



**ΠΑΝΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ
ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΟΥ ΠΡΟΦΙΛ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΥΠΟΤΥΠΟΥΣ ΚΑΤΑΘΛΙΠΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ:
ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ**

ΚΑΛΟΓΕΡΑΚΟΥ ΣΤΑΜΑΤΙΝΑ

Αθήνα 2019

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΜΕΛΛΟΝ ΡΟΜΠΕΡΤ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ (επιβλέπων)

ΤΣΑΛΤΑ ΕΛΕΥΘΕΡΙΑ, ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

ΖΕΡΒΑΣ ΙΩΑΝΝΗΣ, ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα έρευνα διενεργήθηκε στο Εργαστήριο Πειραματικής ψυχολογίας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου υπό την καθοδήγηση και συνεχή υποστήριξη της διευθύντριας του εργαστηρίου, καθηγήτριας κ. Ελευθερίας Τσάλτα. Η τριμελής συμβουλευτική επιτροπή αποτελείτο από την Καθηγήτρια Ψυχολογίας κ. Ε. Τσάλτα, τον Καθηγητή Ψυχιατρικής κ. Ι. Ζέρβα και τον επιβλέποντα, Καθηγητή Ψυχολογίας κ. Ρ. Μέλλον. Ως υποψήφια διδάκτωρ θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Καθηγητή κ.Χ.Παπαγεωργίου, ο οποίος μου επέτρεψε να χρησιμοποιήσω τις δομές της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής για την ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Ιδιαίτερα αισθάνομαι την ανάγκη να ευχαριστήσω την κ. Τσάλτα στην οποία οφείλω εκτός από την ολοκλήρωση της διδακτορικής μου διατριβής και την ευρύτερη επαγγελματική και ακαδημαϊκή μου εξέλιξη. Η κ. Τσάλτα σε όλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας μου έδωσε την ευκαιρία να διδαχθώ από τις γνώσεις, την εμπειρία και την προσωπικότητά της. Είχα επίσης την τιμή να ενταχθώ και να αποτελέσω για πολλά έτη σταθερό μέλος της ερευνητικής της ομάδας από την οποία αποκόμισα εμπειρία στον άρτιο σχεδιασμό επιστημονικής έρευνας και στη συγγραφή επιστημονικών άρθρων. Αισθάνομαι ευγνώμων για τη συνεργασία μας και διατηρώ την ελπίδα ότι θα βρίσκεται στο πλευρό μου στα μελλοντικά ακαδημαϊκά και επαγγελματικά μου βήματα. Την ευχαριστώ θερμά.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Μέλλον για την εμπιστοσύνη, τις εύστοχες παρατηρήσεις και προτάσεις του στην εκπόνηση της παρούσας διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες θα ήθελα επίσης να εκφράσω στον κ. Ζέρβα, καθώς και στον κ.Μαλογιάννη, οι οποίοι μου προσέφεραν πολύτιμες συμβουλές και ηθική συμπαράσταση.

Ολόψυχα θέλω να ευχαριστήσω τις αγαπητές συναδέλφους μου στο εργαστήριο Πειραματικής Ψυχολογίας, ιδιαίτερα τις κυρίες Κέλλη Παπακώστα, Ελένη Ανυφαντή και Ήλια Γαλουζίδη οι οποίες μου προσέφεραν έμπρακτη βοήθεια, απεριόριστη ηθική συμπαράσταση και την πολύτιμη φιλία τους.

Καθώς κάποιοι δάσκαλοι μπορεί να λείπουν, αλλά δεν ξεχνιούνται, θα ήθελα να αναφέρω την υποστήριξη και καθοδήγηση του Καθηγητή κ. Παναγιώτη Ουλή κατά τη διάρκεια της έρευνάς μου.

Τέλος οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένειά μου, στους γονείς και την αδερφή μου για τη συμπαράσταση που μου έδειξαν, πάντα ενθαρρύνοντας τις προσπάθειές μου. Η υποστήριξή τους υπήρξε καθοριστική, προσφέροντάς μου τη δυνατότητα να αφοσιωθώ στο κοπιώδες και πολυετές αυτό πόνημα.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Κατάλογος Πινάκων	8
Περίληψη	9
Abstract	12
ΓΕΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ	15
Η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή	15
Επιδημιολογία	15
Διάγνωση	16
Συννόσσηση	17
Παθοφυσιολογία – αιτιοπαθογένεια Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής	18
Νευροανατομικά δεδομένα	19
Νευροχημικά δεδομένα	21
Κατάθλιψη και Γνωστική Δυσλειτουργία	22
Θεραπείες Κατάθλιψης	25
Ψυχοθεραπείες	25
Φαρμακοθεραπείες	26
Ηλεκτροσπασμοθεραπεία	28
Ερευνητικοί στόχοι της διατριβής	29
Μελέτη 1: Νευροψυχολογική αξιολόγηση ασθενών με ΜΚΔ με / χωρίς παραπομπή για ΗΣΘ.	32
Εισαγωγή	32
Στόχοι Μελέτης 1	37
Μέθοδος	38
Συμμετέχοντες	38
Υλικά	39
Ψυχομετρικές κλίμακες	39
Νευροψυχολογικές δοκιμασίες	39
Συσκευή ΗΘΣ	45
Διαδικασία	45
Στατιστική Ανάλυση	48
Δημογραφικά και Κλινικά δεδομένα	48
Νευροψυχολογικά δεδομένα	48
Αποτελέσματα	49
Χαρακτηριστικά δείγματος	49
Συγκρίσεις Δημογραφικών - Κλινικών χαρακτηριστικών	50
Συγκρίσεις Νευροψυχολογικών Προφίλ (CANTAB)	52
Συζήτηση	64
Σύγκριση κλινικών προφίλ	64
Σύγκριση νευροψυχολογικών προφίλ	66
Νευροανατομικές προεκτάσεις των νευροψυχολογικών ευρημάτων	68
Περιορισμοί της Μελέτης 1	69
Μελέτη 2: Αξιολόγηση οπτικής μάθησης / μνήμης και ευελιξίας της προσοχής σε ασθενείς ΜΚΔ μετά από κλινικά επιτυχή ΗΣΘ.	70
Εισαγωγή	70
Στόχοι Μελέτης 2	72
Μέθοδος	72
Συμμετέχοντες	72

Υλικά	73
Ψυχομετρικές κλίμακες	73
Νευροψυχολογικές δοκιμασίες	74
Συσκευή ΗΘΣ	75
Διαδικασία	75
Στατιστική Ανάλυση	76
<i>Αναλύσεις εντός υποκειμένου</i>	77
<i>Αναλύσεις μεταξύ υποκειμένων</i>	78
Αποτελέσματα	78
Χαρακτηριστικά δείγματος	78
Αναλύσεις Εντός Υποκειμένου	79
Αναλύσεις Μεταξύ Υποκειμένων	88
Συζήτηση	94
Χαρακτηριστικά των ασθενών ΜΚΔ και παραπομπή ΗΣΘ	94
Κλινική αποτελεσματικότητα της χορήγησης ΗΣΘ	95
Νευροψυχολογικά συμπεράσματα	95
Νευροανατομικά Συμπεράσματα	98
Γενικά συμπεράσματα Μελετών 1 και 2	99
Μελέτη 3: Αξιολόγηση του νευροψυχολογικού προφίλ ασθενών με	101
Χρόνια Καταθλιπτική Διαταραχή και στοιχεία Διαταραχής	
Προσωπικότητας, με παραπομπή για Θεραπεία Σχημάτων.	
Εισαγωγή	101
Στόχοι Μελέτης 3	104
Μέθοδος	105
Συμμετέχοντες	105
Υλικά	106
Ψυχομετρική Αξιολόγηση	106
Νευροψυχολογική Αξιολόγηση	106
Διαδικασία	111
Στατιστική Ανάλυση	111
Αποτελέσματα	112
Χαρακτηριστικά του δείγματος	112
Συγκρίσεις ψυχομετρικών τιμών	114
Νευροψυχολογική αξιολόγηση CANTAB	114
Συζήτηση	133
Σύνοψη και Συμπεράσματα	137
Γενική Συζήτηση	139
Απαρτίωση των ευρημάτων των τριών μελετών	141
Συμπεράσματα	145
Κλινικά συμπεράσματα	145
Νευροψυχολογικά συμπεράσματα	145
Νευροανατομικά συμπεράσματα	147
Προτάσεις για μελλοντική έρευνα	149
Θεωρητική αναπλαισίωση της μελέτης νοητικών ελλειμμάτων στην κατάθλιψη.	150
Δημιουργία νέων θεραπειών ΜΚΔ στο θεωρητικό πλαίσιο της νοητικής λειτουργικότητας.	152
Βιβλιογραφία	154
Παράρτημα I	193

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια	194
Παράρτημα II	195
Δημοσιεύσεις	196

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 <i>Οι επί μέρους δείκτες στο σύνολο των επιλεχθέντων δοκιμασιών της συστοιχίας CANTAB</i>	44
Πίνακας 2 <i>Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος</i>	51
Πίνακας 3: <i>Επίδοση των Ομάδων: Υγιών Μαρτύρων και Ασθενών ΜΚΔ με και χωρίς παραπομπή για ΗΣΘ στις δοκιμασίες CANTAB κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Παρατίθενται οι Συγκρίσεις για τις στατιστικά σημαντικές επιδράσεις</i>	62
Πίνακας 4. <i>Περιλήψεις Αποτελεσμάτων Δοκιμασιών CANTAB</i>	63
Πίνακας 5. <i>Ερευνητικός χεδιασμός</i>	77
Πίνακας 6. <i>Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και των υγιών Μαρτύρων</i>	79
Πίνακας 7. <i>Σύγκριση επίδοσης ασθενών με ΜΚΔ και παραπομπή για ΗΣΘ κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο (ΠΡΟ-ΗΣΘ), στη λήξη της ΗΣΘ (ΜΕΤΑ-ΗΣΘ) και 2 μήνες μετά (FOL)</i>	81
Πίνακας 8. <i>Σύγκριση επίδοσης ασθενών με ΜΚΔ με παραπομπή για ΗΣΘ και Εξομοιωμένων μη ψυχιατρικών Μαρτύρων σε δοκιμασίες CANTAB 2 μήνες μετά τη λήξη της ΗΣΘ</i>	89
Πίνακας 9. <i>Γενικοί Δείκτες και Περιγραφή αυτών - δοκιμασία Stop SignalTask</i>	109
Πίνακας 10. <i>Γενικοί Δείκτες και Περιγραφή αυτών - δοκιμασία Cambridge Gambling Task</i>	111
Πίνακας 11. <i>Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών χρόνια ΜΚΔ και παραπομπή για ΘΣ και των υγιών Μαρτύρων</i>	113
Πίνακας 12. <i>Σύνοψη των αναλύσεων όλων των δεικτών των επτά νευροψυχολογικών δοκιμασιών της μελέτης (1-way ANOVAs with Repeated Measures)</i>	130

Περίληψη

Συγκριτική διερεύνηση του νευροψυχολογικού προφίλ ασθενών με υποτύπους καταθλιπτικής διαταραχής: Προεκτάσεις για την πρόβλεψη ανταπόκρισης στη θεραπεία

Εισαγωγή: Η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή (ΜΚΔ) αποτελεί σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας με δια βίου επιπολασμό 10-25% στις γυναίκες και 5-12% στους άντρες και συνοδεύεται από διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών, ιδιαίτερα της μνήμης, της προσοχής και της ευελιξίας της και των εκτελεστικών λειτουργιών. Τεκμηριωμένα τα γνωσιακά αυτά ελλείμματα επιδεινώνονται από τη χρονιότητα της ΜΚΔ. Παρά τις σημαντικές προόδους στην θεραπευτική αντιμετώπιση της ΜΚΔ, σχεδόν μισοί από τους ασθενείς που πάσχουν από τη διαταραχή δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη θεραπεία, εμφανίζοντας 'ανθεκτική' ΜΚΔ. Τα δεδομένα μέχρι σήμερα δεν επιτρέπουν την έγκαιρη πρόβλεψη της ανθεκτικότητας της διαταραχής, αν και μείζων ερευνητική προσπάθεια έχει αφιερωθεί μέχρι και σήμερα στην απομόνωση σχετικών προβλεπτικών παραγόντων, με στόχο τη βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση της διαταραχής το νωρίτερο δυνατόν. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς η διάρκεια της κατάθλιψης φαίνεται να επηρεάζει, και μάλιστα με μη αναστρέψιμο τρόπο, τη λειτουργικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σαν συνέπεια, έχουν αναδυθεί τρεις ερευνητικές προσεγγίσεις στην προσπάθεια προσδιορισμού 'τύπων' ανθεκτικής κατάθλιψης. Η πρώτη προσέγγιση, βάσει των κλινικών χαρακτηριστικών του ασθενούς ('κλινικοί υπότυποι' ΜΚΔ) έχει αποδειχθεί ανεπαρκής. Η δεύτερη, βάσει νευροαπεικονιστικών χαρακτηριστικών έχει αναδείξει ορισμένους νευροβιολογικούς παράγοντες με προβλεπτική αξία αλλά δεν έχει μέχρι στιγμής παράσχει βιολογικούς αλγόριθμους που να καθορίζουν αξιόπιστα την αναγκαία και επαρκή θεραπεία για μεμονωμένους ασθενείς, ενώ παράλληλα αποτελεί ακριβή και δυσπρόσιτη προσέγγιση για την πλειονότητα των ψυχιατρικών τμημάτων. Η τρίτη προσέγγιση αποτελεί το συνδυασμό κλινικής και νευροψυχολογικής εικόνας με στόχο το χαρακτηρισμό φαρμακοανθεκτικών υποτύπων ΜΚΔ. Σε εναρμόνιση με αυτή την τελευταία προσέγγιση, ο στόχος της παρούσας διατριβής είναι η διερεύνηση του νευροψυχολογικού υποστρώματος της υποτροπιάζουσας ΜΚΔ που εμφανίζει ανθεκτικότητα στη φαρμακοθεραπεία.

Σκοπός: Προς εκπλήρωση του στόχου αυτού, στο πλαίσιο τριών μελετών διερευνήθηκαν δύο κλινικοί πληθυσμοί ΜΚΔ που εμφανίζουν

φαρμακοανθεκτικότητα, συγκεκριμένα ασθενείς ΜΚΔ με παραπομπή για Ηλεκτροσπασμοθεραπεία και ασθενείς με Δυσθυμική Διαταραχή. Οι πληθυσμοί αυτοί συγκρίθηκαν ψυχομετρικά και νευροψυχολογικά με μη ψυχιατρικούς Μάρτυρες και με ομάδα ελέγχου ασθενών με φαρμακοευαίθητη ΜΚΔ.

Μέθοδος: Στην πρώτη μελέτη, η οποία περιέλαβε δύο μέρη, συμμετείχαν δεκαπέντε ασθενείς ΜΚΔ με παραπομπή για ΗΣΘ λόγω φαρμακοανθεκτικότητας, δεκαπέντε ασθενείς με φαρμακοευαίθητη ΜΚΔ και 15 Μάρτυρες. Οι τρεις ομάδες ήταν εξομοιωμένες ως προς δημογραφικά χαρακτηριστικά. Οι δύο κλινικές ομάδες ήταν επίσης εξομοιωμένες ως προς βαρύτητα και πορεία νόσου. Οι ομάδες συγκρίθηκαν ως προς νευροψυχολογικό προφίλ πριν από τη χορήγηση ΗΣΘ.

Στο δεύτερο μέρος της μελέτης η ομάδα ΗΣΘ επανεξετάσθηκε ψυχομετρικά και νευροψυχολογικά σε δύο χρονικά σημεία μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Στη δεύτερη μελέτη συμμετείχαν έντεκα ασθενείς με Δυσθυμική Διαταραχή (ΔΔ) και έντεκα Μάρτυρες. Οι δύο ομάδες ήταν εξομοιωμένες ως προς δημογραφικά χαρακτηριστικά, και συγκρίθηκαν τα νευροψυχολογικά προφίλ τους κατά την έναρξη της θεραπείας των ΔΔ και ένα έτος αργότερα.

Ως μέθοδος χρησιμοποιήθηκε η νευροψυχολογική συστοιχία CANTAB, πλαισιωμένη από ψυχομετρικές κλίμακες κατάθλιψης, άγχους και αδρής νοητικής λειτουργικότητας. Η συστοιχία αυτή ανήκει στην τελευταία, επιστημονικά ενήμερη γενεά νευροψυχολογικών εργαλείων και παρέχει πλούτο δεδομένων στη διερεύνηση νοητικών ελλειμμάτων σε όλες τις μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές.

Στατιστική Ανάλυση: Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο STATISTICA for Windows statistical package Version 5.5 (Statsoft, Inc, Tulsa, Okla). Όπου εξασφαλιζόνταν τα κριτήρια κανονικότητας των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν αναλύσεις διασποράς μεταξύ ή εντός ομάδος (factorial ή mixed model ANOVAs) ακολουθούμενες από πολλαπλές συγκρίσεις. Για μη κανονικά δεδομένα χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές αναλύσεις, όπως ο έλεγχος ανεξαρτησίας χ^2 .

Αποτελέσματα: Στο πλαίσιο της διατριβής διαμορφώθηκαν τα νευροψυχολογικά προφίλ τριών κλινικών φαινοτύπων μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, δύο εκ των οποίων αφορούν σε κατάθλιψη με στοιχεία φαρμακοανθεκτικότητας, ενώ το τρίτο είναι ΜΚΔ χωρίς τέτοια στοιχεία. Και τα τρία προφίλ εμφάνισαν νοητικά ελλείμματα, μερικά από τα οποία ανατάχθηκαν ακολουθώντας την πορεία ύφεσης των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Τα προφίλ των

φαρμακοανθεκτικών ομάδων και αυτό των φαρμακοευαίσθητων ασθενών επέδειξαν διπλή διαφοροποίηση: Οι φαρμακοανθεκτικοί ασθενείς εμφάνισαν σημαντικά και μη ανατάξιμα ελλείμματα των επιτελικών λειτουργιών παράλληλα με ήπια, παροδική διαταραχή της μνήμης. Αντίθετα οι φαρμακοευαίσθητοι ασθενείς παρουσίασαν σημαντικότερες διαταραχές μνήμης, χωρίς όμως επιτελική δυσλειτουργία.

Συμπεράσματα: Συμπερασματικά η νοητική δυσλειτουργία σαφώς αποτελεί ένα πυρηνικό χαρακτηριστικό της κατάθλιψης, αλλά δεν φαίνεται να είναι αμιγές απότοκο της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζεται ανεξάρτητη, και ενδεχομένως προϋπάρχουσα, της κλινικής κατάθλιψης. Οι περιπτώσεις αυτές αξίζει να διερευνώνται για πιθανή προβλεπτική αξία σχετικά με τον τύπο και την κλινική πορεία μελλοντικής κατάθλιψης. Η υπόθεση αυτή και η εισαγωγή της αντιδιαστολής καταστασιακών και διαθεσικών νοητικών ελλειμμάτων στην κατάθλιψη αποτελεί βασική θεωρητική συνεισφορά της διατριβής στην προσπάθεια έγκαιρου εντοπισμού φαρμακοανθεκτικότητας στην κατάθλιψη.

Λέξεις – Κλειδιά: υπότυποι κατάθλιψης, φαρμακοανθεκτικότητα, νευροψυχολογικά προφίλ, νοητικά ελλείμματα, ΗΣΘ

Abstract

Investigating the neuropsychological profile of patients with subtypes of Major Depressive Disorder: Towards the early prediction of response to pharmacological treatment.

Introduction: Major Depressive Disorder (MDD) currently affects public health with lifetime prevalence of 10-25% for females and 5-12% for males. It is associated with cognitive deficits including memory, attention and cognitive flexibility, as well as executive functioning. Despite significant advances in therapeutics, almost half of patients with MDD fail to show a satisfactory response to treatment and the prediction of treatment outcome remains unsatisfactory. Additionally, evidence suggests that MDD chronicity is associated with cognitive deterioration. Following the shift towards a dimensional approach to psychopathology, significant effort has been invested in differentiating depression subtypes and identifying early predictors of pharmacoresistance and treatment outcome for distinct subtypes. Early identification would facilitate the timely choice of the optimal intervention strategy. In this framework, three research approaches have addressed early identification of treatment resistant depression subtypes. The first approach relied on clinical features (“clinical MDD subtypes”) and has not been fruitful. The second approach, based on neuroimaging and neurobiological subtype differentiators, still holds promise but has not yet produced useful algorithms predicting the optimal treatment for individual patients. Furthermore, it remains expensive and therefore inaccessible to the majority of psychiatric departments. The third approach is the combination of clinical and neuropsychological features as indices of pharmacoresistant MDD subtypes. In line with this view, the aim of the present thesis was to investigate the neuropsychological profile of MDD patients showing resistance to current pharmacological treatments of depression.

Objectives: Within this research framework, three clinical studies examined two MDD populations characterized by pharmacoresistance. Specifically, one pharmacoresistant MDD group was characterized by referral for Electroconvulsive Therapy (ECT), the other consisted of patients with Dysthymic disorder. These groups were compared psychometrically and neuropsychologically with two control groups, one of non-psychiatric volunteers, the other of pharmacoresponsive MDD patients.

Methodology: The first clinical study included 3 groups (n=15), namely MDD patients with ECT referral (reflecting pharmacoresistance), pharmacoresponsive MDD patients and non-psychiatric controls. The groups were matched for demographic characteristics, the two clinical groups were also matched for illness course and severity. In the first part of the study, the neuropsychological profiles of the three groups were compared before ECT treatment. In the second part, the ECT group was followed up at two time points after ECT treatment (after the last ECT and 2 months thereafter) with psychometric and neuropsychological evaluation.

The second clinical study included 2 groups (n=11), namely patients with Dysthymic Disorder (DD) and non-psychiatric controls, matched for demographic characteristics. Their neuropsychological profiles were compared twice over the course of a year. For the DD group the first assessment was at treatment onset (with Schema Therapy), the second one year later.

Materials included 7 tests from the CANTAB neuropsychological battery and psychometric scales for depression, anxiety and global cognitive performance. The CANTAB battery is a last generation, neuroscientifically informed instrument, and has contributed a wide spectrum of data addressing the investigation of cognitive deficits across most major psychiatric disorders.

Statistical Analysis: The STATISTICA for Windows statistical package Version 5.5 (Statsoft, Inc, Tulsa, Okla) was used for the statistical analysis of the collected data. When the data normality criteria were met, factorial or mixed model ANOVAs were implemented, followed by multiple comparisons. For non-normal data non-parametric analyses, such as the χ^2 test of independence, were used.

Results: The neuropsychological profiles of three depression ‘subtypes’ were described. Two of them were related to depression with elements of pharmacoresistance, whereas the third was related to pharmacoresponsive MDD. All three profiles presented cognitive deficits, some of which significantly improved following the MDD clinical improvement. A double dissociation emerged from the comparison of cognitive profiles of pharmacoresistant and pharmacoresponsive patients: pharmacoresistant patients showed mild and transient memory deficits coupled with significant executive deficits which were impervious to clinical improvement. Pharmacoresponsive MDD patients presented the opposite pattern, with more pronounced memory impairments but without executive dysfunctions.

Conclusions: Cognitive dysfunction is a core characteristic of depression, however it does not seem to be a pure outcome of depressive symptomatology. In some cases it appears to be independent of, even predating the clinical depressive state. Such cases deserve further exploration, as they may signal depression subtypes and possible predictors of clinical course and outcome. This hypothesis, along with the introduction of “state” versus “trait” cognitive deficits in depression, forms the basic theoretical contribution of the present PhD dissertation to the effort of early detection of pharmacoresistance in depression.

Keywords: depression subtypes, pharmacoresistance, neuropsychological profiles, cognitive deficits, ECT

Γενική Εισαγωγή

Η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή

Επιδημιολογία

Η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή (ΜΚΔ) αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά προβλήματα της δημόσιας υγείας με επιπολασμό δια βίου που κυμαίνεται από 10-25% για τις γυναίκες και 5-12% για τους άντρες (APA, 1994, Airaksinen E., 2004, van Zoonen, 2014). Η αυξημένη αναλογία 2:1 εις βάρος του γυναικείου φύλου αποτελεί σταθερό δεδομένο (Fryers και συν., 2004). Τα ευρήματα υποδηλώνουν πως σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή περίπου 5% του πληθυσμού πάσχει από ΜΚΔ (Murphy και συν., 2000). Παγκοσμίως αποτελεί την κύρια αιτία απώλειας παραγωγικού χρόνου που αποδίδεται σε δυσλειτουργία. Στο παρόν είναι η τρίτη κατά σειρά αιτία δυσλειτουργικότητας, ενώ προβλέπεται πως ως το 2030 θα είναι η πρώτη (WHO, 2008). Σημαντικό εύρημα είναι πως, μαζί με τη σχιζοφρένεια, ευθύνεται για το 60% των αυτοκτονιών παγκοσμίως (Lopez & Murray, 1998). Η μέση ηλικία έναρξης προσδιορίζεται στα 30 έτη, ωστόσο η ΜΚΔ μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία (Kessler και συν., 2005). Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών εμφανίζει το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο κατά την παιδική ηλικία και την εφηβεία. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρώιμης έναρξης τη διαταραχής τα άτομα τυπικά βιώνουν Μείζονα Καταθλιπτικά Επεισόδια (ΜΚΕ) και στην ενήλικη ζωή (Mueller & Leon, 1996). Τα στοιχεία δείχνουν ότι τα ποσοστά κληρονομικότητας είναι υψηλά με εύρος από 30% έως 40%, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών κινδύνων νόσησης (Sullivan και συν., 2000).

Όσον αφορά στην πορεία της, έχει αναφερθεί ότι μόνο το 20% των νοσούντων από ΜΚΔ αναρρώνουν και παραμένουν μακροβίως σε νορμοθυμία, ενώ υπολογίζεται πως ένα 20% είτε αυτοκτονούν είτε παραμένουν μακροβίως δυσλειτουργικοί. Το 60% των ασθενών βιώνει διαστήματα ελεύθερα συμπτωμάτων, με επανεμφανιζόμενα επεισόδια υποτροπών (Hollon & Shelton, 2001). Η ΜΚΔ σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, με τα υψηλότερα ποσοστά εντός του πρώτου έτους αποδρομής ενός ΜΚΕ (Mueller και συν., 1999). Επιπλέον, περισσότεροι από 50% των ασθενών υποτροπιάζουν εντός δύο ετών από το πρώτο καταθλιπτικό επεισόδιο και 80% των ασθενών βιώνουν περισσότερα από ένα ΜΚΕ στη διάρκεια του βίου (Mueller και συν., 1999). Εξίσου σημαντικό είναι ότι για

περίπου 20-25% των ασθενών η πορεία της διαταραχής είναι χρόνια χωρίς πλήρη ύφεση μεταξύ των επεισοδίων (Mueller & Leon, 1996, Malogiannis και συν., 2014). Ενώ παραδοσιακά η ΜΚΔ έχει θεωρηθεί μια επεισοδική διαταραχή, ωστόσο τα στοιχεία υποδεικνύουν πως η εξέλιξή της σε χρόνια κατάσταση έχει υποτιμηθεί (Rush, 2001).

Παρά τις σημαντικές προόδους στην θεραπευτική αντιμετώπιση της ΜΚΔ, σχεδόν μισοί από τους ασθενείς δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη θεραπεία (Rush και συν., 2006). Είναι, λοιπόν, βασική ανάγκη να εντοπισθούν παράγοντες οι οποίοι να προβλέπουν έγκαιρα την ανταπόκριση μεμονωμένων ασθενών με ΜΚΔ στις υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Διάγνωση

Τα διαγνωστικά κριτήρια DSM-5 (APA, 2013), προχωρούν σε μια περισσότερο διαστατική παρά συνδρομολογική προσέγγιση των καταθλιπτικών διαταραχών, υιοθετώντας μια κατηγοριοποίηση στην οποία διαφορετικοί κλινικοί υπότυποι κατάθλιψης ανήκουν στην ίδια κατηγορία και μοιράζονται μεταξύ τους κοινά αλλά και διαφοροποιά στοιχεία. Κοινά στοιχεία των καταθλιπτικών διαταραχών περιλαμβάνουν καταθλιπτική / δυσφορική διάθεση, συνοδευόμενη από σωματικές και νοητικές αλλαγές που επηρεάζουν σημαντικά τη λειτουργικότητα του ατόμου. Διαφοροποιά στοιχεία αποτελούν η διάρκεια, χρόνος έναρξης και πιθανή αιτιολογία της νόσου. Η ΜΚΔ μαζί με την Επιμένουσα Καταθλιπτική διαταραχή (Δυσθυμία) [*persistent depressive disorder (dysthymia)*] συμπεριλαμβάνονται στις Καταθλιπτικές Διαταραχές (*Depressive Disorders*) του DSM-5 (APA, 2013).

Η ΜΚΔ αποτελεί την κεντρική κλινική οντότητα σε αυτήν την κατηγορία διαταραχών. Χαρακτηρίζεται από διακριτά επεισόδια διάρκειας τουλάχιστον 2 εβδομάδων που χαρακτηρίζονται από εμφανείς αλλαγές του συναισθήματος, της νοητικής και της νευροφυτικής λειτουργίας, με ύφεση των συμπτωμάτων μεταξύ των επεισοδίων. Η διάγνωση μπορεί να τεθεί και στη βάση ενός μόνο επεισοδίου, ωστόσο η διαταραχή είναι υποτροπιάζουσα στις περισσότερες των περιπτώσεων.

Η διάγνωση του ΜΚΕ τίθεται όταν το άτομο, για τουλάχιστον δύο εβδομάδες (παρότι τα περισσότερα επεισόδια έχουν μεγαλύτερη χρονική διάρκεια) παρουσιάζει πέντε ή περισσότερα από τα ακόλουθα συμπτώματα: καταθλιπτικό συναίσθημα, ανηδονία, διαταραχές της όρεξης, διαταραχές του ύπνου, διαταραχές της ψυχοκινητικότητας, αίσθημα κόπωσης, ιδέες αναξιότητας και ενοχής, διαταραχές της

ικανότητας συγκέντρωσης, ευχές θανάτου, αυτοκτονικό ιδεασμό ή και απόπειρα αυτοκτονίας. Τα συμπτώματα αυτά πρέπει να προκαλούν κλινικά σημαντική έκπτωση σε βασικούς τομείς κοινωνικής ή / και επαγγελματικής λειτουργικότητας. Το επεισόδιο δεν πρέπει να εξηγείται καλύτερα ως συνέπεια χρήσης ουσιών ή από άλλη ιατρική κατάσταση.

Μια χρόνια μορφή κατάθλιψης, η επιμένουσα καταθλιπτική διαταραχή (δυσθυμία) χαρακτηρίζεται από διαταραχή της διάθεσης που διαρκεί για τουλάχιστον 2 έτη στους ενήλικες ή 1 έτος στα παιδιά. Αυτή η διάγνωση είναι νέα στο DSM-5 (APA, 2013) και περιλαμβάνει τις δύο παλαιότερες διαγνωστικές κατηγορίες της χρόνιας MKΔ και της Δυσθυμίας (DSM-IV-TR (APA, 2000)).

Η διάγνωση της Επιμένουσας Καταθλιπτικής Διαταραχής (δυσθυμία) [persistent depressive disorder (dysthymia)] (DSM-5, APA, 2013) τίθεται όταν το άτομο παρουσιάζει καταθλιπτική διάθεση για τουλάχιστον 2 έτη και δύο ή περισσότερα συμπτώματα από τα ακόλουθα: διαταραχές της όρεξης, του ύπνου, κόπωση ή χαμηλή ενεργητικότητα, χαμηλή αυτοεκτίμηση, πτωχή συγκέντρωση ή δυσκολία λήψης αποφάσεων, αίσθημα απελπισίας. Εντός των 2 ετών, τα συμπτώματα δεν απουσίαζαν για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 2 μηνών.

Συννόσηση

Άλλες διαταραχές συνυπάρχουν συχνά με τη MKΔ με πιθανές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής των ασθενών, στη λειτουργικότητα και στη σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Πιο συχνές είναι οι Διαταραχές Χρήσης Ουσιών (Brière και συν., 2014), η Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή (Wittchen και συν., 2000), η Διαταραχή Πανικού (IsHak και συν., 2014), η Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή (Lochner και συν., 2014), και οι διαταραχές προσωπικότητας, ιδιαίτερα της ομάδας C (*cluster C*) (Fava και συν., 2002).

Οι συννόσηση των καταθλιπτικών διαταραχών με τις Διαταραχές Προσωπικότητας έχει συγκεντρώσει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον. Μία μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε 122 εμπειρικές μελέτες για περίοδο 30ετίας (1980-2010), εξέτασε τη συννόσηση των Διαταραχών Προσωπικότητας με τις διαταραχές του συναισθήματος. Οι διαταραχές του συναισθήματος κατηγοριοποιήθηκαν ως Διπολική Διαταραχή, MKΔ, και Δυσθυμική Διαταραχή. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συννόσηση με τουλάχιστον μια διαταραχή προσωπικότητας ήταν υψηλή για όλες τις συναισθηματικές διαταραχές, αλλά ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος στη Δυσθυμία.

Διαταραχές της Ομάδας C (*cluster C*) υπερίσχυσαν στη ΜΚΔ και τη Δυσθυμία όπου η Αποφευκτική Διαταραχή Προσωπικότητας ήταν η πιο συχνά εμφανιζόμενη (Friborg και συν., 2014).

Μία διαχρονική μελέτη 10ετίας (Gunderson και συν., 2014) εξέτασε τη σχέση της Οριακής Διαταραχής Προσωπικότητας με τις Συναισθηματικές Διαταραχές. Η Οριακή Διαταραχή και η ΜΚΔ εμφάνισαν σημαντικές αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις, επιβραδύνοντας η μία την ύφεση των συμπτωμάτων της άλλης και επιταχύνοντας την υποτροπή της.

Παθοφυσιολογία – αιτιοπαθογένεια Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής

Παλαιότερες θεωρίες αιτιοπαθογένειας της κατάθλιψης αναδείκνυαν το ρόλο συγκεκριμένων νευροχημικών ουσιών και νευροπεπτιδίων (Fava & Kendler, 2000). Μοριακές μελέτες έχουν εμπλέξει γενετικούς παράγοντες και προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες (*pro-inflammatory cytokines*) (Dowlati και συν. 2010, Grosse και συν., 2016). Επιπλέον, στοιχεία απεικονιστικών μελετών έχουν αναδείξει λειτουργικές βλάβες σε συγκεκριμένα νευρωνικά κυκλώματα που εμπλέκονται στη συναισθηματική επεξεργασία, στην αναζήτηση αμοιβής, και στη συναισθηματική ρύθμιση (Liotti & Mayberg, 2001).

Σήμερα η κατάθλιψη προσεγγίζεται εντός ενός πολυδιάστατου εννοιολογικού πλαισίου, σε επίπεδο διαταραχών ενός συστήματος που εμπλέκει ξεχωριστές, ωστόσο λειτουργικά αλληλεπιδρούσες νευρωνικές οδούς (Mayberg, 1997). Ωστόσο, η κατάθλιψη δεν πρέπει να εκλαμβάνεται μόνο ως μία «δυσλειτουργία» των συστημάτων αυτών, καθώς αφορά και στην αποτυχία του υπόλοιπου συστήματος να διατηρήσει ομοιόσταση και να επιτύχει το συναισθηματικό έλεγχο σε περιόδους αυξημένου σωματικού και ψυχολογικού στρες (Mayberg, 2003). Ο κλινικός φαινότυπος της κατάθλιψης θα πρέπει λοιπόν να ερμηνευθεί ως έκφραση των υποκείμενων δυσλειτουργικών νευρωνικών κυκλωμάτων και των αντίστοιχων διαδικασιών νοητικού – συναισθηματικού ελέγχου (Mayberg, 2007).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί πρόσφατα στο ρόλο της διαταραχής της επικοινωνίας μεταξύ λειτουργικών εγκεφαλικών δικτύων (*functional brain networks*) στην παθοφυσιολογία της ΜΚΔ (Drevets και συν. 2008). Δίκτυα που φέρονται να σχετίζονται με δυσλειτουργίες στη ΜΚΔ είναι το μετωπο-βρεγματικό δίκτυο (*frontoparietal network - FN*), το οποίο φαίνεται να εμπλέκεται στον εκ των άνω έλεγχο της νόησης και του συναισθήματος, το *Default Network (DN)* και το

ραχιαίο δίκτυο της προσοχής (*dorsal attention network - DAN*), τα οποία φαίνεται να εμπλέκονται στην εστίαση της προσοχής. Το DN παρουσιάζει υψηλότερη ενεργοποίηση σε κατάσταση ηρεμίας σε σύγκριση με δοκιμασίες νοητικής, συναισθηματικής ή κινητικής επίδοσης (Mars και συν., 2012). Οι νοητικές δυσλειτουργίες στη ΜΚΔ επίσης φαίνεται να σχετίζονται με το συναισθηματικό δίκτυο (*affective network - AN*) και το κοιλιακό δίκτυο της προσοχής (*ventral attention network - VAN*), τα οποία αναφέρονται και ως ‘*saliency network*’ (Seeley και συν., 2007, Yeo και συν., 2011). Πρόσφατη μετα-ανάλυση 25 μελετών των Kaiser και συν. (2015) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι μειωμένη συνδεσιμότητα (*connectivity*) των μετωπο-βρεγματικών κυκλωμάτων και απορυθμισμένη επικοινωνία μεταξύ των συστημάτων ελέγχου της προσοχής μπορεί να αντανακλούν καταθλιπτικές αντιληπτικές προκαταλήψεις (*biases*) κατά την αλληλεπίδραση με τον εξωτερικό κόσμο. Παράλληλα, αλλαγές στην επικοινωνία νευρωνικών συστημάτων που εμπλέκονται στο νοητικό έλεγχο των συναισθημάτων μπορεί να σχετίζονται με ελλειμματική συναισθηματική ρύθμιση. Τα ευρήματα αυτά προσφέρουν μια εμπειρική βάση ανάπτυξης νευρονοητικών μοντέλων στα οποία οι διαταραχές των νευρωνικών κυκλωμάτων σχετίζονται με νοητικές και συναισθηματικές διαταραχές στη ΜΚΔ (Kaiser και συν., 2015).

Νευροανατομικά δεδομένα

Έρευνα σε ασθενείς με δευτερογενή κατάθλιψη μετά από εγκεφαλικό τραυματισμό έχει καταδείξει την εμπλοκή των μετωπιαίων λοβών και των βασικών γαγγλίων στην παθοφυσιολογία της διαταραχής. Μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, η κατάθλιψη εμφανίζεται συχνότερα όταν έχουν υποστεί βλάβη ο προμετωπιαίος φλοιός (*PFC*) ή τα βασικά γάγγλια, ιδιαίτερα του αριστερού ημισφαιρίου (Robinson και συν., 1983, Starkstein και συν., 1987). Παρότι ανασκοπήσεις έχουν συστηματικά αμφισβητήσει αυτή τη συσχέτιση, μία μελέτη 275 ατόμων με ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο επιβεβαίωσε τη σύνδεση της κατάθλιψης με τη λειτουργία του προμετωπιαίου λοβού και των υποφλοιωδών περιοχών του αριστερού ημισφαιρίου (Vataja και συν., 2001). Επίσης, νευρολογικές διαταραχές που επηρεάζουν τη λειτουργία των βασικών γαγγλίων, όπως η νόσος Parkinson και η νόσος Huntington, έχουν συσχετισθεί με υψηλά ποσοστά κατάθλιψης (McDonald και συν., 2003). Επιπροσθέτως, τα ευρήματα αυτά έχουν υποστηριχθεί μεταγενέστερα με τη χρήση απεικονιστικών τεχνικών (όπως η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου - MRI) σε

ασθενείς με πρωτογενείς (μη οργανικές) συναισθηματικές διαταραχές (Sheline, 2003).

Η κατανόηση των διασυνδέσεων των μετωπιαίων λοβών με τα βασικά γάγγλια μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα καρποφόρα για τη νευροψυχιατρική επιστήμη όσον αφορά στις διαταραχές που έχουν συσχετισθεί με δυσλειτουργία των φλοιο-ραβδωτών κυκλωμάτων (Cummings και συν., 1994). Αρκετά δεδομένα συνδέουν την κατάθλιψη με την απορρύθμιση του έσω κογχομετωπιαίου κυκλώματος (*medial / orbitofrontal circuit*), συμπεριλαμβανομένων του κογχομετωπιαίου φλοιού, του πρόσθιου φλοιού του μεσολοβίου (*anterior cingulate cortex*), του κοιλιακού δικτυωτού σώματος (*ventral striatum*), της κοιλιακής ωχράς σφαίρας (*ventral pallidum*) και του έσω θαλάμου (*medial thalamus*) (Drevets, 2000, Mayberg, 2003). Τμήματα του κυκλώματος αυτού επικοινωνούν με την αμυγδαλή η οποία, εμπλέκεται στην συναισθηματική επεξεργασία (Phillips και συν., 2003) και απορυθμίζεται στις διαταραχές του συναισθήματος (Phillips και συν., 2003).

Νεότερες απεικονιστικές τεχνικές δίνουν τη δυνατότητα εντοπισμού δομικών διαταραχών του μετωπο-ραβδωτού κυκλώματος (*fronto-striatal circuitry*). Οι Drevets και συν. (1997) παρατήρησαν, σε ασθενείς με διάγνωση ΜΚΔ και Διπολικής Διαταραχής, συρρίκνωση του όγκου ενός συγκεκριμένου τμήματος του πρόσθιου φλοιού του μεσολοβίου (*anterior cingulate cortex*) το οποίο βρίσκεται κάτω από το γόνυ του μεσολοβίου (*ventral to the genu of the corpus callosum*). Η μείωση του όγκου της συγκεκριμένης εγκεφαλικής περιοχής έχει επιβεβαιωθεί και στις πρώιμες φάσεις των συναισθηματικών διαταραχών (Botteron και συν., 2002, Hirayasu και συν., 1999). Μεταγενέστερες μελέτες ταυτοποίησαν υπερδραστηριότητα στη λειτουργία του γόνατος του φλοιού του μεσολοβίου (Mayberg, 2003) σε ορισμένους ασθενείς με ΜΚΔ. Η υπερδραστηριότητα αυτή φάνηκε να προβλέπει θετική ανταπόκριση στη θεραπεία (Mayberg και συν., 1997, Saxena και συν., 2003), και να επανέρχεται στα φυσιολογικά πλαίσια άμεσα μετά την ύφεση της ΜΚΔ (Kennedy και συν., 2001, Mayberg και συν., 1999, 2005).

Νευροχημικά δεδομένα

Οι απεικονιστικές τεχνικές, ειδικά η Αξονική Τομογραφία, έχουν προσφέρει σημαντικά στοιχεία σχετικά με την υποκείμενη νευροχημεία των συναισθηματικών διαταραχών.

Η συμμετοχή του σεροτονεργικού συστήματος έχει διερευνηθεί μέσω της χρήσης ανταγωνιστών των 5-HT_{1A} υποδοχέων και ουσιών που συνδέονται με το μεταφορέα σεροτονίνης. Μία συγκριτική μελέτη που χρησιμοποίησε WAY100635 σε ασθενείς με ΜΚΔ χωρίς θεραπεία και σε υγιείς μάρτυρες ανέφερε 41% μείωση της ικανότητας δέσμησης των 5-HT_{1A} υποδοχέων στον πυρήνα της ραφής (*raphe nucleus*), σε συνδυασμό με 27% μείωση της ικανότητας δέσμησης στο μέσο κροταφικό λοβό, πχ. ιππόκαμπο, αμυγδαλή (Drevets και συν., 1999, Sargent και συν., 2000). Μια μελέτη που χρησιμοποίησε [11C] DASB σε ομάδα καταθλιπτικών ασθενών με έντονες αρνητικές πεποιθήσεις έδειξε αύξηση της ικανότητας δέσμησης της σεροτονίνης σε περιοχές που δέχονται σεροτονεργικούς άξονες (προμετωπιαίος φλοιός, κορχομετωπιαίος φλοιός, κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα: Mayer και συν., 2004). Αυτές οι αυξήσεις της ικανότητας δέσμησης μπορεί να αποτελούν αντίδραση στην μείωση επιπέδων εξωκυττάριας σεροτονίνης στους ασθενείς αυτούς. Βάσει των παραπάνω ευρημάτων, πρόσφατη ανασκόπηση καταλήγει ότι η σεροτονίνη σαφώς παίζει σημαντικότατο ρόλο στη ρύθμιση του συναισθήματος, και ότι οι προαναφερθείσες αλλαγές στη σεροτονεργική νευροδιαβίβαση ίσως αποτελούν σοβαρή αιτία της γνωστικής δυσλειτουργίας που συνοδεύει την κατάθλιψη (Clark και συν., 2009).

Εδώ και δεκαετίες η κλινική αντιμετώπιση της κατάθλιψης συνήθως περιλαμβάνει αντικαταθλιπτική αγωγή που στοχεύει στη νοραδρενεργική και σεροτονινεργική νευροδιαβίβαση. Πιο πρόσφατα, η αντικαταθλιπτική αποτελεσματικότητα των ειδικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI's) επιβεβαίωσε περαιτέρω τη συμμετοχή της σεροτονεργικής σύναψης στην αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης (Skolnick, 2005). Η πιθανή συνεισφορά ντοπαμινεργικών συστημάτων δεν έλαβε το πρέπον ερευνητικό ενδιαφέρον (Yadid & Friedman, 2008), παρότι το μεσομεταιχμιακό (*mesolimbic*) και μεσοφλοιώδες (*mesocortical*) ντοπαμινεργικό σύστημα είναι σημαντικά στον έλεγχο της αμοιβής / κινήτρων, ενώ η παρουσία της ανηδονίας στην καταθλιπτική συμπτωματολογία είναι σαφής (Karur & Mann, 1992). Αυτή η αναγνώριση επανέφερε το ερευνητικό ενδιαφέρον προς τη ντοπαμίνη στο πλαίσιο της παθοφυσιολογίας της κατάθλιψης.

Νέα δεδομένα εμπλέκουν το μεσο-μεταιχμιακό (*mesolimbic*) ντοπαμινεργικό σύστημα που εδράζεται στην κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (VTA) στην αιτιοπαθογένεια και τη θεραπεία της κατάθλιψης (Dunlop & Nemeroff, 2007, Gershon και συν., 2007).

Κατάθλιψη και Γνωστική Δυσλειτουργία

Η κατάθλιψη, επιφέρει διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών, και ιδιαίτερα των επιτελικών λειτουργιών, της προσοχής και της μνήμης (Austin και συν., 1992, 2001, Harmer και συν., 2002, Den Hartog και συν., 2003, Porter και συν., 2007, Cotrena και συν., 2016, Anacker & Hen, 2017, Dillon & Pizzagalli, 2018). Ο κλάδος της νευροψυχολογίας είναι εκείνος που μπορεί να προσφέρει ένα πλαίσιο για την αντικειμενική διερεύνηση των νοητικών λειτουργιών, και των αντίστοιχων νευροανατομικών και νευροχημικών τους υποστρωμάτων μέσα από τη χρήση νευροψυχολογικών δοκιμασιών στοχευμένων στην αξιολόγηση συγκεκριμένων τμημάτων της νοητικής λειτουργίας (Sahakian, 2009).

Έχει προταθεί ότι οι επιτελικές λειτουργίες ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα ελλειμματικές σε καταθλιπτικούς ασθενείς και ότι δυσλειτουργίες στη μνήμη και στην προσοχή μπορεί να προκύπτουν επειδή προϋποθέτουν σημαντική συμμετοχή των επιτελικών λειτουργιών και του προ-μετωπιαίου φλοιού (Levin, 2007, Nitschke, 2004). Ωστόσο η φύση των ελλειμμάτων των επιτελικών λειτουργιών στην κατάθλιψη παραμένει ασαφής, (Grant και συν., 2001, Porter και συν., 2003, Cristancho και συν., 2018).

Ο όρος επιτελικές λειτουργίες αναφέρεται σε διεργασίες ανωτάτου επιπέδου που αφορούν στην συμπεριφορική ευελιξία των οργανισμών και περιλαμβάνουν 4 κύριες συνιστώσες: (1) την ικανότητα δημιουργίας ενός στόχου, (2) τον σχεδιασμό, (3) την διατήρηση στοχοκατευθυνόμενων στρατηγικών σχεδίων και (4) την αποτελεσματική εκτέλεση (Jurado & Rosselli, 2007). Όσο οι επιτελικές λειτουργίες είναι άθικτες, ένα άτομο με σημαντικό νοητικό έλλειμμα μπορεί να είναι ανεξάρτητο και παραγωγικό (Lezak και συν., 2004).

Ο νευροανατομικός προσδιορισμός των επιτελικών λειτουργιών είναι αντικείμενο διερεύνησης στη διεθνή βιβλιογραφία. Βλάβη στον μετωπιαίο φλοιό σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο επιτελικής δυσλειτουργικότητας, ωστόσο εγείρονται ερωτήματα σχετικά με τον τρόπο με τον οποίον ο μετωπιαίος φλοιός υποστηρίζει αυτές τις λειτουργίες. Οι αρχικές παρατηρήσεις πρότειναν μια ομοιογενή εμπλοκή

του μετωπιαίου και ειδικότερα του προμετωπιαίου φλοιού. Ωστόσο τα τελευταία χρόνια έχει γίνει αποδεκτό ότι οι επιτελικές λειτουργίες σχετίζονται με συγκεκριμένες περιοχές του μετωπιαίου λοβού (Stuss & Alexander, 2000, Koechlin και συν., 2000), καθώς επίσης και ότι διανέμονται σε ένα ευρύ εγκεφαλικό δίκτυο το οποίο περιλαμβάνει υποφλοιώδεις δομές και θαλαμικές οδούς (Monchi και συν., 2006). Απεικονιστικές μέθοδοι αλλά και μελέτες εγκεφαλικών βλαβών συνδέουν νευροανατομικά τις επιτελικές λειτουργίες με το ραχιαίο (dorsal) και το πλάγιο τμήμα του προμετωπιαίου φλοιού, σε αλληλεπίδραση με υποφλοιώδεις δομές και οπίσθια φλοιώδη τμήματα (Robbins και συν., 1998).

Οι επιτελικές λειτουργίες εμφανίζονται ελλειμματικές στην κατάθλιψη (Elliott και συν., 1996, Rogers και συν., 2004, Snyder, 2013, Snyder και συν., 2015). Επιπλέον, ενώ παρατηρείται σταδιακή βελτίωση με την υποχώρηση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, κάποιες δυσλειτουργίες επιμένουν και στις φάσεις νορμοθυμίας (Clark και συν., 2005), ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς (Beats και συν., 1996). Τα νευροψυχολογικά αυτά δεδομένα έχουν επιβεβαιωθεί και από απεικονιστικά ευρήματα, που εντοπίζουν δυσλειτουργίες στο ραχιαίο και πλάγιο τμήμα του προμετωπιαίου φλοιού σε καταθλιπτικούς ασθενείς κατά τη διάρκεια υποβολής τους σε δοκιμασίες που αφορούν στις επιτελικές λειτουργίες (Elliott και συν., 1997a, Okada και συν., 2003, Hugdahl και συν., 2004, Harvey και συν., 2005, Wagner και συν., 2006). Επιπλέον, μελέτες όψιμης έναρξης ΜΚΔ σχετίζουν το σχεδιασμό στρατηγικής και την οργάνωση επιτέλεσης συμπεριφοράς με πτωχή ανταπόκριση στην αντικαταθλιπτική θεραπεία (Pimontel και συν., 2016, Cristancho και συν., 2018).

Διαταραχές της μνήμης είναι επίσης καταφανείς στους ασθενείς με κατάθλιψη (Burt και συν., 1995). Αυτές μάλιστα συσχετίζονται με τη χρονιότητα της διαταραχής, και έχουν ισχυρή προβλεπτική αξία σε σχέση με τη λειτουργικότητα των ασθενών (Martinez-Aran και συν., 2007). Μία μελέτη με δείγμα 8229 ασθενών με κατάθλιψη αναφέρει απώλεια 2-3% στην επίδοση καθυστερούμενης ανάκλησης παραγράφου σε κάθε μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο έως και το τέταρτο (Gorwood και συν., 2008). Αυτές οι έκδηλες διαταραχές μνήμης αποδίδονται σε υποκείμενη παθολογία του ιππόκαμπου. Έχει παρατηρηθεί ότι η λειτουργικότητα του ιππόκαμπου είναι ελλειμματική σε καταθλιπτικούς ασθενείς που εκτελούν δοκιμασίες μνημονικής κωδικοποίησης (Bremner και συν., 2004). Μετα-αναλύσεις νευροαπεικονιστικών μελετών MRI (Campbell και συν., 2004, Videbech &

Ravnkilde, 2004) και παθολογοανατομικά ευρήματα καταδεικνύουν σαφή μείωση του όγκου του υποκάμπου στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή (Stockmeier και συν., 2004, Videbech & Ravnkilde, 2004, Bremner και συν., 2000). Σε ηλικιωμένα άτομα βρέθηκε πως ο όγκος του υποκάμπου συσχετίζεται με τη χρονιότητα της διαταραχής (Bell-McGinty και συν., 2002). Σε νεαρότερα καταθλιπτικά άτομα που δεν είχαν λάβει θεραπεία, ο όγκος του υποκάμπου δεν είχε διαφορά από τους υγιείς μάρτυρες στο πρώτο επεισόδιο, ωστόσο βρέθηκε μειωμένος σε ασθενείς που είχαν βιώσει πολλαπλά επεισόδια (MacQueen και συν., 2003).

Ερευνητικά ευρήματα δείχνουν μειώσεις στη φαιά ουσία του υποκάμπου στα τρία πρώτα έτη της ΜΚΔ (Frodal και συν., 2008). Έχει διατυπωθεί η υπόθεση πως αυτή η φθορά του υποκάμπου οφείλεται στην τοξική επίδραση των αυξημένων επιπέδων κορτιζόλης που παρατηρούνται στην κατάθλιψη (Carroll και συν., 1976, Sapolsky και συν., 1985). Κάποιες κατηγορίες φαρμάκων ίσως να μπορούν να επιβραδύνουν τη φθορά του υποκάμπου (Sheline και συν., 2003). Πειραματικές μελέτες έχουν υποστηρίξει πως η κλινική αποτελεσματικότητα των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων μπορεί να εξαρτάται από την ικανότητά τους να διεγείρουν τη νευρογένεση στον υποκάμπο (Sahay & Hen, 2007). Στο επίπεδο βασικής έρευνας, τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα ιμιπραμίνη (τρικυκλικό αντικαταθλιπτικό) και φλουοξετίνη (SSRI) δεν ήταν αποτελεσματικά σε ποντίκια στα οποία είχε παρεμποδιστεί η νευρογένεση του υποκάμπου (Santarelli και συν., 2003). Η χορήγηση λιθίου σε τρωκτικά παρεμπόδισε τη συρρίκνωση του μήκους των δενδριτών στον υποκάμπο που προκαλείται από χρόνιο στρες (Wood και συν., 2004). Ωστόσο, χρειάζονται κλινικές μελέτες για την περαιτέρω διερεύνηση του θέματος, καθώς παραμένει ασαφής ο ρόλος της νευρογένεσης, της κυτταρικής συρρίκνωσης και του κυτταρικού θανάτου στην παθολογία του υποκάμπου στο πλαίσιο της κατάθλιψης.

Μία μελέτη (Airaksinen και συν., 2004) με δείγμα γενικού πληθυσμού (n=19.744) εξέτασε τη νοητική λειτουργία σε διάφορους υπότυπους κατάθλιψης. Τα αποτελέσματα έδειξαν διαταραχές στην επεισοδιακή μνήμη (*episodic memory*) και στη νοητική ευελιξία (*mental flexibility*). Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι η μελέτη αυτή κατέδειξε και πρότυπα νοητικών δυσλειτουργιών που διαφοροποιούνταν ανάλογα με τους διαφορετικούς υπότυπους κατάθλιψης που εξετάστηκαν. Πιο συγκεκριμένα, ασθενείς ΜΚΔ και ΜΚΔ με αγχώδη στοιχεία παρουσίασαν διαταραχές που αφορούσαν στη λειτουργία της μνήμης, ενώ ασθενείς με Δυσθυμία

παρουσίασαν σημαντικές διαταραχές νοητικής ευελιξίας. Η ήπια κατάθλιψη δεν επηρέασε τη νοητική λειτουργία.

Συνοψίζοντας, υπάρχουν εμφανή ελλείμματα των γνωστικών λειτουργιών στις καταθλιπτικές διαταραχές, τα οποία μάλιστα ενδέχεται να διαφοροποιούνται σε διαφορετικούς υπότυπους κατάθλιψης. Φαίνεται ότι η χρονιότητα της νόσου σχετίζεται και με νευροανατομικές απώλειες. Όλα τα προαναφερθέντα στοιχεία αναδεικνύουν τη σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης και της έγκαιρης παρέμβασης στους καταθλιπτικούς ασθενείς προκειμένου να περιοριστούν τα συσσωρευτικά αυτά φαινόμενα.

Θεραπίες Κατάθλιψης

Η φαρμακοθεραπεία και ορισμένες ψυχοθεραπίες, κυρίως η γνωσιακή-συμπεριφορική (CBT), είναι οι πλέον εδραιωμένες οξείες θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, και έχουν συγκρίσιμα αποτελέσματα (DeRubeis και συν., 2005, Hollon και συν., 2005). Ωστόσο, ένα ποσοστό που ανέρχεται στο 50% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται επαρκώς, ενώ ακόμα λιγότεροι επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση μετά από βραχύχρονη παρέμβαση (Rush και συν., 2006). Εναλλακτική προσέγγιση όταν υπάρχουν σοβαρού βαθμού υπολειμματικά συμπτώματα αποτελεί η ηλεκτροσπασμοθεραπεία.

Είναι αξιοσημείωτο ότι η πρόβλεψη της ανταπόκρισης στα παραπάνω θεραπευτικά σχήματα που έχει βασιστεί σε κλινικές παραμέτρους έχει αποφέρει απογοητευτικά αποτελέσματα (Joyce & Paykel, 1989).

Ψυχοθεραπίες

Οι ψυχοθεραπίες, ειδικά η γνωσιακή-συμπεριφορική (CBT), φαίνονται αποτελεσματικές στη θεραπεία της κατάθλιψης και συστήνονται ως θεραπείες πρώτης εκλογής όλο και συχνότερα (Butler και συν., 2006). Η θεωρία CBT υποστηρίζει ότι αρνητικές πεποιθήσεις ή σχήματα αποτελούν σημαντικούς παράγοντες ευαλωτότητας στην κατάθλιψη (Beck, 1976). Τυπικά η CBT περιλαμβάνει 10-20 συνεδρίες και στοχεύει στην αναγνώριση και την αναδόμηση των δυσλειτουργικών εκείνων πεποιθήσεων που διαιωνίζουν τον αρνητικό τρόπο σκέψης. Παράλληλα, παρέχει εναλλακτικές μεθόδους αντιμετώπισης των στρεσογόνων καταστάσεων της ζωής. Απεικονιστικές μελέτες έχουν πρόσφατα ασχοληθεί με τη σύγκριση των αλλαγών στον εγκέφαλο που συνοδεύουν την ύφεση

της MKΔ μετά από CBT ή μετά από φαρμακοθεραπεία (Goldapple και συν., 2004, Kennedy και συν., 2007). Οι Kennedy και συν. (2007), έδειξαν παρόμοιες επιδράσεις της CBT και της βενλαφαζίνης (μείωση του μεταβολισμού στον κογχομετωπιαίο φλοιό και στον έσω προμετωπιαίο φλοιό στους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία). Αντίθετα, οι δυο θεραπείες είχαν διαφορετική επίδραση στο μεταβολισμό της υπο του γόνατος περιοχής του τοξοειδούς φλοιού (μείωση μετά από βενλαφαζίνη, αύξηση μετά από CBT).

Ο Young πρότεινε ότι τα πρώιμα δυσλειτουργικά σχήματα είναι μόνιμα γνωσιακά και συναισθηματικά αυτό-υποτιμητικά (self-defeating) πρότυπα που αφορούν τον εαυτό και το σχετίζεσθαι με τους άλλους και ανέπτυξε τη Θεωρία Σχημάτων (Young, 1994, Young, Klosko & Weishaar, 2003). Η Θεραπεία Σχημάτων (ΘΣ) εξελίχθηκε ως κλινική εφαρμογή της Θεωρίας Σχημάτων του Young (1994). Ενσωματώνει στοιχεία από τη CBT και τη θεωρία δεσμού (*attachment theory*), και αναπτύχθηκε για τη θεραπεία ασθενών με χρόνιες διαταραχές (Kellogg & Young, 2006). Η ΘΣ είναι αποτελεσματική στην Οριακή Διαταραχή Προσωπικότητας (Farrell και συν., 2009, Giesen-Bloo και συν., 2006, Nadort και συν., 2009, Nordahl & Nysaeter, 2005) και σε ασθενείς με διαταραχές προσωπικότητας (*cluster C*) και συννόσηση με κατάθλιψη (Bamelis και συν. 2014).

Φαρμακοθεραπείες

Σήμερα, η φαρμακοθεραπεία για την κατάθλιψη προσανατολίζεται κυρίως σε φάρμακα που παρεμποδίζουν την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης (SSRIs) και της νοραδρεναλίνης (SNRIs), με αποτέλεσμα την ευόδωση της νευροδιαβίβασης στα συστήματα αυτά με την πάροδο του χρόνου (Clark και συν., 2009). Παραδοσιακά οι επιστήμονες αναμένουν θετικά αποτελέσματα μετά από παρατεταμένη χορήγηση των φαρμάκων αυτών, η οποία κυμαίνεται περίπου στις τρεις εβδομάδες. Πρόσφατη ανάλυση των αποτελεσμάτων για την δράση τους έδειξε πως θετικές επιδράσεις διαφαίνονται από την πρώτη εβδομάδα χορήγησης (Taylor και συν., 2006), υποδηλώνοντας πως η ανταπόκριση στη θεραπεία είναι σταδιακή και σωρευτική. Τα αντικαταθλιπτικά μπορεί να ασκούν πρώιμες επιδράσεις και στην επεξεργασία συναισθηματικών πληροφοριών (Harmer και συν., 2004), ωστόσο πιθανότατα χρειάζεται χρόνος για να μάθουν οι ασθενείς νέες συμπεριφορές και να τις εφαρμόσουν (Robinson & Sahakian, 2008).

Η φαρμακοθεραπεία παρουσιάζει περιορισμούς σχετικά με την μη ανταπόκριση σημαντικού ποσοστού ασθενών, και ως προς τις παρενέργειες. Μία μεγάλη έρευνα στις ΗΠΑ που χρηματοδοτήθηκε από το Εθνικό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγείας (STAR*D, Trivedi και συν., 2006) έδειξε ότι από το συνολικό δείγμα 2876 ασθενών με κατάθλιψη μόνο το 33% ανένηψε μετά από 14 εβδομάδες θεραπείας με σιταλοπράμη, ενώ λιγότεροι από τους μισούς (47%) πέτυχαν ύφεση συμπτωμάτων στο μισό τουλάχιστον του επιπέδου έναρξης της θεραπείας.

Η περιορισμένη ανταπόκριση μεγάλου ποσοστού ασθενών ΜΚΔ στην αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία οδήγησε σε στρατηγικές (α) συνδυασμών δύο ή περισσότερων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων (*combination therapy*) και (β) ενίσχυσης της αρχικής φαρμακοθεραπείας με συμπληρωματικούς παράγοντες (*augmentation therapy*) οι οποίοι, ωστόσο, δεν έχουν ένδειξη ως μονοθεραπεία στη ΜΚΔ (Dodd και συν., 2005).

Φαίνεται ότι ο συνδυασμός αντικαταθλιπτικών φαρμάκων με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης (βουπροπιόνη + SSRI, ρεβοξετίνη + SSRI, μιρταζαπίνη + βενλαφαξίνη, MAOI + TCA) μπορεί να είναι αποτελεσματικός, ωστόσο υπάρχει κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών, ειδικά για τους συνδυασμούς που συμπεριλαμβάνουν MAOIs (Dodd και συν., 2005).

Η χορήγηση αντιψυχωσικών φαρμάκων είναι μια συμπληρωματική θεραπεία στην αντιμετώπιση της ΜΚΔ (Kennedy & Lam, 2003). Ωστόσο, οι δοσολογίες είναι συχνά χαμηλότερες από εκείνες που χορηγούνται στις ψυχωσικές διαταραχές. Η επίδραση της αντιψυχωσικής αγωγής μπορεί να διαφέρει ανάλογα με τη δόση (Nelson & Papakostas, 2009, Spielmans και συν., 2013). Όλα τα άτυπα αντιψυχωτικά ασκούν ανταγωνιστική δράση στους 5-HT₂ υποδοχείς. Η αριπιπραζόλη και η ζιπρασιδόνη ασκούν επίσης δράση μερικού αγωνιστή των 5-HT_{1A} υποδοχέων (Stahl & Shayegan, 2003). Ο συνδυασμός ολανζαπίνης – φλουξετίνης έχει παράξει μεγαλύτερη αύξηση εξωκυττάριας συγκέντρωσης ντοπαμίνης και νορεπινεφρίνης στον προμετωπιαίο φλοιό αρουραίων συγκριτικά με κάθε ένα φάρμακο χωριστά ή συγκριτικά με άλλους συνδυασμούς αντιψυχωτικών και SSRIs (Zhang και συν., 2000). Ο προαναφερόμενες δράσεις φαίνονται να συνεισφέρουν αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής ΜΚΔ (Nelson & Papakostas, 2009).

Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ΗΣΘ)

Η στάση της Ψυχιατρικής προς την ΗΣΘ ως θεραπεία για την κατάθλιψη παραμένει επιφυλακτική, κυρίως λόγω των παρενεργειών της στη γνωστική λειτουργία (Sackheim και συν., 2007). Παρόλα αυτά η ΗΣΘ αδιαμφισβήτητα αποτελεί την πιο αποτελεσματική οξεία θεραπεία τόσο για το ΜΚΕ όσο και για την ανθεκτική κατάθλιψη που δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακοθεραπεία (Geddes, 2003). Ωστόσο, η υποτροπή παραμένει ένα σημαντικότατο πρόβλημα και εδώ (Mayberg, 2011).

Ο μηχανισμός δράσης παραμένει αδιευκρίνιστος. Φαίνεται ότι έχει επιδράσεις σε διαφορετικά νευροδιαβιβαστικά, νευροορμονικά και νευροτροφικά συστήματα (Guloksuz και συν., 2014). Οι έρευνες με πειραματικά μοντέλα ΗΣΘ και οι κλινικές μελέτες τεκμηριώνουν νευροβιολογικές αλλαγές που σχετίζονται με το προκαλούμενο σοκ (*seizures*) (Kellner & Rasmussen, 2015). Θεωρείται ότι οι βιολογικές μεταβολές που τελικά οδηγούν στην ανακούφιση από τα καταθλιπτικά συμπτώματα εμπλέκουν αλλαγές τόσο σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, όσο και σε επίπεδο δικτύων (Kellner & Rasmussen, 2015).

Οι κύριες θεωρίες για το μηχανισμό δράσης της ΗΣΘ προκύπτουν από τις υποθέσεις για το ρόλο των μονοαμινών (σεροτονίνη, ντοπαμίνη, νορεπινεφρίνη) και άλλων νευροδιαβιβαστών (γ-αμινοβουτυρικό - GABA, γλουταμινικό οξύ - GAA), στην αιτιολογία της κατάθλιψης. Πειραματικά ευρήματα αναφέρουν επίδραση του σοκ (*seizure*) στη μονοαμινεργική διαβίβαση ενώ οι κλινικές μελέτες δεν καταλήγουν σε συγκεκριμένα συμπεράσματα (Kellner & Rasmussen, 2015). Η νευροενδοκρινική υπόθεση της ΗΣΘ βασίζεται σε ευρήματα που δείχνουν ενεργοποίηση του άξονα: υποθάλαμος - υπόφυση - επινεφρίδια (HPA) σε επαγωγή σοκ (*seizures*). Τα ευρήματα αφορούν αυξήσεις των επιπέδων της προλακτίνης, της αδρενοκορτικοτροπίνης και της αργινίνης βασοπρεσίνης στο αίμα (Haskett, 2014, Bolwig, 2011).

Ένας ενδιαφέρων παράγοντας που δεν είχε στο παρελθόν τύχει της δέουσας προσοχής στη μελέτη των μηχανισμών δράσης της ΗΣΘ είναι το ανοσοποιητικό σύστημα (Guloksuz και συν., 2014). Υπάρχουν δεδομένα που υποδηλώνουν τη συμμετοχή του ανοσοποιητικού συστήματος στην αιτιοπαθογένεια της κατάθλιψης (Gibney & Drexhage, 2013, Müller και συν., 2007, Raison και συν., 2006). Επιπλέον, τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα φαίνεται να ασκούν ρυθμιστική δράση στο

ανοσοποιητικό και, αντίστροφα, παρεμβάσεις στο ανοσοποιητικό μπορεί να επιφέρουν αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα (Guloksuz και συν., 2014). Οι ελάχιστες κλινικές μελέτες διερεύνησης των μηχανισμών δράσης της ΗΣΘ μέσω του ανοσοποιητικού συστήματος δείχνουν ότι η χορήγηση μιας συνεδρίας ΗΣΘ πιθανόν επιφέρει οξεία και παροδική ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος, ενώ η επαναλαμβανόμενη χορήγηση ΗΣΘ ενδέχεται να ασκεί ρυθμιστική δράση (*downregulation*) (Guloksuz και συν., 2014).

Συμπερασματικά, τα στοιχεία δείχνουν ότι παρά τις σημαντικές προόδους στην θεραπευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης, σχεδόν μισοί από τους ασθενείς που πάσχουν από ΜΚΔ δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη θεραπεία (Rush και συν., 2006). Μία εξήγηση για την περιορισμένη αποτελεσματικότητα των θεραπειών κατάθλιψης αναφέρεται στην κλινικά εκφραζόμενη ετερογένειά της που υποδηλώνει πολλαπλές νοσολογικές οντότητες. Είναι, λοιπόν, βασικό ζητούμενο να εντοπισθούν παράγοντες οι οποίοι να προβλέπουν έγκαιρα την ανταπόκριση μεμονωμένων ασθενών με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή στις υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Ερευνητικοί στόχοι της Διατριβής

Όπως προκύπτει από την παραπάνω ανασκόπηση, η κατάθλιψη χαρακτηρίζεται από ετερογένεια τόσο στο επίπεδο κλινικής φαινομενολογίας, όσο και ανταπόκρισης σε θεραπευτικά σχήματα. Σαν συνέπεια, έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η προαναφερθείσα ετερογένεια αντανάκλα διακριτούς υποκείμενους βιολογικούς μηχανισμούς αιτοπαθογένειας. Στο πλαίσιο αυτό είναι αναγκαία η έγκαιρη επιλογή της βέλτιστης θεραπευτικής παρέμβασης για συγκεκριμένους κλινικούς υπότυπους κατάθλιψης (Meyberg, 2010), δεδομένου ότι η χρονιότητα της διαταραχής συνδέεται με σωρευτικές επιπτώσεις στο γνωστικό, νευροχημικό και νευροανατομικό επίπεδο (FrodI και συν., 2008). Επομένως, η διατύπωση έγκυρων παραγόντων προβλεπτικών της ανταπόκρισης στη θεραπεία αποτελεί αιχμή του δόρατος στην σύγχρονη νευροεπιστημονική έρευνα αλλά και την κλινική Ψυχιατρική. Η άποψη αυτή έχει κινητοποιήσει απόπειρες προσδιορισμού διαφοροποιήσιμων υπότυπων κατάθλιψης βάσει (α) κλινικών χαρακτηριστικών και (β) νευροαπεικονιστικών στοιχείων. Οι μέχρι σήμερα προσπάθειες οδηγούν στα εξής συμπεράσματα:

(α) Η πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία βάσει των κλινικών χαρακτηριστικών του ασθενούς δεν είναι ικανοποιητική (Joyce & Paykel, 1989). Για

παράδειγμα, ορισμένα αποτελέσματα έδειξαν ότι ασθενείς με άτυπη κατάθλιψη αντιδρούν καλύτερα σε θεραπεία με αναστολείς μονοαμινοξειδάσης (MAOIs) απ' ό,τι σε τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) (Quitkin και συν., 1993). Ωστόσο, διαφάνηκε από μεταγενέστερες μελέτες ότι αρκετοί ασθενείς με άτυπη κατάθλιψη ανταποκρίνονται καλά στα TCAs. Το γεγονός αυτό σαφώς περιορίζει τη χρησιμότητα αυτού του κλινικού υπότυπου από πλευράς πρόβλεψης ανταπόκρισης στη θεραπεία (Thase και συν., 2009). Ετερογενής ανταπόκριση στη θεραπεία παρατηρείται όχι μόνον μεταξύ κλινικών υποτύπων κατάθλιψης, αλλά και εντός των ίδιων υποτύπων. Επίσης, ορισμένοι ασθενείς δεν ανταποκρίνονται σε μια κατηγορία αντικαταθλιπτικού φαρμάκου αλλά μπορεί να ανταποκριθούν σε κάποια άλλη, συναφή κατηγορία. Άλλοι ασθενείς μπορεί να μην ανταποκρίνονται στη φαρμακοθεραπεία αλλά να βελτιώνονται με ψυχοθεραπεία ή και το αντίστροφο (Schatzberg και συν., 2005, Thase και συν., 2007). Τέλος, κάποιοι ασθενείς χρειάζονται και τις δύο αυτές παρεμβάσεις (Keller και συν., 2000).

