

**ΠΜΣ Κλινική Νευροψυχολογία - Νοητικές Νευροεπιστήμες
(MSc in Clinical Neuropsychology - Cognitive Neuroscience)**

Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Νοητική Ευελιξία στην Διπολική Διαταραχή:

Η επίδραση κλινικοδημογραφικών και φαρμακολογικών παραγόντων

Της: Πανταζοπούλου Σταυρούλας

Επιστημονική επίβλεψη: Φερεντίνος Παναγιώτης

Τριμελής

Επιτροπή : Σμυρνής Νικόλαος (Επιβλέπων), Ζαλώνης Ιωάννης, Παπαγεωργίου Σωκράτης

Ακαδημαϊκό έτος 2021-2022

Ευχαριστίες:

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Φερεντίνο Παναγιώτη, για την πολύτιμη καθοδήγηση του προκειμένου να ολοκληρωθεί η συγκεκριμένη διπλωματική εργασία. Στην διεξαγωγή της έρευνας και την συλλογή του δείγματος συνέβαλλαν καθοριστικά οι: Κωσταντίνος Δαφνάς, Κωσταντίνος Καμπούρης (νευροψυχολόγοι) μέσω της χορήγησης της συστοιχίας CANTAB, καθώς και η Ευγενία Πορίχη (Ψυχολόγος) που συμμετείχε στην κλινική και ψυχομετρική αξιολόγηση. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Νικόλαο Σμυρνή και τα υπόλοιπα μέλη της επιτροπής του παρόντος Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών που έδωσαν την ευκαιρία να υλοποιηθεί αυτή η εργασία.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	3
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
2. ΜΕΘΟΔΟΣ.....	12
2.1. ΕΠΙΛΟΓΗ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ.....	12
2.1.1. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ.....	12
2.1.2. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ.....	13
2.2. ΕΡΓΑΛΕΙΑ/ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ.....	13
2.2.1. ΔΙΑΓΝΩΣΗ.....	13
2.2.2. ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ.....	15
2.3. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ.....	17
2.4. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	18
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	20
3.1. ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	21
3.2. ΣΥΓΚΡΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΜΑΡΤΥΡΩΝ.....	23
3.3. ΜΟΝΟΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ.....	27
3.3.1. ΑΡΙΘΜΟΣ ΛΑΘΩΝ.....	27
3.3.2. ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΟΚΙΜΩΝ.....	30
3.3.3. ΑΡΙΘΜΟΣ ΣΤΑΔΙΩΝ.....	32
3.3.4. ΕΚΒΑΣΕΙΣ ΧΡΟΝΟΥ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ.....	34
3.4. ΠΟΛΥΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ.....	39
3.4.1. ΑΡΙΘΜΟΣ ΛΑΘΩΝ.....	39
3.4.2. ΑΡΙΘΜΟΣ ΔΟΚΙΜΩΝ.....	40
3.4.3. ΕΚΒΑΣΕΙΣ ΧΡΟΝΟΥ ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ.....	42
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	45
4.1.ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΥΓΙΩΝ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΩΝ	
ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΩΝ.....	46
4.2.ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΜΟΝΟΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ.....	46
4.2.1.ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	47
4.2.2.ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	47
4.3.ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΠΟΛΥΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ.....	48
4.3.1.ΠΟΛΙΚΟΤΗΤΑ 1 ^{ΟΥ} ΕΠΕΙΣΟΔΙΟΥ.....	49
4.3.2.ΑΡΙΘΜΟΣ ΥΠΕΡΘΥΜΙΚΩΝ ΕΠΕΙΣΟΔΙΩΝ.....	49
4.3.3.ΥΠΟΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΑ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ.....	50
4.3.4. ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ.....	50
4.4. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ / ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	51
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	51
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ.....	53

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Στην διεθνή βιβλιογραφία παραμένει ακόμη ασαφές αν η νοητική ευελιξία επηρεάζεται αρνητικά στην Διπολική Διαταραχή (ΔΔ). Σύγχρονες μετααναλύσεις έχουν υποδείξει την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης της προβλεπτικής επίδρασης δημογραφικών, κλινικών και φαρμακολογικών παραγόντων ως προς την συγκεκριμένη λειτουργία, καθώς φαίνεται να συμβάλουν καθοριστικά στην πρόγνωση της πορείας των επιτελικών λειτουργιών στη νόσο.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν να μελετήσει τις διαφορές επίδοσης μεταξύ υγιών συμμετεχόντων και ασθενών με ΔΔ, ως προς την νοητική ευελιξία. Οι διενεργηθείσες αναλύσεις περιέλαβαν και την μελέτη του χρόνου απόκρισης, καθώς δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς. Επιπροσθέτως, εξετάστηκαν οι πιθανές προβλεπτικές επιδράσεις κλινικοδημογραφικών και φαρμακολογικών παραγόντων ως προς την επίδοση των ασθενών στην νοητική ευελιξία.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Στην μελέτη συμμετείχαν 90 νορμοθυμικοί ασθενείς με ΔΔ και 37 υγιείς συμμετέχοντες, στους οποίους αρχικά χορηγήθηκαν διαγνωστικές κλίμακες και ακολούθως η δοκιμασία Intra/ Extra Dimensional Set Shift (IED), από την συστοιχία της Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), η οποία αποτελεί την πιο αντιπροσωπευτική δοκιμασία αξιολόγησης της νοητικής ευελιξίας. Επιλέχθηκαν κατάλληλα στατιστικά μοντέλα (Poisson/Negative Binomial Regression, Linear Regression) και διενεργήθηκαν μονομεταβλητές και πολυμεταβλητές αναλύσεις προκειμένου να διερευνηθούν οι διαφορές επίδοσης μεταξύ μαρτύρων/ασθενών (διόρθωση ως προς φύλο/ηλικία/εκπαίδευση) και να εξεταστούν οι προβλεπτικές επιδράσεις κλινικοδημογραφικών και φαρμακολογικών παραγόντων ως προς πέντε βασικές εκβάσεις του IED (Total errors adjusted, Total trials adjusted, Stages Completed, Total Latency, Standard Deviation latency).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Βρέθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών/υγιών ως προς τον χρόνο απόκρισης (ασθενείς>υγιείς), όμως μετά από διόρθωση Bonferroni το εύρημα επιβίωσε μόνο στις αναλύσεις με Mann-Whitney αλλά όχι όταν πραγματοποιήθηκε διόρθωση ως προς φύλο/ηλικία/εκπαίδευση με γραμμική παλινδρόμηση. Στις πολυμεταβλητές αναλύσεις στατιστικώς σημαντική αρνητική επίδραση στη δοκιμασία είχαν: δημογραφικοί παράγοντες (θήλυ φύλο, ηλικία), η καταθλιπτική πολικότητα 1^{ου} επεισοδίου, ο αριθμός υπερθυμικών επεισοδίων, η συγγένεια 1^{ου} βαθμού με άτομο με διάγνωση σχιζοφρένειας και η ύπαρξη υποκλινικών καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Οι ασθενείς με ΔΔ παρουσιάζουν πιθανώς ελλειμματική νοητική ευελιξία ως προς τον χρόνο απόκρισης. Δημογραφικοί παράγοντες, η καταθλιπτική πολικότητα 1^{ου} επεισοδίου, ο αριθμός υπερθυμικών επεισοδίων, η συγγένεια 1^{ου} βαθμού με άτομο με διάγνωση σχιζοφρένειας και η ύπαρξη υποκλινικών καταθλιπτικών συμπτωμάτων αποτελούν τους βασικότερους προβλεπτικούς παράγοντες για την εμφάνιση προβληματικής επίδοσης των ασθενών με ΔΔ στην νοητική ευελιξία, είτε ως προς την ακρίβεια απόδοσης είτε ως προς τον χρόνο απόκρισης.

Λέξεις Κλειδιά: Διπολική Διαταραχή, εκτελεστικές λειτουργίες, κλινικοδημογραφικά χαρακτηριστικά, νοητική ευελιξία, πολικότητα έναρξης, αριθμός υπερθυμικών επεισοδίων

ABSTRACT

INTRODUCTION: It is not yet clear whether cognitive flexibility is adversely affected in bipolar disorder (BD). Meta-analyses have suggested the need to further investigate the effect of demographic, clinical and pharmacological factors on this function, as they seem to significantly predict the trajectory of executive functions in BD.

PURPOSE: The aim of the present study was to investigate the performance between healthy subjects and patients with BD, in terms of cognitive flexibility. The analyses performed also included the study of Total Latency as it has not been adequately investigated. In addition, potential predictive effects of clinical, demographic and pharmacological factors on patients' performance were examined.

METHOD: The study included 90 euthymic patients with BD and 37 healthy individuals. Participants were subjected to diagnostic evaluation and administration of the Intra/ Extra Dimensional Set Shift (IED) test, included in Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), which is regarded as the most representative test for assessing cognitive flexibility. Appropriate statistical models (Poisson/Negative Binomial Regression, Linear Regression) were selected for Univariate and Multivariate analyses to investigate differences in performance between groups (adjusted for gender/age/education). Predictive effects of clinical, demographic and pharmacological factors on five IED main outcomes (Total errors adjusted, Total trials adjusted, Stages Completed, Total Latency, Standard Deviation latency) were also examined.

RESULTS: Patients with BD had significantly higher Total Latency compared to controls. When Bonferroni correction was applied, the finding survived only in Mann Whitney analyses but not in adjusted analyses (for age/education/gender with Linear Regression). In Multivariate analyses, the following factors had a negative significant effect on IED performance: demographic factors (female sex, age), depressive onset polarity, number of hyperthymic episodes, family history of schizophrenia in 1st degree relatives and sub-clinical depressive symptoms.

CONCLUSION: BD patients may demonstrate deficits in cognitive flexibility in terms of Total Latency. Demographic factors, depressive onset polarity, higher number of hyperthymic episodes, a 1st degree relative diagnosed with schizophrenia and subclinical depressive symptoms appear to have a significant predictive value for inadequate performance of BD patients in cognitive flexibility, in terms of either performance accuracy or total latency.

Key Words: Bipolar Disorder, executive functions, cognitive flexibility, clinical, demographic, pharmacological characteristics, latency, Onset polarity, hyperthymic episodes

1. Εισαγωγή

Η *Διπολική Διαταραχή* (ΔΔ) αποτελεί μία αρκετά μελετημένη νόσο, καθώς προσβάλλει το 4.4% του πληθυσμού (Sole et al., 2012). Ειδικότερα κατά το DSM-5, διακρίνεται σε *Διπολική Διαταραχή I* (ΔΔI) και *Διπολική Διαταραχή II* (ΔΔII) στις οποίες παρατηρείται μια εναλλαγή καταθλιπτικών και υπερθυμικών επεισοδίων (Phillips & Kupfer, 2013, Jain & Mitra, 2021), προκαλώντας μεγάλη δυσκολία στην καθημερινή λειτουργικότητα και διαβίωση των ασθενών (Ketter, 2010, Rowland, & Marwaha, 2018). Τα διαγνωστικά κριτήρια της ΔΔI περιλαμβάνουν ένα *Μανιακό επεισόδιο*, ενώ της ΔΔII, ένα υπομανιακό και τουλάχιστον ένα *Μείζον Καταθλιπτικό Επεισόδιο* (ΜΚΕ) (APA, 2013). Μάλιστα, ενοχοποιείται για το μεγαλύτερο ποσοστό αυτοκτονικότητας μεταξύ των υπολοίπων ψυχιατρικών διαταραχών, καθώς στην διπολική διαταραχή εντοπίζεται 20-30 φορές συχνότερη αυτοκτονική συμπεριφορά συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό (Miller, & Black, 2020). Επιπροσθέτως, αποτελεί μια διαταραχή με αρκετά ισχυρό γονιδιακό υπόστρωμα, καθώς μελέτες διδύμων καταδεικνύουν κληρονομησιμότητα 70-90%, ενώ σε συγγενείς πρώτου βαθμού επισημαίνεται 15% πιθανότητα να εκδηλωθεί κάποια διαταραχή διάθεσης (Gordovez, & McMahon, 2020). Τα ποσοστά εμφάνισης στην ΔΔI είναι παρόμοια σε άντρες και γυναίκες, ενώ στην ΔΔII, είναι υψηλότερα στον γυναικείο πληθυσμό, με τυπική επικρατούσα ηλικία έναρξης την ηλικία των 20 χρονών (Carvalho, Firth, & Vieta, 2020).

Έχουν διατυπωθεί ποικίλες υποθέσεις οι οποίες προσπαθούν να επεξηγήσουν την παθοφυσιολογία της διαταραχής, με την πιο σύγχρονη να υποστηρίζει ότι πιθανότατα υπάρχει έλλειμμα: α) στο μαιχμιακό σύστημα, με αποτέλεσμα να απορρυθμίζεται η σηματοδότηση των νευροδιαβιβαστών της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης προκαλώντας μεταβολές στην διάθεση, β) στην φλοιική φαιά ουσία οδηγώντας σε νοητική έκπτωση (Magioncalda, P., & Martino, M., 2021). Επιπλέον, διερευνάται η εμπλοκή νευροαναπτυξιακών και γονιδιακών παραγόντων που πιθανότατα επηρεάζουν την εκδήλωση της διαταραχής όπως ακριβώς και στην σχιζοφρένεια (Kloiber et al., 2020).

Διαχρονικά έχει επισημανθεί ότι υπάρχει νοητική έκπτωση κατά τις οξείες συμπτωματικές φάσεις της ΔΔ (Bulbena & Berrios, 1993, Martínez-Arán et al., 2000). Ωστόσο, έρευνες επιβεβαιώνουν ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών παρουσιάζει

εμμένοντα νοητικά ελλείμματα ακόμη και σε κατάσταση *νορμοθυμίας*, τα οποία πιθανότατα χρήζουν περαιτέρω μελέτης, καθώς αποκτούν χαρακτήρα χρονιότητας (Mann-Wrobel, Carreno, & Dickinson, 2011, Sole et al., 2012, Torres, Boudreau, & Yatham, 2007). Όπως έχει υποστηριχθεί, τα ελλείμματα άπτονται ενός εκτεταμένου φάσματος, με κύριες αναφορές τις επιτελικές λειτουργίες, την λεκτική μνήμη, την παρατεταμένη προσοχή και την εργαζόμενη μνήμη (Bora, Yucel, & Pantelis, 2009, Goldberg & Chengappa, 2009, Bourne et al., 2013, Cullen et al., 2016, Torres et al., 2007). Εντούτοις η σοβαρότητα και η έκταση των προκαλούμενων νοητικών ελλειμμάτων, παραμένει ακόμη υπό διερεύνηση (Fagiolini et al., 2015)

Πιο συγκεκριμένα, όσον αφορά τις επιτελικές λειτουργίες, στην βιβλιογραφία εντοπίζονται αντιφατικά ευρήματα, καθώς αρκετές έρευνες επισημαίνουν την ύπαρξη ελλειμμάτων (Dixon et al., 2004, Ferrier et al., 1999, Zubieta et al., 2001), εν αντιθέσει άλλων που δεν καταφέρνουν να επιβεβαιώσουν το εύρημα αυτό (Cavanagh et al., 2002, van Gorp et al., 1999). Εντούτοις, σε μια διαχρονική έρευνα των Torrent και συν. (2012), αναφέρεται ότι συγκριτικά με άλλους νοητικούς τομείς, οι επιτελικές λειτουργίες σε βάθος 10 χρόνων παρουσίασαν προοδευτικά μεγαλύτερη έκπτωση και συνεπώς επηρεάζονται από την διάρκεια της νόσου. Έχει ακόμη επισημανθεί ότι τα ελλείμματα στις επιτελικές λειτουργίες και στην λεκτική μνήμη, πιθανότατα αποτελούν ένα δομικό χαρακτηριστικό της διπολικής διαταραχής, καθώς εμμένουν και στην κατάσταση *νορμοθυμίας* (Martínez-Arán et al., 2004). Αξίζει ακόμη να αναφερθεί ότι σε μια πρόσφατη μελέτη του 2021, τα ελλείμματα στις επιτελικές λειτουργίες και στην προσοχή συγκαταλέχθηκαν στους πιθανότερους ενδοφαινότυπους της διαταραχής (Guglielmo, Miskowiak, & Hasler, 2021).

Το νευροανατομικό υπόστρωμα που εμπλέκεται στις επιτελικές λειτουργίες, εντοπίζεται κυρίως στον προμετωπιαίο φλοιό (Ball et al., 2011), ενώ ταυτοχρόνως αρκετές νευροαπεικονιστικές μελέτες σε διπολικούς ασθενείς καταδεικνύουν δυσλειτουργία στην ίδια περιοχή (Dickinson, Baccerra, & Coombes, 2017, Lim et al., 2013). Σύγχρονα ευρήματα επισημαίνουν ότι μελετώντας την σχέση μεταξύ των νευροανατομικών δομικών αλλοιώσεων και των επιτελικών λειτουργιών, παρουσιάζονται διαφορές στα ανατομικά ελλείμματα μεταξύ της ΔΔΙ και ΔΔΠ (Abé et al., 2018). Ωστόσο, έχει επισημανθεί ότι παρόλο που είθισται να ταυτίζεται η λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού με την ευόδωση των επιτελικών λειτουργιών,

δεν πρέπει να παραβλέπεται η εμπλοκή και άλλων περιοχών, όπως της υποφλοιώδους λευκής ουσίας, του μεσολοβίου και του προσαγωγίου (Bettcher et al., 2016).

Η *νοητική ευελιξία*, η οποία συγκαταλέγεται στις επιτελικές λειτουργίες, ορίζεται κατά πρότυπο αξιολόγησης του Wisconsin Card Sorting Test (1948), ως η ικανότητα μετατόπισης της προσοχής από ένα ήδη μαθημένο μοτίβο, με σκοπό την ανίχνευση της κατάλληλης στρατηγικής, χωρίς την εμφάνιση εμμονικών λαθών (Vatansever et al., 2016). Σύμφωνα με την έρευνα των O'Donnell και συν. (2017), η εν λόγω λειτουργία αποτελεί ένα βασικό χαρακτηριστικό της ΔΔ, το οποίο επηρεάζεται αρνητικά από δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες. Σύγχρονες μεταanalύσεις αναφέρουν αντικρουόμενα ευρήματα ως προς το μέγεθος της επίδρασης (effect size) της νοητικής ευελιξίας στην γενικότερη νοητική έκπτωση των διπολικών ασθενών. Ειδικότερα, αναφέρεται ότι το effect size της νοητικής ευελιξίας είναι μέτριο προς υψηλό, όπως επισημαίνεται στις μεταanalύσεις των Robinson και Ferrier (2006) ($d= 0.76$) και Arts και συν. (2008) ($d= 0.88$). Εν αντιθέσει, μια μεταγενέστερη μεταανάλυση των Bourne και συν. (2013), επισημαίνει ότι αν συνυπολογιστούν επιπρόσθετοι κλινικοδημογραφικοί παράγοντες, η επίδραση είναι εμφανώς μικρότερη ($d= 0.29$), γεγονός που καταδεικνύει την επιτακτικότητα να διερευνηθούν σε μεγαλύτερο βάθος οι συγκεκριμένες παράμετροι.

