

SAHLGRENSKA AKADEMIN



Kognitiv förmåga hos patienter med bipolär sjukdom: vilken roll spelar genetisk belastning för kliniska utfall?

Examensarbete, 30 hp

Suhaib Hattab

Läkarprogrammet

Göteborg, Sverige 2020

Handledare: Erik Smedler

Institutionen för neurovetenskap och fysiologi
Sektionen för psykiatri och neurokemi

Innehåll

Abstract	4
BAKGRUND	6
Bipolär sjukdom.....	6
Epidemiologi och sjukdomsburda	7
Mortalitet	8
Komorbiditet	8
Diagnostik.....	9
Etiologi.....	10
Genetiska faktorer	10
Polygenic Risk Score - PRS	11
Kognition	12
Schizofreni	12
Etiologi - Schizofreni.....	14
Bipolär sjukdom och schizofreni	15
Målsättning.....	16
Material och metoder	17
Datainsamling.....	19
Statistik och analysmetoder	19
Etik.....	19
Resultat.....	20
Diskussion.....	23
Styrkor och svagheter.....	27
Slutsatser och betydelse.....	28
Populärvetenskaplig sammanfattning.....	29
Tack.....	32
Källor.....	33

Abstract

Degree project, programme in medicine

Title: Cognitive ability in patients with bipolar disorder: what role does genetic load play in clinical outcomes?

Author: Suhaib Hattab

Year: 2021

Institution: Department of neuroscience and physiology, Gothenburg University

City: Gothenburg, Sweden

Background: Bipolar disease is a chronic disease which is distinguished by mood swings. A patients mood can fluctuate between being depressive, manic or euthymic. Although the etiology for bipolar disease isn't completely mapped, research has shown that both genetic and environmental factors contribute to developing the disease. However, there hasn't been much research about how cognitive ability and genetic factors can impact the severity of the disease.

Aim: This project primarily aims to investigate how premorbid cognitive ability affects clinical outcomes in bipolar patients. Secondly, we want to investigate whether bipolar patients with a heavy genetic load for schizophrenia are particularly sensitive to low cognitive ability.

Methods: Materials and data analyzed in this study were taken from SWEBIC which is a study on bipolar syndrome. Our study population initially consisted of 808 participants. 20 people were excluded because there was no documented data on the variables we studied. individual data were collected about the patients in the form of implemented interventions and

clinical results such as Global assessment of functioning / symptoms (GAF-S) and function (GAF-F).

Results: We found that premorbid cognitive ability correlates with a patients overall functioning (GAF-F), where lower premorbid intelligence showed lower functioning with a P-value 0,018. We also got statistically significant results regarding the correlation between low premorbid intelligence and genetic burden and hospital admissions. Regarding our other question at issue, we found no significant results indicating low premorbid cognition and heavy genetic burden correlates with development of schizophrenia.

Conclusion: This study implicates that low premorbid cognitive ability and high genetic burden causes lower functioning in the patients suffering from the disease. It also implicates that these patients often require more hospital care than patients with higher cognitive abilities. However, lack of plurality of studies in the area indicates that it is still uncharted territories that require more studying.

Keywords: Bipolar disorder, premorbid cognitive ability, genetic burden, GAF-F

BAKGRUND

Bipolär sjukdom

Bipolär sjukdom är en kronisk sjukdom som kommer skovvist. Bipolaritet kännetecknas av perioder av mani, hypomani och depression där mani karakteriserar bipolär typ I och hypomani är kardinalsymtom för bipolär typ II. Emellan skoven blir patienten återställd och befinner sig i neutral sinnesstämning, så kallad eutymi. Detta innebär att den bipolära patienten får utdragna maniska eller hypomaniska episoder med onormalt förhöjd eller lättretlig sinnesstämning. De depressiva episoderna karakteriseras av ihållande nedsatt sinnesstämning, minskat intresse och lust. Bipolär sjukdom är en subgrupp till affektiva sjukdomar där maniska, hypomaniska och depressiva perioder är dominerande symtom. Sjukdomen har ett varierat sjukdomspanorama, där symtomen varierar hos olika patienter. Patienter med bipolär typ II har haft en hypomanisk episod någon gång i livet men den stora sjukdomsburden är depression, vilket kan observeras av andra. Dessa patienter är dock ändå funktionella i arbetslivet och sociala sammanhang till skillnad från maniska patienter som förlorar sina sociala färdigheter och kan bli psykotiska. De sistnämnda behöver ofta inläggande vård (1).

Det finns många likheter i symtombilden vid mani och hypomani, men är ofta mer uttalade vid mani. Typiska symtom innefattar ökat stämningsläge, på så vis att det går ut över förmågan att fungera normalt, oförståndigt och ansvarslöst beteende, bristfällig koncentrationsförmåga, förhöjd sexualdrift, uppfattning av att man klarar allt och vet allt. Även vanföreställningar, ofta grandiosa, och hallucinationer förekommer. En symtomduration på minst sju dagar är att betraktas som en maniepisod, respektive 4 dagar vid hypomani (2).

Det finns inte någon botande behandling mot bipolär sjukdom, utan riktlinjerna för behandlingen syftar till att mildra skoven och eventuellt hindra uppkomsten av skov. Vid val

av terapi har farmakologisk behandling en betydande roll. Maniska episoder kan behandlas med litium samt neuroleptika och antiepileptika. Ytterligare kan tillägg med antidepressiva läkemedel övervägas vid skov av depressiv karaktär (3).

I olika studier har man uppskattat att livstidsprevalensen är 1-2% (4, 5) och att sjukdomen ofta debuterar i 20-30 års ålder (4, 6). Dock missas sjukdomen ofta och det kan det gå flera år innan en patient har fått sin diagnos (7). För att ställa diagnosen använder man sig av Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) (1).

Epidemiologi och sjukdomsbörda

Diagnosen bipolär sjukdom ses allt oftare och har ökat globalt de senaste årtiondena från 37,7 fall år 1990 till 48,8 miljoner fall år 2013. Detta tros bero på en förhöjd population såväl som en förlängd livslängd (8). Livstidsprevalensen estimeras till 1-2% (4, 5). Sjukdomen är oberoende av kön och drabbar båda uppskattningsvis lika, dock har studier kunnat uppvisa ett annorlunda sjukdomsförlopp och mönster mellan kvinnor och män. Kvinnor insjuknar oftare i skov av depressiv art. Män å andra sidan insjuknar oftare i maniska skov (9). I olika studier har man uppskattat att livstidsprevalensen är 1-2% (4, 5) och att sjukdomen ofta debuterar i 20-30 års ålder (4, 6). Dock missas sjukdomen ofta och det kan det gå flera år innan en patient har fått sin diagnos (7).

Två norska kohortstudier har drivits för att undersöka huruvida det föreligger skillnader i genomsnittsåldern mellan könen för första affektiva skov (10, 11). Studiepopulationen delades in i fyra åldersgrupper; 0-12 år, 13-18 år, 19-29 år samt >30 år. Resultatet visade att för <12 var fördelningen 23 % för pojkar och 6 % för flickor. 13-18 år, 32 % och 32 %, 19-29 år var för pojkar 26 % och flickor 43 % och i äldre åldrar >30 var det väldigt likt mellan kvinnor och män i medelålder för första affektiva skov med 18 % respektive 19 % (10, 11).

Mortalitet

Flertalet studier har kunnat visa att bipolär sjukdom korrelerar med ökad samt tidig mortalitet. (12-15). Tidigare studier har menat att den ökade mortaliteten bland bipolära individer beror på onaturliga dödsorsaker såsom suicid, brott och olyckshändelser. Modernare studier har dock kunnat påvisa en korrelation mellan bipolär sjukdom och åtskilliga sjukdomar inom somatiken (16). Mortaliteten tycks vara högre hos individer diagnostiserade med bipolär sjukdom till följd av kardiovaskulära åkommor, diabetes mellitus, KOL, luftvägsinfektioner, suicidalitet. Man har även sett att kvinnor med bipolär sjukdom har en ökad risk att dö i cancer (17, 18). Suicid tycks dock vara den ledande orsaken till mortaliteten bland personer med bipolär sjukdom där kvinnor löper en tio gånger ökad risk för suicidalitet och män med en åtta gånger ökad risk än den friska befolkningen (18). Samma studie visade även att individer som tidigt blivit utredda och erhållit diagnos hade lägre risk för tidig mortalitet (18).