Έχει επίσης αναγνωρισθεί, παρότι δεν έχει ακόμα μελετηθεί ενδελεχώς, ότι σε κάποιους ασθενείς με καλή ανταπόκριση σε ένα συγκεκριμένο φάρμακο στην έναρξη της διαταραχής, παρατηρείται είτε υποτροπή, είτε περιορισμένη ανταπόκριση στο ίδιο φάρμακο σε μετέπειτα επεισόδια. Μάλιστα οι ασθενείς που συμπεριλαμβάνονται στις μελέτες αυτές της ανθεκτικής κατάθλιψης, παρουσιάζουν υποτροπιάζουσα κατάθλιψη, που σημαίνει ότι επιτεύχθηκε ύφεση σε τουλάχιστον ένα ή και περισσότερα προηγούμενα καταθλιπτικά επεισόδια (Rush και συν., 2005, Malone και συν., 2009, Mayberg και συν., 2005).

(β) Η νευροαπεικονιστική προσέγγιση έχει αναδείξει ορισμένους νευροβιολογικούς παράγοντες με προβλεπτική αξία (Konarski και συν., 2009). Ωστόσο, όπως αναφέρει η Meyberg, πρωτεργάτης της προσέγγισης αυτής: "Αυτή τη στιγμή δεν υφίστανται συγκεκριμένοι βιολογικοί αλγόριθμοι που να καθορίζουν αξιόπιστα την αναγκαία και επαρκή θεραπεία για μεμονωμένους ασθενείς" (Meyberg, 2003). Επιπλέον, οι νευροαπεικονιστικές μέθοδοι παραμένουν μη διαθέσιμες σε πολλά ψυχιατρικά τμήματα.

Έχει, επομένως, προταθεί ότι μια εναλλακτική, πρακτικότερη προσέγγιση διερεύνησης προβλεπτικών παραγόντων της θεραπευτικής ανταπόκρισης στην κατάθλιψη, είναι η προσεκτική αποτύπωση διαφορετικών φαινότυπων της ΜΚΔ βάσει του συνδυασμού κλινικών χαρακτηριστικών και νευροψυχολογικού προφίλ. Η

ανασκόπηση της βιβλιογραφίας καταδεικνύει ότι η προσέγγιση αυτή είναι πράγματι ελπιδοφόρα (Porter και συν., 2007, Clark και συν., 2009).

Ο στόχος της παρούσας διατριβής είναι να εξελίξει αυτή την εναλλακτική προσέγγιση στην προσπάθεια απομόνωσης παραγόντων προβλεπτικών της ανταπόκρισης σε αντικαταθλιπτικές θεραπείες, συνδυάζοντας την ενδελεχή περιγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών υποτύπων κατάθλιψης με τον σαφή προσδιορισμό του νευροψυχολογικού προφίλ το οποίο συνοδεύει αυτούς τους κλινικούς υπότυπους.

Μελέτη 1: Νευροψυχολογική Αξιολόγηση Ασθενών με ΜΚΔ με / χωρίς Παραπομπή για ΗΣΘ.

Εισαγωγή

Η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή (ΜΚΔ) αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά προβλήματα της δημόσιας υγείας με δια βίου επιπολασμό 10-25% στις γυναίκες και 5-12% στους άντρες (APA 1994; Airaksinen E., 2004). Παρότι χαρακτηρίζεται κατά κύριο λόγο από συμπτώματα που αφορούν στη διάθεση, συνοδεύεται και από διαταραχές των νοητικών λειτουργιών (Austin και συν., 1992, 2001, Den Hartog και συν., 2003, Porter και συν., 2007, Murrrough, 2011), ιδιαίτερα της μνήμης (Austin και συν., 1992; Harmer και συν., 2002), της προσοχής, της νοητικής ευελιξίας (Purcell και συν., 1997; Ravnkilde και συν., 2002) και των επιτελικών λειτουργιών (Porter και συν., 2007).

Παρά τις σημαντικές προόδους στην θεραπευτική αντιμετώπιση της ΜΚΔ, σχεδόν 50% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται ικανοποιητικά στη φαρμακοθεραπεία (Rush και συν., 2006), εμφανίζοντας «ανθεκτική» ΜΚΔ. Δυστυχώς η πρόβλεψη της ανθεκτικότητας της διαταραχής δεν έχει καταστεί εφικτή, παρότι μείζων ερευνητική προσπάθεια έχει αφιερωθεί μέχρι σήμερα στην απομόνωση σχετικών προβλεπτικών παραγόντων, με στόχο την έγκαιρη βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση. Το ζήτημα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς η διάρκεια της ΜΚΔ φαίνεται να επηρεάζει σημαντικά τη λειτουργικότητα του κεντρικού νευρικού συστήματος (Porter και συν., 2007). Από τη συνεχιζόμενη προσπάθεια προσδιορισμού «υπότυπων» ανθεκτικής ΜΚΔ έχουν αναδυθεί τρεις ερευνητικές προσεγγίσεις.

(1) Προσέγγιση της ανθεκτικής ΜΚΔ βάσει των κλινικών χαρακτηριστικών του ασθενούς («κλινικοί υπότυποι» ΜΚΔ). Αυτή εμφανίζεται ανεπαρκής (Joyce & Paykel, 1989) για τους εξής λόγους: Πρώτον, παρατηρείται ετερογενής ανταπόκριση στη θεραπεία όχι μόνον μεταξύ κλινικών υπότυπων ΜΚΔ αλλά και εντός του ίδιου υπότυπου. Δεύτερον, ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε μια κατηγορία αντικαταθλιπτικού φαρμάκου μπορεί να ανταποκριθούν σε άλλη συναφή κατηγορία, ενώ ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακοθεραπεία μπορεί να βελτιωθούν με ψυχοθεραπεία ή το αντίστροφο (Thase και συν., 2007), ενώ ορισμένες περιπτώσεις απαιτούν συνδυασμό των δύο παρεμβάσεων (Keller και συν., 2000). Τρίτον, οι ασθενείς που συμπεριλαμβάνονται στις μελέτες ανθεκτικής ΜΚΔ κατά το πλείστον παρουσιάζουν υποτροπιάζουσα ΜΚΔ, γεγονός που υποδηλώνει ύφεση τουλάχιστον

ενός ή και περισσότερων προηγθέντων καταθλιπτικών επεισοδίων (Rush και συν., 2005, Malone και συν., 2009, Mayberg και συν., 2005). Αυτό σημαίνει ότι ασθενείς που ωφελήθηκαν σημαντικά από τη φαρμακοθεραπεία κατά την έναρξη της διαταραχής συχνά παρουσιάζουν ανθεκτικότητα στην ίδια θεραπευτική αγωγή σε νέα επεισόδια.

(2) Προσέγγιση της ανθεκτικής ΜΚΔ βάσει νευροαπεικονιστικών χαρακτηριστικών. Αυτή η σύγχρονη προσέγγιση έχει αναδείξει ορισμένους νευροβιολογικούς παράγοντες με προβλεπτική αξία στο χαρακτηρισμό «υπότυπων» ανθεκτικής ΜΚΔ (Konarski και συν., 2009). Ωστόσο, όπως αναφέρει η πρωτεργάτης της προσέγγισης αυτής Helen Meyberg, αυτή τη στιγμή δεν υφίστανται συγκεκριμένοι βιολογικοί αλγόριθμοι που να καθορίζουν αξιόπιστα την αναγκαία και επαρκή θεραπεία για μεμονωμένους ασθενείς (Meyberg, 2003). Επιπλέον, ένας σημαντικός περιορισμός της νευροαπεικονιστικής προσέγγισης είναι ότι η μέθοδος αυτή παραμένει μη διαθέσιμη σε πολλά ψυχιατρικά τμήματα.

(3) Συνδυαστική προσέγγιση «υπότυπων ΜΚΔ» βάσει (α) κλινικών και (β) νευροψυχολογικών χαρακτηριστικών. Η σχετική βιβλιογραφία καταδεικνύει ότι η ενδεδειγμένη αποτύπωση φαινότυπων ΜΚΔ η οποία περιλαμβάνει κλινικά χαρακτηριστικά αλλά και νευροψυχολογικά προφίλ προσφέρει μια πρακτική και πράγματι ελπιδοφόρα προσέγγιση στον χαρακτηρισμό της ανθεκτικής ΜΚΔ (Porter και συν., 2007, Clark και συν., 2009, Maalouf, 2011). Σε εναρμόνιση με αυτήν την προσέγγιση, η παρούσα μελέτη στοχεύει στη διερεύνηση του νευροψυχολογικού υποστρώματος της ανθεκτικής υποτροπιάζουσας ΜΚΔ προσθέτοντας μία νέα μέθοδο ταυτοποίησης της έννοιας «ανθεκτική ΜΚΔ». Η διαχείριση της έννοιας αυτής παρουσιάζει προβλήματα καθώς τα κριτήρια φαρμακοανθεκτικότητας που χρησιμοποιούν οι σχετικές μελέτες είναι πολλά. Σαν αποτέλεσμα, δεν υπάρχει ένας ορισμός κοινής αποδοχής της ανθεκτικής ΜΚΔ σε θεωρητικό και λειτουργικό επίπεδο (Berlim & Turecki, 2007, Kautzky και συν., 2017, Kautzky και συν., 2018). Για το λόγο αυτό, η παρούσα μελέτη πρόσθεσε, εκτός των τυπικών κριτηρίων, ένα λειτουργικό κριτήριο φαρμακοανθεκτικότητας, συγκεκριμένα την παραπομπή για ΗΣΘ. Η ΗΣΘ ενδείκνυται σε περιπτώσεις σοβαρής ΜΚΔ, που δεν υποχωρεί με χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής (APA guidelines, 2001), και η εφαρμογή της επιφέρει μέχρι και 80% ύφεση της ΜΚΔ μετά τη θεραπεία (Lerer και συν., 1995, Sackeim και συν., 2000, McCall και συν., 2004, Falconer και συν., 2009, Cook, 2018). Ωστόσο, η χορήγηση της ΗΣΘ παραμένει ακόμη αυστηρά περιορισμένη στην

ανθεκτική ΜΚΔ. Επομένως, η παραπομπή για ΗΣΘ μπορεί να θεωρηθεί ένα αυστηρό κριτήριο μη ανταπόκρισης στη φαρμακευτική θεραπεία της ΜΚΔ. Ένας δεύτερος λόγος που η μελέτη επικεντρώθηκε σε ασθενείς ΜΚΔ με παραπομπή για ΗΣΘ ήταν οι αναφερόμενες αρνητικές επιπτώσεις της ΗΣΘ στη νοητική λειτουργικότητα (Robertson & Pryor 2006, Getty & Faziola, 2017, van Kessel, 2019). Συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί αρνητικές επιδράσεις κυρίως στη μνήμη (Rami-Gonzalez και συν., 2001.). Ωστόσο, η άποψη αυτή στηρίζεται κυρίως σε προσωπικές μαρτυρίες ασθενών που υπεβλήθησαν σε ΗΣΘ (UK ECT Review Group, 2003; Robertson & Pryor 2006). Τα δεδομένα που προκύπτουν από ελεγχόμενες μελέτες εμμένουσας νοητικής δυσλειτουργίας λόγω ΗΣΘ είναι εξαιρετικά περιορισμένα (Halliday και συν., 1968; Ng και συν., 2000; Sackeim και συν., 2007, Getty & Faziola, 2017). Οι ανασκοπήσεις μελετών αποτελεσματικότητας και ασφάλειας της ΗΣΘ καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής αξιόπιστες εκτιμήσεις της νοητικής δυσλειτουργίας που αποδίδεται στην ΗΣΘ μετά την ύφεση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (UK ECT Review Group, 2003; Robertson & Pryor 2006; Falconer και συν., 2009). Επομένως, η διαλεύκανση των επιδράσεων της ΗΣΘ επί των νοητικών λειτουργιών απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, λαμβάνοντας υπόψη δύο μεθοδολογικούς περιορισμούς.

Ο πρώτος, ζωτικής σημασίας μεθοδολογικός περιορισμός είναι πως η ίδια η ΜΚΔ επιφέρει διαταραχές στη μνήμη και στον έλεγχο των επιτελικών λειτουργιών (Clark και συν., 2009, MacQueen & Memedovich, 2017). Οι νοητικές διαταραχές μετά τη ΗΣΘ έχουν επομένως διερευνηθεί μόνο σε σύγκριση με προϋπάρχουσες διαταραχές που εμφανίζονται στο πλαίσιο ενός μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου. Το πρόβλημα αυτό θα μπορούσε να ξεπεραστεί εάν η ύπαρξη νοητικών δυσλειτουργιών περιοριζόταν στην οξεία φάση της ΜΚΔ. Όμως, οι δυσλειτουργίες αυτές φαίνονται να επιδιαρκούν κλινικά αποτελεσματικών θεραπειών (εκτός ΗΣΘ). Έχει συζητηθεί το ενδεχόμενο ότι αυτές οι δυσλειτουργίες είναι χαρακτηριστικό μόνιμων νευροβιολογικών διαταραχών που υποκρύπτονται πίσω από τη ΜΚΔ (Porter και συν., 2007, Schubert και συν., 2018). Αξίζει να σημειωθεί ότι, ενώ κατάλοιπα νοητικών δυσλειτουργιών είναι συνηθέστερα σε ηλικιωμένους ασθενείς (Abas και συν., 1990; Beats και συν., 1996; Steffens και συν., 2004), οι διαταραχές των επιτελικών λειτουργιών παραμένουν σε ένα βαθμό και σε νεώτερους ασθενείς ΜΚΔ που έχουν υποβληθεί σε επιτυχή θεραπεία εκτός ΗΣΘ (Trichard και συν., 1995; Reischies & Neu 2000; Neu και συν., 2001; Biringer και συν., 2005; Paelecke-

Habermann και συν., 2005; Nakano και συν., 2008; Clark και συν., 2005). Κάποιες μελέτες αναφέρουν και μνημονικές διαταραχές που επιμένουν σε νορμοθυμικούς ασθενείς (Markos και συν., 1994; Paradiso και συν., 1997). Δεδομένου ότι η ΗΣΘ είναι θεραπεία που ενδείκνυται για τις πιο σοβαρές, ανθεκτικές και επανερχόμενες μορφές ΜΚΔ, είναι πιθανό ότι νοητικές δυσλειτουργίες που επιμένουν μετά κλινικά επιτυχή ΗΣΘ συνδέονται με τις επιπτώσεις της ίδιας της κατάθλιψης. Η χρησιμότητα ψυχομετρικών εργαλείων που έχουν δημιουργηθεί με σκοπό το διαχωρισμό των διαταραχών που προκαλούνται από την ΗΣΘ και από την κατάθλιψη, όπως είναι το Squire Memory Questionnaire (SQM; Squire και συν., 1979), έχει δυστυχώς αμφισβητηθεί (Robertson & Pryor 2006).

Το δεύτερο μεθοδολογικό ζήτημα στη διερεύνηση των επιπτώσεων της ΗΣΘ επί των νοητικών λειτουργιών είναι η έλλειψη ενός σταθμισμένου και ευαίσθητου εργαλείου για την αξιολόγηση των διαταραχών αυτών (Robertson & Pryor, 2006). Απλά, γενικά νευροψυχολογικά εργαλεία όπως το Mini Mental State Examination (MMSE; Folstein και συν., 1975) στερούνται ευαισθησίας για να εντοπίσουν συγκεκριμένες νοητικές δυσλειτουργίες. Κάποια, περισσότερο εξειδικευμένα, όπως το Auditory Verbal Learning Test (Rey, 1964), στερούνται της ευελιξίας και του εύρους που απαιτείται για να περιγράψουν τη φύση και τη σοβαρότητα των νοητικών διαταραχών που συνδέονται με την ΗΣΘ (Goldstein και συν., 1977, Robertson & Pryor 2006, Falconer και συν., 2009).

Οι Robertson & Pryor (2006) σε ανασκόπηση των κλινικών δεδομένων και των αναφορών των ασθενών που έλαβαν ΗΣΘ, λαμβάνοντας υπόψη και τα δύο αυτά ζητήματα, προτείνουν πως η αξιολόγηση των διαταραχών της γνωστικής λειτουργίας θα πρέπει να βασιστεί σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες ικανές να προσφέρουν ανάλυση ανάλογη με αυτή που απαιτείται στην εξέταση ασθενών με πιθανό ιστορικό εγκεφαλικού τραύματος ή ασθένειας. Η συστοιχία νευροψυχολογικών δοκιμασιών του Cambridge (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB*) αποτελεί μία εξαιρετική υποψηφιότητα καθώς ανιχνεύει και διαφοροποιεί μεταξύ διαταραχών στις μετωπιαίες, κροταφικές και αμυγδαλο-ιπποκάμπειες περιοχές (Robbins και συν., 1994, Owen και συν., 1995, Sahakian και συν., 1990, Sahgal και συν., 1991, Lange και συν., 1995, Fowler και συν., 1997, Owen και συν., 1996, 1997, Rahman και συν., 1999, Clark και συν., 2009). Είναι επίσης ευαίσθητο σε νοητικές δυσλειτουργίες που σχετίζονται με ψυχιατρικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένης

και της ΜΚΔ (Elliott και συν., 1996, Porter και συν., 2003, Barnett και συν., 2005, Clark και συν., 2009).

Μία μελέτη των Falconer και συν. (2009) συνεισέφερε στην αντιμετώπιση αυτού του μεθοδολογικού προβλήματος εισάγοντας τη συστοιχία CANTAB ως μέτρο αξιολόγησης των επιπτώσεων της ΗΣΘ σε διάφορες πτυχές της οπτικής και οπτικο-χωρικής μνήμης στη ΜΚΔ. Οι διαταραχές εντοπίστηκαν στη μνήμη οπτικής αναγνώρισης, αλλά και στην οπτικο-χωρική μάθηση / μνήμη κατά τη διάρκεια και αμέσως μετά την ΗΣΘ. Όλες οι διαταραχές ανατάχθηκαν ένα μήνα μετά την ΗΣΘ με εξαίρεση τη δυσλειτουργία στην οπτικο-χωρική μάθηση / μνήμη. Η μελέτη αυτή είναι μία ανάμεσα σε λιγότες που ανίχνευσαν προχωρητικές (*anterograde*) διαταραχές μνήμης σε περισσότερο από δύο εβδομάδες μετά την ΗΣΘ. Το εύρημα αυτό τεκμηριώνει την ευαισθησία του CANTAB ως εργαλείο διερεύνησης των διαταραχών της μνήμης που επάγονται από τη χορήγηση ΗΣΘ. Με αυτό δεδομένο, η παρούσα μελέτη θα συνεισφέρει στην επίλυση του προαναφερθέντος μεθοδολογικού προβλήματος.

Ωστόσο, η παρούσα μελέτη δεν περιορίζεται στη διερεύνηση της ευαισθησίας ενός νευροψυχολογικού εργαλείου που είναι σχετικά καινούργιο στον τομέα της ΗΣΘ. Εστιάζει και στο πρώτο μεθοδολογικό ζήτημα, ότι δηλαδή οι ασθενείς ΜΚΔ που λαμβάνουν ΗΣΘ αξιολογούνται για πρώτη φορά σε ένα νοητικό προφίλ ήδη επηρεασμένο από τη ΜΚΔ. Για να ξεπεραστεί το εμπόδιο της απουσίας μετρήσεων προ της ενάρξεως της νόσου, είναι αναγκαίο να δημιουργηθεί ένα νευροψυχολογικό προφίλ των ασθενών ΜΚΔ που παραπέμπονται για ΗΣΘ συγκριτικά με εκείνο μη ψυχιατρικών μαρτύρων αλλά και με εκείνο ασθενών ΜΚΔ χωρίς παραπομπή για ΗΣΘ.

Σύμφωνα με τα προαναφερθέντα, η παρούσα μελέτη στοχεύει στο διαχωρισμό του νευροψυχολογικού προφίλ ασθενών με ΜΚΔ με παραπομπή για ΗΣΘ με βάση την επίδοση τους στις δοκιμασίες CANTAB. Για το σκοπό αυτό γίνεται σύγκριση με τα αντίστοιχα προφίλ (α) ασθενών ΜΚΔ με κοινά δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά (πορεία, βαρύτητα ΜΚΔ, φαρμακοθεραπεία) που εισάγονται με την ίδια διαδικασία στο νοσοκομείο αλλά δεν παραπέμπονται για ΗΣΘ, και (β) μη ψυχιατρικών μαρτύρων με δημογραφικά χαρακτηριστικά παρόμοια με των δύο κλινικών ομάδων. Λαμβάνοντας υπόψη πως οι διαταραχές που παρατηρούνται στη ΜΚΔ αλλά και στην ΗΣΘ δεν είναι εντοπισμένες μόνο τη μνήμη, αλλά επεκτείνονται και στις επιτελικές λειτουργίες, χρησιμοποιείται μια σειρά από δοκιμασίες CANTAB

που αξιολογούν αφενός την οπτικο-χωρική μνήμη, αλλά και αφετέρου τη νοητική ευελιξία, τη χωροταξική μνήμη εργασίας, και το νοητικό σχεδιασμό. Οι τελευταίες αντανακλούν τη λειτουργικότητα του μετωπιαίου λοβού και φαίνονται ως οι πλέον κατάλληλες δεδομένου ότι οι διαταραχές της οπτικο-χωρικής μνήμης που εντοπίζουν οι Falconer και συν. (2009) ένα μήνα μετά την ΗΣΘ καταδεικνύουν δυσλειτουργίες που αφορούν περισσότερο το μετωπιαίο παρά τον κροταφικό λοβό (Owen και συν., 1995).

Στόχοι Μελέτης 1

Οι στόχοι της μελέτης είναι δύο: (1) να συγκρίνει το νευροψυχολογικό προφίλ των υποψηφίων για ΗΣΘ με αυτό μη ψυχιατρικών μαρτύρων με αντίστοιχα δημογραφικά χαρακτηριστικά και (2) να διερευνήσει εάν οι υποψήφιοι για ΗΣΘ παρουσιάζουν διαφορετικό νευροψυχολογικό προφίλ από ασθενείς ΜΚΔ παρόμοιας κλινικής σοβαρότητας που όμως δεν παραπέμπονται για ΗΣΘ. Προς εκπλήρωση των στόχων αυτών η μελέτη εισάγει έναν αριθμό καινοτόμων μεθοδολογικών στοιχείων:

(α) Εφαρμόζει μια νέα προσέγγιση στην αντικειμενικοποίηση των κριτηρίων φαρμακοανθεκτικότητας στη ΜΚΔ, υιοθετώντας την παραπομπή για ΗΣΘ ως αυστηρό κριτήριο ανθεκτικής ΜΚΔ.

(β) Χρησιμοποιεί ένα «νευροεπιστημονικά ενήμερο» (*cognitive neuroscience-informed*) νευροψυχολογικό εργαλείο, τη συστοιχία CANTAB, για τη διερεύνηση του νευροψυχολογικού προφίλ ατόμων με ΜΚΔ και παραπομπή για ΗΣΘ. Η μελέτη των Falconer και συν. (2009) έχει χρησιμοποιήσει το CANTAB στη νευροψυχολογική διερεύνηση ασθενών ΜΚΔ με παραπομπή ΗΣΘ, αλλά με στόχο τη διερεύνηση των νοητικών παρενεργειών της ΗΣΘ και όχι τη διερεύνηση του νευροψυχολογικού προφίλ της ανθεκτικής ΜΚΔ, όπως η παρούσα μελέτη. Για το λόγο αυτό η μελέτη Falconer συν. (2009) εστίασε στη μνημονική λειτουργία, που αντανακλά κατά κύριο λόγο κροταφική λειτουργικότητα (Owen και συν., 1995). Οι νοητικές δυσλειτουργίες που παρατηρούνται στη ΜΚΔ δεν είναι όμως εντοπισμένες μόνο στη μνήμη αλλά επεκτείνονται και στις επιτελικές λειτουργίες. Έτσι, η παρούσα μελέτη διατηρεί τις μνημονικές δοκιμασίες αλλά διευρύνει τη νευροψυχολογική διερεύνηση σε δοκιμασίες CANTAB που αξιολογούν τη νοητική ευελιξία, τη μνήμη εργασίας και το νοητικό σχεδιασμό. Οι δοκιμασίες αυτές αντανακλούν τη λειτουργικότητα του μετωπιαίου λοβού (Owen και συν., 1995).

(γ) Μια σημαντικότερη καινοτομία της παρούσας μελέτης είναι ότι περιλαμβάνει δύο ομάδες ελέγχου με κοινά δημογραφικά χαρακτηριστικά αλλά (ι) με υποτροπιάζουσα ΜΚΔ χωρίς παραπομπή για ΗΣΘ, και (ιι) χωρίς ψυχιατρικό ιστορικό (μάρτυρες). Με τον τρόπο αυτό αντιμετωπίζει το μεθοδολογικό πρόβλημα απουσίας νευροψυχολογικών στοιχείων ασθενών ΜΚΔ προ της έναρξης της νόσου.

Μέθοδος

Συμμετέχοντες

Οι ασθενείς ήταν γυναίκες διότι η μελέτη διεξήχθη στο Τμήμα Βραχείας Νοσηλείας (TBN) γυναικών του Αιγινήτειου Νοσοκομείου. Το TBN είναι τμήμα αποκλειστικής νοσηλείας γυναικών. Όλες οι ασθενείς είχαν λάβει διάγνωση Μείζονος Καταθλιπτικού Επεισοδίου στα πλαίσια ΜΚΔ, σύμφωνα με το Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition -Text Revision criteria (APA, 2000). Όλες οι συμμετέχουσες υπέγραψαν φόρμα συγκατάθεσης συμμετοχής τους στη μελέτη.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από την έρευνα ήταν (α) συννοσηρότητα με άλλη ψυχιατρική διαταραχή, συμπεριλαμβανομένης της Διπολικής Διαταραχής, (β) ιστορικό διαταραχών του νευρικού συστήματος (άνοια, νόσος Parkinson, επιληψία, εγκεφαλικοί όγκοι, οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο), (γ) ιατρική νόσος (εγκεφαλικά επεισόδια, σοβαρές ενδοκρινολογικές διαταραχές, κακοήθειες νεοπλασίες), και (δ) εξάρτηση από αλκοόλ και ουσίες.

Βάσει των κριτηρίων διαμορφώθηκαν τρεις ομάδες συμμετεχόντων:

Ομάδα ΜΚΔ + ΗΣΘ (n=15): Περιελήφθησαν ασθενείς του TBN του Αιγινήτειου Νοσοκομείου χωρίς ιστορικό ΗΣΘ κατά τα προηγούμενα 5 έτη, αλλά με παρούσα παραπομπή, ανεξάρτητα από την έρευνα, για ΗΣΘ λόγω επεισοδίου στα πλαίσια σοβαρής, υποτροπιάζουσας, ανθεκτικής στη φαρμακευτική αγωγή ΜΚΔ. Έπειτα από την εισαγωγή των ασθενών δύο έμπειροι ψυχίατροι επιβεβαίωσαν τη διάγνωση σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια: DSM-IV-TR (APA, 2000), καθώς και την καταλληλότητα της υφιστάμενης φαρμακευτικής αγωγής αναφορικά με τη δοσολογία και τη διάρκεια (τουλάχιστον 6 εβδομάδες, όπως ορίζεται συχνότερα η φαρμακοανθεκτική ΜΚΔ: Berlim & Turecki, 2007). Όλες οι ασθενείς λάμβαναν φαρμακοθεραπεία κατά την εισαγωγή τους στο TBN. Η αντικαταθλιπτική και

αντιψυχωσική αγωγή συνεχίστηκε ταυτόχρονα με τη χορήγηση ΗΣΘ, ενώ η αντισπασμωδική αγωγή, το λίθο και οι βενζοδιαζεπίνες διεκόπησαν.

Ομάδα ΜΚΔ (n=15): Περιελήφθησαν ασθενείς του Τμήματος Γυναικών του Αιγινήτειου Νοσοκομείου χωρίς ιστορικό ΗΣΘ κατά τα προηγούμενα 5 έτη, με διάγνωση ΜΚΔ κατά DSM-IV-TR, με 2 ή περισσότερα επεισόδια (δεξαμενή δεδομένων n=40). Οι ασθενείς είχαν αξιολογηθεί (CANTAB, MMSE, HAMD-24) άπαξ κατά την εισαγωγή τους στα πλαίσια άλλου ερευνητικού πρωτοκόλλου. Όλες οι ασθενείς λάμβαναν φαρμακευτική θεραπεία. Οι συμμετέχουσες αντιστοιχήθηκαν ως προς δημογραφικά και κλινικά στοιχεία (ηλικία έναρξης νόσου, διάρκεια, σοβαρότητα) με τις συμμετέχουσες της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ.

Μάρτυρες (n=15): Ήταν εθελόντριες, σωματικά και ψυχιατρικά υγιείς, με δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, εκπαίδευση) εξομοιωμένα με τις ασθενείς. Όλες οι μάρτυρες εξετάστηκαν με κλινική συνέντευξη για τον αποκλεισμό ιστορικού ψυχιατρικής νόσου.

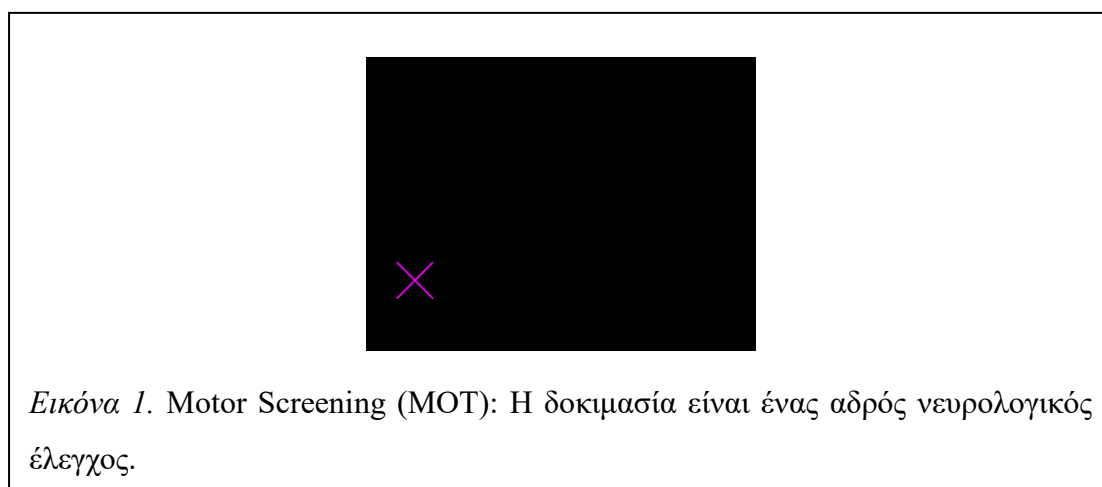
Υλικά

Ψυχομετρικές κλίμακες: Η σοβαρότητα της κατάθλιψης για τις δυο ομάδες ασθενών ΜΚΔ με / χωρίς ΗΣΘ, αξιολογήθηκαν με τη χρήση της κλίμακας κατάθλιψης 24 λημμάτων του Hamilton [Hamilton Depression Scale-24 (HAMD-24), Hamilton, 1960]. Βάσει της HAMD-24 η καταθλιπτική συμπτωματολογία εκτιμήθηκε ως εξής: 0-7 φυσιολογικό επίπεδο, 8-16 ήπια κατάθλιψη, 17-23 μέτρια κατάθλιψη και >24 σοβαρή κατάθλιψη (Sharp 2015; Zimmerman και συν. 2013). Για τις κλινικές ομάδες, τιμές άνω του 17 ήταν κριτήριο συμμετοχής στη μελέτη. Η σφαιρική νοητική λειτουργικότητα εκτιμήθηκε με την κλίμακα Mini Mental State Examination (MMSE, Folstein και συν., 1975). Το MMSE έχει σταθμιστεί στον Ελληνικό πληθυσμό (Φουντουλάκης και συν., 1994).

Νευροψυχολογικές δοκιμασίες: Ο νευροψυχολογικός έλεγχος διεξήχθη με τη χρήση 5 δοκιμασιών της αυτοματοποιημένης ηλεκτρονικής συστοιχίας CANTAB, που διήρκεσαν 60-70 λεπτά της ώρας. Συγκεκριμένα επιλέχθηκαν οι εξής δοκιμασίες:

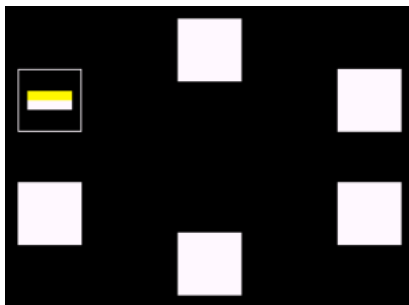
(1) Motor Screening (MOT): Η δοκιμασία εξοικειώνει τον εξεταζόμενο με τη χρήση του υπολογιστή και της οθόνης αφής. Το πρωτόκολλο χορήγησης της

συστοιχίας CANTAB απαιτεί τη χορήγηση της δοκιμασίας αυτής πριν τη χορήγηση των άλλων επιλεχθεισών δοκιμασιών. Ο εξεταζόμενος καλείται να αγγίξει ροζ και πράσινα σύμβολα «X» που παρουσιάζονται διαδοχικά σε διαφορετικά σημεία της οθόνης. Κάθε φορά που αγγίζει ένα «X» με το σωστό τρόπο (στο κέντρο, με μέτρια πίεση), το «X» αυτό εξαφανίζεται και ένα άλλο «X» εμφανίζεται σε άλλο μέρος της οθόνης. Πρόκειται για έναν αδρό νευρολογικό έλεγχο που εξοικειώνει τους συμμετέχοντες στην οθόνη αφής και αξιολογεί δυσκολίες στην όραση, στον κινητικό έλεγχο, στην κατανόηση και την ικανότητα εκτέλεσης απλών οδηγιών (βλ. Εικόνα 1). Η δοκιμασία αξιολογεί τα λάθη και το χρόνο αντίδρασης (βλ. Πίνακα 1).



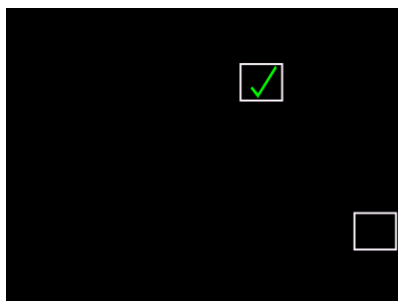
(2) Paired Associate Learning (PAL): Πρόκειται για μία δοκιμασία οπτικο-χωρικής μάθησης / μνήμης, που αξιολογεί την ικανότητα συσχετισμού σχημάτων και των θέσεών τους στην οθόνη. Είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη σε αλλαγές στη λειτουργία του έσω κροταφικού λοβού, και έχει διαφοροδιαγνωστική αξία σε σχέση με τη νόσο Alzheimer και τη ΜΚΔ (Swainson και συν. 2001, Barnett και συν., 2015). Κατά τη δοκιμασία «ανοίγουν» λευκά κουτιά που είτε περιέχουν σχήμα, είτε είναι κενά. Κάθε σχήμα εμφανίζεται πάντα σε συγκεκριμένο κουτί. Ο εξεταζόμενος καλείται να μάθει τη συσχέτιση μεταξύ των σχημάτων και των θέσεών τους, υποδεικνύοντας την ακριβή θέση εμφάνισης κάθε σχήματος όταν αυτό παρουσιάζεται σε τυχαία διαδοχή. Η δοκιμασία ξεκινά με 1 σχήμα εντός ενός από τα συνολικά 6 λευκά κουτιά. Προοδευτικά ο βαθμός δυσκολίας αυξάνεται με 2, 3, 6 και 8 κουτιά να περιέχουν σχήματα στα αντίστοιχα στάδια της δοκιμασίας. Όταν ο εξεταζόμενος κάνει λάθος, το στάδιο επαναλαμβάνεται, με ανώτατο αριθμό 10 ευκαιριών για κάθε στάδιο. Εάν σε κάποιο στάδιο εξαντληθούν οι 10 ευκαιρίες η δοκιμασία τερματίζεται στο στάδιο αυτό (βλ. Εικόνα 2). Οι δείκτες που καταγράφονται είναι Συνολικά Λάθη (adj) και

Λάθη ανά Στάδιο, Συνολικές Δοκιμασίες (adj); Ολοκληρωθέντα Στάδια; Στάδια ολοκληρωθέντα με την 1^η προσπάθεια; Σκορ Μνήμης για την 1η Δοκιμασία (βλ. Πίνακα 1).



Εικόνα 2. Paired Associate Learning (PAL): Δοκιμασία οπτικο-χωρικής μάθησης / μνήμης. Αξιολογεί την ικανότητα συσχέτισης σχημάτων και θέσεων στην οθόνη. Ιδιαίτερα ευαίσθητη σε αλλαγές στη λειτουργία του έσω κροταφικού λοβού.

(3) Spatial Recognition Memory (SRM): Η δοκιμασία αυτή εξετάζει τη μνήμη οπτικής αναγνώρισης. Είναι κυρίως ευαίσθητη στη λειτουργία του μετωπιαίου και δευτερευόντως στη λειτουργία του κροταφικού λοβού. Ο εξεταζόμενος καλείται να απομνημονεύσει τις ακριβείς θέσεις 5 διαδοχικά παρουσιαζόμενων κουτιών στην οθόνη. Στη συνέχεια καλείται να υποδείξει τη σωστή θέση εμφάνισης καθενός ανάμεσα σε 2 πιθανές εκδοχές, εκ των οποίων η μία παρουσιάζεται για πρώτη φορά. Ο εξεταζόμενος λαμβάνει ανατροφοδότηση για το εάν η εκάστοτε επιλογή του ήταν σωστή ή λάθος (βλ. Εικόνα 3). Η δοκιμασία αξιολογεί τους δείκτες: % Σωστών Επιλογών και Μέσος Χρόνος αντίδρασης Σωστών Επιλογών (βλ. Πίνακα 1).



Εικόνα 3. Spatial Recognition Memory (SRM): Δοκιμασία μνήμης οπτικής αναγνώρισης, κυρίως ευαίσθητη στη λειτουργία του μετωπιαίου λοβού και δευτερευόντως ευαίσθητη στη λειτουργία του κροταφικού λοβού.

(4) Intra / Extradimensional Set Shift (IED): Η δοκιμασία αξιολογεί τη μάθηση και αντιστροφή κανόνων (*rule acquisition / reversal*) και την ευχέρεια μετάβασης της εστίασης προσοχής εντός μιας αντιληπτικής διάστασης και μεταξύ αντιληπτικών διαστάσεων (*attentional set shifting*). Τα στάδια εντός - και εκτός- αντιληπτικής διάστασης σχετίζονται με τη νοητική ευελιξία, και είναι ευαίσθητα κυρίως σε αλλαγές της ραβδο-μετωπιαίας (*frontostriatal*) λειτουργικότητας. Συνολικά η δοκιμασία περιλαμβάνει 9 στάδια:

(4.1) Απλή διαφοροποίηση (*simple discrimination*): ο εξεταζόμενος καλείται να μάθει να ακολουθεί έναν κανόνα ώστε να επιλέγει συνεχώς το σωστό μεταξύ δύο σχημάτων στην οθόνη.

(4.2) Αντιστροφή διαφοροποίησης (*reversal*): Έπειτα από μερικές επαναλήψεις με τα ίδια σχήματα ο κανόνας αυτός αντιστρέφεται. Ο εξεταζόμενος καλείται να μάθει το νέο κανόνα για να συνεχίσει να επιλέγει το σωστό σχήμα.

(4.3 – 4.4) Σύνθετη διαφοροποίηση (*compound discrimination*): Μαζί με τα προηγθέντα σχήματα παρουσιάζονται και δύο γραμμικά σχέδια, αρχικά σε παράθεση, και κατόπιν σε επικάλυψη με τα σχήματα. Τα γραμμικά σχέδια στη φάση αυτή δεν έχουν πληροφοριακή αξία. Ο κανόνας παραμένει η διαφοροποίηση μεταξύ σχημάτων.

(4.5) Αντιστροφή σύνθετης διαφοροποίησης (*compound reversal*): Ο κανόνας αντιστρέφεται.

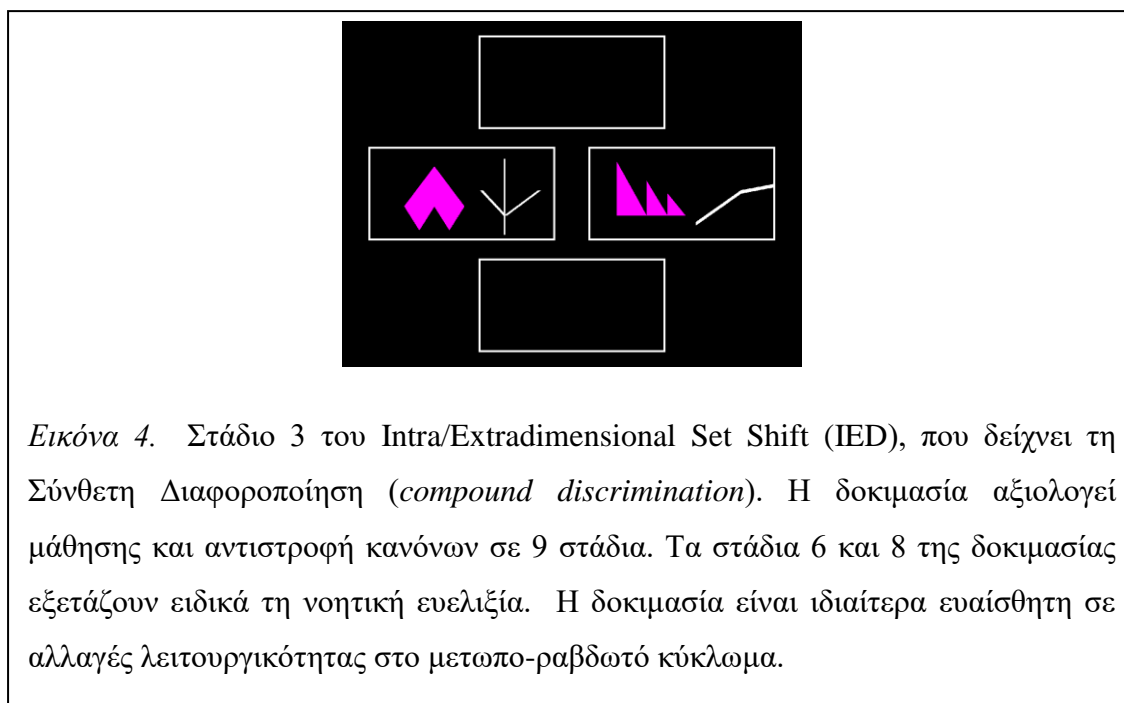
(4.6) Μετάβαση Εντός Αντιληπτικής Διάστασης (*Intra Dimensional Shift*): Όταν ο εξεταζόμενος έχει μάθει τη σύνθετη διαφοροποίηση και την αντιστροφή της παρουσιάζονται νέα σχήματα και γραμμικά σχέδια. Ο εξεταζόμενος καλείται να παραμείνει εντός της ίδιας αντιληπτικής διάστασης (σχήματα ή γραμμές).

(4.7) Αντιστροφή της Μετάβασης Εντός Αντιληπτικής Διάστασης (*Intra Dimensional Shift Reversal*): Ο κανόνας αντιστρέφεται μεταξύ των σχημάτων.

(4.8) Μετάβαση Εκτός Αντιληπτικής Διάστασης (*Extra Dimensional Shift*). Εφόσον ο εξεταζόμενος ολοκληρώσει με επιτυχία το προηγούμενο στάδιο της μετάβασης εντός πληροφοριακής διάστασης και της αντιστροφής της, ο εξεταζόμενος καλείται να «ανακατευθύνει» την προσοχή του στα ερεθίσματα που προηγουμένως δεν είχαν πληροφοριακή αξία (γραμμικά σχέδια) ενώ τώρα έχουν, και να μάθει πιο από τα δύο αυτά ερεθίσματα είναι πλέον το σωστό.

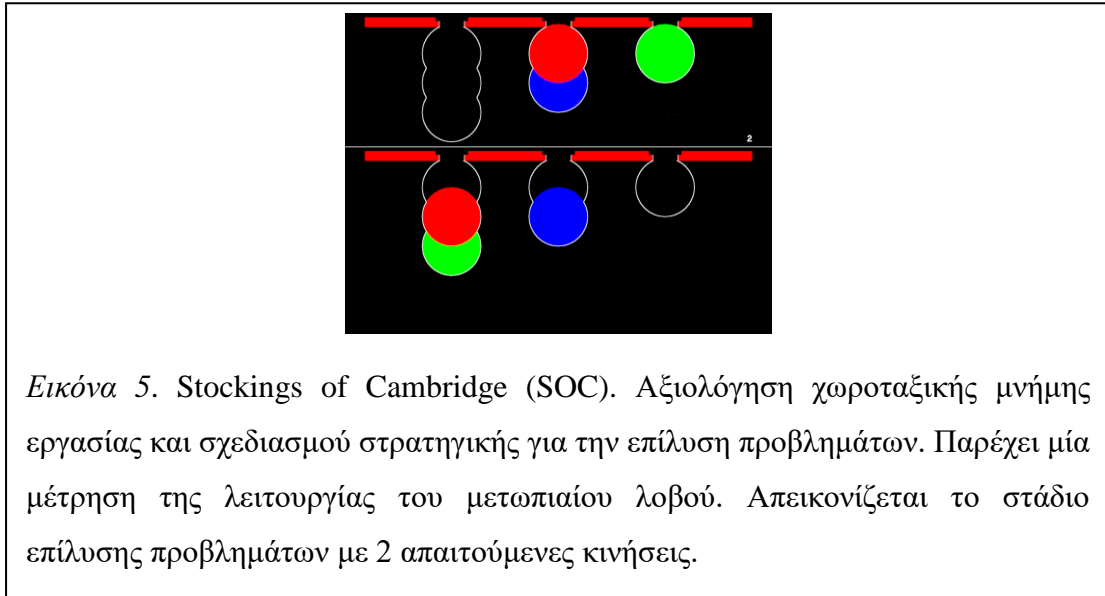
(4.9) Αντιστροφή της Μετάβασης Μεταξύ Αντιληπτικών Διαστάσεων (*Extra Dimensional Shift*). Στο στάδιο αυτό ο κανόνας αντιστρέφεται μεταξύ των γραμμικών σχεδίων.

Για κάθε ένα από τα 9 στάδια απαιτείται ένα κριτήριο 6 συνεχόμενων σωστών απαντήσεων σε 50 ευκαιρίες συνολικά, για να προχωρήσει η δοκιμασία στο επόμενο επίπεδο. Εναλλακτικά, η δοκιμασία τερματίζεται. Οι δείκτες που συλλέγονται είναι Συνολικά λάθη, Λάθη Διαφοροποίησης (στάδια 1, 3, 4), Λάθη Αντιστροφής (στάδια 2, 5, 7, 9), Λάθη Μετάβασης Εντός Αντιληπτικής Διάστασης (στάδιο 6), Λάθη Μετάβασης Εκτός Αντιληπτικής Διάστασης (στάδιο 8), Συνολικές Δοκιμασίες (adj) και Ολοκληρωθέντα Στάδια (βλ. Πίνακα 1).



(5) Stockings of Cambridge (SOC): Αξιολογεί την χωροταξική μνήμη εργασίας και το σχεδιασμό στρατηγικής για την επίλυση προβλημάτων. Παρέχει μία μέτρηση της λειτουργίας του μετωπιαίου λοβού. Κατά τη δοκιμασία αυτή ο εξεταζόμενος καλείται να λσει προβλήματα μετακινώντας τρεις χρωματιστές μπάλες επάνω στην οθόνη μέσα σε «θήκες», κατά τρόπο τέτοιο ώστε να αντιγράψει μια διάταξη-πρότυπο που παρουσιάζεται στο επάνω μέρος της οθόνης. Πριν την έναρξη επίλυσης του κάθε προβλήματος, ζητείται από τον εξεταζόμενο να σκέφτεται και να προσχεδιάζει όλες τις επόμενες κινήσεις ώστε να κάνει τον ελάχιστο αριθμό

απαιτούμενων κινήσεων στον ελάχιστο χρόνο. Αρχικά παρουσιάζονται απλά προβλήματα τα οποία προοδευτικά δυσκολεύουν, με μεγαλύτερο αριθμό απαιτούμενων κινήσεων (βλ. Εικόνα 5). Η δοκιμασία περιλαμβάνει το δείκτη Προβλήματα λυμένα με τις ελάχιστες κινήσεις (συνολικά και σε επί μέρους στάδια: 2, 3, 4 και 5 κινήσεων) (βλ. Πίνακα 1).



Εικόνα 5. Stockings of Cambridge (SOC). Αξιολόγηση χωροταξικής μνήμης εργασίας και σχεδιασμού στρατηγικής για την επίλυση προβλημάτων. Παρέχει μία μέτρηση της λειτουργίας του μετωπιαίου λοβού. Απεικονίζεται το στάδιο επίλυσης προβλημάτων με 2 απαιτούμενες κινήσεις.

Πίνακας 1

Οι επί μέρους δείκτες στο σύνολο των επιλεχθέντων δοκιμασιών της συστοιχίας CANTAB

Δοκιμασία	Δείκτες
MOT	Λάθη, Χρόνος Επιτέλεσης
PAL	Συνολικά Λάθη (adj) (και λάθη επί μέρους σταδίων), Συνολικές Δοκιμασίες (adj), Ολοκληρωθέντα Στάδια, Σκορ Μνήμης 1 ^{ns} Δοκιμασίας
SRM	% Σωστών Απαντήσεων, Μέσος Χρόνος Σωστών Απαντήσεων
IED	Συνολικά Λάθη (adj), Λάθη Διαφοροποίησης (στ. 1, 3, 4), Λάθη Αντιστροφής (στ. 2, 5, 7, 9), Λάθη Μετάβασης Εντός Αντιληπτικής Διάστασης (στ. 6), Λάθη Μετάβασης Εκτός Αντιληπτικής Διάστασης (στ. 8), Συνολικές Δοκιμασίες (adj), Ολοκληρωθέντα Στάδια
SOC	Προβλήματα λυμένα με τις ελάχιστες κινήσεις, Προβλήματα λυμένα με τις Ελάχιστες κινήσεις (2κιν.), Προβλήματα λυμένα με τις ελάχιστες κινήσεις (3κιν.), Προβλήματα λυμένα με τις ελάχιστες κινήσεις (4κιν.), Προβλήματα λυμένα με τις ελάχιστες κινήσεις (5κιν.)

Σημ. (adj): adjusted; στ.: στάδιο; κιν.: κινήσεις

Συσκευή ΗΘΣ: Η χορήγηση ΗΣΘ έγινε μέσω συσκευής *'Monitored Electroconvulsive Therapy Apparatus SR-1 (constant current, brief pulse, bidirectional square-wave device)*.

Διαδικασία

Οι 15 ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ εισήχθησαν στο TBN του Αιγινήτειου Νοσοκομείου λόγω επεισοδίου στα πλαίσια σοβαρής, υποτροπιάζουσας, ανθεκτικής στη φαρμακευτική αγωγή ΜΚΔ. Στη συνέχεια έλαβαν παραπομπή για ΗΣΘ από τους θεράποντες ψυχιάτρους του τμήματος. Αμέσως μετά την παραπομπή και 1-2 ημέρες προ της έναρξης της ΗΣΘ έγινε η αρχική ψυχομετρική και νευροψυχολογική αξιολόγηση. Η ψυχομετρική αξιολόγηση (HAM-D 24) και η αξιολόγηση της αδρής νοητικής λειτουργίας (MMSE) χορηγήθηκαν από τους θεράποντες ψυχιάτρους. Η νευροψυχολογική αξιολόγηση διεξήχθη από εξειδικευμένους ψυχολόγους, οι οποίοι ήταν «τυφλοί» αναφορικά με τη μελλοντική θεραπευτική αγωγή των ασθενών. Η συστοιχία CANTAB χορηγήθηκε σύμφωνα με το πρωτόκολλο που παρέχεται στο σχετικό εγχειρίδιο. Η εξέταση έλαβε χώρα μεταξύ 09:00 και 15:00.

Οι ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ εξομοιώθηκαν σε κλινικά (ηλικία έναρξης, πορεία, σοβαρότητα νόσου και φαρμακοθεραπεία) και δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, εκπαίδευση) με 15 ασθενείς ΜΚΔ (από δεξαμενή 40 ατόμων) οι οποίες είχαν κατά την εισαγωγή τους στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο αξιολογηθεί άπαξ με MMSE, HAM-D-24 και CANTAB και είχαν λάβει φαρμακολογική θεραπεία.

Στη συνέχεια οι δύο κλινικές ομάδες εξομοιώθηκαν σε δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, εκπαίδευση) με 15 μη ψυχιατρικούς μάρτυρες (από δεξαμενή 20 ατόμων) που συμμετείχαν εθελοντικά στη διαδικασία. Οι μάρτυρες υπεβλήθησαν σε διαγνωστική συνέντευξη προκειμένου να αποκλειστεί ιστορικό ψυχιατρικής ή άλλης μείζονος παθολογίας και σε νευροψυχολογική αξιολόγηση.

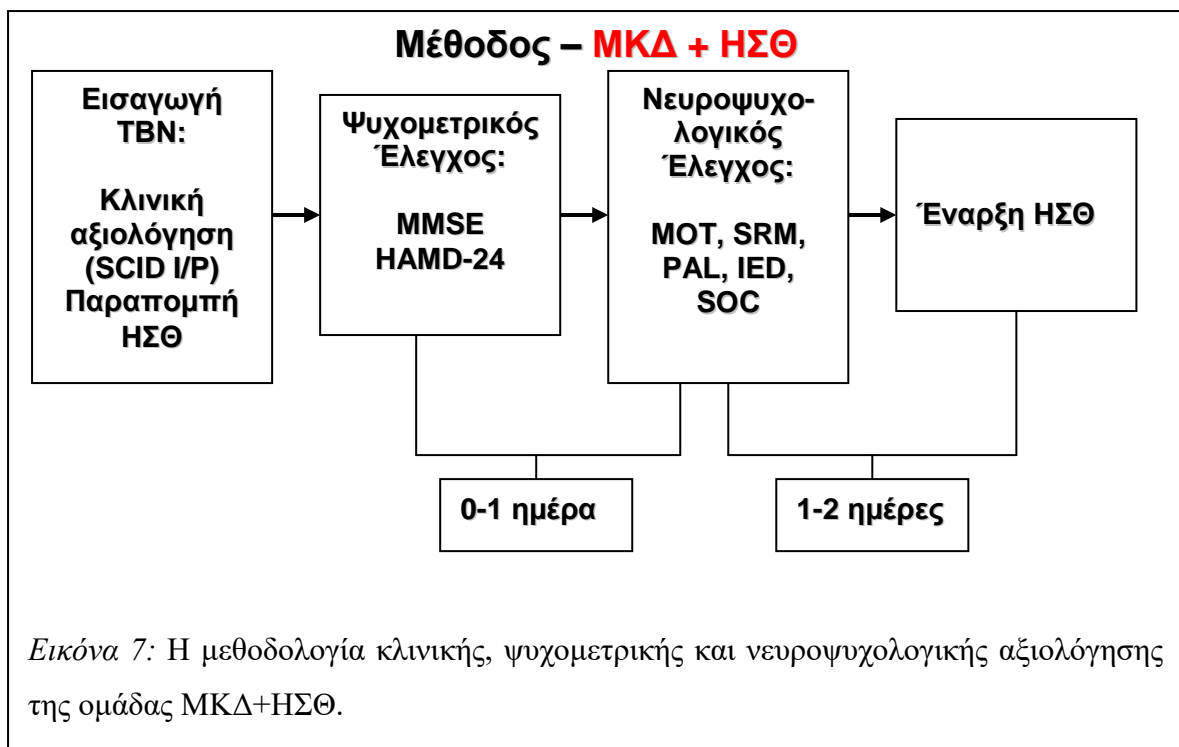
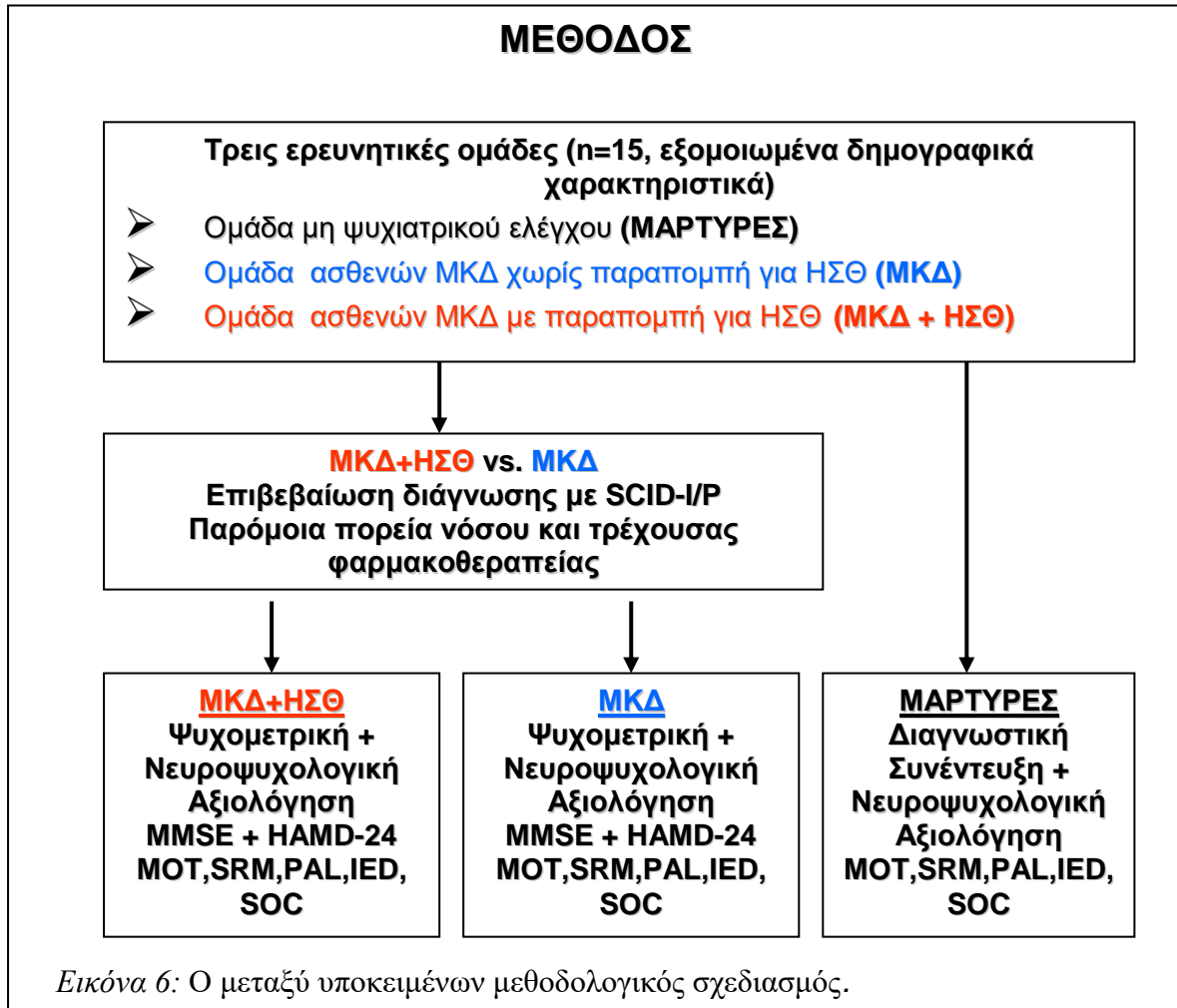
Διαδικασία ΗΣΘ: Προ της έναρξης της ΗΣΘ ακολουθήθηκε η κλασική διαδικασία εξετάσεων για όλες τις ασθενείς: γενική αίματος (*complete blood cell count*), χημική ανάλυση ορού αίματος (*serum chemistry analysis*), έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας, επίπεδα χολινεστεράσης αίματος (*plasma cholinesterase level measurement*), ακτινογραφία θώρακος (*chest radiography*), ηλεκτροκαρδιογράφημα, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (*EEG*), αξονική τομογραφία

εγκεφάλου (*computed tomography of the head*), και καρδιαγγειακός και νευρολογικός έλεγχος. Καμία από τις ασθενείς δεν είχε συνυπάρχουσα ιατρική νόσο.

Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της αμφοτερόπλευρης τοποθέτησης ηλεκτροδίων σε όλες τις περιπτώσεις. Τη διάρκεια του σοκ (*seizure*) κατέγραφαν 2 αμφοτερόπλευρα κανάλια (*bilateral frontomastoid EEG channels*).

Η χορήγηση αναισθησίας περιλάμβανε τυπικές δόσεις νατριούχου θειοπεντάλης (*sodium pentothal*) και σουκινυλοχολίνης (*succinylcholine*) μετά τη χορήγηση ατροπίνης. Αυτή είναι η συνήθης διαδικασία χορήγησης του τμήματος (Zervas και συν., 2003). Για όλες τις ασθενείς το αρχικό επίπεδο χορήγησης καθορίστηκε με τη μέθοδο *half-age* (Petrides & Fink 1996).

Όλες οι ασθενείς παρακολουθούνταν κατά την ανάνηψη και τουλάχιστον 1 ώρα μετά, για την περίπτωση μετακριτικής σύγχυσης (*postictal delirium*), και για την καρδιολογική και ηλεκτροεγκεφαλογραφική τους κατάσταση. Οι ασθενείς έλαβαν συνολικά 6-12 συνεδρίες ΗΣΘ, ανάλογα με την ανταπόκρισή τους.



Στατιστική Ανάλυση

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο Statistica for Windows, έκδοση 5.5 (1999 version 5.5 Statsoft, Inc., Tulsa, Oklahoma). Χωριστές αναλύσεις έγιναν για τα δημογραφικά, κλινικά και νευροψυχολογικά δεδομένα.

Δημογραφικά και Κλινικά δεδομένα: Για την ανάλυση των δημογραφικών στοιχείων (ηλικία και έτη εκπαίδευσης) και των κλινικών χαρακτηριστικών (ιστορικό νόσου) διεξήχθη μονοπαραγοντική ανάλυση διακύμανσης (*one way ANOVA*). Η ίδια ανάλυση έλαβε χώρα και για τα αποτελέσματα των ψυχομετρικών κλιμάκων HAMD-24 και MMSE. Οι συγκρίσεις που πραγματοποιήθηκαν ήταν οι εξής:

(1) Οι τρεις ομάδες: ΜΚΔ + ΗΣΘ, ΜΚΔ και Μάρτυρες εξομοιώθηκαν για το φύλο, την ηλικία και τα έτη εκπαίδευσης. Αυτά τα δημογραφικά δεδομένα υπεβλήθησαν σε στατιστικό έλεγχο με αναλύσεις διασποράς κατά 1 παράγοντα (*1-way ANOVAs*), ώστε να εξασφαλιστεί ότι η διαδικασία εξομοίωσης ήταν αποτελεσματική.

(2) Οι δύο εξομοιωμένες ομάδες ασθενών: ΜΚΔ + ΗΣΘ και ΜΚΔ συγκρίθηκαν αναφορικά με το ιστορικό νόσου: ηλικία έναρξης, διάρκεια νόσου, αριθμός επεισοδίων και νοσηλειών με 1-way ANOVAs. Η κληρονομικότητα και τα φάρμακα συγκρίθηκαν με μη παραμετρική ανάλυση (*Mann-Whitney U tests ή με Fisher's exact test*).

(3) Οι δύο ομάδες ασθενών: ΜΚΔ + ΗΣΘ και ΜΚΔ συγκρίθηκαν αναφορικά με τη βαρύτητα της κατάθλιψης (HAMD-24) και την αδρή νοητική λειτουργία (MMSE) με 1-way ANOVAs.

Νευροψυχολογικά δεδομένα: Είναι σημαντικό να αναφερθεί το πλαίσιο στο οποίο κινήθηκε η ανάλυση. Επιχειρήθηκε η αποτύπωση του νευροψυχολογικού προφίλ ασθενών ΜΚΔ που παραπέμφθηκαν για ΗΣΘ σε σύγκριση με εκείνο ασθενών ΜΚΔ που νοσηλεύθηκαν αλλά δεν έλαβαν παραπομπή για ΗΣΘ. Οι δύο ομάδες επίσης συγκρίθηκαν με μη ψυχιατρικούς Μάρτυρες. Ο στόχος ήταν να διερευνηθεί εάν κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο οι ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ παρουσιάζουν ιδιομορφίες στη νοητική λειτουργία οι οποίες ενδέχεται να αποτελούν «σιωπηλό» υπόβαθρο της παραπομπής για ΗΣΘ. Οι τρεις ομάδες συνεπώς, συγκρίθηκαν σε όλες τις δοκιμασίες της συστοιχίας CANTAB μέσω χωριστών 1-way ANOVAs. Οι στατιστικά σημαντικές διαφορές διερευνήθηκαν περαιτέρω με επιμέρους συγκρίσεις

(*contrast testing*). Προ των αναλύσεων τα δεδομένα υπεβλήθησαν σε έλεγχο κανονικότητας (*Kolmogorov-Smirnov test*). Στις περιπτώσεις που δεν πληρούσαν το κριτήριο έγινε η ενδεδειγμένη μετατροπή δεδομένων [\log_{10} για χρόνους αντίδρασης, $p(x+0.5)$ για ακέραιους αριθμούς, $\arcsin(px)$ για τις αναλογίες] και επαναλήφθηκε ο έλεγχος κανονικότητας. Εάν δεν πληρούσαν ξανά το κριτήριο, εφαρμόστηκε ανάλυση διακύμανσης Kruskal-Wallis (*Kruskal-Wallis ANOVA*).

Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά του δείγματος (βλ. πίνακα 2): Το δείγμα περιέλαβε 15 ασθενείς ΜΚΔ και παραπομπή ΗΣΘ (ΜΚΔ + ΗΣΘ), 15 ασθενείς ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ τα τελευταία 5 έτη (ΜΚΔ) και 15 υγιείς μάρτυρες (Μάρτυρες), όλες γυναίκες.

Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ΜΚΔ + ΗΣΘ ήταν 48.53 ± 11.17 έτη και ο μέσος χρόνος εκπαίδευσης ήταν 11.47 ± 4.03 έτη. Για τους ασθενείς ΜΚΔ ήταν 47.80 ± 11.70 και 10.93 ± 4.46 αντίστοιχα, ενώ για τους Μάρτυρες ήταν 49.33 ± 11.62 έτη και 12.00 ± 4.14 έτη αντίστοιχα. Η μέση ηλικία έναρξης νόσου των ασθενών ΜΚΔ + ΗΣΘ ήταν 32.47 ± 9.28 έτη και των ασθενών ΜΚΔ 32.47 ± 10.02 αντίστοιχα. Ο μέσος χρόνος διάρκειας νόσου των ασθενών ΜΚΔ + ΗΣΘ ήταν 16.13 ± 8.98 έτη και των ασθενών ΜΚΔ 15.33 ± 9.36 αντίστοιχα. Ο μέσος αριθμός επεισοδίων των ασθενών ΜΚΔ + ΗΣΘ ήταν 4.87 ± 2.62 και των ασθενών ΜΚΔ 7.07 ± 5.84 αντίστοιχα. Τέλος, ο μέσος αριθμός νοσηλειών των ασθενών ΜΚΔ + ΗΣΘ ήταν 3.27 ± 1.67 και των ασθενών ΜΚΔ 1.73 ± 1.16 αντίστοιχα.

Κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ο μέσος όρος των τιμών στην αξιολόγηση HAMD-24 ήταν: ασθενείς ΜΚΔ + ΗΣΘ: 31.93 ± 6.45 και ασθενείς ΜΚΔ: 27.60 ± 5.64 . Ο μέσος όρος των τιμών της αξιολόγησης MMSE ήταν: ασθενείς ΜΚΔ + ΗΣΘ: 26.87 ± 2.72 και ασθενείς ΜΚΔ: 28.87 ± 1.46 αντίστοιχα.

Και οι δύο ομάδες ΜΚΔ + ΗΣΘ και ΜΚΔ λάμβαναν κάποιου είδους φαρμακοθεραπεία κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Τα ποσοστά διαμορφώθηκαν ως εξής (ΜΚΔ+ΗΣΘ και ΜΚΔ αντίστοιχα): 33.33% vs 60.00% λάμβαναν Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs); 66.67% vs 46.67% λάμβαναν Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης και Νορεπινεφρίνης (SNRIs); 40.00% vs 26.67% λάμβαναν Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά; Ένα ποσοστό 6.67% από κάθε ομάδα λάμβανε Λίθιο; 26.67% vs 33.33% λάμβαναν Αντισπασμωδικά

(*anticonvulsants*); 60.00% vs 66.67% λάμβαναν Βενζοδιαζεπίνες και 80.00% vs 46.67% λάμβαναν άτυπα Αντιψυχωσικά.

Συγκρίσεις Δημογραφικών και Κλινικών χαρακτηριστικών

Δημογραφικά στοιχεία: Η μονοπαραγοντική ANOVA δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά στους δείκτες ηλικία και εκπαίδευση μεταξύ των ομάδων ΜΑΡΤΥΡΕΣ, ΜΚΔ+ΗΣΘ, ΜΚΔ: [$F(2,42)=0.07$, $p=0.94$; $F(2,42)=0.25$, $p=0.78$ αντίστοιχα] (βλ. πίνακα 2^α).

Κλινικά χαρακτηριστικά: Οι δύο ομάδες ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ και ΜΚΔ συγκρίθηκαν μεταξύ τους. Η μονοπαραγοντική ANOVA δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών για την ηλικία έναρξης νόσου και τη διάρκεια νόσου (έτη) [$F(1,28)=0.00$, $p=1.00$; $F(1,28)=0.06$, $p=0.81$ αντίστοιχα]. Η μη παραμετρική ανάλυση χ^2 δεν ανέδειξε στατιστική σημαντικότητα για την κληρονομικότητα $\chi^2(1)=0.56$, $p=0.46$. Η μη παραμετρική ανάλυση Mann-Whitney δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά του αριθμού των επεισοδίων, παρότι η ομάδα ΜΚΔ ανέφερε περισσότερα επεισόδια από την ομάδα ΜΚΔ + ΗΣΘ (7.07 ± 5.84 και 4.87 ± 2.62 αντίστοιχα; Mann – Whitney U test: $n=15$, z adjusted=0.44, $p=0.66$). Στατιστική σημαντικότητα αναδείχθηκε ωστόσο, για τον αριθμό των νοσηλειών. Η ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ είχε στο παρελθόν περισσότερες νοσηλείες από την ομάδα ΜΚΔ (3.27 ± 1.67 και 1.73 ± 1.16 αντίστοιχα; Mann – Whitney U test: $n=15$, z adjusted=2.72, $p<0.05^*$) (πίνακας 2^β).

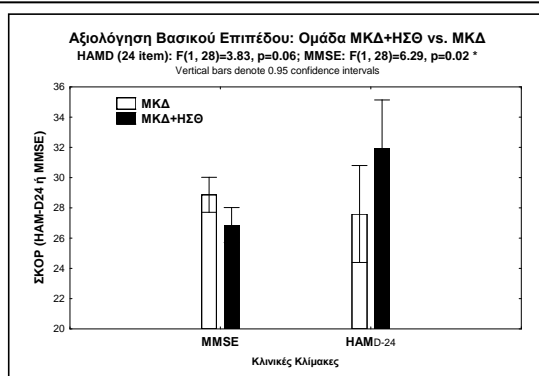
Φάρμακα: Η μη παραμετρική ανάλυση χ^2 δεν ανέδειξε στατιστική σημαντικότητα για τους δείκτες: SSRIs, SNRIs, Τρικυκλικά, Βενζοδιαζεπίνες, Αντισπασμωδικά, Λίθιο [$\chi^2(df=1)=2.14$, $p=0.14$; $\chi^2(df=1)=1.22$, $p=0.27$; $\chi^2(df=1)=0.60$, $p=0.44$; $\chi^2(df=1)=0.14$, $p=0.71$; $\chi^2(df=1)=0.16$, $p=0.69$; $\chi^2(df=1)=0.00$, $p=1.00$ αντίστοιχα]. Μια διαφορά στη φαρμακευτική θεραπεία παρατηρήθηκε στο δείκτη Αντιψυχωσικά φάρμακα, η οποία προσέγγισε παρότι δεν άγγιξε το όριο στατιστικής σημαντικότητας [$\chi^2(df=1)=3.59$, $p=0.06$] (βλ. πίνακα 2^γ).