Έν συνεχεία των παραπάνω, έχει υποστηριχθεί στην βιβλιογραφία ότι ορισμένα κλινικοδημογραφικά χαρακτηριστικά όπως η διάρκεια της νόσου (Buoli et al., 2014), η ηλικία έναρξης (Bulbena & Berrios, 1993, Torres et al., 2010), ο αριθμός των παρελθοντικών επεισοδίων (Kessing, 1998) και ειδικότερα των μανιακών επεισοδίων (Bonnín et al., 2014, Dixon et al., 2004), η ύπαρξη ιστορικού ψυχωτικών συμπτωμάτων (Bora et al., 2007, Simonsen et al., 2011) και η επικρατούσα πολικότητα (Belizario et al., 2017) επηρεάζουν την σοβαρότητα της νοητικής έκπτωσης (Zubieta et al., 2001). Επιπροσθέτως, η βιβλιογραφία υστερεί ως προς την επαρκή διερεύνηση της διαφοροποίησης των νοητικών ελλειμμάτων μεταξύ των υποτύπων της ΔΔΙ και ΔΔΙΙ, όπως επισημαίνει μια σύγχρονη μεταανάλυση του Bora (2018) καθώς και στον έλεγχο της επίδρασης της φαρμακευτικής αγωγής (Sole et al., 2012). Έχει άλλωστε επισημανθεί ότι η νοητική έκπτωση που παρουσιάζουν οι νορμοθυμικοί ασθενείς, πιθανότατα επηρεάζεται από την τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή ή το ιστορικό αγωγής (Goldberg & Chengappa, 2009, Latalova et al., 2011), γεγονός που δεν λαμβάνεται

υπόψιν από την πλειοψηφία των ερευνών και καθίσταται αναγκαίο να μελετηθεί σε μεγαλύτερο βάθος (Ferrier, & Thompson, 2002, Xu et al., 2020).

Στα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της νοητικής ευελιξίας συγκαταλέγεται το Trail Making Test- part B (Reitan, 1958) το οποίο έχει επιστρατευτεί σε 26 μελέτες, στις οποίες καταδεικνύεται ότι οι ασθενείς με ΔΔ καθυστερούν περισσότερο από τους υγιείς. Ωστόσο, ο χρόνος ολοκλήρωσης (*completion time*) φαίνεται να επηρεάζεται από την ψυχοκινητική ταχύτητα (*psychomotor speed*) και τυχόν ελλείμματα στην αναστολή της απόκρισης (*response inhibition*), ενώ ο αριθμός λαθών δεν αναφέρεται συχνά και δεν παρουσιάζει στατιστικώς σημαντικές διαφορές μεταξύ ΔΔ και υγιών, ακόμα και όταν υπάρχουν διαφορές στον χρόνο ολοκλήρωσης (Lezak, 2012). Επιπλέον, ένα ευρέως διαδεδομένο τεστ αξιολόγησης της νοητικής ευελιξίας είναι το Wisconsin Card Sorting Test (Berg, 1984), όμως από τις 20 μελέτες χορήγησης σε διπολικούς ασθενείς μόνο στις 8 προέκυψαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα, τα οποία είναι αντιφατικά ως προς το αν υπάρχει νοητική έκπτωση (Martino et al., 2011, Torrent et al., 2006). Τα τελευταία χρόνια έχει προταθεί η δοκιμασία *Intra/ Extra Dimensional Set Shift* (IED), από την συστοιχία της *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB) ως ο πιο αξιόπιστος τρόπος αξιολόγησης της νοητικής ευελιξίας, καθώς υπολογίζει μια επιπλέον διάκριση μεταξύ *Intra/Extra Dimensional* σταδίων (ID/ED) αλλά και *Reversal Learning* (Fray, Robbins & Sahakian, 1996), ενώ διαθέτει καλύτερη αξιοπιστία test-retest ($r= 0.75$), συγκριτικά με το Wisconsin ($r=0.65$) (Tyson et al., 2004).

Αναλυτικότερα, η CANTAB αποτελεί ένα αυτοματοποιημένο εργαλείο, που χρησιμοποιείται εκτενώς προκειμένου να αξιολογηθούν οι νοητικές επιδόσεις κλινικών πληθυσμών με διάφορες νευροεκφυλιστικές παθήσεις, όπως η νόσος Αλτσχάιμερ (Sahakian et al., 1988), η νόσος Πάρκινσον (Sahakian et al., 1990) και η ασθένεια Χάντιγκτον (Lange et al., 1995), αλλά και ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η κατάθλιψη, (Abas et al., 1990), η σχιζοφρένεια (Elliott et al., 1995) και σε πιο πρόσφατο χρόνο η διπολική διαταραχή (Sweeny et al., 2000, Wu et al., 2016).

Η δοκιμασία *Intra/ Extra Dimensional Set Shift* (I-ED) προσομοιάζει στο Wisconsin Card Sorting Test του Berg (1948), καθώς αξιολογεί την νοητική ευελιξία και την ικανότητα επιτυχούς εναλλαγής μοτίβου (*set shifting*), διαθέτει όμως μια

επιπλέον διαφοροποίηση μεταξύ *Intra-dimensional Set Shift* (ID) και *Extra-dimensional Set Shift* (ED) με σκοπό να ανιχνεύσει με μεγαλύτερη ακρίβεια την μετατόπιση της προσοχής μεταξύ των εναλλασσόμενων μοτίβων (Fray, Robbins & Sahakian, 1996). Πιο συγκεκριμένα, η δοκιμασία I-ED έχει επιστρατευτεί σε ποικίλες έρευνες για την μελέτη της διπολικής διαταραχής, όπως για την αξιολόγηση των επιτελικών λειτουργιών και του ανατομικού υποστρώματος του φλοιοραβδώτου συστήματος σε διπολικούς ασθενείς (Kozicky et al., 2013), για την σύγκριση της λειτουργικότητας των επιτελικών λειτουργιών μεταξύ διπολικής διαταραχής και σχιζοφρένειας (Kim et al., 2014, McKirdy et al., 2009) και την αξιολόγηση της νοητικής ευελιξίας στην παιδική διπολική διαταραχή (Dickstein et al., 2007, Dickstein et al., 2016, Radoeva et al., 2020). Σε μια πρόσφατη έρευνα αναφέρθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές μόνο στην δοκιμασία I-ED μεταξύ ατόμων με ΔΔ και οριακή διαταραχή προσωπικότητας, με χειρότερη την επίδοση των τελευταίων (Michopoulos et al., 2021).

Ελάχιστες μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην μελέτη διπολικών ασθενών σε νορμοθυμία, ως προς την νοητική ευελιξία με την χρήση του I-ED και οι ενδείξεις είναι αντικρουόμενες. Σε μια έρευνα των Clark και συν., (2002) σε 30 διπολικούς ασθενείς σε νορμοθυμία και 30 υγιείς συμμετέχοντες, βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές με την χρήση του IED (Total errors, EDS errors). Αντιθέτως, οι Olley και συν., (2005) αξιολόγησαν την κοινωνική νόηση και την νοητική ευελιξία μέσω του I-ED σε διπολικούς ασθενείς σε κατάσταση νορμοθυμίας και δεν εντόπισαν στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα εξαιτίας του μικρού δείγματος που επιστρατεύτηκε (N=15 ασθενείς/ 13 υγιείς). Σε μεταγενέστερη μελέτη των Muralidharan et al. (2015) με 72 νορμοθυμικούς διπολικούς ασθενείς (υπό λίθιο ή βαλπροϊκό) βρέθηκαν διαφορές στις επιτελικές λειτουργίες έναντι μαρτύρων με την χρήση των δοκιμασιών I-ED και TMT ($p < 0.001$). Εντούτοις, στην μελέτη της Tournikioti και συν. (2017) με 60 νορμοθυμικούς διπολικούς ασθενείς και 30 υγιείς συμμετέχοντες, βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στο I-ED οι οποίες όμως δεν επιβεβαιώθηκαν έπειτα από την εφαρμογή διόρθωσης Bonferroni.

Στην εν λόγω μελέτη, αξιοποιήθηκε η δοκιμασία I-ED προκειμένου να διερευνηθεί η επίδοση των ασθενών με διπολική διαταραχή ως προς την νοητική τους ευελιξία σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες και μελετήθηκαν οι επιδράσεις των προαναφερθέντων

κλινικοδημογραφικών και φαρμακολογικών παραγόντων, καθώς στην βιβλιογραφία επισημαίνεται εκτενώς ο πιθανός ρόλος τους ως προβλεπτικών μεταβλητών για τον βαθμό της νοητικής έκπτωσης των ασθενών (Boga, 2018). Επιπλέον δόθηκε έμφαση στην αξιολόγηση του χρόνου απόκρισης στην νοητική ευελιξία, καθώς δεν έχει μελετηθεί στην βιβλιογραφία, ενώ στην παρούσα μελέτη φαίνεται να επηρεάζεται στους διπολικούς ασθενείς. Τέλος, η περαιτέρω κατανόηση του βαθμού έκπτωσης της νοητικής ευελιξίας, υπό την επίδραση κλινικών, δημογραφικών και φαρμακολογικών παραγόντων θα βοηθήσει και εμπράκτως στην καλύτερη λειτουργική και κοινωνική αποκατάσταση των ασθενών με διπολική διαταραχή, όπως έχει επισημανθεί από τους O'Donnell και συν. (2017).

2. Μέθοδος

2.1 Επιλογή δείγματος

2.1.1. Κριτήρια συμμετοχής

Στη μελέτη εξετάστηκαν 90 ασθενείς με Διπολική Διαταραχή, οι οποίοι παρακολουθούνται στο Ειδικό Ιατρείο Συναισθηματικών Διαταραχών και Αυτοκαταστροφικής Συμπεριφοράς, Β΄ Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ 'Αττικών' (Υπεύθυνος: Αναπλ. Καθ. Π. Φερεντίνος), καθώς και 37 υγιείς μάρτυρες οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Στα συγκεκριμένα άτομα ελέγχθηκε και επιβεβαιώθηκε ότι δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ψυχικών διαταραχών στους Ιου βαθμού συγγενείς τους.

Οι ασθενείς διαγνώστηκαν με ΔΔ-I ή ΔΔ-II με ημι-δομημένη συνέντευξη βάσει του SCID-5/DSM-5 (A.P.A., 2013) και πραγματοποιήθηκε πλήρης καταγραφή των κλινικών τους χαρακτηριστικών (ηλικία έναρξης, αριθμός καταθλιπτικών και υπερθυμικών επεισοδίων κατά το παρελθόν, πολικότητα έναρξης, επικρατούσα πολικότητα, ιστορικό αποπειρών αυτοκτονίας, ψυχωτικά συμπτώματα, αριθμός νοσηλειών, ψυχιατρική συννοσηρότητα, τρέχουσα φαρμακευτική αγωγή). Το οικογενειακό ιστορικό ψυχικής διαταραχής διερευνήθηκε με την Family Interview for Genetic Studies (FIGS) (Maxwell, 1992). Η χορήγηση στους ασθενείς έγινε σε φάση νορμοθυμίας, (τιμές ≤ 10 στην Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (1978) και

≤10 στην Young Mania Rating Scale (YMRS) (1960). Όσον αφορά τους υγιείς μάρτυρες, ο αποκλεισμός ψυχικής νόσου έγινε με βραχεία ημιδομημένη συνέντευξη.

2.1.2. Κριτήρια αποκλεισμού

Τα κριτήρια αποκλεισμού για τους μάρτυρες που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν: η ύπαρξη ιστορικού ψυχικής νόσου, η παρουσία οικογενειακού ψυχιατρικού ιστορικού στους 1^ο βαθμού συγγενείς τους, ηλικία >67 έτη, εκπαίδευση <3 έτη, αριστερό άνω άκρο ως επικρατές, ιστορικό κατάχρησης ουσιών (πλην νικοτίνης) το τελευταίο εξάμηνο, νευρολογική πάθηση (συμπεριλαμβανομένης κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης και άνοιας).

Αντίστοιχα, τα κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα ήταν τα εξής: ηλικία >67 έτη, εκπαίδευση <3 έτη, αριστερό άνω άκρο ως επικρατές, ηλεκτροσπασμοθεραπεία το τελευταίο 6μηνο, ιστορικό κατάχρησης ουσιών (πλην νικοτίνης) το τελευταίο εξάμηνο, νευρολογική πάθηση (συμπεριλαμβανομένης κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης και άνοιας), λήψη αντισυλληπτικών ή ορμονοθεραπεία για τις γυναίκες.

2.2. Εργαλεία/ Μέθοδοι εκτίμησης

2.2.1. Διάγνωση

Family Interview for Genetic Studies (FIGS)

Η κλίμακα *FIGS* δημιουργήθηκε με σκοπό την αξιολόγηση του ιστορικού του ασθενούς, ως προς την ύπαρξη ψυχικής νόσου στους συγγενείς του. Η κλίμακα χορηγείται από έναν αξιολογητή άμεσα στους συγγενείς, και όχι μέσω του υποκειμένου, προκειμένου να ληφθούν όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες για το κλινικό παρελθόν του (Maxwell, 1992).

The Structured Clinical Interview for DSM-5 (SCID-5)

Η Δομημένη Κλινική Συνέντευξη για τις κλινικές διαταραχές είναι μια ημι-δομημένη συνέντευξη που χρησιμοποιείται για διαγνωστικούς λόγους από κατάλληλα εκπαιδευμένους ψυχιάτρους και βασίζεται στο DSM-5 (A.P.A., 2013).

Hamilton Depression Rating Scale (HDRS -D17)

Η αρχική έκδοση της κλίμακας Hamilton Depression Rating Scale (Hamilton, 1960) αποτελείται από 21 στοιχεία, με διαβαθμιστική κλίμακα απαντήσεων [0-4] και [0-2], εκ των οποίων τα 17 εξάγουν ένα αντιπροσωπευτικό ολικό σκορ καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, και τα υπόλοιπα 4 συνυπολογίζουν επιπρόσθετα χαρακτηριστικά όπως καταναγκαστικές ή εμμονικές συμπεριφορές. Διαχωρίζεται σε 4 επιμέρους κατηγορίες: 0-7 νορμοθυμία, 8-16 ήπια καταθλιπτική συμπτωματολογία, 17-23 μέτρια καταθλιπτική συμπτωματολογία, ≥ 24 σοβαρή καταθλιπτική συμπτωματολογία (Hamilton, 1960, Hamilton 1986, Zimmerman et al., 2013).

Διαχρονικά, θεωρείται ως ένα αξιόπιστο ψυχομετρικό εργαλείο, το οποίο συμπληρώνεται από τον αξιολογητή σε ασθενείς που έχουν ήδη την διάγνωση της καταθλιπτικής διαταραχής και χρησιμοποιείται για την παρακολούθηση τους κατά την διάρκεια της πορείας της φαρμακευτικής τους αγωγής (Hamilton, 1986). Στην εν λόγω έρευνα χρησιμοποιήθηκε η εκδοχή HAM-D17, προκειμένου να εντοπιστούν οι ασθενείς οι οποίοι βρίσκονται σε κατάσταση νορμοθυμίας.

Young Mania Rating Scale (YMRS)

Η κλίμακα Young Mania Rating Scale (Young et al., 1978) ανιχνεύει συμπτώματα της μανιακής φάσης της διπολικής διαταραχής, με διαβαθμιζόμενο εύρος από ήπια μέχρι μεγάλη βαρύτητα. Στοιχειοθετείται από 11 στοιχεία και συμπληρώνεται από έναν εκπαιδευμένο αξιολογητή προκειμένου να εξεταστούν τα πιθανά συμπτώματα της μανίας, κατατασσόμενα σε πέντε επιμέρους διαβαθμίσεις σοβαρότητας. Σε διάρκεια 15-30 λεπτών, ο ψυχίατρος συμπληρώνει την κλίμακα βάσει των απαντήσεων του ασθενούς για την τρέχουσα κατάσταση του τις τελευταίες 48 ώρες, συνεκτιμώντας τις δικές του κλινικές παρατηρήσεις. Το ολικό σκορ αξιολογείται με τιμές 0-60, ενώ 4 στοιχεία (5, 6, 8 και 9) λαμβάνουν μεγαλύτερο δείκτη βαρύτητας στην βαθμολόγηση συγκριτικά με τα υπόλοιπα, προκειμένου να αντισταθμιστεί η πιθανή έλλειψη συνεργασίας των ασθενών που έχουν περιέλθει σε σοβαρή νοσηρή κατάσταση. Σκορ < 12 υποδεικνύουν κατάσταση ύφεσης, ενώ στην

παρούσα έρευνα οι ασθενείς με σκορ ≤ 10 θεωρήθηκε ότι βρίσκονταν σε κατάσταση νορμοθυμίας.

Η κλίμακα YMRS διαθέτει υψηλό δείκτη εσωτερικής συνοχής ($\alpha = .91$) και υψηλό δείκτη αξιοπιστίας μεταξύ βαθμολογητών (*interrater reliability*) (0.93), ενώ παρουσιάζει υψηλή εγκυρότητα εφόσον σχετίζεται ικανοποιητικά με μέσους όρους επίδοσης άλλων κλιμάκων, όπως η κλίμακα αξιολόγησης της μανίας του Petterson (1973) με δείκτη συσχέτισης (0.89) (Young et al., 1978, Youngstrom et al., 2002).

