

Laura Ķevere

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

Promocijas darbs medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – psihiatrija

Darba zinātniskais vadītājs:
Dr. med., asoc.prof. Santa Purviņa

Darba zinātniskie konsultanti:
Dr. med., prof. Raissa Andrēziņa,
Dr. hab.med., prof. Mintauts Caune

Rīga, 2013. gads



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 years 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 šķidruma 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 – noradrenālīna 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- adenožilhomocisteīns
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 izraisošie 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 izraisošos iemeslus - ģenētiskos, epiģenētiskos un / vai ārējās vides faktorus [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 pārliecinošas 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 atpalicību. 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 neirodeģeneratīvu 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 neirodeģeneratīvās 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 pacients, 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 klīniskās 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 atslāņošanās, 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 kandidātģēniem, 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 kandidātģēnus šajos lokusos [2, 4, 27].

2.1.2. Bioķīmiskie un imunoloģiskie faktori

Mūsdienu bioķīmiskie un neiroķīmiskie 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. Neiropatoloģija

Tiek pētīta limbiskā sistēma un bazālie gangliji, kā arī neiropatoloģija smadzeņu garozā, *thlamus* 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

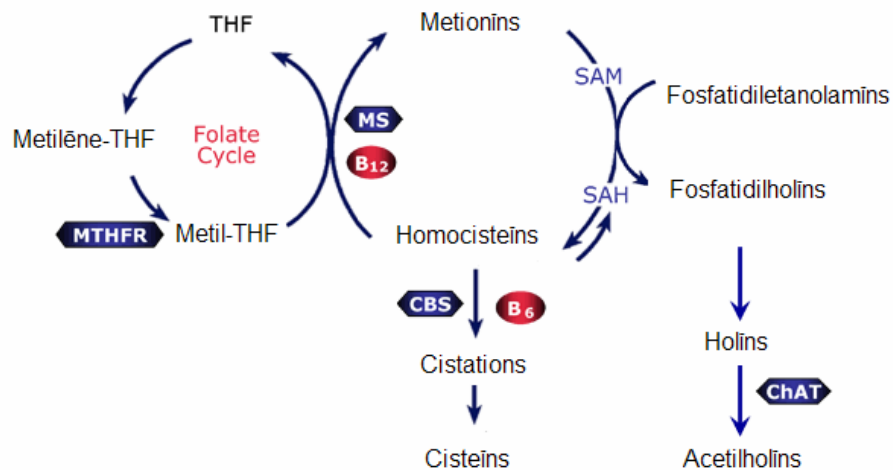
Izmantojot magnētiskās rezonanses spektroskopiju, metodi, kura nosaka specifiskas molekulas smadzenēs, ir konstatēts, ka šizofrēnijas pacientiem ir zemāks fosfomonoēsteru un neorganiskā fosfāta līmenis, bet augstāks fosfodiēsteru līmenis, salīdzinot ar kontroles grupu pacientiem. Kopumā N - acetilaspartāta 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.

2.1. tabula

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 vēlīnā 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 termolabīlais *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 nomaiņa ar timīnu (C677T). Savukārt otru polimorfismu, kurš lokalizēts eksonā IV, izraisa 1289. pozīcijā esošā adenīna nomaiņa 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 tetrahidrogenfolāta 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 $\sim 12 \mu\text{mol/L}$ [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 $\sim 10-15\%$ 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 leikoarioze, 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 izraisīšie 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 neiroleptiskiem 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 (dementia) un depresiju [100].

Liels prospektīvs pētījums parādīja, ka palielināts Hcy līmenis jau 11 gadus pirms demences diagnozes uzstādīšanas ir saistāms ar divas reizes lielāku Alzheimerā slimības risku [101]. Alzheimerā slimības gadījumā bioķīmiskie un ģenētiskie pētījumi skaidri pierāda beta amiloīda lomu tās patoģenēzē. Bez tam ir noskaidrots, ka 16% no Alzheimerā 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 Alzheimerā 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 nesen 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

Apkopojošā 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 leukoencefalopātiju [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 sintēzes inaktivācija
	Slāpekļa oksīds	NN	Metionīna sintēzes inaktivācija
	<i>Metformīns</i>	↑	Kobalamīna absorbcijas inhibīcija
	H ₂ receptoru antagonisti	NN	Kobalamīna absorbcijas inhibīcija
	<i>Omeprazols</i>	NN	Kobalamīna absorbcijas inhibīcija
B ₆ vitamīna antagonisti	<i>Niacīns</i>	↑	Piridoksālkināzes inhibīcija
	<i>Azauridīns</i>	↑	Piridoksālkināzes inhibīcija
	<i>Izoniazīds</i>	NN	Piridoksālkināzes inhibīcija
	<i>Teofilīns</i>	↑	Piridoksālkināzes inhibīcija
Hcy produkcija	Adenoīna 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
			Reducēts GFĀ?
	Diurētiskie medikamenti	↑	

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 nenaslimst 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 iespējamajiem izskaidrojumiem varētu būt tas, ka ir traucēts normāls attīstības process - smadzeņu mielinizācija vai noris progresējošs nervu sinapšu skaita sarukuma 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 sākas 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, dīvainas - 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 neloģisku 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 tādus 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 garastāvokļa traucējumus pirmo reizi diagnosticē pusaudžu vecumā (12 – 14 gadu vecumā). Visbiežāk maziem bērniem novēro tādas 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 garastāvoklim 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 garastāvokli – 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 neirotisku 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. Neiroleptiskie 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.

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

Neiroleptiskos 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 psihomotorā 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. Ievērtību 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 aģitāciju 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/l mm³. Nopietni ņemama vērā arī klozapīna kardiotoksicitāte, 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 daļējs 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 afektīvo 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 hipofrontālitate 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 izdalī 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 neirotransmisijas 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 uzsvērtā 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, slikto 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 sintetāzi, 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 noradrenalīna un serotonīna izdalīšanu 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*, noradrenalīna 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

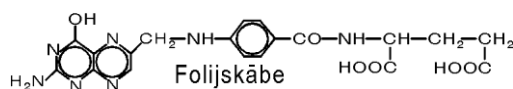
Apmēram divās trešdaļās gadījumu Hcy līmeņa pieaugums tiek saistīts ar folijskābes un mazākā mērā arī ar B₆ un B₁₂ vitamīnu deficītu.

