

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ „ПРОФ. ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“
ВАРНА
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА
КАТЕДРА ПО ПСИХИАТРИЯ И МЕДИЦИНСКА ПСИХОЛОГИЯ**

Лъчезар Георгиев Хранов

**ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ НЯКОИ КЛИНИЧНИ
И ПСИХОЛОГИЧНИ АСПЕКТИ
НА БИПОЛЯРНОТО АФЕКТИВНО РАЗСТРОЙСТВО**

АВТОРЕФЕРАТ

Научна специалност: 03.01.20 - психиатрия

ВАРНА, 2015

Дисертационният труд съдържа 180 страници, 15 таблици и 11 фигури.

Библиографията обхваща 749 източника: 27 на кирилица и 722 – на латиница. 129 (17,2%) от източниците са публикувани през периода 2010–2015 г.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за защита на заседание на Катедра психиатрия и медицинска психология – ФМ на МУ, Варна (17. 12. 2015).

Защитата на дисертационния труд ще се състои на
.....
на открито заседание на Научно жури, съгласно заповед
на Ректора на МУ, Варна.

Материалите по защитата са публикувани на интернет-страницата на Медицински университет – Варна.

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

На баща ми. На синовете ми.

СЪДЪРЖАНИЕ

Използвани съкращения.....	6
А. ВЪВЕДЕНИЕ И ОБЩ ОБЗОР	8
1. Въведение.....	8
2. Някои препратки към историята на проблема	9
3. Диагностични и класификационни проблеми.....	10
4. Понятие за спектър.....	11
Б. ОБЩА МЕТОДОЛОГИЯ, ЦЕЛ, МАТЕРИАЛ, МЕТОДИ	13
1. Обща теоретична постановка.....	13
2.Цел.....	14
4. Общ подход към целта.....	15
5. Клиничен материал	15
6. Методи	16
А. Дескриптивна статистика.....	16
Б. Методи за проверка на хипотези	16
В. Корелации	17
В. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ И РЕЗУЛТАТИ.....	17
1. Отложена правилна диагноза на БАР.....	17
2. ГДЕ в рамките на БАР; скрит биполяритет при УПД.....	18
3. Тревожност при БАР	27
4. Суицидалитет при БАР	29
5. Коморбидитет при БАР.....	30
6. Темперамент и БАР	34
7. Импулсивност и БАР.....	41
8. Когнитивни особености/промени при БАР.....	45

9. Меки неврологични признаци при БАР	49
10. Креативност.....	52
Г. ОБСЪЖДАНЕ.....	55
1. Закъсняваща диагностика на БАР.....	55
2. „Биполярна“ депресия; неразкрита биполярност при „униполярна“ депресия	56
3. Тревожност при БАР.....	59
4. Суицидалитет при БАР	60
5. Коморбидитет при БАР	61
а) соматичен коморбидитет	61
б) тревожни разстройства	62
в) обсессивно-компулсивно разстройство	62
6. Темперамент и БАР.....	62
7. Импулсивност и БАР	65
8. Когниция при БАР	66
9. Меки неврологични признаци при БАР	67
10. Креативност и БАР	68
ИЗВОДИ	71
ПРИНОСИ.....	72
ОГРАНИЧЕНИЯ.....	73
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	73
AN INVESTIGATION OF SOME CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER.....	74
НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, ПОСТЕРИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	78

Използвани съкращения

БАР – биполарно афективно разстройство
ГДЕ – голям депресивен епизод
ГТР – генерализирано тревожно разстройство
ЗК – здрави контроли
(Х)М/СМ – (хипо)маниен/смесен епизод
МДЛ – манийно-депресивна лудост
МДП – манийно-депресивна психоза
МКБ-10 – Международна класификация на болестите, 10^{-та} редакция
МНП – меки неврологични признаци
ОКР – obsесивно-компулсивно разстройство
ПАВ – психоактивни вещества
ПР – паническо разстройство
СР – съотношение на риска
СТ – социална тревожност
УПД – униполарна депресия
ЦНС – централна нервна система
5-НТ – 5-hydroxytryptamine
5-HTTLPR – 5-Hydroxytryptamine-Transporter-Linked Polymorphic Region
AUC – Area Under the Curve
BAT – Bourdon Attention Test
BIS-11 – The Barratt Impulsiveness Scale
BISS – Bipolar Inventory Symptoms Scale
BRIDGE – Bipolar Disorders: Improving Diagnosis, Guidance and Education Study
CGI-S – Clinical Global Impression – Severity
CNI – Cambridge Neurological Inventory
DB – Digit Backwards
DSM-IV-TR/5 – Diagnostic and Statistical Manual, 4th (text-revised)/5th revision
DSST – Digit Symbol Substitution Test
HAM-D – Hamilton Depression Rating Scale
HCL-32 – Hypomania/Mania Symptom Checklist
ICOCS – Международен колеж по obsесивно-компулсивен спектър
LMT – Luria’s Memory Test
MDQ – Mood Disorder Questionnaire
M.I.N.I. 6.0.0. – Mini International Neuropsychiatric Interview, 6th revision
(s/f)MRI – (structural/functional) Magnetic Resonance Tomography
(структурна/функционална) магнитно-резонансна томография
NES – Neurological Evaluation Scale
ROC – Receiver Operating Characteristic
RPM – Raven’s Progressive Matrices
SAI-R – self-assessed intelligence - revised

SCID – Structured Clinical Interview for DSM Disorders

SCWT – Stroop Colour and Word Test

SE – standard error

SPSS – Statistical Package for Social Sciences

STAI – State-Trait Anxiety Inventory

TEMPS-A – Temperament Evaluation of Memphis-Pisa-San Diego

– Autoquestionnaire

TMT-A/B – Trail Making Test, part A/B

UPPS Impulsivity Scale – Urgency, Premeditation, Perseverance, Sensation seeking

Скала за импулсивно поведение, базирана
върху 4-факторен модел за личността (неотложност, предварително обмисляне,
персеверане, търсене на силни усещания)

YMRS – Young Mania Rating Scale

А. ВЪВЕДЕНИЕ И ОБЩ ОБЗОР

1. Въведение

Биполярната афективна болест занимава умовете на мислители, изследователи и клиницисти почти 2000 години. И днес, обаче, диагностиката на БАР поставя редица все още нерешени проблеми пред клинициста, който се лута между неразпознаване и свръхдиагностициране, тъй като дефинирането на разстройството се опира почти изцяло върху „напречна“, моментна феноменология. Независимо от постепенно ускоряващия се напредък в изучаването и разбирането на биполярната болест, тя ни представя най-странните и нелогични изключения от категориалния подход в системата DSM: болестта се дефинира чрез манийни симптоми с различна тежест, а пациентите прекарват далече по-значителна част от живота си в депресия; границите между БАР I и БАР II се определят чрез нивото на увреждане; границите между БАР I и шизоафективното разстройство се определят чрез прецизиране на времето на поява на психотични симптоми в/извън афективния епизод + “конгруентността” им спрямо настроението.

Същевременно, в наши дни вече са натрупани богати емпирични данни от многопосочни проучвания, които прогресивно подкопават традиционното, шаблонно възприемане на БАР като епизодично “чисто емоционално” разстройство на зрялата възраст с периоди на добро психично здраве, обратимост на всички болестни прояви и относително пълноценно функциониране между епизодите на (хипо)мания и депресия. Наблюдаваните в ежедневната практика големи интериндивидуални (а с времето – и интраиндивидуални) вариации в симптоматиката и хода на психичните разстройства поставят под въпрос валидността на всяка диагностична психиатрична категория и това е основната причина за постепенното утвърждаване на концепцията за спектър, която приема за даденост, че границите между категориите са несигурни.

Спектърът може да бъде дефиниран като амплитуда свързани състояния, т. е. не като единно разстройство, а по-скоро (но най-общо и грубо!) като синдром, съставен от подгрупи. Набраните обширни изследователски данни дават основания да се приеме, че спектърът на биполярната болест се простира от темперамент до психоза, а цикличната, периодичната или интермитентната депресия е негова доминираща изява.

В обобщение, находките от разнообразни по концепция, обект на изследване и методология съвременни проучвания подкрепят димензионалното гледище за спектър на разстройствата на настроението като единен феномен, разбиран най-добре в надлъжен план – концепция, която изцяло и убедено подкрепяме.

2. Някои препратки към историята на проблема

През I (или II) век от нашата ера Aretaeus Кападокиец регистрира прехода на меланхолия в мания и определя двете състояния като различни изяви на едно и също заболяване („Смятам, че меланхолията е началото и част от манията.“). Isidores Севилец (560-636) обяснява, че хуморите (елементарните телесни течности) се формират и подновяват всеки ден и телесната конституция се определя от пропорцията, в които тези елементарни качества се смесват: *temperamentum*. Здравето представлява хармония между тези елементарни качества, докато излишъкът или дефицитът на един или повече от тях води до болест. За съжаление, тези просветени и далновидни догадки за *непрекъснатостта* (димензионалността!) на качествата на човешкия организъм са били игнорирани и забравени задълго, като е било ясно предпочетено отграничаването на „типични“ категориални единици.

Терминът „*manico-melancholicus*“, отнасящ се за заболяване у един индивид, най-вероятно е употребен за пръв път от известния женеВСки анатомопатолог Theophile Bonet (1620-1689). Една основна парадигматична промяна в разбирането за БАР не като телесна, а като мозъчна болест, може да се свърже с A. Piquer-Arrufat, който през 1759 г. описва *affectio melancholico-maníaca* - едно самостоятелно, имащо разнообразни изяви (вкл. смесени състояния), но отграничено и от манията, и от депресията заболяване, което навярно се дължи на подлежаща „психична или мозъчна увреда“. През 1845 г. W. Griesinger пише в своята „Патология и терапия на психичните болести“, че „нерядко цялата болест се състои от цикъл от двете форми – мания и меланхолия, които често алтернират системно“. За него основното разстройство при манията е било с психомоторна природа. През 1878 г. L. Kirn – ординатор в лудницата в Шенау – публикува своя постдокторски тезис върху „периодичните психози“, в който представя детайлизирано психопатологично описание на това, което днес наричаме „биполярно разстройство“. В шестото издание на своето прочуто ръководство (1899) E. Kraepelin скупчва всички случаи на депресия и мания – алтерниращи или не – в една болестна единица, докато нашето разбиране за „биполярно разстройство“ предполага, че „униполярна депресия“ е отделен клас заболяване. Схващанията за уни- и биполярни форми биват елиминирани задълго и почти никой от сериозните изследователи не приема чистата меланхолия за самостоятелно заболяване. Т. напр. E. Kretschmer (1921) описва в детайли широкия манийно-депресивен спектър, съдържащ не само болестни картини, но и темпераментови типове. Нему принадлежи сентенцията „Ендогенните психози не са нищо друго, освен преувеличен израз на нормалните темпераменти“.

C. Wernicke (1900) е може би първият изтъкнат клиницист и учен, който се противопоставя на крепелиновото обобщение и заявява, че единичните и непроменящи се рекурентни епизоди на мания или на меланхолия са нещо различно от МДП. K. Kleist публикува своята диагностична концепция,

възстановила „биполярното мислене“ в психиатрията през 1911 г., а през 1949 г. (следвайки тази насока в проучване на всички случаи с „циклични психози“, преминали през франкфуртската университетска клиника в периода 1938-1942 г.) Е. Neele, въвежда термините „униполярно разстройство“ и „биполярно разстройство“. К Leonhard е първият автор, който разграничава депресиите по полярност. Това разграничаване е потвърдено чрез емпирични данни върху хода и генетиката на болестта от С. Perris и J. Angst през 1966 г. в Европа и година по-късно – и от G. Winokur в САЩ. Важна нова стъпка е направена през 1976 г., когато е очертано и отграничено биполярното разстройство тип II. Следващ етап в осмислянето на същността на БАР може да се открои от 1977 г. нататък, защото тогава Н. Akiskal започва публикуването на множество студии, утвърждаващи концепцията за биполярен спектър. Най-сетне, излизането на фундаменталното ръководство Manic-Depressive Illness (Goodwin, Jamison, 1990) оформя облика на това заболяване такъв, какъвто ние всички познаваме, но не всеки признава за пълен и отговарящ на реалността.

3. Диагностични и класификационни проблеми

Проблемът за отграничаване на основни психиатрични диагностични категории една от друга и за адекватно определяне на класификационния им статус не може да бъде заобиколен дори при опит за спазване на крепелиновата дихотомия в областта на „големите ендеогенни психози“. Изглежда че в наши дни разбиранията на Краерelin са възприемани някак превратно. Не бива да се забравя, че огромният негов принос, предизвикал парадигмален поврат в психиатричната диагностика е, че заменя изградената от големи психиатрични авторитети като Falret и Baillarger „напречна“, положена върху актуалната симптоматика оценка на психиатричната болест, със собствена класификация, опираща се върху преценка на хода и изхода от болестта. Настоящият дескриптивен модел на БАР, наричан „неокрепелиански“ е фиксиран върху епизода и е доминиран от проявите му. Този модел не е нито „крепелиниански“, защото на практика пренебрегва напълно приноса на Краерelin за ключовата важност на болестния ход, нито е „нео“, тъй като напълно negliжира поредица най-нови проучвания, сочещи че и сред групата „афективни болести“ няма очевидни „зони на разреждане“ между би- и униполярните разстройства.

Всъщност, самият Крепелин идентифицира у 38% от своите надлъжно проследявани над 1000 пациента с МДЛ т. нар. „фундаментални състояния“, които се характеризират с когнитивни дефицити, персистиращи и в междупристъпните интервали. От своя страна, генетичните изследвания до наши дни вече са преминали през поредица модели с нарастващи нива на сложност: от „едно разстройство – един ген“ през „едно разстройство – множество гени“ до актуалния модел, който приема наличие на група гени,

контролиращи една или повече психологични или психопатологични димензии, пронизващи границите на поредици „отграничени“ конкретни разстройства.

4. Понятие за спектър

Ако човек се взре непредубедено в основните психиатрични класификационни системи, редуващи поредните си ревизии през последните 35 години, ще се убеди, че разликите между БАР I, БАР II и УПД се основават по същество върху пожизненото наличие на нарастващ брой и продължителност на манийни симптоми, докато реалността съвсем не е така елементарна. При липса на генетични или други биомаркери, които категорично да подкрепят разграничаването на тези разстройства и клиницисти, и изследователи могат да лесно да се убедят, че димензионалните подходи биха допринесли за по-точно описание на афективните разстройства. Още Е. Краерелін включва в концепцията си за манийно-депресивната лудост остри психози с обърканост, остри и хронични манийни състояния, тревожно-депресивна мания, депресия с превключвания в кратки състояния на приповдигнатост, ажитирана меланхолия, депресия с наплив на идеи, ретардирана депресия, както и други афективни състояния с лабилност на настроението в континуум с нормалното. F. K. Goodwin и K. R. Jamison подкрепят наличието на биполярен спектър, включващ УПД + “биполярни признаци“ (ранно начало, множество епизоди, атипична депресия, фамилна биполярност, превключване в обратния афективен полюс под въздействие на антидепресанти).

Натрупаните до момента разнообразни и, общо взето, еднопосочни резултати от различни дългогодишни наблюдения и проучвания подкрепят разбирането, че чистата УПД и БАР I не са просто категориални диагностични единици, а стоят в двата края на клинично-биологичен континуум. В унисон с това схващане са както данните за генетично сродство между БАР и УПД, така и фактът, че споделени генетични вариации увеличават предразположението към разстройства от целия афективен спектър. Данните сочат, че УПД и БАР не са два дихотомно разграничени феномени, а че колебанията на настроението нагоре и надолу са често наблюдавани и при двете състояния. Някои дори приемат всеобхващащото гледище на Краерелін и възприемат рекурентните афективни разстройства като една болест, чиито привидно различен биполярен или униполярен ход може да се определя от нарастваща сензибилизация след поява на маниев епизод.

Засега БАР остава зле разпознавана, късно диагностицирана и непълноценно лекувана болест. Очевидно, макар че в наши дни се прилага комплексно и многостъпално лечение (най-често във вид на „етапна полифармация“), резултатите му остават незадоволителни. Регистрират се изненадващо големи междуличностови разлики в терапевтичния ефект и безпокоящи индивидуални флукуации на повлияването с времето. Пълната

симптомна ремисия идва много по-късно от синдромната. Ежедневното функциониране на засегнатите индивиди е често компрометирано дори без симптоми и пълното, дълготрайно функционално възстановяване е рядкост. Личните и обществени разходи и загуби от всякакъв тип са огромни.

Ранното диагностициране и лечение на биполярността е абсолютно необходимо, за да се предотвратят сериозните социални последствия, циклирането, хронификацията, суицидите и да се намалят икономическите разходи на обществото. Разширяването на диагнозата БАР предлага възможността да се идентифицират пациенти, които биха се повлияли успешно от лечебни алгоритми, каквито иначе не биха им били предложени. Нещо повече: разширяването на диагнозата ще подобри и способността за идентифициране на обективни маркери, които надхвърлят възможностите на феноменологичното наблюдение. Потенциалните ползи от по-широк лечебен алгоритъм, основан върху „биполярен спектър“ трябва да се урівновесят с рисковете от излагане на неблагоприятни лекарствени реакции поради ненужни лечебни курсове.

Концепцията за ендотипове може да въведе „някакъв ред в тази лудост“ (както би казал W. Shakespeare) и би помогнала за откриване на маркери на подлежаща генетична податливост при тази комплексна болест. Ако една нозологична единица е фенотип, дефиниран по определена класификационна система и представлява комплексен краен изход от множество взаимодействащи генетични и средови фактори, то ендофенотипът е по-елементарна характеристика, която е здраво свързана с фенотипа. Фокусирането върху ендофенотипове, а не върху фенотипове (клинични диагнози), би могло евентуално да позволи проучване на предаването на свързани с конкретната болест трайни характеристики в разширени фамилии. Нещо повече: ендофенотипните маркери често са количествени, *ipso facto* - измерими и това позволява мощни аналитични подходи

Разглеждането на симптомокомплексите във вид на поведенски димензии, а не като диагностични категории и компонентното анализиране на БАР с прилагане на ендофенотипни измервания осигурява напредък в познанията за подлежащата психобиология (предразположения, рискови и протективни фактори) и може да доведе до намирането на нови, революционни терапевтични стратегии. Такъв подход може да помогне и за идентифициране на нови неврофизиологични маркери, които биха могли по уникален начин да улеснят разбирането за предразположение, рискови фактори, клинично представяне, очертаване на определени болестни субтипове (напр. негативна шизофрения, БАР с бързо циклиране или със сезонен ход) и да съдействат за ранно предвиждане на хода и изхода от заболяването.

По-изтънченото прецизиране на диагностичния процес изисква биомаркери, които пък е по-вероятно да са свързани с психопатологични димензии, отколкото със съвременните диагностични категории. В този

контекст, по-малко категориалните и повече димензионални схващания за БАР могат да помогнат за откриване на генетични рискови фактори и на нови ендофенотипове.

В крайна сметка, природата не работи със симптоми: еволюцията оформя нормалните димензии на функциониране и при разстройване на подлежащите им механизми отклоненията са степенни, транснозографски, сиреч спектрални!

Б. ОБЩА МЕТОДОЛОГИЯ, ЦЕЛ, МАТЕРИАЛ, МЕТОДИ

1. Обща теоретична постановка

В центъра на подхода ни към всички теоретични въпроси в психиатрията е схващането, че многопосочният подход към разбиране на психичните болести трябва да се изгражда върху невробиологични основи. Прецизирането на вероятно хетерогенните и малко или повече припокриващи се етиопатогенетични механизми на психиатричните нозологични категории и техните подтипове и по-доброто очертаване на сърцевинните им симптоми може (поне засега) да се постигне само чрез редукция на комплексната им психопатология и невробиология на отделни компоненти (ендофенотипове, биологични маркери, субклинични характеристики, маркери на податливост), чрез чието търсене и изучаване да се върви към опознаване на подлежащите невробиологични механизми и идентификация на предразполагащите и протективни гени. Психичните болести практически винаги са „придружавани“ от неврофизиологични, биохимични, ендокринни, невроанатомични, невропсихологични и хронобиологични абнормности. В много случаи те не предизвикват явни клинични признаци и симптоми и затова откриването им изисква специални процедури за регистриране или методи на оценка. Както клиничният опит, така и данните от множество проучвания подчертават значимостта на субклиничната биполярност, която се състои от множество димензии, преминаващи през целия биполярно/униполярнен континуум. Повечето от тези димензии – напр. психомоторната активация и ретардация, денонощната вариация, необходимостта от сън, суицидалитетът, импулсивността, особеностите в отделни домени на когнитивно функциониране – могат да се измерват и чрез традиционната клинична оценка, а също и с тестови методики.

В обобщение, хипотезата ни е, че в етиологията на БАР несъмнено основна роля имат генетични фактори, но индивидуално различната им пенетрантност оформя значителна фенотипна хетерогенност на изъвите на подлежащата невропатология. Независимо от това, „изначалните“, същностни белези на биполярност са налице отрано в живота и съществуват във всички етапи на болестта. Сегашното ниво на познание налага (но и позволява)

търсене и изучаване на отделни по-прости и достъпни за измерване компоненти на невробиологията на БАР (ендофенотипове, субклинични характеристики, маркери на податливост) с цел очертаване на невробиологичните механизми и откриване на подлежащи на верификация и репликация биологични маркери.

Самият избор на насоки за търсене, аспекти на БАР за изследване и подход при анализиране на набраните данни от представяната тук серия проучвания се определи от горните теоретични постановки, но и от съществуващите практически възможности.

2. Цел

Търсене на ендотипове на БАР чрез достъпните за съвременната българска клинична психиатрия подходи.

3. Задачи

- 1) проверка на обхватността на наличните официални категориални диагностични критерии за БАР и опит за оптимизирането им;
- 2) търсене на ранни диагностични маркери за БАР при пръв и пореден депресивен епизод;
- 3) изследване на моментната и трайна тревожност при БАР и нейното значение;
- 4) изследване на суицидният риск при БАР, както и на някои предразполагащи и протективни фактори за суицидалитета;
- 5) изследване на честотата на някои най-често соматични и психиатрични коморбидни разстройства при БАР;
- 6) изследване на честотата и значението на общоприетите типове темперамент при БАР;
- 7) изследване на импулсивността при БАР;
- 8) изследване на когнитивния профил при БАР;
- 9) изследване на меки неврологични признаци при БАР;
- 10) съпоставки с извадки пациенти с пръв или пореден голям депресивен епизод, здрави контроли и (при възможност) първостепенни родственици; съпоставка с възможно най-пълна информация от достъпната научна литература и последователен целеви анализ.

Самият избор на насоки за търсене, аспекти на БАР за изследване и подход при анализиране на набраните данни от представяната тук серия проучвания се определи от горните теоретични постановки, но и от съществуващите практически възможности.

4. Общ подход към целта

Твърди се, че изследванията за потенциални ендофенотипове при БАР засега намират основания в следните области: а) когнитивни особености и нарушения; б) невронална възбудимост (изразявана като темпераментова лабилност, свръхактивация, импулсивност, тревожност, пароксизмални симптоми); в) коморбидитет; г) биологични терапевтични подходи. Разбира се, преди всичко е необходимо да се аргументира евристичната и практическа стойност на димензионалния подход при БАР.

При работата си върху всеки отделен изследван аспект на болеста възприехме следния рутинен подход: изготвяне и представяне на селективен, но подробен и информативен обзор, даващ посоката на търсенето; пилотно проучване върху неголяма извадка, насочващо към потенциално най-важните домени на изследване; поетапно детайлизиране чрез уголемяване и диверсифициране на изследваните съпоставяни извадки, разширяване на подходите и произлизащо от тези предпоставки задълбочаване на анализа.

Представени са общо 25 собствени проучвания (самостоятелни и в ръководен от автора екип) и един допълнителен опит за критичен аналитичен обзор, които обхващат общо 10 области на изследване. В пълния текст всеки раздел започва със селективен обзор, а последователното обсъждане на резултатите за всеки от изследваните аспекти на БАР е изведено в отделен раздел, за да се възприеме по-лесно и ясно как е изградена получената обща картина.

Резултати от собствени проучвания върху БАР изнесохме за пръв път през 1996 г., а последните представени находки са от 2015 г. Безспорно, толкова разнообразни проучвания върху болест, простираща изявиите си от темперамент до психоза и притежаваща променлива мултифасетна симптоматика в разнообразни психопатологични домени, биха могли да бъдат провеждани само в екип. В тези изследвания през изминалите 20 години бяха ангажирани редица повече или по-малко опитни сътрудници и четирима докторанти (трима - под пряко лично ръководство и един - в качеството ни на научен консултант).

5. Клиничен материал

В целия комплекс представяни проучвания бяха изследвани общо 1543 индивиди. Диагнозите бяха верифицирани според критериите на DSM-IV-TR и МКБ-10 и в отделни извадки – чрез съобразеното със съвременните класификационни системи структурирано диагностично интервю M.I.N.I. 6.0.0. При включването си в съответните проучвания общо 750 пациента бяха с верифицирано БАР; 294 – с УПД; 20 – с пръв ГДЕ; 375 – с ОКР; 40 бяха първостепенни родственици на биполярни пациенти и 64 бяха контроли без психиатрична диагноза по ос I на DSM-IV-TR. Отделните изследвани извадки са представени в съответните раздели.

