

ΜΠΣ ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΘΗΜΑΤΙΚΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ

Πορεία και πρόγνωση της Ψυχωσικής κατάθλιψης:

Συστηματική ανασκόπηση με Μετα-ανάλυση

ΑΘΗΝΑ, 2020

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των σπουδών για την απόκτηση
του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στη

ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

που απονέμει η Ιατρική Σχολή και το Τμήμα Μαθηματικών
του Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Εγκρίθηκε την 25/05/2020 από την εξεταστική επιτροπή:

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ	ΒΑΘΜΙΑΔΑ	ΥΠΟΓΡΑΦΗ
κ. Ρ. Γουρνέλλης (επιβλέπων)	Αναπλ. Καθηγητής Ψυχιατρικής, ΕΚΠΑ
κ. Γ. Τουλούμη	Καθηγήτρια Βιοστατιστικής και Επιδημιολογίας, ΕΚΠΑ
κ. Α. Δουζένης	Καθηγητής Ψυχιατρικής, ΕΚΠΑ

Πίνακας περιεχομένων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	4
ΜΕΘΟΔΟΣ.....	10
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	13
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	27
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	34
ABSTRACT	36
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	38

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψυχωσική κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από την παρουσία ψυχωσικών συμπτωμάτων (παραληρητικές ιδέες ή / και ψευδαισθήσεις) κατά τη διάρκεια ενός μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου. Η μονοπολική ψυχωσική κατάθλιψη έχει βρεθεί ότι παρουσιάζει διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά, νευροβιολογικούς συσχετισμούς, οικογενειακό ιστορικό, πρόγνωση και απόκριση στη θεραπεία σε σχέση με τη μη ψυχωσική κατάθλιψη εγείροντας ερωτήματα σε σχέση με το κατά πόσο η ψυχωσική κατάθλιψη στο πλαίσιο της μονοπολικής κατάθλιψης μπορεί ακόμη και να αποτελεί μια ξεχωριστή κλινική οντότητα, διαφορετική από την κατάθλιψη χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα (Gournellis et al., 2014; Gournellis et al., 2018a; Lykouras and Gournellis, 2009; Østergaard et al., 2012; Schatzberg and Rothschild, 1992).

Επιδημιολογικές μελέτες για τον επιπολασμό της ψυχωσικής κατάθλιψης δείχνουν ότι παρουσιάζεται σε περίπου 4 ανά 1.000 άτομα στο γενικό πληθυσμό. Ωστόσο, σε άτομα άνω των 60 ετών φαίνεται ότι η επιβάρυνση είναι μεγαλύτερη, καθώς σύμφωνα με έρευνες περίπου 14 έως 30 ανά 1.000 άτομα διαγιγνώσκονται με ψυχωσική κατάθλιψη (Baldwin and Jolley, 1986; Rothschild, 2013).

Μεταξύ των ασθενών με μείζονα κατάθλιψη τα ποσοστά της ψυχωσικής κατάθλιψης είναι σημαντικά υψηλότερα. Ειδικότερα, σύμφωνα με μελέτη σε ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια για μείζονα κατάθλιψη, το 18,5% πληρούσε επίσης κριτήρια για μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο με ψυχωσικά συμπτώματα (Ohayon and Schatzberg, 2002; Rothschild, 2013). Σε επιδημιολογική αμερικανική μελέτη το 14,7% των ασθενών που πληρούσαν κριτήρια μείζονος κατάθλιψης είχε ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων (Johnson et al., 1991).

Σύμφωνα με μελέτη των Coryell και συν. (1984) μεταξύ των νοσηλευόμενων ασθενών με μείζονα κατάθλιψη περίπου το 25% των ασθενών πληρούσε τα κριτήρια για ψυχωσική κατάθλιψη (Coryell et al., 1984). Όσον αφορά ηλικιωμένους νοσηλευόμενους ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη, ο

επιπολασμός της ψυχωσικής κατάθλιψης φαίνεται ότι κυμαίνεται μεταξύ 24% και 53% (Gournellis and Lykouras, 2006).

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης “Study of the Pharmacotherapy of Psychotic Depression” (STOP-PD) φαίνεται ότι η ψυχωσική κατάθλιψη συχνά υποδιαγιγνώσκεται, σε μεγάλο βαθμό λόγω δυσκολίας στην αναγνώριση των ψυχωσικών συμπτωμάτων (Rothschild et al., 2008). Στη συγκεκριμένη μελέτη βρέθηκε ότι το 27% των ασθενών με ψυχωσική κατάθλιψη αρχικά δεν είχαν διαγνωστεί σωστά. Είναι πιθανό ότι το ποσοστό της εσφαλμένης διάγνωσης που παρατηρήθηκε σε αυτή τη μελέτη να ήταν μια συντηρητική εκτίμηση του ποσοστού στο γενικό κλινικό πληθυσμό, δεδομένου ότι είχαν αποκλειστεί ασθενείς με συννόσηση, όπως ιστορικό κατάχρησης ουσιών τους τελευταίους 3 μήνες ή αρρυθμιστες ιατρικές καταστάσεις. Η ψυχωσική κατάθλιψη συνήθως διαγιγνώσκταν εσφαλμένως ως μείζονα καταθλιπτική διαταραχή χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα, κατάθλιψη που δεν ορίζεται διαφορετικά (depression not otherwise specified (NOS)) ή διαταραχή της διάθεσης που δεν ορίζεται διαφορετικά (mood disorder not otherwise specified (NOS)). Έχει ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι κανένας από τους ασθενείς με εσφαλμένες διαγνώσεις δεν διεγνώσθη με ψυχωσική διαταραχή.

Όσον αφορά στη διάκριση μεταξύ ψυχωσικής κατάθλιψης και σχιζοφρένειας, τόσο στο DSM-IV όσο και στο DSM-V, τα ψυχωσικά συμπτώματα στη “μείζονα καταθλιπτική διαταραχή με ψυχωσικά συμπτώματα” εμφανίζονται μόνο κατά τη διάρκεια ενός επεισοδίου μείζονος κατάθλιψης. Αντίθετα, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν ψυχωσικά συμπτώματα εν απουσία αναγνωρίσιμης διαταραχής της διάθεσης. Επιπρόσθετα, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού σχιζοφρένειας δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ψυχωσικής κατάθλιψης (Østergaard et al., 2013).

Όσον αφορά στην πορεία της ψυχωσικής κατάθλιψης, μελέτες που συνέκριναν την πορεία και την έκβαση σε ασθενείς με ψυχωσική και μη ψυχωσική κατάθλιψη έδειξαν ότι οι πρώτοι εμφάνισαν πιο ανθεκτικά επεισόδια κατάθλιψης, μεγαλύτερο αριθμό επεισοδίων, λιγότερες εβδομάδες ύφεσης, υψηλότερη συχνότητα υποτροπής, υψηλότερο αριθμό νοσηλειών, υψηλότερη ψυχολογική

επιβάρυνση, υψηλότερα ποσοστά κατάχρησης αλκοόλ και διπλάσιο κίνδυνο θανάτου (Coryell, 1996; Flint and Rifat, 1998; Goes et al., 2007; Jäger et al., 2005; Lykouras et al., 1994; Maj et al., 2007; Vythilingam et al., 2003).

Ειδικότερα, σύμφωνα με τους Coryell και συν. (1990) η ψυχωσική κατάθλιψη σε σύγκριση με την κατάθλιψη χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα είχε μια πιο χρόνια πορεία, περισσότερες υποτροπές και βραδύτερη ανάρρωση (recovery), ιδιαίτερα εάν τα ψυχωσικά συμπτώματα ήταν μη σύντομα με το συναίσθημα (mood-incongruent) (Coryell et al., 1990). Σύμφωνα με τους Coryell και συν. (1996) οι ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη βρίσκονταν λιγότερες εβδομάδες σε ύφεση, είχαν μεγαλύτερο βαθμό ψυχολογικής επιβάρυνσης και ψυχωσικά καταθλιπτικά επεισόδια με μεγαλύτερη διάρκεια, ενώ τα μη ψυχωσικά επεισόδιά τους ήταν σχετικά σύντομα (Coryell, 1996). Σύμφωνα με τη μελέτη των Naz και συν. (2007) σχεδόν στα 2/3 των ασθενών με ψυχωσική κατάθλιψη είτε δεν επετεύχθη ύφεση είτε υπήρξε υποτροπή αφότου τα συμπτώματα είχαν πλήρως υφεθεί (Naz et al., 2007). Επιπρόσθετα, ο χρόνος που απαιτούνταν κατά μέσο όρο για την ύφεση των συμπτωμάτων ήταν περισσότερο από 1 έτος.

Οι Schatzberg και Rothschild (1992) παρουσίασαν στοιχεία που δείχνουν μια πιο πτωχή βραχυπρόθεσμη έκβαση (<2 ετών) για τους ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη σε σύγκριση με τους ασθενείς με μη ψυχωσική κατάθλιψη, ωστόσο, το μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα (> 2-5 ετών) βρέθηκε να είναι παρόμοιο για τις δύο ομάδες ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη βρέθηκαν να έχουν μεγαλύτερο αριθμό και διάρκεια καταθλιπτικών επεισοδίων, περισσότερες νοσηλείες, πτωχότερη λειτουργικότητα στο ένα (1) έτος, μεγαλύτερη οικονομική επιβάρυνση, περισσότερες νοσηλείες για ιατρικούς λόγους, ενώ επίσης περισσότεροι ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη συνέχιζαν να είναι καταθλιπτικοί μετά από ενός έτους παρακολούθηση. Όσον αφορά στο πιο μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα, οι δύο ομάδες δεν διέφεραν ως προς την οικογενειακή κατάσταση, την εργασιακή κατάσταση και τις κλινικές αξιολογήσεις, ωστόσο, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη κοινωνική επιβάρυνση στα άτομα με ψυχωσική κατάθλιψη (Lykouras and Gournellis,

2009; Schatzberg and Rothschild, 1992). Τα αποτελέσματα αυτά έχουν επιβεβαιωθεί και από άλλες έρευνες οι οποίες έχουν βρει μικρές ή μη στατιστικά σημαντικές διαφορές στα μακροπρόθεσμα κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή με και χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα (Fennig et al., 1996; Jäger et al., 2005). Επιπλέον, μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών δεν βρέθηκαν διαφορές σε σχέση με τον αριθμό των καταθλιπτικών επεισοδίων, των νοσηλειών και του βαθμού λειτουργικότητας (Coryell, 1996; Flint and Rifat, 1998; Goes et al., 2007; Jäger et al., 2005; Lykouras et al., 1994; Maj et al., 2007; Vythilingam et al., 2003). Αντίθετα, η ψυχωσική κατάθλιψη φαίνεται να έχει καλύτερη μακροπρόθεσμη έκβαση από τη σχιζοφρένεια και τη σχιζοσυναισθηματική διαταραχή (Harrow et al., 2000; Jäger et al., 2005; Tsuang and Coryell, 1993).

Όσον αφορά στην επίδραση των σύντονων και μη σύντονων με το συναίσθημα ψυχωσικών συμπτωμάτων, βρέθηκε ότι η πρόγνωση μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών δεν διαφέρει, αν και οι ασθενείς με μη σύντονα με το συναίσθημα ψυχωσικά συμπτώματα παρουσίασαν πτωχότερη έκβαση, σε βαθμό όμως μη στατιστικά σημαντικό (Fennig et al., 1996; Tsuang and Coryell, 1993).

Αναφορικά με τη σταθερότητα της διάγνωσης, σύμφωνα με μελέτη των Coryell και συν. (1994), στην οποία υπήρξε διαχρονική παρακολούθηση διάρκειας 8 ετών, βρέθηκε ότι η ψυχωσική κατάθλιψη σε σύγκριση με τους άλλους υποτύπους της κατάθλιψης (όπως η κατάθλιψη με μελαγχολικά ή κατατονικά στοιχεία) παρουσιάζει τη μεγαλύτερη σταθερότητα σε διαδοχικά επεισόδια (Coryell et al., 1994). Σύμφωνα με τους Baldwin και συν. (2005) η διάγνωση ψυχωσικής κατάθλιψης κατά το πρώτο επεισόδιο παρέμεινε σταθερή κατά την παρακολούθηση διάρκειας 6 μηνών (Baldwin et al., 2005).

Όσον αφορά στη σχέση μεταξύ ψυχωσικής κατάθλιψης και διπολικής διαταραχής, έχουν πραγματοποιηθεί αρκετές μελέτες με διαφορετικές όμως μεθοδολογίες, με σκοπό τη διερεύνηση της διαγνωστικής σταθερότητας της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής και τους προγνωστικούς παράγοντες της μετάπτωσης σε διπολική διαταραχή (bipolar switch). Μεταξύ αυτών των παραγόντων περιλαμβάνονται τα επαναλαμβανόμενα καταθλιπτικά επεισόδια, το οικογενειακό ιστορικό διπολικής

διαταραχής, η πρόωμη ηλικία έναρξης του πρώτου καταθλιπτικού επεισοδίου, τα μεικτά και άτυπα καταθλιπτικά συμπτώματα, η αυτοκτονική συμπεριφορά, η κατάχρηση ουσιών και η ψυχωσική κατάθλιψη (Benazzi, 2006; Holmskov et al., 2017; Inoue et al., 2015; James et al., 2015; Kim et al., 2020; Mitchell et al., 2001; Musliner and Østergaard, 2018; Østergaard et al., 2014; Ratheesh et al., 2017; Serretti et al., 2002; Takeshima and Oka, 2013; Tondo et al., 2014).

Σύμφωνα με τις σχετικές έρευνες, ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη και ιδίως αυτοί με πρόωμη ηλικία έναρξης νόσου (early age of onset), φαίνεται να έχουν υψηλότερο κίνδυνο από τους μη ψυχωσικούς καταθλιπτικούς ασθενείς στο να μεταπέσουν στη συνέχεια σε διπολική διαταραχή (Akiskal et al., 1983; Aronson et al., 1988; Othmer et al., 2007; Strober and Carlson, 1982).

Επίσης, οι Goldberg και συν. (1995) σε ένα δείγμα μονοπολικών καταθλιπτικών ασθενών με χαμηλή μέση ηλικία κατά τη διάρκεια της αρχικής αξιολόγησης (23 έτη) διαπίστωσαν ότι ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη ήταν σημαντικά πιο πιθανό σε σχέση με ασθενείς με μη ψυχωσική κατάθλιψη (80% έναντι 34%) να παρουσιάσουν μανία ή υπομανία μετά από 15 χρόνια παρακολούθησης (Goldberg et al., 2001). Επιπλέον, σύμφωνα με τους Goes και συν. (2007) το 37,5% των ασθενών τους είχαν παρουσιάσει επεισόδιο ψυχωσικής κατάθλιψης πριν από ένα μανιακό επεισόδιο (Goes et al., 2007).

Οι συγγενείς ασθενών με ψυχωσική κατάθλιψη έχουν υψηλότερο επιπολασμό διπολικής διαταραχής σε σύγκριση με τους συγγενείς ασθενών με μη ψυχωσική κατάθλιψη (Prusoff et al., 1984; Weissman et al., 1984; Weissman et al., 1988). Ειδικότερα, σε περιπτώσεις που υπάρχει ιστορικό διπολικής διαταραχής στους γονείς αυτό φαίνεται ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση ψυχωσικής κατάθλιψης αλλά όχι για τη μη ψυχωσική κατάθλιψη (Østergaard et al., 2013).