Clinical Global Impressions Scale- Severity (CGI-S) for Bipolar Disorder

Η κλίμακα CGI (Guy, 1976) δημιουργήθηκε ώστε να αξιολογείται συνολικά η εκάστοτε νόσος με τυπικά καθορισμένο τρόπο και έχει χρησιμοποιηθεί εκτενώς για την εκτίμηση των αποτελεσμάτων σε κλινικές μελέτες που εξετάζουν την επίδραση φαρμακευτικής αγωγής (Honer et al., 1995). Η αρχική μορφή αποτελείται από 3 επιμέρους μετρήσεις: 1) *Βαρύτητα της νόσου* (Severity of Illness) 2) *Συνολική Βελτίωση* (Global Improvement) 3) *Αποτελεσματικότητα* (Efficacy Index). Η μέτρηση της Βαρύτητας της νόσου, εξετάζει με εφταβάθμια κλίμακα την κατάσταση του ασθενούς σε διάστημα των τελευταίων 7 ημερών. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιείται η εκδοχή CGI-S- BP η οποία προσαρμόστηκε σε ασθενείς με Διπολική Διαταραχή και διαχωρίζεται σε επιμέρους μετρήσεις: Μανιακή, Καταθλιπτική και Ολική (Spearing et al., 1997). Στην μελέτη αξιοποιείται η μέτρηση Ολικής βαρύτητας.

2.2.2. Νευροψυχολογική εκτίμηση

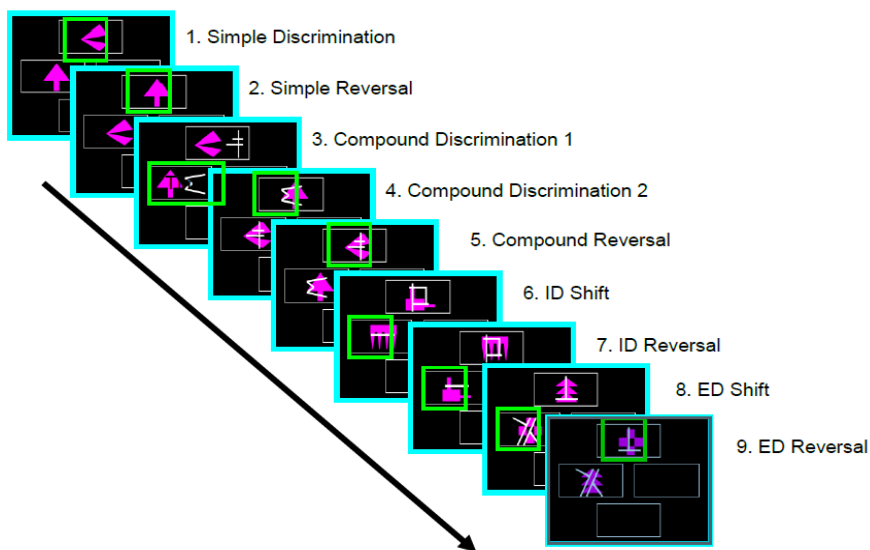
I-ED (Intra-Extra Dimensional Set Shift)

Στο δείγμα χρησιμοποιήθηκε η συστοιχία Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), η οποία αρχικά δημιουργήθηκε το 1986 από τον Robbins και τους συνεργάτες του στο πανεπιστήμιο του Cambridge, κατά πρότυπο των δοκιμασιών αξιολόγησης ζωικών πειραμάτων (Robbins et al, 1994). Στην συνέχεια εντάχθηκαν επιπρόσθετες συμπληρωματικές αυτοματοποιημένες δοκιμασίες που ανιχνεύουν επιτυχώς νοητικά ελλείμματα διαφόρων διαταραχών (Fray, Robbins, & Sahakian, 1996, Sahakian, & Owen, 1992)

Στην εν λόγω έρευνα, χορηγήθηκε η δοκιμασία I-ED (Intra-Extra Dimensional Set Shift) (Dias, Robbins, & Roberts, 1996) που αποτελεί μια αυτοματοποιημένη εκδοχή του Wisconsin Card Sorting Test. Μέσω αυτού εξετάζονται οι επιτελικές λειτουργίες και ειδικότερα η νοητική ευελιξία και η ικανότητα εναλλαγής κανόνων. Έχει αναφερθεί επανειλημμένα ότι άτομα με ελλείμματα στους μετωπιαίους λοβούς και συγκεκριμένα στον προμετωπιαίο φλοιό δυσκολεύονται να ανταποκριθούν στην ανεύρεση του εκάστοτε νέου μοτίβου της δοκιμασίας (Robbins, 1996, Owen et al., 1991). Η δοκιμασία I-ED αποτελεί έναν αξιόπιστο τρόπο αξιολόγησης της λειτουργίας του προμετωπιαίου φλοιού και του ευρύτερου φλοιο-ραβδωτού συστήματος (Cools et al., 2004). Επίσης, εξετάζει περιοχές που εμπλέκονται στο Default Mode Network (DMN), όπως ο μέσος προμετωπιαίος και το οπίσθιο προσαγωγίο (Vatansever et al., 2016).

Κατά την χορήγηση της δοκιμασίας I-ED, εμφανίζονται ταυτόχρονα στην οθόνη γεωμετρικά σχήματα και γραμμές και οι συμμετέχοντες καλούνται να διακρίνουν και να ακολουθήσουν το σωστό μοτίβο επιλογής, μέχρι να προκύψει αλλαγή του κανόνα. Στην περίπτωση αυτή, καλούνται να προσαρμοστούν στις συνθήκες, και να μεταβούν σε νέα στρατηγική επιλογής οπτικών ερεθισμάτων. Συνολικά αποτελείται από 9 στάδια (*stages*), κατά την διάρκεια των οποίων πρέπει να ολοκληρωθούν σωστά τουλάχιστον 6 συνεχείς δοκιμές (*trials*) από τις 50, προκειμένου να μεταβεί ο συμμετέχοντας στο επόμενο στάδιο.

Πιο συγκεκριμένα, στο στάδιο 1, το μοτίβο βασίζεται στην τεχνική της δοκιμής-λάθους προκειμένου να βρεθεί το σωστό σχήμα (ροζ τετράγωνο), ενώ παρόμοια λογική ισχύει και για το στάδιο 2, στο οποίο όμως αντιστρέφεται το ερέθισμα που προάγει την ανταμοιβή (ροζ κύκλοι). Στα στάδια 3-9 προστίθενται λευκές γραμμές ως πιθανές επιλογές, αν και μεταξύ των σταδίων 1-7 η ανταμοιβή βασίζεται αποκλειστικά στην επιλογή ροζ σχημάτων. Το στάδιο 6 αποτελεί την *Intra-dimensional* (ID) συνθήκη, διότι παρόλο που τα ερέθισμα αντικαθίστανται με καινούργια, διατηρείται το παλιό μοτίβο σωστής επιλογής βάσει των ροζ σχημάτων και όχι των γραμμών. Το στάδιο 8 αποτελεί την *Extra-dimensional* (ED) συνθήκη, στην οποία για πρώτη φορά οι λευκές γραμμές ενισχύονται ως η σωστή επιλογή.



CANTAB® [Cognitive assessment software]. Cambridge Cognition (2019). All rights reserved. www.cantab.com

Οι εκβάσεις (outcomes) που προκύπτουν από την δοκιμασία I-ED διαχωρίζονται σε δυο βασικές κατηγορίες ανάλογα με τον συνολικό αριθμό λαθών (total errors) ή για το εκάστοτε στάδιο ξεχωριστά (errors block n) και τον αριθμό των δοκιμών (trials) και σταδίων (stages ή blocks) που πραγματοποιήθηκαν. Ειδικότερα, οι βασικότερες εκβάσεις είναι οι εξής: Ο συνολικός αριθμός λαθών (total errors/ total errors adjusted), λάθη για την συνθήκη ID, στάδια 1-7 (Pre-ED errors), λάθη για συνθήκη ED (EDS errors), αριθμός σταδίων που έχουν ολοκληρωθεί (stages completed), αριθμός δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν (total trials/ trials adjusted), χρόνος απόκρισης (latency).

2.3. Διαδικασία

Η διαδικασία της αξιολόγησης πραγματοποιήθηκε στο Ειδικό Ιατρείο Συναισθηματικών Διαταραχών και Αυτοκαταστροφικής Συμπεριφοράς, Β΄ Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ 'Αττικών' (Υπεύθυνος: Αναπλ. Καθ. Π. Φερεντίνος), σε ήσυχο χώρο χωρίς την παρεμβολή ερεθισμάτων που θα μπορούσαν να αποσπάσουν τους συμμετέχοντες. Αρχικά, υπήρξε έγγραφη ενημέρωση και διασφάλιση συγκατάθεσης από κάθε συμμετέχοντα και ακολούθως δόθηκαν οι αρμόζουσες οδηγίες και υποδείξεις. Οι κλίμακες αξιολόγησης *Family Interview for Genetic Studies* (FIGS) (1992), *Hamilton Depression Rating Scale* (HDRS) (1960) και *Young Mania Rating Scale* (YMRS) (1978) χορηγήθηκαν σε πρώτο χρόνο και εν συνεχεία διενεργήθηκε η νευροψυχολογική αξιολόγηση με την συστοιχία της CANTAB και την δοκιμασία I-

ED. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή δεοντολογίας του Αττικού Νοσοκομείου (ΨΥΧ, ΕΒΔ654/1-10-2018).

2.4. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική επεξεργασία των στοιχείων πραγματοποιήθηκε με το ειδικό λογισμικό πρόγραμμα IBM SPSS Statistics 21.0 for Windows.

Για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές και οι τυπικές αποκλίσεις, οι διάμεσες τιμές και το εκάστοτε ενδοτεταρτημοριακό εύρος (25ο -75ο εκατοστιαία σημεία). Αρχικά, ελέγχθηκε αν τα δεδομένα πληρούν την προϋπόθεση της κανονικότητας με τους στατιστικούς δείκτες *Kolmogorov Smirnov* και *Shapiro Wilk*, ώστε να επιλεγθούν τα κατάλληλα παραμετρικά ή μη παραμετρικά τεστ. Τα ευρήματα που προέκυψαν από τα ιστογράμματα, τα θηκογραφήματα και τις αναλύσεις των στατιστικών δεικτών κανονικότητας οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η κατανομή που ακολουθούν τα δεδομένα επί των πλείστων δεν είναι κανονική. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε περιγραφή των δημογραφικών/κλινικών και φαρμακολογικών χαρακτηριστικών του δείγματος, τα οποία παρατίθενται στον Πίνακα 1 και περιγράφονται με την χρήση ποσοστιαίας τιμής, *M.O.* και *T.A.* ή Διάμεσου και ενδοτεταρτημοριακού εύρους. Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων στα κλινικοδημογραφικά χαρακτηριστικά διενεργήθηκαν με την χρήση των κριτηρίων t-test (μόνο η ηλικία παρουσίασε κανονική κατανομή), χ^2 και Mann Whitney.

Οι εκβάσεις του I-ED περιλαμβάνουν τη συνολική μέτρηση του χρόνου απόκρισης (Total Latency). Προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η μέτρηση του χρόνου απόκρισης στην δοκιμασία I-ED, δημιουργήθηκε πρόσθετη έκβαση που αξιολογεί την Τυπική Απόκλιση όλων των χρόνων απόκρισης (Standard Deviation Latency) καθενός εκ των συμμετεχόντων.

Όσον αφορά τις στατιστικές αναλύσεις, εξετάστηκε η διαφορά της επίδοσης στην δοκιμασία I-ED μεταξύ των μαρτύρων και των ασθενών με ΔΔ (I και II) μέσω του μη παραμετρικού κριτηρίου Mann Whitney, εφόσον στα δεδομένα δεν τηρείται η προϋπόθεση της κανονικότητας. Το effect size προκύπτει από την εξίσωση $r = z / \sqrt{N}$, (όπου $z = z$ score, $N =$ number of cases). Κατά Cohen (1988), το μέγεθος της επίδρασης

αξιολογείται ως εξής: 0.1 = μικρή επίδραση, 0.3 = μεσαία επίδραση, 0.5 = μεγάλη επίδραση.

Ακολούθως, προκειμένου να ελεγχθεί/διορθωθεί η επίδραση των παραγόντων του φύλου, της ηλικίας και του εκπαιδευτικού επιπέδου μεταξύ των ομάδων, επιλέχθηκαν τα μοντέλα *Poisson Regression* και *Negative Binomial Regression*, για τις εκβάσεις όπου τα δεδομένα είχαν μορφή καταμέτρησης (counts) και αποτελούνται από θετικούς ακέραιους αριθμούς (π.χ. Total errors, trials, stages). Τα προβλεπόμενα όρια του effect size στον δείκτη IRR (Incidence Rate Ratio) προσομοιάζουν εκείνα του RR (Relative Risk) (Olivier et al., 2017): 1.22= μικρή επίδραση, 1.86= μεσαία επίδραση, 3= μεγάλη επίδραση.

Για τις εκβάσεις που αποτελούν συνεχείς μεταβλητές (π.χ. Total latency, Standard deviation latency) χρησιμοποιήθηκε γραμμική παλινδρόμηση (Linear Regression), ενώ στα δεδομένα εφαρμόστηκε λογαριθμική μετατροπή (Log transformation), διότι η κατανομή τους είναι μη κανονική. Διενεργήθηκαν επίσης αναλύσεις ANOVA με διόρθωση ως προς φύλο/ηλικία/εκπαίδευση, προκειμένου να εκτιμηθεί το μέγεθος της επίδρασης (partial η^2) για τις αναλύσεις με *Linear regression*. Κατά Cohen (1988), το μέγεθος της επίδρασης του δείκτη partial η^2 αξιολογείται ως εξής: 0.01 = μικρή επίδραση, 0.06 = μεσαία επίδραση, 0.14 = μεγάλη επίδραση.

Συνεξετάστηκαν επίσης, οι πιθανές διαφορές επίδοσης μεταξύ ασθενών με ΔΔΙ και ΔΔΠ με την χρήση του κριτηρίου Mann-Whitney καθώς και με παλινδρομήσεις για διόρθωση της επίδρασης των παραγόντων φύλου/ ηλικίας/ εκπαίδευσης.

Εν συνεχεία, διενεργήθηκαν μονοπαραγοντικές αναλύσεις με την χρήση των μοντέλων *Negative Binomial/Poisson Regression* και *Linear Regression*, με σκοπό να ελεγχθεί η επίδραση κάθε κλινικοδημογραφικού παράγοντα ως προς την επίδοση στην δοκιμασία I-ED, όπως προκύπτει από τις βασικότερες εκβάσεις της δοκιμασίας (Total errors adjusted, Total trials adjusted, Stages completed, Total Latency, Standard deviation Latency). Αρχικά, εξετάστηκαν ξεχωριστά η επίδραση της ηλικίας, του φύλου και του εκπαιδευτικού επιπέδου και ακολούθως η επίδραση μεμονωμένων κλινικών, δημογραφικών και φαρμακευτικών παραμέτρων, με ταυτόχρονη διόρθωση ως προς τους παράγοντες φύλο/ηλικία/εκπαίδευση (βλ. Πίνακες 4 α-ε).

Σε δεύτερο χρόνο, πραγματοποιήθηκαν συμπληρωματικές πολυπαραγοντικές αναλύσεις πολλαπλής παλινδρόμησης (Negative Binomial/Poisson Regressions και Multiple Linear Regressions), όπου συμπεριλήφθηκαν οι μεταβλητές: φύλο, ηλικία, εκπαίδευση και οι παράγοντες με $p < 0.2$ από τους πίνακες 4 α-ε (Katz, 2006), με σκοπό να διερευνηθεί ποιοι δημογραφικοί, κλινικοί και φαρμακολογικοί παράγοντες παραμένουν ως στατιστικώς σημαντικοί παράγοντες πρόβλεψης για την επίδοση των ασθενών με ΔΔ στην νοητική ευελιξία (βλ Πίνακες 5 α-δ).

3. Αποτελέσματα

3.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Το δείγμα της έρευνας αποτελείται από 37 υγιείς και 90 διπολικούς ασθενείς συμμετέχοντες από το Ειδικό Ιατρείο Συναισθηματικών Διαταραχών και Αυτοκαταστροφικής Συμπεριφοράς, Β΄ Ψυχιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, ΠΓΝ “Αττικών”. Το δείγμα των ασθενών συμμετεχόντων αποτελείται από 63.3% γυναίκες και 36.7% άντρες, ηλικία ($M.O.=46.71$, $T.A.\pm 11.6$), με $M=14$ (12-16) έτη εκπαίδευσης, ενώ έχει καταγραφεί αναλυτικά η οικογενειακή κατάσταση με την πλειοψηφία να είναι έγγαμοι ή σε κατάσταση συμβίωσης (37.8%) και η επαγγελματική τους κατάσταση περιγράφεται ως επι των πλείστων εργαζόμενοι κατά 40%. Αντιστοίχως, όσον αφορά τους υγιείς συμμετέχοντες, αποτελούνται από 51.4% γυναίκες και 48.6% άντρες, με ηλικία ($M.O.=44.7$, $T.A.\pm 12.07$), έχοντας ολοκληρώσει εξίσου $M=14$ (12-16) έτη εκπαίδευσης και σε έγγαμη κατάσταση σε ποσοστό 73% και ποσοστό εργαζομένων 62.2%. Δεν ανιχνεύθηκαν διαφορές σε ηλικία, φύλο, εκπαίδευση. Οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ως προς την εργασιακή ($p=0.004$) και οικογενειακή ($p < 0.001$) κατάσταση βρέθηκαν στατιστικώς σημαντικές. Ακόμη, η διαφορά μεταξύ μαρτύρων και διπολικών συμμετεχόντων ως προς τον αριθμό των καπνιστών ($p=0.004$) και του Δείκτη Μάζας Σώματος ($p=0.016$) παρουσιάζεται ομοίως στατιστικώς σημαντική.

Στον Πίνακα 1 παρατίθενται συμπληρωματικές καταγραφές από πλήθος κλινικών παραγόντων, όπως η ηλικία έναρξης της νόσου και η διάρκεια νόσου, η πολικότητα 1^{ου} επεισοδίου και η επικρατούσα πολικότητα της νόσου, ο αριθμός καταθλιπτικών, υπερθυμικών επεισοδίων και ύπαρξη ιστορικού ψυχωτικών συμπτωμάτων. Επιπροσθέτως, περιλαμβάνονται στοιχεία σχετικά με την φαρμακευτική αγωγή των ασθενών (π.χ. αντικαταθλιπτικά, σταθεροποιητικά διάθεσης, αντιψυχωτικά).

