



Laura Kevere

**HIPERHOMOCISTEINĒMIJA,
METILĒNTETRAHIDROFOLĀTA
REDUKTĀZES POLIMORFISMA
UN PSIHISKO TRAUCĒJUMU
SAISTĪBA BĒRNIEM UN
PUSAUDŽIEM**

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai
Specialitāte – psihiatrija

Rīga, 2013



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

104 9639

Laura Ķevere

HIPERHOMOCISTEINĒMIJA,
METILĒNTETRAHIDROFOLĀTA
REDUKTĀZES POLIMORFISMA UN
PSIHISKO TRAUCĒJUMU SAISTĪBA
BĒRNIEM UN PUSAUDŽIEM

Promocijas darbs
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – psihiatrija

Darba zinātniskā vadītāja:
Dr. med., asociētā profesore **Santa Purviņa**

Darba zinātniskie konsultanti:
Dr. med., profesore **Raisa Andrēziņa**,
Dr. habil. med., profesors **Mintauts Caune**

Rīga, 2013

0221007444



IEGULDĪJUMS TAVĀ NĀKOTNĒ

Promocijas darbs veikts ar ESF projekta “Atbalsts doktorantiem studiju programmas apguvei un zinātniskā grāda ieguvei Rīgas Stradiņa universitātē” atbalstu

ANOTĀCIJA

Homocisteīnu (turpmāk - Hcy) pirmo reizi apraksta *Butz and du Vigneud* 1932. gadā. Paaugstināts Hcy līmenis tiek saistīts ar sirds asinsvadu saslimšanu attīstības risku (miokarda infarkts, insults), nervu caurulītes attīstības traucējumiem, komplikācijām grūtniecības laikā, kā arī ar psihiskām saslimšanām. Sākotnēji psihiatrijā Hcy pētīja saistībā ar demences saslimšanām. Taču pēdējo gadu laikā parādās dati par paaugstināta Hcy līmeņa iespējamo lomu arī šizofrēnijas saslimšanas un garastāvokļa traucējumu attīstībā.

Pētījuma mērķis bija iegūt informāciju par seruma Hcy līmeni un tā izmaiņām dinamikā, kā arī par iespējamo saistību starp Hcy līmeni un metilēntetrahidrofolāta reduktāzes (*MTHFR*) gēna C677T polimorfismu un saslimšanas klīniskās gaitas īpatnībām bērniem un pusaudžiem ar šizofrēniju, garastāvokļa traucējumiem un salīdzināt iegūtos datus ar kontroles grupu. Pētījumā tika iekļauti 118 pacienti (20 pacienti ar nepārtrauktas norises paranoīdo šizofrēniju; 40 pacienti ar epizodiskas norises paranoīdo šizofrēniju un šizoafektīvajiem traucējumiem; 30 pacienti ar vienkāršo šizofrēniju un šizotipiskajiem traucējumiem, kā arī 28 pacienti ar afektīvajiem traucējumiem). Kontroles grupā bija 94 bērni un pusaudži.

Pētījuma rezultāti parādīja, ka vidējais Hcy līmenis šizofrēnijas pacientiem bija $11,94 \pm 5,6$ $\mu\text{mol/L}$, pacientiem ar garastāvokļa traucējumiem – $11,26 \pm 3,3$ $\mu\text{mol/L}$, bet kontroles grupā iekļautiem pacientiem $7,47 \pm 2,9$ $\mu\text{mol/L}$. Iegūtie dati liecina, ka augstāks Hcy līmenis ir vērojams pacientiem ar smagāku šizofrēnijas saslimšanas gaitu (nepārtrauktas norises paranoīdā šizofrēnija ($13,9 \pm 5,2$ $\mu\text{mol/L}$), epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija, šizoafektīvi traucējumi ($13,29 \pm 6,5$ $\mu\text{mol/L}$)) ($r = 0,56$; $p < 0,01$). Šajās divās pacientu grupās statistiski ticami augstāks Hcy līmenis bija pacientiem, kuriem bija gēna *MTHFR* mutācijas C677T nesēji heterozigotiskā formā ($r = 0,58$; $p < 0,01$). Pārējās pētāmajās pacientu grupās netika konstatēta Hcy līmeņa izmaiņas atkarībā no esošā genotipa. Tāpat tika konstatēts, ka Hcy līmenis būtiski augstāks ir pacientiem gan ar šizofrēnijas spektra traucējumiem, gan afektīviem traucējumiem, kuriem saslimšanas gaita bija smagāka, noritēja ar izteiktāku afektīvo piesātinājumu (bija augstāks trauksmes līmenis).

Iegūtie dati liecina par sakarību, kas pastāv starp *MTHFR* gēna polimorfismu un Hcy līmeni, kā arī ar šizofrēnijas spektra traucējumu gaitas veidu. Pētījuma rezultāti ļaus daudz precīzāk prognozēt šizofrēnijas spektra traucējumu klīnisko formu un

gaitu jau pirmajā saslimšanas epizodē. Tiem pacientiem, kuri ir *MTHFR* gēna T alēles nesēji homozigotiskā vai heterozigotiskā formā prognozējama smagāka saslimšanas gaita, kā arī nepieciešama rūpīga medikamentu izvēle, regulāra somatiskā veselības stāvokļa kontrole iespējamo medikamentu blakņu kontrolei, jo viņiem pastāv palielināts risks veselības traucējumu attīstībai, kas saistīti ar paaugstinātu Hcy līmeni.

SUMMARY

Homocysteine (hereinafter – Hcy) was first described by *Butz and du Vigneud* in 1932. The increased level of Hcy has been connected with the elevated risk of illness of heart's blood-vessels (myocardial infarction, stroke), the disorder of development of a neural tube, pregnancy side effects, as well as mental diseases. In the beginning, in psychiatry, Hcy was studied in connection with diseases of dementia. However, in the last there are data on a possible role of the increased level of Hcy also in development of schizophrenia and temper disorders.

The goal of the study was to get information about the serum Hcy level and its changes in dynamics, as well as a possible connection between Hcy level and polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene C677T and peculiarities of clinical pace of schizophrenia spectrum disorders for children and teenager with schizophrenia, temper disorders and to compare the data with the control group.

For the study, we have used 118 patients from Children's Psychiatric Hospital. The 1st group (20 patients): paranoid schizophrenia – continuous; the 2nd group (40 patients): paranoid schizophrenia - episodic with residual symptoms; the 3rd group (30 patients): simple schizophrenia; the 4th group (28 patients): patients with affective spectrum disorders (depressive syndrome with anxiety, mixed affective disorders and depressive syndrome without anxiety) and in the control group – 94 children and adolescents (the 5th group: intact).

In the study it was stated that the average Hcy level for patients of schizophrenia spectrum disorders was $11.94 \pm 5.6 \mu\text{mol/L}$, for the patients with temper disorders - $11.26 \pm 3.3 \mu\text{mol/L}$, but for the patients in the control group - $7.47 \pm 2.9 \mu\text{mol/L}$. These data testify that higher Hcy level is for patients with a harder pace of schizophrenia spectrum disorders (continuous pace of paranoid schizophrenia ($13.9 \pm 5.2 \mu\text{mol/L}$), episodic pace paranoid schizophrenia ($13.29 \pm 6.5 \mu\text{mol/L}$)) ($r = 0.56$; $p < 0.01$). In these two groups of schizophrenia spectrum disorders patients statistically credibly higher Hcy level was for patients who are heterozygous carriers of *MTHFR* gene mutation C677T ($r = 0.58$; $p < 0.01$). In the other groups, the changes of Hcy level were stated depending on the existing genotype. It was also stated, that Hcy level is significantly higher for patients with schizophrenia spectrum disorders

and with affective disorders whose disease pace was harder; it was with more explicit affective saturation (higher anxiety level).

The data of the study testify on the connection that exists between polymorphism of *MTHFR* gene and Hcy level, as well as the type of schizophrenia spectrum disorders. It will give a possibility to forecast more precisely the clinical pace of schizophrenia spectrum disorders already in the first episode of the disease. The patients with *MTHFR* gene mutations C677T at heterozygous or homozygous state and more severe disease pace need careful choice of medication, as well as regular control of somatic health condition for control of side effects of possible medication, since these patients have an increased risk for development of health disorders connected with the increased Hcy level.

SATURS

1. Ievads	11
1.1. Zinātniskā darba aktualitāte un novitāte	11
1.2. Sadarbības partneri	13
1.3. Darba struktūra un apjoms	13
1.4. Ētiskie apsvērumi	13
1.5. Zinātniskā darbā izvirzītā hipotēze	13
1.6. Zinātniskā darba mērķis	14
1.7. Zinātniskā darba mērķa sasniegšanai nepieciešamo pētījumu uzdevumi	14
2. Literatūras apskats	15
2.1. Šizofrēnijas spektra saslimšanu un afektīvo traucējumu kā organiskas saslimšanas pamatojums	15
2.1.1. Ģenētiskie faktori.....	15
2.1.2. Bioķīmiskie un imunoloģiskie faktori.....	16
2.1.3. Neiropatoloģija.....	16
2.1.4. Smadzeņu metabolisms.....	16
2.1.5. Elektrofizioloģija.....	17
2.2. Hcy metabolisms	17
2.3. Asins plazmas Hcy līmeni ietekmējošie faktori	17
2.3.1. Hcy līmeņa izmaiņu ģenētiskais pamatojums	19
2.3.2. Hcy līmeņa atkarība no pacientu vecuma, dzimuma, hormonālā stāvokļa	20
2.3.3. Hcy līmenis un diētas īpatnības	21
2.3.4. Hcy un nieru funkcijas	22
2.4. Hcy saistība ar psihiskām un neiroloģiskām saslimšanām	22
2.4.1. Hcy līmeņa saistība ar psihiskām saslimšanām	22
2.4.2. Hcy un epilepsija.....	25
2.5. Hcy līmenis saistībā ar saņemtajiem medikamentiem	26
2.6. Šizofrēnijas saslimšanas īpatnības bērniem un pusaudžiem	28
2.7. Afektīvo traucējumu īpatnības bērniem un pusaudžiem	31
2.8. Psihotropie medikamenti. To lietošanas īpatnības bērniem un pusaudžiem.....	34
2.8.1. Neuroleptiskie līdzekļi	34

2.8.2. Normotīmiskie līdzekļi jeb garastāvokļa stabilizatori	40
2.8.3. Antidepresīvie līdzekļi	41
2.8.4. Vitamīnu preparāti, kuriem ir loma Hcy vielmaiņā	43
3. Pētījuma materiāls un metodes	48
3.1. Pētījuma materiāls	48
3.2. Pētījuma metodes	53
3.2.1. Hcy koncentrācijas noteikšana asins plazmā.....	53
3.2.2. C677T SNP noteikšana	54
3.2.3. Pacientu psihiskā stāvokļa novērtēšana	55
3.3. Pētījumā iegūto datu statistiskā apstrāde	55
4. Darbā iegūtie rezultāti	56
5. Diskusija par darbā iegūtiem rezultātiem	72
6. Secinājumi	90
7. Praktiskās rekomendācijas	91
8. Literatūras saraksts	92
9. Autora publikācijas un ziņojumi	107
9.1. Raksti recenzējamās izdevumos un medicīnas periodikā	107
9.2. Zinātnisko konferenču tēzes par promocijas darba tēmu	107
9.3. Ziņojumi kongresos un konferencēs	109
Pateicības	112
Pielikumi	
1. pielikums. Pētījuma klīnisko datu veidlapa	
2. pielikums. BPRS – <i>angl. Brief psychiatric rating scale</i>	
3. pielikums. HAM-A – Hamiltona trauksmes skala, <i>angl. Hamilton Anxiety Scale</i>	
4. pielikums. HAM-D – Hamiltona depresijas skala, <i>angl. Hamilton Depression scale</i>	

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

- 5-HT – 5-hidroksotriptofāns
- AdoMet – S-adenozil-l-metionīns
- AEŠH – augstas efektivitātes šķidrums hromatogrāfija
- ASV – Amerikas Savienotās Valstis
- BAT – bipolāri afektīvi traucējumi
- BiCAD – bicikliskie antidepresanti
- BPRS – *angl. Brief psychiatric rating scale*
- CBS – cistationa beta sintetāze
- CD – cukura diabēts
- CNS – centrālā nervu sistēma
- COMT – katehol-o-metiltransferāze
- DHEA – dihidroepiandrosterons
- DHFR – dihidrofolāta reduktāze
- DNS – dezoksiribonukleīnskābe
- DSM-IV-TR – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*
- EDTA – etilēndiamīntetraacetātskābe
- EEG – elektroencefalogramma
- EKG – elektrokardiogramma
- IL – 6 – interleikīns seši
- GASS – gamma aminosviestskābe
- GFĀ – glomerulārās filtrācijas ātrums
- HAM-A – Hamiltona trauksmes skala, *angl. Hamilton Anxiety Scale*
- HAM-D – Hamiltona depresijas skala, *angl. Hamilton Depression scale*
- HAT – hormonaizvietojošā terapija
- Hcy – homocisteīns
- HKL – hormonālie kontracepcijas līdzekļi
- holo-TC – holotranskobalamīns
- IQ – intelekta koeficients, *angl. intelligence quotient*
- MMA – metilmalonskābe
- MS – masas spektrometrs

- Msi – metionīna sintetāze
- MTHF – N-metiltetrahidrofolāts
- MTHFR – metilēntetrahidrofolāta reduktāze
- NASSAD – noradrenalīna un serotonīna specifiskie serotonīna antidepresanti
- NMDA – N-metil-D-aspartātskābe
- NMS – Nacionālais Medicīnas serviss- Laboratorija
- PANSS – pozitīvo un negatīvo simptomu skala šizofrēnijas pacientiem,
angl. Positive and Negative Symptome Scale
- PCR – polimerāzes ķēdes reakcija, *angl. polymerase chain reaction*
- PML – pēc metionīna uzņemšanas, *angl. post methionin loading*
- SAH – S- adenozilhomocisteīns
- SAM – S-adenozilmetionīns
- SASI – serotonīna atpakaļsaistes inhibitori
- SSK-10 – Starptautiskā statistiskā slimību un veselības problēmu klasifikācija
10. redakcijā
- OKT – obsesīvi kompulsīvi traucējumi
- TCAD – tricikliskie antidepresanti
- TeCAD – tetracikliskie antidepresanti
- TNF – tumora nekrozes faktors
- VSIA BKUS – Valsts Akciju Sabiedrība Bērnu Klīniskā Universitātes slimnīca

1. IEVADS

1.1. Zinātniskā darba aktualitāte un novitāte

Latvijā pacienti ar psihiskām saslimšanām (9,0%) ieņem ceturto vietu invaliditātes cēloņu ziņā pēc ļaundabīgo audzēju (19,3%), asinsrites saslimšanu (21,3%), muskuļu un saistaudu saslimšanu (16,4%) pacientiem. No garīgi slimajām personām 62,3% ir 2. grupas invaliditāte, 21,7% - 1, bet 3. invaliditātes grupa piešķirta 16% invalīdu. No kopējā primāro invalīdu skaita ar garīgām slimībām un uzvedības traucējumiem 42,8% ir šizofrēnijas un šizofrēnijas spektra traucējumu slimnieki.

2010. gadā pirmreizēji invaliditāte tika atzīta 163 bērniem ar psihiskiem un uzvedības traucējumiem [1].

Šizofrēnijas izplatība visā pasaulē ir aptuveni 1%. Vadoties pēc DSM- IV- TR datiem, zināms, ka vidējā izplatība dažādos pasaules reģionos ir 0,5 līdz 5,0 uz 10 000 iedzīvotājiem (sastopamība ir augstāka personām, kuras mīt blīvi apdzīvotos un industriāli augsti attīstītos rajonos) [2]. Latvijā ir vairāk nekā 18 tūkstoši pacientu, kuriem uzstādīta šizofrēnijas spektra traucējumu diagnozes. Gada laikā šizofrēnijas sastopamība ir vairāk nekā 500, no tiem bērniem un pusaudžiem gada laikā šizofrēniju diagnosticē aptuveni 30 jauniem pacientiem [1].

Joprojām nav zināmi precīzi šizofrēniju izraisīto faktori, tāpēc pastāv uzskats par saslimšanas multifaktoriālo ģenēzi, kas ietver ģenētiskos, bioķīmiskos (dopamīna, serotonīna, norepinefrīna, GASS, neuropeptīdu, glutamāta, acetilholīna un nikotīna vielmaiņas traucējumi), psihoendokrinoloģiskus traucējumus, psihosociālas un psihoanalītiskas saslimšanas attīstības teorijas u.c. [2].

Tomēr vēl neviens no pētījumiem rādītājiem nav sevi pierādījis kā izšķirošo.

Saslimšanas etioloģijas izpratni var nodrošināt tikai pilnveidojot slimību rašanās cēloņu izpēti, par pamatu ņemot dažādus novērojumus un pētījumus, kā arī, iespējamais multiplos saslimšanu izraisīto iemeslus - ģenētiskos, epigēnētiskos un / vai ārējās vides faktoros [3;4].

Pēdējo 5-6 gadu laikā ir veikti pētījumi un parādījušies dati arī par iespējamo Hcy lomu šizofrēnijas un afektīvo traucējumu patoģenēzē. Šobrīd ir veikti tikai nedaudzi pētījumi un tajos iegūtie dati ir fragmentāri. Tikai daļai šizofrēnijas pacientu

ir atrastas pārlicinošas novirzes Hcy vielmaiņā, tomēr atkārtotos pētījumos tās ne vienmēr apstiprinās. Dotos Hcy vielmaiņas traucējumus bieži pavada arī vairāku vitamīnu (B₆, B₁₂, folijskābe) koncentrācijas izmaiņas asins serumā.

Hcy pirmo reizi aprakstīja 1932. gadā *Butz un du Vigneud*. Hcy ieguva no metionīna ar koncentrētas skābes palīdzību.

1962. gadā Hcy konstatēja urīnā bērniem ar garīgo atpalcību. Vairākus gadus vēlāk tika konstatēts ģenētiski nosacīts cistationa β- sintāzes (CBS) deficīts, kas būtiski paaugstina Hcy līmeni asinīs un izraisa homocisteinūriju.

Vēlāk atklāja arī citus smagus enzīmu defektus, kas ir iesaistīti Hcy metabolismā – metionīna sintāzes (MS) un metilēntetrahidrofolāta reduktāzes (MTHFR) nepietiekamību.

Tagad zināms, ka augsts Hcy līmenis, ietekmējot sarežģītus bioķīmiskos mehānismus, var izraisīt vai negatīvi ietekmēt daudzu saslimšanu attīstību. Intensīva Hcy darbības izpēte ir sākusies pēdējo 10 gadu laikā.

Hiperhomocisteinēmijai ir liela loma vaskulāro saslimšanu attīstībā, bet ir pētījumi arī par Hcy nozīmi neurodeģeneratīvu traucējumu attīstībā [5;6].

Saistībā ar Hcy tiek pētīta arī plazmas B₁₂ vitamīna un folijskābes koncentrācija, jo tiem piemīt spēja būtiski pazemināt Hcy līmeni un tādā veidā, iespējams, novērst vai vājināt tā radītās neurodeģeneratīvās izmaiņas [7;8;9].

Šobrīd nav arī datu par pielietotās psihofarmakoterapijas ietekmi uz Hcy vielmaiņas traucējumiem. Kā arī nav zināma vitamīnu preparātu loma psihisko simptomu ietekmēšanā.

Balstoties uz iepriekš minēto, ir aktuāli noteikt, kuru psihisko saslimšanu gadījumā ir vērojamas Hcy līmeņa izmaiņas asins plazmā; vai tā koncentrācijas izmaiņas ir atkarīgas no saslimšanas klīniskās ainas (kādi sindromi vai sindromu kompleksi raksturīgi pacientiem ar paaugstinātu Hcy līmeni) un gaitas īpatnībām (slimība progresē, ir remisija vai arī nepārtraukta progredienta norise).

Darbā analizētas sakarības starp Hcy līmeni asins plazmā bērnu psihiatrijas klīnikas pacientiem un tā atšķirībām atkarībā no pacientu diagnozēm. Izvērtēta doto rādītāju korelācija atkarībā no saslimšanas klīniskās ainas un gaitas, kā arī pielietotās medikamentozās terapijas.

Pētījuma rezultāti ļaus paplašināt zināšanu loku un dos ieskatu šizofrēnijas un afektīvo traucējumu spektra saslimšanu varbūtējo riska faktoru noteikšanā.

1.2. Sadarbības partneri

1. Rīgas Stradiņa Universitātes Iekšējo slimību katedras zinātniski pētnieciskā laboratorija
2. Rīgas Stradiņa Universitātes Psihiatrijas un narkoloģijas katedra
3. Rīgas Stradiņa Universitātes bioloģijas un mikrobioloģijas katedras Cilvēka molekulārās ģenētikas zinātniskā laboratorija
4. VSIA BKUS Bērnu slimnīca "Gaiļezera" bērnu psihiatrijas klīnika

1.3. Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā. Darbā ir 114 lappuses. Literatūras sarakstā ir 165 autoru un autoru kolektīvu darbi. Promocijas darbs ir uzrakstīts ar 12. izmēra simboliem un 1,5 rindu atstarpēm, satur 14 tabulas un 13 attēlus.

1.4. Ētiskie apsvērumi

Atļauju veikt pētījumu izsniegusi RSU medicīnas ētikas komiteja 08.11.2007.

1.5. Zinātniskā darbā izvirzītā hipotēze

Hipotēze – ja patients, kurš ir gēna *MTHFR* mutācijas C677T nesējs heterozigotiskā formā saslimst ar šizofrēnijas spektra traucējumiem, tiem ir tendence noritēt klīniski smagāk, ar izteiktu afektīvo piesātinājumu.

Nākotnē tas varētu ļaut daudz precīzāk prognozēt saslimšanas formu un noteikt prognozi.

1.6. Zinātniskā darba mērķis

Darba mērķis ir iegūt informāciju par Hcy līmeni, *MTHFR* gēna C677T (rs1801133) polimorfismu, kā arī T alēles sastopamības biežumu bērniem un pusaudžiem ar šizofrēnijas spektra traucējumiem, kā arī ar afektīviem traucējumiem. Tāpat arī noteikt korelāciju starp Hcy līmeni un augstākminētajiem traucējumiem un Hcy līmeņa izmaiņām atkarībā no klīniskā stāvokļa pārmaiņām.

1.7 Zinātniskā darba mērķa sasniegšanai nepieciešamie pētījumu uzdevumi

Darba mērķa sasniegšanai nepieciešams veikt sekojošus darba uzdevumus:

1. Noteikt folijskābes un B12 vitamīna līmeņus asins serumā klīniskas pacientiem ar šizofrēnijas spektra traucējumiem, kā arī pacientiem ar afektīviem traucējumiem un kontroles grupai.
2. Noteikt Hcy līmeni pētījumā iekļautajiem pacientiem un kontroles grupai, kā arī noteikt korelāciju starp pētāmajām grupām un Hcy līmeni.
3. Noteikt korelāciju starp Hcy līmeni un šizofrēnijas spektra traucējumiem, ņemot vērā to klīnisko formu, simptomu izteiktības pakāpi un afektu.
4. Noteikt korelāciju starp Hcy līmeni un afektīvo traucējumu spektra saslimšanām.
5. Izpētīt *MTHFR* gēna C677T polimorfismu un T alēles sastopamības biežumu pētījumā iekļautajiem pacientiem un kontroles grupai.
6. Noteikt korelāciju starp Hcy līmeni asinīs, pacientu diagnozi un *MTHFR* gēna C677T polimorfismu.
7. Noteikt Hcy līmeņa izmaiņas saistībā ar pacientu klīniskās ainas izmaiņām.
8. Izvērtēt terapijā lietoto medikamentu (antipsihotiskie, antidepresīvie, garastāvokļa stabilizatori) ietekmi uz Hcy līmeni, atkārtoti nosakot Hcy līmeni asins serumā.

2. LITERATŪRAS APSKATS

Homocisteīns ir neirotoksiska aminoskābe, kuras palielināta koncentrācija asins plazmā var izraisīt nervu šūnu attīstības traucējumus, endotēlija disfunkciju, samazināt mikrofilamentu sintēzi, kavēt DNS metilēšanu un traucēt gēnu ekspresiju, reducēt S- adenozilmetionīna (SAM) atkarīgās metilēšanas reakcijas [10].

Hcy piemīt metil- grupas donora īpašības, kas aktivē S- adenozil- metionīnu un tādā veidā ietekmē gēnu sekmējošu specifisku DNS metilēšanu. Ir pierādījumi, ka bojātais DNS sekmētājs (*angl. promoter*) var būt svarīgs starpnieks dažādās gēnu regulācijās un tādā veidā izraisīt daudzas saslimšanas [11].

Pēdējos gados paaugstinātu asins Hcy līmeni saista ne tikai ar sirds - asinsvadu saslimšanu risku, osteoporozes, makulas deģenerācijas, dzemdes kakla vēža, iedzimtu attīstības defektu (nervu caurulītes attīstības anomālijas) attīstību, komplikācijām grūtniecības laikā (preeklampsijas attīstība, placentas atslāpošanos, placentas infarkti, atkārtoti spontāni aborti, priekšlaicīgas dzemdības), bet arī ar virkni psihiskām saslimšanām, tādām kā afektīviem traucējumiem (pārsvarā sievietēm), demenci (kognitīvi traucējumi gados veciem cilvēkiem) un šizofrēniju vīriešiem [12 - 26].

2.1 Šizofrēnijas un šizofrēnijas spektra saslimšanu un afektīvo traucējumu kā organiskas saslimšanas pamatojums

2.1.1. Ģenētiskie faktori

Plaši tiek pētīta šizofrēnijas pārmantojamība ģimenes un radnieku starpā. Novērots, ka monozigotiskiem dvīņiem saslimšanas saistība sasniedz pat 50%.

Precīzs šizofrēnijas transmisijas ģenētiskais modelis nav zināms, bet ir dati par vairākiem kandidātgēniem, kas varētu būt iesaistīti saslimšanas pārmantojamībā. Pētījumos ir atklātas ciešas sakarības starp sekojošiem gēnu hromosomālajām pozīcijām un šizofrēniju: 1q, 5q, 6p, 8p, 10p, 13q, 15q un 22q. Nākotnes pētījumi tiek vērsti uz to, lai noteiktu specifiskos kandidātgēnus šajos lokusos [2, 4, 27].

2.1.2. Bioķīmiskie un imunoloģiskie faktori

Mūsdienu bioķīmiskie un neuroķīmiskie pētījumi, psihofarmakoloģijas attīstība apstiprina psihisko saslimšanu kopīgos izraisošos faktoros – bioķīmisko, endokrīno un imunoloģisko procesu iedarbību uz centrālo nervu sistēmu un organismu kopumā. Ir pierādīts galveno psihotropo medikamentu efekts uz smadzeņu šūnu receptoriem – tos bloķējot vai ietekmējot mediatorus (dopamīns, noradrenalīns, serotonīns, GASS, neuropeptīdi, glutamāts, acetilholīns) [2;28].

2.1.3. Neuropatoloģija

Tiek pētīta limbiskā sistēma un bazālie gangliji, kā arī neuropatoloģija smadzeņu garozā, *thalamus* un smadzeņu stumbrā. Smadzeņu tilpuma samazināšanās šizofrēnijas pacientiem parasti rodas samazinātā aksonu, dendrītu un sinapšu skaita rezultātā.

Saistībā ar psihisko slimību attīstību un norisi, tiek pētītas smadzeņu vēderiņu izmēru izmaiņas, smadzeņu pusložu asimetrijas samazināšanās, limbiskās sistēmas daļu samazināšanās, funkcionāls deficīts prefrontālajā smadzeņu garozā, *thalamus* apjoma mazināšanās un neironu skaita sarukums [2;29].

2.1.4. Smadzeņu metabolisms

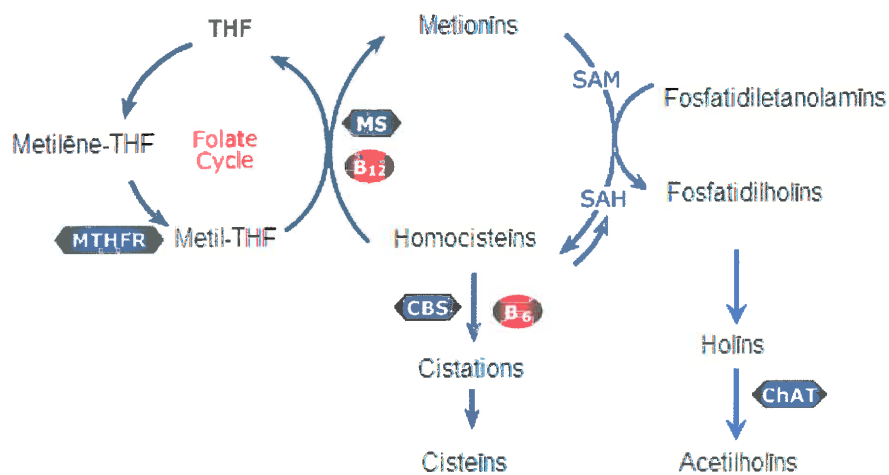
Izmantojot magnētiskās rezonanses spektroskopiju, metodi, kura nosaka specifiskas molekulas smadzenēs, ir konstatēts, ka šizofrēnijas pacientiem ir zemāks fosfomonoēsteru un neorganiskā fosfāta līmenis, bet augstāks fosfodiēsteru līmenis, salīdzinot ar kontroles grupu pacientiem. Kopumā N - acetilspartāta koncentrācija iezīmētajos neironos bija zemāka *hipokampus* un pieres daivas neironos šizofrēnijas pacientiem [2;27;29].

2.1.5. Elektrofizioloģija

EEG pētījumi liecina, ka daudziem pacientiem ar psihiskiem traucējumiem novēro izmainītus EEG pierakstus, palielinātu jutīgumu uz aktivācijas procedūrām (piem., bieži smailie potenciāli pēc miega nomākšanas), samazinātu *alfa* aktivitāti, palielinātu *teta* un *delta* aktivitāti, biežākas epileptiformas izmaiņas un biežāk novēro kreisās smadzeņu puslodes darbības traucējumus, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem [2;30].

2.2. Hcy metabolisms

Hcy metabolisms ir parādīts 2.1. attēlā.



2.1. attēls. Hcy metabolisms [31]

2.3. Asins plazmas Hcy līmeni noteicošie faktori

Interpretējot plazmas Hcy līmeni, jāņem vērā daudzi ģenētiskie, psiholoģiskie, dzīves veida, dažādu saslimšanu un medikamentu lietošanas apstākļi. Īss šo faktoru apkopojums uzrādīts 2.1. tabulā.

Asins plazmas Hcy līmeni noteicošie faktori [32]

Iemesls	Faktori	Efekts	Ticamība
Ģenētiskie faktori	Homocisteinūrija	↑↑↑	II/III
	Heterozigoti pēc CBS deficīta	↑	III
	Dauna sindroms	↓	III
	<i>MTHFR</i> C677T (TT)	↑	II
	Cita veida polimorfisms	↑↓	III
Fizioloģiskie faktori	Lielāks vecums	↑	II
	Vīriešu dzimums	↑	II
	Grūtniecība	↓	II
	Pēcmenopauzes stāvoklis	↑	II
	Nieru funkcija, samazināts GFĀ	↑	II
	Palielināta muskuļu masa	↑	III
Ar dzīvesveidu saistītie faktori	Vitamīnu lietošana (folijskābe, B ₁₂ , B ₆ , B ₂)	↓	I/II
	Smēķēšana	↑	II
	Kafija	↑	I
	Alkohola lietošana	↑↓	II
	Fiziskie vingrinājumi	↑↓	II
Klīniskie stāvokļi	Folijskābes deficīts	↑↑	I/II
	B ₁₂ vitamīna deficīts	↑↑↑	II
	B ₆ vitamīna deficīts	↑	III
	Nieru bojājums	↑↑	II
	Hiperproliferatīvi traucējumi	↑	III
	Hipotireoīdisms	↑	III
	Hipertireoīdisms	↓	III
	CD agrīnā attīstības stadijā	↓	II
	CD vēlinā stadijā	↑	II

↓- samazina; ↑- paaugstina (līdz 15-30 μmol/L); ↑↑- paaugstina (līdz 30-100 μmol/L); ↑↑↑- smaga hiperhomocisteinēmija (>100 μmol/L).

- I- multipli, labi plānoti, kontrolēti randomizēti klīniskie pētījumi
- II- viens liels, labi plānots klīniskais pētījums un / vai vairāki labi plānoti kohorta vai gadījuma (pacientu) kontrolēti pētījumi, vai labi plānotas meta-analīzes
- III- mazāki vai mazāk optimāli plānoti pētījumi, gadījumu apraksti vai aprakstoši pētījumi
- IV- ekspertu slēdzieni, balstoties uz klīnisko pieredzi

Daudzi no šiem faktoriem var būt par iemeslu Hcy līmeņa izmaiņām, jo rada B vitamīnu koncentrācijas izmaiņas asinīs (galvenokārt folijskābes un B₁₂ vitamīna) un / vai nieru funkciju izmaiņas, vai, vēl retāk, izmainot enzīmu aktivitāti.

Plazmas Hcy līmenis atšķiras dažādu etnisko grupu starpā, bet ietekme uz augšējo references intervālu maz atšķiras cilvēku grupu starpā, kuras dzīvo vienā ģeogrāfiskā reģionā un lieto līdzīgu pārtiku [33;34]. Dažos pasaules reģionos, pārsvarā jaunattīstības valstīs, Hcy koncentrācija populācijās var būt ļoti augsta, to saista ar nepilnvērtīgas pārtikas esamību, badu.

Plazmas Hcy koncentrācija nav atkarīga no sezonālām atšķirībām [35;36;37].

Asins paraugos, kas savākti, pacientam atrodies stāvus, ir ~10% zemāka Hcy koncentrācija, nekā tajos, kas savākti, pacientam sēžot. Iespējams tas ir tāpēc, ka plazmas albumīns (ar ko saistās Hcy) samazināts, esot stāvus pozīcijā [37].

2.3.1. Hcy līmeņa izmaiņu ģenētiskais pamatojums

Biežākais enzīma defekts, kas ietekmē Hcy metabolismu, ir termolabilais *MTHFR* enzīma variants, kas pirmo reizi tika aprakstīts 1977. gadā [38]. *MTHFR* gēns ir lokalizēts 1. hromosomas garajā plecā lokusā 36 un sastāv no 11 eksoniem.

Aprakstīti divi biežākie *MTHFR* gēna polimorfismi, kuru ietekmē samazinās enzīmu aktivitāte. Viens no tiem atrodas eksonā IV, un to izraisa 677. pozīcijā esošā citozīna nomaina ar timīnu (C677T). Savukārt otru polimorfismu, kurš lokalizēts eksonā IV, izraisa 1289. pozīcijā esošā adenīna nomaina ar citozīnu (A1289C). Homozigotiskā stāvoklī C677T mutācija samazina enzīma aktivitāti par 60%, bet heterozigotiskā stāvoklī enzīma aktivitāte samazinās par 15% [39].

Homozigotiem un reizēm arī heterozigotiem pēc *MTHFR* gēna polimorfisma, tiek vērots mērens Hcy līmeņa pieaugums, it īpaši gadījumos, ja folijskābes līmenis ir zems [40]. C677T mutācija var ietekmēt dažādo folātu intracelulāro formu relatīvo koncentrāciju [41] un attiecīgi tādā veidā var samazināt metionīna daudzumu un SAM koncentrāciju.

Daudzās populācijās C677T homozigotām personām Hcy koncentrācija ir aptuveni 25% augstāka nekā indivīdiem ar CC genotipu. Taču, tiek uzsvērts, ka Hcy līmenis ir ļoti atkarīgs arī no folijskābes līmeņa [42]. Francijā veiktā pētījumā sievietēm ar TT genotipu un augstāku folijskābes līmeni nekā vīriešiem nekonstatēja tikpat lielu Hcy līmeņa pieaugumu kā vīriešiem [43]. To skaidro ar augstāku folijskābes uzņemšanu ar pārtiku sievietēm un / vai augstāku nepieciešamību pēc folijskābes vīriešu muskuļaudu sintēzē.

Saistībā ar to var skaidrot, kāpēc C677T polimorfisms ir bieži sastopams Francijā un Spānijā, saglabājoties zemam Hcy līmenim. To skaidro ar augsto folijskābes līmeni šo valstu iedzīvotāju pārtikā [44, 45].

Tāpat ir vērojams, ka B₁₂ vitamīns ir nozīmīgs tetrahydrofolāta līmeņa nodrošināšanā, kur arī noteicošais ir C677T polimorfisms. Pētījumā tika iekļautas 186 jaunas sievietes ar C677T un / vai A1289C polimorfismu, tika konstatēts, ka Hcy

līmenis negatīvi korelēja ar plazmas B₁₂ vitamīna līmeni un folijskābes līmeni. Hcy līmenis būtiski samazinājās, paaugstinoties B₁₂ vitamīna līmenim pētāmās grupas locekļiem, kuri bija kompaundi pēc abiem – C677T un A1298C polimorfismiem [46].

Līdz šim veiktie pētījumi tāpat norāda, ka MTHFR aktivitāte homozigotiskiem subjektiem ir atkarīga no riboflavīna koncentrācijas [47]. Riboflavīns ir MTHFR kofaktors, un tam piemīt spēja regulēt folātu sadalījumu [48].

C677T polimorfisms ietekmē dažādo intracelulāro folātu formu relatīvo koncentrāciju [49]. Ir pierādīts, ka pareiza DNS un RNS sintēze tiek nodrošināta, ja folātu līmenis ir pietiekami augsts [50].

MTHFR gēna polimorfismam C677T raksturīgas arī etniskas atšķirības. C677T gēna T alēle reti sastopama afrikāņiem, tāpat konstatēts, ka tā reti sastopama negroīdiem, kuri dzīvo ārpus Āfrikas [51].

Eiropiešiem T alēles homozigotisko indivīdu biežums ir aptuveni 12%, bet heterozigotisko – 40%. Taču arī šeit pastāv atšķirības dažādo ģeogrāfisko apgabalu iedzīvotājiem. Homozigotiskā genotipa pārstāvju biežums variē no 8% Vācijā līdz 18% Vidusjūras zemju iedzīvotāju vidū. Homozigotu biežums ārpus Eiropas sastāda 10–14%. Ziemeļamerikā tas ir 11.9% [52].

2003. gadā tika veikts multicentru pētījums, kurā iekļāva 7130 jaundzimušos no 16 pasaules reģioniem (Eiropas, Āzijas, Amerikas, Tuvajiem Austrumiem, Austrālijas). Pētījumā analizēja *MTHFR* C677T polimorfismu, lai konstatētu šīs alēles ģeogrāfisko un etnisko izplatību pasaulē, biežāka tā ir Ziemeļķīnā (20%), Dienviditālijā (26%), Meksikā (32%). Vērojams ģeogrāfiskais gradients Eiropā, mutācijas biežums palielinājās ziemeļu – dienvidu virzienā, bet Ķīnā ziemeļu dienvidu virzienā samazinājās [53].

Etnisko atšķirību iemesls šobrīd vēl ir neskaidrs.

2.3.2. Hcy līmeņa atkarība no pacientu vecuma, dzimuma, hormonālā stāvokļa

Hcy koncentrācija pieaug dzīves laikā, no bērnības līdz vecumam tā palielinās aptuveni par divām reizēm. Pēc pubertātes vīriešiem vēro augstāku Hcy koncentrāciju nekā sievietēm. Dzimumu atšķirība sastāda aptuveni ~2 μmol/L [33;54]. Ir konstatēts, ka menopauzes laikā sievietēm ir palielināts Hcy līmenis, bet, ja sieviete lieto

hormonaizvietojošo terapiju (estrogēnu aizvietojošā terapija), tad Hcy līmenis samazinās. Tāpat būtiska Hcy līmeņa pazemināšanās ir novērojama arī grūtniecības laikā [55;56].

Tāpēc, veicot pētījumus par Hcy līmeni sievietēm, iesaka ņemt vērā viņu hormonālo stāvokli [57 - 59].

Ir pierādīts, ka Hcy līmenis ir samērā stabils pirmo 4 desmitgažu laikā un būtiski paaugstinās tikai pēc 70 gadu vecuma [33;60].

Pieaugušajiem ar normālu vitamīnu līmeni organismā un veselīgu dzīves veidu, Hcy līmeņa visbiežākā koncentrācija ir ~5-6 $\mu\text{mol/L}$, retāk tiek novērota koncentrācija $>10 \mu\text{mol/L}$, normas augšējā robeža parasti ir ~12 $\mu\text{mol/L}$ [61- 63].

Hcy references intervālu augšējās robežas parādītas 2.2. tabulā.

2.2. tabula

Hcy references intervālu augšējās robežas dažādās vecuma grupās ($\mu\text{mol/L}$) [32]

Grupa	Folijskābes papildterapija	Bez terapijas
Grūtniecība	8	10
Bērni <15 gadiem	8	10
Pieaugušie 15-65 gadi	12	15
Pieaugušie >65 gadiem	16	20

2.3.3. Hcy līmenis un diētas īpatnības

Daudziem pieaugušajiem, kuri pārtikā nelieto ar folijskābi bagātu pārtiku, Hcy references intervāls ir 15-20 $\mu\text{mol/L}$ vai augstāks [33;61;64].

Kafijas patēriņš 4 vai vairāk tasītes dienā arī palielina Hcy līmeni, bet, savukārt, proteīnu patēriņš virs 75 g/d Hcy līmeni pazemina [65].

Neliela maltīte pirms asins nodošanas veseliem cilvēkiem neietekmē Hcy koncentrāciju asinīs, bet liela, proteīniem bagāta maltīte var palielināt Hcy plazmas koncentrāciju par ~ 10-15% pēc 6-8 stundām [66 - 68].