Σύμφωνα με μελέτες περίπου το 60% των ασθενών με διπολική διαταραχή αρχικά διαγιγνώσκονται με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Hirschfeld et al., 2003; Hirschfeld and Vornik, 2005; Kim et al., 2020). Φαίνεται ότι σε ασθενείς με διπολική διαταραχή χρειάζονται κατά μέσο όρο πέντε έως δέκα χρόνια από την έναρξη της νόσου για να διαγνωστούν σωστά και να λάβουν την

κατάλληλη θεραπεία (Baethge et al., 2003; Baldessarini et al., 2007). Η αρχικά λανθασμένη διάγνωση ως μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και κατ' επέκταση η μη κατάλληλη θεραπεία σε ασθενείς με διπολική διαταραχή μπορεί να οδηγήσουν σε επιπρόσθετη επιβάρυνση, όπως η λήψη μη κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής, η εμφάνιση επεισοδίων μανίας, η αυξημένη αυτοκτονικότητα και η χειρότερη πρόγνωση (Baldessarini et al., 2010; Goodwin, 2012; Hirschfeld et al., 2003; Perlis et al., 2010; Rosa et al., 2010; Valentí et al., 2012).

Η συστηματική μελέτη της πορείας των κύριων ψυχιατρικών διαταραχών μπορεί να συμβάλει σημαντικά στην ακριβή διάγνωση, πρόγνωση και στον σχεδιασμό θεραπείας (Tohen et al., 2003). Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθεί, μέσω συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης, κατά πόσον οι ασθενείς με μονοπολική κατάθλιψη με ψυχωσικά συμπτώματα και με μονοπολική κατάθλιψη χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα διαφέρουν ως προς τον κίνδυνο μετάπτωσης σε διπολική διαταραχή (bipolar switch). Επίσης, καθώς η μετάπτωση σε Διπολική Διαταραχή αφορά τη μετάπτωση σε Διπολική Διαταραχή τύπου I και τύπου II (ανάλογα με το αν εμφανιστεί μανιακό ή υπομανιακό επεισόδιο αντίστοιχα στην πορεία της νόσου), θα γίνει προσπάθεια να εξεταστεί και ξεχωριστά για κάθε τύπο η πιθανή επίδραση της παρουσίας ψυχωσικών συμπτωμάτων.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στο Scopus και στο PubMed χρησιμοποιώντας διάφορους συνδυασμούς των όρων “psychotic depression”, “depression with psychotic features OR characteristics OR symptoms”, “delusional depression”, “predict”, “switch”, “conversion”, “stability”, “stable”, “outcome”, “course”, “prospective”, “retrospective”, “predict”, “prognosis”, follow-up”, “cohort”.

Αναζητήθηκαν επίσης εργασίες σε βάσεις δεδομένων της λεγόμενης «γκρίζας βιβλιογραφίας» όπως ProQuest Dissertations @ Theses Database, Open Gray, ERIC, Agency for Healthcare Research and Quality, National Institutes of Health και Google advanced. Επιπλέον, μελετήθηκαν οι λίστες των βιβλιογραφικών αναφορών (reference lists) από όλες τις σχετικές μελέτες. Αυτή η αναζήτηση επαναλαμβανόταν έως και τις 8 Μάϊου 2020 για την εύρεση νέων εργασιών. Η αναζήτηση αφορούσε μόνο μελέτες που είχαν δημοσιευθεί στην Αγγλική γλώσσα.

Δεν εισήχθη περιορισμός στη στρατηγική αναζήτησης. Δημιουργήθηκε ένα φύλλο εξαγωγής δεδομένων. Οι τίτλοι και οι περιλήψεις των άρθρων εξετάστηκαν και τα πλήρη κείμενα των επιλεγμένων άρθρων μελετήθηκαν και αξιολογήθηκαν από δύο ερευνητές ανεξάρτητα (B. Ευσταθίου, P. Γουρνέλλης) σε σχέση με τα κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού μας. Οι πληροφορίες εξήχθησαν από κάθε μία από τις μελέτες και περιελάμβαναν τα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (αριθμός, ηλικία, αν ήταν νοσηλευόμενοι ή εξωτερικοί ασθενείς), τον τρόπο διάγνωσης των περιστατικών, τη διάρκεια παρακολούθησης, τη σοβαρότητα του καταθλιπτικού επεισοδίου, τα διαγνωστικά κριτήρια, τη συννοσηρότητα κλπ. Εφόσον υπήρχαν αμφιβολίες για κάποιες εργασίες, αυτές συζητούνταν και με τρίτη ερευνήτρια (B.E., P. Γ. και K. Τουρνικιώτη).

Συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες παρατήρησης (νατουραλιστικές μελέτες) οι οποίες παρείχαν πληροφορίες για την μετάπτωση σε Διπολική Διαταραχή (bipolar switch) μονοπολικών ασθενών με ψυχωσική κατάθλιψη και μη ψυχωσική κατάθλιψη. Μελέτες παρέμβασης (όπως κλινικές δοκιμές αντικαταθλιπτικών φαρμάκων), στις οποίες παρουσιάζονταν στοιχεία για την αλλαγή πολικότητας

αποκλείστηκαν. Επιπλέον, συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες που είχαν μέσο διάστημα παρακολούθησης τουλάχιστον 6 μηνών. Επιπρόσθετα, άρθρα που περιελάμβαναν μελέτες περίπτωσης, ή μελέτες που δεν παρουσίαζαν πρωτογενή δεδομένα (για παράδειγμα σχόλια, επιστολές και ανασκοπήσεις), καθώς και μελέτες των οποίων ο πληθυσμός αποτελούνταν από συμμετέχοντες με σχιζοφρένεια, παραληρητική διαταραχή, διπολική διαταραχή, σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, διαταραχές άγχους ή άνοια εξαιρούνταν. Συμπεριλήφθηκαν μόνο έρευνες που μελετούσαν εφήβους (από 10 έως 19 ετών σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας) και ενήλικες (Csikszentmihalyi, 2020).

Εξαιρέθηκαν επίσης άρθρα που ανέφεραν δεδομένα για αλληλεπικαλυπτόμενες ομάδες και συμπεριλήφθηκαν τα πιο αντιπροσωπευτικά άρθρα του ίδιου ή / και αλληλεπικαλυπτόμενου δείγματος. Οι συμμετέχοντες έπρεπε να είχαν διαγνωστεί με μονοπολική μείζονα κατάθλιψη σύμφωνα με τα κριτήρια του Feighner, το Research Diagnostic Criteria (RDC), το International Classification of Diseases-9 (ICD-9) ή το Diagnostic and Statistical Manual -III (DSM-III) και νεότερες εκδοχές.

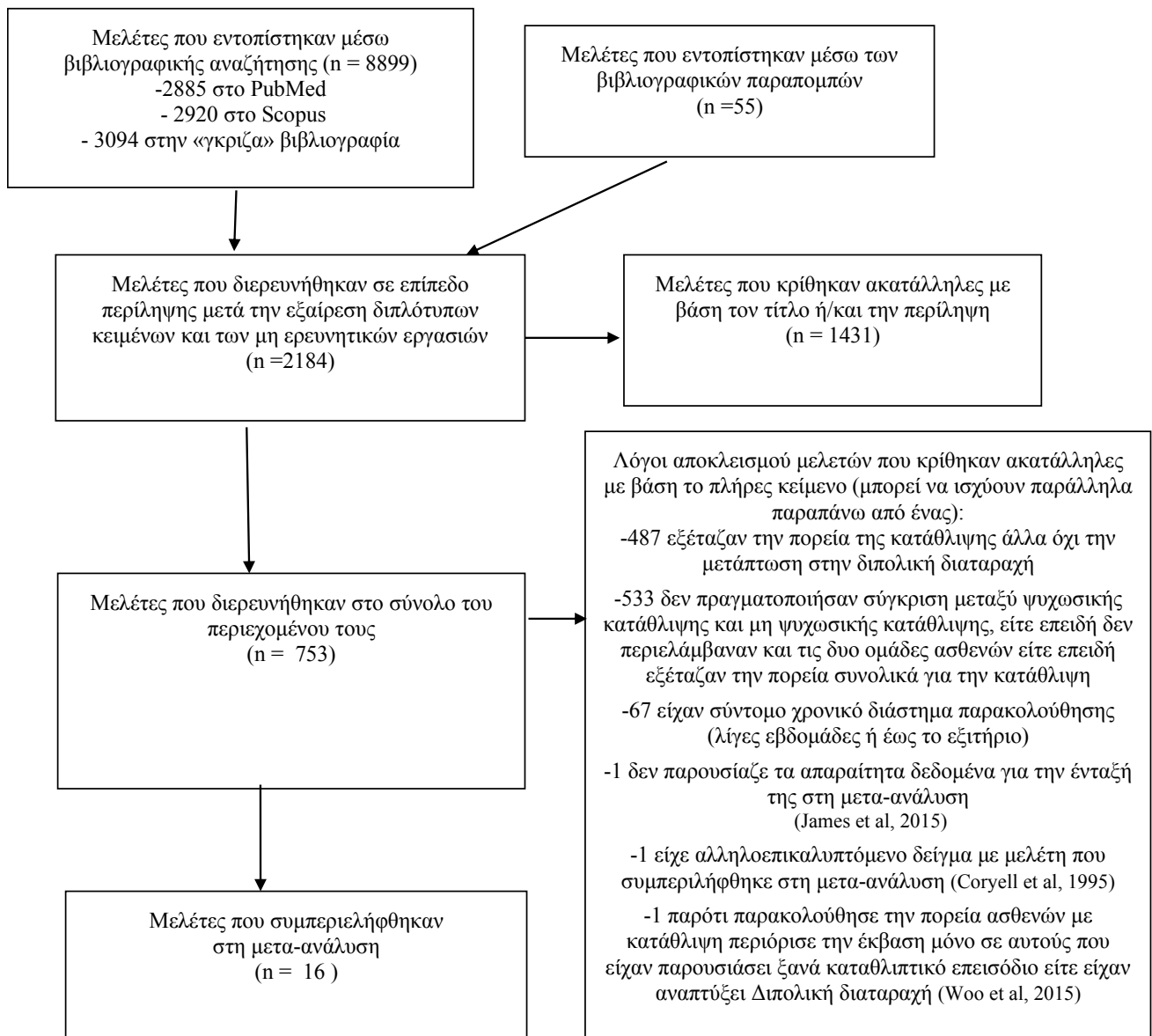
Στατιστική ανάλυση

Με δεδομένο ότι οι έρευνες που πρόκειται να μελετηθούν με μετα-ανάλυση είναι όλες μελέτες κοόρτης (αναδρομικές/ανασκόπηση ιατρικών φακέλων ή προοπτικές, όπου πάντα εντοπίζονταν οι ασθενείς με βάση την έκθεση: μονοπολική κατάθλιψη- ψυχωσική ή μη ψυχωσική), η βασική έκβαση ορίστηκε με βάση τον λόγο κινδύνου (Risk Ratio: RR) της μετάπτωσης σε διπολική διαταραχή των ασθενών με ψυχωσική κατάθλιψη προς τον κίνδυνο να μεταπέσουν σε διπολική διαταραχή ασθενείς χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη. Για τη δημιουργία του συνοπτικού εκτιμητή RR (pooled RR), χρησιμοποιήθηκαν αρχικά μοντέλα σταθερών επιδράσεων, ενώ σε περιπτώσεις μεγάλης ετερογένειας μεταξύ των μελετών η εκτίμηση έγινε με βάση τα μοντέλα τυχαίων επιδράσεων (DerSimonian and

Laird, 2015). Για την απεικόνιση των RR χρησιμοποιήθηκαν δενδρογράμματα (forest plots), ενώ για τη διερεύνηση του σφάλματος δημοσίευσης/της επίδρασης μικρότερων μελετών (publication bias/small-study effects) χρησιμοποιήθηκαν οι γραφικές παραστάσεις μορφής «φουγάρου» (funnel plots), καθώς και η δοκιμή του Egger (Egger's test). Η στατιστική ετερογένεια μεταξύ των μελετών αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας την αντίστοιχη δοκιμή του χ^2 (Chi-square test) (Higgins and Thompson, 2002), καθώς και τον δείκτη ασυνέπειας I^2 . Όλες οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τις εντολές metan, metabias, metafunnel, metaninf και heterogi στο στατιστικό πακέτο STATA (Version 13.0, Stata Corp, College Station, Texas).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τη βιβλιογραφική αναζήτηση προέκυψαν 5805 άρθρα, 2885 στο PubMed και 2920 στο Scopus. Επιπλέον 3094 μελέτες βρέθηκαν με βάση την αναζήτηση στις βάσεις της «γκρίζας» βιβλιογραφίας. Μέσω των βιβλιογραφικών παραπομπών των εργασιών εντοπίστηκαν ακόμα 55 μελέτες. Στη συνέχεια, αφαιρέθηκαν οι διπλότυπες δημοσιεύσεις (με τη χρήση του προγράμματος EndNote for Windows), καθώς και όσες εργασίες δεν ήταν ερευνητικές (πχ άρθρα ανασκόπησης κλπ), και ως εκ τούτου οι μελέτες μειώθηκαν σε 2184. Από αυτές, με βάση τον τίτλο και την περίληψη εξαιρέθηκαν επιπλέον 1431 και έτσι 753 μελέτες διερευνήθηκαν ως προς το πλήρες περιεχόμενό τους, καθώς από την περίληψη δεν ήταν φανερό αν στο κείμενο συμπεριλαμβάνονταν πληροφορίες σχετικές με τον ερευνητικό σκοπό της παρούσας εργασίας. Η παραπάνω διαδικασία είχε ως αποτέλεσμα να συμπεριληφθούν τελικά στην παρούσα εργασία 16 ερευνητικές μελέτες (Γράφημα 1).



Γράφημα 1. Διάγραμμα ροής μελετών της μετα-ανάλυσης

Συνολικά 16 ήταν οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και συμπεριλήφθηκαν στην μετα-ανάλυση, με τα βασικά τους χαρακτηριστικά να παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 1 (Akiskal et al., 1983; Bukh et al., 2016; Coryell and Tsuang, 1982; Fiedorowicz et al., 2011; Goldberg et al., 2001; Holma et al., 2008; Jäger et al., 2005; Johnson et al., 1991; Kim et al., 2020; Maj et al., 2007; Musliner and Østergaard, 2018; Nakamura et al., 2015; Strober and Carlson, 1982; Strober et al., 1993; Takeshima et al., 2008).