Πίνακας 1

Δημογραφικά, κλινικά και φαρμακολογικά χαρακτηριστικά του δείγματος

	Διπολικοί Ασθενείς (N=90)	Υγιείς συμμετέχοντες (N= 37)	P
N (%) ή Μ.Ο. ± Τ.Α. ή Διάμεσος (Ενδοτεταρτημοριακό εύρος: 25 th εκατ. - 75 th εκατ.)			
Δημογραφικά Χαρακτηριστικά			
Ηλικία (έτη)	46.71 ±11.6	44.7 ±12.07	0.369 ^a
Φύλο			
Γυναίκες	57 (63.3%)	19 (51.4%)	0.211 ^b
Άντρες	33 (36.7%)	18 (48.6%)	
Έτη Εκπαίδευσης	14 (12-16)	14 (12-16)	0.994 ^c
Οικογενειακή Κατάσταση			<0.001 ^b
Άγαμος	27 (30%)	8 (21.6%)	
Παντρεμένος/Συμβίωση	34 (37.8%)	27 (73%)	
Διαζευγμένος/χωρισμένος/ χήρος	29 (32.2%)	2 (5.4%)	
Κατάσταση Εργασίας			0.004 ^b
Άνεργος	29 (32.2%)	13 (35.1%)	
Εργαζόμενος	36 (40%)	23 (62.2%)	
Συνταξιούχος	25 (27.8%)	1 (2.7%)	
Δείκτης Μάζας Σώματος	29.87 ± 5.9	27.15 ± 5.1	0.016 ^a
Ενεργοί καπνιστές	53 (60.9%)	12 (32.4%)	0.004 ^b
Κλινικά Χαρακτηριστικά			
Κύρια Διάγνωση			
Διπολική Διαταραχή I	66 (73.3%)		
Διπολική Διαταραχή II	24 (26.7%)		
Ηλικία έναρξης (έτη)	28 (22-35)		

Διάρκεια της νόσου (έτη) 15.50 (9-25)

Πολικότητα 1ου Επεισοδίου

Μανιακή 33 (36.7%)

Καταθλιπτική 57 (63.3%)

Επικρατούσα Πολικότητα

Καταθλιπτική 29 (32.3%)

Μανιακή 24 (26.7%)

Απροσδιόριστη 37 (41.1%)

Αριθμός καταθλιπτικών
επεισοδίων

3 (2-5)

Αριθμός υπερθυμικών
επεισοδίων

3 (1-5)

Ιστορικό ψυχωτικών
συμπτωμάτων

51 (56.7 %)

Ιστορικό αποπειρών
αυτοκτονίας

40 (44.4%)

Αριθμός νοσηλειών

2 (1-4)

Ιστορικό ψυχιατρικής
συννοσηρότητας

32 (35.6%)

Ψυχιατρικό ιστορικό σε
συγγενείς 1^{ου} βαθμού

Κατάθλιψη 31 (34.4 %)

Διπολική Διαταραχή 17 (18.9%)

Σχιζοφρένεια 7 (7.8%)

Ψυχομετρική αξιολόγηση

HAMD-17 3 (1.5-5)

YOUNG 0 (0-2)

CGI-S

1 51 (56.7%)

2 39 (43.3%)

Τρέχουσα Αγωγή

Σταθεροποιητικά Διάθεσης 73 (82%)

Βαλπροικό	46 (51.1%)
Λίθιο	16 (17.8%)
Λαμοτριγίνη	14 (15.6%)
Καρβαμαζεπίνη	4 (4.4%)

Αριθμός Σταθεροποιητικών

Διάθεσης

0	16 (18%)
1	66 (42.7%)
2	7 (7.9%)

Αντικαταθλιπτικά 25 (27.8%)

SGAs 76 (84.4%)

FGAs 3 (3.3%)

HDRS -17: Hamilton Depression Rating Scale – 17

YMRS: Young Mania Rating Scale

CGI – S: Clinical Global Impression Scale

FGAs: First Generation Antipsychotics

SGAs: Second Generation Antipsychotics

^a t-test, ^b Chi-square, ^c Mann Whitney

3.2. Συγκρίσεις μεταξύ ασθενών και μαρτύρων

Παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές διαφορές στις συγκρίσεις οι οποίες διενεργήθηκαν μεταξύ ασθενών και μαρτύρων με την χρήση του κριτηρίου *Mann Whitney*, όπως αποτυπώνεται στον Πίνακα 2. Ειδικότερα, οι ασθενείς παρουσίασαν χειρότερη επίδοση από τους υγιείς στο στάδιο 7 που αξιολογεί την αντίστροφη μάθηση ($U=1424.5$, $z=-2.157$, $p=0.031$, $r=0.19$), αλλά και στον χρόνο απόκρισης ($U=1198$, $z=-2.478$, $p=0.013$, $r=0.22$).

Ωστόσο, όταν συνυπολογίσθηκε/ελέγχθηκε η επίδραση των παραγόντων φύλου, ηλικίας και εκπαίδευσης με την χρήση των κριτηρίων *Poisson Regression*, *Negative Binomial Regression* και *Linear Regression*, παρέμεινε στατιστικώς σημαντική μόνο η διαφορά ως προς τον χρόνο απόκρισης ($IRR=0.173$, $p=0.029$) με μέγεθος επίδρασης $\text{partial } \eta^2 = .039$ (βλ. Πίνακα 3). Σημειώνεται ότι εφαρμόστηκε διόρθωση Bonferroni στις αναλύσεις ανά κατηγορία των εκβάσεων της δοκιμασίας: Κατηγορία λαθών (cut off $p<0.0056$), Κατηγορία δοκιμών (cut off $p<0.025$), Κατηγορία σταδίων (cut off $p<0.05$), Κατηγορία χρόνου απόκρισης (cut off $p<0.025$).

Τελικώς, επιβιώνει ο χρόνος απόκρισης στις αναλύσεις με Mann-Whitney αλλά όχι στη διορθωμένη ανάλυση με γραμμική παλινδρόμηση.

Παρόμοιες αναλύσεις διενεργήθηκαν και για συγκρίσεις μεταξύ ασθενών με Διπολική Διαταραχή I και Διπολική Διαταραχή II, ωστόσο, με την εφαρμογή της διόρθωσης Bonferroni όπως περιεγράφηκε και στους προηγούμενους πίνακες, δεν φάνηκε να επιβιώνει κάποιο στατιστικώς σημαντικό εύρημα.

Πίνακας 2

Συγκρίσεις της νοητικής επίδοσης (ID/ED test) μεταξύ μαρτύρων και ασθενών συμμετεχόντων

	Διπολικοί ασθενείς (N=90)	Υγιείς συμμετέχοντες (N=37)	<i>p</i>
Κατηγορία Λαθών (Errors)			
ID/ED Total Errors	23 (13-32)	18 (14-32)	0.636
ID/ED Total Errors adjusted	24 (13-56)	18 (14-57)	0.811
ID/ED block 2 errors (reversal learning)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.481
ID/ED block 5 errors (reversal learning)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.530
ID/ED block 7 errors (reversal learning)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.031
ID/ED block 9 errors (reversal learning)	1 (0-2)	1 (0-1)	0.296
ID/ED block 6 errors (ID shift)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.561
ID/ED block 8 errors (ED shift)	10 (5-24)	10 (7-27)	0.421
ID/ED Completed stage Errors	12 (7-17)	12 (6-17)	0.663
Κατηγορία σταδίων (stages)			
ID/ED Stages Completed	9 (7-9)	9 (7-9)	0.860
Κατηγορία δοκιμών (trials)			
ID/ED Total Trials adjusted	90 (73-146)	83 (73-146)	0.599
ID/ED Completed stage trials	73 (51-87)	70 (50-78)	0.504
Κατηγορία χρόνου απόκρισης (Latency)			
ID/ED Total latency	124488	101294	0.013

	(93646-167319)	(85488-127849)	
ID/ED Stdev. Latency	1013 (688-1884)	916 (637-1356)	0.236

^a Όλες οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν με την χρήση του κριτηρίου Mann Whitney
Παρουσιάζεται η διάμεσος (Ενδοτεταρτημοριακό εύρος 25th-75th)

Πίνακας 3

Αναλύσεις Negative Binomial, Poisson ή Linear Regression: επίδραση ομάδας (Ασθενείς vs Υγιείς) ως προς τις εκβάσεις της δοκιμασίας IED (Διόρθωση για Ηλικία, Εκπαίδευση, Φύλο)

	IRR/Beta	P
Κατηγορία Λαθών (Errors)		
ID/ED Total Errors	1.08	.423 ¹
ID/ED Total Errors adjusted	1.14	.368 ¹
ID/ED block 2 errors (reversal learning)	.909	.578 ²
ID/ED block 5 errors (reversal learning)	1.31	.191 ¹
ID/ED block 7 errors (reversal learning)	1.49	.051 ¹
ID/ED block 9 errors (reversal learning)	1.56	.153 ¹
ID/ED block 6 errors (ID shift)	1.25	.541 ¹
ID/ED block 8 errors (ED shift)	.928	.621 ¹
ID/ED Completed stage Errors	1.09	.481 ¹
Κατηγορία Σταδίων (stages)		
ID/ED Stages Completed	.985	.823 ²
Κατηγορία Δοκιμών (trials)		

ID/ED Total Trials adjusted	1.09	.247 ¹
ID/ED Completed stage trials	1.04	.487 ¹
Κατηγορία Χρόνου απόκρισης (latency)		
ID/ED Total latency *	.173	.029 ³
ID/ED Stdev. Latency *	.085	.323 ³

Παρουσιάζεται ο δείκτης Incidence rate ratio (IRR) για τις αναλύσεις Negative Binomial or Poisson Regression και ο δείκτης Standardized Beta για τις αναλύσεις με Linear Regression

¹ negative binomial regression; ² Poisson regression; ³ linear regression

* Log transformation

3.3. Μονομεταβλητές Αναλύσεις

3.3.1. Αριθμός λαθών (Total errors adjusted)

Προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση κάθε κλινικοδημογραφικού και φαρμακευτικού παράγοντα στους ασθενείς διενεργήθηκαν μεμονωμένες αναλύσεις παλινδρόμησης με την χρήση μοντέλων *Negative Binomial Regression* και *Linear Regression*, ως προς τις πέντε πιο αντιπροσωπευτικές εκβάσεις του I-ED (Total Errors Adjusted, Total Trials Adjusted, Stages Completed, Total Latency, Standard Deviation Latency), με διόρθωση ως προς το φύλο, την ηλικία και το εκπαιδευτικό επίπεδο. Στον Πίνακα 4^α, παρουσιάζονται τα ευρήματα ως προς την έκβαση Total errors adjusted. Η επίδραση του εκπαιδευτικού επιπέδου βρέθηκε στατιστικώς σημαντική (IRR=.945, $p=.011$), καθώς για κάθε παραπάνω χρόνο εκπαίδευσης μειώνονται τα λάθη νοητικής ευελιξίας κατά 5.5%. Επιπλέον, η ηλικία έναρξης της νόσου (IRR=.983, $p=.042$), και η διάρκεια της νόσου (IRR=1.018, $p=.042$), παρουσιάζουν εξίσου στατιστικώς σημαντική επίδραση, καθώς όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία έναρξης, τόσο μειώνονται τα λάθη που προκύπτουν στην νοητική ευελιξία των ασθενών, ενώ για κάθε χρόνο που αυξάνεται η διάρκεια της νόσου, τα λάθη αυξάνονται κατά 1.8% για τους ασθενείς με ΔΔ. Πιο συγκεκριμένα, η πρώιμη ηλικία έναρξης του πρώτου καταθλιπτικού επεισοδίου επηρεάζει την εμφάνιση λαθών νοητικής ευελιξίας με στατιστικώς σημαντικό τρόπο (IRR=.983, $p=.046$), καθώς για κάθε έτος πρώιμης εμφάνισης τα λάθη αυξάνονται κατά 1.7%. Ακολούθως, ο αριθμός των υπερθυμικών επεισοδίων

(IRR=1.040, $p=.014$) επιφέρει 4% περισσότερα λάθη νοητικής ευελιξίας ανά επεισόδιο. Στατιστικώς σημαντική βρέθηκε και η επίδραση του αριθμού νοσηλειών (IRR=1.055, $p=.044$) στην εμφάνιση λαθών νοητικής ευελιξίας, καθώς ανά νοσηλεία τα λάθη αυξάνονται κατά 5.5%.

Πίνακας 4^α

Η επίδραση των παραγόντων Ηλικίας, Φύλου, Εκπαίδευσης και άλλων Δημογραφικών, Κλινικών and Φαρμακευτικών Χαρακτηριστικών της ομάδας των ασθενών (διόρθωση ως προς Ηλικία, Φύλο, Εκπαίδευση) στην έκβαση IED-Total Errors Adjusted

	IRR	P
<u>Δημογραφικά Χαρακτηριστικά</u>		
Ηλικία (έτη)	1.011	.104
Φύλο (άντρες)	.800	.180
Εκπαίδευση (έτη)	.945	.011
ΔΜΣ	1.009	.504
Ενεργοί καπνιστές	.933	.986
<u>Κλινικά Χαρακτηριστικά</u>		
Διάγνωση (BDI-II vs BD-I)	.830	.322
Ηλικία έναρξης (έτη)	.983	.042
Διάρκεια της νόσου (έτη)	1.018	.042
Ηλικία 1 ^{ου} Καταθλιπτικού Επεισοδίου	.983	.046
Ηλικία 1 ^{ου} Υπερθυμικού Επεισοδίου	.986	.081
Αριθμός καταθλιπτικών επεισοδίων	1.025	.078
Αριθμός υπερθυμικών επεισοδίων	1.040	.014
Πολικότητα 1 ^{ου} Επεισοδίου (Καταθλιπτικού/ μανιακού)	1.243	.205
Επικρατούσα Πολικότητα (αναφ. απροσδιόριστη)		

Καταθλιπτική	.808	.260
Μανιακή	1.104	.629
Ιστορικό ψυχωτικών συμπτωμάτων	1.274	.126
Ιστορικό αποπειρών αυτοκτονίας	.849	.300
Αριθμός νοσηλειών	1.055	.044
Ψυχιατρική συννοσηρότητα	1.191	.297
Ψυχιατρικό οικογενειακό ιστορικό (σε συγγενείς 1 ^{ου} βαθμού)		
Κατάθλιψη	1.005	.975
Διπολική Διαταραχή	.840	.398
Σχιζοφρένεια	1.706	.064
<i><u>Ψυχομετρική Αξιολόγηση</u></i>		
HAMD-17	1.061	.087
YOUNG	1.054	.275
CGI-S	1.266	.140
<i><u>Τρέχουσα αγωγή</u></i>		
Σταθεροποιητικά Διάθεσης	1.273	.265
Βαλπροικό	1.061	.729
Λίθιο	1.347	.148
Λαμοτριγίνη	.799	.310
Καρβαμαζεπίνη	1.580	.234
Αριθμός Σταθεροποιητικών Διάθεσης	1.284	.133
Αντικαταθλιπτικά	.903	.566
SGAs	1.004	.985
FGAs	1.462	.384

Παρουσιάζεται ο δείκτης Incidence rate ratio (IRR) από την ανάλυση Negative Binomial Regression
HDRS -17: Hamilton Depression Rating Scale – 17
YMRS: Young Mania Rating Scale
CGI – S: Clinical Global Impression Scale
FGAs: First Generation Antipsychotics
SGAs: Second Generation Antipsychotics

Bold, $p < 0.05$; italic, $0.05 < p < 0.2$

3.3.2. Αριθμός δοκιμών (Total trials adjusted)

Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν και από την εκτέλεση των ίδιων αναλύσεων ως προς την έκβαση Total Trials adjusted (βλ. Πίνακα 4β). Στατιστικώς σημαντική επίδραση φάνηκε να προκύπτει από το εκπαιδευτικό επίπεδο, καθώς κατά ένα επιπλέον έτος εκπαίδευσης (IRR= .968, $p=.006$) παρατηρούνται λιγότερες ανεπιτυχείς δοκιμές κατά 3.2%. Η ηλικία έναρξης της νόσου (IRR=.991, $p=.039$) και η διάρκεια της νόσου (IRR=1.009, $p=.039$), φάνηκε να επιδρούν με στατιστικώς σημαντικό τρόπο στον αριθμό των δοκιμών που πραγματοποιούνται από τους ασθενείς συμμετέχοντες, καθώς κάθε επιπλέον έτος διάρκειας (και κάθε έτος μικρότερης ηλικίας έναρξης) προβλέπει κατά 0.9% περισσότερες δοκιμές προκειμένου να επιτευχθεί το σωστό αποτέλεσμα. Μάλιστα, κάθε πρόσθετο έτος στην ηλικία έναρξης του 1^{ου} καταθλιπτικού επεισοδίου (IRR=.990, $p=.30$) φαίνεται να μειώνει κατά 1% τις συνολικές δοκιμές στην αξιολόγηση της νοητικής ευελιξίας, και αντιστοίχως κάθε επιπλέον έτος στην ηλικία έναρξης του 1^{ου} υπερθυμικού επεισοδίου (IRR=.991, $p=.047$) μειώνει τις δοκιμές κατά 0.9%. Ο αριθμός των καταθλιπτικών (IRR=1.017, $p=.028$), αλλά και των υπερθυμικών επεισοδίων (IRR=1.026, $p=.003$) επιδρά με στατιστικώς σημαντικό τρόπο στο σύνολο των δοκιμών που πραγματοποιούνται, καθώς αυξάνονται κατά 1.7% και 2.6% αντιστοίχως ανά επεισόδιο. Εξίσου σημαντική επίδραση παρουσίασε ο αριθμός των νοσηλειών (IRR=1.034, $p=.019$) και η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού σχιζοφρένειας σε συγγενή πρώτου βαθμού (IRR=1.451, $p=.016$).

