

Πανεπιστήμιο Κρήτης
Σχολή Κοινωνικών Επιστημών
Τμήμα Ψυχολογίας

Θέμα: Τα νευροψυχολογικά ελλείμματα στη διπολική διαταραχή με και χωρίς κατάχρηση ουσιών.

Πτυχιακή Εργασία
της Ειρήνης Βερμπίστ
Α.Μ. 2510

Επιβλέπουσα καθηγήτρια
Κα. Στυλιανή Γιακουμάκη

ΡΕΘΥΜΝΟ 2014

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- 1.1. Διπολική διαταραχή.....4
1.2. Κατάχρηση ουσιών.....8

2.ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ: ΜΝΗΜΗ, ΠΡΟΣΟΧΗ, ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ & ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑ

- 2.1.Μνήμη.....11
2.2.Προσοχή.....14
2.3.Εκτελεστικές λειτουργίες.....18
2.4.Συναίσθημα.....22

3.ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΣΤΗ ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

- 3.1.Νευροψυχολογικά ελλείμματα στη μνήμη, στη διπολική διαταραχή.....25
3.2.Νευροψυχολογικά ελλείμματα στην προσοχή, στη διπολική διαταραχή.....33
3.3.Νευροψυχολογικά ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες, στη διπολική διαταραχή.....43
3.4. Νευροψυχολογικά ελλείμματα στην επεξεργασία του συναισθήματος, στη διπολική διαταραχή.....50

4.ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ: ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΤΗΤΑ

- 4.1.Νευροψυχολογικά ελλείμματα στη διπολική διαταραχή, σε συνδυασμό με κατάχρηση ουσιών.....56
4.2.Η διπολική διαταραχή μπορεί να οδηγήσει στην κατάχρηση ουσιών.....72
4.3.Η κατάχρηση ουσιών μπορεί να προκαλέσει διπολική διαταραχή.....74

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....79

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΕΣ.....82

Περίληψη

Η διπολική διαταραχή (ΔΔ) σε όλα τα στάδια -κατάθλιψη, μανία και ύφεση- χαρακτηρίζεται από νευροψυχολογικά ελλείμματα σε γνωστικές λειτουργίες, όπως την μνήμη, την προσοχή, τις εκτελεστικές λειτουργίες και την επεξεργασία του συναισθήματος. Τα ελλείμματα ποικίλλουν ανάλογα με το στάδιο της διαταραχής και το επίπεδο της γνωστικής λειτουργίας που αξιολογείται. Η κατάχρηση ουσιών, είναι ακόμα ένας παράγοντας που επηρεάζει τα αναφερόμενα νευροψυχολογικά ελλείμματα και παρότι συχνά συνυπάρχει με την ΔΔ, οι λόγοι αυτής της συνύπαρξης δεν είναι τόσο ξεκάθαροι. Οι σκοποί της παρούσας εργασίας είναι α) να γίνει η ανασκόπηση της γνωστικής λειτουργικότητας σε ασθενείς με ΔΔ, β) να περιγραφεί η σχέση των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων με την λειτουργία συγκεκριμένων εγκεφαλικών δομών και γ) η μελέτη των χαρακτηριστικών ελλειμμάτων της ΔΔ. Επιπλέον στόχος, είναι να γίνει ανασκόπηση της αρνητικής ή και θετικής επίδρασης που έχει η κατάχρηση ουσιών (αλκοόλ και κάνναβη) στα νευροψυχολογικά ελλείμματα που παρουσιάζονται σε ασθενείς με ΔΔ. Τέλος, γίνεται μια προσπάθεια ερμηνείας της συνύπαρξης των δύο διαταραχών (κατάχρηση ουσιών και ΔΔ) διερευνώντας αν η ΔΔ μπορεί να οδηγήσει στην κατάχρηση ουσιών ή το αντίστροφο.