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά μελετών που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στη παρούσα μελέτη

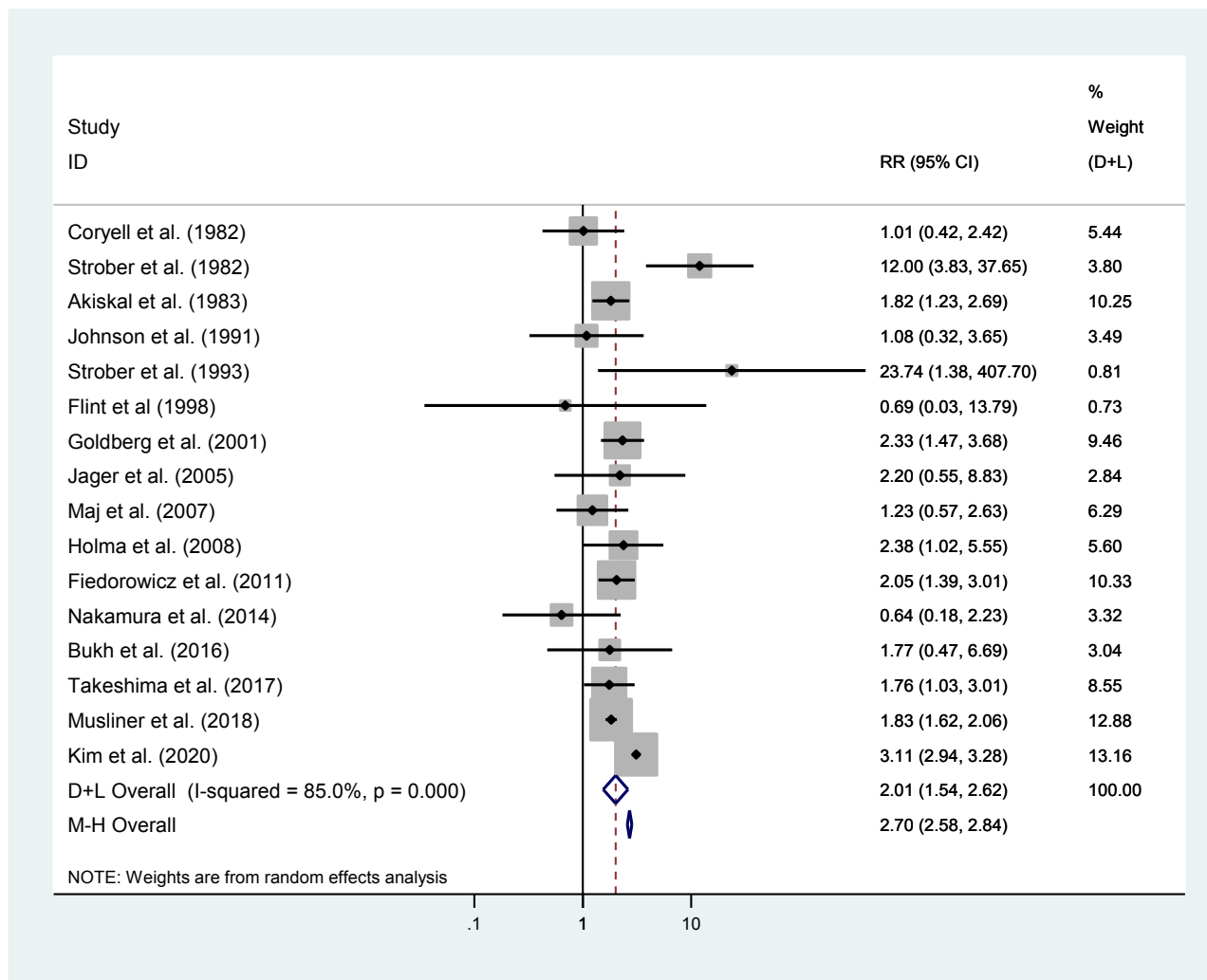
Συγγραφείς, Έτος	Είδος μελέτης/ περίοδος παρακολούθησης	Πηγή άντλησης δείγματος / Χώρα	Ηλικία: Ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη/ χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη	Δείγμα: Ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη/ χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη	Ανάπτυξη Διπολικής διαταραχής (ΔΔ): Ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη/ χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη	Κριτήρια διάγνωσης
1. Coryell et al. 1982	Αναδρομική μελέτη παρακολούθησης/ 40 έτη	Νοσηλεύομενοι ασθενείς / Η.Π.Α.	Μ.Τ.: 43.8 / 43.9 Διάμεσος: 47/45	79/64	10/8	Κριτήρια του Feighner
2. Strober et al. 1982	Προοπτική μελέτη κοόρτης / Από 3 έως 4 έτη	Νοσηλεύομενοι ασθενείς / Η.Π.Α.	Στο σύνολο του δείγματος από 13-16 ετών	12/48	9/3	RDC
3. Akiskal et al. 1983	Προοπτική μελέτη κοόρτης / Από 1 έως 9 έτη	Εξωτερικοί ασθενείς / Η.Π.Α.	31, 4 / 41, 4 έτη (Από 14-78 ετών)	23/59	17/24	Κριτήρια του Feighner
4. Johnson et al. 1991	Προοπτική μελέτη κοόρτης / 1 έτος	Κοινοτικό δείγμα, εξωτερικοί ασθενείς/ ΗΠΑ	Ενήλικες 42,0±16,2 / 41,2±16,4	92/532	3/16	DSM-III
5. Strober et al. 1993	Προοπτική μελέτη κοόρτης / 2 έτη	Νοσηλεύομενοι ασθενείς/ ΗΠΑ	Στο σύνολο του δείγματος Μ.Τ. 15,3 (από 13-17 ετών)	18/40	5/0	RDC
6. Flint et al. 1998	Προοπτική μελέτη κοόρτης / 2 έτη ή έως υποτροπή	Εξωτερικοί ασθενείς (μέσω παραπομπής από πρωτοβάθμιες δομές υγείας) / ΗΠΑ	Ενήλικες άνω των 60 74.7 ±5.2 / 73.5 ±6.6	19/68	0/2	DSM-III-R

Συγγραφείς, Έτος	Είδος μελέτης/ περίοδος παρακολούθησης	Πηγή άντλησης δείγματος / Χώρα	Ηλικία: Ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη/ χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη	Δείγμα: Ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη/ χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη	Ανάπτυξη ΔΔ: Ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη/ χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη	Κριτήρια διάγνωσης
7. Goldberg et al. 2001	Προοπτική μελέτη κοόρτης / 15,1±2,4 έτη	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς/ ΗΠΑ	Στο σύνολο του δείγματος 23± 3,8 έτη	10/64	8/22	RDC and DSM III
8. Jager et al. 2005	Αναδρομική μελέτη κοόρτης (Ανασκόπηση ιατρικών φακέλων)/ 15 έτη	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς/ Γερμανία	39,2±14,7 / 47,1±11,8	20/33	4/3	DSM-IV
9. Maj et al. 2007	Προοπτική μελέτη κοόρτης/ 10 έτη	Εξωτερικοί και νοσηλεύόμενοι ασθενείς/ Ιταλία	Στο σύνολο του δείγματος περίπου 45 ετών	212/240	13/12	DSM-III
10. Holma et al. 2008	Προοπτική μελέτη κοόρτης / 5 έτη	Εξωτερικοί και νοσηλεύόμενοι ασθενείς/ Φινλανδία	Στο σύνολο του δείγματος περίπου 40,2 έτη	20/228	5/24	DSM-IV
11. Fiedorowicz et al. 2011	Προοπτική μελέτη κοόρτης / Τουλάχιστον 1 έτος (17,5±9,9) Από 1 έως 31 έτη	Εξωτερικοί και νοσηλεύόμενοι ασθενείς/ ΗΠΑ	Στο σύνολο του δείγματος 38,0±14,0 έτη	61/489	22/86	RDC
12. Nakamura et al. 2014	Αναδρομική μελέτη κοόρτης (Ανασκόπηση ιατρικών φακέλων) / 74,8± 37,7 μήνες (Από 15–137 μήνες)	Νοσηλεύόμενοι ασθενείς/ Ιαπωνία	Στο σύνολο του δείγματος 55,6 ±13,9 έτη (από 16-82 ετών)	33/56	3/8	ICD-10
13. Bukh et al. 2016	Προοπτική μελέτη κοόρτης / 5,8±0,3 έτη	Εξωτερικοί και νοσηλεύόμενοι ασθενείς/ Δανία	Στο σύνολο του δείγματος από 18-70 έτη	13/288	2/25	ICD-10

Συγγραφείς, Έτος	Είδος μελέτης/ περίοδος παρακολούθησης	Πηγή άντλησης δείγματος / Χώρα	Ηλικία: Ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη/ χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη	Δείγμα: Ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη/ χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη	Ανάπτυξη ΔΔ: Ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη/ χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη	Κριτήρια διάγνωσης
14. Takeshima et al. 2017	Αναδρομική μελέτη κοόρτης (Ανασκόπηση ιατρικών φακέλων) / Διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 189 μέρες (1 έως 2054 μέρες)	Νοσηλεύομενοι ασθενείς/ Ιαπωνία	Στο σύνολο του δείγματος 42,3±14,8 έτη (κάτω των 70 ετών)	21/118	10/32	DSM-IV
15. Musliner et al. 2018	Αναδρομική μελέτη κοόρτης (Ηλεκτρονικό μητρώο)/ 7,7±5,4 έτη (Από 1 έως 7975 μέρες/ 22 έτη)	Ηλεκτρονικό μητρώο ιατρικών δεδομένων (register)/ Δανία	Στο σύνολο του δείγματος 31± 11 έτη (από 10 έως 61 ετών)	3352/66380	264/2859	ICD-10
16. Kim et al. 2020	Αναδρομική μελέτη κοόρτης (Ηλεκτρονικό μητρώο), / 1 έως 2372 μέρες, Μ.Τ. 3,26 έτη	Ηλεκτρονικό μητρώο ιατρικών δεδομένων (register)/ Κορέα	Στο σύνολο του δείγματος από 19-34 ετών	10217/281504	1255/11121	ICD-10

Μέση τιμή±Τυπική απόκλιση: Μ.Τ±Τ.Α.

Αρχικά πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση όλων των μελετών για τη διερεύνηση της πιθανής διαφοράς μεταξύ ασθενών με μονοπολική κατάθλιψη με ψυχωσικά και χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα ως προς τον κίνδυνο μετάπτωσης σε διπολική διαταραχή. (Γράφημα 2).

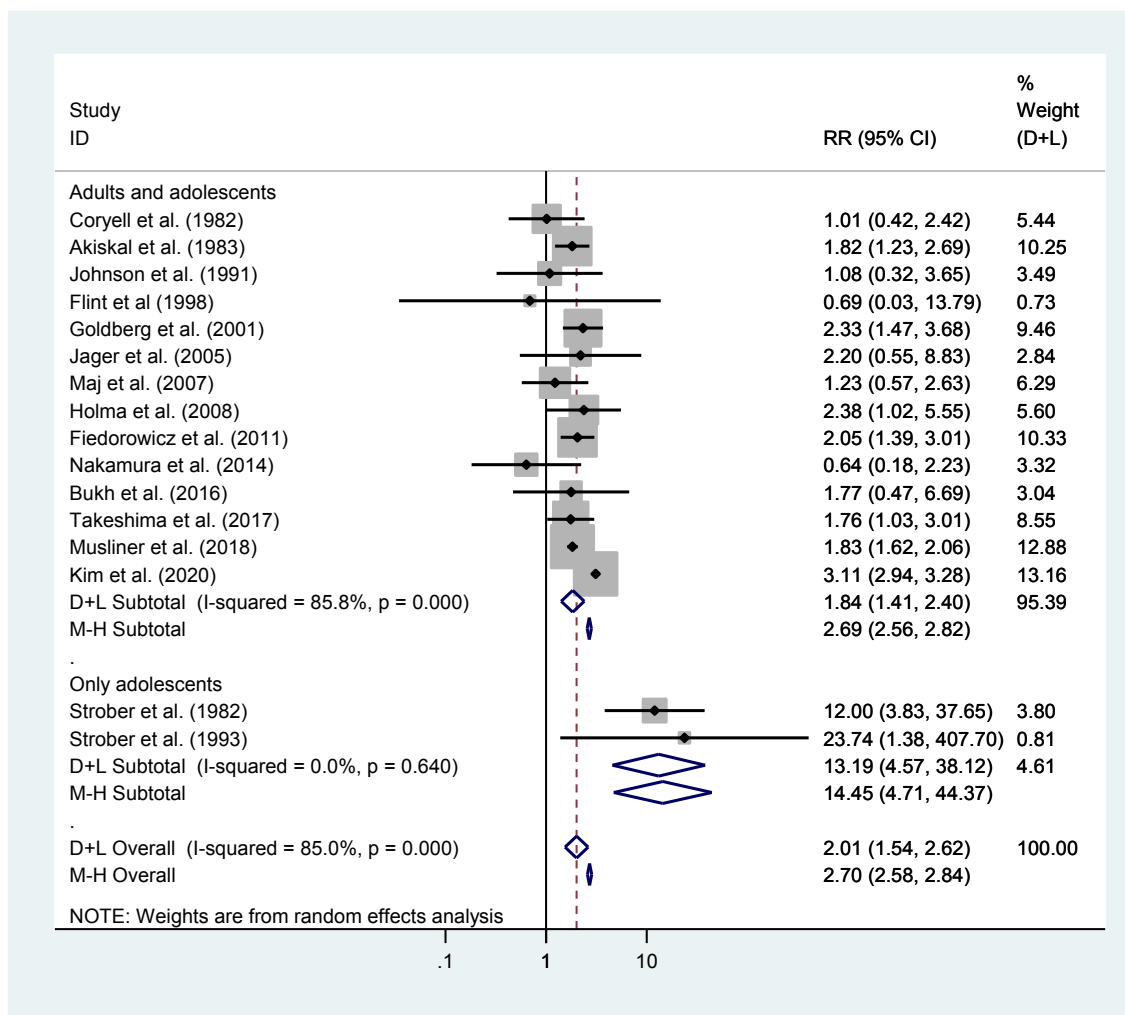


Γράφημα 2. Δενδρόγραμμα για την εκτίμηση του κινδύνου μετάπτωσης σε διπολική διαταραχή των ασθενών με ψυχωσική κατάθλιψη σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη. Ο όρος D+ L αναφέρεται στη μέθοδο DerSimonian and Laird για το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, ενώ ο M-H στη μέθοδο Mantel-Haenszel για το μοντέλο σταθερών επιδράσεων.

Ο συνοπτικός εκτιμητής και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης [Risk Ratio (95% Confidence Interval): RR(95% C.I.)] με βάση το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων ήταν 2,70 [(2,58 - 2.84), $p < 0,001$], ενώ με βάση το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων ήταν 2,01 [(1,54 - 2.62), $p < 0,001$]. Ωστόσο, η μεταξύ των μελετών ετερογένεια ήταν σημαντική ($I^2 = 85\%$, 95%CI: 77%-90%, $p < 0,001$).

Όσον αφορά στους πιθανούς λόγους για τη σημαντική ετερογένεια που βρέθηκε, εξετάστηκε η παράμετρος της ηλικίας των συμμετεχόντων στις διαφορετικές μελέτες. Πράγματι, ενώ στις

περισσότερες μελέτες της μετα-ανάλυσης περιλαμβάνονται δείγματα με ενήλικες ή ακόμα και μεικτά με εφήβους και ενήλικες, σε δύο εργασίες οι ασθενείς που μελετήθηκαν ήταν αποκλειστικά έφηβοι. Ειδικότερα στην εργασία των Strober και συν. (1982) η ηλικία των συμμετεχόντων κυμαίνεται μεταξύ 13 και 16 ετών ενώ στην εργασία των Strober και συν. (1993) κυμαίνεται μεταξύ 13 και 17 ετών. Κατά συνέπεια, οι δύο ομάδες μελετών (έρευνες με ενήλικες και με εφήβους) αναλύθηκαν ξεχωριστά. Τα αποτελέσματα των δύο μετα-αναλύσεων φαίνονται στο Γράφημα 3.