Πίνακας 4β

Η επίδραση των παραγόντων Ηλικίας, Φύλου, Εκπαίδευσης και άλλων Δημογραφικών, Κλινικών and Φαρμακευτικών Χαρακτηριστικών της ομάδας των ασθενών (διόρθωση ως προς Ηλικία, Φύλο, Εκπαίδευση) στην έκβαση IED-Total Trials Adjusted

	IRR	P
<u>Δημογραφικά Χαρακτηριστικά</u>		
Ηλικία (έτη)	1.006	.126
Φύλο (άντρες)	.879	.154
Εκπαίδευση (έτη)	.968	.006
ΔΜΣ	1.005	.520

Ενεργοί Καπνιστές	.979	.809
-------------------	------	------

Κλινικά Χαρακτηριστικά

Διάγνωση (BDI-II vs BD-I)	.916	.381
---------------------------	------	------

Ηλικία έναρξης (έτη)	.991	.039
----------------------	------	-------------

Διάρκεια νόσου (έτη)	1.009	.039
----------------------	-------	-------------

Αριθμός νοσηλείων	1.034	.019
-------------------	-------	-------------

Ηλικία 1 ^{ου} Καταθλιπτικού Επεισοδίου	.990	.030
--	------	-------------

Ηλικία 1 ^{ου} Υπερθυμικού Επεισοδίου	.991	.047
---	------	-------------

Αριθμός Καταθλιπτικών επεισοδίων	1.017	.028
----------------------------------	-------	-------------

Αριθμός Υπερθυμικών επεισοδίων	1.026	.003
--------------------------------	-------	-------------

Πολικότητα 1 ^{ου} Επεισοδίου (Καταθλιπτικού vs μανιακού)	1.119	.219
--	-------	------

Επικρατούσα Πολικότητα (αναφ.
απροσδιόριστη)

Καταθλιπτική	.871	.171
--------------	------	------

Μανιακή	1.024	.826
---------	-------	------

Ιστορικό ψυχωτικών συμπτωμάτων	1.157	.087
--------------------------------	-------	------

Ιστορικό αποπειρών αυτοκτονίας	.914	.292
--------------------------------	------	------

Ψυχιατρική συννοσηρότητα	1.086	.355
--------------------------	-------	------

Ψυχιατρικό οικογενειακό ιστορικό
(σε συγγενείς 1^{ου} βαθμού)

Κατάθλιψη	.991	.923
-----------	------	------

Διπολική Διαταραχή	.947	.618
--------------------	------	------

Σχιζοφρένεια	1.451	.016
--------------	-------	-------------

Ψυχομετρική Αξιολόγηση

HAMD-17	1.030	.100
---------	-------	------

YOUNG	1.019	.426
-------	-------	------

CGI-S	1.138	.133
-------	-------	------

Τρέχουσα Αγωγή

Σταθεροποιητικά Διάθεσης	1.154	.210
Βαλπροικό	1.035	.711
Λίθιο	1.205	.088
Λαμοτριγίνη	.879	.274
Καρβαμαζεπίνη	1.262	.262
Αριθμός Σταθεροποιητικών Διάθεσης	1.147	.122
Αντικαταθλιπτικά	.965	.707
FGAs	1.233	.374
SGAs	.998	.990

Παρουσιάζεται ο δείκτης Incidence rate ratio (IRR) από την ανάλυση Negative Binomial Regression
HDRS -17: Hamilton Depression Rating Scale – 17
YMRS: Young Mania Rating Scale
CGI – S: Clinical Global Impression Scale
FGAs: First Generation Antipsychotics
SGAs: Second Generation Antipsychotics

Bold, $p < 0.05$; italic, $0.05 < p < 0.2$

3.3.3. Αριθμός σταδίων (Stages Completed)

Στατιστικώς σημαντική επίδραση σε επίπεδο $p < 0.2$, ως προς την έκβαση Stages Completed, παρουσίασε μόνο ο αριθμός των υπερθυμικών επεισοδίων (IRR= .987 , $p = .130$), με διόρθωση ως προς φύλο/ηλικία/εκπαίδευση (βλ. Πίνακα 4γ). Για τον λόγο αυτό, δεν διενεργήθηκαν μεταγενέστερες πολυμεταβλητές αναλύσεις.

Πίνακας 4γ

Η επίδραση των παραγόντων Ηλικίας, Φύλου, Εκπαίδευσης και άλλων Δημογραφικών, Κλινικών and Φαρμακευτικών Χαρακτηριστικών της ομάδας των ασθενών (διόρθωση ως προς Ηλικία, Φύλο, Εκπαίδευση) στην έκβαση IED-Total Stages Completed

	IRR	P
<i>Δημογραφικά Χαρακτηριστικά</i>		
Ηλικία (έτη)	.999	.846
Φύλο (άντρες)	1.030	.701

Εκπαίδευση (έτη)	1.008	.422
ΔΜΣ	.999	.865
Ενεργοί Καπνιστές	1.040	.611

Κλινικά Χαρακτηριστικά

Διάγνωση (BDI-II vs BD-I)	1.053	.548
Ηλικία έναρξης (έτη)	1.004	.362
Διάρκεια νόσου (έτη)	.996	.362
Αριθμός νοσηλειών	.983	.217
Ηλικία 1 ^{ου} Καταθλιπτικού Επεισοδίου	1.003	.459
Ηλικία 1 ^{ου} Υπερθυμικού Επεισοδίου	1.003	.413
Αριθμός Καταθλιπτικών επεισοδίων	.991	.228
Αριθμός Υπερθυμικών επεισοδίων	.987	.130
Πολικότητα 1 ^{ου} Επεισοδίου (Καταθλιπτικού vs μανιακού)	.977	.765
Επικρατούσα Πολικότητα (αναφ. απροσδιόριστη)	1.119	.219
Καταθλιπτική	1.049	.589
Μανιακή	1.013	.891
Ιστορικό ψυχωτικών συμπτωμάτων	.948	.482
Ιστορικό αποπειρών αυτοκτονίας	1.043	.576
Ψυχιατρική συννοσηρότητα	.991	.903
Ψυχιατρικό οικογενειακό ιστορικό (σε συγγενείς 1 ^{ου} βαθμού)		
Κατάθλιψη	1.017	.832
Διπολική Διαταραχή	1.017	.860
Σχιζοφρένεια	.834	.230

Ψυχομετρική Αξιολόγηση

HAMD-17	.991	.577
YOUNG	.996	.836
CGI-S	.963	.624

Τρέχουσα Αγωγή

Σταθεροποιητικά Διάθεσης	.948	.588
Βαλπροικό	.991	.913
Λίθιο	.938	.520
Λαμοτριγίνη	1.025	.809
Καρβαμαζεπίνη	.906	.604
Αριθμός Σταθεροποιητικών Διάθεσης	.950	.508
Αντικαταθλιπτικά	1.049	.565
FGAs	.945	.786
SGAs	1.002	.987

Παρουσιάζεται ο δείκτης Incidence rate ratio (IRR) από την ανάλυση Poisson Regression
HDRS -17: Hamilton Depression Rating Scale – 17
YMRS: Young Mania Rating Scale
CGI – S: Clinical Global Impression Scale
FGAs: First Generation Antipsychotics
SGAs: Second Generation Antipsychotics

Bold, $p < 0.05$; italic, $0.05 < p < 0.2$

3.3.4. Εκβάσεις χρόνου απόκρισης (Latency/ Standard Deviation Latency)

Για τις εκβάσεις του χρόνου απόκρισης (Total latency, Standard deviation latency), κρίθηκε ως κατάλληλη η ανάλυση με μοντέλο *Linear Regression*, ώστε να μελετηθεί η πιθανή επίδραση κάθε κλινικοδημογραφικού και φαρμακευτικού παράγοντα. Χρησιμοποιήθηκαν λογαριθμικές μετατροπές (Log Transformation) εφόσον τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή. Τα ευρήματα στον συνολικό χρόνο απόκρισης (Total Latency), ανέδειξαν ως στατιστικώς σημαντική την επίδραση της ηλικίας ($\beta = .488$, $p < .001$) με μεγάλο μέγεθος επίδρασης (partial $\eta^2 = .238$), της εκπαίδευσης ($\beta = -.317$, $p = .002$, partial $\eta^2 = .100$) και της ηλικίας εμφάνισης του 1^{ου} καταθλιπτικού επεισοδίου ($\beta = -.270$, $p = .012$, partial $\eta^2 = .080$). Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με μεγαλύτερη ηλικία, φτωχότερη εκπαίδευση και πρωιμότερη ηλικία έναρξης 1^{ου} καταθλιπτικού επεισοδίου εκδήλωσαν μεγαλύτερο χρόνο απόκρισης.

Η επίδραση του φύλου ($\beta=-.220$, $p=0.37$, $\text{partial } \eta^2= .048$) βρέθηκε εξίσου στατιστικώς σημαντική, καθώς στους άντρες παρατηρείται μικρότερος χρόνος απόκρισης. Τέλος, η πολικότητα πρώτου επεισοδίου (καταθλιπτική/μανιακή) ($\beta=.199$, $p=.034$, $\text{partial } \eta^2= .052$) φαίνεται να παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική επίδραση, καθώς οι ασθενείς με καταθλιπτική πολικότητα επιδεικνύουν μεγαλύτερο χρόνο απόκρισης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 4γ.

Αντιστοίχως, παρατηρήθηκαν στατιστικώς σημαντικές επιδράσεις και στην έκβαση της Τυπικής Απόκλισης του χρόνου απόκρισης (Standard Deviation Latency). Η ηλικία ($\beta=.328$, $p=.002$, $\text{partial } \eta^2= .108$) και η εκπαίδευση ($\beta= -.268$, $p=.011$, $\text{partial } \eta^2= .072$) επιδρούν με στατιστικώς σημαντικό τρόπο στην Τ.Α. του χρόνου απόκρισης. Ειδικότερα, η μεγαλύτερη ηλικία και η φτωχότερη εκπαίδευση αυξάνουν την Τ.Α. του χρόνου απόκρισης (log transformed). Βρέθηκε επίσης στατιστικώς σημαντική η επίδραση του φύλου ($\beta=-.297$, $p=.004$, $\text{partial } \eta^2=.088$), καθώς οι άντρες παρουσιάζουν μικρότερη Τ.Α. στον χρόνο απόκρισης. Επιπλέον, παρουσιάζεται ως στατιστικώς σημαντική η επίδραση της καταθλιπτικής πολικότητας του 1^{ου} επεισοδίου ($\beta=.284$, $p=.004$, $\text{partial } \eta^2= .094$). Η ψυχιατρική συννοσηρότητα ($\beta=.196$, $p=.043$, $\text{partial } \eta^2= .047$) αυξάνει την Τ.Α. του χρόνου απόκρισης, όπως και η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού κατάθλιψης σε συγγενή πρώτου βαθμού ($\beta=.283$, $p=.004$, $\text{partial } \eta^2= .095$). Τέλος, στατιστικώς σημαντική βρέθηκε η επίδραση της κλίμακας CGI ($\beta=.232$, $p=.017$, $\text{partial } \eta^2= .065$) και της αγωγής με αντικαταθλιπτικά ($\beta=.222$, $p=.024$, $\text{partial } \eta^2= .059$) (βλ. Πίνακα 4ε).

Πίνακας 4δ

Η επίδραση των παραγόντων Ηλικίας, Φύλου, Εκπαίδευσης και άλλων Δημογραφικών, Κλινικών and Φαρμακευτικών Χαρακτηριστικών της ομάδας των ασθενών (διόρθωση ως προς Ηλικία, Φύλο, Εκπαίδευση) στην έκβαση IED - Total Latency (log transformed)

	Beta	P
<u>Δημογραφικά Χαρακτηριστικά</u>		
Ηλικία (έτη)	.488	<.001
Φύλο (άντρες)	-.220	.037
Εκπαίδευση (έτη)	-.317	.002

ΔΜΣ	-.034	.718
Ενεργοί καπνιστές	.006	.952

Κλινικά Χαρακτηριστικά

Διάγνωση (BD-II vs BD-I)	.011	.908
Ηλικία έναρξης (έτη)	-.088	.388
Διάρκεια νόσου (έτη)	.100	.388
Ηλικία 1 ^{ου} Καταθλιπτικού Επεισοδίου	-.270	.012
Ηλικία 1 ^{ου} Υπερθυμικού Επεισοδίου	-.078	.480
Αριθμός Καταθλιπτικών επεισοδίων	.139	.143
Αριθμός Υπερθυμικών επεισοδίων	.149	.132
Πολικότητα of 1 st Επεισοδίου (Καταθλιπτική vs μανιακή)	.199	.034
Επικρατούσα Πολικότητα (αναφ. απροσδιόριστη)		
Καταθλιπτική	.038	.647
Μανιακή	.129	.120
Ιστορικό ψυχωτικών συμπτωμάτων	.041	.662
Ιστορικό αποπειρών αυτοκτονίας	.018	.849
Αριθμός νοσηλειών	.104	.261
Ψυχιατρική συννοσηρότητα	.163	.073
Ψυχιατρικό οικογενειακό ιστορικό (σε συγγενείς 1 ^{ου} βαθμού)		
Κατάθλιψη	.096	.302
Διπολική Διαταραχή	-.007	.935
Σχιζοφρένεια	-.087	.352

Ψυχομετρική Αξιολόγηση

HAMD-17	.086	.354
YOUNG	.072	.435
CGI-S	.172	.062
<i>Τρέχουσα Αγωγή</i>		
Σταθεροποιητικά Διάθεσης	.017	.861
Βαλπροικό	-.056	.576
Λίθιο	.143	.115
Λαμοτριγίνη	.047	.609
Καρβαμαζεπίνη	-.047	.614
Αριθμός Σταθεροποιητικών Διάθεσης	.086	.369
Αντικαταθλιπτικά	.125	.177
SGAs	-.028	.763
FGAs	.047	.607

Παρουσιάζεται ο δείκτης Standardized Beta από την ανάλυση Linear Regression
HDRS -17: Hamilton Depression Rating Scale – 17
YMRS: Young Mania Rating Scale
CGI – S: Clinical Global Impression Scale
FGAs: First Generation Antipsychotics
SGAs: Second Generation Antipsychotics

Bold, $p < 0.05$; italic, $0.05 < p < 0.2$

Πίνακας 4ε

Η επίδραση των παραγόντων Ηλικίας, Φύλου, Εκπαίδευσης και άλλων Δημογραφικών, Κλινικών and Φαρμακευτικών Χαρακτηριστικών της ομάδας των ασθενών (διόρθωση ως προς Ηλικία, Φύλο, Εκπαίδευση) στην έκβαση IED- Standard Deviation Latency (Log Transformed)

	Beta	P
<i>Δημογραφικά Χαρακτηριστικά</i>		
Ηλικία (έτη)	.328	.002
Φύλο (άντρες)	-.297	.004
Εκπαίδευση (έτη)	-.268	.011
ΔΜΣ	.073	.457

Ενεργοί καπνιστές	-.036	.717
-------------------	-------	------

Κλινικά Χαρακτηριστικά

Διάγνωση (BD-II vs BD-I)	.162	.107
--------------------------	------	------

Ηλικία έναρξης (έτη)	.026	.808
----------------------	------	------

Διάρκεια νόσου (έτη)	-.030	.808
----------------------	-------	------

Ηλικία 1 ^{ου} Καταθλιπτικού Επεισοδίου	-.172	.142
---	-------	------

Ηλικία 1 ^{ου} Υπερθυμικού Επεισοδίου	.041	.727
---	------	------

Αριθμός Καταθλιπτικών επεισοδίων	.181	.073
----------------------------------	------	------

Αριθμός Υπερθυμικών επεισοδίων	.043	.682
--------------------------------	------	------

Πολικότητα 1ου Επεισοδίου (Καταθλιπτικού vs Μανιακού)	.284	.004
--	------	-------------

Επικρατούσα Πολικότητα (αναφ.
απροσδιόριστη)

Καταθλιπτική	-.050	.645
--------------	-------	------

Μανιακή	-.137	.218
---------	-------	------

Ιστορικό ψυχωτικών συμπτωμάτων	-.037	.714
--------------------------------	-------	------

Ιστορικό αποπειρών αυτοκτονίας	.093	.340
--------------------------------	------	------

Αριθμός νοσηλειών	.018	.855
-------------------	------	------

Ψυχιατρική συννοσηρότητα	.196	.043
--------------------------	------	-------------

Ψυχιατρικό οικογενειακό ιστορικό (σε
συγγενείς 1^{ου} βαθμού)

Κατάθλιψη	.283	.004
-----------	------	-------------

Διπολική Διαταραχή	.114	.241
--------------------	------	------

Σχιζοφρένεια	.007	.943
--------------	------	------

Ψυχομετρική αξιολόγηση

HAMD-17	.117	.237
---------	------	------

YOUNG	-.001	.993
-------	-------	------

CGI-S	.232	.017
-------	------	-------------

Τρέγουσα Αγωγή

Σταθεροποιητικά Διάθεσης	-.094	.355
Βαλπροικό	-.056	.606
Λίθιο	-.037	.704
Λαμοτριγίνη	.046	.646
Καρβαμαζεπίνη	-.123	.220
Αριθμός σταθεροποιητικών διάθεσης	-.101	.328
Αντικαταθλιπτικά	.222	.024
SGAs	.063	.526
FGAs	-.080	.417

Παρουσιάζεται ο δείκτης Standardized Beta από την ανάλυση Linear Regression
HDRS -17: Hamilton Depression Rating Scale – 17
YMRS: Young Mania Rating Scale
CGI – S: Clinical Global Impression Scale
FGAs: First Generation Antipsychotics
SGAs: Second Generation Antipsychotics

Bold, $p < 0.05$; italic, $0.05 < p < 0.2$

3.4. Πολυμεταβλητές αναλύσεις

Εν συνεχεία, διενεργήθηκαν πολυμεταβλητές αναλύσεις με την χρήση μοντέλων *Negative Binomial regression* και *Linear Regression* ως προς τέσσερις από τις πέντε βασικές εκβάσεις του τεστ (Total errors adjusted, Total trials adjusted, Total latency, Standard Deviation Latency). Στα μοντέλα συμπεριλήφθηκαν οι παράγοντες: φύλο, ηλικία, εκπαίδευση, καθώς και όσα χαρακτηριστικά παρουσίασαν $p < 0.2$ στις μονομεταβλητές αναλύσεις που προηγήθηκαν (4 α-β, 4 δ-ε).

3.4.1. Αριθμός λαθών (Total errors adjusted)

Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 5^α, διενεργήθηκε πολυμεταβλητή ανάλυση με *Negative Binomial regression* ως προς την έκβαση Total Errors adjusted, η οποία δεν παρουσίασε κάποιο στατιστικώς σημαντικό εύρημα εκτός από την επίδραση των υποουδικών καταθλιπτικών συμπτωμάτων, όπως ανιχνεύονται από την κλίμακα

HAMD-17 (IRR= 1.115, $p= .020$), τα οποία φαίνεται να αυξάνουν τον συνολικό αριθμό λαθών κατά 11.5% για κάθε αύξηση της HAMD-17 κατά μία μονάδα.

3.4.2. Αριθμός δοκιμών (Total trials adjusted)

Στην έκβαση Total Trials adjusted, η επίδραση του φύλου παραμένει στατιστικώς σημαντική (IRR= .827, $p=.043$). Πιο συγκεκριμένα, οι άνδρες φαίνεται ότι πραγματοποιούν λιγότερες συνολικές δοκιμές από τις γυναίκες κατά 17.3%. Ο αριθμός υπερθυμικών επεισοδίων συνεχίζει να παρουσιάζει στατιστικώς σημαντική επίδραση (IRR=1.027, $p=0.34$), καθώς οι συνολικές δοκιμές αυξάνονται σε ποσοστό 2.7% ανά επεισόδιο. Επιπροσθέτως, διατηρείται ως στατιστικώς σημαντική η ύπαρξη συγγένειας 1^{ου} βαθμού, με άτομο που έχει διαγνωσθεί με σχιζοφρένεια (IRR=1.448, $p=.014$). Τέλος, η ύπαρξη υποουδικών καταθλιπτικών συμπτωμάτων από την χορήγηση της κλίμακας HAMD-17 (IRR=1.062, $p=.011$) φαίνεται να επηρεάζει τον αριθμό των συνολικών δοκιμών με στατιστικώς σημαντικό τρόπο. Τα ευρήματα παρατίθενται στον Πίνακα 5^β.