Tas izskaidro Hcy līmeņa diennakts svārstības, ka tas ir zemāks rītos, bet augstāka koncentrācija novērojama vakaros [69].

2.3.4. Hcy un nieru funkcijas

Paaugstināta Hcy līmeņa gadījumos, līdzās varbūtējam kobalamīna un folijskābes deficītam, jāizslēdz arī iespējams nieru bojājums [70 - 74].

Īpaši svarīgi tas ir populācijās, kur pārtika bagāta ar folijskābi, tur nieru bojājums vai B₁₂ vitamīna deficīts ir visticamākie paaugstināta Hcy līmeņa izraisošie faktori [75].

Nieru mazspēja būtiski paaugstina Hcy līmeni, jo tiek kavēts tā metabolisms [76]. Galvenokārt tas attiecas uz dialīzes pacientiem, jo lielākai to daļai (>85%) ir hiperhomocisteinēmija [77].

Būtiski paaugstināts Hcy līmenis (>30 μmol/L) ir saistīts ar palielinātu hemodialīzes pacientu trombožu attīstības risku [78].

2.4. Hcy saistība ar psihiskām un neiroloģiskām saslimšanām

2.4.1. Hcy līmeņa saistība ar psihiskām saslimšanām

Hiperhomocisteinēmija rada dažādus cerebrovaskulāro saslimšanu izraisošus apstākļus - palielinātu oksidatīvo stresu, izmainītu endotēlija funkciju, palielinātu trombožu risku, paaugstinātu arteriālo spiedienu [79].

Tiek pieļauta iespēja, ka paaugstināts Hcy līmenis ir nozīmīgāks riska faktors vaskulāro saslimšanu attīstībā pat par paaugstinātu holesterīna līmeni. Iespējamās paaugstināta Hcy līmeņa sekas - jau pirms dzimšanas bojātas koronārās artērijas, cerebrālie un perifērie asinsvadi, priekšlaicīgas nāves draudi kardiovaskulāro notikumu dēļ, cerebrāla leikoaraioze, risks priekšlaicīgiem kognitīviem traucējumiem [7].

Mehānismi, kas izraisa šos stāvokļus vēl īsti nav zināmi, bet tie varētu būt saistīti ar asinsvadu endotēlija šūnu bojājumu un gludās muskulatūras šūnu funkciju traucējumiem [80].

Tika pētīts Hcy līmenis mātes asinīs grūtniecības laikā un tā saistība ar šizofrēnijas attīstību. Pētījumā pirmā grūtniecības trimestra laikā novēroja paaugstinātu mātes seruma Hcy līmeņa saistību ar šizofrēnijas attīstību bērnam, bet, salīdzinot ar kontrolgrupu, pārlicinošu statistisko ticamību nekonstatēja. Turpretim,

ja Hcy līmenis bija paaugstināts trešā grūtniecības trimestra laikā, tad, salīdzinot ar kontrolgrupu, novēroja divas reizes lielāku šizofrēnijas attīstības risku bērnam [81]. Domā, ka Hcy ietekmē sasilšanu caur smadzeņu struktūras attīstības un funkciju un / vai caur placentas vaskularizācijas traucējumiem, kas samazina skābekļa padevi auglim [11].

Taču attiecībā par psihiskām sasilšanām un hiperhomocisteinēmiju, joprojām nav pierādīts, vai sasilšanas rodas Hcy izraisīto vaskulāro bojājumu rezultātā vai arī no vaskulāriem traucējumiem neatkarīgu notikumu rezultātā.

Arī paaugstināta Hcy līmeņa spēju izraisīt depresiju skaidro ar tā lomu radīt cerebrovaskulārus traucējumus un monoamīnu neurotransmiteru disbalansu [82].

Kādā pētījumā tiek minēts, ka depresijas pacientiem Hcy līmenis asins plazmā ir virs 15 $\mu\text{mol/L}$ [83]. Ir veikts arī pētījums, kura rezultātā secināts, ka būtiski augstāks Hcy līmenis ir vērojams pacientiem, kuri ar depresiju slimo jau ilgāk par 12 gadiem. Šajā pētījumā iegūtos rezultātus skaidro ar terapijā saņemto garastāvokļa stabilizatoru (litija sāļi, antikonvulsanti) lietošanu, jo tiem piemīt spēja samazināt folijskābes un B₁₂ vitamīna līmeni asins plazmā [84].

Pētījumā tika konstatēts, ka Hcy līmenis ir būtiski augstāks nesen kā diagnosticētiem šizofrēnijas pacientiem, īpaši jauniem vīriešiem [85].

Genotips, kurš ir homozigotisks pēc C677T T alēles, nozīmīgi vairāk tika konstatēts šizofrēnijas pacientiem un pacientiem ar smagiem depresīviem traucējumiem. Redzams, ka psihisko sasilšanu risks korelē ar paaugstinātu Hcy līmeni [86]. Vīriešiem, kuri ir T alēles nesēji, var būt lielāks risks saslimt ar šizofrēniju, nekā sievietēm [52], savukārt sievietēm ir lielāks risks saslimt ar BAT [87].

Pēc pētījuma rezultātiem ir atrasta iespējama asociācija starp BAT un šizofrēniju saistībā ar *MTHFR* [88].

Meksikā veiktā pētījumā tika analizēti dažādi iespējamie šizofrēniju izraisītie faktori. Tika konstatēts, ka šizofrēnijas sasilšana ir saistāma ar augstu Hcy līmeni, vidēju – augstu TNF alfa līmeni un augstu IL-6 līmeni. Taču tika noteikts, ka *MTHFR* genotips nav saistāms ar paaugstinātu risku saslimt ar šizofrēniju [89].

Ir atrasta asociācija starp *MTHFR* gēna C677T polimorfismu un labāku terapeitiskās atbildes reakciju uz konvencionāliem neuroleptiskiem līdzekļiem. Tāpat ir arī dati par to, ka antipsihotisko medikamentu blakusparādības var būt saistītas ar Hcy metabolismu [90]. Pēdējos gados veiktajos pētījumos ir atzīmēta Hcy un *MTHFR*

C677T polimorfisma loma tādu šizofrēnijas pacientu medikamentozās terapijas izraisīto blakusparādību kā metabolā sindroma ģenēzē. Ir aprakstīts, ka metabolā sindroma ģenēzē bija svarīgi sekojoši faktori – pacientu vecums, smēķēšana, *MTHFR* C677T gēna polimorfisms un katehol-O-metiltransferāzes Val158Met polimorfisms (rs4680) [91]. Taču pastāv arī pretrunīgi dati, ka metabolā sindroma attīstībā nozīme ir tikai *MTHFR* A1289C, bet ne C677T polimorfismam [92]. Dotie pētījumi apstiprina folijskābes vienojošo lomu gan kardiovaskulāro saslimšanu, gan psihisko traucējumu attīstībā.

Pēdējo gadu literatūrā ir parādījusies hipotēze, ka, iespējams, šizofrēnija nav atsevišķa saslimšana, bet gan tikai sindroms, kurš rodas daudzu dažādu bioķīmisku noviržu rezultātā, no kuriem daži reaģē pozitīvi uz vitamīnu preparātu terapiju [93].

Tāpat šobrīd ir daudz pētījumu, kuri liecina par saistību starp folijskābi, B₁₂ vitamīnu, Hcy un MMA līmeni un depresiju, galvenokārt sievietēm un gados veciem cilvēkiem [94 - 99].

Pētījuma rezultāti apraksta bioloģisku saistību, kas pastāv starp OKT un afektīviem traucējumiem (galvenokārt, depresīviem). Tās pamatā ir samazināts folijskābes līmenis un paaugstināts Hcy līmenis asinīs. Tāpat tiek atzīmēts, ka Hcy nav paaugstināts ar šizofrēniju slimām sievietēm. Taču paaugstinātu Hcy līmeni konstatē sievietēm, kuras slimo ar organiskām CNS saslimšanām (demence) un depresiju [100].

Liels prospektīvs pētījums parādīja, ka palielināts Hcy līmenis jau 11 gadus pirms demences diagnozes uzstādīšanas ir saistāms ar divas reizes lielāku Alcheimera slimības risku [101]. Alcheimera slimības gadījumā bioķīmiskie un ģenētiskie pētījumi skaidri pierāda beta amiloīda lomu tās patoģenēzē. Bez tam ir noskaidrots, ka 16% no Alcheimera saslimšanas riska sastāda arī paaugstināts Hcy līmenis, kas pierāda dotās saslimšanas multifaktoriālo izcelsmi [101].

Pētījumā konstatēts, ka Hcy rada DNS bojājumu neironos, kā rezultātā tiek izraisīta apoptoze un hipersensitivitāte pret eksotoksīniem [102]. Tādā veidā skaidro Alcheimera saslimšanas patofizioloģisko procesu, kā arī citas smagas CNS procesuālas psihiskas saslimšanas.

Kāds cits pētījums apraksta, ka pacientiem ar zemu folijskābes līmeni daudz biežāk attīstās endogēnā depresija un viņiem novēro sliktāku atbildes reakciju uz antidepressanta fluoksetīna terapiju. Šie pētījuma dati, savukārt, neapstiprināja Hcy un B₁₂ vitamīna līmeņa saistību ar doto depresīvo traucējumu apakštipu, taču pierādīja,

ka terapijā folijskābes pievienošana fluoksetīnam palielināja pozitīvo terapeitisko atbildes reakciju [103]. Bet nesēn veiktā pētījumā netika konstatēta nozīmīga pozitīva terapeitiska C677T un A2756G polimorfisma loma attiecībā uz terapiju ar antidepresantu fluoksetīnu [104].

Ir ticis veikts arī pētījums, kur noskaidroja, ka B₁₂ vitamīna un folijskābes līmeņa atšķirības netika novērotas grupu starpā (pacienti ar depresiju, demenci vai šizofrēniju) [26].

2.4.2. Hcy un epilepsija

Eksperimentālās epilepsijas izpētes laikā konstatēja, ka regulāra augstu Hcy devu nozīmēšana dzīvniekiem rada krampju lēkmes [105;106].

Nesen Itālijā veiktā pētījumā konstatēja, ka epilepsijas pacientiem Hcy līmenis ir augstāks nekā kontroles grupā. Izdarot *MTHFR* C677T polimorfisma analīzi, konstatēja, ka 46% epilepsijas pacientu ir CT genotips, 35% - CC genotips un 17,8% - TT genotips. Tāpat šī pētījuma laikā tika konstatēts, ka zemāks folijskābes līmenis korelē ar augstāku Hcy līmeni, ka arī to, ka sievietēm Hcy līmenis biežāk ir normas robežās [107].

Ir aprakstīts, ka aptuveni 20% pacientu, kuri ir homozigoti pēc CBS gēna mutācijas, novēro krampju lēkmes. Pastāv hipotēze, ka šo pacientu plazmas augstais Hcy līmenis (parasti 50-200 μmol/L) var radīt epileptiskus krampjus. Ja ir mazāk izteikta hiperhomocisteinēmija (~15-20 μmol/L), tad pacientu predispozīcija epilepsijai netiek novērota [108;109].

Tika pētīts arī folijskābes un Hcy līmenis epilepsijas pacientu asins serumā, kuriem novēroja šizofrēnijai līdzīgas psihozes simptomātiku. Tika konstatēta zemāka folijskābes koncentrācija un paaugstināts Hcy līmenis. Terapijā, papildus antipsihotiskiem medikamentiem, tika pievienota arī folijskābe un novēroja būtiskāku klīniskās ainas uzlabošanos, nekā saņemot tikai antipsihotiskos medikamentus [110].

2.5. Hcy līmenis saistībā ar saņemtajiem medikamentiem

Apkopjoša informācija par medikamentu ietekmi uz Hcy līmeni sniegta 2.3. tabulā.

Pēc neirologu veiktajiem pētījumiem ir pierādīts, ka metotreksāta lietošana ir saistāma ar Hcy līmeņa pieaugumu cerebrospinālā šķidrumā, kas izraisa leikoencefalopātiju [111].

Hcy tiek minēts arī kā svarīgs Parkinsona slimības riska faktors. Ir pierādīts, ka palielināta plazmas Hcy koncentrācija ir pacientiem, kuri terapijā saņem levodopu, salīdzinot ar pacientiem, kuri nesaņem šādu ārstēšanu un ir līdzīgā vecumā [112;113].

Dotajā gadījumā hiperhomocisteinēmija rodas no palielinātas S-adenozilhomocisteīna produkcijas levodopas metabolisma laikā ar katehol-O-metiltransferāzes palīdzību. Levodopa inducē Hcy pieaugumu asociācijā ar palielinātu vaskulāro saslimšanu attīstības risku un kognitīvo spēju pazemināšanos Parkinsona slimības pacientiem.

Hcy ir svarīgs arī neiroloģijā, jo daudzi antikonvulsanti (īpaši valproāti un karbamazepīns) paaugstina tā līmeni, ar ko arī izskaidro šo medikamentu teratogēno darbības mehānismu (iedarbība uz dzīvo organismu reproducēšanās funkcijām, tās ir ķīmiskas vielas, kuru iedarbības rezultātā veidojas augļa (embrija) iedzimti defekti) [114]. Šajā gadījumā Hcy līmeņa paaugstināšanas notiek, jo dotie medikamenti samazina plazmas B₁₂ vitamīna un folijskābes līmeni.

Ir pierādīts, ka valproātu lietošana pazemina seruma folijskābes līmeni un tādā veidā var paaugstināties Hcy līmenis asins serumā. Pētījumā pierādīts, ka folijskābes līmenis asinīs bija zemāks tiem pacientiem, kuri saņem valproiskābes preparātus, nekā tiem, kuri tos nesaņem. Hcy un folijskābes līmenis asinīs apgriezti korelēja savā starpā [7].

Medikamentu ietekme uz plazmas Hcy līmeni [32;115;116]

Grupa	Medikaments	Hcy	Iespējamais mehānisms
Folijskābes antagonisti	<i>Metotreksāts</i>	↑	DHFR inhibīcija
	<i>Trimetoprims</i>	↑	DHFR inhibīcija
	Antikonvulsanti	↑	Poliglutamācijas inhibēšana, folijskābes rezervju izsmelšana
	<i>Holestiramīns</i>	↑	Folijskābes absorbcijas inhibēšana
Kobalamīna antagonisti	Slāpekļa monoksīds	↑↑	Metionīna sintetāzes inaktivācija
	Slāpekļa oksīds	NN	Metionīna sintetāzes inaktivācija
	<i>Metformīns</i>	↑	Kobalamīna absorbcijas inhibīcija
	H ₂ receptoru antagonisti	NN	Kobalamīna absorbcijas inhibīcija
B ₆ vitamīna antagonisti	<i>Omeprazols</i>	NN	Kobalamīna absorbcijas inhibīcija
	<i>Niacīns</i>	↑	Piridoksālkināzes inhibīcija
	<i>Azauridīns</i>	↑	Piridoksālkināzes inhibīcija
	<i>Izoniazīds</i>	NN	Piridoksālkināzes inhibīcija
	<i>Teofilīns</i>	↑	Piridoksālkināzes inhibīcija
Hcy produkcija	Adenozīna analogi	↓	AdoHcy hidrolāzes inhibēšana
	Kreatīns	↓	Reducēta kreatinīna sintēze
	<i>L-Dopa</i>	↑	COMT nepieciešamais AdoMet atkarīgais substrāts
Sulfhidril savienojumi	<i>D-Penicilamīns</i>	↓	Disulfīdu maiņa, aizstāšana
	<i>N-Acetilcisteīns</i>	↓	Disulfīdu maiņa, aizstāšana
	<i>Mesna</i>	↓	Disulfīdu maiņa, aizstāšana
Dzimumhormoni un ar tiem saistītās vielas	Estrogēni (postmenopauzāli)	↓	Nav zināms, vitamīnu funkciju traucējumi
	Androgēni	↑	Palielināta muskuļu masa/ kreatinīna sintēze
	<i>Tamoksifēns</i>	↓	Nav zināms/ estrogēnu deficīts?
	<i>Aminoglutetimīds</i>	↑	Aknu metabolisma indukcija
Citi	<i>Betaine</i>	↓	Remetilācijas intensificēšana
	<i>Ciklosporīns A</i>	↑	Nieru funkciju traucējumi
	<i>Simvastatīns</i>	↓	Nav zināms
	Fibrāti	↑	Nieru bojājums, traucēts kreatinīna metabolisms
	Diurētiskie medikamenti	↑	Reducēts GFĀ?

NN- nav noteikts.

2.6. Šizofrēnijas saslimšanas īpatnības bērniem un pusaudžiem

Šizofrēnija bērnu un pusaudžu vecumā izpaužas līdzīgi kā pieaugušiem, tikai tā ir retāk sastopama. Šizofrēnija var būt novērojama arī bērniem, kas jaunāki par septiņu gadu vecumu, bet parasti ar to nesaslimst pirms pubertātes [117]. Ja šizofrēnija sākas pirms 12 gadu vecuma, tad tiek saukta par juvenīlo šizofrēniju. Tā sastopama 1 uz 10 000 bērniem, bet pusaudžu vecumā saslimstība ar šizofrēnijas spektra traucējumiem būtiski pieaug, sasniedzot 1-2 bērnus uz 1 000 [2]. Tas, ka šizofrēnija ir sastopama jau pirms pubertātes vecumā, liek domāt, ka saslimšanas cēlonis jāmeklē nervu sistēmas attīstības traucējumos, kas, iespējams, varētu būt radušies agrīnā prenatalā periodā un, iespējams, tiem ir ģenētiska izcelsme. Ir novērots, ka augstāka saslimšanas saistības pakāpe novērojama monozigotiskiem dvīņiem nekā dizigotiskajiem. Tāpat novērojams, ka bioloģisko radnieku starpā ir biežāka šizofrēnijas saslimstība nekā ģimenēs, kur bērns adoptēts. Ir konstatēts, ka bērnu vecumā sākušās šizofrēnijas gadījumā biežāk novēro arī saslimstību radnieku starpā, nekā tad, ja saslimšana notiek pieaugušo vecumā [2]. Kāpēc tik agrīniem nervu sistēmas attīstības traucējumiem pēc vairākiem gadiem būtu jārada psihotiskie simptomi? Viens no iespējamiem izskaidrojumiem varētu būt tas, ka ir traucēts normāls attīstības process - smadzeņu mielinizācija vai noris progresējošs nervu sinapšu skaita sarūkuma process, kas var turpināties pubertātē un vēl arī pēc tās.

Ģenētiskie faktori ir ļoti svarīgi agrīni sākušās slimības gadījumā. Zēniem ir raksturīgāks agrīns saslimšanas sākums, pārsvarā 11-14 gadu vecumā. Meitenēm raksturīgāka saslimšana pēc pubertātes vecumā. Tāpēc zēniem biežāk ir novērojama saslimšanas nepārtraukta gaita, turpretim meitenēm biežāk novēro epizodiski remitējošu saslimšanas gaitu ar afektīviem traucējumiem saslimšanas paasinājuma epizodē. Tas izskaidrojams ar šizofrēnijas gaitu dažādās vecuma grupās: jaunākiem bērniem raksturīga nepārtraukti noritoša šizofrēnija, kā arī nepārtraukti progresējoša saslimšanas gaita, bet vecākiem bērniem (pirms pubertātes vecumā un pubertātes vecumā) - epizodiski remitējoša saslimšanas gaita [118]. Šizofrēnijas pacientu vidū vairāk ir zēnu, īpaši jaunākās vecuma grupās [31]. Ja šizofrēnija sākās bērnībā vai pusaudžu gados, tad, praktiski vienmēr, ir novērojamas raksturīgas prodroma izpausmes - attīstības traucējumi vai sociālās funkcionēšanas traucējumi. Nervu

sistēmas attīstības traucējumi izraisa valodas attīstības traucējumus, neveiklību, neuzmanību, pazeminātu IQ (parasti ap 90) [118]. Izteiktāku kognitīvo deficītu novēro tad, ja šizofrēnija sākusies agrīni. Tādos gadījumos konstatē īslaicīgās atmiņas pasliktināšanos, uzmanības koncentrēšanas traucējumus [2].

Par šizofrēniju bērnu vecumā ir teikts, ka tai ir tipisks viss netipiskais. Jo daudzi šizofrēnijas sindromi, kas plaši novērojami pieaugušajiem, reti ir bērnu vecumā (hroniski sistematizēti murgi, verbālā halucinoze, parafrēns sindroms utt.) [31].

Šizofrēnijas simptomi ir līdzīgi visās vecuma grupās. Pat maziem bērniem var novērot K. Šneidera pirmā ranga simptomus - halucinācijas un murgus, tāpat kā domāšanas traucējumus un negatīvos simptomus, kā arī afektīvu blāvumu un sociālās funkcionēšanas traucējumus. Atkarībā no attīstības līmeņa, murgi bērniem ir sastopami retāk nekā pieaugušajiem, tāpat citādāka ir arī to tematika (piemēram, retāk sastopami seksuāla satura murgi). Pasivitātes fenomens un domu trūkums ir retāk sastopams nekā pieaugušajiem [118]. Pārsvarā dzirdes halucinācijas ir komentējoša, imperatīva rakstura balsis. Tās var likt bērnam nogalināt sevi vai kādu citu. Balsis var būt arī neparastas, dīvainās - tās var raksturot kā „datoru galvā”. Brīžiem tās var būt arī ģimenes locekļu balsis. Vizuālās halucinācijas visbiežāk ir biedējoša rakstura - bērni var redzēt sātanu, skeletus, šausminošas sejas vai kosmiskus radījumus.

Murgus novēro vairāk nekā pusei bērnu, kuri slimo ar šizofrēniju. Tie var būt ļoti daudzveidīgi, tai skaitā vajāšanas, lieluma un reliģiskie murgi. Murgu simptomātika pieaug, palielinoties pacienta vecumam. Praktiski visiem bērniem, kuri slimo ar šizofrēniju, novēro emocionālu blāvumu un afekta neatbilstību dotajai situācijai. Piemēram, bērni var nepārtraukti raudāt, bet nevar paskaidrot kāpēc. Var novērot arī formālus domāšanas traucējumus, ieskaitot asociāciju zudumu un domu apstāšanos. Novēro nelōģisku domāšanu, domu trūkumu vai nabadzību. Ar šizofrēniju slimojoši bērni runā mazāk, nekā tāda paša vecuma un izglītības līmeņa veselie bērni. Viņi var neskaidri vai divdomīgi stāstīt par personām, objektiem vai notikumiem. Komunikāciju traucējumi - pēkšņa viena sarunas temata beigšana, neuzsākot jaunu vai neuzturot dialogu ar otru cilvēku (asociāciju zudums).

Šizofrēnijas pamatsimptomi ir vienādi visās vecuma grupās, bet bērnu vecums nosaka simptomu prezentācijas pakāpi. Murgi jaunākiem bērniem ir daudz vienkāršāki pēc savas struktūras, salīdzinot ar pusaudžiem novērojamiem. Ir

raksturīgs murgu saturs bērnu vecumā - pārsvarā domas par mītiskiem dzīvniekiem vai monstriem. Tāpat novēro arī sliktu bērnu kustību funkcionēšanu [2].

Tā kā vecums rada tikai nelielas atšķirības simptomatoloģijā, standarta diagnostiskie kritēriji var tikt izmantoti arī bērnu vecumā. Diagnozi uzstāda, vadoties pēc SSK-10 vai DSM-IV [118].

Lai noteiktu šizofrēnijas formu un tās klīniskās izpausmes, jāņem vērā saslimšanas gaitas īpatnības - progredientuma pakāpe (ļaudabīga, saslimšanas destruktīvas tendences). Bērnu šizofrēnijas psihopatoloģisko simptomu izpausmes un dinamika vienmēr ir saistīti ar divu galveno faktoru mijiedarbību: procesa kvalitātes un slimnieka vecuma attīstības fāzes [31].

Šizofrēnijas formu diferencēšanā kā vienu no galvenajiem kritērijiem ņem vērā saslimšanas gaitu, t.i., saslimšanas attīstības tempu un dinamiku, kas ir cieši saistīti ar tās patoloģiskiem mehānismiem. Iedala: 1) nepārtraukti noritošās formas ar pakāpenisku sākumu (vienkāršā (mazprogredientā); nepārtraukti - progredientā (paranoīdā) šizofrēnija); 2) formas ar periodisku norisi (rekurentās); 3) epizodiskas norises - progredientās (*šubveidīgās*) formas ar jauktu norises veidu, kuru gadījumā paasinājumu epizodes mijās ar daļējām remisijām, taču negatīvai šizofrēnijas simptomātikai ir tendence ar katru reizi pieaugt. Šubveidīgo (vācu val. *schub* – grūdiens, novirze) šizofrēniju aprakstīja vācu autori – Hence (*Hence*), Jaspers (*Jaspers*), Veibrehts (*Weitbrecht*) un Šneiders (*Schneider*) [117].

Vēl šizofrēniju klasificē arī pēc tās sākšanās vecuma. Izdala bērnu vecuma šizofrēniju (aptuveni līdz 10 gadu vecumam) un pirms pubertātes vai pubertātes vecuma šizofrēniju (no 10-17 gadu vecumam). Bērnu vecuma šizofrēnija savukārt iedalās agrīnā un skolas vecuma bērnu šizofrēnijā [117].

Trešais saslimšanas grupēšanas variants ir klīniski - psihopatoloģiskais, kas palīdz atdalīt katrā vecuma grupā esošās šizofrēnijas klīniski - psihopatoloģiskos variantus (piemēram, variantus ar pārsvarā katatoniem vai hebefrēniskiem simptomiem) [117].

Saistībā ar gaitas īpatnībām izšķir trīs saslimšanas procesa sākuma variantus atkarībā no akūtuma pakāpes: 1) pakāpenisks sākums - saslimšanas pazīmes attīstās pakāpeniski vairāku gadu laikā; 2) subakūts - laika periodā ilgāks sākums; 3) akūts sākums, kura gadījumā šizofrēnijas simptomi sākas pēkšņi un attīstās īsā laika periodā. Pastāv noteiktas sakarības starp saslimšanas sākuma akūtumu un tālāko slimības gaitu: pakāpenisks, praktiski nemanāms saslimšanas sākums ir novērojams

nepārtrauktas, vienkāršās šizofrēnijas saslimšanas veidam; subakūts visbiežāk raksturīgs epizodiski remitējošai saslimšanai, bet akūts - periodiski noritošas saslimšanas gadījumā [31].

Pirmskolas vecuma bērniem, lai uzstādītu šizofrēnijas diagnozi, nepieciešami vismaz divi no sekojošiem simptomiem: halucinācijas, murgi, runas un uzvedības dezorganizētība, traucējumiem jāpastāv vismaz 1 mēnesi. Var novērot arī sociālās funkcionēšanas un / vai mācīšanās grūtības. Pašlaik tiek rekomendēts neuzstādīt juvenīlās šizofrēnijas diagnozi pirms 5 gadu vecuma. Pēc 5 gadu vecuma sasniegšanas bērniem novēro tādas klīniskos simptomus kā dzirdes halucinācijas, afektīvus traucējumus, domāšanas traucējumus, var būt novērojams vecumam neatbilstošs izglītības līmenis, parasti ir pozitīva šizofrēnijas saslimšanas anamnēze ģimenē [2].

Līdz ar to izriet, ka šizofrēnija bērnu vecumā galvenokārt jādiferencē no autiskā spektra traucējumiem, bipolāriem traucējumiem, depresīviem traucējumiem ar psihotiskiem simptomiem, multipliem attīstības traucējumu sindromiem, medikamentu izraisītām psihotiskām reakcijām un citiem akūtiem stāvokļiem, kuru iemesls var būt dažādas organiskas saslimšanas [2].

Lai izteiktu saslimšanas gaitas prognozes un iznākumu, svarīgi tās priekšnosacījumi ir bērna funkcionēšanas līmenis pirms šizofrēnijas sākuma, vecums, kādā sākas saslimšana, IQ līmenis, atbildes reakcija uz medikamentu lietošanu, kādā funkcionēšanas līmenī bērns atrodas pēc pirmās saslimšanas epizodes beigām, ģimenes faktoriem.

Šizofrēnijas saslimšanai, kura sākusies bērnībā, raksturīga daudz ļaundabīgāka saslimšanas norise, grūtāk ārstējama ar farmakoloģiskām un psiholoģiskām ārstēšanas metodēm, līdz ar to arī prognostiski saslimšana ir smagāka. Pozitīvo simptomu esamība - halucinācijas un murgi - liecina par iespējamu daudz labāku atbildes reakciju uz medikamentozo ārstēšanu, nekā negatīvo šizofrēnijas simptomu pārsvars psihopatoloģiskajā ainā [2].

2.7. Afektīvo traucējumu īpatnības bērniem un pusaudžiem

Depresijas klīniskā aina raksturojas ar samazinātu vai zaudētu spēju just apmierinājumu (anhedonija), zemu pašvērtējumu, pašapsūdzības idejām, vainas sajūtu, bezpalīdzību, bezcerību, suicidālām domām un mēģinājumiem, enerģijas

zudumu, pavājinātu spēju koncentrēt uzmanību, trauksmainību, kā arī apetītes, miega un ķermeņa svara izmaiņām [119].

Depresijai raksturīgas divas galvenās formas – endogēna un eksogēna (rodas nelabvēlīgu apkārtējās vides faktoru iedarbības rezultātā – tuva cilvēka zaudējums, šķiršanās, pēc piedzīvotas vardarbības, konflikti ģimenē, atkarības saslimšanas, grūtības mācībās).

Lai uzstādītu depresijas diagnozi, simptomiem jābūt novērotiem vismaz divas līdz trīs nedēļas; tiem jāpastāv lielāko dienas daļu. Depresijas simptomiem jārada grūtības adekvātai sociālai funkcionēšanai.

Literatūrā minēts, ka droša depresijas diagnozes uzstādīšana bērniem parasti ir no 8 gadu vecuma. Taču pārsvarā garstāvokļa traucējumus pirmo reizi diagnosticē pusaudžu vecumā (12 – 14 gadu vecumā). Visbiežāk maziem bērniem novēro tādus depresijas simptomus kā somatoveģetatīvos, miega un apetītes, kā arī raksturīgi aizcietējumi [120]. Vainas un bezcerības sajūta bērniem sastopama biežāk nekā pieaugušajiem. Par depresiju var liecināt lēnīgums, nepatīkamas sajūtas organismā, kaprīzums, raudulība un atteikšanās no iepriekš mīļām nodarbēm un spēlēm, negribēšana kontaktēties ar vienaudžiem [119].

Smagas depresijas epizodes gadījumā var būt garstāvoklim kongruentas halucinācijas. Vairumā gadījumu tā ir viena cilvēka balss, kas runā ārpus pacienta galvas, runātā saturs – noniecinošs, pacientu pazemojošs, balss mudina izdarīt pašnāvību. Murgu tematika par vainas sajūtu, niecību, smagu somatisku saslimšanu vai drīzu nāvi. Dotā simptomātika reti sastopama pirms pubertātes [2].

Suicidāli plāni bērniem retāk kā pieaugušajiem vai pusaudžiem beidzās ar letālu iznākumu. Bērnu vecuma tipiskas depresijas pazīmes ir atteikšanās apmeklēt skolu, viegla aizkaitināmība, biežākas somatiskas sūdzības [119].

Pusaudžu vecumā depresijai vairāk raksturīga negatīvistiska un antisociāla uzvedība, atkarību izraisošu vielu lietošana. Biežāk novērotās emocijas ir nemiers, agresija un atteikšanās no līdzšinējām sociālām aktivitātēm, konflikti ar ģimenes locekļiem. Bieži pusaudži neatpazīst savas emocijas. Tikai tad, kad viņiem jautā par trauksmi, raudāšanu vai pazeminātu garstāvokli – atbild apstiprinoši. Skolā vēro, ka pēdējā laikā pusaudzis kļuvis gausāks, domāšana lēnāka, mazinājušās intereses un motivācija, vērojums nogurums un miegainība.

Pēc pētījumu datiem depresija sastopama 0.2% 10 – gadīgiem bērniem un 2% 14 gadīgiem bērniem. Taču pēdējo gadu literatūrā min pat biežāku depresijas

sastopamību bērniem un pusaudžiem. Depresijas biežuma pieaugums pusaudžu vecumā galvenokārt saistāms ar dzimumnobriedumu nekā ar bērnu hronoloģisko vecumu. Meiteņu biežāka saslimšana ar depresiju nekā zēniem vērojama sākot ar vidējo un vēlīno pusaudžu vecumu. Līdz pubertātes vecumam zēnu un meiteņu saslimstība ar depresiju ir vienāda, min pat nelielu zēnu pārsvaru. Pēdējā desmitgadē veiktie pētījumi parāda, ka saslimstība ar depresiju pieaug un saslimušie bērni ir arvien jaunāki. Daudzi to saista ar sociāliem faktoriem, taču noteikti pierādīts tas nav.

Pēc epidemioloģisko datu rezultātiem ir redzams, ka 50% bērnu ar depresiju ir vērojama vēl kāda psihiska saslimšana. Parasti tie neirotiski vai uzvedības traucējumi. Depresīviem bērniem raksturīgas izteiktas grūtības veidot draudzīgas attiecības ar apkārtējiem.

Depresīvu bērnu ģimenēs bieži novērojami garastāvokļa traucējumi kādam vai abiem no vecākiem vai arī brāļiem un māsām [119].

Pētījuma rezultātā tika konstatēts, ka zēniem, kuru tēvi miruši, pirms zēni bija sasnieguši 13 gadu vecumu, ir lielāka iespēja attīstīties depresijai [2].

Joprojām nav skaidrs depresijas sākšanās mehānisms – kas to nosaka vairāk – ģenētiskas izmaiņas vai pārņemtais uzvedības modelis no vecākiem.

Smagas depresijas epizodes parasti ilgst 6-9 mēnešus, un dzīves laikā tām ir tendence atkārtoties. Ja depresija sākas pusaudžu vecumā - visbiežāk tā turpinās arī pieaugušo vecumā, biežāk vērojami suicīda mēģinājumi un letalitāte suicīdu veikšanas rezultātā. Depresija, kas sākas pirms dzimumnobriešanas, retāk turpinās pusaudžu un pieaugušo vecumā.

Ja pastāv depresijas un uzvedības traucējumu komorbiditāte – lielāka varbūtība dažādiem krimināliem pārkāpumiem.

Paaugstināta garastāvokļa epizodes (mānija) un jaukti afektīvi traucējumi bērniem novērojami reti. To skaidro ar smadzeņu struktūru neiroķīmisko nenobriedumu [119]. Hipomaniakālie un maniakālie stāvokļi apkārtējiem ir vairāk pamanāmi nekā depresīvie [120].

Ja arī bērniem ir novērojami paaugstināta garastāvokļa brīži, tad raksturīgākie simptomi ir pastiprināta kairināmība, impulsivitāte, agresīva uzvedība, bez iemesla garastāvokļa svārstības nevis eiforija. Bērnu vecumā būtiskākais ir diferencēt paaugstinātu garastāvokli no hiperkinētiskiem un uzmanības deficīta traucējumiem, kā arī uzvedības traucējumiem. Ja pastāv paaugstināta garastāvokļa simptomātika, klīniskā aina raksturojas ar dziņu izbrīvēšanos, bez iemesla jautrību, augstu enerģijas

līmeni, bērns stāsta grandiozus un fantastiskus stāstus. Mānijas simptomātikai raksturīgs noteikts sākums un bērna uzvedība, kas būtiski atšķiras no bērna rakstura un agrāk bijušās uzvedības.

Jauktu afektīvu traucējumu simptomātika vairāk konstatējama pusaudžiem, klīniskā ainā prevalē paaugstināta garastāvokļa periodi, kas mijās ar īslaicīgākiem pazemināta garastāvokļa periodiem [119].

2.8. Psihotropie medikamenti. To lietošanas īpatnības bērniem un pusaudžiem

Psihotropie līdzekļi galvenokārt ietekmē cilvēka psihisko un emocionālo stāvokli, kā arī viņa uzvedību.

Psihotropos līdzekļus modernajā medicīnā lieto cilvēka psihiskās darbības traucējumu gadījumos, psihisko slimību ārstēšanā, kā arī tādu neirotikku traucējumu terapijā, kurus pavada sasprindzinājums, bailes, trauksmes sajūta un citi simptomi.

Pēc ietekmes uz psihiskajiem procesiem visus psihotropos līdzekļus iedala vairākās grupās:

1. Neuroleptiskie līdzekļi;
2. Normotīmiskie līdzekļi jeb garastāvokļa stabilizatori;
3. Trankvilizatori;
4. Sedatīvie līdzekļi;
5. Antidepresanti;
6. Psihostimulatori;
7. Nootropie līdzekļi;
8. Psihoedēliskās jeb halucinogēnās vielas [121].

2.8.1. Neuroleptiskie līdzekļi

Par neuroleptiskiem līdzekļiem sauc preparātus, kas spēj izraisīt neirolepsijas stāvokli, ko raksturo psihomotors kavējums, emocionāls līdzsvarojums un afektīva vienaldzība bez narkotiskas darbības. Reizēm šos līdzekļus sauc arī par

antipsihotiskiem līdzekļiem. Tādējādi pie neiroleptiskiem līdzekļiem pieder vielas ar izteiktu trankvilizējošu (nomierinošu) darbību un antipsihotiskām īpašībām. Šī iemesla dēļ neiroleptiskos līdzekļus lieto galvenokārt dažādu psihisko slimību – psihožu ārstēšanai.

Psihožu izcelsmē liela nozīme ir dopamīnerģiskiem un adrenerģiskiem procesiem, kurus nomācot rodas antipsihotiskā darbība. Neuroleptiskie līdzekļi bloķē pre- un postsinaptiskos dopamīnreceptorus limbiskajā sistēmā. Ar ietekmi uz dopamīnerģisko pārvadi tiek izskaidrots arī šīm vielām tik raksturīgais blakusefekts – ekstrapiramidālie traucējumi parkinsonisma parādību veidā.

Neuroleptiskie līdzekļi samazina motoro aktivitāti un skeleta muskuļu tonusu, jo tie kavē retikulāro formāciju un galvas smadzeņu kustību centrus realizēt kontroli pār muguras smadzeņu darbību. Neuroleptiskie līdzekļi spēj apturēt vemšanu, jo nomāc vemšanas centru, bloķējot triggerzonas hemioreceptorus iegarenajās smadzenēs, caur kuriem tiek stimulēts šis centrs.

Neuroleptiskos līdzekļus pēc ķīmiskās uzbūves savukārt iedala šādās grupās:

1. Fenotiazīna atvasinājumi (*hlorpromazīns, triflazīns*);
2. Butirofenona atvasinājumi (*haloperidols, melperons*.);
3. Difenilbutilpiperidīna atvasinājumi (*pimozīds, fluspirilēns, penfluridols*);
4. Tioksantēna atvasinājumi (*hlorprotiksēns, flupentiksols, zuklopentiksols*);
5. Dibenzodiazepīna atvasinājumi (*klozapīns*);
6. Indola atvasinājumi (*rezerpīns, sertindols*);
7. Dažādas struktūras (*sulpirīds, olanzapīns, ziprasidons, kvetiapīns, aripiprazols*) [63].

Butirofenona atvasinājumi - šīs grupas preparātu pamatā ir sviestskābes struktūra, kuras hidroksilgrupa (-OH) aizvietota ar fenilradikālu, savukārt kuram parastāvoklī ir fluora atoms.

Psihisko slimību ārstēšanā galvenokārt lieto *haloperidolu*, kuram piemīt ļoti izteiktas antipsihotiskas, trankvilizējošas un pretvemšanas īpašības. Tas ir viens no spēcīgākajiem mūsdienu neiroleptiskajiem līdzekļiem. Haloperidols neizraisa miegainību, depresiju, apātiju, tieši otrādi – izrāda stimulējošu darbību. Adrenobloķējošā aktivitāte haloperidolam ir stipri vājāka nekā aminazīnam, tādējādi tas asinsspiedienu nepazemina, bet M holinobloķējošu (atropīnam līdzīgu) īpašību nav.

Haloperidolu lieto pie akūta psihomotora uzbudinājuma (katatona, halucinatori murgaina), apziņas krēslas stāvokļa, akūtas simptomātiskas psihozes, vaskulāras dabas psihozes, alkohola delīrija, kā arī pie verbālās halucinozes. Tas nereti ir efektīvs tad, kad ārstēšana ar citiem neiroleptiskiem līdzekļiem ir bijusi nesekmīga. Haloperidolu var izmantot kā līdzekli pret vemšanu, kā arī miega un pretsāpju līdzekļu darbības potencēšanai. Mazās devās haloperidolu lieto arī neurožu gadījumā, trauksmes mazināšanai.

Haloperidols bieži izraisa ekstrapiramidālos traucējumus, sevišķi parkinsonisma parādības, ko saista galvenokārt ar dopamīna D₂ receptoru blokādi. Reizēm mēdz būt toksikodermija un fotosensibilizācija.

Pie tioksantēna atvasinājumiem pieder *hlorprotiksēns*, *tiotiksēns*, *flupentiksols* un *zuklopentiksols*. Ķīmiskās uzbūves ziņā tie ir līdzīgi aminazīnam. Atšķirība ir tā, ka salīdzinājumā ar fenotiazīnu tioksantēna heterociklā slāpekļa vietā ir oglekļa atoms ar divkāršo saiti.