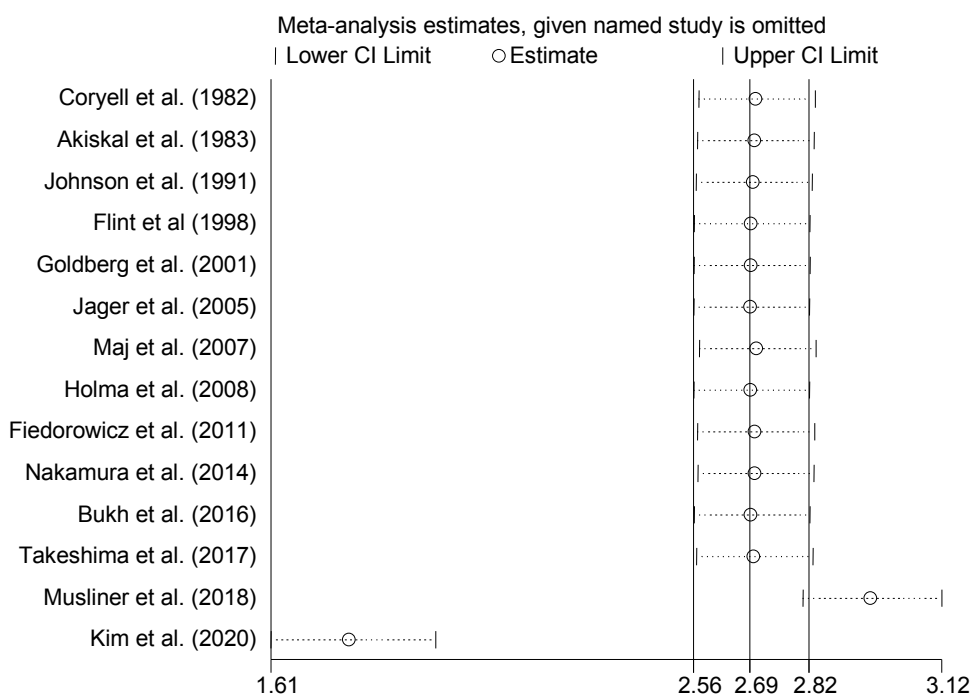


Γράφημα 3. Δενδρόγραμμα για την εκτίμηση του κινδύνου μετάπτωσης σε διπολική διαταραχή των ασθενών με ψυχωσική κατάθλιψη σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη, α) για την ομάδα ασθενών με ενήλικες ή με μεικτούς ηλικιακά πληθυσμούς και β) για την ομάδα των εφήβων. Ο όρος D+L αναφέρεται στη μέθοδο DerSimonian and Laird για το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, ενώ ο M-H στη μέθοδο Mantel-Haenszel για το μοντέλο σταθερών επιδράσεων.

Όπως γίνεται φανερό, μεταξύ των μελετών που αφορούν αποκλειστικά στους εφήβους δεν υφίσταται πλέον ετερογένεια ($I^2 = 0,0\%$, $p = 0,640$), αν και τα αποτελέσματα πρέπει να κριθούν με επιφύλαξη εξαιτίας του μικρού αριθμού μελετών. Ο συνοπτικός εκτιμητής και τα αντίστοιχα

διαστήματα εμπιστοσύνης με βάση το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων ήταν 14,45 [(4,71 – 44,37), $p < 0,001$], ενώ με βάση το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων ήταν 13,19 [(4,57 - 38,12), $p < 0,001$], γεγονός που υποδηλώνει ότι η ύπαρξη ψυχωσικών συμπτωμάτων σε εφήβους με μονοπολική κατάθλιψη αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για μετάπτωση σε διπολική διαταραχή.

Ωστόσο, όσον αφορά στην ομάδα των ερευνών που μελετούν ενήλικες η ετερογένεια παραμένει υψηλή ($I^2 = 85,8\%$, 95%CI: 78%-91%, $p < 0,001$), γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη άλλης πηγής ετερογένειας. Για να διερευνηθεί απεικονιστικά σε ποια μελέτη θα μπορούσε να οφείλεται η παρούσα ετερογένεια, πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση με τη χρήση της εντολής `metaninf` (με βάση το μοντέλο σταθερών επιδράσεων), η οποία εξαιρεί μια μελέτη κάθε φορά και πραγματοποιεί τη μετα-ανάλυση των υπολοίπων, με αποτέλεσμα να μπορεί να διαπιστωθεί η μεμονωμένη επίδραση κάθε μελέτης στη συνοπτική εκτίμηση (Γράφημα 4).

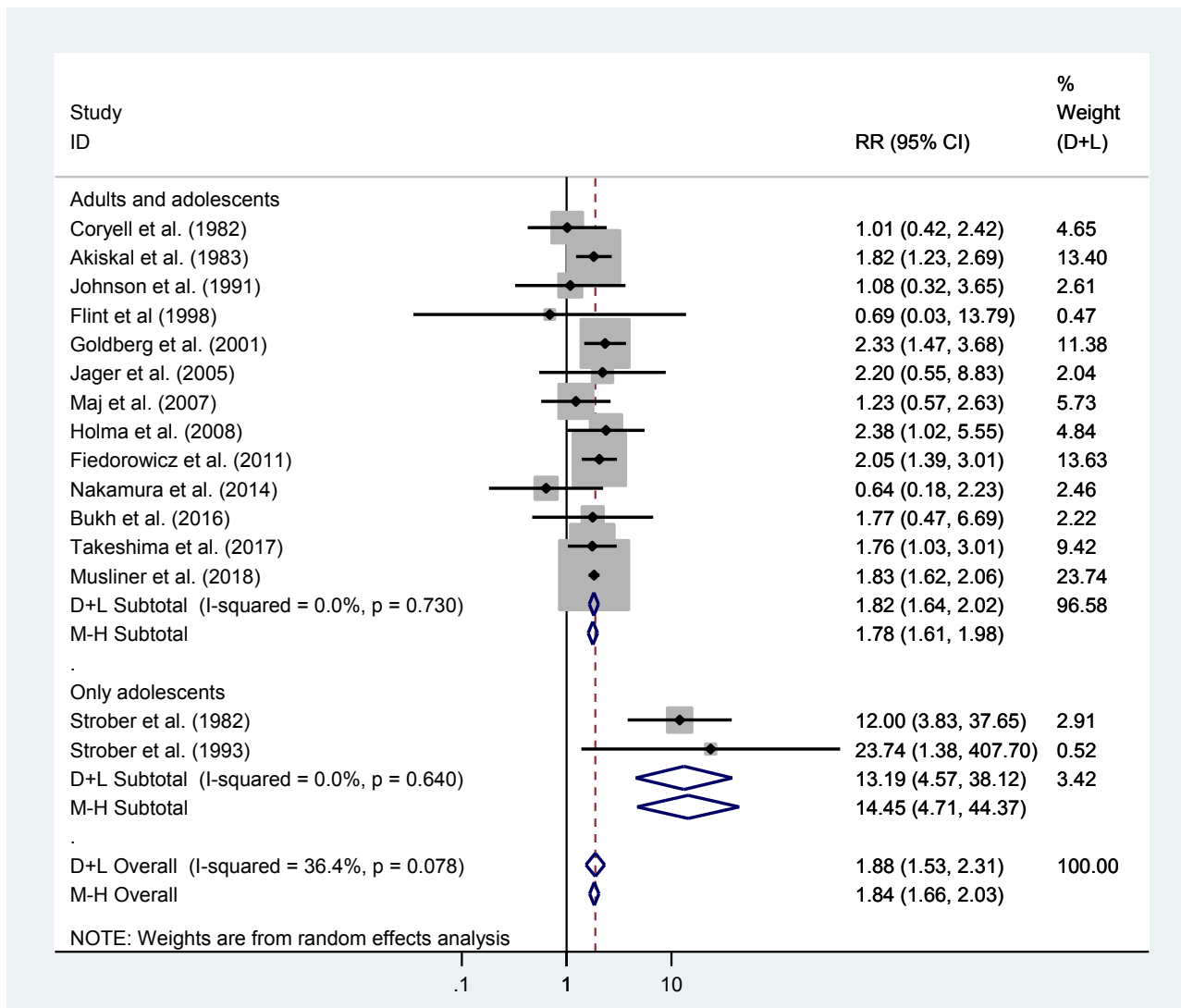


Γράφημα 4. Διερεύνηση της μεμονωμένης επίδρασης κάθε μελέτης στο συνοπτικό εκτιμητή με βάση το μοντέλο σταθερών επιδράσεων με τη χρήση της εντολής `metaninf`.

Με βάση το γράφημα 4, φαίνεται ότι η μελέτη των Kim και συν. (2020) είναι αρκετά επιδραστική όσον αφορά στη συνοπτική εκτίμηση, ενώ με βάση το μοντέλο σταθερών επιδράσεων έχει το μεγαλύτερο βάρος σε σχέση με τις υπόλοιπες μελέτες το οποίο ισούται με 68,20%. Σύμφωνα

με τη συγκεκριμένη μελέτη, ο κίνδυνος για τους ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη εμφανίζεται αυξημένος, γεγονός το οποίο πιθανόν σχετίζεται με το ότι το ηλικιακό εύρος των ασθενών ήταν μεταξύ 19 έως 34 ετών, καθώς σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η πρόωμη ηλικία έναρξης της νόσου αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη διπολικής διαταραχής, εύρημα και της εν λόγω μελέτης.

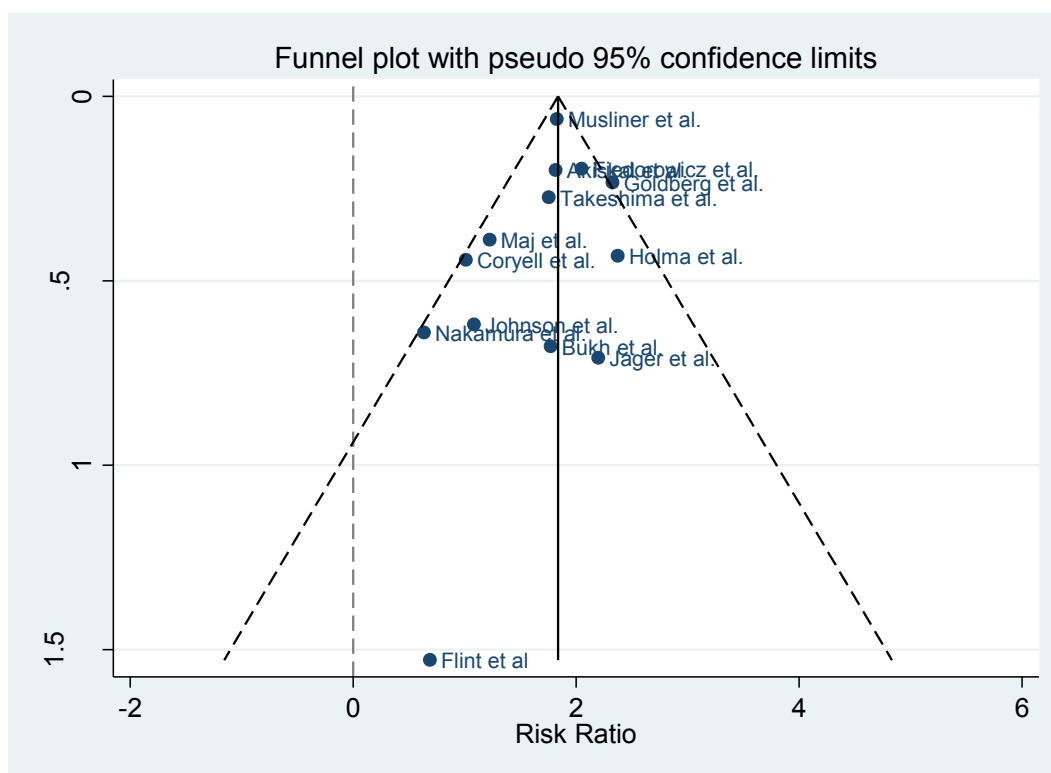
Κατά συνέπεια, η συγκεκριμένη μελέτη εξαιρέθηκε από τη μετα-ανάλυση των ερευνών που αφορούν στο ενήλικο πληθυσμό (Γράφημα 5).



Γράφημα 5. Δενδρόγραμμα για την εκτίμηση του κινδύνου μετάπτωσης σε διπολική διαταραχή των ασθενών με ψυχωσική κατάθλιψη σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη, α) για την ομάδα ασθενών με ενήλικες ή με μεικτούς ηλικιακά πληθυσμούς και β) για την ομάδα των εφήβων. Ο όρος D+ L αναφέρεται στη μέθοδο DerSimonian and Laird για το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, ενώ ο M-H στη μέθοδο Mantel-Haenszel για το μοντέλο σταθερών επιδράσεων.

Παρατηρώντας το δενδρόγραμμα που προέκυψε από τη νέα μετα-ανάλυση μετά την αφαίρεση της μελέτης των Kim και συν. (2020), παρατηρείται ότι η ετερογένεια μεταξύ των μελετών που αφορούν σε ενήλικες από σημαντική που ήταν στην αντίστοιχη προηγούμενη μετα-ανάλυση

βελτιώθηκε και είναι πλέον μη σημαντική ($I^2= 0,0\%$, 95%CI: 0%-57%, $p=0,730$). Το ίδιο διαπιστώνεται και με βάση το διάγραμμα «φουγάρου» (Γράφημα 6).



Γράφημα 6. Γράφημα «φουγάρου» για τη διερεύνηση ασυμμετρίας καθώς και πιθανού σφάλματος δημοσίευσης.

Με βάση το γράφημα 6, διαπιστώνεται ότι υπάρχει σε γενικές γραμμές συμμετρία μεταξύ των μελετών που αφορούν στους ενήλικες. Σύμφωνα και με τη δοκιμή Egger's test ($p=0,977$), δεν υφίσταται σφάλμα δημοσίευσης/επίδραση μικρών μελετών (publication bias/ small-study effects). Η μελέτη των Flint και συν. (1998), διερευνά την πορεία της ψυχωσικής κατάθλιψης σε ηλικιωμένους ασθενείς, στους οποίους ο κίνδυνος ανάπτυξης διπολικής διαταραχής, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, είναι μειωμένος.