Πίνακας 2
 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος

(n=15)	Μάρτυρες M±SD	ΜΚΔ-ΗΣΘ M±SD	ΜΚΔ + ΗΣΘ M±SD	Test	F / z	p
(α) Ηλικία (έτη)	49.33 ± 11.62	47.80 ± 11.70	48.53 ± 11.17	ANOVA	F(2,42)=0.07	0.94
Εκπαίδευση (έτη)	12.00 ± 4.14	10.93 ± 4.46	11.53 ± 3.94	ANOVA	F(2,42)=0.25	0.78
HAM-D 24		27.60 ± 5.64	31.93 ± 6.45	ANOVA	F(1,28)=3.83	0.06
MMSE		28.87 ± 1.46	26.87 ± 2.72	ANOVA	F(1,28)=7.67	0.01
(β) Ηλικία έναρξης νόσου (έτη)		32.47 ± 10.02	32.47 ± 9.28	ANOVA	F(1,28)=0.00	1.00
Διάρκεια νόσου (έτη)		15.33 ± 9.36	16.13 ± 8.98	ANOVA	F(1,28)=0.06	0.81
Αριθμός Επεισοδίων		7.07 ± 5.84	4.87 ± 2.62	Z / Fisher's	z-adj = -0.44	0.66
Αριθμός νοσηλειών		1.73 ± 1.16	3.27 ± 1.67	Z / Fisher's	z-adj = -2.72	0.007
Κληρονομικότητα		46.67%	33.33%	Z / Fisher's	z-adj = 0.71	0.48
(γ) SSRIs		60.00%	33.33%	Z / Fisher's	z-adj = 1.42	0.16
SNRIs		46.67%	66.67%	Z / Fisher's	z-adj = -1.06	0.29
Τρικυκλικά		26.67%	40.00%	Z / Fisher's	z-adj = -0.74	0.46
Λίθιο		6.67%	6.67%	Z / Fisher's	z-adj = 0.00	1.00
Αντισπασμωδικά		33.33%	26.67%	Z / Fisher's	z-adj = 0.37	0.72
Βενζοδιαζεπίνες		66.67%	60.00%	Z / Fisher's	z-adj = 0.35	0.73
Αντιψυχωσικά		46.67%	80.00%	Z / Fisher's	z-adj = -1.84	0.07

Σημ. ΜΚΔ: Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή ; MMSE: Mini mental state examination, HAM-D 24: Hamilton rating scale for depression (24-item), ANOVA: analysis of variance, t: t test, z: Mann-Whitney U test, SD standard deviation, p= significance level

Επίδοση στις κλινικές κλίμακες: Οι ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ εμφάνισαν υψηλότερες τιμές στην κλίμακα HAMD-24 σε σχέση με τους ασθενείς ΜΚΔ κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Αυτή η διαφορά προσέγγισε αλλά δεν έφτασε τη στατιστική σημαντικότητα [$F(1, 28)=3.83, p=0.06$]. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα της αξιολόγησης HAMD-24 ήταν σχεδόν πανομοιότυπα (31.93 ± 6.45 v. 31.3 ± 6.9) με τα αποτελέσματα μεγάλης προγενέστερης μελέτης ΗΣΘ (Sackeim και συν., 2007). Ωστόσο, η επίδοση της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ στην κλίμακα MMSE ήταν σημαντικά ελλειμματική σε σύγκριση με την ομάδα ΜΚΔ [$F(1, 28) = 7.67, p \leq 0.01^{**}$: Γράφημα 1].



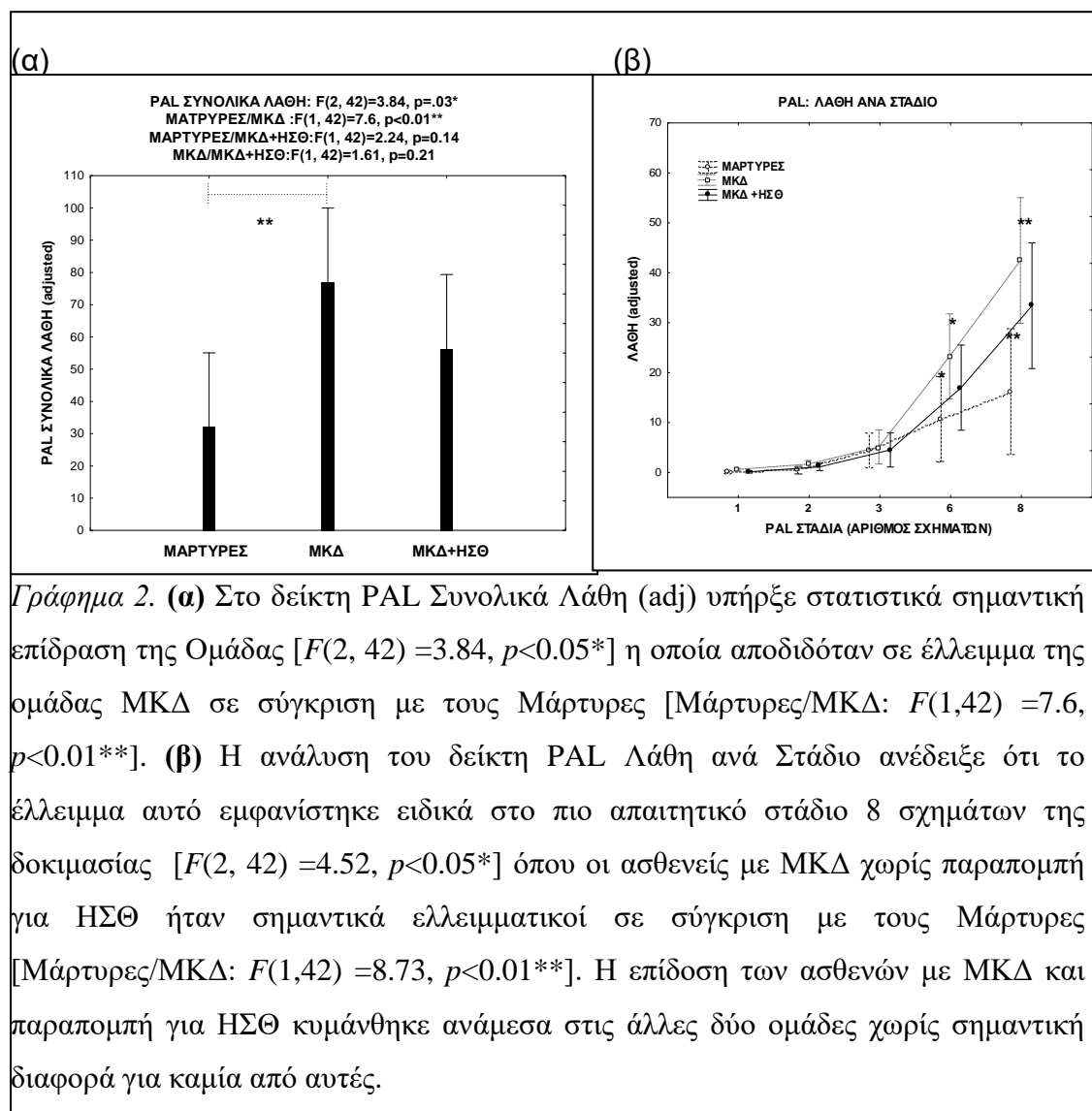
Γράφημα 1. Κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο οι ασθενείς MKΔ+HΣΘ δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά από τους ασθενείς MKΔ στην κλίμακα HAM-D-24 [$F(1, 28) = 3.83, p=0.06$], ωστόσο έδειξαν μία τάση για υψηλότερες τιμές που προσέγγισαν τη σημαντικότητα. Αντίθετα η επίδοσή τους στην κλίμακα MMSE ήταν σημαντικά ελλειμματική σε σύγκριση με τους ασθενείς MKΔ [$F(1, 28) = 6.29, p<0.05^*$].

Σύγκριση Νευροψυχολογικών Προφίλ (CANTAB):

1. MOT: Δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στη δοκιμασία MOT στους δείκτες Χρόνος Αντίδρασης ή Λάθη [(Log10) $F(2, 42)=0.33, p=0.72$ και (Log10) $F(2, 42)= 2.55, p=0.09$ αντίστοιχα]. Αυτό δείχνει ότι και οι τρεις ομάδες ασθενών ήταν εξίσου ικανές να προχωρήσουν στις δοκιμασίες της νευροψυχολογικής αξιολόγησης της συστοιχίας CANTAB.

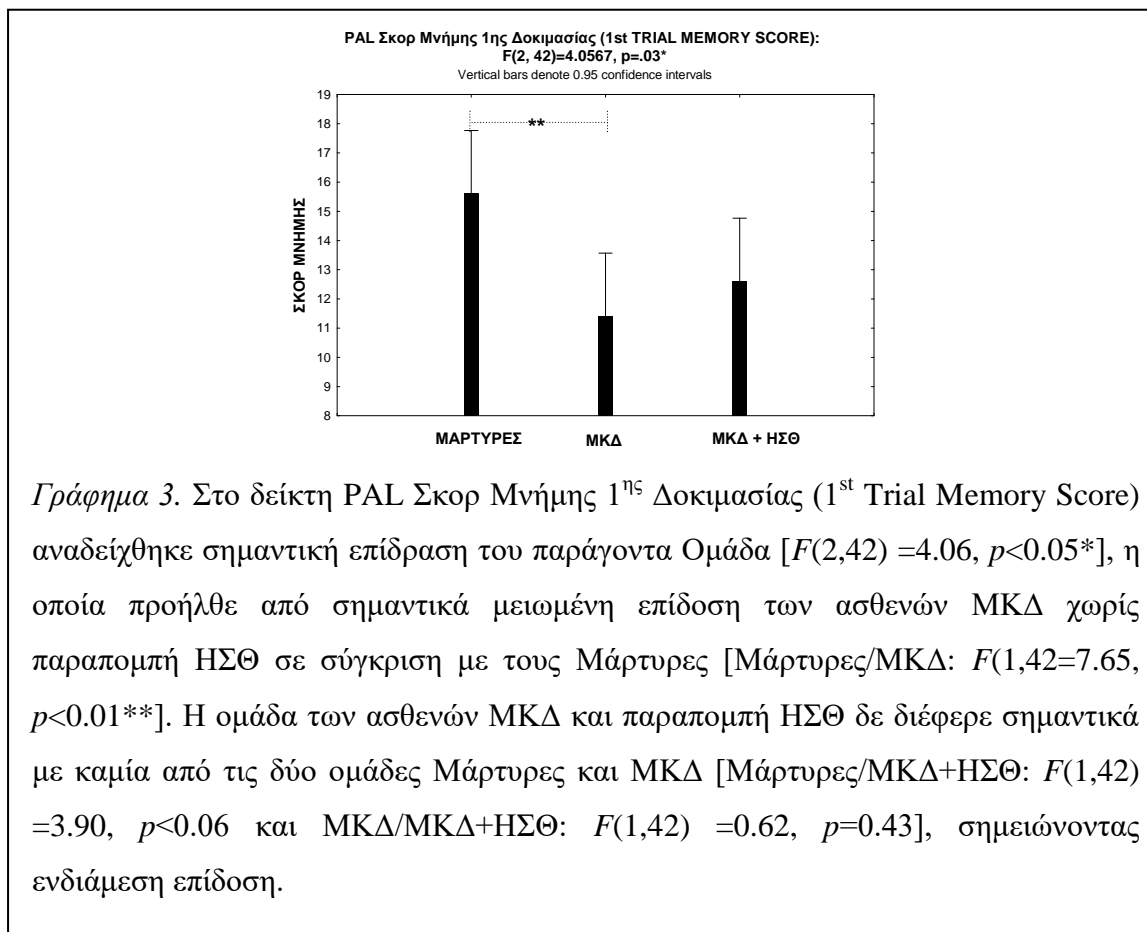
2. PAL: Η μονοπαραγοντική ANOVA έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση του παράγοντα Ομάδα στο δείκτη Συνολικά Λάθη (adj) [$F(2, 42) =3.84, p<0.05^*$]. Οι επιμέρους συγκρίσεις (*contrast testing*) ανέδειξαν ελλειμματική επίδοση της ομάδας MKΔ σε σύγκριση με τους Μάρτυρες [Μάρτυρες/MKΔ: $F(1,42) =7.6, p<0.01^{**}$], ενώ η ομάδα MKΔ+HΣΘ δε διέφερε ούτε από τους Μάρτυρες αλλά ούτε και από τους MKΔ [$F(1,42) =2.24, p=0.14$; $F(1,42) =1.61, p=0.21$ αντίστοιχα, γράφημα 2 (α)]. Η ανάλυση των λαθών ανά στάδιο δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση της Ομάδας για τα στάδια 1 και 2 σχήματα [Kruskal-Wallis $H(2, N= 45) =2.62, p =0.27$ και $4.11, p =0.13$], ή για τα στάδια 3 και 6 σχήματα [$F(2,42)=0.02, p=0.97$ και $2.13, p=0.13$]. Στατιστικά σημαντική επίδραση της Ομάδας εμφανίστηκε στο στάδιο 8 σχήματα [$F(2, 42) =4.52, p<0.05^*$], η οποία επίσης αντανακλά ελλειμματική επίδοση της ομάδας MKΔ σε σύγκριση με τους Μάρτυρες [Μάρτυρες/MKΔ: $F(1,42) =8.73, p<0.01^{**}$]. Η επίδοση της ομάδας MKΔ+HΣΘ διαμορφώθηκε και εδώ σε ενδιάμεσο

επίπεδο μεταξύ των ομάδων ΜΚΔ και Μάρτυρες. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων ΜΚΔ+ΗΣΘ και ΜΚΔ [ΜΚΔ+ΗΣΘ/ΜΚΔ: $F(1,42) = 1.01, p=0.32$] ενώ η διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ και Μάρτυρες προσέγγισε αλλά δεν έφθασε στατιστική σημαντικότητα [Μάρτυρες/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1,42) = 3.80, p=0.06$].

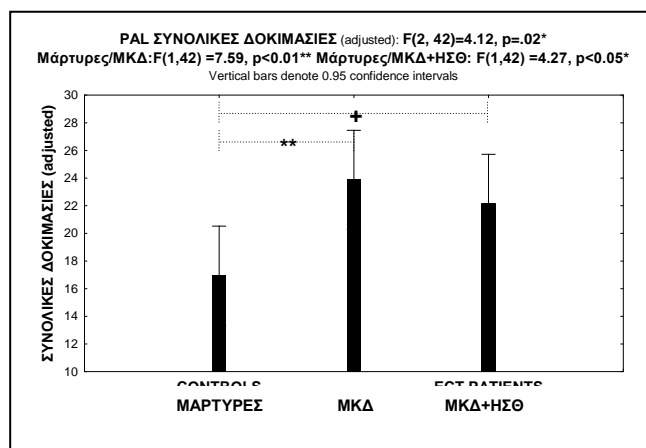


Ο δείκτης Σκορ Μνήμης 1ης Δοκιμασίας (*1st trial Mem. Score*) επίσης ανέδειξε σημαντική επίδραση του παράγοντα Ομάδα [$F(2,42) = 4.06, p < 0.05^*$ (βλ. γράφημα 3)], αντανακλώντας σημαντικό έλλειμμα της ομάδας ΜΚΔ [Μάρτυρες / ΜΚΔ: $F(1,42) = 7.65, p < 0.01^{**}$]. Και εδώ η επίδοση της Ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ κυμάνθηκε μεταξύ των άλλων 2 ομάδων χωρίς σημαντική διαφορά με τους ασθενείς ΜΚΔ, [ΜΚΔ/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1,42) = 0.62, p=0.43$]. Στη σύγκριση με τους Μάρτυρες

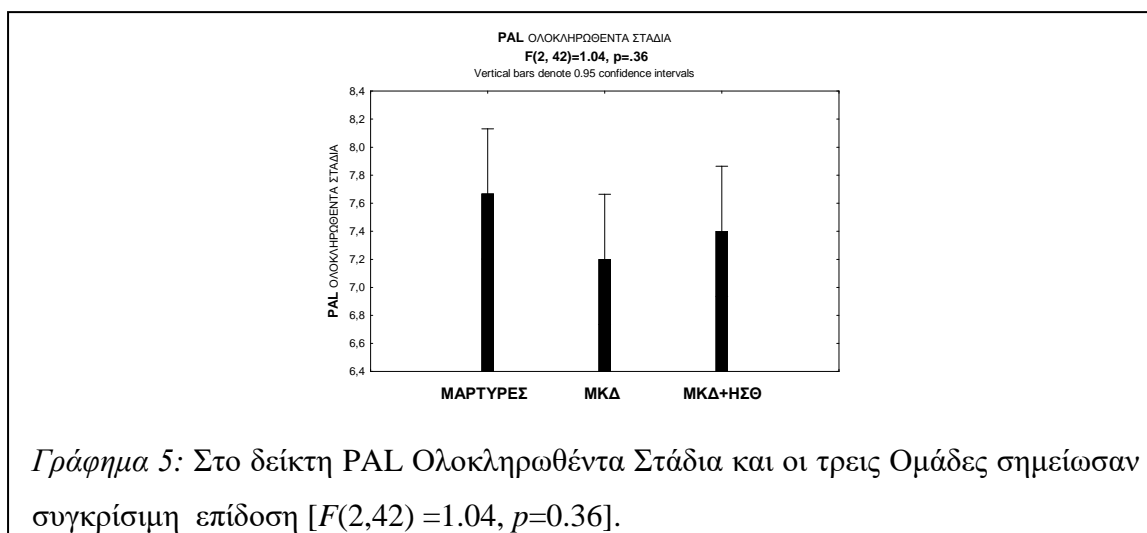
προσεγγίσθηκε αλλά δεν επιτευχθεί στατιστική σημαντικότητα [Μάρτυρες / ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1,42) = 3.90, p < 0.06$].



Ο δείκτης Συνολικές Δοκιμασίες ανέδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της Ομάδας [$F(2,42) = 4.11, p < 0.05^*$, βλ. γράφημα 4]. Σημαντικές διαφορές αναδείχθηκαν μεταξύ των Μαρτύρων και των Ομάδων ΜΚΔ και ΜΚΔ+ΗΣΘ οι οποίες είχαν σημαντικά μειωμένη επίδοση [$F(1,42)$: Μάρτυρες/ΜΚΔ = 7.59, $p < 0.01^{**}$; Μάρτυρες/ΜΚΔ+ΗΣΘ = 4.27, $p < 0.05^*$]. Ο δείκτης Ολοκληρωθέντα Στάδια δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της Ομάδας [$F(2,42) = 1.04, p = 0.36$ (βλ. γράφημα 5)].



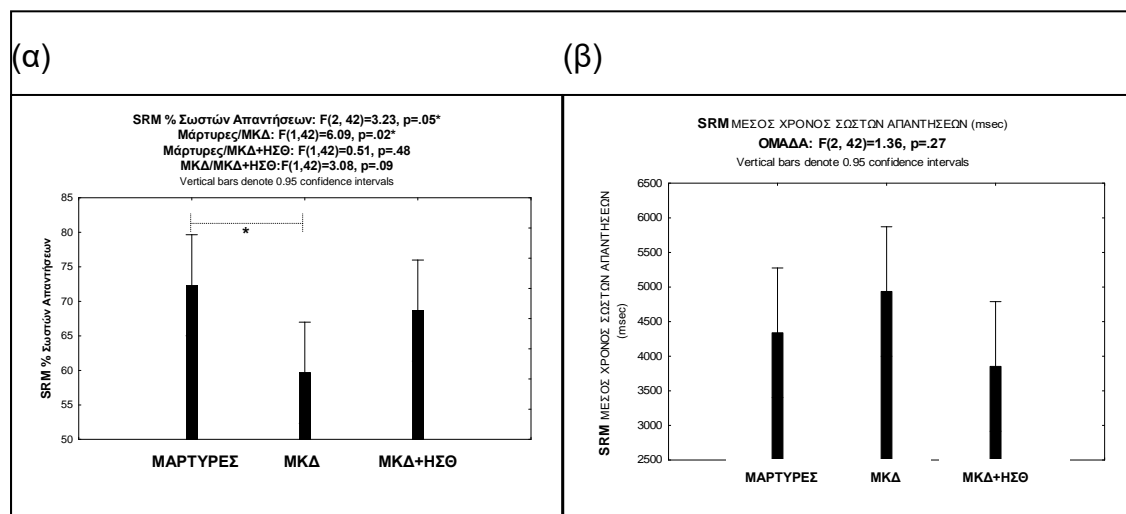
Γράφημα 4. Ο δείκτης PAL Συνολικές Δοκιμασίες ανέδειξε σημαντική επίδραση της Ομάδας [$F(2,42) = 4.11, p<0.05^*$]. Οι διαφορές εντοπίστηκαν μεταξύ των Μαρτύρων και των δύο ομάδων ασθενών, οι οποίες είχαν σημαντικά μειωμένη επίδοση [$F(1,42)$: Μάρτυρες/ΜΚΔ= 7.59, $p<0.01^{**}$; Μάρτυρες/ΜΚΔ+ΗΣΘ =4.27, $p<0.05^*$].



Γράφημα 5: Στο δείκτη PAL Ολοκληρωθέντα Στάδια και οι τρεις Ομάδες σημείωσαν συγκρίσιμη επίδοση [$F(2,42) = 1.04, p=0.36$].

3. SRM: Ο δείκτης % Σωστών Απαντήσεων έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση του παράγοντα Ομάδα [$F(2,42) = 3.32, p<0.05^*$, βλ. γράφημα 6 (α)]. Η ανάλυση των διαφορών έδειξε ότι η επίδραση οφειλόταν σε σημαντικά μειωμένη επίδοση της ομάδας ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ σε σύγκριση με τους Μάρτυρες [Μάρτυρες/ΜΚΔ: $F(1,42)=6.10, p<0.05^*$]. Η Ομάδα των ασθενών με ΜΚΔ και παραπομπή ΗΣΘ δε διέφερε σημαντικά από καμία από τις δύο άλλες ομάδες, σημειώνοντας ενδιάμεση επίδοση και σε αυτή τη δοκιμασία [Μάρτυρες/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1,42)=0.51, p=.48$; ΜΚΔ/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1,42)=3.08, p=.09$]. Ο δείκτης Μέσος

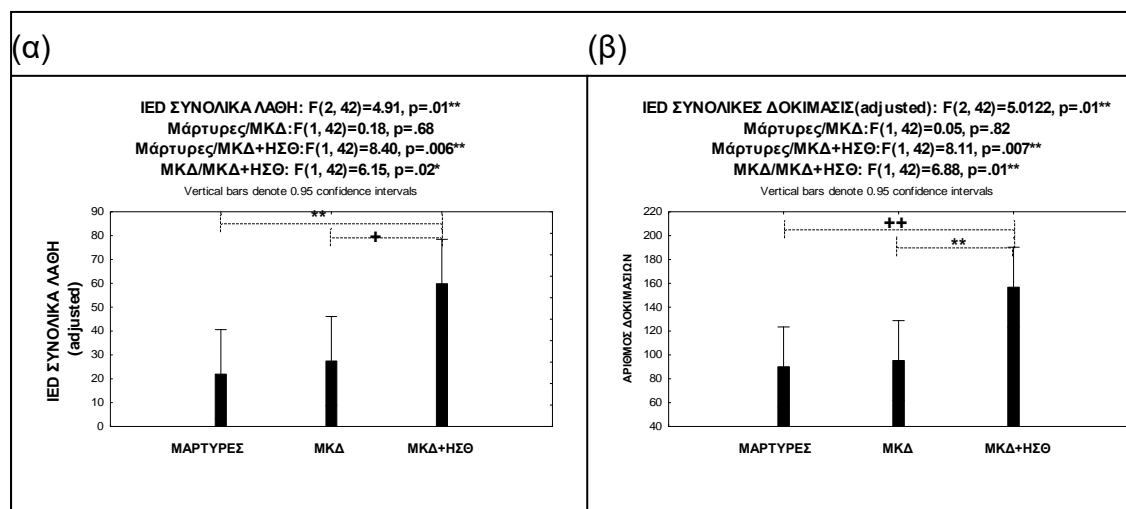
Χρόνος Σωστών Απαντήσεων δεν έδειξε σημαντική επίδραση της Ομάδας [$F(2, 42)=1.36, p=.27$ (βλ. γράφημα 6 (β))].



Γράφημα 6. **(α)** Η επίδραση του παράγοντα Ομάδα [$F(2,42)=3.32, p<0.05^*$] αντανακλά έλλειμμα της Ομάδας ΜΚΔ σε σύγκριση με τους Μάρτυρες [Μάρτυρες/ΜΚΔ: $F(1,42)=6.10, p<.05^*$]. Η Ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ είχε ενδιάμεση επίδοση σε σχέση με τις δύο ομάδες Μάρτυρες και ΜΚΔ, χωρίς σημαντική διαφορά με καμία από αυτές [Μάρτυρες/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1,42)=0.51, p=.48$; ΜΚΔ/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1,42)=3.08, p=.09$]. **(β)** Οι τρεις Ομάδες σημείωσαν συγκρίσιμη επίδοση στο δείκτη Μέσος Χρόνος Σωστών Απαντήσεων: [$F(2, 42)=1.36, p=.27$].

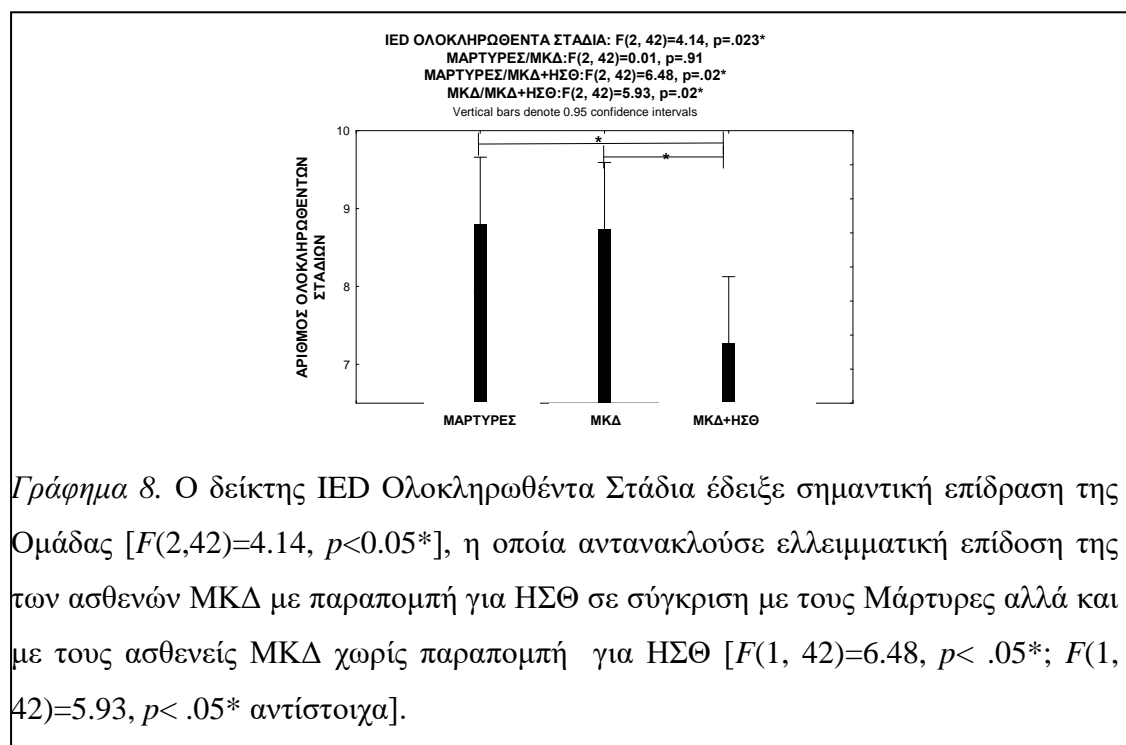
4. IED: Η μονοπαραγοντική ANOVA έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση της Ομάδας στο δείκτη Συνολικά Λάθη [$F(2,42)=4.91, p\leq .01^{**}$, βλ. γράφημα 7 (α)]. Ο επιμέρους έλεγχος των διαφορών ανέδειξε σημαντικό έλλειμμα στην επίδοση της Ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ σε σύγκριση με την ομάδα των Μαρτύρων [Μάρτυρες/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1, 42)=8.40, p< .01^{**}$] αλλά και των ασθενών ΜΚΔ [ΜΚΔ/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1, 42)=6.15, p< .05^*$]. Η ομάδα των ασθενών ΜΚΔ δε διέφερε σημαντικά στη σύγκριση με τους Μάρτυρες [Μάρτυρες/ΜΚΔ: $F(1, 42)=0.18, p=.68$]. Ο δείκτης Συνολικές Δοκιμασίες έδειξε ανάλογη επίδοση των ομάδων με στατιστικά σημαντική επίδραση του παράγοντα Ομάδα [$F(2,42)=5.01, p\leq 0.01^{**}$ (βλ. γράφημα 7 (β))]. Και στο δείκτη αυτό η ομάδα των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ εμφάνισε σημαντικό έλλειμμα σε σύγκριση με τις δύο Ομάδες Μάρτυρες και ΜΚΔ [Μάρτυρες/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1, 42)=8.11, p=.007$; ΜΚΔ/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1,42)=6.88, p=.01^{**}$]. Η ομάδα των ασθενών με ΜΚΔ χωρίς παραπομπή για ΗΣΘ δεν εμφάνισε

σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τους Μάρτυρες [Μάρτυρες/ΜΚΔ: $F(1, 42)=0.05$, $p=.82$].

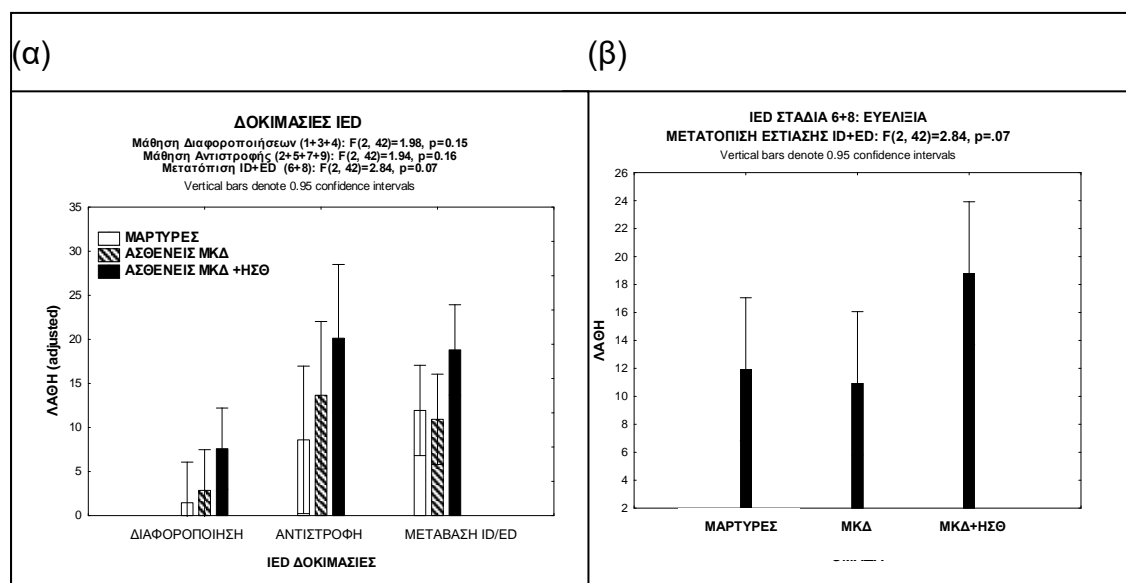


Γράφημα 7: (α). Στο δείκτη IED Συνολικά Λάθη ο παράγοντας Ομάδα έδειξε στατιστικά σημαντική επίδραση [$F(2,42)=4.91$, $p\leq 0.01^{**}$]. Η ομάδα των ασθενών με παραπομπή για ΗΣΘ εμφάνισε σημαντικό έλλειμμα σε σύγκριση με τους Μάρτυρες [Μάρτυρες/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1, 42)=8.40$, $p=.05^*$] και τους ασθενείς ΜΚΔ χωρίς παραπομπή για ΗΣΘ [ΜΚΔ/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1, 42)=6.15$, $p<.05^*$]. **(β).** Το μοτίβο αυτό ακολούθησε και η επίδοση στο δείκτη Συνολικές Δοκιμασίες όπου η σημαντική επίδραση του παράγοντα Ομάδα [$F(2,42)=5.01$, $p\leq 0.01^{**}$] αντανακλά σημαντικό έλλειμμα της Ομάδας των ασθενών με παραπομπή για ΗΣΘ σε σύγκριση με τις δύο ομάδες Μάρτυρες και ΜΚΔ [Μάρτυρες/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1, 42)=8.11$, $p=.007$; ΜΚΔ/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1, 42)=6.88$, $p<.05^*$]. Και εδώ η ομάδα ΜΚΔ δε διέφερε σημαντικά από τους Μάρτυρες [Μάρτυρες/ΜΚΔ: $F(1, 42)=0.05$, $p=.82$].

Ο δείκτης Ολοκληρωθέντα στάδια επίσης έδειξε παρόμοιο μοτίβο, καθώς ανέδειξε σημαντική επίδραση της Ομάδας [$F(2,42)=4.14$, $p<0.05^*$ (βλ. γράφημα 8)]. Ο έλεγχος των διαφορών ανέδειξε σημαντικό έλλειμμα στην επίδοση της Ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ σε σύγκριση με την ομάδα των Μαρτύρων [Μάρτυρες/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1, 42)=6.48$, $p<.05^*$] αλλά και των ασθενών ΜΚΔ [ΜΚΔ/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1, 42)=5.93$, $p<.05$]. Η ομάδα των ασθενών ΜΚΔ δε διέφερε σημαντικά στη σύγκριση με τους Μάρτυρες [Μάρτυρες/ΜΚΔ: $F(1, 42)=0.01$, $p=.91$].



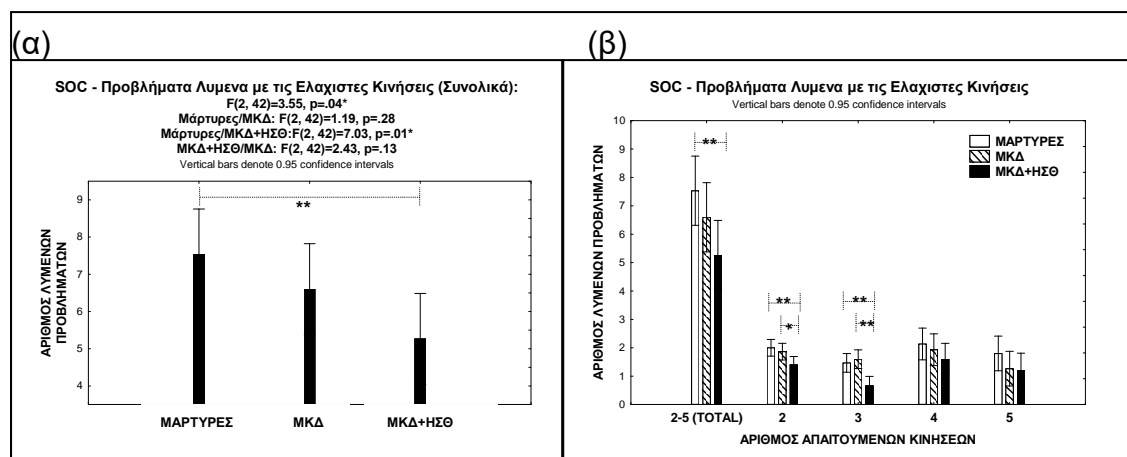
Για να διαπιστωθεί εάν οι διαφορές στα Συνολικά Λάθη αντανακλούν ελλείμματα σε συγκεκριμένα στάδια της δοκιμασίας IED (Μάθηση Διαφοροποιήσεων: Στάδια 1+3+4; Μάθηση Αντιστροφής: Στάδια 2+5+7+9; Μετατόπιση Εστίασης της Προσοχής: Στάδια 6+8) [γράφημα 9 (α)], έγιναν ξεχωριστές αναλύσεις διακύμανσης κατά 1 παράγοντα (1 way ANOVAS) για κάθε στάδιο. Ο δείκτης Μάθηση Διαφοροποιήσεων δεν έδειξε σημαντική επίδραση της Ομάδας [$F(2, 42)=1.98, p=.15$]. Ο δείκτης Μάθηση Αντιστροφής επίσης δεν έδειξε σημαντική επίδραση της Ομάδας [$F(2, 42)=1.94, p=.16$]. Έλλειμμα που προσέγγισε τη στατιστική σημαντικότητα αναδείχθηκε στη Μετατόπιση Εστίασης της Προσοχής (Στάδια 6+8) [$F(2, 42)=2.84, p=.07$, γράφημα 9 (β)], το οποίο αντανακλούσε αύξηση των Λαθών στην Ομάδα των ασθενών με παραπομπή για ΗΣΘ.



Γράφημα 9. (α) Η ανάλυση για τα Λάθη στα επί μέρους στάδια της δοκιμασίας IED (Μάθηση Διαφοροποιήσεων: Στάδια 1+3+4; Μάθηση Αντιστροφής: Στάδια 2+5+7+9; Μετατόπιση Εστίασης της Προσοχής: Στάδια 6+8) έδειξε συγκρίσιμη επίδοση των Ομάδων στα στάδια της Μάθησης Διαφοροποιήσεων και της Μάθησης Αντιστροφής [$F(2, 42)=1.98, p=.15$; $F(2, 42)=1.94, p=.16$ αντίστοιχα]. (β). Ωστόσο, η Ομάδα των ασθενών με παραπομπή για ΗΣΘ παρουσίασε έλλειμμα που προσέγγισε τη στατιστική σημαντικότητα στο στάδιο της Μετατόπισης Εστίασης της Προσοχής (Στάδια 6+8) [$F(2, 42)=2.84, p=.07$] το οποίο αντανακλά δυσλειτουργία ειδικά στην ευελιξία της προσοχής.

5. SOC: Η Ομάδα των ασθενών με παραπομπή για ΗΣΘ εγκατέλειψε τη δοκιμασία SOC με μεγάλη συχνότητα (6 εγκαταλείψεις ΜΚΔ+ΗΣΘ, 4 στο στάδιο των 2 κινήσεων, 2 στο στάδιο των 3 κινήσεων). Αντιθέτως, δεν υπήρξαν εγκαταλείψεις σε καμία από τις ομάδες Μάρτυρες και ΜΚΔ [Kruskal-Wallis ANOVA: $H(2, N=45)=11.00, p < 0.05^*$]. Στις περιπτώσεις πρώιμης εγκατάλειψης οι ασθενείς έλαβαν σκορ 0 για τα στάδια μετά την εγκατάλειψη. Αυτό ενδέχεται να επηρέασε τα δεδομένα και η ανάλυση περιορίστηκε στο δείκτη Προβλήματα Λυμένα με τις Ελάχιστες Κινήσεις, Συνολικά και Ανά Στάδιο (2-3-4 και 5 κινήσεις). Η μονοπαραγοντική ANOVA ανέδειξε σημαντική επίδραση του παράγοντα Ομάδα στο δείκτη Συνολικά Προβλήματα Λυμένα με τις Ελάχιστες Κινήσεις [$F(2, 42)=3.55, p < .05^*$, γράφημα 10 (α)]. Ο έλεγχος των διαφορών έδειξε σημαντικό έλλειμμα της Ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ σε

σύγκριση με τους Μάρτυρες [$F(2, 42)=7.03, p \leq .01^{**}$]. Η Ομάδα ΜΚΔ είχε ενδιάμεση επίδοση χωρίς σημαντική διαφορά από τις δύο Ομάδες Μάρτυρες και ΜΚΔ+ΗΣΘ [$F(2, 42)=1.19, p=.28; F(2, 42)=2.43, p=.13$ αντίστοιχα]. Στην ανάλυση των επιμέρους σταδίων αναδείχθηκαν σημαντικές επιδράσεις της Ομάδας στα στάδια των 2 [Kruskal-Wallis: $H(2, n=45) = 6.799, p < .05^*$] και των 3 κινήσεων [$F(2, 42)=9.63, p < .01^{**}$] [βλ. γράφημα 10(β)]. Η Ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ είχε σημαντικά μειωμένη επίδοση σε σύγκριση με τους Μάρτυρες [$F(1, 42)=16.46, p < .01^*$] και τους ΜΚΔ [$F(1, 42)=12.10, p < .01^{**}$]. Δεν αναδείχθηκε σημαντική επίδραση της Ομάδας στα πιο απαιτητικά στάδια 4 [$F(2, 42)=.95, p=.40$] και 5 [$F(2, 42)=1.18, p=.32$] κινήσεων της δοκιμασίας, που σημαίνει ότι και οι τρεις Ομάδες είχαν συγκρίσιμη επίδοση παρά τη μηδενική βαθμολόγηση των ασθενών με παραπομπή για ΗΣΘ στα εγκαταλειφθέντα στάδια.



Γράφημα 10. (α + β). Στη δοκιμασία SOC οι ασθενείς με παραπομπή για ΗΣΘ έλυσαν συνολικά λιγότερα προβλήματα σε σύγκριση με τους Μάρτυρες [$F(2, 42)=3.55, p < .05^*$]. Οι ασθενείς με ΜΚΔ χωρίς παραπομπή για ΗΣΘ δε διέφεραν με καμία από τις δύο Ομάδες: Μάρτυρες ή ΜΚΔ+ΗΣΘ [$F(2, 42)=1.19, p=.28; F(2, 42)=2.43, p=.13$ αντίστοιχα]. (β). Το έλλειμμα αυτό περιορίστηκε στα στάδια των 2 [Kruskal-Wallis: $H(2, n=45) = 6.799, p < .05^*$] και των 3 κινήσεων [$F(2, 42)=9.63, p < .01^{**}$: Μάρτυρες/ΜΚΔ+ΗΣΘ $F(1, 42)=16.46$; ΜΚΔ/ΜΚΔ+ΗΣΘ: $F(1, 42)=12.10, p < .01^{**}$]. Οι ασθενείς με ΜΚΔ χωρίς παραπομπή για ΗΣΘ είχαν ενδιάμεση επίδοση χωρίς σημαντική διαφορά από τις δύο ομάδες. Οι τρεις Ομάδες δε διέφεραν σημαντικά στα πιο απαιτητικά στάδια των 4 και 5 κινήσεων.

Η ισχύς των ευρημάτων που προέκυψαν από τις τέσσερις δοκιμασίες CANTAB οι οποίες διαφοροποίησαν τις ομάδες της μελέτης ελέγχθηκε βάσει *effect*

sizes (Cohen's *d*: Πίνακας 4). Οι δείκτες του PAL απέδωσαν χαμηλά *effect sizes* ($0.50 > d > 0.06$). Ο δείκτης ποσοστού σωστών απαντήσεων του SRM απέδωσε μέτρια τιμή ($d = 0.63$). Οι γενικοί δείκτες IED Συνολικά Λάθη, Συνολικές Δοκιμασίες και Ολοκληρωθέντα Στάδια ήταν καλοί διαφοροποιητές της επίδοσης των δύο κλινικών ομάδων (τιμές $d = 0.86, 0.87$ και 0.85 αντίστοιχα), όπως επίσης και ο δείκτης Λαθών Μετατόπισης Προσοχής ($d=0.76$). Αντίθετα, τα Λάθη Διαφοροποίησης και Λάθη Αντιστροφής απέδωσαν χαμηλά *effect sizes* ($d=0.50$ και 0.27 αντίστοιχα). Τα παραπάνω στηρίζουν την άποψη ότι το έλλειμμα ΜΚΔ+ΗΣΘ στο IED αντανακλά κυρίως ελλειμματική ευελιξία της προσοχής. Στους δείκτες SOC, ισχυρά *effect sizes* αναδείχθηκαν μόνο στις εύκολες κατηγορίες προβλημάτων (2 – 3 κινήσεις: $d=0.98$ and 1.49), ενώ οι δυσκολότερες κατηγορίες (4-5 κινήσεις) απέδωσαν πολύ χαμηλά *effect sizes* ($d=0.32$ και 0.06). Αυτό στηρίζει το επιχείρημα ότι το έλλειμμα των ΜΚΔ+ΗΣΘ στο SOC δεν αποτελεί πρωτογενές επιτελικό έλλειμμα.

Πίνακας 3:

Επίδοση των Ομάδων: Υγιών Μαρτύρων και Ασθενών ΜΚΔ με και χωρίς παραπομπή για ΗΣΘ στις δοκιμασίες CANTAB κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Παρατίθενται οι Συγκρίσεις για τις στατιστικά σημαντικές επιδράσεις.

Δοκιμασίες CANTAB	ANOVA	ΣΥΓΚΡΙΣΕΙΣ	DF	F	p
1. MOT					
Χρόνος Επιτέλεσης (msec)	F(2, 42)=0.49, p=0.62				
Λάθη	F(2, 42)=1.84, p=0.17				
2. PAL					
Συνολικά Λάθη (adj) (1-way ANOVA)	F(2, 42)=3.84, p=0.03	MART vs MKΔ MART vs MKΔ+ΗΣΘ MKΔ+ΗΣΘ vs MKΔ	1,42 1,42 1,42	7.65 2.24 1.61	0.008 0.14 0.21
Λάθη Ανά Στάδιο (adj)	Ομάδα: F(2,42)= 3.48, p=0.04 Στάδιο: F(4,168)= 55.95 p=0.00				
1,2,3,6,8 σχήματα (rep. m. ANOVA)	ΟμάδαxΣτάδιο F(8,168)= 3.64, p=0.0006	MART vs MKΔ - 3σχ MART vs MKΔ - 6σχ MART vs MKΔ - 8σχ MART vs MKΔ- 6σχ MART vs MKΔ+ΗΣΘ - 8σχ MART+MKΔ+ΗΣΘ vs MKΔ -6σχ MART+MKΔ+ΗΣΘ vs MKΔ-8σχ	1,42 1,42 1,42 1,42 1,42 1,42 1,42	0.04 4.26 8.73 1.10 3.80 3.16 5.23	0.84 0.05 0.005 0.30 0.06 0.08 0.03
Σκορ Μνήμης 1ης Δοκιμασίας (1-way ANOVA)	F(2, 42)=4.06, p=0.03	MART vs MKΔ MART vs MKΔ+ΗΣΘ MART vs MKΔ MART+ MKΔ+ΗΣΘ vs MKΔ	1,42 1,42 1,42 1,42	7.65 3.90 0.62 4.21	0.008 0.06 0.43 0.05
Συνολικές Δοκιμασίες (adjusted)	F(2, 42)=4.11, p=0.02	MART vs MKΔ MART vs MKΔ+ΗΣΘ MART vs MKΔ	1,42 1,42 1,42	7.59 4.27 0.47	0.009 0.05 0.50
Ολοκληρωθέντα Στάδια	F(2, 42)=1.04, p=0.36				
3. SRM					
% Σωστών Απαντήσεων	F(2, 42)=3.23, p=0.05	MART vs MKΔ MART vs MKΔ+ΗΣΘ MKΔ+ΗΣΘ vs MKΔ	1,42 1,42 1,42	6.10 0.51 3.08	0.02 0.48 0.09
Μέσος Χρόνος Σωστών Απαντήσεων	F(2, 42)=1.36, p=0.27				
4. IED					
Συνολικά Λάθη (adj)	F(2, 42)=4.9055, p=0.01	MART vs MKΔ MART vs MKΔ+ΗΣΘ MKΔ+ΗΣΘ vs MKΔ	1,42 1,42 1,42	0.18 8.40 6.15	0.68 0.006 0.02
Συνολικές Δοκιμασίες (adj)	F(2, 42)=5.01, p=0.01	MART vs MKΔ MART vs MKΔ+ΗΣΘ MKΔ+ΗΣΘ vs MKΔ	1,42 1,42 1,42	0.05 8.11 6.88	0.82 0.007 0.01
Ολοκληρωθέντα Στάδια	F(2, 42)=4.14, p=0.02	MART vs MKΔ MART vs MKΔ+ΗΣΘ MKΔ+ΗΣΘ vs MKΔ	1,42 1,42 1,42	0.01 6.48 5.93	0.91 0.02 0.02
5. SOC					
Αριθμός Εγκαταλείψεων	(Kruskal-Wallis) H (2, N= 45) =11.00, p = 0.004				
Προβλήματα λυμένα με τις ελάχιστες κινήσεις (Συνολικά)	F(2, 42)=3.55, p = 0.04	MART vs MKΔ MART vs MKΔ+ΗΣΘ MKΔ+ΗΣΘ vs MKΔ	1,42 1,42 1,42	1.19 7.03 2.43	0.28 0.01 0.13
Προβλήματα λυμένα με τις ελάχιστες κινήσεις (2 κιν.)	F(2, 42)=4.6900, p = 0.02	MART vs MKΔ MART vs MKΔ+ΗΣΘ MKΔ+ΗΣΘ vs MKΔ	1,42 1,42 1,42	0.42 8.51 5.15	0.52 0.006 0.03
Προβλήματα λυμένα με τις ελάχιστες κινήσεις (3 κιν.)	F(2, 42)=9.6320, p = 0.0004	MART vs MKΔ MART vs MKΔ+ΗΣΘ MKΔ+ΗΣΘ vs MKΔ	1,42 1,42 1,42	0.34 16.46 12.10	0.57 0.0002 0.001
Προβλήματα λυμένα με τις ελάχιστες κινήσεις (4 κιν.)	F(2, 42) = 0.95, p = 0.40				
Προβλήματα λυμένα με τις ελάχιστες κινήσεις (5 κιν.)	F(2, 42) = 1.18, p = 0.32				

Σημ. MART: DF: degrees of freedom, Μάρτυρες, ΜΚΔ: ασθενείς με ΜΚΔ χωρίς παραπομπή για ΗΣΘ, ΜΚΔ+ΗΣΘ: ασθενείς ΜΚΔ με παραπομπή για ΗΣΘ.

Πίνακας 4.
Περιλήψεις Αποτελεσμάτων Δοκιμασιών CANTAB

Δοκιμασίες CANTAB	p	MARTYRES (n=15)	ΜΚΔ (n=15)	ΜΚΔ+ΗΣΘ (n=15)	p	Effect size (Cohen's d)
PAL						
Συνολικά Λάθη (adjusted)	†	31.93 (10.30)	76.80 (13.37)	56.20 (10.47)	**	0.45
Λάθη-1 σχήμα		0.07 (0.07)	0.40 (0.19)	0.13 (0.09)		0.50
Λάθη -2 σχήματα		0.47 (0.22)	1.47 (0.47)	1.13 (0.39)		0.20
Λάθη -3 σχήματα		4.47 (1.85)	4.93 (1.56)	4.53 (1.67)		0.06
Λάθη -6 σχήματα		10.73 (3.46)	23.07 (5.32)	17.00 (3.64)		0.35
Λάθη -8 σχήματα	†	16.20 (5.70)	42.27 (6.70)	33.40 (6.27)	**	[*] 0.35
Σκορ Μνήμης 1ης Δοκιμασίας	†	15.60 (1.25)	11.40 (0.80)	12.60 (1.12)	**	[*] 0.32
Συνολικές Δοκιμασίες (adjusted)	†	16.93 (1.79)	23.87 (1.76)	22.13 (1.79)	**	* 0.25
Ολοκληρωθέντα Στάδια		7.67 (0.23)	7.20 (0.24)	7.40 (0.21)		0.23
Ολοκληρωθέντα Στάδια - 1 ^η Δοκιμασία	[†]	4.93 (0.28)	3.87 (0.31)	4.27 (0.19)		0.30
SRM						
% Σωστών Απαντήσεων	†	72.33 (3.45)	59.67 (3.79)	68.67 (3.63)	*	0.63
IED						
Συνολικά Λάθη (adjusted)	† †	22.00 (3.84)	27.47 (4.62)	59.87 (14.84)	**	0.86
Λάθη Διαφοροπ. (στάδια 1+3+4)		1.47 (0.40)	2.87 (0.75)	7.60 (3.87)		0.53
Λάθη Αντιστρ. (στάδια 2+5+7)		3.73 (0.28)	4.67 (0.74)	10.40 (4.76)		0.27
Λάθη Μετατόπ. (στάδια 6+8)	[†]	11.93 (2.06)	10.93 (1.98)	18.80 (3.35)	[*]	0.76
Συνολικές Δοκιμασίες (adj)	† †	90.07 (6.67)	95.33 (10.59)	156.87 (25.86)	**	0.87
Δοκιμασίες Ολοκληρωθέντων Σταδίων		83.40 (3.78)	89.13 (8.59)	83.53 (9.23)		0.16
Ολοκληρωθέντα Στάδια	†	8.80 (0.14)	8.73 (0.18)	7.27 (0.70)		0.85
SOC						
Πρώμες Εγκαταλείψεις (αριθμός εγκαταλ.)	† †	0	0	6		
Προβλήματα λυμένα με τις ελάχιστες κινήσεις (Συνολικά)	†	7.53 (0.53)	6.60 (0.43)	5.27 (0.79)	**	0.64
2-κιν.	†	2.00 (0.00)	1.87 (0.09)	1.40 (0.24)	**	0.98
3-κιν.	††	1.47 (0.17)	1.60 (0.13)	0.67 (0.19)	**	1.49
4-κιν.		2.13 (0.27)	1.93 (0.25)	1.60 (0.31)		0.32
5-κιν.		1.80 (0.31)	1.27 (0.30)	1.20 (0.30)		0.06

Σημ. Αναφέρονται οι Μέσοι Όροι (τυπικό σφάλμα). CANTAB, Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery; ΗΣΘ, Ηλεκτροσπασμοθεραπεία. Μάρτυρες, Μη Ψυχιατρική ομάδα ελέγχου; ΜΚΔ, καταθλιπτικοί ασθενείς χωρίς παραπομπή για ΗΣΘ; ΜΚΔ + ΗΣΘ, καταθλιπτικοί ασθενείς με παραπομπή για ΗΣΘ; Σημαντική κύρια επίδραση: † $p < 0.05$; †† $p < 0.01$; †††, Σημαντική Σύγκριση (contrast) με τους Μάρτυρες: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; [†], [*]: προσεγγίζει σημαντικότητα: $p < 0.06-0.08$.

Συζήτηση

Κύριος στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνήσει αν η παραπομπή ΗΣΘ επί εδάφους φαρμακοανθεκτικής ΜΚΔ μπορεί να αποδώσει ποσοτικές ή ποιοτικές νευροψυχολογικές διαφοροποιήσεις της ομάδας αυτής από άλλες ομάδες ασθενών ΜΚΔ. Αυτό θα μπορούσε να συνεισφέρει στο νευροψυχολογικό χαρακτηρισμό υπότυπων κατάθλιψης, μία προσέγγιση που φαίνεται ελπιδοφόρα για την πρόβλεψη ανταπόκρισης σε θεραπευτικές παρεμβάσεις. Τα νευροψυχολογικά προφίλ ασθενών με ΜΚΔ και παραπομπή ΗΣΘ, ασθενών ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ και μη ψυχιατρικών Μαρτύρων περιγράφηκαν βάσει της νευροψυχολογικής συστοιχίας CANTAB. Η χρήση της συστοιχίας αυτής επέτρεψε τη προσέγγιση ενός δεύτερου στόχου, την αξιολόγηση τόσο του θεραπευτικού αποτελέσματος όσο και των πιθανών παρενεργειών της ΗΣΘ στη νοητική λειτουργία (Robertson & Pryor, 2006).

Σύγκριση Κλινικών Προφίλ: Οι τρεις ομάδες ήταν επιτυχώς εξομοιωμένες ως προς ηλικία, εκπαίδευση και γενική κατάσταση υγείας. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν σχετικά χαμηλός (48 ± 11.25 έτη), συνεπώς οι επιδράσεις της κατάθλιψης στη νοητική λειτουργία δεν αναμένονταν να είναι τόσο σοβαρές όπως αυτές που συναντώνται σε γηριατρικό πληθυσμό (Christensen και συν. 1997; Porter και συν. 2007), με κίνδυνο απόκρυψης διαφορών των ομάδων λόγω «*floor effects*».

Η εξομοίωση των δύο κλινικών ομάδων των ασθενών ΜΚΔ όσον αφορά στο κλινικό ιστορικό ήταν μόνο μερικώς επιτυχής (βλ. πίνακα 2). Και οι δύο ομάδες περιλάμβαναν ασθενείς με Μείζονα Καταθλιπτικά Επεισόδια (ΜΚΕ), των οποίων η βαρύτητα απαίτησε νοσηλεία. Οι ομάδες ήταν συγκρίσιμες στην ηλικία έναρξης και τη διάρκεια της νόσου, ωστόσο διέφεραν στον αριθμό των επεισοδίων και των νοσηλειών. Οι ασθενείς χωρίς παραπομπή ΗΣΘ ανέφεραν σημαντικά περισσότερα επεισόδια, αλλά τα λιγότερα επεισόδια των ασθενών με ένδειξη ΗΣΘ είχαν οδηγήσει σε σημαντικά περισσότερες νοσηλείες. Ας σημειωθεί ότι οι νοσηλείες, στο παρόν και στο παρελθόν, αποτελούν παράγοντα που σχετίζεται με αυξημένη βαρύτητα νόσου και δυσλειτουργία σε δοκιμασίες CANTAB, συμπεριλαμβανομένης της δοκιμασίας IED (Purcell και συν. 1997; Elliott και συν. 1996).

Όλες οι ασθενείς λάμβαναν φαρμακευτική θεραπεία την περίοδο της αξιολόγησης (βλ. πίνακα 2). Οι ασθενείς χωρίς παραπομπή ΗΣΘ λάμβαναν συχνότερα θεραπεία «πρώτης εκλογής» (SSRIs & βενζοδιαζεπίνες), μολονότι κάποιες

λάμβαναν SNRIs ή / και άτυπα αντιψυχωσικά. Οι ασθενείς με παραπομπή ΗΣΘ λάμβαναν συχνότερα θεραπεία με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ή SNRIs, με την προσθήκη άτυπων αντιψυχωσικών. Το μοτίβο αυτό, παρότι δεν παρήγαγε σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, αντανακλά τη φαρμακοανθεκτικότητα που τελικά οδήγησε στην παραπομπή ΗΣΘ.

Πρέπει να ληφθεί υπόψη το ότι διαφορές στη φαρμακευτική αγωγή (SNRIs, αντιψυχωσικά) θα μπορούσαν να ευθύνονται για τις νευροψυχολογικές διαφοροποιήσεις που παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών ΜΚΔ. Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα επιδρούν με διαφορετικό τρόπο στη νοητική λειτουργία ανάλογα με το προφίλ πρόσδεσης σε υποδοχείς (Furlan και συν., 200, Cassano και συν., 2002, Riedel και συν. 2005, Gualtieri & Johnson, 2007). Ωστόσο οι SSRIs και οι SNRIs έχουν παρόμοια ευεργετική επίδραση στην ταχύτητα της νοητικής επεξεργασίας και την κινητική ταχύτητα, αν και οι SNRIs υπερτερούν στη βελτίωση μνήμης εργασίας και επεισοδικής μνήμης (Herrera-Guzman και συν., 2009). Όσον αφορά στα αντιψυχωσικά, υπάρχουν στοιχεία ότι κάποια άτυπα παράγουν νοητικά ελλείμματα σε υγιή άτομα (Mehta και συν., 1999). Ωστόσο, στη σχιζοφρένεια υπάρχουν ισχυρά στοιχεία που δείχνουν ότι τα άτυπα αντιψυχωσικά είτε δεν έχουν επίδραση είτε βελτιώνουν την επιτελική λειτουργικότητα (Meyer-Lindberg και συν., 1997, Burke και συν., 1998; Cuesta και συν. 2001; Velligan και συν. 2002; McGurk και συν. 2004, Mishara & Goldberg, 2004, Tyson και συν., 2004, Woodward και συν., 2005, O'Grada & Dinan, 2007). Στην περίπτωση της ΜΚΔ, τα δεδομένα αναφορικά με την επίδραση των αντιψυχωσικών είναι ανεπαρκή, ωστόσο φαίνονται να ακολουθούν την ίδια κατεύθυνση με τα δεδομένα της σχιζοφρένειας (Oliver και συν., 2008, Frasch και συν., 2009).

Συνεπώς, το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΜΚΔ και παραπομπή ΗΣΘ λάμβαναν SNRIs και άτυπα αντιψυχωσικά συνηθέστερα από τους ασθενείς χωρίς παραπομπή ΗΣΘ και παρουσίασαν, παρά ταύτα, επιτελικό έλλειμμα ενισχύει το εύρημα, καθώς η αυξημένη λήψη των παραπάνω φαρμάκων θα αναμενόταν να μειώσει την επιτελική δυσλειτουργία των ασθενών με παραπομπή ΗΣΘ. Ωστόσο η υπεροχή των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ έναντι των ΜΚΔ στις δοκιμασίες οπτικο-χωρικής μνήμης θα μπορούσε να αποδοθεί στον παράγοντα άτυπα αντιψυχωσικά, καθώς αυτά φαίνονται να βελτιώνουν την επίδοση σε αυτές τις δοκιμασίες (Keefe και συν., 2006). Δεν φαίνεται όμως πιθανό ότι τα αντιψυχωσικά ταυτόχρονα βελτιώνουν την οπτικο-χωρική μνήμη και αποδυναμώνουν τις επιτελικές λειτουργίες.

Συνοψίζοντας, οι δυο ομάδες ασθενών ΜΚΔ εμφάνιζαν παρόμοιο αριθμό και διάρκεια ΜΚΕ, αλλά οι ασθενείς με παραπομπή ΗΣΘ είχαν σοβαρότερα επεισόδια και περισσότερες νοσηλείες, καθώς και ευρύτερη γκάμα φαρμακευτικών θεραπειών. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει σοβαρότερη, φαρκαμοανθεκτική ΜΚΔ στους ασθενείς με παραπομπή ΗΣΘ, και αυτό επιβεβαιώθηκε από υψηλότερες τιμές στην κλίμακα HAMD-24. Η βαρύτητα της ΜΚΔ επηρεάζει κάποιες πλευρές της νευροψυχολογικής λειτουργικότητας (Porter και συν., 2007). Για το λόγο αυτό θα ήταν δύσκολο να ερμηνευθεί ένα γενικευμένο έλλειμμα των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ σε σύγκριση με τους ΜΚΔ στη συστοιχία CANTAB, όταν μάλιστα η αδρή νοητική λειτουργία στο MMSE ήταν σημαντικά ελλειμματική για τους ασθενείς με ΜΚΔ+ΗΣΘ. Ωστόσο, η παρούσα μελέτη δεν περιγράφει τέτοιου είδους συνολικό έλλειμμα.

Σύγκριση νευροψυχολογικών προφίλ: Οι δύο τύποι δοκιμασιών CANTAB που χρησιμοποιήθηκαν παρήγαγαν διπλή διαφοροποίηση των νευροψυχολογικών προφίλ ασθενών ΜΚΔ με και χωρίς παραπομπή ΗΣΘ.

Στις δοκιμασίες οπτικο-χωρικής μνήμης οι ασθενείς με παραπομπή ΗΣΘ εμφάνισαν φυσιολογική επίδοση, συγκρίσιμη με αυτή των Μαρτύρων σε όλους τους δείκτες αξιολόγησης, εκτός από έναν στο PAL και έναν στο SRM. Αντίθετα, η ομάδα των ασθενών ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ ήταν σημαντικά ελλειμματική σε σχέση με τους Μάρτυρες σε όλους τους δείκτες εκτός από έναν. Από πλευράς ισχύος των διαφοροποιήσεων που προέκυψαν από τις δύο δοκιμασίες πρέπει να σημειωθεί ότι οι δείκτες PAL και SRM απέδωσαν χαμηλά ως μέτρια effect sizes (PAL: $0.50 > d > 0.06$, SRM: $d = 0.63$).

Οι δοκιμασίες των επιτελικών λειτουργιών απέδωσαν το αντίθετο μοτίβο από αυτό των δοκιμασιών οπτικο-χωρικής μνήμης. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ είχαν επίδοση συγκρίσιμη με τους Μάρτυρες στους γενικούς δείκτες του IED ενώ αντίθετα οι ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ εμφάνισαν σημαντικό έλλειμμα σε σύγκριση με τις δύο άλλες ομάδες. Στο IED, οι ΜΚΔ+ΗΣΘ είχαν φυσιολογική επίδοση στη μάθηση και αντιστροφή διαφοροποιήσεων, αλλά εμφάνισαν περισσότερα λάθη από τις άλλες δύο ομάδες στη φάση ελέγχου της ευελιξίας προσοχής. Η τάση αυτή δεν έφθασε αλλά προσέγγισε σημαντικότητα ($p < .07$). Η εξέταση των effect sizes (Cohen's d : βλ. Πίνακα 4) επιβεβαίωσε ότι οι σημαντικότερες διαφορές ανιχνεύθηκαν από τους γενικούς δείκτες IED (Συνολικά Λάθη, Συνολικές Δοκιμασίες, Ολοκληρωθέντα Στάδια, τιμές $d = 0.86, 0.87$ και 0.85

αντίστοιχα) και από τον ειδικό δείκτη Λαθών Μετατόπισης Προσοχής IED ($d=0.76$). Αυτό στηρίζει την άποψη ότι το έλλειμμα MKΔ+ΗΣΘ στο IED αντανακλά κυρίως ελλειμματική ευελιξία της προσοχής, ενώ η ικανότητα μάθησης και αντιστροφής διαφοροποιήσεων είναι σχετικά αλώβητη.

Στη δοκιμασία SOC η επίδοση των ασθενών MKΔ+ΗΣΘ ήταν επίσης ελλειμματική σε σύγκριση με τις δύο άλλες ομάδες. Παρατηρήθηκε, ωστόσο, ότι το έλλειμμα ήταν περιορισμένο σε μια αύξηση πρώιμων εγκαταλείψεων της δοκιμασίας στα αρχικά, σχετικά εύκολα στάδια της. Οι ασθενείς MKΔ+ΗΣΘ που κατάφεραν να προχωρήσουν στα δυσκολότερα στάδια (9 από τις 15) διατήρησαν επίδοση σε επίπεδα συγκρίσιμα με τους Μάρτυρες. Συνεπώς, το έλλειμμα των MKΔ+ΗΣΘ στο SOC δεν φαίνεται να αντανακλά επιτελική δυσλειτουργία *per se*, αλλά αυξημένη ευαισθησία στην αρνητική ανατροφοδότηση, η οποία έχει τεκμηριωθεί βιβλιογραφικά σε ασθενείς MKΔ (Elliott και συν. 1996; Clark και συν. 2009). Με αυτό συνάδει η εικόνα που προέκυψε από τα *effect sizes*. Ισχυρά *effect sizes* αναδείχθηκαν μόνο στις εύκολες κατηγορίες προβλημάτων (2 – 3 κινήσεις: $d=0.98$ and 1.49), με πολύ χαμηλά *effect sizes* στις δυσκολότερες κατηγορίες. Αυτό στηρίζει το επιχείρημα ότι το έλλειμμα των MKΔ+ΗΣΘ στο SOC δεν αποτελεί πρωτογενές επιτελικό έλλειμμα, αλλά πιθανόν αντανακλά αυξημένη ευαισθησία στην αρνητική ανατροφοδότηση.

Εν κατακλείδι, τα αποτελέσματα της μελέτης 1 κατέδειξαν διπλή διαφοροποίηση των νευροψυχολογικών προφίλ ασθενών MKΔ με παραπομπή ΗΣΘ (φυσιολογική χωροταξική μάθηση / μνήμη, ελλειμματική επιτελική λειτουργικότητα) και ασθενών MKΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ (φυσιολογική επιτελική λειτουργικότητα, ελλειμματική χωροταξική μάθηση / μνήμη).

Η διαφοροποίηση δε μπορεί να αποδοθεί σε διαφορές αδρής νευρολογικής λειτουργικότητας αφού η δοκιμασία CANTAB-MOT έδειξε συγκρίσιμη αντιληπτική και κινητική επίδοση των τριών ομάδων. Επίσης, δε φαίνεται να οφείλεται σε αυξημένα ποσοστά προ-κλινικής άνοιας στην ομάδα MKΔ+ΗΣΘ, η οποία στην αρχή της μελέτης εμφάνισε παθολογικές τιμές αδρής νοητικής επάρκειας βάσει του MMSE. Η ομάδα αυτή ωστόσο εμφάνισε φυσιολογική απόδοση στη δοκιμασία PAL, η οποία αποτελεί δείκτη πρόβλεψης πρώιμου Alzheimer's (Swainson και συν., 2001).

Μια τρίτη, μη ειδική πηγή διαφοροποίησης θα μπορούσε να είναι η σοβαρότερη κλινική κατάσταση της ομάδας MKΔ+ΗΣΘ η οποία οδήγησε σε ευρύτερη γκάμα φαρμακοθεραπείας. Στην περίπτωση αυτή θα αναμενόταν συνολική

ελλειμματική επίδοση στη συστοιχία CANTAB σε σύγκριση με τους Μάρτυρες και τους ασθενείς ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ, πράγμα που δεν παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη.

Νευροανατομικές προεκτάσεις των νευροψυχολογικών ευρημάτων: Είναι κοινώς αποδεκτό ότι νευροψυχολογικές δοκιμασίες όπως το IED και το PAL δεν έχουν τη δυνατότητα περιχαρακωμένης πρόσβασης σε συγκεκριμένους τομείς νοητικής λειτουργικότητας (Clark και συν., 2009). Επομένως, η σύνδεση των νευροψυχολογικών ευρημάτων της παρούσας μελέτης με την εγκεφαλική λειτουργία απαιτεί τελική επιβεβαίωση μέσω νευροαπεικονιστικών τεχνικών.

Αν και οι δοκιμασίες δεν εξασφαλίζουν απόλυτη εξειδίκευση, έχει προταθεί ότι υπάρχει μια βασική διαφοροποίηση των συστημάτων που εμπλέκονται στο IED και το PAL (Barnett και συν., 2005), με μεγαλύτερη εμπλοκή της κροταφο-ιπποκάμπιας επεξεργασίας στο PAL και του μετωπο-ραβδωτού κυκλώματος στο στάδιο της μετατόπισης της προσοχής εκτός αντιληπτικής διάστασης στο IED (Smith & Milner, 1981, Owen και συν., 1991, 1993, Lawrence και συν., 1996, 1998, Miyashita και συν., 1998, Rogers και συν., 2000, Wood και συν., 2002). Συνεπώς ο συνδυασμός PAL και IED προσφέρεται για την αξιολόγηση διαταραχών που πιθανόν εμπλέκουν δυσλειτουργία των κροταφο-ιπποκάμπιων η / και των μετωπο-ραβδωτών κυκλωμάτων. Με το σκεπτικό αυτό, ο συνδυασμός μπορεί να αναδείξει αν ελλείμματα μνήμης και επιτελικών λειτουργιών συνυπάρχουν στη ΜΚΔ, ή αν μπορούν να εμφανίζονται ανεξάρτητα. Αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό διότι διαφορετικές βαρύτητες δυσλειτουργίας στα δύο συστήματα μπορεί να σηματοδοτούν διαφορετικούς υπότυπους ΜΚΔ και, κατ'επέκταση, διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπεία.

Στο πλαίσιο αυτό, η διπλή διαφοροποίηση στα νοητικά προφίλ ασθενών με ΜΚΔ με και χωρίς παραπομπή ΗΣΘ που εμφανίστηκε στην παρούσα μελέτη παρουσιάζει σημαντικό κλινικό ενδιαφέρον. Αξίζει δε να σημειωθεί ότι αυτή δεν είναι η πρώτη περίπτωση όπου ο συνδυασμός PAL - IED έχει παράσχει διακριτά νοητικά προφίλ σε κλινικούς πληθυσμούς που προηγουμένως θεωρούνταν ομοιογενείς: οι Barnett και συν. (2005) έδειξαν ότι ελλείμματα οπτικο-χωρικής μάθησης και επιτελικών λειτουργιών ήταν ανεξάρτητα μεταξύ τους σε ασθενείς 1^{ου} ψυχωσικού επεισοδίου, ενώ συγκεκριμένοι συνδυασμοί των ελλειμμάτων στους δύο τομείς εμφάνισαν προγνωστική αξία ως προς τη μελλοντική κλινική ανταπόκριση.

Συνοπτικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδηλώνουν ότι η φαρμακοανθεκτική ΜΚΔ που οδηγεί σε παραπομπή ΗΣΘ συνδέεται με μείζον επιτελικό έλλειμμα σε συνδυασμό με φυσιολογική επίδοση στη χωροταξική μνήμη / μάθηση. Τα παραπάνω είναι συμβατά με δυσλειτουργία των μετωπο-ραβδωτών κυκλωμάτων χωρίς ένδειξη παράλληλης δυσλειτουργίας του κροταφο-ιπποκάμπιου συστήματος. Η πρόσθετη παρατήρηση ότι οι ασθενείς ΜΚΔ και παραπομπή ΗΣΘ έδειξαν υπερβολική αντίδραση στην αρνητική ανατροφοδότηση στο SOC (Brittlebank και συν., 1993, Murphy και συν., 1999, Lembke & Ketter, 2002) παραπέμπει σε δυσλειτουργία της συνδεσμολογίας της αμυγδαλής με περιοχές του προ-μετωπιαίου φλοιού (Johnstone και συν., 2007, Siegle και συν., 2007, Chen και συν., 2008) που επιβαρύνει τον εκ των άνω έλεγχο της συναισθηματικής αντίδρασης (Johnstone και συν., 2007).

Αντίθετα το νευροψυχολογικό προφίλ ασθενών ΜΚΔ με ικανοποιητική ανταπόκριση στη φαρμακοθεραπεία είναι συμβατό με εμπλοκή του κροταφο-ιπποκάμπιου άξονα, χωρίς ένδειξη παράλληλης εμπλοκής του μετωπο-ραβδωτού κυκλώματος. Επομένως τα ελλείμματα μνήμης και επιτελικών λειτουργιών που συχνά συνυπάρχουν στη ΜΚΔ μπορούν όμως να εμφανίζονται και ξεχωριστά.

Συμπερασματικά, τα παραπάνω ευρήματα προσφέρουν νέα στοιχεία προς την κατεύθυνση του χαρακτηρισμού υπότυπων καταθλιπτικών διαταραχών. Περαιτέρω διερεύνηση των στοιχείων αυτών γίνεται στην επόμενη μελέτη, που παρακολούθησε την ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ στο τέλος και 2 μήνες μετά την ΗΣΘ. Στόχος ήταν να διερευνηθεί η ανταπόκριση των νοητικών ελλειμμάτων της ομάδας αυτής στη βελτίωση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας.

