ НЕВРОЛОГИЧНИ БЕЛЕЗИ

- 0 – Пациентът няма или има незабележими затруднения при изпълнение на задачите
- 1 – леки, едва доловими или краткотрайни непостоянни проблеми
- 2 – видими затруднения при изпълнение на задачите
- 3 – изразени затруднения, постоянни проблеми или пълна невъзможност за изпълнение на задачите

При нормално изпълнение, но наличие на явна ляво/дясна асиметрия се дава оценка 1

1. Походка

0 – липса на проблеми

1 – намалени или засилени физиологични синкинезии; след няколко крачки общото впечатление е на нединамична или периодично нарушена походка

2 – една или две характеристики явно променят походката, т.е. малки стъпки, големи крачки, едва доловими физиологични синкинезии, загуба на ритъм

3 – несигурна походка, провлачване на краката или силно изразена липса на координация, които нарушават походката

2. Тандемно ходене

Първо с отворени после със затворени очи. Лекарят има право да демонстрира теста.

0 – пациентът има загуба на баланс със затворени очи, но с отворени очи има леки затруднения

1 - значителни проблеми с баланса, отклонения от правата линия даже с отворени очи

3. Дясно/лява ориентация

Ръцете на пациента трябва да бъдат сложени до тялото. Лекар-пациент – един срещу друг.

а) Пипнете дясната си мишница с показалеца на лявата си ръка

б) Пипнете десния си палец с показалеца на лявата си ръка

в) Пипнете дясната ми ръка с показалеца на лявата си ръка

г) Пипнете лявата ми ръка с показалеца на лявата си ръка, а сега дясната ми ръка

0 – изпълнява а) и б) без колебание – в) и г) с леко колебание

1 – леко колебание при а) и б). Веднага коригира сам грешки при изпълнението на в) и г)

2 – изразено колебание при а) и б); сам коригира спонтанно грешки при а) и б); грешно изпълнение при в) и г)

3 – грешки при посочването при а) и б)

4. Тест с държане на ръце пред тялото

Лекарят демонстрира теста – краката един до друг, ръцете опънати пред тялото, разперени пръсти, затворени очи.

0 – в рамките на 1-2 мин не се наблюдават проблеми

1 – леки отклонения, т.е. движение на пръстите, лекостепенна пронация, леко изразено спадане на ръката

2 – нарушенията от 1 са по-силно изразени или и двете са налични

3 – първоначалната поза не може да бъде задържана повече от няколко секунди.

Различна комбинация от нарушения при изпълнението, явно отпускане на ръката, движение на пръстите и пронация

5. Носо-показалечна проба

Първо със затворени после с отворени очи.

0 – изпълнява пробата точно и уверено

1 – леки коригиращи движения или лека неточност при показването, т.е. докосване на страната на носа със затворени очи

2 – при изпълнение със затворени очи – трудности при достигането на целта и/или неточност при докосването. При изпълнение с отворени очи пробата се изпълнява с лекота

3 - даже с отворени очи има трудности при достигането на целта и неточност при докосването

6. Тест на Ozeretzki

Лекарят демонстрира теста и го прави няколко пъти заедно с пациента. Ръцете опънати пред тялото, юмрук в дясната ръка, отворена лява ръка, двете в юмрук, отворена дясна ръка, лява в юмрук. Първо с отворени после със затворени очи.

0 – след кратко упражняване изпълнява теста правилно

1 – при бързо изпълнение – само няколко елемента от теста се изпълнява правилно, наблюдават се прекъсвания от грешки на ръцете, загуба на ритъм или забавяне на темпото

2 – даже при бавно изпълнение само няколко елемента от теста се изпълняват правилно. Наблюдава се загуба на координацията на ръцете, но основният модел на теста е правилен

3- даже след като тестът е демонстриран бавно, пациентът не може да изпълни нито един правилен елемент; изпълнението слабо корелира с демонстрираното

7. Диадихокинеза

Ръцете трябва да са на нивото на главата. Първо с отворени, после със затворени очи

0 – действието се изпълнява плавно и точно

1 – леки грешки, т.е. загуба на ритъм, изкривени пристъпи – особено 4-ти и 5-ти

- 2 - множество грешки, т.е. прекъсвания, постепенно промяна в позицията на ръцете
- 3 – изпълнението рязко се влошава след няколко секунди, силно изразено нарушение на координацията; даже при бавно изпълнение движението е неритмично