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 pārņemšana. 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, čūlainis 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 uzsvērtā 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 uzlabošanos [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 B_{12} vitamīns (2.2. attēls) ir sarežģīts komplekss savienojums, kura molekulā ir kobalta atoms. Tā atklāšanas vēsture ir cieši saistīta ar ļaundabīgās jeb perniciozās (jeb B_{12} 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 B_{12} 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 B_6 un C vitamīniem, uzsūcas asinīs. Ja iekšējā faktora kaut kādu iemeslu dēļ nav, piemēram, kuņģa rezekcijas dēļ, tad arī ārējais faktors (B_{12} vitamīns) neuzsūcas, un attīstās B_{12} deficīta anēmija.

Pēc uzsūkšanās B_{12} vitamīns saistās ar plazmas proteīnu – transkobalamīnu, kas to nogādā audos un depo orgānos (aknās un nierēs). B_{12} vitamīns izdalās žultī un ir pakļauts enterohepātiskai cirkulācijai. B_{12} vitamīna lielākā daļa izdalās ar urīnu. Organismā B_{12} vitamīna aktīvo koenzīma formu (adenozilkobalamīna jeb kobamamīda un metilkobalamīna jeb mekobalamīna) pamatfunkcija ir kustīgo metilgrupu un ūdeņraža pārvešana. Ar šo procesu starpniecību B_{12} vitamīns ietekmē nukleīnskābju un olbaltumvielu metabolismu – piedalās metionīna, acetāta, dezoksiribonukleotīdu un citu vielu sintēzē. Līdz ar to B_{12} vitamīns ir nepieciešams asinsradei, epitēlijšūnu veidošanā, nervu sistēmas funkcionēšanā, augšanas un reģenerācijas procesos. Cilvēkam diennaktī nepieciešamais B_{12} vitamīna daudzums ir 1-3 mkg (grama miljonās daļas) un to kā preparātu nepieciešamības gadījumā parasti ievada parenterāli (galvenokārt muskulī).

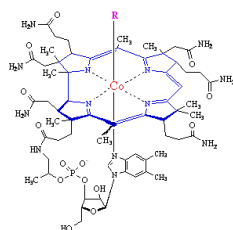
B_{12} vitamīns ir visefektīvākais pret anēmijas līdzeklis ļaundabīgās mazasinības ārstēšanai. To nozīmē arī agastriskas (pēc kuņģa rezekcijas) anēmijas, kā arī

enterokolītu, tārpļu 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, encefalomielīta, 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, neurodermīts, 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.

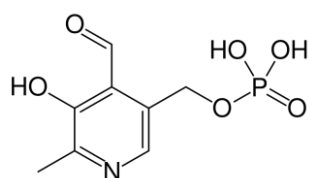
Ar piridoksīnu iesaka samazināt triciklisko antidepresantu un atropīna grupas preparātu blakusparādības (mutes sausums), kā arī vecināt B₁₂ vitamīna absorbciju [121].

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 cisteīnā 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 METODES

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 kontrindikācijas, 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.

3.2. tabula

Diagnosticisko 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.

3.3. tabula.

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.

Diagnosticisko grupu klīniskais raksturojums [2;117;119]

Diagnosticiskā grupa	Attīstība	Klīniskais raksturojums	Afektīvi traucējumi	Kognitīvi traucējumi	Terapija	Prognose
Nepārtrauktas norises paranoīdā Sch	Pakāpeniska	Relatīvi stabila, bieži paranoīdi murgi, ko parasti pavada halucinācijas, galvenokārt dzirdes un uztveres traucējumi. Var būt vērojami arī katatoniski simptomi.	Garastāvokļa svārstības. Afekts ir 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, kā arī sadzīves iemaņu prasmes. Īslaicīgās 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.
Vienkāršā Sch un šizotipiski traucējumi	Pakāpeniska	Vienkāršā Sch - progresējoša attīstība, uzvedības dīvainības, 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 murgiem, uztveres traucējumi, laiku pa laikam pārejošas kvazi – psihotiskas epizodes ar intensīvām ilūzijām, dzirdes vai cita veida halucinācijām un murgiem līdzīgām idejām, kas parasti vērojamas bez provokācijas	Blāvs vai neadekvāts afekts, garastāvokļa svārstības, gribas traucējumi.	Agrīns sākums – izteiktāks IQ un atmiņas deficīts, kā arī sadzīves iemaņu prasmes. Īslaicīgās atmiņas un uzmanības traucējumi.	APL monoterapija, bieži kombinējot ar antikonvulsantiem.	Slikta. Pakāpeniska intelektuālo spēju ↓, emocionāli traucējumi, personības defekta veidošanās.

3.4. tabulas turpinājums

Diagnosticiskā 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 traucēti, apetīte samazināta. Pašvērtējums gandrīz vienmēr ir samazināts, vērojamas vainas, sava sliktuma idejas. Pazemināts garastāvoklis nedaudz variē no dienas uz dienu, var būt vērojami arī t.s. “somatiskie” simptomi, kā interešu un apmierinājuma zudums, ātra pamošanās no rīta, garastāvoklis ir sliktāks no rīta, manāma psihomotorā retardācija, ažitācija, svara zudums, libido zudums.		Grūtības koncentrēties, palēnināts domāšanas ātrums.	Antidepresanti +/- antikonvulsanti	Labā, 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 iekšējgo 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 AESH 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].

C667T (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 $(NH_4)_2SO_4$, 1,6 µl 25mM $MgCl_2$, 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 *Hinf*I restriktāze (Fermentas, Lietuva)). Maisījums uz 12 stundām tika ievietots 37°C. Restriktāze *Hinf*I hidrolizē restrikcijas vietni, ja PCR produktā ir notikusi citozīna un timīnu nomaina 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 sakrita 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.