Всички представени проучвания са неинтервенционални; всички участници са получавали адекватна информация и са подписвали информирано съгласие; проучванията са одобрявани от съответните институционални етични комитети (проучването на ICOCS и проучването BRIDGE са съответно разгледани и одобрени от комисии в различни европейски държави). Допълнително от местния етичен комитет на УМБАЛНП „Св. Наум“ бе получено и общо одобрение на етичните стандарти, спазвани в процеса на цялостната разработка.

6. Методи

За статистическите анализи през годините сме използвали винаги пакет SPSS (версиите 13.0 до 20.0). Използваното критично ниво на значимост е $\alpha=0,05$. Съответната нулева хипотеза е отхвърляна, когато стойността на p е по-малка от α .

Използвани са следните самооценъчни/оценъчни клинични и невропсихологични инструменти и статистически методи, които ще бъдат конкретизирани в хода на изложението в съответните раздели при всяко отделно проучване:

A. Дескриптивна статистика

1. Вариационен анализ: средна стойност, стандартно отклонение, персентили, минимум, максимум.
2. Честотен анализ: абсолютни и относителни честоти.
3. Графични изображения.

B. Методи за проверка на хипотези

1. Параметрични методи:

T-тест при две независими извадки: проверка за равенство на две средни при нормално разпределение.

Еднофакторен дисперсионен анализ (ANOVA): проверка за равенство на средните на повече от две групи.

Проверка за хомогенност на вариациите: Levene statistics.

Данните, които са едновременно непрекъснати, с нормално разпределение и хомогенна вариация: t-test; ANOVA с корекция за множествени сравнения (post hoc) с Tukey HSD при равни дисперсии и Dunnett при различни дисперсии.

Данните, които са непрекъснати, но разпределението им е различно от нормалното и/или вариацията им не е хомогенна: Mann-Whitney U, Wilcoxon W.

2. Непараметрични методи:

Тест на Kolmogorov-Smirnov и тест на Shapiro-Wilk: проверка за нормалност на разпределението на количествена променлива.

Тест на Mann-Witney: сравняване на две независими групи, когато разпределението не е нормално.

Хи-квадрат тест или точен тест на Fisher: търсене на връзка между две качествени променливи.

3. Многофакторна логистична регресия за изграждане на диагностично-прогностични модели.

4. Криви ROC (Receiver Operating Characteristic) за оценка на чувствителността и специфичността на диагностичните модели.

В. Корелации

1. Параметрични методи: Pearson's correlation: линейни корелации на две променливи с нормално разпределение.

2. Непараметрични методи: Spearman's rho: корелации на две променливи без нормално разпределение, корелации между рангови променливи.

В. СОБСТВЕНИ ПРОУЧВАНИЯ И РЕЗУЛТАТИ

Поредицата изготвени и представени или публикувани от нас обхватни обзори на литературата показва, че и БАР може да се осмисля димензионално чрез преценка на редица аспекти (настроение, активност, когниция, сън, суицидалитет, соматични симптоми, доминиращ полус, специфичен коморбидитет). На този етап изглежда евристично смислено и практически полезно да се предложи използването както на категориални, така и на димензионални експлицитни критерии.

Някои от нашите проучвания представляваха по същество скромни опити да бъде извършена емпирична проверка на евристичната стойност както на приетите, така и на отхвърлените изменения в DSM-5.

1. Отложена правилна диагноза на БАР

Вече многократно е констатирано, че правилната диагноза при БАР се забавя изключително много – с 6 – 12 години! Регистрирано е също, че коректна диагноза е поставена при 20% от пациентите, неправилна (УПД) – при 31%, а неразпознати и нелекувани с години са останали 49% от всички засегнати (Akkerhuis GW et al., 2000).

Собствено проучване:

1А. Отложена правилна диагноза при БАР (Хранов Л, Пандова М, Николова Р, 2015)

Проучихме медицинската документация на 215 последователно хоспитализирани пациента със сигурно диагностицирано БАР (155 жени и 60 мъже).

Средната възраст на пациентите в момента на хоспитализацията им беше $48,04 \pm 14,27$ г. ($48,42 \pm 14,17$ за жените и $47,08 \pm 14,48$ за мъжете), а средната възраст при документираната изява на заболяването - $33,04 \pm 13,20$ г. ($32,96 \pm 13,24$ за жените и $33,27 \pm 13,10$ за мъжете). Най-често срещаната/модалната възраст при дебюта на симптоматиката бе съотв. 16 г. за жените и 20 г. за мъжете. Точната диагноза е била поставена средно $7,80 \pm 9,11$ г. след началото на болестта ($8,27 \pm 9,61$ при жените и $6,67 \pm 7,66$ при мъжете)

Освен признаване на теснотата на досегашните диагностични критерии с тяхното подчертаване на промяната на настроението, а не на активността, са изброявани са редица други възможни причини за грешна/късна диагноза на БАР: а) хипоманията е его-синтонна; б) хипоманията се приема за социално желана повишена активност, предприемчивост и/или креативност; в) евентуално наличие на психотични симптоми, кататония, агресия в предния план на клиничната картина (особено в ранните епизоди) без да се извяват типичните характеристики на болестта, което може да маскира естеството на първичното заболяване; г) честото съществуване на психиатричен коморбидитет или личностово разстройство също замъглява картината; д) при честота на конверсия от УПД към БАР 1,25% годишно наистина прецизното диагностициране би отнело много години (Angst J et al., 2005).

2. ГДЕ в рамките на БАР; скрит биполяритет при УПД

Депресията е много широко разпространена антропотипична емоционално-поведенска реакция, изключително хетерогенна по генезата си, но твърде еднообразна по своите изяви. Безспорно, депресията при БАР поражда най-големите проблеми и за диагностиката на заболяването, и за неговото лечение, а оттам – за цялостната прогноза. Проучванията върху биполярна депресия представляват едва 3% от цялата литература върху БАР за периода 1954 – 2005 г., но през последните 20-тина години интересът към този проблем нараства с експоненциално темпо. Депресията при БАР носи и най-високия суициден риск сред всички афективни разстройства (Rihmer Z, Kiss K, 2002). Тези факти убеждават, че ранното разпознаване на принадлежността на конкретен депресивен епизод към БАР има изключително голямо значение за съвременната клинична психиатрия.

Внимателно замислените и съвместно проведени клинични търсения могат да дадат обширна информация, насочваща към налични особености в симптоматиката и в житейската история, които биха позволили ранно идентифициране на „скрита“ биполярност. Вече се открояват поредица суспектни предиктори за БАР в депресивен епизод: наличие на фамилна анамнеза за разстройства от биполярния спектър; изява на първия депресивен епизод преди 25-годишна възраст; внезапно начало на депресивния епизод,

изразена емоционална лабилност. Важността на лабилното настроение и на колебанията в енергията като прогностични фактори за изява на БАР с 91% чувствителност се доказва и при 11-годишно проспективно проследяване на депресивни пациенти (Ahearn EP, Carrol BJ, 1996). Най-нови проучвания определят като основни прогностични отграничители на биполарна от униполарна депресия (съотношение на рисковете между 2,3 и 3,1; $p < 0,001$) намалената нужда от сън, необичайната енергичност и увеличената целенасочена активност (Fiedorowicz JG et al., 2011). Подчертава се и значимостта на субсиндромните манийни симптоми по време на депресия.

При търсене на толкова нюансирани, непокривани от общоприетите диагностични критерии и често несъобщавани от самите пациенти разлики особена важност добива изборът на подходящи **изследователски инструменти**, „улавящи“ симптоматиката на актуалния ГДЕ в пълнотата ѝ и допълващи или пък специфично включващи в себе си или поне добавящи чрез твърденията си повече информация за описаните по-горе потенциални признаци на биполарност. При първичния подробен и последователен оглед на достъпната литература спряхме вниманието си върху три такива инструмента: самооценъчните скринингови въпросници MDQ (Mood Disorder Questionnaire на Hirschfeld RM, et al., 2000) и HCL-32 (Hypomania/Mania Symptom Checklist на Angst J, et al, 2005) и клиничната оценъчна скала BISS (Bipolar Inventory Symptoms Scale на Bowden CL et al, 2007). Прагматични съображения налагаха да изберем един от двата скриниращи самооценъчни въпросника. Според сравнителни проучвания HCL-32 показва по-висока чувствителност към БАР I, отколкото MDQ, а разполагахме и с наскоро публикуван систематичен обзор върху 200 публикации, съобщаващи данни за използването на HCL-32 при 22 несвързани помежду си извадки (Meयर TD et al., 2014).

Клиничната оценъчна скала BISS има много съществени предимства: обхваща целия феноменологичен спектър на поведенски нарушения, на разнообразни тревожни симптоми и на някои аспекти на импулсивността при БАР и е придружена от специално разработено за нея полуструктурирано интервю. Макар че е обхватна, тя е удобна за използване, целенасочена и конкретна (отчита само предходната седмица), надеждна и валидна и с висока разграничителна способност във всички фази на БАР като при това дава степенни, а не категориални оценки.

Собствени проучвания:

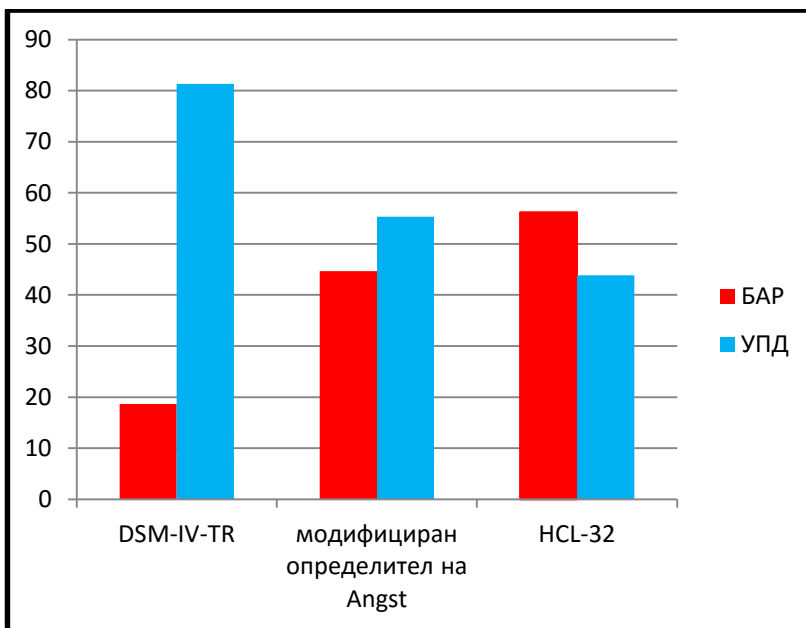
2А. Скринингова програма BRIDGE: резултати от българската извадка (Hranov LG, 2008; Хранов Л, 2009):

Проучихме общо 300 български пациента с ГДЕ - 109 мъже (36,45%) и 190 жени (63,55%) на ср. възраст. 49,75±12,48 г. (от 18 до 79 г.; модална възраст 51,5 г.). Актуалната диагноза по критериите на DSM-IV-TR в момента на изследване бе БАР I при 25%, БАР II при 17,33% и друго психично разстройство

при 57,67%. Пациентите бяха оценени с HCL-32 и с определителя (спецификатора) на J. Angst (2003) (т. нар. Цюрихски критерий – поставяне на хиперактивността като основен критерий, включване на само три от седемте DSM-IV диагностични критерии и премахване на четиридневното ограничение за продължителност на манийните симптоми).

Според диагностичните критерии на DSM-IV-TR 44 пациента (14,67%, ИД 95% - 10,66 ; 18,67) бяха с мания, 12 (4,00%, ИД 95%: 1,78 - 6,22) – с хипомания и 244 (81,33%) – с УПД и така в крайна сметка диагноза БАР според критериите на DSM-IV-TR получиха 56 пациента (18,67%, ИД 95%: 14,26 - 23,08). Според модифицираните критерии на J. Angst биполярни бяха 134 пациента (44,67%, ИД 95%: 39,04 - 50,29), като 97 (32,33%, ИД 95%: 24,04 - 37,63) бяха с мания и 37 (12,33%, ИД: 8,61 - 16,05) – с хипомания. Според HCL-32 като биполярни бяха определени 169 пациента (56,17%, ИД 95%: 51,09 - 62,34). Съответно 244 (81,33%), 166 (55,33%), 129 (43,29%) останаха с диагноза рецидивиращо депресивно разстройство след прилагане на всеки от трите диагностични подхода (Фиг. 1).

Фигура 1: Разпределение на диагностичните групи афективни разстройства според приложения диагностичен алгоритъм (352).



След като вече се ориентирахме за стойността на избраните от нас инструменти, преминахме към пряко проучване на „скритата“ биполярност в извадки пациенти с ГДЕ.

2Б. Биполярна и униполярна депресия: разлики в сходството (предварителни резултати) - Hranov LG, Simov V, Hranov G, 2009.

Изследвахме 60 пациента, хоспитализирани последователно поради актуален ГДЕ и преживели по три или повече предходни афективни епизода по МКБ-10: две групи от по 14 мъже и по 16 жени, съответно с БАР и с УПД диагностицирани по М.I.N.I. 6.0.0.

46,7% от пациентите с УПД и 16,7% от тези с БАР бяха със завършено висше образование ($p < 0,01$). Във фамилията на 86,7% от биполярните и на 16,7% от униполярните пациенти бяха регистрирани БАР I, БАР II, циклотимно разстройство, хипертимно разстройство, ексцентрични и/или артистично надарени лица ($p < 0,001$). Първият депресивен епизод се бе изявил на ср. възр. 23,8 г. при биполярните и 29,0 г. при униполярните (n.s.). 83,3% от биполярните и едва 16,7% от униполярните отбелязваха преживяване на разведряване и оживяване вечер ($p < 0,001$). 56,6% от биполярните и 30,0% от униполярните ($p < 0,05$) пациенти съобщаваха за наличие на симптоми (емоционална лабилност, високо ниво на тревожност, мисли за суицид, нарушения на апетит, сън, сексуалност или пък психомоторни разстройства) между разгърнатите афективни епизоди в хода на предходните две години (Табл. 1). Находките от това пилотно проучване информираха по-нататъшните ни търсения.

Таблица 1: Най-съществени разграничители между БАР и УПД сред хоспитализирани пациенти с пореден афективен епизод (актуален ГДЕ) (363).

ПАРАМЕТЪР	БАР (%)	УПД (%)	ЗНАЧИМОСТ
Биполярен спектър във фамилията	86,7	16,7	$p < 0,001$
Разведряване и активиране привечер	83,3	16,7	$p < 0,001$
Персистиращи симптоми между болестните епизоди	56,6	30,0	$p < 0,05$
Завършено висше образование	16,7	86,7	$p < 0,01$

2В. Биполярна и униполярна депресия: анамнестични и клинични разграничители - Marinova PA, Hranov LG, 2013.

Проведохме напречно проучване на 53 пациента, хоспитализирани поради умерен/тежък ГДЕ (CGI-S \geq 4) (41 жени и 12 мъже; ср. възр. 50,7 г.) и изследвани с BISS. Бе събирана подробна демографска и анамнестична

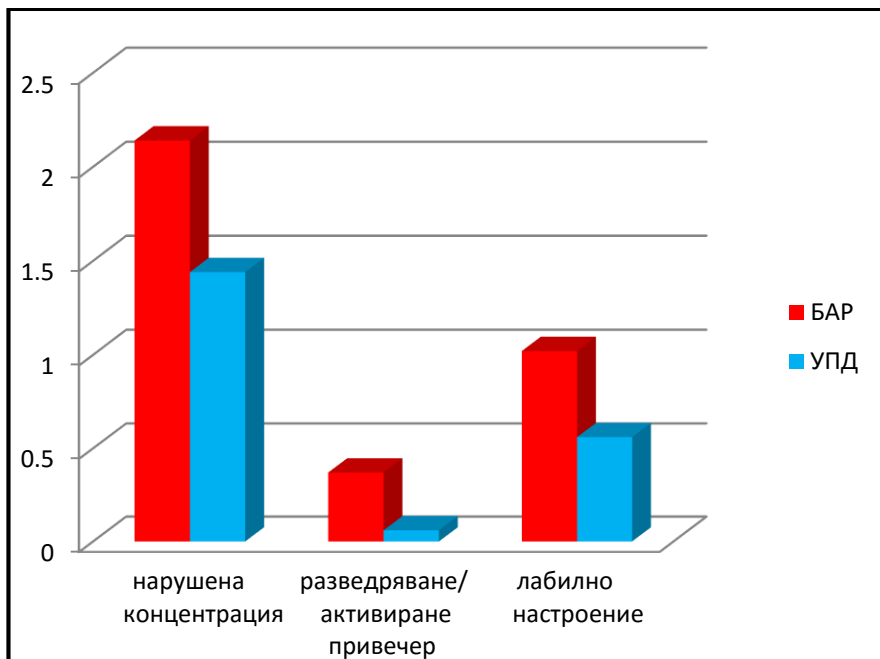
информация чрез специално разработена пациентска карта. Диагнозата бе поставяна според критериите на DSM-IV-TR и чрез M.I.N.I. 6.0.0. Извадката бе разделена на две групи: 1) рекурентно депресивно разстройство (УПД) (n=18); 2) ГДЕ при БАР (n=35; 17 БАР I and 18 БАР II).

Внезапна изява на първия ГДЕ регистрираха 40% от биполярните и 17% от униполярните пациенти ($p<0,015$), а ретроспективно съобщаваната възраст при изявата на болестта бе със средно 4,7 г. по-ранна при БАР, отколкото при УПД (33,1 г. спрямо 37,1 г.; n.s. – навярно поради малкия брой в отделните групи). Подобряване на настроението късно следобяд/вечер съобщиха 57% с БАР и 11% с УПД ($p=0,005$). Биполярните пациенти съобщаваха за по-тежко нарушение на концентрацията (2,14/1,44 според твърдение 21 на BISS 21; $p=0,010$), за повече лабилно настроение (1,02/0,56 според твърдение 40 на BISS; n.s.) и за много по-често преживяване на вечерна активация (0,37/0,06 според твърдение 36 на BISS; $p=0,033$) – особено при БАР I (0,56 при БАР I спрямо 0,18 при БАР II) (Табл. 2; Фиг. 2). 57% от биполярните пациенти изявяваха поне един трайно наличен маниен симптом по време на индексния ГДЕ.

Таблица 2: Най-съществени разграничители между БАР и УПД сред хоспитализирани пациенти с пореден афективен епизод (актуален ГДЕ) – допълнение (477).

ПАРАМЕТЪР	БАР	УПД	ЗНАЧИМОСТ
Разведряване на настроението привечер	57%	11%	<i>$p<0,005$</i>
Нарушена концентрация	2,14 (BISS 21)	0,37 (BISS 21)	<i>$P=0,010$</i>
Внезапна изява на първия ГДЕ	40%	17%	<i>$p<0,015$</i>
Активация/повишена енергия привечер	0,37	0,06 (BISS 36)	<i>$p=0,033$</i>

Фигура 2: Някои разграничители между ГДЕ при БАР и УПД (BISS) (477).



2.Г. Пълни моментни данни вж. в: Маринова ПА, 2014

Изследвани бяха общо 95 депресивни пациента с актуален ГДЕ по DSM-IV-TR и МКБ-10: поне петгодишен ход на БАР – 44 пациента (36 жени, 8 мъже; ср. възр. $51,5 \pm 9,9$ г.; 20 с БАР I и 24 с БАР II); поне петгодишен ход на УПД - 31 пациента (22 жени, 9 мъже; ср. възр. $37,2 \pm 13,0$ г.); пръв депресивен епизод - 20 пациента (15 жени, 5 мъже; ср. възр. $34,7 \pm 11,1$ г.). Използваха се специално изготвена демографско-анамнестично-клинична карта, структурирано диагностично интервю M.I.N.I. 6.0.0, скала за общи клинични впечатления – тежест (CGI-S).

В този свой етап разработката показва, че в сравнение с болните с УПД, при пациентите с БАР болестта се е изявила средно три години по-рано и значимо по-често преди 25-годишна възраст, началото на симптомите е било значимо по-често внезапно, а протичането е било със значимо по-чести депресивни епизоди. В симптоматиката при биполарните пациенти бе регистрирана по-често хиперсомния, по-маркантно нарушена концентрация, повече афективна лабилност, по-често и изразено ободряване късно през деня (Табл. 3).

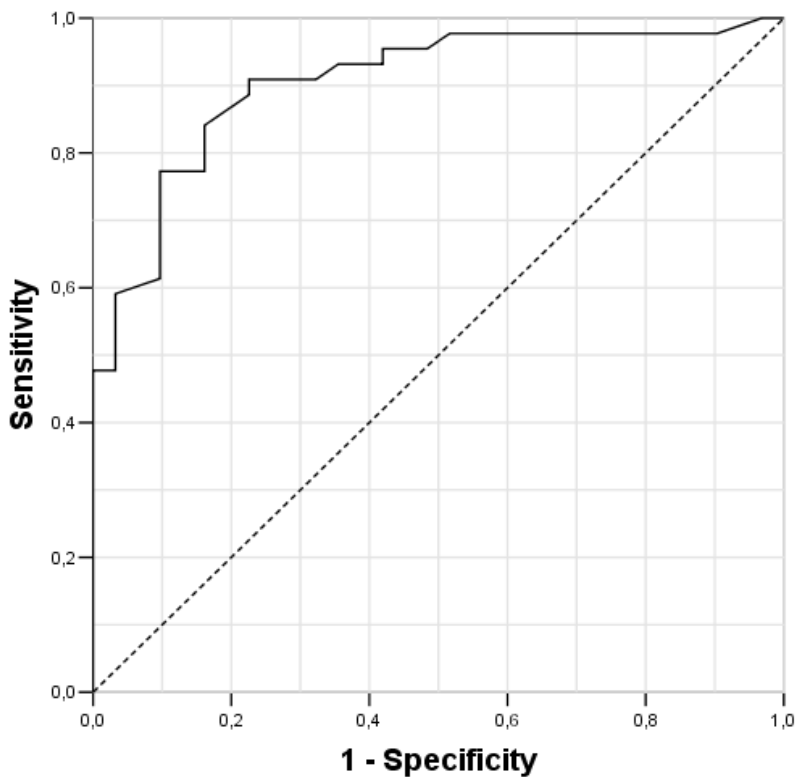
Таблица 3: Значими клиничко-анамнестични разлики между появата, хода и симптоматиката на ГДЕ при БАР и УПД (4).

ПАРАМЕТЪР	БАР	УПД	p
Възраст при изявата на болестта	33,5±11,48	36,35±10,36	p=0,274
Изява преди 25-годишна възраст	29,5%	6,5%	p=0,014
Внезапно начало на първи ГДЕ	42,8%	22,6%	p=0,071
Честота на болестните епизоди	0,60/год	0,25/год	p=0,001
Депресивни симптоми в ремисия	34,9%	51,6%	p=0,151
Хиперсомния (BISS 18)	0,50±0,93	0,16±0,64	p=0,031
Нарушена концентрация (BISS 21)	2,14±0,90	1,52±0,93	p=0,005
Лабилност на настроението (BISS 40)	1,14±1,05	0,65±0,88	p=0,038
Разведряване/активиране привечер (BISS 36)	0,41±0,62	0,06±0,25	p=0,005

Същевременно, между групите с ГДЕ при БАР и при УПД не бяха открити статистически значими разлики в признаците на анхедония, инсомнията, анорексията, психомоторните нарушения (ретардация и ажитация). Единични манични симптоми по време на актуалния депресивен епизод бяха регистрирани при 57% от пациентите с БАР.

В крайна сметка разработките ни върху разликите между големия депресивен епизод при УПД и при БАР ни дадоха възможност да изградим чрез логистична регресия, да потвърдим чрез ROC анализ и предложим предиктивни модели за предвиждане на принадлежността на индексния депресивен епизод към БАР, независимо дали той е пръв⁴⁷⁹ или пореден⁴⁸⁰ болестен епизод за конкретния пациент (Фиг. 3 и 4; Табл. 4 и 5).

Фигура 3: Предиктивен модел за принадлежност на пръв депресивен епизод към БАР (479).



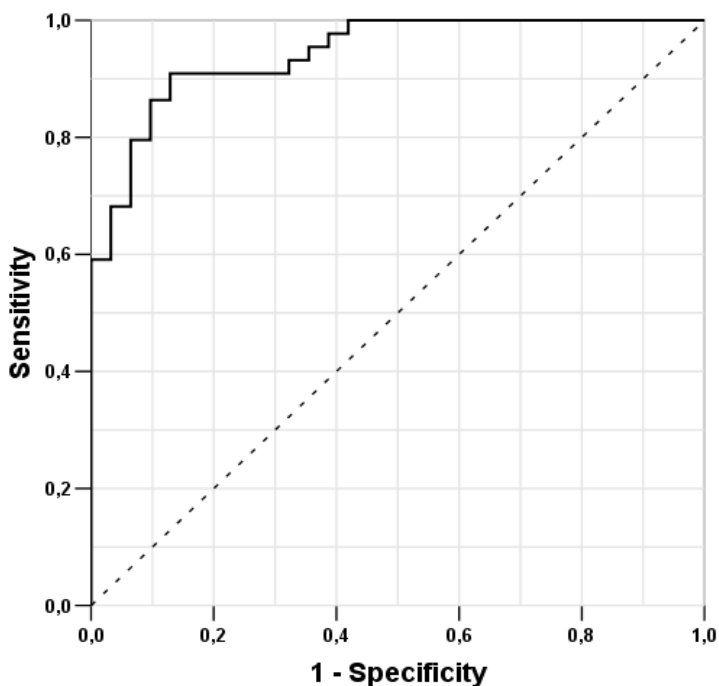
AUC	SE	p	95% CI
0,905	0,035	<0,001	0,836 - 0,973

Таблица 4: Регресионен модел и CP за отделните фактори (479).