8. Пронация/ супинация

Лекарят демонстрира теста. Първо с отворени, после със затворени очи

- 0 – бързо, правилно изпълнение. Леко забавяне с недоминантната ръка не е сигнификантно
- 1 – при бързо темпо се появяват грешки или паузи в изпълнението или ръцете не се ротират напълно. Изпълнението бавно се подобрява
- 2 – затруднения и леки грешки при бавно изпълнение
- 3 – чести груби грешки

9. Опозиция пръст-палец

Пациентът трябва да е седнал. Лекарят демонстрира теста. Ръцете трябва да са сложени върху бедрата. Първо дясна, после лява ръка. Ако в началото пациентът допусне грешка, лекарят трябва да покаже теста отново. Първо с отворени, после със затворени очи.

- 0 – изпълнението е плавно и сигурно
- 1 – прекъсвания на ритъма; бавно изпълнение; разлика в двете ръце; единични грешки
- 2 – неувереност в изпълнението и започване на теста отначало; последователността на пръстите е неправилна
- 3 – даже бавно тестът не може да бъде завършен

10. Огледални движения

- 0 – липса на доловими огледални движения
- 1 – леки активни мускулни съкращения се явяват епизодично (появата на пасивно предадени движения или тремор е несигнификантно)
- 2 – чести, явни мускулни съкращения на единични пръсти
- 3 – явяват се сходни движения на тези, изпълнявани от изследваната ръка

11. Дискриминативни способности (две точки)

Започва се с 3 мм, после 4, 5, 6 мм докато пациентът усети две точки. Надеждността на теста се проверява с 0 мм.

- 0 – прагът е 3,5 мм или по-малък
- 1 – 6 мм или по-малко
- 2 – 10 мм или по-малко
- 3 - повече от 10 мм

12. Графестезия

Върху лист хартия са нарисувани – буквата Х, кръг, квадрат и цифрата 3. Показват се на пациента. При рисуването пациентът трябва да е със затворени очи, размерът на символите трябва да е около 3 см. Рисуват се – дясна длан-квадрат; лява длан – Х; дясна

длан – кръг; лява длан – квадрат; дясна длан – X; лява длан – 3; дясна длан – кръг; лява длан – 3.

0 – разпознава всички символи

1 – нерешителност; веднага коригира грешките сам; само една грешка

2 – 2 или 3 грешки

3 – повече от три грешки

13. Тест лице-ръка

Пациентът слага ръцете си с дланите надолу върху бедрата си. Лекарят докосва първо дясната буза на пациента, после лявата ръка, после лявата буза, после дясната ръка. Лекарят докосва първо дясната половина на челото, после дясната ръка, после лявата половина на челото, после лявата ръка. Следва 5 сек интервал лекарят докосва едновременно двете бузи, после двете ръце. При първата грешка на едновременно докосване, лекарят трябва да попита „Само там?“, ако пациентът коригира сам грешката си, не се брой за грешка.

0 – всички докосвания се разпознават лесно

1- не разпознава едно двойно докосване

2 – не разпознава 2-3 двойни докосвания

3 – 4 или повече грешки, по-специално единични докосвания

14. Стереогнозия

5 монети – монета 1 е най-малката, монета 5 е най-голямата, монетите не се показват на пациента, правят се 6 опита в следната последователност:

а) дясна ръка – монети 1, 4, 2/ лява ръка – монети 4, 1, 2

б) дясна ръка – монети 2, 1, 4/ лява ръка – монети – 2, 4, 1

0 – разпознава всички монети. Две или по-малко грешки

1 - допускане на грешка при монети със сходен размер (напр. 2 и 4)

2 – допускане на грешка при монети с явно различен размер (напр. 1 и 4), но пациентът разпознава някои от монетите

3 – не разпознава монетите. Пациентът отгатва отговорите

15. Тест юмрук-страна-длан

Лекарят демонстрира теста, последователност – юмрук – страна на длан – длан, тестът се прави с лява и дясна ръка, първо с отворени после със затворени очи. Ако пациентът направи грешка в началото лекарят трябва да направи теста заедно с пациента отново.

0 – бързо, безпроблемно изпълнение

1 – бавно изпълнение; понякога слага юмрукът на страни; прави паузи

2 – понякога последователността е неправилна

3 – няма правилно изпълнен елемент

16. Реч и артикулация

0 – изреченията се изговарят бързо и плавно

1 – единични грешки при произнасянето; единични обърквания на срички остават при повторението

2 – множество обърквания на срички; промяна в последователността на думите

3 – изречението е очевидно грешно