Antipsihotiskās darbības ziņā šie preparāti neatpaliek no aminazīna, bet pārspēj to sedatīvajā darbībā, tāpēc labi potencē miega, narkozes un analgezējošo līdzekļu darbību. Ievēriību pelna tas, ka šiem preparātiem (sevišķi flupentiksolum) piemīt zināma antidepresīva darbība. Hlorprotiksēnu lieto pie psihozēm un psihoneirotiskiem stāvokļiem, ko pavada nemiers, bailes, psihomotors uzbudinājums, agresivitāte, kā arī pie akūtām alkohola psihozēm. Mazās devās hlorprotiksēnu nozīmē arī neurožu, depresiju un miega traucējumu gadījumos. Psihožu ārstēšanā efektīvi ir arī flupentiksols un zuklopentiksols, tomēr flupentiksolu tā aktivējošās darbības dēļ neiesaka pārmērīgi aktīviem pacientiem. Pie tam, ja flupentiksols izraisa ažitāciju un agresivitāti, to iesaka aizvietot ar mazāk aktīvo zuklopentiksolu, kas īpaši indicēts agresīviem un naidīgi noskaņotiem slimniekiem. Zuklopentiksolu, kas ir Cisordinol-Acutard preparātā lieto pie šizoafektīvām psihozēm, akūta šizofrēnijas uzliesmojuma, kā arī pie akūtas mānijas. Tas, ievadīts muskulī, darbojas 48-72 stundas. Zuklopentiksols Cisordinol un Cisordinol Depo preparātā paredzēts šizofrēnijas un šizoafektīvo psihožu remisiju un pseidopsihopātisko traucējumu ārstēšanai.

Tioksantēna atvasinājumu blakusefekti līdzīgi tiem, kas rodas, lietojot aminazīnu. Sakarā ar to, ka tioksantēni bloķē galvenokārt D₁ un D₂ receptorus, tie mazāk izraisa vēlīnās diskinēzijas.

Dibenzodiazepīna atvasinājumi. Ar ļoti izteiktu antipsihotisko aktivitāti dibenzodiazepīnu grupā izceļas atipiskais neiroleptiķis *klozapīns*. Tam ir plašāks darbības spektrs nekā tradicionālajiem antipsihotiskajiem līdzekļiem, un tas var būt efektīvs pret ārstēšanu rezistentas šizofrēnijas un negatīvās simptomātikas gadījumā.

Lietošanas sākumā klozapīns izraisa arī spēcīgu sedatīvu darbību. Atšķirībā no citiem neiroleptiskajiem līdzekļiem klozapīns neizsauc ekstrapiramidālos traucējumus, jo pašam preparātam piemīt centrāla holinobloķējoša darbība (līdzīga ciklodolam). Uzskata, ka klozapīns bloķē tikai ap 20% D₂ receptorus, bet galvenā darbība realizējas, bloķējot D₄ receptorus limbiskajā sistēmā. Klozapīnu lieto šizofrēnijas uzbudinājuma, halucināciju, murgu un maniakālu stāvokļu kupēšanai. Tas samazina šizofrēnijas negatīvo simptomātiku. Nozīmējot klozapīnu, jāievēro piesardzība, jo tas var izraisīt (sevišķi pirmajos 4 - 5 mēnešos) granulocitopēniju vai pat agranulocitozi. Sakarā ar to pacientiem jānodrošina regulāra hematoloģiska izmeklēšana (vismaz reizi nedēļā sākuma mēnešos) un obligāti jāpārtrauc preparāta lietošana, ja leukocītu skaits mazāks par 3000/1 mm³. Nopietni ņemama vērā arī klozapīna kardiotoxicitāte, tā lietošana var izraisīt miokardītu, perikardītu un kardiomiopātiju.

Dažādas struktūras neiroleptiskie līdzekļi. Kā jaunākās paaudzes atipiskie neiroleptiskie līdzekļi šizofrēnijas un citu psihožu ārstēšanai minami *amisulpirīds* (1988), *kvetiapīns* (1997), *risperidons* (1994), *olanzapīns* (1995), *ziprazidons* (2000) un *aripiprazols* (2002). Termins "atipiskie" tiek lietots, runājot par neiroleptiskiem līdzekļiem, kuri neizraisa ekstrapiramidālas blakusparādības.

Risperidona antipsihotiskā darbība ir līdzīga haloperidolam. Risperidons darbojas aktivizējoši un ir ieteicams ilgstoši norisošas šizofrēnijas, kā arī citu psihisko stāvokļu, kuri raksturojas ar pozitīvo un negatīvo simptomātiku, ārstēšanai. Tāpat risperidons ir ieteicams arī šizofrēnijas ārstēšanai tās sākuma posmā (1., 2. psihozes paasinājums). Preparātu lieto uzturošajā terapijā, un tam piemīt profilaktiska darbība. Mazās devās risperidonam ir stimulējoša darbība, ko saista ar monoamīnu koncentrācijas palielināšanos smadzenēs, bet antipsihotiskā darbība sāk izpausties pie lielākām devām. Tas ir pilnīgs 5-HT₂ receptoru antagonists un parciāls D₂ receptoru antagonists, kā arī tam piemīt izteikta afinitāte pret 5-HT₇ receptoriem. Ekstrapiramidālās blakusparādības ir reti un to var lietot arī bērniem (autisma sindroms, atipiskais autisms, attīstības aizture). Risperidons izteikti mazina negatīvo

simptomātiku (sociālo izolāciju un emocionalitātes trūkumu). Ir dati par to, ka risperidons kombinācijā ar SSASI depresijas ārstēšanā uzlabo miegu un seksuālās funkcijas.

Olanzapīnam piemīt spēcīga antipsihotiska, sedatīva un pat hipnotiska darbība. To lieto akūtas šizofrēnijas gadījumā, šizoafektīvām psihozēm, kā arī pie bipolāri afektīvo traucējumu maniakālajām epizodēm. To var lietot arī kombinācijā ar haloperidolu. Ir dati par olanzapīna iespējamu kombinēšanu ar SSASI pacientiem, kuriem monoterapija ar SSASI izrādījusies neveiksmīga. Pie vienādām devām sievietēm novērota lielāka koncentrācija plazmā, kas, iespējams, varētu tikt skaidrota ar atšķirībām citohromu P-450 izoenzīmu sistēmas metabolismā.

Kvetiapīnam piemīt antipsihotiska, sedatīva un antimaniakāla darbība. Tas darbojas kā 5-HT₂ receptoru (mērens) un D₂ un α₂ receptoru (vājš) antagonists. Kvetiapīns ir indicēts akūtu šizoafektīvo psihožu, bipolāri afektīvu traucējumu maniakālo epizožu ārstēšanai, kā arī tas ir ieteicams uzturošajā terapijā. Tas efektīvi reducē halucinācijas un uzlabo kognitīvās funkcijas. Kopumā ņemot, kvetiapīns būtiski samazina pozitīvo simptomātiku, ka arī ietekmē negatīvos simptomus, tomēr ne tik izteikti.

Ziprazidons ir spēcīgs antipsihotisks līdzeklis, kurš tiek ieteikts šizofrēnijas visu norises formu un šizoafektīvo traucējumu ārstēšanai. Tas ir noderīgs gan akūtu paasinājumu kupēšanai (pirmās 3 dienas injekciju veidā), gan arī ilgstošai terapijai. Tam piemīt profilaktiska darbība, proti, tas kavē jaunu recidīvu rašanos un ir īpaši efektīvs attiecībā uz negatīvo simptomātiku (uzlabo pacienta psiholoģisko un sociālo adaptāciju). Tas darbojas kā spēcīgs 5-HT₂, 5-HT_{1D} un D₂ receptoru antagonists un 5-HT_{1A} receptoru agonists, kā arī kavē serotonīna un noradrenālīna atpakaļsaistīšanos. Ziprazidonam piemīt mērena afinitāte pret histamīna un α₁ receptoriem, kā arī niecīga ietekme uz M₁ receptoriem. Nozīmējot ziprazidonu, jāņem vērā, ka tas var pagarināt QT intervālu.

Aripiprazols ir jauns atipiskais neiroleptiķis ar unikālu afinitāti pret receptoriem, jo tas darbojas gan kā parciāls agonists attiecībā uz 5-HT₁ receptoriem un presinaptiskajiem D₂ receptoriem, gan arī kā spēcīgs 5-HT_{2A} receptoru antagonists un selektīvs postsinaptisko D₂ receptoru antagonists. Tam piemīt spēcīga antipsihotiska darbība un to lieto akūtas šizofrēnijas paasinājuma gadījumā, hroniskas šizofrēnijas un akūtas mānijas gadījumā. Ar aripiprazolu negatīvā simptomātika uzlabojās ātrāk nekā

ar risperidonu. Pacienti aripiprazolu panes labi un vairākos klīniskos pētījumos pierādīts, ka blakusparādību sastopamība ir līdzīga kā placebo grupā. Tas neizraisa būtiskas ekstrapiramidālas blakusparādības, hiperprolaktinēmiju un pārmērīgu svara pieaugumu vai sirds ritma traucējumus, tāpat, šķiet, ka tas neietekmē glikozes toleranci.

Diemžēl arī šie preparāti nav „bez grēka”, jo, ietekmējami dažādas receptoru struktūras, izraisa būtiskas blakusparādības. Piemēram, *olanzapīns* – viens no pirmās izvēles preparātiem psihožu ārstēšanā, būdams serotonīna (S_{2A} , S_{2C} , 3 un 6), dopamīna (D_4 , D_3 , D_1 un D_2), M–holino– (M_1 un M_5), histamīna (H_1) un adrenoreceptoru (α_1) ligands, izraisa miegainību, reiboni, hipotoniju, midriāzi, sausumu mutē, ekstrapiramidālos traucējumus, apetītes un strauju svara palielināšanos (jau pašā terapijas sākumā), elpošanas pavājināšanos, kā arī prolaktīna līmeņa celšanos (galaktoreju un ginekomastiju).

Mazāk blakusparādības izraisa selektīvākas darbības preparāts *amisulprīds*, kas bloķē tikai D_2 un it sevišķi D_3 receptorus (pie tam arī presinaptiskos). Saskaņā ar šizofrēnijas dopamīna hipotēzi (1978) limbiskās sistēmas dopamīnerģisko neironu hiperaktivitāte izraisa šīs slimības pozitīvo (produktīvo) simptomātiku, bet frontālās garozas hipoaktivitāte jeb hipofrontalitāte izraisa negatīvo simptomātiku un kognitīvos traucējumus. Tā kā abos šajos galvas smadzeņu rajonos pārsvarā ir D_3 un D_4 receptori, saprotams, kāpēc amisulprīds labi mazina abas simptomātikas. Tādējādi amisulprīdam pašlaik tiek atzīts duāls (divkāršs) darbības mehānisms: a) limbiskās sistēmas D_2 un D_3 receptoru blokāde samazina tur dopamīnerģisko aktivitāti; b) presinaptisko D_2 un D_3 receptoru blokāde frontālā garozā pastiprina tur dopamīna izdali un attiecīgo procesu aktivitāti. Mazās devās (100-200 mg dienā) amisulpirīds tiek lietots remisijas uzturošajai terapijai un negatīvās simptomātikas reducēšanai, bet lielās devās (600-800 mg dienā) to lieto šizofrēnijas produktīvās simptomātikas (halucināciju, murgu, uzbudinājuma) novēršanai.

Kopumā ņemot, atipisko pretpsihožu līdzekļu izraisītās blakusparādības ir mazāk izteiktas nekā tipisko. Līdz ar to pacienti šos preparātus pieņem labprātāk [121].

2.8.2. Normotīmiskie līdzekļi jeb garastāvokļa stabilizatori

Par normotīmiskiem līdzekļiem sauc zāļu vielas, kas normalizē patoloģiski izmainītu garastāvokli.

Par normotīmiskiem līdzekļiem tiek uzskatīti un visbiežāk kā pirmās izvēles zāles lietoti sārma metāla litija sāļu preparāti. Taču Latvijā bērnu psihiatrijas praksē litija medikamenti netiek pielietoti.

Kā garastāvokļa stabilizatorus pacienti saņem pretkrampju līdzekļus – valproiskābi, karbamazepīnu, lamotrigīnu, retāk – gabapentīnu. Antidepresīvās darbības dēļ šie līdzekļi indicēti depresīvās fāzes gadījumā bipolāriem pacientiem.

Biežāk lietoti tiek valproiskābes preparāti. Valproāti tiek uzskatīti par GASS mimētiskiem līdzekļiem, jo spēj paaugstināt smadzenēs kavējošā mediatora GASS koncentrāciju (kavējot tās noārdītāju GASS transamināzi). Turklāt valproāti, kas mazāk par valproiskābi izraisa gastrointestinālus traucējumus, samazina endogēnās gammahidroksisviestskābes (GHSS) atbrīvošanu.

Karbamazepīns, valproāts, topiramāts un lamotrigīns kavē nātrija, bet valproāts arī kalcija caurlaidību cauri neirona membrānai, līdz ar to paaugstinot CNS reakcijas sliekšni pret dažādiem krampjus izraisošiem kairinātājiem, tajā skaitā arī pret uzbudinošo neiromediatoru glutamātu un tā līdzinieku aspartātu.

Vairākiem pretepilepsijas līdzekļiem piemīt teratogēnas īpašības, kas sevišķi izpaužas kombinētas lietošanas laikā, t.i., šie preparāti var izraisīt malformācijas.

Zināms, ka fenobarbitāls, karbamazepīns, fenitoīns un valproāts, pazeminot folijskābes līmeni asinīs, veicina šķeltņu un *spina bifida* veidošanos. Šī iemesla dēļ ar pieminētiem preparātiem veiktas terapijas laikā šķeltņu profilaksei iesaka lietot pa 5mg folijskābes dienā jau divus mēnešus pirms grūtniecības, kā arī pirmos trīs tās mēnešus. Sevišķu piesardzību ar iespējamu grūtniecības pārtraukšanu jāievēro folijskābes uzsūkšanos kavējošo valproātu lietošanas gadījumā, jo tie paaugstina *spina bifida* risku no 0.06% vispārējā populācijā līdz 1-2% lietojot agrīnā grūtniecības periodā (t.i. 20-30 reižu) [121].

2.8.3. Antidepresīvie medikamenti

Par antidepresantiem sauc zāļu līdzekļus, ko lieto dažādu depresiju, depresīvu stāvokļu un trauksmes, panikas, OKT ārstēšanā.

Vairums autoru uzskata, ka depresiju cēlonis ir neurotransmisijas traucējumi visās galvas smadzeņu daļās, kā arī hipotalāma–hipofīzes–virsnieru garozas trakta aktivācija ar pastiprinātu kortizola izdali. Pētot mediatorus, sākumā uzmanība tika pievērsta adrenalīnam, noradrenalīnam, dopamīnam un acetilholīnam, taču pašlaik visvairāk tiek pētīta neiromediatora serotonīna jeb 5-hidroksitriptamīna (5-HT) darbība. Serotonīns tiek sintezēts no aminoskābes triptofāna.

Antidepresanti depresiju gadījumā ietekmē galvenokārt cilvēka emocionālo stāvokli – tie uzlabo garastāvokli, mazina grūtsirdību un apātiju.

Visus medicīnas praksē lietojamus antidepresantus nosacīti klasificē pēc to ķīmiskās uzbūves bicikliskos, tricikliskos, tetracikliskos un atipiskos antidepresantos, bet pēc darbības mehānisma: monoamīnoksidāzes inhibitoros (neatgriezeniskas un atgriezeniskas darbības), serotonīna vai noradrenalīna atpakaļsaistīšanas inhibitoros, kā arī centrālo presinaptisko α_2 adrenoreceptoru antagonistos, serotonīna 5HT_{1A} receptoru agonistos un serotonīna 5HT₂ receptoru antagonistos.

Antidepresantu klasifikācija pēc darbības mehānisma nosacīta ir tāpēc, ka lielākai daļai šo preparātu ir ļoti komplicēta darbība (piemēram, amitriptilīnam konstatēts deviņkārtīgs darbības mehānisms).

Visplašāk līdz šim tika lietoti tricikliskie antidepresanti *imipramīns*, *dezipramīns*, *amitriptilīns*, *nortriptilīns* un *tianeptīns* [121].

Biciklisko antidepresantu pārstāvis ir *fluoksetīns*, kas ir spēcīgs daudzu medikamentu noārdītājenzīma CYP 2D6 inhibitors, tāpēc to vienlaicīgas lietošanas laikā sagaidāma nevēlama mijiedarbība. Līdzīgi fluoksetīnam darbojas (selektīvi kavē serotonīna neironālo satveri un nav sedatīvas darbības) *fluvoksamīns*.

Pie SASI pieder arī *sertralīns*, *paroksetīns*, *citaloprāms*, *escitaloprāms* un daļējais 5-HT_{1A} agonists *bupirons*.

Visselektīvākais SASI *citaloprāms* nerada miegainību, nogurumu un koncentrēšanās grūtības, kā arī neizraisa medikamentu nesaderību, nepastiprina alkohola darbību un ir pat noderīgs alkoholisma ārstēšanā. To iesaka trauksmainas depresijas un trauksmes ārstēšanai. Tomēr biežāk par TCAD izraisa sliktu dūšu un

ejakulācijas traucējumus, kā arī ar MAO inhibitoriem tas nav savienojams. Mēģinājumos pilnveidot citaloprāmu radīts tā enantiomērs *escitaloprāms*. Abu šo preparātu molekulas atšķiras kā spoguļattēli. Tas tiek uzskatīts par visselektīvāko serotonīna atpakaļsaistīšanās inhibitoru. Escitaloprāmam ir ātrs darbības sākums (jau 1. ārstēšanas nedēļā stāvokļa uzlabošanās). Tas ir indicēts depresijas un ģeneralizētas trauksmes ārstēšanai, un tā priekšrocība ir izteikti retās blakusparādības.

Sertralīnam tiek uzsvērta tā antidepresīvās darbības salīdzinoši ātrā (nedēļas laikā) izpausme. Dopamīna atpakaļsaistīšanās kavēšanas dēļ *sertralīnam* ir izteikta motori aktivējoša darbība. Toties *paroksetīna* lietotāji tiek brīdināti par iespējamām atcelšanas sindroma izpausmēm (piemēram, galvas sāpēm un reiboni, sliktu dūšu, kā arī pašnāvības tieksmi) pāris dienas pēc preparāta lietošanas pārtraukšanas. Bērniem un pusaudžiem, kā arī jauniešiem *paroksetīnu* neiesaka, jo tas var palielināt pašnāvnieciskas rīcības un naidīgas uzvedības risku. Tā kā tas kavē NO sintezēzi, biežas ir seksuālo disfunkciju izpausmes. Savukārt CYP 2D6 izoenzīma kavēšanas dēļ liels ir zāļu nelabvēlīgas mijiedarbības risks.

Tetracikliskie antidepresanti ir *maprotilīns*, *pirilindols*, *metralindols*, *mianserīns* un *mirtazapīns*, no kuriem bērnu un pusaudžu psihiatrijas klīnikā izmantojam tikai *mirtazapīnu*.

Viens no jaunākajiem antidepresantiem ir *mirtazapīns* – centrālo presinaptisko α_2 adrenoreceptoru antagonists, kas ne tikai pastiprina noradrenālīna un serotonīna izdali sinaptiskajā spraugā, bet arī bloķē serotonīna 5HT₂ un 5HT₃ receptorus. Šī apgalvojuma pamatā ir atziņa, ka α_2 adrenoreceptori ir lokalizēti arī serotonīnerģisko nervu terminālēs (galos) un līdzīgi adrenerģiskiem neironiem nodrošina serotonīna izdales regulāciju. Savas darbības mehānisma dēļ *mirtazapīns* tiek saukts par noradrenerģisko un specifisko serotonīnerģisko antidepresantu (NASSAD). *Mirtazapīna* antagonisms ar H₁ receptoriem nosaka tā sedatīvās īpašības. Salīdzinot ar *mianserīnu*, noradrenālīna atpakaļsaistīšanās kavēšana ir vājāka. Tā darbība sākas salīdzinoši ātri (1-2 nedēļu laikā). Daži autori iesaka *mirtazapīnu* vairāk nozīmēt uz nakti, nevis dienā, jo *mirtazapīnam* ir izteikta sedatīva darbība, kas var traucēt darba laikā. Preparāta sedatīvais efekts vairāk izpaužas, ja deva ir mazāka par 15 mg dienā. Lielākas devas izraisa jau aktivējošo noradrenerģisko efektu. *Mirtazapīnu* iesaka depresijas ar trauksmi gadījumā, tāpat arī neirožu ar trauksmi un šizofrēnijas remisijā, kuru pavada trauksme. Kā priekšrocība tiek minēta seksuālo funkciju

nepasliktināšana, bet kā trūkums ir izsalkuma sajūta ar sekojošu apetītes un svara pieaugumu.

Pie atipiskiem antidepresantiem pieder *trazodons*, *amfebutamons* (bupropions, 1986), *venlafaksīns* un *nefazodons*. Bērnu psihiatrijas klīnikā praksē tiek pielietoti bupropions un venlafaksīns.

Aminoketons *amfebutamona bupropions* kavē dopamīna un noradrenalīna, bet venlafaksīns – noradrenalīna un serotonīna neironālo satveri. Ārstēšanās laikā ar venlafaksīnu jākontrolē asinsspiediens, jo tas var paaugstināties. Bupropiona priekšrocība ir tā, ka, būdams efektīvs antidepresants, tas neatstāj negatīvu ietekmi uz seksuālajām funkcijām, pat vēl vairāk – tas pozitīvi ietekmē seksuālo aktivitāti.

Atipiskie antidepresanti specifiskajā aktivitātē ir salīdzināmi ar tricikliskajiem antidepresantiem, pie tam tiek labāk paciesti [121].

2.8.4. Vitamīnu preparāti, kuriem ir loma Hcy vielmaiņā

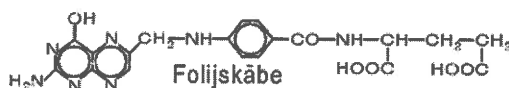
Apmēram divās trešdaļās gadījumu Hcy līmeņa pieaugums tiek saistīts ar folijskābes un mazākā mērā arī ar B₆ un B₁₂ vitamīnu deficītu.

Lai gan dati ir ierobežoti, tomēr ir pierādīts, ka palielināta Hcy vai MMA līmenis kombinācijā ar zemu vitamīnu koncentrāciju ir labāks rādītājs, nekā bez vitamīnu koncentrācijas izmaiņām. To nepieciešams veikt, lai identificētu indivīdus ar vitamīnu deficīta simptomiem un novērotu uzlabošanos ārstēšanas rezultātā [8;70;74;75;122 - 125].

Augsta Hcy vai MMA koncentrācija var arī palīdzēt identificēt indivīdus, kuriem pastāv risks attīstīties blaknēm, lietojot medikamentus, kas izmaina folijskābes un kobalamīna līmeni [126 - 128].

Folijskābe (pteroilglutamīnskābe) jeb Bc vitamīns (2.1. attēls). Visvairāk folijskābes atrodas svaigos salātos, spinātos, tomātos un burkānos, kā arī aknās, nierēs, olās un sierā. Cilvēka organismā to daļēji sintezē arī zarnu mikroflora. Aknās folijskābe pārvēršas aktīvā koenzīma formā – tetrahidrofolijskābē, kuras pamatfunkcija ir vienu oglekli saturošu grupu (piemēram, metilgrupu) pievienošana un pārvešana. Tetrahidrofolijskābe, piedalīdamās nukleīnskābju sintēzē, regulē eritrocītu nobriešanu. Ja cilvēkam trūkst folijskābes, attīstās makrocitāra anēmija, t. i.,

tāda mazasinības forma, kuras gadījumā asinīs parādās makrocīti (eritrocītu nenobriedušās formas). Bez tam šī vitamīna deficīta gadījumā samazinās leukocītu skaits (leikopēnija), graudaino leukocītu skaits (agranulocitoze), trombocītu skaits (trombocitopēnija), kā arī rodas patoloģiskas pārmaiņas gremošanas traktā: glosīts, stomatīts, čūlainais gastrīts un enterīts.



2.1. attēls. Folijskābes formula

Folijskābes hipovitaminoze var rasties, ja lietoti antibiotiskie līdzekļi, kas iznīcina zarnu mikrofloru, antikonvulsīvie līdzekļi barbiturāti, fenitoīns, primidons un hormonālie kontraceptīvie līdzekļi (HKL), kā arī uzsūkšanās traucējumu un aknu slimību gadījumā.

Normālos apstākļos cilvēkam nepieciešams 0,2-0,4 mg folijskābes diennaktī. Folijskābi, sauktu arī par folskābi, lieto iekšķīgi kā antianēmisku līdzekli makrocitāras anēmijas gadījumā, bet kopā ar askorbīnskābi (C vitamīnu) un cianokobalamīnu (B₁₂ vitamīnu) – medikamentu un jonizējošās radiācijas izraisītās anēmijas un leikopēnijas terapijā [121].

Pēdējos gados tiek uzsvērta folijskābes spēja samazināt Hcy līmeni asinīs.

Folijskābes deficīts tiek saistīts ar neiropsihiatriskām un demenci sekmējošām slimībām ar agrīnu sākumu [129;130].

Korejā tika veikts pētījums kur tika izvērtētas folijskābes līmeņa atšķirības šizofrēnijas pacientiem. Konstatēja, ka daļai šizofrēnijas pacientu, kuriem augsto Hcy līmeni noteica ģenētiska predispozīcija, paralēli novēroja arī zemu folijskābes līmeni plazmā. Tādā gadījumā, nodrošinot papildus folijskābes uzņemšanu ar pārtiku, novēroja būtisku šizofrēnijas klīniskās ainas uzlabošanu [131].

Hiperhomocisteinēmijas sastopamība ASV pirms uztura bagātināšanas ar folijskābi bija ~20%, bet šobrīd <2% [132].

Šie pētījumi rosina domāt, ka hiperhomocisteinēmija ir atgriezeniska un samērā lēti ārstējama ar labi panesamu terapiju.

Folijskābes papildterapija efektīvi samazina Hcy koncentrāciju nieru slimniekiem, bet ir nepieciešamas lielas devas [77;133].

Amerikā grūtniecēm, kuras saņem antikonvulsantu terapiju, tiek rekomendēts papildus lietot folijskābi līdz 0.4 mg/diennaktī [134].

Tiek atzīmēts, ka folijskābes terapija normalizē atsevišķu gēnu ekspresiju pacientiem ar hiperhomocisteinēmiju, atjaunojot normālu DNS metilācijas ceļu [135].

Ciānkobalamīns jeb B₁₂ vitamīns (2.2. attēls) ir sarežģīts komplekss savienojums, kura molekulā ir kobalta atoms. Tā atklāšanas vēsture ir cieši saistīta ar ļaundabīgās jeb perniciozās (jeb B₁₂ deficīta) anēmijas, ko sauc par Adisona-Bīrmera slimību, izpēti. Saslimšanas rezultātā ir traucēta eritrocītu veidošanās (nesamērīgi lielu un nenobriedušu eritrocītu parādīšanās asinīs, t. i., megaloblastiska anēmija), bojāts gremošanas trakts (mēle spilgti sarkana, gluda, ļoti jutīga pret ķīmiskiem kairinātājiem, kuņģa gļotāda atrofējusies, kuņģa skābe izzudusi) un nervu sistēma (rodas parestēzijas, sāpes un gaitas traucējumi).

Bez ciānkobalamīna par B₁₂ vitamīnu tiek uzskatīti arī citi kobaltu saturošie savienojumi jeb kobalamīni, no kuriem praktiski nozīmīgs ir vēl arī hidroksokobalamīns.

Ciānkobalamīns no dzīvnieku valsts produktiem (gaļas, aknām, nierēm, olām, piena, zivīm) kuņģī savienojas ar glikoproteīdu (1953. g. atklāto iekšējo Kāsla faktoru) un tālāk tievajās zarnās, piedaloties B₆ un C vitamīniem, uzsūcas asinīs. Ja iekšējā faktora kaut kādu iemeslu dēļ nav, piemēram, kuņģa rezekcijas dēļ, tad arī ārējais faktors (B₁₂ vitamīns) neuzsūcas, un attīstās B₁₂ deficīta anēmija.

Pēc uzsūkšanās B₁₂ vitamīns saistās ar plazmas proteīnu – transkobalamīnu, kas to nogādā audos un depo orgānos (aknās un nierēs). B₁₂ vitamīns izdalās žultī un ir pakļauts enterohepātiskai cirkulācijai. B₁₂ vitamīna lielākā daļa izdalās ar urīnu. Organismā B₁₂ vitamīna aktīvo koenzīma formu (adenozilkobalamīna jeb kobamamīda un metilkobalamīna jeb mekobalamīna) pamatfunkcija ir kustīgo metilgrupu un ūdeņraža pārvešana. Ar šo procesu starpniecību B₁₂ vitamīns ietekmē nukleīnskābju un olbaltumvielu metabolismu – piedalās metionīna, acetāta, dezoksiribonukleotīdu un citu vielu sintēzē. Līdz ar to B₁₂ vitamīns ir nepieciešams asinsradei, epitēlijšūnu veidošanā, nervu sistēmas funkcionēšanā, augšanas un reģenerācijas procesos. Cilvēkam diennaktī nepieciešamais B₁₂ vitamīna daudzums ir 1-3 mkg (grama miljonās daļas) un to kā preparātu nepieciešamības gadījumā parasti ievada parenterāli (galvenokārt muskulī).

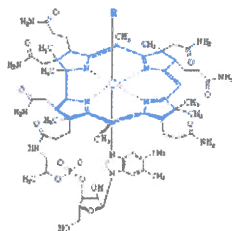
B₁₂ vitamīns ir visefektīvākais pret anēmijas līdzeklis ļaundabīgās mazasinības ārstēšanai. To nozīmē arī gastriskas (pēc kuņģa rezekcijas) anēmijas, kā arī

enterokolītu, tārpu invāzijas, grūtniecības un citu faktoru izraisītu anēmiju gadījumos. B₁₂ vitamīns labvēlīgi ietekmē aknu un nervu sistēmas funkcijas, tāpēc to bieži lieto aknu slimību (piemēram, Botkina slimības jeb vīrushepatīta A, toksisko hepatītu un cirozes), nervu sistēmas slimību (radikulīta, trijzaru nerva neirīta, polineirīta, encefalomiēlīta, bērnu cerebrālās paralīzes) un staru slimības ārstēšanai. Nervu sistēmas slimību gadījumā B₁₂ vitamīnu bieži kombinē ar B₁ vitamīnu. B₁₂ vitamīna indikācijas ir arī ādas slimības (psoriāze, neirodermīts, fotodermatozes), kā arī migrēna, alkohola izraisīts delīrijs, Dauna slimība un pat ateroskleroze (samazina holesterīna līmeni asinīs).

Izvērtējot B₁₂ vitamīna lietošanas indikācijas, jāatceras, ka dzīvnieku un cilvēku audi šo vitamīnu neveido, bet to sintezē mikroorganismi (baktērijas, aktinomicētes, aļģes), arī tie, kas atrodas zarnās. Tomēr cilvēka zarnu mikroflora nespēj pietiekamā daudzumā sintezēt B₁₂ vitamīnu, un ir nepieciešama tā pievade ar gaļas, zivju un piena produktiem. Tāpēc arī saprotams, kāpēc stingras veģetāriešu diētas ievērotājiem ir vajadzīga B₁₂ vitamīna papildus uzņemšana.

B₁₂ vitamīns reizēm izraisa blakusparādības: alerģiskas reakcijas, sirdsklauves un sāpes sirdī. Ilgstošas terapijas gadījumā var pastiprināties asins recēšana un parādīties leukocitoze jeb palielināts leukocītu skaits.

Kā preparātu ar anabolu aktivitāti lieto B₁₂ vitamīna koenzīma formu, kam nav ciāna grupas – adenzilkobalamīnu jeb kobamamīdu. Bez paša ciānkobalamīna lieto vēl arī tā metabolītu oksikobalamīnu (var izmantot pie saindēšanās ar cianīdiem) un B₁₂ vitamīnu saturošos liellopu aknu preparātus vitohepatu un simepāru.



2.2. attēls. B₁₂ vitamīna formula

Perniciozā anēmija ir cieši saistīta ar psihiskām saslimšanām - psihozēm, depresiju, uzvedības traucējumiem, personības izmaiņas, kognitīviem traucējumiem, ieskaitot atmiņas un koncentrēšanās traucējumus, dezorientāciju, demenci ar vai bez garastāvokļa traucējumiem [136;137].

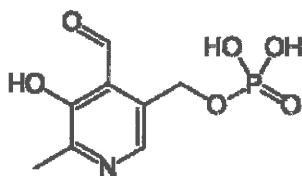
Piridoksīns (adermīns) (2.3. attēls) organismā fosforilējas par koenzīmu piridoksālfosfātu, kas piedalās ļoti daudzos slāpekļa vielmaiņas procesos (aminoskābju transaminēšanā, dezaminēšanā un dekarboksilēšanā), kā arī tauku vielmaiņā. B₆ vitamīna avots ir dažādi pārtikas produkti (olas dzeltenums, aknas, zivis, maize, rieksti, raugs, piens, gaļa, pākšaugi), ko plaši lieto, tāpēc arī B₆ deficīts rodas ļoti reti. Cilvēkam diennaktī nepieciešami 2-2,5 mg šī vitamīna. Hipovitaminozes gadījumā pieaugušiem mēdz būt slikta dūša, nemiers, ādas un gļotādas iekaisums (dermatīts, konjunktivīts), kā arī seboreja, kas izpaužas ar ādas tauku dziedzeru pastiprinātu darbību, bet bērniem – augšanas aizture, anēmija, krampji, kuņģa un zarnu darbības traucējumi. Ar piridoksīnu iesaka samazināt triciklisko antidepresantu un atropīna grupas preparātu blakusparādības (mutes sausums), kā arī vecināt B₁₂ vitamīna absorbciju [121].

B₆ vitamīnam ir būtiska loma CNS normālas funkcionēšanas nodrošināšanā. Normāls Hcy seruma līmenis tiek uzturēts pateicoties Hcy remetilācijai metionīnā ar enzīmu palīdzību, kuru darbībai nepieciešama folijskābe, B₁₂ vitamīns un tā katabolizācijas reakcijas cisteinā nodrošina B₆ vitamīns ar atkarīgo enzīmu palīdzību.

Tika veikts pētījums, kura mērķis bija noteikt korelāciju starp Hcy un B₆ vitamīnu pacientiem ar šizofrēniju vai šizoafektīviem traucējumiem un izpētīt, vai ārstēšana ar augstām B₆ vitamīna devām samazina Hcy līmeni šiem pacientiem.

B₆ vitamīns tika nozīmēts devā līdz 1200 mg/d 12 nedēļas.

Pētījuma rezultātā tika konstatēts, ka Hcy līmenis korelēja ar pacientu vecumu, bet ne ar viņu diagnozi, saslimšanas ilgumu un piridoksāl-5-fosfāta seruma līmeni. Pēc B₆ vitamīna lietošanas Hcy seruma koncentrācija būtiski samazinājās. Šī samazināšanās statistiski ticami tika konstatēta vīriešiem, bet ne sievietēm [138].



2.3. attēls. B₆ vitamīna formula

3. PĒTĪJUMA MATERIĀLS UN METODEDES

3.1. Pētījuma materiāls

Pētījumā tika secīgi iekļauti 118 no 170 VSIA BKUS Bērnu psihiatrijas klīnikā 7. bērnu psihiatrijas nodaļā esošajiem slimniekiem ar šizofrēnijas spektra traucējumiem (šizofrēnija, šizoafektīvi traucējumi, šizotipiski traucējumi), kā arī pacienti ar afektīviem traucējumiem (depresijas epizode, rekurenti depresīvi traucējumi; bipolāri afektīvi traucējumi - jaukta afektīva epizode), kas noritēja ar vai bez trauksmes, kuri laika posmā no 2007. gada 1. novembra līdz 2011. gada 31. janvārim ārstējās BKUS 7. nodaļā. Pacienti tika atlasīti pēc to diagnozes (saskaņā ar SSK-10 angl. *Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research*) [139] un pašreizējās saslimšanas klīniskās ainas, neatkarīgi no dzimuma. Tāpat pētījumā tika iekļauti 94 kontroles grupas pacienti – psihiski veseli. Kontroles grupas pacienti tika ņemti no pirmsskolas izglītības iestādes (34 bērni), 26 bērni bija no sākumskolas, bet vēl 34 bērni no pamatskolas un vidusskolas klasēm. Pacienti tika izvēlēti vecuma robežās no 3-18 gadiem. Plašais vecuma diapazons tika izvēlēts tāpēc, ka pārsvarā mazo bērnu vecāki piekrita tam, ka viņu bērniem tiek veiktas asins bioķīmijas un ģenētiskās analīzes. Pusaudžu grupā skaitliski daudz vairāk vecāki un arī paši pusaudži nepiekrita klīnisko analīžu veikšanai, domājams, ka tas saistīts ar sabiedrībā pastāvošo stigmu - bailēm, ka prognostiski varētu noteikt kādu iespējamu ģenētisku vai psihisku saslimšanu.

Pētījumā netika iekļauti pacienti ar smagām somatiskām patoloģijām (nieru mazspēja, glikokortikoīdu lietošana), pacienti ar pierādītām ģenētiskām saslimšanām, nelīdzestīgi pacienti, kā arī tādā gadījumā, ja nepilngadīgā vecāki vai aizbildņi nepiekrita bērna iekļaušanai pētījumā.

Pētījumā iekļauto pacientu ārstējošā ārsta nozīmētā terapijas shēma netika mainīta. Medikamenti bija nozīmēti saskaņā ar reģistrētām indikācijām un dozēšanas principiem, kā arī izvērtētas tika gan iespējamās kontraindikācijas, gan blakusparādības.

Pētījumā šizofrēnijas spektra traucējumu pacienti tika iedalīti 3 grupās, atkarībā no pašreizējās diagnozes – ņemot vērā saslimšanas klīniskās ainas un gaitas īpatnības: 1. nepārtraukti noritoša paranoīdā šizofrēnija (20 pacienti); 2. epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija ar progredientu gaitu (šubveidīga) un šizoafektīvi

traucējumi (40 pacienti); 3. vienkāršā šizofrēnija un šizotipiski traucējumi (29 pacienti). Ceturtajā grupā (28 pacienti) tika iekļauti pacienti ar afektīviem traucējumiem. Afektīvie traucējumi sīkāk tika dalīti - depresīvie traucējumi un rekurenti depresīvi traucējumi ar vai bez trauksmes, bipolāri afektīvi traucējumi, jaukts afektīvs stāvoklis.

Pētījumā iekļauto pacientu demogrāfiskie dati atainoti 3.1. tabulā.

3.1. tabula

Pētījumā iekļauto pacientu demogrāfiskie dati

	Šizofrēnijas spektra traucējumi	Afektīvie traucējumi	Kontroles grupa
Dzimums			
• zēni	50 (61%)	6 (20%)	54 (57%)
• meitenes	32 (39%)	16 (80%)	40 (43%)
Vecums (gados)			
• 3-7	0	0	34 (36%)
• 7-12	12 (15%)	5 (23%)	26 (28%)
• 12-15	23 (28%)	6 (27%)	12 (13%)
• 15-18	47 (57%)	11 (50%)	22 (23%)
Izglītības līmenis			
• pamatskola	39 (48%)	14 (64%)	35 (37%)
• vidusskola	26 (32%)	5 (23%)	19 (20%)
• speciālā skola	17 (20%)	3 (13%)	0
• nav mācījies	0	0	40 (43%)
Invaliditāte	24 (29%)	1 (4%)	0
Saslimšanas ilgums (gados)			
• 1	37 (45%)	11 (50%)	0
• 2-3	24 (29%)	8 (36%)	0
• >3	21 (26%)	3 (14%)	0
• Nav saslimšanas	0	0	94 (100%)

Pētījumā iekļauto pacientu diagnostisko grupu demogrāfiskie rādītāji atainoti 3.2. tabulā.

Diagnostisko grupu demogrāfisko rādītāju raksturojums.

	1. diagnostiskā grupa	2. diagnostiskā grupa	3. diagnostiskā grupa	4. diagnostiskā grupa
Dzimums				
• zēni	16 (14%)	22 (20%)	14 (12%)	6 (6%)
• meitenes	4 (4%)	18 (16%)	14 (12%)	15 (13%)
Vecums (gados)				
• 7-12	2 (2%)	4 (4%)	5 (5%)	4 (4%)
• 12-15	5 (5%)	4 (4%)	9 (9%)	5 (5%)
• 15-18	13 (11%)	32 (27%)	14 (12%)	12 (10%)
Izglītības līmenis				
• pamatskola	10 (9%)	11 (10%)	18 (17%)	14 (13%)
• vidusskola	5 (5%)	19 (18%)	2 (2%)	5 (5%)
• speciālā skola	5 (5%)	10 (9%)	4 (4%)	3 (3%)
Invaliditāte	10 (8%)	3 (3%)	11 (9%)	1 (1%)
Saslimšanas ilgums (gados)				
• 1	1 (1%)	30 (29%)	6 (6%)	11 (10%)
• 2-3	9 (9%)	10 (9%)	5 (5%)	8 (8%)
• >3	4 (4%)	—	17 (16%)	3 (3%)

Pacientu sadalījums pa diagnostiskām grupām attēlots 3.3. tabulā.

Pacientu sadalījums pa diagnostiskām grupām

Diagnoze	Diagnostiskā grupa	Diagnoze pēc SSK-10
Nepārtrauktas norises paranoīdā šizofrēnija	1.	F20.00
Epizodiski noritoša paranoīdā šizofrēnija, šizoafektīvi traucējumi	2.	F20.01-F20.09 F25
Vienkāršā šizofrēnija, šizotipiski traucējumi	3.	F20.60 F21
Afektīvie traucējumi	4.	F31; F32; F33; F92.00

Pacientu grupu klīniskais raksturojums attēlots 3.4. tabulā.