Πίνακας 5α

Πολυμεταβλητή ανάλυση με Negative Binomial Regression για τον έλεγχο της επίδρασης Δημογραφικών, Κλινικών και φαρμακευτικών χαρακτηριστικών στην ομάδα των ασθενών με Διπολική Διαταραχή, στην έκβαση IED- Total Errors adjusted

	IRR	P
<u>Δημογραφικά χαρακτηριστικά</u>		
Ηλικία (έτη)	1.005	.594
Φύλο (άντρας)	.691	.051
Εκπαίδευση (έτη)	1.004	.866
<u>Κλινικά Χαρακτηριστικά</u>		
Ηλικία έναρξης (έτη)	.997	.745
	.987	.479

Αριθμός καταθλιπτικών επεισοδίων		
Αριθμός υπερθυμικών επεισοδίων	1.045	.064
Ιστορικό ψυχωτικών συμπτωμάτων	1.183	.278
Αριθμός νοσηλειών	1.008	.760
Ψυχιατρικό ιστορικό σε συγγενείς πρώτου βαθμού		
Σχιζοφρένεια	1.743	.059
<u>Ψυχομετρικά εργαλεία</u>		
HAMD-17	1.115	.020
CGI-S	.842	.416
<u>Τρέχουσα αγωγή</u>		
Λίθιο	1.080	.743
Αριθμός σταθεροποιητικών διάθεσης	1.164	.398

Συμπεριελήφθησαν: Φύλο, Ηλικία, Εκπαίδευση και προβλεπτικοί παράγοντες με $p < 0.2$ από τις μονομεταβλητές αναλύσεις (Table 4 α)
 Παρουσιάζεται ο δείκτης Incidence rate ratio (IRR) από την Negative Binomial Regression
 Bold -> $p < 0.05$
 HDRS -17: Hamilton Depression Rating Scale – 17
 YMRS: Young Mania Rating Scale
 CGI – S: Clinical Global Impression Scale
 FGAs: First Generation Antipsychotics
 SGAs: Second Generation Antipsychotics

Πίνακας 5^β

Πολυμεταβλητή ανάλυση με Negative Binomial Regression για τον έλεγχο της επίδρασης Δημογραφικών, Κλινικών και φαρμακευτικών χαρακτηριστικών στην ομάδα των ασθενών με Διπολική Διαταραχή, στην έκβαση IED- Total Trials adjusted

	IRR	P
<u>Δημογραφικά χαρακτηριστικά</u>		
Ηλικία (έτη)	1.000	.939
Φύλο (άνδρας)	.827	.043

Εκπαίδευση (έτη)	1.000	.974
------------------	-------	------

Κλινικά Χαρακτηριστικά

Ηλικία έναρξης	1.000	.945
----------------	-------	------

Αριθμός καταθλιπτικών επεισοδίων	.996	.665
----------------------------------	------	------

Αριθμός υπερθυμικών επεισοδίων	1.027	.034
--------------------------------	-------	-------------

Ιστορικό ψυχωτικών συμπτωμάτων	1.133	.113
--------------------------------	-------	------

Αριθμός νοσηλειών	1.005	.742
-------------------	-------	------

Ψυχιατρικό οικογενειακό ιστορικό σε συγγενείς 1^{ου} βαθμού

Σχιζοφρένεια	1.448	.014
--------------	-------	-------------

Ψυχομετρικά εργαλεία

HAMD-17	1.062	.011
---------	-------	-------------

CGI-S	.910	.398
-------	------	------

Τρέχουσα αγωγή

Λίθιο	1.058	.631
-------	-------	------

Αριθμός σταθεροποιητικών διάθεσης	1.064	.501
-----------------------------------	-------	------

Συμπεριελήφθησαν: Φύλο, Ηλικία, Εκπαίδευση και προβλεπτικοί παράγοντες με $p < 0.2$ από τις μονομεταβλητές αναλύσεις (Table 4 β)

Bold -> $p < 0.05$

Παρουσιάζεται ο δείκτης Incidence rate ratio (IRR) από τις Negative Binomial Regressions

HDRS -17: Hamilton Depression Rating Scale – 17

YMRS: Young Mania Rating Scale

CGI – S: Clinical Global Impression Scale

FGAs: First Generation Antipsychotics

SGAs: Second Generation Antipsychotic

3.4.3. Εκβάσεις χρόνου απόκρισης

Στην έκβαση του συνολικού χρόνου απόκρισης (Total Latency), μόνο η ηλικία διατηρήθηκε ως σημαντικός προγνωστικός παράγοντας ($\beta = .464$, $p < .001$, partial $\eta^2 =$

.152). Όσο αυξάνεται η ηλικία, τόσο αυξάνεται και ο συνολικός χρόνος απόκρισης (βλ. Πίνακα 5^γ).

Στην έκβαση της Τ.Α. του χρόνου απόκρισης (Standard Deviation Latency) διατηρήθηκε ως στατιστικώς σημαντικός παράγοντας η καταθλιπτική πολικότητα 1^{ου} επεισοδίου ($\beta = .224, p = .048, \text{partial } \eta^2 = .055$), όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 5^δ.

Πίνακας 5γ

Πολυμεταβλητή ανάλυση με Negative Binomial Regression για τον έλεγχο της επίδρασης Δημογραφικών, Κλινικών και φαρμακευτικών χαρακτηριστικών στην ομάδα των ασθενών με Διπολική Διαταραχή, στην έκβαση IED - Total latency (log transformed)

	Beta	p
<u>Δημογραφικά χαρακτηριστικά</u>		
Ηλικία (έτη)	.464	.001
Φύλο (άντρας)	-.171	.103
Εκπαίδευση (έτη)	-.104	.368
<u>Κλινικά Χαρακτηριστικά</u>		
Ηλικία 1 ^{ου} καταθλιπτικού επεισοδίου	-.095	.459
Αριθμός καταθλιπτικών επεισοδίων	-.059	.681
Αριθμός υπερθυμικών επεισοδίων	.199	.188
Πολικότητα 1 ^{ου} επεισοδίου (καταθλιπτική vs μανιακή)	.168	.103
Ψυχιατρική συννοσηρότητα	.158	.118
<u>Ψυχομετρικά εργαλεία</u>		
CGI-S	.032	.756
<u>Τρέχουσα αγωγή</u>		
Λίθιο	.102	.289
Αντικαταθλιπτικά	.107	.266

Συμπεριελήφθησαν: Φύλο, Ηλικία, Εκπαίδευση και προβλεπτικοί παράγοντες με $p < 0.2$ από τις μονομεταβλητές αναλύσεις (Table 4 δ)

Bold -> $p < 0.05$

Παρουσιάζεται ο δείκτης Standardized Beta από τις αναλύσεις με Linear Regressions.

HDRS -17: Hamilton Depression Rating Scale – 17

YMRS: Young Mania Rating Scale

CGI – S: Clinical Global Impression Scale

FGAs: First Generation Antipsychotics

SGAs: Second Generation Antipsychotics

Bold, $p < 0.05$; italic, $0.05 < p < 0.2$

Πίνακας 5δ

Πολυμεταβλητή ανάλυση με Multiple linear Regression για τον έλεγχο της επίδρασης Δημογραφικών, Κλινικών και Φαρμακευτικών χαρακτηριστικών στην ομάδα των ασθενών με Διπολική Διαταραχή, στην έκβαση IED - Standard Deviation of latency (log transformed)

	Beta	P
<u>Δημογραφικά χαρακτηριστικά</u>		
Ηλικία (έτη)	.193	.166
Φύλο (άντρας)	-.175	.111
Εκπαίδευση (έτη)	-.095	.429
<u>Κλινικά Χαρακτηριστικά</u>		
Διάγνωση (BDI-II vs BD-I)	-.091	.462
Ηλικία 1 ^{ου} καταθλιπτικού επεισοδίου	.118	.413
Αριθμός καταθλιπτικών επεισοδίων	.174	.137
Πολικότητα 1 ^{ου} επεισοδίου (καταθλιπτική vs μανιακή)	.224	.048
Ψυχιατρική συννοσηρότητα	.152	.169
Ψυχιατρικό κληρονομικό ιστορικό σε συγγενείς 1 ^{ου} βαθμού		
Κατάθλιψη	.199	.067
<u>Ψυχομετρικά εργαλεία</u>		

CGI-S	.067	.542
Αντικαταθλιπτικά	.176	.105

Συμπεριελήφθησαν: Φύλο, Ηλικία, Εκπαίδευση και προβλεπτικοί παράγοντες με $p < 0.2$ από τις μονομεταβλητές αναλύσεις (Table 4ε)

Bold -> $p < 0.05$

Παρουσιάζεται ο δείκτης Standardized Beta από τις αναλύσεις με Linear Regression.

HDRS -17: Hamilton Depression Rating Scale – 17

YMRS: Young Mania Rating Scale

CGI – S: Clinical Global Impression Scale

FGAs: First Generation Antipsychotics

SGAs: Second Generation Antipsychotics

Bold, $p < 0.05$; italic, $0.05 < p < 0.2$

4. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις προκειμένου να διερευνηθούν οι διαφορές της επίδοσης στην νοητική ευελιξία μεταξύ υγιών συμμετεχόντων και ασθενών με ΔΔ, με την χρήση της δοκιμασίας I-ED η οποία αποτελεί την πιο αντιπροσωπευτική δοκιμασία αξιολόγησης της εν λόγω λειτουργίας, διότι διαθέτει εναλλαγή μεταξύ συνθηκών (set shifting), αντιστροφή μάθησης (reversal learning) και διερεύνηση του χρόνου απόκρισης (latency). Μάλιστα προκειμένου να πραγματοποιηθεί σε μεγαλύτερο βάθος η διερεύνηση του χρόνου απόκρισης δημιουργήθηκε μια νέα έκβαση που αξιολογεί την T.A. του χρόνου απόκρισης (Standard deviation latency). Τα ευρήματα της μελέτης δεν επαλήθευσαν διαφορές μεταξύ μαρτύρων και ασθενών συμμετεχόντων, ανέδειξαν όμως σημαντικές προβλεπτικές επιδράσεις από δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες οι οποίοι έρχονταν πέραν της διερεύνησης (O Donnell et al., 2017), καταδεικνύοντας την σημασία έγκαιρης παρέμβασης και καταλληλότερης διευθέτησης αυτών των χαρακτηριστικών προκειμένου να προφυλαχτεί η λειτουργικότητα της νοητικής ευελιξίας των ασθενών. Άλλωστε, σύμφωνα με μια πρόσφατη έρευνα των Drakopoulos και συν., (2020) ο έλεγχος της ακεραιότητας των εκτελεστικών λειτουργιών κρίνεται ως καθοριστικός στην διπολική διαταραχή, καθώς αποτελεί τον ισχυρότερο προβλεπτικό παράγοντα για την ψυχοκοινωνική προσαρμοστικότητα και επαγγελματική κατάσταση των ασθενών.

4.1. Διαφορές μεταξύ υγιών και ασθενών συμμετεχόντων

Από τις διενεργηθείσες αναλύσεις δεν προέκυψαν διαφορές στην επίδοση μεταξύ ασθενών με διπολική διαταραχή και υγείων συμμετεχόντων. Παρόλο που εντοπίστηκε μεγαλύτερος συνολικός χρόνος απόκρισης (Total latency) από τους ασθενείς στην δοκιμασία νοητικής ευελιξίας (με διόρθωση ως προς ηλικία/φύλο/εκπαίδευση), το εύρημα επιβεβαιώθηκε μετά την εφαρμογή της διόρθωσης Bonferroni μόνο στις αναλύσεις με Mann Whitney και όχι σε όσες ελέγχθηκε η επίδραση του φύλου, της ηλικίας και της εκπαίδευσης. Ωστόσο, σε μια μελέτη των Delaloye και συν. (2009), οι ερευνητές εξέτασαν τον χρόνο απόκρισης 22 νορμοθυμικών ασθενών με ΔΔ έναντι 22 υγείων συμμετεχόντων και ανέφεραν ελλειμματική επίδοση στην ταχύτητα αναστολής και ταχύτητας επεξεργασίας, παρόλο που δεν βρέθηκε ελλειμματική επίδοση στις επιτελικές λειτουργίες. Μάλιστα, επισημαίνουν ότι η ταχύτητα επεξεργασίας αποτελεί βασικό υποκείμενο έλλειμμα που επηρεάζει και τις υπόλοιπες νοητικές λειτουργίες στην ΔΔ. Προσθετικά, σε μια μελέτη που αξιολόγησε τους ασθενείς με ΔΔ ως προς τον χρόνο απόκρισης (Swann et al., 2009), παρατηρήθηκε μεγαλύτερος χρόνος απόκρισης από την ομάδα των μαρτύρων, ενώ η ελλειμματική επίδοση αποδίδεται σε πιθανή δυσλειτουργία του συστήματος προσοχής (Fagiolini et al., 2015). Συνεπώς, παρόλο που στην παρούσα έρευνα το αποτέλεσμα της ανάλυσης δεν επιβίωσε της διόρθωσης Bonferroni, ο μεγαλύτερος χρόνος απόκρισης των ασθενών στην δοκιμασία νοητικής ευελιξίας, αποτελεί ένα ενδιαφέρον και πρωτότυπο εύρημα που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

4.2.Ευρήματα από μονομεταβλητές αναλύσεις

Στις μονομεταβλητές αναλύσεις, σημαντική επίδραση στις εκβάσεις της δοκιμασίας IED παρουσίασαν δημογραφικά αλλά και κλινικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία έναρξης και η διάρκεια της νόσου, η ηλικία έναρξης με 1^ο καταθλιπτικό όσο και 1^ο μανιακό επεισόδιο, ο αριθμός των επεισοδίων, ο αριθμός νοσηλειών και η αγωγή με αντικαταθλιπτικά.

4.2.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Η ηλικία και το εκπαιδευτικό επίπεδο παρουσίασαν στατιστικώς σημαντική επίδραση στην επίδοση των ασθενών με ΔΔ στην νοητική ευελιξία. Έχει επισημανθεί άλλωστε στην βιβλιογραφία, ότι η νοητική ευελιξία επηρεάζεται από την πάροδο του

χρόνου, καθώς εξασθενούν τα συστήματα μνήμης και ενεργού μνήμης, τα οποία επηρεάζουν άμεσα τις επιτελικές λειτουργίες (Bora et al., 2009). Το εκπαιδευτικό επίπεδο λειτουργεί ως ενισχυτικός παράγοντας στην επίδοση των ασθενών, καθώς σύμφωνα με έρευνες οι ασθενείς με περισσότερα έτη εκπαίδευσης παρουσιάζουν καλύτερη επίδοση στην δοκιμασία WCST, η οποία αξιολογεί την νοητική ευελιξία (Boone et al., 2009, Rhodes, 2004). Τέλος, οι άντρες παρουσίασαν καλύτερη επίδοση στην παρούσα μελέτη, γεγονός που έχει επισημανθεί και σε παρελθοντικές μελέτες στις οποίες εξετάστηκαν οι εκτελεστικές λειτουργίες και η ψυχοκινητική ταχύτητα (De Luca et al., 2003, Era et al., 2011). Το εύρημα αυτό ίσως οφείλεται στο ότι οι γυναίκες τείνουν να παρουσιάζουν μεγαλύτερη κυκλικότητα και χρονιότητα νόσου, περισσότερα καταθλιπτικά επεισόδια και περισσότερες νοσηλείες (Arnold, 2003). Στην παρούσα μελέτη, κατά την διερεύνηση των επιδράσεων των υπολοίπων κλινικοδημογραφικών χαρακτηριστικών, υπήρξε διόρθωση ως προς το φύλο, το εκπαιδευτικό επίπεδο και την ηλικία

4.2.2. Κλινικοί και φαρμακολογικοί παράγοντες

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης, επισημαίνεται ότι όσο αυξάνεται η διάρκεια της νόσου και όσο πιο πρόωμη είναι η έναρξη της, τόσο χειρότερη είναι η επίδοση των ασθενών στην δοκιμασία αξιολόγησης της νοητικής ευελιξίας. Αντιστοίχως, έχει υποστηριχθεί ότι συγκριτικά με άλλους νοητικούς τομείς, οι επιτελικές λειτουργίες σε βάθος 10 χρόνων παρουσίασαν προοδευτικά μεγαλύτερη έκπτωση και συνεπώς επηρεάζονται από την διάρκεια της νόσου (Torrent et al., 2012). Σε μια έρευνα με 52 ηλικιωμένους ασθενείς με ΔΔ, επισημάνθηκε ότι η ομάδα των ασθενών με πρόωμη έναρξη παρουσίασε νοητική έκπτωση σε ποσοστό 42.3% στην φάση νορμοθυμίας, γεγονός που καταδεικνύει ότι η έκπτωση εμμένει ακόμη και μετά το πέρας των οξέων επεισοδίων (Tsai et al., 2007). Επιπροσθέτως σε μετααναλύση των Robinson και συν., (2006) οι ερευνητές αναφέρουν ότι η μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου και η πρόωμη έναρξη σχετίζονται με σημαντική προοδευτική επιδείνωση των νοητικών λειτουργιών, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι η ΔΔ αποτελεί μια νευροεκφυλιστική νόσο, με πιθανό παθοφυσιολογικό αίτιο την υπερκορτιζολαιμία (Martinez-Aran et al., 2004).