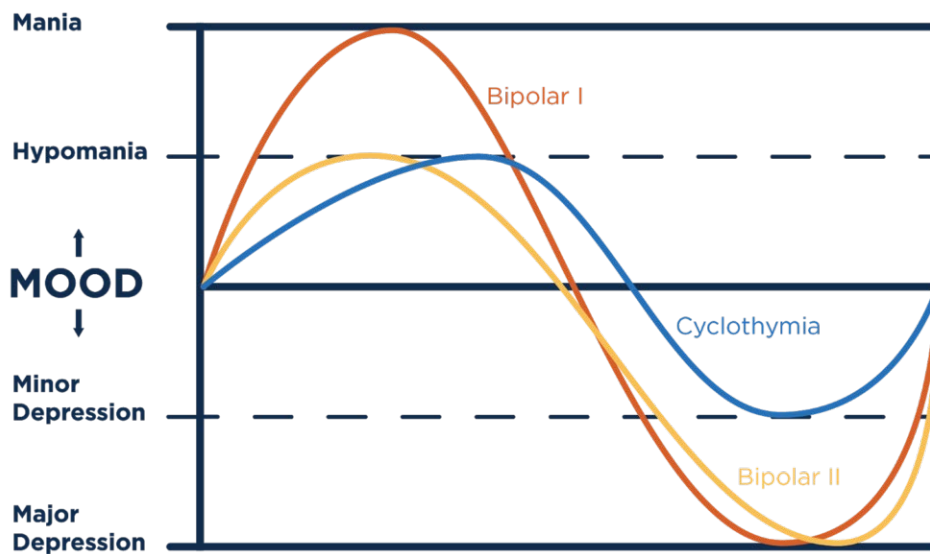
Komorbidity

En mångfald studier har kunnat påvisa att bipolära patienter ofta uppvisar komorbidity. Detta innefattar psykiatrisk sjuklighet såväl som somatiska åkommor. Det är dock tvetydigt huruvida den somatiska sjukligheten beror på den farmakologiska behandlingen av bipolär sjukdom eller om det är komorbidity (19). Det som tycks vara framstående är att individer med bipolär sjukdom därutöver lider av en annan psykiatrisk sjukdom där ångestsjukdomar och missbruksrelaterade sjukdomar dominerar. Även olika personlighetsstörningar och ADHD är vanligt förekommande hos bipolära individer (20-24). Ålder vid debut av bipolär sjukdom spelar roll för en potentiell utveckling av andra tillstånd där låg ålder har visat en förhöjd risk till den sjukes framtid (5, 19, 25).

Diagnostik

Symtomen vid bipolär sjukdom kan manifesteras på olika vis. Sjukdomsbilden delar sjukdomen i olika subgrupper för att med Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-V, ställa korrekt diagnos. Sjukdomen delas in i typ I, typ II, cyklotymi samt ospecificerad bipolär sjukdom (figur 1). Kriterien för att ställa diagnos bipolär sjukdom typ I är att patienten ska ha haft ett fullskaligt maniskt skov, dock förekommer depressiva såväl som maniska episoder hos dessa individer. Bipolär sjukdom typ II innefattar både depressiva och hypomaniska perioder. Därav är kriterierna för att ställa denna diagnos att individen lidit av både hypomaniska såväl som depressiva perioder i sjukdomsbilden. Det finns en tredje specificerad typ av bipolär sjukdom, Cyklotymi. Denna är mildare och karaktäriseras, likt bipolär sjukdom typ II, av hypomaniska och depressiv yttring. Man urskiljer dessa genom att utvärdera depressionen där symtomen vid cyklotymi inte uppfyller bedömningsgrunden för egentlig depression medan patienterna vid typ II har en egentlig depression. Ospezifisk bipolär sjukdom innebär att en individ uppvisar hypomaniska symtom såväl som depression som dock inte uppfyller de kraven för att ställa diagnos på någon av de andra typerna av bipolär sjukdom (1, 26). Detaljerade kriterier återfinns i manualen DSM-5 (27).

Four Types of Bipolar Disorder*



*Bipolar Disorder "Other" Not Represented

Etiologi

Man har ännu inte kunnat klargöra vad den exakta etiologin bakom bipolär sjukdom är (28, 29). Studier har dock visat att bipolär sjukdom beror delvis på en stark genetisk komponent, men också till viss del yttre faktorer som kan påverka sjukdomsutvecklingen (30, 31).

Genetiska faktorer

Barn till sjuka föräldrar har en ökad risk att insjukna och erhålla diagnosen bipolär sjukdom gentemot barn som inte har sjuka föräldrar (31, 32). Studier har även visat att halvsyskon har en förhöjd risk att insjukna i bipolär sjukdom, dock ej i samma höga utsträckning som syskon som delar båda föräldrarna (31, 33, 34).

Forskning har hittat många gener som kunnat kopplas till bipolär sjukdom, dock har man varit osäker på hur starkt samband alla gener egentligen har och varit öppna för diskussion (35). CACNA1C-genen är dock en gen som kunnat ses i en mångfald studier där slutsatsen dragits att den sannolikt är kopplad till sjukdomen (3, 36, 37). Genen har i funktion att koda för en komponent i spänningsberoende kalciumkanaler som uppfyller essentiella uppgifter i det centrala nervsystemet som bland annat aktionspotentialen, utvecklingen av dendritiska celler, minnet, inlärning är beroende av (36). Man har även studerat hela arvsmassan hos friska individer såväl som individer med bipolär sjukdom genom *Genome-Wide Association Studies (GWAS)* för att jämföra dessa varvid riskallelen rs1006737 kunnat påvisas uttryckas i större utsträckning hos bipolära patienter (38). Detta stärker teorin om att bipolär sjukdom har till stor del en genetisk faktor som påverkar utvecklingen av sjukdomen (39, 40).

Polygenic Risk Score - PRS

PRS är en summa av alleller som associeras med en viss fenotyp som återfinns i olika loci utspridda över hela genomet. PRS är alltså ett mått för den relativa risken för en individ att uttrycka en fenotyp, exempelvis bipolär sjukdom eller schizofreni, baserat på SNP:s och kända genetiska varianter som uppskattas med Genome Wide Association Study (GWAS) (41). I en studie undersöktes huruvida individer med schizofreni och hög genetisk belastning i form av hög PRS svarade på farmakologisk behandling sämre än kontrollpersoner med låg PRS. Man fann då att individer med hög PRS svarade sämre på behandling och uttryckte även symtom efter avslutad behandling som inte uttrycktes hos kontrollgruppen. Man drog även slutsatsen att PRS kunde användas som en prognostisk biomarkör (42). En dansk kohortstudie från 2019 studerade vilken inverkan hög PRS för bipolär sjukdom hade för inverkan på skolresultaten. Deras hypotes var att ungdomars betyg i grundskolan kunde påverkas av PRS för bipolär sjukdom även innan sjukdomen utvecklats helt och diagnosticerats. Man fann då

att randomiserade tjejer med låg PRS för bipolär sjukdom fick högre betyg i danska. Detta stödjer ett samband mellan PRS och högre akademiska färdigheter (43).

Kognition

Ett flertal studier har bedrivits för att kartlägga huruvida det föreligger skillnader i kognitiv förmåga mellan friska individer och individer med bipolär sjukdom (44-46). En forskargrupp på Sahlgrenska Universitetssjukhus undersökte frågan där kliniskt stabila patienter med bipolär sjukdom och en frisk kontrollgrupp fick genomgå ett brett spektrum av kognitiva tester såsom funktion, minne och verbala funktioner. Resultatet var att en subgrupp av de bipolära patienterna presterade sämre vid testerna för minnet (44). Samma forskargrupp undersökte även huruvida det föreligger skillnad i kognitiv förmåga mellan stabila patienter med bipolär sjukdom typ I och typ II med samma tester för kognition (45). Patienterna med både bipolär sjukdom typ I och typ II uppvisade sänkt kognitiv förmåga (45). Detta resultat stöds även av annan forskning (46).