Περιορισμοί της Μελέτης 1: Ένας περιορισμός της μελέτης όσον αφορά στη γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων ήταν ο μικρός αριθμός των συμμετεχόντων (n=15 ανά ομάδα) και ο περιορισμός στο γυναικείο φύλο. Οι γυναίκες επελέγησαν ως δείγμα για λόγους διαθεσιμότητας, αλλά και για να μειωθεί η διακύμανση, καθώς προηγούμενες μελέτες δείχνουν διαφορές φύλου στη νοητική και συναισθηματική λειτουργικότητα (Wager και συν., 2003, Postma και συν., 2004). Για να μετριαστεί ο περιορισμός του μικρού δείγματος υπολογίστηκαν οι επιδράσεις μεγέθους (*effect sizes*) επιπλέον της τυπικής στατιστικής ανάλυσης (βλ. πίνακα 4).

Μελέτη 2: Αξιολόγηση Οπτικής Μάθησης / Μνήμης και Ευελιξίας της Προσοχής σε Ασθενείς ΜΚΔ μετά από κλινικά επιτυχή ΗΣΘ.

Εισαγωγή

Η ΗΣΘ θεωρείται εξαιρετικά αποτελεσματική θεραπεία και ενδείκνυται σε περιπτώσεις σοβαρής ΜΚΔ που δεν υποχωρεί με χορήγηση κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής (APA guidelines, 2001). Η ΗΣΘ μέχρι και 60% μείωση των συμπτωμάτων της ανθεκτικής ΜΚΔ (Lerer και συν., 1995, Sackeim και συν., 2000, McCall και συν., 2004, Falconer και συν., 2009). Παρά ταύτα χορηγείται με μεγάλη επιφύλαξη, διότι επικρατεί η άποψη ότι προκαλεί προχωρητικές (*anterograde*) και αναδρομικές (*retrograde*) διαταραχές μνήμης στην οξεία φάση, αλλά και μετά από αυτή (Robertson & Pryor 2006, Rami-Gonzalez και συν., 2001, Polster και συν., 2014). Ωστόσο, όπως αναφέρεται στη μελέτη των Falconer και συν. (2010), τα υπάρχοντα ευρήματα δεν επιτρέπουν ξεκάθαρες ποσοτικές εκτιμήσεις της επιμένουσας νοητικής δυσλειτουργίας που αποδίδεται στην ΗΣΘ μετά την ύφεση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Επιπλέον τα στοιχεία αναφορικά με τις μακρόχρονες επιπτώσεις της ΗΣΘ στη νοητική λειτουργία είναι ελάχιστα (UK ECT Review Group, 2003). Η μελέτη των Falconer και συν. (2010) αποτέλεσε σημαντική συνεισφορά προς την αποσαφήνιση του ζητήματος αυτού, εισάγοντας τη συστοιχία CANTAB στην αξιολόγηση της επίδρασης της ΗΣΘ στην οπτική και οπτικο-χωρική μνήμη. Παρότι παρατηρήθηκαν παροδικές διαταραχές αυτών των νοητικών λειτουργιών, η μοναδική δυσλειτουργία που επέμεινε μέχρι και 1 μήνα μετά την ΗΣΘ ήταν στη δοκιμασία Spatial Recognition Memory (SRM). Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφειλόμενα στην ΗΣΘ οπτικο-χωρικά ελλείμματα εμφανίζονται σε δοκιμασίες που αντανακλούν την λειτουργικότητα του δεξιού μέσου κροταφικού φλοιού, παρότι μπορεί να εμπλέκεται και ο μετωπιαίος φλοιός. Ωστόσο οι ίδιοι οι συγγραφείς ανέφεραν μία τάση προς βελτίωση των οπτικο-χωρικών ελλειμμάτων η οποία μπορεί να μην πρόλαβε να ολοκληρωθεί στη χρονική περίοδο του ενός μηνός μετά την τελευταία ΗΣΘ, οπότε έγινε η τελική επαναξιολόγηση. Ενδεχομένως μια μακρύτερη περίοδος follow-up να έδειχνε ότι και αυτό το έλλειμμα ήταν παροδικό και ανατάξιμο. Ένας δεύτερος περιορισμός της μελέτης των Falconer και συν. (2010) ήταν ότι χρησιμοποίησε μόνο μνημονικές δοκιμασίες, ενώ οι επιτελικές λειτουργίες που επίσης φαίνονται ευάλωτες στην κατάθλιψη, δεν αξιολογήθηκαν. Η παρούσα μελέτη αντιμετώπισε τους περιορισμούς αυτούς διπλασιάζοντας το χρόνο τελικής

επαναξιολόγησης στους δύο μήνες μετά τη χορήγηση της τελευταίας ΗΣΘ, και συμπεριλαμβάνοντας δύο δοκιμασίες CANTAB οι οποίες αξιολογούν τις επιτελικές λειτουργίες. Η διερεύνηση και ο προσεκτικός χαρακτηρισμός αλλαγών της επιτελικής λειτουργικότητας σε φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς ΜΚΔ με παραπομπή ΗΣΘ έχει μείζονα σημασία, ειδικά μετά το εύρημα της Μελέτης 1 της διατριβής, στην οποία ασθενείς με ΜΚΔ και παραπομπή ΗΣΘ παρουσίασαν σημαντική επιτελική δυσλειτουργία σε σύγκριση με ασθενείς ΜΚΔ παρόμοιας σοβαρότητας, που όμως δεν παραπέμφθηκαν σε ΗΣΘ λόγω ικανοποιητικής ανταπόκρισης στη φαρμακοθεραπεία (Tsaltas και συν., 2011).

Συγκεκριμένα, η Μελέτη 1 συνέκρινε τα νευροψυχολογικά προφίλ ασθενών ΜΚΔ με και χωρίς παραπομπή ΗΣΘ. Το κύριο εύρημα ήταν η διπλή διαφοροποίηση των προφίλ: ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ παρουσίασε σημαντικό έλλειμμα νοητικής ευελιξίας σε σύγκριση με τις δύο εξομοιωμένες ομάδες, ασθενών ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ και Μαρτύρων. Επιπλέον, εμφάνισε σημαντικό έλλειμμα στον οπτικο-χωρικό σχεδιασμό, το οποίο τελικά αποδόθηκε σε αυξημένη ευαισθησία στην αρνητική ανατροφοδότηση. Συγχρόνως, η ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ εμφάνισε ελάσσονα, μη σημαντικά σε σύγκριση με τους Μάρτυρες, ελλείμματα σε δύο δοκιμασίες οπτικο-χωρικής μάθησης / μνήμης. Αντίθετα οι ασθενείς ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ είχαν επίδοση συγκρίσιμη με τους Μάρτυρες στις επιτελικές δοκιμασίες, αλλά παρουσίασαν σημαντικά ελλείμματα στις δοκιμασίες οπτικο-χωρικής μάθησης / μνήμης σε σύγκριση με τους Μάρτυρες και την ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ. Τα αποτελέσματα αυτά παραπέμπουν σε προεξάρχοντα ελλείμματα του μετωπο-ραβδωτού κυκλώματος στους ασθενείς με φαρμακοανθεκτική ΜΚΔ, ενώ αντίστροφα τα ελλείμματα ασθενών ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ ήταν περιορισμένα στον κροταφο-ιπποκάμπειο άξονα.

Ένα σημαντικό ερώτημα που προκύπτει από τα παραπάνω ευρήματα είναι το αν η επιτελική δυσλειτουργία των φαρμακοανθεκτικών ασθενών ΜΚΔ είναι απόρροια της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, ή αν επιδιάρκει της συμπτωματολογίας αυτής. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση (Bora και συν., 2013) υποστηρίζει ότι τα νοητικά ελλείμματα που παρατηρούνται σε ενήλικες καταθλιπτικούς ασθενείς πιθανόν να είναι εμμένοντα χαρακτηριστικά συγκεκριμένων τύπων ΜΚΔ. Το συμπέρασμα αυτό εγείρει το ζήτημα της φύσης του επιτελικού ελλείμματος των φαρμακοανθεκτικών ασθενών ΜΚΔ της Μελέτης 1, δηλαδή το κατά πόσον είναι συνδεδεμένο με την καταθλιπτική συμπτωματολογία και επομένως καταστασιακό (*state*), ή ανεξάρτητο αυτής και επομένως διαθεσικό (*trait*).

Καταστασιακά ελλείμματα αναμένεται να υποστρέψουν μετά από κλινικά επιτυχή ΗΣΘ και ύφεση της ΜΚΔ. Αντιθέτως, διαθεσικά ελλείμματα αναμένεται να επιμένουν ακόμα και μετά από σημαντική κλινική βελτίωση. Στην περίπτωση αυτή τα ελλείμματα μπορεί να αποτελούν διαθεσικούς δείκτες φαρμακοανθεκτικότητας στη ΜΚΔ.

Στόχοι Μελέτης 2

Σκοπός της μελέτης αυτής ήταν να παρακολουθήσει διαχρονικά (*longitudinally*) την ανταπόκριση της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ στη θεραπεία. Η παρακολούθηση περιέλαβε (α) την κλινική πορεία της ΜΚΔ, (β) τις αλλαγές στη σφαιρική νοητική λειτουργικότητα των ασθενών και (γ) τις αλλαγές στις λειτουργίες χωροταξικής μνήμης / μάθησης και στις επιτελικές λειτουργίες. Προς το σκοπό αυτό η επίδοση των ασθενών μελετήθηκε (1) κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο (Προ-ΗΣΘ), (2) αμέσως μετά την ολοκλήρωση της ΗΣΘ (Μετά-ΗΣΘ) και (3) δύο μήνες αργότερα (FOLLOW-UP).

Ο στόχος της μελέτης ήταν διττός: (α) να περιγράψει τις επιδράσεις της ΗΣΘ στην κλινική πορεία της ΜΚΔ και (β) με δεδομένα τα ευρήματα της Μελέτης 1, να τεκμηριώσει εάν η επιτελική δυσλειτουργία που χαρακτήρισε τους ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ είναι καταστασιακή ή διαθεσική, δηλαδή εξαρτημένη ή ανεξάρτητη της κλινικής κατάστασης των ασθενών. Ένα διαθεσικό έλλειμμα θα μπορούσε να αποτελεί δείκτη φαρμακοανθεκτικότητας της ΜΚΔ.

Μέθοδος

Συμμετέχοντες

Το δείγμα της μελέτης απαρτίστηκε από: (α) ασθενείς που εισήχθησαν διαδοχικά στο Τμήμα Βραχείας Νοσηλείας (TBN) γυναικών του Αιγινητείου Νοσοκομείου, Πανεπιστήμιο Αθηνών, με διάγνωση Μείζονος Καταθλιπτικού Επεισοδίου (ΜΚΕ) στα πλαίσια ΜΚΔ, σύμφωνα με το DSM-IV-TR (APA, 2000). και (β) μάρτυρες χωρίς ψυχιατρικό ιστορικό. Το γεγονός ότι το TBN περιθάλπει αποκλειστικά γυναίκες καθόρισε το δείγμα αναφορικά με το φύλο.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από την έρευνα ήταν (α) συννοσηρότητα με άλλη ψυχιατρική διαταραχή, συμπεριλαμβανομένης της Διπολικής Διαταραχής, (β) ιστορικό διαταραχών του νευρικού συστήματος (άνοια, νόσος Parkinson, επιληψία, εγκεφαλικοί όγκοι, οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο), (γ) ιατρική νόσος (εγκεφαλικά

επεισόδια, σοβαρές ενδοκρινολογικές διαταραχές, κακοήθεις νεοπλασίες), και (δ) εξάρτηση από αλκοόλ και ουσίες.

Διαμορφώθηκαν δύο ομάδες συμμετεχόντων:

Ομάδα ΜΚΔ + ΗΣΘ (n=15): Περιελήφθησαν ασθενείς χωρίς ιστορικό ΗΣΘ στα προηγούμενα 5 έτη, αλλά με τρέχουσα παραπομπή ΗΣΘ, (ανεξάρτητα από την παρούσα έρευνα) λόγω επεισοδίου στα πλαίσια σοβαρής, υποτροπιάζουσας, ανθεκτικής στη φαρμακευτική αγωγή ΜΚΔ. Μετά την εισαγωγή κάθε ασθενούς δύο έμπειροι ψυχίατροι επιβεβαίωναν τη διάγνωση σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition -Text Revision Criteria (DSM-IV-TR, APA, 2000)*. Αξιολογούσαν επίσης την επάρκεια της υφιστάμενης φαρμακευτικής αγωγής ως προς τον τύπο, δοσολογία και διάρκεια. Όλες οι ασθενείς λάμβαναν φαρμακοθεραπεία κατά την εισαγωγή τους. Η αντικαταθλιπτική και αντιψυχωσική αγωγή συνεχίστηκε κατά τη χορήγηση ΗΣΘ, ενώ τα σταθεροποιητικά διάθεσης (αντιεπιληπτικά, λίθιο) και οι βενζοδιαζεπίνες διεκόπησαν.

Πριν από την έναρξη της αξιολόγησης και θεραπείας οι ασθενείς και οι συγγενείς τους έλαβαν ενημέρωση σχετικά με τη διαδικασία της ΗΣΘ και τις πιθανές παρενέργειες, και υπέγραψαν έντυπο συγκατάθεσης για τη συμμετοχή στην παρούσα μελέτη.

Μάρτυρες (n=15): Περιελήφθησαν εθελόντριες με δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, εκπαίδευση) εξομοιωμένα (*matched*) με αυτά των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ. Όλες οι μάρτυρες εξετάστηκαν με κλινική συνέντευξη για τον αποκλεισμό ιστορικού ψυχιατρικής νόσου.

Υλικά

Ψυχομετρικές κλίμακες: Η σοβαρότητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων της ΜΚΔ για την ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ, αξιολογήθηκε με τη χρήση της κλίμακας κατάθλιψης του Hamilton 24 λημμάτων (Hamilton Depression Scale-24 - HAMD-24, Hamilton, 1960). Η καταθλιπτική συμπτωματολογία εκτιμήθηκε ως εξής: 0-7 φυσιολογική, 8-16 ήπια, 17-23 μέτρια, >24 σοβαρή (Sharp, 2015, Zimmerman και συν., 2013). Τιμές >17 ήταν κριτήριο συμμετοχής στη μελέτη. Το άγχος αξιολογήθηκε με την κλίμακα άγχους του Hamilton (Hamilton Anxiety Rating Scale – HAMA, Hamilton, 1959). Τα συμπτώματα του άγχους αξιολογήθηκαν ως εξής: <17

ήπια, 18-24 μέτρια, 25-30 μέτρια-σοβαρά (Hamilton, 1959). Η σφαιρική νοητική λειτουργικότητα εκτιμήθηκε με την κλίμακα Mini Mental State Examination (MMSE, Folstein και συν., 1975).

Νευροψυχολογικές δοκιμασίες: Ο νευροψυχολογικός έλεγχος διεξήχθη με τη χρήση των 5 δοκιμασιών της αυτοματοποιημένης ηλεκτρονικής συστοιχίας CANTAB που χορηγήθηκαν στην πρώτη μελέτη της παρούσας διατριβής και διήρκεσαν 60-70 λεπτά της ώρας.

(1) Motor Screening (MOT): Όπως απαιτεί το πρωτόκολλο της συστοιχίας CANTAB, αρχικά χορηγήθηκε η δοκιμασία MOT, η οποία εισήγαγε τους συμμετέχοντες στην οθόνη αφής, και απέκλεισε δυσκολίες στην όραση, την κίνηση και την κατανόηση απλών οδηγιών.

(2) Paired associates learning (PAL): Εξετάζει την οπτική μνήμη και τη μάθηση, ειδικότερα την ικανότητα δημιουργίας συσχετισμών μεταξύ συγκεκριμένων σχημάτων και των θέσεών τους στην οθόνη. Οι συμμετέχοντες καλούνται να δείξουν το κουτί μέσα στο οποίο κάθε σχήμα είχε προηγουμένως παρουσιαστεί ξεκινώντας από ένα σχήμα μεταξύ έξι κουτιών και καταλήγοντας σε οκτώ σχήματα που αντιστοιχούν σε οκτώ κουτιά. Το PAL είναι κυρίως ευαίσθητο σε αλλαγές στη λειτουργικότητα του κροταφικού λοβού και παρέχει διαφορική διάγνωση μεταξύ πρώιμης άνοιας τύπου Alzheimer's και κατάθλιψης (Swainson και συν., 2001).

(3) Spatial recognition memory (SRM): Εξετάζει την οπτική μνήμη αναγνώρισης. Αξιολογεί την ικανότητα αναγνώρισης της σωστής θέσης ενός κουτιού που παρουσιάζεται διαδοχικά σε διαφορετικές θέσεις στην οθόνη και ακολουθείται από την παρουσίαση ανά ζεύγη προηγθέντων και νέων κουτιών. Το SRM είναι κυρίως ευαίσθητο σε δυσλειτουργία του μετωπιαίου λοβού και δευτερευόντως ευαίσθητο σε κροταφική δυσλειτουργία.

(4) Intra- / extra-dimensional set shifting (IED): Η δοκιμασία αυτή αξιολογεί τη νοητική ευελιξία. Εμπεριέχει την ικανότητα μάθησης κανόνων (*rule acquisition*), της αντιστροφής αυτών (*reversal*), τη διατήρηση και τη μετατόπιση της προσοχής εντός και εκτός πληροφοριακών διαστάσεων (*intra- / extra- dimensional shift*). Το IED είναι κυρίως ευαίσθητο σε αλλαγές στη λειτουργία του μετωπο-ραβδωτού κυκλώματος.

(5) Stockings of Cambridge (SOC): Η δοκιμασία SOC εξετάζει την χωρική μνήμη εργασίας, το χωροταξικό σχεδιασμό και την επίλυση προβλημάτων. Αξιολογεί την ικανότητα του συμμετέχοντος να αναδιαμορφώνει διατάξεις με χρωματιστές

μπάλες σύμφωνα με μία διάταξη – πρότυπο σε έναν ελάχιστο αριθμό κινήσεων. Ο συμμετέχων κατευθύνεται να προσχεδιάσει νοητικά την ακολουθία των κινήσεων πριν την εκτέλεση των κινήσεων. Το SOC αξιολογεί λειτουργικότητα του μετωπιαίου λοβού.

Οι δείκτες αξιολόγησης των δοκιμασιών CANTAB περιγράφονται στον πίνακα 1.

Συσκευή ΗΘΣ: Χρησιμοποιήθηκε συσκευή Monitored Electroconvulsive Therapy Apparatus SR-1 (constant current, brief pulse, bidirectional square-wave device).

Διαδικασία

Διαδικασία ΗΣΘ: Ακολουθήθηκε η συνήθης διαδικασία ελέγχου για όλες τις ασθενείς προ της έναρξης της ΗΣΘ: γενική αίματος (complete blood cell count), χημική ανάλυση ορού αίματος (serum chemistry analysis), έλεγχος θυρεοειδικής λειτουργίας, επίπεδα χολινεστεράσης αίματος (plasma cholinesterase level measurement), ακτινογραφία θώρακος (chest radiography), ηλεκτροκαρδιογράφημα, ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG), αξονική τομογραφία εγκεφάλου, καρδιαγγειακός και νευρολογικός έλεγχος. Καμία από τις ασθενείς δεν είχε σοβαρή συνυπάρχουσα ιατρική νόσο.

Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της αμφοτερόπλευρης τοποθέτησης ηλεκτροδίων. Τη διάρκεια του σοκ (seizure) κατέγραφαν 2 αμφοτερόπλευρα κανάλια (bilateral frontomastoid EEG channels).

Η χορήγηση αναισθησίας περιλάμβανε τυπικές δόσεις νατριούχου θειοπεντάλης (sodium pentothal) και σουκινυλοχολίνης (succinylcholine) μετά τη χορήγηση ατροπίνης. Για όλες τις ασθενείς η αρχική ηλεκτρική δόση καθορίστηκε με τη μέθοδο: half-age method (Petrides & Fink, 1996). Όλες οι ασθενείς παρακολουθούνταν κατά την ανάνηψη για την περίπτωση μετακριτικής σύγχυσης (*postictal delirium*), και για την καρδιολογική και ηλεκτροεγκεφαλογραφική τους κατάσταση για τουλάχιστον 1 ώρα μετά από κάθε συνεδρία ΗΣΘ. Οι ασθενείς έλαβαν 6-12 συνεδρίες ΗΣΘ ανάλογα με την ανταπόκρισή τους στη θεραπεία. Αυτή είναι η συνήθης διαδικασία χορήγησης ΗΣΘ στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο (Zervas και συν., 2003).

Η ΗΣΘ χορηγήθηκε σε δύο συνεδρίες ανά εβδομάδα. Ο μέσος όρος των συνεδριών που χορηγήθηκαν συνολικά ήταν 8.53 ± 3.70 ανάλογα με την ανταπόκριση, η οποία αξιολογείται από τον υπεύθυνο ψυχίατρο του τμήματος.

Διαδικασία Κλινικής και Νευροψυχολογικής Αξιολόγησης: Οι ασθενείς με παραπομπή για ΗΣΘ αξιολογήθηκαν σε τρεις φάσεις: (1) Μία έως δύο ημέρες προ της έναρξης της πρώτης συνεδρίας ΗΣΘ (ΠΡΟ-ΗΣΘ), (2) 3-6 ημέρες μετά την τελευταία συνεδρία ΗΣΘ (ΜΕΤΑ-ΗΣΘ) και (3) 8-10 εβδομάδες μετά την τελευταία συνεδρία ΗΣΘ (FOLLOW-UP), κατά την επίσκεψή τους στο τμήμα για την τακτική κλινική παρακολούθηση.

- (1) **ΠΡΟ-ΗΣΘ:** Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με τις κλινικές κλίμακες MMSE, HAMD-24 και HAM-A. Μετά την ολοκλήρωση της ψυχομετρικής αξιολόγησης χορηγήθηκαν οι 5 δοκιμασίες της συστοιχίας CANTAB.
- (2) **ΜΕΤΑ-ΗΣΘ:** Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν με τη χορήγηση της κλινικής κλίμακας MMSE και τη χορήγηση των 5 δοκιμασιών της συστοιχίας CANTAB.
- (3) **FOLLOW-UP:** Όπως και στην αξιολόγηση ΠΡΟ-ΗΣΘ, με τη χορήγηση των κλινικών κλιμάκων MMSE, HAMD-24 και HAM-A και τις 5 δοκιμασίες της συστοιχίας CANTAB.

Η ομάδα των Μαρτύρων αξιολογήθηκε με κλινική συνέντευξη και εφ' άπαξ χορήγηση των 5 δοκιμασιών της νευροψυχολογικής συστοιχίας CANTAB.

Στατιστική Ανάλυση

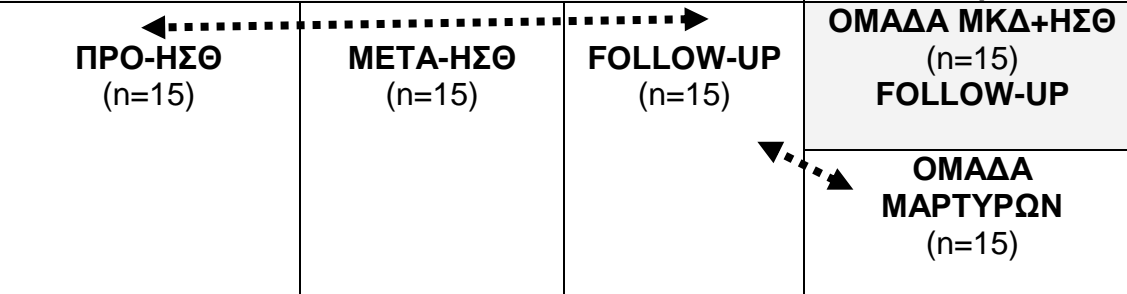
Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο Statistica for Windows, έκδοση 5.5 (1999 version 5.5 Statsoft, Inc., Tulsa, Oklahoma). Αναλύθηκαν τα δημογραφικά και τα κλινικά στοιχεία, καθώς και τα νευροψυχολογικά δεδομένα. Εκτελέστηκαν 2 τύποι ανάλυσης που φαίνονται στον πίνακα 5.

- (1) Αναλύσεις εντός υποκειμένου, όπου η επίδοση της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ συγκρίθηκε σε τρεις διαδοχικές μετρήσεις: Κατά την εισαγωγή (Προ-ΗΣΘ), 1-2 ημέρες μετά την τελευταία ΗΣΘ (Μετά-ΗΣΘ) και 2 μήνες μετά την τελευταία ΗΣΘ (Follow-up). Για τις αναλύσεις αυτές χρησιμοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση διασποράς με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (*1-way ANOVA with repeated*

measures). Στατιστικά σημαντικές διαφορές διερευνήθηκαν περαιτέρω με ανάλυση επί μέρους συγκρίσεων (contrast testing).

(2) Αναλύσεις μεταξύ υποκειμένων, όπου τα δεδομένα της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ κατά τη μέτρηση Follow-up συγκρίθηκαν με αυτά της ομάδας Μαρτύρων. Για τις αναλύσεις αυτές χρησιμοποιήθηκε μονοπαραγοντική ανάλυση διασποράς (1-way ANOVA).

Πίνακας 5.
Ερευνητικός Σχεδιασμός

Ανάλυση 1: Σύγκριση Εντός Υποκειμένου ΟΜΑΔΑ ΜΚΔ+ΗΣΘ			Ανάλυση 2: Σύγκριση μεταξύ Υποκειμένων
 ΠΡΟ-ΗΣΘ (n=15)	ΜΕΤΑ-ΗΣΘ (n=15)	FOLLOW-UP (n=15)	ΟΜΑΔΑ ΜΚΔ+ΗΣΘ (n=15) FOLLOW-UP
			ΟΜΑΔΑ ΜΑΡΤΥΡΩΝ (n=15)
<p>Σημ. ΗΣΘ: ομάδα ΜΚΔ με παραπομπή ΗΣΘ, ΜΑΡΤΥΡΕΣ: μη ψυχιατρική ομάδα ελέγχου, ΠΡΟ-ΗΣΘ: βασική μέτρηση, ΜΕΤΑ-ΗΣΘ: οξεία φάση επίδρασης ΗΣΘ, FOLLOW-UP: μακρόχρονη φάση επίδρασης ΗΣΘ.</p>			

[1] Αναλύσεις εντός υποκειμένου:

Αναλύθηκαν τα ψυχομετρικά (κλινικά) δεδομένα της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ. Οι τιμές των κλιμάκων HAMD-24 και HAMA συγκρίθηκαν στις δύο φάσεις: ΠΡΟ-ΗΣΘ και FOLLOW-UP. Οι τιμές της κλίμακας MMSE συγκρίθηκαν στις τρεις φάσεις: ΠΡΟ-ΗΣΘ, ΜΕΤΑ ΗΣΘ και FOLLOW-UP.

Με τον ίδιο τρόπο αναλύθηκαν επίσης οι δείκτες των 5 νευροψυχολογικών δοκιμασιών CANTAB που χρησιμοποιήθηκαν στις 3 φάσεις της αξιολόγησης (ΠΡΟ-ΗΣΘ, ΜΕΤΑ ΗΣΘ και FOLLOW-UP). Τα νευροψυχολογικά δεδομένα υπεβλήθησαν αρχικά σε έλεγχο κανονικότητας (Kolmogorov-Smirnov test). Στις περιπτώσεις που τα δεδομένα δεν πληρούσαν το κριτήριο έγινε η ενδεδειγμένη μετατροπή δεδομένων [log10 για χρόνους αντίδρασης, $p(x+0.5)$ για ακέραιους αριθμούς, arcsine (px) για τις αναλογίες] και επαναλήφθηκε ο έλεγχος κανονικότητας. Στις περιπτώσεις που το κριτήριο κανονικότητας δεν επετεύχθει εφαρμόστηκαν μη παραμετρικές αναλύσεις (Friedman ANOVAs).

[2] Αναλύσεις μεταξύ υποκειμένων

Κύριος στόχος των αναλύσεων αυτών ήταν να ελέγξουν αν οι νευροψυχολογικές επιδόσεις της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ βρισκόταν σε φυσιολογικά πλαίσια 2 μήνες μετά την ολοκλήρωση της ΗΣΘ, εφόσον οι ψυχομετρικές τιμές επιβεβαίωναν την ύφεση της ΜΚΔ.

Δημογραφικά δεδομένα: Οι ομάδες ΜΚΔ+ΗΣΘ και Μάρτυρες είχαν εξομοιωθεί ως προς την ηλικία και τα έτη εκπαίδευσης. Αυτά τα δημογραφικά δεδομένα υπεβλήθησαν σε μονοπαραγοντικές αναλύσεις διακύμανσης ώστε να τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητα της διαδικασίας εξομοίωσης.

Νευροψυχολογικά δεδομένα: Όπως στις αναλύσεις εντός υποκειμένου, τα νευροψυχολογικά δεδομένα υπεβλήθησαν σε έλεγχο κανονικότητας και μετατροπή στις περιπτώσεις που το κριτήριο κανονικότητας δεν καλυπτόταν. Όταν το κριτήριο κανονικότητας δεν επετεύχθει με τη μετατροπή δεδομένων, εφαρμόστηκαν μη παραμετρικές αναλύσεις.

Αποτελέσματα*Χαρακτηριστικά δείγματος*

Δημογραφικά Χαρακτηριστικά (πίνακας 6): Το δείγμα περιλάμβανε 15 ασθενείς ΜΚΔ με παραπομπή ΗΣΘ (ΜΚΔ + ΗΣΘ), όλες γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 48.53 ± 11.17 έτη, ο μέσος χρόνος εκπαίδευσης 11.47 ± 4.03 έτη.

Κλινικά Χαρακτηριστικά (πίνακας 6): Κατά την εισαγωγή των ασθενών ΜΚΔ + ΗΣΘ στο νοσοκομείο ο μέσος όρος HAMD-24 ήταν 31.93 ± 6.45 , ο μέσος όρος HAMA ήταν 26.13 ± 6.97 , και ο μέσος όρος MMSE ήταν 26.87 ± 2.72 (πίνακας 6^α). Η μέση ηλικία έναρξης νόσου ήταν 32.47 ± 9.28 έτη, ο μέσος χρόνος διάρκειας νόσου ήταν 16.13 ± 8.98 έτη, ο μέσος αριθμός επεισοδίων ήταν 4.87 ± 2.62 και ο μέσος αριθμός νοσηλειών ήταν 3.27 ± 1.67 (βλ. πίνακα 6^β). Στη μέτρηση αυτή οι τιμές των κλιμάκων HAMD-24 και HAMA ήταν στο παθολογικό φάσμα (HAMD-24 >24 = σοβαρή κατάθλιψη, HAMA = 18-24 μέτριο άγχος). Ο μέσος όρος σφαιρικής νοητικής λειτουργικότητας στο MMSE ήταν σχετικά χαμηλός (26.87 ± 2.72), ωστόσο πάνω από την τιμή 23 που σηματοδοτεί άνοια.

Όλες οι ασθενείς λάμβαναν φαρμακοθεραπεία κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Συγκεκριμένα, 33.33% λάμβαναν SSRIs, 66.67% λάμβαναν SNRIs και 40.00% λάμβαναν τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά. Από πλευράς σταθεροποιητικών,

6.67% λάμβαναν λίθιο και 26.67% λάμβαναν άλλους σταθεροποιητές. Τέλος, 60.00% λάμβαναν βενζοδιαζεπίνες και 80.00% άτυπα αντιψυχωσικά (βλ. πίνακα 6').

Πίνακας 6.

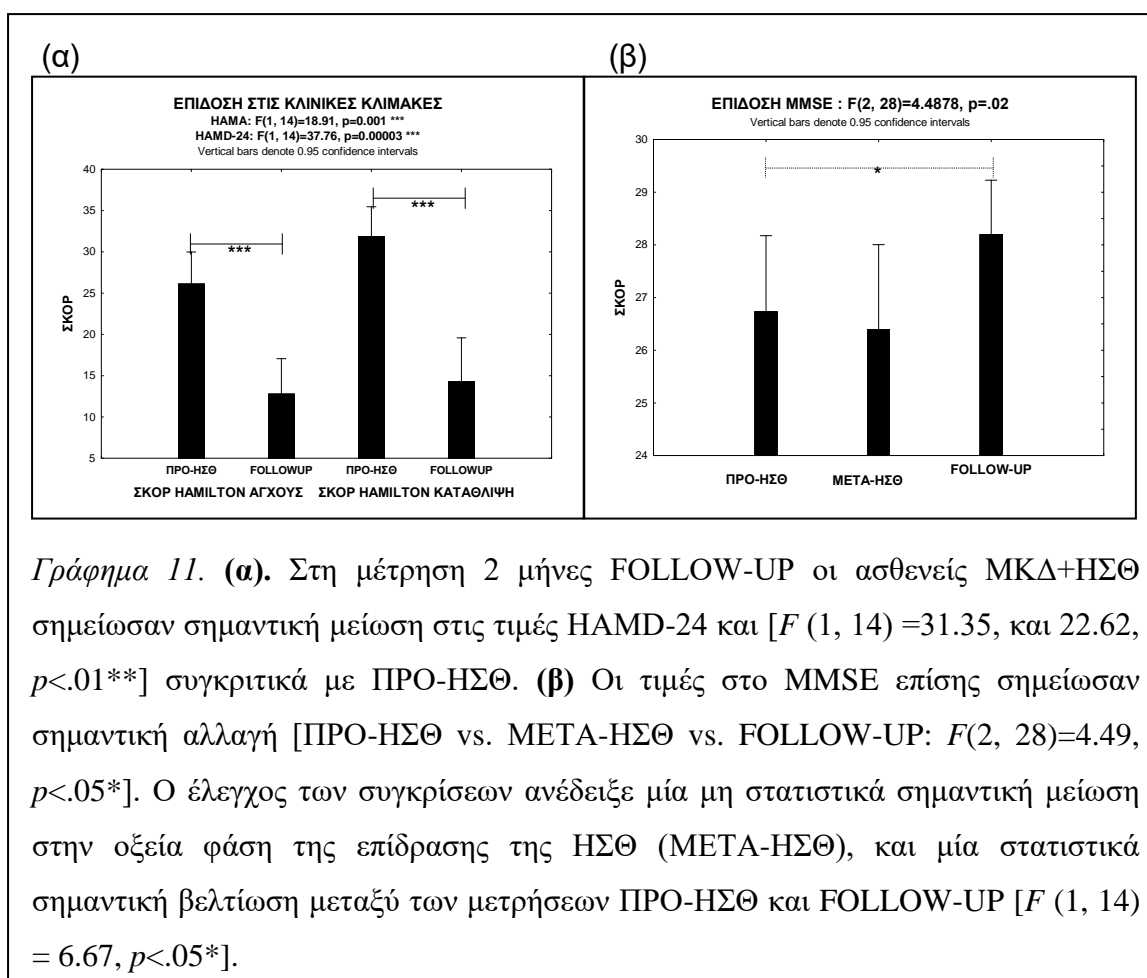
Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και των υγείων Μαρτύρων.

(n=15)	ΜΚΔ+ΗΣΘ (Mean±SD)	ΜΑΡΤΥΡΕΣ (Mean±SD)	ANOVA
(α) Ηλικία (έτη)	48.53 ± 11.17	49.33 ± 11.62	F(1, 28)=0.04, p=0.85
Εκπαίδευση (έτη)	11.53 ± 3.94	12.00 ± 4.14	F(1, 28)=0.10, p=0.75
HAM-D 24	31.93 ± 6.45		
HAM-A	26.13 ± 6.97		
MMSE	26.87 ± 2.72		
(β) Ηλικία έναρξης νόσου (έτη)	32.47 ± 9.28		
Διάρκεια νόσου (έτη)	16.13 ± 8.98		
Αριθμός Επεισοδίων	4.87 ± 2.62		
Αριθμός νοσηλειών	3.27 ± 1.67		
Κληρονομικότητα	33.33%		
(γ) SSRIs	33.33%		
SNRIs	66.67%		
Ταρικυκλικά	40.00%		
Λίθιο	6.67%		
Αντισπασμωδικά	26.67%		
Βενζοδιαζεπίνες	60.00%		
Αντιψυχωσικά	80.00%		

Σημ. ΜΚΔ: Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή; MMSE: Mini Mental State Examination; HAM-D-24: Hamilton depression rating scale (24-item); HAMA: Hamilton anxiety rating scale.

Αναλύσεις Εντός Υποκειμένου

Κλινικά δεδομένα: Οι αναλύσεις διασποράς με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (σύγκριση τιμών εισαγωγής και follow-up) για τις κλίμακες HAMD-24 και HAMA έδειξαν τα εξής: υπήρξαν στατιστικά σημαντικές μειώσεις και στις δύο κλίμακες στη μέτρηση FOLLOW-UP σε σύγκριση με τη μέτρηση ΠΡΟ-ΗΣΘ [$F(1, 14) = 31.35, p < 0.01^{**}$ και $F(1,14) = 22.62, p < 0.01^{**}$, αντίστοιχα]. Σαν συνέπεια οι τιμές κατάθλιψης και άγχους προσέγγισαν το φάσμα του φυσιολογικού (HAMD-24 = 7-16, καθόλου έως ήπια κατάθλιψη, HAMA = <17, καθόλου έως ήπιο άγχος: γράφημα 11α).



Επίσης υπήρξε στατιστικά σημαντική αλλαγή στις τιμές MMSE κατά την περίοδο των τριών αξιολογήσεων [ΠΡΟ-ΗΣΘ vs. ΜΕΤΑ-ΗΣΘ vs. FOLLOW-UP: $F(2, 28) = 4.49, p < 0.05^*$]. Ο έλεγχος των επί μέρους συγκρίσεων έδειξε μία μη σημαντική μείωση κατά την οξεία φάση (ΜΕΤΑ-ΗΣΘ), ενώ υπήρξε στατιστικά σημαντική βελτίωση μεταξύ των μετρήσεων ΠΡΟ-ΗΣΘ και FOLLOW-UP [$F(1, 14) = 6.67, p < 0.05^*$, γράφημα 11β]. Αυτή η βελτίωση στη σφαιρική νοητική λειτουργία 2 μήνες μετά την ολοκλήρωση των συνεδριών ΗΣΘ φαίνεται συνδεδεμένη με την ύφεση της ΜΚΔ.

Νευροψυχολογικά δεδομένα: Τα αποτελέσματα των αναλύσεων διασποράς με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ή εναλλακτικά των μη παραμετρικών αναλύσεων (Friedman ANOVAs) και οι επί μέρους συγκρίσεις σε περιπτώσεις σημαντικών διαφορών περιγράφονται αναλυτικά στον πίνακα 7 για όλους τους δείκτες των πέντε νευροψυχολογικών δοκιμασιών CANTAB.

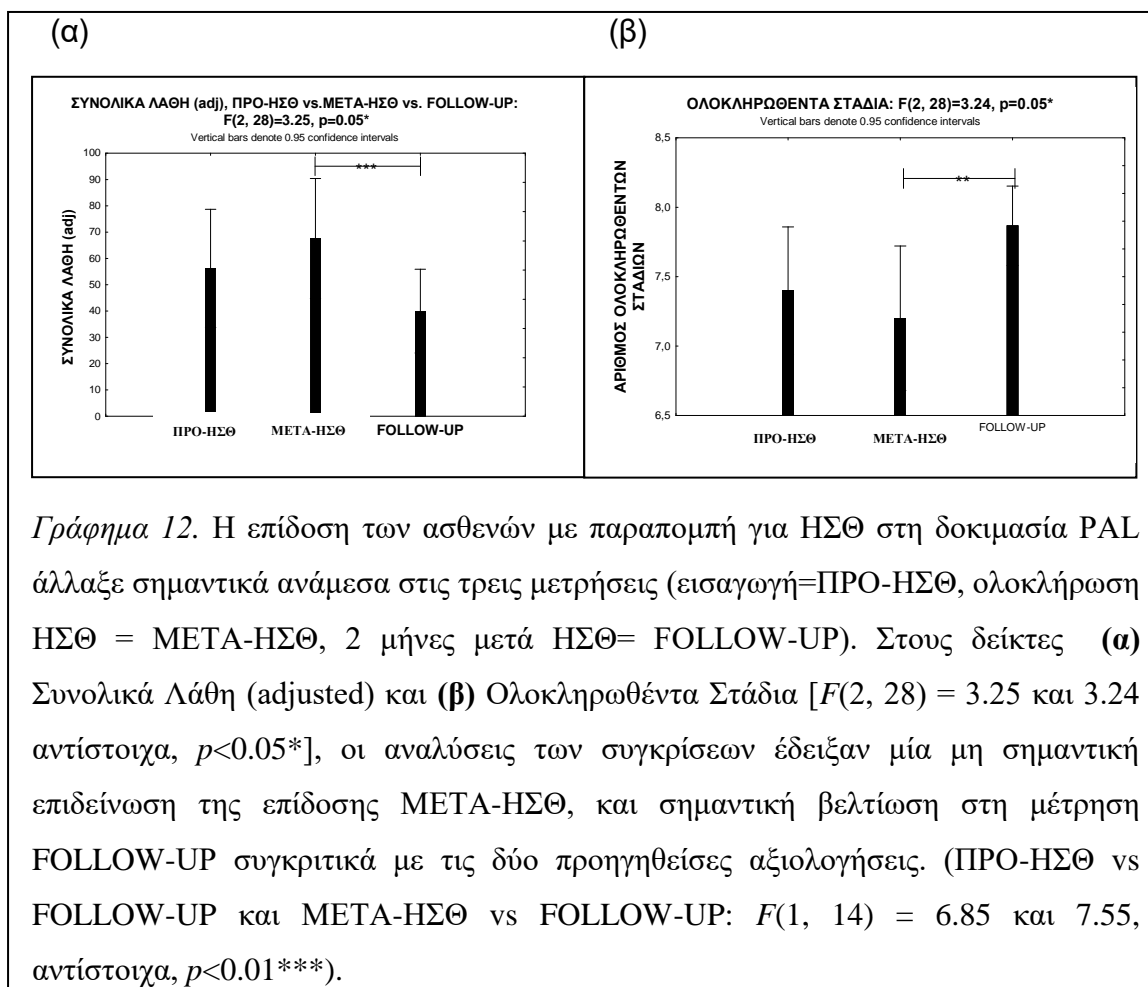
Πίνακας 7.

Σύγκριση επίδοσης ασθενών με ΜΚΔ και παραπομπή για ΗΣΘ κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο (ΠΡΟ-ΗΣΘ), στη λήξη της ΗΣΘ (ΜΕΤΑ-ΗΣΘ) και 2 μήνες μετά (FOL).

Δείκτες CANTAB	Repeated Measures ANOVA	ΣΥΓΚΡΙΣΕΙΣ	DF	F	p
1. MOT					
Μέσος Χρόνος Σωστών Απαντήσεων (msec)	F(2, 28)=1.93, p=0.17				
Λάθη	F(2, 28)=0.06, p=0.94				
2. PAL					
Συνολικά Λάθη (adj)	F(2, 28)=3.25, p=0.05 *	ΠΡΟ-ΗΣΘ vs ΜΕΤΑ-ΗΣΘ ΠΡΟ-ΗΣΘ vs FOL ΜΕΤΑ-ΗΣΘ vs FOL	1, 14	0.90 1.92 10.16	0.36 0.19 0.007*
Συνολικά Λάθη (adj) – 6 σχήματα	F(2, 28)=3.66, p=0.04 *	ΠΡΟ-+ ΜΕΤΑ-ΗΣΘ vs FOL ΠΡΟ-ΗΣΘ vs ΜΕΤΑ-ΗΣΘ ΠΡΟ-ΗΣΘ vs FOL	1, 14	6.85 0.97 2.64	0.02* 0.34 0.13
Συνολικά Λάθη (adj) – 8 σχήματα	F(2, 28)=3.44, p=0.05 *	ΜΕΤΑ-ΗΣΘ vs FOL ΠΡΟ-+ ΜΕΤΑ-ΗΣΘ vs FOL ΠΡΟ-ΗΣΘ vs ΜΕΤΑ-ΗΣΘ	1, 14	10.85 11.06 0.81	0.005* 0.005* 0.38
Ολοκληρωθέντα Στάδια	F(2, 28)=3.24, p=0.05 *	ΠΡΟ-ΗΣΘ vs FOL ΜΕΤΑ-ΗΣΘ vs FOL ΠΡΟ-+ ΜΕΤΑ-ΗΣΘ vs FOL	1, 14	2.10 11.07 6.72	0.17 0.005* 0.02*
Συνολικές Δοκιμασίες (adj)	F(2, 28)=1.65, p=0.21	ΠΡΟ-ΗΣΘ vs ΜΕΤΑ-ΗΣΘ		0.46	0.51
Σκορ Μνήμης 1 ^{ης} Δοκιμασίας	F(2, 28)=0.28, p=0.76	ΠΡΟ-ΗΣΘ vs FOL ΜΕΤΑ-ΗΣΘ vs FOL ΠΡΟ-+ ΜΕΤΑ-ΗΣΘ vs FOL	1, 14	2.91 8.24 7.55	0.11 0.01* 0.02*
3. SRM					
% Σωστών Απαντήσεων	F(2, 28)=2.44, p=0.11				
Μέσος Χρόνος Σωστών Απαντήσεων	F(2, 28)=0.50, p=0.61				
4. IED					
Συνολικά Λάθη (adj)	F(2, 28)=0.386, p=0.68				
Συνολικές Δοκιμασίες (adj)	F(2, 28)=0.45, p=0.64				
Ολοκληρωθέντα Στάδια	F(2, 28)=0.05, p=0.95				
Λάθη ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ (Στάδιο 1 μόνο)	F(2, 28)=0.44, p=0.65				
Λάθη ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΕΩΝ (Στάδια 1,3,4)	F(2, 28)=0.62, p=0.55				
Λάθη ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗΣ (Στάδιο 2 μόνο)	F(2, 28)=1.86, p=0.17				
Λάθη ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗΣ (Στάδια 2,5,7,9)	F(2, 28)=0.19, p=0.82				
Λάθη ΜΕΤΑΤΟΠ. ΕΝΤΟΣ (ID)	F(2, 28)=0.91, p=0.42				
Λάθη ΜΕΤΑΤΟΠ. ΕΚΤΟΣ (ED)	F(2, 28)=0.44, p=0.65				
5. SOC					
Προβλήματα Λυμένα με Ελάχιστες Κινήσεις (Συνολικά)	F(2, 28)=3.77, p=0.04 *	ΠΡΟ-ΗΣΘ vs ΜΕΤΑ-ΗΣΘ ΠΡΟ-ΗΣΘ vs FOL ΜΕΤΑ-ΗΣΘ vs FOL	1, 14	3.55 1.00 4.50	0.08 0.34 0.05*
Προβλήματα Λυμένα με Ελάχιστες Κινήσεις (2)	F(2, 28)=2.63, p=0.09				
Προβλήματα Λυμένα με Ελάχιστες Κινήσεις (3)	F(2, 28)=9.49, p=0.001 ***	ΠΡΟ-ΗΣΘ vs ΜΕΤΑ-ΗΣΘ ΠΡΟ-ΗΣΘ vs FOL ΜΕΤΑ-ΗΣΘ vs FOL	1, 14	9.95 16.29 0.65	0.01** 0.001*** 0.43
Προβλήματα Λυμένα με Ελάχιστες Κινήσεις (4)	F(2, 28)=2.73, p=0.08				
Προβλήματα Λυμένα με Ελάχιστες Κινήσεις (5)	F(2, 28)=1.74, p=0.20				
SOC Εγκαταλείψεις	Friedman ANOVA Chi (N=15, df=2)=6.50 p=0.04				

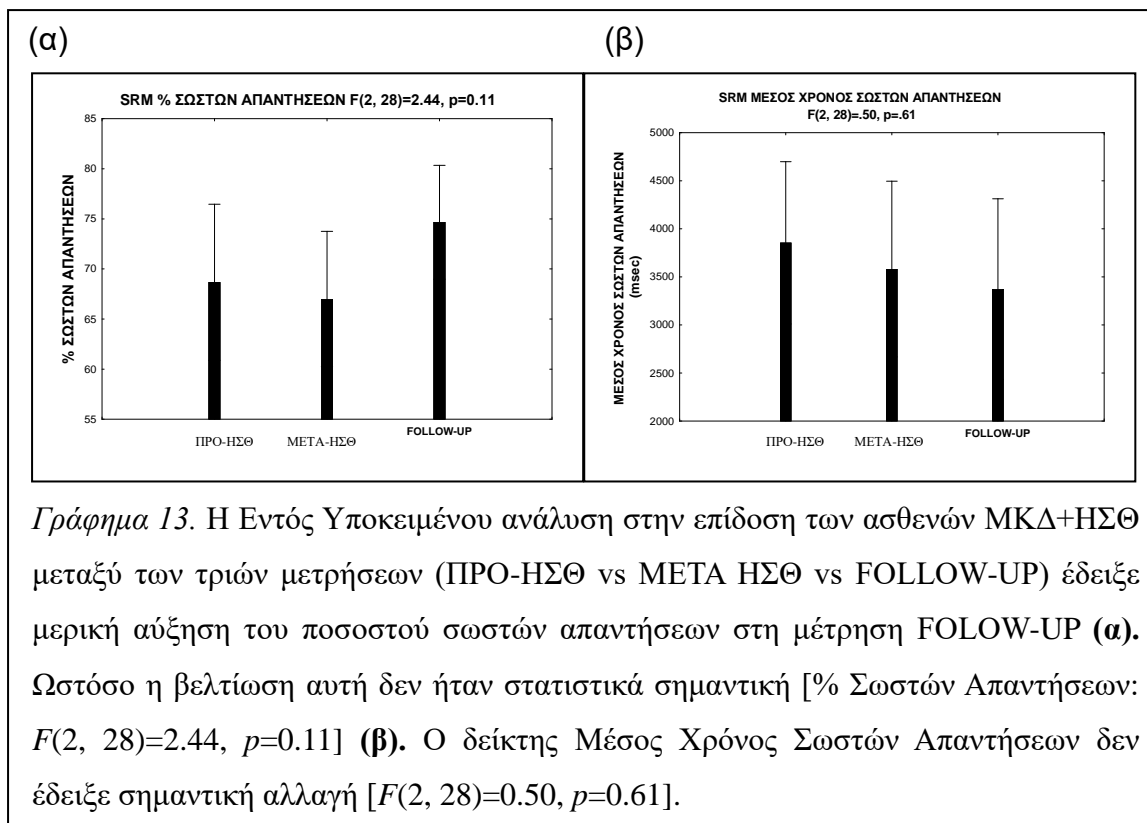
1.MOT: Δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές της επίδοσης των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ στη δοκιμασία MOT ανάμεσα στις τρεις αξιολογήσεις [Μέσος χρόνος και Λάθη, $F(2,28) = 1.93$ και 0.06 , $p=.17$ και $.94$ αντίστοιχα: πίνακας 7-1].

2. PAL: Τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης της διατριβής έδειξαν ότι οι ασθενείς ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ εμφάνιζαν σημαντικά ελλείμματα σε όλους τους δείκτες της δοκιμασίας PAL, ενώ οι εξομοιωμένοι ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ δε διέφεραν σημαντικά από τους Μάρτυρες. Παράλληλα, οι υποψήφιοι ΗΣΘ δε διέφεραν και από τους ασθενείς ΜΚΔ χωρίς ένδειξη ΗΣΘ σε κανέναν δείκτη του PAL. Επομένως τα αποτελέσματα συνολικά έδειξαν ένα ήπιο, μη σημαντικό έλλειμμα των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ πριν την έναρξη της θεραπείας, όταν η κατάθλιψη βρισκόταν σε υψηλά επίπεδα.



Παρά το ήπιο αρχικό έλλειμμα, στην παρούσα ανάλυση οι ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στους περισσότερους δείκτες του PAL μεταξύ των τριών μετρήσεων (ΠΡΟ-ΗΣΘ vs. ΜΕΤΑ-ΗΣΘ vs. FOLLOW-UP). Οι γενικοί δείκτες Συνολικών Λαθών (adj), και Λαθών στα δύο απαιτητικότερα στάδια του PAL έδειξαν σημαντική αλλαγή [$F(2, 28)=3.25, p\leq 0.05^*$, $F(2, 28)=3.66, p<0.05$, $F(2, 28)=3.44, p\leq 0.05^*$ αντίστοιχα]. Σε όλες τις περιπτώσεις, οι πολλαπλές συγκρίσεις (πίνακας 7-2) αποκάλυψαν μία μικρή, μη σημαντική αύξηση λαθών στην οξεία φάση ΜΕΤΑ-ΗΣΘ συγκριτικά με την αρχική μέτρηση ΠΡΟ-ΗΣΘ. Ακολούθησε μια σημαντική μείωση λαθών στη φάση FOLLOW-UP σε σύγκριση με τις δύο άλλες μετρήσεις (γράφημα 12α). Επίσης, οι ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ ολοκλήρωσαν σημαντικά περισσότερα στάδια PAL στη μέτρηση FOLLOW-UP συγκριτικά με τις δύο άλλες μετρήσεις [$F(2, 28)=3.24, p\leq 0.05^*$, συγκρίσεις πίνακας 7-2, γράφημα 12β]. Ωστόσο, οι γενικοί δείκτες Συνολικές Δοκιμασίες (adj) και Σκορ Μνήμης 1ης Δοκιμασίας δεν απέδωσαν σημαντική αλλαγή στην επίδοση μεταξύ των τριών μετρήσεων [$F(2, 28)=1.65, p=0.21$, $F(2, 28)=0.28, p=0.76$ (πίνακας 7-2)].

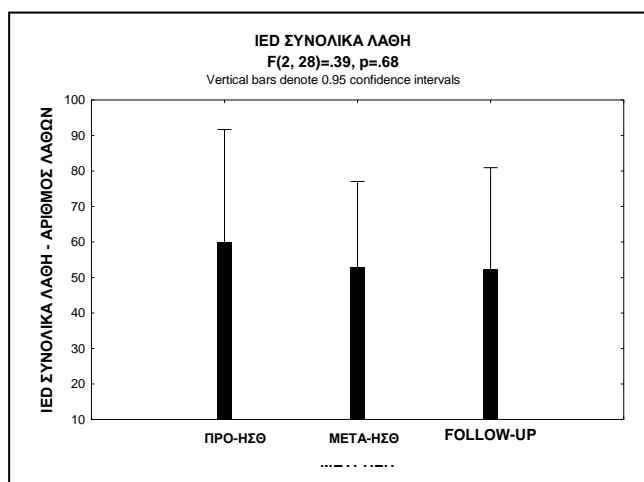
3. SRM: Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας SRM στη μελέτη 1 ήταν στην ίδια κατεύθυνση με τα αποτελέσματα της δοκιμασίας PAL: κατά την εισαγωγή η επίδοση των ασθενών ΜΚΔ με παραπομπή για ΗΣΘ κυμάνθηκε μεταξύ της επίδοσης των εξομοιωμένων Μαρτύρων και των ασθενών ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ, οι οποίοι ήταν σημαντικά χειρότεροι από τους Μάρτυρες. Η παρούσα εντός υποκειμένου ανάλυση της επίδοσης των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ μεταξύ των τριών μετρήσεων δεν έδειξε σημαντική επιδείνωση της επίδοσης στην οξεία φάση ΜΕΤΑ-ΗΣΘ. Υπήρξε μία αύξηση σωστών απαντήσεων στη μέτρηση FOLLOW-UP, ωστόσο, όπως φαίνεται στο γράφημα 13, η βελτίωση δεν ήταν στατιστικά σημαντική [% Σωστών Απαντήσεων: ($F(2, 28)=2.44, p=0.11$; Μέσος Χρόνος Σωστών Απαντήσεων: $F(2, 28)=0.50, p=0.61$; πίνακας 7-3].



4. IED: Στην Μελέτη 1 της διατριβής όλοι οι γενικοί δείκτες της δοκιμασίας IED ανέδειξαν συστηματικά ελλειμματική επίδοση της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ, ενώ αντίθετα η ομάδα ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ δε διέφερε από τους Μάρτυρες. Αυτό ήταν το αντίστροφο μοτίβο από εκείνο που αναδείχθηκε στις δοκιμασίες PAL και SRM. Στις επί μέρους μετρήσεις η ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ δε διαφοροποιήθηκε από τις άλλες δύο ομάδες στη μάθηση και αντιστροφή διαφοροποιήσεων. Το έλλειμμα, το οποίο προσέγγισε αλλά δεν έφτασε στατιστική σημαντικότητα, εντοπίστηκε στις φάσεις μετατόπισης της προσοχής Εντός και Εκτός πληροφοριακής διάστασης. Αυτό υποδηλώνει ελλειμματική ευελιξία της προσοχής.

Παρά το αρχικό έλλειμμα, η παρούσα Εντός Υποκειμένου ανάλυση δεν έδειξε βελτίωση της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ σε κανέναν από τους γενικούς δείκτες της δοκιμασίας IED [όλες οι αναλύσεις διακύμανσης επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (Repeated Measures ANOVA's) $F(2, 28) > 0.05 < 0.91, p > 0.17$ (πίνακας 7-4). Το γράφημα 14 παραθέτει το δείκτη Συνολικά Λάθη ως παράδειγμα της σταθερής επίδοσης των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ στη δοκιμασία IED μεταξύ των τριών μετρήσεων. Συνοπτικά το έλλειμμα της ομάδας των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ σε σύγκριση με τις

ομάδες ΜΚΔ και Μάρτυρες στη δοκιμασία IED δεν ανατάχθηκε μετά την κλινικά αποτελεσματική ΗΣΘ, παρά τη σημαντική βελτίωση που απέφερε η θεραπεία αυτή στις κλίμακες HAMD-24, HAMA και MMSE, αλλά και στη δοκιμασία PAL.

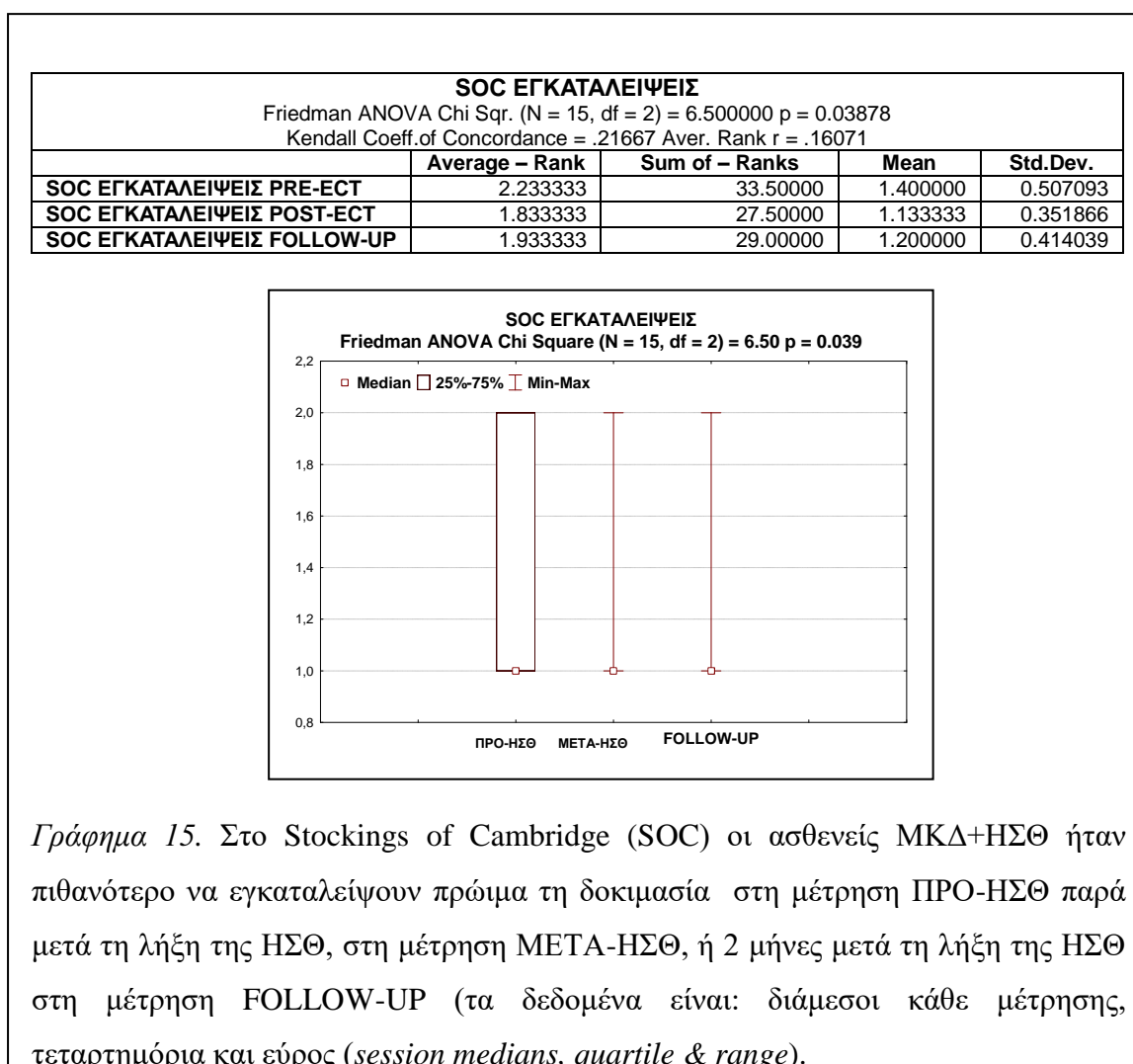


Γράφημα 14. Ο δείκτης IED Συνολικά Λάθη αποτελεί παράδειγμα της απουσίας οποιασδήποτε επίδρασης της ΗΣΘ σε όλους τους δείκτες της δοκιμασίας IED. Η ελλειμματική επίδοση των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ στη δοκιμασία αυτή συγκριτικά με ασθενείς ΜΚΔ και Μάρτυρες κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο δε βελτιώθηκε με κανέναν τρόπο στη μετά 2 μήνες μέτρηση FOLLOW-UP [$F(2,28)=0.39, p=0.68$], παρά την ευεργετική επίδραση της ΗΣΘ όπως παρατηρήθηκε από τις κλίμακες HAMD-24, HAMA, MMSE και από τη δοκιμασία PAL.

Με δεδομένη την ελλειμματική επίδοση των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ κατά την πρώτη μέτρηση, το επιμέμον έλλειμμα IED δε μπορεί να αποδοθεί σε φαινόμενο οροφής (*ceiling effect*) που να καλύπτει τυχόν βελτίωση των ΜΚΔ+ΗΣΘ στη δοκιμασία IED μεταξύ των τριών μετρήσεων. Αξίζει να σημειωθεί ότι η απουσία βελτίωσης παρατηρήθηκε παρά την εξάσκηση στο IED που είχαν οι συμμετέχοντες λόγω επανάληψης της δοκιμασίας τρεις φορές.

5. SOC: Η μελέτη 1 έδειξε ότι, κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, οι ασθενείς ΜΚΔ με παραπομπή ΗΣΘ σημείωσαν σημαντικά χειρότερη επίδοση από τους ασθενείς ΜΚΔ και τους Μάρτυρες στη δοκιμασία SOC. Σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών εγκατέλειψαν ή απέτυχαν στο SOC σε πρώιμα στάδια, λύνοντας σημαντικά λιγότερα προβλήματα με τις ελάχιστες κινήσεις. Ωστόσο, παρότι μόνο το 60% των

συμμετεχόντων στην ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ ολοκλήρωσαν τη δοκιμασία (τα ανολοκλήρωτα στάδια έλαβαν τιμή 0), οι υπόλοιποι ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ είχαν επίδοση συγκρίσιμη με τις άλλες δύο ομάδες στα αργότερα, δυσκολότερα στάδια του SOC. Αυτό δείχνει ότι οι ΜΚΔ+ΗΣΘ που δεν εγκατέλειψαν ήταν εξίσου ικανοί με τους συμμετέχοντες των άλλων δύο ομάδων να αντιμετωπίσουν τα τελικά στάδια της δοκιμασίας. Συνεπώς φαίνεται ότι το έλλειμμα στο SOC δεν αντανακλά καθαυτού επιτελική δυσλειτουργία, αλλά υπερβολική ευαισθησία στην αρνητική ανατροφοδότηση στην ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ.



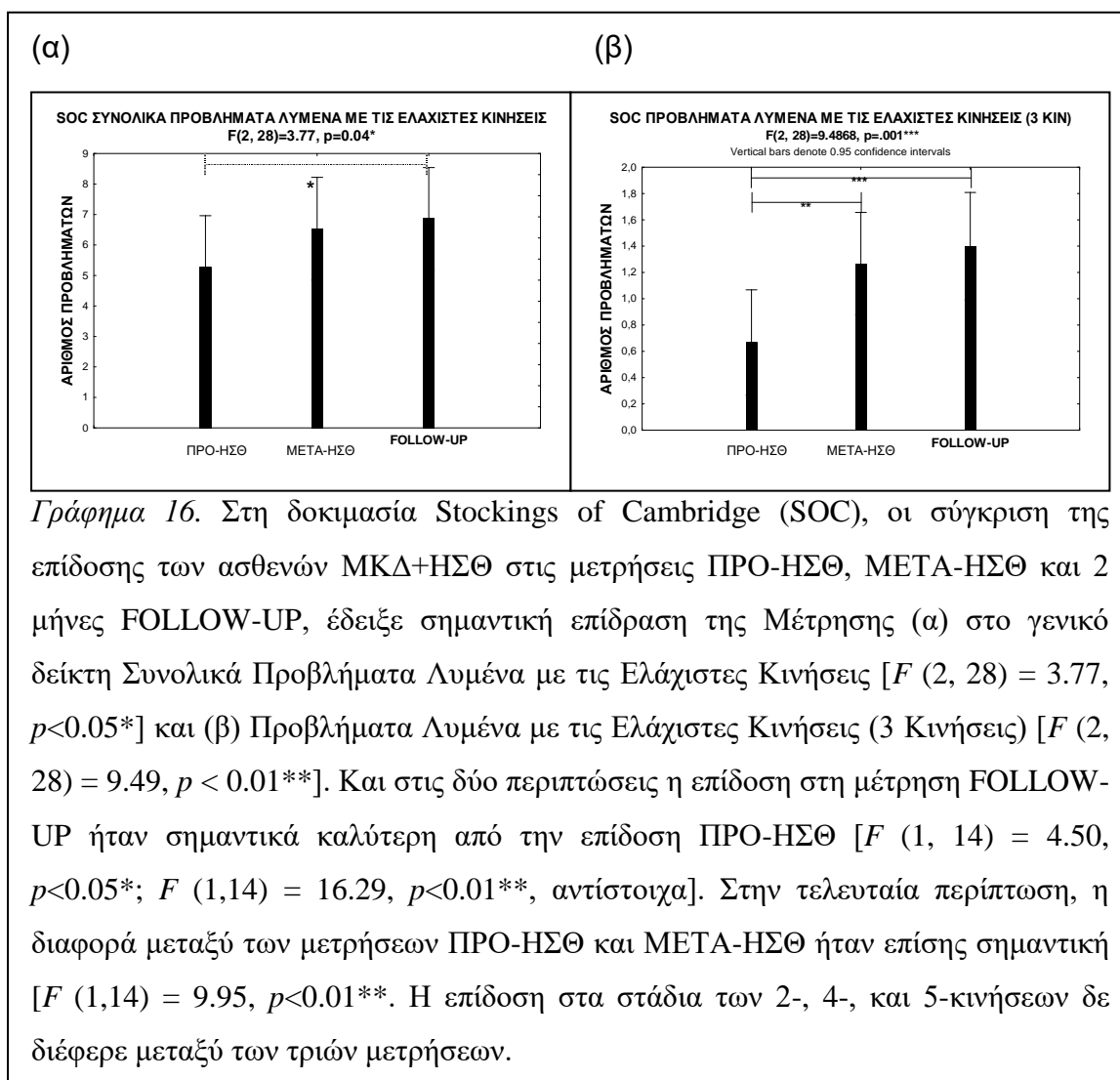
Στην παρούσα Εντός Υποκειμένου ανάλυση, ο αριθμός των εγκαταλείψεων στη δοκιμασία SOC συγκρίθηκε μεταξύ των τριών μετρήσεων με ανάλυση διακύμανσης πολλαπλών εξαρτημένων δειγμάτων κατά Friedman (*Friedman ANOVA for multiple dependent samples*). Η ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές

[ANOVA Chi Square ($N = 15$, $df = 2$) = 6.50, $p < 0.05^*$; ο δείκτης Kendall's Coefficient of Concordance (0.217) επίσης έδειξε χαμηλή συσχέτιση μεταξύ των τριών μετρήσεων]. Το γράφημα 15 απεικονίζει ότι οι ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ ήταν πιθανότερο να εγκαταλείψουν πρώιμα τη δοκιμασία SOC στην ΠΡΟ-ΗΣΘ μέτρηση συγκριτικά με τις μετρήσεις ΜΕΤΑ-ΗΣΘ ή FOLLOW-UP. Αυτό δείχνει ότι η επαναλαμβανόμενη εξάσκηση στο SOC αναχάιτισε την τάση πρώιμης εγκατάλειψης στην πρώτη εμφάνιση δυσκολίας στη δοκιμασία.

Ο γενικός δείκτης SOC Προβλήματα Λυμένα με τις Ελάχιστες Κινήσεις έδειξε σημαντική αλλαγή μεταξύ των τριών αξιολογήσεων [$F(2, 28) = 3.77$, $p < 0.05^*$; γράφημα. 16α]. Η ανάλυση των επί μέρους συγκρίσεων ανέδειξε σημαντική βελτίωση μεταξύ της μέτρησης ΠΡΟ-ΗΣΘ και FOLLOW-UP [$F(1, 14) = 4.50$, $p < 0.05$].

Ο δείκτης SOC Προβλήματα Λυμένα με τις Ελάχιστες Κινήσεις (3 κινήσεις) επίσης εμφάνισε σημαντική αλλαγή μεταξύ των αξιολογήσεων [$F(2, 28) = 9.49$, $p < 0.01^{**}$; γράφημα. 16β]. Η ανάλυση των επί μέρους συγκρίσεων ανέδειξε σημαντική βελτίωση μεταξύ των μετρήσεων ΠΡΟ-ΗΣΘ και ΜΕΤΑ-ΗΣΘ [$F(1, 14) = 9.95$, $p = 0.01^{**}$] αλλά και μεταξύ των μετρήσεων ΠΡΟ-ΗΣΘ και FOLLOW-UP [$F(1, 14) = 16.29$, $p < 0.001^{***}$]. Η επίδοση στα στάδια των 2-, 4- και 5-κινήσεων δε διέφερε μεταξύ των μετρήσεων.

Πρέπει να σημειωθεί ότι οι διαφορές δείχνουν βελτίωση στη ΜΕΤΑ-ΗΣΘ μέτρηση (γράφημα 16), φάση στην οποία όλοι οι άλλοι δείκτες (και το MMSE) εμφάνισαν μία μικρή επιδείνωση σε σύγκριση με την ΠΡΟ-ΗΣΘ μέτρηση. Αυτό ευθυγραμμίζεται με το επιχείρημα της 1^{ης} μελέτης ότι το έλλειμμα της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ που παρατηρήθηκε στο SOC δεν αντανακλά γνήσια επιτελική δυσλειτουργία, αλλά μάλλον οφείλεται σε αυξημένη ευαισθησία στην αρνητική ανατροφοδότηση σε αυτή την ομάδα ασθενών ΜΚΔ.



Αναλύσεις Μεταξύ Υποκειμένων:

Η επίδοση των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ στις δοκιμασίες CANTAB συγκρίθηκε με εκείνη μιας ομάδας υγιών μη ψυχιατρικών εθελοντριών, εξομοιωμένων ως προς δημογραφικά στοιχεία. Ο σκοπός της ανάλυσης αυτής ήταν η ταυτοποίηση υπολειμματικών νοητικών ελλειμμάτων στις ασθενείς ενώ έχει επιτευχθεί ύφεση της ΜΚΔ 2 μήνες μετά την ολοκλήρωση της ΗΣΘ.

Δημογραφικά Χαρακτηριστικά του δείγματος: Το δείγμα περιλάμβανε 15 ασθενείς ΜΚΔ με παραπομπή ΗΣΘ (ΜΚΔ + ΗΣΘ), και 15 υγιείς μάρτυρες (Μάρτυρες), όλες γυναίκες. Οι ασθενείς ΜΚΔ + ΗΣΘ είχαν μέσο όρο ηλικίας $48.53 \pm$

11.17 έτη και μέσο χρόνο εκπαίδευσης 11.47 ± 4.03 έτη. Οι Μάρτυρες είχαν μέσο όρο ηλικίας 49.33 ± 11.62 έτη και μέσο χρόνο εκπαίδευσης 12.00 ± 4.14 έτη. Μονοπαραγοντικές αναλύσεις διασποράς κατέδειξαν ότι οι δύο ομάδες δε διέφεραν σε ηλικία ή έτη εκπαίδευσης [$F(1, 28)=0.04, p=0.85; F(1, 28)=0.10, p=0.75$ αντίστοιχα].

Νευροψυχολογικά δεδομένα: Τα αποτελέσματα των αναλύσεων διασποράς που συνέκριναν τις ομάδες ΜΚΔ+ΗΣΘ κατά τη μέτρηση Follow-up με τους ΜΑΡΤΥΡΕΣ παρατίθενται για όλους τους δείκτες των πέντε νευροψυχολογικών δοκιμασιών CANTAB που χρησιμοποιήθηκαν στον πίνακα 8.

Πίνακας 8.