Diagnostisko grupu klīniskais raksturojums [2;117;119]

Diagnostiskā grupa	Attīstība	Klīniskais raksturojums	Afektīvi traucējumi	Kognitīvi traucējumi	Terapija	Prognose
Nepārtrauktas norises paranoīdā Sch	Pakāpeniska	Relatīvi stabila, bieži paranoīdi murgļi, ko parasti pavada halucinācijas, galvenokārt dzirdes un uztveres traucējumi. Var būt vērojami arī katatoniski simptomi.	Garastāvokļa svārstības. Afekts neadekvāts vai blāvs.	Nav zināmi specifiski kognitīvi traucējumi, saslimšanas laikā var būt periodi ar kognitīvo funkciju samazināšanos.	Bieži tiek pielietoti dažādi APL, politerapija.	Slikta, slimības rezultātā defekta simptomātika kļūst dziļāka, terapijas rezistence, invaliditāte.
Epizodiskas norises paranoīdā Sch un šizoafektīvi traucējumi	Akūta	Epizodiskas norises paranoīdā Sch - epizodiska ar progresējošām vai stabilām deficīta pazīmēm, slimības paasinājuma periodā saslimšana atgādina nepārtrauktas norises paranoīdo Sch. Šizoafektīvi traucējumi – saslimšanas klīniskā ainā ir vērojami gan šizofrēnijas, gan mānijas / depresijas simptomi.	Mānijas un / vai depresijas simptomi, trauksme, bailes.	Agrīns sākums – izteiktāks IQ un atmiņas deficīts, ka arī sadzīves iemaņu prasmes. Īslaicīgas atmiņas un uzmanības traucējumi.	Slimības paasinājuma laikā – terapija ar 2 APL, remisijās – monoterapija.	Epizodiskas norises paranoīdā Sch – slikta, slimības gaita progresē un defekta simptomātika kļūst dziļāka, terapijas rezistence, invaliditāte. Šizoafektīvi traucējumi – labāka, ja dominē afektīvie simptomi. Bez izteikta defekta, tendence būt recidīviem.
Vienkārša Sch un šizotipiski traucējumi	Pakāpeniska	Vienkārša Sch - progresējoša attīstība, uzvedības divainības, grūtības funkcionēt sabiedrībā, darba produktivitātes mazināšanās. Šizofrēnijas negatīvā simptomātika, bez izteiktiem psihotiskiem simptomiem. Šizotipiski traucējumi - ekscentriskā uzvedība, domāšanas, afekta traucējumi, kas neatbilst šizofrēnijas saslimšanas diagnostiskajām pazīmēm. Simptomi – anhedonija, dīvaina vai ekscentriskā uzvedība, tendence uz sociālo normu pārkāpšanu, paranojālas idejas, kas neatbilst murgļiem, uztveres traucējumi, laiku pa laikam pārejošas kvazi – psihotiskas epizodes ar intensīvām ilūzijām, dzirdes vai cita veida halucinācijām un murgļiem lirdzīgām idejām, kas parasti vērojamas bez provokācijas	Blāvs vai neadekvāts afekts, garastāvokļa svārstības, grības traucējumi.	Agrīns sākums – izteiktāks IQ un atmiņas deficīts, kā arī sadzīves iemaņu prasmes. Īslaicīgas atmiņas un uzmanības traucējumi.	APL monoterapija, bieži kombinējot ar antikonvulsantiem.	Slikta. Pakāpeniska intelektuālo spēju ↓, emocionāli traucējumi, personības defekta veidošanās.

3.4. tabulas turpinājums

Diagnostiskā grupa	Attīstība	Klīniskais raksturojums	Afektīvi traucējumi	Kognitīvi traucējumi	Terapija	Prognose
Afektīvie traucējumi – depresīva epizode, rekurenti depresīvi traucējumi (ar vai bez trauksmes), bipolāri afektīvi traucējumi (jaukts afektīvs stāvoklis)	Subakūta / akūta	Bipolāri afektīvi traucējumi, jaukts afektīvs stāvoklis – pacients pagātnē pārcietis vismaz vienu hipomānijas, mānijas, depresijas vai jauktu afektīvu traucējumu epizodi, pašreizējā saslimšanas klīniskā ainā vērojama jauktu afektīvu traucējumu epizode. Depresija – pazemināts garastāvoklis, samazināta enerģija, aktivitātes zudums. Vērojama prieka, interešu mazināšanās, pastāvīga noguruma sajūta. Miegas ir traucēts, apetīte samazināta. Pašvērtējums gandrīz vienmēr ir samazināts, vērojamas vainas, sava sluktuma idejas. Pazemināts garastāvoklis nedaudz variē no dienas uz dienu, var būt vērojami arī t.s. “somatiskie” simptomi, kā interešu un apmierinājuma zudums, agrā pamošanās no rīta, garastāvoklis ir sliktāks no rīta, manāma psihomotora retardācija, ažitācija, svara zudums, libido zudums.		Grūtības koncentrēties, palēnināts domāšanas ātrums.	Anti-depresanti +/- antikonvulsanti	Laba, ja pacients saņem adekvātu ārstēšanu.

Sch, šizofrēnija; IQ, intelekta koeficients; APL, antipsihotiskie medikamenti

3.2. Pētījuma metodes

Pacientu dati tika reģistrēti speciāli šim mērķim izveidotās anketās, kurās iekļauta informācija par ģimenes anamnēzi, bērna augšanu un attīstību līdz saslimšanas sākumam, slimības sākumu, tās norisi un īpatnībām, par visām iepriekš saņemtajām ārstēšanas metodēm un to rezultātiem, kā arī pašreiz stacionārā saņemto ārstēšanu un tās efektivitāti.

Visas analīzes tika ņemtas agri no rīta tukšā dūšā.

Pacientu izmeklēšana tika veikta laika dinamikā - gan atkārtoti izvērtējot psihisko veselības stāvokli, gan laboratoriskos izmeklējumus (klīniskā asins aina un EKG izmeklēšana reizi 1,5 nedēļās).

B₁₂ vitamīna un folijskābes līmenis asins serumā tika noteikts NMS laboratorijā, izmantojot imūnhemiluminiscences metodi / Immulite 2000.

Hcy līmenis asins serumā tika noteikts RSU iekšķīgo slimību katedras zinātniski - pētnieciskā laboratorijā.

3.2.1. Hcy koncentrācijas noteikšana asins plazmā

Aprīkojums un parametri: Augstas efektivitātes šķidrums hromatogrāfs Shimadzu LC-20 Prominence, Fluorimetriskais detektors RF-10AxL.

Detekcijas diapazons - EX: 385 nm, EM: 515 nm. Analīzes noteikšanas laiks - 5 min. Mobilās fāzes plūsmas ātrums - 1,3 ml/min. Kolonnas temperatūra - 25° C.

Chromsystems GmbH komerciālais reaģentu kits un metodika:

1. Plazmas parauga 100 µl pievieno 25 µl iekšējo standartu un 25 µl redukcijas reaģentu.
2. Samaisa vorteks rotatorā 2 sekundes un pēc tam 5 minūtes inkubē istabas temperatūrā.
3. Pievieno 100 µl precipitācijas reaģentu.
4. Samaisa vorteks rotatorā 30 sek.
5. Centrifugē 9000 apgr. 5 min.
6. Jaunā mēģenē 50 µl supernatanta pievieno 100 µl derivatizācijas reaģentu un viegli sakrata.
7. Inkubē 55° C temperatūrā 10 min.
8. 20 µl mikstūras ievada AEŠH paraugu panelī.

3.2.2. C677T SNP noteikšana

Ģenētiskās analīzes tika veiktas RSU Molekulārās ģenētikas zinātniskajā laboratorijā.

DNS izdalīts no venozajām asinīm (ar EDTA konservantu) ar standarta fenola/ hloroforma metodi [140].

C677T (rs1801133) polimorfisms *MTHFR* gēnā tika analizēts, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju un tai sekojošu restrikcijas fragmenta garuma polimorfismu (PCR-RFLP) analīzi, pēc protokola, kas iepriekš aprakstīts [140].

PCR tika veikta 20 µl kopējā tilpumā: 2 µl 10X *Taq Buffer with (NH₄)₂SO₄*, 1,6 µl 25mM MgCl₂; 0,5 µl 10mM dNTP, 0,5 µl 10 pmol sintētisko oligonukleotīdu (secība norādīta 3.5.tabulā) un 2,5 U rekombinanta *Taq* polimerāze, pievienojot 1 mkl DNS parauga (koncentrācija 50ng/mkl). Visi reaģenti no Fermentas (Lietuva), sintētisko oligonukleotīdu no MWG (Vācija).

3.5. tabula

Sintētisko oligonukleotīdu secības

Nosaukums	Nukleotīdu secība
<i>MTHFR</i> -PF	5'TGAAGGAGAAAGGTGTCTGCGGGA3'
<i>MTHFR</i> -PR	5' AGGACGGTGCGGTGAGAGTG3'

PCR reakcijas veikšanai, tika izmantots automātiskais termociklers (Tprofessional Thermocycler (Biometra), Vācija), izmantojot sekojošu programmu – 95°C 3 min; 30 cikli 94°C, 65°C, 72°C katrs posms ilga 1 min; viens cikls 72°C 10 min un 4°C reakcijas pārtraukšana.

PCR reakcijas rezultātā tika iegūts 198 bp garš produkts, kas satur polimorfisma specifisko vietni. Lai saits tiktu atpazīts tika veikta restrikcija: 4mkl PCR produktam pievienots restrikcijas maisījums (1mkl restriktāzes buferis, 0.75 mkl ddH₂O, 0.25 µl *HinfI* restriktāze (Fermentas, Lietuva)). Maisījums uz 12 stundām tika ievietots 37°C. Restriktāze *HinfI* hidrolizē restrikcijas vietni, ja PCR produktā ir notikusi citozīna un timīnu nomainīšana un veido fragmentus. 176bp un 22bp garus. Lai analizētu iegūto restrikcijas produktus, paraugi tika analizēti 6% poliakrilamīda gēla elektroforēzē, pēc tam to krāsojot ar etīdija bromīdu.

Lai pārbaudītu, vai iegūtie genotipēšanas rezultāti ir patiesi – tika veikta tiešā sekvenēšana (ABI Prism 300 ģenētiskais analizators, lietojot *Big Dye* v.3.1. reaģentus (*Applied Biosystems*)) 10 paraugiem no katras genotipu grupas ar vienu no

sintētiskiem nukleotīdiem. Visos gadījumos iegūtais rezultāts sakrīta ar iegūto pēc restrikcijas [140].

3.2.3. Pacientu psihiskā stāvokļa novērtēšana

Pacientu klīniskais stāvoklis un tā izmaiņas tika vērtēts ar diagnostisko skalu palīdzību. Diagnostisko skalu vērtējums tika izteikts punktos, kuru summa atbilda noteiktai klīniskā stāvokļa smaguma pakāpei. Šizofrēnijas un šizofrēnijas spektra traucējumu gadījumā izmantoju BPRS (*Brief psychiatric rating scale*) un HAM-A (*Hamilton anxiety scale*). BPRS skala sniedz informāciju par šizofrēnijai un šizofrēnijas spektra traucējumiem raksturīgajiem pozitīvajiem un negatīvajiem simptomiem [141]. HAM-A skala, savukārt, atspoguļo pacientu trauksmes līmeni [142]. Pacientiem ar afektīvajiem traucējumiem klīniskā stāvokļa raksturošanai izmantojumu HAM-D (*Hamilton depression scale*) [143], bet trauksmes līmeņa noteikšanai – HAM-A skalu. (Diagnostiskās skalas skat. pielikumā).

3.3. Pētījumā iegūto datu statistiskā apstrāde

Pētījuma ietvaros iegūtie dati fiksēti speciāli izstrādātā pētījuma protokolā, kā arī elektroniskā datu bāzē.

Grupu raksturošanai lietotas vispārpieņemtās aprakstošās statistikas metodes. Atkarībā no mainīgā lieluma veida aprēķināts vidējais aritmētiskais un izkliedes intervāls, kā arī mediāna. Fišera precīzais tests un hī kvadrāta tests izmantots grupu salīdzinājumam.

Spīrmana korelācijas koeficients (r) izmantots korelācijas analīzei.

ANOVA (Analysis of Variance) testi izmantoti, lai vērtētu asociāciju starp kvantitatīvajiem mainīgajiem (Hcy, B₁₂, folijskābe) un genotipiem pētījumā iekļautajām pacientu grupām.

T tests izmantots, lai noteiktu, vai starp divu izlašu aritmētiskajiem vidējiem pastāv statistiski nozīmīgas atšķirības.

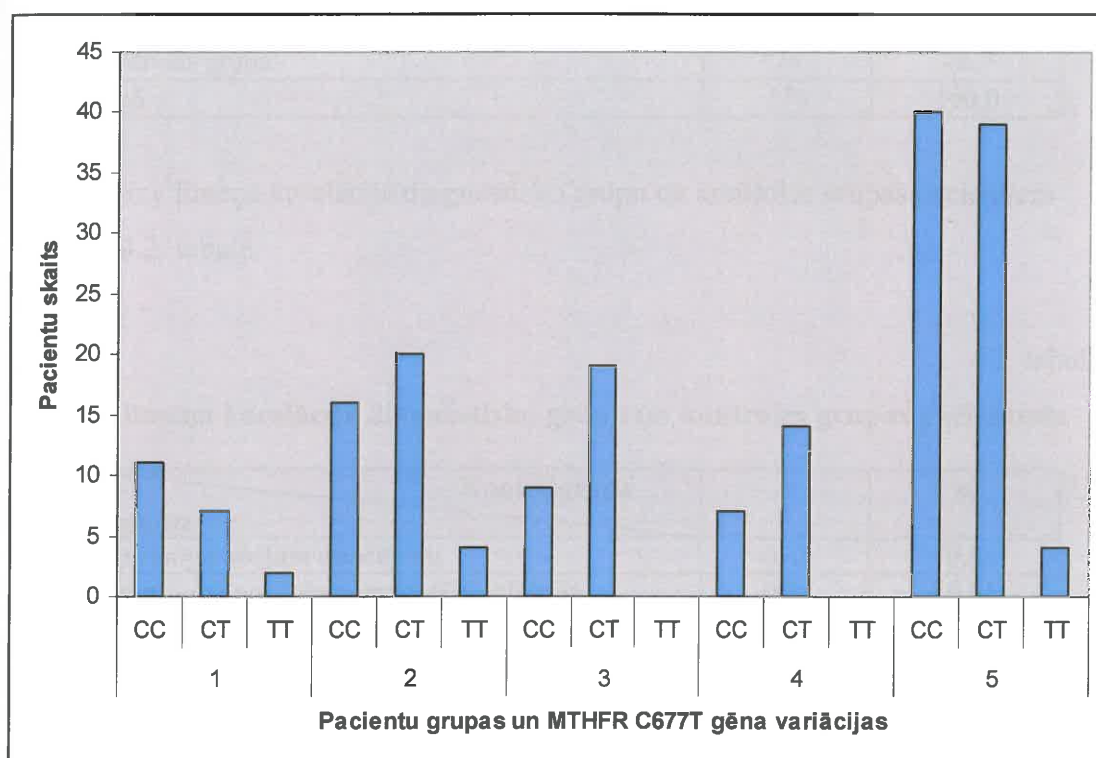
P vērtība, kas mazāka par $p < 0,05$, uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

Statistiskie dati apstrādāti, izmantojot programmatūras paketi SPSS (angl. *Statistical package for the social sciences, SPSS Inc., Chicago, IL*) versija 13.0, 2004.

4. DARBĀ IEGŪTIE REZULTĀTI

B₁₂ vitamīna un folijskābes līmenis bija normas robežās visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem. Tāpat netika atrasts Hcy līmeņa izmaiņas atkarībā no bērnu vecuma un dzimuma. Pētījumā netika arī konstatētas atšķirības Hcy līmenī pacientiem, kuri saņēma antikonvulsantu terapiju un tiem, kuri šādu terapiju nesaņēma.

Molekulārā analīzē ar DNS palīdzību tika atrasti 84 cilvēki ar CC genotipu, 100 cilvēki ar CT genotipu un 10 ar TT genotipu. Netika novērota neviena genotipa biežāka sastopamība kādā no esošajām pacientu grupām ($p < 0,01$) (4.1. attēls).



4.1. attēls. MTHFR 677C → T polimorfisma sadalījums pa pacientu grupām

Diagnožu kodi:

- 1 – Paranoīda šizofrēnija – nepārtrauktas norises
- 2 – Paranoīda šizofrēnija – epizodiska un šizoafektīvi traucējumi
- 3 – Vienkāršā šizofrēnija un šizotipiskie traucējumi
- 4 – Depresīva epizode, rekurenti depresīvi traucējumi, bipolāri afektīvi traucējumi
- 5 – Kontroles grupa (veseli)

Retākās alēles T biežums pacientu grupā ir 0,29, bet kontroles grupā 0, 24.

Veicot pētījumā iekļauto personu *MTHFR* C677T gēna polimorfisma analīzi, tika konstatēts, ka TT genotips ir tikai 10 cilvēkiem. Tāpēc, to nelielā apjoma dēļ,

viņi no tālākas analīzes tika izslēgti. Veicot datu primāro analīzi, atkarībā no diagnozēm un Hcy, kā kvalitātes kritērijiem neatbilstoši dati tika atnesti vēl 8 novērojumi. Rezultātā tika analizēti 174 novērojumi (4.1. tabula).

4.1. tabula

Diagnostisko grupu skaitliskais sastāvs absolūtos skaitļos un procentuāli

Diagnostiskās grupas	Pacientu skaits	Procenti
Nepārtraukti noritoša paranoīdā šizofrēnija	17	9,8
Epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija un šizoafektīvi traucējumi	35	20,1
Vienkāršā šizofrēnija un šizotipiski traucējumi	28	16,1
Pacienti ar afektīvo traucējumu spektra saslimšanām	18	10,3
Kontroles grupa	76	43,7
Kopā	176	100,0

Hcy līmeņa korelācija diagnostisko grupu un kontroles grupas pacientiem attēlota 4.2. tabulā.

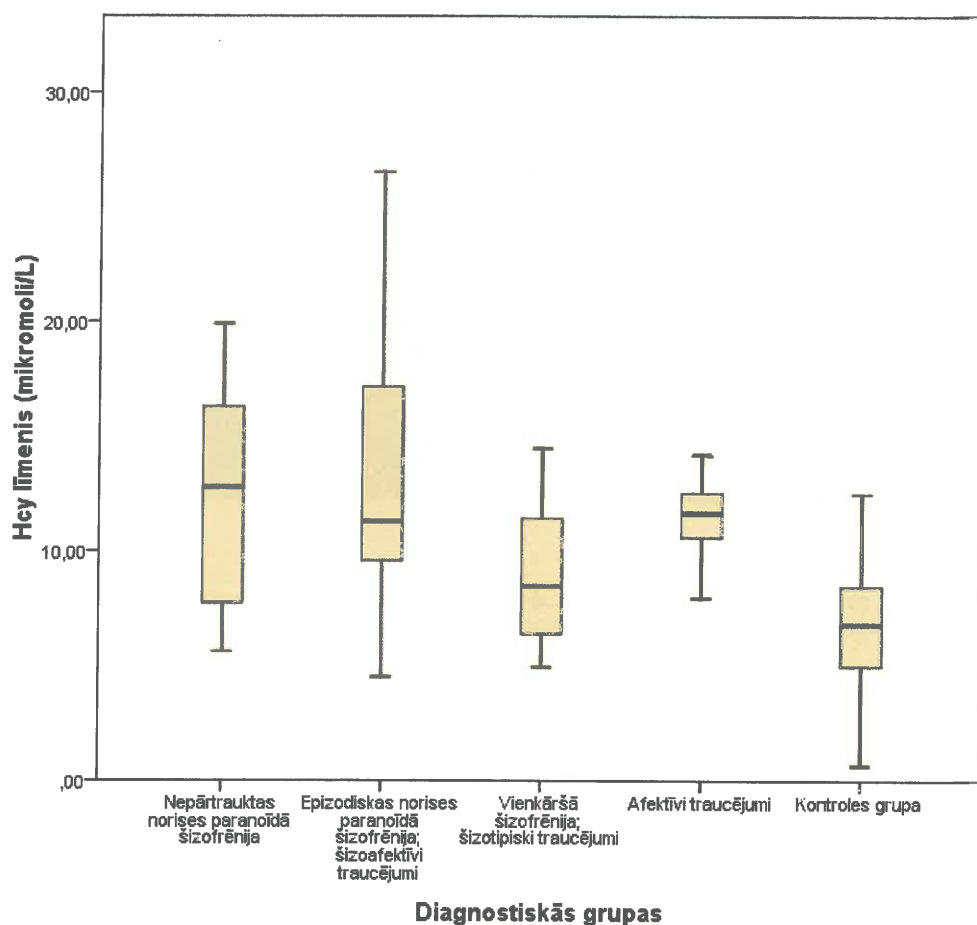
4.2. tabula.

Hcy līmeņa korelācija diagnostisko grupu un kontroles grupas pacientiem

Diagnoze	Kontrolgrupa	r	p
Šizofrēnijas spektra traucējumi		-0,46	<0,01
Nepārtraukti noritoša paranoīdā šizofrēnija		-0,58	<0,01
Epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija un šizoafektīvi traucējumi		-0,53	<0,01
Vienkāršā šizofrēnija un šizotipiski traucējumi		-0,19	<0,01
Pacienti ar afektīvo traucējumu spektra saslimšanām		-0,45	<0,01

Negatīvā korelācija norāda uz to, ka pirmajās diagnostiskajās grupās Hcy līmenis ir augstāks, nekā kontroles grupā. Tas nozīmē – jo smagāka ir saslimšanas klīniskā aina (gan somatiskais, gan psihiskais stāvoklis), izteiktāka afektīvā simptomātika, pacienti saņem komplikētāku medikamentozo terapiju (nereti vērojama arī terapijas rezistence), jo Hcy līmenis ir vairāk paaugstināts. Turpretim pacientiem ar vienkāršo šizofrēniju, kuriem saslimšana attīstās pakāpeniski, kā arī pacientiem ar šizotipiskajiem traucējumiem, kuriem dominē pseidoneirotiskā (neirozēm līdzīga) simptomātika – Hcy līmenis ir zemāks kā divu iepriekšējo grupu pacientiem, taču augstāks nekā kontroles grupā.

Pētījumā iekļautiem pacientiem Hcy līmenis asins plazmā bija robežās no 0,67- 34,92 $\mu\text{mol/L}$. Vidējais Hcy līmenis šizofrēnijas pacientiem bija $11,94 \pm 5,6 \mu\text{mol/L}$, bet pacientiem ar afektīvā spektra saslimšanām – $11,26 \pm 3,3 \mu\text{mol/L}$. Kontroles grupas pacientiem vidējais Hcy līmenis bija $7,47 \pm 2,9 \mu\text{mol/L}$ (4.2. attēls).

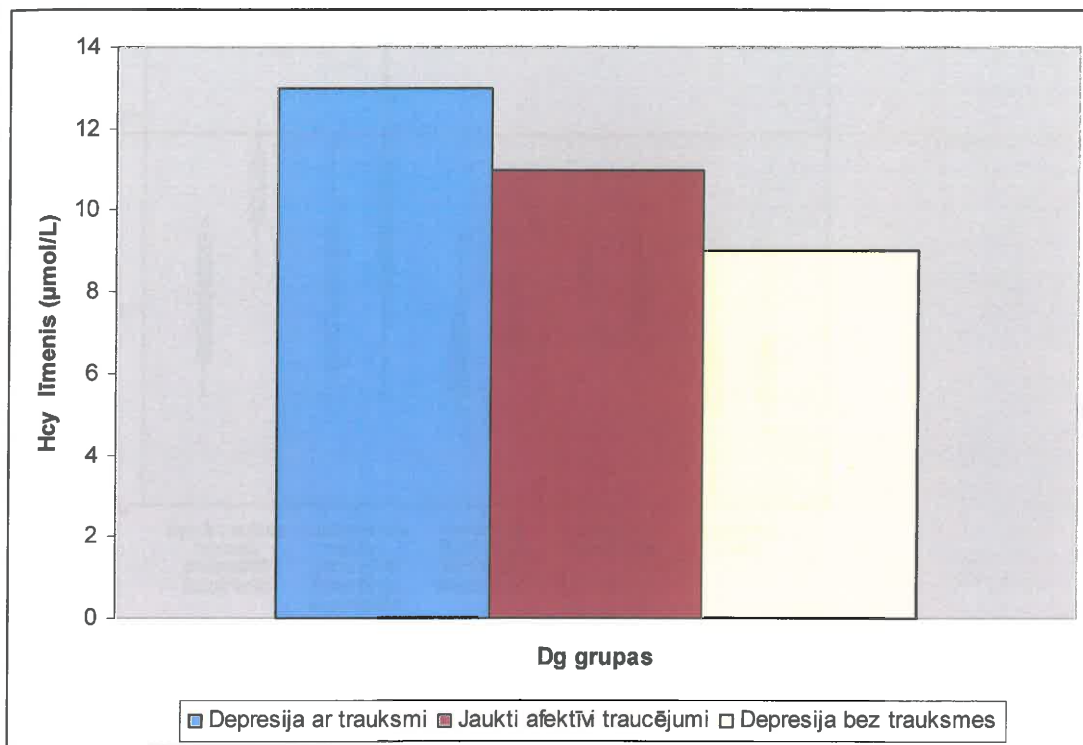


4.2. attēls. Vidējais Hcy līmenis ($\mu\text{mol/L}$) pacientiem ar šizofrēnijas spektra un afektīvo traucējumu spektra saslimšanām

Augstāks Hcy līmenis ir vērojams pacientiem ar smagāku šizofrēnijas saslimšanas gaitu (nepārtrauktas norises paranoīdā šizofrēnija ($12,76 \pm 5,25 \mu\text{mol/L}$), epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija un šizoafektīvie traucējumi ($11,30 \pm 7,75 \mu\text{mol/L}$) ($r = -0,56$; $p < 0,01$). Pacientiem ar vienkāršo šizofrēniju un šizotipiskiem traucējumiem Hcy līmenis bija $8,47 \pm 3,26 \mu\text{mol/L}$.

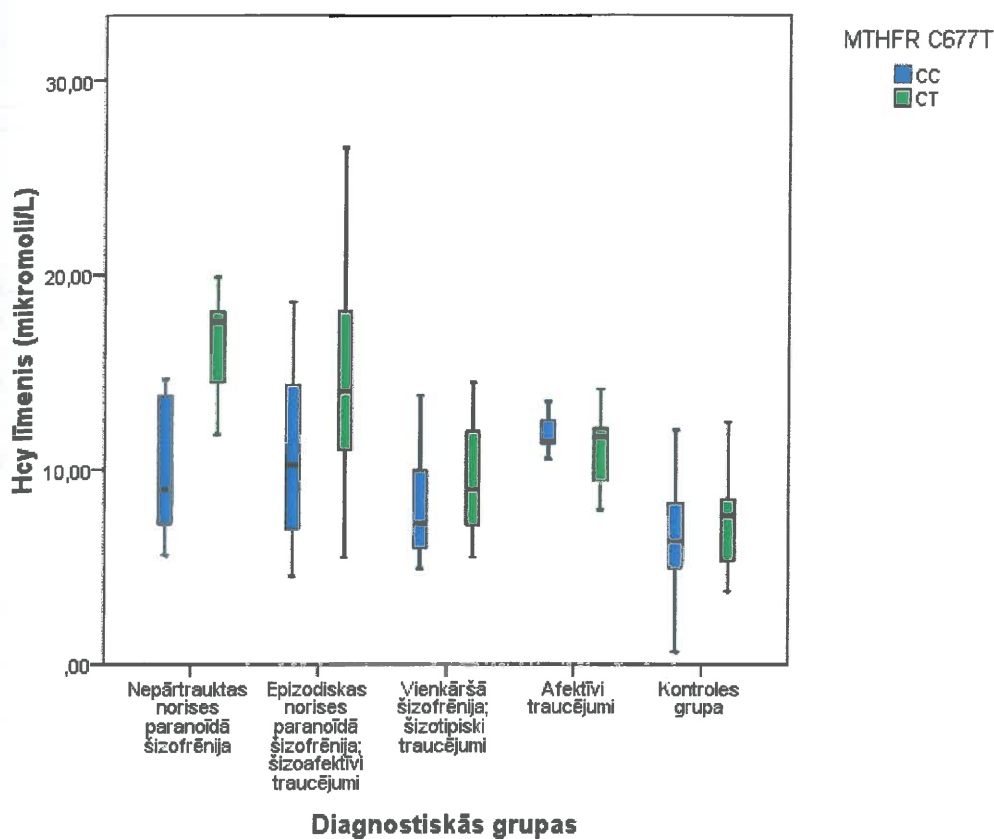
Afektīvo traucējumu grupā pacienti tika sadalīti 3 apakšgrupās, atkarībā no klīniskās simptomātikas. Tika konstatēts augstāks Hcy līmenis pacientiem, kuriem depresija noritēja ar izteiktiem trauksmes simptomiem, kā arī pacientiem ar jauktiem afektīviem traucējumiem (bipolāri afektīvi traucējumi – vēro gan depresijas, gan mānijas simptomātiku) ($r = -0,58$; $p < 0,01$). Acīmredzami zemāks Hcy līmenis bija

pacienti ar depresijas saslimšanu, kas noritēja ar stabili pazeminātu garstāvokli, bez izteiktas trauksmes (9,25 $\mu\text{mol/L}$) (4.3. attēls).



4.3. attēls. Hcy līmenis pacientiem ar afektīviem traucējumiem

Divu pirmo diagnostisko grupu (nepārtrauktas norises paranoīdā šizofrēnija un epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija, šizoafektīvi traucējumi) pacientiem Hcy līmeni ietekmē *MTHFR* gēna variantu esamība. Pacienti ar CT genotipu Hcy līmenis ir būtiski augstāks, nekā pacientiem ar CC genotipu. Pārējās pētāmajās grupās Hcy līmeņa izmaiņas atkarībā no genotipa netika konstatētas (4.4. attēls).



4.4. attēls. Vidējais Hcy līmenis ($\mu\text{mol/L}$) pacientiem ar šizofrēnijas spektra un afektīvo traucējumu spektra saslimšanām, atkarībā no *MTHFR* C677T polimorfisma

Kā redzams attēlā (4.4.), vidējo Hcy līmeņu atšķirība ir acīmredzama 1. un 2. grupas ietvaros, pārējām šī vidējo līmeņu atšķirība neizskatās būtiska, bet, ņemot vērā datu izkliedi, jāpārbauda hipotēze par vidējo Hcy līmeņu vienādību diagnosticējam atkarībā no CC un CT genotipiem.

Hipotēzes pārbaudei tiek izmantots t-tests, jo izlases apakšgrupu apjomi ir nelieli un dažādi.

Testu rezultāti parāda, ka vidējo vērtību atšķirība ir statistiski nozīmīga atkarībā no CC un CT tikai 1. un 2. diagnostiskās grupas gadījumā (attiecīgi $p < 0,001$ un $p < 0,028$). 3., 4. diagnozei un kontroles grupai vidējo Hcy līmeņu starpība atkarībā no CC un CT nav statistiski nozīmīga (attiecīgi $p < 0,28$ un $p < 0,43$).

Diagnostisko grupu pacientu sadalījums atkarībā no *MTHFR* C677T gēna polimorfisma ir attēlots 4.3. tabulā.

MTHFR C677T gēna polimorfisms diagnostiskajās grupās

Diagnostiskā grupa	MTHFR C677T	
	CC	CT
	Pacientu skaits	Pacientu skaits
Nepārtrauktas norises paranoīdā šizofrēnija	10	7
Epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija un šizoafektīvi traucējumi	16	19
Vienkāršā šizofrēnija un šizotipiski traucējumi	9	19
Afektīvie traucējumi	5	13
Kontroles grupa	38	38

Sadalot izlasi pēc piecām diagnozēm un diviem gēniem, no kuriem iegūtas 10 grupas, vidējie Hcy līmeņi tika salīdzināti izmantojot, t-testu. Zemāk redzamajā tabulā (4.4. tabulā) ir redzamas diagnostisko grupu un kontroles grupas pacientu Hcy līmeņu atšķirības, kas noteiktas ar t-testu.

Vidējo vērtību starpība un starpību statistiskais nozīmīgums diagnostiskajās grupās, ņemot vērā genotipa veidu

Diagnostiskā grupa	1. Nepārtrauktas norises paranoīdā šizofrēnija		2. Epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija un šizoafektīvi traucējumi		3. Vienkāršā šizofrēnija un šizotipiski traucējumi		4. Afektīvie traucējumi		5. Kontroles grupa	
			CC	CT	CC	CT	CC	CT	CC	CT
1.			-0,77	1,61	1,89	6,96	-1,85	5,19	3,48	9,09
2.					2,66	5,35	-1,08	3,58	4,26	7,48
3.										
							-3,74	-1,77	1,59	2,13
4.										
									5,33	3,90
5.										

Ja t-testos starpības ir statistiski nozīmīgas, tad tās tabulā izceltas **treknrakstā**, turpretī, ja nav statistiski nozīmīga Hcy līmeņu starpība, tad – **zilā krāsā**.

Tabulā rindā un kolonnā norādītās diagnozei atbilstošās vidējās Hcy līmeņu starpības, ņemot vērā CC vai CT genotipu. Ja t-testos starpības ir statistiski nozīmīgas, tad tās tabulā izceltas treknrakstā, turpretī, ja nav statistiski nozīmīga Hcy līmeņu starpība, tad – zilā krāsā.

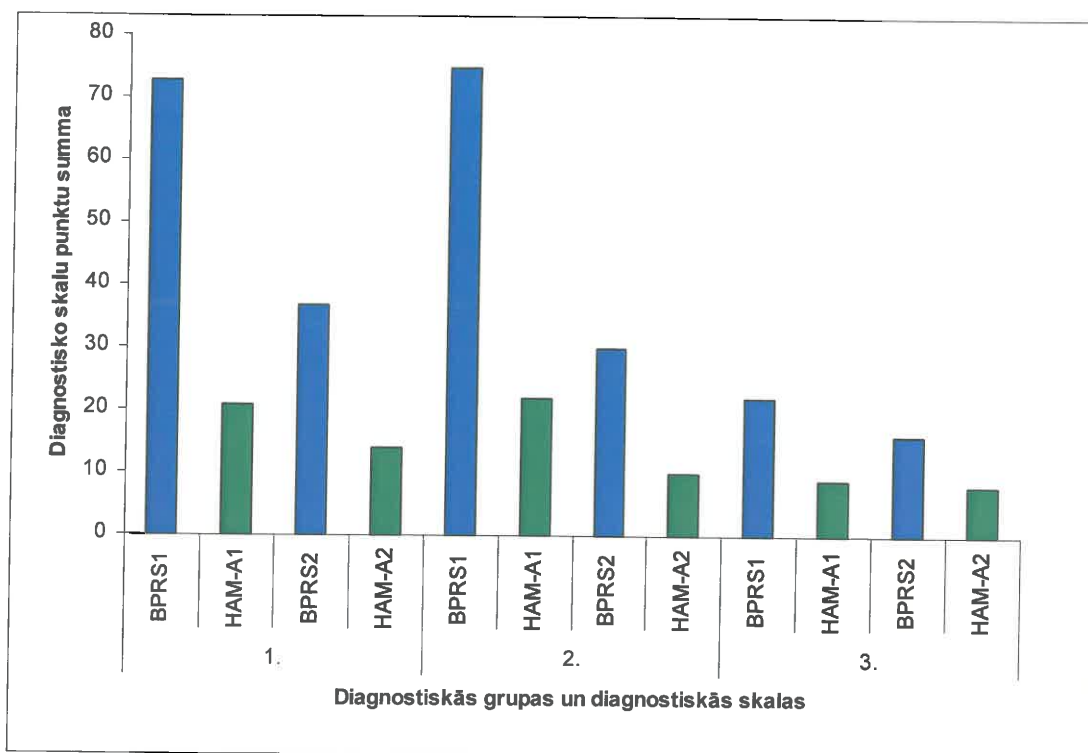
3. diagnožu grupas (vienkāršā šizofrēnija un šizotipiskie traucējumi) Hcy līmeņa vidējais vismazāk no visām diagnozēm atšķiras no kontroles grupā novērotā

vidējā. Jāatzīmē, ja ar CC genotipu šī starpība nav statistiski nozīmīga, tad ar CT genotipu, lai arī vidējo starpība ir salīdzinoši ar starpībām citām diagnozēm un kontroles grupai vismazākā, tomēr tā ir statistiski nozīmīga. Pārējām trīs diagnostiskām grupām – 1. (nepārtrauktas norises paranoīdā šizofrēnija), 2. (epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija un šizoafektīvie traucējumi) un 4. (afektīvie traucējumi), Hcy vidējo starpība ar kontroles grupu ir pozitīva un statistiski nozīmīga pie abiem genotipiem - CC un CT.

3. un 4. diagnostiskajās grupās (vienkāršā šizofrēnija, šizotipiski traucējumi un afektīvie traucējumi) Hcy vidējā līmeņu starpība pēc CT genotipa nav statistiski nozīmīga, vienlaikus pēc CC genotipa šī starpība ir statistiski nozīmīga, t.i., ar 4. diagnostisko grupu (afektīviem traucējumiem) un CC genotipu tas ir augstāks nekā ar 3. diagnostisko grupu (vienkāršā šizofrēnija un šizotipiski traucējumi) un CC genotipu. Turpretī, visām pārējo diagnožu kombinācijām ar CC genotipu - 1. un 2., 1. un 3., 1. un 4., 2. un 3., 2. un 4., Hcy līmeņa vidējās starpības nav statistiski nozīmīgas.

Ar diagnostiskām grupām 1. (nepārtrauktas norises paranoīdā šizofrēnija) vai 2. (epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija un šizoafektīvie traucējumi) un CT genotipu, vidējais Hcy līmenis ir augstāks kā ar 3. vai 4. diagnostiskai grupai un CT genotipu – atbilstošās vidējo Hcy līmeņu starpības ir statistiski nozīmīgas. Tajā pašā laikā, vidējo Hcy līmeņu starpība 1. un 2. diagnostiskās grupas gadījumā ar CT genotipu nav statistiski nozīmīga, tāpat kā iepriekš minētajā CC genotipa gadījumā. Tomēr tas nenozīmē, ka Hcy līmeņu starpība 1. un 2. diagnostiskās grupas gadījumā arī nav statistiski nozīmīga, jo, kā iepriekš tika parādīts, tieši 1. un 2. diagnostiskās grupas gadījumā Hcy līmenis ir augstāks ar CT genotipu, salīdzinājumā ar CC genotipu.

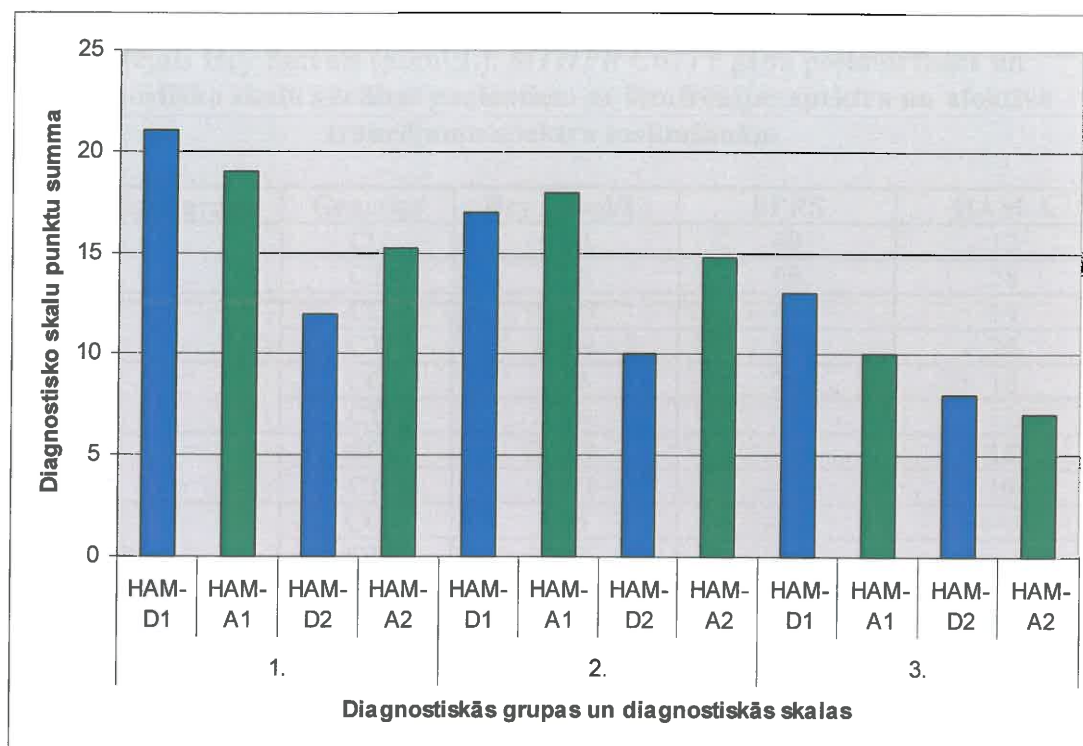
4.5. attēlā ir atspoguļota šizofrēnijas un šizofrēnijas spektra saslīmšanu pacientu novērtēšana pēc diagnostiskajām skalām. Redzams ir tas, ka pirmo divu diagnostisko grupu pacientiem vērojama daudz izteiktāka gan šizofrēniskā, gan afektīvā simptomātika. Taču vērojams arī, ka pēc ārstēšanas tā ievērojami mazinās. Taču 3. diagnostiskās grupas pacientiem (vienkāršā šizofrēnija un šizotipiskie traucējumi) tā mazinās minimāli.