Εισαγωγή

1.1. Διπολική Διαταραχή

Η διπολική διαταραχή είναι μια υποτροπιάζουσα διαταραχή της διάθεσης, που χαρακτηρίζεται από ακραίες συναισθηματικές καταστάσεις, την μανία (ΔΔ τύπου I) ή υπομανία και την κατάθλιψη (ΔΔ τύπου II). Τα συμπτώματα της κατάθλιψης εντοπίζονται στο συναίσθημα (καταθλιπτική διάθεση, ανηδονία, άγχος), στο αυτόνομο νευρικό σύστημα (διαταραχές του ύπνου, απώλεια ενέργειας, ψυχοκινητική επιβράδυνση), στην κινητοποίηση (απώλεια ενδιαφέροντος, έλλειψη ελπίδας, σκέψεις αυτοκαταστροφής), στην σκέψη-αντίληψη (αισθήματα ενοχής, χαμηλή αυτοεκτίμηση, δυσκολία στη συγκέντρωση, παραληρητικές ιδέες, ψευδαισθήσεις) αλλά γίνονται αντιληπτά και ως σωματικά συμπτώματα (πονοκέφαλος, μυϊκοί σπασμοί, δυσκολία στην αναπνοή). Το καταθλιπτικό στάδιο χαρακτηρίζεται επίσης, από γνωστικές αλλαγές, όπως την έλλειψη συγκέντρωσης, δυσκολία λήψης αποφάσεων, χαμηλή ψυχοκινητική ταχύτητα και δυσλειτουργίες στη μνήμη (Clark & Sahakian, 2008). Τα συμπτώματα της μανίας είναι η ευφορία, η διογκωμένη αυτοεκτίμηση, η ελαττωμένη ανάγκη για ύπνο, η πίεση λόγου, η διάσπαση της προσοχής, η υπερκινητικότητα, η συναισθηματική αστάθεια και οι παραληρητικές ιδέες ή οι παραισθήσεις. Τα κλινικά κριτήρια για την μανία συμπεριλαμβάνουν την αφηρημάδα, την ακατάλληλη ομιλία και συμπεριφορά, την αυξημένη στόχο-κατευθυνόμενη συμπεριφορά και την τάση λήψης αποφάσεων που σχετίζονται με επίπονες συνέπειες (American Psychiatric Association, 2000).

Η ΔΔ υποδιαιρείται σε δύο βασικούς υπότυπους (Muller-Oerlinghausen, Berghofer, & Bauer, 2002). Την διπολική διαταραχή τύπου I, η οποία χαρακτηρίζεται από ένα ή περισσότερα μανιακά (ή μεικτά) επεισόδια και τουλάχιστον από ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο κατά τη διάρκεια της ζωής του ατόμου. Την διπολική διαταραχή τύπου II, η οποία χαρακτηρίζεται από ένα ή περισσότερα μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια και τουλάχιστον από ένα μανιακό ή υπομανιακό επεισόδιο (Muller-Oerlinghausen, Berghofer, & Bauer, 2002). Σύμφωνα με την Αμερικάνικη Ψυχιατρική Εταιρία, το μανιακό επεισόδιο ορίζεται ως μια σαφής περίοδος, στη διάρκεια της οποίας ο ασθενής παρουσιάζει μια ασυνήθιστη και σταδιακά αυξανόμενη οξύθυμη διάθεση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα μια γενική δυσλειτουργία

στη ζωή του, σε αντίθεση με το υπομανιακό επεισόδιο το οποίο χαρακτηρίζεται από παρόμοια αλλά ηπιότερα συμπτώματα, τα οποία δεν επιφέρουν μεγάλη αλλαγή στη διάθεση, ώστε να δημιουργήσουν σοβαρές συνέπειες στη ζωή του ατόμου (American Psychiatric Association, 1994). Το μεικτό επεισόδιο διαρκεί το λιγότερο μια εβδομάδα και συνοδεύεται από συμπτώματα που πληρούν τα κριτήρια και για μανιακό και για μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο και ο ασθενής βιώνει μια ταχεία εναλλαγή διάθεσης (Γιακουμάκη, 2012). Το μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο διαρκεί το λιγότερο δύο εβδομάδες και τα κύρια χαρακτηριστικά του είναι η έλλειψη ενδιαφέροντος ή ευχαρίστησης και η καταθλιπτική διάθεση σε όλες σχεδόν τις δραστηριότητες (American Psychiatric Association, 1994). Τα μανιακά επεισόδια συμβαίνουν λιγότερα συχνά από τα καταθλιπτικά επεισόδια.