Ο συνοπτικός εκτιμητής και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης με βάση το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων για τις έρευνες που αφορούν κατά βάση ενήλικο πληθυσμό ήταν 1,78 [(1,61 – 1,98), $p<0,001$], ενώ με βάση το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων ήταν 1,82 [(1,64 – 2,02), $p<0,001$] (Γράφημα 5). Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση τόσο όσον αφορά στις έρευνες που μελετούν κυρίως

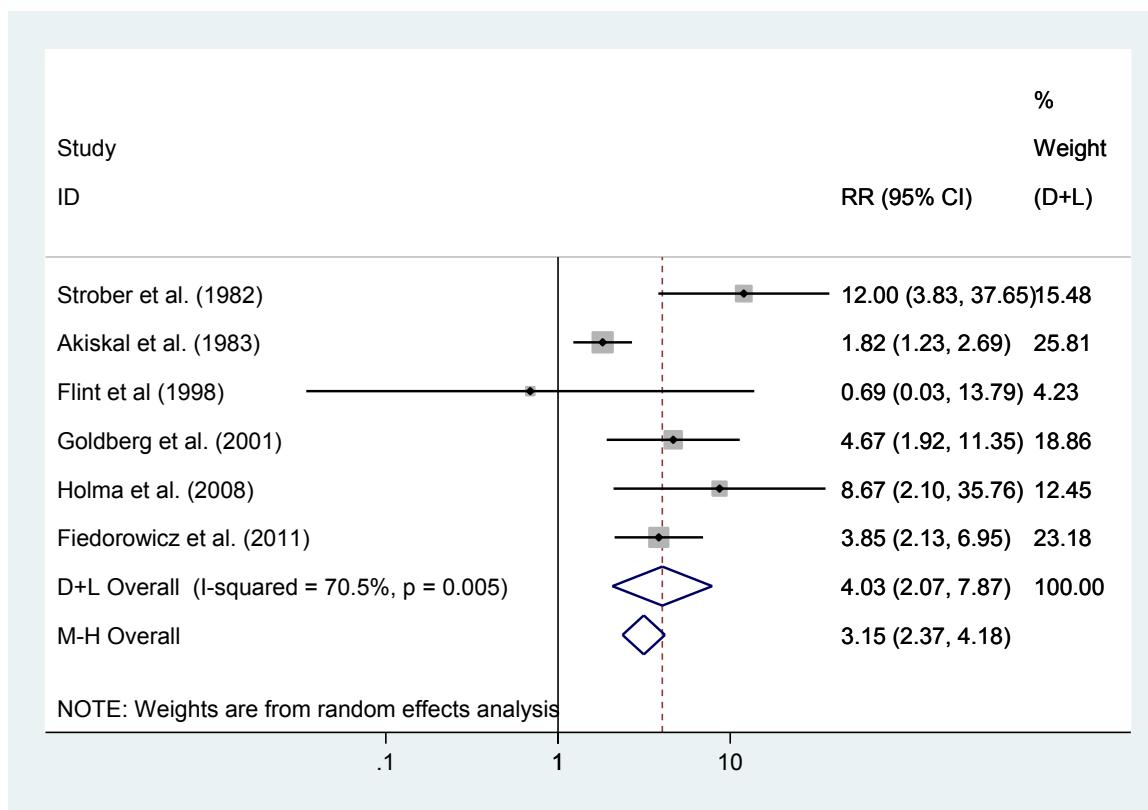
ενήλικες όσο και στις μελέτες που μελετούν εφήβους φαίνεται ότι ο κίνδυνος για μετάπτωση σε διπολική διαταραχή είναι αυξημένος στους ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη, με τους εφήβους να παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο (καθώς υπάρχει ετερογένεια μεταξύ των δύο μετα-αναλύσεων δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο συνθετικός εκτιμητής των δύο μετα-αναλύσεων).

Μετα-αναλύσεις ερευνών για τους ασθενείς που ανέπτυξαν Διπολική Διαταραχή τύπου I και τύπου II

Πραγματοποιήθηκαν ξεχωριστές μετα-αναλύσεις για τις έρευνες που διερευνούν ξεχωριστά τη μετάπτωση σε Διπολική τύπου I και Διπολική τύπου II, αν και πρέπει να σημειωθεί ότι ο αριθμός των μελετών είναι μικρός.

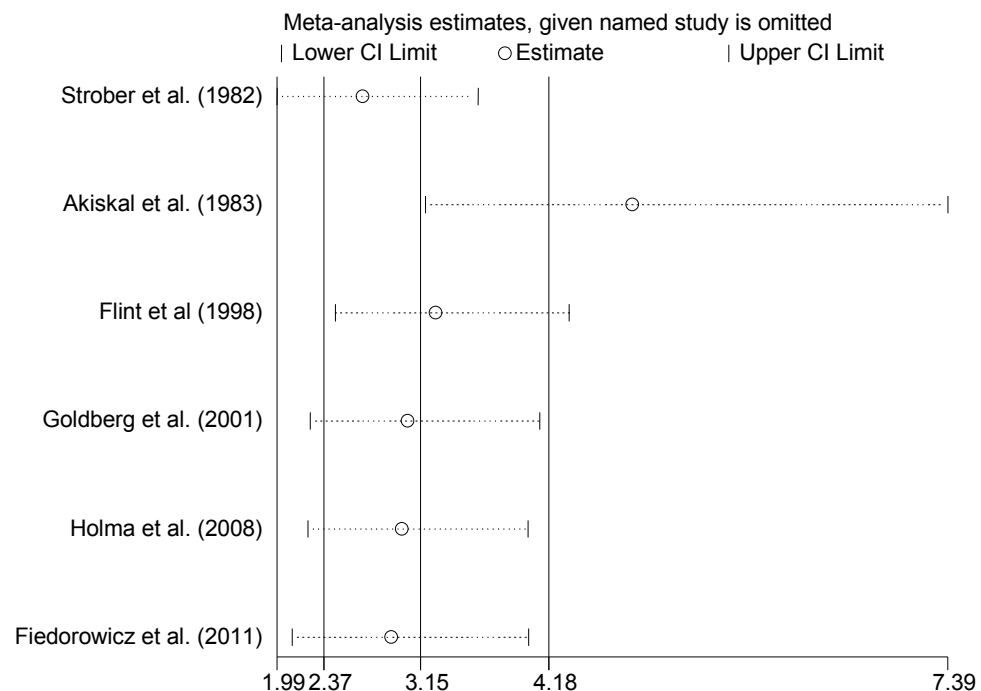
Διερεύνηση του κινδύνου μετάπτωσης σε Διπολική Διαταραχή τύπου I μεταξύ καταθλιπτικών ασθενών με και χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα

Συνολικά 6 ήταν οι μελέτες που περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη της Διπολικής Διαταραχής τύπου I και συμπεριλήφθηκαν στη σχετική μετα-ανάλυση (Γράφημα 7).



Γράφημα 7. Δενδρόγραμμα για την εκτίμηση του κινδύνου μετάπτωσης σε διπολική διαταραχή τύπου I των ασθενών με ψυχωσική κατάθλιψη σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη. Ο όρος D+ L αναφέρεται στη μέθοδο DerSimonian and Laird για το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, ενώ ο M-H στη μέθοδο Mantel-Haenszel για το μοντέλο σταθερών επιδράσεων.

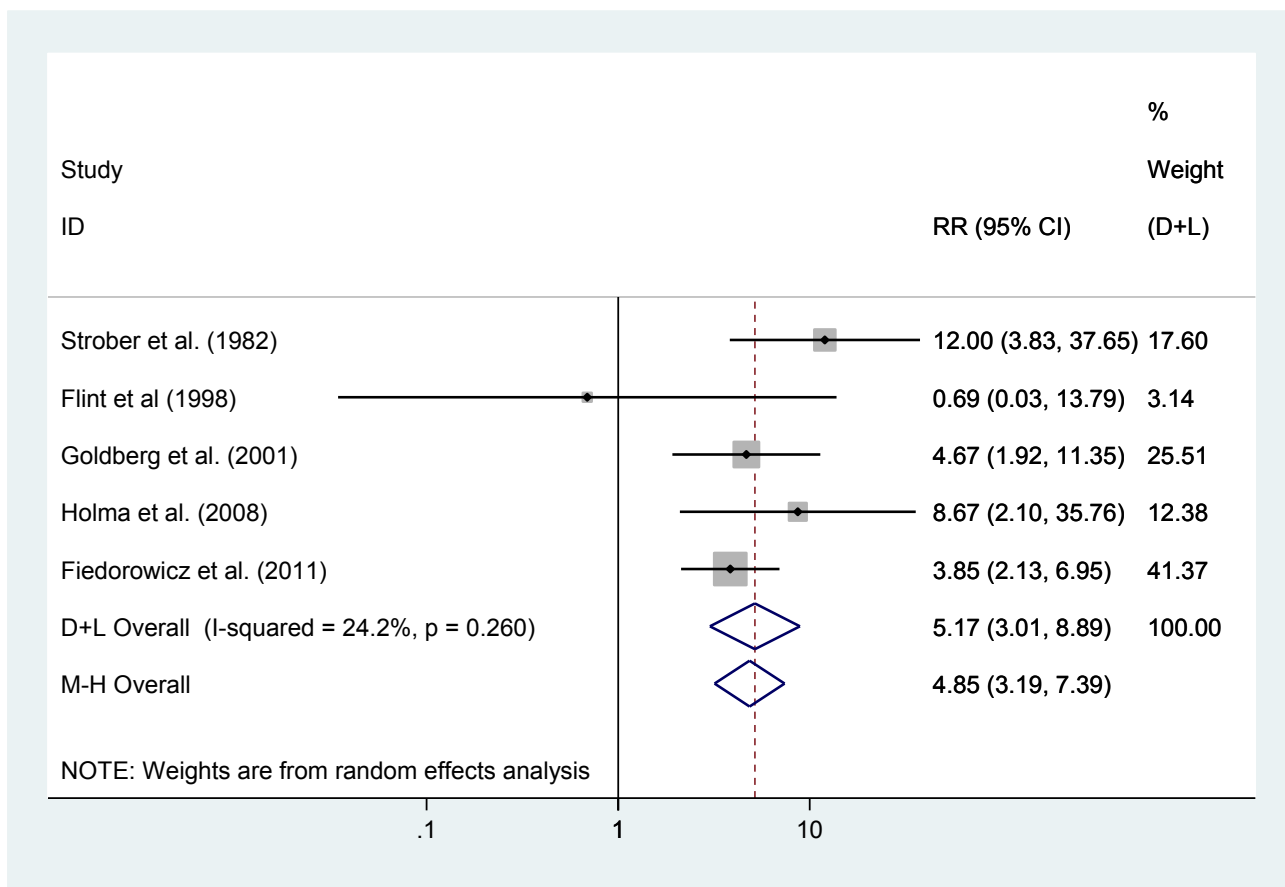
Ο συνοπτικός εκτιμητής και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης με βάση το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων ήταν 3,15 [(2,37 – 4,18), $p < 0,001$], ενώ με βάση το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων ήταν 4,03 [(2,07 -7,87), $p < 0,001$]. Ωστόσο, η μεταξύ των μελετών ετερογένεια ήταν σημαντική ($I^2 = 70,5\%$, 95%CI: 31%-87%, $p = 0,005$). Αυτή η ετερογένεια πιθανόν να εκφράζει εν μέρει την εγγενή διαφορά των μελετών, καθώς η μελέτη των Strober και συν. (1982) περιλαμβάνει μόνο εφήβους, ενώ η μελέτη των Flint και συν. (1998) περιλαμβάνει μόνο ηλικιωμένους (η οποία όμως καθώς έχει μεγάλα διαστήματα εμπιστοσύνης). Ωστόσο, παρατηρώντας το Γράφημα 8, στο οποίο παρουσιάζεται η μεμονωμένη επίδραση κάθε μελέτης στον συνοπτικό εκτιμητή (με την εφαρμογή της εντολής metaninf) μπορεί να παρατηρηθεί ότι η μελέτη των Akiskal και συν. (1983) είναι αρκετά επιδραστική σε σχέση με τον συνοπτικό εκτιμητή, ενώ λόγω του βάρους της (56,14%, σύμφωνα με το μοντέλο σταθερών επιδράσεων) συνεισφέρει στην ετερογένεια της μετα-ανάλυσης.



Γράφημα 8. Διερεύνηση της μεμονωμένης επίδρασης κάθε μελέτης στο συνοπτικό εκτιμητή με βάση το μοντέλο σταθερών επιδράσεων με τη χρήση της εντολής metaninf.

Δεδομένων των παραπάνω, η μελέτη των Akiskal και συν. (1983) εξαιρέθηκε από τη μετα-ανάλυση. Παρατηρώντας το νέο δενδρόγραμμα (Γράφημα 9) γίνεται φανερό ότι η αφαίρεση της μελέτης βελτίωσε την ετερογένεια, η οποία είναι πλέον μη σημαντική ($I^2 = 24,2\%$, $95\%CI: 0\%-69\%$, $p=0,260$). Σύμφωνα και με τη δοκιμή Egger's test ($p=0,697$), δεν υφίσταται σφάλμα δημοσίευσης /επίδραση μικρών μελετών (publication bias/ small-study effects). Ο συνοπτικός εκτιμητής και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης με βάση το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων ήταν 4,85 [(3,19 – 7,39), $p<0,001$], ενώ με βάση το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων ήταν 5,17 [(3,01 -8,89), $p<0,001$].

Με βάση τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης ο κίνδυνος για μετάπτωση σε διπολική διαταραχή τύπου I είναι αυξημένος στους ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη.

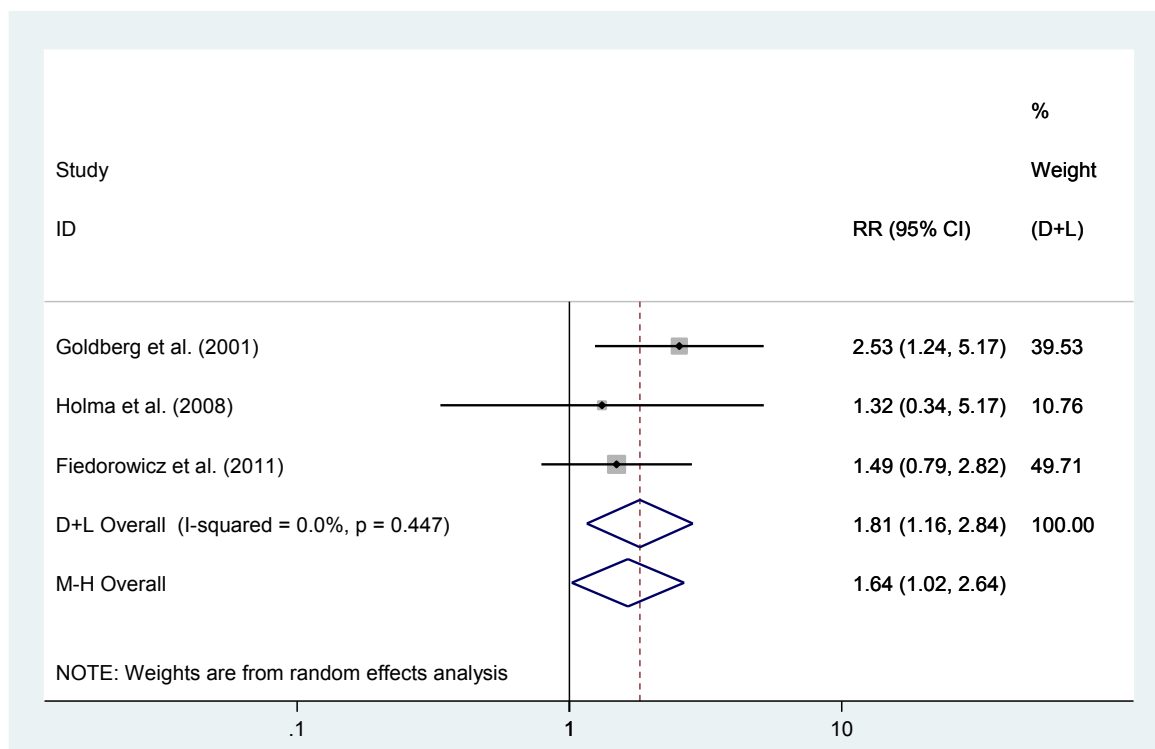


Γράφημα 9. Δενδρόγραμμα για την εκτίμηση του κινδύνου μετάπτωσης σε διπολική διαταραχή τύπου I των ασθενών με ψυχωσική κατάθλιψη σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη. Ο όρος D+ L αναφέρεται στη μέθοδο DerSimonian and Laird για το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, ενώ ο M-H στη μέθοδο Mantel-Haenszel για το μοντέλο σταθερών επιδράσεων.