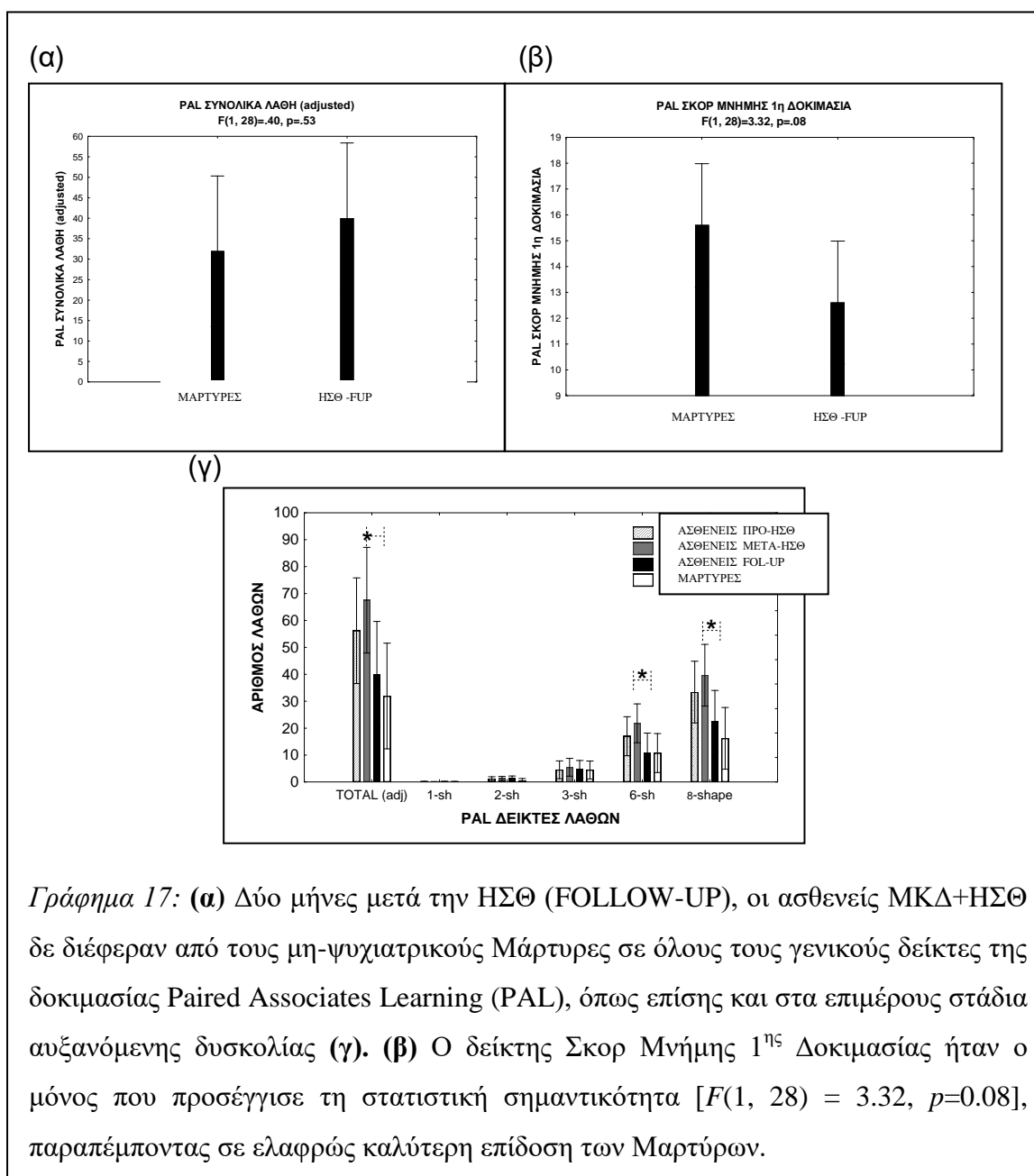
Σύγκριση επίδοσης ασθενών με ΜΚΔ με παραπομπή για ΗΣΘ και Εξομοιωμένων μη ψυχιατρικών Μαρτύρων σε δοκιμασίες CANTAB 2 μήνες μετά τη λήξη της ΗΣΘ.

Δοκιμασία CANTAB	1-WAY ANOVA
1. MOT (NS)	
MOT Μέσος Χρόνος	F (1, 28) = 0.32, p=0.58 NS
MOT Λάθη	F(1, 28) = 1.84, p=0.19
2. PAL (NS)	
Συνολικά Λάθη (adjusted)	F(1, 28)=0.40, p=0.53
Συνολικές Δοκιμασίες (adjusted)	F(1, 28)=2.00, p=0.17
Ολοκληρωθέντα Στάδια	F(1, 28)=0.56, p=0.46
Σκορ Μνήμης 1 ^{ης} Δοκιμασίας	F(1, 28)=3.3204, p=0.08
3. SRM (NS)	
% Σωστών Απαντήσεων	F(1, 28)=0.29, p=0.60
Μέσος Χρόνος Σωστών Απαντήσεων	F(1, 28)=1.89, p=0.18
4. IED (*)	
Συνολικά Λάθη (adjusted)	F(1, 28)=4.65, p<0.05 *
Συνολικές Δοκιμασίες (adjusted)	F(1, 28)=4.96, p<0.05 *
Ολοκληρωθέντα Στάδια	F(1, 28)=5.42, p<0.05 *
Λάθη ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΕΝΤΟΣ/ΕΚΤΟΣ (Stages 6+8)	F(1, 28)=3.33, p=0.08
5. SOC (NS)	
Προβλήματα Λυμένα με τα Ελάχιστες Κινήσεις	F(1, 28)=0.50, p=0.47
Mann-Whitney U Test	
SOC Εγκαταλείψεις	Z-adj = -1.795, N=15, 15, 2*1 sided p=0.37

Σημ. ΗΣΘ: Ηλεκτροσπασμοθεραπεία; Μάρτυρες: μη ψυχιατρική ομάδα εθελοντριών εξομοιωμένων σε φύλο, ηλικία και εκπαίδευση με τις ασθενείς; NS: μη στατιστικά σημαντικό; *: στατιστικά σημαντικό.

1. MOT: Η ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ δε διέφερε από την ομάδα ΜΑΡΤΥΡΕΣ στους δείκτες MOT [$F(1, 28)$ Μέσος Χρόνος $p= 0.32$; Λάθη $p= 1.84$].

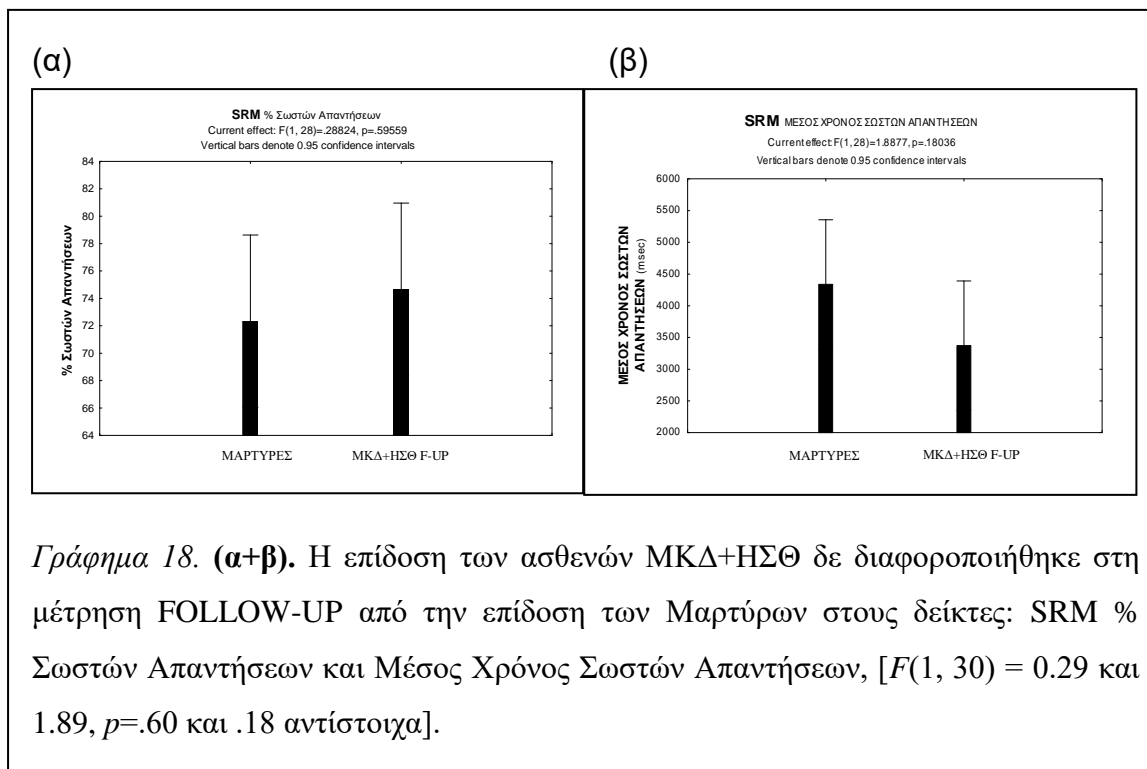
2. PAL: Στην Εντός Υποκειμένου ανάλυση, η ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ σημείωσε στατιστικά σημαντική βελτίωση στους περισσότερους δείκτες της δοκιμασίας PAL στη μέτρηση FOLLOW-UP σε σύγκριση με τις μετρήσεις ΠΡΟ- και ΜΕΤΑ-ΗΣΘ.



Η παρούσα ανάλυση έδειξε ότι, στη φάση Follow-Up η επίδοση των ΜΚΔ+ΗΣΘ δε διέφερε από αυτή των Μαρτύρων σε όλους τους δείκτες PAL (Ολοκληρωθέντα Στάδια, Συνολικά λάθη και Συνολικές Δοκιμασίες (adjusted): όλες οι τιμές $F(1, 28) <$

2.00, $p > .05$; Συνολικά Λάθη στο γράφημα 17 (α). Ο δείκτης Σκορ Μνήμης 1ης Δοκιμασίας αξίζει ιδιαίτερης προσοχής, καθώς δεν έδειξε σημαντική βελτίωση στην Εντός Υποκειμένου ανάλυση (ΠΡΟ-ΗΣΘ vs. ΜΕΤΑ-ΗΣΘ vs. FOLLOW-UP). Στην παρούσα ανάλυση ο δείκτης αυτός έδειξε υπολειμματική επίδοση στην ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ αν και η διαφοροποίηση από τους Μάρτυρες προσέγγισε αλλά δεν έφτασε στατιστική σημαντικότητα [$F(1, 28) = 3.32, p = 0.08$, γράφημα 17 β].

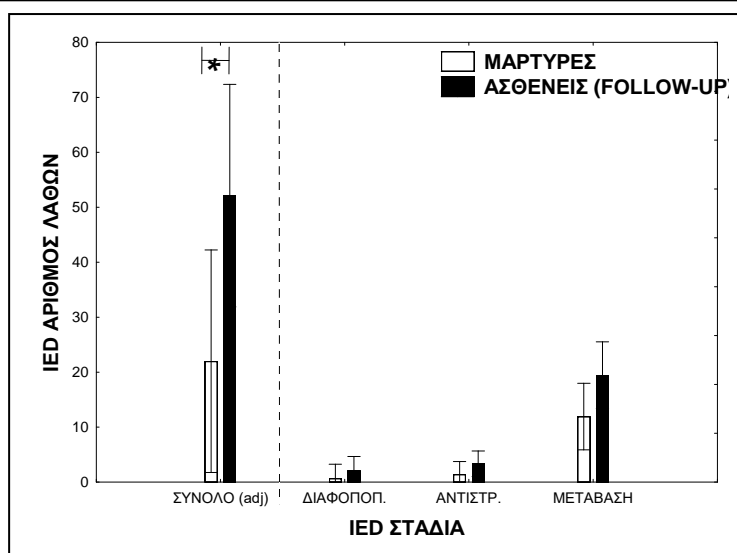
3. SRM: Η Εντός Υποκειμένου σύγκριση της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ (ΠΡΟ-ΗΣΘ και ΜΕΤΑ-ΗΣΘ, FOLLOW-UP) έδειξε ελαφρά (μη σημαντική) βελτίωση στη μέτρηση FOLLOW-UP. Στη φάση αυτή η επίδοση της ΜΚΔ+ΗΣΘ δε διαφοροποιήθηκε από τους Μάρτυρες [% Σωστών Απαντήσεων και Μέσος Χρόνος Σωστών Απαντήσεων: $F(1, 30) = 0.29$ και $1.89, p = .60$ και $.18$ αντίστοιχα].



4. IED: Στη μελέτη 1 η επίδοση της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ήταν σημαντικά ελλειμματική σε σύγκριση με την επίδοση ασθενών ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ και υγιείς Μάρτυρες. Στην ανάλυση Εντός Υποκειμένου η επίδοση μεταξύ των μετρήσεων ΠΡΟ-ΗΣΘ vs. ΜΕΤΑ-ΗΣΘ vs.

FOLLOW-UP δεν έδειξε καμία βελτίωση, παρά τη σημαντική ύφεση της κλινικής συμπτωματολογίας.

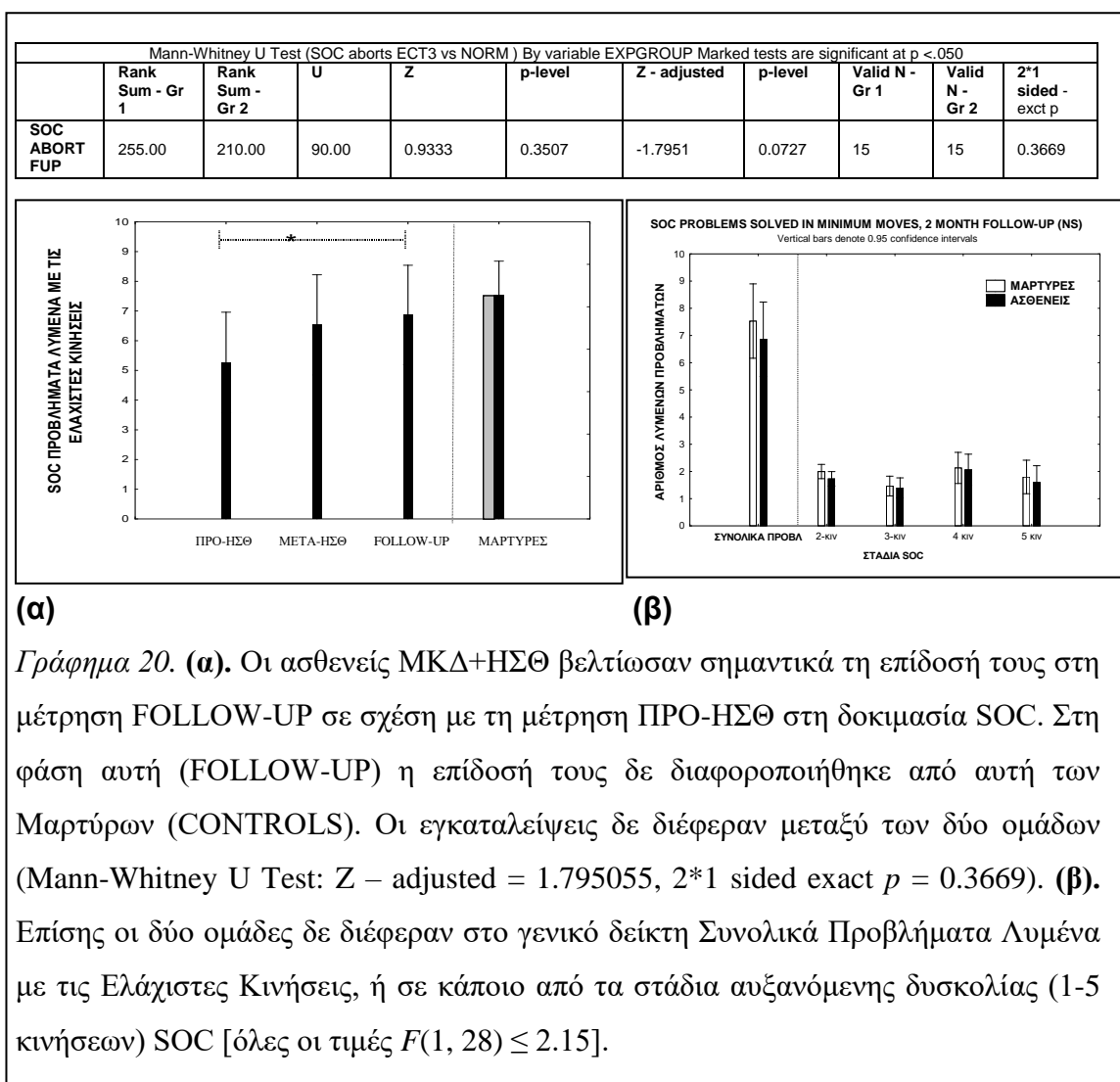
Σε αντιστοιχία με το εύρημα αυτό είναι και η σύγκριση ΜΚΔ+ΗΣΘ (FOLLOW-UP) με τους Μάρτυρες. Οι ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ εμφάνισαν σημαντικό έλλειμμα σε όλους τους γενικούς δείκτες της δοκιμασίας IED [Πίνακας 8-4; Συνολικά Λάθη (adjusted): $F(1, 28) = 4.65, p < 0.05^*$; Συνολικές Δοκιμασίες (adjusted): $F(1, 28) = 4.96, p < 0.05^*$; Ολοκληρωθέντα Στάδια: $F(1, 28) = 5.42, p < 0.05^*$]. Όταν τα λάθη των επί μέρους σταδίων της δοκιμασίας αναλύθηκαν ξεχωριστά δεν προέκυψαν ελλείμματα στη μάθηση και αντιστροφή διαφοροποίησης (IED στάδιο 1: $F(1, 28) = 0.61, p = 0.44, F(1, 28) = 1.44, p = 0.24$ αντίστοιχα).



Γράφημα 19. Δύο μήνες μετά τη λήξη της ΗΣΘ (FOLLOW-UP), η επίδοση της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ στη δοκιμασία Intra-Extra dimensional Shift test (IED) ήταν σημαντικά ελλειμματική συγκριτικά με την επίδοση της ομάδας των Μαρτύρων στο γενικό δείκτη Συνολικά Λάθη (adjusted) [$F(1, 28) = 4.65, p < 0.05^*$]. Όταν τα λάθη εξετάστηκαν στα διαφορετικά επίπεδα της δοκιμασίας, δεν αναδείχθηκαν ελλείμματα στη Μάθηση Απλής Διαφοροποίησης (IED στάδιο 1: $F(1, 28) = 0.61, p = 0.44$) ή στη Μάθηση Αντιστροφής Διαφοροποίησης (IED στάδιο 2: $F(1, 28) = 1.44, p = 0.24$). Διαφορά μεταξύ των ομάδων, που προσέγγισε τη στατιστική σημαντικότητα, παρατηρήθηκε μόνο στα στάδια της Μετάβασης Εντός- και Εκτός-Αντιληπτικής Διάστασης: ID+ED [IED στάδια 6+8: $F(1, 28) = 3.33, p = 0.08$].

Διαφορά μεταξύ των ομάδων, που προσέγγισε τη στατιστική σημαντικότητα, παρατηρήθηκε μόνο στα στάδια της Μετάβασης Εντός- και Εκτός-Αντιληπτικής Διάστασης: ID+ED [IED στάδια 6+8: $F(1, 28) = 3.33, p=0.08$]. Τα στάδια αυτά έχουν συνδεθεί με την ικανότητα νοητικής ευελιξίας.

5. SOC: Στη μελέτη 1 η επίδοση της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο ήταν σημαντικά ελλειμματική σε σύγκριση με την επίδοση ασθενών ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ και υγιείς Μάρτυρες. Όπως προαναφέρθηκε, το έλλειμμα αυτό φαίνεται να αντανακλά αυξημένη ευαισθησία στην αρνητική ανατροφοδότηση.



Τα αποτελέσματα της Εντός Υποκειμένου ανάλυσης των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ ενισχύουν αυτή την υπόθεση. Στην ανάλυση ΠΡΟ-ΗΣΘ vs. ΜΕΤΑ-ΗΣΘ vs. FOLLOW-UP παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ στη μέτρηση ΜΕΤΑ-ΗΣΘ, η οποία διατηρήθηκε και στη μέτρηση FOLLOW-UP.

Στην παρούσα, Μεταξύ Υποκειμένων ανάλυση, η επίδοση των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ ήταν συγκρίσιμη με εκείνη των Μαρτύρων στη Μέτρηση FOLLOW-UP [Γράφημα 20 (α)]. Οι εγκαταλείψεις δε διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων (Mann-Whitney U Test: $Z - \text{adjusted} = 1.795055$, $2*1 \text{ sided exact } p = 0.3669$). Επίσης, οι δύο ομάδες δε διέφεραν στο γενικό ή τους ειδικούς δείκτες Προβλήματα Λυμένα με τις Ελάχιστες Κινήσεις [όλες οι τιμές $F(1, 28) \leq 2.15$; Γράφημα 20 (β)].

Συζήτηση

Ο σκοπός αυτής της μελέτης επαναλαμβανομένων μετρήσεων ήταν διττός. Πρώτον, να διερευνήσει αν το επιτελικό έλλειμμα που ανιχνεύθηκε σε ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, και το οποίο διαφοροποίησε την ομάδα αυτή από ασθενείς ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ (Tsaltas και συν. 2011), εμμένει μετά την ύφεση των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Η υπόθεσή μας ήταν ότι, αν το έλλειμμα επιδιάρκει της κατάθλιψης στο συγκεκριμένο δείγμα φαρμακοανθεκτικών ασθενών ΜΚΔ, τότε μπορεί να αποτελεί διαθεσικό νευροψυχολογικό χαρακτηριστικό φαρμακοανθεκτικότητας της ΜΚΔ. Ο δεύτερος στόχος της μελέτης ήταν να διερευνήσει αν η ΗΣΘ οξέος έχει αρνητικές παρενέργειες στη νοητική λειτουργία και επιπλέον, εάν αυτές είναι παροδικές ή επιμένουσες.

Χαρακτηριστικά των ασθενών ΜΚΔ και παραπομπή ΗΣΘ: Σχετικά με τα χαρακτηριστικά του δείγματος ΜΚΔ+ΗΣΘ αξίζει να σημειωθούν ορισμένα στοιχεία. Πρώτο, η μέση ηλικία ήταν σχετικά χαμηλή, επομένως αναμενόταν ότι η επίδραση της ΜΚΔ στη νοητική λειτουργικότητα θα ήταν ηπιότερη από αυτή που παρατηρείται σε μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες (Christensen και συν., 1997, Porter και συν., 2007). Το στοιχείο αυτό αναμένεται να διευκολύνει την ανίχνευση βελτιώσεων της νοητικής λειτουργίας σαν συνέπεια της κλινικής βελτίωσης των ασθενών. Δεύτερο, το γεγονός ότι οι ασθενείς αυτές λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή η οποία ήταν διευρυμένη σε σύγκριση με ασθενείς ΜΚΔ χωρίς ένδειξη ΗΣΘ (Μελέτη 1: συνδυασμοί αντικαταθλιπτικών και ενίσχυση με άτυπα αντιψυχωσικά και σταθεροποιητές διάθεσης) επιβεβαιώνει την υπόθεση ότι η παραπομπή για ΗΣΘ αποτελεί κριτήριο φαρμακοανθεκτικότητας.

Κλινική αποτελεσματικότητα της χορήγησης ΗΣΘ: Η χορήγηση αμφοτερόπλευρης ΗΘΣ στο παραπάνω δείγμα ασθενών αποδείχθηκε αποτελεσματική κλινική παρέμβαση, που επέφερε σημαντικές μειώσεις τιμών στις κλινικές κλίμακες HAMD-24 και HAMA (μείωση κατά 55 και 51% αντιστοίχως) κατά την αξιολόγηση Follow-Up. Το αποτέλεσμα αυτό ευθυγραμμίζεται με προηγούμενες μελέτες ΗΣΘ που αναφέρουν \approx 60% μείωση στις τιμές της κατάθλιψης (Falconer και συν., 2010, Leger και συν., 1995, McCall και συν., 2004, Sackeim και συν., 2000, Sahakian και συν., 1988).

Σημαντικό εύρημα ήταν ότι η ΗΣΘ δεν παρήγαγε, οξέος, σημαντική επιδείνωση στη σφαιρική νοητική λειτουργικότητα (MMSE). Η θεαματική κλινική βελτίωση που παρατηρήθηκε δύο μήνες μετά το τέλος της ΗΣΘ συνοδεύτηκε και από σημαντική βελτίωση της σφαιρικής νοητικής λειτουργίας (MMSE). Δεδομένου ότι οι ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ ήταν σχετικά νέες και ψηλού εκπαιδευτικού προφίλ, το αποτέλεσμα αυτό υποδηλώνει ότι οι χαμηλές τιμές MMSE κατά την εισαγωγή συνδέονταν με την καταθλιπτική συμπτωματολογία. Κατά τούτο θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν καταστασιακές.

Νευροψυχολογικά συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη, ο ένας άξονας νευροψυχολογικής διερεύνησης ήταν η μνήμη. Η επεισοδική οπτική μάθηση και μνήμη διερευνήθηκε με τη δοκιμασία PAL, που είναι ευαίσθητη σε αλλαγές της λειτουργικότητας του μέσου κροταφικού λοβού (Sahakian και συν., 1988, Swainson και συν., 2001). Η χωροταξική μνήμη αναγνώρισης διερευνήθηκε με τη δοκιμασία SRM που είναι ευαίσθητη σε βλάβες του κροταφικού λοβού και σε δυσλειτουργία του μετωπιαίου λοβού (Owen και συν., 1995).

Στην Μελέτη 1 της διατριβής οι ασθενείς ΜΚΔ + ΗΣΘ δεν εμφάνισαν έλλειμμα σε κανένα δείκτη PAL / SRM (με μόνη εξαίρεση το δείκτη Συνολικές δοκιμασίες - *adjusted* του PAL: Tsaltas και συν., 2011) σε σύγκριση με τους Μάρτυρες. Αντίθετα οι ασθενείς ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ εμφάνισαν σημαντικό έλλειμμα σε σχέση με τους Μάρτυρες. Η παρούσα μελέτη κατέδειξε μια μικρή, μη σημαντική επιδείνωση στην επίδοση στο PAL και το SRM στην οξεία φάση της λήξης της ΗΣΘ. Η ελάχιστη αυτή επιδείνωση είχε πλήρως υποχωρήσει κατά την αξιολόγηση Follow-Up, κατά την οποία μάλιστα οι ασθενείς ΜΚΔ + ΗΣΘ έδειξαν σημαντική βελτίωση στις τιμές του PAL συγκριτικά με την αρχική αξιολόγηση ΠΠΟ-ΗΣΘ. Η τάση προς βελτίωση παρατηρήθηκε και στο SRM αλλά δεν ήταν σημαντική, ίσως επειδή η επίδοση των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ ήταν πολύ παρόμοια με των

Μαρτύρων κατά την αρχική μέτρηση ΠΡΟ-ΗΣΘ. Στη μέτρηση Follow-Up οι ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ ήταν πλήρως συγκρίσιμοι με μη ψυχιατρικούς Μάρτυρες σε όλους τους δείκτες SRM και PAL.

Τα αποτελέσματα αμφισβητούν την επικρατούσα άποψη ότι η ΗΣΘ προκαλεί διαταραχές της μνήμης που υπερβαίνουν την οξεία φάση (Rami-Gonzalez και συν., 2001). Αξίζει να αναφερθεί ότι η μόνη μελέτη που χρησιμοποίησε τη δοκιμασία CANTAB - SRM (Falconer και συν. 2010) είναι μία από τις ελάχιστες που αναφέρουν προχωρητικά οπτικο-χωροταξικά ελλείμματα που διαρκούν περισσότερο από 2 εβδομάδες μετά την ΗΣΘ. Ειδικότερα, η μελέτη ανέφερε σημαντικό έλλειμμα SRM 1 μήνα μετά τη λήξη της ΗΣΘ. Ωστόσο, οι συγγραφείς παρατήρησαν σταδιακή βελτίωση στην επίδοση SRM και σχολίασαν ότι η βελτίωση μπορεί να ολοκληρωνόταν σε μακρύτερη περίοδο Follow-Up. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνουν αυτή την υπόθεση.

Τα αποτελέσματα αυτά επίσης δείχνουν ότι η κλινικά αποτελεσματική ΗΣΘ, εκτός από τη βελτίωση της σφαιρικής νοητικής επάρκειας που παρατηρήθηκε (τιμές MMSE) έχει ευεργετική επίδραση σε συγκεκριμένες πτυχές της νοητικής λειτουργίας: η επίδοση στην οπτική μνήμη ακολούθησε την πορεία βελτίωσης που ανιχνεύθηκε στη σφαιρική νοητική λειτουργικότητα φαρμακοανθεκτικών ασθενών ΜΚΔ με παραπομπή ΗΣΘ 2 μήνες μετά τη θεραπεία. Στο νευροανατομικό επίπεδο, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι δυσλειτουργίες του κροταφο-ιπποκάμπιου άξονα στο συγκεκριμένο δείγμα φαρμακοανθεκτικών ασθενών ΜΚΔ σχετικά νεαρής ηλικίας ήταν συνδεδεμένες με την ύπαρξη καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και επομένως μάλλον καταστασιακής φύσης.

Ο δεύτερος άξονας νευροψυχολογικής διερεύνησης της μελέτης ήταν η επιτελική λειτουργικότητα. Διερευνήθηκαν οι ικανότητες εκμάθησης και αντιστροφής κανόνων καθώς και η ικανότητα μεταφοράς της προσοχής εντός και μεταξύ πληροφοριακών διαστάσεων (νοητική ευελιξία) με τη δοκιμασία CANTAB – IED, μια ηλεκτρονική παραλλαγή της δοκιμασίας Wisconsin. Ελλειμματική απόδοση στο IED, ιδιαίτερα στα στάδια νοητικής ευελιξίας, έχουν συνδεθεί με δυσλειτουργία του ραβδο-μετωπιαίου κυκλώματος. Διερευνήθηκε επίσης η χωρική μνήμη εργασίας και ο οπτικοχωρικός σχεδιασμός με τη δοκιμασία SOC. Η δοκιμασία έχει συσχετισθεί με τη λειτουργικότητα του μετωπιαίου λοβού.

Στην Μελέτη 1, οι ασθενείς ΜΚΔ - ΗΣΘ εμφάνισαν σημαντικά ελλειμματική επίδοση που επηρέασε όλους τους δείκτες της δοκιμασίας IED, ιδιαίτερα δε τους

δείκτες νοητικής ευελιξίας. Αντιθέτως, οι ασθενείς ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ δε διαφοροποιήθηκαν από τους υγιείς Μάρτυρες (Tsaltas και συν., 2011). Σημαντικό εύρημα της Μελέτης 2 είναι ότι το έλλειμμα αυτό, που χαρακτήρισε τους ασθενείς ΜΚΔ – ΗΣΘ, δεν ανατάχθηκε παρά τη θεαματική κλινική βελτίωση που ακολούθησε την ΗΣΘ, και παρά τη σημαντική βελτίωση της σφαιρικής νοητικής λειτουργικότητας (MMSE) και της οπτικο-χωρικής μνήμης. Στους 2 μήνες Follow-Up, η επίδοση των ασθενών ΜΚΔ – ΗΣΘ παρέμεινε ελλειμματική συγκριτικά με τους Μάρτυρες σε όλους πρακτικά τους δείκτες IED, ιδιαίτερα δε στους δείκτες νοητικής ευελιξίας που παραπέμπουν σε δυσλειτουργία του ραβδο-μετωπιαίου κυκλώματος. Το γεγονός ότι αυτό το επιτελικό έλλειμμα που χαρακτήρισε τους ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ ήταν ανεξάρτητο από την ύφεση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας υποδηλώνει ότι είναι διαθεσικό έλλειμμα, το οποίο μπορεί να αποτελεί προβλεπτικό δείκτη φαρμοκοανθεκτικότητας της κατάθλιψης.

Σε σχέση με την οξεία επιδεινωτική δράση επί των νοητικών λειτουργιών που αποδίδεται στην ΗΣΘ, είναι σημαντικό ότι αυτό το ανθεκτικό εκτελεστικό έλλειμμα δεν επιδεινώθηκε οξέος από την ΗΣΘ. Αυτό προσθέτει στην αμφισβήτηση της άποψης ότι η ΗΣΘ προκαλεί οξέα, και ίσως και επιμένοντα, νοητικά ελλείμματα.

Σχετικά με τη δοκιμασία CANTAB – SOC, στη Μελέτη 1 οι ασθενείς ΜΚΔ + ΗΣΘ είχαν σημαντικά χειρότερη επίδοση από ασθενείς με ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ και υγιείς Μάρτυρες (Tsaltas και συν., 2011). Εφόσον, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, το έλλειμμα αυτό ήταν περιορισμένο σε αυξημένη πιθανότητα εγκατάλειψης του SOC σε πρώιμα στάδια, προτάθηκε ότι δεν αντανάκλα επιτελική δυσλειτουργία αλλά αυξημένη ευαισθησία στην αρνητική ανατροφοδότηση στους ασθενείς με παραπομπή ΗΣΘ (Clark και συν., 2009, Elliot και συν., 1996). Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η τάση για πρόιμη εγκατάλειψη του SOC στην αρχική μέτρηση ΠΡΟ-ΗΣΘ μειώθηκε σημαντικά στις μετρήσεις META-ΗΣΘ και FOLLOW-UP. Υπήρξε παράλληλα και σημαντική βελτίωση στους δείκτες ικανότητας σχεδιασμού του SOC (ελάχιστος αριθμός κινήσεων προς επίλυση προβλημάτων) και στις δύο μετρήσεις META-ΗΣΘ και FOLLOW-UP. Η επίδοση των ασθενών ήταν συγκρίσιμη με αυτή των Μαρτύρων στο SOC στη μέτρηση Follow-Up. Το γεγονός ότι η βελτίωση στο SOC εμφανίστηκε στη μέτρηση META-ΗΣΘ, όπου όλοι οι άλλοι νευροψυχολογικοί δείκτες και η κλίμακα MMSE έδειξαν μικρή μεν αλλά συνολική επιδείνωση, συνάδει με την υπόθεση ότι το έλλειμμα αυτό αντανάκλα αυξημένη

ευαισθησία στην αρνητική ανατροφοδότηση στην ομάδα αυτή και όχι έλλειμμα ικανότητας σχεδιασμού και επίλυσης προβλημάτων (Tsaltas και συν., 2011).

Όσον αφορά στη δεύτερη υπόθεση της μελέτης, το αποτέλεσμα αυτό στηρίζει την άποψη ότι η ΗΣΘ δεν παράγει αλλά ούτε και επιδεινώνει προϋπάρχοντα οξέα ή χρόνια νοητικά ελλείμματα.

Νευροανατομικά Συμπεράσματα: Η πρώτη μελέτη (Tsaltas και συν., 2011) ανέδειξε μια διπλή διαφοροποίηση μεταξύ νευροψυχολογικών προφίλ ασθενών ΜΚΔ με και χωρίς παραπομπή ΗΣΘ στη βάση της συνδυαστικής επίδοσής τους στις δοκιμασίες PAL και IED της νευροψυχολογικής συστοιχίας CANTAB. Όπως προαναφέρθηκε, οι δοκιμασίες αυτές δεν αγγίζουν μόνο εντοπισμένες νοητικές λειτουργίες (Clark και συν., 2009). Ωστόσο φαίνεται ότι εμπλέκουν ιδιαίτερα, αν και όχι ειδικά, συγκεκριμένα εγκεφαλικά συστήματα (Barnett και συν., 2005), με μεγαλύτερη εμπλοκή της κροταφο-ιπποκάμπειας λειτουργικότητας στη δοκιμασία PAL, και μεγαλύτερη εμπλοκή του ραβδο-μετωπιαίου κυκλώματος στη μετάβαση εκτός-πληροφοριακής διάστασης στη δοκιμασία IED (Lawrence και συν., 1998, Lawrence και συν., 1996, Miyashita και συν., 1998, Owen και συν., 1993, Owen και συν., 1991, Rogers και συν., 2000, Smith & Milner, 1981, Wood και συν., 2002). Συνεπώς, μπορεί να διατυπωθεί το συμπέρασμα ότι το νευροψυχολογικό προφίλ φαρμακοανθεκτικών ασθενών με ΜΚΔ και παραπομπή ΗΣΘ φαίνεται να χαρακτηρίζεται κυρίως από διαθεσική δυσλειτουργία του μετωπο-ραβδωτού κυκλώματος, με λιγότερη, και καταστασιακή, συμμετοχή κροταφο-ιπποκάμπειας δυσλειτουργίας. Ο συνδυασμός αυτός μπορεί να σηματοδοτεί έναν υπότυπο ΜΚΔ ανθεκτικό στη φαρμακοθεραπεία και πιθανόν ωφελούμενο από έγκαιρη χορήγηση ΗΣΘ. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ενισχύουν την άποψη ενός διαθεσικού μετωπο-ραβδωτού ελλείμματος, ανθεκτικού στην κλινική βελτίωση σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Η Μελέτη 1 επίσης έδειξε ότι οι ασθενείς ΜΚΔ + ΗΣΘ εμφάνισαν αυξημένη πιθανότητα εγκατάλειψης της δοκιμασίας SOC στα πρώιμα στάδια, αλλά όσοι επέμειναν και ολοκλήρωσαν τη δοκιμασία ήταν το ίδιο ικανοί με Μάρτυρες να διαχειριστούν τα στάδια υψηλών απαιτήσεων του SOC. Η Μελέτη 2 επιβεβαίωσε ότι το έλλειμμα αυτό ανατάσσεται αμέσως μετά τη λήξη της ΗΣΘ. Επομένως είναι έλλειμμα καταστασιακού τύπου, που δεν εμφανίζει στοιχεία επιτελικής διαταραχής. Οι παρατηρήσεις αυτές ευθυγραμμίζονται με προηγούμενες μελέτες που αναφέρουν ότι ασθενείς ΜΚΔ έχουν υπερβολικές αντιδράσεις στην αρνητική ανατροφοδότηση

(Brittlebank και συν., 1993, Lembke & Ketter, 2002, Murphy και συν., 1999), συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης πιθανότητας εγκατάλειψης του SOC έπειτα από λανθασμένη απάντηση (Elliot και συν., 1997). Νευροανατομικά το φαινόμενο αυτό έχει συσχετισθεί με δυσλειτουργία της συνδεσμολογίας αμυγδαλής - προμετωπιαίων φλοιωδών περιοχών (Chen και συν., 2008, Johnstone και συν. 2007, Siegle και συν., 2007), που διαταράσσει τον εκ των άνω έλεγχο της συναισθηματικής συμπεριφοράς (Johnstone και συν., 2007).

Πρέπει να τονισθεί ότι τα παρατιθέμενα συμπεράσματα για τη σχέση νοητικής επίδοσης – εγκεφαλικής λειτουργίας στο πλαίσιο των μελετώ της διατριβής αυτής χρειάζονται επιβεβαίωση, πιθανόν μέσω απεικονιστικών μελετών.

Γενικά συμπεράσματα Μελετών 1 και 2

Στην πρώτη μελέτη της διατριβής αυτής τα ευρήματα διαμόρφωσαν ένα διπλό διαχωρισμό στα νευροψυχολογικά προφίλ ασθενών ΜΚΔ με και χωρίς ένδειξη για ΗΣΘ. Οι ΜΚΔ ασθενείς με ένδειξη ΗΣΘ εμφάνισαν επιτελικού τύπου ελλείμματα, ιδιαίτερα στην ευελιξία της προσοχής, με ήπια διαταραχή στην οπτικοχωρική μνήμη. Οι καταθλιπτικοί ασθενείς χωρίς ένδειξη ΗΣΘ εμφάνισαν τον αντίστροφο συνδυασμό σημαντικής διαταραχής στην οπτικοχωρική μνήμη και ήπιας επιτελικής διαταραχής. Το μοτίβο αυτό είναι συμβατό με κυρίαρχα μετωποραβδωτό έλλειμμα στους ασθενείς με ένδειξη ΗΣΘ, ενώ το έλλειμμα των ασθενών χωρίς ένδειξη για ΗΣΘ φαίνεται να εντοπίζεται στο κροταφο-ιπποκάμπειο σύστημα.

Στην παρούσα Μελέτη 2, αποδείχθηκε ότι η κλινικά επιτυχής ΗΣΘ συνοδεύτηκε από σημαντικές βελτιώσεις στην αδρή νοητική επάρκεια, στην οπτικοχωρική μνήμη, καθώς και στον χωροταξικό σχεδιασμό. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στη νοητική ευελιξία, η οποία ήταν και η περιοχή όπου οι ασθενείς με παραπομπή ΗΣΘ εμφάνιζαν το μεγαλύτερο νοητικό έλλειμμα σε σύγκριση με τη μη ψυχιατρική ομάδα ελέγχου (καθώς και με ασθενείς ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ: βλέπε 1η μελέτη). Το εύρημα αυτό παραπέμπει σε μία διαθεσική διαταραχή του μετωποραβδωτού κυκλώματος σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Το εύρημα ενισχύει την υπόθεση ότι ελλείμματα των επιτελικών λειτουργιών, και κυρίως της νοητικής ευελιξίας, μπορεί να αντιπροσωπεύουν ένα διαθεσικό νευροψυχολογικό χαρακτηριστικό που σηματοδοτεί φαρμακοανθεκτικότητα σε ασθενείς ΜΚΔ. Προφανώς το έλλειμμα δε μπορεί να γενικευθεί σε όλο το εύρος των

επιτελικών λειτουργιών, καθώς δεν εμφανίζεται στο σχεδιασμό και την ικανότητα επίλυσης προβλημάτων.

Αναφορικά με το ζήτημα των ανεπιθύμητων επιδράσεων της ΗΣΘ στη νοητική λειτουργία, στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκαν ενδείξεις που να υποστηρίζουν ότι η κλινικά αποτελεσματική ΗΣΘ προκάλεσε νέα, ή επιδείνωσε προϋπάρχοντα, νοητικά ελλείμματα, τουλάχιστον στις δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν. Αντ' αυτού η ΗΣΘ βελτίωσε τη νοητική λειτουργία σε συγκεκριμένους τομείς. Και τα δύο συμπεράσματα συγκλίνουν στην ανάγκη επαναξιολόγησης της ΗΣΘ ως 'ύστατης επιλογής' όταν όλες οι άλλες παρεμβάσεις αποτύχουν, τουλάχιστον για υπότυπους ΜΚΔ που παρουσιάζουν ελλείμματα νοητικής ευελιξίας.

Ένας περιορισμός της μελέτης αναφορικά με τη γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων είναι ο μικρός αριθμός δείγματος και το φύλο των συμμετεχόντων. Για το λόγο αυτό τα αποτελέσματα χρειάζονται περαιτέρω τεκμηρίωση από μεγαλύτερες διαχρονικές μελέτες ΗΣΘ. Δύο ζητήματα αξίζουν προσοχής σε τέτοιου είδους μελλοντικές μελέτες. Το ένα είναι η ανάγκη για προσεκτική αξιολόγηση των ΠΡΟ-ΗΣΘ ελλειμμάτων, ώστε να μην εκλαμβάνονται ως προκληθέντα από την επίδραση της ίδιας της ΗΣΘ. Το δεύτερο ζήτημα αφορά στην ανάγκη εστιασμένων παρεμβάσεων ανάταξης των νοητικών δυσλειτουργιών που συνοδεύουν τη ΜΚΔ. Το ανθεκτικό στην ΗΣΘ έλλειμμα της ευελιξίας της προσοχής που αναδείχθηκε στη μελέτη αυτή πιθανόν θα ωφελούνταν από παρεμβάσεις νοητικής αποκατάστασης (*cognitive remediation*) ως επικουρικής θεραπείας της ΜΚΔ (Elgamal και συν., 2007).

Μελέτη 3: Αξιολόγηση του Νευροψυχολογικού Προφίλ Ασθενών με Χρόνια Καταθλιπτική Διαταραχή και στοιχεία Διαταραχής Προσωπικότητας, με Παραπομπή για Θεραπεία Σχημάτων.

Εισαγωγή

Σύμφωνα με τις βιβλιογραφικές αναφορές ένα μεγάλο ποσοστό, της τάξης του 20% περίπου, των ατόμων που παρουσιάζουν Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (ΜΚΔ), αναπτύσσουν χρόνια πορεία νόσου (Arnow & Constantino 2003, Gilmer και συν., 2005). Αυτό υποδηλώνει ότι, κατά προσέγγιση 2,5-6 % του ενήλικου πληθυσμού παρουσιάζει χρονίζουσα καταθλιπτική διαταραχή (Kessler και συν., 2005,1994). Η χρόνια κατάθλιψη έχει συσχετισθεί με αυξημένη δυσλειτουργικότητα (Klein και συν., 2000, Klein κα συν., 2006, Wells και συν.,1992), αυξημένη χρήση των υπηρεσιών υγείας, περισσότερες νοσηλείες και οικονομικές επιβαρύνσεις (Berndt και συν., 2000, Gilmer και συν., 2005, Howland, 1993, Klein και συν., 2000, Smit και συν., 2006) σε σύγκριση με άλλους, «μη-χρονίζοντες» τύπους κατάθλιψης.

Η βιβλιογραφία διακρίνει τέσσερεις τύπους χρόνιας καταθλιπτικής διαταραχής: α) τη Δυσθυμική Διαταραχή (ΔΔ), β) τη χρόνια Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (ΜΚΔ), γ) τη Διπλή Κατάθλιψη (ΜΚΔ υπερκείμενη σε δυσθυμική διαταραχή, και δ) την υποτροπιάζουσα Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή χωρίς πλήρη ύφεση μεταξύ των επεισοδίων (Torrey & Klein, 2008). Ευρήματα μελετών φαίνεται να υποστηρίζουν τον ισχυρισμό ότι οι διαφορετικές εκδηλώσεις της χρόνιας κατάθλιψης δεν αντιπροσωπεύουν ξεχωριστές διαταραχές (Cuijpers και συν., 2010, Klein και συν., 2004, Klein και συν., 2006).

Η Δυσθυμική Διαταραχή (ΔΔ) σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια DSM-IV-TR (APA 2000) κατατάσσεται στον Άξονα I στις διαταραχές της διάθεσης. Ο επιπολασμός δια βίου κυμαίνεται μεταξύ 0,5 και 0,9% και είναι συχνότερη στις γυναίκες (Eaton και συν., 2012, Blanco και συν., 2010). Σύμφωνα με το DSM-IV-TR η ΔΔ χαρακτηρίζεται από καταθλιπτική διάθεση (στο μεγαλύτερο μέρος της ημέρας) για τουλάχιστον δύο χρόνια, και δύο ή περισσότερα από τα εξής συμπτώματα: μειωμένη όρεξη ή υπερφαγία, αϋπνία ή υπερυπνία, μειωμένη ενεργητικότητα ή κόπωση, χαμηλή αυτοεκτίμηση, μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης ή δυσκολία στη λήψη αποφάσεων και αισθήματα απελπισίας (APA, 2000). Αν και χαρακτηρίζεται από ήπια έως μέτρια καταθλιπτικά συμπτώματα, πρόκειται για μία χρόνια διαταραχή που προκαλεί σημαντική έκπτωση στη λειτουργικότητα των ασθενών και επηρεάζει πολλούς τομείς που σχετίζονται με την ποιότητα της ζωής τους (Klein και συν., 2006,

Arnow & Constantino, 2003, Ravindran και συν., 2002). Πολλές φορές μάλιστα η συμπτωματολογία των ασθενών με ΔΔ επιδεινώνεται στο σημείο που πληροί τα κριτήρια Μείζονος Καταθλιπτικού Επεισοδίου, ένα φαινόμενο που είναι γνωστό ως «διπλή κατάθλιψη» (Klein και συν., 2006, 2008).

Στα διαγνωστικά κριτήρια DSM-5 (APA, 2013), η διάγνωση της Επιμένουσας Καταθλιπτικής Διαταραχής (Δυσθυμίας) συμπεριλαμβάνει και τις δύο διαγνωστικές κατηγορίες του DSM-IV της χρόνιας ΜΚΔ και της Δυσθυμίας. Προτείνεται ότι οι αιτιοπαθογενετικοί παράγοντες της χρόνιας κατάθλιψης δεν διαφέρουν απαραίτητα ποιοτικά αλλά μόνο ποσοτικά από εκείνους της οξείας κατάθλιψης, με εμπλοκή αυξημένων επιπέδων αυτών των παραγόντων στη χρόνια μορφή (Riso, Miyatake, & Thase, 2002).

Επειδή η ΔΔ έχει σχετισθεί με ήπιας έως μέτριας βαρύτητας συμπτωματολογία συχνά δεν τυγχάνει προσοχής και δεν αντιμετωπίζεται μέχρι να εμφανιστεί ένα Μείζον Καταθλιπτικό Επεισόδιο. Σε μία διαχρονική μελέτη (10 έτη παρακολούθησης) πρώιμης έναρξης ΔΔ (πριν τα 21 έτη) το 94.2% των συμμετεχόντων παρουσίασε Μείζον Καταθλιπτικό Επεισόδιο στην πορεία της ζωής (Klein και συν., 2000). Αυτό σημαίνει ότι η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών με Δυσθυμία διατρέχει τον κίνδυνο να αναπτύξει Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή αργότερα στη ζωή. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει την αναγκαιότητα καλύτερης κατανόησης της νοσολογικής αυτής οντότητας ώστε να δημιουργηθούν στρατηγικές πρόληψης και έγκαιρης παρέμβασης που θα μειώσουν την επίπτωση της ΜΚΔ αργότερα στη ζωή.

Η χρονιότητα στην κατάθλιψη είναι ένας παράγοντας που σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ανθεκτικότητας στη φαρμακοθεραπεία. Αναφέρεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν είτε μακρόχρονα επεισόδια που διαρκούν τουλάχιστον δύο έτη είτε μερική μόνο ύφεση των συμπτωμάτων μεταξύ καταθλιπτικών επεισοδίων (Kornstein & Schneider, 2001, Keller & Hanks, 1994). Επιπλέον η χρονιότητα έχει σχετισθεί με χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με μη χρόνιους τύπους ΜΚΔ. Ασθενείς με διάγνωση διπλής κατάθλιψης έχουν σημαντικά μικρότερη πιθανότητα για πλήρη ύφεση ΔΔ και του Μείζονος Καταθλιπτικού Επεισοδίου (ΜΚΕ). Αντ' αυτού τείνουν να επιστρέφουν στη δυσθυμική κατάσταση μετά την αποδρομή του ΜΚΕ (Kornstein & Schneider, 2001, Keller και συν., 1983).

Λαμβάνοντας υπόψη την χρονιότητα της ΔΔ, είναι πολύ σημαντικό να διερευνηθούν παράγοντες με πιθανή προβλεπτική αξία για την πορεία της διαταραχής

και την ανταπόκρισή της στα διάφορα θεραπευτικά σχήματα. Μέχρι σήμερα η βιβλιογραφία που αφορά σε προγνωστικούς παράγοντες είναι περιορισμένη (Klein και συν., 2006). Μία μελέτη του Keller και συνεργατών (1983) που παρακολούθησαν ασθενείς με διπλή κατάθλιψη για δύο έτη αναφέρει πως η ηλικία, η οικογενειακή κατάσταση, καθώς και ο αριθμός και η διάρκεια των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων δεν προέβλεπαν την ανάρρωση από τη ΔΔ (Keller και συν., 1983). Άλλη μελέτη αναφέρει πως η συννοσηρότητα με αγχώδεις διαταραχές και με διαταραχές προσωπικότητας (cluster C), όπως επίσης και το οικογενειακό ιστορικό διπολικής διαταραχής προέβλεπαν χαμηλότερα ποσοστά ανάρρωσης (Hayden & Klein, 2001).

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση της χρόνιας κατάθλιψης και των διαταραχών προσωπικότητας. Η έρευνα αρχικά επικεντρώθηκε στην Οριακή Διαταραχή Προσωπικότητας, ενώ αργότερα φάνηκε ότι οι διαταραχές της διάθεσης είναι περισσότερο κοινές στις διαταραχές προσωπικότητας της ομάδας C (cluster C) παρά της ομάδας B (cluster B) (Fava και συν., 2002). Μία ανασκόπηση έδειξε ότι οι συχνότερες διαταραχές προσωπικότητας σε καταθλιπτικούς ασθενείς είναι η Αποφευκτική, η Οριακή, η Παρανοειδής και η Ιδεοψυχαναγκαστική ΔΠ (Mulder, 2004).

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία φαίνεται να υπάρχει αλληλοεπικάλυψη μεταξύ της ΔΔ και της Καταθλιπτικής Διαταραχής Προσωπικότητας (ΚΔΠ) που συμπεριλαμβάνεται στα παραρτήματα των διαγνωστικών κριτηρίων DSM-IV. Η αλληλοεπικάλυψη αυτή κυμαίνεται μεταξύ 18% και 95% των περιπτώσεων (Ryder και συν., 2006, Markowitz και συν., 2005). Η ΚΔΠ αποτελεί μία παράκτια κατηγορία στο διαγνωστικό πεδίο των ψυχικών διαταραχών. Στο DSM-IV αναφέρεται ως μία προτεινόμενη διαγνωστική κατηγορία που χρήζει περαιτέρω διερεύνησης, κάτι που αντανακλά την αμφισβήτηση της διαγνωστικής της εγκυρότητας (Markowitz και συν., 2005). Ωστόσο η έννοια του «καταθλιπτικού χαρακτήρα» χρησιμοποιήθηκε στις αρχικές εκδόσεις του DSM (Hirschfeld, 1994).

Νευροψυχολογικά – νευροανατομικά χαρακτηριστικά της ΔΔ: Αξίζει να σημειωθεί ότι νευροψυχολογικές μελέτες της ΔΔ σπανίζουν. Ο Harris και συνεργάτες (2005) υποστήριξαν ότι η βασική γνωστική δυσλειτουργία που παρατηρείται στη ΔΔ αφορά στην προσοχή. Μελέτη που διεξήχθη σε παιδιά 6-12 ετών με ΔΔ κατέδειξε δυσλειτουργίες στα πρόσθια-ραβδωτά-βρεγματικά νευρωνικά κυκλώματα (*fronto-striatal-parietal neural networks*), τα οποία συνδέονται με την προσοχή και την επιτελική λειτουργία της οπτικο-αντιληπτικής μνήμης εργασίας (Franklin και συν.,

2010). Σύμφωνα με τους Ravindran και συνεργάτες (2009) η ΔΔ συνδέεται με δυσλειτουργίες στον προμετωπιαίο φλοιό, στην πρόσθια αύλακα του προσαγωγίου και στην αμυγδαλή. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ΔΔ παρουσιάζουν μειωμένη δραστηριοποίηση του πλαγιοπίσθιου προμετωπιαίου φλοιού και υπερλειτουργία της αμυγδαλής και της πρόσθιας αύλακας του προσαγωγίου σε σχέση με το φυσιολογικό πληθυσμό (Ravindran και συν. 2009). Μελέτες σχετικά με το νευροψυχολογικό προφίλ της χρόνιας κατάθλιψης δείχνουν ελλείμματα που αντανακλούν προμετωπιαία δυσλειτουργία (prefrontal dysfunction) και ελλείμματα νοητικής ευελιξίας στη Δυσθυμία (Paradiso και συν., 1997, Airaksinen, 2004).

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση της χρόνιας κατάθλιψης με διαταραχές προσωπικότητας, οι οποίες συχνά συνυπάρχουν με τις διαταραχές της διάθεσης. Η νευροψυχολογική αξιολόγηση ασθενών με Οριακή ΔΠ εντοπίζει ελλειμματική επίδοση σε πολλαπλούς τομείς (Ruocco, 2005). Ελλείμματα στη μνήμη και τη μάθηση αντανακλούν πιθανή μετωπο-βρεγματική δυσλειτουργία. Σημαντικά ελλείμματα στην προσοχή, τη νοητική ευελιξία, το σχεδιασμό και την ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών επίσης υποδηλώνουν πιθανή μετωπιαία δυσλειτουργία, παρότι αξίζει να αναφερθεί ότι μια μελέτη με τη συστοιχία CANTAB δεν επιβεβαίωσε ελλείμματα ευελιξίας της προσοχής: εντοπίστηκαν μόνο αυξημένα λάθη στην αντιστροφή διαφοροποιήσεων που παραπέμπουν σε πιθανή δυσλειτουργία του μετωπο-ραβδωτού κυκλώματος (Barker και συν., 2014). Η Αντικοινωνική ΔΠ έχει σχετισθεί με ελλείμματα των επιτελικών λειτουργιών στο σχεδιασμό και την αλλαγή προσδιοριστικών τάσεων (set shifting), που συνάδουν με προμετωπιαία δυσλειτουργία (Dolan & Park, 2002).

Στόχοι μελέτης 3

Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε μακρόχρονα (longitudinally) η ανταπόκριση μίας ομάδας ασθενών με χρόνια ΜΚΔ και ΔΠ, και παραπομπή για ΘΣ. Η αξιολόγηση συμπεριέλαβε την παρακολούθηση (α) της κλινικής πορείας με τη χρήση της ψυχομετρικής κλίμακας Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D-24, Hamilton, 1960) και (β) συγκεκριμένων νοητικών λειτουργιών όπως εξετάστηκαν μέσω των δοκιμασιών PAL, SRM, IED, SOC, SST και CGT της συστοιχίας CANTAB, που είναι ένα 'νευροεπιστημονικά ενήμερο' (*cognitive neuroscience - informed*) νευροψυχολογικό εργαλείο. Η επίδοση των ασθενών στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες συγκρίθηκε με την επίδοση υγιών μη ψυχιατρικών,

εξομοιωμένων σε ηλικία και εκπαίδευση μαρτύρων (1) κατά την παραπομπή για ΘΣ (1^η Μέτρηση) και (2) με την ολοκλήρωση 1 έτους ΘΣ (2^η Μέτρηση).

Πρώτος στόχος της μελέτης ήταν να διερευνήσει το νευροψυχολογικό υπόστρωμα της χρόνιας ΜΚΔ με συννόσηση ΔΠ, συνδυασμού που εμφανίζει ανθεκτικότητα στη φαρμακοθεραπεία. Προς εκπλήρωση του στόχου αυτού μελετήθηκε το νοητικό προφίλ ατόμων με χρόνια ΜΚΔ και παραπομπή ΘΑ.

Δεύτερος στόχος, εμπνευσμένος από τα ευρήματα των Μελετών 1 και 2 της διατριβής, ήταν να διερευνηθεί εάν η δυσλειτουργία που χαρακτηρίζει τους φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς με χρόνια ΜΚΔ+ΔΠ και παραπομπή για ΘΣ είναι καταστασιακή ή διαθεσική. Το ζήτημα αυτό είναι εξαιρετικά σημαντικό, καθώς μπορεί να συνεισφέρει στην κατανόηση της χρονιότητας της διαταραχής καθώς και της πτωχής ανταπόκρισης αυτών των ασθενών στις συνήθεις αντικαταθλιπτικές φαρμακοθεραπείες.

Μέθοδος

Συμμετέχοντες

Το δείγμα της μελέτης προήλθε από μια άλλη κλινική μελέτη που επικεντρωνόταν στην αποτελεσματικότητα της ΘΣ στη Χρόνια Κατάθλιψη (Malogiannis και συν., 2014). Περιέλαβε (α) ασθενείς που παραπέμφθηκαν για Θεραπεία Σχημάτων στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο, μετά από διάγνωση Χρόνιας Καταθλιπτικής Διαταραχής και με παράλληλη διάγνωση Διαταραχής Προσωπικότητας σύμφωνα με το DSM-IV-TR (APA, 2000), και (β) υγιείς μάρτυρες χωρίς ιστορικό ψυχιατρικής ή άλλης μείζονος παθολογίας.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από την έρευνα ήταν (α) συννοσηρότητα με άλλη ψυχιατρική διαταραχή (συμπεριλαμβανομένης και της Διπολικής Διαταραχής), (β) ιστορικό διαταραχών του νευρικού συστήματος (άνοια, νόσος Parkinson, επιληψία, εγκεφαλικοί όγκοι, οργανικό εγκεφαλικό σύνδρομο), (γ) ιατρική νόσος (εγκεφαλικά επεισόδια, σοβαρές ενδοκρινολογικές διαταραχές, κακοήθεις νεοπλασίες), και (δ) εξάρτηση από αλκοόλ και ουσίες. Με βάση τα παραπάνω κριτήρια διαμορφώθηκαν δύο ομάδες συμμετεχόντων:

Ασθενείς (n=11): Περιελήφθησαν ασθενείς του Αιγινήτειου Νοσοκομείου, με παρούσα παραπομπή για ΘΣ λόγω επεισοδίου στα πλαίσια χρόνιας ΜΚΔ και συννοσηρότητα με Διαταραχή Προσωπικότητας. Οι ασθενείς έλαβαν ενημέρωση σχετικά με τη διαδικασία της νευροψυχολογικής αξιολόγησης και υπέγραψαν

έγγραφο συγκατάθεση συμμετοχής στη μελέτη. Όλες οι ασθενείς λάμβαναν φαρμακοθεραπεία κατά την εισαγωγή τους στο ερευνητικό πρωτόκολλο. Η αντικαταθλιπτική αγωγή συνεχίστηκε ταυτόχρονα με τη ΘΣ.

Μάρτυρες (n=11): Εθελόντριες, σωματικά υγιείς, με δημογραφικά στοιχεία (φύλο, ηλικία, εκπαίδευση) εξομοιωμένα (matched) με τις ασθενείς. Όλες οι μάρτυρες εξετάστηκαν με κλινική συνέντευξη για τον αποκλεισμό ιστορικού ψυχιατρικής νόσου.

Υλικά

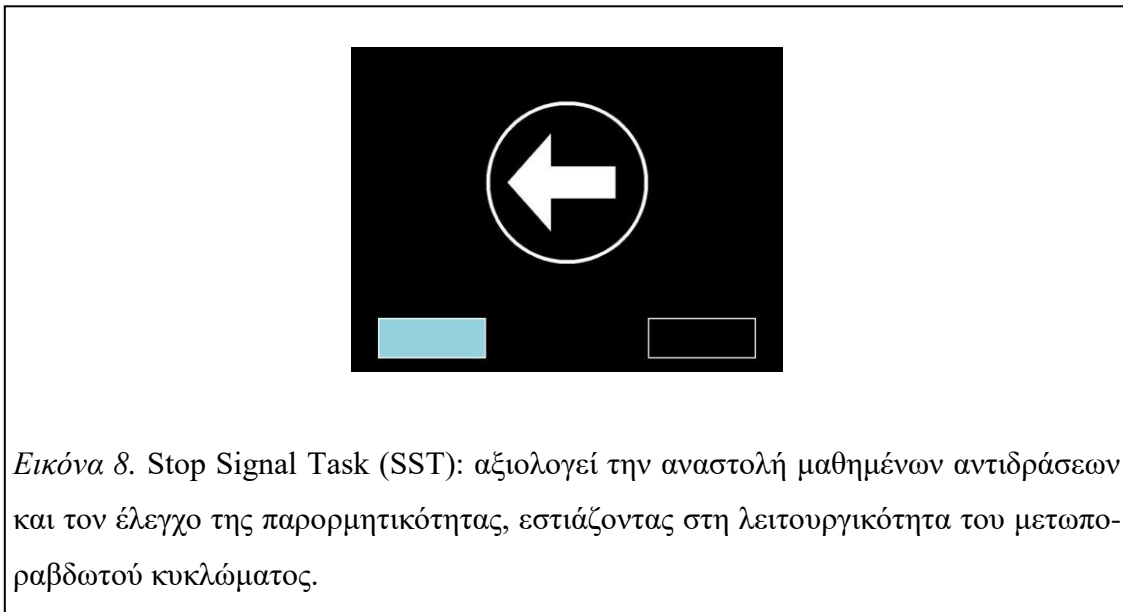
Ψυχομετρική Αξιολόγηση: Η βαρύτητα της κατάθλιψης της ομάδας των Ασθενών αξιολογήθηκε με τη χρήση της κλίμακας κατάθλιψης 24 λημμάτων του Hamilton [HAMD-24, Hamilton, 1960]. Η καταθλιπτική συμπτωματολογία εκτιμήθηκε ως εξής: 0-7 φυσιολογική, 8-16 ήπια, 17-23 μέτρια, >24 σοβαρή (Sharp, 2015, Zimmerman και συν. 2013). Αρχική τιμή HAMD-24>15 ήταν κριτήριο συμμετοχής στη μελέτη. Με την ίδια κλίμακα αξιολογήθηκε και η ομάδα των Μαρτύρων. Η αξιολόγηση έγινε σε δύο φάσεις: 1) Βασική αξιολόγηση (Baseline) και 2) ένα έτος μετά (Follow-Up).

Νευροψυχολογική Αξιολόγηση: Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών επιτάσσουν τη διερεύνηση της κροταφο-ιπποκάμπειας, προμετωπιαίας και μετωπο-ραβδωτής λειτουργικότητας. Συνεπώς, η νευροψυχολογική αξιολόγηση συμπεριέλαβε δοκιμασίες της νευροψυχολογικής συστοιχίας CANTAB, κατάλληλες για τη διερεύνηση αυτού του νευροψυχολογικού φάσματος στη ΜΚΔ. Στις Μελέτες 1 και 2 της διατριβής η ραβδομετωπιαία λειτουργικότητα φαρμακοανθεκτικών ασθενών ΜΚΔ εξετάστηκε με τη δοκιμασία CANTAB IED. Επειδή τα αποτελέσματα της δοκιμασίας αυτής ήταν ενδεικτικά αλλά όχι καταληκτικά, το σκέλος αυτό της διερεύνησης εμπλουτίστηκε με δύο δοκιμασίες που εστιάζουν ειδικά στη μελέτη της ραβδομετωπιαίας λειτουργικότητας. Επομένως οι δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν οι εξής: (1) Motor Screening (MOT), μία βασική αξιολόγηση κατανόησης οδηγιών και κινητικής ικανότητας, (2) Paired Associates Learning (PAL), μία δοκιμασία οπτικής μνήμης-μάθησης που αντανακλά λειτουργικότητα του μέσου κροταφικού λοβού, (3) Spatial Recognition Memory (SRM), μία δοκιμασία οπτικο-χωρικής μνήμης ευαίσθητη σε δυσλειτουργία του μετωπιαίου λοβού, (4) Stockings of Cambridge (SOC), που αξιολογεί οπτικο-χωρικό σχεδιασμό και μνήμη εργασίας και αντανακλά λειτουργικότητα μετωπιαίου λοβού, (5) Intra-Extra Dimensional Set

Shifting (IED), μία δοκιμασία αξιολόγησης της ευελιξίας της προσοχής που κυρίως αξιολογεί λειτουργικότητα του μετωπο-ραβδωτού κυκλώματος, (6) Stop Signal Task (SST) που αξιολογεί την αναστολή μαθημένων αντιδράσεων και τον έλεγχο των παρορμήσεων, αντανακλώντας λειτουργικότητα του μετωπο-ραβδωτού κυκλώματος και (7) Cambridge Gambling Task (CGT) που αξιολογεί τη λήψη αποφάσεων και την ανάληψη ρίσκου, εστιάζοντας σε προ-μετωπιαία και μετωπο-ραβδωτή λειτουργικότητα.

Οι πρώτες πέντε δοκιμασίες χρησιμοποιήθηκαν και έχουν περιγραφεί ενδελεχώς στις Μελέτες 1 και 2. Οι δοκιμασίες SST και CGT ήταν οι δύο πρόσθετες δοκιμασίες CANTAB που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη λόγω των κλινικών χαρακτηριστικών του δείγματος (στοιχεία προσωπικότητας) και για την λεπτομερέστερη διερεύνηση της ικανότητας αναστολής (μετωποραβδωτή λειτουργικότητα) σε φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς ΜΚΔ. Ακολουθεί λεπτομερής παρουσίαση των δύο πρόσθετων νευροψυχολογικών δοκιμασιών.

(6) Stop Signal Task (SST): Το SST αξιολογεί την αναστολή εγκατεστημένων (ήδη μαθημένων) αντιδράσεων και τον έλεγχο των παρορμήσεων, αντανακλώντας λειτουργικότητα του μετωπο-ραβδωτού κυκλώματος (Logan και συν., 1984, 1997, Osman και συν., 1986). Η συνολική εικόνα ελέγχου της αναστολής αντίδρασης φαίνεται να είναι η αλληλεπίδραση μεταξύ του δεξιού προμετωπιαίου φλοιού και των βασικών γαγγλίων. Πιθανολογείται ότι ο προμετωπιαίος φλοιός, διαμέσου του υποθαλάμιου πυρήνα, καταστέλλει την απόδοση των βασικών γαγγλίων (Aron και συν., 2004). Αναφορικά με την εμπλοκή του προμετωπιαίου φλοιού, μελέτες απεικόνισης δείχνουν ενεργοποίηση της δεξιάς πλαγιο-κοιλιακής μετωπιαίας έλικας (right-lateralized inferior frontal gyrus – IFG) σε δοκιμασίες Go-NoGo και Stop Signal (Aron και συν., 2003).



Η δοκιμασία SST περιλαμβάνει 16 δοκιμές εξάσκησης, όπου δεν υπάρχει σήμα αναστολής. Αυτές ακολουθούνται από πέντε σετ δοκιμασιών εξέτασης (64 δοκιμασίες ανά σετ). Κατά την εκκίνηση εμφανίζεται στο κέντρο της οθόνης ένας κύκλος στον οποίο ο εξεταζόμενος πρέπει να εστιάσει την προσοχή του. Στη συνέχεια εμφανίζεται ένα βέλος στο κέντρο του κύκλου με κατεύθυνση είτε προς τα δεξιά είτε προς τα αριστερά. Ο εξεταζόμενος καλείται να πατήσει αντίστοιχα το δεξί ή το αριστερό κουμπί ενός ξεχωριστού χειριστηρίου (press pad) όσο το δυνατόν γρηγορότερα. Αυτή η μορφή της δοκιμασίας (go trial) δεν εμπεριέχει σήμα αναστολής. Ωστόσο, στο 25% περίπου των δοκιμασιών χορηγείται παράλληλα και ένα ακουστικό ερέθισμα (beep) που σηματοδοτεί στον εξεταζόμενο ότι πρέπει να συγκρατήσει την αντίδρασή του, δηλαδή να μην πατήσει κανένα κουμπί του χειριστηρίου. Αυτές οι δοκιμασίες (stop trials) απαιτούν αναστολή αντιδράσεων. Η δυσκολία των δοκιμασιών αναστολής ρυθμίζεται βάσει του ατομικού χρόνου αντίδρασης. Αυτός αξιολογείται σε μία ξεχωριστή καταγραφική διαδικασία (baseline reaction time), μέσω διαβαθμιζόμενης χρονοκαυστέρησης μεταξύ κάθε σήματος stop μετά από το σήμα go.