Επιπροσθέτως, έχει επισημανθεί ότι η νοητική έκπτωση επιδεινώνεται προοδευτικά όσο αυξάνεται ο αριθμός των επεισοδίων κατά την πορεία της νόσου (Post, Fleming & Karczinski, 2012). Σε έρευνα με 60 ασθενείς με ένα μοναδικό πρώτο

επεισόδιο και 59 ασθενείς με ιστορικό πολλών επεισοδίων, παρατηρήθηκε καλύτερη νοητική επίδοση στους ασθενείς της πρώτης ομάδας, καθώς και καλύτερη ψυχοκοινωνική προσαρμογή, γεγονός που ενισχύει την υπόθεση συσσωρευτικής νευροτοξικής επίδρασης σε άτομα με πολλαπλά επεισόδια (Rosa et al., 2012). Υπό ένα ευρύτερο πρίσμα ανασκόπησης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, παρατηρείται ότι έχει επισημανθεί νοητική έκπτωση τόσο με τον αριθμό των καταθλιπτικών επεισοδίων, όσο και των υπερθυμικών, γεγονός που καταδεικνύει ότι και τα δύο ήδη συναισθηματικών επεισοδίων επηρεάζουν καθοριστικά την πορεία της νόσου, όταν είναι αρκετά σοβαρά ώστε να χρειαστούν νοσηλεία (Kessing, 1998). Το εύρημα αυτό καταδεικνύει και τον λόγο που ο αριθμός νοσηλειών φαίνεται να επιδρά αρνητικά στην επίδοση των ασθενών στην νοητική ευελιξία. Συμπληρωματικά, έχει υποστηριχθεί ότι μεγάλος αριθμός επεισοδίων φαίνεται να συνδέεται με μεγαλύτερη δυσκολία ανταπόκρισης στην φαρμακευτική αγωγή, στην ψυχοθεραπεία και την ψυχοεκπαίδευση (Ketter et al., 2006). Στην παρούσα έρευνα βρέθηκε ακόμη στατιστικώς σημαντική επίδραση της τρέχουσας αντικαταθλιπτικής αγωγής με την επίδοση στην δοκιμασία νοητικής ευελιξίας ως προς τον χρόνο απόκρισης των ασθενών. Σε μεταανάλυση του 2009 βρέθηκε σε *meta-regressions* σημαντική επίδραση των αντικαταθλιπτικών στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών και στα λάθη επίδοσης στο Trail Making A (Bora et al., 2009).

4.3.Ευρήματα από πολυμεταβλητές αναλύσεις

Αξίζει να επισημανθεί επίσης ότι πολλά κλινικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά της μελέτης διατήρησαν στατιστικώς σημαντική επίδραση ως προς την επίδοση στην νοητική ευελιξία της δοκιμασίας I-ED, ακόμη και μετά την εφαρμογή πολυμεταβλητών αναλύσεων. Ειδικότερα, αξιοσημείωτοι προγνωστικοί παράγοντες που διατηρήθηκαν εντός του πλαισίου στατιστικής σημαντικότητας στις πολυμεταβλητές αναλύσεις, είναι η πολικότητα 1^{ου} επεισοδίου, ο αριθμός υπερθυμικών επεισοδίων, η ύπαρξη υποουδικών καταθλιπτικών συμπτωμάτων και η συγγένεια 1^{ου} βαθμού με διαγνωσθέντα ασθενή με σχιζοφρένεια.

4.3.1. Πολικότητα 1^{ου} επεισοδίου

Τα άτομα με καταθλιπτική πολικότητα 1^{ου} επεισοδίου, παρουσίασαν χειρότερη επίδοση στην δοκιμασία νοητικής ευελιξίας ως προς την Τ.Α. του χρόνου απόκρισης, συγκριτικά με την μανιακή πολικότητα. Σύμφωνα με ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η καταθλιπτική πολικότητα έναρξης δεν έχει μελετηθεί όσο η μανιακή πολικότητα, παρόλα αυτά μελέτες δείχνουν ότι αγγίζει το 50%-66% των ασθενών (Daban et al, 2006, Perugi et al., 2000). Η έναρξη με μανιακό επεισόδιο σύμφωνα με μελέτες προβλέπει μια πορεία νόσου με πιθανά ψυχωτικά συμπτώματα (78%) και περισσότερα μανιακά επεισόδια (70%), ενώ στην καταθλιπτική πολικότητα έναρξης αναφέρεται επακόλουθη εμφάνιση διαταραχών άγχους (38.8%) και καταθλιπτικών επεισοδίων (30%) (Baldessarini, Tondo, & Visioli, 2014). Τα άτομα με καταθλιπτικό πρώτο επεισόδιο φαίνεται να παρουσιάζουν μεγαλύτερη χρονιότητα νόσου, αλλά και κυκλικότητα (cyclicality) παρόλο που έχουν λιγότερες πιθανότητες να παρουσιάσουν ψυχωτικά συμπτώματα (Roy-Byrne, 1985, Turvey, 1999).

4.3.2. Αριθμός υπερθυμικών επεισοδίων

Ένα αρκετά αξιόλογο εύρημα της μελέτης αποτελεί η επίδραση του αριθμού των υπερθυμικών επεισοδίων στον αυξανόμενο αριθμό των συνολικών δοκιμών που ολοκληρώνονται από τους ασθενείς. Ασθενείς με πολλά μανιακά/υπομανιακά επεισόδια τείνουν να παρουσιάζουν μεγαλύτερες δυσκολίες ανασταλτικού ελέγχου σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από τις δυσκολίες στην αυτορρύθμιση της συμπεριφοράς τους (Ryan et al., 2012). Η επίδραση των μανιακών επεισοδίων στην νοητική λειτουργικότητα των ασθενών με ΔΔ έχει μελετηθεί εκτενώς στην βιβλιογραφία. Αρχικά, η μελέτη των van Gorp et al., (1998) αναφέρει αρνητική συσχέτιση μεταξύ των επιτελικών λειτουργιών και του αριθμού των μανιακών επεισοδίων σε νορμοθυμικούς ασθενείς με ιστορικό αλκοολισμού. Μια μεταγενέστερη μελέτη, στην οποία το δείγμα επιλέχθηκε χωρίς ιστορικό κατάχρησης ή εξάρτησης από ουσίες ή αλκοόλ, τα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν, καθώς παρατηρήθηκε εξίσου έκπτωση στις επιτελικές λειτουργίες και στατιστικώς σημαντική συσχέτιση με τον αριθμό των μανιακών επεισοδίων, αλλά και των νοσηλείων του ατόμου (Zubieta et al., 2001).

Συμπληρωματικά, μια προοπτική μελέτη που εξέτασε νορμοθυμικούς διπολικούς ασθενείς σε διάστημα 5 χρόνων, αναφέρει ότι ο αριθμός των επεισοδίων, κυρίως όσον

αφορά τα μανιακά και υπομανιακά επεισόδια, επηρεάζει καθοριστικά την πορεία της νόσου, επισημαίνοντας ότι η αποτελεσματική διαχείριση τους σε πρώιμο στάδιο μπορεί να προλάβει σε μεγάλο βαθμό μια επακόλουθη νοητική έκπτωση (Sánchez-Morla et al., 2018). Ο αριθμός των μανιακών επεισοδίων έχει συσχετιστεί επίσης με δομικές αλλοιώσεις, κυρίως στο πλάγιονοστικό και κάτω μετωπιαίο λοβό (Abé et al., 2015; Cao et al., 2016), ο οποίος εμπλέκεται σε επιτελικές διεργασίες (Panikratova et al., 2020).

4.3.3. Υποκλινικά καταθλιπτικά συμπτώματα

Στα ευρήματα της παρούσας μελέτης βρέθηκε στατιστικώς σημαντική επίδραση των υποουδικών συμπτωμάτων στα συνολικά λάθη και τις συνολικές δοκιμές κατά την διάρκεια της δοκιμασίας της νοητικής ευελιξίας. Παρόμοιο εύρημα έχει αναφερθεί και σε παρελθοντικές μελέτες, (Martínez-Arán et al., 2004, Volkert et al., 2015) στις οποίες υποστηρίζεται ότι η ύπαρξη υποουδικών καταθλιπτικών συμπτωμάτων σχετίζεται με χειρότερη επίδοση σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Σε μεταανάλυση του 2006 αναφέρεται ότι η ύπαρξη υποκλινικών καταθλιπτικών επεισοδίων μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα για επιβαρυσμένη ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα στην Διπολική Διαταραχή και κακή επίδοση σε δοκιμασίες επιτελικών λειτουργιών (Torrent et al., 2006). Η σωστή διερεύνηση και διαχείριση των καταθλιπτικών και υποκλινικών καταθλιπτικών συμπτωμάτων με προφυλακτική θεραπεία, καθίσταται μείζονος σημασίας κατά την πορεία της νόσου, προκειμένου να διαφυλαχθεί η νοητική λειτουργικότητα του ασθενούς και ιδιαίτερα οι εκτελεστικές λειτουργίες (Soni et al., 2017).

4.3.4. Ψυχιατρικό Κληρονομικό ιστορικό

Στατιστικώς σημαντική ήταν και η επίδραση της ύπαρξης οικογενειακού ιστορικού σχιζοφρένειας, σε συγγενή πρώτου βαθμού. Παρόμοιες αναφορές έχουν σημειωθεί και σε άλλες έρευνες που μελετούν ενδοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά της νόσου, καθώς η εκπτωτική εικόνα των εκτελεστικών λειτουργιών παρατηρείται σε όλο το φάσμα της νόσου (Antila et al., 2007). Σε μια έρευνα που διενεργήθηκε στην Φιλανδία, αξιολογήθηκαν ασθενείς με Διπολική Διαταραχή και διαφοροποιήθηκαν βάσει του οικογενειακού περιβάλλοντος και της ψυχιατρικής κληρονομικότητας του εκάστοτε ατόμου. Στην μία ομάδα οι διαγνώσεις του συγγενικού περιβάλλοντος αφορούσαν μόνο την Διπολική Διαταραχή (διπολικές οικογένειες), ενώ στην δεύτερη

περιλαμβάνονταν ασθενείς που συνοδεύονταν από ιστορικό συγγενών με σχιζοφρένεια ή σχιζοσυναισθηματική διαταραχή (μεικτές οικογένειες). Τα ευρήματα ανέδειξαν προβληματική επίδοση στις εκτελεστικές λειτουργίες και των δύο ομάδων, με χειρότερη όμως επίδοση εκείνη των ασθενών από μεικτές οικογένειες (Antila et al., 2009).

4.4. Περιορισμοί/ Μελλοντικές προτάσεις

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε ενδελεχώς τις επιδράσεις κλινικών, δημογραφικών και φαρμακευτικών παραγόντων στην νοητική ευελιξία, καθώς έχει επισημανθεί από πολλές παρελθοντικές μελέτες η ανάγκη αξιολόγησης της προβλεπτικής τους αξίας, ως προς την πορεία έκπτωσης των επιτελικών λειτουργιών. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στην μελέτη του χρόνου απόκρισης εφόσον δεν έχει εξεταστεί ενδελεχώς και φαίνεται να αποτελεί εύρημα που χρήζει περαιτέρω μελέτης σε μελλοντικό χρόνο. Συμπληρωματικά, μια ακόμη πρωτοτυπία της έρευνας αποτελεί το γεγονός ότι συνυπολογίστηκε και συνεξετάστηκε η επίδραση δημογραφικών, κλινικών και φαρμακευτικών παραμέτρων, με την χρήση κατάλληλων μοντέλων (Negative Binomial Regression, Poisson Regression) για την διερεύνηση δεδομένων με φυσικούς ακέραιους αριθμούς σε μορφή καταμέτρησης.

Η συγκεκριμένη μελέτη διαθέτει ορισμένους περιορισμούς οι οποίοι πρέπει να επισημανθούν, όπως το γεγονός ότι η έρευνα δεν είναι προοπτική. Επιπροσθέτως, δεν έχει αξιολογηθεί το IQ των συμμετεχόντων, προκειμένου να συνεξεταστεί ως παράγοντας επίδρασης στην μελέτη. Ωστόσο, η έλλειψη αυτή αντισταθμίζεται από τα έτη εκπαίδευσης που έχουν καταγραφεί και συμπεριληφθεί στις αναλύσεις. Τέλος, το δείγμα δεν αποτελείται από ίσο αριθμό ασθενών (N=90) έναντι υγιών (N=37) και ασθενών με ΔΔ1 (N=66) και ΔΔII (N=24), οπότε τίθεται προβληματισμός ως προς την γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων.

5. Συμπεράσματα

Στην συγκεκριμένη έρευνα εξετάστηκαν πιθανές διαφορές επίδοσης μεταξύ μαρτύρων και ασθενών με ΔΔ (I/II), ως προς την νοητική ευελιξία με την χρήση της δοκιμασίας I-ED. Επιπροσθέτως, διερευνήθηκε η πιθανή προβλεπτική επίδραση σημαντικών δημογραφικών, κλινικών και φαρμακευτικών παραγόντων, μέσω μονομεταβλητών και πολυμεταβλητών αναλύσεων με διόρθωση ως προς

φύλο/ηλικία/εκπαίδευση. Από τις διενεργηθείσες αναλύσεις προέκυψε ένα πρωτότυπο εύρημα με διαφορές επίδοσης μεταξύ υγιών/ασθενών, ως προς τον συνολικό χρόνο απόκρισης. Ωστόσο, το εύρημα επιβεβαιώθηκε μετά την εφαρμογή διόρθωσης Bonferroni μόνο στις αναλύσεις με Mann Whitney και όχι στις αναλύσεις με γραμμική παλινδρόμηση όπου πραγματοποιήθηκε διόρθωση ως προς φύλο/ηλικία/εκπαίδευση. Οι κύριες επιδράσεις που διατηρήθηκαν ως στατιστικές σημαντικές και φάνηκε να επηρεάζουν αρνητικά την επίδοση των ασθενών ακόμη και μετά από πολυμεταβλητές αναλύσεις, ήταν δημογραφικοί παράγοντες (θήλυ φύλο, ηλικία), η καταθλιπτική πολικότητα έναρξης, ο αριθμός των υπερθυμικών επεισοδίων, η συγγένεια 1^{ου} βαθμού με διαγνωσθέντα σχιζοφρενή και η ύπαρξη υποκλινικών καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Abas, M. A., Sahakian, B. J., & Levy, R. (1990). Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychological medicine*, 20(3), 507-520.
- Abe, C., Ekman, C. J., Sellgren, C., Petrovic, P., Ingvar, M., & Landén, M. (2015). Manic episodes are related to changes in frontal cortex: a longitudinal neuroimaging study of bipolar disorder 1. *Brain*, 138(11), 3440-3448.
- Abé, C., Rolstad, S., Petrovic, P., Ekman, C. J., Sparding, T., Ingvar, M., & Landén, M. (2018). Bipolar disorder type I and II show distinct relationships between cortical thickness and executive function. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(4), 325-335.
- American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (2013), 5th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association
- Anyfandi, E., Owens, D. A., Psarros, C., Ferentinos, P., Nikolakopoulou, M., Kalogerakou, S., ... & Tsaltas, E. (2022). Bipolar disorder, mood stabilizers and cognitive flexibility: Translationally dissecting illness from drug effects. *Behavioural Brain Research*, 424, 113799.
- Antila, M., Partonen, T., Kieseppä, T., Suvisaari, J., Eerola, M., Lönnqvist, J., & Tuulio-Henriksson, A. (2009). Cognitive functioning of bipolar I patients and relatives from families with or without schizophrenia or schizoaffective disorder. *Journal of affective disorders*, 116(1-2), 70-79.
- Antila, M., Tuulio-Henriksson, A., Kieseppä, T., Eerola, M., Partonen, T., & Lönnqvist, J. (2007). Cognitive functioning in patients with familial bipolar I disorder and their unaffected relatives. *Psychological Medicine*, 37(5), 679-687.
- Arnold, L. M. (2003). *Gender differences in bipolar disorder*. *Psychiatric Clinics of North America*, 26(3), 595–620. doi:10.1016/s0193-953x(03)00036-4
- Arts, B., Jabben, N., Krabbendam, L., & Van Os, J. (2008). Meta-analyses of cognitive functioning in euthymic bipolar patients and their first-degree relatives. *Psychological medicine*, 38(6), 771.
- Baldessarini, R. J., Tondo, L., & Visioli, C. (2014). First-episode types in bipolar disorder: Predictive associations with later illness. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 129(5), 383-392.
- Ball, G., Stokes, P. R., Rhodes, R. A., Bose, S. K., Rezek, I., Wink, A. M., ... & Turkheimer, F. E. (2011). Executive functions and prefrontal cortex: a matter of persistence?. *Frontiers in systems neuroscience*, 5, 3.
- Belizario, G. O., Gigante, A. D., de Almeida Rocca, C. C., & Lafer, B. (2017). Cognitive impairments and predominant polarity in bipolar disorder: A cross-sectional study. *International Journal of Bipolar Disorders*, 5, 15. <https://doi.org/10.1186/s40345-017-0085-5>
- Bettcher, B. M., Mungas, D., Patel, N., Eloffson, J., Dutt, S., Wynn, M., ... & Kramer, J. H. (2016). Neuroanatomical substrates of executive functions: Beyond prefrontal structures. *Neuropsychologia*, 85, 100-109.

- Bonnín, C. M., Torrent, C., Goikolea, J. M., Reinares, M., Solé, B., Valentí, M., ... & Vieta, E. (2014). The impact of repeated manic episodes and executive dysfunction on work adjustment in bipolar disorder. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 264(3), 247-254.
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2009). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: a meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of affective disorders*, 113(1-2), 1-20.
- Bora, E. (2018). Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 229, 125-134.
- Bora, E., Vahip, S., Akdeniz, F., Gonul, A. S., Eryavuz, A., Ogut, M., & Alkan, M. (2007). The effect of previous psychotic mood episodes on cognitive impairment in euthymic bipolar patients. *Bipolar disorders*, 9(5), 468-477.
- Bourne, C., Aydemir, Ö., Balanzá-Martínez, V., Bora, E., Brissos, S., Cavanagh, J. T. O., ... & Goodwin, G. M. (2013). Neuropsychological testing of cognitive impairment in euthymic bipolar disorder: an individual patient data meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 128(3), 149-162.
- Bulbena, A., & Berrios, G. E. (1993). Cognitive function in the affective disorders: a prospective study. *Psychopathology*, 26(1), 6-12.
- Buoli, M., Caldiroli, A., Caletti, E., Zugno, E., & Altamura, A. C. (2014). The impact of mood episodes and Δύρκεια of illness on cognition in bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, 55(7), 1561-1566.
- Carvalho, A. F., Firth, J., & Vieta, E. (2020). Bipolar disorder. *New England Journal of Medicine*, 383(1), 58-66.
- Cavanagh, J. T. O., Van Beck, M., Muir, W., & Blackwood, D. H. R. (2002). Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *The British Journal of Psychiatry*, 180(4), 320-326.
- Clark, L., Iversen, S. D., & Goodwin, G. M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 180(4), 313-319
- Cools R, Clark L, Robbins TW (2004) Differential responses in human striatum and prefrontal cortex to changes in object and rule relevance. *J Neurosci* 24:1129-1135.
- Colom, F., Vieta, E., Daban, C., Pacchiarotti, I., & Sanchez-Moreno, J. (2006). Clinical and therapeutic implications of predominant polarity in bipolar disorder. *Journal of affective disorders*, 93(1-3), 13-17.
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. Second Edition. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates, Publishers.
- Cullen, B., Ward, J., Graham, N. A., Deary, I. J., Pell, J. P., Smith, D. J., & Evans, J. J. (2016). Prevalence and correlates of cognitive impairment in euthymic adults with bipolar disorder: a systematic review. *Journal of affective disorders*, 205, 165-181
- Daban, C., Colom, F., Sanchez-Moreno, J., García-Amador, M., & Vieta, E. (2006). Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Comprehensive psychiatry*, 47(6), 433-437.