4.5. attēls. Diagnostisko skalu rādītāji pacientiem ar šizofrēnijas spektra saslimšanām

- 1 – Paranoīda šizofrēnija – nepārtrauktas norises
- 2 – Paranoīda šizofrēnija – epizodiska ar reziduālām parādībām un šizoafektīvi traucējumi
- 3 – Vienkāršā šizofrēnija un šizotipiskie traucējumi
- BPRS-1 – iestājoties stacionārā
- BPRS-2 – izrakstoties no stacionāra
- HAMA-1 – iestājoties stacionārā
- HAMA-2 – izrakstoties no stacionāra
- Hcy-1 – Hcy līmenis ($\mu\text{mol/L}$) iestājoties stacionārā
- Hcy-2 – Hcy līmenis ($\mu\text{mol/L}$) izrakstoties no stacionāra

4.6. attēlā ir atspoguļota pacientu grupa ar afektīvo traucējumu spektra saslimšanām. Pēc Hamiltona depresijas skales mērīta depresijas saslimšanas izteiktības / smaguma pakāpe, bet pacientu trauksmes līmenis noteikts ar Hamiltona trauksmes skales palīdzību. Ir redzams, ka smagāka vispārējā saslimšanas aina (gan depresīvā simptomātika, gan trauksme) ir 1. un 2. diagnostiskās grupas pacientiem (depresija ar trauksmi un jaukti afektīvi traucējumi). Turpretim 3. diagnostiskajā grupā (depresija bez trauksmes) diagnostisko skalu rādītāji ir zemāki, saslimšana noris mazāk izteikti.



4.6. attēls. Skalu rādītāji pacientiem ar afektīvo traucējumu spektra saslimšanām

1. Depresija ar trauksmi
 2. Jaukti afektīvi traucējumi
 3. Depresija bez trauksmes
- HAM-D1 –HAM-D pirms terapijas uzsākšanas
HAM-A1- HAM-A pirms terapijas uzsākšanas
HAM-D2 –HAM-D pēc ārstēšanas
HAM-A2 - HAM-A pēc ārstēšanas

Pēc dotās tabulas (4.5. tabula) ir redzams, ka Hcy līmenis ir augstāks pirmo divu šizofrēnijas diagnostisko grupu pacientiem, kuriem ir CT genotips. Šīm pacientu grupām bija vērojami arī augstāki diagnostisko skalu rādītāji, kas norāda to, ka šo grupu pacientiem šizofrēnijas saslimšana norit smagāk, bija izteikti augstāki arī Hamiltona trauksmes skalas rādītāji, kas norāda, ka saslimšana noris ar izteiktu afektīvo piesātinājumu, trauksmi.

Šizofrēnijas pacientiem ar CC genotipu diagnostisko skalu un Hcy līmeņa rādītāji bija būtiski zemāki.

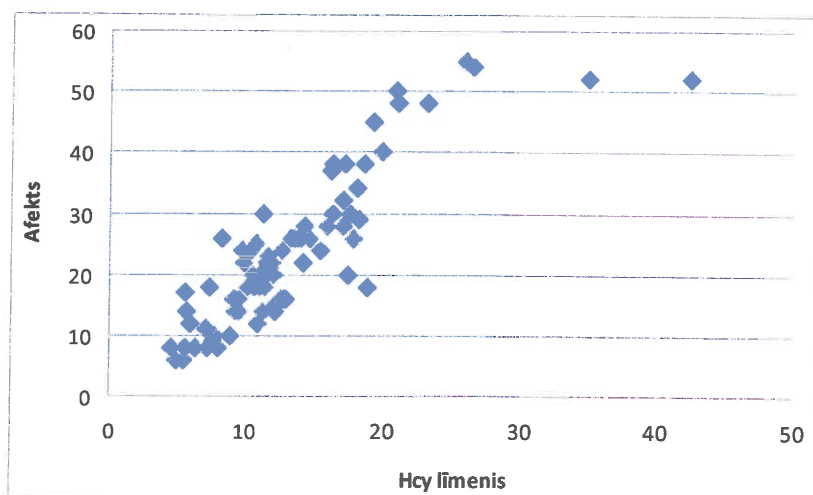
Vidējais Hcy līmenis ($\mu\text{mol/L}$), *MTHFR* C677T gēna polimorfisms un diagnostisko skalu vērtības pacientiem ar šizofrēnijas spektra un afektīvo traucējumu spektra saslimšanām

Diagnostiskā grupa	Genotips	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	BPRS	HAM-A
1.	CC	9,03	40	12
	CT	17,6	90	28
2.	CC	10,27	45	14
	CT	14,01	86	26
3.	CC	7,26	20	10
	CT	8,96	28	12
4.	CC	11,47	-----	18
	CT	11,71	-----	19
5.	CC	6,35	-----	-----
	CT	7,62	-----	-----

Kā redzams 4.7. attēlā – ir analizēta Hcy līmeņa saistība ar afekta izteiktības pakāpi, kas noteikta pēc Hamiltona trauksmes skalas šizofrēnijas pacientiem. Šeit ir divi kvalitātes kritērijiem neatbilstoši novērojumi, kurus tālāk neanalizējam. Rezultātā no sākotnējās izlases ar 81 novērojumu paliek 79 novērojumi.

Grafiski redzams, ka sakarība starp Hcy līmeni un afektu ir pozitīva, tas nozīmē, ka varam izvirzīt hipotēzi, ka pie augstāka Hcy līmeņa afekta līmenis ir augstāks. Lai pārbaudītu šīs sakarības ciešumu tiek veikta korelācijas analīze.

Pēc dotā attēla (4.7. attēls) var secināt, ka pacientiem, kuriem izteiktāks afektīvais piesātinājums (īpaši trauksmes līmenis), kas mērīts pēc HAM-A skalas, konstatēts arī augstāks Hcy līmenis.



4.7. attēls. Vidējais Hcy līmenis ($\mu\text{mol/L}$) un afekta līmenis (pēc HAM-A – punktu skaits) diagnostisko grupu pacientiem

Korelācijas analīze apstiprina iepriekš izvirzīto hipotēzi. Sakarība starp Hcy līmeni un afekta līmeni ir ļoti cieša (korelācijas koeficients ir 89%), un šī sakarība ir vienādi vērsta (4.6. tabula).

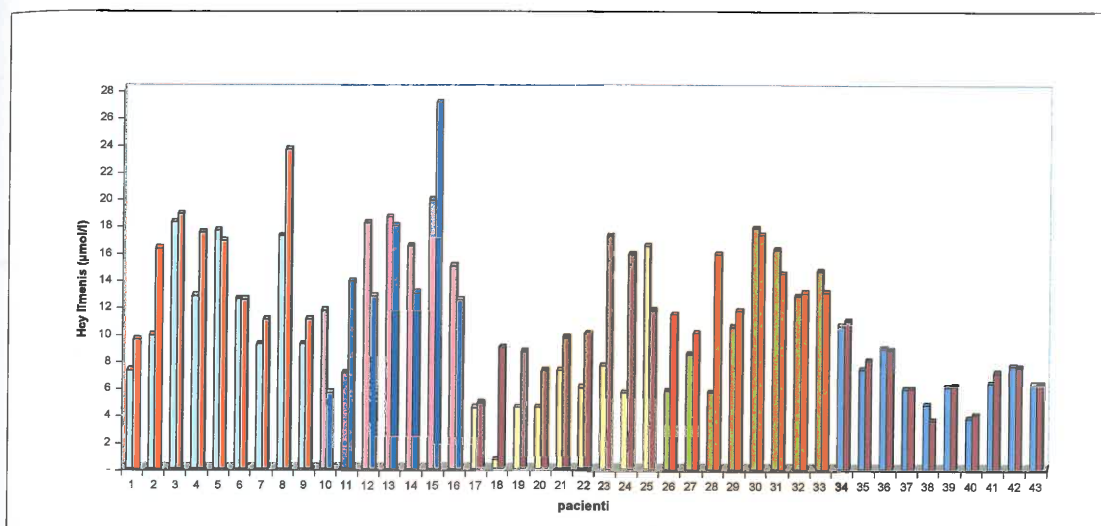
4.6. tabula

Hcy līmeņa un afekta (pēc HAM-A) korelācijas analīze

Rādītāji		Afekts
Hcy līmenis	Pārsona korelācija	0,890**
	p-vērtība (abpusēja)	0,001
	Novērojumu skaits	79

** . Korelācija ir statistiski nozīmīga pie 1% ticamības līmeņa

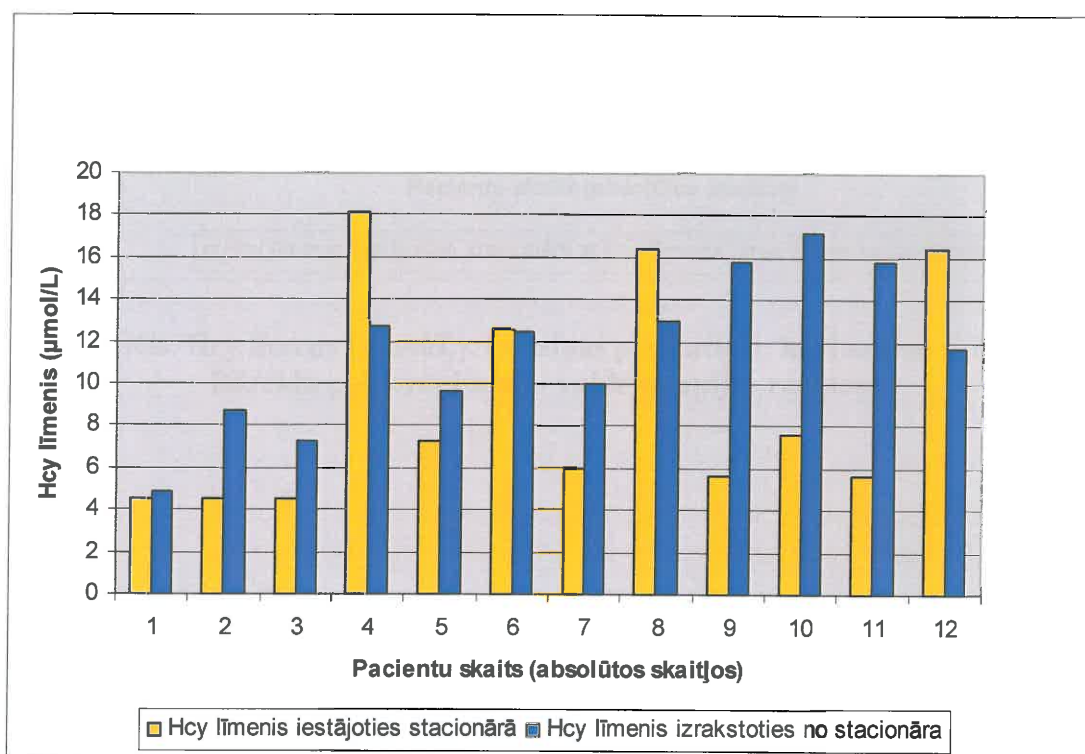
Dinamikā Hcy līmenis tika noteikts 43 pacientiem (4.8. attēls). No iegūtajiem rezultātiem var secināt, ka Hcy līmenis dinamikā nedaudz paaugstinās praktiski visu diagnostisko grupu pacientiem. Tikai kontroles grupā vērojams, ka Hcy līmenis ir nemainīgs. Visvairāk Hcy līmenis paaugstinās 1. diagnostiskajā grupā. To var skaidrot ar šīs grupas pacientu klīniskās ainas un terapijas specifiku. Pacienti saņem saslimšana norit smagi, paasinājumi ir ilgstoši, remisijas nepilnas. Pacienti saņem masīvu, kombinētu psihofarmakoterapiju gan stacionārā, gan ambulatori. Domājams, ka šis apstāklis arī ir tas, kas nosaka Hcy līmeņa pieaugumu dinamikā.



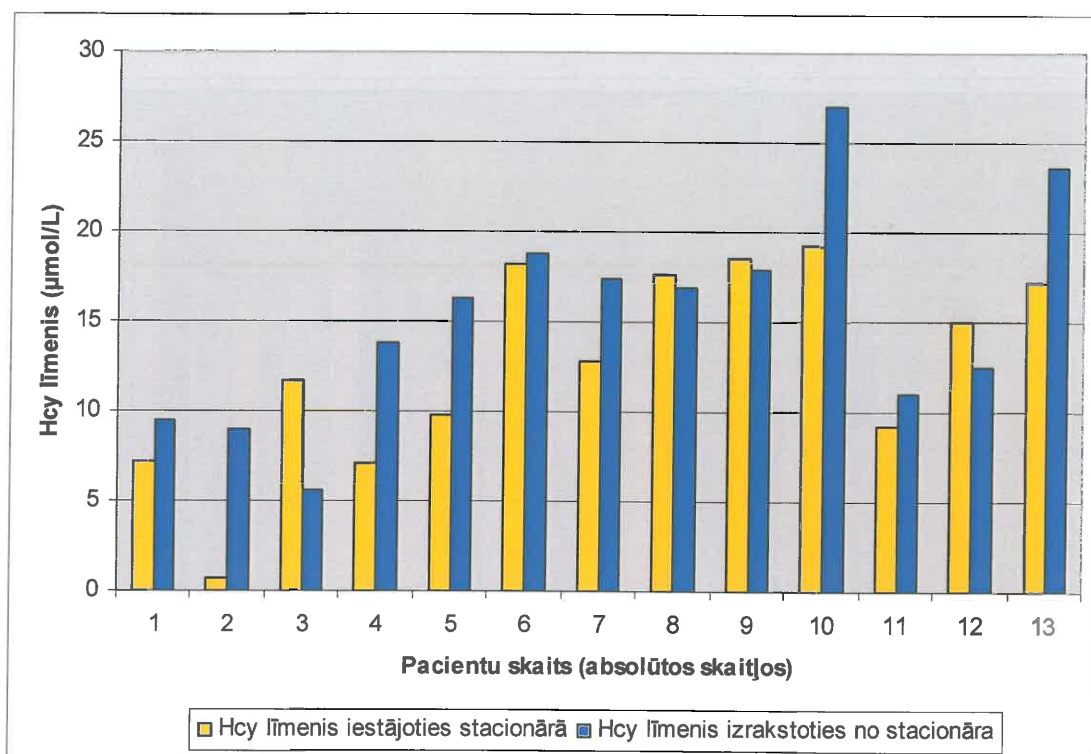
4.8. attēls. Hcy līmeņa izmaiņas dinamikā

- Hcy 1 - 1. diagnostiskajai grupai - pacienti 1-9 ($r=0,82$ – cieša korelācija; $p<0,01$)
- Hcy 2 - 1. diagnostiskajai grupai
- Hcy 1 - 2. diagnostiskajai grupai - pacienti 10-16 ($r=0,56$ – vidēji cieša korelācija; $p<0,4$ nav vērā ņemama)
- Hcy 2 - 2. diagnostiskajai grupai
- Hcy 1 - 3. diagnostiskajai grupai - pacienti 17-25 ($r=0,33$ – vāja korelācija; $p<0,01$)
- Hcy 2 - 3. diagnostiskajai grupai
- Hcy 1 - 4. diagnostiskajai grupai - pacienti 26-33 ($r=0,47$ – vidēji cieša korelācija; $p<0,04$)
- Hcy 2 - 4. diagnostiskajai grupai
- Hcy 1 - 5. diagnostiskajai grupai - pacienti 34-43 ($r=0,97$ – cieša korelācija; $p<0,01$)
- Hcy 2 - 5. diagnostiskajai grupai

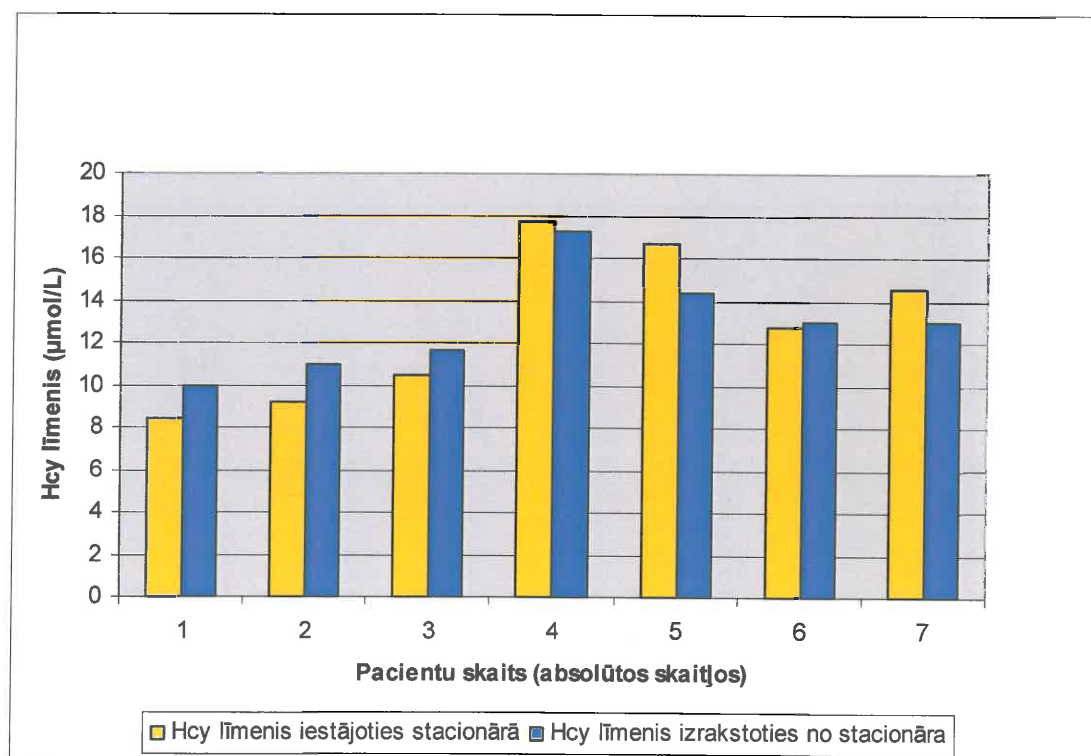
Sekojošos attēlos (4.9-4.12. attēli) ir atspoguļota Hcy līmeņa izmaiņas dinamikā, veicot atkārtotas analīzes. Pirmo reizi Hcy līmenis tiek noteikts, iestājoties stacionārā, pirms medikamentozās terapijas uzsākšanas. Otrā reizi tā līmenis tiek noteikts pēc ārstēšanas kursa, kad pacients no stacionāra tiek izrakstīts. Ir redzams, ka Hcy līmenis nemazinās un pat pieaug šizofrēnijas pacientiem, kuri terapijā saņem gan antipsihotisko medikamentu monoterapiju, gan politerapiju. Mazāk Hcy līmeni ietekmē afektīvo traucējumu spektra pacientiem nozīmētie antidepresīvie medikamenti. Bet kontroles grupā, kur medikamentozo terapiju nesaņem, Hcy līmeņa atšķirības netiek novērotas.



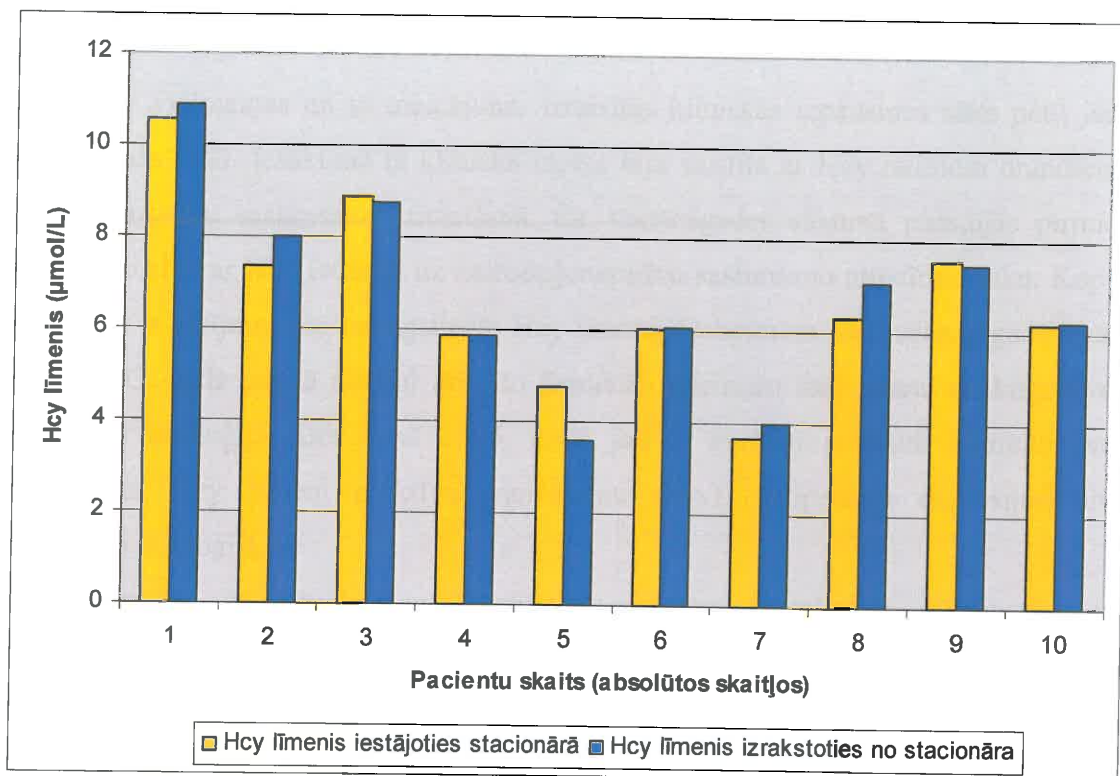
4.9. attēls. Hcy līmeņa ($\mu\text{mol/L}$), izmaiņas pacientiem, kuri saņem atipisko neiroleptisko līdzekļu monoterapiju



4.10. attēls. Hcy līmeņa (µmol/L), izmaiņas pacientiem, kuri saņem psihotropo līdzekļu politerapiju un / vai ir terapijas rezistence



4.11. attēls. Hcy līmeņa (µmol/L) izmaiņas pacientiem, kuri saņem antidepresīvo medikamentu monoterapiju



4.12. attēls. Hcy līmeņa ($\mu\text{mol/L}$) izmaiņas pacientiem, kuri medikamentozo terapiju nesāņem

5. DISKUSIJA PAR DARBĀ IEGŪTIEM REZULTĀTIEM

Hcy vielmaiņas un tā traucējumu izraisītās klīniskās izpausmes sāka pētīt jau 1980-to gadu vidū. Iesākumā tā klīniskā izpēte bija saistīta ar Hcy radītiem draudiem sirds - asinsvadu saslimšanu izraisīšanā. Šīs tūkstošgades sākumā parādījās pirmie pētījumi saistībā ar Hcy ietekmi uz neirodeģeneratīvo saslimšanu attīstības risku. Kopš 2002. gada ir pētījumi par paaugstinātu Hcy līmeni Alcheimera saslimšanas gadījumā, bet no 2003. gada par tā nozīmi arī citu demenci veicinošo saslimšanu un kognitīvo traucējumu etioloģijā. Bet kopš 2005. gada jau ir vairāku pētījumu rezultāti par paaugstinātu Hcy līmeni afektīvo traucējumu (BAT, unipolāras depresijas) un šizofrēnijas etioloģijā.

Joprojām šizofrēnijas un šizofrēnijas spektra traucējumu diagnostika ir problemātiska, jo nepastāv specifiski laboratoriski izmeklējumi, lai tos diagnosticētu. Šizofrēnijas diagnostikai vienmēr vispirms balstās uz klīniskajām pazīmēm - specifiskajiem negatīvajiem simptomiem: autisms, emocionāls blāvums, aktivitātes mazināšanās, savdabīgas domāšanas izmaiņas. Izšķirošais kritērijs visu šizofrēnijas formu gadījumā ir dinamikas kritērijs, kas raksturojas ar progresējošu gaitu un kvalitatīvi jaunu simptomu parādīšanos, to psihopatoloģiskā diapazona paplašināšanos un ar augstāk minēto negatīvo simptomu pieaugumu [117].

Tiek pētīti dažādi bioloģiskie marķieri, meklējot jaunas, daudz drošākas šizofrēnijas saslimšanu apstiprinošas analīzes, izmeklējumus. Kā viens no šādiem marķieriem tiek minēts arī Hcy.

Taču šobrīd veiktajos pētījumos vēl nav pārliecinoši pierādīta Hcy loma psihisko traucējumu izcelsmē. Veiktie pētījumi uzrāda daļējas, epizodiskas un reizēm pat klīniski neizteiktas korelācijas starp hiperhomocisteinēmiju un psihiskām saslimšanām. Ne vienmēr paralēli veiktajos vai atkārtotos pētījumos šīs korelācijas apstiprinās.

Pētījuma mērķis bija noskaidrot Hcy lomu šizofrēnijas spektra traucējumu gadījumā, kā arī noteikt medikamentu ietekmi uz Hcy līmeņa izmaiņām.

Saskaņā ar darba uzdevumiem, rezultāti ir iegūti, sistematizēti un statistiski apstrādāti. Tika pētīti 118 bērnu psihiatrijas klīnikas pacienti, gan ar šizofrēnijas, gan afektīvo traucējumu saslimšanām. Kontroles grupā tika iekļauti 94 bērni un pusaudži. Latvijā pirmo reizi ir veikts pētījums bērnu psihiatrijā par šizofrēnijas un afektīvo traucējumu spektra saslimšanu iespējamo etioloģiju, saslimšanas gaitu un prognozi.

Pagaidām vēl praktiski nav pētījumu par hiperhomocisteinēmiju saistībā ar psihiskiem traucējumiem bērnu psihiatrijā. Ir atsevišķi pētījumi ar skaitliski nelielām pacientu grupām par Hcy līmeņa saistību ar šizofrēnijas saslimšanu pusaudžiem (vecumā no 14-21 gadiem). Tika konstatēts, ka Hcy līmenis ir augstāks šizofrēnijas pacientu grupā, nekā kontrolgrupā. Bet šī sakarība bija vērojama gandrīz tikai attiecībā uz zēniem [144].

Līdz šim aprakstītajos pētījumos norādīts, ka paaugstinātu Hcy līmeni biežāk vēro sievietēm ar depresiju vai BAT, bet vīriešiem ar šizofrēniju [145]. Pētījumā konstatēja, ka Hcy līmenis ir paaugstināts vienādi BAT un šizofrēnijas gadījumā. Zināms, ka no psihiskajiem traucējumiem sievietēm biežāk vērojami garastāvokļa un trauksmes saslimšanas, bet vīriešiem, biežāk nekā sievietēm, sastopama šizofrēnijas vai šizofrēnijas spektra traucējumi / saslimšanas. Šis fakts vedina domāt, ka Hcy nav specifisks šizofrēnijas vai afektīvo traucējumu marķieris, bet gan vispārējs psihisko traucējumu marķieris.

Tāpēc pētījumā tika iekļauti gan pacienti ar šizofrēniju, gan depresīviem traucējumiem. Ir pierādīts, ka daudzas bioloģiskas atradnes šizofrēnijai un garastāvokļa traucējumiem ir līdzīgas. Taču saslimšanas klīniskā aina, gaita un terapija būtiski atšķiras.

Pacientiem ar nepārtrauktas norises paranoīdo šizofrēniju saslimšana sākusies jau pirms vairākiem gadiem, anamnēzes ilgums bieži pārsniedza 3 gadu robežu. Saslimšanas sākums polimorfs.

Pētījumā šī diagnostiskā grupa skaitliski ir vismazākā, tas izskaidrojams divējādi. Pirmkārt, paranoīdā šizofrēnija bērnu vecumā sastopama reti. Otrkārt, pacienti ar šo šizofrēnijas formu ātri invalidizējas, viņiem tiek nozīmēta psihotropo medikamentu politerapija. Daudzi no šiem pacientiem nonāk pansionātos un hronisko slimnieku stacionāros, tāpēc pilsētas akūtā psihiatrijas nodaļā tiek stacionēti reti.

Pusaudži bieži pēdējā gada laikā pirms pirmās psihotiskās epizodes norobežojās no sabiedrības, neapmeklēja vairs ārpusskolas nodarbības, pasākumus, kas kādreiz interesēja, zaudēja agrākos draugus. Jaunāka vecuma bērniem anamnēzē var būt novērojams, ka sākotnēji uzstādīta bērnišas autisma diagnoze, bet, gadiem ejot, saslimšana progresē, un ap 10 gadu vecumu tiek diagnosticēta šizofrēnija.

Pacientiem raksturīga bieža stacionēšana psihiatriskajā stacionārā (vidēji 1-2 reizes gadā), raksturīgas ilgas stacionēšanas (vidēji 4 – 12 nedēļas), anamnēzē viņi ir saņēmuši dažādas antipsihotisko medikamentu (gan tipisko, gan atipisko) kombinācijas,

tomēr, neskatoties uz to, pilna remisija nav novērota. Sakarā ar to, ka šīs grupas pacientiem bieži terapijā tiek nozīmēts vairāk nekā viens antipsihotiskais medikaments, novēro blakusparādības - endokrīnās sistēmas blakusparādības (ķermeņa svara pieaugums, hiperprolaktinēmija, menstruāciju traucējumi meitenēm, dislipidēmija), kardioloģiskas blakusparādības (bradikardija, QTc intervāla pagarināšanās), kā arī ekstrapiramidālās sistēmas traucējumi (parkinsonisms, akatīzija, akūta distoniska reakcija).

Literatūrā aprakstīts, ka nepārtraukti noritošas paranoīdās šizofrēnijas sākums ir pakāpenisks, pieaug emocionālie traucējumi (emocionāls aukstums, sociālo kontaktu vājināšanās, interešu mazināšanās), psihiska rigiditāte. Pirmskolas un jaunākā skolas vecuma bērniem dominē attiecību idejas, kas raksturojas ar izteiktu aizdomīgumu un neuzticēšanos, „murgainu noskaņojumu”, bet kas nav līdz galam noformulējams ar vārdiem. „Murgains noskaņojums” visbiežāk rodas pret vecākiem, pret kuriem bērns sāk izturēties naidīgi, ar neuzticēšanos. Pakāpeniski rodas tendence uz murgu robežu paplašināšanos, jaunu personu iesaistīšana murgu fabulā. Tālāk seko atsevišķu dzirdes halucināciju parādīšanās, epizodiski rudimentāri psihiskie automātismi, vēl vēlāk - rudimentāras dzirdes pseidohalucinācijas [117].

Agrīni novēro stabilas vienpusīgas intereses. Sākumā tas parādās kā tieksme uzdot īpašus („filozofiskus”) jautājumus, veidot stereotipiskas spēles ar spēles priekšmetu shematizāciju, tieksmi uz neparastu kolekcionēšanu (ziepes, tukšas kārbas utt.).

Vienpusīgu interešu esamība ir raksturīga paranojāliem stāvokļiem [120].

Sākumskolas vecumā parādās murgainas depersonalizācijas elementi, it kā pārvēršanās savos iedomu tēlos. Bērni sevi iedomājās kā „pulksteņa mehānismu”, „trolejbusu”, multiplikācijas filmu varoni un uzvedās atbilstoši savam iedomu tēlam. Ir traucēta kritika par savu uzvedību. Saslimšanas paasinājuma laikā rodas atsevišķas izsekošanas, indēšanas idejas, daudzos gadījumos - lieluma idejas. Uztveres traucējumi novērojami reti. Dažiem pacientiem var rasties atsevišķas rudimentāras dzirdes halucinācijas.

Halucināciju (vai halucinatori - murgainā) paranoīdās šizofrēnijas variantā no paša sākuma dominē uztveres traucējumi, klīniskā ainā vadošo lomu ieņem pārlietu tēlainā fantazēšana. Novēro arī psihiskos automātismus, depersonalizāciju, Kandinska-Klerambo sindroma formēšanos (psihisko automātismu sindroms). Vēlākajās saslimšanas fāzēs daudziem bērniem rodas rudimentāri parafrēni traucējumi. To

gadījumā fantastiskie izteicieni iegūst lieluma raksturu („es kļūšu par Dievu, valdnieku” utt.). Šīs idejas kļūst noturīgas, pazūd kritika, bērna uzvedība atbilst iedomātajam paštēlam [117].

Nepārtraukti noritošā paranoīdā šizofrēnija pusaudžiem raksturojās ar to, ka attiecību idejas parasti saistās ar dismorfofobiskām murgu idejām. Daudzos gadījumos var atzīmēt tendenci uz murgu sistematizāciju: pacienti mēģina loģiski pamatot murgu idejas. Pubertātes vecumam raksturīgs veidot visaptverošu murgainu pasaules uzskatu, antagonismu - naidīgumu pret visiem cilvēkiem. Bieži rodas antipātijas pret tuviniekiem, īpaši pret māti. Pusaudži kļūst naidīgi, agresīvi, nereti cenšas pamest vecāku māju. Citi atkal, līdz ar murgu ideju parādīšanos, kļūst daudz noslēgtāki, pilnībā novēršas no bērnu kolektīva, vairās no cilvēkiem, neiziet uz ielas, aizklāj logus. Slimības gaitā rodas indēšanas un iedarbības idejas [117].

Kopumā nepārtraukti noritošā paranoīdā šizofrēnija raksturojās ar tendences trūkumu uz spontānām remisijām, pakāpenisku murgu un halucinatoro traucējumu paplašināšanos, psihisko automatismu pievienošanos, negatīvo simptomu pieaugumu - emocionāls aukstums, psihiska rigiditāte, produktivitātes mazināšanās, iepriekšējo interešu zušana [3].

Epizodiskas norises šizofrēnija ar progredientu gaitu parasti sākas pusaudžu vecumā. Sākums visbiežāk izteikts, to pavada arī afektīvas svārstības - depresīvas vai jaukts afektīvs stāvoklis. Laiks no saslimšanas epizodes sākumam līdz nonākšanai stacionārā salīdzinoši īss - nedēļas līdz mēnesis.

Pirmās apskates laikā klīniskās ainas priekšplānā parasti novērojama izteiktāka afektīvā simptomātika - pacienti nomākti, raud, grūtības pastāstīt par savu saslimšanu. Biežāk nonākšanu stacionārā veicina mācīšanās grūtības, pacienti nespēj vairs iegaumēt un reproducēt lasīto, pieaug uzmanības koncentrēšanas grūtības. Pacienti savu stāvokli apraksta kā „neskaidru sajūtu galvā”, ko tuvāk nevar paskaidrot. Nereti pēdējās nedēļas laikā novēro arī miega un apetītes traucējumus. Reizēm pacientiem saslimšana sākās ar nepatīkamām, mokošām sajūtām visā ķermenī - tirpoņu, sirdsklauvēm, galvas reiboņiem, migrējošu sāpju sajūtu ekstremitātēs, trauksmi, subdepresīvu garastāvokli.

Dotajai šizofrēnijas formai piemīt nepārtraukti noritošās un rekurenti noritošās šizofrēnijas raksturiezīmes. Tās progredientuma pakāpe var būt dažāda. Klīniskā aina būtiski atšķiras dažāda vecuma bērniem [117].

Pirmā paasinājuma klīniskā aina raksturojas ar neirozēm līdzīgu simptomātiku (bailes, uzmācīgas kustības un darbības), psihopātveida stāvokļiem un afektīviem

traucējumiem adinamiskas depresijas veidā vai ar atipiskiem hipomaniakāliem stāvokļiem, kas izpaužas ar dziņu izbrīvēšanos, daudzrunību, agresivitāti. Atkārtotiem saslimšanas uzliesmojumiem jau ir daudz sarežģītāka psihopatoloģiskā struktūra, ir izteiktāki un ilgstošāki afektīvie traucējumi, un tiem pievienojās neizvērsti murgi [120].

Daļai bērnu dominē depresīvs garastāvoklis ar rudimentāriem akūto tēlaino murgu elementiem, kuru tematika galvenokārt ir sekojoša - attiecību idejas, izsekošanas, īpašas nozīmes idejas un arī dzirdes halucinācijas. Citiem novēro hipomaniakālu afektu ar murgiem līdzīgām fantāzijām, dziņu izbrīvēšanos, agresivitāti. Personības izmaiņas novērojamas pārsvarā emocionāla defekta veidā. Remisijas parasti ir nepilnas, paliek bailes, rudimentāras attiecību un izsekošanas idejas [117].

Epizodiskas norises šizofrēnijai pusaudžu vecumā arī ir klīniskās ainas īpatnības. Reizēm psihotiskā simptomātika attīstās uz iepriekšējas glēvi noritošas šizofrēnijas ar neirozēm līdzīgu ainu, kā arī iepriekš var būt novērojami psihopātveida traucējumi ar patoloģisku fantazēšanu. Šajos gadījumos psihotiskie traucējumi var būt neizteikti ar dominējošu afektīvi - murgainu ainu. Dažreiz tos var pavadīt arī hipomaniakāls afekts ar noslieci uz murgiem līdzīgu fantazēšanu. Saslimšanas paasinājuma brīžos patoloģiskā fantazēšana nereti tuvojās akūtiem fantastiskiem murgiem [117].

Pubertātes vecumā var novērot arī daudz izteiktākus afektīvi - murgainus stāvokļus. Šajā gadījumā saslimšanas klīniskā aina raksturojas ar izteiktu polimorfismu: murgu simptomātika pēc akūtas paranojas tipa, prevalē idejas par fizisku kropļību, pazemināts garastāvoklis, var būt idejas par īpašu nozīmību, sensitīvas attiecību murgu idejas, izsekošanas murgi, indēšanas murgu idejas, dzirdes, garšas halucinācijas, akūtas fantastiskas murgu idejas, var būt arī jaukts paranoīds stāvoklis ar interpretatīviem murgiem (slimnieks savus murgus sīki un detalizēti pamato, radot arvien jaunus un jaunus secinājumus) un fantastiskiem murgiem, svešas izcelsmes murgiem, konfabulācijām. Remisijās raksturīgs - saglabājās reziduāli neirozēm līdzīgi psihopātveida stāvokļi, īpašas nozīmes murgu idejas, afektīvas svārstības. Personības izmaiņās novērojamas psihiskās aktivitātes samazināšanās, emocionalitātes mazināšanās. Īpaši novēro personības izmaiņas pēc akūtu fantastisku murgu epizodēm [120].

Daudz labvēlīgāks ir epizodiskas norises šizofrēnijas variants pusaudžiem, kurš noris ar murgainu un katatonu simptomātiku, ko novēro uz izmainītas personības fona, kas raksturojās ar emocionālu blāvumu, samazinātu psihisko aktivitāti, interešu

mazināšanos, autisma iezīmēm. Akūtā epizode attīstās samērā ātri. Uz afektīvo traucējumu fona, biežāk depresīva, rodas akūti tēlaini murgi un katatoni traucējumi. Katatoni traucējumi izpaužas kā ehopraksija, grimasēšana, impulsīvas kustības, stereotipi žesti. Murgaini izteicieni hipohondriskā, dizmorfofobiskā rakstura, izsekošanas idejas ir absurda rakstura. Bieži novēro fiziskās metamorfozes murgus, senestopātības un taktilās halucinācijas. Psihozes kulminācijas brīdī attīstās iedarbības murgu idejas, izteikti katatoni traucējumi, psihiskie automātismi. Pēc tam seko procesa stabilizācija ar katatoniem traucējumiem, fragmentārām rudimentārām defekta iezīmēm [120].

Ar šizoafektīviem traucējumiem saslimst pēc pubertātes laikā, saslimšana attīstās diezgan strauji - dažu nedēļu vai mēnešu laikā. Lielākai pacientu daļai klīniskās ainas priekšplānā novēroja afektīvus traucējumus – gan depresīvus, gan jauktus afektīvus stāvokļus. Parasti pacienti līdz šizoafektīvo traucējumu uzstādīšanas laikam tikuši iepriekš hospitalizēti 1-2 reizes, taču reizēm diagnoze tiek uzstādīta jau pirmajā hospitalizēšanas epizodes laikā. Kā sākotnējās diagnozes parasti kļūdaini tiek uzstādītas - depresīvi traucējumi, bipolāri afektīvi traucējumi, uzvedības traucējumi. Atsevišķos gadījumos premorbīdā var novērot epizodisku alkohola lietošanu un smēķēšanu, klaiņošanu. Intelekta līmenis pacientiem ir labs, mācās pēc vispārīzglītojošās skolas programmas.

Otrajā diagnostiskajā grupā apvienoju bērnus un pusaudžus ar epizodiskas norises paranoīdo šizofrēniju un pacientus ar šizoafektīvajiem traucējumiem. Dotie traucējumi vienā diagnostiskā grupā tika apvienoti tāpēc, ka šajā grupā iekļautajiem pacientiem šizoafektīvie traucējumi izpaudās ar izteiktu šizodominanto simptomātiku, tāpēc pēc klīniskām izpausmēm, gaitas un ārstēšanas bija tuvāki epizodiskas norises šizofrēnijai, nevis afektīvajiem traucējumiem.

Šizoafektīviem traucējumiem raksturīgi periodiski paasinājumi periodi, kuri raksturojas ar endogēna rakstura cirkulāriem afektīviem traucējumiem (depresīvi, maniakāli, jaukti) un izcelsmes ziņā ar afektu nesaistītiem psihotiskiem traucējumiem (murgi, halucinācijas) [64]. Mūsu pētījumā iekļautiem pusaudžu vecuma pacientiem šizoafektīvo traucējumu diagnoze tika uzstādīta pirmās saslimšanas epizodes laikā, pamatojoties uz šizodominantās simptomātikas esamību. To, kuram traucējumu lokam (šizofrēnijas vai afektīvajiem) nākotnē vairāk tuvosies saslimšana, rādīs remisijas kvalitāte un slimības norise.

Saslimšanai ir heterogēna struktūra - raksturīgi gan šizofrēnijas, gan afektīvie simptomi.

Novēro strauju saslimšanas sākumu, pārsvarā visiem pacientiem saslimšana sākās pusaudžu vecumā. Premorbīdā raksturīgs labs funkcionēšanas līmenis. Saslimšanas sākumu vairumā gadījumu izraisa kāds stresa notikums. Daudzu pacientu ģimenes locekļiem ir vērojami garstāvokļa traucējumi.

Doto traucējumu veidu biežāk novēroja meitenēm, un garstāvokļa traucējumi izpaudās biežāk kā bipolāras garstāvokļa svārstības, nevis tikai kā depresīva simptomātika. Pusaudžu vecuma zēniem novēro antisociālu uzvedību, situācijai neatbilstošas afektīvas reakcijas.