Longitudinella studier som bedrivits har inte kunnat fastställa vilken risk låg premorbid kognitiv förmåga medför till att utveckla bipolär sjukdom (47). Samma studier tyder dock på att det föreligger en ökad risk till att utveckla schizofreni (47). Dessa har dock inte undersökt vilken betydelse premorbid kognitiv förmåga har på kliniska utfall hos bipolära patienter.

Schizofreni

Schizofreni är en psykiatrisk sjukdom som karaktäriseras av tre olika grupper av symtom; positiva, negativa och kognitiva symtom. De positiva symtomen kan vara hallucinationer, vanföreställningar och desorganiserat tal och de negativa symtomen kan vara minskad motivation och självförsjunkhet. Exempel på kognitiva symtom är försämrade exekutiva funktioner, försämrat minne och förlångsammad kognitiv bearbetning (48). De positiva symtomen är vanligtvis lätta att identifiera medan de negativa symtomen är svårare. I tidigare

studier har man sett att läkemedel som används vid schizofreni är mer effektiva mot de positiva symtomen än de negativa samt att negativa symtom är förknippade med en sämre prognos (49-52).

Globalt sett lider ungefär 1 % av befolkningen av schizofreni och sjukdomen ligger bland de tio främsta orsakerna till funktionsnedsättning. Symtomatologin kan dock variera mycket bland olika individer och likaså graden av funktionsnedsättning där vissa kan bibehålla en hög funktionsnivå medan andra blir allvarligt funktionsnedsatta. Ofta debuterar schizofreni i sena tonåren eller ungdomsåren, men hos vissa barn som senare har utvecklat schizofreni har man kunnat notera att de redan i barnaåren har haft avvikande socialt beteende, motorisk klumpighet och lägre IQ i jämförelse med sina jämnåriga syskon.

Diagnosen schizofreni kan ställas med hjälp av Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V). För att kunna ställa diagnosen så måste vissa kriterier vara uppfyllda: man måste ha minst två av symtomen hallucinationer, vanföreställningar, desorganiserat tal, påtaglig katatoni och negativa symtom. Ett av de tre förstnämnda symtomen måste finnas med och symtomen ska ha funnits i minst en månads tid. Utöver detta ska man ha en social eller yrkesmässig funktionsförlust som ska ha pågått i minst sex månader innan man kan ställa diagnosen (48). Diagnosen kan även ställas med hjälp av International Classification of diseases (ICD-10) (53).

Målet vid behandling av schizofreni är att minska symtomen, förebygga återfall och öka patientens funktionsförmåga så att patienten återigen kan bli en del av samhället. Det finns ett flertal antipsykotiska läkemedel som används vid behandling av schizofreni, men dessa behöver ofta kombineras med icke-farmakologiska metoder för att optimera behandlingsresultaten. Exempel på icke-farmakologiska behandlingsmetoder är elektrokonvulsiv terapi (ECT), kognitiv beteendeterapi och andra former av psykoterapi (54).

Etiologi - Schizofreni

Studier har visat att multipla faktorer kan bidra till utvecklingen av tillståndet schizofreni (55). Personer som lider av schizofreni verkar ha en medfödd särskild känslighet för att utveckla tillståndet som samverkar med faktorer såsom infektioner, trauma och missbruk. Schizofreni har en stark koppling till ärftlighet och är beräknat att det är 65–85% genetiskt. Denna slutsats kunde dras genom en metaanalys som kartlade 24 olika genetiska variationer i 16 olika gener (*APOE*, *COMT*, *DAO*, *DRD1*, *DRD2*, *DRD4*, *DTNBP1*, *GABRB2*, *GRIN2B*, *HP*, *IL1B*, *MTHFR*, *PLXNA2*, *SLC6A4*, *TP53* and *TPH1*) som visade signifikant effekter med OR 1,24 (56). Man har exempelvis kunnat se att enäggstvillingar har en 45–60% risk att drabbas av sjukdomen om den ena tvillingen lider av schizofreni. Tvåäggstvillingar har dock endast 10% risk (57, 58). Även barn till förälder med anamnes på psykotisk sjukdom har en risk på 15–40% att drabbas av schizofreni (59). Studier har visat att det inte enbart är en gen som är associerad med schizofreni, utan ett antal, där genlokaliseringen förklarar vilket system som är rubbat. I en omfattande studie från 2011, undersöktes 21,865 individer med europeiskt ursprung som visade sju loci signifikant kopplade till schizofreni. Fem nya loci (*1p21.3*, *2q32.3*, *8p23.2*, *8q21.3* och *10q24.32-q24.33*) samt två som är kända sedan tidigare (*6p21.32-p22.1* och *18q21.2*) där generna främst kodar för tre system i kroppen; Utvecklingen av hjärnan i ung ålder, signalsystemet mellan hjärncellerna samt immunsystemet (60).

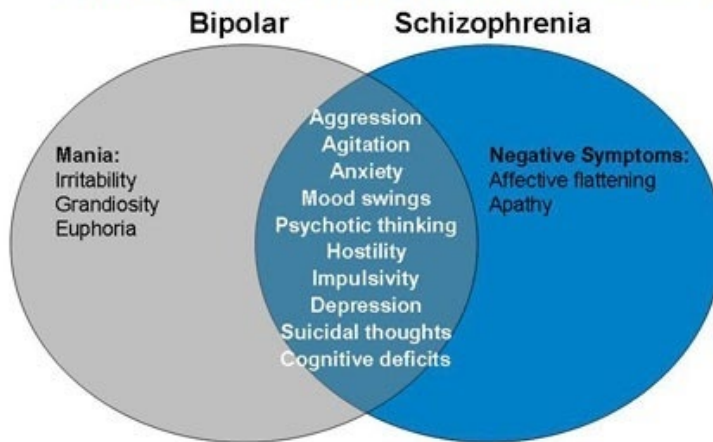
Vidare har man kunnat se att herediteten för schizofreni överlappar med andra psykiatriska tillstånd, såsom bipolär sjukdom och autism. Andra predisponerande faktorer kan vara undernäring, anemi under graviditeten (61), IBD (62), stadsliv (63), Utlandsfödda (64) samt sociala medlare. En studie i Finland visade att 9% av barn till en eller båda föräldrar med schizofreni som adopterades bort innan fyra års ålder utvecklade tillståndet schizofreni, i jämförelse med kontrollgruppen 0,5% av barn utan predisponerande riskfaktorer. Man såg även att barnet med en sjuk förälder som adopterades bort till en frisk familj, inte hade ökad

risk, vilket tyder på att den genetiska faktorn behöver en social faktor för att schizofreni ska utvecklas (65). Pappans ålder vid barnets födsel har också visat sig spela roll, där om pappans ålder är över 50, ökar risken för barnet att utveckla schizofreni, i synnerhet hos flickor (66). Studier har även visat att herediteten för schizofreni korrelerar med herediteten för bipolär sjukdom där sjukdomarna delar ett antal loci i genomet (60).