Ο επιπολασμός της ΔΔ είναι περίπου 1.3-1.6% και το ποσοστό θνησιμότητας υπολογίζεται περίπου 2 με 3 φορές πιο υψηλό σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό (Kessler, 1997; Muller-Oerlinghausen, Berghofer & Bauer, 2002). Περίπου το 1/3 των ασθενών με ΔΔ έχουν παραδεχτεί ότι έχουν διαπράξει απόπειρα αυτοκτονίας και το 10-20% την έχουν επιτύχει (Muller-Oerlinghausen, Berghofer & Bauer, 2002). Η μέση ηλικία εκδήλωσής της είναι περίπου 20-30 χρονών και η εμφάνιση της είναι εξίσου συχνή σε άντρες και γυναίκες (Kessler, 1997; Muller-Oerlinghausen Berghofer & Bauer, 2002), με εξαίρεση την γρήγορη εναλλαγή των επεισοδίων που εμφανίζεται συχνότερα στις γυναίκες (Muller-Oerlinghausen, Berghofer & Bauer, 2002). Η φυσική πορεία της ασθένειας είναι εξαιρετικά μεταβλητή και το 15% των ασθενών έχουν πάνω από 10 επεισόδια κατά τη διάρκεια της ζωής τους (Goodwin & Jamison, 1990). Το ποσοστό υποτροπής είναι αρκετά υψηλό, καθώς περισσότερο από το 90% των ασθενών που είχαν ένα μανιακό επεισόδιο θα εμφανίσουν και άλλα επεισόδια στο μέλλον (Muller-Oerlinghausen, Berghofer & Bauer, 2002).

Οι πιο συχνές συννοσηρές διαταραχές που εμφανίζονται με την ΔΔ είναι η κατάχρηση ναρκωτικών ουσιών και αλκοόλ, αλλά και οι αγχώδεις διαταραχές (Kessler, Rubinow, Holmes, Abelson & Zhao, 1997), οι οποίες είναι πιθανό να οφείλονται στην χαμηλή απόκριση της θεραπείας και να εντοπίζονται περισσότερο σε ασθενείς που αντιμετωπίζουν και μονοπολική και διπολική διαταραχή (Murphy, 1980). Αποτελέσματα από μελέτες σε διδύμους και οικογένειες στηρίζουν τις πιθανότητες κινδύνου εκδήλωσης διπολικής διαταραχής σε ένα γενετικό υπόβαθρο. Οι πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με ΔΔ έχουν κίνδυνο νόσησης 5-10%

(Craddock & Jones, 1999), οι μονοζυγώτες δίδυμοι έχουν ποσοστό συμφωνίας 40-70% (Craddock & Jones, 1999) και οι δυζυγώτες δίδυμοι ποσοστό συμφωνίας 20% (Γιακουμάκη, 2012).

Πολλές έρευνες έχουν επιχειρήσει να αποσαφηνίσουν και να διερευνήσουν το νευρωνικό υπόστρωμα της διπολικής διαταραχής με τη βοήθεια τεχνικών νευροαπεικόνισης, όπως τη μαγνητική τομογραφία (MRI), η οποία πληροφορεί για την ανατομία του εγκεφάλου και τη λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI), η οποία πληροφορεί για την λειτουργία του εγκεφάλου. Οι δομικές απεικονίσεις ασθενών με διπολική διαταραχή, επιδεικνύουν αλλαγές σε κάποιες προμετωπιαίες περιοχές, στο ραβδωτό σώμα και στην αμυγδαλή, οι οποίες φαίνεται να εμφανίζονται στην αρχή της πορείας της ασθένειας και είναι πιθανό να προϋπάρχουν της διαταραχής (Strakowski, DelBello & Adler, 2005). Άλλες αλλαγές στη μέση γραμμή της παρεγκεφαλίδας, στις πλάγιες κοιλίες και σε άλλες προμετωπιαίες περιοχές φαίνεται να εξελίσσονται μετά από επαναλαμβανόμενα επεισόδια, με αποτέλεσμα να αντιπροσωπεύουν πιθανώς, νευροανατομικά επακόλουθα της ασθένειας (Strakowski, DelBello & Adler, 2005). Τα δίκτυα που ρυθμίζουν τις κοινωνικές και τις συναισθηματικές συμπεριφορές (όπως το εσω κογχομετωπιαίο δίκτυο και το ραβδωτό-θαλαμικό δίκτυο), φαίνεται να είναι δυσλειτουργικά σε ασθενείς με ΔΔ (Cummings, 1993). Πολλές έρευνες- βασισμένες σε δεδομένα απεικόνισης και σε αναφορές από τραυματισμούς στις δομές εντός των αναφερόμενων δικτύων προτείνουν ότι η δυσλειτουργία των δικτύων αυτών αποτελεί την βάση της εκδήλωσης συναισθηματικών ασθενειών (Soares & Mann, 1997; Strakowski, 2002). Η σχετική λοιπόν, διαφοροποίηση της προμετωπιαίας διαμόρφωσης των υποφλοιικών και εσω κροταφικών μεταιχμιακών δομών, είναι δυνατόν να παίζουν βασικό ρόλο στην εμφάνιση των συμπτωμάτων της ΔΔ (Strakowski, DelBello & Adler, 2005).