$DDS = e^{(-1,32+2,21.X1+2,2.X2+1,91.X3-0,71.X4+0,91X5)}$	
X1 = възраст под 25 г. при изявата на болестта (да/не)	CP = 9,109
X2 = вечерно разведряване (да/не)	CP = 8,995
X3 = единични манийни симптоми*	CP = 6,748
X4 = соматична тревожност (BISS 15) (от 0 до 4)	CP = 0,489
X5 = липса на концентрация (BISS 21) (от 0 до 4)	CP = 2,478

* Поне един маниен симптом > 2 по BISS 25 до 40.

Фигура 4: Предиктивен модел за принадлежност на пореден депресивен епизод към БАР (480).



AUC	SE	p	95% CI
0,944	0,024	<0,001	0,896 - 0,991

Таблица 5: Регресионен модел и CP за отделните фактори (480).

ODDS = e^(-5,79+4,12.X1+6,72.X2+2,5.X3-0,79.X4+1,61X5)	
X1 = възраст под 25 г. при изявата на болестта (да/не)	CP = 61,8
X2 = честота на предходните депресивни епизоди	CP = 825,8
X3 = вечерно разведряване (да/не)	CP = 12,2
X4 = соматична тревожност (BISS 15) (от 0 до 4)	CP = 0,456
X5 = липса на концентрация (BISS 21) (от 0 до 4)	CP = 5,0

3. Тревожност при БАР

Извънредно честото наличие на високо ниво тревожност и на коморбидни тревожни разстройства при БАР, изразеното патопластично влияние върху цялостната симптоматика, хода и цялостната прогноза на болестта, както и върху успеха на фармакотерапията са дали основание за придаване на тревожността статус на отделен спецификатор за БАР в DSM-5. Предлагано е също тревожността да се приеме за сърцевинен симптом на смесените епизоди (Cassidy F, 2010). Поведенските измерения, получени чрез факторен анализ на описа BISS при 246 депресивни, хипоманийни, субсиндромни и ремитирали биполярни пациенти са: депресия, мания, тревожност, раздразнителност, психоза (Thompson PM et al., 2010) и това също подчертава самостоятелната значимост на тревожността при БАР.

Собствени проучвания:

3А. Тревожност при униполярна и биполярна депресия (предварителни данни) - Hranov L, Marinova P, 2012.

Изследвахме с BISS и STAI (State-Trait Anxiety Inventory: Spielberger CD, 1983) и TEMPS-A (Temperament Evaluation of Memphis-Pisa-San Diego – Autoquestionnaire: Akiskal HS et al., 2005) 31 пациента (24 жени и 7 мъже; ср. възраст 48,3 г.): 6 с УПД и 25 с ГДЕ при БАР (12 БАР I; 13 БАР II). Приехме, че

ситуативната тревожност представлява неприятна емоционална възбуда, преживявана като чувство на напрежение с опасения и с повишена активност на автономната нервна система, докато личностовата тревожност е стабилна тенденция да се реагира по аналогичен начин при най-разнообразни ситуации (Kellner R, Uhlenhuth EH, 1991) и избрахме подход за измерване, съответстващ на тази дефиниция, удобен за използване и с доказана валидност, надеждност и транскултурална стабилност. Инструментът STAI представлява въпросник за самооценка на моментната, ситуативна (state) и на трайната, представляваща личностова черта (trait) тревожност, прецизно разделен на две части с по 20 въпроса, оценявани по четиристепенна Ликертова скала. Инструментът TEMPS-A е описан в раздел 6.

Соматичната тревожност по BISS бе значимо по-честа при пациентите с УПД (3,30 : 1,88; $p=0,034$). Пациентите с БАР имаха както по-висока средна групова оценка по STAI, така и по-висока свързана с актуалния епизод тревожност (59,4 : 49,5; $p=0,046$).

3Б. Втори етап: Соматични прояви на тревожност при пациенти с униполярна и биполярна депресия - Marinova P, Hranov L, 2013).

Изследвани бяха 31 пациента с УПД и 44 пациента с ГДЕ при БАР чрез същите инструменти: BISS, STAI и TEMPS-A. Нивата на депресивитет и на съобщавана тревожност по BISS бяха съпоставими за двете групи (съотв. за депресивитет 49,0±10,2 при УПД и 48,8±12,2 при БАР; $p=0,962$ и за съобщавана тревожност 2,87±0,96 при УПД и 2,59±0,90 при БАР: $p=0,157$). Пациентите с УПД изявяваха значимо по-висока наблюдавана тревожност (2,45±1,12 спрямо 1,86±1,23 при БАР; $p=0,032$) и соматична тревожност (2,68±1,19 спрямо 1,75±1,38 при БАР; $p=0,004$) по BISS, но оценките по STAI не показаха значими междугрупови разлики нито за психологичните, нито за соматичните прояви - както на свързаната с епизода, така и на постоянно наличната тревожност (данните са на разположение у авторите за справка при поискване). Тези резултати са етап от продължаваща работа върху този аспект на БАР (Табл. 6).

Таблица 6: Прояви на тревожност при униполярна и биполярна депресия (476).

ИНДЕКСИ	БАР-Д	УПД	P
Депресивитет (BISS)	48,8±12,2	49,0±10,2	0,962
Наблюдавана тревожност - BISS	1,86±1,23	2,45±1,12	0,032
Соматична тревожност - BISS	1,75±1,38	2,68±1,19	0,004
Съобщавана тревожност - BISS	2,59±0,90	2,87±0,96	0,157
Трайна тревожност – STAI	n. s.		
Тревожност в епизода - STAI	n. s.		
Тревожен темперамент - TEMPS-A	0,586±0,21	0,716±0,18	0,005

4. Суицидалитет при БАР

Терминът „суицидалитет“ съдържа разбирането за мисли за самоубийство, придружавани или не от всякакви действия с целенасочено намерение да се прекрати собствения живот. Може да се смята за общоприето, че всички афективни синдроми са свързани с повишен риск за суицид, но огледът на множеството достъпни проучвания показва ясно, че БАР (и особено – БАР II) несъмнено „държи първенството“ в това отношение с пожизнен риск за нефатален суициден опит до 56% (Табл. 7).

Таблица 7: Честота на предходни суицидни опити при „големите“ афективни разстройства.

ИЗТОЧНИК	УПД (честота %)	БАР I (честота %)	БАР II (честота %)
Dunner et al. (1976)	9	38	56
Endicott et al. (1985)	13	25	27
Coryell et al. (1987)	10	24	18
Cassano et al. (1992)	11	26	18
Tondo et al. (1999)	19	10	28
Schaffer (2010)	11	28	

Опитите за самоубийство са два пъти повече при биполярна, отколкото при униполярна депресия. Опитите за суицид при БАР са не само много чести, но и с висок летален потенциал. Съотношението самоубийства/опити за самоубийство в общата популация е между 20/1 и 40/1, докато при БАР е ок. 3,9% : 1,4% годишно, т.е. 2,8/1 (Baldessarini RJ et al., 2004). Смъртността от суицид при БАР е сравнима със смъртността от сърдечно-съдови и онкологични заболявания (Woods SW, 2006).

Вече са известни някои потенциални рискови фактори: фамилна анамнеза за суицидалитет; анамнеза за предходни суицидни опити; наличие на коморбидни тревожни разстройства, злоупотреба/зависимост с ПАВ, личностови разстройства, сериозни телесни болести. Т. напр., при изключване на коморбидните пациенти честотата на суицидни опити при БАР I и БАР II става сходна (Cooke RG et al., 1995).

Собствени проучвания:

4А. Биполярна и униполярна депресия: анамнестични и клинични разграничители - Marinova PA, Hranov LG, 2013.

Изследвахме 53 депресивни пациента (41 жени и 12 мъже между 21 и 66-годишна възраст; ср. възр. 50,7 г.; 18 с УПД, 17 с БАР I и 18 с БАР II). Диагнозата бе поставяна според критериите на DSM-IV-TR и чрез M.I.N.I. 6.0.0.

Извадката бе разделена на две групи: 1) рекурентно депресивно разстройство (УПД) (n=18); 2) ГДЕ при БАР (n=35; 17 БАР I and 18 БАР II) и пациентите бяха изследвани чрез специално съставена карта, BISS, STAI. Оказа се, че БАР е свързано с по-голям суициден риск, отколкото УПД. Според твърдение 4 на BISS суицидният риск при БАР беше 1,4 (1,71 за БАР I и 1,11 за БАР) спрямо 1,16 при УПД (Mann-Whitney U). Предходни суицидни опити бяха извършили 42,85% от болните с БАР и 16,67% от тези с УПД ($p=0,057$; χ^2).

4Б. Следващ етап (вж. в: Ранна диагностика на биполярна депресия - Маринова ПА, 2014).

Изследването на 95 депресивни пациента (20 пациента с първи ГДЕ, 31 пациента с УПД, 44 пациента с БАР - 20 с БАР I и 24 с БАР II) по същия начин потвърди, че значително по-голям дял от пациентите с БАР в изследваната извадка са извършвали суициден опит: 40,9% спрямо 12,9% от тези с УПД ($p=0,009$).

5. Коморбидитет при БАР

Терминът „коморбидитет“ е използван за пръв път от Feinstein, който го дефинира като „всяка отличима болестна единица, която е съществувала или може да се яви при пациент по време на клиничния ход на изследваното индексно заболяване“ (Feinstein AR, 1970). Същественото в тази дефиниция е разбирането, че коморбидните състояния са отграничени болестни единици, т.е. имат идентифицирана етиопатогенеза, която не може да се обясни чрез хетеротипен континуитет (т.е. с наличие на един подлежащ процес, изявяващ се по различни начини във времето) или чрез фенотипно припокриващи се различни синдроми/разстройства (Rutter M et al., 1997). Второто заболяване може потенциално да влияе „върху времето на откриване, прогностичните очаквания, терапевтичните избори и пост-терапевтичния изход на индексното заболяване“ (Kaplan MH, Feinstein AR, 1974). Следва да не се пропуска, обаче, че пожизненият коморбидитет между две заболявания често не означава, че те въобще някога са били налице едновременно.

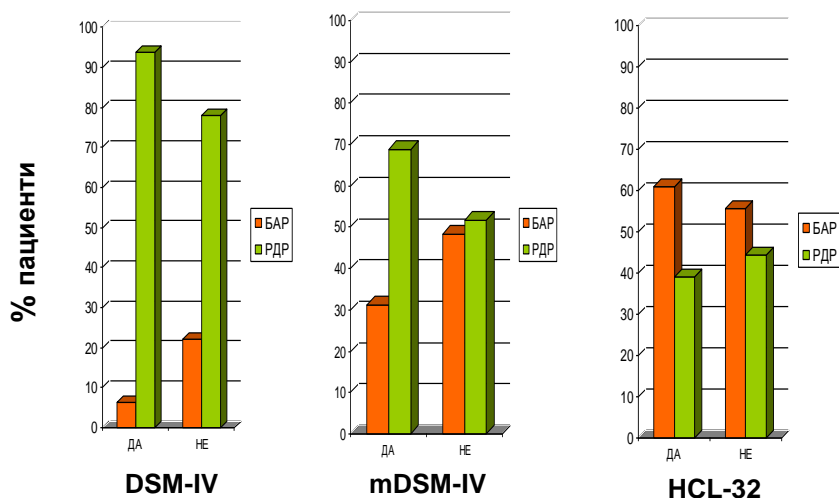
Коморбидните разстройства са много чести при БАР. Обръща се внимание на връзка с мигрена чрез конкретни генетични полиморфизми; с аутоимунен тиреоидит с късно начало в зряла възраст; болест на Darier; болест на Wolfram; хронична прогресираща външна офталмоплегия.

Собствени проучвания:

Тук е мястото да се подчертае значението на един много важен, определящ изчисленията, анализите и всички окончателни преценки за честотата и значимостта на всеки изследван аспект на БАР фактор: методът на

диагностициране и критериите, които се използват в този процес. Една добра илюстрация дават нашите резултати от българската извадка пациенти с актуален депресивен епизод при БАР в голямото международно проучване BRIDGE (Фиг. 5).

Фигура 5: Честота на поне едно налично категориално коморбидно соматично или психично заболяване при различни алгоритми за диагностициране на БАР – 300 български пациента с актуален депресивен епизод в проучването BRIDGE (352).



а) соматичен коморбидитет

5А. Въздействие на соматичния коморбидитет върху симптомите и хода на биполарната и униполарната депресия - Šimov V, Hranov LG, 2009.

Използвахме специално изготвена карта за събиране на данни от 140 последователно постъпващи за лечение пациенти с поне три предходни афективни епизода (23 мъже и 57 жени с депресивен епизод при БАР на ср. възраст 23,8 г. и 23 мъже и 37 жени с УПД на ср. възраст 27,5 г.), като верифицирахме диагнозата и чрез М.І.Н.І. 6.0.0. Проучихме систематично средната възраст при изявата на психичното разстройство, остротата на изявата, броя предходни епизоди, психомоторната ретардация/активация, лабилността на настроението, раздразнителността, анхедонията, нарушенията на концентрацията и на

вниманието, употребата на алкохол, автономната хиперактивност, коморбидитетата със соматични заболявания. Най-впечатляващата находка по отн. коморбидитетата бе много високата честота на хипертония в тази немалка извадка от относително млади пациенти (35% от биполарните и 25% от униполарните болни), както и на хипотиреоидизъм (съотв. 12,5% от биполарните и 8,3% от униполарните пациенти). Набеляза се и тенденция към статистическа значимост за 1) по-чести афективни епизоди при пациентите с коморбидитет на БАР и хипертония; 2) изглаждане на разликите между уни- и биполарните пациенти с хипотиреоидизъм по отношение времето на изява на болестта и симптоматиката ѝ (с изключение на съхранилата се ярко персистиращата лабилност на настроението и раздразнителност при БАР).

б) тревожни разстройства

Тревожните разстройства са най-честите психиатрични синдроми, възникващи пожизнено в хода на разстройствата от биполарния спектър, като сборният риск за развитие на подобен коморбидитет е 35 – 82 пъти по-висок от популационния (Kessler RC, 1999). Честотата на пожизнени суицидни опити е значимо повишена при пациенти с поне едно пожизнено тревожно разстройство (с изключение на ОКР); пожизнената честота на злоупотреба на алкохол се удвоява; болестните епизоди стават по-продължителни, а ремисиите – по-кратки; повлияването от стабилизатори на настроението е по-неубедително.

5Б. Тревожност при униполарна и биполарна депресия - Hranov L, Marinova P, 2012.

Изследвахме чрез BISS, STAI и TEMPS-A 31 пациента (24 жени и 7 мъже; ср. възра. 48,3 г.) - 6 с УПД и 25 с ГДЕ при БАР (12 БАР1; 13 БАР2). 50% от пациентите с УПД и 16% от тези с БАР ($p=0,078$) съобщиха за минало и/или актуално наличие на ГТР, ПР, СТ, ОКР по M.I.N.I. 6.0.0.

5В. Соматични прояви на тревожност при пациенти с униполарна и биполарна депресия - Marinova P, Hranov L, 2013.

Проучихме със същите инструменти друга извадка от 31 пациента с УПД и 44 пациента с депресия при БАР, изследвани чрез същите инструменти. Оказа се, че честотата на коморбидни тревожни разстройства при двете групи бе съпоставима: при 32,3% от пациентите с УПД и при 18,2% от пациентите с БАР ($t=1,38$; $p=0,161$).

(Забележка: изследваните пациенти в горните две извадки не се припокриват!)

в) обесивно-компулсивно разстройство

Един от най-често регистрираните коморбидитети между две психични разстройства въобще е този на БАР и ОКР. Още VA Morel (1860) съобщава за пациенти с циркулярни афективни заболявания, при които има обесивно-

компулсивни симптоми, смесващи се с депресивните епизоди. Пожизнената честота на ОКР при пациенти с БАР, УПД и кои да са други психични разстройства от ос I на DSM е съотв. 21,0, 12,2 и 5,9% и е изчислено, че съотношението на рисковете за ОКР при БАР и УПД в сравнение с наличието му при кое да е друго психично разстройство по ос I е съотв. 3,2 и 1,6, а съотношението на рисковете за наличие на ОКР при БАР спрямо УПД е 2,0 (Akiskal HS, Pinto O, 1999). В различни проучвания върху значителни по обема си извадки биполярни пациенти съобщаваната честота на ОКР е 3,2% – 35% (повече при БАР II при целенасочено изследване на двата подтипа поотделно).

Очевидно, връзката между двете заболявания е двупосочна, защото състояния от биполярния спектър (от подпирогова хипомания до БАР) се регистрират при 3,6% - 53,3% (най-често между 10% и 20%) от компактни и големи извадки пациенти с ОКР. До 20% от лекуваните с антидепресанти пациенти с ОКР могат да разгърнат маниен епизод). Съществуват основания да се смята, че асоциациите между състоянията от биполярния спектър и от обесивно-компулсивния спектър са на генетично ниво: родствениците на пациенти с БАР I и II имат по-голяма честота на ОКР в сравнение с общата популация (Coryell W et al., 1985).

5Г. „Снимково“ проучване на ICOCS: коморбидитет при ОКР (предварителни данни) - Hollander E, Hranov L, 2010.

В хода на международно едномоментно срезово проучване на базата данни на Международния колеж по обесивно-компулсивен спектър (ICOCS) изследвахме 375 пациента с ОКР (237 жени и 138 мъже на ср. възраст 41,59±12,87 г. (жени – 43,32±13,44; мъже – 38,99±11,52), диагностицирани с БАР I/II или ОКР чрез комплексните диагностични инструменти SCID и M.I.N.I. 6.0.0. Общо 68,2% от изследваната извадка изявиха и пожизнено афективно разстройство (69,9% от жените и 65,0% от мъжете). Пожизнено БАР I и II бе регистрирано у 28,7% от извадката (26,8% от жените и 31,0% от мъжете) (Табл. 8 и 9).

Таблица 8: Психиатричен коморбидитет при ОКР (345).

ГРУПА	МЪЖЕ (%)	ЖЕНИ (%)	ОБЩО (%)
Афективни разстройства	65,0	69,9	68,2
ОК/импулсивен спектър	57,2	60,8	58,7
Тревожни разстройства	37,5	51,6	44,8
Разстройства на храненето	11,4	36,2	19,6
ПАВ - злоупотреба/зависимост	10,2	8,9	9,3

Таблица 9: Коморбидитет на ОКР с афективни разстройства и суицидалитет (345).

КАТЕГОРИЯ	МЪЖЕ (%)	ЖЕНИ (%)	ОБЩО (%)
Рекурентна депресия (УПД)	22,6	34,3	29,6
Дистимно разстройство	11,4	8,8	9,9
БАР	31,0	26,8	28,7
Мания	15,5	10,4	12,7
Хипомания	15,5	16,4	16,0
Суицидалитет	24,6	28,7	27,0

6. Темперамент и БАР

Темпераментът може да се дефинира като индивидуално предразположение към определени модели на емоционални реакции, промени на настроението и нива на чувствителност, пораждащи се при стимулиране (Merikangas KR et al., 1998). Понятието отразява фундаменталната „настройка“ до „предварително заложен“ нива на активност, афективен тонус и настроение и, съответно, е в основата на техния интензитет, реактивност и вариабилност. Притежава конституционално-биологична основа, която е по-гълбинна и по-стабилна, отколкото изграждащата се в хода на живота конструкция на личността.

Още Краепелин е схващал депресията и манията като изяви на идентична подлежаща патология, която е генетична по етиологията си и се проявява във вид на множество фенотипове (клинични субтипове) и е написал: „Има определени темпераменти, които могат да се смятат за рудименти на маниейно-депресивната лудост. Те може да съществуват през целия живот като своеобразни форми на психична личност без по-нататъшно развитие, но могат и да станат изходна точка на болестен процес, който се развива при определени условия и протича в изолирани пристъпи.“ (Краепелин Е, 1921, стр. 118).

Предполага се, че афективните темпераменти представляват субафективни, субклинични прояви на афективните разстройства и, когато са в доминантна форма сочат наличие на увеличен риск за разгръщане на афективни разстройства и дори е вече доказано, че доминантните афективни темпераменти са значимо по-чести сред пациенти с афективни разстройства. емпераментовата дисрегулация е много значимо свързана с фундаменталното нарушение при спектъра биполярни разстройства и затова много рекурентни депреси, произлизащи от такава дисрегулация (а не темпераментовите типове сами по себе си) всъщност имат биполярна природа и все по-уверено може да се твърди, че темпераментови/личностови черти са посредници между гени и

психопатология, макар и във взаимодействие с фактори от средата (Von Zersen D, Akiskal HS, 1998). Показано е, че един функционален полиморфизъм (S-алел на промотерния регион) на гена 5-HTTLPR, кодиращ транспортера на 5-НТ, е значимо свързан с увеличен невротизъм (увеличена афективна лабилност и афективна реактивност – характеристики преди всичко на циклотимния темперамент). По-късно се оказва, че S-алелът е свързан не само с афективните разстройства^{102:442}, но също с подпраговите форми на депресия, с афективните темпераменти у здрави индивиди и дори - със съдова патология и със структурни мозъчни изменения (Bellivier F et al., 2002; Sen S et al., 2004; Gonda X et al., 2005; Levinson DF, 2006; Serafini G et al., 2006).

Според нас, едно от основните препятствия пред замислянето на адекватни изследователски методи в тази област е съществуващата неяснота в разграниченията между темперамент, личност и психично разстройство. Този факт има значително влияние върху изграждането на изследователски инструменти, почиващи нерядко върху твърде атрактивни, теоретично логични, но по същество умозрителни, недостатъчно подкрепени от емпирични доказателства когнитивни и био-генетични парадигми. По този начин някак лековато се смесват биологично обусловени и философски или социологично дефинирани „характеристики“. Докато невротизмът най-вероятно отразява дълбинни биологични качества на човека, то автотрансцендентността едва ли може да бъде обяснена с езика на биологията, респ. на невропсихологията. Самият Cloninger определя характера като „индивидуални разлики във взаимоотношенията личност-обект, които се развиват на етапи като резултат от нелинейни взаимодействия между темперамент, семейна среда и индивидуални житейски преживявания“ (Cloninger CR et al., 1998; стр. 22). Всъщност, точно както схващането за „природа или среда“ (“nature versus nurture”), разграничението между темперамент и личност е само евристично, тъй като генетично медираните тенденции модифицират и ефектите на средата, а средата оказва епигенетични въздействия върху генома на индивида. Всъщност, темпераментът има фундаментално значение за оформяне на бъдещата личност именно чрез конкретния начин, по който се подбират преживяванията и чрез въздействието, което оказва върху реакциите на околните (Rutter M et al., 1997). Признаването на тази интерактивна природа на темперамента наистина го издига до ниво на действителна биопсихологична концепция. Затова и може би е допустимо при търсене на ендотипове термините „темпераментови характеристики“ и „личностови черти“ да се използват синонимно.

Много изследователи поддържат тезата, че хипертимният темперамент лежи в основата на БАР II, предхожда развитието му и е най-силно свързан с емоционалните и поведенчески проблеми, но богати емпирични данни сочат, че „противно на очакването“, хипертимният темперамент е по-чест сред здрави индивиди, отколкото сред пациенти с БАР, УПД или техни здрави родственници.

Е. Hecker описва циклотимията като леко циркулярно разстройство, което рядко се разпознава като такова и се приема за нормално състояние и скоро след това се оформя разбирането, че циклотимният темперамент (изява на цикличност без периодичност: постоянни колебания на настроението с липса на светли интервали) е патологичен: нито лудост, нито нормалност ("antechambre de la folie") (Hecker E, 1898; Kahn DP, 1909). В „класическата“ германска психиатрична литература „циклотимия“ обхваща целия биполярен спектър, докато в наши дни смисълът на термина е вече ограничен до подплагово биполярно състояние на темпераментово ниво (Benazzi F, 2006). Всъщност, дори при кратко вглеждане в наличните дефиниции и проучвания става очевидно, че, „циклотимният темперамент“ съдържа имплицитно концептуално припокриване с афективните болести. Изтъкнати съвременни изследователи подчертават специално „злотворното“ влияние на циклотимния темперамент върху симптоматиката, хода, лечението и прогнозата на БАР (Табл. 10) и все повече се разпространява разбирането, че циклотимията е „сърцевинната характеристика“ на спектъра на биполярното разстройство.

Таблица 10: Преморбиден темперамент и еволюция на БАР (сборни данни от различни източници).

ХИПЕРТИМЕН ПРЕМОРБИД	ЦИКЛОТИМЕН ПРЕМОРБИД
по-лека фамилна обремененост	начало в детство/юношество
по-късно начало	изключителна лабилност на настроението
епизодичен ход с редки епизоди	висок коморбидитет
без смесени епизоди	
по-малка тежест и продължителност на епизодите	по-голяма
стабилни ремисии	нестабилни ремисии
с редки усложнения	с чести усложнения
по-нисък коморбидитет	висок коморбидитет
реагира добре на литий	не се влияе оптимално от литий

При всички проучвания на темперамента сме използвали самооценъчния въпросник TEMPS-A (крайна версия: Nantouche EG, Akiskal HS, 2005). Инструментът обхваща 5 темперамента: депресивен, циклотимен, раздразнителен, хипертимен и тревожен; лесен е за приложение и е утвърден за употреба както при здрави, така и при психично болни. Твърденията в него покриват емоционална реактивност (напр. потиснатост, лабилност, раздразнителност, веселост), когнитивни (напр. песимизъм срещу оптимизъм), психомоторни (напр. ниска срещу висока енергия), циркадни (напр. продължителност на съня) и социални (напр. предпочитана социална роля) аспекти. Преведен е на близо 30 езика, показва много добра транскултурална

валидност, а българският му превод има също добра надеждност и валидност (Мартинова Х, Дончев Т, Петкова П, 2011).