Bipolär sjukdom och schizofreni

Bipolär sjukdom och schizofreni är två psykiatriska sjukdomar som har en multifaktoriell etiologi där hereditet är den primära riskfaktorn (28, 55). Studier har visat att ärftlighet för att utveckla schizofreni var 64% och 59% för bipolär sjukdom. Även miljöfaktorer hade en signifikant roll i att insjukna i båda psykiatriska tillstånd. En studie driven av Karolinska Institutet, Huddinge har kunnat visa att komorbiditet i dessa två psykiatriska sjukdomar har ett samband. Dessa har delvis samma genetiska etiologi samt att den genetiska faktorn var den ledande riskfaktorn till att insjukna i båda sjukdomarna (31). Samsjukligheten i bipolär sjukdom och schizofreni var främst (63%) på grund av additiva genetiska effekter som är gemensamma för båda sjukdomarna (67). Båda sjukdomarna är även lika i hur dessa uttrycks med många överlappande symtom. Gemensamma symtom för sjukdomarna är aggression, irritabilitet, humörsvängningar, ångest, psykotiska symtom såsom hallucinationer och vanföreställningar, fientlighet, impulsiva handlingar, depression, kognitiv påverkan samt suicidtankar. Det finns å andra sidan symtom som särskiljer dessa åkommor åt. Specifikt för bipolär sjukdom är maniska/hypomaniska episoder, grandiosa tankar samt eufori. Till schizofreni hör negativa symtom såsom affektutplåning och apati (figur 2).

Symptom Overlap Between Schizophrenia and Bipolar Disorder



Keck PE Jr, et al. *Med Clin North Am.* 2001;85:645.
Escamilla MA. *Psychiatr Serv.* 2001;52:911.

Medscape

Idag är psykiatriska diagnoser främst symptom -och kriteriebaserade och ställs med lite hänsyn till etiologin. Detta försvåras dock signifikant på grund av det vida överlapp som finns mellan symtomen på vissa psykosjukdomar (68).

Målsättning

Detta projekt syftar primärt till att undersöka hur premorbid kognitiv förmåga påverkar kliniska utfall hos manliga bipolära patienter. Sekundärt vill vi undersöka om manliga bipolära patienter med tung genetisk belastning för schizofreni är extra känsliga för låg kognitiv förmåga.

Material och metoder

Denna studie är en del i ett mer omfattande projekt. Material och data som analyserats i den här studien är tagen från SWEBIC som är en studie om bipolära syndrom. SWEBIC-studien påbörjades 2009 och avslutades 2013. I denna studerades ca 6000 deltagare. Nu har rekrytering av nya deltagare börjat till SWEBIC II, där målet är att inkludera 5000 nya deltagare. Rekryteringen beräknas vara avslutad 2022. Denna studie inkluderar därför data som samlats in bara från SWEBIC I.

De 6000 deltagarna selekterades framförallt från BipolärR, ett kvalitetsregister för bipolär sjukdom med drygt 20 000 patienter där individuell data samlats om patienterna i form av genomförda interventioner och kliniska resultat såsom Global assessment of functioning / symptoms (GAF-S) och funktion (GAF-F). GAF-skalan sträcker sig från 0 till 100 där 0 är otillräcklig information om patientens symtom och funktion och 100 är god funktionsförmåga, inga symtom, råkar aldrig ut för problem som inte är hanterbara och att personer i omgivningen söker sig till denne för problemlösning och positiva inställning. Alla skalsteg däremellan beskriver olika svårigheter en individ kan ha exempelvis steg 50 - allvarliga symtom, 60 - måttliga symtom, 70 - lindriga symtom. Under varje steg finns även exempel på vad som utgör funktionsnedsättningen såsom steg 50 - allvarliga symtom i form av självmordstankar eller besvärliga tvångshandlingar. GAF-skalan används enbart för psykiatriska besvär eller sjukdom och somatiska eller yttre faktorer tas ej till hänsyn i skalan. Även data för sjukdomens svårighetsgrad finns dokumenterad där CGI-S, en skattningssmall för sjukdomens svårighetsgrad använts. I denna skattas patienten av behandlande läkare utifrån dennes erfarenhet i åtta faser där 0 = ej bedömt, 1 = Normal, inte alls sjuk, 2 = Gränsfall för psykisk sjukdom 3 = Lindrigt sjuk, 4 = Måttligt sjuk, 5 = Påtagligt sjuk 6 =

Allvarligt sjuk, 7 = Bland de mest extremt sjuka patienterna. Dessa patienter följs fortsatt upp på sina respektive mottagningar.

De selekterade deltagarna för SWEBIC-I studien blev kontaktade med ett introduktionsbrev och därefter med ett telefonsamtal och frågan om de vill medverka i studien. Vid samtycke genomfördes en intervju med ett antal hälsofrågor och ett blodprov som deltagarna fick lämna för analys. Frågeformuläret innehöll bland annat frågor kring familjehistoria, var personen i fråga samt dennes föräldrar är födda och en kartläggning av familjemedlemmar eller förstagrads släkt som lider eller lidit av psykiatriska åkommor samt eventuella suicid/suicidförsök. Medicinsk historia samt alkohol- och missbrukshistoria efterfrågades. Resterande frågor fokuserade på psykiatrisk anamnes och symtom där antal maniska episoder efterfrågades bland annat. Även frågor kring hur patienten i sådana fall mått mellan olika skov, om patienten blivit helt återställd, delvis återställd eller därefter blivit kroniskt funktionsnedsatt (detta kallas här interepisodisk remission). Farmakologisk behandling efterfrågades också.

Då data även fanns från Patientregistret beräknades antalet slutenvårdstillfällen inom psykiatrisk vård. Detta gällde oavsett utskrivningsdiagnos, då samtliga patienter var bipolära och där alla inläggningar inom psykiatrin kan ses som uttryck för sjukdomsburda.

Premorbid intelligens estimerades utifrån resultatet på ett begåvnings-test på mönstringen vilket hämtades ur Värnpliktsregistret (47). Detta test mäter intellektuell begåvning och består av fyra olika deltester: verbal förmåga, visuspatial förmåga, allmänbildning och mekanisk kunskap. Poängen normerades till en skala 1-9 för att ge en översiktlig standardiserad intelligens, där 1 betecknade en ungefärlig IQ 74 i ett normalt IQ-test. 2 var IQ 74-81, 3 var 82-89, 4 var 90-95, 5 var 96-104, 6 var 105-110, 7 var 111-118, 8 var 119-126

och 9 på skalan utgjorde IQ över 126. Patienterna fick därefter ett sammansatt omdöme där <4 betecknade låg IQ, 4-5 som medelvärde och >5 var hög intelligens.

Datainsamling

All data togs ur SWEBIC I-studien där information från andra nationella register som till exempel medicinska födelseregistret, utbildningsregistret, värnpliktsregistret m.m. hämtades på de deltagarna som gav sitt medgivande.

Statistik och analysmetoder

Alla samlad data analyserades med *IBM Statistical Package for the Social Sciences – SPSS, Version 26.0*. Kontinuerliga variabler såsom ålder, GAF-F, GAF-S, PRS schizofreni (polygenic risk score) samt PRS bipolär behandlades med linjär regression för att bedöma om det förekom skillnader i de undersökta grupperna. Kovariater såsom ålder, PRS bipolär och schizofreni ställdes som en B-koefficient och analyserades som beroende variabel gentemot exempelvis GAF-F. Vad detta innebär är att man vill undersöka om man kan förutsäga GAF-F med hjälp av bara intelligens. Vidare studerades även om vissa andra variabler såsom ålder skulle kunna vara confounders och om man då kan dra slutsatsen att exempelvis GAF-F beror på intelligens oberoende av dessa andra variabler.

Etik

Studien har fått ett godkännande från Regionala etikprövningsnämnden i Stockholm. Proverna och sekretessbelagda personuppgifter skyddas genom offentlighets- och sekretesslagen (2009:400). Proverna skyddas med speciella koder som förhindrar icke auktoriserade från att komma åt dessa. Deltagarna har alla givit skriftligt samtycke och kan be om ett utdrag ur databasen för att se vilka uppgifter rörande de själva som står med.

Resultat

Tabell 1 – Studiepopulation

Studiepopulation (N=807)				
Antal män	807			
Ålder	Medelvärde	Median	Lägst	Högst
	57,8 år	58,5 år	41 år	79 år
Diagnos (BP)	BP typ 1	BP typ 2	BP UNS	Schizoaffektiv
	392 (48,5%)	293 (36,3%)	107 (13,2%)	16 (2,0%)
Annan psykiatrisk sjukdom	Ja	Nej	Ej besvarat	
	170	573	65	
Behandling	Antidepressiva	Stämningsstabiliserande	Bensodiazepiner	Antipsykotika
	328	703	175	288

Vår studiepopulation bestod initialt av 807 patienter med information från mönstringen, frågeformulär samt data från Bipolär. Tabellen visar basal data om deltagarna; ålder, diagnos samt om de lider av en annan psykiatrisk sjukdom och behandling.