Διερεύνηση του κινδύνου μετάπτωσης σε Διπολική Διαταραχή τύπου II μεταξύ καταθλιπτικών ασθενών με και χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα

Συνολικά 3 ήταν οι μελέτες που περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη της Διπολικής Διαταραχής τύπου II και συμπεριλήφθηκαν στη σχετική μετα-ανάλυση (Γράφημα 10).

Μεταξύ των μελέτων που εξετάζουν τον κίνδυνο μετάπτωσης σε Διπολική Διαταραχή τύπου II, δεν υφίσταται ετερογένεια ($I^2 = 0,0\%$, 95%CI: 0%-69%, $p=0,447$), αν και τα αποτελέσματα πρέπει να κριθούν με επιφύλαξη εξαιτίας του μικρού αριθμού μελετών. Σύμφωνα και με τη δοκιμή Egger's test ($p=0,587$), δεν υφίσταται σφάλμα δημοσίευσης/επίδραση μικρών μελετών (publication bias/small-study effects). Ο συνοπτικός εκτιμητής και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης με βάση το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων ήταν 1,64 [(1,02 – 2,64), $p=0,009$], ενώ με βάση το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων ήταν 1,81 [(1,16 – 2,84), $p=0,009$], γεγονός που υποδηλώνει ότι η ύπαρξη ψυχωσικών συμπτωμάτων σε ασθενείς με μονοπολική κατάθλιψη αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για μετάπτωση σε διπολική διαταραχή τύπου II σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς παρουσία ψυχωσικών συμπτωμάτων.



Γράφημα 10. Δενδρόγραμμα για την εκτίμηση του κινδύνου μετάπτωσης σε διπολική διαταραχή τύπου II των ασθενών με ψυχωσική κατάθλιψη σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ψυχωσική κατάθλιψη. Ο όρος D+ L αναφέρεται στη μέθοδο DerSimonian and Laird για το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων, ενώ ο M-H στη μέθοδο Mantel-Haenszel για το μοντέλο σταθερών επιδράσεων.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Συνολικά 16 άρθρα πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής της παρούσας μελέτης με συνολικό δείγμα 364.413 ασθενείς, μεταξύ των οποίων 15.875 ασθενείς, οι οποίοι μετέπεσαν από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή σε διπολική διαταραχή. Λόγω ετερογένειας των μελετών, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, πραγματοποιήθηκαν δύο βασικές μετα-αναλύσεις, μία μόνο με έρευνες που μελετούσαν εφήβους και μία δεύτερη που περιελάμβανε τις υπόλοιπες έρευνες που μελετούσαν ενήλικο ή μεικτό πληθυσμό.

Όσον αφορά στη μετα-ανάλυση των δυο ερευνών με δείγμα εφήβων ασθενών (Strober et al, 1982&1993), βρέθηκε ότι για τους εφήβους με ψυχωσική κατάθλιψη ο κίνδυνος ανάπτυξης διπολικής διαταραχής είναι περίπου 13,19 φορές υψηλότερος σε σύγκριση με τους εφήβους με κατάθλιψη που δεν παρουσιάζουν ψυχωσικά συμπτώματα. Στις συγκεκριμένες έρευνες μελετήθηκαν προοπτικά 60 έφηβοι από 13 έως 16 ετών για διάστημα 3 ή 4 ετών (Strober et al, 1982) και 58 έφηβοι 13 έως 17 ετών για διάστημα 2 ετών (Strober et al, 1993). Μεταξύ των παραγόντων που φάνηκε να προβλέπουν την ανάπτυξη διπολικής διαταραχής ήταν η ταχεία έναρξη της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, η ψυχοκινητική επιβράδυνση (psychomotor retardation), τα σύντονα με το συναίσθημα ψυχωσικά συμπτώματα, το κληρονομικό φορτίο συναισθηματικής διαταραχής, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού διπολικής διαταραχής, καθώς και η φαρμακευτικά επαγόμενη υπομανία (Strober et al, 1982). Είναι πιθανό ότι τα ψυχωσικά συμπτώματα είναι πιο στενά συνδεδεμένα με τη διπολική διαταραχή στους εφήβους παρά στους ενήλικες (Coryell et al, 1989 & Goodwin and Jamison, 1990 σε Strober et al, 1993). Επιπλέον, στη μελέτη των Kessing και συν. (1999), η οποία βασίζεται σε ηλεκτρονικό μητρώο ιατρικών δεδομένων βρέθηκε ότι μεταξύ 17.447 ασθενών που εισήχθησαν με διάγνωση κατάθλιψης στο νοσοκομείο για πρώτη φορά περίπου το 4,53% (792 ασθενείς) μετέπεσαν, κατά τη διάρκεια της 23ετούς παρακολούθησης, σε διπολική διαταραχή. Η ηλικία εκδήλωσης του πρώτου καταθλιπτικού επεισοδίου αναγνωρίστηκε ως παράγοντας κινδύνου, καθώς ασθενείς με

μικρότερη ηλικία έναρξης νόσου είχαν υψηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη διπολικής διαταραχής (Kessing, 1999).

Όσον αφορά στα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των ερευνών που μελετούν ενήλικο ή μεικτό ηλικιακά πληθυσμό, χρειάστηκε να αφαιρεθεί η μελέτη των Kim και συν. (2020), καθώς συνεισέφερε σημαντικά στην υψηλή ετερογένεια που είχε αρχικά βρεθεί ($I^2=85,8\%$). Μετά την αφαίρεση της συγκεκριμένης μελέτης η ετερογένεια μειώθηκε σε $I^2=0,0\%$. Η συγκεκριμένη έρευνα είχε ως στόχο τη διερεύνηση των παραγόντων που μπορεί να προβλέψουν τη μετάπτωση σε διπολική διαταραχή μεταξύ νεαρών ενηλίκων με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή με μέσο διάστημα παρακολούθησης 3,26 έτη (εύρος: 1 έως 2372 μέρες). Για την άντληση των δεδομένων αυτής της Κορεάτικης μελέτης χρησιμοποιήθηκε το εθνικό ηλεκτρονικό μητρώο ιατρικών δεδομένων (με βάση τα διαγνωστικά κριτήρια του ICD-10) του φορέα υγειονομικής ασφάλισης της χώρας. Μεταξύ 291.721 ατόμων, ηλικίας από 19 έως 34 ετών που είχαν αρχικά διαγνωστεί με μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, περίπου το 4,24% (12.376 άτομα) παρουσίασαν μετάπτωση σε διπολική διαταραχή. Η λήψη φαρμακευτικής αγωγής με αντιψυχωσικά και σταθεροποιητές του συναισθήματος παρουσίασε ισχυρή συσχέτιση με την ανάπτυξη διπολικής διαταραχής, ενώ επιπρόσθετα υψηλότερο κίνδυνο παρουσίαζαν οι γυναίκες, οι ασθενείς με νεότερη ηλικία έναρξης της νόσου (19-22 ετών σε σύγκριση με 31-34 ετών), οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα κατάθλιψη, οι ασθενείς με ψυχωσικά συμπτώματα και οι ασθενείς που χρειάστηκε να νοσηλευτούν στα πλαίσια της κατάθλιψης. Ωστόσο, εξαιτίας της μεθοδολογίας της μελέτης περιορίζεται η δυνατότητα επιβεβαίωσης αιτιολογικής σχέσης μεταξύ των παραγόντων που αναδύθηκαν ως προβλεπτικοί και της ανάπτυξης διπολικής διαταραχής, ενώ δεν υπάρχει δυνατότητα να διερευνηθούν σχετιζόμενοι βιβλιογραφικά παράγοντες όπως είναι το οικογενειακό ιστορικό. Όπως αναφέρουν και οι ίδιοι οι συγγραφείς, οι σταθεροποιητές, η χρήση των οποίων βρέθηκε να προβλέπει ισχυρά την ανάπτυξη διπολικής διαταραχής, είναι πιθανό να είχαν χορηγηθεί ακριβώς επειδή αναφύονταν μανιακά ή υπομανιακά συμπτώματα στους καταθλιπτικούς ασθενείς.

Κατά συνέπεια, η βασική μετα-ανάλυση, η οποία περιελάμβανε 13 μελέτες με συνολικό δείγμα 72.574 ασθενείς με κατάθλιψη, μεταξύ των οποίων 3.482 ασθενείς με μετάπτωση σε διπολική διαταραχή, έδειξε ότι οι ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη είχαν περίπου 1,82 φορές υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν διπολική διαταραχή σε σύγκριση με τους ασθενείς με κατάθλιψη χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα.

Το εύρημα αυτό είναι ιδιαίτερης κλινικής σημασίας. Οι ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη κατά τη διάρκεια ενός καταθλιπτικού επεισοδίου παρουσιάζουν ψυχωσικά συμπτώματα (παραληρητικές ιδέες ή/και ψευδαισθήσεις), παρορμητικότητα, έντονο άγχος, φόβο κ.α., μη μπορώντας να ελέγξουν τις πράξεις τους (Fredriksen et al., 2017; Gournellis et al., 2018a; Gournellis et al., 2018b). Αυτά τα συμπτώματα, συχνά υποδιαγιγνώσκονται, καθώς οι ασθενείς δεν είναι πάντα σε θέση να παρέχουν τις απαραίτητες πληροφορίες όσον αφορά στα συμπτώματα που βιώνουν λόγω ψυχοκινητικής ανησυχίας (Gournellis et al., 2018a; Gournellis et al., 2018b; Rothschild et al., 2008).

Τα ευρήματα της παρούσας μετα-ανάλυσης συμβάλλουν στην ταυτοποίηση ασθενών με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη διπολικής διαταραχής. Λαμβάνοντας υπόψη μελέτες που δείχνουν ότι η διάγνωση της διπολικής διαταραχής καθυστερεί έως και 5 έτη από την έναρξη της νόσου με αρνητικές συνέπειες για την πορεία της νόσου που συνδέονται με τη λήψη μη κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής, εμφάνιση επεισοδίων μανίας, αυξημένη αυτοκτονικότητα και γενικότερα χειρότερη πρόγνωση, γίνεται αντιληπτό ότι η ανάδειξη των ψυχωσικών συμπτωμάτων στα πλαίσια της κατάθλιψης σαν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη διπολικής διαταραχής συνεισφέρει στην έγκαιρη και σωστή διάγνωση καθώς και καλύτερη πρόγνωση των ασθενών (Baethge et al., 2003; Baldessarini et al., 2010; Baldessarini et al., 2007; Goodwin, 2012; Hirschfeld et al., 2003; Perlis et al., 2010; Rosa et al., 2010; Valentí et al., 2012).

Έχει ενδιαφέρον ότι μεταξύ των 13 μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση οι περισσότερες (11) έχουν σημειακό εκτιμητή (Risk Ratio, RR), μεγαλύτερο της μονάδας, το οποίο υποδηλώνει ότι η ύπαρξη ψυχωσικών συμπτωμάτων αποτελεί παράγοντα κινδύνου για μετάπτωση σε

διπολική διαταραχή, ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι στατιστική σημαντικότητα βρέθηκε περίπου στις μισές μελέτες (6 στις 13).

Δυο μελέτες είχαν σημειακό εκτιμητή (RR) μικρότερο της μονάδας, αν και σε επίπεδο μη στατιστικά σημαντικό (Flint et al. 1998 ; Nakamura et al. 2014). Η μελέτη των Flint και συν. (1998) περιελάμβανε μόνο ηλικιωμένους ασθενείς με ψυχωσική (N=19) και μη ψυχωσική κατάθλιψη (N=68), οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για δυο έτη, ενώ για να συμμετάσχουν στη μελέτη θα έπρεπε να πληρούν μια σειρά κριτηρίων, όπως το να έχουν ανταποκριθεί στην αντικαταθλιπτική θεραπεία (φαρμακευτική αγωγή ή/και ECT για την ομάδα των ασθενών με ψυχωσική κατάθλιψη). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, η πιθανότητα μετάπτωσης σε διπολική διαταραχή είναι μειωμένη σε μεγαλύτερες ηλικίες. Τα δε αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, πέρα από το ότι είναι μη στατιστικώς σημαντικά πρέπει να κριθούν με επιπλέον επιφύλαξη, εξαιτίας του μικρού δείγματος της ομάδας των ασθενών με ψυχωσική κατάθλιψη, αλλά και των ατόμων που μετέπεσαν σε διπολική διαταραχή (2 ασθενείς με μη ψυχωσική κατάθλιψη).

Η μελέτη των Nakamura και συν. (2014) βασίστηκε στην ανασκόπηση των ιατρικών φακέλων ασθενών που είχαν νοσηλευτεί λόγω κατάθλιψης στην ψυχιατρική κλινική και περιελάμβανε μόνο όσους είχαν λάβει διάγνωση σοβαρού καταθλιπτικού επεισοδίου (στα πλαίσια ή μη υποτροπιάζουσας καταθλιπτικής διαταραχής) με βάση το ICD-10. Συνεπώς, είναι πιθανό ότι αυτή η επιλογή των συγγραφέων επηρέασε την ανάδυση διαφορών μεταξύ ατόμων με ψυχωσική κατάθλιψη ή μη. Επιπρόσθετα, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει ότι στην παρούσα μετα-ανάλυση η εκτίμηση του κινδύνου των ατόμων με ψυχωσική κατάθλιψη για μετάπτωση σε διπολική διαταραχή θα ήταν χαμηλότερη αν συγκρίνονταν με ασθενείς που παρουσίαζαν ίδιας βαρύτητας κατάθλιψη. Οι υπόλοιπες μελέτες της μετα-ανάλυσης δεν είχαν ως κριτήριο εισαγωγής τη βαρύτητα της κατάθλιψη, κατά συνέπεια η σύγκριση των ασθενών με ψυχωσική κατάθλιψη (η οποία θεωρείται σοβαρής βαρύτητας) γίνεται με ασθενείς με κατάθλιψη οποιασδήποτε βαρύτητας. Σημειώνεται ωστόσο, ότι οι Goldberg και συν. (2001) στην προσπάθειά τους να ερμηνεύσουν εύρημα της ερευνάς τους, και ειδικότερα το

γεγονός ότι κατά τη 15-ετή παρακολούθηση ασθενών με μέση ηλικία τα 23 έτη, ο κίνδυνος για μετάπτωση σε διπολική διαταραχή δεν φάνηκε να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου από την έναρξη της νόσου [εύρημα αντίθετο με άλλες σχετικές μελέτες που δείχνουν ότι ο κίνδυνος αυτός είναι πιο έντονος τα πρώτα χρόνια (Kessing et al. 2017)], ανέφεραν ότι αυτό μπορεί να οφειλόταν στο γεγονός ότι το δείγμα της μελέτης τους συνιστούσαν νοσηλευόμενοι ασθενείς και άρα σοβαρότερης καταθλιπτικής βαρύτητας.