Πίνακας 9

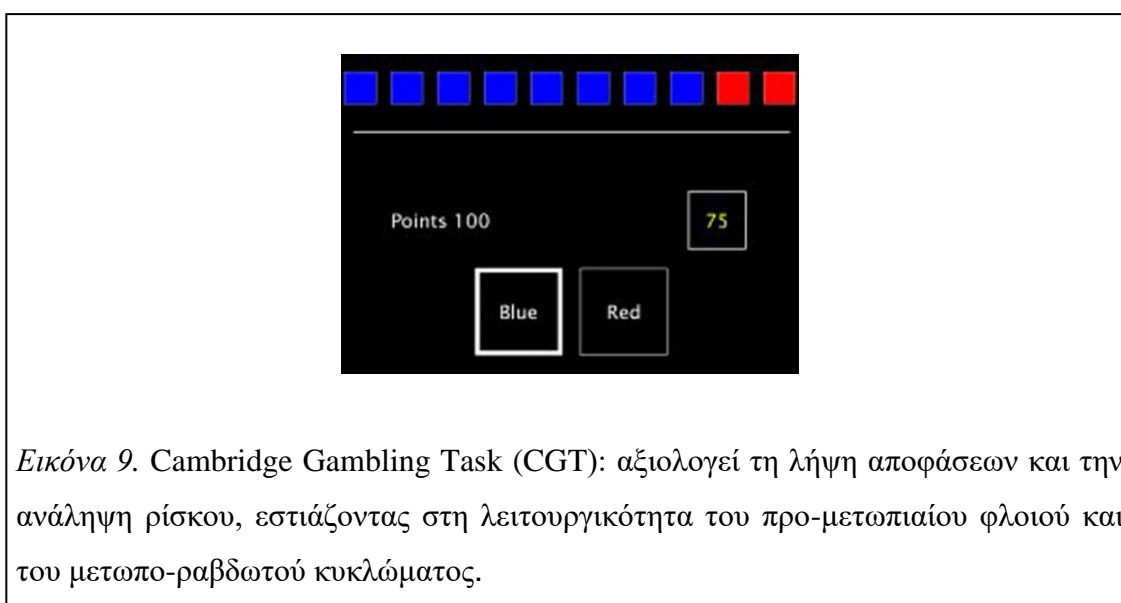
Γενικοί Δείκτες και Περιγραφή αυτών - δοκιμασία Stop SignalTask

Δείκτης	Μεταβλητή	Περιγραφή
Λάθη Κατεύθυνσης (Direction errors)	SSTDIRERR	<i>Ως λάθος κατεύθυνσης μετρώνται όλες οι δοκιμασίες όπου ο εξεταζόμενος πίεσε το λάθος κουμπί (το αριστερό όταν το βέλος στην οθόνη έδειχνε δεξιά και το αντίθετο)</i>
Μέσος Χρόνος Σωστής Απρόσκοπτης Αντίδρασης (RT on GO trials)	SSTRGOTR	<i>Χρόνος απρόσκοπτης αντίδρασης στις Go trials που υπολογίζεται είτε βάσει του μέσου όρου (mean) είτε του median.</i>
Αναλογία Επιτυχών Αναστολών (Proportion Of Successful Stops)	SSTPRSUCST	<i>Ο αριθμός των επιτυχώς ανεσταλμένων αντιδράσεων διά τον συνολικό αριθμό απαιτούμενων αναστολών (αναλογία).</i>
Χρόνος Αντίδρασης Στο Σήμα Αναστολής (Stop Signal Reaction Time)	SSTSSRT	<i>Ο χρόνος (msec) μεταξύ της εμφάνισης των σημάτων 'go' και 'stop' που χρειάζεται ο εξεταζόμενος για να επιτύχει αναστολή της αντίδρασής του στο 50% των ευκαιριών.</i>

(7) Cambridge Gambling Task (CGT): Η δοκιμασία CGT αξιολογεί τη συμπεριφορά ρίσκου και τη λήψη αποφάσεων κάτω από συνθήκες αβεβαιότητας. Η βέλτιστη αντιμετώπιση ρίσκου απαιτεί συνδυασμό πληροφόρησης για την ένταση, το εύρος και τις πιθανότητες διαθέσιμων αντιδράσεων, ενώ η λήψη αποφάσεων ενέχει και συναισθηματικά στοιχεία. Το CGT είναι ευαίσθητο στην αξιολόγηση της λειτουργικότητας του προμετωπιαίου φλοιού και του μετωπο-ραβδωτού κυκλώματος. Είναι συγκρίσιμο με ευρέως χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες όπως το Balloon Analog Risk Taking Task (BART) και το Iowa Gambling Task (IGT, Bechara, Damasio, Tranel & Damasio, 2005, Lejuez και συν., 2002). Ωστόσο υπερέχει του IGT κατά το ότι απαιτεί από τον εξεταζόμενο να στοιχηματίσει κάτω από εμφανείς (και όχι διφορούμενες) συνθήκες ρίσκου. Έτσι ελαχιστοποιεί την εμπλοκή της μάθησης, των επιτελικών λειτουργιών και της μνήμης εργασίας, που μπορούν να περιπλέξουν την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, διαχωρίζει τη λήψη αποφάσεων (όπου ο εξεταζόμενος επιλέγει σε ποιο χρώμα θα ποντάρει, βάσει της αναλογίας μπλε – κόκκινο σε μια σειρά δέκα κουτιών στην οθόνη), από την ανάληψη ρίσκου (όπου αποφασίζει πόσο θα ποντάρει στο χρώμα επιλογής του). Το τεστ αποτελείται από 5 στάδια, καθένα από τα οποία αποτελεί ένα σύνολο δοκιμασιών. Στάδιο 1 («απόφαση χωρίς ρίσκο»): ο εξεταζόμενος πρέπει μόνο να μαντέψει που βρίσκεται μια μάρκα, κάτω από μπλε ή κόκκινο κουτί. Τα επόμενα 4 στάδια είναι στάδια πονταρίσματος. Ακολουθώντας την επιλογή χρώματος ο εξεταζόμενος μπορεί να ποντάρει ποσοστό των πόντων του (από τους αρχικούς 100 που έχει σε κάθε στάδιο) βασιζόμενος στην

εμπιστοσύνη του για την επιλογή χρώματος. Τα Στάδια 2 και 3 είναι στάδια εξάσκησης. Η απόδοση του εξεταζόμενου μετράται από τα στάδια 4 και 5. Τα πονταρίσματα γίνονται αγγίζοντας το επιθυμητό ποσό στην οθόνη. Το ποσόν ανανεώνεται κάθε 5". Είναι σημαντικό ότι σε ένα από τα στάδια 4 ή 5 τα πονταρίσματα εμφανίζονται σε ανιούσα, στο άλλο σε κατιούσα σειρά. Ο εξεταζόμενος πληροφορείται ότι πρέπει να προσπαθήσει να μεγιστοποιήσει το κέρδος του, ενώ τα σωστά πονταρίσματα θα προστίθενται και τα λάθος πονταρίσματα θα αφαιρούνται από το αρχικό του ποσόν. Επίσης πληροφορείται πριν κάθε στάδιο αν τα πιθανά πονταρίσματα θα βαίνουν αυξανόμενα ή μειούμενα.

Διαταραχή επεξεργασίας πληροφοριών κατά την εκτέλεση του CGT μπορεί να επιφέρει συμπεριφορά αυξημένου ρίσκου, όπου οι επιλογές βασίζονται περισσότερο στις διαθέσιμες θετικές εκβάσεις και λιγότερο στις πιθανές αρνητικές συνέπειες. Μελέτες απεικόνισης μαρτύρων αλλά και ασθενών με εστιασμένες εγκεφαλικές βλάβες δείχνουν ότι η νευρωνική βάση του CGT εμπλέκει ένα διάσπαρτο νευρωνικό κύκλωμα που περιλαμβάνει κοιλιακά και μέσα τμήματα του προμετωπιαίου φλοιού, τη νήσο του Reil καθώς και το ραβδωτό σώμα, την αμυγδαλή και το βρεγματικό φλοιό (Clark και συν., 2008, Clark & Manes, 2004, Ernst & Paulus, 2005, Krain και συν., 2006). Συνολικά, τα δεδομένα δείχνουν ένα βαθμό νευροανατομικής εξειδίκευσης εντός του προμετωπιαίου φλοιού στην ανάληψη ρίσκου (Clark και συν., 2008), ενώ η κινητική παρορμητικότητα και η αποστροφή αναμονής συσχετίζονται με δυσλειτουργία του μετωποραβδωτού κυκλώματος (Miller, 1992; Cools και συν., 2003).



Πίνακας 10.*Γενικοί Δείκτες και Περιγραφή αυτών - δοκιμασία Cambridge Gambling Task*

Δείκτης	Μεταβλητή	Περιγραφή
Χρόνος επιλογής <i>Σημ. Στο CGT η μεγαλύτερη αναμονή δεν αυξάνει την πληροφόρηση και επομένως δεν σημαίνει καλύτερη απόδοση. Ο μακρύτερος χρόνος επιλογής αντανακλά προκινητική επεξεργασία και χρόνο κίνησης αφού εμφανίσθηκε ΟΛΗ η πληροφόρηση.</i>	CGTTTIME	Μέσος χρόνος που διατέθηκε για την επιλογή χρώματος (milliseconds).
Ποιότητα λήψης απόφασης	CGTQOFDM	Το μέσο ποσοστό των δοκιμασιών με διαφορετικά βάρη όπου επιλέχθηκε η πιο πιθανή πλευρά (π.χ 6 κόκκινα 4 μπλε = κόκκινο), (=διαφορά ποσοστών)
Απέχθεια αναμονής <i>Αν ο εξεταζόμενος δε θέλει ή δε μπορεί να περιμένει για να αποφασίσει τότε θα είναι πιο πιθανό να ποντάρει μεγαλύτερα ποσά όταν τα πονταρίσματα εμφανίζονται σε μειούμενη παρά σε αυξανόμενη σειρά. Ψηλότερη βαθμολογία σημαίνει ότι το μέγεθος του πονταρίσματος εξαρτάται πιο πολύ από τον τρόπο παρουσίασης από ότι από τη διαδικασία επιλογής (ένδειξη παρορμητικότητας).</i>	CGTDELAY	Διαφορά ποσοστού πονταρίσματος στην ανιούσα προς την κατιούσα συνθήκη.
Συνολικό ποσοστό πονταρίσματος.	CGTOPBET	Το μέσο ποσοστό πόντων που στοιχηματίζονται σε ΟΛΕΣ τις δοκιμασίες
Προσαρμογή ρίσκου	CGTRISKA	Η έκταση στην οποία η συμπεριφορά πονταρίσματος καθορίζεται από τη σχέση των κουτιών (αντικειμενική εκτίμηση πιθανότητας).
Ανάληψη ρίσκου	CGTRISKT	Το μέσο ποσοστό πόντων που στοιχηματίστηκαν σε δοκιμασίες όπου έγινε η πιθανότερη επιλογή.

Διαδικασία

Οι δύο ομάδες συμμετεχόντων, ασθενείς με Χρόνια ΜΚΔ και Μάρτυρες αξιολογήθηκαν σε δύο φάσεις: (1) Βασική αξιολόγηση (Baseline), κατά την έναρξη της ΘΣ και (2) ένα έτος αργότερα (Follow-Up). Κάθε αξιολόγηση περιέλαβε χορήγηση της κλίμακας HAMD-24 και τη σειρά των επτά νευροψυχολογικών δοκιμασιών CANTAB που προαναφέρθηκαν. Πρέπει να σημειωθεί ότι το CANTAB προσφέρει εναλλακτικές αλλά ισοδύναμες μορφές των δοκιμασιών έτσι ώστε να αποφεύγονται προβλήματα εξοικείωσης (test-retest). Στην παρούσα έρευνα το πρόβλημα αυτό επιπρόσθετα αντιμετωπίστηκε με την επαναλαμβανόμενη εξέταση όχι μόνο του κλινικού δείγματος αλλά και των Μαρτύρων.

Στατιστική Ανάλυση: Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο Statistica for Windows, έκδοση 5.5 (1999 version 5.5 Statsoft,

Inc., Tulsa, Oklahoma). Στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν τα δημογραφικά στοιχεία, καθώς και τα κλινικά και νευροψυχολογικά δεδομένα.

Δημογραφικά, κλινικά και νευροψυχολογικά δεδομένα: Τα δημογραφικά, κλινικά και νευροψυχολογικά δεδομένα υπεβλήθησαν σε έλεγχο κανονικότητας (Shapiro Wilk). Στις περιπτώσεις που δεν πληρούσαν το κριτήριο έγινε η ενδεδειγμένη μετατροπή [\log_{10} για χρόνους αντίδρασης, $p(x+0.5)$ για ακέραιους αριθμούς, $\arcsine(px)$ για αναλογίες (rates)] και επαναλήφθηκε ο έλεγχος κανονικότητας. Στις περιπτώσεις που δεν επετεύχθη κανονικότητα χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές μέθοδοι.

Για την ανάλυση των δημογραφικών στοιχείων (ηλικία και έτη εκπαίδευσης) διεξήχθη ανάλυση σύγκρισης μέσω των όρων (t-test), ώστε να εξασφαλιστεί ότι η αρχική διαδικασία εξομοίωσης των ομάδων ήταν αποτελεσματική.

Τα κλινικά και τα νευροψυχολογικά δεδομένα υπεβλήθησαν σε στατιστικό έλεγχο με μονοπαραγοντικές αναλύσεις διακύμανσης επαναλαμβανομένων μετρήσεων (1-way with repeated measures ANOVAs).

Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά του δείγματος (βλ. πίνακα 11):

Δημογραφικά Χαρακτηριστικά: Η ομάδα των Ασθενών είχε μέσο όρο ηλικίας 42.27 ± 9.65 έτη και μέσο χρόνο εκπαίδευσης 14.45 ± 1.44 έτη. Οι Μάρτυρες είχαν μέσο όρο ηλικίας 42.82 ± 10.54 έτη και μέσο χρόνο εκπαίδευσης 15.54 ± 1.21 έτη. Οι δύο ομάδες δε διέφεραν σε ηλικία ή έτη εκπαίδευσης [$t(20) -0.13, p=0.9$; $t(20) -1.92, p=0.07$ αντίστοιχα].

Κλινικά Χαρακτηριστικά: Οι διαγνώσεις διαμορφώθηκαν ως εξής: 36,4% Δυσθυμική Διαταραχή, 27,3% Χρόνια ΜΚΔ και 27,3% Διπλή Κατάθλιψη. Από τις περιπτώσεις αυτές 54,5% είχαν συννόσηση με μία τουλάχιστον Διαταραχή Προσωπικότητας. Οι Διαταραχές Προσωπικότητας που διαγνώστηκαν ήταν οι εξής: Εξαρτητική – Αποφευκτική ΔΠ, Ιστριονική ΔΠ, Ναρκισιστική ΔΠ, Ιδιοψυχαναγκαστική ΔΠ και ΔΠ Μη αλλιώς Προσδιοριζόμενη (Πίνακας 11^δ).

Κατά την παραπομπή για ΘΣ ο μέσος όρος τιμών HAMD-24 για την ομάδα των Ασθενών ήταν 22.00 ± 4.40 (μέτρια κατάθλιψη), ενώ για τους υγιείς ΜΑΡΤΥΡΕΣ ήταν 3.82 ± 3.03 (φυσιολογική τιμή). Μετά ένα έτος (48 συνεδρίες ΘΣ) οι τιμές για την ομάδα Ασθενών ήταν 11.36 ± 4.06 (ήπια κατάθλιψη), ενώ οι τιμές για την ομάδα των ΜΑΤΥΡΩΝ μετά ένα έτος παρέμειναν φυσιολογικές (2.55 ± 2.91).

Όλες οι ασθενείς λάμβαναν φαρμακοθεραπεία κατά την χορήγηση ΘΣ. Τα ποσοστά διαμορφώθηκαν ως εξής: 54.55% λάμβαναν μόνο Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs); 18.18% λάμβαναν μόνο Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης και Νορεπινεφρίνης (SNRIs); 9.09% λάμβαναν μόνο NDRI (bupropion) και 18.18% λάμβαναν Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs) σε συνδυασμό με NaSSA (πίνακας 11).

Πίνακας 11

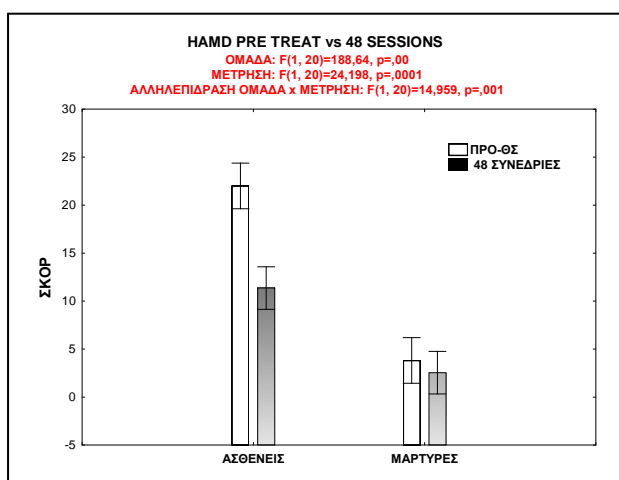
Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών χρόνια ΜΚΔ και παραπομπή για ΘΣ και των υγείων Μαρτύρων.

(n=11)	ΜΑΡΤΥΡΕΣ (Mean±SD)		Χρόνια ΜΚΔ (Mean±SD)		Test	t/ F	P
(α) Ηλικία (έτη)	42.64± 11.01		41.55± 9.42		t-test	t(20)= -0.13	0.9
Εκπαίδευση (έτη)	16.18± 1.47		13.45± 1.69		t-test	t(20)= -1.92	0.07
HAM-D 24	ΠΠΟ 3.82±3.0 3	48 Συνεδρίες 2.55±2.91	ΠΠΟ 22.00±4. 40	48 Συνεδρίες 11.36±4.06	1-Way Rep. Meas. ANOVA	F(1,20)=14.96	0.001*
(β) Διάρκεια νόσου (έτη)			5.86 ± 3.86				
(γ) Φάρμακα			Συχνότητες				
SSRI μόνο			6/11				
SNRI μόνο			2/11				
NDRI μόνο (bupropion)			1/11				
SSRI + Na SSA			2/11				
(δ) Διάγνωση (DSM-IV-TR)	Συννόσηση						
Χρόνια ΜΚΔ	-		4/11				
Δυσθυμική Διαταραχή	-		1/11				
Δυσθυμική Διαταραχή	Αποφευκτική ΔΠ		1/11				
Δυσθυμική Διαταραχή	Ιστριονική – Ναρκισιστική ΔΠ		1/11				
Δυσθυμική Διαταραχή	ΔΠ μη αλλιώς προσδιοριζόμενη		1/11				
Διπλή Κατάθλιψη	Εξαρτητική – Αποφευκτική ΔΠ		1/11				
Διπλή Κατάθλιψη	Ιστριονική – Ναρκισιστική ΔΠ		1/11				
Διπλή Κατάθλιψη	Ιδεοψυχαναγκαστική – Ναρκισιστική ΔΠ		1/11				

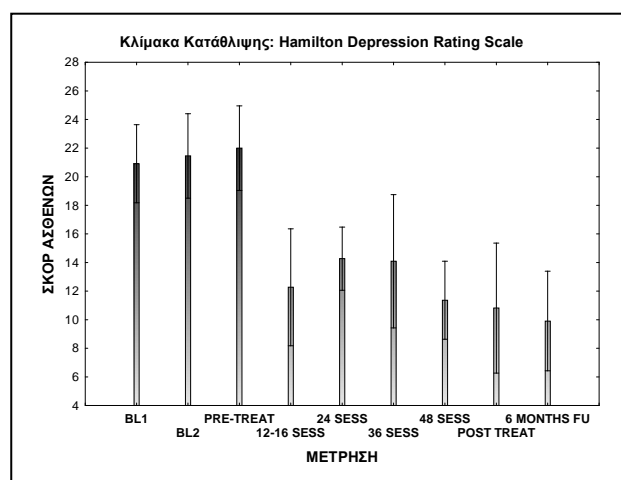
Σημ. ΜΚΔ: Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή; HAM-D 24: Hamilton rating scale for depression (24-item), SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SNRI: Selective Serotonin & Norepinephrine Reuptake Inhibitor; NDRI: Norepinephrine - Dopamine Reuptake Inhibitor; Na SSA: Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressants; ΔΠ: Διαταραχή Προσωπικότητας; ANOVA: analysis of variance, t: t test, SD standard deviation, P= significance level.

Συγκρίσεις ψυχομετρικών τιμών

Στην ΠΡΟ-ΘΣ μέτρηση οι τιμές HAMD-24 της ομάδας Ασθενών ήταν στο παθολογικό εύρος. Η μονοπαραγοντική ANOVA με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ανέδειξε σημαντική επίδραση των παραγόντων ΟΜΑΔΑ [F(1, 20)=188,64, $p<.001^{***}$], ΜΕΤΡΗΣΗ [F(1, 20)=24,198, $p<.01^{**}$] και της αλληλεπίδρασης ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ [F(1, 20)=14,959, $p<.01^{**}$]. Επομένως οι Ασθενείς είχαν υψηλότερες τιμές κατάθλιψης HAMD-24 σε σύγκριση με τους Μάρτυρες και στις δύο μετρήσεις. Ωστόσο, έδειξαν σημαντική βελτίωση ένα χρόνο μετά, με 48 συνεδρίες ΘΣ (γράφημα 21α).



(α)



(β)

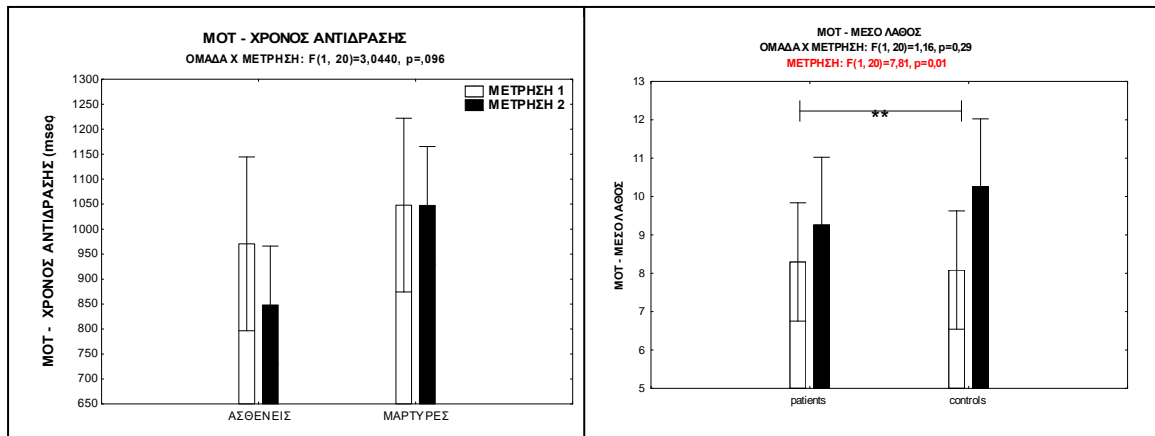
Γράφημα 21. Τα σκορ στην κλίμακα κατάθλιψης HAMD ήταν υψηλότερα για τους Ασθενείς σε σύγκριση με τους Μάρτυρες στη μέτρηση PRE-TREATMENT. Οι ασθενείς σημείωσαν σημαντική βελτίωση μετά 48 συνεδρίες Θεραπείας Σχημάτων (α). Στο σύνολο της Θεραπείας Σχημάτων παρατηρήθηκε μια μείωση στις μετρήσεις των επιπέδων της κατάθλιψης στη φάση των 12-16 συνεδριών, που ακολουθείται από μια αυξητική τάση στις 24 και 36 συνεδρίες, ενώ στη συνέχεια το σκορ βαίνει μειούμενο μέχρι το πέρας της θεραπείας και 6 μήνες μετά (β).

Νευροψυχολογική αξιολόγηση CANTAB

Η σύνοψη των αποτελεσμάτων από όλους τους νευροψυχολογικούς δείκτες των 7 δοκιμασιών εμφανίζονται στον Πίνακα 9.

1. MOT: Στην ανάλυση του δείκτη Λανθάνων Χρόνος η μονοπαραγοντική ANOVA με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση του παράγοντα ΟΜΑΔΑ [F(1, 20) = 2,142, $p=.16$]. Ο παράγων ΜΕΤΡΗΣΗ προσέγγισε

αλλά δεν έφθασε σημαντικότητα [$F(1, 20) = 3,118, p=.09$], όπως και η αλληλεπίδραση ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ [$F(1, 20) = 3,044, p=.10$]. Όπως φαίνεται στο γράφημα 18, οι δύο αυτές οριακές παρατηρήσεις αντανακλούν το γεγονός ότι, ενώ οι μάρτυρες διατηρούν μια σταθερή και χαμηλότερη από τους ασθενείς ταχύτητα αντίδρασης, οι ασθενείς αυξάνουν την ταχύτητά τους στη 2η εξέταση. Αυτό μπορεί να αντανακλά μια τάση παρορμητικότητας (γράφημα 22α). Ανάλυση του δείκτη Μέσο Λάθος δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση του παράγοντα ΟΜΑΔΑ [$F(1, 20) = 0,17, p=0,69$] και της αλληλεπίδρασης ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ [$F(1, 20) = 3, p = 0,29$]. Ο παράγων ΜΕΤΡΗΣΗ ήταν στατιστικά σημαντικός [$F(1, 20) = 7,81, p = 0,01$]. Όπως φαίνεται στο γράφημα, αυτό αντανακλά μια αύξηση στο μέσο λάθος στη δεύτερη μέτρηση, πιθανόν διότι οι συμμετέχοντες ήταν πλέον γνώστες της πειραματικής διαδικασίας (γράφημα 22β).

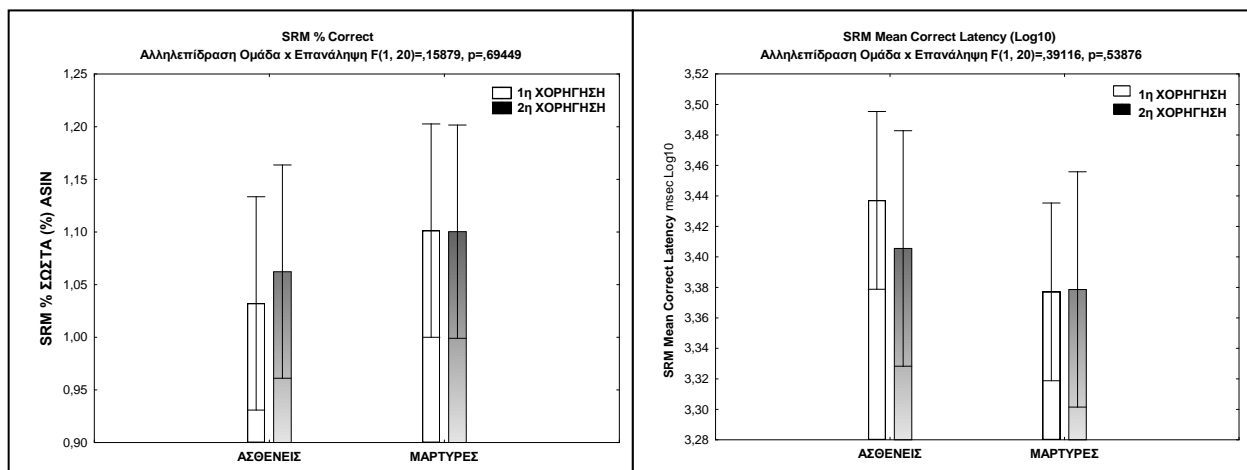


(α)

(β)

Γράφημα 22: ΜΟΤ ΛΑΝΘΑΝΩΝ ΧΡΟΝΟΣ: Η μονοπαράγοντική ANOVA με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση του παράγοντα ΟΜΑΔΑ [$F(1, 20) = 2,142, p=.16$]. Ο παράγων ΜΕΤΡΗΣΗ προσέγγισε αλλά δεν έφθασε σημαντικότητα [$F(1, 20) = 3,118, p = .09$], καθώς και η αλληλεπίδραση ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ [$F(1, 20) = 3,044, p = .10$]. Οι μάρτυρες φαίνεται να διατηρούν μια σταθερή και χαμηλότερη ταχύτητα αντίδρασης σε σύγκριση με τους ασθενείς, οι οποίοι αυξάνουν την ταχύτητά τους περαιτέρω στη 2η εξέταση. Αυτό μπορεί να αντανακλά μια τάση παρορμητικότητας (α). **ΜΟΤ ΜΕΣΟ ΛΑΘΟΣ:** δεν αναδείχθηκε σημαντική επίδραση του παράγοντα ΟΜΑΔΑ [$F(1, 20) = 0,17, p = .69$] καθώς και της αλληλεπίδρασης ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ [$F(1, 20) = 3, p = .29$]. Ο παράγων ΜΕΤΡΗΣΗ ήταν στατιστικά σημαντικός [$F(1, 20) = 7,81, p = .01$] κάτι που αντανακλά μια αύξηση στο μέσο λάθος στη δεύτερη μέτρηση, πιθανόν διότι οι συμμετέχοντες ήταν πλέον γνώστες της πειραματικής διαδικασίας και πιο χαλαροί (β).

2. SRM: Ανάλυση του δείκτη % Σωστών αντιδράσεων δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση των παραγόντων ΟΜΑΔΑ [$F(1, 20) = 0.90, p = .35$], ΜΕΤΡΗΣΗ [$F(1, 20) = 0.14, p = .71$] ή της αλληλεπίδρασης τους [$F(1, 20) = 0.16, p = .69$] (γράφημα 23α). Ομοίως δεν εμφανίστηκαν διαφοροποιήσεις κατά την ανάλυση του δείκτη Μέσος Λανθάνων Χρόνος [ΟΜΑΔΑ: $F(1, 20) = 1.30, p = .27$, ΜΕΤΡΗΣΗ: $F(1, 20) = 0.32, p = .58$, αλληλεπίδραση: $F(1, 20) = 0.39, p = .54$, γράφημα 23β].

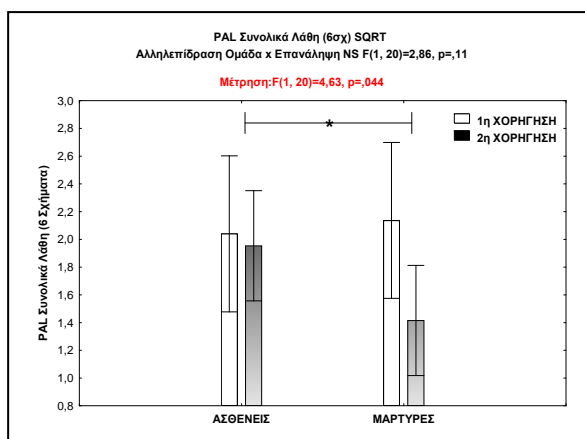


(α)

(β)

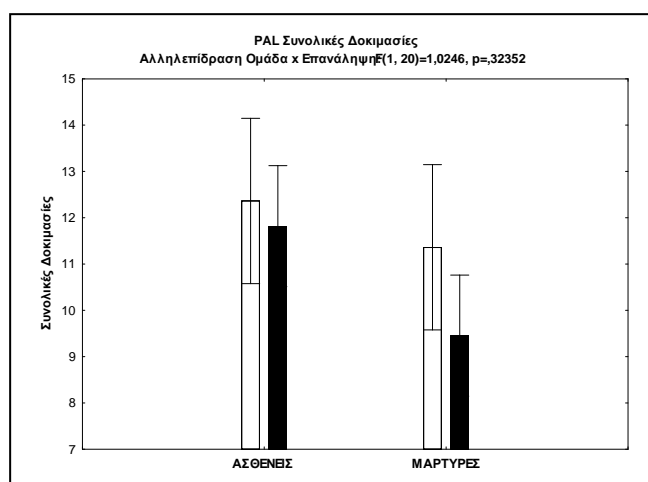
Γράφημα 23: **SRM % ΣΩΣΤΩΝ:** δεν αναδείχθηκε σημαντική επίδραση των παραγόντων ΟΜΑΔΑ [$F(1, 20) = 0.90, p = .35$], ΜΕΤΡΗΣΗ [$F(1, 20) = 0.14, p = .71$] ή της αλληλεπίδρασης ΟΜΑΔΑ X ΜΕΤΡΗΣΗ [$F(1, 20) = 0.16, p = .69$] (α). **ΜΕΣΟΣ ΛΑΝΘΑΝΩΝ ΧΡΟΝΟΣ:** δεν αναδείχθηκε σημαντική επίδραση των παραγόντων ΟΜΑΔΑ [$F(1, 20) = 1.30, p = .27$] ή ΜΕΤΡΗΣΗ [$F(1, 20) = 0.32, p = .58$] ή της αλληλεπίδρασης ΟΜΑΔΑ X ΜΕΤΡΗΣΗ [$F(1, 20) = 0.39, p = .54$] (β).

3. PAL: Ο δείκτης Συνολικά Λάθη δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση των παραγόντων ΟΜΑΔΑ, ΜΕΤΡΗΣΗ, ή της αλληλεπίδρασής τους [$F(1, 20) = 2.55, p = .13, F(1, 20) = 1.325, p = .263, F(1, 20) = 0.237, p = .63$]. Μόνο στο στάδιο 6 σχημάτων εμφανίστηκε μία σημαντική κύρια επίδραση του παράγοντα ΜΕΤΡΗΣΗ [$F(1, 20) = 4.63, p < .05^*$]. Όπως φαίνεται στο γράφημα 24, αυτό αντανακλά μια μείωση στα λάθη και των δύο ομάδων στη δεύτερη μέτρηση.



Γράφημα 24: PAL Συνολικά Λάθη, στάδιο 6 σχημάτων: αναδείχθηκε σημαντική κύρια επίδραση του παράγοντα ΜΕΤΡΗΣΗ [$F(1, 20) = 4.63, p < .05^*$] που αντανάκλα μια μείωση στα λάθη και των δύο ομάδων στη δεύτερη μέτρηση. Η επίδραση του παράγοντα ΟΜΑΔΑ και η αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντικά [$F(1, 20) = 0.66, p = .43$ και $F(1, 20) = 2.86, p = .11$ αντίστοιχα]

Ανάλυση του δείκτη Συνολικές Δοκιμασίες ανέδειξε μια σημαντική κύρια επίδραση του παράγοντα ΟΜΑΔΑ [$F(1, 20) = 4.21, p = .053$], που αντικατοπτρίζει μειωμένη απόδοση των Ασθενών σε σχέση με τους Μάρτυρες και στις δύο εξετάσεις (γράφημα 25). Ο παράγων ΜΕΤΡΗΣΗ και η αλληλεπίδραση δεν έδειξαν σημαντικότητα [$F(1, 20) = 3.320, p = .083, F(1, 20) = 1.025, p = .324$ αντίστοιχα, γράφημα 25].

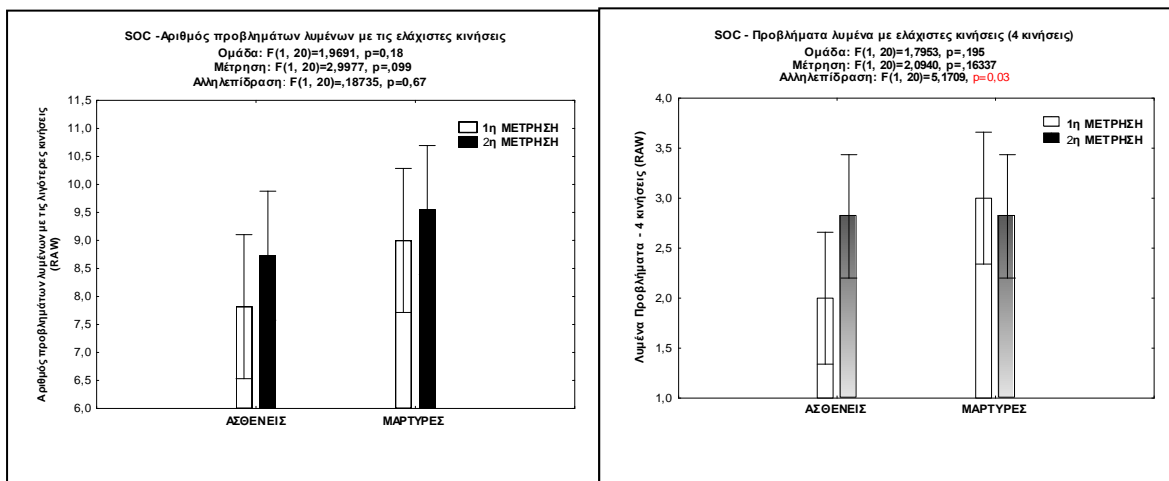


Γράφημα 25: PAL Συνολικές Δοκιμασίες: αναδείχθηκε σημαντική κύρια επίδραση του παράγοντα ΟΜΑΔΑ [$F(1,20) = 4.21, p = .053$] που αντικατοπτρίζει τη μειωμένη απόδοση των Ασθενών σε σχέση με τους Μάρτυρες και στις δύο εξετάσεις. Ο παράγων ΜΕΤΡΗΣΗ [$F(1,20) = 3.320, p = .083$] και η αλληλεπίδραση ΟΜΑΔΑ X ΜΕΤΡΗΣΗ [$F(1,20) = 1.025, p = .324$] δεν ήταν σημαντικά.

Ανάλυση του δείκτη Σκορ μνήμης 1ης Ανάκλησης δεν έδειξε σημαντική επίδραση των παραγόντων ΜΕΤΡΗΣΗ και ΟΜΑΔΑ $F(1, 20) = 1.32, p=.26, F(1, 20) = 0.44, p=.51$] ή της αλληλεπίδρασής τους. Ομοίως ο δείκτης Στάδια Ολοκληρωθέντα στην 1η δοκιμασία δεν ανέδειξε σημαντικές επιδράσεις [ΜΕΤΡΗΣΗ: $F(1, 20) = 1.32, p=.26$, ΟΜΑΔΑ: $F(1, 20) = 2.11, p=.16$, αλληλεπίδραση: $F(1, 20) = 0.02, p=.89$].

4. SOC: Ο δείκτης Αριθμός προβλημάτων λυμένων με τις ελάχιστες κινήσεις δεν ανέδειξε καμιά διαφοροποίηση [Ομάδα: $F(1, 20)=1.9691, p=.18$, Μέτρηση: $F(1, 20)=2.9977, p=.10$, Αλληλεπίδραση: $F(1, 20)=0.18735, p=.67$] (γράφημα 26α).

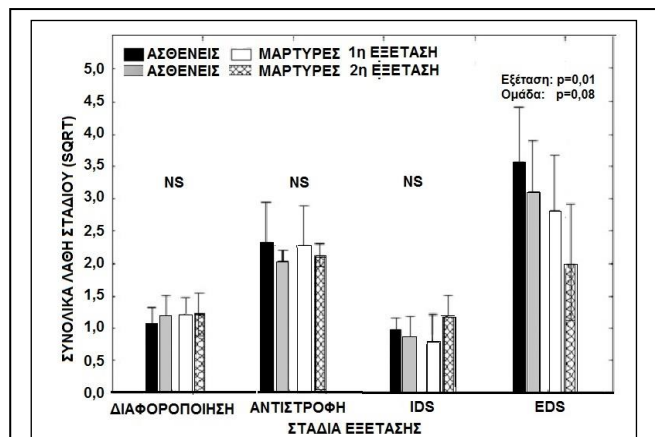
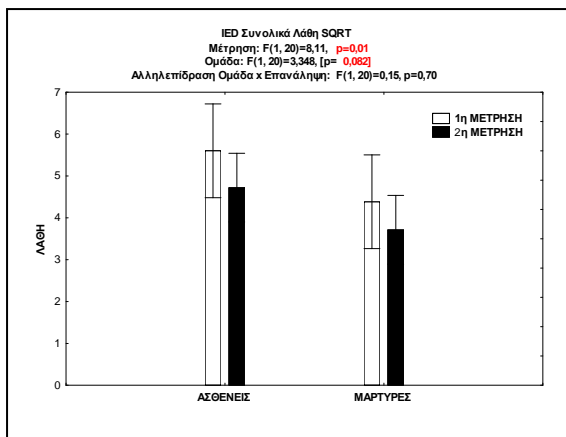
Στο στάδιο προβλημάτων 4 κινήσεων (αρχή δυσκολίας SOC) οι κύριες επιδράσεις των παραγόντων Ομάδα [$F(1, 20)=1.7953, p=.195$] και Μέτρηση [$F(1, 20)=2.09, p=.16$] δεν ήταν σημαντικές, αλλά η Αλληλεπίδραση ήταν [$F(1, 20)=5.17, p<0.05^*$]. Όπως φαίνεται από το γράφημα, αυτό αντανακλά μια βελτίωση των ασθενών στη 2η εξέταση, ενώ οι Μάρτυρες διατήρησαν σταθερή απόδοση ανάμεσα στις μετρήσεις (γράφημα 26β). Ωστόσο, στο στάδιο προβλημάτων 5 κινήσεων, δεν εμφανίστηκε καμιά διαφοροποίηση [Ομάδα: $F(1, 20)=1.1521, p=.296$, Εξέταση: $F(1, 20)=1.86, p=0.19$, Αλληλεπίδραση: $F(1, 20)=0.82474, p=0.38$].



α) **(β)**
 Γράφημα 26. **(α)** Αριθμός προβλημάτων λυμένων με τις ελάχιστες κινήσεις: δεν αναδείχθηκε καμιά διαφοροποίηση [Ομάδα: $F(1, 20)=1.97, p=.18$, Μέτρηση: $F(1, 20)=2.998, p=.10$, Αλληλεπίδραση: $F(1, 20)=0.188, p=.67$]. **(β)** Προβλήματα λυμένα με ελάχιστες κινήσεις (4κιν.): οι κύριες επιδράσεις των παραγόντων Ομάδα [$F(1, 20)=1.795, p=.195$] και Μέτρηση [$F(1, 20)=2.09, p=0.16$] δεν ήταν σημαντικές, αλλά η Αλληλεπίδραση ήταν [$F(1, 20)=5.18, p<0.05^*$]. Αυτό αντανακλά μια βελτίωση των ασθενών στη 2η εξέταση, ενώ οι Μάρτυρες διατήρησαν σταθερή απόδοση ανάμεσα στις μετρήσεις.

5. IED: Στο δείκτη Συνολικά Λάθη ο παράγων Μέτρηση είχε σημαντική κύρια επίδραση [$F(1, 20)=8.1091, p \leq .01^{**}$], που δείχνει συνολική μείωση λαθών στη δεύτερη εξέταση. Η κύρια επίδραση του παράγοντα Ομάδα προσέγγισε αλλά δεν έφθασε σημαντικότητα [$F(1,20)=3.3478, p=.08$], αντανακλώντας την τάση των ασθενών να κάνουν περισσότερα λάθη από τους Μάρτυρες και στις δύο εξετάσεις. Η Αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντική [$F(1, 20)=.15, p=.70$] (γράφημα 27α).

Ας σημειωθεί ότι η μέτρηση Συνολικά Λάθη του IED περιλαμβάνει 4 μαθησιακές συνιστώσες: (1) εκμάθηση Διαφοροποιήσεων (αντανακλά μαθησιακή ικανότητα), (2) Αντιστροφή Διαφοροποιήσεων (αντανακλά κυρίως την ικανότητα αναστολής μιας προηγούμενης αντίδρασης), (3) μετάβαση σε νέους διαφοροποιητές εντός της ίδιας πληροφοριακής διάστασης και (4) μετάβαση σε νέους διαφοροποιητές σε νέα πληροφοριακή διάσταση (αντανακλά γνωσιακή ευελιξία). Έγιναν ξεχωριστές μονοπαραγοντικές (Ομάδα) αναλύσεις διασποράς με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (Μέτρηση) για να ελεγχθεί από πού πηγάζει η σχετική διαφοροποίηση των ομάδων στα συνολικά λάθη. Διαπιστώθηκε ότι πηγή της διαφοροποίησης ήταν σχεδόν αποκλειστικά η συνιστώσα Μετάβαση σε νέα πληροφοριακή διάσταση. Αυτό δείχνει ένα πιθανό έλλειμμα γνωσιακής ευελιξίας (γράφημα 27β).

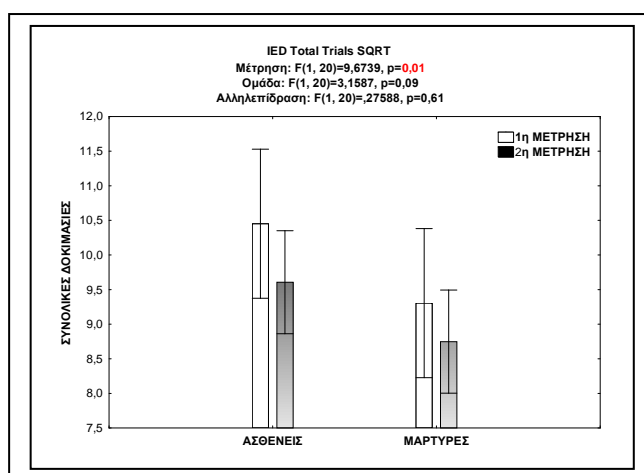


(α)

(β)

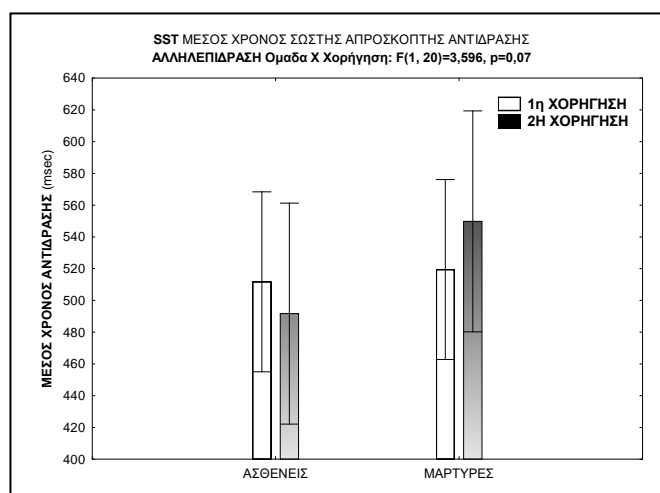
Γράφημα 27. **(α)**. Συνολικά Λάθη: Ανιχνεύθηκε σημαντική κύρια επίδραση του παράγοντα Μέτρηση [$F(1, 20)=8.11, p \leq .05^{*}$], που δείχνει μείωση λαθών στη δεύτερη εξέταση. Η κύρια επίδραση του παράγοντα Ομάδα προσέγγισε αλλά δεν έφθασε σημαντικότητα [$F(1,20)=3.3478, p=.08$], αντανακλώντας την τάση των ασθενών να κάνουν περισσότερα λάθη από τους Μάρτυρες και στις δύο εξετάσεις. Η Αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντική [$F(1,20)=.15, p=.70$]. **(β)**. Όταν έγιναν ξεχωριστές μονοπαραγοντικές (Ομάδα) αναλύσεις διασποράς με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (Μέτρηση) για να ελεγχθεί ενδελεχώς η σχετική διαφοροποίηση των ομάδων στα συνολικά λάθη, διαπιστώθηκε ότι πηγή της διαφοροποίησης ήταν σχεδόν αποκλειστικά η συνιστώσα: Μετάβαση εκτός πληροφοριακής διάστασης. Αυτό δείχνει ένα πιθανό έλλειμμα γνωσιακής ευελιξίας.

Ο δείκτης Συνολικές Δοκιμασίες έδωσε εικόνα παρόμοια με αυτή των συνολικών λαθών. Ο παράγων Μέτρηση είχε σημαντική κύρια επίδραση [$F(1, 20)=9.67$, $p \leq .01^{**}$], με λιγότερες απαιτηθείσες δοκιμασίες στη δεύτερη μέτρηση. Η κύρια επίδραση του παράγοντα Ομάδα προσέγγισε αλλά δεν έφθασε σημαντικότητα [$F(1,20)=3,16$, $p=.09$], αντανακλώντας τη τάση των ασθενών να απαιτούν περισσότερες δοκιμασίες για να ολοκληρώσουν το τεστ. Η Αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντική [$F(1,20)=.28$, $p=.61$] (γράφημα 28).



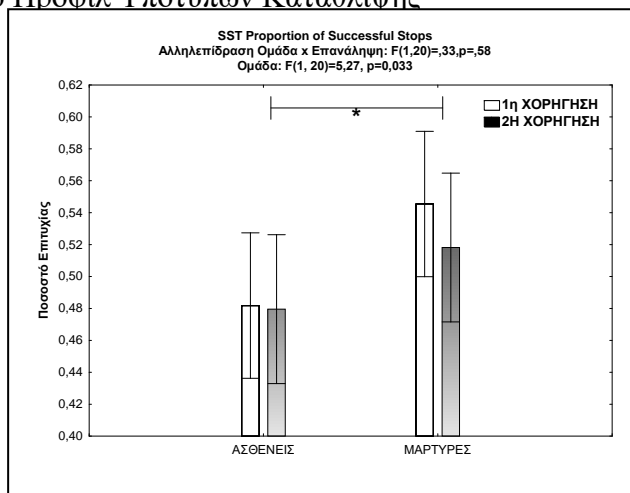
Γράφημα 28. Συνολικές Δοκιμασίες: Αναδείχθηκε εικόνα παρόμοια με το δείκτη Συνολικά Λάθη με σημαντική κύρια επίδραση του παράγοντα Μέτρηση [$F(1,20)=9.68$, $p \leq .01^{**}$], (λιγότερες απαιτηθείσες δοκιμασίες στη δεύτερη μέτρηση). Η κύρια επίδραση του παράγοντα Ομάδα προσέγγισε αλλά δεν έφθασε σημαντικότητα [$F(1,20)=3.16$, $p=.09$] (αντανακλά τάση των ασθενών να απαιτούν περισσότερες δοκιμασίες για να ολοκληρώσουν το τεστ). Η Αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντική [$F(1, 20)=.28$, $p=.61$].

6. SST: Ο δείκτης Μέσος Χρόνος Σωστής Απρόσκοπτης Αντίδρασης δεν ανέδειξε σημαντικές κύριες επιδράσεις Ομάδας [$F(1,20)=0.65$, $p=.43$] ή Μέτρησης [$F(1,20) = 0.15$, $p = .70$]. Η αλληλεπίδραση Ομάδα x Μέτρηση προσέγγισε αλλά δεν έφθασε σημαντικότητα [$F(1,20)=3.60$, $p=.07$]. Όπως φαίνεται στο γράφημα 29 αυτό αντανακλά το ότι ενώ οι ομάδες ήταν συγκρίσιμες στην 1^η μέτρηση, στη δεύτερη μέτρηση οι Ασθενείς μείωσαν λίγο το μέσο χρόνο αντίδρασης, ενώ αντίθετα οι Μάρτυρες τον αύξησαν. Ωστόσο, δεν υποστηρίζεται διαφοροποίηση των ομάδων στο δείκτη αυτό, οπότε δεν μπορούν να αποδοθούν εδώ όποιες διαφορές εμφανισθούν στους δείκτες αναστολής.



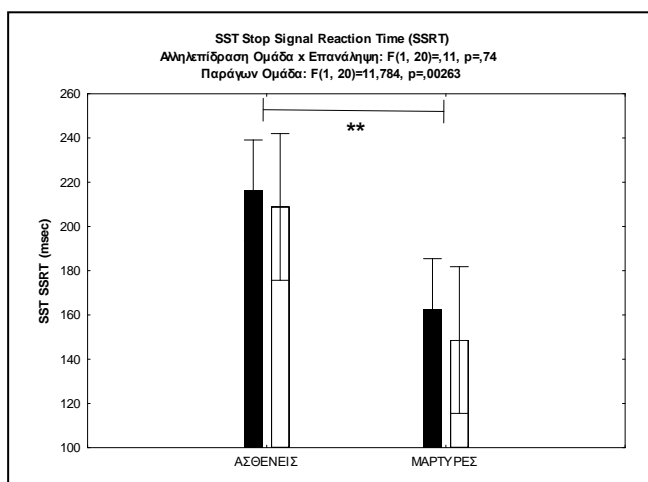
Γράφημα 29. Ο Μέσος Χρόνος Σωστής Απρόσκοπτης Αντίδρασης SST δεν ανέδειξε σημαντικές κύριες επιδράσεις Ομάδας [$F(1,20) = 0.65, p=.43$] ή ΜΕΤΡΗΣΗΣ [$F(1,20) = 0.15, p = .70$]. Η αλληλεπίδραση Ομάδα x Επανάληψη δεν ήταν σημαντική αλλά προσέγγισε σημαντικότητα [$F(1,20) = 3.60, p = .07$]. Αυτό αντανακλά το ότι ενώ οι ομάδες ήταν συγκρίσιμες στην 1^η μέτρηση (βασικό επίπεδο) στη δεύτερη μέτρηση οι Ασθενείς μείωσαν λίγο το μέσο χρόνο αντίδρασης, ενώ αντίθετα οι Μάρτυρες τον αύξησαν. Ωστόσο δεν υποστηρίζεται σημαντική διαφοροποίηση των ομάδων, συνεπώς δε μπορούν να αποδοθούν εδώ οι όποιες διαφοροποιήσεις στους δείκτες αναστολής.

Ο δείκτης Αναλογία Επιτυχών Αναστολών ανέδειξε μια σημαντική επίδραση του παράγοντα Ομάδα [$F(1,20)=5.27, p <.05^*$] που δείχνει σημαντικά χαμηλότερη επίδοση των Ασθενών σε σχέση με τους Μάρτυρες (γράφημα 30). Ο παράγων Μέτρηση δεν είχε σημαντική επίδραση [$F(1,20) = 0.455, p=.51$], δεν υπήρχε δηλαδή σημαντική διαφορά ποσοστού επιτυχίας μεταξύ της 1^{ης} και της 2^{ης} μέτρησης αυτής της εξαρτημένης μεταβλητής. Η αλληλεπίδραση Ομάδα x Επανάληψη επίσης δεν ήταν σημαντική [$F(1,20) = 0.326, p=.58$], το οποίο δείχνει ότι η μειωμένη ικανότητα αναστολής των ασθενών δεν ανατάχθηκε μετά από 1 έτος θεραπείας.



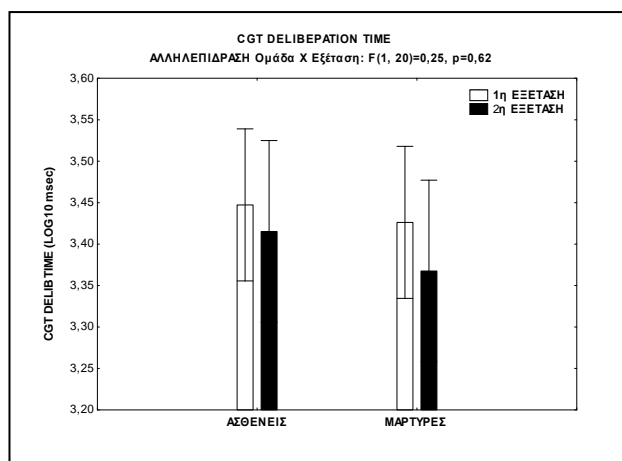
Γράφημα 30. Ο δείκτης Αναλογία Επιτυχών Αναστολών ανέδειξε σημαντική επίδραση του παράγοντα Ομάδα [$F(1,20) = 5.27, p < .05^*$] που δείχνει σημαντικά χαμηλότερη επίδοση των Ασθενών σε σχέση με τους Μάρτυρες. Ο παράγων Μέτρηση δεν είχε σημαντική επίδραση [$F(1,20) = 0.46, p = .51$], που δείχνει ότι δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ποσοστού επιτυχίας μεταξύ της 1^{ης} και της 2^{ης} μέτρησης αυτής της μεταβλητής. Η αλληλεπίδραση επίσης δεν ήταν σημαντική [$F(1,20) = 0.33, p = .58$], δηλαδή η μειωμένη ικανότητα αναστολής των ασθενών δεν ανατάχθηκε μετά από 1 έτος θεραπείας.

Ο δείκτης Χρόνος Αντίδρασης Στο Σήμα Αναστολής έδειξε σημαντική επίδραση του παράγοντα Ομάδα [$F(1,20)=11.8, p < .01^{**}$], αντανakλώντας σημαντικά μειωμένη ικανότητα αναστολής αντιδράσεων των Ασθενών σε σχέση με τους Μάρτυρες (γράφημα 31). Η επίδραση του παράγοντα Μέτρηση και η αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντικές [$F(1,20)=1.2, p=0.29, F(1,20) = 0.1 p=0.74$], δεν υπήρχε δηλαδή σημαντική διαφορά ποσοστού επιτυχίας μεταξύ της 1^{ης} και της 2^{ης} μέτρησης επομένως η μειωμένη ικανότητα αναστολής των ασθενών δεν ανατάχθηκε μετά από 1 έτος θεραπείας.



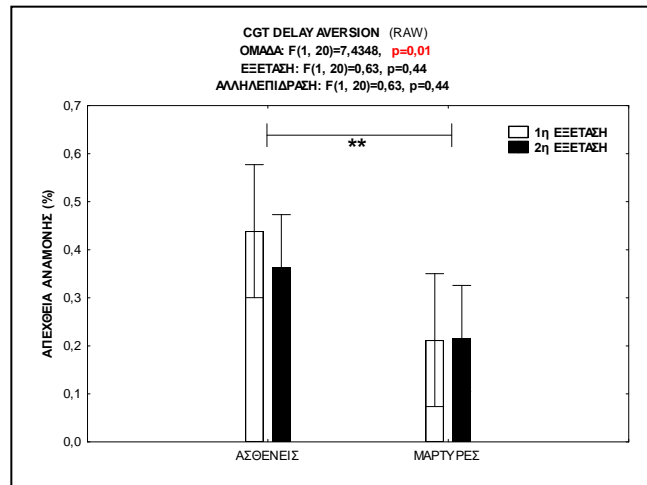
Γράφημα 31. Χρόνος Αντίδρασης Στο Σήμα Αναστολής: δεν υπήρχε σημαντική διαφορά ποσοστού επιτυχίας των δύο μετρήσεων [Μέτρηση: $F(1,20)=1.2, p=.29$]. Η επίδραση της Ομάδας ήταν σημαντική [$F(1,20)=11.8, p < .01^{**}$], αντανakλώντας μειωμένη αναστολή αντιδράσεων των Ασθενών.

7. CGT: Ο δείκτης **Χρόνος επιλογής** δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση των παραγόντων Ομάδα ή Εξέταση [$F(1, 20)=0.30, p=.59, F(1,20)= 2.95, p=.10$]. Η Αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντική [$F(1, 20)=0.25, p=.62$, γράφημα 32].



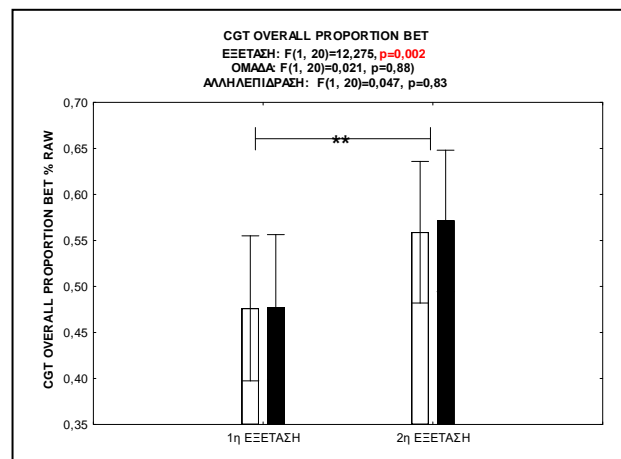
Γράφημα 32. Ο Χρόνος επιλογής δεν ανέδειξε σημαντικές διαφορές [Ομάδα: $F(1, 20)=0.30, p=.59$, Εξέταση: $F(1, 20)= 2.95, p=.10$, Αλληλεπίδραση $F(1, 20)=0.25, p=.62$.]

Ο δείκτης Απέχθεια Αναμονής έδειξε ότι ο παράγων Ομάδα είχε σημαντική κύρια επίδραση [$F(1,20) =7.44, p\leq.01^{**}$], η οποία αντανakλά σημαντικά ψηλότερη βαθμολογία των Ασθενών από τους Μάρτυρες. Αυτό υποδηλώνει ότι το μέγεθος του πονταρίσματος των ασθενών εξαρτήθηκε περισσότερο από τον τρόπο παρουσίασης από ότι από τη διαδικασία επιλογής, και αποτελεί ένδειξη παρορμητικότητας. Ο παράγων Εξέταση δεν ήταν σημαντικός [$F(1,20)= 0.53, p=.48$]. Η μη σημαντική Αλληλεπίδραση Ομάδα X Εξέταση [$F(1,20)=0.63, p=.44$] δείχνει ότι η τάση παρορμητικότητας των Ασθενών δεν τροποποιήθηκε από 1 έτος θεραπείας Σχημάτων (γράφημα 33).



Γράφημα 33: Ο δείκτης Απέχθεια Αναμονής έδειξε σημαντική κύρια επίδραση της Ομάδας [$F(1,20)=7.44$, $p \leq .01^{**}$], η οποία αντανακλά σημαντικά ψηλότερη βαθμολογία των Ασθενών από τους Μάρτυρες. Αυτό σημαίνει ότι το μέγεθος του πονταρίσματος των ασθενών εξαρτήθηκε περισσότερο από τον τρόπο παρουσίασης από ότι από τη διαδικασία επιλογής, και αποτελεί ένδειξη παρορμητικότητας. Ο παράγων Εξέταση και η Αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντικά [$F(1,20)= 0.53$, $p=.48$, [$F(1,20) = 0.63$, $p = 0.44$]. Επομένως η τάση παρορμητικότητας των Ασθενών δεν τροποποιήθηκε από 1 έτος θεραπείας Σχημάτων.

Ο δείκτης Συνολική Αναλογία Πονταρίσματος δεν διαφοροποίησε τις ομάδες [$F(1, 20)=0.02$, $p=.88$], αμφότερες εκ των οποίων εμφάνισαν σημαντική αύξηση στο ποσοστό πονταρισμάτων στη 2η εξέταση, με αποτέλεσμα μια σημαντική επίδραση του παράγοντα Εξέταση [$F(1, 20)=12.28$, $p<.01^{**}$] χωρίς σημαντική αλληλεπίδραση με την Ομάδα [$F(1, 20)=0.05$, $p=.83$, γράφημα 34].



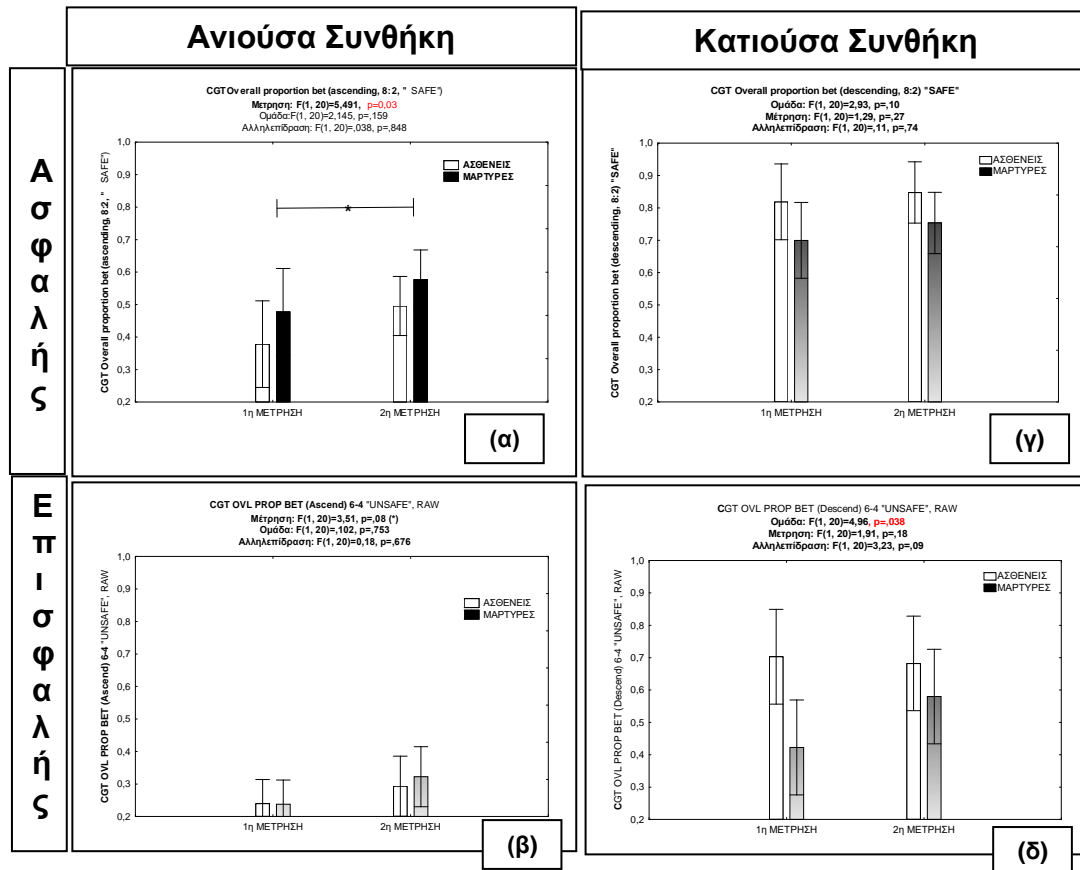
Γράφημα 34. Ο δείκτης Συνολική Αναλογία Πονταρίσματος δεν έδειξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων [Ομάδα: $F(1, 20)=0.02$, $p=.88$, Αλληλεπίδραση: $F(1, 20)=0.05$, $p=.83$]. Και οι δύο ομάδες εμφάνισαν σημαντική αύξηση στο ποσοστό πονταρισμάτων κατά τη 2η εξέταση [$F(1, 20)=12.28$, $p<.01^{**}$].

Ο δείκτης Αναλογία Πονταρίσματος αναλύθηκε περαιτέρω για να διαπιστωθεί αν η συμπεριφορά πονταρίσματος υπό ασφαλείς ή επισφαλείς συνθήκες διέφερε ανάλογα με τη σειρά παρουσίασης (ανιούσα ή κατιούσα) των στοιχημάτων. Η ανάλυση αυτή διερευνά ευθέως το αν ρύθμιση της συμπεριφοράς βασίζεται στις πιθανότητες ρίσκου, ή είναι παρορμητική.

Στην ανιούσα συνθήκη η αναλογία στοιχήματος αναλύθηκε κάτω από καθεστώς μεγάλης ασφάλειας (9-1) και καμίας ασφάλειας (5-5). Διαπιστώθηκε σημαντική κύρια επίδραση Ομάδας στην ασφαλή συνθήκη [$F(1,20)=9.41, p<.01^{**}$] που αντανάκλουσε σημαντικά μεγαλύτερα στοιχήματα από τους Μάρτυρες. Αυτό σημαίνει ότι οι Ασθενείς δεν ήταν διατεθειμένες να περιμένουν ώστε να αυξηθούν σημαντικά τα πονταρίσματα, μεγιστοποιώντας το κέρδος τους, όπως οι Μάρτυρες. Αντίθετα, κάτω από το επισφαλές καθεστώς (5-5) δεν εμφανίστηκε καμία διαφοροποίηση των ομάδων, καθώς δεν απαιτούνταν μεγάλη αναμονή για τα (ασφαλέστερα) χαμηλά πονταρίσματα [Ομάδα $F(1,20)=.207, p=.65$, Μέτρηση: $F(1,20)=1.97, p=.18$, Αλληλεπίδραση $F(1,20)=.007, p=.94$].

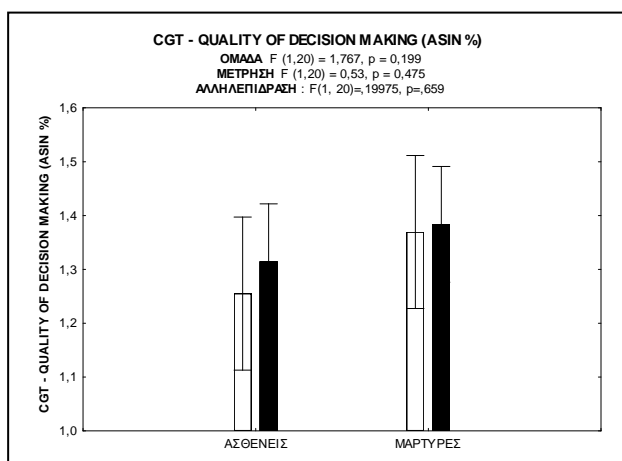
Στη συνέχεια αναλύθηκε η αναλογία στοιχήματος στην κατιούσα συνθήκη υπό καθεστώς υψηλής και χαμηλής ασφάλειας. Διαπιστώθηκε ότι στη συνθήκη υψηλής ασφάλειας, όπου αυξημένα πονταρίσματα μεγιστοποιούν το κέρδος και δεν απαιτούν μεγάλη αναμονή, οι Ασθενείς ρύθμιζαν το ρίσκο τους όπως οι Μάρτυρες. Αντίθετα, στην κατιούσα συνθήκη χαμηλής ασφάλειας, όπου απαιτείται αναμονή για τα ασφαλή, χαμηλά πονταρίσματα, οι Ασθενείς εμφάνισαν αυξημένη αναλογία πόντων σε σύγκριση με τους Μάρτυρες [Ομάδα: $F(1, 20)=4.96, p<.05^{*}$], δηλαδή δε ρύθμισαν το ρίσκο τους έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί η απώλεια.

Τα συνδυασμένα αποτελέσματα δείχνουν ότι η συμπεριφορά πονταρίσματος των Ασθενών καθορίστηκε περισσότερο από τη σειρά παρουσίασης, παρά από τις επικρατούσες συνθήκες ασφάλειας. Αυτό αντανάκλα παρορμητικότητα και επομένως άρση αναστολής των Ασθενών (γράφημα 35 α,β,γ,δ).



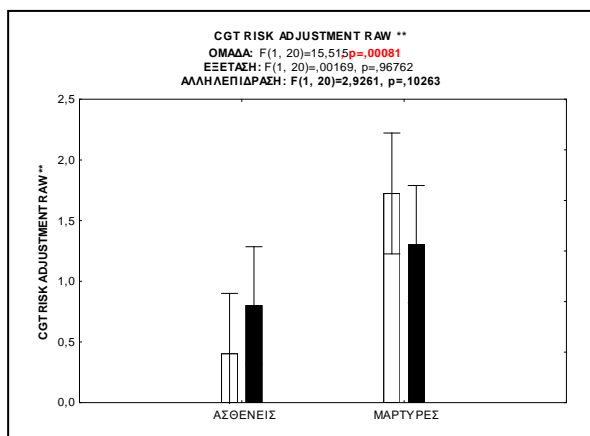
Γράφημα 35. Υπό (α) ασφαλές καθεστώς με ανιούσα παρουσίαση (που προϋποθέτει αναμονή για τη μεγιστοποίηση του κέρδους) αναδείχθηκε σημαντική κύρια επίδραση στην Ομάδα [F(1,20)=9.41, p<.01**], που αντανakλά σημαντικά μεγαλύτερα στοιχήματα στους Μάρτυρες (μεγαλύτερο κέρδος) από ότι στους Ασθενείς. Υπό (β) επισφαλές καθεστώς με ανιούσα παρουσίαση (που δεν απαιτεί αναμονή για τη μείωση της απώλειας) δεν εμφανίστηκε καμία διαφοροποίηση των Ομάδων [F(1,20)=0.21, p=.65]. Και οι δύο μείωσαν αποτελεσματικά το ρίσκο. Υπό (γ) ασφαλές καθεστώς με κατιούσα παρουσίαση (που δεν απαιτεί αναμονή για τη μεγιστοποίηση του κέρδους) οι Ασθενείς ρύθμισαν όπως οι Μάρτυρες, ενώ αντίθετα (δ) υπό επισφαλές καθεστώς με κατιούσα παρουσίαση (που απαιτεί αναμονή για την ελαχιστοποίηση της απώλειας) οι Ασθενείς εμφάνισαν κακή ρύθμιση ρίσκου, με σημαντικά αυξημένα πονταρίσματα από τους Μάρτυρες [Ομάδα: F(1,20)=4.96, p<.05*]

Ο δείκτης Ποιότητα Λήψης Απόφασης, που αντανakλά την επιλογή του ασφαλέστερου χρώματος, δεν απέδωσε διαφοροποίηση Ομάδων ή Μετρήσεων [F(1,20) = 1.767, p = .199, F(1,20) = 0.53, p = .48, αντίστοιχα]. Η αλληλεπίδραση επίσης δεν ήταν σημαντική [F(1, 20)=.199, p=.66] (γράφημα 36).



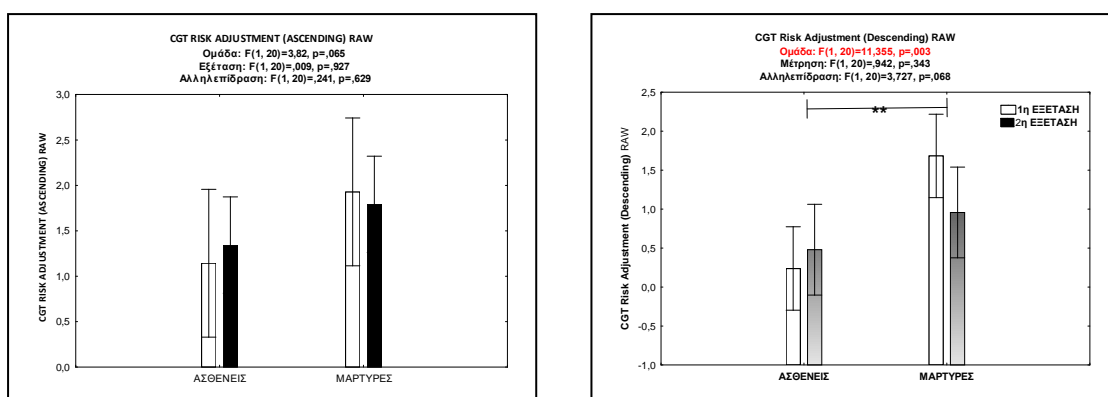
Γράφημα 36. Ο δείκτης Ποιότητα Λήψης Απόφασης δεν διαφοροποίησε Ομάδα ή Μέτρηση, ενώ και η αλληλεπίδραση των δύο δεν ήταν σημαντική [$F(1,20)=1.77$, $p=.199$, $F(1,20)=0.53$, $p=.48$ και $F(1,20)=0.199$, $p=.66$ αντίστοιχα].

Ο δείκτης Προσαρμογή Ρίσκου ανέδειξε σημαντική κύρια επίδραση της Ομάδας [$F(1,20)=15.52$, $p<.001^{***}$], η οποία εμφανίζεται ως σημαντικά χαμηλότερη βαθμολογία των Ασθενών από τους Μάρτυρες (γράφημα 37). Αυτό σημαίνει ότι οι Ασθενείς ήταν σημαντικά αποτελεσματικότεροι από τους Μάρτυρες στην προσαρμογή του ποσοστού πόντων ρισκαρίσματος προς τις εκάστοτε συνθήκες ‘ασφάλειας’. Ο παράγων Εξέταση και η αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντικά [$F(1,20)=0.002$, $p=.97$, $F(1,20)=2.93$, $p=.10$]. Αυτό σημαίνει ότι οι Ασθενείς δεν βελτιώθηκαν στην προσαρμογή ρίσκου μετά 1 έτος Θεραπείας Σχημάτων.



Γράφημα 37. Ο δείκτης Προσαρμογή Ρίσκου ανέδειξε σημαντική κύρια επίδραση της Ομάδας [$F(1,20)=15.52$, $p<.001^{***}$], η οποία αντανάκλα χαμηλότερη βαθμολογία και συνεπώς χαμηλότερη αποτελεσματικότητα προσαρμογής ρίσκου από τους Ασθενείς. Ο παράγων Εξέταση και η αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντικά. Αυτό σημαίνει ότι οι Ασθενείς δεν βελτιώθηκαν στην προσαρμογή ρίσκου μετά 1 έτος Θεραπείας Σχημάτων.