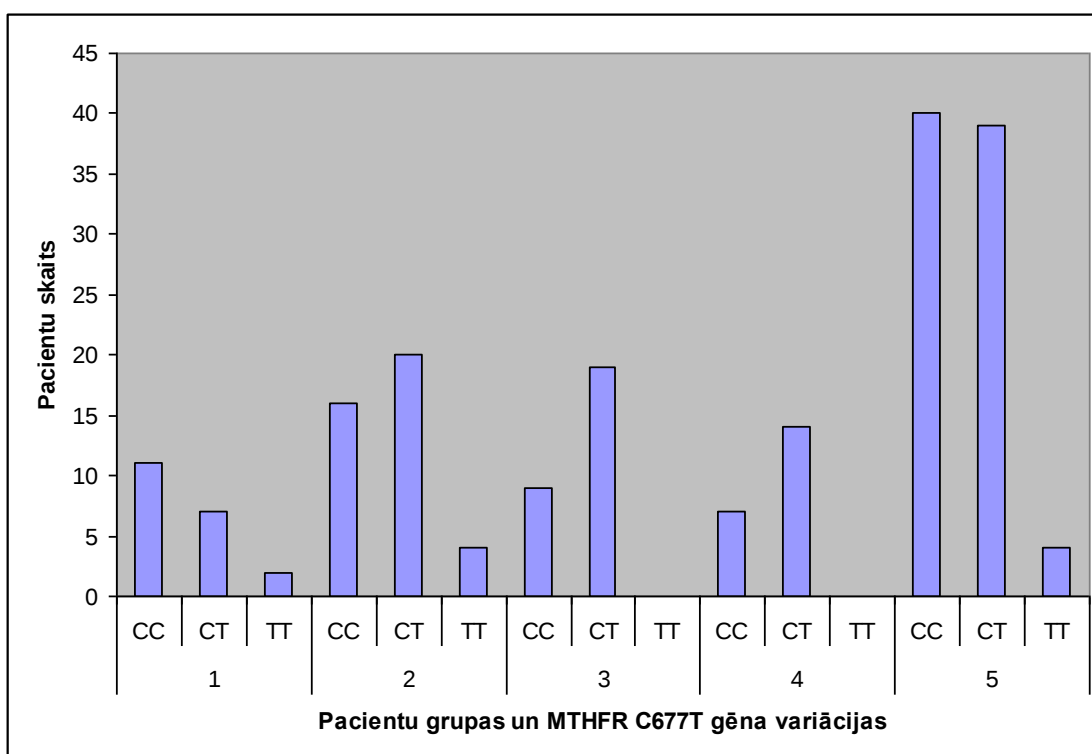
P vērtība, kas mazāka par $p < 0,05$, uzskatīta par statistiski nozīmīgu.

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 analizē 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 atmesti 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.

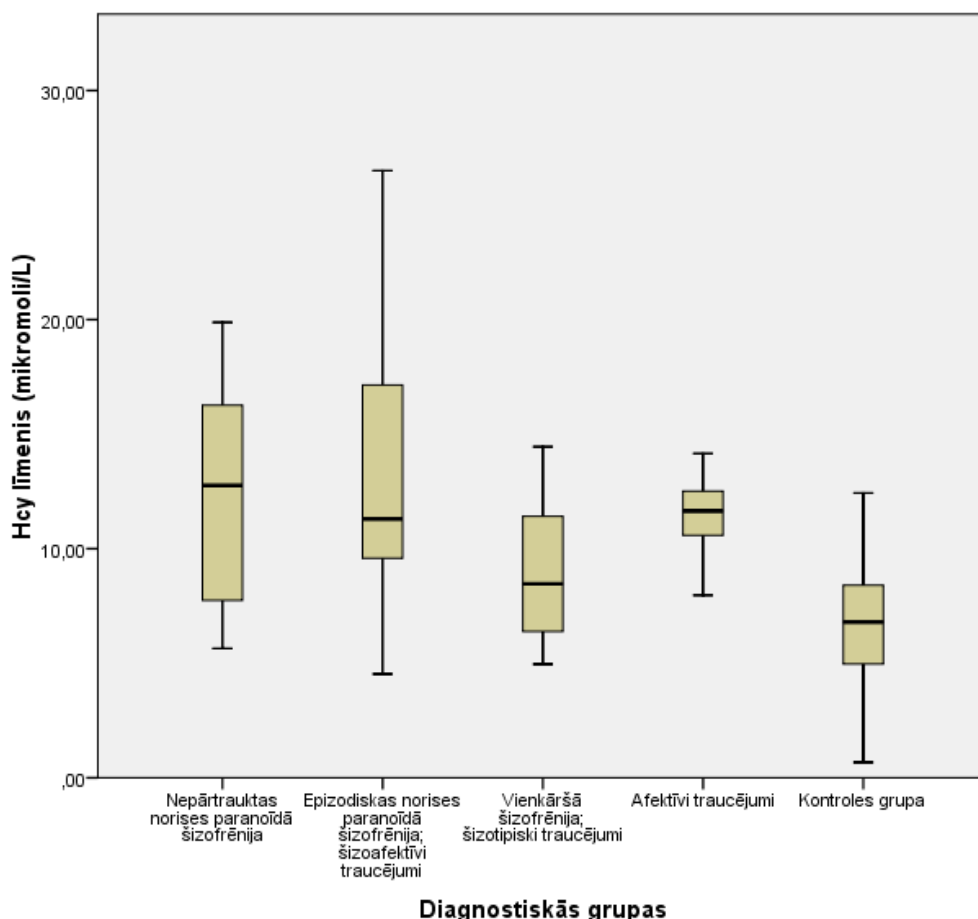
4.2. tabula.

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 komplicētāku 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).