Kā saslimšanas grupai kopumā - šizoafektīviem traucējumiem ir labāka prognoze nekā šizofrēnijas saslimšanai, bet sliktāka nekā garstāvokļa traucējumiem [3].

Diferencējot saslimšanu, tā galvenokārt bija jāatšķir no garstāvokļa traucējumiem un šizofrēnijas. Tāpat bija arī jāizslēdz iespējamās saslimšanas organiskos cēloņus, kā arī dažādu vielu kaitīgu iedarbību.

Šizoafektīvo traucējumu gadījumā grūti paredzēt saslimšanas gaitu un iznākumu ilgākā laika periodā. Pacientiem var novērot saslimšanas gaitu, kas līdzīga epizodiskiem garstāvokļa traucējumiem, nepārtrauktas norises šizofrēnijai, kā arī dažādus citus - ne tik marginālus variantus. Jāatzīmē, ka šizofrēnijas simptomu izplatība liecina par iespējami sliktāku saslimšanas gaitu un iznākumu [120].

Vairākiem pacientiem saslimšanas sākumā novēroja dismorfisku simptomātiku - pacienti ilgstoši skatījās spogulī, pētīja savu ķermeni un seju, neapmierināti ar savu ārējo izskatu. Zēniem bija izteiktāka neapmierinātība ar savu seju, deguna un pieres formu, matiem. Sāka audzēt garākus matus, ķemmēt tos uz sejas, lai piere un deguns nebūtu redzami. Dažām meitenēm klīniskā simptomātika sākās ar anoreksijai līdzīgu simptomātiku - pārlicinātība par savu „resnumu” - palielinātu vēderu, vidukļa apkārtmēru. Tomēr izteiktu diētas ievērošanu vai badošanos nenovēroja. Pārlicinātība par sava ķermeņa nepilnību bija vērojama tikai saslimšanas pašā sākumā, pēc dažiem mēnešiem tā mazinājās un bija novērojama vairs tikai rudimentāri.

Afektīvie traucējumi - pārsvarā novērojami subdepresīvi traucējumi vai jaukts afektīvs stāvoklis. Pacientiem ar subdepresīvu afektīvu stāvokli klīnikā novēroja, ka sāk zīmēt zīmējumus - pārsvarā melnā krāsā, tajos dominē tādi tēli kā galvaskausi, asinis, dunči, asiņainas rokas utt. Pacienti sarunas laikā izvēlas runāt par nāvi un miršanu, taču

paši suicīdas domas noliedz. Jauktu afektīvu stāvokļu gadījumos garastāvokļa maiņas var būt pat vairākas reizes dienā, bez īpaša pamatojuma. Pacilāta garastāvokļa laikā pacienti aktīvi, kustīgi, skrien pa nodaļu, grib draudzēties un runāt ar citiem bērniem, iesaistīties dažādās aktivitātēs, izsaka citiem komplimentus, paaugstināta arī seksuālā interese. Garastāvokļa maiņas var būt pēkšņas - gan dažu stundu, gan dienu laikā. Pacienti noslēdzas, izvairās no kontaktiem ar citiem, visu laiku atrodas savā gultā apsegušies, raud, izsaka bezcerīgas domas un prognozes par savu dzīvi un veselības stāvokli. Reizēm izsaka arī suicīdas domas, bet nopietnu suicīdu nolūku vai plānu nav. Tai laikā saasinās arī psihotiskā simptomātika - pārliecinātība par sava ķermeņa nepilnvērtību un kroplību, brīžiem arī grēcīguma domas, vainas apziņa. Pārdzīvo sliktas attiecības ģimenē, to, ka nav vai izjukušas attiecības ar vienaudžiem. Reizēm pacientiem novēro disforiju, kā arī trauksmi.

Var būt vērojama arī senestopātiski - hipohondriskā simptomātika - izsaka sūdzības par biežām galvassāpēm, galvas reiboņiem.

Domāšanas traucējumi pēc formas - pazemināta garastāvokļa laikā pacientiem domāšana palēnināta, grūti sakopot domas, formulēt tās. Grūtības mācīties, koncentrēt uzmanību. Paaugstināta garastāvokļa laikā domāšana paātrināta, bieži saraustīta, pacienti ātri maina sarunas tematus, nebeidz vēl stāstīt ko vienu, kad jau sāk stāstīt ko citu.

Pēc izrakstīšanās no stacionāra pašsajūta laba. Nav izteikta negatīvā simptomātika. Biežāk negatīvā simptomātika saistīta ar grūtībām atgriezties ierastā sociālā vidē, kā arī ar mācīšanās un koncentrēšanās traucējumiem. Pacienti var atgriezties savā ikdienas dzīvē, spējīgi turpināt mācības skolā, nav nepieciešams noformēt mājas apmācību vai invaliditātes grupu.

Pacientiem ar vienkāršo šizofrēniju grūti noteikt precīzu saslimšanas sākuma laiku. Bieži vien izmaiņas personībā, uzvedībā vērojamas jau vairākus gadus. Stacionārā pacienti nonāk pubertātes vai pēc pubertātes vecumā. No vecāku anamnēzes ir sūdzības par konfliktsituācijām mājās vai skolā, draugu zaudēšanu, bieži arī „dīvainām interesēm” vai hobijiem. Bieži intereses kļūst vienpusīgas, piemēram, darbošanās Harija Potera fanu klubā, vai pacients, kurš tikko sācis mācīties klavieru spēli, visu laiku pavada, komponējot dažādus muzikālus fragmentus. Vienam pacientam novēroja izteiktu perfekcionismu - kopš agras bērnības teicamnieks, centies katrā uzdevumā vai problēmā ļoti iedziļināties, visu analizēt detaļās. Kopš agrīnas bērnības bijis viens no labākiem šahistiem savā vecuma grupā. Saslimšanai sākoties, pacienti vairs negrib

apmeklēt kādreiz interesējušas nodarbības, mācību stundas, bet iemeslu pateikt nevar. Citreiz atkal parādās grūtības koncentrēties, iegaumēt - nevar vairs iemācīties dotu mācību vielu tik īsā laikā kā agrāk. Ar laiku paliek apgrūtinoši konkrēti atbildēt uz uzdotiem, vienkāršiem jautājumiem, ilgi visu pārdomā. Citreiz sākas „spaidu” kustības vai pozas, kuras ir obsesīvi - kompulsīva rakstura.

Dotajai šizofrēnijas saslimšanas formai raksturīga lēna gaita ar pakāpenisku personības izmaiņu veidošanos. Saslimšanai progresējot, pieaug autiskās iezīmes, samazinās nepieciešamība pēc emocionāla kontakta. Saslimšanas gaitā dominē psihiskās attīstības disociācija ar maznozīmīgām šizoīdām izmaiņām personībā, emocionālo attiecību izmaiņas, pakāpeniska attiecību sairšana ar apkārtējiem. Produktīvā simptomātika vienkāršās šizofrēnijas gadījumā ir sindromu sastāvā, kas norāda uz salīdzinoši seklu traucējumu līmeni - neirozēm līdzīgu, paranojālu stāvokli un tiem tuvojās arī patoloģiskās fantazēšanas sindroms. Izteiktus halucinatori - paranoīdus traucējumus nenovēro, tikai paasinājuma periodos var novērot rudimentārus halucinatori - paranoīdus traucējumus. Tāpat netiek novēroti arī izteikti katatoni simptomi, kaut gan var būt manierīgums, stīvums kustībās, sastingšana atsevišķās pozās, stereotipijas un kustību automātismi [117].

Reizēm saslimšanas manifestāciju provocē infekcija, psihogēnija, kuras iemesls var būt šķiršanās ar māti, apstākļu maiņa. Novērojamie simptomi - atrautība no realitātes (autiskā simptomātika), emocionālas izmaiņas un traucējumi pārdzīvojuma viendabīgumā. No negatīviem simptomiem pirmā vietā atrodas autiskā simptomātika. Bieži novēro arī emocionālu aukstumu attiecībā uz apkārtējiem un pārmērīgu emocionālu jūtīgumu, trauslumu, ja pārdzīvojums skar viņu pašu. Bērni ir emocionāli nelīdzsvaroti, ātri satraucami [117].

Bieži laba intelektuālā attīstība saistās ar niecīgu radošo produktivitāti, interešu mazināšanos.

Reizēm novēro apetītes mazināšanos, miega traucējumus. Dažiem bērniem var novērot arī rudimentārus produktīvus traucējumus: garastāvokļa svārstības, neirozēm līdzīgas bailes, uzmācīgas darbības, depersonalizācijas parādības, patoloģisku fantazēšanu.

Uzmācīgas kustības un darbības saslimšanas sākumā parasti ir saistītas ar afektīvu komponentu, bet nākotnē tās transformējās kustību automātismos [120].

Bieži bērni kļūst ļauni un cietsirdīgi, impulsīvi, novēro agresīvu rīcību. Dažos gadījumos ļoti agrīni novēro sadistisku uzvedību - tiekšanās visu sagraut, mocīt dzīvniekus, lauzt. Tādu rīcību var uzskatīt par heboīdo izmaiņu vecuma variantu.

Jaunākā skolas vecuma bērniem vienkāršā šizofrēnija biežāk izpaužas kā hipohondrijas. Ar laiku tie var ģeneralizēties un var pievienoties dažāda veida produktīvā simptomātika, šizofrēnijai raksturīgas personības izmaiņas. Novēro arī daudzveidīgākas uzmācīgās darbības. Sākuma periodā meitenēm vairāk novēro uzmācīgas bailes, bet zēniem uzmācīgas kustības. Dinamikā uzmācībām raksturīga ģeneralizācija, aizsardzības rituālu automatizācija, parādās tieksme uz disimulāciju, un beigās, uzmācību transformēšanās murgainos stāvokļos [117].

Cita šī vecuma bērnu vienkāršās šizofrēnijas iezīme ir tas, ka patoloģiskās fantazēšanas sindromam pakāpeniski pievienojās rudimentāras pseidohalucinācijas, kuras nereti ir ar agresīvi - sadistisku saturu. Pacients veido savu pasauli, un ir sajūta, ka viņš pastāvīgi atrodas tajā. Bērni spēlējās ar izdomātām rotaļlietām vai draugiem. Slimības gaitā fantazēšana sāk dominēt, iztēlotais gūst virsroku pār reālo pasauli. Reizēm bērniem var novērot arī psihopātveidīgus traucējumus. Var būt enurēze un enkoprēze [117].

Pubertātes vecuma vienkāršai šizofrēnijai raksturīgs simptomātikas polimorfisms, psihopātveida stāvokļi. Tie izpaužas kā paaugstināta afektīva labilitāte, hipertrofēts „pretošanās gars”, līdz pat nepilnīgam negatīvismam, opozicionāras attieksmes pret pieaugušajiem, īpaši pret vecākiem, dažādas protesta reakcijas.

Pusaudžiem ļoti raksturīgi astēniski un astēnijai līdzīgi traucējumi - domāšanas traucējumi rodas ļoti ātri pie niecīgas garīgas piepūles, tāpat arī psihiskās aktivitātes mazināšanās. Viņiem novēro uzmanības traucējumus, ir grūtības koncentrēties, sūdzības par „domu uzplūdiem”, „tukšumu galvā”, ātri zūd garīgā produktivitāte. Tāpat mazinās arī sekmju līmenis skolā, neskatoties uz to, ka bieži viņi tērē daudz laika un pūļu, lai sagatavotos stundām. Psiholoģiskā izmeklēšanā konstatē samazinātu intelektuālās slodzes līmeni, samazinātu psihisko aktivitāti, neskaidras un izplūdušas asociācijas, nesakarīgumu, slēdzienu nelogiskumu. Emocionālajam stāvoklim raksturīgs monotoni - disforisks noskaņojums un periodiskas seklas trauksmaini - subdepresīvas epizodes.

Vienkāršā šizofrēnija ar uzmācībām raksturojas ar uzmācību daudzveidību. Uzmācības raksturo kā stāvokļus, kuru laikā pacientam rodas uzmācīgas domas, darbības, bailes, atmiņas, kuras tiek uztvertas kā slimīgas, svešas, nepatīkamas; pacienti saviem spēkiem nespēj no tām atbrīvoties. Visbiežāk uzmācības pavada izteiktas bailes

(fobijas). Rodas bailes saslimt ar kādu neārstējamu slimību (kardiofobija, sifilofobija, kancerofobija utt.), bailes var būt arī no dažādām vietām, situācijām. Nedaudz vēlāk parādās uzmācīgas domas (obsesijas), bet vēl vēlāk uzmācīgas darbības (kompulsijas) [120].

Uzmācīgas bailes saslimšanas sākumā ir ar lielu emocionālo piesātinājumu un tās pavada rituāli. Saslimšanas paasinājuma laikos uzmācības novēro kopā ar garstāvokļa pazemināšanos, depersonalizācijas parādībām. Tipisks ir uzmācīgo baiļu polimorfisms, to ātrā ģeneralizācija, vāji izteikta pretošanās uzmācībām, uzmācību līdzīgums ar psihiskiem automātismiem.

Visai bieži vienkāršā šizofrēnija pusaudžiem izpaužas ar afektīviem traucējumiem saistībā ar depersonalizāciju un derealizāciju. Pakāpeniski pieaug depersonalizācijas simptomātika, parādās sevis atsvešināta uztvere („kaut kas ir mainījies”, „pats sevi nesaprotu”, „nejūtu sevi”), kas bieži ir novērojama kopā ar derealizāciju. Saslimšanas paasinājuma laikā pastiprinās trauksme un hipohondriski pārdzīvojumi, pacients kategoriski pieprasa sarunu ar ārstu. Pēc sarunas kādu laiku nomierinās, bet pēc tam atjaunojās trauksmaini - depresīvs stāvoklis ar hipohondriskām bailēm no saslimšanām un nāves.

Arī šizotipiskiem traucējumiem raksturīgs, ka tie sākas pakāpeniski, bieži grūti noteikt precīzu saslimšanas sākumu. Divām meitenēm saslimšana saasinājās pēc menstruāciju sākšanās. Dažām meitenēm slimība sākās ar anoreksijai līdzīgu klīniku - bija pārliecināta par sava ķermeņa nepilnīgumu, palielinātu lieko svaru. Vēl vienai pacientei saslimšana sākusies ar nepamatotām baiļu lēkmēm, situācijai neatbilstošām afektīvām reakcijām un trauksmi. Vienam zēnam saslimšanas premorbīdā novēroja izteiktus uzvedības traucējumus (vairāk psihopātveida), alkohola un nikotīna lietošanu. Pacienti novērojami sociālās funkcionēšanas traucējumi - grūtības atrast kontaktu ar vienaudžiem skolā, pasliktinās attiecības ar tuviniekiem. Vairs negrib mājās sarunāties, stāstīt par sevi.

Šizotipisko traucējumu pacientiem raksturīgas neadekvātas afektīvas reakcijas, taču afekts vai tā svārstības nekad nerasniedz subdepresijas vai hipomānijas pakāpi. Ir domas par dzīves jēgu, savu niecību, nepilnvērtību. Reizēm pacienti izsaka ar suicīda draudus, bet nopietnu suicīdu plānu nav. Biežāk pacienti emocionāli blāvi, paši īpaši nesatraucas par saviem veselības traucējumiem. Vienai pacientei visu ārstēšanās laiku stacionārā bija izteiktas bailes un trauksmes sajūta, kas pastiprinājās menstruāciju laikā. Bija bailes pieiet pie loga, jo varētu izkrist pa to, bail paņemt rokā asus priekšmetus, jo

varētu nodarīt sev vai apkārtējiem ko sliktu. Baiļu lēkmes pavada arī slikta pašsajūta - mijas aukstuma un karstuma sajūta ķermenī, drebuļi, svīšana. Brīžiem novēro arī galvas vai vēdera sāpes. Pacientei bailes arī no tumsas, prasa, lai māte visu nakti atrodas līdzās.

Trijām pacientēm saslimšana sākusies ar ēšanas traucējumiem, arī saslimšanas paasinājuma laikā novēro dažāda rakstura ēšanas traucējumus. Divām no pacientēm saslimšana sākas ar anoreksijai līdzīgu klīniku, arī atkārtoto stacionēšanas reižu laikā novēro domas par ķermeņa svara mazināšanu, to, kādi pārtikas produkti būtu jālieto un kādi ne. Taču nekādas diētas paciente neievēro. Reizēm gan pieprasa organizēt viņai dietologa konsultācijas, bet nevar pateikt, ko no šīm konsultācijām gribētu uzzināt vai iegūt.

Pārsvarā novēro kognitīvo spēju pazeminājumu, grūtības koncentrēties, atcerēties. Vērojami arī domāšanas traucējumi vai to iezīmes - domu noslīdēšana, daudzplāna domāšana, rezonēšana. Ir tieksme uz psiholoģizāciju, spriedelēšanu, sevis apvainošanu. Reizēm uz ārsta jautājumu atbild ar pretjautājumu, var atbildēt arī ar atsevišķiem vārdiem vai „izrautām” frāzēm. Kad jautā to nozīmi, paskaidrot nevar. Novērojama arī ambivalence - izsaka pretrunīgus spriedumus vai vēlmes. Daži pacienti ir izteikti jūtīgi pret jebkuru kritiku - raksturīgas pašapsūdzības idejas, vaino sevi, ka ir egoistiski un slikti un neko labu dzīvē nav redzējuši. Iestrēgst savās pārdomās, nevar vairs pārslēgties uz citu sarunas tematu. Paši pacienti pret saviem veselības traucējumiem visbiežāk nekritiski, ķiķina, reizēm sarunas laikā arī grimasē. Nav konkrētu nākotnes nodomu, mērķu. Citreiz atkal paši apgalvo, ka tādi esot, bet, kad jautā, tos nosaukt nevar.

Pēc izrakstīšanās no stacionāra pacienti var atgriezties ierastā sociālā vidē, var turpināt apmācību pēc vispārizglītojošās skolas programmas. Parasti atkārtotas stacionēšanas nenovēro vai tās ir retas, pacienti veiksmīgi turpina ārstēšanos ambulatori.

Afektīvo traucējumu grupā pētījumā iekļautiem pacientiem novēroja depresīvu simptomātiku ar vai bez trauksmes, kā arī jauktus afektīvus traucējumus.

Afektīvie traucējumi bija biežāk vērojami pusaudžiem. Saslimšana bieži sākās kā uzvedības traucējumi, ilgstoša atrašanās prom no mājām un ģimenes, klaiņošana, sekmju līmeņa mazināšanās skolā, smagākos gadījumos – pat līdz sociālai izolēšanai.

Taču raksturīgi, ka nopietni suicīdi nolūki vai suicīda mēģinājumi novērojami reti. Riska faktori - bieži ģimenes anamnēzē vērojami garastāvokļa traucējumi, vecāku zaudējums vai vecāku šķiršanās, negatīvi notikumi dzīvē, atkarības saslimšanas, ģimenes konflikti utt.

Depresijas klīniskā simptomātika maziem bērniem: apātija, slikta apetīte, lēna augšana, trauksme, viegla kairināmība, hiperaktivitāte, somatizācija, regresīva uzvedība (enurēze, netīrība). Sākumskolas skolēniem: somatizācija, nevēlēšanās apmeklēt skolu, sliktas sekmes skolā, miega traucējumi, regresija. Pusaudžiem: melnholija, zems pašvērtējums, atkarības slimības, pašnāvības mēģinājumi, skolas neapmeklēšana, uzvedības traucējumi, somatizācija, psihotiskie simptomi smagas depresijas gadījumā [119].

Kopumā depresīviem traucējumiem bērībā raksturīgs zems pašvērtējums, komunikācijas grūtības skolā un ģimenē, dažādas somatiska rakstura sūdzības, miega un apetītes traucējumi. Smagas depresijas epizodes gadījumā ir vērojamas arī garastāvoklim atbilstošas dzirdes halucinācijas (apvainojoša, noniecinoša rakstura) [3].

Pusaudžiem klīniskā ainā vairāk raksturīga anhedonija, dažādas izteiktības pakāpes psihomatora retardācija, bezcerības un bezpalīdzības sajūta, smagas depresijas gadījumā pat murgu idejas, kuras atbilstošas pacienta depresīvai simptomātikai [119].

Doto simptomātiku pavada suicīdas domas un plāni, viegla aizkaitināmība, bezmiegs, koncentrēšanās grūtības.

Afektīviem traucējumiem raksturīga epizodiska norise. Bieži saslimšanas sākums saistāms ar problēmām ģimenē vai skolā. Sākotnēji saslimšanu grūti atšķirt no uzvedības traucējumiem vai hiperaktivitātes - pacientiem vērojami uzvedības traucējumi, sociālo normu neievērošana, klaiņošana, sekmju mazināšanās utt. Atsevišķos gadījumos anamnēzē bijusi arī atkarību izraisītu vielu lietošana.

Biežākās afektīvo traucējumu komorbīdās saslimšanas ir distīmija un trauksmes saslimšanas; atkarības vielu lietošana, uzvedības traucējumi, somatizācija, suicīdi [120].

Literatūrā ir atrodams, ka augsts Hcy līmenis gados jauniem šizofrēnijas pacientiem vīriešiem varētu būt saistīts ar šīs saslimšanas patofizioloģiskajiem aspektiem. Piemēram, ir zināms, ka šizofrēnijas sākums vīriešiem ir agrīnākā vecumā nekā sievietēm. Tāpat ir pierādīts, ka šizofrēnijas saslimšanai ir tendence kļūt hroniskākai, ja vīrietis saslimis agrīnā dzīves laikā. [146;147]. Kā arī ir aprakstīts, ka Hcy līmenis ir augstāks tiem, kuriem šizofrēnijas saslimšana izpētes brīdī progresē (vai ir sākusies nesen) [148 - 150].

Veiktajā pētījumā šizofrēnijas pacientu grupā pārsvarā bija zēni (61%) (zēniem ir raksturīga saslimšana ar šizofrēniju pusaudžu vecumā, meitenēm – tuvāk pilngadībai un pēc 20 gadu vecuma sasniegšanas), taču afektīvo traucējumu spektra diagnostiskajā grupā vairumā bija meitenes (80%) (sievietes ar afektīviem traucējumiem slimo biežāk).

Salīdzinot Hcy līmeni zēniem un meitenēm, atšķirība netika atrasta.

Līdz šim pasaulē veiktajos pētījumos nav atspoguļota informācija par dažādo šizofrēnijas vai afektīvo traucējumu nozoloģiskām grupām, kurās tieši novērotu Hcy līmeņa būtisku paaugstinājumu. Tāpat, nosakot Hcy līmeni, tā koncentrācija asins plazmā netika analizēta saistībā ar saslimšanas gaitu, prognozi un pacientu invalidizācijas pakāpi.

Pārsvarā visi pētījumi tika veikti gados jaunu šizofrēnijas un afektīvo traucējumu pacientu grupās, kā arī tiem pacientiem, kuriem saslimšana sākusies salīdzinoši nesen, lielākai pacientu daļai tā bija pirmā vai otrā hospitalizācijas reize. Pārliecinoši augstāks Hcy līmenis tikai konstatēts gados jaunu vīriešu grupās, gan slimojošiem ar šizofrēnijas, gan afektīvo traucējumu spektra saslimšanām.

Tai pašā laikā šobrīd vēl ir maz informācijas par trauksmes saistību ar paaugstinātu Hcy līmeni. Līdz šim veiktajos pētījumos nav analizēta trauksmes un Hcy līmeņa mijiedarbība un savstarpējā saistība.

Pēc Hcy līmeņa atšķirībām starp pētījuma pacientu diagnostiskajām grupām, jādomā, ka tā līmenis atkarīgs no saslimšanas klīniskām īpatnībām. Hcy līmenis ir augstāks tiem šizofrēnijas pacientiem, kuriem saslimšanas sākums ir akūts, raksturojas ar afektīvu piesātinājumu un smagāku vispārējo psihisko un somatisko stāvokli. Tādas diagnostiskās grupās bija pacienti ar nepārtrauktas norises paranoīdo šizofrēniju, kur vidējais Hcy līmenis bija $12,76 \pm 5,25 \mu\text{mol/L}$ un epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija un šizoafektīvie traucējumi, kur vidējais Hcy līmenis asins plazmā bija $11,30 \pm 7,75 \mu\text{mol/L}$. Paaugstināto Hcy līmeni saslimšanas saasināšanās laikā, kā arī smago šizofrēnijas formu gadījumā varētu saistīt ar stresu, kas pastāv akūtas psihozes stāvoklī un tādā veidā izraisa dažādas neirodeģeneratīvas ietekmes un klīnisku pasliktināšanos.

Pašlaik vēl nav pierādīts mehānisms, kā ir saistāms paaugstināts Hcy līmenis ar psihiskām saslimšanām. Ir aprakstīts, ka Hcy rada vaskulārus bojājumus, līdz ar to ietekmē CNS asinsapgādi un tādā veidā rodas CNS attīstības un funkciju traucējumi. Tika konstatēts, ka parasti tas ir saistāms ar *MTHFR* gēna mutācijas C677T TT genotipu. Tā rezultātā rodas smadzeņu attīstības traucējumi, tās kļūst pastiprināti jutīgas uz eksotoksīnu ietekmi un citiem nelabvēlīgiem faktoriem, kā rezultātā rodas smadzeņu attīstības anomālijas, kas rada predispozīciju šizofrēnijas attīstībai vēlākā laika periodā [151]. To apstiprina arī fakts, ka paaugstināts Hcy līmenis grūtniecības laikā ir vērtējams kā riska moments nervu caurulītes attīstības anomālijām.

Iespējams, ka subklīnisks folijskābes un B₁₂ vitamīna deficīts grūtniecības laikā rada lielāku iespēju, ka bērnam dzīves laikā attīstīsies šizofrēnija [152].

Taču ir ziņas arī par citu mehānismu, kad neurodeģeneratīvu procesu rezultātā vēro smadzeņu šūnu sarukšanu un bojāeju, kas izraisa šūnu membrānas caurlaidības palielināšanos, un Hcy pastiprināti nonāk šūnu starptelpā. Tai pašā laikā audos ir vērojams arī reparācijas process, kas noris ar pastiprinātām metilēšanas reakcijām. Tā rezultātā pastiprināti veidojas Hcy [147]. Augstāk aprakstīto procesu gadījumos par paaugstinātu Hcy līmeni var runāt kā par patoloģiska stāvokļa marķieri, nevis kā par saslimšanas etioloģisko faktoru [153].

Ir aprakstīts arī vēl cits mehānisms, kad Hcy un homocisteīnskābei piemīt spēja paaugstināt intracelulāro kalcija jonu līmeni un aktīvo skābekļa savienojumu daudzumu žurku smadzenītēs, līdzīgi kā NMDA (N-metil-D-aspartātskābe). Tas rosina pārāgru šūnu bojāeju. Šie darbības mehānismi ir pamatā Hcy un tā derivātu neirotoksiskai ietekmei [154]. Tādā veidā izskaidro metabolās un toksiskās encefalopātijas, kā arī šizofrēnijas saslimšanas gadījumā esošo smadzeņu šūnu bojājumu. Kā rāda pētījumi, paaugstināta Hcy līmeņa rezultātā audos tiek radīts stresa stāvoklis, kam seko hematoencefāliskās barjeras caurlaidības palielināšanās neirotoksiskām vielām [146;147]. Šī procesa rezultātā novēro klīniskās simptomātikas pasliktināšanos, neurodeģeneratīvus procesus, saslimšanas gaitai ir tendence kļūt hroniskākai.

Tai pašā laikā akūtajām šizofrēnijas formām raksturīga pacientu labāka atbildes reakcija uz antipsihotisko medikamentu terapiju. Salīdzinot ar veiktā pētījuma trešo diagnostisko grupu (vienkāršā šizofrēnija un šizotipiskie traucējumi), kur uzlabojums iestājās ilgākā laika posmā, bieži vien ir maznozīmīgs, neliels. Pacienti ar vienkāršo šizofrēniju raksturīgi, ka klīniskās ainas priekšplānā turpina dominēt negatīvā šizofrēnijas simptomātika. Arī atbildes reakcija uz antipsihotisko līdzekļu terapiju grūtāk izvērtējama, bieži vien minimāla.

Ar šizofrēniju slimojošām sievietēm, kurām novēroja labāku atbildes reakciju uz ārstēšanu, biežāk konstatēja T alēli [155]. Tas liek domāt, ka, iespējams, ir arī kādas ģenētiskās izmaiņas, kas būtu raksturīgākas ar šizofrēniju slimojošiem vīriešiem. Veiktajā pētījumā netika konstatēta T alēles biežāka sastopamība sievietēm. Mazā skaita dēļ TT genotips tika konstatēts tikai 10 no pētījumā iekļautām personām, šie dati analizē netika iekļauti. Biežāk bija sastopams CT genotips, taču arī šeit netika konstatēta dotā genotipa būtiska dominēšana kādā no diagnostiskajām grupām. Padziļināti analizējot šizofrēnijas pacientus, gan ar CT, gan CC genotipu, konstatēju, ka ir vērojamas

atšķirības saslimšanas klīniskās ainas un gaitas norisē pacientiem ar atšķirīgiem *MTHFR* C677T genotipiem. Pacientiem, kuriem *MTHFR* gēna C677T polimorfisms ir heterozigotiskā formā, vērojama smagāka saslimšanas norise – biežāk raksturīgas „smagās” šizofrēnijas formas (nepārtrauktas norises vai epizodiskas norises ar progresējošu gaitu), saslimšana noris ar smagāku vispārējo pacienta stāvokli (gan somatisko, gan psihisko). Pacientiem raksturīgāka ilgāka atrašanās stacionārā, polifarmakoterapija. Šajā ziņā veiktā pētījuma dati nesaskanēja ar literatūru, kur T alēles esamība tiek saistīta ar pozitīvāku atbildes reakciju uz medikamentozo terapiju. Pēc *MTHFR* gēna C677T mutācijas heterozigotiskiem pacientiem biežāk tika vērota terapijas rezistence, viņi saņēma lielākas medikamentu devas nekā pacienti ar CC genotipu. Pacientiem ar CT genotipu biežāk tika arī konstatētas medikamentu blakusparādības (kardioloģiskās – QTc intervāla izmaiņas, endokrīnās, kā arī ekstrapiramidālās sistēmas blakusparādības). Tas zināmā mērā sasaucās ar Izraēlā veiktu pētījumu, kur tika novēroti jauni vīrieši (zem 50 gadu vecuma), slimojoši ar šizofrēniju vai šizoafektīviem traucējumiem, kuriem bija tardīvie kustību traucējumus (tardīvā diskīnēzija un parkinsonisms), kas ir neiroleptisko līdzekļu blakusparādības. Tika konstatēts, ka pacientu grupā, kurā novēroja tardīvos kustību traucējumus, bija vērojams arī paaugstināts Hcy līmenis asinīs. Tas liek domāt, ka, iespējams, paaugstināts Hcy līmenis varētu būt saistāms ar risku terapijas rezultātā rasties tardīviem kustību traucējumiem [83].

Pašlaik nav iespējams precīzi pateikt, kas izraisa blakņu biežāku sastopamību pacientiem ar CT genotipu – pastiprināta jutība, lielākas medikamentu devas vai abu šo faktoru summa. Taču varam secināt, ka pacientiem ar CT genotipu medikamenti jānozīmē uzmanīgāk, nepieciešams arī rūpīgi sekot pacientu somatiskajam stāvoklim, lai iespējamās medikamentu blakusparādības laikus atklātu un ārstētu.

Ir aprakstīts, ka pastāv iespējama saistība starp gēnu, kurš ir atbildīgs par Hcy vielmaiņas traucējumiem, un pozitīvu atbildes reakciju uz neiroleptisko medikamentu lietošanu.

Kanādā veica pētījumu, kur analizēja šizofrēnijas pacientu atbildes reakcijas uz konvencionālo neiroleptisko līdzekļu terapiju un saslimšanas remisijas rādītājus ar šizofrēnijas pacientu grupu, kur novēroja slimības terapijas rezistentās formas un „sliktas” remisijas; kā arī salīdzināja ar veselu cilvēku kontrolgrupu. Tika novērots, ka grupā ar labu atbildes reakciju uz konvencionālo neiroleptisko līdzekļu terapiju vairāk bija sievietes; labāki saslimšanas rādītāji ilgākā laika periodā, „labākas” remisijas; daudz

biežāk konstatēja traucētu dopamīna neurotransmisiju [151]. Pastāv uzskats, ka neiroleptiskie medikamenti bieži palīdz reducēt simptomu intensitāti, bet būtiski nesaīsina psihotisko epizodi [118].

Kāda cita pētījuma rezultāti liecina, ka ja *MTHFR* gēna mutācijas ir iesaistītas šizofrēnijas patoģenēzē, tad saslimšanai ir raksturīga ātra un noturīga pozitīva atbildes reakcija uz tipisko neiroleptisko līdzekļu terapiju un / vai labu ilglaicīgo saslimšanas prognozi, labvēlīgu terapeitisko rezultātu. Tika arī konstatēts, ka pacientiem, kuri labi reaģēja uz konvencionālo neiroleptisko līdzekļu terapiju, novēroja vismaz vienu saslimšanas recidīvu, gadījumā, kad neiroleptisko līdzekļu devu sāka mazināt vai arī tos pavisam atcēla [144].

Minētā pētījuma rezultāti varētu būt saistoši arī mūsu pacientiem, jo pacientiem ar nepārtrauktas norises paranoīdo šizofrēniju un epizodisku šizofrēniju ļoti būtiska ir ilgstoša un regulāra medikamentu lietošana. Pētījumā iekļautiem pacientiem nereti vēroja recidīvus ar smagāku norisi nekā iepriekšējā reizē.

Atkārtotās Hcy līmeņa noteikšanas analīzēs raksturīgs, ka Hcy līmenis dinamikā paaugstinājās pacientiem, kuriem bija nepārtrauktas norises paranoīdā šizofrēnija ($r = 0,82$; $p < 0,01$). Pārējās diagnostiskajās grupās korelācija starp pacientu diagnozi un Hcy līmeņa pieaugumu nebija tik cieša. Domāju, ka dotās izmaiņas saistāmas ar sekojošiem faktoriem. Pirmkārt, tas varētu liecināt, ka izmaiņas molekulārajā līmenī turpinās, neatkarīgi no tā, ka klīniskā aina uzlabojās un stabilizējās. Līdz ar to var secināt, ka pacientiem nozīmētā medikamentozā terapija ir tikai simptomātiska – tā mazina pastāvošos simptomus, bet neiedarbojās uz neurodeģeneratīvo procesu, to neapstādina. Otrkārt, iespējams, nozīme ir pacientiem nozīmētajai medikamentozajai terapijai, kura nepārtrauktas norises paranoīdās šizofrēnijas pacientiem ir kompleksa, sastāv no vairākiem antipsihotiskajiem medikamentiem, korektoriem, garstāvokļa stabilizatoriem.

Līdz šim veiktajos pētījumos nav atspoguļoti arī dati par psihisko traucējumu terapijā pielietoto medikamentu (neiroleptiskie līdzekļi, antidepresīvie medikamenti, pretparkinsonisma medikamenti, garstāvokļa stabilizatori) ietekmi uz Hcy līmeni. Kaut gan ir zināmi dati par epilepsijas pacientiem, kuri terapijā saņēma valproiskābes grupas antikonvulsīvos līdzekļus, kā rezultātā tika konstatēta Hcy līmeņa paaugstināšanās. Taču šai pētījumā Hcy līmeņa pieaugums tika analizēts saistībā ar palielinātu teratogenitātes risku, nevis pašas saslimšanas gaitu vai prognozi.

Ir pierādīts, ka daudzi antikonvulsanti pazemina asins plazmas folijskābes līmeni un tā rezultātā gandrīz pusei pacientu, kuri terapijā saņem antikonvulsantus, ir salīdzinoši augsts Hcy līmenis un līdz ar to palielinās vaskulāro saslīmšanu attīstības risks [156 - 159].

Bērnu psihiatrijas klīnikā „Gaiļezera” veiktajā pētījumā iekļautiem pacientiem netika konstatēts augstāks Hcy līmenis, ja terapijā tika nozīmēta valproiskābe, tāpat normāls bija arī folijskābes, B₆ un B₁₂ vitamīna līmenis asins serumā.

Pēc *pilot* pētījuma rezultātiem, kur salīdzināja Hcy līmeni šizofrēnijas pacientiem un veseliem indivīdiem ar zemu un normālu folijskābes līmeni, var secināt, ka šizofrēnijas pacientiem ar zemu folijskābes līmeni Hcy līmenis bija augstāks nekā veseliem indivīdiem ar zemu folijskābes līmeni. Bet grupā ar normālu folijskābes līmeni tas neatšķīrās. Pētījuma dati apstiprināja hipotēzi, ka folijskābes jutīgais defekts Hcy metabolismā dažos gadījumos veicina šizofrēnijas attīstību [160].

Tāpēc nākotnē vairāk uzmanības jāvērš izpētei, cik lielā mērā B₆ un B₁₂ vitamīnu, folijskābes un trimetilglicīna lietošana terapijā varētu mainīt tādu saslīmšanu kā šizofrēnija un garastāvokļa traucējumi gaitu [86]. Iespējams, ka doto vitamīnu papildus nozīmēšana spētu novērst kārtējo saslīmšanas paasinājumu vai arī likt tām noritēt klīniski vieglākos veidos.

Ir aprakstīts klīnisks gadījums par gados jaunu šizofrēnijas pacientu, kuram bija būtiski paaugstināta seruma Hcy koncentrācija. Terapijā, papildus neiroleptiskajiem medikamentiem, tika nozīmētas B₁₂ vitamīna injekcijas un tika novērota pacienta stāvokļa uzlabošanās, bet pēc terapijas beigām ar vitamīnu preparātiem – klīniskā aina no jauna saasinājās [161].

Pētījumā ar depresīviem pacientiem tika konstatēts, ka atbilde uz antidepresīvo terapiju ir sliktāka, ja ir zems folijskābes līmenis asinīs un, lai uzlabotu klīnisko stāvokli, tika rekomendēts papildus medikamentozajai terapijai, nozīmēt arī folijskābi [145;162;163].

Iespējams, ka papildus terapija ar šiem vitamīniem ikdienā spētu mazināt šizofrēnijas pasliktināšanos daudziem pacientiem [150;164;165]. Pētījumos, kur šizofrēnijas pacientiem (ar būtiski paaugstinātu Hcy līmeni) nozīmēja vitamīnu terapiju (12 nedēļas pacienti saņēma terapijā 2 mg folijskābi, 400 µg B₁₂ vitamīnu un 25 mg B₆ vitamīnu), pēc kāda laika novēroja Hcy līmeņa mazināšanos, kā arī novēroja šizofrēnijas simptomātikas reducēšanos [149;150].

6. SECINĀJUMI

1. Kvantitatīvās B₁₂ folijskābes analīzes uzrādīja, ka gan pētījumu grupās, gan atbilstošajās kontroles grupās bērniem un pusaudžiem minēto vitamīnu koncentrācijas ir normas robežās.
2. Konstatēta korelācija starp nepārtrauktas norises paranoīdo šizofrēniju un epizodiskas norises paranoīdo šizofrēniju, šizoafektīviem traucējumiem un Hcy līmeni (attiecīgi $r = 0,58$ un $r = 0,53$; $p < 0,01$). Tajā pašā laikā starp vienkāršo šizofrēniju un šizotipiskajiem traucējumiem, no vienas puses, un paaugstinātu Hcy līmeni, no otras puses, korelācija netika atrasta ($r = 0,19$; $p < 0,01$).
3. Starp paaugstinātu Hcy līmeni un afektīvajiem traucējumiem pastāv korelācija ($r = 0,45$; $p < 0,01$), bet tā ir salīdzinoši mazāka nekā šizofrēnijas spektra saslimšanām.
4. Gadījumos, kad šizofrēnijas norise ir smagāka un ir vērojams būtisks afektīvs piesātinājums, konstatēts arī augstāks Hcy līmenis.
5. Nepārtrauktas un epizodiskas norises paranoīdās šizofrēnijas, kā arī šizoafektīvo traucējumu gadījumā Hcy līmenis ir augstāks pie nosacījuma, ka pacientam ir *MTHFR* C677T gēna CT genotips.
6. *MTHFR* gēna CT genotipa gadījumā nepārtrauktas un epizodiskas norises paranoīdā šizofrēnija, kā arī šizoafektīvie traucējumi noris klīniski smagāk.
7. Netika atrasta *MTHFR* gēna C677T TT genotipa izplatība kādā no pētāmajām grupām, T alēles biežums pacientu grupā bija 0,29, bet kontroles grupā 0,24.
8. Hcy līmeņa pieaugumu dinamikā uz doto brīdi nav iespējams izskaidrot. Pieaugums varētu būt saistāms ar saslimšanas procesu, kas turpinās, un/ vai saņemto medikamentozo terapiju.

7. PRAKTISKĀS REKOMENDĀCIJAS

Klīniskajā praksē rekomendējams noteikt Hcy līmeni, kā arī *MTHFR* C677T gēna polimorfismu un Hcy līmeni ietekmējošo vitamīnu koncentrāciju (folijskābe, B grupas vitamīni) pacientiem ar šizofrēnijas spektra saslimšanām un garastāvokļa traucējumiem. Vitamīnu līmenis jānosaka katrus 3-5 gadus, jo izmaiņas diētā un / vai medikamentozā ārstēšana var izraisīt to deficītu.

Ja kādam no pacientiem tiek konstatēts *MTHFR* gēna C677T CT genotips – būtu nepieciešams daudz rūpīgāk izvērtēt nozīmējamo medikamentozo terapiju, sekot līdzi iespējamām terapijas blakusparādībām (tardīvā diskinēzija, tremors). Jāņem vērā, ka šiem pacientiem pastāv paaugstināts risks attīstīties vēl kādai citai, ar paaugstinātu Hcy līmeni saistītai, saslimšanai. Šeit kā būtiskākās būtu jāmin sirds – asinsvadu saslimšanas (miokarda infarkts, insults).