Собствени проучвания:

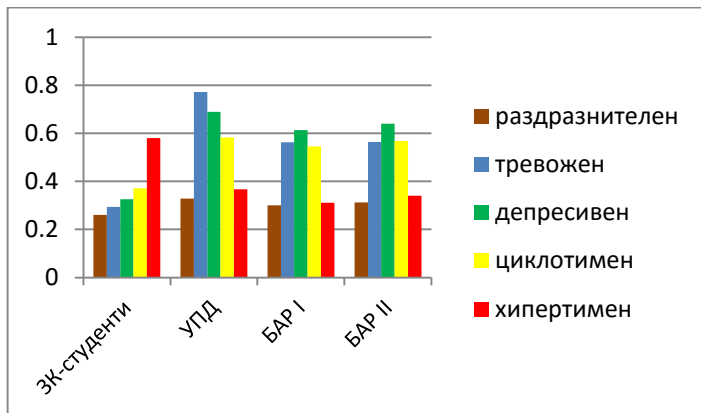
6А. Биполарна и униполарна депресия: анамнестични и клинични разграничители - Marinova PA, Hranov LG, 2013.

Изследвахме с TEMPS-A 53 пациента с ГДЕ (22,6% мъже; ср. възр. 50,7 г.), разделени както следва: 1) УПД с поне 5-годишен ход, без предходни (X)М/СМ епизоди и без разстройства от биполарния спектър сред близките родственици (n=18) и 2) ГДЕ при БАР (n=35; 17 БАР I и 18 БАР II). Не открихме значима корелация между възраст и доминиращ тип темперамент. Циклотимният и раздразнителният темпераменти бяха равномерно и съпоставимо разпределени сред уни- и биполарните пациенти (0,56:0,58, n.s. и 0,31:0,33, n.s.). Хипертимният темперамент бе малко по-рядък при БАР (0,33:0,37, n.s.), а тревожният темперамент бе много по-чест при УПД (0,77:0,62, $p < 0,004$).

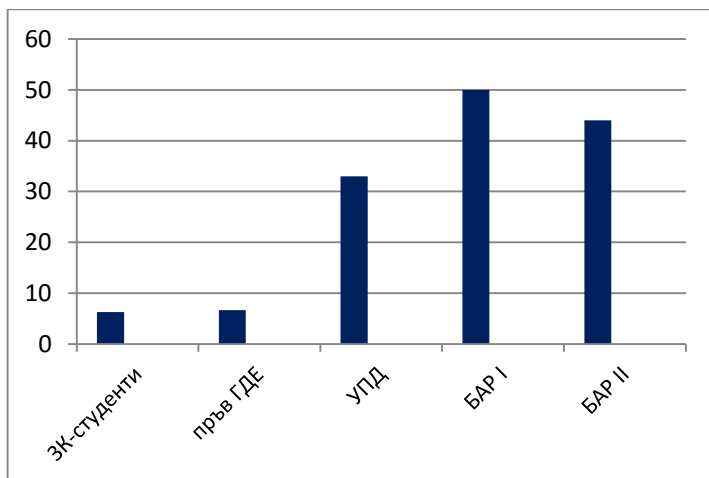
6Б. Дали хипертимният темперамент е безпокоящ признак? - Marinova P, Hranov L, 2013.

Извършихме чрез TEMPS-A срезово сравнително проучване на 205 студента без анамнеза за психични разстройства и 66 пациенти в депресивен епизод по DSM-IV-TR (76 % жени; ср. възр. $47,71 \pm 11,2$ г.; първи голям депресивен епизод - 14, УПД - 18, БАР I - 16; БАР II - 18 души. Студентите показаха значимо по-високи стойности за хипертимен темперамент, отколкото сборната група пациенти, пациентите с БАР и пациентите с УПД. В сравнение с тази контролна група биполарните пациенти имаха по-високи стойности за депресивния, циклотимния, раздразнителния и тревожния темперамент, но по-ниски - за хипертимния ($p < 0,05$ при всички сравнения) (Фиг. 6). Значителен дял от пациентите с УПД (33%), пациентите с БАР I (50%) и пациентите с БАР II имаха резултати за хипертимен темперамент, по-ниски с над две стандартни отклонения от известната z-стойност. Това, обаче, се отнасяше до едва 6,7% от пациентите с пръв депресивен епизод и до 6,3% от контролната група. Същевременно, между пациентите с УПД и БАР липсваше значима разлика в честотата на хипертимен темперамент (Фиг.7).

Фигура 6: Разпределение на доминиращите темпераментни типове при групи пациенти с афективни разстройства и здрави контроли (475).



Фигура 7: Относителен дял (%) с много нисък хипертимен темперамент (повече от 2 стандартни отклонения под средната популационна норма за България) (475).



6B. Темперамент и характер при биполярно афективно разстройство - Hranov L, Marinova P, Stoyanova S, 2013.

Изследвахме с TEMPS-A 79 последователно постъпващи за лечение пациенти с депресивен епизод (58 жени и 21 мъже на възраст 19 - 66 г., средно 47,8), диагностицирани по DSM-IV-TR и M.I.N.I. 6.0.0 и с поне умерена обща тежест на симптоматиката (CGI-S \geq 4). Групата пациенти се състоеше от 16 души с пръв депресивен епизод, 23 с УПД (с поне 5-годишен ход на болестта и без първородственици с разстройства от биполярния спектър) и 40 с БАР (19 с БАР1 и 21 с БАР2). Използвахме за сравнителна референция данните на Мартинова Х и сътр. (2011) за общата българска популация. Не намерихме корелация между възраст и тип темперамент. Хипертимният темперамент бе много по-чест сред пациентите с пръв депресивен епизод, отколкото сред коя да е от другите групи и честотата му бе сходна с честотата в общата популация ($p=0,027$, ANOVA). Най-голяма разлика между честотите на хипертимен темперамент открихме между групата с първи депресивен епизод и биполярната група ($p=0,023$, Bonferoni, post hoc). Същевременно, депресивният темперамент бе значимо по-неизпъкващ сред групата с пръв депресивен епизод, отколкото сред пациентите с УПД и с БАР. Между групата с УПД от една страна и сборната група с БАР, респ. двете нейни подгрупи, липсваше разлика в честотите и в средните стойности на депресивния, хипертимния и раздразнителния темперамент. Тревожният темперамент бе значимо по-чест в групата с УПД, отколкото в групата с БАР ($p=0,009$, Mann-Whitney), а циклотимният – значимо по-чест сред групата с БАР в сравнение с групата с УПД ($p=0,048$), като междугруповата разлика бе особено изразена между подгрупата с БАР I и групата с УПД ($p=0,033$) (Mann-Whitney, точен тест на Fisher). Нито един от пациентите с УПД не беше с доминиращ циклотимен темперамент.

Добре известно е, че БАР носи висок риск за злоупотреба с психоактивни вещества и че всъщност пожизнената честота на този тип коморбидитет е най-висока сред всички психиатрични разстройства от ос I на DSM като засяга над 60% от всички биполярни пациенти. Нещо повече, твърди се, че „чистата“ УПД не е свързана със злоупотреба/зависимост от алкохол, докато този коморбидитет постепенно нараства от 17,9% при подп्राговото БАР до 24,7% при БАР I спрямо 9,3% при чистата УПД и контролите (Angst J et al., 2005). Изглежда че и в този случай е налице двупосочна връзка. Най-широко цитираните епидемиологични проучвания показват, че пациентите с алкохолизъм (злоупотреба/зависимост) са с 5 - 12 пъти по-висок от популационния риск за мания (Kessler RC et al., 1997; Merikangas KR et al., 2007) Тази огромна честота на ускорено наличие на БАР и алкохолизъм (Табл. 11), както и данните, че такъв коморбидитет е свързан с повече суицидни опити и самоубийства представлява много сериозен актуален медицински и социален проблем.

Таблица 11: Някои данни за честотата на коморбидитета биполярен спектър / разстройства, свързани с употреба на алкохол

ИЗТОЧНИК	КОМОРБИДНИ РАЗСТРОЙСТВА, СВЪРЗАНИ С УПОТРЕБА НА АЛКОХОЛ
Regier, 1990	БАР I – 46,2%; БАР II – 39,2% обща популация – 13,5%
Brady K, et al., 1991	64%
Strakowsky SM, et al., 1992	17% (при първа хоспитализация)
Brady K, et al., 1995	56,1%
Keck PE Jr, et al., 1998	34%
Chengappa KR, et al., 2000	58%
McElroy SL, et al., 2001	42%
Goldberg JF, et al, 2001	37%
Oquendo MA, et al., 2010	54%

Разбира се, нека пак напомним, че честотата на коморбиден алкохолизъм при БАР се определя от самия подход към поставяне на диагнозата на самото афективно заболяване.

Въздействието на темперамента върху склонността към употреба на алкохол е недостатъчно изследван до момента аспект на този проблем.

6Г. Алкохол и доминантен темперамент при депресивни пациенти - Marinova P, Stoyanova M, Hranov L, 2014.

Проведохме срезово неинтервенционално проучване на 94 пациента с поне умерено тежък (CGI-S>4) депресивен епизод по DSM-IV-TR без наличие на актуална злоупотреба (19 с пръв депресивен епизод, 31 с УПД и 44 с БАР). Пациентите бяха интервюирани с M.I.N.I. 6.0.0 и попълниха TEMPS-A. Оформени бяха две групи според отговорите на скриниращия въпрос за злоупотреба с алкохол в M.I.N.I.: 1) с рисково пиене (18 души) и 2) без рисково пиене (76 души). За доминантен се приемаше темпераментът с най-висока оценка сред субскалите на TEMPS-A. В групата с рисково пиене по 29% бяха с доминантен депресивен, циклотимен или хипертимен и 18% - с доминантен тревожен темперамент (при равни оценки за два темперамента за доминантни се приемаха и двата). В групата без рисково пиене 43% бяха с тревожен, 36% - с депресивен, 16% - с хипертимен и 11% - с циклотимен доминантен темперамент. При никой от пациентите в извадката не доминираше раздразнителният темперамент. Сравнителният междугрупов анализ чрез статистическия метод Cramer's V не показва разлика между относителните дялове пациенти с доминантен депресивен ($p=0,631$) и хипертимен темперамент ($p=0,189$), докато при пациентите с рисково пиене доминантният циклотимен темперамент бе значимо по-чест ($p=0,042$), а доминантният тревожен

темперамент бе значимо по-рядък ($p=0,049$). Тези находки не се промениха при сравнение на отделните подгрупи (първ епизод, УПД или БАР) в разделените според риска за употреба на алкохол групи изследвани пациенти ($p=0,421$).

Особен интерес за нас представляваше влиянието на подлежащия темперамент върху суицидалитета при БАР, тъй като има данни, че той може да е по-важен рисков фактор за суицид, отколкото нозологичната психиатрична диагноза (Rihmer A et al. 2009).

6Д. Дали хипертимният темперамент е безпокоящ признак? - Marinova P, Hranov L, 2013.

Изследвахме чрез TEMPS-A и BISS 66 пациента в депресивен епизод по DSM-IV (76 % жени; ср. възр. $47,71 \pm 11,2$ г.; първи голям депресивен епизод - 14, УПД - 18, БАР I - 16; БАР II – 18 души). При сборната група пациенти открихме значима обратна корелация на хипертимния темперамент със суицидната нагласа, измерена чрез твърдение 4 в BISS ($r = -0,332$, $p=0,006$).

6Е. Тип темперамент и суицидалитет при ГДЕ с различна нозологична принадлежност – втори етап (Темперамент и характер при биполярно афективно разстройство - Hranov L, Marinova P, Stoyanova M, 2013).

На следващ етап изследвахме общо 79 последователно постъпващи за лечение пациенти с депресивен епизод (58 жени и 21 мъже на възраст 19 - 66 г., средно 47,8), диагностицирани по DSM-IV-TR и M.I.N.I. 6.0.0 и с поне умерена обща тежест на симптоматиката ($CGI-S \geq 4$). Групата пациенти се състоеше от 16 души с първ депресивен епизод, 23 с УПД (поне 5-годишен ход на болестта, без първородственици с разстройства от биполярния спектър) и 40 с БАР (19 с БАР I и 21 с БАР II). Припокриването на пациентите с групата в предходното проучване е частична: първ депресивен епизод - 12, УПД -9, БАР 10 (3 + 7). След контролиране за диагноза и пол открихме значима позитивна корелация между степента на риск за суицид и средните оценки за депресивен, циклотимен и раздразнителен темперамент (съотв. Spearman's $\rho=0,336$, $p=0,003$; $0,321$, $p=0,004$; $0,257$, $p=0,023$), докато оценката за хипертимен темперамент корелираше негативно ($r = -0,385$, $p=0,001$) с нивото на суицидалитета.

7. Импулсивност и БАР

Някои поведенски изяви на свръхактивация са откривани при множество психични разстройства и у здрави индивиди и биха могли да ни доведат до дефинируеми ендотипове за (хипо)мания.

Комплексното понятие за импулсивност включва когнитивни компоненти, личностови/мотивационни измерения и поведенски аспекти. Импулсивността обхваща както неспособността да се инхибира изразяването на нахлуващи мисли, така и склонността да се действа веднага под влияние на стимули от околното (Logan GD, Cowan WB, 1984). Дефиницията за импулсивност следва да включва в себе си намалена чувствителност към негативни последици от поведението; много бързи, непланирани реакции на стимули без пълна обработка на информацията; липса на отчитане на дългосрочни последици. Свързаната с вниманието/когнитивната импулсивност е липса на когнитивна упоритост с невъзможност за толериране на когнитивна комплексност; моторната импулсивност е тенденция да се действа мигновено; непланиращата импулсивност представлява липса на усет за бъдещето (Patton JH et al., 1995). Макар често да е свързана с рисковано поведение, импулсивността не се дължи на търсене на силни усещания. Импулсивността е свързана с липса на самоконтрол или с дефицит на инхибицията на реакция и произтичащи от това непланирани и прибързани действия, докато търсенето на силни усещания е тенденция към целенасочено издирване на нови преживявания и готовност да се поеме риск за постигането им.

Твърди се, че импулсивността може да предскаже изявата на БАР при индивиди със субсиндромни симптоми и дори че е единствената трайно налична характеристика, откривана при биполарни пациенти в ремисия (Donnelly EF et al., 1976). Високостепенната импулсивност е свързана със сериозни клинични и функционални последици. Т. напр., когато се контролира за импулсивност по време на приповдигнатост, връзката на коморбидни тревожни или свързани с ПАВ разстройства и качество на живота при БАР изчезва, т. е. импулсивното реагиране при повишено настроение е най-вредно за качеството на живота при биполарните индивиди (Victor SE et al., 2011).

Неврокогнитивните, неврофизиологичните и невроанатомичните проучвания дават още аргументи в полза на възможността импулсивността да се окаже ценен ендотип при изследване на БАР. Здравите родственици на биполарни пациенти също показват неврокогнитивни нарушения, ангажиращи аспекти на импулсивността, по специално – в инхибицията на реакция и съответстващи нарушения на функционалната свързаност в мозъчните вериги, свързани с инхибиторния контрол.

Както вече стана ясно, импулсивността е комплексен феномен и в отделните психиатрични разстройства могат да са ангажирани отделни нейни аспекти. Трайните характеристики на импулсивността придават различен профил на БАР в сравнение със зависещите от актуалното състояние нейни черти. Досегашните проучвания сочат, че макар симптомите от двата афективни полюса да обострят импулсивността, самооценките за „вградената в личността“ (trait) импулсивност остават повишени дори в еутимно състояние и това

подчертава необходимостта от диференцирано изследване както на трайно наличното, така и на свързаното със състоянието импулсивно поведение. Огледът на повече проучвания показва, че с БАР са свързани както трайните, така и зависещите от състоянието компоненти на импулсивността.

Всъщност, наличието на каквото и да било афективно разстройство корелира със значимо повишено ниво импулсивност. Някои проучвания регистрират повишени нива импулсивност при биполярни пациенти във всяка фаза на болестта им (мания, депресия, еутимия). Поддъжа се и мнение, че актуалното състояние влияе върху отделни компоненти на импулсивността: моторната импулсивност е селективно свързана с мания, непланиращата – с депресия, нарушеното внимание – и с двата типа епизоди (Swann AC et al., 2008).

Мнението, че импулсивността е важен рисков фактор за суицид, изглежда едва ли не общоприето. Същевременно, липсва общо съгласие има ли последователна връзка на суицидалитета с една или повече от субскалите на BIS и импулсивността нито предсказва суицидните опити, нито модифицира риска от такива.

Постулираната триизмерна структура на импулсивността - мигновено действие без да се мисли (моторна активация), нарушено фокусиране на вниманието върху актуалната задача; тенденция към бързо изместване на вниманието с неподходящо бързи решения; липса на планиране с ориентация в настоящето или с неуспех да се осмисли бъдещето - е в основата на самооценъчна Скала за импулсивност на Barratt (утвърдена версия BIS-11 - Patton JH, Stanford MS, Barratt ES, 1995), която съдържа 30 въпроса и оценява както трите нейни аспекта, така и трайните/свързани с епизода нейни характеристики.

Собствени проучвания:

7А. Импулсивност при биполярно афективно разстройство (пилотно проучване - Стоянова М, Хранов Л, 2014).

Изследвахме чрез скалата на Hamilton за депресия (HAM-D), скалата на Young за мания (YMRS) и скалата на Barratt за импулсивност BIS-11 20 пациента с БАР в депресивен епизод по МКБ-10 (70% жени; ср. възр. $54 \pm 10,91$), 20 пациента с БАР в маниен/смесен епизод по МКБ-10 (70% жени; ср. възр. $41,05 \pm 12,35$) и 20 здрави контроли (50% жени; ср. възр. $40,6 \pm 15,2$), които изследвахме. Не се откри корелация между общата оценка по BIS-11 и общите оценки по HAM-D и YMRS. Пациентите с депресивен епизод се различаваха значимо спрямо ЗК по отношение на възрастта ($p < 0,01$) и нивото на образование ($p < 0,001$), но корелация между тези индекси и общата оценка по BIS-11 не бе открита. Пациентите с депресивен епизод имаха значимо по-високи стойности от ЗК по субскалата импулсивност на вниманието ($p < 0,001$), а пациентите с

маниен/смесен епизод имаха значимо по-високи стойности на общата оценка по BIS ($p=0,01$) и на моторната ѝ субскала ($p<0,01$) спрямо ЗК.

7Б. Импулсивност и характерови черти при биполярно разстройство - Stoianova M, Hranov L 2014.

Изследвахме по същия начин нови извадки от 29 пациента в маниен/смесен афективен епизод на БАР I по DSM-IV-TR (72% жени; ср. възра. $47,0\pm 12,6$ г.) и 29 напасвани по демографски показатели ЗК (48% жени, ср. възра. $41,8\pm 14,2$ г.). Биполярните пациенти бяха със значимо по-висока обща средна групова оценка по BIS-11 в сравнение със ЗК ($63,49\pm 10,74$ спрямо $57,15\pm 9,62$; $p<0,02$) и имаха както значимо по-висока моторна импулсивност ($21,95\pm 4,61$ спрямо $19,37\pm 4,51$; $p<0,03$), така и на импулсивност на вниманието ($19,42\pm 4,77$ спрямо $16,22\pm 3,35$; $p<0,004$), докато междугрупова разлика по отношение липсата на планиране липсваше (Табл. 12).

Таблица 12: Компоненти на импулсивност при БАР и здрави контроли.

BIS-11	БАР	КОНТРОЛИ	ЗНАЧИМОСТ
Обща оценка	$63,49\pm 10,71$	$57,15\pm 9,62$	$p<0,02$
Моторна	$21,95\pm 4,61$	$19,37\pm 4,51$	$p<0,03$
Внимание	$19,42\pm 4,77$	$16,22\pm 3,35$	$p<0,004$
Непланиране	<i>N.S.</i>		

7В. Импулсивност при двата афективни полюса на БАР (втори етап – непубликувано).

Изследвахме чрез същите методи 25 пациента с БАР I в маниен/смесен епизод (80% жени; ср. възра. $43,8\pm 11,4$ г.), 25 пациента с БАР I в депресивен епизод (80% жени; ср. възра. $49,3\pm 10,3$ г.) и 30 демографски напасвани ЗК (67% жени; ср. възра. $43,6\pm 14,7$ г.). И двете групи биполярни пациенти бяха със значимо по-ниско образователно ниво в сравнение със ЗК ($p<0,001$), но то не корелираше нито с общата оценка по BIS-11, нито с оценката на коя да е от нейните субскали. Груповата средна обща оценка по BIS-11 на пациентите с маниен/смесен епизод беше значимо по-висока от тази на ЗК ($62,45\pm 8,73$ спрямо $54,83\pm 7,50$; $p=0,004$); значимо по-висока беше и средната им оценка за моторна импулсивност ($22,14\pm 4,10$ спрямо $18,89\pm 4,37$; $p=0,02$). Биполярните пациенти с депресивен епизод също имаха значимо по-висока групова обща средна оценка BIS-11 от ЗК ($63,45\pm 12,03$ спрямо $54,83\pm 7,50$; $p=0,01$), както и значимо по-висока средна оценка за импулсивност на вниманието ($20,22\pm 3,36$ спрямо $15,84\pm 2,35$; $p=0,001$). Между биполярните пациенти с маниен/смесен епизод и биполярните пациенти с депресивен епизод нямаше статистически значими разлики нито в общите групови оценки, нито в оценките за коя да е от трите субскали.

Проучванията ни върху импулсивността при БАР продължават и окончателните резултати ще бъдат публикувани през 2016 г.

8. Когнитивни особености/промени при БАР

Когнитивните нарушения са свързани с болестта, налице са при мания и депресия у поне 1/3 от пациентите, не зависят от актуалното състояние, персистират и са стабилни в еутимия, фамилни са (налице е поне леко нарушение и при незасегнатите родственици - предимно в устойчивостта на вниманието и скоростта на обработка на информацията) и са унаследяеми (здравите дискордантни близнаци се справят по-зле от контроли със задачи за епизодична и работна памет). Дългосрочното проследяване показва, че тези нарушения са налице в първия епизод, персистират нататък в хода на болестта и се влошават допълнително след множествени епизоди, което важи особено много за манийните. Някои изследователи твърдят, че когнитивните нарушения са по-чести, по-обхватни и по-дълбоки при БАР I, отколкото при БАР II, но други не намират разлики между когнитивните профили на двата подтипа. Дебатът върху степента, в която те следва да се включат в диагностичните критерии за БАР, продължава.

Неврокогнитивните изследвания имат висока евристична стойност, защото ни насочват към мозъчните области и функции, ангажирани в патогенезата на болестта и представляващи потенциални ендотипове. Цел на невропсихологичните изследвания при БАР е да се очертаят когнитивни нарушения, които да са свързани с генетичната податливост, болестния процес и ятрогенните фактори. Разбира се, винаги следва да се отчитат трудностите, вътрешно присъщи на изследванията върху когницията при БАР: относително малките и нехомогенни извадки, срезовите „засичания“ на данните, непълноценно описаните критерии за ремисия, недобре уточненото индивидуално актуално клинично състояние, хетерогенните дизайни и инструменти, липсата на проучвания върху индивиди с висок риск за БАР, ограниченият контрол върху възможните влияния на клинични и фармакологични променливи и не на последно място по важност – самата неспецифичност на най-често употребяваните инструменти и комплексността на всяка от изследваните когнитивни функции. Независимо от всичко изброено, прилагането на невропсихологични тестове може да бъде прецизен, удобен и полезен метод за идентификация на потенциални прицелни зони за невроизобразителни изследвания и на ендотипни маркери.

Макар че оценките за унаследяемост са донякъде вариабилни, приблизително 50 - 80% от индивидуалните разлики в скоростта на обработка на информацията, в работната и декларативната памет могат да се дължат на

генетични фактори. Както тези, така и някои други когнитивни домени – внимание, екзекутивни функции - са под много силно генетично въздействие. От друга страна, според данните от проучвания върху близнаци, осиновени и фамилии може да се твърди, че наследствеността при БАР е до 85% - 93%: най-висока сред всички психични разстройства. Може да се предполага, че по-концентрираните и по-леки когнитивни нарушения у първостепенни родственици присъждат по-малка роля на невроразвитийните фактори, отколкото на фактори, свързани с болестта (хроничност, много епизоди, психиатричен коморбидитет, ефекти на лечението) (Balanza-Martinez V et al., 2005). Резултатите от досегашните проучвания подкрепят гледището, че клиничните симптоми и неврокогнитивните функции са независими измерения (Czobor P et al., 2007). При БАР когнитивни нарушения са налице не само по време на симптомните обостряния, но също през продромалната и резидуалната фаза на болестта. Болестните епизоди обаче обострят, разширяват и задълбочават и когнитивната дисфункция.