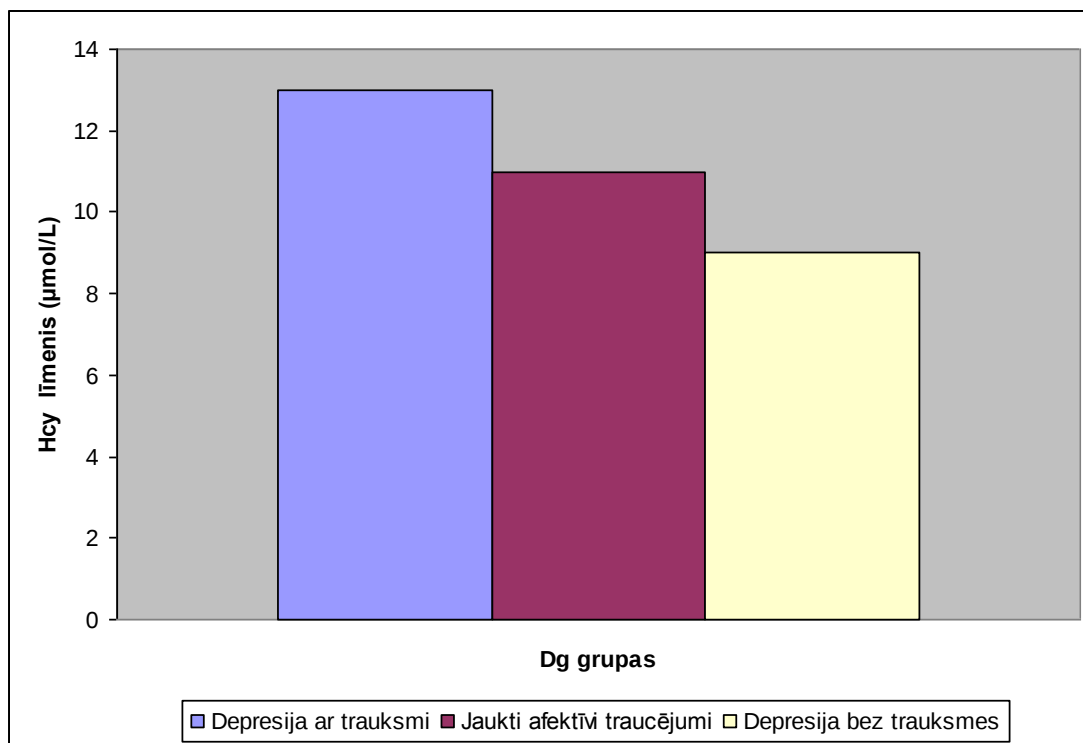


4.2. attēls. Vidējais Hcy līmenis ($\mu\text{mol/L}$) pacientiem ar šizofrēnijas spektra un afektīvo traucējumu spektra saslimšanām

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 $8,47 \pm 3,26 \mu\text{mol/L}$.

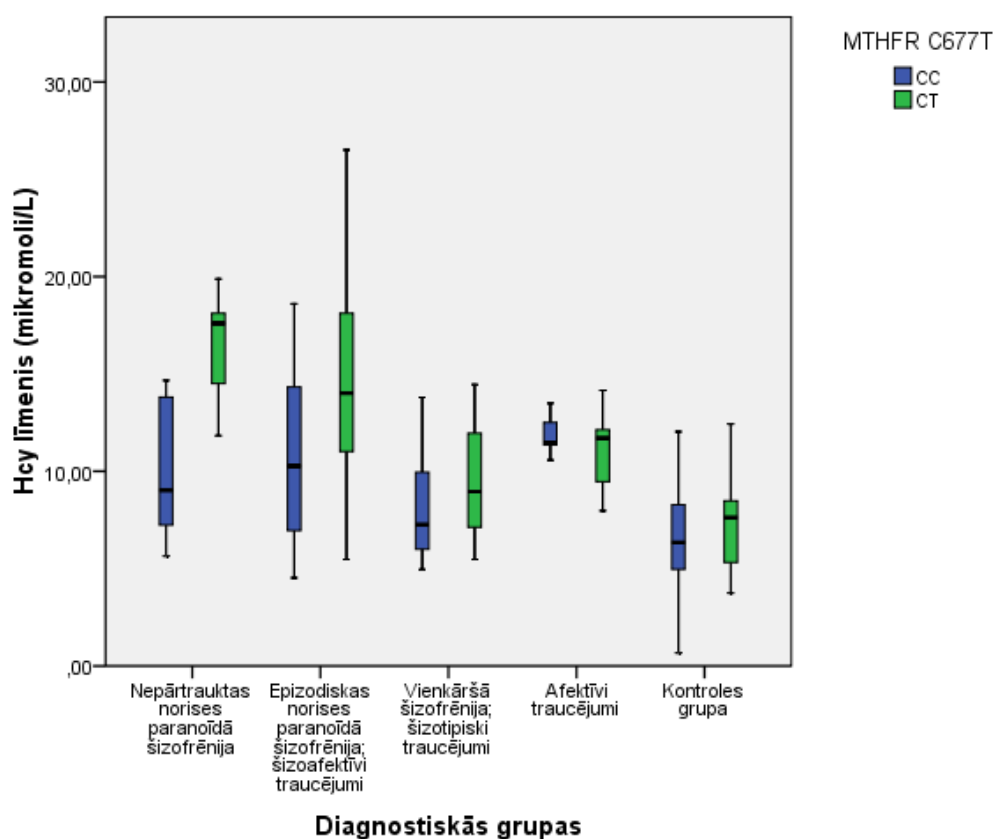
Afektīvo traucējumu grupā pacienti tika sadalīti 3 apakšgrupās, atkarībā no klīniskās simptomātikas. Tika konstatēts augstāks Hcy līmenis pacientiem, kuriem depresija noritēja ar izteiktiem trauksmes simptomiem, kā arī pacientiem ar jauktiem afektīviem traucējumiem (bipolāri afektīvi traucējumi – vēro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

pacientiem ar depresijas saslimšanu, kas noritēja ar stabili pazeminātu garastāvokli, 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. Pacientiem 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 (μmol/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 diagnozēm 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	
1.			CC	CT	CC	CT	CC	CT	CC	CT
			-0,77	1,61	1,89	6,96	- 1,85	5,19	3,48	9,09
2.					CC	CT	CC	CT	CC	CT
					2,66	5,35	- 1,08	3,58	4,26	7,48
3.							CC	CT	CC	CT
							- 3,74	- 1,77	1,59	2,13
4.									CC	CT
									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.