Tabell 2.1 – GAF-F och Premorbid intelligens.

GAF-F

(Linjär regression)	B-värde	P-värde
Premorbid intelligens	0,633	0,018

Då vi analyserade huruvida GAF-F påverkades av premorbid intelligens fick vi ett B-värde på 0,633 och ett P-värde på 0,018. B-värdet innebär att varje steg man går upp i intelligensskalan

kommer att leda till 0,633 högre skattning på GAF-F. P-värdet talar om för oss att resultaten är statistiskt signifikanta ($P < 0,05$).

I tabellen nedan kan man se hur resultaten såg ut då vi lade till ytterligare kovariater. Dessa kovariater är PRS-schizofreni, PRS-bipolär och ålder. Dessa studerades för att dra slutsatsen att GAF-F är beroende av intelligens oavsett möjliga confounders.

Tabell 2.2 – GAF-F och Premorbid intelligens samt övriga kovariater.

(Linjär regression)	B-värde	P-värde
Premorbid intelligens	0,684	0,011
PRS – Schizofreni	- 0,916	0,094
PRS – Bipolär	- 0,253	0,668
Ålder	-0,117	0,066

Som framgår i tabellen har premorbid intelligens ett statistiskt signifikant samband med GAF-F även då övriga kovariater tas med i analysen, dock är analyserna av kovariaterna inte pålitliga då de inte har signifikanta P-värden.

Tabell 2.3 – GAF-S och Premorbid intelligens.

GAF-S

(Linjär regression)	B-värde	P-värde
Premorbid intelligens	0,340	0,148

Tabell 2.4 GAF-S och Premorbid intelligens samt övriga kovariater.

(Linjär regression)	B-värde	P-värde
Premorbid intelligens	0,379	0,108
PRS – Schizofreni	- 0,160	0,759
PRS – Bipolär	- 0,825	0,088
Ålder	-0,073	0,194

I tabell 2.3 och 2.4 framgår resultaten för liknande analyser som utfördes för GAF-F. Här sågs inga statistiskt signifikanta samband, varken med eller utan kovariater.

Tabell 2.5 – Antal inläggningar och Premorbid intelligens.

Antal inläggningar

(Linjär regression)	B-värde	P-värde
Premorbid intelligens	- 0,762	0,000166

B-värdet innebär här att varje steg man går upp i intelligensskalan kommer att leda till 0,762 färre antal inläggningar. P-värdet här är 0,000166, vilket innebär att sambandet är statistiskt signifikant.

I tabellen nedan kan man se hur resultaten såg ut då vi lade till kovariaterna i analysen.

Tabell 2.6 – Antal inläggningar och Premorbid intelligens samt övriga kovariater.

(Linjär regression)	B-värde	P-värde
Premorbid intelligens	- 0,786	0,0001
PRS – Schizofreni	0,575	0,197
PRS – Bipolär	- 0,054	0,896
Ålder	0,143	0,003

Dessa resultat tyder på att det föreligger ett samband mellan premorbid intelligens och antal inläggningar, där högre intelligens leder till färre antal inläggningar. Kovariaterna PRS-schizofreni och PRS-bipolär har ingen signifikans i analyserna. Kovariaten ålder har ett B-värde på 0,143 och ett P-värde på 0,003. Detta innebär att varje år man går upp i åldersskalan leder till 0,143 fler inläggningar. Detta var förväntat eftersom antalet inläggningar givetvis blir fler ju längre man har levt med sjukdomen.

Diskussion

Det primära målet med denna studie är att undersöka huruvida premorbid kognitiv förmåga påverkar kliniska utfall hos bipolära patienter. Sekundärt ville vi undersöka om bipolära patienter med tung genetisk belastning för schizofreni är extra känsliga för låg kognitiv förmåga. Inklusionskriterier för vår studie var kontrollpersoner från SWEBIC-I studien vars IQ var dokumenterad i mönstringsregistret, dokumenterade PRS för både bipolär och Schizofreni och de som genomgick intervjun och hade besvarat frågor om GAF-F och GAF-S.

Zammit et. al. utförde en longitudinell studie på *University of Wales* där man undersökte premorbid IQ och risken att utveckla bipolär sjukdom, schizofreni, svår depression samt andra icke-affektiva psykoser. I studien valde man att undersöka en större population än tidigare studier och använde sig utav det svenska värnpliktsregistret som grund med 50 087 svenska män i åldern 18-20 år. Endast 3% exkluderades på grund av svår psykiatrisk eller somatisk funktionsnedsättning. Studien undersökte sex olika punkter; 1. utvärdera samband mellan premorbid IQ och risken att insjukna i bipolär sjukdom, 2. utvärdera om det specifikt är låg IQ som ökar risken att insjukna i schizofreni eller om även en genomsnittlig IQ medför risker, 3. undersöka om premorbid IQ ökar risken för sjukhusinläggningar i psykosjukdom, 4. undersöka om det finns potentiella confounders i samband mellan IQ och sjukdomarna, såsom missbruk, familjehistoria, paternell ålder m.m., 5. undersöka eventuella orsakssamband där IQ kan ändra risken att insjukna i dessa sjukdomar och 6. undersöka premorbid IQ och insjukningsålder och antal dagar patienten varit inlagd för att bedöma sjukdomens svårighetsgrad. Resultatet visade att premorbid IQ korrelerade med ökad risk att insjukna i schizofreni, schizoaffektivt syndrom och andra icke-affektiva psykoser. Det visade att låg IQ såväl som genomsnittlig IQ ökade risken att insjukna i schizofreni. Dock visade inte IQ något samband med att utveckla bipolär sjukdom och inte heller något statistiskt signifikant värde på att den premorbida kognitiva funktionsnivån kan komma att påverka antal sjukhusinläggningar (47). Det sistnämnda resultatet avviker från resultaten vi fick i denna studien.

Frågeställningen i denna studien var om det föreligger ett samband mellan premorbid kognitiv förmåga och kliniska utfall där antal sjukhusinläggningar var bland andra studerade variabler en med signifikant resultat. Variablerna som valdes för denna studien var psykosocial funktion (GAF-F), Psykosociala symtom (GAF-S), antal sjukhusinläggningar. Kovariater som också användes var polygenic risk score (PRS Bipolär sjukdom och PRS Schizofreni), kön

och ålder. Dessa variabler ansågs vara relevanta för att bedöma hur stor inverkan låg premorbid kognitionsförmåga har på sjukdomsutveckling, förlopp och sjukdomens svårighetsgrad och ansågs vara lämpligast till att besvara vår frågeställning.

Vår studiepopulation bestod initialt av 808 deltagare. 21 personer exkluderades på grund av att det inte fanns dokumenterad data på variablerna vi studerade samt att det enbart var en kvinna med i statistiken varför hon exkluderades.

Variabeln *GAF-F*, ett mått på psykosocial funktion, studerades för att se huruvida det föreligger ett samband mellan låg premorbid kognitiv förmåga och sjukdomsburda samt svårighetsgrad. Analyserna gjordes med linjär regression och vi fick ett B-värde på 0,633 och ett P-värde på 0,018. B-värdet innebär att varje steg man går upp i intelligensskalan kommer att leda till 0,633 högre skattning på *GAF-F*. P-värdet talar om för oss att resultaten är statistiskt signifikanta ($P < 0,05$). Analysen gjordes även med kovariater, *tabell 2.2*, där *GAF-F* visade signifikanta resultat. Detta implicerar att premorbid kognitiv förmåga har en påverkan på patientens psykosociala förmåga där låg premorbid intelligens ger lägre skattning på *GAF-F*-skalan.