Един систематичен обзор на всички невропсихологични проучвания, публикувани между 1980 и 2000 г. (Quraishi S, Frangou S, 2002) позволява да се достигне до следните обобщения: 1) общото интелектуално функциониране е съхранено до голяма степен при БАР, а когато се регистрира, е ограничено в рамките на болестните епизоди и е само количествено; 2) нарушенията на устойчивостта на вниманието и на инхибиторния контрол са налице в епизод и персистират в ремисия; 3) вербалната памет е увредена и при еутимни пациенти, докато регистрираните нарушения на зрително-пространствената памет зависят от използваните подходи; 4) всички аспекти на екзекутивните функции (планиране, оформяне на абстрактни концепции, смяна на нагласата) са увредени през болестните епизоди и са чувствителни дори спрямо резидуални симптоми, но могат да се нормализират при напълно възстановени пациенти с неусложнено БАР; 5) по време на болестен епизод пациентите с БАР имат широкообхватни когнитивни нарушения; 6) не се откриват съществени различия между когнитивните профили при БАР и УПД; 7) биполарните пациенти в ремисия се представят по-добре от болните с шизофрения по почти всички изследвани когнитивни индекси, но тази разлика изчезва по време на болестен епизод; 8) уврежданията на вербалната памет и на устойчивостта на вниманието могат да се приемат за трайни, независещи от актуалното състояние характеристики, а екзекутивните функции и зрителната памет могат също да са засегнати поне при някои възстановени биполарни пациенти. До днес всяко от тези твърдения е подкрепено с многобройни емпирични потвърждения (за по-обширна информация – вж. пълния текст на разработката).

Налице са сериозни основания устойчивостта на вниманието да получи ендофенотипен статут. Сборните данни от множество проучвания подчертават увреждането на епизодичната памет, което е с висока статистическа значимост, свързано е с възрастта, с броя манийни епизоди, с продължителността на

заболяването, с актуалните депресивни симптоми. Вербалната памет има силна корелация с ежедневно функциониране и според някои изследователи именно вербалната памет/заучаване и вербалната работна памет са най-подходящи ендотипове за БАР. В домена на егзекутивните функции при различните тестове е налице общ модел на интермедийни до големи размери на ефекта, като най-увредени са когнитивната гъвкавост/способността за превключване на нагласите и инхибирането на доминантна реакция. Неврокогнитивното увреждане при БАР е по-сериозно отколкото при УПД - напр. нарушението в устойчивостта на вниманието е по-изразено при депресия в рамките на БАР, отколкото при УПД (Mahli GS et al., 2007). Биполарните пациенти са толкова увредени, колкото и пациентите с шизофрения в поне половината от използваните тестове и се представят малко по-добре (с по-малки размери на ефекта – съотв. ср. 0,5 и около 1,0) в останалите (Trivedi JK et al., 2007). Изразеността на връзката между неврокогнитивни способности и ежедневно функциониране (ср. стойност на корелацията на Pearson = 0,27) не варира съществено между отделните когнитивни домени (Depp CA et al., 2012). Напълно еквивалентни са данните при шизофрения (Fett AK et al., 2011).

Въз основа на унаследяемостта на редица когнитивни функции и на факта, че са обективно и сигурно измерими, определени неврокогнитивни домени се смятат за кандидат-ендотипове на редица психични разстройства, като най-изпъкващи сред тях са нарушенията в областите внимание, работна памет и вербална декларативна памет (Ivleva EI et al., 2010). Все пак, дефицитът в инхибирането на реакция – един потенциален маркер на вентрална фронтална дисфункция – е като че ли най-изпъкващият ендотип при БАР (Bora E et al., 2009), който може да обясни и трайно наличното високо ниво на импулсивност при това заболяване. Още не е категорично изяснено дали трайното когнитивно увреждане при БАР отразява генетични/невроразвитийни абнормности или свързано с болестта прогресиране.

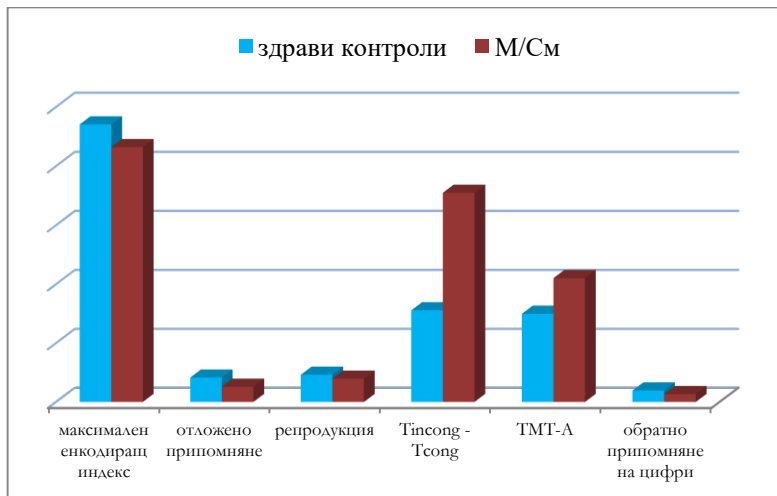
Проучването на когнитивните нарушения при БАР има и голяма практическа стойност поради изключителната им значимост за функционирането на засегнатите индивиди. Близко 2/3 от биполарните пациенти в ремисия дават субективни оплаквания от когнитивна дисфункция, но няма пълно съвпадение между съобщаваното от пациентите и оцененото чрез невропсихологични тестове когнитивно увреждане. Субективното когнитивно нарушение може да е по-близко свързано с трайни подпрагови депресивни симптоми и/или от ефекти на медицирането, отколкото с обективни увреди (Martínez-Aragón A et al., 2004). В действителност, някои пациенти изявяват дълбоки нарушения, докато при други не се регистрира почти никаква увреда на неврокогнитивната обработка на информация.

Собствени проучвания:

8А. Когнитивни нарушения при шизофрения и биполарно разстройство - Pandova M, Hranov LG, 2014.

28 диагностично хомогенни пациенти с БАР I по DSM-IV-TR (19 с маниен и 9 със смесен афективен епизод; 82,1% жени; ср. възр. 43,0 г.) бяха изследвани чрез батарея от 8 неврокогнитивни теста: прогресивните матрици на Raven (RPM), паметовия тест от десет думи на Luria (LMT), теста на Stroop с цветовете и думи (SCWT), TMT-A/B, тест с цифри отзад-напред (DBT), фонемичен тест за вербална плавност (букви К, М, С на кирилица), теста за внимание на Bourdon (BAT), тест със замяна на цифри със символи (DSST). Сравнителната група беше от 17 демографски съпоставими здрави контроли (ЗК) (52,9% жени, ср. възр. $32,9 \pm 13,4$ г.). ЗК се представиха по-добре от пациентите по индексите вербална памет (максимален индекс на енкодиране $p < 0,014$; отложено припомняне $p < 0,000$; репродукция $p < 0,000$), селективно внимание и контрол върху интерференция ($T_{incong} - T_{cong}$: $p < 0,003$), психомоторна бързина (TMT-A: $p < 0,045$; DSST: $p < 0,000$), работна памет (DBT: $p < 0,004$) (Фиг. 8).

Фигура 8: Разлики в когнитивните функции между биполарни пациенти в маниен/смесен епизод и здрави контроли.



Не бе установена статистически значима междугрупова разлика при индексите за устойчивост на вниманието и за вербална плавност. Бяха открити следните позитивни корелации: 1) между оценката по YMRS и оценката за

интерференция по SCWT (r 0,453, $p < 0,015$); 2) между сборното време в болест и времето, необходимо за изпълнение на TMT-A (r 0,390, $p < 0,040$); 3) между общия брой предходни епизоди (депресивни и манийни, психотични и непсихотични) и оценката за интерференция по SCWT (r 0,530, $p < 0,004$); 4) между времето за изпълнение на TMT-A и B (съотв. r 0,479, $p < 0,010$ и r 0,403, $p < 0,033$) и индекса за устойчивост на вниманието – колкото по-висок индекс, толкова по-лошо изпълнение (r 0,749, $p < 0,001$). Бе открита и обратна корелация между броя правилни попадения при DSST и общия пожизнен брой афективни епизоди (r -0,626, $p < 0,001$).

8Б. Когнитивни нарушения при биполарно афективно разстройство - Пандова М, Хранов Л, 2015.

55 биполарни пациента (29 в маниен епизод и 26 – в ремисия); 28 първостепенни родственика на биполарни пробанди и 24 напасвани здрави контроли (58 - 83% жени; ср. възр. 37 – 42 г.; n.s.). Пациентите бяха изследвани с тест от 10 думи на Лурия (вербална памет), Digit Backwards (DB) (работна памет), Stroop Colour and Word Test (SCWT) (селективно внимание/инхибиторни процеси), TMT-A/B (скорост на обработка на информацията/превключваемост на вниманието), 3-буквен тест за фонемна вербална плавност, коректурна проба на Бърдън (устойчивост на вниманието), Digit Symbol Substitution Test (DSST) (скорост на обработка на информацията). Открити бяха отклонения в скоростта на обработка на информацията (DSST: мания/контроли – $p = 0,000$; мания/родственици – $p = 0,000$; мания/ремисия 0,018); устойчивост, селективност на вниманието/контрол върху инхибиторните процеси (SCWT: мания/контроли – $p = 0,019$; родственици/контроли – $p = 0,041$); запаметяването и възпроизвеждането на вербална информация (мания/контроли – $p = 0,000$; родственици/контроли – $p = 0,007$), работната памет (DB: мания/контроли – $p = 0,012$).

Нашите търсения в областта на неврокогницията при БАР продължават планирания си ход и окончателни резултати ще бъдат публикувани през 2016 г.

9. Меки неврологични признаци при БАР

Това са специфични, минимални, нефокални, невключени като част от добре дефиниран неврологичен синдром, обективно констатиран по време на преглед и измерими абнормности, които включват дисфункции в простата моторна координация, комплексната моторна последователност, сензорната интеграция и признаци на фронтална дезинхибиция. МНП могат да бъдат измервани при висока достоверност – както между отделните изследователи, така и при надлъжни измервания от един и същ изследовател; нямат връзка нито

с актуалния клиничен статус, нито със социодемографски индекси; притежават дългосрочна стабилност и са в позитивна корелация с лошия функционален изход в зряла възраст. Интелигентността е в негативна корелация с тези неврологични абнормности, откривани при неврологичен преглед. С напредъка в невроизобразителните техники се натрупват все повече данни, сочещи че МНП могат да бъдат поне частично локализирани в конкретни кортикални и субкортикални структури, чиято дисфункция може да е причина за тези поведенчески и клинични прояви и насочва към увреда на кортико-субкортикални връзки. МНП се асоциират с дисфункция именно на тези конкретни мозъчни региони, които са ангажирани при специфичните когнитивни дефицити при БАР и шизофрения. Находките от метаанализите на sMRI и на fMRI данните подкрепят разбирането, че МНП са изява на „церебело-таламо-префронталния“ модел на шизофрения и сходни психотични разстройства. От всичко изложено до тук става очевидно, че в тези признаци няма нищо „меко“ (Sanders RD, Keshavan MS, 1998). Това се подкрепя и от находката, че зле функциониращите в ремисия биполарни пациенти имат повече МНП от тези с относително добре възстановено ежедневно функциониране (Bas TO et al., 2015). МНП се променят бързо в юношество и намаляват с напредване на възрастта до зрялост при минимална прогресия с възрастта по-нататък (Goswami U et al., 2007). Еволюцията им показва, че те са признаци на неврално развитие. Тук е уместно да напомним, че много данни от различни посоки подкрепят разбирането, че БАР е разстройство, променящо невrorазвитието през юношество.

Макар че МНП са твърде слабо изследвани при БАР (за разлика от проучванията при шизофрения), вече е показано, че естеството и броят им корелират с типа и изразеността на дефицитите в изпълнителните функции и вниманието във всички стадии на тази болест. МНП при БАР могат да се тълкуват или като стабилни неврологични абнормности, явили се при началото на болестта, или като есенциални характеристики на това разстройство, които представляват стабилни болестни процеси, съществували дълго преди появата му. Далеч по-голяма е вероятността те да представляват междинен фенотип при БАР, който се изявява като трайна характеристика още от детство, персистира във възрастта на първия афективен или психотичен епизод, остава стабилен през по-нататъшния ход на болестта и не зависи от прилаганото антипсихотично или антидепресивно лечение.

Собствено проучване:

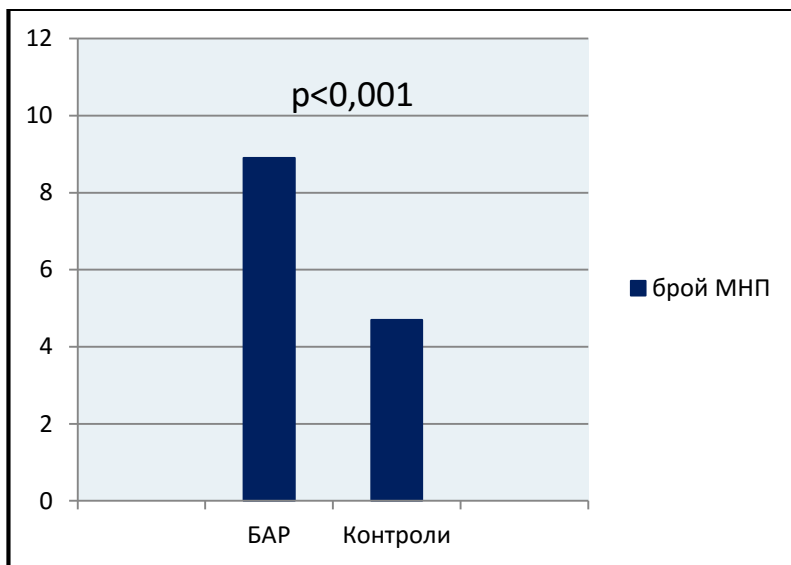
9А. Меки неврологични белези при биполарно афективно разстройство - Стоянова М, Хранов, Л, 2013.

Често използвани инструменти за оценка на МНП при пациенти с психични разстройства са Неврологичната оценъчна скала (NES) и Кеймбриджския неврологичен опис (CNI). Ние предпочетохме

Хайделбергската скала, тъй като е валидирана и с доказана висока надеждност, използва се лесно и обхваща всички области от дефиницията на МНП. Инструментът регистрира наличие на нарушения в моторната координация, сензорната интеграция, моторната последователност в рамките на комплексни движения, ориентацията, както и „твърди“ неврологични белези (Schröder J et al., 1991).

Изследвахме 20 биполарни пациента с маниен, смесен или депресивен епизод (60% жени; ср. възр. $41,75 \pm 11,3$ г.) и 20 демографски напасвани здрави контроли (55% жени; ср. възр. $40,35 \pm 15,11$ г.) чрез клиничните симптомни скали HAM-D, YMRS и Хайделбергската скала за МНП. В двете групи включихме само индивиди без анамнеза за органични болести на ЦНС, злоупотреба/зависимост от ПАВ и/или неовладяно соматично заболяване. Средният брой МНП бе $8,9 \pm 4,12$ при пациентите с БАР и $4,7 \pm 2,67$ при здравите контроли (Фиг. 9).

Фигура 9: Средна честота на МНП при БАР и при здрави контроли.



Значими междугрупови разлики констатирахме за сензорните, моторните и комплексните МНП (съотв. $p=0,0003$; $p<0,006$; $p<0,016$); липсваше статистически значима разлика за ориентация и твърди признаци (Табл. 13).

Таблица 13: Средна честота на различните видове МНП при БАР и при контроли.

ВИДОВЕ МНП	БАР	КОНТРОЛИ	ЗНАЧИМОСТ
ОБЩ БРОЙ	8,9	4,7	<i>p<0,001</i>
Моторни	3,0	1,4	<i>p<0,01</i>
Сензорни	1,3	0,2	<i>p<0,01</i>
Комплексни	1,25	0,55	<i>p<0,01</i>
Ориентация	<i>N.S.</i>		
Твърди	<i>N.S.</i>		

Продължихме изследванията в тази насока и към момента вече разполагаме и с анализ на данните, набрани от 25 пациента с маниен/смесен епизод (80% жени; ср. възр. 43,8±11,4), 25 пациента с депресивен епизод (80% жени; ср. възр. 49,3±10,3) и 30 напасвани здрави контроли (67% жени, ср. възр. 43,6±14,7) (непубликувано). Здравите контроли се различаваха значимо от двете групи пациенти по нивото на образованието си ($p<0,001$), но корелация между него и броя МНП не бе установена. Средният брой МНП при биполярните пациенти с депресивен епизод бе 9,6±3,56, при биполярните пациенти с маниен епизод – 8,6±3,48, а при здравите контроли - 4,77±3,04. Сравнението на пациентите с БАР с депресивен епизод със ЗК показва значими междугрупови разлики за моторните, сензорните, комплексните МНП, както и МНП, свързани с ориентацията (съотв. $p<0,001$; $p<0,001$; $p=0,009$; $p=0,038$) и липса на значима разлика за твърдите признаци. Сравнението на пациентите с БАР с маниен/смесен епизод със здравите контроли показва междугрупови разлики за моторните, сензорните и комплексните МНП (съотв. $p=0,003$; $p<0,001$; $p=0,001$) и липса на значима разлика за ориентация и твърди признаци. Биполярните пациенти с маниен/смесен епизод не се отличаваха по брой налични МНП от биполярните пациенти с депресивен епизод.

10. Креативност

„Велики умове със лудостта са сигурно сродени,
а границите им със нея са много тънко преградени.“

John Dryden (1631-1700), Absalom and Achitophel, Pt. I, 156 (преводът е мой).

Определенията за креативност се простират от строго личностови концепции до обхватни социални конструкции. Твърди се, че креативността е стремеж на индивида да се самоактуализира и да реализира пълния си потенциал; спонтанен израз на личност, чиито основни жизнени нужди са били задоволени. Изглежда общоприето, че креативните постижения са

едновременно оригинални, вършещи работа, стойностни, социално полезни и ето защо една идея може да е оригинална, но без социално остойностяване тя не е креативна. За осмисляне на креативния процес са предлагани немалко теории, сред които психометричната теория на Guilford (1950), gestalt-теорията на Wertheimer (1959), асоциативните теории на Mednick (1962) и Eysenck (1995), дарвинистката теория на Campbell (1960), социал-психологичната теория на Amabile (1983), теорията за инвестирането на Sternberg и Lubart (1995) и когнитивната теория на Martindale (1995) (цит. по Schmajuk N et al., 2009). Огледът на редица теоретични модели на креативността позволява те да се класифицират в две групи: а) комбинативни (създаване на нови творения чрез комбиниране на познати идеи по необичайни начини и б) изследователско-трансформационни (създаване на нови творения чрез разширяване на познатите граници на конкретно концептуално пространство) (Boden MA, 1999).

Има достатъчно данни, че човек може да е креативен и без да е с висок IQ, както и да е с висок интелект и да не е креативен. Проследяването на надарени деца с много висок интелект през период от 35 години показва, че те са общо взето по-успешни от средното, но много малко от тях правят реални съществени креативни приноси, от което следва, че високият интелект и креативността са различни неща (Terman LM, Oden MH, 1959). Изглежда че креативните личности се отличават по-скоро с интересите, нагласите и мотивите си, отколкото с интелектуалните си качества.

Възможно е креативните индивиди да имат достъп до оригинални асоциации, защото не „прецеждат“ ирелевантните детайли. Невробиологичният механизъм на латентна инхибиция представлява способност да се екранира полето на съзнанието от стимули, вече преживяни като ирелевантни. Eysenck постулира, че разликите в креативността зависят от амплитудата на разгледаните при решение на определен проблем асоциации и допуска, че креативността расте, когато нормалните механизми, ограничаващи формирането на асоциации, бъдат нарушени, т.е. липсва когнитивна (латентна) инхибиция (Eysenck HJ, 1995). Натрупват се и емпирични доказателства в подкрепа на тази концепция.

Креативните хора обръщат повече внимание на случайни актуални нови стимули, които използват за нови идеи. Следователно, тези индивиди показват тенденция към улеснено дивергентно мислене (плавност, гъвкавост, способност да се предефинират термини, оригиналност), а още Guilford (1956) формулира хипотеза, свързваща креативността с капацитета за дивергентно мислене. Така активирането на отдалечени асоциации или на силни междуетасоциативни връзки може да доведе до нови подходи за справяне с актуалните задачи.

Оказва се, че спонтанността и импулсивността са в негативни корелации помежду си и независимо от епизодичното сходство във външните им изяви те всъщност са несъпоставими конструкции – колкото по-изразена е

едната, толкова по-слаба е другата. Според емпиричните тестови проучвания със Самооценъчния тест за интелигентност и академични постижения (SAI-R) и Скалата за импулсивно поведение (UPPS) спонтанността е позитивно свързана с креативността (в пълно съответствие с „канона спонтанност-креативност“ на Моено, 1953), докато импулсивността е реална пречка за творчество и въобще не корелира с креативността (Kipfer DA et al., 2010).

Концептуализирани са четири вида креативност според начина на обработка на постъпилата информация (предварително обмислен/преднамерен и спонтанен) и с домена на познание (когнитивен или емоционален) (Dietrich A, 2004). Префронталният кортекс и други неокортикални области са ангажирани с преднамерено-когнитивните процеси; вентромедиалният префронтален кортекс и амигдалата участват в преднамерено-емоционалните процеси; активацията на дорзолатералния префронтален кортекс и други неокортикални области, предизвикана от базалните ганглии се ангажира със спонтанно-когнитивните процеси; дорзолатералният префронтален кортекс и амигдалата участват в спонтанно-емоционалните процеси. Оформянето на асоциации в кортикалните области се контролира от септо-хипокампалната система. Сигналят за новост се кодира чрез освобождаване на допамин от терминалите на ветралната тегментална област – предимно в н. акумбенс. Допаминът в стриатума и кортекса играе важна роля и в модулацията на инхибирането на реакция. Увеличеният допамин може да обясни по-високото базално ниво на активация у креативните индивиди, както и липсата на латентна инхибиция, но особено важен според нас е фактът, че взаимоотношенията между ефективността на инхибицията на реакция и нивото допамин не се описват с линейна, а с обърната U-образна функция, точно както е и с други когнитивни функции – напр. работната памет (Goldman-Rakic PS et al., 2000).

Твърде разпространено е схващането, че БАР е свързано с повишени творчески възможности. Още Нескер отбелязва в основополагащата си студия креативните сили на циклотимните индивиди, а Wilmanns също в монографията си върху леките форми на манийно-депресивната лудост отбелязва, че циклотимните имат по-висок от средния интелект и често – креативни таланти в областта на поезията и музиката (Wilmanns K, 1906). Множество изследователи са подчертавали, че сред индивидите с креативни и артистични професии е увеличена болестността от различни психични разстройства. Обобщението на резултатите от 13 проучвания – всяко с по над 100 участника - показва, че е налице значима връзка между креативност, хипомания и циклотимия (Laugonen E et al., 2004). Изчислява се, че ок. 5% от хората с диагнози от биполярния спектър могат да се приемат за креативни (Akiskal HS, Akiskal KK, 2007). Оказва се, обаче, че пациентите с по-леки форми на БАР имат по-значителна креативна продукция в сравнение с БАР I, а здравите родственици на биполярни пациенти превъзхождат болните в това отношение (Richards R et al., 1988). Вярно е, че предразположбата към БАР е свързана по все още непълно

изяснени механизми с креативността, но по-изразените симптоми подчертано пречат на житейските постижения – отново по модела “обърнато U”.

Г. ОБСЪЖДАНЕ

Дори частично реализиране на поставената цел би позволило в крайна сметка прецизиране на диагностичните критерии, описване на предиктори при отделни синдромни варианти, създаване на възможност за по-точна и по-ранна прогноза, обслужваща лекарите (чрез предотвратяване на погрешно лечение), пациентите и близките им родственици (чрез по-добре информирано житейско и фамилно планиране) и обществото (чрез по-адекватно насочване на ресурси).

Положихме предварително планирани усилия да изберем валидни и значими индекси за последователна проверка на евентуалната ендофенотипна стойност на редица характеристики на биполярните пациенти. Очертаващата се картина бе рамкирана чрез резултати от проучванията ни върху някои съществени диагностични аспекти (1. и 2. по-долу), инициирани от практическите неудачи в ранното разпознаване на БАР.

(Забележка: в обсъждането нашите собствени проучвания са индексирани според мястото им в пълния книгопис на разработката.)

1. Закъсняваща диагностика на БАР.

Резултатите от нашето проучване²⁴ илюстрират за пореден път твърде ранния дебют на БАР и потвърждават данните на много други изследователи за отложената с дълги години след появата на явно доловими симптоми правилна диагноза на БАР. През този период страданията и рисковете за засегнатите индивиди и за техните близки са значителни, разнообразни и добре познати. Огромни са и обществените разходи.

Терапевтичната резистентност при депресия е показала висока корелация с оценявана по NCL-32 или проспективно доказана биполярност в значими по обема си извадки. Обобщението на данните от 196 публикации също сочи, че сред пациентите с терапевтично резистентна депресия се открива висока честота на неразкрито БАР (Correa R et al., 2010). В тази светлина специално внимание заслужава и фактът, че над една четвърт от изследваните биполярни пациенти в нашата извадка не се повлиява от адекватно по доза и продължителност антидепресивно лечение по време на депресивен епизод.

Тези наши находки ни убедиха, че е необходимо да се изследва наличието на евентуални ранни анамнестични и клинични белези, които да заострят вниманието на клиницистите към евентуална неразкрита биполярност.

Безспорно, това е тясно свързано с подобряване на адекватността на настоящите официализирани диагностични критерии.