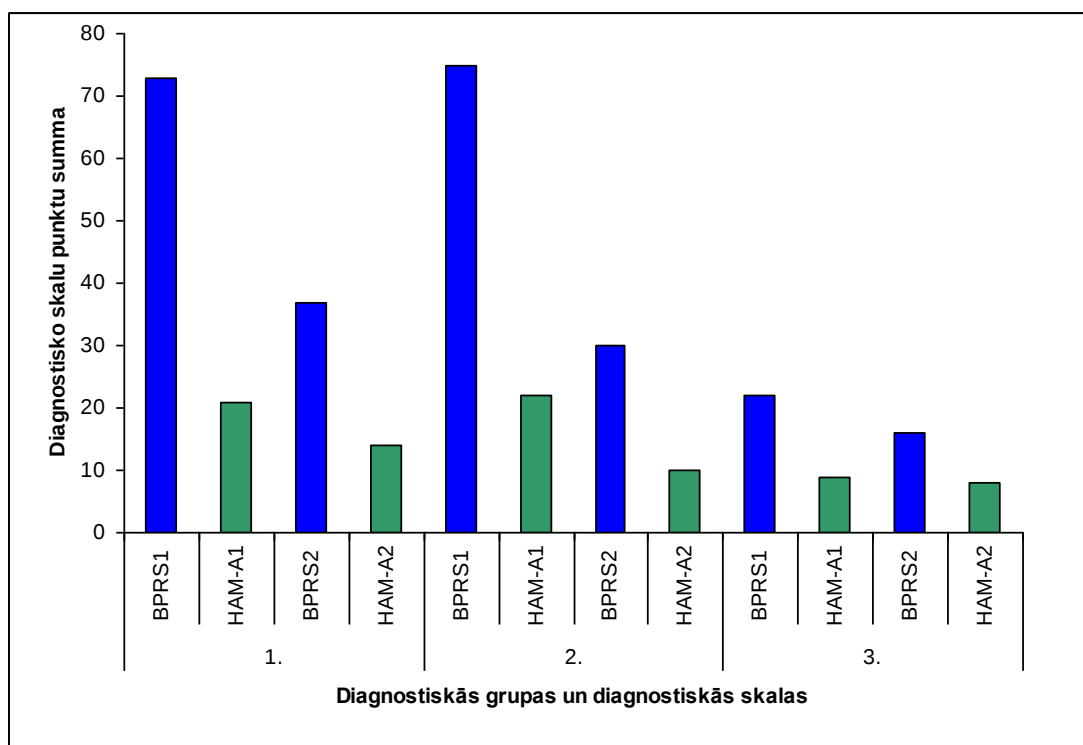
3. diagnožu grupas (vienkāršā šizofrēnija un šizotipiskie traucējumi) Hcy līmeņa vidējais vismazāk no visām diagnozēm atšķiras no kontroles grupā novērotā

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.

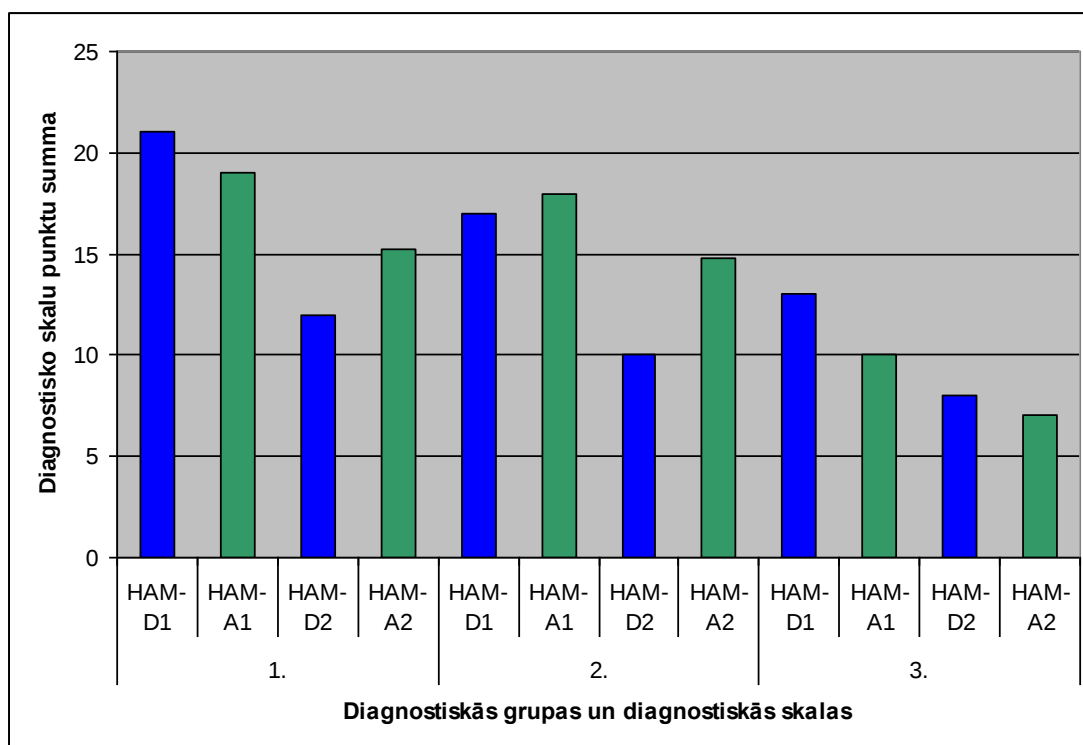
4.5. attēlā ir atspoguļota šizofrēnijas un šizofrēnijas spektra saslimšanu pacientu novērtēšana pēc diagnostiskajām skalām. Redzams ir tas, ka pirmo divu diagnostisko grupu pacientiem vērojama daudz izteiktāka gan šizofrēniskā, gan afektīvā simptomātika. Taču vērojams arī, ka pēc ārstēšanas tā ievērojami 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 – iestādoties stacionārā
- BPRS-2 – izrakstoties no stacionāra
- HAMA-1 – iestādoties stacionārā
- HAMA-2 – izrakstoties no stacionāra
- Hcy-1 – Hcy līmenis ($\mu\text{mol/L}$) iestādoties 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 skalu 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.

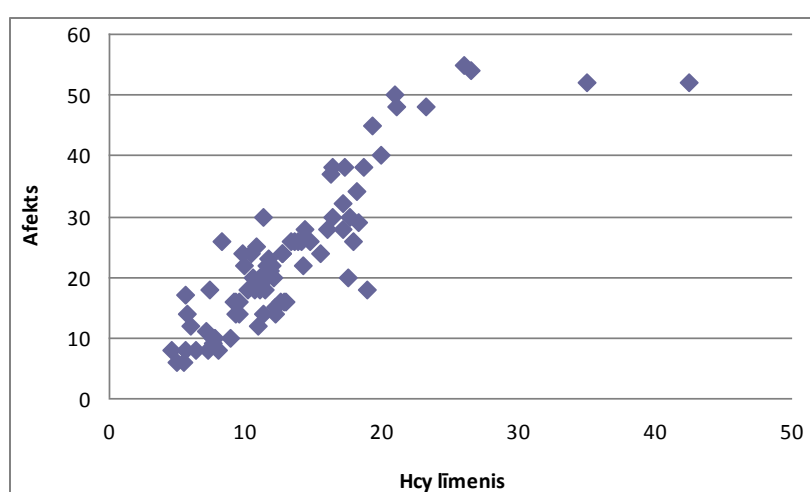
Vidējais Hcy līmenis ($\mu\text{mol/L}$), *MTHFR* C677T gēna polimorfisms un diagnostisko skalu vērtības pacientiem ar šizofrēnijas spektra un afektīvo traucējumu spektra saslimšanām

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 neanalizējām. 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).