Ο δείκτης Προσαρμογή Ρίσκου εξετάστηκε και ξεχωριστά, υπό συνθήκες ανιούσας και κατιούσας παρουσίας του ύψους των πονταρισμάτων. Και στις δύο συνθήκες παρουσίας οι Ασθενείς έδειξαν χαμηλότερη ικανότητα προσαρμογής ρίσκου από τους Μάρτυρες, η οποία ήταν εντονότερη (και στατιστικά σημαντική) υπό την κατιούσα συνθήκη. [Ομάδα: Ανιούσα $F(1, 20)=3.82, p=.07$, Κατιούσα $F(1,20)=11.36, p<.01^{**}$, γράφημα 38 α, β). Οι αλληλεπιδράσεις δεν ήταν σημαντικές σε καμία από τις δύο συνθήκες παρουσίας [Εξέταση - ανιούσα $F(1, 20)=.009, p=0.93$ και κατιούσα $F(1, 20)=0.942, p=.34$ αντίστοιχα, αλληλεπίδραση - ανιούσα $F(1, 20)=0.24, p=.63$ και κατιούσα $F(1, 20)=3.73, p=.07$ αντίστοιχα].

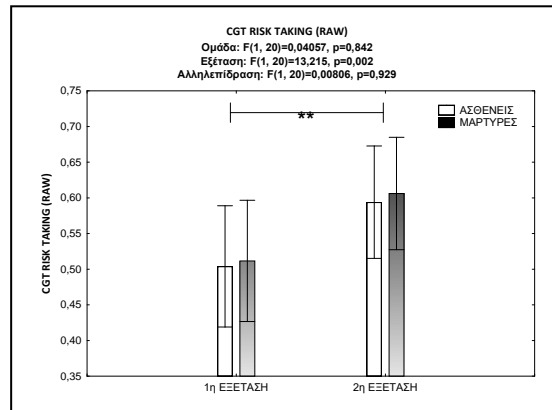


(α)

(β)

Γράφημα 38. Η Προσαρμογή Ρίσκου των ασθενών ήταν ελλειμματική σε σχέση με τους Μάρτυρες κατά την ανιούσα και την κατιούσα παρουσίαση, με εντονότερη (και σημαντική) εμφάνιση στην κατιούσα συνθήκη [Ομάδα - Ανιούσα $F(1,20)=3.82, p=.065$], Κατιούσα $F(1,20)=11.36, p<.01^{**}$]. Ο παράγων Εξέταση και οι αλληλεπιδράσεις δεν ήταν σημαντικές σε καμία από τις δύο συνθήκες.

Ο δείκτης Ανάλυση Ρίσκου ανέδειξε σημαντική επίδραση μόνο του παράγοντα Εξέταση [$F(1, 20)=13.22, p<.01^{**}$] που αντανακλά σημαντική αύξηση του ποσοστού πόντων που στοιχηματίστηκαν με την επιλογή ‘ασφαλούς’ χρώματος. Ομάδα και αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντικά [$F(1,20)=0.04, p=.84$; $F(1,20)=0.008, p=.93$, γράφημα 39].



Γράφημα 35. Ο δείκτης Ανάλυση Ρίσκου ανέδειξε σημαντική επίδραση μόνο του παράγοντα Εξέταση [$F(1, 20)=13.22, p<.01^{**}$] που αντανακλά σημαντική αύξηση του ποσοστού πόντων που στοιχηματίστηκαν με την επιλογή ‘ασφαλούς’ χρώματος. Ομάδα και αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντικά.

Πίνακας 12

Σύνοψη των αναλύσεων όλων των δεικτών των επτά νευροψυχολογικών δοκιμασιών της μελέτης (1-way ANOVAs with Repeated Measures). Για κάθε δείκτη όπου η κατανομή δεδομένων δεν ήταν αναφέρεται (εντός παρενθέσεως) ο τύπος μετατροπής που εξασφάλισε κανονικότητα.

Δοκιμασίες CANTAB (Δείκτες που αναλύθηκαν)	1-way ANOVA with Repeated Measures	F	p
1. MOT			
Χρόνος Αντίδρασης (msec)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20)=2.142$.16
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)=3.118$	< .05*
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)=3.044$.10
Λάθη	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20)= 0.166$.98
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 7.810$	≤ .01**
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 1.16$.29
2. SRM			
% Σωστών Απαντήσεων (ASIN)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20)= 0.90$.35
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 0.14$.71
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 0.16$.69
Μέσος Χρόνος Σωστών Απαντήσεων (Log 10)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20)= 1.30$.27
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 0.32$.58
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 0.39$.54
3. PAL			
Συνολικά Λάθη (adj)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20)= 2.550$.13
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 1.325$.26
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 0.237$.63
Λάθη Ανά Στάδιο (6 shapes)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20)= 0.663$.43
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 4.633$	< .05*
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 2.863$.11
Λάθη Ανά Στάδιο (8 shapes)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20)= 2.231$.15
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 0.094$.76
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 0.017$.89
Συνολικές Δοκιμασίες (adjusted)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20)= 4.215$	≤ .05*
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 3.320$.08
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 1.025$.32
Σκορ Μνήμης 1ης Δοκιμασίας	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20)= 0.443$.51
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 1.325$.26
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 0.458$.51
Στάδια Ολοκληρωθέντα με την 1η δοκιμασία	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20)= 1.984$.14
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 2.119$.16
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 0.021$.89
4. SOC			
Προβλήματα λυμένα με τις ελάχιστες κινήσεις (Συνολικά)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20)= 1.97$.18
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 3.00$.10
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 0.19$.67
Προβλήματα λυμένα με τις ελάχιστες κινήσεις (4 κιν.)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20)= 1.80$.20
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 2.09$.16
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 5.17$	< .05*
Προβλήματα λυμένα με τις ελάχιστες κινήσεις (5 κιν.)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20)= 1.15$.30
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 1.86$.19
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20)= 0.82$.37

Πίνακας 12 (συνέχεια)

Σύνοψη των αναλύσεων όλων των δεικτών των επτά νευροψυχολογικών δοκιμασιών της μελέτης (1-way ANOVAs with Repeated Measures). Για κάθε δείκτη όπου η κατανομή δεδομένων δεν ήταν αναφέρεται (εντός παρενθέσεως) ο τύπος μετατροπής που εξασφάλισε κανονικότητα.

5. IED			
Συνολικά Λάθη (adj) (SQRT)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 3.35$.08
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 8.11$	$\leq .01^{**}$
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.15$.70
Συν.Λάθη (aj): ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ (SQRT)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 0.31$.58
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.31$.58
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.28$.60
Συν.Λαθη (aj): ΑΝΤΙΣΤΡ ΟΦΗ (SQRT)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 0.02$.89
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.96$.34
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.11$.75
Συν.Λαθη (aj): ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΕΝΤΟΣ (ID) (SQRT)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 0.31$.58
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.84$.37
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 3.28$.09
Συν.Λαθη (aj): ΜΕΤΑΒΑΣΗ ΕΚΤΟΣ (ED) (SQRT)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 3.47$	$< .05^*$
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 9.67$	$\leq .01^{**}$
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.88$.36
Συνολικές Δοκιμασίες (adj) (SQRT)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 3.16$.09
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 6.48$	$< .05^*$
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.28$.61
Ολοκληρωθέντα Στάδια (SQRT)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 0.13$.72
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.02$.88
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.02$.90
6. SST			
Μέσος Χρόνος Σωστής Απρόσκοπτης Αντίδρασης	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 0.65$.43
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.15$.70
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 3.60$.72
Αναλογία Επιτυχών Αναστολών	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 5.27$	$< .05^*$
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.46$.51
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.33$.58
Χρόνος Αντίδρασης στο Σήμα Αναστολής (Last Half)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 5.27$	$< .05^*$
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 1.46$.51
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.33$.58

Πίνακας 12 (συνέχεια)

Σύνοψη των αναλύσεων όλων των δεικτών των επτά νευροψυχολογικών δοκιμασιών της μελέτης (1-way ANOVAs with Repeated Measures). Για κάθε δείκτη όπου η κατανομή δεδομένων δεν ήταν κανονική αναφέρεται (εντός παρενθέσεως) ο τύπος μετατροπής που εξασφάλισε κανονικότητα.

7. CGT			
Χρόνος επιλογής (msec) (LOG10)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 0.30$.59
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 2.95$.10
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.25$.62
Απέχθεια Αναμονής	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 7.44$	≤ .01**
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.53$.48
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.63$.44
Συνολική Αναλογία Πονταρίσματος (%)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 0.02$.88
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 12.28$	< .01**
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.05$.83
Συνολική Αναλογία Πονταρίσματος (%) (Ανιούσα 9-1)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 9.41$	< .01**
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 5.70$	< .05*
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.14$.72
Συνολική Αναλογία Πονταρίσματος (%) (Ανιούσα 5-5)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 0.21$.65
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 1.97$.18
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.01$.94
Συνολική Αναλογία Πονταρίσματος (%) (Ανιούσα 8-2)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 2.15$.16
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 5.49$	< .05*
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.04$.85
Συνολική Αναλογία Πονταρίσματος (%) (Ανιούσα 6-4)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 0.10$.75
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 3.51$.08
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.18$.68
Συνολική Αναλογία Πονταρίσματος (%) (Κατιούσα 8-2)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 2.93$.10
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 1.29$.27
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.11$.74
Συνολική Αναλογία Πονταρίσματος (%) (Κατιούσα 6-4)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 4.96$	< .05*
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 1.91$.18
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 3.23$.09
Ποιότητα λήψης απόφασης (ASIN %)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 1.77$.199
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.53$.48
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.20$.66
Προσαρμογή ρίσκου	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 15.52$	< .01**
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.002$.97
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 2.93$.10
Προσαρμογή ρίσκου (Ανιούσα Συνθήκη)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 3.82$	< .05*
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.01$.93
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.24$.63
Προσαρμογή ρίσκου (Κατιούσα Συνθήκη)	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 11.36$	< .01**
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.94$.34
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 3.73$.07
Ανάληψη ρίσκου	ΟΜΑΔΑ	$F(1,20) = 0.04$.84
	ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 13.22$	< .01**
	ΟΜΑΔΑ Χ ΜΕΤΡΗΣΗ	$F(1,20) = 0.01$.93

Συζήτηση

Η μελέτη επικεντρώθηκε στην αποτύπωση του νευροψυχολογικού προφίλ ασθενών με χρόνια ΜΚΔ και Δυσθυμική Διαταραχή (ΔΔ) ή Διπλή Κατάθλιψη, και συννόσηση με διαταραχές προσωπικότητας (ΔΠ). Το δείγμα προήλθε από μια παράλληλη κλινική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στο Αιγινήτειο νοσοκομείο και αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της ΘΣ σε ασθενείς με χρόνια κατάθλιψη (Malogiannis και συν. 2014).

Ο πρώτος στόχος της έρευνας ήταν να αποτυπώσει το νευροψυχολογικό προφίλ αυτού του κλινικού δείγματος, συγκρίνοντας το με ομάδα μη ψυχιατρικών μαρτύρων. Ζητούμενο ήταν ο νευροψυχολογικός χαρακτηρισμός ενός υποτύπου κατάθλιψης που εμφανίζει χρονιότητα, και επομένως συνδέεται με φαρμακοανθεκτικότητα. Όπως προαναφέρθηκε, ο συνδυασμός προσεκτικού κλινικού χαρακτηρισμού με άρτια νευροψυχολογικά προφίλ είναι μια ελπιδοφόρα προσέγγιση στην προσπάθεια πρόβλεψης της ανταπόκρισης της κατάθλιψης σε διαφορετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Δεύτερος στόχος της μελέτης ήταν να διερευνήσει μέσω επαναλαμβανομένων κλινικών και νευροψυχολογικών μετρήσεων εάν ασθενείς με χρόνια ΜΚΔ και διαταραχές προσωπικότητας εμφανίζουν νοητικά ελλείμματα κατά την έναρξη θεραπείας, και αν αυτά είναι ανεξάρτητα από την κλινική βελτίωση. Στην περίπτωση αυτή τα ελλείμματα μπορούν να χαρακτηρισθούν διαθεσικά, και επομένως πιθανοί δείκτες φαρμακοανθεκτικότητας. Η υπόθεση αυτή είναι συμβατή με προηγούμενα ευρήματα της διατριβής σε άλλη ομάδα φαρμακοανθεκτικών ασθενών ΜΚΔ.

Το βασικό εύρημα της μελέτης ήταν ότι, σε αυτό το δείγμα ασθενών με Χρόνια ΜΚΔ, εντοπίστηκαν νοητικά ελλείμματα παρεμφερή με εκείνα που χαρακτήρισαν φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς στις προηγούμενες δύο μελέτες.

Χαρακτηριστικά των ασθενών ΜΚΔ + ΔΠ: Η μέση ηλικία της ομάδας χρόνιας ΜΚΔ ήταν σχετικά χαμηλή ενώ το εκπαιδευτικό επίπεδο ήταν αρκετά ψηλό. Αυτό δημογραφικό προφίλ προσεγγίζει τα προφίλ των δύο κλινικών ομάδων των προηγούμενων μελετών. Όπως προαναφέρθηκε, η επίπτωση της κατάθλιψης σε τέτοια δημογραφικά προφίλ δεν έχει την έκταση και βαρύτητα που παρατηρείται στη νοητική λειτουργικότητα ασθενών μεγαλύτερων ηλικιακών ομάδων (Christensen και συν. 1997; Porter και συν. 2007). Έτσι, η πιθανότητα *'floor effects'* είναι μειωμένη

Όπως στις προηγούμενες μελέτες, όλες οι ασθενείς λάμβαναν φαρμακοθεραπεία την περίοδο της αξιολόγησης, μονοθεραπεία ως επί το πλείστον

(πίνακας 11^γ). Οι κλινικές διαγνώσεις περιλάμβαναν Χρόνια ΜΚΔ, Δυσθυμική Διαταραχή και Διπλή Κατάθλιψη, ενώ το 54,5% εμφάνιζε συννόσηση με μία τουλάχιστον Διαταραχή Προσωπικότητας. Οι διαγνώσεις επιβεβαιώνουν τη χρονιότητα της ΜΚΔ του δείγματος, η οποία συνάδει με φαρμακοανθεκτικότητα. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά είχαν οδηγήσει σε παραπομπή για επικουρική ΘΣ στην ομάδα των ασθενών αυτών στην αδερφή μελέτη.

Κλινική εξέλιξη: Η παρούσα έρευνα παρακολούθησε τις ασθενείς για ένα έτος, με κλινική και νευροψυχολογική αξιολόγηση στην αρχή και το τέλος της περιόδου αυτής. Και στις δύο μετρήσεις οι Ασθενείς είχαν υψηλότερες τιμές κατάθλιψης στη HAMD-24 από τους Μάρτυρες, στο παθολογικό φάσμα μέτριας - σοβαρής κατάθλιψης κατά την πρώτη αξιολόγηση, σε επίπεδα ήπιας κατάθλιψης κατά τη δεύτερη (γράφημα 17α). Στο διάστημα αυτό οι ασθενείς είχαν λάβει 48 συνεδρίες ΘΣ. Πρέπει να σημειωθεί ότι η αδερφή μελέτη επιδιήκεσε της παρούσας, περιλαμβάνοντας συνολικά 60 συνεδρίες ΘΣ και εξαμήνη περίοδο Follow-up (Malogiannis και συν. 2014). Αξίζει να σχολιασθεί η πορεία της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας (κατά HAMD-24) στο συνολικό διάστημα (γράφημα 17β). Στο σημείο των 12-16 συνεδριών είχε ήδη εμφανισθεί σημαντική κλινική βελτίωση. Ακολούθησε μια φάση επιδείνωσης (24 - 36 συνεδρίες) την οποία η ΘΣ συνδέει με την επεξεργασία τραύματος που ξεκινά μετά την αρχική μείωση της κατάθλιψης (Malogiannis και συν. 2014, van Asselt και συν. 2008). Κατόπιν οι τιμές επέστρεψαν σε καθοδική πορεία. Όπως φαίνεται στο γράφημα 17 α και β, κατά τη συνεδρία 48 (τέλος της παρούσας μελέτης) οι τιμές HAMD-24 είχαν ήδη φθάσει στο κατώτατο σημείο που επιτεύχθηκε στην συνολική μελέτη (τιμή HAMD-24 περίπου 10 = ήπια κατάθλιψη) και διατηρήθηκε κατά το Follow-up. Συμπερασματικά, αν και η παρούσα μελέτη δεν περιέχει τις ομάδες ελέγχου που απαιτούνται για την αξιολόγηση της κλινικής αποτελεσματικότητας της ΘΣ, είναι σαφές ότι η κλινική συμπτωματολογία των Ασθενών βρισκόταν σε ύφεση κατά την περίοδο της επανεξέτασης του ενός έτους.

Νευροψυχολογική εξέλιξη: Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκαν δύο νευροψυχολογικοί άξονες, η οπτική μνήμη (CANTAB PAL, SRM) και η επιτελική επάρκεια (CANTAB SOC, IED, SST, CGT).

Στις οπτικοχωρικές μνημονικές δοκιμασίες η ομάδα Ασθενών είχε φυσιολογική επίδοση και στις δύο μετρήσεις, προ και μετά τη ΘΣ. Επομένως το δείγμα Ασθενών δεν εμφανίζει ελλείμματα στη μνήμη οπτικής αναγνώρισης (SRM)

και οπτικοχωρικής μάθησης και μνήμης (PAL). Παρομοίως η δοκιμασία PAL δεν ανίχνευσε σημαντικές διαφορές μεταξύ Ασθενών και Μαρτύρων. Στη δεύτερη μέτρηση παρατηρήθηκε μια μείωση λαθών και των δύο ομάδων στο πρώτο δύσκολο στάδιο του PAL (δείκτης *Συνολικών Λαθών σε 6 σχήματα*), εύρημα που πιθανόν αντανακλά ένα δισταγμό αντίδρασης στην αρχική αντιμετώπιση δυσκολίας, ο οποίος υποχώρησε σε επόμενα στάδια, πιθανόν λόγω εξοικείωσης των συμμετεχόντων με τη διαδικασία. Συμπερασματικά, η ομάδα Ασθενών με χρόνια καταθλιπτική διαταραχή και ΔΠ δεν εμφανίζει μνημονικά ελλείμματα. Κατά τούτο, το νευροψυχολογικό προφίλ των ασθενών αυτών, των οποίων η χρονιότητα υποδηλώνει φαρμακοανθεκτικότητα, είναι συγκρίσιμο με το προφίλ των φαρμακοανθεκτικών ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ (Μελέτες 1 και 2). Τα δύο προφίλ διαφέρουν δε από το προφίλ ασθενών ΜΚΔ χωρίς στοιχεία φαρμακοανθεκτικότητας (χωρίς παραπομπή για ΗΣΘ: Μελέτη 1) το οποίο χαρακτηρίζεται από σημαντικό έλλειμμα οπτικοχωρικής μάθησης και μνήμης που παραπέμπει σε κροταφο-ιπποκάμπια δυσλειτουργία (Sahakian και συν. 1988; Swainson και συν. 2001, Owen και συν. 1995).

Για τη διερεύνηση των επιτελικών λειτουργιών στην παρούσα μελέτη, όπως και στις δύο προηγούμενες, χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες SOC και IED, αλλά η συστοιχία ενισχύθηκε με δύο πρόσθετες δοκιμασίες που ελέγχουν την ικανότητα αναστολής αντιδράσεων (ραβδο-μετωπιαία λειτουργικότητα) πιο εξειδικευμένα από το IED. Η σύγκριση των ομάδων Ασθενών / Μαρτύρων ως προς επιτελική λειτουργικότητα έδειξε τα εξής:

Στη δοκιμασία SOC δεν τεκμηριώθηκε επιτελικό έλλειμμα χωρικού σχεδιασμού στους Ασθενείς, όπως και στους ασθενείς ΜΚΔ + ΗΣΘ στη Μελέτη 1. Ωστόσο, στο πρώτο 'δύσκολο' στάδιο του SOC (προβλήματα 4 κινήσεων), παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση της ομάδας Ασθενών κατά τη 2η μέτρηση. Ας σημειωθεί ότι η απόδοση των ασθενών ΜΚΔ + ΗΣΘ στο SOC ήταν πολύ παρόμοια (Μελέτες 1, 2): ενώ δεν τεκμηριώθηκε επιτελικό έλλειμμα χωρικού σχεδιασμού, οι ΜΚΔ + ΗΣΘ εμφάνισαν τάση πρόωμης εγκατάλειψης του SOC ακριβώς στο ίδιο στάδιο που οι ασθενείς της παρούσας μελέτης εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στη δεύτερη εξέταση (που υποδηλώνει μειωμένη απόδοση στην πρώτη εξέταση). Η παροδική αυτή διαφοροποίηση των φαρμακοανθεκτικών Ασθενών από τους Μάρτυρες στις δύο μελέτες μπορεί, σε ευθυγράμμιση με τη βιβλιογραφία, να αποδοθεί σε δυσανεξία στην αρνητική ανατροφοδότηση (Brittlebank και συν. 1993; Lembke & Ketter, 2002; Murphy και συν. 1999, Elliot και συν. 1997) και πιθανή

δυσλειτουργία στη συνδεσμολογία αμυγδαλής και προμετωπιαίων φλοιωδών περιοχών (Chen και συν. 2008; Johnstone και συν. 2007; Siegle και συν. 2007) που διαταράσσει τον εκ των άνω έλεγχο της συναισθηματικής συμπεριφοράς (Johnstone και συν. 2007).

Στην παρούσα μελέτη, το IED ανέδειξε μία τάση αυξημένων λαθών στους Ασθενείς έναντι των Μαρτύρων και στις 2 μετρήσεις, που όμως δεν έφθασε στατιστική σημαντικότητα. Η τάση διαφοροποίησης των δύο ομάδων οφειλόταν σχεδόν αποκλειστικά στη συνιστώσα του IED που συνδέεται με τη νοητική ευελιξία. Τα παραπάνω σηματοδοτούν ένα ήπιο έλλειμμα μετωπο-ραβδωτής λειτουργικότητας στην ομάδα Ασθενών το οποίο ευθυγραμμίζεται με το έλλειμμα που παρατηρήθηκε στους φαρμακοανθεκτικούς Ασθενείς ΜΚΔ + ΗΣΘ, αλλά όχι σε Ασθενείς ΜΚΔ χωρίς ενδείξεις φαρμακοανθεκτικότητας (χωρίς παραπομπή ΗΣΘ).

Ένα δεύτερο εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν ότι τόσο οι Ασθενείς όσο και οι Μάρτυρες εμφάνισαν σημαντική μείωση λαθών στη 2^η μέτρηση IED, παρότι οι Ασθενείς δεν έφθασαν την απόδοση των Μαρτύρων και στη μέτρηση αυτή. Η βελτίωση μπορεί να αποδοθεί σε εξοικείωση με τη δοκιμασία, το βασικό μεθοδολογικό πρόβλημα των επαναλαμβανομένων μετρήσεων (test-retest effect). Αν και στη διατριβή το πρόβλημα αντιμετωπίστηκε μερικώς με τη χρήση εναλλακτικών αλλά ισοδύναμων μορφών των δοκιμασιών CANTAB περιλαμβανομένου του IED, είναι σημαντικό ότι η παρούσα μελέτη υπέβαλε και τους Μάρτυρες σε δεύτερη εξέταση ώστε να αξιολογηθεί άμεσα η επίδραση της επανάληψης. Αυτό δεν έγινε στην Μελέτη 1, και αποτελεί ένα μεθοδολογικό περιορισμό της.

Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα του IED ήταν ενδεικτικά αλλά όχι καθοριστικά ως προς τη μετωπο-ραβδωτή λειτουργικότητα των Ασθενών, η πρόσθεση των δοκιμασιών SST και CGT υπήρξε ιδιαίτερα χρήσιμη.

Η δοκιμασία SST, που αξιολογεί ευθέως την ικανότητα αναστολής εδραιωμένων αντιδράσεων και είναι ευαίσθητη ειδικά σε δυσλειτουργία του μετωποραβδωτού κυκλώματος κατέδειξε σημαντικό έλλειμμα αναστολής αντιδράσεων Ασθενών σε σχέση με τους Μάρτυρες στους δυο βασικούς δείκτες Αναλογίας Επιτυχών Αναστολών και Χρόνου Αντίδρασης Αναστολής. Είναι ειδικό, πρωτογενές έλλειμμα αναστολής καθώς δεν μπορεί να αποδοθεί σε γενική μείωση χρόνου αντίδρασης λόγω κατάθλιψης, καθώς οι Ασθενείς απέδωσαν όπως οι Μάρτυρες στο δείκτη χρόνου αντίδρασης δοκιμών που δεν απαιτούσαν αναστολή. Πρέπει να τονισθεί ότι η μειωμένη ικανότητα αναστολής των ασθενών με χρόνια

ΜΚΔ / ΔΠ δεν ανατάχθηκε μετά από 1 έτος αποτελεσματικής ΘΣ. Επομένως, η ελλειμματική ικανότητα αναστολής αντιδράσεων η οποία αντανακλά ειδική δυσλειτουργία του μετωποραβδωτού κυκλώματος (Agon και συν. 2003; 2004), μπορεί να αποτελεί διαθεσικό νευροψυχολογικό χαρακτηριστικό των ασθενών αυτών.

Στη δοκιμασία CGT οι δύο ομάδες δε διαφοροποιήθηκαν ως προς το μέσο χρόνο που διέθεσαν για πληροφόρηση ως προς τις συνθήκες ρίσκου (επιλογή 'ασφαλούς' χρώματος). Οι Ασθενείς όμως εμφάνισαν σημαντικά ψηλότερες τιμές από τους Μάρτυρες στο δείκτη Απέχθειας Αναμονής, ο οποίος μετρά αν οι εξεταζόμενοι διατίθενται να περιμένουν την εμφάνιση της επιλογής που είναι πλέον κατάλληλη για βέλτιστη απόδοση κάτω από τις επικρατούσες συνθήκες ρίσκου. Αύξηση της τιμής υποδηλώνει ότι η συμπεριφορά πονταρίσματος ελέγχεται λιγότερο από την ουσιαστική πληροφόρηση σχετικά με τις συνθήκες ρίσκου και περισσότερο από την απαίτηση συμπεριφορικής αναστολής ώσπου να εμφανισθεί η κατάλληλη αντίδραση. Επομένως, οι Ασθενείς επέδειξαν σημαντική αύξηση παρορμητικότητας σε σχέση με τους Μάρτυρες, η οποία επιβεβαιώθηκε και από το δείκτη Συνολικής Αναλογίας Πονταρίσματος, που επιτρέπει την ενδελεχή διερεύνηση της συμπεριφορικής ρύθμισης ανάλογα με τις επικρατούσες συνθήκες ρίσκου.

Το έλλειμμα αυτό επέμεινε και κατά τη 2^η μέτρηση, μετά από 1 έτος θεραπείας Σχημάτων. Επομένως η αυξημένη παρορμητικότητα των Ασθενών εμφανίζεται διαθεσική, ανεξάρτητη από τα κλινικά επίπεδα κατάθλιψης. Κατά τούτο μπορεί να αποτελεί νευροψυχολογικό δείκτη χρονιότητας / φαρμακοανθεκτικότητας αυτής της ομάδας ασθενών.

Σύνοψη και Συμπεράσματα

Η μελέτη συνέκρινε ασθενείς με Χρόνια Κατάθλιψη και Διαταραχή Προσωπικότητας με μη ψυχιατρικούς μάρτυρες ως προς τη νευροψυχολογική τους λειτουργικότητα. Διερευνήθηκαν οι άξονες οπτικοχωρικής μάθησης / μνήμης και επιτελικών λειτουργιών.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες που αφορούσαν οπτικοχωρική μάθηση και μνήμη καθώς και ικανότητα χωρικής ενεργού μνήμης, σχεδιασμού και στρατηγικής οι δύο ομάδες σημείωσαν συγκρίσιμη επίδοση. Ωστόσο, στις δοκιμασίες που εξετάζουν την ικανότητα αναστολής αντιδράσεων / παρορμητικότητα (μετωπο-ραβδωτή λειτουργικότητα) οι Ασθενείς εμφάνισαν

σημαντικά ελλείμματα. Τα ελλείμματα αυτά είναι ειδικά εφόσον η βασική νοητική λειτουργικότητα (μάθηση, μνήμη, προσοχή, ενεργός μνήμη) παραμένει ανεπηρέαστη. Επίσης, επιμένουν και μετά την σημαντική ύφεση κλινικής καταθλιπτικής συμπτωματολογίας.

Η εικόνα αυτή ευθυγραμμίζεται με το νευροψυχολογικό προφίλ των φαρμακοανθεκτικών ασθενών ΜΚΔ με παραπομπή ΗΣΘ (Μελέτες 1 και 2). Τα δε δύο προφίλ διαφοροποιούνται διπλά από το νευροψυχολογικό προφίλ ασθενών ΜΚΔ χωρίς ένδειξη φαρμακοανθεκτικότητας (χωρίς παραπομπή ΗΣΘ: Μελέτη 1).

Γενική Συζήτηση

Η διδακτορική διατριβή διερεύνησε το νευροψυχολογικό προφίλ ασθενών με διαφορετικούς κλινικούς φαινοτύπους μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Κεντρικός στόχος ήταν η ταυτοποίηση νευροψυχολογικών δεικτών με προβλεπτική αξία ως προς την μελλοντική ανταπόκριση της ΜΚΔ σε θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Κίνητρο της διατριβής ήταν η αναγνώριση της ετερογένειας που χαρακτηρίζει την κατάθλιψη τόσο στο επίπεδο κλινικής φαινομενολογίας, όσο και σε αυτό της ανταπόκρισης στα υπάρχοντα θεραπευτικά σχήματα. Η ετερογένεια αυτή παρήγαγε την υπόθεση που υποστηρίζει η σύγχρονη βιβλιογραφία: ότι, δηλαδή, η κατάθλιψη πρέπει να μελετηθεί ως ένα σύμπλεγμα υποτύπων με διακριτούς υποκείμενους βιολογικούς μηχανισμούς αιτιοπαθογένειας. Από την υπόθεση αυτή προκύπτει η αναγκαιότητα της ταυτοποίησης δεικτών που θα υποβοηθήσουν την έγκαιρη επιλογή της βέλτιστης θεραπευτικής παρέμβασης για συγκεκριμένους κλινικούς υπότυπους κατάθλιψης (Meyberg, 2010). Η αναγκαιότητα ταυτοποίησης τέτοιων δεικτών υπογραμμίζεται και από το γεγονός ότι η χρονιότητα της κατάθλιψης συνδέεται με σωρευτικές επιπτώσεις στο γνωστικό, νευροχημικό και νευροανατομικό επίπεδο (Frodal et al, 2008).

Η διεθνής ερευνητική προσπάθεια ταυτοποίησης υποτύπων κατάθλιψης και προβλεπτικών δεικτών ανταπόκρισής τους στη θεραπεία έχει κινηθεί σε δύο βασικούς άξονες, συγκεκριμένα στον προσδιορισμό ειδικών (α) κλινικών και (β) νευροαπεικονιστικών χαρακτηριστικών. Η πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία βάσει των κλινικών χαρακτηριστικών του ασθενούς δεν έχει αποδώσει καρπούς (Joyce & Paykel, 1989). Η νευροαπεικονιστική προσέγγιση έχει αναδείξει ορισμένους νευροβιολογικούς παράγοντες με προβλεπτική αξία (Konarski et al, 2009). Ωστόσο, δεν έχουν προκύψει μέχρι τώρα συγκεκριμένοι βιολογικοί αλγόριθμοι που να καθορίζουν αξιόπιστα την αναγκαία και επαρκή θεραπεία για μεμονωμένους ασθενείς (Meyberg 2003). Επιπλέον, στο πρακτικό επίπεδο, οι νευροαπεικονιστικές μέθοδοι παραμένουν μη προσβάσιμες σε πολλές ψυχιατρικές δομές.

Μία πρακτικότερη εναλλακτική προσέγγιση για την ταυτοποίηση προβλεπτικών δεικτών θεραπευτικής ανταπόκρισης στην κατάθλιψη είναι η ενδεδειγμένη αποτύπωση διακριτών φαινότυπων της ΜΚΔ βάσει κλινικών χαρακτηριστικών, και η σύνδεσή τους με νευροψυχολογικά στοιχεία (προφίλ). Η

ανασκόπηση της βιβλιογραφίας υποδηλώνει ότι η προσέγγιση αυτή είναι πράγματι ελπιδοφόρα (Porter et al, 2007; Clark et al, 2009).

Κινούμενη σε αυτή την ερευνητική κατεύθυνση, η διατριβή παρουσιάζει τρεις κλινικές μελέτες που αποτύπωσαν το νευροψυχολογικό προφίλ τριών υπότυπων κατάθλιψης, δυο εκ των οποίων χαρακτηρίζονται από φαρμακοανθεκτικότητα. Τα νευροψυχολογικά ελλείμματα που αναδείχθηκαν στους δυο φαρμακοανθεκτικούς πληθυσμούς παρακολουθήθηκαν σε μήκος χρόνου, ώστε να αποτυπωθεί η εξέλιξή τους μετά από κλινικά επιτυχημένες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Στόχος της 1ης μελέτης ήταν η διερεύνηση του νευροψυχολογικού υποστρώματος της υποτροπιάζουσας φαρμακοανθεκτικής ΜΚΔ επιστρατεύοντας ένα νέο, λειτουργικό ορισμό (*operational definition*) της φαρμακοανθεκτικότητας. Συγκεκριμένα, υιοθετήθηκε η παραπομπή για ΗΣΘ ως αυστηρό κριτήριο ανθεκτικής ΜΚΔ. Το κλινικό δείγμα που προέκυψε (ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ) αξιολογήθηκε ως προς νευροψυχολογικά χαρακτηριστικά πριν από την έναρξη της θεραπευτικής παρέμβασης. Το νευροψυχολογικό προφίλ της ομάδας συγκρίθηκε με τα αντίστοιχα προφίλ ασθενών με ΜΚΔ χωρίς παραπομπή ΗΣΘ (ομάδα ΜΚΔ) και μη ψυχιατρικών Μαρτύρων.

Η 2η μελέτη διερεύνησε τη διαχρονική εξέλιξη της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ, στο κλινικό και στο νοητικό επίπεδο, με πλήρη ψυχομετρικό και νευροψυχολογικό έλεγχο πριν από την ΗΣΘ, στο πέρας της και 2 μήνες μετά. Οι στόχοι της ήταν: (α) Να περιγράψει τις επιδράσεις της ΗΣΘ, οξείες αλλά και επιδιαιρούσες της θεραπευτικής παρέμβασης, στην κλινική και νευροψυχολογική πορεία της ΜΚΔ. (β) Να διερευνήσει αν τα νευροψυχολογικά ελλείμματα που διαφοροποίησαν την φαρμακοανθεκτική ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ από τις ομάδες ΜΚΔ και Μάρτυρες στην 1η μελέτη ήταν καταστασιακά (*'state'*), συσχετιζόμενα με την παρουσία καταθλιπτικής συμπτωματολογίας) ή διαθεσικά (*'trait'*), ανεξάρτητα από την παρουσία καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Ο διαχωρισμός μεταξύ καταστασιακών και διαθεσικών νευροψυχολογικών στοιχείων στην κατάθλιψη θα μπορούσε να συνεισφέρει σημαντικά στην ταυτοποίηση προβλεπτικών δεικτών έγκαιρης βέλτιστης θεραπευτικής παρέμβασης στο ατομικό επίπεδο.

Η 3η μελέτη αποτύπωσε το νευροψυχολογικό προφίλ μιας ομάδας ασθενών με χρόνια ΜΚΔ και συννόσηση με στοιχεία διαταραχής προσωπικότητας (ΔΠ). Ο συγκεκριμένος υπότυπος κατάθλιψης (ΜΚΔ+ΔΠ) επελέγη διότι, όπως και η ομάδα ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ των δύο προηγούμενων μελετών, εμφανίζει

φαρμακοανθεκτικότητα, ενώ παράλληλα τα στοιχεία ΔΠ αναμένεται να υποκρύπτουν επιτελικές δυσλειτουργίες όπως αυτές που χαρακτήρισαν τους φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς των προηγούμενων μελετών. Πρέπει να σημειωθεί ότι η πτωχή ανταπόκριση του συνδυασμού ΜΚΔ+ΔΠ στη φαρμακοθεραπεία ήταν κριτήριο παραπομπής των ασθενών αυτών σε επικουρική Θεραπεία Σχημάτων (ΘΣ), παράλληλα με τη φαρμακοθεραπεία. Κατά τούτο, υπάρχει αντιστοιχία μεταξύ της συνδυαστικής θεραπευτικής προσέγγισης της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ, που παραπέμφθηκε για πρόσθετη παρέμβαση ΗΣΘ, και της ομάδας ΜΚΔ+ΔΠ, που επίσης παραπέμφθηκε για πρόσθετη παρέμβαση με ΘΣ. Επομένως, η επιλογή του συγκεκριμένου δείγματος αναμενόταν να διευκολύνει την περαιτέρω μελέτη του διαχωρισμού μεταξύ καταστασιακών και διαθεσικών νευροψυχολογικών χαρακτηριστικών της φαρμακοανθεκτικής κατάθλιψης.

Ο στόχος και αυτής της μελέτης ήταν διττός: (α) Να διερευνήσει το νευροψυχολογικό υπόστρωμα της χρόνιας ΜΚΔ+ΔΠ, με επισταμένο έλεγχο της επιτελικής λειτουργικότητας. Προς εκπλήρωση του στόχου αυτού η νευροψυχολογική συστοιχία που χρησιμοποιήθηκε στις δύο προηγούμενες μελέτες ενισχύθηκε με δύο πρόσθετες δοκιμασίες που εστιάζουν στην ικανότητα συμπεριφορικής αναστολής / παρορμητικότητα. (β) Να διερευνήσει αν τα όποια νευροψυχολογικά ελλείμματα της ομάδας ΜΚΔ+ΔΠ ήταν καταστασιακά ή διαθεσικά. Αποδρομή συγκεκριμένων γνωσιακών ελλειμμάτων μετά από άρση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας είναι σοβαρή ένδειξη καταστασιακού χαρακτήρα των ελλειμμάτων αυτών, ενώ επιμονή άλλων ελλειμμάτων υποδηλώνει, αν και δεν αποδεικνύει, διαθεσικό χαρακτήρα. Όπως προαναφέρθηκε, η τεκμηρίωση διαθεσικών έναντι καταστασιακών ελλειμμάτων σε νευροψυχολογικά προφίλ υπότυπων κατάθλιψης είναι ζήτημα εξαιρετικής σημασίας, καθώς μπορεί να συνεισφέρει στην κατανόηση και πρόβλεψη της χρονιότητας της κατάθλιψης.

Απαρτίωση των ευρημάτων των τριών μελετών

Τα επί μέρους ευρήματα των τριών μελετών έχουν συζητηθεί λεπτομερώς στα αντίστοιχα κεφάλαια. Ακολουθεί μια σύντομη ανακεφαλαίωση με στόχο την απαρτίωση του συνόλου των ευρημάτων.

Η 1η μελέτη αποτύπωσε το νευροψυχολογικό προφίλ ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ και το συνέκρινε με τα προφίλ ασθενών ΜΚΔ και μη ψυχιατρικών Μαρτύρων. Οι τρεις ομάδες ήταν δημογραφικά εξομοιωμένες, ενώ οι δύο κλινικές ομάδες ήταν

εξομοιωμένες και ως προς τη βαρύτητα, χρονική πορεία και φαρμακολογικό χειρισμό της νόσου. Επίσης, η επίδοση των τριών ομάδων στη βασική αξιολόγηση της αντιληπτικής και κινητικής ικανότητας που απαιτείται για τη χορήγηση των δοκιμασιών της νευροψυχολογικής συστοιχίας CANTAB ήταν συγκρίσιμη. Η μελέτη ανέδειξε διπλή διαφοροποίηση στα νευροψυχολογικά προφίλ των δύο κλινικών ομάδων. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ απέδωσαν όπως οι Μάρτυρες σε δοκιμασίες οπτικοχωρικής μάθησης και μνήμης, ενώ αντίθετα, η ομάδα ασθενών ΜΚΔ εμφάνισε σημαντικά ελλείμματα έναντι των Μαρτύρων. Η αξιολόγηση των επιτελικών λειτουργιών ανέδειξε τον αντίστροφο συνδυασμό. Οι ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ εμφάνισαν μειωμένη ικανότητα μετατόπισης της προσοχής, έλλειμμα που παραπέμπει σε μειωμένη νοητική ευελιξία. Οι ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ αρχικά φάνηκαν επίσης ελλειμματικοί σε σύγκριση με τις δύο άλλες ομάδες στο σχεδιασμό και επίλυση χωροταξικών προβλημάτων, έλλειμμα που αρχικά θεωρήθηκε επιτελικό. Ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι περιορίστηκε σε αρχικά στάδια της σχετικής δοκιμασίας και όχι, όπως θα ήταν αναμενόμενο, στα αργότερα, δυσκολότερα στάδιά της. Η επισταμένη διερεύνηση της σχετικής βιβλιογραφίας οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το έλλειμμα αντανακλά μια τάση πρόωμης εγκατάλειψης προσπαθειών λόγω αυξημένης ευαισθησίας στην αρνητική ανατροφοδότηση, στοιχείο που δεν θεωρείται καθαυτού επιτελική δυσλειτουργία (Tsaltas και συν. 2011, Clark και συν. 2009, Elliott και συν. 1996).

Η 2η μελέτη διερεύνησε την χρονική πορεία της κλινικής και νευροψυχολογικής εικόνας της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ κατά την εισαγωγή, μετά την τελευταία ΗΣΘ και δύο μήνες αργότερα. Ως προς τον πρώτο στόχο της, τη μελέτη των οξέων και μακρόχρονων επιδράσεων της ΗΣΘ στην κλινική και νευροψυχολογική πορεία της ΜΚΔ, διαπιστώθηκαν τα εξής: Τα ψυχομετρικά δεδομένα (σημαντική μείωση των τιμών της κλίμακας HAMD-24 μεταξύ εισαγωγής και 2 μήνες μετά το τέλος της ΗΣΘ) επιβεβαίωσαν την ήδη καλά τεκμηριωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα της ΗΣΘ στη φαρμακοανθεκτική κατάθλιψη. Σχετικά με τις αρνητικές παρενέργειες επί των νοητικών λειτουργιών που αποδίδονται στην ΗΣΘ, η σύγκριση της νευροψυχολογικής απόδοσης των ασθενών κατά την εισαγωγή και μετά την τελευταία ΗΣΘ κατέδειξε μια μικρή, μη σημαντική επιδείνωση στις οπτικοχωρικές δοκιμασίες μάθησης και μνήμης κατά τη λήξη της θεραπείας. Η παρατηρηθείσα επιδείνωση είχε υποχωρήσει πλήρως στην τρίτη αξιολόγηση, 2 μήνες μετά τη λήξη της ΗΣΘ. Δεν εμφανίστηκε επιπρόσθετη

επιβάρυνση της ήδη ελλειμματικής επιτελικής λειτουργικότητας, ίσως λόγω *'floor effect'*. Συμπερασματικά, η ΗΣΘ είχε ελάχιστες αρνητικές παρενέργειες στη νοητική λειτουργία. Επιπλέον, αυτές εμφανίσθηκαν παροδικές.

Ο δεύτερος στόχος ήταν η διερεύνηση του χαρακτήρα, καταστασιακού ή διαθεσικού, των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων που διαφοροποίησαν την φαρμακοανθεκτική ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ από τις ομάδες ΜΚΔ και Μάρτυρες στην 1η μελέτη. Η ύφεση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας μετά την ΗΣΘ συνοδεύτηκε από πλήρη ανάκαμψη της αδρής νοητικής ικανότητας, με επιστροφή των τιμών της κλίμακας MMSE σε φυσιολογικά πλαίσια. Κατά το νευροψυχολογικό επανέλεγχο 2 μήνες μετά τη λήξη της ΗΣΘ παρατηρήθηκε επίσης βελτίωση της οπτικοχωρικής μάθησης και μνήμης, αν και κατά την εισαγωγή των ασθενών η απόδοση της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ στο πεδίο αυτό δε διέφερε σημαντικά από την απόδοση των Μαρτύρων. Ωστόσο, το επιτελικό έλλειμμα νοητικής ευελιξίας που διαφοροποίησε την ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ από τις ομάδες ΜΚΔ και Μαρτύρων κατά την εισαγωγή δεν ακολούθησε την κλινική βελτίωση, παραμένοντας αμετάβλητο.

Η 3η μελέτη διερεύνησε την χρονική πορεία της κλινικής και νευροψυχολογικής εικόνας μιας ομάδας φαρμακοανθεκτικών ασθενών ΜΚΔ με συννόσηση με διαταραχές προσωπικότητας, κατά την εισαγωγή στην έρευνα και μετά από ένα έτος Θεραπείας Σχημάτων. Η ψυχομετρική εκτίμηση κατάθλιψης με την κλίμακα HAMD-24 τοποθέτησε την ομάδα ασθενών στο παθολογικό εύρος (μέτρια ως σοβαρή κατάθλιψη). Οι τιμές εμφάνισαν σημαντική βελτίωση (ήπια έως καθόλου κατάθλιψη) μετά από ένα έτος, κατά το οποίο δόθηκαν 48 συνεδρίες Θεραπείας Σχημάτων παράλληλα με φαρμακοθεραπεία. Δεδομένου ότι δεν υπήρχαν οι απαιτούμενες ομάδες ελέγχου, η βελτίωση δεν μπορεί να αποδοθεί στη ΘΣ, ωστόσο η σημαντική ανάταξη της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας παραμένει γεγονός. Ως προς τον πρώτο στόχο της 3^{ης} μελέτης, την αποτύπωση του νευροψυχολογικού προφίλ ασθενών με χρόνια ΜΚΔ και συννόσηση με ΔΠ σε σύγκριση με δημογραφικά εξομοιωμένους μη ψυχιατρικούς Μάρτυρες, διαπιστώθηκε ότι η οπτικοχωρική μνήμη και μάθηση των ασθενών αυτών κατά την έναρξη της μελέτης ήταν παρόμοια με αυτή των Μαρτύρων και παρέμεινε φυσιολογική 1 έτος μετά την έναρξη της μελέτης. Το εύρημα ευθυγραμμίζεται με τη φυσιολογική απόδοση των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ στις πρώτες δυο μελέτες, και διαφοροποιεί την επίδοση των ομάδων ΜΚΔ+ΗΣΘ και ΜΚΔ+ΔΠ, οι οποίες εμφανίζουν φαρμακοανθεκτικότητα, από την ομάδα ΜΚΔ που δεν εμφανίζεται φαρμακοανθεκτική.

Η επίδοση των ασθενών ΜΚΔ+ΔΠ σε δοκιμασία χωροταξικής μνήμης εργασίας και χωροταξικού σχεδιασμού επίσης ήταν συγκρίσιμη με αυτή των Μαρτύρων πριν και ένα έτος μετά τη έναρξη της μελέτης. Η μόνη εξαίρεση ήταν μια σημαντική βελτίωση της ομάδας ΜΚΔ+ΔΠ που περιορίστηκε στο πρώτο 'δύσκολο' στάδιο της σχετικής δοκιμασίας κατά τη μέτρηση του ενός έτους σε σχέση με την αρχική μέτρηση, ενώ η απόδοση των μαρτύρων παρέμεινε σταθερή στις δύο μετρήσεις. Το εύρημα φαίνεται να αντιστοιχεί στο έλλειμμα που παρατηρήθηκε στην ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ της 2^{ης} μελέτης, το οποίο αποδόθηκε σε υπερβολική αντίδραση στην αρνητική ανατροφοδότηση σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Ενδεχομένως η βελτίωση των ΜΚΔ+ΗΣΘ στη δεύτερη εξέταση οφείλεται στο ότι η δυσανεξία στην αρνητική ανατροφοδότηση είναι έντονη σε αρχικές εκθέσεις, αλλά η συμπεριφορική της έκφανση ανατάσσεται με επαναλαμβανόμενη έκθεση στη συνθήκη αυτή. Ο έλεγχος της επιτελικής λειτουργίας της νοητικής ευελιξίας έδειξε μια τάση αύξησης λαθών στους ασθενείς ΜΚΔ-ΔΠ σε σχέση με τους Μάρτυρες και στις δύο μετρήσεις, η οποία προσέγγισε αλλά δεν έφτασε στατιστική σημαντικότητα. Ανάλυση των σταδίων της σχετικής δοκιμασίας εντόπισε την πηγή της διαφοροποίησης στο στάδιο μετάβασης σε νέα αντιληπτική διάσταση, το οποίο θεωρείται ειδική μέτρηση της νοητικής ευελιξίας. Η παρατηρηθείσα τάση ευθυγραμμίζεται με το έλλειμμα που παρατηρήθηκε στην ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ της 1^{ης} μελέτης.

Δεδομένου ότι ο έλεγχος νοητικής ευελιξίας δεν παρήγαγε σαφή αποτελέσματα, η απόφαση να χρησιμοποιηθούν δύο πρόσθετες εκτελεστικές δοκιμασίες στην 3η μελέτη αποδείχθηκε ιδιαίτερα γόνιμη. Η πρώτη πρόσθετη δοκιμασία, που ελέγχει ευθέως την ικανότητα αναστολής αντιδράσεων / παρορμητικότητα, κατέδειξε ότι οι ασθενείς ΜΚΔ-ΔΠ δε διαφοροποιήθηκαν από τους Μάρτυρες στο χρόνο αντίδρασης όταν δεν υπήρχε απαίτηση αναστολής αντίδρασης. Αντίθετα, οι ασθενείς ΜΚΔ-ΔΠ εμφάνισαν σημαντικά ελλείμματα στους δείκτες ικανότητας αναστολής. Τα ελλείμματα αυτά είναι ειδικά, αφού δεν μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές χρόνου αντίδρασης χωρίς απαίτηση αναστολής. Το γεγονός ότι δεν ανατάχθηκαν μετά από 1 έτος θεραπείας παραπέμπει σε διαθεσικό νευροψυχολογικό χαρακτηριστικό της ομάδας ΜΚΔ-ΔΠ.

Η δεύτερη πρόσθετη δοκιμασία αξιολογεί τη διαδικασία λήψης αποφάσεων στο πλαίσιο ανάληψης ρίσκου. Διερευνά επίσης το αν η ρύθμιση της ανάληψης ρίσκου βασίζεται κατά κύριο λόγο στις επικρατούσες συνθήκες ασφάλειας, ή στην αναμονή που απαιτεί η διαδικασία ώσπου να εμφανισθεί η βέλτιστη επιλογή

(ικανότητα αναστολής / παρορμητικότητα). Το εύρημα ήταν ότι οι ασθενείς ΜΚΔ-ΔΠ, σε αντίθεση με τους Μάρτυρες, καθόριζαν το μέγεθος του ρίσκου που έπαιρναν λιγότερο βάσει της διαδικασίας πληροφόρησης / επιλογής και περισσότερο από την απαίτηση αναμονής που παρήγαγε η σειρά παρουσίασης των επιλογών αντίδρασης. Το έλλειμμα που εμφάνισε η ομάδα ΜΚΔ-ΔΠ περιγράφεται από τη δοκιμασία ως ‘απέχθεια αναμονής’, και αποτελεί σημαντική ένδειξη παρορμητικότητας. Δεν ανατάχθηκε δε μετά από 1 έτος Θεραπείας Σχημάτων.

Συμπεράσματα

Κλινικά συμπεράσματα: Η εξέλιξη της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας των κλινικών ομάδων παρακολουθήθηκε μέσω της ψυχομετρικής κλίμακας HAM-D-24 στις διαχρονικές Μελέτες 2 και 3. Οι τιμές βασικού επιπέδου των ομάδων ΜΚΔ+ΗΣΘ και ΜΚΔ+ΔΠ βρίσκονταν στο παθολογικό φάσμα (μέση τιμή 32 και 22 περίπου, αντίστοιχα: σοβαρή έως μέτρια κατάθλιψη). Κατά την τελευταία μέτρηση οι τιμές εμφάνισαν σημαντική πτώση, προσεγγίζοντας το φυσιολογικό φάσμα (13 και 10 περίπου, αντίστοιχα = καθόλου έως ήπια κατάθλιψη). Αν και οι δύο μελέτες δεν περιλαμβάνουν τις αναγκαίες ομάδες ελέγχου ώστε να αποδοθεί η ανάκαμψη της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας στην ΗΣΘ ή τη ΘΣ αντίστοιχα, η κλινική βελτίωση των ασθενών και στις δύο περιπτώσεις είναι σημαντική και αναμφισβήτητη. Επομένως τα νευροψυχολογικά ευρήματα των μελετών μπορούν να συζητηθούν σε σχέση με την συνύπαρξη ή όχι καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Το σημείο αυτό είναι σημαντικό, διότι αποτελεί τη βάση της επιχειρηματολογίας της διατριβής σχετικά με την καταστασιακή / διαθεσική φύση των παρατηρηθέντων ελλειμμάτων.

Από την κλινική σκοπιά, αξίζει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα της Μελέτης 2 αμφισβητούν την κλασική άποψη ότι η ΗΣΘ προκαλεί γνωσιακές διαταραχές που επιδιαρκούν της οξείας συγχυτικής φάσης (Rami-Gonzalez και συν. 2001, Falconer και συν. 2010), αφού η νοητική έκπτωση που παρατηρήθηκε οξέως ήταν μικρή, και είχε αναταχθεί πλήρως 2 μήνες μετά τη λήξη της ΗΣΘ. Η διάσταση μεταξύ των παρόντων αποτελεσμάτων και προηγούμενων μελετών πιθανώς οφείλεται στο ότι η περίοδος ‘follow up’ στην παρούσα μελέτη (2 μήνες) ήταν τουλάχιστον διπλάσια από αυτή των προηγούμενων μελετών.

Νευροψυχολογικά συμπεράσματα: Παρατηρήθηκε διπλή διαφοροποίηση στα νευροψυχολογικά προφίλ της φαρμακοανθεκτικής και μη ΜΚΔ. Ασθενείς ΜΚΔ με σοβαρή κατάθλιψη χωρίς ενδείξεις φαρμακοανθεκτικότητας, εμφάνισαν

σημαντικό έλλειμμα οπτικοχωρικής μάθησης και μνήμης. Η επιτελική τους λειτουργικότητα ως προς τη νοητική ευελιξία, χωροταξική ενεργό μνήμη και σχεδιασμό ήταν φυσιολογική, όπως ήταν και η αντίδρασή τους σε αρνητική ανατροφοδότηση.

Αντίθετη εικόνα εμφάνισαν ασθενείς με κατάθλιψη και στοιχεία φαρμακοανθεκτικότητας, όπως αυτά τεκμαίρονται από παραπομπή για επικουρική της φαρμακοθεραπείας ΗΣΘ (Μελέτη 2) ή χρονιότητα και παραπομπή για επικουρική της φαρμακοθεραπείας ΘΣ (Μελέτη 3). Φαρμακοανθεκτικοί ασθενείς ΜΚΔ με σοβαρή κατάθλιψη (Μελέτη 1) η χρόνια σοβαρή ως μέτρια κατάθλιψη και στοιχεία διαταραχής προσωπικότητας (Μελέτη 3) επέδειξαν ποιοτικά ταυτόσημα νευροψυχολογικά προφίλ, με μικρές ποσοτικές διαφορές σε επί μέρους ελλείμματα. Συγκεκριμένα, τα προφίλ χαρακτηρίστηκαν από φυσιολογική ικανότητα οπτικοχωρικής μάθησης και μνήμης, αλλά ελλειμματική επιτελική λειτουργικότητα στους άξονες νοητικής ευελιξίας (Μελέτες 2, 3) και ικανότητας αναστολής αντιδράσεων (Μελέτη 3). Επίσης, οι δύο ομάδες εμφάνισαν αντίδραση στην αρνητική ανατροφοδότηση, που ήταν αυξημένη σε σχέση με τους μάρτυρες.

Όπως τεκμαίρεται από αλλαγές στις τιμές HAM-24, και οι δύο φαρμακοανθεκτικές ομάδες εμφάνισαν σημαντική ύφεση της κλινικής συμπτωματολογίας τους μετά από συνεχιζόμενη φαρμακοθεραπεία και επικουρική ΗΣΘ (Μελέτη 2) ή επικουρική ΘΣ (Μελέτη 3). Η κλινική βελτίωση ακολούθηθηκε από σημαντική βελτίωση σε ορισμένες αλλά όχι σε όλες τις πτυχές της νοητικής λειτουργίας που εμφανίσθηκαν ελλειμματικές κατά τις μετρήσεις βασικού επιπέδου.

Στον άξονα οπτικοχωρικής μάθησης και μνήμης, η ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ (Μελέτη 2) της οποίας η απόδοση βρισκόταν σε φυσιολογικά πλαίσια σε σύγκριση με μάρτυρες προ-ΗΣΘ, έδειξε σημαντική βελτίωση μετά τη θεραπεία. Αυτό αποκαλύπτει την ύπαρξη μικρού ελλείμματος το οποίο ανατάχθηκε ακολουθώντας την κλινική βελτίωση. Οι ασθενείς ΜΚΔ+ΔΠ (Μελέτη 3) δεν έδειξαν σημαντικές αλλαγές στον άξονα αυτό, παραμένοντας σε φυσιολογικά πλαίσια λειτουργικότητας. Η διαφορά των δύο ομάδων πιθανόν οφείλεται στο ότι η ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ εμφάνιζε σοβαρότερη κατάθλιψη κατά την εισαγωγή από την ομάδα ΜΚΔ+ΔΠ. Σε κάθε περίπτωση, το μικρό έλλειμμα της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ που συνάγεται από τη βελτίωση της ομάδας μετά τη θεραπεία, σαφώς συνδέεται με την παρουσία καταθλιπτικής συμπτωματολογίας και επομένως εμφανίζεται καταστασιακό.

Η επίδοση των ασθενών ΜΚΔ+ΗΣΘ και ΜΚΔ+ΔΠ στην εκτελεστική ικανότητα χωροταξικού σχεδιασμού (CANTAB SOC) επίσης βρισκόταν σε φυσιολογικά πλαίσια, με εξαίρεση ένα έλλειμμα που εμφανίσθηκε όταν οι ασθενείς αντιμετώπισαν την πρώτη δύσκολη φάση της σχετικής δοκιμασίας. Στο σημείο αυτό η μεν ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ εγκατέλειψε πρώιμα τη δοκιμασία, η δε ΜΚΔ+ΔΠ υπολειτούργησε, όπως συνάγεται από τη σημαντική βελτίωση της ομάδας κατά τη δεύτερη αξιολόγηση. Και στις δύο περιπτώσεις, το έλλειμμα αφορούσε στην αντίδραση των ασθενών κατά την αρχική έκθεση σε δυσκολία / αρνητική ανατροφοδότηση και δεν εμφανίσθηκε μετά τη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων. Επομένως δεν αποτελεί διαθεσικό στοιχείο.

Τέλος, στον άξονα της ικανότητας αναστολής αντιδράσεων και νοητικής ευελιξίας, όπου οι δύο φαρμακοανθεκτικές ομάδες έδειξαν σημαντικό έλλειμμα ενώ η ομάδα χωρίς στοιχεία φαρμακοανθεκτικότητας λειτούργησε φυσιολογικά, η κλινική βελτίωση δεν είχε καμία επίδραση. Τα σχετικά ελλείμματα εμφανίσθηκαν σημαντικά και μετά την ύφεση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Επομένως το έλλειμμα που χαρακτήρισε τη φαρμακοανθεκτική κατάθλιψη στο πλαίσιο της διατριβής αυτής εμφανίζεται ανεξάρτητο από την καταθλιπτική συμπτωματολογία, και επομένως πιθανόν διαθεσικό.

Νευροανατομικά συμπεράσματα: Το νευροψυχολογικό προφίλ της κλινικής ομάδας ΜΚΔ χωρίς ενδείξεις φαρμακοανθεκτικότητας (Μελέτη 1), εμφάνισε σημαντικά ελλείμματα σε δοκιμασίες χωροταξικής μάθησης και μνήμης σε σχέση με μη ψυχιατρικούς μάρτυρες, από τους οποίους όμως δεν διαφοροποιήθηκε σε επιτελικού τύπου δοκιμασίες. Το προφίλ αυτό είναι συμβατό με δυσλειτουργία των κροταφο-ιπποκάμπιων περιοχών, χωρίς ενδείξεις προμετωπιαίας / μετωποραβδωτής δυσλειτουργίας.

Τα νευροψυχολογικά προφίλ των δύο φαρμακοανθεκτικών ομάδων ΜΚΔ+ΗΣΘ (Μελέτη 1, 2) και ΜΚΔ+ΘΣ (Μελέτη 3) είχαν τα εξής κοινά νευροψυχολογικά χαρακτηριστικά:

Πρώτον, απόδοση συγκρίσιμη με μάρτυρες σε δοκιμασίες χωροταξικής μάθησης και μνήμης. Το στοιχείο αυτό δείχνει ακέραια λειτουργικότητα του κροταφο-ιπποκάμπιου άξονα.

Δεύτερον, διαφοροποίηση από τους μάρτυρες σε μια επιτελική δοκιμασία χωροταξικού σχεδιασμού. Ωστόσο αποδείχθηκε ότι η διαφοροποίηση δεν αφορούσε στο επιτελικό μέρος της δοκιμασίας, αλλά σε αυξημένη ευαισθησία στην αρνητική

ανατροφοδότηση που οδήγησε είτε σε πρόωμη παραίτηση ή σε υπολειτουργία μετά την αρχική έκθεση στη ματαιώση. Σε νευροανατομικό επίπεδο, η διαφοροποίηση αυτή παραπέμπει σε δυσλειτουργική συνδεσμολογία της αμυγδαλής με προμετωπιαίες περιοχές (Chen και συν. 2008; Johnstone και συν. 2007; Siegle και συν. 2007), που διαταράσσει τον εκ των άνω έλεγχο της συναισθηματικής συμπεριφοράς (Johnstone και συν. 2007).

Τρίτον, έλλειμμα έναντι των μαρτύρων στη νοητική ευελιξία, σημαντική συνιστώσα της οποίας είναι η ικανότητα αναστολής εδραιωμένων αντιδράσεων όταν αλλάζουν οι συνθήκες ενίσχυσης. Στην περίπτωση της ομάδας ΜΚΔ+ΗΣΘ (Μελέτη 2) το έλλειμμα ήταν στατιστικά σημαντικό και δεν ανέκαμψε με την αποδρομή της κατάθλιψης. Στη περίπτωση της ομάδας ΜΚΔ+ΘΣ (Μελέτη 3) το έλλειμμα δεν έφθασε στατιστική σημαντικότητα, αλλά επίσης δεν ανέκαμψε πλήρως με την ύφεση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Δύο πρόσθετες επιτελικού τύπου δοκιμασίες που εστιάζουν ειδικά στην ικανότητα αναστολής αντιδράσεων (ομάδα ΜΚΔ+ΘΣ, 3η μελέτη) επιβεβαίωσαν το προαναφερθέν επιτελικό έλλειμμα, το οποίο επίσης εμφανίστηκε μη ανατάξιμο μετά την ύφεση της κλινικής συμπτωματολογίας. Αυτό το επιτελικό έλλειμμα που χαρακτήρισε τις δύο φαρμακοανθεκτικές ομάδες παραπέμπει σε δυσλειτουργία του μετωπο-ραβδωτού κυκλώματος (Smith & Milner, 1981; Owen και συν. 1991, 1993; Lawrence και συν. 1996, 1998; Miyashita και συν. 1998; Rogers και συν. 2000; Wood και συν. 2002, Miller, 1992; Cools et al., 2003; Aron και συν. 2003, 2004). Η δυσλειτουργία αυτή φαίνεται να έχει διαθεσικό χαρακτήρα καθώς δεν ακολουθεί την κλινική πορεία ανάκαμψης.

Εν κατακλείδι, στο πλαίσιο της διατριβής διαμορφώθηκαν τα νευροψυχολογικά προφίλ τριών κλινικών φαινοτύπων μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, δύο εκ των οποίων αφορούν σε κατάθλιψη με στοιχεία φαρμακοανθεκτικότητας, ενώ το τρίτο είναι ΜΚΔ χωρίς τέτοια στοιχεία. Και τα τρία νευροψυχολογικά προφίλ εμφάνισαν νοητικά ελλείμματα, μερικά από τα οποία ανατάσσονται ακολουθώντας την πορεία ύφεσης των καταθλιπτικών συμπτωμάτων.

Η παρατήρηση αυτή ευθυγραμμίζεται με ευρήματα πρόσφατων μετα-αναλύσεων μελετών μακρόχρονης παρακολούθησης νοητικών δυσλειτουργιών στην κατάθλιψη. Στις μελέτες αυτές η βελτίωση της διάθεσης φαίνεται να συσχετίζεται με βελτίωση ελλειμμάτων στη λεκτική μνήμη και στην ψυχοκινητική ταχύτητα. Επίσης σε συμφωνία με τα ευρήματα της διατριβής, ελλείμματα της προσοχής και των επιτελικών λειτουργιών φαίνεται να εμμένουν μετά το πέρας της θεραπείας (Douglas

& Porter, 2009). Μία συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που συμπεριέλαβε και την πρώτη, ήδη δημοσιευθείσα μελέτη της παρούσας διατριβής (Tsaltas και συν. 2011) διερεύνησε τη βαρύτητα της νοητικής δυσλειτουργίας καταθλιπτικών ασθενών στη φάση ενεργών συμπτωμάτων και στη νορμοθυμία (Rock και συν. 2014). Η ανασκόπηση αυτή συμπεριέλαβε μόνο μελέτες που χρησιμοποίησαν τη συστοιχία CANTAB, εξασφαλίζοντας την ομοιογένεια των αποτελεσμάτων. Οι συγγραφείς έδειξαν εντονότερα ελλείμματα των επιτελικών λειτουργιών και της προσοχής (Cohen's d μεταξύ -0.52 και -0.61) και ηπιότερα ελλείμματα στη μνήμη (Cohen's d μεταξύ -0.22 και -0.54). Σε συμφωνία με τα συμπεράσματα της διατριβής, τα ελλείμματα αυτά επιμένουν και μετά την ύφεση των καταθλιπτικών επεισοδίων, υποδηλώνοντας ανεξαρτησία από την εμφάνιση καταθλιπτικών επεισοδίων.

Συμπερασματικά η νοητική δυσλειτουργία σαφώς αποτελεί ένα πυρηνικό χαρακτηριστικό της κατάθλιψης, αλλά δεν φαίνεται να είναι αμιγές απότοκο της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζεται ανεξάρτητη, και ενδεχομένως προϋπάρχουσα, της κλινικής κατάθλιψης. Οι περιπτώσεις αυτές αξίζει να διερευνώνται για πιθανή προβλεπτική αξία σχετικά με τον τύπο και την κλινική πορεία μελλοντικής κατάθλιψης. Θεωρούμε ότι η υπόθεση αυτή και η εισαγωγή της αντιδιαστολής καταστασιακών και διαθεσικών νοητικών ελλειμμάτων στην κατάθλιψη αποτελεί βασική θεωρητική συνεισφορά της διατριβής στην προσπάθεια έγκαιρου εντοπισμού φαρμακοανθεκτικότητας στην κατάθλιψη.

Προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Μια σημαντική ερευνητική εκκρεμότητα που προκύπτει από τα ευρήματα της διατριβής είναι το μείζον έλλειμμα οπτικοχωρικής μνήμης που χαρακτήρισε το κλινικό δείγμα ασθενών ΜΚΔ χωρίς παραπομπή για ΗΣΘ (επομένως χωρίς σημαντική ένδειξη φαρμακοανθεκτικότητας), έλλειμμα που δεν εμφανίστηκε στις δυο φαρμακοανθεκτικές ομάδες. Το εύρημα παραπέμπει σε μελέτες που κατέδειξαν μειωμένο ιπποκάμπειο όγκο σε χρόνια καταθλιπτικούς ασθενείς (Stockmeier και συν. 2004, Videbech & Ravnkilde 2004, Bremner και συν. 2000). Είναι χρήσιμο για την περαιτέρω διερεύνηση του φαινομένου να ανακεφαλαιωθούν τα χαρακτηριστικά του δείγματος αυτού.

Οι ασθενείς αυτές, οι οποίες εμφάνισαν σοβαρή κατάθλιψη κατά την εισαγωγή στη Μελέτη 1 (τιμές HAM-24 = 27.60 ± 5.64) δεν διέφεραν σημαντικά από τις φαρμακοανθεκτικές ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ της ίδιας μελέτης σε ηλικία, και

μορφωτικό επίπεδο, βαρύτητα, ηλικία έναρξης και διάρκεια της νόσου, ή σε κληρονομικότητα.

Είναι σημαντικό ότι η ομάδα ΜΚΔ ανέφερε περισσότερα καταθλιπτικά επεισόδια από την ομάδα ΜΚΔ + ΗΣΘ, αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η μόνη σημαντική διαφορά ήταν ότι, ενώ οι ασθενείς ΜΚΔ ανέφεραν περισσότερα επεισόδια, η ομάδα ΜΚΔ+ΗΣΘ είχε στο παρελθόν σημαντικά περισσότερες νοσηλείες. Αυτό μπορεί να οφείλεται απλά σε αυξημένη βαρύτητα της κατάθλιψης στις ασθενείς ΜΚΔ+ΗΣΘ. Ωστόσο, μια ενδιαφέρουσα εναλλακτική υπόθεση είναι ότι οι ασθενείς ΜΚΔ είχαν μεγαλύτερη ανοχή για τις αρνητικές επιπτώσεις της κατάθλιψης από τις ασθενείς ΜΚΔ + ΗΣΘ, και επομένως δεν επιζητούσαν έγκαιρα δραστική παρέμβαση όπως η νοσηλεία, με αποτέλεσμα την πιο μακρόχρονη έκθεση στις αρνητικές επιπτώσεις της κατάθλιψης. Αυτό θα ήταν συμβατό με δυσλειτουργία του ιπποκάμπου, ο οποίος είναι ιδιαίτερα ευάλωτος στις επιδράσεις του στρες (Bremner, 1999).

Προέκταση της υπόθεσης, δεδομένου ότι οι φαρμακοανθεκτικές ομάδες εμφάνισαν επιτελικά ελλείμματα συμβατά με στοιχεία διαταραχής προσωπικότητας (τα οποία άλλωστε αποτελούσαν και στοιχείο επιλογής των ασθενών στην Μελέτη 3) είναι ότι η άρση αναστολής και η δυσανεξία στη ματαίωση προστατεύουν, σε ορισμένες περιπτώσεις, από τη χρονιότητα της κατάθλιψης και τις νευροανατομικές της συνέπειες στον ιπποκάμπο (Stockmeier και συν. 2004, Videbech & Ravnkilde 2004, Bremner και συν. 2000).

Θεωρητική αναπλαισίωση της μελέτης νοητικών ελλειμμάτων στην κατάθλιψη.

Οι δύο από τις τρεις ομάδες των ασθενών ΜΚΔ που διερευνήθηκαν στην παρούσα διατριβή μοιράζονται κλινικά αυξημένη πιθανότητα κακής ανταπόκρισης στην κλασική φαρμακολογική προσπέλαση και, επομένως, αυξημένο κίνδυνο εγκατάστασης χρονιότητας. Νευροψυχολογικά, οι δυο ομάδες μοιράζονται:

- (1) Σχετικά αλώβητη μνημονική ικανότητα που παραπέμπει σε φυσιολογική κροταφο-ιπποκάμπεια λειτουργικότητα
- (2) Υπερβολική αντίδραση στην αρνητική ανατροφοδότηση, που παραπέμπει σε δυσλειτουργική συνδεσμολογία προμετωπιαίων περιοχών με την αμυγδαλή, η οποία όμως εμφανίζεται περιστασιακή, ευαίσθητη σε θεραπευτικούς χειρισμούς (ECT ή ΘΣ)

(3) Μειωμένη ικανότητα αναστολής αντιδράσεων, που παραπέμπει σε δυσλειτουργία μετωπο-ραβδωτών κυκλωμάτων και φαίνεται διαθεσική, αφού δεν ανατάσσεται με την ύφεση των κλινικών συμπτωμάτων (με φαρμακολογική προσπέλαση, ECT ή ΘΣ).

Στην προσπάθεια ταυτοποίησης πρώιμων δεικτών φαρμακοανθεκτικότητας, η παρούσα διατριβή επικεντρώθηκε στη μελέτη ψυχρών, μετωπιαίων, επιτελικών δυσλειτουργιών. Ο όρος Ψυχρή Νόηση αναφέρεται στην επεξεργασία πληροφοριών εν απουσία συναισθηματικής επιρροής. Θεωρητικά η προσπέλαση των ψυχρών νοητικών συστημάτων απαιτεί νευροψυχολογικές δοκιμασίες στις οποίες οι ερεθισμοί είναι ουδέτεροι, και τα αποτελέσματα των δοκιμασιών ανεξάρτητα από την εμπλοκή των κινήτρων, καθώς η εμπλοκή αυτή μπορεί να μετατρέψει μια ψυχρή δοκιμασία σε θερμή. Δοκιμασίες των ψυχρών νοητικών συστημάτων αποτελούν τον κανόνα στον κλάδο της νευροψυχολογίας και, κατ'επέκταση, στη μελέτη των νοητικών ελλειμμάτων της κατάθλιψης. Η εξέλιξη των ηλεκτρονικών νευροψυχολογικών εργαλείων ενδυνάμωσε την προσέγγιση αυτή. Ένα παράδειγμα είναι η συστοιχία CANTAB που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διατριβή.