Variabeln *GAF-S*, är ett mått på psykosociala symtom. Denna studerades, likt *GAF-F*, för att bedöma vilken inverkan låg premorbid intelligens utgör för sjukdomsburdan. Samma analyser utfördes dock med inga signifikanta resultat varken med kovariater eller utan.

Variabeln *Antal inläggningar* analyserades i förhållande till intelligens, *tabell 2.5*. Här var sambandet tydligt signifikant när analysen utfördes med linjär regression. I tabellen ser man att B-värdet innebär att varje steg man går upp i intelligensskalan kommer att leda till 0,762 färre antal inläggningar. P-värdet här är 0,000166, vilket innebär att sambandet är statistiskt signifikant. När analysen utfördes med tillägg av kovariater ses även ett signifikant resultat i kovariaten *ålder* med ett B-värde på 0,143 och ett P-värde på 0,003. Detta innebär att varje år

man går upp i åldersskalan leder till 0,143 fler inläggningar. Detta är konsekvent då sjukhusinläggningar självfallet ökar ju längre en individ levt med sjukdomen men oavsett kan man se ett tydligt samband mellan premorbid kognitiv förmåga och sjukhusinläggningar. Detta besvarar vår frågeställning där låg premorbid intelligens indikerar en besvärligare sjukdomsörda.

Avseende vår frågeställning om låg premorbid kognitiv förmåga korrelerar med PRS schizofreni fick vi inget statistiskt signifikant resultat. Denna frågeställning är väldigt specificerad vilket kan vara en anledning till att det inte finns många artiklar angående ämnet. Zammit et. al. undersökte dock samma fråga där forskargruppen använde sig av samma deltagare och samma data som vi använt i denna studien. De kunde däremot se en korrelation mellan låg premorbid intelligens och risken att utveckla schizofreni (47). Anledningen till de olika resultaten kan bero på studiepopulationen och att vår studiepopulation inte är tillräckligt stor för att kunna se sambandet.

För att kunna studera frågan i framtida studier skulle man kunna använda sig av konventionella IQ-test som är mer beprövade och mer exakta. Man skulle även kunna studera båda könen för att se huruvida det föreligger en skillnad på den fronten. Ett fåtal tidigare studier har studerat korrelationen mellan IQ och psykisk ohälsa hos män och kvinnor. Smith et. al. undersökte om ett högt IQ under barndomen korrelerar med maniska uttryck i ung vuxen ålder. Man fann här en koppling mellan högt IQ och utvecklingen av mani hos både män och kvinnor talande för att IQ kan komma att ses som en potentiell riskfaktor för utvecklingen av bipolära symtom hos båda könen. Dock noterades ingen koppling mellan lågt IQ och maniska symtom. (69) Vidare studerade MacCabe och hans team huruvida studieprestationer var associerat till sjukhusinläggningar för bipolär sjukdom och schizofreni. Man fann en koppling till insjuknande i schizofreni hos såväl män som kvinnor med mycket goda- samt väldigt dåliga studieresultat. Däremot fann man enbart en koppling mellan

studieprestation och bipolär sjukdom hos män (70). Majoriteten av befintlig litteratur studerar dock enbart sambandet mellan intelligens hos män och bipolär sjukdom(71) (47). Materialet är dock knappt och resultaten inkonsekventa därmed behövs ytterligare studier för att se skillnader i kön. Andra variabler som psykotiska episoder kan även studeras.

Styrkor och svagheter

BipolärR, ett nationellt kvalitetsregister för individer med bipolär sjukdom har data på drygt 20 000 patienter, ur denna selekterades 6 000 patienter till SWEBIC-I studien. I denna finns mycket samlad data i form av frågeformulär och dokumenterad data på exempelvis variablerna vi studerat vilket är en stor styrka. Svagheten i detta är dock att man inte kan bedöma hur väl kontrollerad denna datan är. Samma tanke kan appliceras för IQ-testen som genomfördes i mönstringen, vilka som genomfört testningen och hur korrekt dessa patienter bedömdes framgår inte. De genomförda testerna är opublicerade och man bör därför ta resultaten av IQ-testen med försiktighet när man exempelvis ska bedöma patienternas verbala förmåga. Detta begränsar även jämförbarheten med andra utförda studier där man exempelvis använt sig av Wechslerskalan.

Vad vi ville undersöka i denna studien var väldigt exakt och hypotesen var väldigt specificerad. Detta visade sig vara både en styrka och en svaghet där styrkan ligger i att det är ett icke utforskat område som kan leda till nya idéer och forskning. Svagheten ligger i att det inte finns tillräckligt med underlag i form av litteratur att jämföra våra resultat med.

En annan styrka med studien är att den samlade datan är ur ett större projekt i SWEBIC-I där rekrytering av nya deltagare och utveckling av studien pågår. Detta kan leda till ny data och nya variabler som kan studeras vidare.

En svaghet kan vara att vi enbart studerade några variabler av de som fanns med i de olika registren. För att öka statistiska styrkan borde man i framtiden kanske studera alla variabler för att få en mer sammanfogad bild av patienterna och utifrån det undersöka den premorbida intelligensens påverkan på sjukdomen.

Även det få antalet deltagare i vår studie kan ha varit en svaghet och anledning till att vår hypotes inte gav statistiskt signifikanta resultat beträffande vår sekundära fråga om schizofreni. I jämförelse med Zammit et. al. som studerade uppemot 50 000 individer, där analyserades alla deltagare och medgav stor statistisk styrka.

En annan svaghet kan vara att vår studiepopulation bestod av män vilket är en svaghet då trots statistiskt signifikanta resultat kan detta inte appliceras på hela befolkningen.

Vidare bör noteras att sämre kognitiv förmåga i sig tidigare kopplats till en sämre psykosocial funktion. Bland annat har låg kognitiv förmåga kopplats till svårigheter att bygga sociala relationer på grund av bristande sociala färdigheter som kommunikationssvårigheter (72).

En forskargrupp från University of Bristol undersökte hur låg intelligens kunde påverka suicidrisken hos 18-åriga manliga deltagare. Resultatet visade att deltagarna som uppvisat lägst intelligens hade en tre gånger ökad risk för suicid(73). Då resultatet är baserat på friska individer kan man även dra slutsatsen att låg intelligens kan komma att drabba patienter med bipolär sjukdom ännu hårdare.

Slutsatser och betydelse

Resultaten i denna studie visade statistiskt signifikanta samband mellan låg premorbid kognitiv förmåga och kliniska utfall hos bipolära patienter. Dessa patienter visade sig löpa större risk att ha en svårare sjukdomsburda i att de har nedsatt psykosocial funktion, GAF-F.

Vi kunde även se att låg premorbid kognitiv förmåga även ökar sjukhusinläggningar hos

patienterna. Dessa resultat är dock inte helt säkerställda då tidigare studie visat det motsatta. Detta föranleder till att området har utrymme till att studeras vidare.

Bipolär sjukdom såväl som schizofreni diagnostiseras idag med kriteriebaserade instrument, vilket leder till heterogena grupper med olika effekt av givna behandlingar. Ökad förståelse av patofysiologin och riskfaktorer behövs för en individanpassad behandling. Utökad forskning inom ämnet behövs därför för exempelvis tidigare intervention och förbättra handläggning av dessa patienter. Ökad förståelse hade möjligtvis även kunnat leda till framsteg inom farmacin och utveckling av läkemedel.

Populärvetenskaplig sammanfattning

Intelligent förmåga hos manliga patienter med bipolär sjukdom: vilken roll spelar ärftlighet för kliniska utfall?