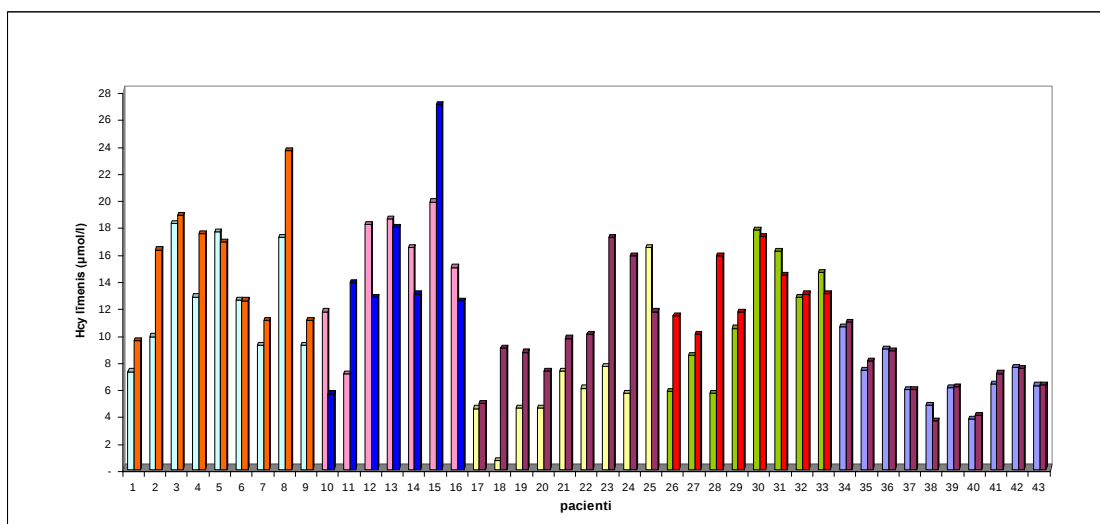
4.6. tabula

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

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

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

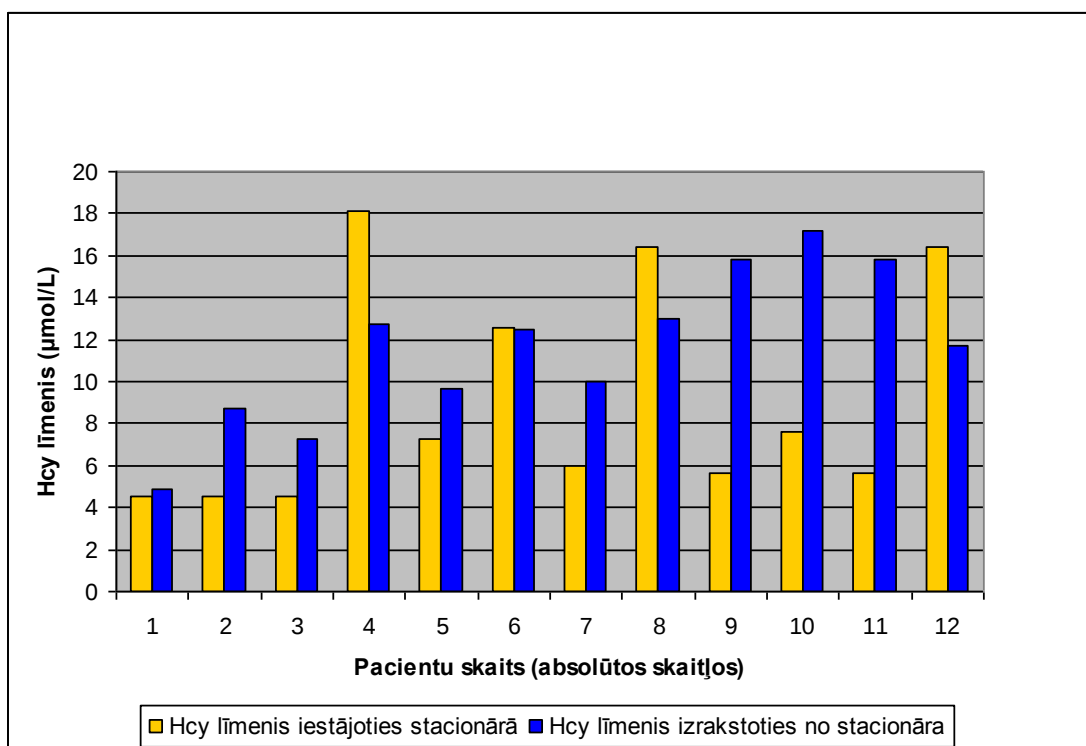
Dinamikā Hcy līmenis tika noteikts 43 pacientiem (4.8. attēls). No iegūtajiem rezultātiem var secināt, ka Hcy līmenis dinamikā nedaudz paaugstinās praktiski visu diagnostisko grupu pacientiem. Tikai kontroles grupā vērojams, ka Hcy līmenis ir nemainīgs. Visvairāk Hcy līmenis paaugstinās 1. diagnostiskajā 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.