2. „Биполарна“ депресия; неразкрита биполарност при „униполарна“ депресия

И досега няма общоприети специфични изследователски или клинично-диагностични критерии за биполарна депресия, а забавянето на диагнозата увеличава значимо рисковете за прилагане на неправилно лечение, за нарастване на суицидалитета, за по-често и продължително използване на здравни грижи и в крайна сметка довежда както до сериозно влошаване на индивидуалната дългосрочна прогноза, така и до сериозни (но предотвратими до висока степен) обществени разходи.

Участието ни като национален координатор в голямото международно проучване BRIDGE (Bipolar Disorders: Improving Diagnosis, Guidance and Education), включващо 5635 пациента от 18 държави в три континента (Angst J et al., 2011) създаде възможност да направим и собствено проучване върху качествата на скриниращия инструмент HCL-32, да сравняваме своите данни с находките на много други изследователи и да проучим подробно 300 български пациента, диагностицирани чрез различни алгоритми (Azorin JM et al., 2012). Оказа се, че използването на HCL-32 при първично скриниране осветява три пъти повече пациенти със „скрита“ биполарност, отколкото рутинното диагностициране по DSM: съотношенията на актуално диагностицираните чрез DSM-IV-TR, модификатора на DSM-IV-TR и HCL-32 биполарни пациенти бяха 1 : 2,39 : 3,01.³⁵² Тези резултати сочат, че критериите в DSM-IV осигуряват най-рестриктивна диагноза на БАП, а и не съвпадат напълно с оценката на клиницистите. Биполарният диагностичен алгоритъм (модифицираният определител на Angst) пасва адекватно на клиничната оценка и така клиничната стойност на залегналото в него по-широко схващане за БАП (включване на увеличена активност/енергия; включване на хипомания, дължаща се на лечение, прием на ПАВ, соматични причини; продължителност от един до три дни) потвърждава за пореден път валидността си. Други вече са показали, че 17% от 322 пациента с УПД се оказват HCL-32-позитивни (Forty L et al., 2009). Нашите данни са още по-налагащи се с мащаба на разликите между скрининговата чувствителност на този инструмент и критериите на DSM-IV(TR) и сочат, че той не само може, а и следва да се използва редовно, но само с тази цел, докато дефинитивна диагноза при позитивиралите се при скрининга депресивни индивиди не трябва да се поставя без последващо разгърнато клинично интервю.

Продължихме проучванията си в областта на „скритата“ биполарност при пациенти с ГДЕ. В следващото ни проучване³⁶³ („скринингово“ по отн. фокусирането върху конкретни предиктори за подлежаща биполарност) се откриоха две особено важни находки: значимо по-честото оживяване и

разведряване късно следобяд и вечер при биполярните пациенти и много честите остатъчни симптоми, персистиращи през интерепизодните интервали при тях. Колебанията на енергетичното ниво (биотонуса) са изключително важни, но при диагностичните разсъждения са системно пренебрегвани и „засенчвани“ от нарушенията на настроението. Още Краерелін е отбелязал в осмото издание на своя учебник по клинична психиатрия, че димензионалният континуум „наплив на активност“ (от максимално ниво на функциониране до маркантна функционална увреда) „може би следва да се приеме за фундаменталната проява“ на МДЛ (Краерелін Е, 1921). Много съвременни клинични и психометрични проучвания и мултивариационни анализи също насочват вниманието към резките колебания на енергията (алтерниране на летаргия и свръхактивация). Наличието на резидуални симптоми през периодите на „ремисия“ между болестните епизоди и, всъщност, през по-голямата част от живота на биполярните пациенти пък лежи в основата на изразеното и трайно увреждане на функционалния им статус.

Следващото наше проучване⁴⁷⁷ целеше разширяване и задълбочаване на познанията ни за разликите в хода и симптоматиката на ГДЕ в УПД и БАР. Резултатите открийа четири разграничителя, откривани статистически значимо по-често при биполярните пациенти – внезапна изява на първия ГДЕ в живота им, обща активация и повишена енергия привечер, разведряване на настроението привечер, подчертано нарушена концентрация. Макар да не достигна статистическа значимост, разликата във възрастта при изява беше очевидна: ср. 4,7 г. по-ранна при БАР и е в съответствие с една от находките ни в предходното проучване³⁶³, в което биполярната болест се бе изявила преди 25 г. много по-често, отколкото УПД.

Тези резултати подкрепят находките в други по-ранни проучвания. Някои изследователи дори настояват, че ранната възраст при изявата на болестта (преди 21-години) е единствената променлива, която характеризира субгрупа пациенти с УПД, свързана значимо с всички валидиращи биполярната диагноа параметри и такава находка увеличава трикратно риска за наличие на БАР (Benazzi F, Akiskal HS, 2008). Остротата на началото на първия (а и на всеки следващ) депресивен епизод в БАР е забелязана отдавна и е определена като „характерна за „пребиполярната“ и „биполярната“ депресия или с други думи - като ранен и траен признак на биполярност. Редица проучвания върху рисковете за развитие на БАР открояват дисрегулацията на настроението – „честа смяна на приповдигнатост и потиснатост“ – като най-мощен сред познатите рискови фактори. Съобщава се, че находката за предиктивната значимост на лабилността на настроението притежава 86% специфичност (Akiskal HS et al., 2002). Изследване на 591 души в щорихското кохортно проучване показва чрез логистичен регресионен анализ, че трайното лабилизиране на настроението има по-голямо въздействие като рисков фактор за БАР, отколкото фамилната анамнеза за биполярност или наличието на

личност, „изявяваща емоционална и вегетативна лабилност” (Angst J et al., 2003). Клинични, фамилни и психометрични данни сочат, че свръхактивността е поне толкова важна за диагнозата, колкото промяната на настроението, а и пациентите и роднините им запомнят по-лесно този поведенски феномен, отколкото емоционалните нарушения. Т. напр., в голяма извадка биполярни и униполярни депресивни пациенти се демонстрира, че измерението „психомоторна активация“ може да идентифицира субгрупи болни с прогресиращо нарастваща вероятност за принадлежност към биполярната категория: едва 25 от 571 униполярни пациента (4,4%) биват грешно определени като биполярни чрез подобен анализ (Cassano GB et al., 2004). С други думи, изброените циклотимни характеристики улавят фамилно-генетичната диатеза за БАР II и това ги определя като поведенски ендотип, който може да е в основата на цикличния ход на биполярната болест (Hantouche EG, Akiskal HS, 2006). Много изследователи, към които убедено се присъединяваме, настояват свръхактивността и прекомерно усиленото целенасочено поведение да получат полагаща се по-голяма диагностична тежест.

Сериозно нарушена концентрация при БАР се открива и при други проучвания. Според нас това е субективно възприемане на установяваната чрез невропсихологично тестване нарушена устойчивост на вниманието (вж. раздел 8).

Последните данни от поредицата наши проучвания върху особеностите на ГДЕ при БАР препотвърдиха значимостта на изявата преди 25-годишна възраст и добавиха към разликите с УПД относителната честота на предходни депресивни епизоди и хиперсомнията.⁴ По-голямата честота на афективни епизоди при БАР в сравнение с УПД е също добре документиран факт.

Взети заедно, нашите резултати от сравнителния анализ на ГДЕ в БАР и в УПД подкрепят предходни констатации за някои предиктори на биполярност: разстройства от биполярния спектър във фамилиите; по-ранна възраст при изявата на първия депресивен епизод; внезапна изява на депресивните епизоди; по-голяма честота на депресивните епизоди; лабилност на настроението и енергията по време на депресивните епизоди, а често – и между тях. Едно от възможните обяснения е наличие на по-сериозна подлежаща дисрегулация на централните системи на поведенска активация при БАР.

Оказа се, че не само голяма част от нашите пациенти с БАР имат персистиращи манийни симптоми в рамките на ГДЕ, но и че такива симптоми намираме и при пациенти с УПД. Потвърждение на факта, че ок. 40% от пациентите с УПД изявяват подпратови симптоми на биполярност се намира и в реанализите на две големи епидемиологични проучвания (Zimmermann P et al., 2009; Angst J et al., 2010). Всички изброени находки представляват сериозен аргумент в полза на концепцията, че афективните разстройства са част от общ димензионален континуум.

Дългогодишните проучвания на нашия екип позволиха в крайна сметка да бъдат изградени и изпробвани успешно в практиката два прогностично-диагностични модела за наличие на/преминаване към БАР при пръв/следващ голям депресивен епизод.^{479;480} Компоненти на модела при пръв ГДЕ са: начало на болестта до 25-годишна възраст; разведряване привечер; високо ниво на соматична тревожност; подчертано нарушена концентрация; наличие на манийни симптоми по време на депресивния епизод. Компоненти на модела при пореден ГДЕ са: начало на болестта до 25-годишна възраст; разведряване привечер; високо ниво на соматична тревожност; подчертано нарушена концентрация по време на депресивния епизод; честота на депресивните епизоди в хода на болестта. И двата модела показаха отлична чувствителност (съотв. 83,7% и 90,7%) и специфичност (съотв. 83,9% и 87,1%). Оказа се, че и двата модела имат много висока практическа прогностична стойност (87,8% позитивна и 78,8% негативна за първи епизод и съотв. 90,7% позитивна и 87,1% за пореден депресивен епизод) при АUC съотв. 90,5% и 94,4%. Моделите могат да се ползват лесно чрез компютризирана програма при процеса на скринингова оценка на вероятността за принадлежност на индексен ГДЕ към БАР.

Най-подчертаните различия между двете групи депресивни пациенти бяха именно на ниво поведение, а не в тежестта/продължителността на спада в настроението. За нас постепенно ставаше все по-ясно, че „сърцевинните“ и „добавъчните“ симптоми, респ. диагностичните критерии за БАР се нуждаят от внимателно пренареждане и че “фокусирането върху поведението, а не върху настроението, е от първостепенна важност за ранната диагноза на БАР” (Bowden CL, 2005).

3. Тревожност при БАР

Внимателното вглеждане в наличието, честотата, изявите и патопластичното влияние на тревожността при БАР има висока евристична и клинична стойност. Тревожността е с по-високо ниво и с по-голяма честота при ГДЕ в рамките на БАР, отколкото при УПД. Едно добре замислено и проведено проучване показва, че 39% от 316 пациента с маниен или смесен афективен епизод по DSM-III-R имат повишена тревожност (Cassidy F et al., 1998). Наличието на изразена тревожност в клиничната картина на БАР носи допълнителни рискове: т. напр., сред 81 биполярни пациента тези с високо ниво тревожност имат по-чести суицидни опити ($p=0,03$) и злоупотреба с алкохол ($p=0,03$) (Young LT et al. 1993).

Опитахме се да разберем дали тревожността при БАР е трайна личностова характеристика (т. е. би могла да има ендотипни измерения) и какви нейни компоненти играят най-важна роля при тази болест. На първия етап показахме, че високото ниво трайно съществуваща (trait) тревожност може да е важна предпоставка за развитие на афективно разстройство, а свързаната с епизода тревожност бе по-изразена при БАР, отколкото при УПД в изследваната

извадка. От друга страна, оказва се, че соматичната тревожност е значимо по-честа при УПД, отколкото при БАР.³⁵⁸ Следващите ни проучвания потвърдиха значимо по-голямата изявеност на соматична тревожност при УПД.^{4:476} Подобна находка представят и други изследователи (Perlis LH et al., 2010). Убедихме се, че инструментът BISS, който улавя добре наличието на соматични прояви на тревожност, може да е много полезен при разграничаването на уни- от биполярната депресия.

Проучването на тревожността в рамките на ГДЕ при БАР и УПД продължава, но според нас вече имаме достатъчно основания да предположим, че наличието на тревожен темперамент – значимо по-чест при УПД (вж. раздел 6) – предполага его-сингонност на психологичната тревожност у конкретния индивид, докато соматичната не зависи от темперамента, винаги е его-дистонна и създава интензивно субективно усещане за дискомфорт. Може би затова депресивните пациенти с характерната за тях нагласа към интроспекция и негативни интерпретации обръщат селективно внимание на соматичните изяви на увеличената тревожност и ги изтъкват специално. Тук е също уместно да се върнем към добре обоснованите теории на Айзенк и Тайрър за тясна връзка на невротизъм и депресия като отчитаме и подкрепата, която получава наличието на подобна връзка от съвременни високотехнологични генетични изследвания (Lesch KP et al., 1996; Sen S et al., 2004).

4. Суицидалитет при БАР

Многкратно е показвано, че БАР носи по-висок суициден риск от УПД. Т. напр., при сравняване на 75 депресивни пациенти със суицид и 50 депресивни пациенти без суицид се оказва, че УПД е със сходна честота в двете групи (съотв. 45% и 44%), а БАР I и II се откриват съотв. при 20% и 6% (Modestin J, Корр W, 1988). Изчислява се, че общата честота на реализирани или недовършени суицидни опити по време на депресивни епизоди при БАР е 0,30 - 0,42 (Sokero P et al., 2005; Valtonen HM et al., 2008). Големите обзори и мета-анализи също потвърждават еднопосочно изключително високия суициден риск при БАР. Т. напр., пожизнената честота на суицидни опити в 10 проучвания върху общо 3187 пациента (1328 с УПД, 1319 с БАР I и 540 с БАР II) е 13% (9 – 30%) при УПД, 26% (10 – 50%) при БАР I и 33% (18% – 61%) при БАР II (Rihmer Z, 2005). Данни, набрани от 4360 биполярни пациента – участници в проучването STEP-BD свидетелстват, че по време на 18-месечното проследяване самоубийства са регистрирани при 0,14% от групата с БАР I и при 0,34% от пациентите с БАР II (Dennehey EB et al., 2011). Продължително проследяване (до 35 г.) на 4441 пациента, преминали през хоспитализация в психиатричен стационар също открива, че през този период самоубийства са извършили 1,9% от пациентите с УПД, 2,8% от пациентите с БАР I и 4,2% от пациентите с БАР II (Sani G et al., 2011). Не всички публикувани данни са в унисон с цитираните по-горе находки: т. напр., огледът на 23 публикации с над

8000 пациента с УПД и 14 публикации с над 3700 пациента с БАР сочи, че в сравнение с общата популация суицидният риск при УПД е 20 пъти по-висок, а при БАР - 15 пъти по-висок (Harris ES, Barraclough B, 1997).

Напречните проучвания не очертават пълноценна картина поради бързо настъпващите промени на твърде лабилното настроение; подчертано силната реактивност на загуба, фрустрация или други стресове; ролята на ситуативно избликващата при такива ситуации или трайно налична импулсивност; дезинхибиращите ефекти на най-често (зло)употребяваните депресанти на ЦНС, респ. честия коморбидитет със (зло)употреба на ПАВ; много честото ускорено наличие на тревожни разстройства и прекомерното използване на антидепресанти. Всичко това прави суицидният риск практически непредвидим и категорично налага редовна, честа и системна преоценка.

Нашите проучвания^{4,477} показаха недвусмислено, че суицидалитетът при БАР е наистина много висок. Тези данни са в унисон с по-ранни находки на много други изследователски групи. Големи проучвания сочат, че честотата на предходни суицидни опити е 14% - 16% сред пациентите с УПД и до 48 % при БАР (Mitchell PB, Malhi GS, 2004). Показвахме още, че при всички пациенти с предходни суицидни опити е налице по-висока личностова тревожност, измерена по STAI ($t=-22,90$, $df=91$, $p=0,005$).⁴ Някои резултати от други проучвания насочват дори и към “доза-зависим ефект“ на тревожността върху суицидалитета: колкото повече/по-изразени симптоми на тревожност – толкова по-висок риск за суицид (Dilsaver SC et al., 2008). Данните ни за влиянието на други рискови фактори върху суицидалитета при БАР ще бъдат последователно представяни в следващите раздели на обсъждането.

5. Коморбидитет при БАР

а) соматичен коморбидитет

Нашите данни⁶³⁸ потвърждават високата честота на хипертонична болест при БАР – при 35% от биполярните и 25% от униполярните относително млади депресивни болни (ср. възр. под 30 г.) в проучването. Много висока в нашата извадка е и честотата на хипотиреоидизъм: при 12,5% от биполярните и 8,3% от униполярните изследвани депресивни болни. За аналогични находки от големи извадки (27% - 35% дори при рискови фактори, сходни с тези в общата популация) съобщават и други изследователи (Strakowski SM et al., 1994; Kilbourne AM et al., 2004). В извадка от 195 амбулаторни пациента с БАР най-често са регистрирани мигрена (31,8%), хипотиреоидизъм (24,1%), хипертония (11,3%), травматични увреждания на мозъка (10,3%), астма (9,7%), епилепсия (8,2%), диабет (5,1%), мозъчен инсулт (2,1%) хипертиреоидизъм (1%) (Moreira CLRL et al., 2011).

Набелязаните в това наше проучване патоморфозни влияния на хипертонията и хипотиреоидизма върху хода и симптоматиката на БАР заслужават по-нататъшно задълбочено изследване в мултидисциплинарен екип.

б) тревожни разстройства

Тревожните разстройства са не само най-чест психиатричен коморбидитет за БАР, но и оказват подчертано негативно въздействие върху хода, тежестта, коморбидитета с алкохолизъм (злоупотреба+зависимост) и суицидалитета при биполярните пациенти.

Нашите проучвания^{458;476} недвусмислено показаха, че при една трета до половината пациенти с УПД и БАР се регистрират категориално диагностицируеми тревожни разстройства без да откриваме статистически значими разлики в честотата им между двете афективни разстройства. Убедихме се в необходимостта този коморбидитет да се проверява и изследва систематично при биполярните пациенти, като инструментът BISS е достатъчно удобен и чувствителен за тази цел.

в) обесивно-компулсивно разстройство

Както многократно изтъкваната честа (и то - двупосочна) връзка между БАР и ОКР така и специалният интерес на нашия екип към разстройствата от обесивно-компулсивния спектър (вж. напр. 16, 349) предпоставиха насочването на вниманието ни към този специфичен коморбидитет.

В проучената пряко или документално от нас голяма извадка пациенти с ОКР бе регистриран много висок пожизнен коморбидитет с афективни разстройства (при 68,2%) и в частност - с БАР I и II (общо при 28,7%)³⁴⁵. Особено интересните взаимоотношения на отделните разстройства от ОК-спектъра с подтиповете на биполярния спектър биха представлявали богат и неизследван източник на нови познания за психиатричната наука и практика.

б. Темперамент и БАР

Според нас едно съществено затруднение при изследване на взаимоотношенията темперамент/психично разстройство се крие в терминологичната неизясненост и още по-точно – в смесването на понятията. Ето една чудесна илюстрация: „При индивидите с УПД, които имат *хипоманийни личностови характеристики* (невъздържаност, търсене на стимулация, промискуитет, енергичност, множество планове, самоувереност, свръхзначимост) се регистрира значимо по-честа фамилна биполярност, отколкото при индивиди без тези темпераментови характеристики.“ (Cassano GB et al., 1992). Изброените тук характеристики практически покриват критериите за хипомания в системата DSM, в която освен това има ограничител само за най-кратко, но не и за най-продължително наличие на описаните прояви. При такъв подход за повечето привърженици на димензионалния диагностичен подход хипертимният темперамент категорично се превръща в част от

биполярния спектър. Но ако приемем, че по дефиниция темпераментът е *трайна поведенческа характеристика у нормални индивиди* (Kagan J et al., 1984) (бихме казали – трайна поведенческа настройка), то той не може да се използва като диагностичен критерий за патологично състояние. Ние напълно подкрепяме написаното от Е. Краепелин преди 95 години: „Има определени темпераменти, които могат да се смятат за рудименти на маниейно-депресивната лудост. Те може да съществуват през целия живот като своеобразни форми на психична личност без по-нататъшно развитие, но могат и да станат изходна точка на болестен процес, който се развива при определени условия и протича в изолирани пристъпи.“ (Краепелин Е, 1921, стр. 118). С други думи: част от предразположението – да, но част от фенотипните изяви на афективните болести - категорично не! Всъщност, именно дисрегулацията на стабилните темпераментови характеристики е в основата на афективния спектър разстройства, а не отделните темпераментови типове *per se* и за това съществуват немалко доказателства. (Според нас циклотимията - т. нар. „циклотимен темперамент“ - е ярко отклоняващо се изключение от тази хипотеза и това ще бъде разгледано малко по-долу.) Приемането на такава позиция предполага само по себе си, че са налице сериозни основания да се търси евентуално място за темпераментовите варианти сред ендотиповете на БАР, още повече, че отделните димензии на темперамента се унаследяват независимо една от друга, регистрират се рано в живота и са трайни във времето (Caspi A et al., 1995). Изброеното ги прави значително по-подходящи за ендотипни проучвания, отколкото личностовите характеристики, които се придобиват в хода на онтогенезата и се развиват без прекъсване през цялата зрялост.

В областта на биполярния спектър насочихме усилията си не само към систематично проучване на връзките между отделни темпераментови типове и БАР, но и към патопластичното им влияние върху отделни значими аспекти на тази болест. Резултатите от проведената серия наши сравнителни проучвания^{361;475;477} не подкрепиха нито предложението за включване на хипертимния темперамент или на депресивни епизоди при хипертимен темперамент в биполярния спектър, нито разпространеното схващане за сигурна връзка между депресивния темперамент и УПД. Напротив, потвърди се регистрираният и при други проучвания по-малък риск за изява на психични (и по-конкретно – афективни) заболявания при по-изразен хипертимен темперамент. Наистина, въпреки привидно общоприетото гледище, че хипертимният темперамент е твърде чест при биполярни пациенти, методологично издържани, добре контролирани проучвания показват, че хипертимните характеристики са по-изразени у контроли, отколкото у биполярни пациенти. Нещо повече, на по-дълбоко ниво вече е известно, че депресивният, циклотимният, тревожният и раздразнителният темперамент са значимо свързани с S-алела на промотерния регион на гена 5-HTTLPR, кодиращ

транспортера на 5-НТ и свързан с димензиите на невротизма и с подпраговите и синдромните депресивни разстройства, докато с хипертимния темперамент такава връзка не е открита.

Могат да се открият следните наши находки: а) липсва корелация между възраст и темперамент⁴⁷⁷ или, с други думи, темпераментовите димензии се изявяват рано в живота и се съхраняват стабилни в хода на развитието; б) хипертимният темперамент е значимо по-рядък при БАР, отколкото при здрави индивиди⁴⁷⁵ и при пациенти с УПД⁴⁷⁷ и всъщност е най-редкия темпераментов тип в тази група⁴⁷⁵; в) тревожният темперамент е много по-чест при УПД^{361;477} и това отново насочва мисленето към отдавна установените (а вече и на генетично ниво) връзки между невротизъм и депресия; г) депресивният темперамент е по-неизпъкващ сред групата с пръв ГДЕ и има по-изразено присъствие при пациентите с УПД, което би могло да се интерпретира или като резултат от припокриване на критериите за конкретния темпераментов тип и конкретната афективна болест, или като акцентуиране на темпераментови характеристики под въздействие на болестта.

Много високата честота на алкохолизъм сред контингента биполарни пациенти и сериозните проблеми, които поражда този коморбидитет налагат изследване на рисковите фактори за появата му. Темпераментовите характеристики свързват биологични предразположения с реакции към стимули от околното и биха могли да имат пряко отношение към генезата на това неблагоприятно съчетание от психопатологични разстройства. Данните от проучването, което проведохме в търсене на връзка между темперамент и алкохолизъм при пациенти с УПД и БАР⁴⁸¹ показаха значимо по-чест доминантен циклотимен темперамент у индивидите с рисково пиене според M.I.N.I. 6.0.0 (без актуална злоупотреба), независимо дали са с уни- или биполарна афективна болест. Нещо повече, тази висока честота се съхранява и при сравнение между пациентите с пръв и с пореден депресивен епизод, което ни позволява да допуснем, че циклотимният темперамент е независим рисков фактор за рискова употреба на алкохол с евентуално развитие на злоупотреба и на зависимост.

На два последователни етапа проверихме и евентуалното въздействие на темперамента върху суицидалитета при УПД и БАР.^{361;475} Оказа се, че след контролиране за диагноза и пол регистрирахме особено висока позитивна корелация между нивото на суицидалитет с депресивния и циклотимния темперамент и обратна, негативна връзка с хипертимния темперамент.

В крайна сметка, нашите проучвания показаха, че доминиращият циклотимен темперамент е значимо по-чест при БАР (и особено – при БАР I), отколкото при УПД.³⁶¹ Циклотимният темперамент се оказа също така важен рисков фактор за развитие на алкохолизъм⁴⁸¹ и бе свързан с висок суициден риск.³⁶¹ Същевременно хипертимният темперамент изпъкваше като протективен фактор по отношение на суицидалитета при БАР. Сходни

резултати са публикували и други изследователски групи (Chiaroni P et al., 2005; Mendlowicz MV et al., 2005). Нека напомним още и че сред всички темпераментови типове циклотимният темперамент показва най-силна връзка със S-алела на гена за серотониновия транспортер и очевидно с основание е бил обявен за „маркер за мека биполярност с висока чувствителност“ (Hantouche EG et al., 1998). Така циклотимията - първична биологично обусловена дисрегулация на енергетичната и емоционалната стабилност - може да се смята по-скоро не за темпераментов, а за психопатологичен тип и да заеме полагаемото ѝ се място в биполярния спектър разстройства. Макар и много предпазливо, ние бихме стигнали и малко по-далече: дългогодишните ни наблюдения и проучвания постепенно изграждат у нас разбиране, че липсата на доминиращ циклотимен темперамент може би предсказва и липса на бъдещи (хипо)манийни епизоди.