Bipolär sjukdom är en livslång psykisk sjukdom som kännetecknas av humörsvängningar. Svängningar i måendet kommer periodvist där patientens humör kan variera mellan att vara depressivt, onormalt glatt humör(mani) eller normalt stämningsläge(eutymi). Symtomen kan variera och yttra sig på olika sätt från patient till patient. Den maniska perioden yttrar sig ofta i förhöjt stämningsläge på så vis att det påverkar individens förmåga att fungera. Individen har ofta bristande konsekvenstänk och uppvisar ansvarslost beteende. Sämre koncentration, minskad sömn samt vanföreställningar är också symptom patienten kan uppleva. Perioder med depression förekommer också däremellan. Befintlig behandling syftar till att lindra dessa symptom och botande behandling finns ännu inte. Både män och kvinnor drabbas av sjukdomen i ungefär lika stor utsträckning. Sjukdomen är också förknippad med ökade risk för död och utveckling av andra sjukdomar.

Även om orsaken bakom bipolär sjukdom inte är helt kartlagd, har forskning visat att både ärftlighet och miljöfaktorer bidrar till utvecklingen av sjukdomen. Det har dock inte forskats

mycket om huruvida en patients intelligens och ärftlighet kan påverka sjukdomens svårighetsgrad.

Målet med denna studie är att undersöka hur en individs intelligens innan sjukdomsdebuten kan påverka sjukdomsördan. Sekundärt vill vi undersöka om bipolära patienter med hög ärftlighet för schizofreni är extra känsliga för låg intelligens.

Materialet som användes i denna studie är tagen från SWEBIC-studien, en större studie som bedrivits av Karolinska Institutet som har ett register på 20 000 patienter som erhållit diagnosen bipolär sjukdom. I SWEBIC-studien har patienterna fått besvara ett frågeformulär med frågor kring bland annat psykosocial funktion (GAF-F) det vill säga hur väl funktionella patienten är i samhället och symtom såsom självmordstankar eller tvångsbeteenden (GAF-S) samt frågor kring antal sjukhusinläggningar. Vi använde oss även av information från det svenska mönstringsregistret där patienterna som mönstrat fått genomgå ett IQ-test. 808 patienter togs med i denna studie men 21 patienter utelämnades under studiens gång till följd av otillräcklig information kring deras sjukdomsörda samt kvinnligt kön.

Vi undersökte patienterna utifrån svaren de angivit i frågeformuläret. Därefter undersöktes svaren i det statistiska programmet SPSS där svaren ställdes mot IQ.

Resultaten i denna studie visade att låg intelligens har ett samband med social funktion såväl som antalet sjukhus inläggningar. Individer som fått lägre resultat på IQ-testen som bedrivits har även uppvisat lägre social funktion och ökat antal sjukhusinläggningar. Vi fann ingen koppling mellan hög ärftlighet för schizofreni och hur låg intelligens påverkar utveckling av schizofreni.

Dessa resultat tyder på att patienter med bipolär sjukdom som även uppvisar låg intellektuell förmåga är en riskgrupp för svårare sjukdomsförlopp. Information om detta gör det lättare att fånga upp patienter med ökad risk för att kunna erbjuda en bättre individanpassad vård.

Tack

Jag vill tacka min handledare Erik Smedler som alltid har varit tillgänglig när jag behövt stöd och väglett mig under studiens gång.

Dessutom vill jag tacka alla som varit delaktiga i SWEBIC-I studien för deras insats och datainsamling som möjliggjort det här projektet.

Källor

1. Grande I, Berk M, Birmaher B, Vieta E. Bipolar disorder. *Lancet*. 2016;387(10027):1561-72.
2. Dailey MW, Saadabadi A. Mania. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2021.
3. Agren H, Landen M, Hetta J. [Bipolar disorder--a psychiatric core illness]. *Lakartidningen*. 2013;110(9-10):487-90.
4. Merikangas KR, Jin R, He JP, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and correlates of bipolar spectrum disorder in the world mental health survey initiative. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(3):241-51.
5. Yapici Eser H, Kacar AS, Kilciksiz CM, Yalcinay-Inan M, Ongur D. Prevalence and Associated Features of Anxiety Disorder Comorbidity in Bipolar Disorder: A Meta-Analysis and Meta-Regression Study. *Front Psychiatry*. 2018;9:229.
6. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2005;15(4):425-34.
7. Drancourt N, Etain B, Lajnef M, Henry C, Raust A, Cochet B, et al. Duration of untreated bipolar disorder: missed opportunities on the long road to optimal treatment. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127(2):136-44.
8. Ferrari AJ, Stockings E, Khoo JP, Erskine HE, Degenhardt L, Vos T, et al. The prevalence and burden of bipolar disorder: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Bipolar Disord*. 2016;18(5):440-50.
9. Nivoli AM, Pacchiarotti I, Rosa AR, Popovic D, Murru A, Valenti M, et al. Gender differences in a cohort study of 604 bipolar patients: the role of predominant polarity. *J Affect Disord*. 2011;133(3):443-9.
10. Morken G, Vaaler AE, Folden GE, Andreassen OA, Malt UF. Age at onset of first episode and time to treatment in in-patients with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2009;194(6):559-60.
11. Larsson S, Lorentzen S, Mork E, Barrett EA, Steen NE, Lagerberg TV, et al. Age at onset of bipolar disorder in a Norwegian catchment area sample. *J Affect Disord*. 2010;124(1-2):174-7.
12. Guze SB, Robins E. Suicide and primary affective disorders. *Br J Psychiatry*. 1970;117(539):437-8.
13. Bratfos O, Haug JO. The course of manic-depressive psychosis. A follow up investigation of 215 patients. *Acta Psychiatr Scand*. 1968;44(1):89-112.
14. Eastwood MR, Stiasny S, Meier HM, Woogh CM. Mental illness and mortality. *Compr Psychiatry*. 1982;23(4):377-85.
15. Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, Angst J. Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. *J Affect Disord*. 2002;68(2-3):167-81.
16. Roshanaei-Moghaddam B, Katon W. Premature mortality from general medical illnesses among persons with bipolar disorder: a review. *Psychiatr Serv*. 2009;60(2):147-56.
17. Hayes JF, Miles J, Walters K, King M, Osborn DP. A systematic review and meta-analysis of premature mortality in bipolar affective disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;131(6):417-25.
18. Crump C, Sundquist K, Winkleby MA, Sundquist J. Comorbidities and mortality in bipolar disorder: a Swedish national cohort study. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(9):931-9.
19. Krishnan KR. Psychiatric and medical comorbidities of bipolar disorder. *Psychosom Med*. 2005;67(1):1-8.
20. Grant BF, Stinson FS, Hasin DS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Prevalence, correlates, and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1205-15.
21. Asaad T, Okasha T, Ramy H, Fekry M, Zaki N, Azzam H, et al. Correlates of psychiatric comorbidity in a sample of Egyptian patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2014;166:347-52.