Πιο αναλυτικά, υπάρχουν νευροανατομικά ευρήματα για τις δομικές αλλαγές του εγκεφάλου στη ΔΔ. Οι αλλαγές στον όγκο της αμυγδαλής είναι ένα από τα πιο γνωστά ευρήματα, παρά τις αντιφάσεις που υπάρχουν όσον αφορά την αύξηση ή τη μείωση του μεγέθους της (Blond, Fredericks & Blumberg, 2012). Η πιο πιθανή εξήγηση για τις διαφορετικές απόψεις, είναι ότι στους ενήλικες ασθενείς ο όγκος της αμυγδαλής μειώνεται κατά την έναρξη της εκδήλωσης της διαταραχής, ενώ στη συνέχεια κάποιοι παράγοντες, όπως τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια και η έκθεση του οργανισμού σε διάφορες φαρμακοθεραπείες, είναι υπεύθυνοι για την τελική και

σχετικά μόνιμη αύξηση του όγκου της αμυγδαλής (Blond, Fredericks & Blumberg, 2012). Ο ιππόκαμπος, λόγω της έσω κροταφικής του θέσης και το ρόλο του σε συναισθηματικές και μνημονικές διαδικασίες, έχει απασχολήσει πολλές έρευνες αν και τα μορφολογικά αποτελέσματα είναι ποικίλα (Blond, Fredericks & Blumberg, 2012). Κάποιες έρευνες υποδεικνύουν μείωση του όγκου, λαμβάνοντας υπόψη συγκεκριμένους παράγοντες, όπως το φύλο ή την ύπαρξη συγκεκριμένου γονιδίου (Blond, Fredericks & Blumberg, 2012), ή καμία σημαντική διαφορά στο μέγεθός του, ανάμεσα σε υγιείς και ασθενείς (Strakowski et al., 1999).

Όσον αφορά δυσλειτουργικές αλλαγές στη δομή του κοιλιακού ραβδωτού σώματος, φαίνεται να είναι υψηλά συνδεδεμένες με την ΔΔ, καθώς η περιοχή αυτή εμπλέκεται με την αύξηση της παρορμητικότητας στην φάση της μανίας και της μείωσης κινήτρου στην φάση της κατάθλιψης (Blond, Fredericks & Blumberg, 2012). Έρευνες για το μέγεθος του θαλάμου και του ραβδωτού σώματος είναι σπάνιες λόγω της δυσκολίας εξέτασης της περιοχής (Blond, Fredericks & Blumberg, 2012), αλλά φαίνεται να υπάρχει μια ελαφριά αύξηση του όγκου τους, ιδιαίτερα σε φάση μανίας, όπως επίσης διευρύνονται η ωχρά σφαίρα και οι πλάγιες κοιλίες, ιδιαίτερα η αριστερή (Strakowski et al., 1999). Γενικά, αναφέρονται συχνά διαφορές στον όγκο ή στο σχήμα των βασικών γαγγλίων, ειδικά αν οι ασθενείς δεν έχουν λάβει φαρμακευτική αγωγή (DelBello et al., 2004; Hwang et al., 2006). Τέλος, η παρεγκεφαλίδα και πιο συγκεκριμένα ο σκώληκας της παρεγκεφαλίδας, παίζουν μεγάλο ρόλο στην εκδήλωση της συναισθηματικής συμπεριφοράς, με αποτέλεσμα οι απεικονίσεις να επιδεικνύουν μείωση στον όγκο του σκώληκα ανάλογα με τον αριθμό των επεισοδίων διπολικής διαταραχής (DelBello, et al., 1999; Mills, et al., 2005).