7. Импулсивност и БАР

Стана ясно, че импулсивността е мултидимензионално понятие, съдържащо три отделни поведенски компонента, медириани от различни частично независими невронални системи: импулсивност, свързана с липса на планиране; моторна импулсивност; импулсивност, свързана с неустойчивост на вниманието. Много изследователи смятат, че е твърде вероятно тя наистина да представлява сърцевинна компонента на БАР (Swann AC et al., 2001). От друга страна, множество проучвания сочат, че импулсивността е стабилна личностова характеристика и макар че наистина при БАР нейните компоненти са повишени и при маниен, и при депресивен епизод, съотношенията им са различни, а изразеността им не корелира с афективните симптоми. Нещо повече: една от важните когнитивни предпоставки за изява на импулсивност – нарушената инхибиция на реакция – се открива и при здравите родственици на биполярни пробанди и това също представлява основание да се прецени евентуалната ендофенотипна стойност на импулсивността. Повишената импулсивност при БАР се асоциира с коморбидни тревожни и свързани с употреба на ПАВ разстройства, както и с подчертано влошено общо качество на живота. Реалното място и роля на импулсивността (свързана с болестта и като трайна индивидуална характеристика) и на отделните нейни компоненти при БАР; съотнасянето ѝ към коморбидни растройства, поведенски отклонения, суицидалитет са въпроси, ангажиращи много изследователи, пораждащи различни обяснения въз основа на често противоречиви данни, но в крайна сметка все още непълноценно изяснени.

Първите представени данни от нашите проучвания¹³ показаха, че пациентите с БАР в болестен епизод (независимо от полярността му) имат високо ниво на импулсивност от здрави контроли, но и че това ниво не корелира с общата тежест нито на депресивните, нито на манийните симптоми. Взети заедно, тези находки подкрепят схващането, че импулсивността при БАР е

трайна характеристика, а не преходен болестен симптом и съответстват на резултатите от предходни проучвания. Все още се спори дали трайната или пък свързаната със състоянието импулсивност има по-голяма значимост при БАР, но това наше проучване не може да даде принос към разрешаването на този дебат. Същевременно, резултатите и от нашето, а и от други проучвания сочат, че независимо от актуалното ниво на критичност, способността на манийните пациенти да регулират и адаптират поведението си според изискванията на конкретната ситуация, за да постигат личните си цели, е сериозно увредена.

Следващият етап на проучванията ни⁶⁵⁷ очерта ясна тенденция за наличие на по-висока обща и моторна импулсивност при маниен/смесен афективен епизод и за по-висока импулсивност на вниманието при биполярни пациенти с депресивен епизод в сравнение със здрави контроли. Находките са в унисон с данните на други автори за повишена обща и моторна импулсивност при мания и за повишена импулсивност на вниманието при депресия. В това наше проучване отново потвърдихме, че средното ниво на импулсивност при БАР не само надхвърля значимо средното ниво на импулсивност при здрави индивиди, но и не показва зависимост от актуалния афективен епизод, т. е. импулсивността най-вероятно е характеристика, определяща се от наличната конкретна болестна предиспозиция, а не е просто епифеномен на болестния епизод. Такова аргументирано с емпирични данни допускане съвпада със заключенията от проучванията на други изследователи (Evenden J, 1999; Najt P et al, 2007; Lombardo LE et al., 2012)

Съобщените до момента наши находки маркират само междинен етап от проучването на импулсивността при БАР. Представянето на резултати в много напреднал стадий бе вече направено¹⁴, а публикуването им *in toto* предстои през близките месеци.

8. Когниция при БАР

Когнитивните нарушения при БАР се откриват при здрави родственици на биполярните пробанди, налице са още преди изявата на болестта, съществуват във всички фази на болестта, влошават се допълнително след множествени болестни епизоди, имат решаваща роля за нивото на дългосрочно психосоциално функциониране и за общото качество на живот, а и се асоциират със структурни мозъчни изменения. Макар че обхватът и изразеността на увредите в отделните когнитивни домени варират в широки граници, всички изброени характеристики дават сериозни аргументи да се подкрепи признаването на ендофенотипен статут на поне някои конкретни когнитивни нарушения при БАР.

Резултатите от първото наше проучване в тази област⁵⁴⁷ подкрепят предходни изследвания, посочващи наличие на широкоамплитудни когнитивни нарушения, при които са открити статистически значими дефицити в психомоторната бързина, вербалната памет (ретенция и репродукция),

селективното внимание/инхибиторния контрол и работната памет. Находките от второто вече представено наше проучване¹¹ свидетелстват за наличие на траен когнитивен дефицит при БАР – не само при пациенти в маниен епизод и по време на еутимия, но и при родственици на болните. Установените нарушения в скоростта на обработка на информация, устойчивостта и селективността на вниманието, паметта, работната памет са обширни при маниен епизод, но в по-ограничена степен засягат пациентите в ремисия (селективно внимание/инхибиторни процеси) и близките родственици (скорост, устойчивост на вниманието, памет). Регистрира се степенуване в изразеността на нарушенията: най-изявени те са в маниен епизод. Става видно също, че за болестта е характерен дефицит в определени области на когнитивните функции, който по време на маниен епизод се разширява и задълбочава, а при резолюцията му се възстановява до норма в някои и до по-мекото нарушение - в други домени. Близките родственици на пациенти изявяват също нарушения на когнитивните функции, макар и в ограничен набор домени (инхибиторни процеси: селективно внимание/контрол върху интерференцията). Тези резултати като цяло конформират с вече известното от международната специализирана литература.

Поне някои конкретни когнитивни нарушения покриват практически всички критерии за ендофенотип при БАР. Данните, набрани от нашите проучвания до момента ни дават основание да предполагаме, че когнитивни нарушения при БАР са най-явно доловими в домените памет и внимание. Най-вероятно неустойчивото внимание, смутеният инхибиторен контрол и нарушението на работната памет биха могли да обяснят поне отчасти както увреждането на репродукцията при съхранени процеси на енкодиране, така и смутената психомоторна бързина. Дефицитите се задълбочават с всеки нов болестен епизод в хода на БАР.

9. Меки неврологични признаци при БАР

МНП са налице още от детство и остават трайни и стабилни от края на юношеството до края на живота без връзка с актуалното естество и изразеност на психопатологични симптоми и прилаганото психотропно лечение. Видът и броят им корелират с типа и изразеността на дефицитите в изпълнителните функции и вниманието при БАР, както и с лошото психосоциално функциониране. МНП се асоциират (вкл. при невроизобразителни изследвания) с нарушения в конкретни мозъчни структури, обслужващи също когнитивни процеси, ниво на реактивност, импулсивност. Макар че МНП са твърде слабо изследвани при БАР, значителната вероятност те да представляват ендофенотип на тази болест (Hasler G et al., 2006) стимулира насочването на интереса ни към изследвания в тази област.

Първото ни проучване¹² показва, че в сравнение със здрави контроли пациентите с БАР изявяват както значимо по-голям общ брой МНП ($p < 0.001$),

така и повече моторни, сензорни и комплексни МНП ($p < 0,01$). Тези резултати убеждават в полезността на издирването на подобни фини неврологични нарушения. Нито пространствената ориентация, нито „твърдите“ неврологични белези показваха отклонения, нито бе открито наличие на тикове. Липсваше корелация между броя на МНП и тежестта на симптомите (били те, в случая, манийни или депресивни) в контраст с пряката корелация между ниво на симптоми и тикове, констатирана в по-ранни проучвания на нашия екип при ОКР.^{16:349} На следващ етап тези находки бяха потвърдени: биполярните пациенти в манийен и в депресивен епизод имаха значимо по-голям общ брой МДП и това потвърждава предходни съобщения, че тези признаци не зависят от актуалния симптоматен статус (Whitty P et al., 2006). Значимо повече бяха и признаците в отделните групи, като само при пациентите в депресивен епизод значимо повече бяха и МДП от групата „пространствена ориентация“ ($p = 0,038$). Броят твърди неврологични признаци не разграничаваше нито биполярните пациенти от здравите контроли, нито пациентите в мания от пациентите в депресия.

Тези начални етапи на нашите проучвания ни убеждават, че МНП са важен и полезен фин белег за подлежащите мозъчни нарушения при БАР и следва да се набележат като прицел за високотехнологични невроизобразителни и генетични проучвания.

Постепенно се очертава нещо по-важно и стойностно: прецизирането на конкретните МНП и конкретните когнитивни нарушения в съчетание с регистриране на особеностите в профилите на темпераментовите характеристики и компонентите на импулсивността би дало възможност за една повече или по-малко ясна „топична“ диагноза на мозъчните промени при БАР и за потенциалните им изменения във всеки етап от дългосрочния ход на болестта. Всъщност, именно в това виждаме дълбокия смисъл на цялостната комплексна програма за изследване на биполярната афективна болест, която замислихме, стартирахме и неотклонно следваме вече две десетилетия.

10. Креативност и БАР

Продължителната ни работа върху разнообразни аспекти на БАР се докосна до въпроса дали все пак тази тежка болест не е свързана с някакви позитивни допълнения към психологичния и поведенчески профил на засегнатия индивид. Налице са многобройни публикации върху особено високите интелектуални възможности на бъдещите биполярни пациенти в детство и ранно юношество и върху значителните артистични и творчески способности на индивидите с разгърната биполярна афективна болест. Така почти неусетно достигнахме до проблема за евентуалната позитивна връзка между изцяло човешката болест БАР и креативността като свойство на нашия биологичен вид. Преди краткото представяне на този аналитичен обзор следва да се направят три

уговорки: а) биполярната популация е изключително нехомогенна и креативните способности на отделните биполярни индивиди са пръснати по континуум от значителни до нищожни точно така, както и характеристики като общо когнитивно функциониране, импулсивност, циркадиенни нарушения и пр.; б) полезността, т.е. социалното остойностяване, позволяващо една оригинална идея да се приеме за „креативна“, зависи от общия конкретен социо-културен контекст и от актуалното устройство на обществения живот, поради което можем да обсъждаме само интрапсихологичните аспекти на креативността – били те свързани с БАР или не и в) личните ни възможности позволяват поне засега всякакви заключения по въпроса да се базират само върху един относително подробен литературен обзор и затова следва да се приемат само като предположения.

Ако съпоставим когнитивните и поведенчески особености на биполярните индивиди с това, което ни показва обзорът на научната литература върху креативността, налагат се някои очевидни изводи. Те могат да бъдат подредени в две групи: “за” и “против” позитивна асоциация между креативност и БАР (съответните източници са изброени в обзора и в общия книгопис на разработката).

PRO: пациентите в маниен епизод са способни да комбинират познати идеи по необичайни начини; пациентите в маниен епизод обръщат повече внимание на случайни актуални нови стимули; пациентите в маниен епизод усещат повишена нужда от стимулация, новост, разнообразие и са често с повишена готовност към поемане на рискове; при пациентите в маниен епизод е налице слаба латентна инхибиция; биполярните пациенти са склонни да избират артистични професии и най-сетне, открива се значима връзка между креативност, циклотимия и хипомания.

CONTRA: творческите постижения изискват не само спонтанно комбиниране на представи и идеи, а също - внимание към детайлите и разширяване на познанията; творческите постижения изискват способност да се използва силно фокусирано и в същото време – обхватно насочващо се в различни посоки внимание, критично мислене, вътрешен локус на контрол и вътрешна мотивация: психични процеси, които „мъждеят“ при хипомания и са нарушени по правило както при мания, така и при депресия; търсенето на силни усещания и импулсивността не са идентични психологични конструкции, а спонтанността и импулсивността са противоположни в същността си качества; импулсивността не корелира с креативността; ниската латентна инхибиция не гарантира дивергентност на мисленето и такъв тип мислене не се открива при БАР, а креативните индивиди са по-малко податливи на интерференция; артистичните професии изискват комбинативност, когнитивна гъвкавост, но съвсем не непременно и креативност; пожизнените манични и депресивни симптоми корелират негативно с пожизнените креативни постижения и най-

сетне, само при индивиди с циклотимия, „по-леки форми на БАР“, хипомания, но не и при пациенти с БАР I се регистрира повишена креативна продукция.

Умерено повишеното ниво допамин корелира с позитивно афективно състояние, заостря вниманието към конкретни обекти от околното, засилва мотивацията, но прекомерното му покачване внася еднопосочност и безалтернативност в тези процеси и корелира пряко с позитивни психотични симптоми. Алтернативното богатство на мисленето, поведенското нюансиране, а и креативността могат да се опишат с крива като „обратно U“, каквато описва и „полезността“ на допаминовите нива в префронталната кора. Възможно е ранната висока училищна успеваемост, откривана у много индивиди, развили по-късно в живота си БАР (MacCabe JH et al., 2010) да подвежда към късосъединителни заключения и за повишена креативност, свързана с тази болест. Не току-така, обаче, Кау Jamison (която е не само изтъкнат изследовател на биполярната болест, но и е страдала от БАР през целия си живот), озаглавява книгата си за връзката между БАР и артистичните нагласи „Докоснати от огъня“ (Jamison KR, 1993). Връзката на биполярния спектър с креативните възможности може също да се опише с крива тип „обърнато U“, като в двата ѝ екстремума няма нито психично здраве, нито креативност. „Докосването“ от предразположението към БАР може да освети вътрешния живот, но „влизането в огъня“ на болестта просто го изпепелява. Всичко казано дотук подкрепя постулата на Abraham Maslow (1968): „За креативност е необходимо оптимално психично здраве“⁴⁹⁸ и ние сме напълно съгласни с един от големите изследователи на този проблем, който след дългогодишни проучвания възкликва: „Креативността не е вид психопатология!“ (Runco MA, 2004). Нека припомним и една стара, добре известна дефиниция за болест, която често е повтарял и Учителя П. Дънов: „Болестта представлява ограничение на свободата на човека.“ А какво е креативността, ако не висша експресия на освободения човешки дух и разум?!

ИЗВОДИ

1. Официалните диагностични критерии за БАР все още осигуряват твърде рестриктивна диагноза въпреки значимия скорошен прогрес в петата ревизия на класификационната система DSM. Оптимизацията изисква улавяне на пъстра палитра „биполярни стигми“ по време на всички етапи на болестта.
2. Възприемането на димензионален подход, описващ „афективен спектър“, позволява както вграждане на широко разпространените единични симптоми от „противоположния полюс“ по време на разгърнат афективен епизод, така и по-пълноценно обхващане на психиатричния коморбидитет при БАР.
3. При БАР съществува сериозна подлежаща „конституционална“ дисрегулация на централните системи на енергетично осигуряване и поведенческа активация: разстройства от биполярния спектър във фамилияте, дългосрочна махалообразна циркадиерна лабилност на енергията и настроението, внезапна и ранна изява на първия депресивен епизод, чести разгърнати болестни епизоди, трайна дестабилизация на активността и деградация на когницията.
4. Високото ниво на тревожност, съществуващо трайно като личностова черта, е важна предпоставка за развитието на афективни разстройства. Налице са основания тази личностова характеристика да получи ендифенотипен статут.
5. При над една трета от пациентите с УПД и БАР (без значима междугрупова разлика) се регистрират категориално диагностицируеми пожизнени тревожни разстройства.
6. БАР е свързано с много висок суициден риск.
7. Доминиращият циклотимен темперамент е значимо представен при БАР (и особено – при БАР I), практически липсва в изследваните извадки с УПД и може би дори има статус на предиктор за липса на бъдещи (хипо)манийни епизоди. Циклотимията – първична, биологично обусловена дисрегулация на енергетичната и емоционалната стабилност – е не „темперамент“, а част от психопатологичния биполярен спектър разстройства.
8. Пациентите с БАР в болестен епизод (независимо от полярността му) имат по-високо ниво на импулсивност от здрави контроли, и това ниво не корелира с общата тежест нито на депресивните, нито на манийните симптоми, т.е. представлява трайна характеристика, а не епифеномен на болестния епизод. Налице са основания тази личностова характеристика да получи ендифенотипен статут.
9. Установените изразени измерими нарушения в скоростта на обработка на информация, устойчивостта и селективността на вниманието, вербалната памет, работната памет са обширни при маниен епизод, съществуват в по-ограничена степен през еутимните периоди и се регистрират у близки родственици на биполярните пробанди. Дефицитите се задълбочават с всеки нов болестен епизод в хода на БАР. Налице са основания някои от тези промени да получат ендифенотипен статут.

10. В сравнение с контроли при БАР се регистрира както значимо по-голям общ брой меки неврологични признаци, така и значимо повече признаци от отделните им групи. Средният брой регистрирани МНП не зависи от полярността на актуалния епизод. Налице са основания тези феномени да получат ендотипен статут.

11. Честотата на коморбидитет с други психични и със соматични заболявания зависи подчертано от използвания диагностичен алгоритъм за БАР.

12. Предложеното комплексно изследване на темпераментови характеристики, тревожност, импулсивност, когнитивни нарушения и меки неврологични признаци при БАР, което би дало възможност за една повече или по-малко ясна „топична“ диагноза на мозъчните промени при тази болест и за потенциалните им изменения във всеки етап от дългосрочния ѝ ход.

ПРИНОСИ

А. Теоретични:

1А. Регистрираните в отделните изследвани области „биполярни стигми“ всъщност могат да се откриват рано – както в епизоди от двата афективни полюса, така и през ремисиите и представляват полезни предиктори за ранно разпознаване на БАР.

2А. Наложително е внимателно изместване на диагностичното ударение сред „сърцевинните“ симптоми на БАР, като свръхактивността и прекомерно усиленото целенасочено поведение следва да получат диагностично предимство пред разстройствата на настроението *per se*, защото те имат първостепенна важност за ранно разпознаване на болестта.

3А. Липсват основания за включване на хипертимния темперамент или на депресивни епизоди при хипертимен темперамент в биполярния спектър. Напротив, доминиращият хипертимен темперамент оказва протективно влияние както върху риска за изява на афективно заболяване, така и върху суицидния риск при БАР.

4А. Доминиращият циклотимен темперамент представлява важен рисков фактор за развитие на алкохолизъм и е свързан с висок суициден риск.

Б. Приложими в практиката:

1Б. Предложено е рутинно използване на съвременни скринингови инструменти, позволяващи „спектрална“ оценка на афективната симптоматика.

2Б. Предложени са два успешно изпробвани в клиничната практика предиктивно-диагностични модели за наличие на БАР при пръв голям депресивен епизод и за потенциално преминаване към БАР при следващ голям депресивен епизод.

3Б. Свързаната с епизода тревожност е по-изразена при БАР, отколкото при УПД. Соматичната тревожност е значимо по-изразена при УПД, отколкото при БАР.

4Б. Броят твърди неврологични признаци не разграничава нито биполярните пациенти от здравите контроли, нито пациентите в мания от пациентите в депресия.

5Б. В изследваните извадки се открива много често и рано изявено наличие на ОКР, хипотиреоидизъм, хипертония. Тези заболявания оказват патопластично влияние върху изявата, симптоматиката и хода на БАР.

ОГРАНИЧЕНИЯ

Най-сериозните недостатъци на представяното комплексно проучване на БАР според нас са следните: сравнително малки извадки пациенти и контроли; преобладаващо използване на обсервационни, напречни и ретроспективни дизайни; непълноценно стандартизиране и, общо взето, неравномерно качество на проведените изследвания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Биполярното афективно разстройство е тежка, пожизнено протичаща, фенотипно многообразна, изявяваща се с „шарен“ спектър прояви и допълнително „обрастнала“ с разнообразен психиатричен и соматичен коморбидитет, но в същността си единна болест („*e pluribus unum*“), фокусираща към себе си и цялото богатство на съвременни психиатрични познания и умения. Задълбоченото многопосочно проучване на различните ѝ аспекти позволява създаването на относително пълноценна представа за разпознаването и за контролирането ѝ, а изграждането на ендифенотипове позволява вникване в естеството ѝ. В съответствие с това свое разбиране избрахме и вече две десетилетия последователно проучвахме релевантни аспекти на БАР в търсене на евентуални ендифенотипове и се убедихме, че това е плодотворно и многообещаващо усилие, което ще доведе до по-цялостно опознаване на подлежащата невробиология и ще допринесе за оптимално контролиране на симптомите и хода на тази тежка болест, както и за разработване на реално действащи профилактични подходи.

**AN INVESTIGATION
OF SOME CLINICAL AND PSYCHOLOGICAL ASPECTS
OF BIPOLAR AFFECTIVE DISORDER**

Luhezar G. Hranov

(summary)

Today's diagnosis of bipolar affective disorder (BAD) relies almost entirely upon cross-sectional phenomenology and the distinction between BAD I, BAD II and unipolar depression (UPD) is based practically on the lifetime existence of increasing number and persistence of manic symptoms. Yet, findings from various contemporary studies support a dimensional concept of an affective disorders spectrum viewed as a unitary phenomenon which can be most comprehensively envisaged from a longitudinal perspective. Focusing on endophenotypes instead on phenotypes (clinical entities) would improve the ability to identify objective markers which exceed the scope of clinical observation. Nature, after all, does not operate with symptoms: evolution forms the normal dimensions of functioning and if their underlying mechanisms are disturbed the deviations are graded, transnosographic, i.e. spectral!

This investigation comprises 25 studies executed by the author alone or in teams led by him during the period 1996 – 2015 plus an additional attempt for a critical analytic review. The studies are spread over 10 areas of research. A total of 1543 individuals were studied (892 only from files). 750 patients had BAD, 294 had UPD, 20 were in their first major depressive episode (MDE), 375 had OCD, 40 were first-degree relatives of the bipolar probands, and 64 were controls without DSM-IV-TR axis I disorders. We chose to check consistently a number of relevant aspects of BAD for their possible endophenotypic value and in the course of our research we succeeded to delineate some relevant endophenotypic characteristics.

Our findings confirm the significant delay of several years in the proper diagnosis of BAD. We could demonstrate that the application of the instrument HCL-32 for primary screening exposes three times more patients with "hidden" bipolarity than the routine use of DSM-IV-TR criteria. More than a quarter of our depressed bipolar patients do not respond to adequate antidepressant treatment. Such findings emphasise the pressing need of a complex diagnostic algorithm for BAD. Current

formal diagnostic criteria provide a too restrictive frame notwithstanding the significant progress achieved in DSM-5. Optimisation requires detection of a wide array of “bipolar stigmata” throughout the course of the disorder.

We registered the following distinguishers that were significantly more frequent in BAD than in UPD: bipolar spectrum disorders in the family; sudden onset of the first lifetime MDE; onset of the disorder before the age of 25 (average of 4.7 years earlier than UPD); much higher mean yearly frequency of depressive episodes; common residual symptoms persisting in inter-episode intervals; marked lability of mood and energy during MDEs (and often also during remissions) with general activation and brightening of mood in late afternoon/evening; markedly disturbed concentration; hypersomnia. We also detected persistent manic symptoms during MDE in both bipolar and unipolar patients. These results support strongly the notion that affective disorders form a broad dimensional continuum. The most conspicuous inter-group differences were on the behavioural level and not in severity/duration of depressed mood. We are convinced that “core” and “additional” symptoms/diagnostic criteria of BAD need a careful reordering and that focusing on behaviour and not on mood is crucial for the early detection of BAD. A result of the long-term research of our team was the construction of two diagnostic/predictive models of presence or conversion to BAD during current first/consecutive MDE. These models possess excellent sensitivity (83.7% and 90.7%, resp.), specificity (83.9% and 87.1%, resp.), and also display a very high practical predictive value (87.8% positive and 78.8% negative for a first MDE, and 90.7% positive and 87.1% negative for a consecutive MDE). The model for a first MDE comprises onset before age 25, evening brightening, high level of somatic anxiety (opposite value), markedly disturbed concentration, and presence of manic symptoms. Frequency of previous MDEs substitutes for manic symptoms in the model for a consecutive MDE.

Our results demonstrate that high-level trait anxiety may be an important prerequisite for the development of an affective disorder and that state anxiety associated with an affective episode is much higher in BAD than in UPD. Somatic anxiety is significantly more frequent in UPD than in BAD. 35 – 50% of the studied patients with UPD and BAD (without inter-group differences) suffer from lifetime comorbid anxiety disorders. The instrument BISS is a convenient and sensitive tool for detecting comorbid anxiety disorders as well as somatic presentations of anxiety. Our results also show that all patients with previous suicide attempts display a high-level trait anxiety measured by the instrument STAI.

The comorbidity rate of other mental and medical disorders in BAD depends heavily on the used diagnostic algorithm. Application of a dimensional approach describing an “affective spectrum” allows inclusion of the widespread individual symptoms from the “opposite pole” as well as a more comprehensive grasp on psychiatric and somatic comorbidity. We found a high rate of early-onset OCD, hypothyroidism, and hypertension which all exert a pathoplastic influence upon the onset, symptom profile and course of BAD.

Our results are in concert with others’ findings of a very high suicide risk in BAD.