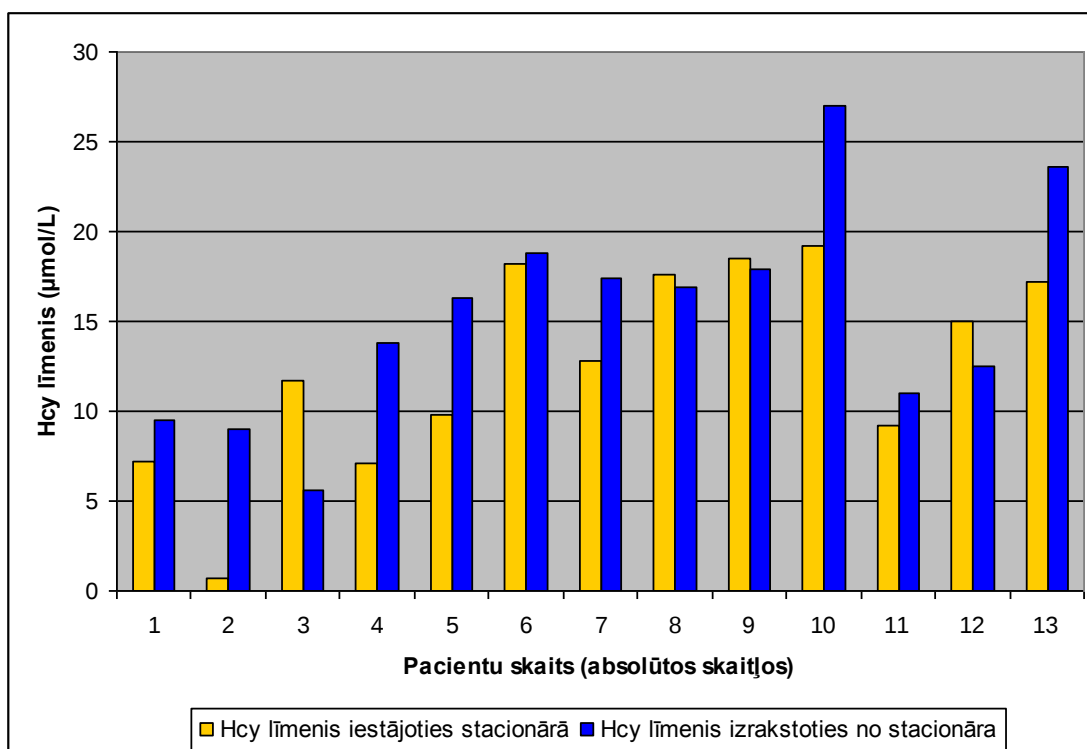
4.8. attēls. Hcy līmeņa izmaiņas dinamikā

- 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

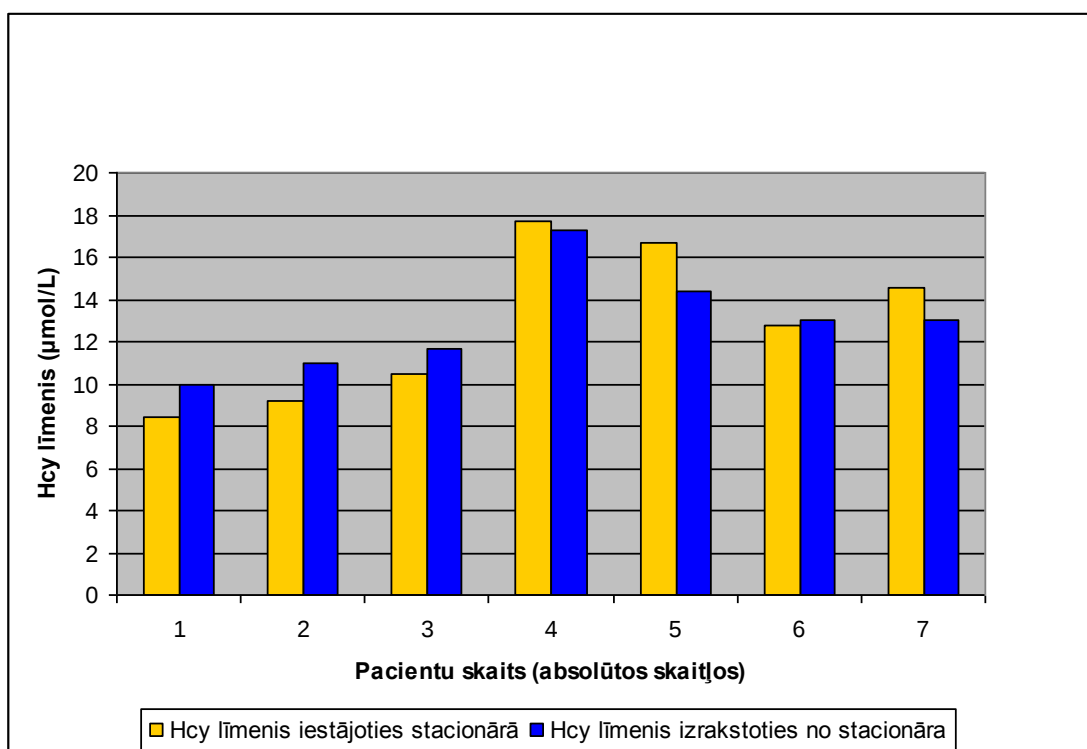
Sekojošos attēlos (4.9-4.12. attēli) ir atspoguļota Hcy līmeņa izmaiņas dinamikā, veicot atkārtotas analīzes. Pirmo reizi Hcy līmenis tiek noteikts, iestājoties stacionārā, pirms medikamentozās terapijas uzsākšanas. Otro reizi tā līmenis tiek noteikts pēc ārstēšanas kursa, kad pacients no stacionāra 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.