Είναι λοιπόν εξαιρετικά ενδιαφέρον και σημαντικό να υπογραμμισθεί ότι δύο από τα τρία ειδοποιά νευροψυχολογικά χαρακτηριστικά του φαρμακοανθεκτικού δείγματος της διατριβής, συγκεκριμένα η υπερβολική αντίδραση στην αρνητική ανατροφοδότηση και η μειωμένη ικανότητα αναστολής αντιδράσεων, περιγράφονται πλέον ως συναισθηματικά φορτισμένη ή ΘΕΡΜΗ νόηση.

Μια πρόσφατη θεωρητική προσέγγιση προτείνει ότι ψυχρές, μετωπιαίες, επιτελικές δυσλειτουργίες όπως αυτές που μελετήθηκαν εδώ, μπορεί τελικά να συνδέονται, ή ακόμα και να είναι δευτερογενείς διαταραχών της θερμής νόησης (Roiser & Sahakian, 2013). Στην άποψη αυτή οδήγησε η ετερογένεια των αποτελεσμάτων κατά τη μελέτη των νοητικών ελλειμμάτων καταθλιπτικών ασθενών. Κάποιοι ερευνητές προτείνουν ότι μια εναλλακτική προσπέλαση της νόησης στην κατάθλιψη μπορεί να αναδείξει εγγενή χαρακτηριστικά με πιθανή αξία για την κατανόηση της αιτιολογίας της κατάθλιψης, χαρακτηριστικά λοιπόν που θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως ενδοφαινότυποι σε μελέτες μοριακής γενετικής (Glahn και συν. 2012). Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η ελλειμματική επίδοση μπορεί να αντανakλά έλλειμμα κινήτρων, όπως αποτυπώνεται στη διαφορετική διαχείριση της ανατροφοδότησης των δοκιμασιών από ασθενείς και μάρτυρες (Elliott και συν. 1997). Συγκεκριμένα έχει προταθεί ότι οι καταθλιπτικοί ασθενείς εμφανίζουν «καταστροφική αντίδραση στην προσλαμβανόμενη αποτυχία»

(“catastrophic response to perceived failure”: Beats και συν. 1996). Οι μελέτες αυτές προτείνουν ότι πιθανά ένα μέρος της χαμηλής επίδοσης ασθενών με κατάθλιψη στις ψυχρές νευροψυχολογικές δοκιμασίες οφείλεται σε ελλειμματική θερμή νόηση. Ωστόσο είναι σημαντικό να τονιστεί ότι ελλείμματα παρατηρούνται και σε δοκιμασίες που δεν εμπεριέχουν ρητή ανατροφοδότηση, καθώς επίσης και σε άτομα που βρίσκονται σε πλήρη ύφεση της καταθλιπτικής διαταραχής. Επομένως πιθανολογείται ότι το Θερμό και το Ψυχρό νοητικό σύστημα συνεργούν, παράγοντας την ελλειμματική επίδοση των καταθλιπτικών ασθενών (Roiser & Sahakian, 2013).

Δημιουργία νέων θεραπειών ΜΚΔ στο θεωρητικό πλαίσιο της νοητικής λειτουργικότητας.

Οι θεωρητικές προεκτάσεις της Θερμής και Ψυχρής νοητικής δυσλειτουργίας στη ΜΚΔ δυνητικά αναπλαισιώνουν την κλασική γνωσιακή θεώρηση σχετικά με την παραγωγή σταθερών, αυτό-τροφοδοτούμενων δυσπροσαρμοστικών νοητικών σχημάτων στην κατάθλιψη (Beck, 1976). Θεωρείται ότι οι αρνητικές αυτόματες σκέψεις, προσδοκίες και ιδεομηρυκασμοί αντανακλούν ελλειμματικό εκ των άνω έλεγχο και είναι στόχοι ψυχολογικών παρεμβάσεων όπως η γνωσιακή-συμπεριφορική θεραπεία (CBT) και η θεραπεία σχημάτων (ΘΣ). Οι παρεμβάσεις αυτές θα μπορούσαν να ερμηνευθούν ως εκπαιδευτικές διαδικασίες ενίσχυσης άσκησης Ψυχρού νοητικού ελέγχου στις εκ των άνω αρνητικές νοητικές προκαταλήψεις που παρατηρούνται στην κατάθλιψη (Roiser & Sahakian, 2013).

Μια εναλλακτική εκπαιδευτική διαδικασία που έχει προταθεί σε σχέση με τη νοητική ανάταξη της κατάθλιψης είναι η θεραπεία νοητικής αποκατάστασης (cognitive remediation therapy - CRT). Πρόκειται για μια θεραπευτική παρέμβαση βελτίωσης των νοητικών ικανοτήτων (προσοχή, μνήμη εργασίας, γνωσιακή ευελιξία, σχεδιασμός και στρατηγική επίλυσης προβλημάτων) με στόχο την ενίσχυση της νευρονοητικής και της κοινωνικής λειτουργικότητας.

Εν κατακλείδι, τις τελευταίες δεκαετίες η ψυχολογική έρευνα έχει δείξει ιδιαίτερο ενδιαφέρον στη διερεύνηση της σχέσης εγκέφαλος - νους. Της σχέσης δηλαδή μεταξύ συνειδητών νοητικών διεργασιών και κυττάρων - νευρωνικών δικτύων και επομένως των ψυχοφυσιολογικών, νοητικών, συναισθηματικών και συμπεριφορικών τους προεκτάσεων. Τα νεότερα στοιχεία δείχνουν ότι η νοητική δυσλειτουργία και η υποκείμενη βιολογική διαταραχή διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στη παθοφυσιολογία και την θεραπευτική αντιμετώπιση της κατάθλιψης. Οι

καταθλιπτικοί ασθενείς παρουσιάζουν σημαντικά ελλείμματα σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες τα οποία είναι συχνά παρόντα και στις περιόδους της νορμοθυμίας. Το γεγονός αυτό δείχνει ότι τα ελλείμματα των νοητικών λειτουργιών δεν είναι απλώς προϊόντα της διαταραχής. Η έρευνα μελλοντικά πρέπει να επικεντρωθεί στην πρόιμη ανίχνευση νοητικών δυσλειτουργιών, η οποία θα μπορούσε να συνεισφέρει στην έγκαιρη και αποτελεσματική παρέμβαση ή ακόμα και στην πρόληψη. Ένα πρώτο βήμα είναι ο διαχωρισμός «διαθεσικών» (*trait*) και «καταστασιακών» (*state*) νευροψυχολογικών χαρακτηριστικών που ενδέχεται να χαρακτηρίζουν διαφορετικούς υπότυπους καταθλιπτικών διαταραχών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abas M.A., Sahakian B.J. & Lewy R., (1990). Neuropsychological deficits and CT scan changes in elderly depressives. *Psychological Medicine*, Vol.20, p. 507-520.
- Airaksinen E., Larson M., Lundberg I. & Forsell Y., (2004). Cognitive functions in depressive disorders: evidence from a population-based study. *Psychological Medicine*, Vol 34(01), p. 83-91.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edn*. American Psychiatric Association: Washington, DC.
- American Psychiatric Association, (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association, Committee on Electroconvulsive Therapy, (2001). *The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Anacker, C., & Hen, R. (2017). Adult hippocampal neurogenesis and cognitive flexibility—linking memory and mood. *Nature Reviews Neuroscience*, 18(6), 335.
- Arnou, B. A., & Constantino, M. J. (2003). Effectiveness of psychotherapy and combination treatment for chronic depression. *Journal of Clinical Psychology*, 59(8), 893-905.

Aron A.R., Fletcher P.C., Bullmore Ed.T., Sahakian B.J., Robbins T.W., (2003). Stop-signal inhibition disrupted by damage to right inferior frontal gyrus in humans. *Nature Neuroscience*, Vol. 6, p.115–116.

Aron A.R., Robbins T.W. & Poldrack R.A., (2004). Inhibition and the Right Inferior Frontal Cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, Vol. 8(4), p. 170-177.

Austin, M. P., Mitchel, P. & Goodwin. G. M. (2001). Cognitive Deficits in Depression. *British Journal of Psychiatry*, 178, 200-206.

Austin, M. P., Ross, M., Murray, C., O' Carroll, R. E., Ebmeier, K. P. & Goodwin. G. M. (1992). Cognitive function in Major Depression. *Journal of Affective Disorders*, 25, 21-30.

Bamelis, L. L., Evers, S. M., Spinhoven, P., & Arntz, A. (2014). Results of a multicenter randomized controlled trial of the clinical effectiveness of schema therapy for personality disorders. *American Journal of Psychiatry*, 171(3), 305-322.

Barker V., Pope M., Smith S., Brown V., Hall J., (2014). Set shifting and reversal learning in borderline personality disorder. *Personality and Mental Health*. Vol. 8(1), p. 1–13.

Barnett, J. H., Blackwell, A. D., Sahakian, B. J., & Robbins, T. W. (2015). The paired associates learning (PAL) test: 30 years of CANTAB translational neuroscience from laboratory to bedside in dementia research. In *Translational Neuropsychopharmacology* (pp. 449-474). Springer, Cham.

Barnett J.H., Sahakian B.J, Werners U., Hill K.E., Brazil R., Gallagher O., Bullmore E.T. & Jones P.B., (2005). Visuospatial learning and executive function are independently impaired in first-episode psychosis. *Psychological Medicine*, Vol. 35, p.1031–1041.

Beats B.C., Sahakian B.J., Levy R. (1996). Cognitive performance in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in the elderly depressed. *Psychological Medicine*, Vol. 26(3), p. 591–603.

Beck A.T., (1976). *Cognitive Therapy and Emotional Disorders*. New York: International University Press.

Bell-McGinty, S., Butters, M. A., Meltzer, C. C., Greer, P. J., Reynolds III, C. F., & Becker, J. T. (2002). Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: long-term neurobiological effects of illness duration. *American Journal of Psychiatry*, 159(8), 1424-1427.

Berg E.A., (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *The Journal of General Psychology*, Vol. 39(1), p. 15-22.

Berndt, E. R., Koran, L. M., Finkelstein, S. N., Gelenberg, A. J., Kornstein, S. G., Miller, I. M., ... & Keller, M. B. (2000). Lost human capital from early-onset chronic depression. *American Journal of Psychiatry*, 157(6), 940-947.

Biringer E., Lundervold A., Stordal K., Mykletun A., Egeland J., Bottlender R. & Lund A., (2005). Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Vol. 255, p. 373–380.

Biswal B., Zerrin Yetkin F., Haughton V.M. & Hyde J.S., (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, Vol. 34(4), p. 537-541.

Blanco, C., Okuda, M., Markowitz, J. C., Liu, S. M., Grant, B. F., & Hasin, D. S. (2010). The epidemiology of chronic major depressive disorder and dysthymic disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of clinical psychiatry*, 71(12), 1645.

Bolwig, T. G. (2011). How does electroconvulsive therapy work? Theories on its mechanism. *The Canadian Journal of Psychiatry*, Vol. 56(1), p. 13-18.

Botteron K.N., Raichle M.E., Drevets W.C., Heath A.C., Todd R.D., (2002). Volumetric reduction in left subgenual prefrontal cortex in early onset depression. *Biological Psychiatry*, Vol. 51(4), p.342-344.

Bremner J.D., (1999). Does Stress Damage the Brain? *Biological Psychiatry*, Vol. 45, p. 797-805.

Bremner J.D., Narayan M., Anderson E. R., Staib L.H., Miller H.L., Charney D.S., (2000). Hippocampal Volume Reduction in Major Depression. *Am J Psychiatry*, Vol.157, p.115–117

Bremner, J. D., Vythilingam, M., Vermetten, E., Vaccarino, V., & Charney, D. S. (2004). Deficits in hippocampal and anterior cingulate functioning during verbal declarative memory encoding in midlife major depression. *American Journal of Psychiatry*, 161(4), 637-645.

Brière F.N., Rohde P., Seeley J.R., Klein D., & Lewinsohn P.M., (2014). Comorbidity between major depression and alcohol use disorder from adolescence to adulthood. *Comprehensive psychiatry*, Vol. 55(3), p. 526-533.

Brittlebank A.D., Scott J., Williams J.M., & Ferrier I.N. (1993). Autobiographical memory in depression: state or trait marker? *British Journal of Psychiatry*, Vol. 162, p. 118–21.

Buckner R.L., & Krienen F.M., (2013). The evolution of distributed association networks in the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, Vol.17(12), p. 648-665.

Burt, D. B., Zembar, M. J., & Niederehe, G. (1995). Depression and memory impairment: a meta-analysis of the association, its pattern, and specificity. *Psychological bulletin*, 117(2), 285.

Butler, A. C., Chapman, J. E., Forman, E. M., & Beck, A. T. (2006). The empirical status of cognitive-behavioral therapy: a review of meta-analyses. *Clinical psychology review*, 26(1), 17-31.

Cambridge Cognition: CANTABeclipse Version 3, (2006). *Test Administration Guide*. Cambridge: Cambridge Cognition Ltd.

Campbell S., Marriott M., Nahmias C., MacQueen G.M., (2004). Lower Hippocampal Volume in Patients Suffering From Depression: A Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*, Vol. 161, p. 598–607.

Carroll B.J., Curtis G.C., & Mendels J. (1976). Neuroendocrine regulation in depression: II. Discrimination of depressed from nondepressed patients. *Archives of General Psychiatry*, 33(9), 1051-1058.

Cassano G.B., Puca F., Scapicchio P.L. & Trabucchi M. (2002). Paroxetine and fluoxetine effects on mood and cognitive functions in depressed nondemented elderly patients. *Journal of Clinical Psychiatry* Vol. 63, p. 396–402.

Chamberlain S.R., Odlaug B.L., Schreiber L.R., Grant J.E., (2013). Clinical and neurocognitive markers of suicidality in young adults. *J Psychiatr Res* 47:586–591.

Chen C.H., Suckling J., Ooi C., Fu C.H., Williams S.C., Walsh N.D., Mitterschiffthaler M.T., Pich E.M. & Bullmore E., (2008). Functional coupling of the amygdala in depressed patients treated with antidepressant medication. *Neuropsychopharmacology* Vol. 33, p. 1909–1918.

Cristancho, P., Lenze, E. J., Dixon, D., Miller, J. P., Mulsant, B. H., Reynolds, C. F., & Butters, M. A. (2018). Executive Function Predicts Antidepressant Treatment Noncompletion in Late-Life Depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 79(3).

Christensen H., Griffiths K., Mackinnon A. & Jacomb P., (1997). A quantitative review of cognitive deficits in depression and Alzheimer-type dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, Vol. 3, p. 631-651.

Christensen, H., Korten, A. E., Jorm, A. F., Henderson, A. S., Jacomb, P. A., Rodgers, B., & Mackinnon, A. J. (1997). Education and decline in cognitive

performance: compensatory but not protective. *International journal of geriatric psychiatry*, 12(3), 323-330.

Clark L, Dombrowski A.Y., Siegle G.J., Butters M.A., Shollenberger C.L., Sahakian B.J., Szanto K., (2011). Impairment in risk-sensitive decision-making in older suicide attempters with depression. *Psychol Aging* Vol. 26, p. 21–330.

Clark L., Chamberlain S.R. & Sahakian B.J., (2009) Neurocognitive Mechanisms in Depression: Implications for Treatment. *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 32, p. 57–74.

Clark L., Sarna A., & Goodwin GM., (2005). Impairment of executive function but not memory in first-degree relatives of patients with bipolar I disorder and in euthymic patients with unipolar depression. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 162, p. 1980-1982.

Coleman E.A., Sackeim H.A., Prudic J., Devanand D.P., McElhiney M.C. & Moody B. J. (1996). Subjective memory complaints prior to and following electroconvulsive therapy. *Biological Psychiatry* Vol. 39, p. 346–356.

Cook, V. (2018). A Shocking Solution: Electroconvulsive Therapy and its Effects on Depression and Other Mental Illnesses. *BU Well*, 3(1), 6.

Coryell W., Young E., Carroll B., (2006). Hyperactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and mortality in major depressive disorder. *Psychiatry Res.* Vol. 142(1), p. 99–104.

Coryell, W., Nopoulos, P., Drevets, W. C., Wilson, T., Andearsen, N. C., (2005). Subgenual prefrontal cortex volumes in major depressive disorder and schizophrenia: diagnostic specificity and prognostic implications. *American Journal of Psychiatry*, 162: 1706-1712.

Cotrena, C., Branco, L. D., Shansis, F. M., & Fonseca, R. P. (2016). Executive function impairments in depression and bipolar disorder: association with functional impairment and quality of life. *Journal of affective disorders*, 190, 744-753.

Cristancho, P., Lenze, E. J., Dixon, D., Miller, J. P., Mulsant, B. H., Reynolds, C. F., & Butters, M. A. (2018). Executive Function Predicts Antidepressant Treatment Noncompletion in Late-Life Depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 79(3).

Cuijpers, P., van Straten, A., Schuurmans, J., van Oppen, P., Hollon, S. D., & Andersson, G. (2010). Psychotherapy for chronic major depression and dysthymia: a meta-analysis. *Clinical psychology review*, 30(1), 51-62.

Cummings J.L., Mega M., Gray K., Rosenberg-Thomson S., Carusi D.A., Gornbein J., (1994). The Neuropsychiatric Inventory Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, Vol.44(12), p. 2308.

DeBattista C., (2005). Executive dysfunction in major depressive disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, Vol.5(1),p. 79-83.

Den Hartog H.M., Derix M.M.A., Van Bemmelen A.L., Kremer B. & Jolles J., (2003). Cognitive functioning in young and middle-aged unmedicated out-patients with major depression: testing the effort and cognitive speed hypotheses. *Psychological medicine*, Vol. 33(8), p. 1443-1451.

DeRubeis, R. J., Hollon, S. D., Amsterdam, J. D., Shelton, R. C., Young, P. R., Salomon, R. M., ... & Gallop, R. (2005). Cognitive therapy vs medications in the treatment of moderate to severe depression. *Archives of general psychiatry*, 62(4), 409-416.

Dillon, D. G., & Pizzagalli, D. A. (2018). Mechanisms of memory disruption in depression. *Trends in neurosciences*, 41(3), 137-149.

Dodd S., Hogan D., Malhi G.S., Berk M., (2005). To combine or not to combine? A literature review of antidepressant combination therapy. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 89(1-3), p. 1-11.

Dolan M. & Park I., (2002). The neuropsychology of antisocial personality disorder. *Psychological Medicine*, Vol 32(03), p. 417-427.

Douglas K.M & Porter R.J., (2009). Longitudinal assessment of neuropsychological function in major depression. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, Vol. 43, p. 1105–1017.

Dowlati Y., Herrmann N., Swardfager W., et al (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*, Vol. 67(5), p. 446–457.

Drevets W.C., (2000). Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression. *Progress in Brain Research*, Vol. 126, p. 413-431.

Drevets W.C., Price J.L., & Furey M.L., (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain structure and function*, Vol. 213(1-2), p. 93-118.

Drevets W.C., Price J.L., Simpson J.R., Todd R.D., Reich T., Vannier M., Raichle M.E., (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, Vol. 386, p. 824-827.

Drevets, W. C., (2000). Neuroimaging studies of mood disorders. *Biological Psychiatry*, 48:813-829.

Drevets, W. C., Frank, E., Price, J. L., Kupfer, D. J., Holt, D., et al, (1999). PET imaging of serotonin 1A receptor binding in depression. *Biological Psychiatry*, 46:1375-1387.

Drevets, W. C., Price, J. L., Simpson, J. R., Todd, R. D., Reich, T., et al. (1997). Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*, 386:824-827.

Dunlop B.W. & Nemeroff C.B., (2007). The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Depression. *Arch Gen Psychiatry*. Vol. 64(3):327–337

Eaton, N. R., Keyes, K. M., Krueger, R. F., Balsis, S., Skodol, A. E., Markon, K. E., ... & Hasin, D. S. (2012). An invariant dimensional liability model of gender differences in mental disorder prevalence: evidence from a national sample. *Journal of abnormal psychology*, 121(1), 282.

Elliott R., Sahakian B.J., Herrod J.J., Robbins T.W. & Paykel E.S., (1997). Abnormal response to negative feedback in unipolar depression: evidence for a diagnosis specific impairment. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, Vol. 63, p. 74–82.

Elliott R., Sahakian B.J., McKay A.P., Herrod J.J., Robbins T.W. & Paykel E.S., (1996). Neuropsychological impairments in unipolar depression: the influence of perceived failure on subsequent performance. *Psychological Medicine*, Vol. 26, p. 975-989.

Falconer D.W., Cleland J., Fielding S. & Reid I.C., (2009). Using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) to assess the cognitive impact of electroconvulsive therapy on visual and visuospatial memory. *Psychological Medicine*, Vol 40(6), p. 1017-1025.

Farrell, J. M., Shaw, I. A., & Webber, M. A. (2009). A schema-focused approach to group psychotherapy for outpatients with borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 40(2), 317-328.

Fava M. & Kendler K.S., (2000). Major Depressive Disorder. *Neuron*, Vol. 28(2), p. 335-341.

Fava M., Farabaugh A.H., Sickinger A.H., Wright E., Alpert J.E., Sonawalla S., Nierenberg A.A. & Worthington III J.J., (2002). Personality disorders and Depression, *Psychological Medicine*, Vol. 32 (6), p. 1049-1057.

Fava, M., Kendler, K. S., (2000). Major Depressive Disorder. *Neuron*, 28, 335-341.

Fioravanti M., Carlone O., Vitale B., Cinti M. E., & Clare L. (2005). A meta-analysis of cognitive deficits in adults with a diagnosis of schizophrenia. *Neuropsychology review*, Vol.15(2), p. 73-95.

First M., Spitzer R., Gibbon M. & Williams J., (2002): *Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis I Disorders, research version, patient edition (SCID I/P)*. I. New York, Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute, Nov. 2002.

Folstein M.F., Folstein S.E. & McHugh P.R., (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, Vol. 12, p. 189–198.

Fowler K.S., Saling M.M., Conway E.L., Semple J.M. & Louis W.J., (1997). Computerised neuropsychological tests in the early detection of dementia: prospective findings. *Journal of the International Neuropsychological Society* Vol.3, p. 139–146.

Franklin, T., Lee, A., Hall, N., Hetrick, S., Ong, J., Haslam, N., ... & Vance, A. (2010). The association of visuospatial working memory with dysthymic disorder in pre-pubertal children. *Psychological medicine*, 40(2), 253-261.

Friborg O., Martinsen E.W., Martinussen M., Kaiser S., Øvergård K.T., & Rosenvinge J.H., (2014). Comorbidity of personality disorders in mood disorders: a meta-analytic review of 122 studies from 1988 to 2010. *Journal of affective disorders*, Vol.152, p. 1-11.

Frodl, T. S., Koutsouleris, N., Bottlender, R., Born, C., Jäger, M., Scupin, I., ... & Meisenzahl, E. M. (2008). Depression-related variation in brain morphology over 3 years: effects of stress?. *Archives of general psychiatry*, 65(10), 1156-1165.

Fryers T., Brugha T., Morgan Z., Smith J., Hill T., Carta M., Lehtinen V., Kovess V., (2004). Prevalence of psychiatric disorder in Europe: the potential and reality of meta-analysis. *Soc. Psychiat. Epidemiol.*, Vol. 39(11), p. 899-905.

Furlan P.M., Kallan M.J., Ten Have T., Pollock B.G., Katz I. & Lucki I., (2001). Cognitive and psychomotor effects of paroxetine and sertraline on healthy elderly volunteers. *Journal of Geriatric Psychiatry*, Vol. 9, p. 429-38.

Geddes, J. R., Carney, S. M., Davies, C., Furukawa, T. A., Kupfer, D. J., Frank, E., & Goodwin, G. M. (2003). Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *The Lancet*, 361(9358), 653-661.

Gershon A.A., Vishne T. & Grunhaus L., (2007). Dopamine D2-Like Receptors and the Antidepressant Response. *Biological Psychiatry*, Vol. 61(2), p. 145-153.

Getty, S. S., & Faziola, L. R. (2017). Adverse effects of electroconvulsive therapy on cognitive performance. *Mental illness*, 9(2).

Gibney S.M., & Drexhage H.A., (2013). Evidence for a dysregulated immune system in the etiology of psychiatric disorders. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, Vol. 8(4), p. 900-920.

Giesen-Bloo, J., Van Dyck, R., Spinhoven, P., Van Tilburg, W., Dirksen, C., Van Asselt, T., ... & Arntz, A. (2006). Outpatient psychotherapy for borderline personality disorder: randomized trial of schema-focused therapy vs transference-focused psychotherapy. *Archives of general psychiatry*, 63(6), 649-658.

Gilmer, W. S., Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Luther, J., Howland, R. H., ... & Alpert, J. (2005). Factors associated with chronic depressive episodes: a preliminary report from the STAR-D project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 112(6), 425-433.

Glahn D.C, Curran J.E, Winkler A.M, et al. (2012). High dimensional endophenotype ranking in the search for major depression risk genes. *Biol Psychiatry*. Vol. 71(1), p. 6–14.

Goel V., & Grafman J., (1995). Are the frontal lobes implicated in “planning” functions? Interpreting data from the Tower of Hanoi. *Neuropsychologia*, Vol. 33(5), p. 623-642.

Goldapple, K., Segal, Z., Garson, C., Lau, M., Bieling, P., Kennedy, S., & Mayberg, H. (2004). Modulation of cortical-limbic pathways in major depression: treatment-specific effects of cognitive behavior therapy. *Archives of general psychiatry*, 61(1), 34-41.

Goldstein S.G., Filskov S.B. & Weaver L.A., (1977). Neuropsychological effects of electroconvulsive therapy. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 33, p. 798–806.

Gorwood, P., Corruble, E., Falissard, B., & Goodwin D Phil, F Med Sci, G. M. (2008). Toxic effects of depression on brain function: impairment of delayed recall and the cumulative length of depressive disorder in a large sample of depressed outpatients. *American Journal of Psychiatry*, 165(6), 731-739.

Gotlib I.H & Joormann J., (2010). Cognition and depression: current status and future directions. *Annu Rev Clin Psychol.*, Vol.6, p. 285–312.

Grant M.M., Thase M.E. & Sweeney J.A., (2001). Cognitive disturbance in outpatient depressed younger adults: evidence of modest impairment. *Biological psychiatry*, Vol. 50(1), p. 35-43.

Greicius M.D., Krasnow B., Reiss A.L., & Menon V., (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 100(1), p. 253-258.

Grosse L., Ambrée O., Jörgens S., Jawahar M.C., Singhal G., Stacey D., ... & Baune B.T., (2016). Cytokine levels in major depression are related to childhood trauma but not to recent stressors. *Psychoneuroendocrinology*, Vol. 73, p. 24-31.

Gualtieri C.T. & Johnson L.G., (2007). Bupropion normalizes cognitive performance in patients with depression. *Medscape General Medicine* Vol. 31(1), p. 22.

Guloksuz S., Rutten B.P., Arts B., van Os J. & Kenis G., (2014). The immune system and electroconvulsive therapy for depression. *The journal of ECT*, Vol. 30(2), p. 132-137.

Gunderson J.G., Stout R.L., Shea M.T., Grilo C.M., Markowitz J.C., Morey L. C., ... & McGlashan T.H., (2014). Interactions of borderline personality disorder and mood disorders over ten years. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 75(8), p. 829-834.

Halliday A.M., Davidson K., Browne M.W. & Kreeger L.C., (1968). A comparison of the effects on depression and memory of bilateral ECT and unilateral ECT to the dominant and non-dominant hemispheres. *British Journal of Psychiatry* Vol. 114, p. 997–1012.

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, Vol. 23, p. 56–62

Hammar A., & Ardal G. (2009). Cognitive functioning in major depression-a summary. *Frontiers in Human Neuroscience*, Vol. 3, p. 26.

Harmer, C. J., Shelley, N. C., Cowen, P. J., & Goodwin, G. M. (2004). Increased positive versus negative affective perception and memory in healthy volunteers following selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibition. *American Journal of Psychiatry*, 161(7), 1256-1263.

Harmer. C., Clark, L., Grayson, L., Goodwin, G. (2002). Sustained attention deficit in Bipolar Disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia*, 40, 1586-1590.

Harris, P., Allegri, R. F., Dillon, C., Serrano, C. M., Lon, L., Villar, V., ... & Taragano, F. E. (2005). Cognition in dysthymia. *Vertex*, 16(61), 165-169.

Harvey, P. O., Fossati, P., Pochon, J. B., Levy, R., LeBastard, G., Lehericy, S., ... & Dubois, B. (2005). Cognitive control and brain resources in major depression: an fMRI study using the n-back task. *Neuroimage*, 26(3), 860-869.

Haskett R.F., (2014). Electroconvulsive therapy's mechanism of action: neuroendocrine hypotheses. *The journal of ECT*, Vol. 30(2), p. 107-110.

Hayden, E. P., & Klein, D. N. (2001). Outcome of dysthymic disorder at 5-year follow-up: the effect of familial psychopathology, early adversity, personality, comorbidity, and chronic stress. *American Journal of Psychiatry*, 158(11), 1864-1870.

Herrera-Guzmán I., Gudayol-Ferré E., Herrera-Guzmán D., Guàrdia-Olmos J., Hinojosa-Calvo E. & Herrera-Abarca J.E., (2009). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic–noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, Vol. 43, p. 855-863.

Hertel P.T., & Gerstle M. (2003). Depressive deficits in forgetting. *Psychological Science*, Vol. 14(6), p. 573-578.

Hirayasu Y., Shenton M.E., Salisbury D.F., Kwon J.S., Wible C.G., Fischer I.A. et al (1999). Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 156:1091–1093.

Hirayasu, Y., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., et al, (1999). Subgenual cingulate cortex volume in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 156: 1091-1093.

Hirschfeld R. (1994). Major depression, dysthymia and depressive personality disorder. *The British Journal of Psychiatry*. 165(Suppl 26), 23-30

Hollon S.D., & Shelton R.C., (2001). Treatment guidelines for major depressive disorder. *Behavior Therapy*, Vol.32, p. 235–258.

Hollon, S. D., DeRubeis, R. J., Shelton, R. C., Amsterdam, J. D., Salomon, R. M., O'Reardon, J. P., ... & Gallop, R. (2005). Prevention of relapse following cognitive therapy vs medications in moderate to severe depression. *Archives of general psychiatry*, 62(4), 417-422.

Howland, R. H. (1993). Chronic depression. *Psychiatric Services*, 44(7), 633-639.

Hugdahl, K., Rund, B. R., Lund, A., Asbjørnsen, A., Egeland, J., Ersland, L., ... & Thomsen, T. (2004). Brain activation measured with fMRI during a mental arithmetic task in schizophrenia and major depression. *American Journal of Psychiatry*, 161(2), 286-293.

IsHak W.W., Mirocha J., Christensen S., Wu F., Kwock R., Behjat J., ... & Elashoff D., (2014). Patient reported outcomes of quality of life, functioning, and depressive symptom severity in Major Depressive Disorder comorbid with Panic Disorder before and after SSRI treatment in the STAR*D TRIAL. *Depression and Anxiety*, Vol. 31(8), p. 707-716.

Johnstone T., van Reekum C.M., Urry H.L., Kalin N.H. & Davidson R.J., (2007). Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *Journal of Neuroscience* Vol. 27, p. 8877–84.

Joormann J, Gotlib I.H., (2006). Is this happiness I see? Biases in the identification of emotional facial expressions in depression and social phobia. *J Abnorm Psychol*, Vol. 115(4) p. 705–714.

Joormann J., Gotlib I.H. (2008). Updating the contents of working memory in depression: interference from irrelevant negative material. *J Abnorm Psychol.*, Vol.117(1) p. 182–192.

Joyce P.R. & Paykel E.S. (1989). Predictors of drug response in depression. *Archives of General Psychiatry* Vol. 46, p. 89-99.

Kaiser R.H., Andrews-Hanna J.R., Wager T.D., & Pizzagalli D.A., (2015). Large-scale network dysfunction in major depressive disorder: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *JAMA psychiatry*, Vol. 72(6), p. 603-611.

Kalogerakou S., Oulis P., Anyfandi E., Konstantakopoulos G., Papakosta V-M., Kontis D., Theochari E., Angelopoulos E., Zervas I., Mellon R., Papageorgiou C.C., Tsaltas E., (2015). Episodic Visual Learning/Memory and Attentional Flexibility in Patients With Major Depressive Disorder After Clinically Effective Electroconvulsive Therapy. *Journal of ECT*, Vol.31(4), p. 246-252.

Kautzky, A., Baldinger-Melich, P., Kranz, G. S., Vanicek, T., Souery, D., Montgomery, S., ... & Kasper, S. (2017). A New Prediction Model for Evaluating Treatment-Resistant Depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(2), 215-222.

Kautzky, A., Dold, M., Bartova, L., Spies, M., Vanicek, T., Souery, D., ... & Serretti, A. (2018). Refining Prediction in Treatment-Resistant Depression: Results of Machine Learning Analyses in the TRD III Sample. *The Journal of clinical psychiatry*, 79(1).

Kapur S. & Mann J.J., (1992). Role of the dopaminergic system in depression. *Biological Psychiatry*, Vol. 32(1), p. 1-17.

Keller M.B., Lavori P.W., Endicott J., Coryell W., Klerman G.L., (1983). “Double depression”: two-year follow-up. *Am J Psychiatry*, Vol.140, p. 689–694.

Keller, M. B., McCullough, J. P., Klein, D. N., Arnow, B., Dunner, D. L., Gelenberg, A. J., ... & Trivedi, M. H. (2000). A comparison of nefazodone, the cognitive

behavioral-analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *New England Journal of Medicine*, 342(20), 1462-1470.

Keller, M.B., & Hanks, D.L. (1994). The natural history and heterogeneity of depressive disorders: Implications for rational antidepressant therapy. *The Journal of clinical psychiatry*. Vol. 55(Suppl A), p. 25-31.

Kellner C.H., & Rasmussen K.G., (2015). Contemporary ECT, Part 2: mechanism of action and future research directions. *Psychiatric Times*, Vol.32(8).

Kellogg, S. H., & Young, J. E. (2006). Schema therapy for borderline personality disorder. *Journal of clinical psychology*, 62(4), 445-458.

Kenna H., Hoeft F., Kelley R., Wroolie T., DeMuth B., Reiss A., & Rasgon N., (2013). Fasting plasma insulin and the default mode network in women at risk for Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging*, Vol. 34(3), p. 641-649.

Kennedy S.H, Evans K.R., Kruger S., Mayberg H.S., Meyer J.H., McCann S., Arifuzzman A.I., Houle S., Vaccarino F.J., (2001). Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of Major Depression. *The American Journal of Psychiatry*, Vol. 158(6), p. 899-905.

Kennedy S.H., & Lam R.W., (2003). Enhancing outcomes in the management of treatment resistant depression: a focus on atypical antipsychotics. *Bipolar Disorders*, Vol. 5(s2), p. 36-47.

Kennedy, S. H., Evans, K. R., Kruger, S., Mayberg, H. S., Meyer, J. H., et al, (2001). Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression. *American Journal of Psychiatry*, 158: 899-905.

Kennedy, S. H., Konarski, J. Z., Segal, Z. V., Lau, M. A., Bieling, P. J., McIntyre, R. S., & Mayberg, H. S. (2007). Differences in brain glucose metabolism between

responders to CBT and venlafaxine in a 16-week randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 164(5), 778-788.

Kessler R. C., Berglund P., Demler O., et al. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch. Gen. Psychiatry*, Vol 62, p. 593-602.

Kessler, R. C., McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., ... & Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Archives of general psychiatry*, 51(1), 8-19.

Klein D.N., Schwartz J.E., Rose S., Leader J.B., (2000). Fiveyear course and outcome of dysthymic disorder: A prospective, naturalistic follow-up study. *Am. J. Psychiatry*, Vol. 157, p. 931-939.

Klein, D. N., Shankman, S. A., & Rose, S. (2006). Ten-year prospective follow-up study of the naturalistic course of dysthymic disorder and double depression. *American Journal of Psychiatry*, 163(5), 872-880.

Klein, D. N., Shankman, S. A., & Rose, S. (2008). Dysthymic disorder and double depression: prediction of 10-year course trajectories and outcomes. *Journal of psychiatric research*, 42(5), 408-415.

Klein, D. N., Shankman, S. A., Lewinsohn, P. M., Rohde, P., & Seeley, J. R. (2004). Family study of chronic depression in a community sample of young adults. *American Journal of Psychiatry*, 161(4), 646-653.

Koechlin E., Corrado G., Pietrini P., & Grafman J. (2000). Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(13), 7651-7656.

Konarski J.Z., Kennedy S.H., Segal Z.V., Lau M.A., Bieling P.J., McIntyre R.S. & Mayberg H.S., (2009). Predictors of nonresponse to cognitive behavioural therapy or

venlafaxine using glucose metabolism in major depressive disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* Vol. 34, p. 175-180.

Kornstein S.G. & Schneider R.K., (2001). Clinical Features of Treatment – Resistant Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol. 62(suppl6),p.18-25.

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's type matched for degree of dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, Vol. 58, p.598–606.

Lawrence A.D., Hodges J.R., Rosser A.E., Kershaw A., French-Constant C., Rubinsztein D.C., Robbins T.W. & Sahakian B.J., (1998). Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease. *Brain* Vol. 121, p. 1329–1341.

Lawrence A.D., Sahakian B.J. Hodges J.R., Rosser A.E., Lange K.W. & Robbins T.W. (1996). Executive and mnemonic functions in early Huntington's disease. *Brain*, Vol. 119, p. 1633–1645.

Leh S., Petrides M., Strafella A., (2010). The neural circuitry of executive functions in healthy subjects and Parkinson's disease. *Neuropsychopharmacology*, Vol. 35, p. 70–85.

Lembke A. & Ketter T.A., (2002). Impaired recognition of facial emotion in mania. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 159, p. 302–4.

Lerer B., Shapira B., Calev A., Tubi N., Drexler H., Kindler S., Lidsky D., & Schwartz J.E., (1995). Antidepressant and cognitive effects of twice vs. three times weekly ECT. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 152, p. 564–570.

Levin R.L., Heller W., Mohanty A., Herrington J.D. & Miller G.A., (2007). Cognitive deficits in depression and functional specificity of regional brain activity. *Cognitive Therapy and Research*, Vol. 31(2), p. 211-233.

Lezak M.D, Howieson D.B., Loring D.W. (2004). *Neuropsychological assesement*. 4th ed., Oxford University Press, New York.

Liotti M. & Mayberg H.E., (2001). The Role of Functional Neuroimaging in the Neuropsychology of Depression. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, Vol. 23(1), p. 121-136.

Lochner C., Fineberg N.A., Zohar J., Van Ameringen M., Juven-Wetzler A., Altamura A.C., ... & Dell'Osso B., (2014). Comorbidity in obsessive–compulsive disorder (OCD): A report from the International College of Obsessive–Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS). *Comprehensive psychiatry*, 55(7), 1513-1519.

Logan G.D., Schachar R., Tannock R., (1997). Impulsivity and inhibitory control. *Psychological Science*, Vol.8(1), p. 60–64.

Logan GD, Cowan WB, Davis KA., (1984). On the ability to inhibit simple and choice reaction time responses: a model and a method. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, Vol. 10(2), p. 276-91.

Lopez A.D. & Murray C.C., (1998). The global burden of disease, 1990-2020. *Nat. Med.* Vol. 4(11), p. 1241-1243.

Maalouf, F. T., Brent, D., Clark, L., Tavitian, L., McHugh, R. M., Sahakian, B. J., & Phillips, M. L. (2011). Neurocognitive impairment in adolescent major depressive disorder: state vs. trait illness markers. *Journal of Affective Disorders*, 133(3), 625-632.

MacQueen, G. M., Campbell, S., McEwen, B. S., Macdonald, K., Amano, S., Joffe, R. T., ... & Young, L. T. (2003). Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression. *Proceedings of the national academy of sciences*, 100(3), 1387-1392.

MacQueen, G. M., & Memedovich, K. A. (2017). Cognitive dysfunction in major depression and bipolar disorder: A ssession and treatment options. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 71(1), 18-27.

Malogiannis I.A., Arntz A., Spyropoulou A., Tsartsara E., Aggeli A., Karveli S., Vlavianou M., Pehlivanidis A., Papadimitriou G.N., Zervas I., (2014). Schema therapy for patients with chronic depression. *J.Behav.Ther. & Exp. Psychiat.*, Vol 45, p. 319-329.

Malone Jr, D. A., Dougherty, D. D., Rezai, A. R., Carpenter, L. L., Friehs, G. M., Eskandar, E. N., ... & Tyrka, A. R. (2009). Deep brain stimulation of the ventral capsule/ventral striatum for treatment-resistant depression. *Biological psychiatry*, 65(4), 267-275.

Marcos T., Salamero M., Gutierrez F., Catalan R., Gasto C. & Lazaro L. (1994). Cognitive dysfunctions in recovered melancholic patients. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 32, p. 133-137.

Markowitz, J. C., Skodol, A. E., Petkova, E., Xie, H., Cheng, J., Hellerstein, D. J., ... & McGlashan, T. H. (2005). Longitudinal comparison of depressive personality disorder and dysthymic disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 46(4), 239-245.

Mars R. B., Neubert F. X., Noonan M. P., Sallet J., Toni I., & Rushworth M. F. (2012). On the relationship between the “default mode network” and the “social brain”. *Frontiers in human neuroscience*, Vol. 6, p.189.

Mayberg H.S., (1999). Limbic-Cortical Dysregulation: A Proposed Model of depression. *Journal of Neuropsychiatry*, Vol. 9(3), p. 471-481.

Mayberg H.S., (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: towards development of brain-based algorithms for diagnosis and optimised treatment. *British Medical Bulletin*, Vol. 65, p. 193–207.

Mayberg H.S., (2007). Defining the Neural Circuitry of Depression: Toward a New Nosology With Therapeutic Implications. *Biological Psychiatry*, Vol. 61(6), p. 729-730.

Mayberg H.S., Losano A.M., Voon V., McNeely H.E., et al, (2005). Deep brain stimulation for treatment resistant depression. *Neuron*, Vol. 45, p. 651-660.

Mayberg, H. S., (1997). Limbic-cortical dysregulation: a proposed model for depression. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neuroscience*. 9, 471-481.

Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., McGinnis, S., Mahurin, R. K., et al, (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry*, 156: 675-682.

Mayberg, H. S., Losano, A. M., Voon, V., McNeely, H. E., et al, (2005). *Deep brain stimulation for treatment resistant depression. Neuron*, 45: 651-660.

McCall W.V., Dunn A. & Rosenquist P.B., (2004). Quality of life and function after ECT. *British Journal of Psychiatry*, Vol. 185, p. 405–409.

McDonald W.M., Richard I.H. & DeLong M.R., (2003). Prevalence, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *Biological Psychiatry*, Vol.54(3), p. 363-375.

Medalia A. & Saperstein A.M. (2013). Does cognitive remediation for schizophrenia improve functional outcomes? *Current Opinion in Psychiatry* Vol. 26(2), p. 151–157.

Mega, M. S., Cummings, J. L., (1994). Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neuroscience*, 6:358-370.

Mehta M.A., Sahakian B.J., McKenna P.J. & Robbins T.W., (1999). Systemic sulphiride in young adult volunteers simulates the profile of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Psychopharmacology* (Berl), Vol. 146(2), p. 162-74.

Meyer J.H., Wilson A.A., Sagrati S., et al, (2004). Serotonin Transporter Occupancy of Five Selective Serotonin Reuptake Inhibitors at Different Doses: An [11C]DASB Positron Emission Tomography Study. *Am.J.Psychiatry*, Vol. 161, p. 826-835.

Miyashita Y., Kameyama M., Hasegawa I. & Fukushima T., (1998). Consolidation of visual associative long-term memory in the temporal cortex of primates. *Neurobiology of Learning and Memory*, Vol. 70, p. 197–211.

Monchi, O., Petrides, M., Strafella, A. P., Worsley, K. J., & Doyon, J. (2006). Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 59(2), 257-264.

Mueller T.I. & Leon A.C., (1996). Recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. *Psychiatr. Clin. North Am.* Vol. 19, p. 85–102.

Mueller T.I., Leon A.C., Keller M.B., Solomon D.A., Endicott J., Coryell W., Warshaw M., and Maser J.D., (1999). Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am. J. Psychiatry*, Vol. 156, p. 1000–1006

Mulder R.T., (2004). Depression and Personality disorder. *Current Psychiatry Reports*, Vol. 6 (1), p. 51-57.

Müller N., & Schwarz M.J. (2007). Immunological aspects of depressive disorders. *Der Nervenarzt*, Vol. 78(11), p. 1261-1273.

Murphy F.C., Sahakian B.J., Rubinsztein J.S., Michael A., Rogers R.D., Robbins T.W. & Paykel E.S. (1999). Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression. *Psychological Medicine*, Vol. 29, p. 1307–21.

Murphy J.M., Laird N.M., Monson R.R., Sobol A.M., Leighton A.H. (2000). 40-year perspective on the prevalence of depression. The Stirling County Study. *Arch. Gen. Psychiatry*, Vol. 57, p. 209–215.

Murrough, J. W., Iacoviello, B., Neumeister, A., Charney, D. S., & Iosifescu, D. V. (2011). Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiology of learning and memory*, 96(4), 553-563.

Nadort, M., Arntz, A., Smit, J. H., Giesen-Bloo, J., Eikelenboom, M., Spinhoven, P., ... & van Dyck, R. (2009). Implementation of outpatient schema therapy for borderline personality disorder with versus without crisis support by the therapist outside office hours: A randomized trial. *Behaviour Research and Therapy*, 47(11), 961-973.

Nakano Y., Baba H., Maeshima H., Kitajima A., Sakai Y., Baba K., Suzuki T., Mimura M. & Arai H., (2008). Executive dysfunction in medicated, remitted state of major depression. *Journal of Affective Disorders*, Vol. 111, p. 46–51.

Nebes R.D., Butters M.A., Mulsant B.H., Pollock B.G., Zmuda M.D., Houck P.R., & Reynolds C.F., (2000). Decreased working memory and processing speed mediate cognitive impairment in geriatric depression. *Psychological medicine*, Vol. 30(3), p. 679-691.

Nelson J.C. & Papakostas G.I., (2009). Atypical Antipsychotic Augmentation in Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Randomized Trials. *Am. J. Psychiatry*, Vol.166 , p. 980–991.

Neu P., Kiesslinger U., Schlattmann P. & Reischies F. M., (2001). Time related cognitive deficiency in four different types of depression. *Psychiatry Research*, Vol. 103, p. 237–247.

Ng C., Schweitzer I., Alexopoulos P., Celi E., Wong L., Tuckwell V., Sergejew A. & Tiller J., (2000). Efficacy and cognitive effects of right unilateral electroconvulsive therapy. *Journal of ECT*, Vol. 16, p. 370–379.

Nitschke J.B., Heller W., Imig J.C., McDonald R. P., & Miller G.A. (2001). Distinguishing dimensions of anxiety and depression. *Cognitive Therapy and Research*, Vol. 25(1), p. 1-22.

Nordahl, H. M., & Nysæter, T. E. (2005). Schema therapy for patients with borderline personality disorder: a single case series. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 36(3), 254-264.

Okada G., Okamoto Y., Morinobu S., Yamawaki S., & Yokota N. (2003). Attenuated left prefrontal activation during a verbal fluency task in patients with depression. *Neuropsychobiology*, 47(1), 21-26.

Olley A., Malhi G., & Sachdev P., (2007). Memory and executive functioning in obsessive–compulsive disorder: a selective review. *Journal of Affective Disorders*, 104(1), 15-23.

Ottowitz W.E., Tondo L., Dougherty D.D., & Savage, C.R. (2002). The neural network basis for abnormalities of attention and executive function in major depressive disorder: implications for application of the medical disease model to psychiatric disorders. *Harvard review of psychiatry*, Vol. 10(2), p. 86-99.

Owen A.M., Downes J.J., Sahakian B.J., Polkey C.E., & Robbins T.W. (1990). Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia*, Vol. 28(10), p. 1021-1034.

Owen A.M., Iddon J.L., Hodges J.R., Summers B.A. & Robbins T.W., (1997). Spatial and non-spatial working memory at different stages of Parkinson's disease. *Neuropsychologia* Vol. 35, p. 519–532.

Owen A.M., Morris R.G., Sahakian B.J., Polkey C.E. & Robbins T.W., (1996). Double dissociations of memory and executive functions in working memory task following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions, or amygdalohippocampectomy in man. *Brain* Vol. 119, p. 1597–1615.

Owen A.M., Roberts A.C., Hodges J.R., Summers B.A., Polkey C.E. & Robbins T.W., (1993). Contrasting mechanisms of impaired attentional set-shifting in patients with frontal lobe damage or Parkinson's disease. *Brain* Vol.116, p. 1159–1175.

Owen A.M., Roberts A.C., Polkey C.E, Sahakian B.J. & Robbins T.W., (1991). Extra-dimensional versus intradimensional set shifting performance following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia* Vol. 29, p. 993–1006.

Owen A.M., Sahakian B.J., Semple J., Polkey C.E. & Robbins T.W., (1995). Visuo-spatial short-term recognition memory and learning after temporal lobe excision, frontal lobe excision or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia*, Vol. 33, p. 1–24.

Paelecke-Habermann Y., Pohl J. & Lelplow B., (2005). Attention and executive functions in remitted major depression patients. *Journal of Affective Disorders* Vol. 89, p. 125–135.

Papakostas G.I., Fava M. & Thase M.E., (2008). Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biological Psychiatry*, Vol. 63(7), p. 699-704.

Papakostas G.I., Petersen T., Mahal Y., Mischoulon D., Nierenberg A.A., & Fava, M., (2004). Quality of life assessments in major depressive disorder: a review of the literature. *Gen. Hosp. Psychiatry* Vol. 26, p. 13–17.

Paradiso S., Lamberty G., Garvey M., Robinson R., (1997). Cognitive Impairment in the Euthymic Phase of Chronic Unipolar Depression. *Journal of Nervous & Mental Disease*, Vol. 185(12), p. 748-754.

Partington J.E., & Leiter R.G., (1949). Partington's Pathways Test. *Psychological Service Center Journal*, Vol. 1, p. 11-20.

Petrides G., Fink M., (1996). The “half-age” stimulation strategy for ECT dosing. *Convulsive Therapy*, Vol.12 (3), p.138-146.

Phillips M. L., Clark, L., Sahakian, B. J., Frank, E., Kupfer, D. J., (2008). Neurocognition and neuroimaging in major depressive disorder in bipolar depression: implications for treatment and functional outcome. *UK Government Foresight Project: Mental Capital and Mental Wellbeing*. <http://www.foresight.gov.uk>.

Phillips M. L., Drevets, W. C., Rauch, S. L., Lane, R., (2003). Neurobiology of emotion and perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biological Psychiatry*, 54:504-514.

Pimontel, M. A., Rindskopf, D., Rutherford, B. R., Brown, P. J., Roose, S. P., & Sneed, J. R. (2016). A meta-analysis of executive dysfunction and antidepressant treatment response in late-life depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(1), 31-41.

Porter R.J., Bourke C. & Gallagher P., (2007). Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, Vol. 41, p. 115-128.

Porter R.J., Gallagher P., Thompson J.M. & Young A.H., (2003). Neurocognitive impairment in drug-free patients with major depressive disorder. *British Journal of Psychiatry*, Vol. 182, p. 214–220.

Porter, R., Bourke, C., Gallagher, P., (2007). Neuropsychological impairment in major depression: its nature, origin and clinical significance. *British Journal of Psychiatry*, 191, 23-29

Postma A., Jager G., Kessels R.P., Koppeschaar H.P. & van Honk J., (2004). Sex differences for selective forms of spatial memory. *Brain and Cognition* Vol. 54, p. 24-34.

Purcell R., Maruff P., Kyrios M. & Pantelis C., (1997). Neuropsychological function in young patients with unipolar major depression. *Psychological Medicine* Vol. 27, p. 1277-1285.

Quitkin, F. M., Stewart, J. W., McGrath, P. J., & Tricamo, E. (1993). Columbia atypical depression: a subgroup of depressives with better response to MAOI than to tricyclic antidepressants or placebo. *The British Journal of Psychiatry*. Vol. 163(21), p. 30-34.

Rahman S., Robbins T.W. & Sahakian B.J., (1999). Comparative cognitive neuropsychological studies of frontal lobe function: implications for therapeutic strategies in frontal variant frontotemporal dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* Vol. 10, p. 15–28.

Raison C.L., Capuron L., & Miller A.H., (2006). Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in immunology*, Vol. 27(1), p. 24-31.

Rami-Gonzalez L., Bernardo M., Boget T., Gil-Verona J.A., Salamero M. & Junque C., (2001). Subtypes of memory dysfunction associated with ECT: characteristics and neurobiological bases. *Journal of ECT*, Vol. 17, p. 129–135.

Ravindran, A. V., Matheson, K., Griffiths, J., Merali, Z., & Anisman, H. (2002). Stress, coping, uplifts, and quality of life in subtypes of depression: a conceptual frame and emerging data. *Journal of affective disorders*, 71(1-3), 121-130.

Ravindran, A. V., Smith, A., Cameron, C., Bhatla, R., Cameron, I., Georgescu, T. M., & Hogan, M. J. (2009). Toward a functional neuroanatomy of dysthymia: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of affective disorders*, 119(1-3), 9-15.

Ravnikilde, B., Videbech, P., Clemmensen, K., Egander, A., Rasmussen, N., Rosenberg, R., (2002). Cognitive deficits in major depression. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43, 239-251.

Reischies F.M. & Neu P., (2000). Comorbidity of mild cognitive disorder and depression - a neuropsychological analysis. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, Vol. 250, p. 186–193.

Rey A., (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.

Riedel W.J., Eikmans K., Heldens A. & Schmitt J.A., (2005). Specific serotonergic reuptake inhibition impairs vigilance performance acutely and after subchronic treatment. *Journal of Psychopharmacology* Vol. 19, p. 12-20.

Riso, L. P., Miyatake, R. K., & Thase, M. E. (2002). The search for determinants of chronic depression: a review of six factors. *Journal of affective disorders*, 70(2), 103-115.

Robbins T.W., James M., Owen A.M., Sahakian B.J., Lawrence A.D., McInnes L., & Rabbitt P.M., (1998). A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: Implications for theories of executive functioning and cognitive aging. *Journal of the International Neuropsychological Society*, Vol. 4(05), p. 474-490.

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 in a large number of normal elderly volunteers. *Dementia* Vol. 5, p. 266–281.

Robertson H. & Pryor R. (2006). Memory and cognitive effects of ECT: informing and assessing patients. *Advances in Psychiatric Treatment*, Vol. 12, p. 228–238.

Robinson R.G., Kubos K.L., Starr L.B., Rao K., Price T.R., (1983). Mood changes in stroke patients: Relationship to lesion location. *Comprehensive Psychiatry*, Vol. 24(6), p. 555-566.

Robinson, O. J., & Sahakian, B. J. (2008). Recurrence in major depressive disorder: a neurocognitive perspective. *Psychological medicine*, 38(3), 315-318.

Rogers M.A., Kasai K., Koji M., Fukuda R., Iwanami A., Nakagome K., ... & Kato N., (2004). Executive and prefrontal dysfunction in unipolar depression: a review of neuropsychological and imaging evidence. *Neuroscience research*, Vol. 50(1), p. 1-11.

Rogers R.D., Andrews T.C., Grasby P.M., Brooks D.J. & Robbins T.W. (2000). Contrasting cortical and subcortical activations produced by attentional-set shifting and reversal learning in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, Vol. 12, p. 142–162.

Roiser J.P., Elliott R., Sahakian B.J., (2012). Cognitive mechanisms of treatment in depression. *Neuropsychopharmacology*. Vol 37(1), p. 117–136.

Ruocco A., (2005). The neuropsychology of borderline personality disorder: A meta-analysis and review. *Psychiatry Research*, Vol. 137, pp. 191-202.

Rush A.J., Trivedi M.H., Wisniewski S.R., Nierenberg A.A., Stewart J.W., Warden D., Niederehe G., Thase M.E., Lavori P.W., Lebowitz B.D., McGrath P.J., Rosenbaum J.F., Sackeim H.A., Kupfer D.J., Luther J. & Fava M., (2006). Acute and longer term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, Vol. 163, p. 1905-17.

Rush, A. J. (2001). Chronic major depression: a review and update. *J. Clin. Psychiatry*, Vol. 62(Suppl. 6), p. 3–4.

Rush, A. J., Marangell, L. B., Sackeim, H. A., George, M. S., Brannan, S. K., Davis, S. M., ... & Rapaport, M. H. (2005). Vagus nerve stimulation for treatment-resistant

depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biological psychiatry*, 58(5), 347-354.

Rush, A. J., Tiverdi, M. H., Wisniewski, S. R., et al, (2006). Acute and long term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 163, 1905-1917.

Ryder, A. G., Schuller, D. R., & Bagby, R. M. (2006). Depressive personality and dysthymia: Evaluating symptom and syndrome overlap. *Journal of Affective Disorders*, 91(2-3), 217-227.

Sackeim H.A., Prudic J., Devanand D.P., Nobler M.S., Lisanby S.H., Peyser S., Fitzsimons L., Moody B.J. & Clark J., (2000). A prospective, randomised, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Archives of General Psychiatry* Vol. 57, p. 425–433.

Sackeim H.A., Prudic J., Fuller R., Keilp J., Lavori P.W. & Olfson M., (2007). The cognitive effects of electroconvulsive therapy in community settings. *Neuropsychopharmacology* 32, 244–254.

Sahakian B.J., Downes J.J., Eagger S., Evenden J.L., Levy R., Philpot M.P., Roberts A.C. & Robbins T.W., (1990). Sparing of attentional relative to mnemonic function in a subgroup of patients with dementia of the Alzheimer's type. *Neuropsychologia*, Vol. 28, p. 1197–1213.

Sahay, A., & Hen, R. (2007). Adult hippocampal neurogenesis in depression. *Nature neuroscience*, 10(9), 1110.

Sahgal A., Sahakian B.J., Robbins T.W., Wray C.J., Lloyd S., Cook J.H., McKeith I.G., Disley J.C.A., Eagger S., Boddington S. & Edwardson J.A., (1991). Detection of visual memory and learning deficits in Alzheimer's disease using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. *Dementia*, Vol. 2, p. 150–158.

Santarelli, L., Saxe, M., Gross, C., Surget, A., Battaglia, F., Dulawa, S., ... & Belzung, C. (2003). Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*, 301(5634), 805-809.

Saperstein A.M. & Kurtz M.M., (2013). Current Trends in the Empirical Study of Cognitive Remediation for Schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, Vol 58(6), p. 311-318.

Sapolsky R.M., (1985). A mechanism for glucocorticoid toxicity in the hippocampus: increased neuronal vulnerability to metabolic insults. *Journal of Neuroscience*, 5(5), 1228-1232.

Sargent P.A, Kjaer K.H, Bench C.J, et al. (2000). Brain Serotonin1A Receptor Binding Measured by Positron Emission Tomography With [11C]WAY-100635 Effects of Depression and Antidepressant Treatment. *Arch Gen Psychiatry*. Vol. 57(2):174–180

Saxena S., Brody A.L., Ho M.L., Zohrabi N., Maidment K.M., Baxter L.R., (2003). Differential Brain Metabolic Predictors of Response to Paroxetine in Obsessive-Compulsive Disorder Versus Major Depression. *The American Journal of Psychiatry*, Vol. 160(3), p. 522-532.

Saxena, S., Brody A. L., Ho, M. L., Zohrabi, N., et al, (2003). Differential brain metabolic predictors of response to paroxetine in obsessive-compulsive disorder versus major depression. . *American Journal of Psychiatry*, 160: 522-532.

Schatzberg, A. F., Rush, A. J., Arnow, B. A., Banks, P. L., Blalock, J. A., Borian, F. E., ... & Manber, R. (2005). Chronic depression: medication (nefazodone) or psychotherapy (CBASP) is effective when the other is not. *Archives of General Psychiatry*, 62(5), 513-520.

Schubert, K. O., Stacey, D., Arentz, G., Clark, S. R., Air, T., Hoffmann, P., & Baune, B. T. (2018). Targeted proteomic analysis of cognitive dysfunction in remitted major

depressive disorder: Opportunities of multi-omics approaches towards predictive, preventive, and personalized psychiatry. *Journal of proteomics*, 188, 63-70.

Seeley W.W., Menon V., Schatzberg A.F., Keller J., Glover G.H., Kenna H., ... & Greicius M.D., (2007). Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, Vol. 27(9), p. 2349-2356.

Shallice T., (1982). Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, Vol. 298(1089), p. 199-209.

Sheline Y.I., (2003). Neuroimaging studies of mood disorder effects on the brain. *Biological Psychiatry*, Vol. 54(3), p. 338-352.

Sheline, Y. I., Gado, M. H., & Kraemer, H. C. (2003). Untreated depression and hippocampal volume loss. *American Journal of Psychiatry*, 160(8), 1516-1518.

Siegle G.J., Thompson W., Carter C.S., Steinhauer S.R. & Thase M.E., (2007). Increased amygdala and decreased dorsolateral prefrontal BOLD responses in unipolar depression: related and independent features. *Biological Psychiatry* Vol. 61, p. 198–209.

Skolnick P. (2005) *Dopamine and Depression*. In: Schmidt W.J., Reith M.E.A. (eds) *Dopamine and Glutamate in Psychiatric Disorders*. Humana Press

Smit, F., Cuijpers, P., Oostenbrink, J., Batelaan, N., de Graaf, R., & Beekman, A. (2006). Costs of nine common mental disorders: implications for curative and preventive psychiatry. *Journal of Mental Health Policy and Economics*. Vol.9(4), p. 193-200.

Smith M.L. & Milner B., (1981). The role of the right hippocampus in the recall of spatial location. *Neuropsychologia* Vol. 19, p. 781–793.

Snyder H.R., (2013). Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: A meta-analysis and review. *Psychol Bull.* Vol. 139(1), p. 81–132.

Snyder, H. R., Miyake, A., & Hankin, B. L. (2015). Advancing understanding of executive function impairments and psychopathology: bridging the gap between clinical and cognitive approaches. *Frontiers in psychology*, 6, 328.

Spielmanns G.I., Berman M.I., Linardatos E., Rosenlicht N.Z., Perry A., Tsai A.C.,(2013). Adjunctive Atypical Antipsychotic Treatment for Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Depression, Quality of Life, and Safety Outcomes. *PLoS Med*, Vol. 10(3): e1001403.

Squire L.R., Wetzel C.D. & Slater P.C., (1979). Memory complaints after electroconvulsive therapy: assessment with a new self-rating instrument. *Biological Psychiatry* Vol. 14, p. 791–801.

Stahl S.M. & Shayegan D.K., (2003). The psychopharmacology of ziprasidone: receptor-binding properties and real-world psychiatric practice. *The Journal of Clinical Psychiatry*, Vol 64, Suppl. 19, p.6-12.

Starkstein S.E., Robinson R.G. & Price T.R., (1987). Comparison of cortical and subcortical lesions in the production of poststroke mood disorders. *Brain*, Vol.110(4), p. 1045-1059.

Steffens D.C., Welsh-Bohmer K.A, Burke J.R., Plassman B.L., Beyer J.L., Gersing K.R. & Potter G.G., (2004). Methodology and preliminary results from the neurocognitive outcomes of depression in the elderly study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, Vol. 17, p. 202-211.

Stetler C, Miller G.E., (2011). Depression and hypothalamic-pituitary-adrenal activation: a quantitative summary of four decades of research. *Psychosom Med.*, Vol. 73(2), p.114–126.

Stockmeier C.A., Mahajan G.J., Konick L.C., Overholser J.C., Jurjus G.J., Meltzer H.B.M.U., Freedman L., Rajkowska G., (2004). Cellular Changes in the Postmortem Hippocampus in Major Depression. *Biol. Psychiatry*, Vol. 56(9), p. 640-650.

Stuss D. T., & Alexander M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological research*, 63(3-4), 289-298.

Sullivan P.F. et al, (2000). Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry*, Vol 157, p. 1552-1562.

Swainson R., Hodges J.R., Galton C.J., Semple J., Michael A., Dunn B.D., Iddon J.L., Robbins T.W. & Sahakian B.J., (2001). Early detection and differential diagnosis of Alzheimer's disease and depression with neuropsychological tasks. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* Vol. 12, p. 265-280.

Tatsumi M., Jansen K., Blakely R.D., Richelson E., (1999). Pharmacologic profile of neuroleptics at human monoamine transporters. *Eur. J. Pharmacol.*, Vol. 368 p. 277–283.

Taylor, M. J., Freemantle, N., Geddes, J. R., & Bhagwagar, Z. (2006). Early onset of selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant action: systematic review and meta-analysis. *Archives of general psychiatry*, 63(11), 1217-1223.

Thase M.E., (2009). Atypical depression: useful concept, but it's time to revise the DSM-IV criteria. *Neuropsychopharmacology*, 34(13), 2633.

Thase, M. E., Friedman, E. S., Biggs, M. M., Wisniewski, S. R., Trivedi, M. H., Luther, J. F., ... & Niederehe, G. (2007). Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR* D report. *American Journal of Psychiatry*, 164(5), 739-752.

Torpey, D. C., & Klein, D. N. (2008). Chronic depression: update on classification and treatment. *Current psychiatry reports*, 10(6), 458-464.

Trichard C., Martinot J.L., Alagille M., Masure M.C., Hardy P., Ginestet D. & Féline A., (1995). Time course of prefrontal lobe dysfunction in severely depressed inpatients; a longitudinal study. *Psychological Medicine* Vol. 25, p. 79-85.

Trivedi, M. H., Rush, A. J., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Warden, D., Ritz, L., ... & Shores-Wilson, K. (2006). Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR* D: implications for clinical practice. *American journal of Psychiatry*, 163(1), 28-40.

Tyson P.J., Laws K.R., Roberts K.H. & Mortimer A.M., (2004). Stability of set-shifting and planning abilities in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research* Vol. 129, p. 229-239.

UK ECT Review Group (2003). Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, Vol. 361, p. 799–808.

van Asselt, A. D., Dirksen, C. D., Arntz, A., Giesen-Bloo, J. H., van Dyck, R., Spinhoven, P., ... & Severens, J. L. (2008). Out-patient psychotherapy for borderline personality disorder: cost-effectiveness of schema-focused therapy v. transference-focused psychotherapy. *The British Journal of Psychiatry*, 192(6), 450-457.

van Kessel, M., van der Vlugt, J., Spaans, H., Murre, J., & Verwijk, E. (2019). Pre-treatment predictors of cognitive side effects in depressed patients treated with ECT: A systematic review. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 12(2), 489.

van Zoonen K., Buntrock C., Ebert D.D., Smit F., Reynolds C.F., Beekman A.T.F., Cuijpers P., (2014). Preventing the onset of major depressive disorder: A meta-analytic review of psychological interventions. *International Journal of Epidemiology*, Vol. 43(2), p. 318–329.

Vataja P.R., Leppavuori A., Kaste M., Erkinjuntti T., (2001). Depression is an independent predictor of poor long-term functional outcome post-stroke. *European Journal of Neurology*, Vol. 8(4), p. 315-329.

Vataja, R., Pohjasvaara, T., Leppavuori, A., Mantyla, R., AronenH. J., (2001). Magnetic Resonance Imaging correlates of depression after ischemic stroke. *Archives of General Psychiatry*, 58:925-931.

Videbech P. & Ravnkilde B., (2004). Hippocampal Volume and Depression: A Meta-Analysis of MRI Studies, *Am. J. Psychiatry*, Vol. 161, p. 1957-1966.

Wager T.D., Phan K.L., Liberzon I. & Taylor S.F., (2003). Valence, gender, and lateralization of functional brain anatomy in emotion: a meta-analysis of findings from neuroimaging. *Neuroimage*, Vol. 19, p. 513-531.

Wagner, G., Sinsel, E., Sobanski, T., Köhler, S., Marinou, V., Mentzel, H. J., ... & Schlösser, R. G. (2006). Cortical inefficiency in patients with unipolar depression: an event-related fMRI study with the Stroop task. *Biological psychiatry*, 59(10), 958-965.

Weiner R.D., Rogers H.J., Davidson J.R. & Squire L.R., (1986). Effects of stimulus parameters on cognitive side effects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Vol. 462, p. 315–325.

Weingartner H., Cohen R.M., Murphy D.L., Martello J., & Gerdt C., (1981). Cognitive processes in depression. *Archives of General Psychiatry*, Vol. 38(1), p. 42-47.

Wells, K. B., Burnam, M. A., Rogers, W., Hays, R., & Camp, P. (1992). The course of depression in adult outpatients: results from the Medical Outcomes Study. *Archives of general psychiatry*, 49(10), 788-794.

WHO (2008). *The Global Burden of Disease: 2004 Update*, WHO.

Willcutt E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T., Faraone, S. V., & Pennington, B. F. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Biological psychiatry*, 57(11), 1336-1346.

Wittchen, H. U., Carter, R. M., Pfister, H., Montgomery, S. A., & Kessler, R. C. (2000). Disabilities and quality of life in pure and comorbid generalized anxiety disorder and major depression in a national survey. *International clinical psychopharmacology*, 15(6), 319-328.

Wood, S. J., Proffitt, T., Mahony, K., Smith, D. J., Buchanan, J. A., Brewer, W., Stuart, G. W., Velakoulis, D., McGorry, P. D. & Pantelis, C. (2002). Visuospatial memory and learning in first episode schizophreniform psychosis and established schizophrenia: a functional correlate of hippocampal pathology? *Psychological Medicine* 32, 429–438.

Woon FL, Sood S, Hedges DW (2010) Hippocampal volume deficits associated with exposure to psychological trauma and posttraumatic stress disorder in adults: a meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34:1181–1188.

Wykes T., Huddy V., Cellard C., McGurk S. R. & Czobor P. (2011). A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Methodology and Effect Sizes. *The American Journal of Psychiatry*, Vol. 168(5), 472-485.

Yadid G. & Friedman A., (2008). Dynamics of the dopaminergic system as a key component to the understanding of depression. *Progress in Brain Research*, Vol.172, p. 265-286.

Yeo, B. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., ... & Fischl, B. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of neurophysiology*, 106(3), 1125-1165.

Young, J. E. (1994). *Cognitive therapy for personality disorders: A schema-focused approach*, Rev. Professional Resource Press/Professional Resource Exchange.

Young, J. E., Klosko, J. S., & Weishaar, M. E. (2003). *Schema therapy: A practitioner's guide*. Guilford Press.

Zervas IM, Papakostas YG, Theodoropoulou MA, et al. Thyrotropin-releasing hormone administration does not affect seizure threshold during electroconvulsive therapy. *J ECT*. 2003;19:136Y138.

Zhang W., Perry K.W., Wong D.T., Potts B.D., Bao J., Tollefson G.D., Bymaster F.P., (2000). Synergistic effects of olanzapine and other antipsychotic agents in combination with fluoxetine on norepinephrine and dopamine release in rat prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* Vol.23, p.250–262.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Παρουσιάσεις σε Συνέδρια

Kalogerakou, S., Tsaltas, E., Anyfandi, E., Papakosta, V. M., Kontis, D., Angelopoulos, E., ... & Zervas, I. M. (2018). Neuropsychological profile as a marker of major depressive disorder subtypes: contribution to treatment strategy formulation. *Dialogues in Clinical Neuroscience & Mental Health, 1*.

Kalogerakou S, Anyfandi E, Papakosta V-M, Galouzidi I, Kagiampaki Z, Sykianaki S, Owens DA, Stefanatou P, Papageorgiou C, Tsaltas E (2017) Pharmacoresistance in Major Depressive Disorder: can neuropsychological profiling provide early predictors? (2017) *EBPS Biennial Meeting*

Kontis, D., **Kalogerakou, S.**, Papakosta, V. M., Theochari, E., Anyfandi, E., Koutroumpi, M., ...& Tsaltas, E. (2011). P02-551-Clinically effective ect treatment restores visuospatial learning/memory but not attentional flexibility deficits in patients with major depression. *European Psychiatry, 26*, 1147.

Oulis, P., **Kalogerakou, S.**, Papakosta, V. M., Kontis, D., Theochari, E., Koutroumpi, M., ... & Tsaltas, E. (2011). Double dissociation of deficits in visuospatial memory and executive function in patients with major depression with and without ECT referral. *European Psychiatry, 26*, 1146.

Καλογεράκου Σ, Ουλής Π., Ανυφαντή Ε., Παπακώστα Β.-Μ., Κόντης Δ. Θεοχάρη Ε., Μιχόπουλος Ι., Αγγελόπουλος Η., Παπαγεωργίου Χ., Τσάλτα Ε. (2015) Στρατηγικές αντιμετώπισης της Ανθεκτικής Κατάθλιψης. Διπλή διαφοροποίηση νευροψυχολογικού προφίλ ατόμων με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή με ή χωρίς ένδειξη για Ηλεκτροσπασμοθεραπεία. *5ο Συνέδριο Βιοψυχοκοινωνικής Προσέγγισης στην Ιατρική Περίθαλψη, Θεσσαλονίκη 19 –21 Μαρτίου 2015*

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Δημοσιεύσεις

Kalogerakou, S., Oulis, P., Anyfandi, E., Konstantakopoulos, G., Papakosta, V. M., Kontis, D., ... & Papageorgiou, C. C. (2015). Episodic visual learning/memory and attentional flexibility in patients with major depressive disorder after clinically effective electroconvulsive therapy. *The journal of ECT*, 31(4), 246-252.

Tsaltas, E., **Kalogerakou, S.**, Papakosta, V. M., Kontis, D., Theochari, E., Koutroumpi, M., ... & Oulis, P. (2011). Contrasting patterns of deficits in visuospatial memory and executive function in patients with major depression with and without ECT referral. *Psychological Medicine*, 41(5), 983-995.