- Delaloye, C., Moy, G., Baudois, S., de Bilbao, F., Remund, C. D., Hofer, F., ... Giannakopoulos, P. (2009). Cognitive features in euthymic bipolar patients in old age. *Bipolar Disorders*, 11(7), 735–743. doi:10.1111/j.1399-5618.2009.00741.x
- De Luca, C. R., Wood, S. J., Anderson, V., Buchanan, J. A., Proffitt, T. M., Mahony, K., & Pantelis, C. (2003). Normative data from the CANTAB. I: development of executive function over the lifespan. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 25(2), 242-254.
- Dias, R., Robbins, T. W., & Roberts, A. C. (1996). Primate analogue of the Wisconsin Card Sorting Test: effects of excitotoxic lesions of the prefrontal cortex in the marmoset. *Behavioral neuroscience*, 110(5), 872.
- Dickinson, T., Becerra, R., & Coombes, J. (2017). Executive functioning deficits among adults with Bipolar Disorder (types I and II): A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 218, 407-427.
- Dickstein, D. P., Axelson, D., Weissman, A. B., Yen, S., Hunt, J. I., Goldstein, B. I., ... & Keller, M. B. (2016). Cognitive flexibility and performance in children and adolescents with threshold and sub-threshold bipolar disorder. *European child & adolescent psychiatry*, 25(6), 625-638.
- Dickstein, D. P., Nelson, E. E., McCLURE, E. B., Grimley, M. E., Knopf, L., Brotman, M. A., ... & Leibenluft, E. (2007). Cognitive flexibility in phenotypes of pediatric bipolar disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(3), 341-355.
- Dixon, T., Kravariti, E., Frith, C., Murray, R. M., & McGuire, P. K. (2004). Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychological medicine*, 34(5), 811-821.
- Drakopoulos, J., Sparding, T., Clements, C., Pålsson, E., & Landén, M. (2020). *Executive functioning but not IQ or illness severity predicts occupational status in bipolar disorder*. *International Journal of Bipolar Disorders*, 8(1). doi:10.1186/s40345-019-0168
- Elliott, R., McKenna, P. J., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (1995). Neuropsychological evidence for frontostriatal dysfunction in schizophrenia. *Psychological medicine*, 25(3), 619-630.
- Era, P., Sainio, P., Koskinen, S., Ohlgren, J., Härkänen, T., & Aromaa, A. (2011). Psychomotor speed in a random sample of 7979 subjects aged 30 years and over. *Aging clinical and experimental research*, 23(2), 135-144.
- Fagiolini, A., Coluccia, A., Maina, G., Forgione, R. N., Goracci, A., Cuomo, A., & Young, A. H. (2015). Diagnosis, epidemiology and management of mixed states in bipolar disorder. *CNS drugs*, 29(9), 725-740.
- Ferrier, I. N., & Thompson, J. M. (2002). Cognitive impairment in bipolar affective disorder: implications for the bipolar diathesis. *The British Journal of Psychiatry*, 180(4), 293-295.
- Ferrier, I. N., Stanton, B. R., Kelly, T. P., & Scott, J. (1999). Neuropsychological function in euthymic patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 175(3), 246-251.

- Fleck, D. E., Shear, P. K., & Strakowski, S. M. (2005). Processing efficiency and sustained attention in bipolar disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *11*(1), 49-57.
- Fray, P. J., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (1996). Neuropsychiatric applications of CANTAB. *International journal of geriatric psychiatry*.
- Goldberg, J. F., & Roy Chengappa, K. N. (2009). Identifying and treating cognitive impairment in bipolar disorder. *Bipolar disorders*, *11*, 123-137.
- Gordovez, F. J. A., & McMahon, F. J. (2020). The genetics of bipolar disorder. *Molecular psychiatry*, *25*(3), 544-559.
- Grant, D. A., & Berg, E. (1948). A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *Journal of experimental psychology*, *38*(4), 404-411. doi: <http://dx.doi.org/10.1037/h0059831>
- Guglielmo, R., Miskowiak, K. W., & Hasler, G. (2021). Evaluating endophenotypes for bipolar disorder. *International Journal of Bipolar Disorders*, *9*(1), 1-20.
- Hamilton, M. (1960). The Hamilton Depression Scale—accelerator or break on antidepressant drug discovery. *Psychiatry*, *23*, 56-62.
- Hamilton, M. (1986). The Hamilton rating scale for depression. In *Assessment of depression* (pp. 143-152). Springer, Berlin, Heidelberg.
- Jain, A., & Mitra, P. (2021). Bipolar Affective Disorder. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558998/>
- Kessing, L. V. (1998). Cognitive impairment in the euthymic phase of affective disorder. *Psychological medicine*, *28*(5), 1027-1038.
- Ketter, T. A. (2010). Diagnostic features, prevalence, and impact of bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(6), 0-0.
- Ketter, T. A., Houston, J. P., Adams, D. H., Risser, R. C., Meyers, A. L., Williamson, D. J., & Tohen, M. (2006). Differential efficacy of olanzapine and lithium in preventing manic or mixed recurrence in patients with bipolar I disorder based on number of previous manic or mixed episodes. *The Journal of clinical psychiatry*, *67*(1), 4487.
- Kloiber, S., Rosenblat, J. D., Husain, M. I., Ortiz, A., Berk, M., Quevedo, J., ... & Carvalho, A. F. (2020). Neurodevelopmental pathways in bipolar disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *112*, 213-226.
- Kim, H. S., An, Y. M., Kwon, J. S., & Shin, M. S. (2014). A preliminary validity study of the cambridge neuropsychological test automated battery for the assessment of executive function in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry investigation*, *11*(4), 394.
- Kolur, U. S., Reddy, Y. C. J., John, J. P., Kandavel, T., & Jain, S. (2006). Sustained attention and executive functions in euthymic young people with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *189*(5), 453-458.
- Kozicky, J. M., Ha, T. H., Torres, I. J., Bond, D. J., Honer, W. G., Lam, R. W., & Yatham, L. N. (2013). Relationship between frontostriatal morphology and executive function deficits in bipolar I disorder following a first manic episode: Data from the Systematic

- Treatment Optimization Program for Early Mania (STOP-EM). *Bipolar disorders*, 15(6), 657-668.
- Latalova, K., Prasko, J., Diveky, T., & Velartova, H. (2011). Cognitive impairment in bipolar disorder. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of Palacky University in Olomouc*, 155(1).
- Lange, K. W., Sahakian, B. J., Quinn, N. P., Marsden, C. D., & Robbins, T. W. (1995). Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer type matched for degree of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 58(5), 598-606.
- Lim, C. S., Baldessarini, R. J., Vieta, E., Yucel, M., Bora, E., & Sim, K. (2013). Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: review of the evidence. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(3), 418-435.
- Mann-Wrobel, M. C., Carreno, J. T., & Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar disorders*, 13(4), 334-342
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Reinares, M., Benabarre, A., Gastó, C., & Salamero, M. (2000). Cognitive dysfunctions in bipolar disorder: evidence of neuropsychological disturbances. *Psychotherapy and psychosomatics*, 69(1), 2-18.
- Martínez-Arán, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Reinares, M., ... & Salamero, M. (2004). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar disorders*, 6(3), 224-232.
- Magioncalda, P., & Martino, M. (2021). A unified model of the pathophysiology of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 1-10.
- Maxwell, M. E. (1992). *Family Interview for Genetic Studies (FIGS): Manual For FIGS*. Bethesda, MD: Clinical Neurogenetics Branch, Intramural Research Program, National Institute of Mental Health.
- McClure-Tone, E. B. (2010). Social cognition and cognitive flexibility in bipolar disorder. *Understanding bipolar disorder: A developmental psychopathology perspective*, 331-369.
- McKirdy, J., Sussmann, J. E. D., Hall, J., Lawrie, S. M., Johnstone, E. C., & McIntosh, A. M. (2009). Set shifting and reversal learning in patients with bipolar disorder or schizophrenia. *Psychological medicine*, 39(8), 1289-1293.
- Meyer, S. E., Carlson, G. A., Wiggs, E. A., Martinez, P. E., Ronsaville, D. S., Klimes-Dougan, ... & Radke-Yarrow (2004). A prospective study of the association among impaired executive functioning, childhood attentional problems, and the development of bipolar disorder. *Development and psychopathology*, 16(2), 461-476.
- Michopoulos, I., Tournikioti, K., Paraschakis, A., Karavia, A., Gournellis, R., Smyrnis, N., & Ferentinos, P. (2021). Similar or different neuropsychological profiles? Only set shifting differentiates women with bipolar vs. borderline personality disorder. *Frontiers in psychiatry*, 12.
- Miller, J. N., & Black, D. W. (2020). Bipolar disorder and suicide: a review. *Current psychiatry reports*, 22(2), 1-10.

- O'Donnell, L. A., Deldin, P. J., Pester, B., McInnis, M. G., Langenecker, S. A., & Ryan, K. A. (2017). Cognitive flexibility: a trait of bipolar disorder that worsens with length of illness. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *39*(10), 979-987.
- Olley, A. L., Malhi, G. S., Bachelor, J., Cahill, C. M., Mitchell, P. B., & Berk, M. (2005). Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar disorders*, *7*, 43-52.
- Olivier, J., May, W. L., & Bell, M. L. (2017). Relative effect sizes for measures of risk. *Communications in Statistics-Theory and Methods*, *46*(14), 6774-6781.
- Owen, A. M., Roberts, A. C., Polkey, C. E., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (1991). Extra-dimensional versus intra-dimensional set shifting performance following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia*, *29*(10), 993-1006.
- Panikratova, Y. R., Vlasova, R. M., Akhutina, T. V., Korneev, A. A., Sinitsyn, V. E., & Pechenkova, E. V. (2020). Functional connectivity of the dorsolateral prefrontal cortex contributes to different components of executive functions. *International Journal of Psychophysiology*, *151*, 70-79.
- Phillips, M. L., & Kupfer, D. J. (2013). Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *The Lancet*, *381*(9878), 1663-1671.
- Perugi, G., Micheli, C., Akiskal, H. S., Madaro, D., Socci, C., Quilici, C., & Musetti, L. (2000). Polarity of the first episode, clinical characteristics, and course of manic depressive illness: a systematic retrospective investigation of 320 bipolar I patients. *Comprehensive psychiatry*, *41*(1), 13-18.
- Post, R. M., Fleming, J., & Kapczinski, F. (2012). Neurobiological correlates of illness progression in the recurrent affective disorders. *Journal of psychiatric research*, *46*(5), 561-573.
- Radoeva, P. D., Jenkins, G. A., Schettini, E., Gilbert, A. C., Barthelemy, C. M., DeYoung, L. L., ... & Dickstein, D. P. (2020). White matter correlates of cognitive flexibility in youth with bipolar disorder and typically developing children and adolescents. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *305*, 111169.
- Robbins, T.W. (1996) Dissociating executive functions of the prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, *351*, 1463–1470
- Robbins, T.W.; James, M.; Owen, A.M.; Sahakian, B.J.; McInnes, L.; Rabbitt, P. (1994). *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): A Factor Analytic Study of a Large Sample of Normal Elderly Volunteers. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *5*(5), 266–281. doi:10.1159/000106735
- Robinson, L. J., & Nicol Ferrier, I. (2006). Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar disorders*, *8*(2), 103-116.
- Roy-Byrne, P., Post, R. M., Uhde, T. W., Porcu, T., & Davis, D. (1985). The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatrica Scandinavica*.

- Rosa, A. R., González-Ortega, I., González-Pinto, A., Echeburúa, E., Comes, M., Martínez-Áran, A., ... & Vieta, E. (2012). One-year psychosocial functioning in patients in the early vs. late stage of bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *125*(4), 335-341.
- Rowland, T. A., & Marwaha, S. (2018). Epidemiology and risk factors for bipolar disorder. *Therapeutic advances in psychopharmacology*, *8*(9), 251-269.
- Ryan, K. A., Vederman, A. C., McFadden, E. M., Weldon, A. L., Kamali, M., Langenecker, S. A., & McInnis, M. G. (2012). *Differential executive functioning performance by phase of bipolar disorder*. *Bipolar Disorders*, *14*(5), 527–536. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01032.x 10.1111/j.1399-5618.2012.01032.x
- Sánchez-Morla, E. M., López-Villarreal, A., Jiménez-López, E., Aparicio, A. I., Martínez-Vizcaíno, V., Roberto, R.-J., ... Santos, J.-L. (2018). *Impact of number of episodes on neurocognitive trajectory in bipolar disorder patients: a 5-year follow-up study*. *Psychological Medicine*, 1–9. doi:10.1017/s0033291718001885
- Sahakian, B. J. (1990). Computerized assessment of neuropsychological function in Alzheimer's disease and Parkinson's disease, *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *4*(5), 211-213
- Sahakian, B. J., Morris, R. G., Evenden, J. L., Heald, A., Levy, R., Philpot, M., & Robbins, T. W. (1988). A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. *Brain*, *111*(3), 695-718.
- Sahakian, B. J., & Owen, A. M. (1992). Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *85*(7), 399.
- Simonsen, C., Sundet, K., Vaskinn, A., Birkenaes, A. B., Engh, J. A., Færden, A., ... & Andreassen, O. A. (2011). Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophrenia bulletin*, *37*(1), 73-83.
- Sole, B., Bonnin, C. M., Torrent, C., Martínez-Aran, A., Popovic, D., Tabarés-Seisdedos, R., & Vieta, E. (2012). Neurocognitive impairment across the bipolar spectrum. *CNS neuroscience & therapeutics*, *18*(3), 194-200.
- Soni, A., Singh, P., Shah, R., & Bagotia, S. (2017). Impact of cognition and clinical factors on functional outcome in patients with bipolar disorder. *East Asian Archives of Psychiatry*, *27*(1), 26–34.
- Summers, M., Papadopoulou, K., Bruno, S., Cipolotti, L., & Ron, M. A. (2006). Bipolar I and bipolar II disorder: cognition and emotion processing. *Psychological medicine*, *36*(12), 1799-1809.
- Swann, A. C., Lijffijt, M., Lane, S. D., Steinberg, J. L., & Moeller, F. G. (2009). *Severity of bipolar disorder is associated with impairment of response inhibition*. *Journal of Affective Disorders*, *116*(1-2), 30–36. doi:10.1016/j.jad.2008.10.022
- Sweeney, J. A., Kmiec, J. A., & Kupfer, D. J. (2000). Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biological psychiatry*, *48*(7), 674-684.

- Torres, I. J., Boudreau, V. G., & Yatham, L. N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *116*, 17-26.
- Torres, I. J., DeFreitas, V. G., DeFreitas, C. M., Kauer-Sant, M., Bond, D. J., Honer, W. G., ... & Yatham, L. N. (2010). Neurocognitive functioning in patients with bipolar I disorder recently recovered from a first manic episode. *The Journal of clinical psychiatry*, *71*(9), 0-0.
- Torrent, C., Martínez-Arán, A., Daban, C., Sánchez-Moreno, J., Comes, M., Goikolea, J., . . . Vieta, E. (2006). Cognitive impairment in bipolar II disorder. *British Journal of Psychiatry*, *189*(3), 254-259. doi:10.1192/bjp.bp.105.017269
- Torrent, C., Martinez-Arán, A., del Mar Bonnin, C., Reinares, M., Daban, C., Solé, B., ... & Salamero, M. (2012). Long-term outcome of cognitive impairment in bipolar disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, *73*(7), 0-0.
- Treuer, T., & Tohen, M. (2010). Predicting the course and outcome of bipolar disorder: A review. *European Psychiatry*, *25*(6), 328-333. doi:10.1016/j.eurpsy.2009.11.012
- Tsai, S.-Y., Lee, H.-C., Chen, C.-C., & Huang, Y.-L. (2007). *Cognitive impairment in later life in patients with early-onset bipolar disorder*. *Bipolar Disorders*, *9*(8), 868–875. doi:10.1111/j.1399-5618.2007.00498.x
- van Gorp, W. G., Altshuler, L., Theberge, D. C., Wilkins, J., & Dixon, W. (1998). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence: a preliminary study. *Archives of general psychiatry*, *55*(1), 41-46.
- Vatansever, D., Manktelow, A. E., Sahakian, B. J., Menon, D. K., & Stamatakis, E. A. (2016). Cognitive flexibility: A default network and basal ganglia connectivity perspective. *Brain connectivity*, *6*(3), 201-207.
- Volkert, J., Kopf, J., Kazmaier, J., Glaser, F., Zierhut, K. C., Schiele, M. A., ... & Reif, A. (2015). Evidence for cognitive subgroups in bipolar disorder and the influence of subclinical depression and sleep disturbances. *European Neuropsychopharmacology*, *25*(2), 192-202.
- Wu, M. J., Passos, I. C., Bauer, I. E., Lavagnino, L., Cao, B., Zunta-Soares, G. B., ... & Soares, J. C. (2016). Individualized identification of euthymic bipolar disorder using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) and machine learning. *Journal of affective disorders*, *192*, 219-225.
- Xu, N., Huggon, B., & Saunders, K. E. A. (2020). Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*, *34*(1), 29–46
- Youngstrom, E. A., Kmett Danielson, C., Findling, R. L., Gracious, B. L., & Calabrese, J. R. (2002). Factor structure of the Young Mania Rating Scale for use with youths Ηλικίας 5 to 17 years. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, *31*(4), 567-572.
- Young, R.C, Biggs, J.T, Ziegler, V.E., Meyer, D.A. (1978) A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *British Journal of Psychiatry*, *133*, 429–435
- Zimmerman, M., Martinez, J. H., Young, D., Chelminski, I., & Dalrymple, K. (2013). Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *Journal of Affective Disorders*, *150*(2), 384–388. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2013.04.028>

Zubieta, J. K., Huguelet, P., O'Neil, R. L., & Giordani, B. J. (2001). Cognitive function in euthymic bipolar I disorder. *Psychiatry research*, *102*(1), 9-20.