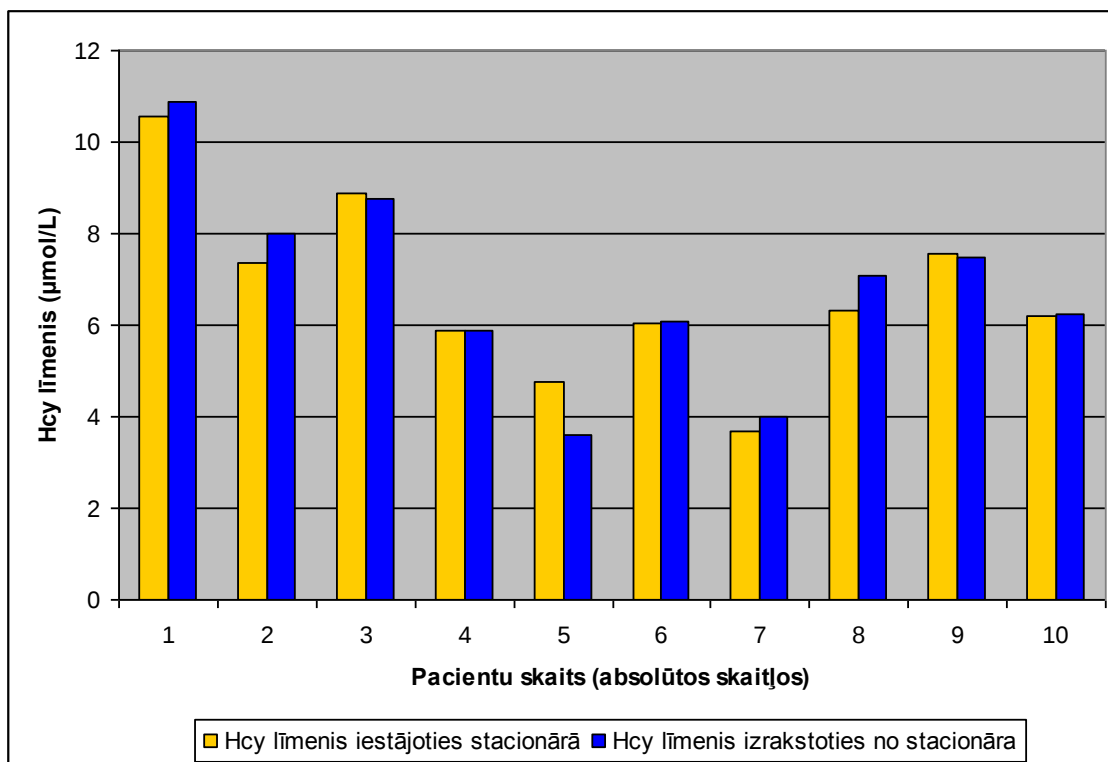
4.9. attēls. Hcy līmeņa (μmol/L), izmaiņas pacientiem, kuri saņem atipisko neiroleptisko līdzekļu monoterapiju



4.10. attēls. Hcy līmeņa ($\mu\text{mol/L}$), izmaiņas pacientiem, kuri saņem psihotropo līdzekļu politerapiju un / vai ir terapijas rezistence



4.11. attēls. Hcy līmeņa ($\mu\text{mol/L}$) izmaiņas pacientiem, kuri saņem antidepresīvo medikamentu monoterapiju



4.12. attēls. Hcy līmeņa (μmol/L) izmaiņas pacientiem, kuri medikamentozo terapiju nesaņem

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 neurodeģeneratīvo saslimšanu attīstības risku. Kopš 2002. gada ir pētījumi par paaugstināta 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 ārpuskolas nodarbības, pasākumus, kas kādreiz interesēja, zaudēja agrākos draugus. Jaunāka vecuma bērniem anamnēzē var būt novērojams, ka sākotnēji uzstādīta bērniības 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 pārlieku 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 kļušu 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 noritoša 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 sākas 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 tuvojas 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 kroplību, 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 sasklimst pēc pubertātes laikā, sasklimšana 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. Intelektu 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 diagnostiskajā 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 sasklimšanas epizodes laikā, pamatojoties uz šizodominantās simptomātikas esamību. To, kuram traucējumu lokam (šizofrēnijas vai afektīvajiem) nākotnē vairāk tuvosies sasklimšana, 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 garastāvokļa traucējumi.

Doto traucējumu veidu biežāk novēroja meitenēm, un garastāvokļa traucējumi izpaudās biežāk kā bipolāras garastāvokļa 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 garastāvokļa traucējumiem [3].

Diferencējot saslimšanu, tā galvenokārt bija jāatšķir no garastāvokļa 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 garastāvokļa 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 - pārliecinātība par savu „resnumu” - palielinātu vēderu, vidukļa apkārtmēru. Tomēr izteiktu diētas ievērošanu vai badošanos nenovēroja. Pārliecinātība 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 doto 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 spēlējas 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 neloģiskumu. 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 garastāvokļa 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 nesasniedz 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 psihologizāciju, spriedelēšanu, sevis apvairošanu. 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: melanholija, zems pašvērtējums, atkarības slimības, pašnāvības mēģinājumi, skolas neapmeklēšana, uzvedības traucējumi, somatizācija, psihotiskie simptomi smagas depresijas gadījumā [119].

Kopumā depresīviem traucējumiem bērnībā 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 izraisošu 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. Pārlicinoši 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 neurodeģeneratīvas 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 subklīniskais 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 neirodeģeneratīvu procesu rezultātā vēro smadzeņu šūnu sarūkšanu 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 pāragru 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, neirodeģeneratīvus 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. Pacientiem 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 traucējumi (tardīvā diskinēzija 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 sieviešu; 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, garastāvokļa stabilizatoriem.

Līdz šim veiktajos pētījumos nav atspoguļoti arī dati par psihisko traucējumu terapijā pielietoto medikamentu (neiroleptiskie līdzekļi, antidepresīvie medikamenti, pretparkinsonisma medikamenti, garastāvokļa 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 saslimšanu attīstības risks [156 - 159].

Bērnu psihiatrijas klīnikā „Gaiļezērā” 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 saslimšanu kā šizofrēnija un garastāvokļa traucējumi gaitu [86]. Iespējams, ka doto vitamīnu papildus nozīmēšana spētu novērst kārtējo saslimšanas 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 saņemtās 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, Pfuhmann 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, Møller J. Total homocysteine determination in clinical practice. *Annual of Clinical Biochemistry*, 2000; 37: 627-648.
38. Rosenblatt DS, Erbe RW. Methylene tetrahydrofolate 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 French 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 associated 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-methyltetrafolate 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. Joob 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 aminothiols 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. Selhub 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, Kaptsan 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 Psichiatry*. 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, Kaptsan 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, Laundy 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 – Х», 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, Heaton EB, Savage DG, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin 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. Rowland 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, Lerner V, 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. Keverē, 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. Keverē, 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. Keverē, 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. Keverē, S. Purviņa, D. Bauze et al. “Hiperhomocisteinēmija kā riska faktors un marķieris psihiatrisko slimību norisē”, RSU zinātniskie raksti 2008; 345-249.
5. L. Keverē, 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. Keverē, 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. Keverē, 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. Keverē, 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. Keverē, S. Purvina, D. Bauze et al. "Influence of homocysteine on psychiatric disorders". 2011. 10th World Congress of Biological Psychiatry. P-14-007.
5. L. Keverē, 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. Keverē, 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. Keverē, 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. Keverē, 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. Keverē, 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. Keverē, 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. Keverē, 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. Keverē, 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. Keverē, 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