Σχετικά με τη διερεύνηση της μετάπτωσης σε διπολική διαταραχή υπάρχουν δύο δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις (Kessing et al., 2017; Ratheesh et al., 2017). Η μελέτη των Kessing και συν.(2017) διερεύνησε τους παράγοντες που σχετίζονται με μετάπτωση σε διπολική διαταραχή μεταξύ ασθενών με μονοπολική κατάθλιψη με βάση τα αποτελέσματα μόνο των ερευνών εκείνων που είχαν χρησιμοποιήσει ανάλυση επιβίωσης. Η διερεύνηση της επίδρασης των ψυχωσικών συμπτωμάτων δεν αποτελούσε κύριο στόχο της μελέτης με αποτέλεσμα η αναφορά σε αυτά να είναι σχετικά σύντομη και περιγραφική, ενώ δεν παρουσιάζεται η μετα-ανάλυσή τους. Σύμφωνα ωστόσο με τα συμπεράσματα των συγγραφέων αυτά δεν συνδέονται με μετάπτωση σε διπολικότητα.

Στο άρθρο της μετα-ανάλυσης των Ratheesh και συν. (2017) επίσης διερευνήθηκε η μετάπτωση από μονοπολική κατάθλιψη σε διπολική διαταραχή, ενώ μεταξύ των παραγόντων που διερευνήθηκαν ήταν και η ύπαρξη ψυχωσικής συμπτωματολογίας. Οι συγγραφείς έθεσαν κάποιους περιορισμούς ως προς την εισαγωγή μελετών (πχ απέκλεισαν τις έρευνες που μελετούσαν αποκλειστικά ηλικιωμένους, τις μελέτες που αντλούσαν στοιχεία από ηλεκτρονικά εθνικά μητρώα κλπ), ενώ δεν είναι ξεκάθαροι οι λόγοι που αποκλείστηκαν από τη μετα-ανάλυση για την επίδραση των ψυχωσικών συμπτωμάτων της κατάθλιψης άρθρα τα οποία έχουν συμπεριληφθεί σε άλλες επιμέρους μετα-αναλύσεις της εργασίας τους (πχ Holma και συν., 2008). Στη μετα-ανάλυση που αφορά στην επίδραση της ψυχωσικής κατάθλιψης συμπεριέλαβαν συνολικά 4 μελέτες (Akiskal et al., 1983; Coryell et al., 1995; Goldberg et al., 2001; Johnson et al., 1991; Strober and Carlson, 1982) καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι άτομα με ψυχωσική κατάθλιψη έχουν περίπου 4,76 φορές

υψηλότερη πιθανότητα να αναπτύξουν διπολική διαταραχή σε σχέση με τους ασθενείς με κατάθλιψη, χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα.

Πραγματοποιήθηκαν επίσης στα πλαίσια της μελέτης επιμέρους μετα-αναλύσεις για τη διερεύνηση της επίδρασης των ψυχωσικών συμπτωμάτων στους καταθλιπτικούς ασθενείς όσον αφορά στην ανάπτυξη διπολικής διαταραχής τύπου I και τύπου II. Παρότι ο αριθμός των μελετών είναι σχετικά μικρός [ειδικότερα 5 μελέτες για τη διπολική διαταραχή τύπου I μετά την αφαίρεση της μελέτης των Akiskal και συν. (1983) η οποία ήταν αρκετά επιδραστική όσον αφορά στη συνοπτική εκτίμηση και αύξανε την ετερογένεια και 3 μελέτες για τη διπολική διαταραχή τύπου II] τα αποτελέσματα έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον και φανερώνουν τη σημασία της καλής παρακολούθησης ατόμων με ψυχωσική κατάθλιψη.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτών των μετα-αναλύσεων βρέθηκε ότι για τους ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη σε σύγκριση με τους ασθενείς με κατάθλιψη χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα ο κίνδυνος ανάπτυξης διπολικής διαταραχής τύπου I είναι περίπου 5,17 φορές υψηλότερος, ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης διπολικής διαταραχής τύπου II είναι περίπου 1,81 φορές υψηλότερος. Έρευνες που έχουν εξετάσει ξεχωριστά τη μετάπτωση σε διπολική διαταραχή τύπου I και II, έχουν δείξει ότι οι προγνωστικοί παράγοντες σε ένα βαθμό διαφέρουν μεταξύ τους. Ειδικότερα, όσον αφορά στη διπολική διαταραχή τύπου I, μεταξύ των προγνωστικών παραγόντων βρίσκονται το φύλο (οι άνδρες έχουν υψηλότερο κίνδυνο), η ύπαρξη ψυχωσικών συμπτωμάτων, η βαρύτητα και οξύτητα των συμπτωμάτων και η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού (ιδίως διπολικής διαταραχής τύπου I). Αναφορικά με τη διπολική διαταραχή τύπου II οι παράγοντες που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο μετάπτωσης είναι το φύλο (οι γυναίκες έχουν υψηλότερο κίνδυνο), η μικρότερη ηλικία, η ηλικία έναρξης της νόσου (πρώιμη ή όψιμη έναρξη), τα μικρότερα διαστήματα νορμοθυμίας και ψυχικής ευεξίας (wellness) μεταξύ των καταθλιπτικών επεισοδίων, τα άτυπα ή μεικτά καταθλιπτικά συμπτώματα, η μη σταθερή διάθεση, καθώς και η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού (ιδίως διπολικής

διαταραχής τύπου II) (Akiskal et al., 1995; Angst et al., 2005; Baldassano et al., 2005; Benazzi, 2007; Benazzi and Akiskal, 2005; Coryell et al., 1995; Fiedorowicz et al., 2011; Holma et al., 2008).

Σε αυτό το σημείο χρειάζεται να αναφερθούν ορισμένοι περιορισμοί της παρούσας μελέτης, μεταξύ των οποίων ήταν η αναζήτηση σχετικών άρθρων μόνο στην αγγλική βιβλιογραφία, καθώς και η συμπερίληψη μελετών που πραγματοποιήθηκαν σε διαφορετικές χρονικές περιόδους με χρήση διαφορετικών ταξινομικών συστημάτων. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν, στην πλειονότητά τους παρείχαν λίγες πληροφορίες σχετικά με τα χαρακτηριστικά των ασθενών με ψυχωσική ή μη ψυχωσική κατάθλιψη με αποτέλεσμα να μην μπορούν να συνυπολογιστούν στη μετα-ανάλυση. Παράλληλα, ήταν σχετικά μικρός ο αριθμός των μελετών που διερευνούσαν ξεχωριστά τη μετάπτωση σε διπολική διαταραχή τύπου I και τύπου II.

Συμπερασματικά, η παρούσα εργασία έδειξε ότι η ύπαρξη ψυχωσικών συμπτωμάτων στην μονοπολική κατάθλιψη είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μετάπτωση σε διπολική διαταραχή, τόσο τύπου I όσο και τύπου II. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν τη σημασία της σωστής διάγνωσης, παρακολούθησης και θεραπείας των ατόμων με ψυχωσική κατάθλιψη, ιδίως αυτών με νεαρότερη ηλικία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνηθεί, μέσω συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης, κατά πόσον οι ασθενείς με μονοπολική κατάθλιψη με ψυχωσικά συμπτώματα και με μονοπολική κατάθλιψη χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα διαφέρουν ως προς τον κίνδυνο μετάπτωσης σε διπολική διαταραχή (bipolar switch). Επίσης, καθώς η μετάπτωση σε Διπολική Διαταραχή αφορά τη μετάπτωση σε Διπολική Διαταραχή τύπου I και τύπου II (ανάλογα με το αν εμφανιστεί μανιακό ή υπομανιακό επεισόδιο αντίστοιχα στην πορεία της νόσου), εξετάζεται και ξεχωριστά για κάθε τύπο η πιθανή επίδραση της παρουσίας ψυχωσικών συμπτωμάτων.

Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων (Pubmed, Scopus), καθώς και σε βάσεις δεδομένων της λεγόμενης «γκρίζας βιβλιογραφίας» για την ανεύρεση μελετών που διερευνούσαν την μετάπτωση σε διπολική διαταραχή μεταξύ των ασθενών με μονοπολική κατάθλιψη με και χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα και στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε η ποσοτική σύνθεση των δεδομένων που αντλήθηκαν με μετα-ανάλυση.

Αποτελέσματα: Συνολικά εντοπίστηκαν 16 μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής, ωστόσο λόγω ετερογένειας, στη βασική μετα-ανάλυση που αφορά σε ενήλικο ή μεικτό πληθυσμό τελικά συμπεριλήφθηκαν 13 μελέτες με συνολικό δείγμα 72.574 ασθενείς με κατάθλιψη, μεταξύ των οποίων 3.482 ασθενείς με μετάπτωση σε διπολική διαταραχή. Οι ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη παρουσίαζαν υψηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν διπολική διαταραχή σε σύγκριση με τους ασθενείς με κατάθλιψη χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα. Ο συνοπτικός εκτιμητής και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης [Risk Ratio (95% Confidence Interval): RR(95% C.I.)] με βάση το μοντέλο των σταθερών επιδράσεων ήταν 1,78 [(1,61 – 1,98), $p < 0,001$], ενώ με βάση το μοντέλο των τυχαίων επιδράσεων ήταν 1,82 [(1,64 – 2,02), $p < 0,001$], ενώ δεν βρέθηκε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών ($I^2 = 0,0\%$, 95%CI: 0%-57%, $p = 0,730$). Όσον αφορά στις επιμέρους μετα-αναλύσεις που πραγματοποιήθηκαν για τη διερεύνηση της επίδρασης των ψυχωσικών συμπτωμάτων στην ανάπτυξη

διπολικής διαταραχής τύπου I και τύπου II, βρέθηκε ότι για τους ασθενείς με ψυχωσική κατάθλιψη σε σύγκριση με τους ασθενείς με κατάθλιψη χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα ο κίνδυνος ανάπτυξης διπολικής διαταραχής τύπου I είναι περίπου 5,17 φορές [(3,01 -8,89), $p<0,001$] με βάση το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων)] υψηλότερος, ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης διπολικής διαταραχής τύπου II είναι περίπου 1,81 φορές [(1,16 – 2,84), $p=0,009$] υψηλότερος.

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η ύπαρξη ψυχωσικών συμπτωμάτων στην μονοπολική κατάθλιψη είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για μετάπτωση σε διπολική διαταραχή, τόσο τύπου I όσο και τύπου II. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν τη σημασία της σωστής διάγνωσης, παρακολούθησης και θεραπείας των ατόμων με ψυχωσική κατάθλιψη, ιδίως αυτών με νεαρότερη ηλικία.

ABSTRACT

Objective: This study aimed to investigate, through systematic review and meta-analysis, whether patients with unipolar depression with psychotic symptoms (PMD) differ from patients with unipolar depression without psychotic symptoms (non-PMD) regarding bipolar switch risk. In addition, since the conversion to Bipolar Disorder (BD) refers to the conversion to BD Type I or Type II (depending on whether a manic or hypomanic episode occurs, respectively), the possible impact of psychotic symptoms' presence is considered separately for each BD Type.

Method: A systematic search was conducted in electronic databases (Pubmed, Scopus), and “gray literature” for all studies providing data on bipolar switch in PMD compared to non-PMD, and the findings were then subjected to meta-analysis.

Results: A total of 16 studies met the inclusion criteria, however due to heterogeneity issues, the basic meta-analysis included 13 studies with a total sample of 72,574 patients with unipolar depression, of whom 3,482 patients converted to bipolar disorder. Patients with PMD presented a higher risk of developing bipolar disorder than patients with non-PMD with fixed-effect pooled Risk Ratio [(95% Confidence Interval), RR (95%CI)]: 1.78 [(1.61 - 1.98), $p < 0.001$], and random-effect pooled RR 1.82 [(1.64 - 2.02), $p < 0.001$], while no significant heterogeneity was found among the studies ($I^2 = 0.0\%$, 95%CI: 0% -57%, $p = 0.730$). Regarding the separate meta-analyses conducted to investigate the effect of psychotic symptoms on the development of BP Type I and Type II bipolar disorder, it emerged that patients with PMD compared to non PMD experienced a 5.17-fold higher risk [(3.01 -8.89), $p < 0.001$, random effects model] for conversion to BP Type I and a 1.81-fold higher risk [(1.16 - 2.84), $p = 0.009$] for conversion to BP Type II.

Conclusion: This study showed that the presence of psychotic symptoms in unipolar depression is an important risk factor for conversion to bipolar disorder, both of Type I and Type II. These findings

highlight the importance of accurate diagnosis, follow-up and treatment of patients with psychotic depression, especially those of a younger age.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Akiskal, H.S., Maser, J.D., Zeller, P.J., Endicott, J., Coryell, W., Keller, M., Warshaw, M., Clayton, P., Goodwin, F., 1995. Switching from 'Unipolar' to Bipolar II: An 11-Year Prospective Study of Clinical and Temperamental Predictors in 559 Patients. *Archives of General Psychiatry* 52, 114-123.
- Akiskal, H.S., Walker, P., Puzantian, V.R., King, D., Rosenthal, T.L., Dranon, M., 1983. Bipolar outcome in the course of depressive illness. Phenomenologic, familial, and pharmacologic predictors. *Journal of Affective Disorders* 5, 115-128.
- Angst, J., Sellaro, R., Stassen, H.H., Gamma, A., 2005. Diagnostic conversion from depression to bipolar disorders: Results of a long-term prospective study of hospital admissions. *Journal of Affective Disorders* 84, 149-157.
- Aronson, T.A., Shukla, S., Hoff, A., Cook, B., 1988. Proposed delusional depression subtypes: preliminary evidence from a retrospective study of phenomenology and treatment course. *Journal of Affective Disorders* 14, 69-74.
- Baethge, C., Tondo, L., Bratti, I.M., Bschor, T., Bauer, M., Viguera, A.C., Baldessarini, R.J., 2003. Prophylaxis Latency and Outcome in Bipolar Disorders. *Canadian Journal of Psychiatry* 48, 449-457.
- Baldassano, C.F., Marangell, L.B., Gyulai, L., Ghaemi, S.N., Joffe, H., Kim, D.R., Sagduyu, K., Truman, C.J., Wisniewski, S.R., Sachs, G.S., Cohen, L.S., 2005. Gender differences in bipolar disorder: Retrospective data from the first 500 STEP-BD participants. *Bipolar Disorders* 7, 465-470.