22. Merikangas KR, Akiskal HS, Angst J, Greenberg PE, Hirschfeld RM, Petukhova M, et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Arch Gen Psychiatry*. 2007;64(5):543-52.
23. Baek JH, Cha B, Moon E, Ha TH, Chang JS, Kim JH, et al. The effects of ethnic, social and cultural factors on axis I comorbidity of bipolar disorder: results from the clinical setting in Korea. *J Affect Disord*. 2014;166:264-9.
24. Paholpak S, Kongsakon R, Pattanakumjorn W, Kanokvut R, Wongsuriyadech W, Srisurapanont M. Risk factors for an anxiety disorder comorbidity among Thai patients with bipolar disorder: results from the Thai Bipolar Disorder Registry. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:803-10.
25. McElroy SL, Altshuler LL, Suppes T, Keck PE, Jr., Frye MA, Denicoff KD, et al. Axis I psychiatric comorbidity and its relationship to historical illness variables in 288 patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158(3):420-6.
26. Phillips ML, Kupfer DJ. Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet*. 2013;381(9878):1663-71.
27. American Psychiatric Association. *Medicine on the Net*. 2008;14(1):11-.
28. Rowland TA, Marwaha S. Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(9):251-69.
29. Gubert C, Andrejew R, Jacintho Moritz CE, Dietrich F, Vasconcelos-Moreno MP, Dos Santos B, et al. Bipolar disorder and 1513A>C P2RX7 polymorphism frequency. *Neurosci Lett*. 2019;694:143-7.
30. Aldinger F, Schulze TG. Environmental factors, life events, and trauma in the course of bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;71(1):6-17.
31. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, Pawitan Y, Cannon TD, Sullivan PF, et al. Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet*. 2009;373(9659):234-9.
32. Axelson D, Goldstein B, Goldstein T, Monk K, Yu H, Hickey MB, et al. Diagnostic Precursors to Bipolar Disorder in Offspring of Parents With Bipolar Disorder: A Longitudinal Study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(7):638-46.
33. Shink E, Morissette J, Sherrington R, Barden N. A genome-wide scan points to a susceptibility locus for bipolar disorder on chromosome 12. *Mol Psychiatry*. 2005;10(6):545-52.
34. Ewald H, Flint T, Kruse TA, Mors O. A genome-wide scan shows significant linkage between bipolar disorder and chromosome 12q24.3 and suggestive linkage to chromosomes 1p22-21, 4p16, 6q14-22, 10q26 and 16p13.3. *Mol Psychiatry*. 2002;7(7):734-44.
35. Orrù G, Carta MG. Genetic Variants Involved in Bipolar Disorder, a Rough Road Ahead. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2018;14:37-45.
36. Starnawska A, Demontis D, Pen A, Hedemand A, Nielsen AL, Staunstrup NH, et al. CACNA1C hypermethylation is associated with bipolar disorder. *Transl Psychiatry*. 2016;6(6):e831.
37. Croarkin PE, Luby JL, Cercy K, Geske JR, Veldic M, Simonson M, et al. Genetic Risk Score Analysis in Early-Onset Bipolar Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(9):1337-43.
38. Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet*. 2008;40(9):1056-8.
39. Tesli M, Skatun KC, Ousdal OT, Brown AA, Thoresen C, Agartz I, et al. CACNA1C risk variant and amygdala activity in bipolar disorder, schizophrenia and healthy controls. *PLoS One*. 2013;8(2):e56970.
40. Wessa M, Linke J, Witt SH, Nieratschker V, Esslinger C, Kirsch P, et al. The CACNA1C risk variant for bipolar disorder influences limbic activity. *Mol Psychiatry*. 2010;15(12):1126-7.
41. Euesden J, Lewis CM, O'Reilly PF. PRSice: Polygenic Risk Score software. *Bioinformatics*. 2015;31(9):1466-8.
42. Zhang JP, Robinson D, Yu J, Gallego J, Fleischhacker WW, Kahn RS, et al. Schizophrenia Polygenic Risk Score as a Predictor of Antipsychotic Efficacy in First-Episode Psychosis. *Am J Psychiatry*. 2019;176(1):21-8.

43. Østergaard SD, McGrath JJ, Mors O, Mortensen PB, Petersen LV. Polygenic risk score for bipolar disorder and school grades. *J Affect Disord.* 2020;263:555-7.
44. Sparding T, Silander K, Pålsson E, Östlind J, Ekman CJ, Sellgren CM, et al. Classification of cognitive performance in bipolar disorder. *Cogn Neuropsychiatry.* 2017;22(5):407-21.
45. Sparding T, Silander K, Pålsson E, Östlind J, Sellgren C, Ekman CJ, et al. Cognitive functioning in clinically stable patients with bipolar disorder I and II. *PLoS One.* 2015;10(1):e0115562.
46. Dittmann S, Hennig-Fast K, Gerber S, Seemüller F, Riedel M, Emanuel Severus W, et al. Cognitive functioning in euthymic bipolar I and bipolar II patients. *Bipolar Disord.* 2008;10(8):877-87.
47. Zammit S, Allebeck P, David AS, Dalman C, Hemmingsson T, Lundberg I, et al. A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Arch Gen Psychiatry.* 2004;61(4):354-60.
48. Goldman ML, Pincus HA, Mangurian C. Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2020;382(6):583-4.
49. Pos K, Franke N, Smit F, Wijnen BFM, Staring ABP, Van der Gaag M, et al. Cognitive behavioral therapy for social activation in recent-onset psychosis: Randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol.* 2019;87(2):151-60.
50. Tandon R, DeQuardo JR, Taylor SF, McGrath M, Jibson M, Eiser A, et al. Phasic and enduring negative symptoms in schizophrenia: biological markers and relationship to outcome. *Schizophr Res.* 2000;45(3):191-201.
51. Remington G, Foussias G, Fervaha G, Agid O, Takeuchi H, Lee J, et al. Treating Negative Symptoms in Schizophrenia: an Update. *Curr Treat Options Psychiatry.* 2016;3:133-50.
52. Fervaha G, Foussias G, Agid O, Remington G. Impact of primary negative symptoms on functional outcomes in schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2014;29(7):449-55.
53. Arsova S, Barsova GK. Patients with Schizophrenia and Social Contacts. *Open Access Maced J Med Sci.* 2016;4(3):388-91.
54. Patel KR, Cherian J, Gohil K, Atkinson D. Schizophrenia: overview and treatment options. *P t.* 2014;39(9):638-45.
55. Mueser KT, McGurk SR. Schizophrenia. *Lancet.* 2004;363(9426):2063-72.
56. Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JP, Kavvoura FK, Khoury MJ, et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nat Genet.* 2008;40(7):827-34.
57. Hilker R, Helenius D, Fagerlund B, Skyttte A, Christensen K, Werge TM, et al. Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register. *Biol Psychiatry.* 2018;83(6):492-8.
58. Johannessen JO. [Schizophrenia--incidence and significance]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2002;122(20):2011-4.
59. Hameed MA, Lewis AJ. Offspring of Parents with Schizophrenia: A Systematic Review of Developmental Features Across Childhood. *Harv Rev Psychiatry.* 2016;24(2):104-17.
60. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat Genet.* 2011;43(10):969-76.
61. Insel BJ, Schaefer CA, McKeague IW, Susser ES, Brown AS. Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(10):1136-44.
62. Bernstein CN, Hitchon CA, Walld R, Bolton JM, Sareen J, Walker JR, et al. Increased Burden of Psychiatric Disorders in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25(2):360-8.
63. Krabbendam L, van Os J. Schizophrenia and urbanicity: a major environmental influence--conditional on genetic risk. *Schizophr Bull.* 2005;31(4):795-9.
64. Cantor-Graae E, Selten JP. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am J Psychiatry.* 2005;162(1):12-24.
65. Tienari P. Interaction between genetic vulnerability and family environment: the Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1991;84(5):460-5.
66. Byrne M, Agerbo E, Ewald H, Eaton WW, Mortensen PB. Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(7):673-8.

67. Berrettini W. Evidence for shared susceptibility in bipolar disorder and schizophrenia. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2003;123c(1):59-64.
68. Pearlson GD. Etiologic, phenomenologic, and endophenotypic overlap of schizophrenia and bipolar disorder. *Annu Rev Clin Psychol.* 2015;11:251-81.
69. Smith DJ, Anderson J, Zammit S, Meyer TD, Pell JP, Mackay D. Childhood IQ and risk of bipolar disorder in adulthood: prospective birth cohort study. *BJPsych Open.* 2015;1(1):74-80.
70. MacCabe JH, Lambe MP, Cnattingius S, Sham PC, David AS, Reichenberg A, et al. Excellent school performance at age 16 and risk of adult bipolar disorder: national cohort study. *Br J Psychiatry.* 2010;196(2):109-15.
71. Gale CR, Batty GD, McIntosh AM, Porteous DJ, Deary IJ, Rasmussen F. Is bipolar disorder more common in highly intelligent people? A cohort study of a million men. *Mol Psychiatry.* 2013;18(2):190-4.
72. Bellanti CJ, Bierman KL. Disentangling the impact of low cognitive ability and inattention on social behavior and peer relationships. Conduct Problems Prevention Research Group. *J Clin Child Psychol.* 2000;29(1):66-75.
73. Gunnell D, Magnusson PK, Rasmussen F. Low intelligence test scores in 18 year old men and risk of suicide: cohort study. *BMJ.* 2005;330(7484):167.