Tāpat būtu vēlams turpināt uzsākto pētījumu, iesaistot lielāku pacientu skaitu, lai noteiktu, vai pastāv kāda genotipa izplatība kādā no diagnostiskajām grupām, kā arī padziļinātāk analizēt saņemtais medikamentozās terapijas ietekmi (konkrēti medikamenti un to devas) un Hcy līmeni šizofrēnijas pacientiem.

8. LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Latvijas Republikas veselības ministrija. Sabiedrības Veselības aģentūra. Psihiskās veselības aprūpe Latvijā 2010. Statistikas gadagrāmata. Rīga, 2011; (10):45-47.
2. Sadock BJ, Sadock VA. Synopsis of psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins. 2007; (10): 467-526.
3. Saddock B, Saddock V. Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005; 1330-1395.
4. Abdolmakely HM, Thiagalingam S, et al. Genetics and epigenetics in major psychiatric disorders: dilemmas, achievements, applications, and future scope. (Review). American Journal of Pharmacogenomics 2005;5: 149-160.
5. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordinated by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. American Journal of Chemistry, 1992; 55: 131-138.
6. Cole MG, Prchal JF. Low serum vitamin B12 in Alzheimer- type dementia. Age Ageing. 1989; 105.
7. Classidy F, Ritchie JC, Carroll BJ. Elevated Homocysteine and Reduced Folate Levels in Bipolar Patients Treated with Valproic Acid. 2007;43:47-52.
8. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, et al. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiency. American Journal of Medicine, 1994; 96: 239-246.
9. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation; measurements of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. Clinical Chemistry, 2000; 46: 1277-1283.
10. van der Put NM, van Straaten HW, Trijbels FJ, et al. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. Experimental Biology and Medicine, 2001; 226: 243-270.
11. Brown AS, Bottiglieri T, Schaefer CA. et al. Elevated Prenatal Homocysteine Levels as a Risk Factor for Schizophrenia. Archives of General Psychiatry, 2007; 64: 31-39.

12. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, et al. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annual Review of Medicine*, 1998; 49: 31-62.
13. Klerk M, Verhoef P, Clarke R, et al. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta- analysis. *Journal of the American Medical Association*. 2002; 288: 2015-2022.
14. Ray JG, Laskin CA. Folic acid and homocyst(e)ine metabolic defects and the risk of placental abruption: per- eclampsia and spontaneous pregnancy loss: a systematic review. *Placenta*. 1999; 20: 519-529.
15. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse outcomes: the Hordeland Homocysteine Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000; 71: 962-968.
16. Nilsson K, Gustafson L, Faldt R, et al. Hyperhomocysteinemia- a common finding in a psychogeriatric population. *European Journal of Clinical Investigation*, 1996; 26: 853-859.
17. Smith AD. Homocysteine, B vitamins, and cognitive deficit in the elderly [Editorial]. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2002; 75: 785-786.
18. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Radioenzymic determination of homocysteine in plasma and urine. *Clinical Chemistry*. 1985; 31: 624-628.
19. Stabler SP, Marcell PD, Podell ER, et al. Quantization of total homocysteine, total cysteine, and methionine in normal serum and urine using capillary gas chromatography- mass spectrometry. *Analytical Biochemistry*. 1987; 162: 185-196.
20. Graham IM, Daly LE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *Journal of the American Medical Association*. 1997; 277: 1775-1781.
21. Steegers- Theunissen RPM, Boers GHJ, Trijbels FJM, et al. Maternal hyperhomocysteinemia: a risk factor for neural- tube defects? *Metabolism*. 1994; 43: 1475-1480.
22. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2000; 71: 1295-1303.
23. Wouters MG, Boers GH, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril*. 1993; 60: 820-825.

24. Goddijn- Wessel TA, Wouters MG, van de Molen EF, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor for placental abruption or infarction. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reprod Biol.* 1996; 66: 23-29.
25. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent early pregnancy loss: a meta- analysis. *Fertil Steril.* 2000; 74:1196-1199.
26. Reif A, Pfulmann B, Lesch KP. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2005 Sep; 29(7): 1162-1168.
27. Allen RH, Stabler SP, Savage DG, et al. Diagnosis of cobalamin deficiency I: usefulness of serum methylmalonic acid and total homocysteine concentrations. *American Journal of Hematology.* 1990; 34: 90-98.
28. Hoff AL, Svetina C, Shields G, et al. Then year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2005; 78:2.
29. Vita A, De Peri L, Silanzi C, et al. Brain morphology in first – episode schizophrenia: A meta – analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophrenia Research.* 2006; 82:75.
30. Grozinger B, Nehler KD, Westphal KP, et al. The EEG and Schizophrenia. *Naturwissenschaften.* 1984; 71(6): 320-321.
31. Miller A. The Methionine-Homocysteine cycle and its effects on cognitive diseases. *Alternative Medical Review.* 2003;8(1):7-19.
32. Helga R, Smith AD, Ueland PM, et al. Facts and Recommendations about Total Homocysteine Determinations: An Expert Opinion *Clin. Chem.* 2004; 50:3-32.
33. Jacques PF, Rosenberg IH, Rogers G, et al. Serum total homocysteine concentrations in adolescent and adult Americans: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1999; 69: 482-489.
34. Ubbink JB, Vermaak WJ, Delport R, et al. Effective homocysteine metabolism may protect South African blacks against coronary heart disease. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1995; 62: 802-808.
35. McKinly MC, Stain JJ, McPartlin J, et al. Plasma homocysteine is not subject to seasonal variation. *Clinical Chemistry.* 2001; 47: 1430-1436.

36. Clarke R, Woodhouse P, Ulvik A, et al. Variability and determinants of total homocysteine concentrations in plasma in an elderly population. *Clinical Chemistry*. 1998; 44: 102-107.
37. Rasmussen K, Moller J. Total homocysteine determination in clinical practice. *Annual of Clinical Biochemistry*, 2000; 37: 627-648.
38. Rosenblatt DS, Erbe RW. Methylenetetrahydrogenfolate reductase in cultured human cells. I/II. Genetic and biochemical studies of methylene – tetrahydrofolate reductase deficiency. *Pediatric Research*. 1977; 11:1141-1143.
39. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab*. 1998;64:169–172.
40. Harmon DL. et al. The common „thermolabile” variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinemia. *Q Med J*. 1996; 89:571-577.
41. Molloy AM, et al. Whole – blood folate values in subjects with different methylenetetrahydrofolate reductase genotypes: differences between the radioassay and microbiological assays. *Clinical Chemistry*. 1998; 44:186-188.
42. Chango A, et al. The effect of 677 C>T and 1298A-C mutations on plasma homocysteine and 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase activity in healthy subjects. *British Journal of Nutrition*. 2000; 83:593-596.
43. Chango A, et al. Impact of the 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase common mutations on folate status and homocysteine distribution in healthy Franch adults of the SU.VI.MAX cohort. *British Journal of Nutrition* 2000; 84:891-896.
44. Graham IM, et al. Plasma homocysteine as a risk for vascular disease: The European Concerted Action Project. *JAMA*. 1997; 277:1775-1781.
45. Giles WH, et al. Association between total homocysteine and the likelihood for a history of acute myocardial infarction by race and ethnicity: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American Heart Journal*. 2000; 139:446-453.
46. Bailey LB, et al. Vitamin B12 status is inversely asociated with plasma homocysteine in young women with C667T and/or A1298C methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms. *J Nutrition*. 2002; 132:1872-1878.

47. Hustand S, et al. Riboflavin as a determinant of plasma total homocysteine: effect modification by the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Clinical Chemistry*. 2000; 46:1065-1071.
48. Guenther BH, et al. The structure and properties of methylenetetrahydrofolate reductase gene and the risk of cognitive impairment in those over 85. *J Neurol, Neurosurgery and Psychiatry*. 1999; 67:535-538.
49. Molloy AM, et al. Whole – blood folate values in subjects with different methylenetetrahydrofolate reductase genotypes: differences between the radioassay and microbiological assays. *Clinical Chemistry*. 1998; 44:186-188.
50. Stern LL, et al. Conversion of 5-formyltetrahydrofolic acid to 5-methyltetrafollic acid is unpaired in folate-adequate persons homozygous for the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Journal Nur*. 2000; 130:2238-2242.
51. Estrada DA, Billett HH. Racial variation in fasting and random homocysteine levels. *American Journal of Hematology*. 2001; 66:252-256.
52. Tsai MY, et al. Polygenic influence on plasma homocysteine: association of two prevalent mutations, the 844ins68 of cystathione beta – synthase and A(2756)G of methionine synthase, with lowered plasma homocysteine levels. *Atherosclerosis*. 2000; 149:131-137.
53. Wilcken DE, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest*. 1976;57:1079–1082.
54. Must A, Jacques PF, Rogers G, et al. Serum Total homocysteine concentrations in children and adolescents: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Journal of Nutrition*. 2003; 133: 2643-2649.
55. Kang SS, Wong PW, Zhou JM, et al. Total homocysteine in plasma and amniotic fluid in women. *Metabolism*. 1986; 35: 889-891.
56. van der Mooren MJ, Wouters MG, Blom HJ, et al. Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. *European Journal of clinical investigation*. 1994; 24: 733-736.
57. Virgos C, Martorell L, Simo JM, et al. Plasma homocysteine and the methylenetetrahydrofolate reductase C667T gene variant: lack of association with schizophrenia. *Neuroreport*. 1999; 10: 2035-2038.

58. Joober R, Benkelfat C, Lal S, et al. Association between the methylenetetrahydrofolate reductase 667C-T missense mutation and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2000; 5: 323-326.
59. de Haan L, van Amelsvoort T, Linszen DH. Elevated Homocysteine Levels in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2004; 161: 1131-1132.
60. Nygard O, Vollset SE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine and cardiovascular risk prophylactics: Hordaland Homocysteine Study. *Journal of the American Medical Association*. 1995; 274: 1526-1533.
61. Nygard O, Refsum H, Ueland PM, et al. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine Study. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1998; 67: 263-270.
62. Ubbink JB, Becker PJ, Vermaak WJ, et al. Results of B- vitamin supplementation study used in a prediction model to define a reference range for plasma homocysteine. *Clinical Chemistry*. 1995; 41: 1033-1037.
63. Rasmussen K, Moller J, Lyngbak M, et al. Age- and gender- specific reference intervals for total homocysteine and methylmalonic acid in plasma before and after vitamin supplementation. *Clinical Chemistry*. 1996; 42: 630-636.
64. de Bree A, Verschuren WM, Blom HJ, et al. Association between B vitamin intake and plasma homocysteine concentration in the general Dutch population aged 20-65 y. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 73: 1027-1033.
65. Stolzenberg- Solomon RZ, Miller ER, Maguire MG, et al. Association of diet intake and coffee consumption with serum homocysteine concentrations in an older population. *Nutrition*. 1999; 69: 467-475.
66. Ubbink JB., Vermaak WJH., van der Merwe A, et al. The effect of blood sample aging and food consumption on plasma total homocysteine levels. *Clinical Chemistry Acta*. 1992; 207: 119-128.
67. Guttormsen AB, Schneede J, Fiskerstrand T, et al. Plasma concentrations of homocysteine and other aminothiol compounds are related to food intake in healthy subjects. *Journal of Nutrition*. 1994; 124: 1934-1941.
68. Nurk E, Tell GS, Nygard O, et al. Plasma total homocysteine is influenced by prandial status in humans: the Hordaland Homocysteine Study. *Journal of Nutrition*. 2001; 131: 1214-1216.

69. Bremner WF, Holmes EW, Kanabrocki EL, et al. Circadian rhythm of serum total homocysteine in men. *American Journal of Cardiology*. 2000; 86: 1153-1156A9-1156A10.
70. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, et al. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood*, 1990; 76: 871-881.
71. Selbuh J, Jacques P, Wilson P, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *Journal of American Medical Association*. 1993; 270: 2693-2698.
72. Bates CJ, Mansoor MA, van der Pols J, et al. Plasma total homocysteine in a representative sample of 972 British men and woman aged 65 and over. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1997; 51: 691-697.
73. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, et al. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham Offspring cohort. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 73: 613-621.
74. Clarke R, Refsum H, Birks J, et al. Screening for vitamin B-12 and folate deficiency in older persons. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003; 77: 1241-1247.
75. Johnson MA, Hawthorne NA, Brackett WR, et al. Hyperhomocysteinemia and vitamin B-12 deficiency in elderly using Title IIIc nutrition services. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2003; 77: 211-220.
76. Bostom AG, Gohh RY, Tsai MY, et al. Excess of fasting and postmethionine-lowering hyperhomocysteinemia in stable renal transplant recipients. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1997; 17: 1894-1900.
77. Bostom AG, Culleton BF. Hyperhomocysteinemia in chronic renal disease. *Journal of American Society of Nephrology*. 1999; 10: 891-900.
78. Shemin D, Lapane KL, Bausserman L, et al. Plasma total homocysteine and haemodialysis access thrombosis: a prospective study. *Journal of American Society of Nephrology*. 1999; 10: 1095-1099.
79. Weiss N, Keller C, Hoffmann U, et al. Endothelial dysfunction and atherothrombosis in mild hyperhomocysteinemia. *Vascular Medicine*. 2002; 7, 227-239.
80. Castro R, Rivera I, Struys EA, et al. Increased homocysteine and S-adenosylhomocysteine concentrations and DNA hypomethylation in vascular disease. *Clinical Chemistry*. 2003; 49, 1292-1296.

81. Arehart-Treichel J. Schizophrenia Risk Factor Found in Maternal Blood. *Psychiatric News*. 2007; 42 (3): 22.
82. van Guldner C. and Stehouwer CD. Hyperhomocysteinemia, vascular pathology, and endothelial dysfunction. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2000; 26, 281-289.
83. Lerner V, Miodownik C, Kaptan A, et al. High serum homocysteine levels in young male schizophrenic and schizoaffective patients with tardive parkinsonism and/or tardive dyskinesia. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005, 66 (12): 1558-1561.
84. Ezzaher A, Mouhamed DH, Mechri A, et al. Hyperhomocysteinemia in Tunisian bipolar I patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2011. 65(7):664-671.
85. Appellebaum Hyperhomocysteinemia in associations of depression and anxiety. A, *J Psychiatr Res*. 2004; 38 (4): 416-426.
86. Muntjewerff JW, Kahn RS, Blom HJ. Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase and risk of schizophrenia: a meta- analysis. *Molecular Psychiatry*. 2006; 11(2): 143-149.
87. Kempisty B, Bober A, Luczak M, et al. Distribution of 1298A>C polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2007; 22: 39-43.
88. Kempisty B, Mostowska A, Gorska I, et al. Association of 677C>T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene with bipolar disorder and schizophrenia. Available online 20 March 2006. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394006002163>.
89. García-Miss Mdel R, Pérez-Mutul J, López-Canul B, et al. Folate, homocysteine, interleukin-6, and tumor necrosis factor alfa levels, but not the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, are risk factors for schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2010. 44(7):441-446.
90. Lerner V, Miodownin C, Kaptan A, et al., Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: A double – blind, placebo – controlled, crossover study. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 1511 – 1514.
91. Ellingrod VL, Taylor SF, Dalack G., et al. Risk factors associated with metabolic syndrome in bipolar and schizophrenia subjects treated with antipsychotics: the role of folate pharmacogenetics. 2012. *Clin Psychopharmacol*. 32(2):261-265.

92. van Winkel R, Rutten BP, Peerbooms O., et al. MTHFR and risk of metabolic syndrome in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010. 121(1-3):193-198.
93. Levine J, et al. Homocysteine- reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biological Psychiatry.* 2006; 60: 265-269.
94. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, et al. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry.* 2000; 69: 228-232.
95. Alpert JE, Mischoulon D, Nierenberg AA, et al. Nutrition and depression: focus on folate. *Nutrition.* 2000; 16: 544-546.
96. Morris MS, Fava M, Jacques PF, et al. Depression and folate status in the US Population. *Psychotherapy and Psychosomatics.* 2003; 72: 80-87.
97. Nilsson K, Gustafson L, Hultberg B. Optimal use of markers for cobalamin and folate status in a psychogeriatric population. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2002; 17: 919-925.
98. Penninx BW, Guralnik JM, Ferrucci L, et al. Vitamin B12 deficiency and depression in physically disabled older women: epidemiologic evidence from the Women's Health and Aging Study. *American Journal of Psychiatry.* 2000; 157: 715-721.
99. Tiemeier H, van Tuijl HR, Hofman A, et al. Vitamin B12, folate, and homocysteine in depression: the Rotterdam Study. *American Journal of Psychiatry.* 2002; 159: 2099-2101.
100. Reif A, Pfuhlmann B, Lesch KP. Homocysteinemia as well as methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism are associated with affective psychoses. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005. 29(7):1162-1168.
101. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *New England Journal of Medicine.* 2002; 346: 476-483.
102. Druman Y, Guo Z, Penix L. et al. Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci* 2002; 20: 6920-6926.

103. Bednarek-Tupilowska G, Tupilowski K. Homocysteine--an underestimated atheromatosis risk factor. Do sex hormones influence homocysteine concentrations?. (Postepy Hig Med Dosw (online) 2004; 58: 381-389.
104. Dording CM, Farabaugh AH, Clain AJ., et al. Prevalence of MTHFR C677T and MS A2756G polymorphisms in major depressive disorder, and their impact on response to fluoxetine treatment. *CNS Spectr.* 2012. 17(2):76-86.
105. Freed W. Selective inhibition of homocysteine- induced seizures by glutaminic acid diethyl or other glutamate esters. *Epilepsy.* 1985; 26: 30-36.
106. Kubva H, Folbergrova J, Mares P. Seizures induced by homocysteine in rats during ontogenesis. *Epilepsy.* 1995; 36: 750-756.
107. Coppola G, Ingrosso D, Operto FF, et al. Role of folic acid depletion on homocysteine serum level in children and adolescents with epilepsy and different MTHFR C677T genotypes. *Seizure.* 2012. 21(5):340-343.
108. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta- synthase deficiency. *American Journal of Human Genetics.* 1985; 37: 1-4.
109. Schwarz S, Zhou GZ. N- methyl- D- aspartate receptors and CNS symptoms of homocysteinemia. 1991; 337: 1226-1227.
110. Monji A, Yanagimoto K, et al. Kyushu University, Japan. Plasma Folate and Homocysteine Levels May Be Related to Interictal "Schizophrenia-Like" Psychosis in Patients With Epilepsy. *Journal of Clinical Psychopharmacology,* 2005; 25(1): 3-5.
111. Quinn CT, Griener JC, Bottiglieri T, et al. Evaluation of homocysteine excitatory amino acid neurotransmitters in the CSF of children who receive methotrexate for treatment of cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 1997; 15: 2800-2806.
112. Kuhl W, Roebroek R, Blom H, et al. Elevated plasma levels of homocysteine in Parkinson disease. *European Neurology.* 1998; 40: 225-227.
113. Muller T, Werne B, Fowler B, et al. Nigral endothelial dysfunction, homocysteine, and Parkinson disease. *Lancet.* 1999; 354: 126-127.
114. Morell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology.* 1998; 51: (suppl 4): 210-215.

115. Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: plasma lowering, health, disease, and drug therapy. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1980; 114: 473-501.
116. Ueland PM, Refsum H, Brattstrom L. Plasma homocysteine and cardiovascular disease. In ed. *Atherosclerotic Cardiovascular Disease, Hemostasis, and Endothelial Function*. New York, Dekker; 1992: 183-236.
117. Ковалев ВВ. Психиатрия детского возраста. Москва. Медицина. 1979; 330- 376.
118. Goodman R, Scott S. *Child Psychiatry*. Blackwell Science Ltd. 1997;149-154.
119. Гудман Р, Скотт С. Детская психиатрия . «Триада – X», 2008;2: 118-125.
120. Жариков НМ, Тюльпин ЮГ. Психиатрия. Москва. 2000; 724-727.
121. Purviņš I, Purviņa S. *Praktiskā farmakoloģija. Zāļu infocentrs*. Rīga. 2011;4: 325-326.
122. Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Archives of Internal Medicine*. 1999; 159: 1289-1298.
123. Lindenbaum J, Savage DG, Stabler SP, et al. Diagnosis of cobalamin deficiency: II. Relative sensitivities of serum cobalamin, methylmalonic acid, and total homocysteine concentrations. *American Journal of Hematology*. 1990; 34: 99-107.
124. Kuzminiski AM, Del Giacco EJ, Allen RH, et al. Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. *Blood*. 1998; 92: 1191-1198.
125. van Asselt DZ, Pasman JW, van Lier HJ, et al. Cobalamin supplementation improves cognitive and cerebral function in older, cobalamin- deficient persons. *Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2001; 56: 775-779.
126. Morgan SL, Baggott JE, Refsum H, et al. Homocysteine levels in patients with rheumatoid arthritis treated with low- dose methotrexate. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1991; 50: 547-556.
127. Niyikiza C, Baker SD, Seitz DE, et al. Homocysteine and methylmalonic acid: markers to predict and avoid toxicity from pemetrexed therapy. *Molecular Cancer Therapeutics*. 2002; 1: 545-552.
128. Badner NH, Beattie WS, Freeman D, et al. Nitrous oxide- induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative

- myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesthesiology and Algology*. 2000; 91: 1073-1079.
129. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamine deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *The New England Journal of Medicine*. 1988; 318: 1720-1728.
 130. Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutrition Review*. 1996; 54: 382.
 131. Kim TH, Lee YS, Song SY, et al. Comparison of Serum Homocysteine, Folate and Vitamin B12 Level in Korean Schizophrenics. *Journal of Korean Society of Biological Psychiatry*. 2004. November; 11(2): 94-103.
 132. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Relationship between plasma homocysteine and vitamin status in the Framingham study population. Impact of folic acid fortification. *Public Health Review*. 2000; 28: 117-145.
 133. Stunder- Plassmann G, Fodinger M, Buchmayer H, et al. Effect of high dose folic acid therapy on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: results of the Vienna multicenter study. *Journal of American Society of Nephrology*. 2000; 11: 1106-1116.
 134. Diaz- Arrastia R. Homocysteine and Neurological Disease. *Archives of Neurology*, Oct 2000;57(10): 1422-1427.
 135. Ingrosso D, Cimmino A, Perna AF, et al. Folate treatment and unbalanced methylation and changes of allelic expression induced by hyperhomocysteinemia in patients with uremia. *Lancet*. 2003; 361, 1693-1699.
 136. Rowlang LP. Nutritional disorders: vitamin B12 deficiency, malabsorption, and malnutrition. Rowland L.P, ed. *Merritt's Textbook of Neurology*. 9th ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1995; 951.
 137. Baik HW, Russell RM. Vitamin B12 deficiency in the elderly. *Annual Review of Nutrition*. 1999; 19: 357-377.
 138. Miodownik C, LernerV, Vishne T. High- dose vitamin B6 decreases homocysteine serum levels in patients with schizophrenia and schizoaffective disorders: a preliminary study. *Alternative Medicine Review*, 2009; 1393-1412.
 139. ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders: Diagnostic Criteria for Research. World health organization. Geneva. 1993.

140. Ausubel I, Frederick M. In: Current protocols in molecular biology. New York, USA, 1987;1: 201-223.
141. Woerner MF, Manuzza S & Kane JM. Anchoring the BPRS: An aid to improved reliability. *Psychopharmacology Bulletin*, 1988;24: 112-117.
142. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology* 32:50-55, 195.
143. Hamilton MA rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1960; 23: 56-62.
144. Nevo GA, Meged S, Sela BA. Homocysteine levels in adolescent schizophrenia patients. *European Neuropsychopharmacology*. 2006;16 (8): 588-591.
145. Levin J, Stahl Z, Sela BA, et al. Elevated Homocysteine Levels in Young Male Patients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2002; 159: 1790-1792.
146. Lipton SA, Kim WK, Choi YB, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 1997; 94: 5923-5928.
147. Friedman A, Kaufer D, Shemer J, et al. Pyridostigmine brain penetration under stress enhances neuronal excitability and induces immediate transcriptional response. *National Medicine*. 1996; 2: 1382-1385.
148. Jensen E, Dehlin O, Erfurth E.M, et al. Plasma homocysteine in 80-years-old: relationships to medical, psychological and social variables. *Archives of gerontology and geriatrics*, 1998; 26: 215-226.
149. Laura J. Ninger. Homocysteine as a Risk Factor for Disease. *Life Extension Magazine*, 2006 October; http://www.lef.org/magazine/mag2006/oct2006_report_risk_01.htm.
150. Levine J, Stahl Z, Sela BA, et al. Homocysteine- reducing strategies improve symptoms in chronic schizophrenic patients with hyperhomocysteinemia. *Biological Psychiatry*. 2006; 60(3): 265-269.
151. Grieco AJ. Homocystinuria: pathogenetic mechanisms. *American Journal Med Sci*. 1977; 273: 120-132.
152. de HaanL. Relevance of homocysteine metabolism for the treatment of schizophrenia. *Dutch Journal of Psychiatry*. 2004; 46 (2): 93-99.

153. Bolander – Gouaille C, Bottiglieri T. Homocysteine. Related vitamins and neuropsychiatric disorders. Second edition. France: Springer – Verlag 2007;15-29.
154. MakhroAV, Bulygina ER, Boldyrev AA. Effects of homocysteine and homocysteine acid on cerebellar granule cells. *Neurochemical Journal*. 2007; 1 (2): 127-132.
155. Wjatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1991; 17: 325-351.
156. Krause KH, Bonjour JP, Berlit P, et al. Effect of long time treatment with antiepileptic drugs on vitamin status. *Drug and Nutrient Interaction*. 1988; 5: 317-343.
157. Kishi T, Fujita N, Eguchi T, et al. Mechanism of reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. *Journal of Neurological Sciences*, 1997; 147: 109-112.
158. Ono H, Sakamoto A, Eguchi T, et al. Plasma total homocysteine concentrations in epileptics taking anticonvulsants. *Metabolism*. 1997; 46: 959-962.
159. Schwaninger M, Ringleb P, Winter R, et al. Elevated plasma concentrations of homocysteine in antiepileptic drug treatment. *Epilepsy*. 1999; 40: 345-350.
160. Susser E, Brown AS, Klonowski E, et al. Schizophrenia and impaired homocysteine metabolism: a possible association. *Biological Psychiatry*, 1998; 44: 141-143.
161. Regland B, Johansson BV, Gottfries CG, et al. Homocystinemia and schizophrenia as a case of methylation deficiency. *Journal of Neural Transmission*, 1994; 98: 143-152.
162. Fava M, Borus JS, Alpert JE, et al. Folate, vitamin B-12, and homocysteine in major depressive disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2002; 154: 426-428.
163. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 1998; 55: 1449-1455.
164. Walter JH, Wraith JE, White FJ, et al. Strategies for the treatment of cystathionine b-synthase deficiency: the experience of the Willink Biochemical Genetics Unit over the past 30 years. *European Journal of Pediatrics*, 1998; 157: (2): 71-76.

165. Spence JK, Howard VJ, Chambles LE, et al. Vitamin intervention for stroke prevention (VISP) trial: rationale and design. *Neuroepidemiology*. 2001; 20: 16-25.

9. AUTORA PUBLIKĀCIJAS UN ZIŅOJUMI

9.1. Raksti recenzējamos izdevumos un medicīnas periodikā

1. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. „Homocysteine and MTHFR C677T polymorphism in children and adolescents with psychotic and mood disorders” raksts pieņemts publicēšanai Nordic Journal of Psychiatry 05.04.2013.
2. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. "Elevated serum levels of homocysteine as an early prognostic factor of psychiatric disorders in children and adolescents," Schizophrenia Research and Treatment 2012; 2012:373261 Published Online 2012 October 2. doi:10.1155/2012/373261
3. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. “Hyperhomocysteinemia in children and adolescents with psychotic and mood disorders”. Bridging Eastern and Western Psychiatry”. 2009; 7: (2): 23-30.
4. L. Kevere, S. Purviņa, D. Bauze et al. “Hiperhomocisteinēmija kā riska faktors un marķieris psihiatrisko slimību norisē”, RSU zinātniskie raksti 2008; 345-249.
5. L. Kevere, S. Purviņa, D. Bauze et al. “The link between hyperhomocysteinemia and methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T polymorphism in children and adolescents with psychotic disorders”. 2011. gada RSU zinātnisko rakstu krājums. P.166-170.

9.2. Zinātnisko konferenču tēzes par promocijas darba tēmu

1. L. Kevere, S. Purviņa, D. Bauze et al. “The link between hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase 677 C→T polymorphism and psychiatric disorders in children and adolescents” Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. IACAPAP 2012 20th World Congress – Paris. Juillet 2012; 60; (5):227.
2. L. Kevere, S. Purviņa, D. Bauze et al. ”MTHFR gēna polimorfisms un Hcy līmeņa atšķirības bērniem un pusaudžiem ar šizofrēnijas spektra saslimšanām”, RSU 2012. gada zinātniskās konferences tēzes, p. 232.

3. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. "Hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T polymorphism and psychiatric disorders in children". *European Neuropsychopharmacology*. 2012; 22: 64-65.
4. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. "Influence of homocysteine on psychiatric disorders". 2011. 10th World Congress of Biological Psychiatry. P-14-007.
5. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. „Hyperhomocysteinemia in children and adolescents with psychotic and mood disorders” „2nd Young Psychiatrists Network Meeting”, Riga, Latvia: April 6-8 2011, abstract book p. 39-40.
6. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. "Elevated level of homocysteine for children and adolescents with psychotic and mood disorders". *European Neuropsychopharmacology*. 2011; 21: (2):169-170.
7. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. "Children and adolescents with psychotic and mood disorders and level of homocysteine" *Chinese medical Journal*. 2010; 123: (2): 41-42.
8. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze, M. Zeibārts, A. Riževs, M. Caune, I. Purviņš, R. Andrēziņa. "Paaugstināts Hcy līmenis bērniem un pusaudžiem ar psihotiskiem un afektīviem traucējumiem." *RSU 2011. gada zinātniskās konferences tēzes*, p. 191.
9. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze u.c. „Hiperhomocisteinēmija bērniem un pusaudžiem ar šizofrēnijas spektra un afektīviem traucējumiem.” *RSU 2010. gada zinātniskās konferences tēzes, Rīga, RSU, 2010; 243.*
10. S. Purvina, L. Kevere, D. Bauze et al. „Hyperhomocysteinemia in children and adolescents with psychotic and mood disorders” *European Psychiatry The journal of the European Psychiatric Association Abstracts on CD-Rom*. 2010; 25: (1): PW01-191.
11. S. Purvina, L. Kevere, D. Bauze et al. "The link between Hyperhomocysteinemia and psychotic disorders in childhood and adolescents". *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 2009; 259: (1): 99.
12. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. „Hyperhomocysteinemia and individuality of psychotic disorders in childhood and adolescents”. *European College of Neuropsychopharmacology. The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. 2009; 19: (3): 506.
13. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze, M. Zeibārts, A. Riževs, M. Caune, I. Purviņš, R. Andrēziņa. „Homocisteīna līmeņa asinīs saistība ar šizofrēnijas norises gaitu

- un tās klīniskām izpausmēm.” RSU 2009. gada zinātniskā konference. RSU 2009. gada zinātniskās konferences tēzes 75. lpp.
14. D. Bauze, L. Piekuse, B. Lāce, L. Ķevere, S. Purviņa, M. Zeibārts, A. Riževs. „Homocisteīna līmeņa atkarība no MTHFR C677T polimorfisma Latvijas populācijā.” RSU 2009. gada zinātniskā konference. RSU 2009. gada zinātniskās konferences tēzes 117.lpp.
15. Laura Ķevere, Santa Purviņa, Daiga Bauze, Mārcis Zeibārts, Arnis Riževs, Indulis Purviņš. Hiperhomocisteinēmija bērnu psihiatrijas klīnikā. RSU 2008. gada zinātniskās konferences tēzes.
16. L. Ķevere, S. Purviņa, D. Bauze u.c. „MTHFR gēna polimorfisms un Hcy līmeņa atšķirības bērniem un pusaudžiem ar šizofrēnijas spektra saslimšanām” RSU 2012. gada zinātniskās konferences tēzes.

9.3. Ziņojumi kongresos un konferencēs

1. L. Ķevere, S. Purviņa, D. Bauze et al. “The link between hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase 677 C→T polymorphism and psychiatric disorders in children and adolescents” Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. IACAPAP 2012 20th World Congress – Paris. (stenda referāts).
2. L. Ķevere, S. Purviņa, D. Bauze et al. ”MTHFR gēna polimorfisms un Hcy līmeņa atšķirības bērniem un pusaudžiem ar šizofrēnijas spektra saslimšanām”, RSU 2012. gada zinātniskā konference (mutisks ziņojums).
3. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. “Hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T polymorphism and psychiatric disorders in children”. Congress of European Neuropsychopharmacology. March 2012. (stenda referāts).
4. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. “Influence of homocysteine on psychiatric disorders”. 10th World Congress of Biological Psychiatry. 2011. (stenda referāts).

5. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al „Hyperhomocysteinemia in children and adolescents with psychotic and mood disorders” „2nd Young Psychiatrists Network Meeting”, Riga, Latvia: April 6-8 2011. (mutisks ziņojums).
6. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al “Elevated level of homocysteine for children and adolescents with psychotic and mood disorders”. Congress of European Neuropsychopharmacology. April 2011. (stenda referāts).
7. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. “Children and adolescents with psychotic and mood disorders and level of homocysteine” IACAPAP 2010 19th World Congress – Beijing. (mutisks ziņojums).
8. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze, M. Zeibārts, A. Riževs, M. Caune, I. Purviņš, R. Andrēziņa. “Paaugstināts Hcy līmenis bērniem un pusaudžiem ar psihotiskiem un afektīviem traucējumiem.” RSU 2011. gada zinātniskā konference. (stenda referāts).
9. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze u.c. „Hiperhomocisteinēmija bērniem un pusaudžiem ar šizofrēnijas spektra un afektīviem traucējumiem.” RSU 2010. gada zinātniskā konference. (stenda referāts).
10. S. Purvina, L. Kevere, D. Bauze et al. „Hyperhomocysteinemia in children and adolescents with psychotic and mood disorders” Congress of European Psychiatric Association. 2010. (stenda referāts).
11. S. Purvina, L. Kevere, D. Bauze et al. “The link between Hyperhomocysteinemia and psychotic disorders in childhood and adolescents”. Congress of European Psychiatric association 2009. (stenda referāts).
12. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze et al. „Hyperhomocysteinemia and individuality of psychotic disorders in childhood and adolescents”. European congress of Neuropsychopharmacology. 2009. (stenda referāts).
13. L. Kevere, S. Purvina, D. Bauze, M. Zeibārts, A. Riževs, M. Caune, I. Purviņš, R. Andrēziņa. „Homocisteīna līmeņa asinīs saistība ar šizofrēnijas norises gaitu un tās klīniskām izpausmēm.” RSU 2009. gada zinātniskā konference. (stenda referāts).
14. D. Bauze, L. Piekuse, B. Lāce, L. Kevere, S. Purvina, M. Zeibārts, A. Riževs. „Homocisteīna līmeņa atkarība no MTHFR C677T polimorfisma Latvijas populācijā.” RSU 2009. gada zinātniskā konference. (stenda referāts).

15. Laura Ķevere, Santa Purviņa, Daiga Bauze, Mārcis Zeibārts, Arnis Riževs, Indulis Purviņš. „Hiperhomocisteinēmija bērnu psihiatrijas klīnikā”. RSU 2008. gada zinātniskā konference. (stenda referāts).
16. L. Ķevere, S. Purviņa, D. Bauze u.c. „MTHFR gēna polimorfisms un Hcy līmeņa atšķirības bērniem un pusaudžiem ar šizofrēnijas spektra saslimšanām” RSU 2012. gada zinātniskā konference (stenda referāts).

PATEICĪBAS

Izsaku sirsnīgu pateicību mana darba vadītājai Dr. med., asoc. prof., Santai Purviņai par darba vadīšanu, pacietību, ieteikumiem un atbalstu.

Izsaku sirsnīgu pateicību mana darba zinātniskajiem konsultantiem – Dr. med., prof., Raisai Andrēziņai un Dr. hab. med., prof., Mintautam Caunem, kā arī Dr. med. Baibai Lācei par palīdzību un atbalstu darbā.

Pateicos darba recenzentiem Dr. biol., asoc. prof., Edvīnam Miklašēvičam, Dr. med., prof., Edmondam Eidemilleram, Dr. med., asoc. prof. Vladimiram Kuzņecovam.

Paldies Rīgas Stradiņa universitātes Iekšējgo slimību katedras Farmakoloģijas bāzes zinātniski pētnieciskajai laboratorijai un Mārcim Zeibārtam, kā arī Rīgas Stradiņa universitātes bioloģijas un mikrobioloģijas katedras Cilvēka molekulārās ģenētikas zinātniskajai laboratorijai un Lindai Piekusei un Madarai Kreilei par palīdzību analīžu veikšanā.

Liels paldies maniem kolēģiem par atbalstu un ieteikumiem.

Sirsnīgs paldies manai ģimenei par atbalstu, pacietību un doto iespēju un laiku strādāt pie promocijas darba.

Pielikumi

PACIENTA DATI

Apskates datums _____

Vārds, Uzvārds _____

Personas kods _____

Adrese _____

Sūdzības, klīniskā diagnoze:

SAŅEMTĀ TERAPIJA:

- Medikamenti (nē/jā/kādi/devas/lietošanas ilgums) _____
- Nemedikamentozā terapija (nē/jā/kādi/devas/lietošanas ilgums) _____
- 1. Afekts _____
- 2. Negatīvā simptomātika _____
- 3. Valoda _____
- 4. Agresija, dusmas (pret sevi/citiem) _____
- 5. Murgi _____
- 6. Halucinācijas _____
- 7. Pašapkalpošanās iemaņas _____
- 8. Miega traucējumi _____
- 9. Medikamentu blaknes _____
- 10. Suicīds _____
- 11. Katamnēzes ilgums _____
- 12. Pozitīva ģimenes anamnēze _____
- 13. Izglītība _____
- 14. Slimības (kādas/biežums) _____

GRŪTNIECĪBA (kura pēc kārtas) _____

1. Spontānā aborta draudi (nē/jā, kurā grūtniecības nedēļā) _____
2. Slimības grūtniecības laikā _____
3. Medikamenti grūtniecības laikā _____
4. Kaitīgās vielas (nikotīns/alkohols/narkotikas, biežums/daudzums) _____

DZEMDĪBAS (kuras pēc kārtas): _____

1. Ilgums _____
2. Sarežģījumi _____
3. Novērtējums pēc Apgares skalas _____

Jaundzimušo dzelte (ilgums) _____

Krūts barošana (nē/jā/ilgums) _____

Jaundzimušā periods _____

Sarežģījumi _____

AGRĪNĀ ATTĪSTĪBA:

1. Galvu tur _____
2. Veļas _____
3. Sēž _____
4. Rāpo _____
5. Stāv _____
6. Sāk staigāt _____
7. Stabili staigā _____

VALODAS ATTĪSTĪBA:

1. Pirmās zilbes _____
2. Pirmie vārdi _____
3. Teikumi _____
4. Regress (nē/jā/vecums) _____

SOMATISKĀIZMEKLĒŠANA:

1. Asins aina _____
2. Asins bioķīmiskā atradne:
 - ASAT (nē/jā/rezultāts) _____

- ALAT(nē/jā/rezultāts) _____
- Glikoze(nē/jā/rezultāts) _____
- kop.olbaltums(nē/jā/rezultāts) _____
- laktāts(nē/jā/rezultāts) _____
- urīnskābe(nē/jā/rezultāts) _____
- Homocisteīns(nē/jā/rezultāts) _____
- Amonjaks(nē/jā/rezultāts) _____
- Folskābe(nē/jā/rezultāts) _____
- 3. B12 vitamīna līmenis(nē/jā/rezultāts) _____
- 4. Dzirdes pārbaude(nē/jā/rezultāts) _____
- 5. Vēdera dobuma US(nē/jā/rezultāts) _____
- 6. EEG(nē/jā/rezultāts) _____
- 7. MRI(nē/jā/rezultāts) _____
- 8. Traumas(nē/jā/rezultāts) _____

ĢIMENES ANAMNĒZE

MĀTE: _____

Dzimšanas gads _____

Tautība _____

Dzimšanas vieta _____

Izglītība _____

Augums _____

Slimības _____

TĒVS: _____

Dzimšanas gads _____

Tautība _____

Dzimšanas vieta _____

Izglītība _____

Augums _____

Slimības _____

Radniecīgas laulības (nē/jā/kādā pakāpē) _____

OBJETĪVĀ ATRADNE:

Augums _____ cm

Svars _____ kg

AT _____ mmHg

P _____ x`

Saslimšanas gaita:

PLĀNOTIE IZMEKLĒJUMI ATKĀRTOTI:

1. Asins aina _____
2. Asins bioķīmiskā atradne:
 - ASAT _____
 - ALAT _____
 - Glikoze _____
 - kop.olbaltums _____
 - laktāts _____
 - urīnskābe _____
 - Homocisteīns _____
 - Amonjaks _____
 - Folskābe _____
 - B12 vitamīna līmenis _____
3. Dzirdes pārbaude _____
4. EhoKg _____
5. Vēdera dobuma US _____
6. EEG _____
7. MRI _____

REKOMENDĀCIJAS:

KONTROLE:

Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)

Expanded Version (4.0)

Introduction

This section reproduces an interview schedule, symptom definitions, and specific anchor points for rating symptoms on the BPRS. Clinicians intending to use the BPRS should also consult the detailed guidelines for administration contained in the reference below.

Scale Items and Anchor Points

Rate items 1-14 on the basis of individual's self-report. Note items 7, 12 and 13 are also rated on the basis of observed behaviour. Items 15-24 are rated on the basis of observed behaviour and speech.