- Baldessarini, R.J., Salvatore, P., Khalsa, H.K., Gebre-Medhin, P., Imaz, H., González-Pinto, A., Perez, J., Cruz, N., Maggini, C., Tohen, M., 2010. Morbidity in 303 first-episode bipolar I disorder patients. *Bipolar Disorders* 12, 264-270.
- Baldessarini, R.J., Tondo, L., Baethge, C.J., Lepri, B., Bratti, I.M., 2007. Effects of treatment latency on response to maintenance treatment in manic-depressive disorders. *Bipolar Disorders* 9, 386-393.
- Baldwin, P., Browne, D., Scully, P.J., Quinn, J.F., Morgan, M.G., Kinsella, A., Owens, J.M., Russell, V., O'Callaghan, E., Waddington, J.L., 2005. Epidemiology of first-episode psychosis: Illustrating the challenges across diagnostic boundaries through the Cavan-Monaghan study at 8 years. *Schizophrenia Bulletin* 31, 624-638.
- Baldwin, R.C., Jolley, D.J., 1986. The prognosis of depression in old age. *British Journal of Psychiatry* 149, 574-583.
- Benazzi, F., 2006. Symptoms of depression as possible markers of bipolar II disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 30, 471-477.
- Benazzi, F., 2007. Bipolar disorder-focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet* 369, 935-945.
- Benazzi, F., Akiskal, H.S., 2005. A downscaled practical measure of mood lability as a screening tool for bipolar II. *Journal of Affective Disorders* 84, 225-232.
- Bukh, J.D., Andersen, P.K., Kessing, L.V., 2016. Rates and predictors of remission, recurrence and conversion to bipolar disorder after the first lifetime episode of depression-a prospective 5-year follow-up study. *Psychological Medicine* 46, 1151-1161.
- Coryell, W., 1996. Psychotic depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 57, 27-31.
- Coryell, W., Endicott, J., Maser, J.D., Keller, M.B., Leon, A.C., Akiskal, H.S., 1995. Long-term stability of polarity distinctions in the affective disorders. *The American journal of psychiatry* 152, 385-390.

- Coryell, W., Keller, M., Lavori, P., Endicott, J., 1990. Affective Syndromes, Psychotic Features, and Prognosis: II. Mania. *Archives of General Psychiatry* 47, 658-662.
- Coryell, W., Pfohl, B., Zimmerman, M., 1984. The clinical and neuroendocrine features of psychotic depression. *Journal of Nervous and Mental Disease* 172, 521-528.
- Coryell, W., Tsuang, M.T., 1982. Primary Unipolar Depression and the Prognostic Importance of Delusions. *Archives of General Psychiatry* 39, 1181-1184.
- Coryell, W., Winokur, G., Shea, T., Maser, J.D., Endicott, J., Akiskal, H.S., 1994. The long-term stability of depressive subtypes. *The American journal of psychiatry* 151, 199-204.
- Csikszentmihalyi, M., 2020. Adolescence. *Encyclopædia Britannica*, inc.
- DerSimonian, R., Laird, N., 2015. Meta-analysis in clinical trials revisited. *Contemporary Clinical Trials* 45, 139-145.
- Fennig, S., Bromet, E.J., Karant, M.T., Ram, R., Jandorf, L., 1996. Mood-congruent versus mood-incongruent psychotic symptoms in first-admission patients with affective disorder. *Journal of Affective Disorders* 37, 23-29.
- Fiedorowicz, J.G., Endicott, J., Leon, A.C., Solomon, D.A., Keller, M.B., Coryell, W.H., 2011. Subthreshold hypomanic symptoms in progression from unipolar major depression to bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 168, 40-48.
- Flint, A.J., Rifat, S.L., 1998. Two-year outcome of psychotic depression in late life. *The American journal of psychiatry* 155, 178-183.
- Fredriksen, K.J., Schoeyen, H.K., Johannessen, J.O., Walby, F.A., Davidson, L., Schaufel, M.A., 2017. Psychotic Depression and Suicidal Behavior. *Psychiatry (New York)* 80, 17-29.
- Goes, F.S., Zandi, P.P., Miao, K., McMahon, F.J., Steele, J., Willour, V.L., MacKinnon, D.F., Mondimore, F.M., Schweizer, B., Nurnberger Jr, J.I., Rice, J.P., Scheftner, W., Coryell, W., Berrettini, W.H., Kelsoe, J.R., Byerley, W., Murphy, D.L., Gershon, E.S., DePaulo Jr, J.R., McInnis, M.G., Potash, J.B., 2007. Mood-incongruent psychotic features in bipolar

disorder: Familial aggregation and suggestive linkage to 2p11-q14 and 13q21-33. *American Journal of Psychiatry* 164, 236-247.

- Goldberg, J.F., Harrow, M., Whiteside, J.E., 2001. Risk for bipolar illness in patients initially hospitalized for unipolar depression. *The American journal of psychiatry* 158, 1265-1270.
- Goodwin, G.M., 2012. Bipolar depression and treatment with antidepressants. *British Journal of Psychiatry* 200, 5-6.
- Gournellis, R., Lykouras, L., 2006. Psychotic (delusional) major depression in the elderly: A review. *Current Psychiatry Reviews* 2, 235-244.
- Gournellis, R., Oulis, P., Howard, R., 2014. Psychotic major depression in older people: A systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 29, 784-796.
- Gournellis, R., Tournikioti, K., Touloumi, G., Thomadakis, C., Michalopoulou, P.G., Christodoulou, C., Papadopoulou, A., Douzenis, A., 2018a. Psychotic (delusional) depression and suicidal attempts: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 137, 18-29.
- Gournellis, R., Tournikioti, K., Touloumi, G., Thomadakis, C., Michalopoulou, P.G., Michopoulos, I., Christodoulou, C., Papadopoulou, A., Douzenis, A., 2018b. Psychotic (delusional) depression and completed suicide: a systematic review and meta-analysis. *Annals of General Psychiatry* 17.
- Harrow, M., Grossman, L.S., Herbener, E.S., Davies, E.W., 2000. Ten-year outcome: Patients with schizoaffective disorders, schizophrenia, affective disorders and mood-incongruent psychotic symptoms. *British Journal of Psychiatry* 177, 421-426.
- Higgins, J.P.T., Thompson, S.G., 2002. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine* 21, 1539-1558.
- Hirschfeld, R.M.A., Lewis, L., Vornik, L.A., 2003. Perceptions and impact of bipolar disorder: How far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive

- Association 2000 Survey of individuals with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 64, 161-174.
- Hirschfeld, R.M.A., Vornik, L.A., 2005. Bipolar disorder - Costs and comorbidity. *American Journal of Managed Care* 11, S85-S90.
- Holma, K.M., Melartin, T.K., Holma, I.A.K., Isometsä, E.T., 2008. Predictors for switch from unipolar major depressive disorder to bipolar disorder type I or II: A 5-year prospective study. *Journal of Clinical Psychiatry* 69, 1267-1275.
- Holmskov, J., Licht, R.W., Andersen, K., Bjerregaard Stage, T., Mørkeberg Nilsson, F., Bjerregaard Stage, K., Valentin, J.B., Bech, P., Ernst Nielsen, R., 2017. Diagnostic conversion to bipolar disorder in unipolar depressed patients participating in trials on antidepressants. *European Psychiatry* 40, 76-81.
- Inoue, T., Inagaki, Y., Kimura, T., Shirakawa, O., 2015. Prevalence and predictors of bipolar disorders in patients with a major depressive episode: The Japanese epidemiological trial with latest measure of bipolar disorder (JET-LMBP). *Journal of Affective Disorders* 174, 535-541.
- Jäger, M., Bottlender, R., Strauss, A., Möller, H.J., 2005. Fifteen-year follow-up of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition depressive disorders: The prognostic significance of psychotic features. *Comprehensive Psychiatry* 46, 322-327.
- James, A., Wotton, C.J., Duffy, A., Hoang, U., Goldacre, M., 2015. Conversion from depression to bipolar disorder in a cohort of young people in England, 1999-2011: A national record linkage study. *Journal of Affective Disorders* 185, 123-128.
- Johnson, J., Horwath, E., Weissman, M.M., 1991. The Validity of Major Depression With Psychotic Features Based on a Community Study. *Archives of General Psychiatry* 48, 1075-1081.
- Kessing, L.V., 1999. The effect of the first manic episode in affective disorder: A case register study of hospitalised episodes. *Journal of Affective Disorders* 53, 233-239.

- Kessing, L.V., Willer, I., Andersen, P.K., Bukh, J.D., 2017. Rate and predictors of conversion from unipolar to bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disorders* 19, 324-335.
- Kim, H., Kim, Y., Baek, J.H., Fava, M., Mischoulon, D., Nierenberg, A.A., Choi, K.W., Na, E.J., Shin, M.H., Jeon, H.J., 2020. Predictive factors of diagnostic conversion from major depressive disorder to bipolar disorder in young adults ages 19–34: A nationwide population study in South Korea. *Journal of Affective Disorders* 265, 52-58.
- Lykouras, L., Christodoulou, G.N., Malliaras, D., Stefanis, C., 1994. The prognostic importance of delusions in depression: a 6-year prospective follow-up study. *Journal of Affective Disorders* 32, 233-238.
- Lykouras, L., Gournellis, R., 2009. Psychotic (delusional) major depression: New vistas. *Current Psychiatry Reviews* 5, 1-28.
- Maj, M., Pirozzi, R., Magliano, L., Fiorillo, A., Bartoli, L., 2007. Phenomenology and prognostic significance of delusions in major depressive disorder: A 10-year prospective follow-up study. *Journal of Clinical Psychiatry* 68, 1411-1417.
- Mitchell, P.B., Wilhelm, K., Parker, G., Austin, M.P., Rutgers, P., Malhi, G.S., 2001. The clinical features of bipolar depression: A comparison with matched major depressive disorder patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 62, 212-216.
- Musliner, K.L., Østergaard, S.D., 2018. Patterns and predictors of conversion to bipolar disorder in 91 587 individuals diagnosed with unipolar depression. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 137, 422-432.
- Nakamura, K., Iga, J., Matsumoto, N., Ohmori, T., 2015. Risk of bipolar disorder and psychotic features in patients initially hospitalised with severe depression. *Acta Neuropsychiatrica* 27, 113-118.

- Naz, B., Craig, T.J., Bromet, E.J., Finch, S.J., Fochtmann, L.J., Carlson, G.A., 2007. Remission and relapse after the first hospital admission in psychotic depression: A 4-year naturalistic follow-up. *Psychological Medicine* 37, 1173-1181.
- Ohayon, M.M., Schatzberg, A.F., 2002. Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population. *American Journal of Psychiatry* 159, 1855-1861.
- Østergaard, S.D., Rothschild, A.J., Uggerby, P., Munk-Jørgensen, P., Bech, P., Mors, O., 2012. Considerations on the ICD-11 classification of psychotic depression. *Psychotherapy and Psychosomatics* 81, 135-144.
- Østergaard, S.D., Straszek, S., Petrides, G., Skadhede, S., Jensen, S.O.W., Munk-Jørgensen, P., Nielsen, J., 2014. Risk factors for conversion from unipolar psychotic depression to bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 16, 180-189.
- Østergaard, S.D., Waltoft, B.L., Mortensen, P.B., Mors, O., 2013. Environmental and familial risk factors for psychotic and non-psychotic severe depression. *Journal of Affective Disorders* 147, 232-240.
- Othmer, E., DeSouza, C.M., Penick, E.C., Nickel, E.J., Hunter, E.E., Othmer, S.C., Powell, B.J., Hall, S.B., 2007. Indicators of mania in depressed outpatients: A retrospective analysis of data from the Kansas 1500 study. *Journal of Clinical Psychiatry* 68, 47-51.
- Perlis, R.H., Ostacher, M.J., Goldberg, J.F., Miklowitz, D.J., Friedman, E., Calabrese, J., Thase, M.E., Sachs, G.S., 2010. Transition to mania during treatment of bipolar depression. *Neuropsychopharmacology* 35, 2545-2552.
- Prusoff, B.A., Weissman, M.M., Merikangas, K.R., Leckman, J.F., Harding, P.S., 1984. Psychiatric illness in relatives of probands with delusional depression. *Psychopharmacology Bulletin* 20, 358-361.
- Ratheesh, A., Davey, C., Hetrick, S., Alvarez-Jimenez, M., Voutier, C., Bechdolf, A., McGorry, P.D., Scott, J., Berk, M., Cotton, S.M., 2017. A systematic review and meta-analysis of

prospective transition from major depression to bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 135, 273-284.

Rosa, A.R., Reinares, M., Michalak, E.E., Bonnin, C.M., Sole, B., Franco, C., Comes, M., Torrent, C., Kapczinski, F., Vieta, E., 2010. Functional impairment and disability across mood states in bipolar disorder. *Value in Health* 13, 984-988.

Rothschild, A.J., 2013. Challenges in the treatment of major depressive disorder with psychotic features. *Schizophrenia Bulletin* 39, 787-796.

Rothschild, A.J., Winer, J., Flint, A.J., Mulsant, B.H., Whyte, E.M., Heo, M., Fratoni, S., Gabriele, M., Kasapinovic, S., Meyers, B.S., 2008. Missed diagnosis of psychotic depression at 4 academic medical centers. *Journal of Clinical Psychiatry* 69, 1293-1296.

Schatzberg, A.F., Rothschild, A.J., 1992. Psychotic (delusional) major depression: Should it be included as a distinct syndrome in DSM-IV? *American Journal of Psychiatry* 149, 733-745.

Serretti, A., Mandelli, L., Lattuada, E., Cusin, C., Smeraldi, E., 2002. Clinical and demographic features of mood disorder subtypes. *Psychiatry Research* 112, 195-210.

Strober, M., Carlson, G., 1982. Bipolar Illness in Adolescents With Major Depression: Clinical, Genetic, and Psychopharmacologic Predictors in a Three-to Four-Year Prospective Follow-up Investigation. *Archives of General Psychiatry* 39, 549-555.

Strober, M., Lampert, C., Schmidt, S., Morrell, W., 1993. The course of major depressive disorder in adolescents: I. Recovery and risk of manic switching in a follow-up of psychotic and nonpsychotic subtypes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 32, 34-42.

Takeshima, M., Kitamura, T., Kitamura, M., Kidani, T., Tochimoto, S.i., Muramori, F., Kosaka, K., Hasegawa, M., Ueno, K., Hamahara, S., Kurata, K., 2008. Impact of depressive mixed state in an emergency psychiatry setting: A marker of bipolar disorder and a possible risk factor for emergency hospitalization. *Journal of Affective Disorders* 111, 52-60.

- Takeshima, M., Oka, T., 2013. A comprehensive analysis of features that suggest bipolarity in patients with a major depressive episode: Which is the best combination to predict soft bipolarity diagnosis? *Journal of Affective Disorders* 147, 150-155.
- Tondo, L., Visioli, C., Preti, A., Baldessarini, R.J., 2014. Bipolar disorders following initial depression: Modeling predictive clinical factors. *Journal of Affective Disorders* 167, 44-49.
- Tsuang, D., Coryell, W., 1993. An 8-year follow-up of patients with DSM-III-R psychotic depression, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 150, 1182-1188.
- Valentí, M., Pacchiarotti, I., Bonnín, C.M., Rosa, A.R., Popovic, D., Nivoli, A.M.A., Goikolea, J.M., Murru, A., Undurruga, J., Colom, F., Vieta, E., 2012. Risk factors for antidepressant-related switch to mania. *Journal of Clinical Psychiatry* 73, e271-e276.
- Vythilingam, M., Chen, J., Bremner, J.D., Mazure, C.M., Maciejewski, P.K., Nelson, J.C., 2003. Psychotic depression and mortality. *The American journal of psychiatry* 160, 574-576.
- Weissman, M.M., Prusoff, B.A., Merikangas, K.R., 1984. Is delusional depression related to bipolar disorder? *American Journal of Psychiatry* 141, 892-883.
- Weissman, M.M., Warner, V., John, K., Prusoff, B.A., Merikangas, K.R., Wickramaratne, P., Davis Gammon, G., 1988. Delusional depression and bipolar spectrum: Evidence for a possible association from a family study of children. *Neuropsychopharmacology* 1, 257-264.