The series of comparative studies we conducted do not support either the inclusion of hyperthymic temperament in BAD or the existence of a tight association of the depressive temperament to UPD. Our findings show that: a) there is no correlation between age and type of temperament or, in other words, the dimensions of temperament are manifest already early in life and remain stable during development; b) hyperthymic temperament is significantly more infrequent in BAD in comparison to healthy controls and UPD and is in fact the most uncommon temperament type among the bipolar patients studied; c) dominant hyperthymic temperament is associated with a lower risk of mental (especially, affective) disorders and also with a lower suicide risk; d) depressive temperament is less conspicuous in the group with first MDE and more prominent among UPD patients which can be interpreted either as a result of the overlap between diagnostic criteria for both conditions, or as an accentuation of some temperamental characteristics under the influence of the disorder; e) anxious temperament is much more common in UPD which once again directs thinking to the well-established (even at the genetic level) associations between neuroticism and depression. We found that dominant cyclothymic temperament is significantly more frequent in BAD (especially, in BAD I) and is practically absent in the studied UPD samples. It appears as an important factor for the development of alcoholism and is also associated with high suicide risk. Thus, we tend to support the notion that cyclothymia (a biologically determined primary disregulation of energetic and emotional stability) is not a “temperament” but rather a component of the psychopathological bipolar spectrum and even that its absence may serve to predict the absence of future (hypo)manic episodes.

During an illness episode of either pole bipolar patients display significantly higher impulsivity in comparison to healthy controls. Level of impulsivity does not correlate with severity of depressive or manic symptoms. Thus, this is obviously a trait characteristic of bipolar patients as a group and is not just an epiphenomenon of the episode. There is also a trend to higher composite and motor impulsivity in manic/mixed episodes

and to higher impulsivity of attention in depressive episodes of BAD in comparison to controls.

We could demonstrate measurable marked deficits in information-processing speed, sustained and selective attention, memory and working memory. These are widespread in mania, restricted in euthymia, and can be registered in close relatives of bipolar probands (predominantly in inhibitory processes: selective attention/control on interference). Obviously, BAD is associated with characteristic deficits in certain cognitive domains which are broader and deeper in mania and diminish in remission to full recovery in some and to milder disturbances in other domains. Most probably the disturbed inhibitory control, wavering attention, and deficient working memory can explain at least partially the disturbance in recall without impairment in encoding processes as well as impaired information processing speed. Deficits grow more severe with each consecutive morbid episode in the course of BAD.

Compared to controls, BAD patients display a significantly greater total number of soft neurological signs (SNS) as well as significantly more signs from each separate subgroup. Mean number of SNS does not distinguish either bipolars from healthy controls, or patients in mania from bipolar patients in depressive episode.

Refining SNS profile and the profile of cognitive deficits together with registration of the peculiarities in temperament features and impulsivity components could create a possibility to achieve a more or less accurate “topical” diagnosis of brain alterations in BAD and of their potential transformations at each stage along the long-term course of the disease. In fact, for us this is the profound reason to plan, start and steadily follow for already two decades the whole complex research programme.

The most serious limitations of this complex investigation of BAD are as follow: relatively small patient and control samples, predominant application of observational, cross-sectional and retrospective designs, deficient standardisation and varying quality of the separate studies altogether.

BAD is a severe lifelong phenotypically variable disorder which is manifested through a “multicolour” spectrum of disturbances and which has an additional “overgrowth” of various psychiatric and somatic comorbid conditions but in is fact a unitary disease by its nature. The in-depth multifocal investigation of the various aspects of BAD can facilitate the construction of comprehensive algorithms for recognition and intervention while defining endophenotype profiles can advance awareness of its true nature to to a much higher level.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ, ПОСТЕРИ И СЪОБЩЕНИЯ

ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

А. РЕЦЕНЗИРАНИ ПУБЛИКАЦИИ

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

1. Захариев, З., Хранов, Л., 1999. Епилепсия. Sanofi-Synthelabo, София; 213 стр., библ. 637. ISBN 954-90504-1-6 (МОНОГРАФИЯ).
2. Хранов, Л., 2005. Коморбидитет при биполярно афективно разстройство. *Cephalgia* 7(2), 24-31.
3. Хранов, Л., 2006. Малко повече за биполярното афективно разстройство. *Мединфо* VI(6), 26-28.
4. Хранов, Л.Г., 2008. Използване на антипсихотици от второ поколение извън разрешените индикации: има ли порядък в тази лудост? *Медицинска наука* 2, 7-10.
5. Маринова, П., Стоянова, М., Пандова, М., Хранов, Л., 2013. Биполярно афективно разстройство и циркадни ритми. *Мединфо XIII(7)*, 48-50.

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

6. Stefanov, S., Hranov, L., Yanakiev, N., Dimitrova, E., 1996. Clopixol Acuphase® in the treatment of mania in a hospital setting. *Eur Neuropsychopharmacol* 6(Suppl 1), 25. **IF 4.201**
7. Bowden C, Mosolov S, Hranov, L., Chen E, Hussain H, Kongsakon R, 2007. VALID, a 12-week, open, randomized, comparative trial of sustained-release valproate to lithium in bipolar disorder, manic or mixed type, in adults. *Bipolar Disord* 9(Suppl 1), 23. **IF 5.221**
8. Hranov, L.G., Simov, V., Hranov, G., 2009. Bipolar and unipolar depression: differences in the similarities (preliminary results). *Bipolar Disord* 11(Suppl 1), 48. **IF 5.221**
9. Hranov, L.G., 2009. Do neurons have mood and how can it be stabilized? *Psychiatry Danubina* 21(Suppl 2), S158.
10. Hranov, L.G., 2011. Do neurons have mood and how can it be stabilized? *Eur Psychiatry* 26(Suppl 1), 2050. **IF 3.08**
11. Marinova, P., Hranov, L., 2012. Early markers of bipolarity (a pilot study). *Psychiatry Danubina* 24(Suppl. 2), S250. **IF 0.44**
12. Hranov, G., Stoyanova, M., Pandova, M., Hranov, L.G., 2012. Dopamine, reward, and depression. *Psychiatry Danubina* 24(Suppl. 2), S251. **IF 0.44**
13. Hranov, L., Marinova, P., 2012. Anxiety in unipolar and bipolar depression (preliminary data). *Int J Psychiatry Clin Pract* 16(Suppl. 1), S37-38. **IF 0.427**
14. Hranov, L.G., Marinova, P.A., 2013. Bipolar versus unipolar depression: historical and clinical distinguishers. *Bipolar Disord* 15, 66. **IF 5.221**
15. Hranov, L., Marinova, P., 2013. Temperament in bipolar affective disorder. *Psychiatry Danubina* 25(Suppl. 2), S385. **IF 0.44**
16. Marinova, P., Hranov L., 2013. Is hyperthymic temperament an alarming sign? *Eur Neuropsychopharmacol* 23(Suppl. 2), S372-S373.

17. Pandova, M., Hranov, L.G., 2014. Cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder. **Eur Neuropsychopharmacol** 24(Suppl 2), S332-S333. **IF 5.395**
18. Marinova, P., Hranov, L., 2014. Hyperthymic temperament as a protective factor against suicidal risk. **Eur Psychiatry** 29(Suppl. 1), EPA 0478. **IF 3.21**
19. Marinova, P., Hranov, L.G., 2014. A model to predict bipolarity from the first depressive episode **Eur Neuropsychopharmacol** 24(Suppl.2), S429. **IF 5.395**
20. Stoyanova, M., Hranov, L., 2014. Impulsivity and character traits in bipolar disorder. **Eur Neuropsychopharmacol** 24(Suppl. 2), S428. **IF 5.395**
21. Marinova P, Hranov L, 2015. A model to predict bipolarity in recurrent depressive episodes. **Eur Neuropsychopharmacol** 25(Suppl. 2), S425-S426. **IF 4.369**

in extenso:

22. Bowden, C., Mosolov, S., Hranov, L., et al., 2010. A twelve-week, open, randomized trial comparing sodium valproate with lithium in bipolar I patients suffering from a manic or mixed episode: the VALID study. **Int Clin Psychopharmacol** 25, 60-67. **IF 3.345**
23. Fineberg, N.A., Baldwin, D.S., Menchon J, and the Obsessive Compulsive and Related Disorders Research Network (Members: Alonso, P., Andreewitch, S., Baldwin, D., Bellodi, L., Bersani, G., Cath, D., Chamberlain, S., Clark, L., Craig, K., Denys, D., dell'Osso, B., Eilam, D., Fineberg, N., Goudriaan, A., Grünblatt, E., Hermesh, H., Heyman, I., Hollander, E., Hranov, G., Hranov, L., Ivarsson, T., Joel, D., Matthews, K., Lochner, C., Marazziti, D., Mataix-Cols, D., Menchon, J., Noldus, L., Pallanti, S., Robbins, T., Romanos, M., Renner, T., Rück, C., Sahakian, B., Stein, D., van den Brink, W., van den Heuvel, O., van der Wee, N., Veltman, D., Walitza, S., Zohar, J.), 2013. Manifesto for a European Research Network into Obsessive-Compulsive and Related Disorders. **Eur Neuropsychopharmacol** 23, 561-568. **IF 4.696**
24. Hranov, L.G., Marinova, P., Stoyanova, M., Pandova, M., Hranov, G., 2013. Bipolar disorder – from endophenotypes to treatment. **Psychiatria Danubina** 25, 284-291. **IF 0.44**
25. Hranov, L., 2013. Lithium: the complex mechanisms of action of the simplest metal. **Cutting Edge of Psychiatry in Practice** 3, South Essex Partnership University NHS Foundation Trust, 64-71.

Б. НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ НА НАЦИОНАЛНИ НАУЧНИ ФОРУМИ:

1. Хранов, Л., 1997. Стандарти на лечение на остър маниен епизод (симпозим). IV годишна конференция на БПА. София, 26-28. 09. 1997.
2. Хранов, Л., Сайян, Л., Стефанов, С., 1998. Сравнение на разходите за болнично лечение на остър маниен епизод с Деракин[®] и на "обичайни грижи". V годишна конференция на БПА. София, 06-08. 11. 1998.
3. Хранов, Л., 1999. Общи механизми на епилептогенезата и биполарното афективно разстройство. Национална конференция по биологична психиатрия. София, 16–17. 04. 1999.
4. Хранов, Л., 2003. Биполарно афективно разстройство – нужди и надежди. Симпозиум на Eli Lilly "Съвременен клиничен подход към биполарно афективно разстройство: по-висок стандарт на обгрижване". Пловдив, 04. 06. 2003.
5. Хранов, Л., 2003. Принципи на комбинираната терапия на биполарното афективно разстройство. XII годишна конференция на БПА. Варна, 09–12. 10. 2003. Резюме, стр. 40-41.

6. Хранов, Л., 2004. Сираче мило, байново! (слегия за лития). XIII годишна конференция на БПА. Кърджали, 30. 09.–03. 10. 2004. Сборник научна програма и резюмета, 45-46.
7. Хранов, Л., 2005. Мания – какво ново през последния четвърт век? Обучителен модул на AstraZeneca “Биполярно афективно разстройство”. XIV годишна конференция на БПА. Плевен, 12–15. 10. 2005.
8. Хранов, Л., 2005. Ламотригин (Lamictal™) за БАР: разширяване на терапевтичните възможности. Симпозиум на GlaxoSmithKline “Lamictal – ведра прогноза за биполарната депресия. XIV годишна конференция на БПА. Плевен, 12–15. 10. 2005.
9. Хранов, Л., 2005. Важна болест ли е БАР? Обучителна програма “Коморбидност при БАР”. XIV годишна конференция на БПА. Плевен 12–15. 10. 2005.
10. Хранов, Л., 2005. Допамин – вятърът, разгарящ психотичния пожар. Симпозиум на Sanofi-Aventis “Допамин – поведение и когниция”. XIV годишна конференция на БПА. Плевен 12–15. 10. 2005.
11. Хранов, Л., 2005. Превенция на рецидив при биполярна депресия, паническо разстройство и обесивно-компулсивно разстройство. Експертна среща “Превенция на релапс при психиатричните заболявания”, организирана от Колегнум Частна Психиатрия. София, 03. 12. 2005.
12. Хранов, Л., 2006. Коморбидитет при БАР. Конференция “Оценка на психиатричната помощ”. Русе, 15–16. 04. 2006.
13. Хранов, Л. 2006. Съвременни насоки за лечение на биполярно афективно разстройство. XXII конгрес на Дунавската Психиатрична Асоциация, Албена, 11–15. 10. 2006.
14. Хранов, Л. 2006. Биполярно афективно разстройство при специални ситуации и специални популации (суицидалитет, злоупотреби/зависимости, бременност/раждане/нуерперим.). XXII конгрес на Дунавската Психиатрична Асоциация, Албена, 11–15. 10. 2006.
15. Хранов, Л., 2007. Какво ново за БАР през моя професионален живот? Обучителен курс за специалисти-психиатри “Съременно лечение на зависимости и коморбидни разстройства при БАР – модерен поглед в XXI век”, Велико Търново, 17. 02. 2007.
16. Хранов, Л., 2007. Острите епизоди на БАР: срещу какво точно са насочени “антидепресантите” и “антипсихотиците” и какво точно “стабилизират” стабилизаторите на настроението? XVI годишна конференция на БПА, Слънчев бряг, 04-06. 10. 2007. Сборник научна програма и резюмета, стр. 11-12.
17. Хранов, Л., 2007. Биполярно разстройство: подобряване на диагностиката, лечението и обучението. XVI годишна конференция на БПА, Слънчев бряг, 04-06. 10. 2007. Сборник научна програма и резюмета, стр. 3.
18. Хранов, Л., 2008. Противорецидивна фармакотерапия при БАР: къде застава оланзапин? Симпозиум на Eli Lilly, София, 26. 03. 2008.
19. Хранов, Л., Сайян, Л., 2008. Биполярно разстройство: подобряване на диагностиката, лечението и обучението (втора част). Първи национален конгрес по психиатрия, София, 07-09. 11. 2008. Сборник програма и резюмета, стр. 41.
20. Хранов, Л., 2009. Биполярно разстройство: подобряване на диагностиката, лечението и обучението (трета част: Биполярна депресия). XII конференция на радневското психиатрично дружество, Раднево, 29. 05. 2009.

21. Хранов, А.Г., 2010. БАР – нужди и решения. Симпозиум на BMS, София, 01. 10. 2010.
22. Хранов, А.Г., 2010. Психиатричната класификация – пейзаж или наторморт? Измерения или/и категории? XVIII годишна конференция на БПА, Хисар, 05 – 07. 11. 2010.
23. Хранов, А., 2011. Има ли невроните настроение и как може да бъде стабилизирано то? XIV конференция на радневското психиатрично дружество. Раднево, 27. 05. 2011.
24. Хранов, А., Маринов, П., Толев, Т., 2011. Неконвенционалните антипсихотици в лечението на БАР (фокус върху Zeldox®). Симпозиум на Пфайзер България, Стара Загора, 28. 05. 2011.
25. Маринова, П., Хранов, А., 2011. Разстройства на съня при психичните заболявания. Конференция на сдружение „Колегиум частна психиатрия“, София, 30. 09. – 01. 10. 2011.
26. Хранов, А.Г., 2012. Върху лечението на биполярната депресия. Симпозиум на AstraZeneca, София, 26. 03. 2012.
27. Стоянова, М., Хранов, А., 2013. Меки неврологични белези при биполярно афективно разстройство. XIII национален конгрес по неврология. Златни пясъци, 16 – 19. 05. 2013. Българска неврология 14, 69.
28. Маринова, П., Хранов, А., 2014. Хиперкинетично и биполярно разстройство – пресечни точки. Трета научна среща „Варненска зима“, Варна, 25. 10. 2014.
29. Хранов, А., 2014. Биполярно афективно разстройство – 2014 (диагностични аспекти, клиника, особени популации, невробиология/ендофенотипизация, лечение). Симпозиум на Pfiizer „Биполярно афективно разстройство. Проблеми на диагностиката и етапност на протичането и лечението“, Старозагорски минерални бани, 26. 04. 2014.
30. Хранов, А., 2014. DSM-5 и смесени афективни епизоди. Симпозиум на Lundbeck „Фокус върху ЦНС“, Банско, 21. 06. 2014.
31. Стоянова, М., Хранов, А., 2014. Импулсивност при биполярно афективно разстройство. XXII годишна конференция на БПА, Поморие, 31. 10 – 02. 11. 2014. Програма и книжка резюмета, 9-10.
32. Хранов, А., 2014. Психични разстройства през репродуктивния цикъл на жената. Трета национална конференция по сексуална медицина. София, 07 – 09. 11. 2014.
33. Хранов, А., 2014. Стабилизатори на настроението и бензодиазепини при бременност и кърмене. Iва конференция на Научното дружество по невропсихофармакология и невронауки, София, 14 – 16. 11. 2014. Iва конференция на Научното дружество по невропсихофармакология и невронауки, София, 14 – 16. 11. 2014.
34. Хранов, А., 2014. Има ли униполярна депресивна болест? (дебат). Iва конференция на Научното дружество по невропсихофармакология и невронауки, София, 14 – 16. 11. 2014.
35. Хранов, А., 2014. Коморбидитет между психични и соматични заболявания. IV национален конгрес по обща медицина. Пловдив, 20 – 23. 11. 2014.
36. Хранов, А., 2015. Кататония. XIV национален конгрес по неврология. Златни пясъци, 07 – 10. 05. 2015.
37. Паждова, М., Хранов, А., 2015. Когнитивни нарушения при биполярно афективно разстройство (БАР). XXIII годишна конференция на БПА. Пловдив, 02 – 04. 10. 2015. Програма, 17-18.

38. Стоянова, М., Хранов, Л., 2015. Биполярно афективно разстройство: динамика на импулсивността в маниен епизод и в ремисия. XXIII годишна конференция на БПА. Пловдив, 02 – 04. 10. 2015. Програма, 28-29.

В. НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ НА МЕЖДУНАРОДНИ НАУЧНИ ФОРУМИ:

1. Хранов, Л., 2008. Психично здраве на жените през житейския им път (част I и II). Международен конгрес на IFDA и НСОПЛАБ, София, 29 – 30. 03. Варна, 14 - 15. 06. 2008.
2. Hranov, L.G., 2008. No parents to care for me: an elegy to lithium. 23rd Danube Symposion of Psychiatry, Mostar, Bosnia and Herzegovina, October 05-08, 2008. Abstracts' Book, 28-29.
3. Hranov, L.G., 2008. What properties should an anticonvulsant have to qualify for a mood stabilizer? Regional CINP Congress, Bratislava, Slovakia, November 27-30, 2008. Abstract Book, 30.
4. Hranov, L.G., 2009. The new dimensional typology of bipolar disorder: pros and cons. ECNP Symposium "The Neuroscience Compass in the Diagnostic Roadmap", XVII National Conference of the BPA, Russe, Bulgaria, October 15 – 18, 2009.
5. Simov, V., Hranov, L.G., 2009. Impact of somatic comorbidities on the symptoms and course of bipolar and unipolar depression (preliminary results). The Ninth International Review of Bipolar Disorders, Lisboa, Portugal, May 6 – 8, 2009. Final Programme and Abstract Book, 69.
6. Hollander, E., Hranov, L., 2010. ICOCS Snapshot Study: Comorbidity in OCD (preliminary data). 3rd ICOCS Meeting, Amsterdam, The Netherlands, September 02, 2010.
7. Hranov, L.G., 2011. Do neurons have mood and how can it be stabilized? 19th EPA Congress, Vienna, Austria, March 12-15. 2011.
8. Hranov, L., 2012. Psychiatric classification – a landscape or a still-life? ECNP mini-symposium, Sofia, Bulgaria, Feb 10, 2012.
9. Hranov, L., 2013. Temperament and character in bipolar affective disorder. Cambridge and Luton International Conference on Mental Health, Clare College, University of Cambridge, Cambridge, UK, September 05 – 07, 2013.
10. Hranov, L., 2013. Bipolar disorder – from endophenotypes to treatment. 1st International conference on creative psychopharmacotherapy during the 6th Croatian congress of psychopharmacotherapy, Dubrovnik, Croatia, September 25 – 28, 2013.
11. Stoyanova, M., Hranov, L., 2014. Mild neurological signs in patients with bipolar disorder. 22-nd EPA Congress, 1-4, Munich, Germany. March 01 – 04, 2014.
12. Marinova, P., Stoyanova, M., Hranov, L., 2014. Alcohol and dominant temperament in depressive patients. ESBRA Nordman Award Meeting, Sofia, Bulgaria, September 20 - 21, 2014.
13. Hranov, L.G., 2015. Depression – looking above and beyond. Treatment goals beyond symptom reduction. CME Postgraduate School in CNS. Athens, Greece, May 21 – 22, 2015. Programme Book, 8-9.

Г. ПОСТЕРИ НА МЕЖДУНАРОДНИ НАУЧНИ ФОРУМИ:

1. *Hranov, L., Krastev, P., Sayan, L., Stefanov, S., 1998. Sodium valproate i. v. and p. o. in the treatment of acute manic episode (Poster). XXIst CINP Congress. Glasgow, UK, July 12-16, 1998. Final Programme, PM03005, 280.*

2. Hranov, L., Chen, E., Habil, H., Mosolov, S., Kongsakon, R., Bowden, C., 2005. VALID, a 12-week, open, randomised, comparative trial of sustained-release valproate to lithium in bipolar type I patients presenting a manic episode (Poster). 18th ECNP Congress, Amsterdam, The Netherlands, Oct 22–26, 2005.
3. Marinova, P., Hranov, L.G., 2012. Early markers of bipolarity (a pilot study) (Poster). 25th Danube Symposium of Psychiatry, Timisoara, Romania, September 26 – 29, 2012. Program Book, 17.
4. Hranov, L., Stoyanova, M., Pandova, M., Hranov, G., 2012. Dopamine, reward, and depression (Poster). 25th Danube Symposium of Psychiatry, Timisoara, Romania, September 26 – 29, 2012. Program Book, 17.
5. Hranov, L., Marinova, P., 2012. Anxiety in unipolar and bipolar depression (preliminary data) (Poster). “Best Poster Presentation” award at the 12th International Forum of Anxiety and Affective Disorders, Barcelona, Spain, December 07 – 09, 2012.
6. Stoyanova, M., Hranov, L., 2013. Mild neurological signs in bipolar disorder patients (Poster). 12th Charite Conference on Psychiatric Research: Emotional Neuroscience, Berlin, Germany, August 30 – 31, 2013.
7. Marinova, P.A., Hranov, L., 2013. Bipolar vs unipolar depression: historical and clinical distinguishers (Poster). 10th International Conference on Bipolar Disorders, Miami Beach, Florida, US, June 13 – 16, 2013. Program Book, 90.
8. Marinova, P.A., Hranov, L., 2013. Is hyperthymic temperament an alarming sign? (Poster). 26th ECNP Congress, Barcelona, Spain, October 5 – 9, 2013.
9. Stoyanova, M., Hranov, L., 2014. Mild neurological signs in patients with bipolar disorder (Poster). 22-nd EPA Congress, Munich, Germany, March 1-4, 2014.
10. Marinova, P., Hranov, L., 2014. Hyperthymic temperament as a protective factor against suicidal risk. ((Poster 0478). 22-nd EPA Congress, Munich, Germany, March 01 – 04, 2014.
11. Marinova, P., Stoyanova, M., Hranov, L., 2014. Alcohol and dominant temperament in depressive patients (Poster). ESBRA Nordman Award Meeting. Sofia, September 20 – 21, 2014.
12. Pandova, M., Hranov, L.G., 2014. Cognitive impairment in schizophrenia and bipolar disorder (Poster). 27th ECNP Congress, Berlin, Germany, October 18 – 21, 2014.
13. Marinova, P., Hranov, L.G., 2014. A model to predict bipolarity from the first depressive episode (Poster). 27th ECNP Congress, Berlin, Germany, October 18 – 21, 2014.
14. Stoyanova, M., Hranov, L.G., 2014. Impulsivity and character traits in bipolar disorder (Poster). 27th ECNP Congress, Berlin, Germany, October 18 – 21, 2014.
15. Marinova, P., Hranov, L., 2015. A model to predict bipolarity in recurrent depressive episodes (Poster). 28th ECNP Congress, Amsterdam, The Netherlands, August 29 – September 02.

Д. ОБУЧИТЕЛНИ ПРОГРАМИ

1. Хранов, Л. Стабилизатори на настроението при биполарно афективно разстройство.
2. Хранов, Л. – Биполарно афективно разстройство: от студентската скамейка до клиничното отделение (акредитиран от Българската психиатрична асоциация). XIII годишна конференция на БПА. Кърджали, 30. 09. – 03. 10. 2004. Сборник научна програма и резюмета, 19-20.

3. Хранов, А., 2004. Depakine® – медикамент “като по мярка” за много различни пациенти.
4. Хранов, А., 2004. Clozapine при биполарно афективно разстройство. Рецептор I(6), 34-36.
5. Хранов А., 2005 – Depakine® i. v. – ползи от прилагането му в ежедневната клинична практика - Арбанаси, 12. 02. 2005.
6. Хранов, А., 2005 – Биполарно афективно разстройство – тази “шарена” болест акредитиран от Българската психиатрична асоциация и Българския лекарски съюз.
7. Хранов, А., 2005 – Противорецидивна фармакотерапия при шизофрения и при БАР – къде застава оланзапин? (акредитиран от Българската психиатрична асоциация и Българския лекарски съюз).
8. Хранов, А., 2006. Влияние на съвременното дългосрочно лечение върху развитието и прогнозата на БАР.
9. Хранов, А., 2007. Ламотригин в психиатрията.

Е. ОТПЕЧАТАНИ РАБОТИ, РАЗПРОСТРАНЯВАНИ ОТ ФАРМАЦЕВТИЧНИ ФИРМИ:

1. Хранов, А.Г., 2002. Фармакотерапия на биполарното афективно разстройство: нови обещания и надежди. Lilly. Библ. 37.
2. Хранов, А.Г., 2004. Биполарно афективно разстройство (книжка за пациента). Sanofi~Synthelabo.