1. Somatic Concern

Degree of concern over present bodily health. Rate the degree to which physical health is perceived as a problem by the individual, whether complaints have realistic bases or not. Somatic delusions should be rated in the severe range with or without somatic concern. Note: be sure to assess the degree of impairment due to somatic concerns only and not other symptoms, e.g., depression. In addition, if the individual rates 6 or 7 due to somatic delusions, then you must rate Unusual Thought Content at least 4 or above.

2 Very mild Occasional somatic concerns that tend to be kept to self.

3 Mild Occasional somatic concerns that tend to be voiced to others (e.g., family, doctor).

4 Moderate Frequent expressions of somatic concern or exaggerations of existing ills OR some preoccupation, but no impairment in functioning. Not delusional.

5 Moderately severe Frequent expressions of somatic concern or exaggerations of existing ills OR some preoccupation and moderate impairment of functioning. Not delusional.

6 Severe Preoccupation with somatic complaints with much impairment in functioning OR somatic delusions without acting on them or disclosing to others.

7 Extremely severe Preoccupation with somatic complaints with severe impairment in functioning OR somatic delusions that tend to be acted on or disclosed to others.

"Have you been concerned about your physical health?" "Have you had any physical illness or seen a medical doctor lately? (What does your doctor say is wrong? How serious is it?)"

"Has anything changed regarding your appearance?"

"Has it interfered with your ability to perform your usual activities and/or work?"

"Did you ever feel that parts of your body had changed or stopped working?"

[If individual reports any somatic concerns/delusions, ask the following]:

"How often are you concerned about [use individual's description]?"

"Have you expressed any of these concerns to others?"

2. Anxiety

Reported apprehension, tension, fear, panic or worry. Rate only the individual's statements - not observed anxiety which is rated under Tension.

2 Very mild Reports some discomfort due to worry OR infrequent worries that occur more than usual for most normal individuals.

3 Mild Worried frequently but can readily turn attention to other things.

4 Moderate Worried most of the time and cannot turn attention to other things easily but no impairment in functioning OR occasional anxiety with autonomic accompaniment but no impairment in functioning.

5 Moderately Severe Frequent, but not daily, periods of anxiety with autonomic accompaniment OR some areas of functioning are disrupted by anxiety or worry.

6 Severe Anxiety with autonomic accompaniment daily but not persisting throughout the day OR many areas of functioning are disrupted by anxiety or constant worry.

7 Extremely Severe Anxiety with autonomic accompaniment persisting throughout the day OR most areas of functioning are disrupted by anxiety or constant worry.

"Have you been worried a lot during [mention time frame]? Have you been nervous or apprehensive? (What do you worry about?)"

"Are you concerned about anything? How about finances or the future?"

"When you are feeling nervous, do your palms sweat or does your heart beat fast (or shortness of breath, trembling, choking)?"

[If individual reports anxiety or autonomic accompaniment, ask the following]:

"How much of the time have you been [use individual's description]?"

"Has it interfered with your ability to perform your usual activities/work?"

3. Depression

Include sadness, unhappiness, anhedonia and preoccupation with depressing topics (can't attend to TV or conversations due to depression), hopeless, loss of self-esteem (dissatisfied or disgusted with self or feelings of worthlessness). Do not include vegetative symptoms, e.g., motor retardation, early waking or the amotivation that accompanies the deficit syndrome.

2 Very mild Occasionally feels sad, unhappy or depressed.

3 Mild Frequently feels sad or unhappy but can readily turn attention to other things.

4 Moderate Frequent periods of feeling very sad, unhappy, moderately depressed, but able to function with extra effort.

5 Moderately Severe Frequent, but not daily, periods of deep depression OR some areas of functioning are disrupted by depression.

6 Severe Deeply depressed daily but not persisting throughout the day OR many areas of functioning are disrupted by depression.

7 Extremely Severe Deeply depressed daily OR most areas of functioning are disrupted by depression.

"How has your mood been recently? Have you felt depressed (sad, down, unhappy, as if you didn't care)?"

"Are you able to switch your attention to more pleasant topics when you want to?"

"Do you find that you have lost interest in or get less pleasure from things you used to enjoy, like family, friends, hobbies, watching TV, eating?"

[If individual reports feelings of depression, ask the following]:

"How long do these feelings last?" "Has it interfered with your ability to perform your usual activities?"

4. Suicidality

Expressed desire, intent, or actions to harm or kill self.

2 Very mild Occasional feelings of being tired of living. No overt suicidal thoughts.

3 Mild Occasional suicidal thoughts without intent or specific plan OR he/she feels they would be better off dead.

4 Moderate Suicidal thoughts frequent without intent or plan.

5 Moderately Severe Many fantasies of suicide by various methods. May seriously consider making an attempt with specific time and plan OR impulsive suicide attempt using non-lethal method or in full view of potential saviours.

6 Severe Clearly wants to kill self. Searches for appropriate means and time, OR potentially serious suicide attempt with individual knowledge of possible rescue.

7 Extremely Severe Specific suicidal plan and intent (e.g., "as soon as _____ I will do it by doing X"), OR suicide attempt characterised by plan individual thought was lethal or attempt in secluded environment.

"Have you felt that life wasn't worth living? Have you thought about harming or killing yourself? Have you felt tired of living or as though you would be better off dead? Have you ever felt like ending it all?"

[If individual reports suicidal ideation, ask the following]:

"How often have you thought about [use individual's description]?"

"Did you (Do you) have a specific plan?"

5. Guilt

Overconcern or remorse for past behaviour. Rate only individual's statements, do not infer guilt feelings from depression, anxiety, or neurotic defences. Note: if the individual rates 6 or 7 due to delusions of guilt, then you must rate Unusual Thought Content at least 4 or above, depending on level of preoccupation and impairment.

2 Very mild Concerned about having failed someone, or at something, but not preoccupied. Can shift thoughts to other matters easily.

3 Mild Concerned about having failed someone, or at something, with some preoccupation. Tends to voice guilt to others.

4 Moderate Disproportionate preoccupation with guilt, having done wrong, injured others by doing or failing to do something, but can readily turn attention to other things.

5 Moderately Severe Preoccupation with guilt, having failed someone or at something, can turn attention to other things, but only with great effort. Not delusional.

6 Severe Delusional guilt OR unreasonable self-reproach very out of proportion to circumstances. Moderate preoccupation present.

7 Extremely Severe Delusional guilt OR unreasonable self-reproach grossly out of proportion to circumstances. Individual is very preoccupied with guilt and is likely to disclose to others or act on delusions.

"Is there anything you feel guilty about? Have you been thinking about past problems?"

"Do you tend to blame yourself for things that have happened?"

"Have you done anything you're still ashamed of?"

[If individual reports guilt/remorse/delusions, ask the following]:

"How often have you been thinking about [use individual's description]?"

"Have you disclosed your feelings of guilt to others?"

6. Hostility

Animosity, contempt, belligerence, threats, arguments, tantrums, property destruction, fights, and any other expression of hostile attitudes or actions. Do not infer hostility from neurotic defences, anxiety or somatic complaints. Do not include incidents of appropriate anger or obvious self-defence.

2 Very mild Irritable or grumpy, but not overtly expressed.

3 Mild Argumentative or sarcastic.

4 Moderate Overtly angry on several occasions OR yelled at others excessively.

5 Moderately Severe Has threatened, slammed about or thrown things.

6 Severe Has assaulted others but with no harm likely, e.g., slapped or pushed, OR destroyed property, e.g., knocked over furniture, broken windows.

7 Extremely Severe Has attacked others with definite possibility of harming them or with actual harm, e.g., assault with hammer or weapon.

"How have you been getting along with people (family, co-workers, etc.)?"

"Have you been irritable or grumpy lately? (How do you show it? Do you keep it to yourself?"

"Were you ever so irritable that you would shout at people or start fights or arguments?
(Have you found yourself yelling at people you didn't know?)"

"Have you hit anyone recently?"

7. Elevated Mood

A pervasive, sustained and exaggerated feeling of well-being, cheerfulness, euphoria (implying a pathological mood), optimism that is out of proportion to the circumstances. Do not infer elation from increased activity or from grandiose statements alone.

2 Very mild Seems to be very happy, cheerful without much reason.

3 Mild Some unaccountable feelings of well-being that persist.

4 Moderate Reports excessive or unrealistic feelings of well-being, cheerfulness, confidence or optimism inappropriate to circumstances, some of the time. May frequently joke, smile, be giddy, or overly enthusiastic OR few instances of marked elevated mood with euphoria.

5 Moderately Severe Reports excessive or unrealistic feelings of well-being, confidence or optimism inappropriate to circumstances, much of the time. May describe feeling 'on top of the world', 'like everything is falling into place', or 'better than ever before', OR several instances of marked elevated mood with euphoria.

6 Severe Reports many instances of marked elevated mood with euphoria OR mood definitely elevated almost constantly throughout interview and inappropriate to content.

7 Extremely Severe Individual reports being elated or appears almost intoxicated, laughing, joking, giggling, constantly euphoric, feeling invulnerable, all inappropriate to immediate circumstances.

"Have you felt so good or high that other people thought that you were not your normal self?" "Have you been feeling cheerful and 'on top of the world' without any reason?"

[If individual reports elevated mood/euphoria, ask the following]:

"Did it seem like more than just feeling good?"

"How long did that last?"

8. Grandiosity

Exaggerated self-opinion, self-enhancing conviction of special abilities or powers or identity as someone rich or famous. Rate only individual's statements about himself, not his/her demeanour. Note: if the individual rates 6 or 7 due to grandiose delusions, you must rate Unusual Thought Content at least 4 or above.

2 Very mild Feels great and denies obvious problems, but not unrealistic.

3 Mild Exaggerated self-opinion beyond abilities and training.

4 Moderate Inappropriate boastfulness, e.g., claims to be brilliant, insightful or gifted beyond realistic proportions, but rarely self-discloses or acts on these inflated self-concepts. Does not claim that grandiose accomplishments have actually occurred.

5 Moderately Severe Same as 4 but often self-discloses and acts on these grandiose ideas. May have doubts about the reality of the grandiose ideas. Not delusional.

6 Severe Delusional - claims to have special powers like ESP, to have millions of dollars, invented new machines, worked at jobs when it is known that he/she was never employed in these capacities, be Jesus Christ, or the Prime Minister. Individual may not be very preoccupied.

7 Extremely Severe Delusional - same as 6 but individual seems very preoccupied and tends to disclose or act on grandiose delusions.

"Is there anything special about you? Do you have any special abilities or powers? Have you thought that you might be somebody rich or famous?"

[If the individual reports any grandiose ideas/delusions, ask the following]:

"How often have you been thinking about [use individual's description]? Have you told anyone about what you have been thinking? Have you acted on any of these ideas?"

9. Suspiciousness

Expressed or apparent belief that other persons have acted maliciously or with discriminatory intent. Include persecution by supernatural or other non-human agencies (e.g., the devil). Note: ratings of 3 or above should also be rated under Unusual Thought Content.

2 Very mild Seems on guard. Reluctant to respond to some 'personal' questions. Reports being overly self-conscious in public.

3 Mild Describes incidents in which others have harmed or wanted to harm him/her that sound plausible. Individual feels as if others are watching, laughing or criticising him/her in public, but this occurs only occasionally or rarely. Little or no preoccupation.

4 Moderate Says other persons are talking about him/her maliciously, have negative intentions or may harm him/her. Beyond the likelihood of plausibility, but not delusional. Incidents of suspected persecution occur occasionally (less than once per week) with some preoccupation.

5 Moderately Severe Same as 4, but incidents occur frequently, such as more than once per week. Individual is moderately preoccupied with ideas of persecution OR individual reports persecutory delusions expressed with much doubt (e.g., partial delusion).

6 Severe Delusional - speaks of Mafia plots, the FBI or others poisoning his/her food, persecution by supernatural forces.

7 Extremely Severe Same as 6, but the beliefs are bizarre or more preoccupying. Individual tends to disclose or act on persecutory delusions.

"Do you ever feel uncomfortable in public? Does it seem as though others are watching you? Are you concerned about anyone's intentions toward you? Is anyone going out of their way to give you a hard time, or trying to hurt you? Do you feel in any danger?"

[If individual reports any persecutory ideas/delusions, ask the following]:

"How often have you been concerned that [use individual's description]? Have you told anyone about these experiences?"

10. Hallucinations

Reports of perceptual experiences in the absence of relevant external stimuli. When rating degree to which functioning is disrupted by hallucinations, include preoccupation with the content and experience of the hallucinations, as well as functioning disrupted by acting out on the hallucinatory content (e.g., engaging in deviant behaviour due to command hallucinations). Include thoughts aloud ('gedenkenlautwerden') or pseudohallucinations (e.g., hears a voice inside head) if a voice quality is present.

2 Very mild While resting or going to sleep, sees visions, smells odours or hears voices, sounds, or whispers in the absence of external stimulation, but no impairment in functioning.

3 Mild While in a clear state of consciousness, hears a voice calling the individual's name, experiences non-verbal auditory hallucinations (e.g., sounds or whispers), formless visual hallucinations or has sensory experiences in the presence of a modality-relevant stimulus (e.g., visual illusions) infrequently (e.g., 1-2 times per week) and with no functional impairment.

4 Moderate Occasional verbal, visual, gustatory, olfactory or tactile hallucinations with no functional impairment OR non-verbal auditory hallucinations/visual illusions more than infrequently or with impairment.

5 Moderately Severe Experiences daily hallucinations OR some areas of functioning are disrupted by hallucinations.

6 Severe Experiences verbal or visual hallucinations several times a day OR many areas of functioning are disrupted by these hallucinations.

7 Extremely Severe Persistent verbal or visual hallucinations throughout the day OR most areas of functioning are disrupted by these hallucinations.

"Do you ever seem to hear your name being called?"

"Have you heard any sounds or people talking to you or about you when there has been nobody around?"

[If hears voices]:

"What does the voice/voices say? Did it have a voice quality?"

"Do you ever have visions or see things that others do not see? What about smell odours that others do not smell?"

[If the individual reports hallucinations, ask the following]:

"Have these experiences interfered with your ability to perform your usual activities/work? How do you explain them? How often do they occur?"

11. Unusual thought content

Unusual, odd, strange, or bizarre thought content. Rate the degree of unusualness, not the degree of disorganisation of speech. Delusions are patently absurd, clearly false or bizarre ideas that are expressed with full conviction. Consider the individual to have full conviction if he/she has acted as though the delusional belief was true. Ideas of reference/persecution can be differentiated from delusions in that ideas are expressed with much doubt and contain more elements of reality. Include thought insertion, withdrawal and broadcast. Include grandiose, somatic and persecutory delusions even if rated elsewhere. Note: if Somatic Concern, Guilt, Suspiciousness or Grandiosity are rated 6 or 7 due to delusions, then Unusual Thought Content must be rated 4 or above.

2 Very mild Ideas of reference (people may stare or may laugh at him), ideas of persecution (people may mistreat him). Unusual beliefs in psychic powers, spirits, UFOs, or unrealistic beliefs in one's own abilities. Not strongly held. Some doubt.

3 Mild Same as 2, but degree of reality distortion is more severe as indicated by highly unusual ideas or greater conviction. Content may be typical of delusions (even bizarre), but without full conviction. The delusion does not seem to have fully formed, but is considered as one possible explanation for an unusual experience.

4 Moderate Delusion present but no preoccupation or functional impairment. May be an encapsulated delusion or a firmly endorsed absurd belief about past delusional circumstances.

5 Moderately Severe Full delusion(s) present with some preoccupation OR some areas of functioning disrupted by delusional thinking.

6 Severe Full delusion(s) present with much preoccupation OR many areas of functioning are disrupted by delusional thinking.

7 Extremely Severe Full delusion(s) present with almost total preoccupation OR most areas of functioning disrupted by delusional thinking.

"Have you been receiving any special messages from people or from the way things are arranged around you? Have you seen any references to yourself on TV or in the newspapers?"

"Can anyone read your mind?"

"Do you have a special relationship with God?"

"Is anything like electricity, X-rays, or radio waves affecting you?"

"Are thoughts put into your head that are not your own?"

"Have you felt that you were under the control of another person or force?"

[If individual reports any odd ideas/delusions, ask the following]:

"How often do you think about [use individual's description]?"

"Have you told anyone about these experiences? How do you explain the things that have been happening [specify]?"

Rate items 12-13 on the basis of individual's self-report and observed behaviour.

12. Bizarre behaviour

Reports of behaviours which are odd, unusual, or psychotically criminal. Not limited to interview period. Include inappropriate sexual behaviour and inappropriate affect.

2 Very mild Slightly odd or eccentric public behaviour, e.g., occasionally giggles to self, fails to make appropriate eye contact, that does not seem to attract the attention of others OR unusual behaviour conducted in private, e.g., innocuous rituals, that would not attract the attention of others.

3 Mild Noticeably peculiar public behaviour, e.g., inappropriately loud talking, makes inappropriate eye contact, OR private behaviour that occasionally, but not always, attracts the attention of others, e.g., hoards food, conducts unusual rituals, wears gloves indoors.

4 Moderate Clearly bizarre behaviour that attracts or would attract (if done privately) the attention or concern of others, but with no corrective intervention necessary. Behaviour occurs occasionally, e.g., fixated staring into space for several minutes, talks back to voices once, inappropriate giggling/laughter on 1-2 occasions, talking loudly to self.

5 Moderately Severe Clearly bizarre behaviour that attracts or would attract (if done privately) the attention of others or the authorities, e.g., fixated staring in a socially disruptive way, frequent inappropriate giggling/laughter, occasionally responds to voices, or eats non-foods.

6 Severe Bizarre behaviour that attracts attention of others and intervention by authorities, e.g., directing traffic, public nudity, staring into space for long periods, carrying on a conversation with hallucinations, frequent inappropriate giggling/laughter.

7 Extremely Severe Serious crimes committed in a bizarre way that attract the attention of others and the control of authorities, e.g., sets fires and stares at flames OR almost constant bizarre behaviour, e.g., inappropriate giggling/laughter, responds only to hallucinations and cannot be engaged in interaction.

"Have you done anything that has attracted the attention of others?"

"Have you done anything that could have gotten you into trouble with the police?"

"Have you done anything that seemed unusual or disturbing to others?"

13. Self-neglect

Hygiene, appearance, or eating behaviour below usual expectations, below socially acceptable standards or life threatening.

2 Very mild Hygiene/appearance slightly below usual community standards, e.g., shirt out of pants, buttons unbuttoned, shoe laces untied, but no social or medical consequences.

3 Mild Hygiene/appearance occasionally below usual community standards, e.g., irregular bathing, clothing is stained, hair uncombed, occasionally skips an important meal. No social or medical consequences.

4 Moderate Hygiene/appearance is noticeably below usual community standards, e.g., fails to bathe or change clothes, clothing very soiled, hair unkempt, needs prompting, noticeable by others OR irregular eating and drinking with minimal medical concerns and consequences.

5 Moderately Severe Several areas of hygiene/appearance are below usual community standards OR poor grooming draws criticism by others and requires regular prompting. Eating or hydration are irregular and poor, causing some medical problems.

6 Severe Many areas of hygiene/appearance are below usual community standards, does not always bathe or change clothes even if prompted. Poor grooming has caused social ostracism at school/residence/work, or required intervention. Eating erratic and poor, may require medical intervention.

7 Extremely Severe Most areas of hygiene/appearance/nutrition are extremely poor and easily noticed as below usual community standards OR hygiene/appearance/nutrition require urgent and immediate medical intervention.

"How has your grooming been lately? How often do you change your clothes? How often do you take showers? Has anyone (parents/staff) complained about your grooming or dress? Do you eat regular meals?"

14. Disorientation

Does not comprehend situations or communications, such as questions asked during the entire BPRS interview. Confusion regarding person, place, or time. Do not rate if incorrect responses are due to delusions.

2 Very mild Seems muddled or mildly confused 1-2 times during interview. Oriented to person, place and time.

3 Mild Occasionally muddled or mildly confused 3-4 times during interview. Minor inaccuracies in person, place, or time, e.g., date off by more than 2 days, or gives wrong division of hospital or community centre.

4 Moderate Frequently confused during interview. Minor inaccuracies in person, place, or time are noted, as in 3 above. In addition, may have difficulty remembering general information, e.g., name of Prime Minister.

5 Moderately Severe Markedly confused during interview, or to person, place, or time. Significant inaccuracies are noted, e.g., date off by more than one week, or cannot give correct name of hospital. Has difficulty remembering personal information, e.g., where he/she was born or recognising familiar people.

6 Severe Disoriented as to person, place, or time, e.g., cannot give correct month and year. Disoriented in 2 out of 3 spheres.

7 Extremely Severe Grossly disoriented as to person, place, or time, e.g., cannot give name or age. Disoriented in all three spheres.

"May I ask you some standard questions we ask everybody?"

"How old are you? What is the date [allow 2 days]"

"What is this place called? What year were you born? Who is the Prime Minister?"

Rate items 15-24 on the basis of observed behaviour and speech.

15 Conceptual disorganisation

Degree to which speech is confused, disconnected, vague or disorganised. Rate tangentiality, circumstantiality, sudden topic shifts, incoherence, derailment, blocking, neologisms, and other speech disorders. Do not rate content of speech.

2 Very mild Peculiar use of words or rambling but speech is comprehensible.

3 Mild Speech a bit hard to understand or make sense of due to tangentiality, circumstantiality, or sudden topic shifts.

4 Moderate Speech difficult to understand due to tangentiality, circumstantiality, idiosyncratic speech, or topic shifts on many occasions OR 1-2 instances of incoherent phrases.

5 Moderately Severe Speech difficult to understand due to circumstantiality, tangentiality, neologisms, blocking or topic shifts most of the time, OR 3-5 instances of incoherent phrases.

6 Severe Speech is incomprehensible due to severe impairment most of the time. Many BPRS items cannot be rated by self-report alone.

7 Extremely Severe Speech is incomprehensible throughout interview.

16. Blunted affect

Restricted range in emotional expressiveness of face, voice, and gestures. Marked indifference or flatness even when discussing distressing topics. In the case of euphoric or dysphoric individuals, rate Blunted Affect if a flat quality is also clearly present.

2 Very mild Emotional range is slightly subdued or reserved but displays appropriate facial expressions and tone of voice that are within normal limits.

3 Mild Emotional range overall is diminished, subdued or reserved, without many spontaneous and appropriate emotional responses. Voice tone is slightly monotonous.

4 Moderate Emotional range is noticeably diminished, individual doesn't show emotion, smile or react to distressing topics except infrequently. Voice tone is monotonous or

there is noticeable decrease in spontaneous movements. Displays of emotion or gestures are usually followed by a return to flattened affect.

5 Moderately Severe Emotional range very diminished, individual doesn't show emotion, smile, or react to distressing topics except minimally, few gestures, facial expression does not change very often. Voice tone is monotonous much of the time.

6 Severe Very little emotional range or expression. Mechanical in speech and gestures most of the time. Unchanging facial expression. Voice tone is monotonous most of the time.

7 Extremely Severe Virtually no emotional range or expressiveness, stiff movements. Voice tone is monotonous all of the time.

Use the following probes at end of interview to assess emotional responsivity:

"Have you heard any good jokes lately? Would you like to hear a joke?"

17. Emotional withdrawal

Deficiency in individual's ability to relate emotionally during interview situation. Use your own feeling as to the presence of an 'invisible barrier' between individual and interviewer. Include withdrawal apparently due to psychotic processes.

2 Very mild Lack of emotional involvement shown by occasional failure to make reciprocal comments, appearing preoccupied, or smiling in a stilted manner, but spontaneously engages the interviewer most of the time.

3 Mild Lack of emotional involvement shown by noticeable failure to make reciprocal comments, appearing preoccupied, or lacking in warmth, but responds to interviewer when approached.

4 Moderate Emotional contact not present much of the interview because individual does not elaborate responses, fails to make eye contact, doesn't seem to care if interviewer is listening, or may be preoccupied with psychotic material.

5 Moderately Severe Same as 4 but emotional contact not present most of the interview.

6 Severe Actively avoids emotional participation. Frequently unresponsive or responds with yes/no answers (not solely due to persecutory delusions). Responds with only minimal affect.

7 Extremely Severe Consistently avoids emotional participation. Unresponsive or responds with yes/no answers (not solely due to persecutory delusions). May leave during interview or just not respond at all.

18. Motor retardation

Reduction in energy level evidenced by slowed movements and speech, reduced body tone, decreased number of spontaneous body movements. Rate on the basis of observed behaviour of the individual only. Do not rate on the basis of individual's subjective impression of his own energy level. Rate regardless of medication effects.

2 Very mild Slightly slowed or reduced movements or speech compared to most people.

3 Mild Noticeably slowed or reduced movements or speech compared to most people.

4 Moderate Large reduction or slowness in movements or speech.

5 Moderately Severe Seldom moves or speaks spontaneously OR very mechanical or stiff movements

6 Severe Does not move or speak unless prodded or urged.

7 Extremely Severe Frozen, catatonic.

19. Tension

Observable physical and motor manifestations of tension, 'nervousness' and agitation. Self-reported experiences of tension should be rated under the item on anxiety. Do not rate if restlessness is solely akathisia, but do rate if akathisia is exacerbated by tension.

2 Very mild More fidgety than most but within normal range. A few transient signs of tension, e.g., picking at fingernails, foot wagging, scratching scalp several times or finger tapping.

3 Mild Same as 2, but with more frequent or exaggerated signs of tension.

4 Moderate Many and frequent signs of motor tension with one or more signs sometimes occurring simultaneously, e.g., wagging one's foot while wringing hands together. There are times when no signs of tension are present.

5 Moderately Severe Many and frequent signs of motor tension with one or more signs often occurring simultaneously. There are still rare times when no signs of tension are present.

6 Severe Same as 5, but signs of tension are continuous.

7 Extremely Severe Multiple motor manifestations of tension are continuously present, e.g., continuous pacing and hand wringing.

20. Unco-operativeness

Resistance and lack of willingness to co-operate with the interview. The unco-operativeness might result from suspiciousness. Rate only unco-operativeness in relation to the interview, not behaviours involving peers and relatives.

2 Very mild Shows non-verbal signs of reluctance, but does not complain or argue.

3 Mild Gripes or tries to avoid complying, but goes ahead without argument.

4 Moderate Verbally resists but eventually complies after questions are rephrased or repeated.

5 Moderately Severe Same as 4, but some information necessary for accurate ratings is withheld.

6 Severe Refuses to co-operate with interview, but remains in interview situation.

7 Extremely Severe Same as 6, with active efforts to escape the interview

21. Excitement

Heightened emotional tone or increased emotional reactivity to interviewer or topics being discussed, as evidenced by increased intensity of facial expressions, voice tone, expressive gestures or increase in speech quantity and speed.

2 Very mild Subtle and fleeting or questionable increase in emotional intensity. For example, at times seems keyed-up or overly alert.

3 Mild Subtle but persistent increase in emotional intensity. For example, lively use of gestures and variation in voice tone.

4 Moderate Definite but occasional increase in emotional intensity. For example, reacts to interviewer or topics that are discussed with noticeable emotional intensity. Some pressured speech.

5 Moderately Severe Definite and persistent increase in emotional intensity. For example, reacts to many stimuli, whether relevant or not, with considerable emotional intensity. Frequent pressured speech.

6 Severe Marked increase in emotional intensity. For example, reacts to most stimuli with inappropriate emotional intensity. Has difficulty settling down or staying on task. Often restless, impulsive, or speech is often pressured.

7 Extremely Severe Marked and persistent increase in emotional intensity. Reacts to all stimuli with inappropriate intensity, impulsiveness. Cannot settle down or stay on task. Very restless and impulsive most of the time. Constant pressured speech.

22. Distractibility

Degree to which observed sequences of speech and actions are interrupted by stimuli unrelated to the interview. Distractibility is rated when the individual shows a change in the focus of attention as characterised by a pause in speech or a marked shift in gaze. Individual's attention may be drawn to noise in adjoining room, books on a shelf, interviewer's clothing, etc. Do not rate circumstantiality, tangentiality or flight of ideas. Also, do not rate rumination with delusional material. Rate even if the distracting stimulus cannot be identified.

2 Very mild Generally can focus on interviewer's questions with only 1 distraction or inappropriate shift of attention of brief duration.

3 Mild Individual shifts focus of attention to matters unrelated to the interview 2-3 times.

4 Moderate Often responsive to irrelevant stimuli in the room, e.g., averts gaze from the interviewer.

5 Moderately Severe Same as above, but now distractibility clearly interferes with the flow of the interview.

6 Severe Extremely difficult to conduct interview or pursue a topic due to preoccupation with irrelevant stimuli.

7 Extremely Severe Impossible to conduct interview due to preoccupation with irrelevant stimuli.

23. Motor hyperactivity

Increase in energy level evidenced in more frequent movement and/or rapid speech. Do not rate if restlessness is due to akathisia.

2 Very mild Some restlessness, difficulty sitting still, lively facial expressions, or somewhat talkative

3 Mild Occasionally very restless, definite increase in motor activity, lively gestures, 1-3 brief instances of pressured speech.

4 Moderate Very restless, fidgety, excessive facial expressions, or non-productive and repetitious motor movements. Much pressured speech, up to one-third of the interview.

5 Moderately Severe Frequently restless, fidgety. Many instances of excessive non-productive and repetitious motor movements. On the move most of the time. Frequent pressured speech, difficult to interrupt. Rises on 1-2 occasions to pace.

6 Severe Excessive motor activity, restlessness, fidgety, loud tapping, noisy, etc., throughout most of the interview. Speech can only be interrupted with much effort. Rises on 3-4 occasions to pace.

7 Extremely Severe Constant excessive motor activity throughout entire interview, e.g., constant pacing, constant pressured speech with no pauses, individual can only be interrupted briefly and only small amounts of relevant information can be obtained

24. Mannerisms and posturing

Unusual and bizarre behaviour, stylised movements or acts, or any postures which are clearly uncomfortable or inappropriate. Exclude obvious manifestations of medication side effects. Do not include nervous mannerisms that are not odd or unusual.

2 Very mild Eccentric or odd mannerisms or activity that ordinary persons would have difficulty explaining, e.g., grimacing, picking. Observed once for a brief period.

3 Mild Same as 2, but occurring on two occasions of brief duration.

4 Moderate Mannerisms or posturing, e.g., stylised movements or acts, rocking, nodding, rubbing, or grimacing, observed on several occasions for brief periods or infrequently but very odd. For example, uncomfortable posture maintained for 5 seconds more than twice.

5 Moderately Severe Same as 4, but occurring often, or several examples of very odd mannerisms or posturing that are idiosyncratic to the individual.

6 Severe Frequent stereotyped behaviour, assumes and maintains uncomfortable or inappropriate postures, intense rocking, smearing, strange rituals or foetal posturing. Individual can interact with people and the environment for brief periods despite these behaviours.

7 Extremely Severe Same as 6, but individual cannot interact with people or the environment due to these behaviours.

Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)

Reference: Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32:50-55.

Rating Clinician-rated

Administration time 10-15 minutes

Main purpose To assess the severity of symptoms of anxiety

Population Adults, adolescents and children

Commentary

The HAM-A was one of the first rating scales developed to measure the severity of anxiety symptoms, and is still widely used today in both clinical and research settings. The scale consists of 14 items, each defined by a series of symptoms, and measures both psychic anxiety (mental agitation and psychological distress) and somatic anxiety (physical complaints related to anxiety). Although the HAM-A remains widely used as an outcome measure in clinical trials, it has been criticized for its sometimes poor ability to discriminate between anxiolytic and antidepressant effects, and somatic anxiety versus somatic side effects. The HAM-A does not provide any standardized probe questions. Despite this, the reported levels of inter-rater reliability for the scale appear to be acceptable.

Scoring

Each item is scored on a scale of 0 (not present) to 4 (severe), with a total score range of 0-56, where <17 indicates mild severity, 18-24 mild to moderate severity and 25-30 moderate to severe.

Versions

The scale has been translated into: Cantonese for China, French and Spanish. An IVR version of the scale is available from Healthcare Technology Systems.

Additional references

Maier W, Buller R, Philipp M, Heuser I. The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord* 1988;14(1):61-8.

Borkovec T and Costello E. Efficacy of applied relaxation and cognitive behavioral therapy in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Consult Psychol* 1993; 61(4):611-19

Address for correspondence

The HAM-A is in the public domain.

Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)

Below is a list of phrases that describe certain feeling that people have. Rate the patients by finding the answer which best describes the extent to which he/she has these conditions. Select one of the five responses for each of the fourteen questions.

0 = Not present, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Very severe.

1 Anxious mood 0 1 2 3 4

Worries, anticipation of the worst, fearful anticipation, irritability.

2 Tension 0 1 2 3 4

Feelings of tension, fatigability, startle response, moved to tears easily, trembling, feelings of restlessness, inability to relax.

3 Fears 0 1 2 3 4

Of dark, of strangers, of being left alone, of animals, of traffic, of crowds.

4 Insomnia 0 1 2 3 4

Difficulty in falling asleep, broken sleep, unsatisfying sleep and fatigue on waking, dreams, nightmares, night terrors.

5 Intellectual 0 1 2 3 4

Difficulty in concentration, poor memory.

6 Depressed mood 0 1 2 3 4

Loss of interest, lack of pleasure in hobbies, depression, early waking, diurnal swing.

7 Somatic (muscular) 0 1 2 3 4

Pains and aches, twitching, stiffness, myoclonic jerks, grinding of teeth, unsteady voice, increased muscular tone.

8 Somatic (sensory) 0 1 2 3 4

Tinnitus, blurring of vision, hot and cold flushes, feelings of weakness, pricking sensation.

9 Cardiovascular symptoms 0 1 2 3 4

Tachycardia, palpitations, pain in chest, throbbing of vessels, fainting feelings, missing beat.

10 Respiratory symptoms 0 1 2 3 4

Pressure or constriction in chest, choking feelings, sighing, dyspnea.

11 Gastrointestinal symptoms 0 1 2 3 4

Difficulty in swallowing, wind abdominal pain, burning sensations, abdominal fullness, nausea, vomiting, borborygmi, looseness of bowels, loss of weight, constipation.

12 Genitourinary symptoms 0 1 2 3 4

Frequency of micturition, urgency of micturition, amenorrhea, menorrhagia, development of frigidity, premature ejaculation, loss of libido, impotence.

13 Autonomic symptoms 0 1 2 3 4

Dry mouth, flushing, pallor, tendency to sweat, giddiness, tension headache, raising of hair.

14 Behavior at interview 0 1 2 3 4

Fidgeting, restlessness or pacing, tremor of hands, furrowed brow, strained face, sighing or rapid respiration, facial pallor, swallowing, etc.

Hamilton Depression Rating Scale^{1,2} (HAM-D) also HDRS or HRSD

Identifier

Date

This is a practitioner-rated form. Please rate each statement and select a number 0, 1, 2, 3 or 4 which indicates symptoms severity over the past week. This assessment is not intended to be a diagnosis.

4-item 0 = Absent 1 = Mild 2 = Moderate 3 = Severe 4 = Very Severe

2-item 0 = Absent 1 = Mild 2 = Definite

1 DEPRESSED MOOD - Sad, hopeless, helpless, worthless

0 = Absent

1 = Gloomy attitude, pessimism, hopelessness

2 = Occasional weeping

3 = Frequent weeping

4 = Patient reports virtually only those feeling states in his / her spontaneous verbal and non-verbal communication

2 FEELINGS OF GUILT

0 = Absent

1 = Self reproach, feels he / she has let people down

2 = Ideas of guilt or rumination over past errors or sinful deeds

3 = Present illness is punishment

4 = Hears accusatory or denunciatory voices and / or experiences, threatening visual hallucinations. Delusions of guilt

3 SUICIDE

0 = Absent

1 = Feels life is not worth living

2 = Wishes he / she were dead or any thoughts of possible death to self

3 = Suicide, ideas or half-hearted attempt

4 = Attempts at suicide (any serious attempt rates 4)

4 INSOMNIA [Early]

0 = No difficulty falling asleep

1 = Complains of occasional difficulty falling asleep; i.e. more than ½ hour

2 = Complains of nightly difficulty falling asleep

5 INSOMNIA [Middle]

0 = No difficulty

1 = Patient complains of being restless and disturbed during the night

2 = Waking during the night: any getting out of bed rates 2 (except for voiding)

6 INSOMNIA [Late]

0 = No difficulty

1 = Waking in early hours of the morning but goes back to sleep

2 = Unable to fall asleep again if he / she gets out of bed

7 WORK & ACTIVITIES

0 = No difficulties

1 = Thoughts and feelings of incapacity related to activities, work and hobbies

2 = Loss of interest in activity, hobbies or work either directly reported by patient, or indirectly seen in listlessness, indecision and vacillation (feels he / she has to push self to work or activities)

8 RETARDATION

Slowness of thought and speech; impaired ability to concentrate, decreased motor activity

0 = Normal speech and thought

1 = Slight retardation at interview

2 = Obvious retardation at interview

3 = Interview difficult

4 = Interview impossible

9 AGITATION

0 = None

1 = Fidgeting

2 = Playing with hands, hair, obvious restlessness

3 = Moving about, can't sit still

4 = Hand wringing, nail biting, hair pulling, biting of lips, patient is 'on the run'

10 ANXIETY [Psychic]

Demonstrated by: Subjective tension and irritability, loss of concentration, worrying about minor matters, apprehension, fears expressed without questioning, feelings of panic, feeling jumpy

0 = Absent

1 = Mild

2 = Moderate

3 = Severe

4 = Incapacitating

11 ANXIETY [Somatic]

Physiological concomitants of anxiety, e.g. dry mouth, wind, indigestion, diarrhoea, cramps, belching, palpitations, headaches, hyperventilation, sighing, urinary frequency, sweating, giddiness, blurred vision, tinnitus

0 = Absent

1 = Mild

2 = Moderate

3 = Severe

4 = Incapacitating

12 SOMATIC SYMPTOMS [Gastrointestinal]

0 = None

1 = Loss of appetite but eating without staff encouragement

2 = Difficulty eating without staff urging. Requests or requires laxatives or medication for GI symptoms

13 SOMATIC SYMPTOMS [General]

0 = None

1 = Heaviness in limbs, back or head, backaches, headaches, muscle aches, loss of energy, fatigability

2 = Any clear-cut symptom rates 2

14 GENITAL SYMPTOMS

Symptoms such as loss of libido / menstrual disturbances

- 0 = Absent
- 1 = Mild
- 2 = Severe

15 HYPOCHONDRIASIS

- 0 = Not present
- 1 = Self absorption (bodily)
- 2 = Preoccupation with health
- 3 = Strong conviction of some bodily illness
- 4 = Hypochondriacal delusions

16 LOSS OF WEIGHT

- 0 = No weight loss
- 1 = Probable weight loss associated with present illness
- 2 = Definite (according to patient) weight loss

17 INSIGHT

- 0 = Acknowledges being depressed and ill
- 1 = Acknowledges illness but attributes cause to bad food, overwork, virus, need for rest, etc.
- 2 = Denies being ill at all

18 DIURNAL VARIATION

18(a). Note whether symptoms are worse in morning or evening.
If no diurnal variation, mark 'none'

- 0 = No variation
- 1 = Worse in A.M.
- 2 = Worse in P.M.

18(b). When present, mark the severity of the variation. Mark 'None' if no variation

- 0 = None
- 1 = Mild
- 2 = Severe

19 DEPERSONALIZATION AND DEREALIZATION

(e.g. feelings of unreality; nihilistic ideas)

- 0 = Absent
- 1 = Mild
- 2 = Moderate
- 3 = Severe
- 4 = Incapacitating

20 PARANOID SYMPTOMS

- 0 = None
- 1 = Suspicious
- 2 = Ideas of reference
- 3 = Delusions of reference and persecution

21 OBSESSIVE AND COMPULSIVE SYMPTOMS

- 0 = Absent
- 1 = Mild
- 2 = Severe

Print Form

Clear Form

Total Score

The Hamilton Depression (HAM-D) Rating Scale provides an indication of depression and, over time, a guide to recovery. It is one of the most widely used and accepted outcome measures for evaluating the severity of depression symptoms. The HAM-D was designed to be administered by a trained professional using a semi-structured interview. Even though Hamilton provided no specific guidelines regarding the administration and scoring of the scale, nor any standardised questions for eliciting information from patients, high inter-rater reliability has been observed.³ A structured interview guide is available which has been shown to improve reliability further⁴. Several versions of the HAM-D are available, some with additional questions (which are not scored). The HAM-D is also known as the HAM-D₁₇, HRSD and the HDRS. Although this version of the HAM-D lists 21 items, only the first 17 are scored. The remainder provide additional clinical information. It takes about 20 minutes to complete the interview and score the results. Eight items are scored on a 5-point scale, ranging from 0 = not present to 4 = severe. Nine items are scored from 0 - 2. Sum the total of the first seventeen items to arrive at the total score.

Normal	Mild	Moderate	Severe	Very Severe
0 - 7	8 - 13	14 - 18	19 - 22	>=23

Privacy - please note - this form does not transmit any information about you or your assessment scores. If you wish to keep your results, either print this document or save this file locally to your computer. If you click 'save' before closing, your results will be saved in this document. These results are intended as a guide to your health and are presented for educational purposes only. They are not intended to be a clinical diagnosis. If you are concerned in any way about your health, please consult with a qualified health professional.

Document Version: 1.1

Last Updated: 28 November 2010

Planned Review: 28 November 2015

1. Hamilton, M. J. (1960). *Neurology Neurosurgery and Psychiatry*. Vol. 23: p. 56-62.
2. Bech, P. (1996). *The Bech, Hamilton and Zung Scales for Mood Disorders: Screening and Listening*. 2nd Ed. Berlin: Springer-Verlag p. 43-52.
3. Müller, M.J. & Dragicevic, A. (2003). *Journal of Affective Disorders*. Vol. 77(1) p. 65-9.
4. Williams, J.B.W. (1988). A Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of General Psychiatry, American Medical Association*, August 1988, Vol. 45, Num. 8, p. 742-747.