Ευρήματα από μελέτες λειτουργικής απεικόνισης αναφέρουν αυξημένη δραστηριότητα στην αριστερή αμυγδαλή κατά τη διάρκεια δοκιμασιών με βάση το συναίσθημα και χαμηλή δραστηριότητα του κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού σε ασθενείς με ΔΔ σε σχέση με υγιείς συμμετέχοντες (Blond, Fredericks & Blumberg, 2012; Townsend & Altchuler, 2012). Το γεγονός ότι η δραστηριότητα αυτή παρατηρείται και σε κατάσταση ηρεμίας, αλλά και κατά τη διάρκεια των δοκιμασιών σε όλες τις φάσεις της διαταραχής, μπορεί να θεωρηθεί ως ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της διαταραχής. Μελέτες που εστιάζουν σε ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση (euthymics) εμπλέκουν την δυσλειτουργία του κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού σε δοκιμασίες αναστολής απόκρισης, επιλεκτικής προσοχής και

συναισθηματικής επεξεργασίας, ως μια ακόμα χαρακτηριστικό έλλειμμα της διπολικής διαταραχής (Kronhaus et al., 2006; Townsend et al., 2010). Ο ραχιαίος προμετωπιαίος φλοιός παρουσιάζει χαμηλή δραστηριότητα κατά τη διάρκεια δοκιμασιών μνήμης εργασίας (Townsend et al., 2010), υπολειτουργία που γίνεται πιο εμφανής στις δυσκολότερες συνθήκες της δοκιμασίας (Γιακουμάκη, 2012). Όσον αφορά το ραβδωτό σώμα και τον θάλαμο, παρατηρείται δυσλειτουργία στη δραστηριότητά τους σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, ειδικά σε δοκιμασίες που αφορούν την επεξεργασία του συναισθήματος, την αναστολή απόκρισης, την γνωστική επεξεργασία και την κινητοποίηση (Blond, Fredericks & Blumberg, 2012). Οι δυσλειτουργίες αυτές έχουν σημειωθεί και στις τρεις φάσεις της διαταραχής (Blumberg, et al., 2000; Brooks, et al., 2009). Τέλος, η παρεγκεφαλίδα παρουσιάζει μειωμένη δραστηριότητα στη λειτουργικότητά της, τόσο σε γνωστικές, όσο και σε συναισθηματικές δοκιμασίες, σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της μανίας ή της φάσης που τείνουν προς την ύφεση (Strakowski et al., 2011).

1.2. Κατάχρηση ουσιών

Η κατάχρηση ουσιών φαίνεται να είναι διαδεδομένη στην Αμερική, με ποσοστά δια βίου κατάχρησης αλκοόλ και ουσιών να φτάνουν το 11.9 %, σύμφωνα με το National Comorbidity Survey (Cassidy, Ahearn & Carrol, 2001). Η κατάχρηση ουσιών τις περισσότερες φορές οδηγεί στην εξάρτηση, η οποία διακρίνεται σε δύο κατηγορίες, την ψυχολογική και την σωματική (Μαρσέλος, 1997). Η ψυχαναγκαστική χρήση και κατάχρηση γίνονται στη λογική της διατήρησης κάποιας ψυχικής ισορροπίας, η οποία διαταράσσεται από την έλλειψη της ουσίας (Μαρσέλος, 1997).

Η κάνναβη, είναι η πιο ευρεία χρησιμοποιούμενη παράνομη ουσία στις δυτικές χώρες, με δια βίου επιπολασμό 8-12% (Conway et al., 2006). Έρευνες προτείνουν ότι η κάνναβη αυξάνει το κίνδυνο για ψυχωσικά συμπτώματα (Braga et al., 2012), αν και το θέμα αυτό είναι ακόμα αμφιλεγόμενο (Strakowski et al., 2007). Η χρήση της κάνναβη έχει συσχετιστεί με έναν αριθμό κλινικών, γνωστικών και λειτουργικών διαταραχών, ιδιαίτερα σε συστηματικούς χρήστες (Braga et al., 2012). Φαίνεται πως οι χρήστες κάνναβης αντιμετωπίζουν μεγαλύτερη δυσκολία σε δοκιμασίες μνήμης εργασίας, καθώς οι απαντήσεις τους είναι πιο αργές και λιγότερο ακριβείς στη δοκιμασία N-Back task, αλλά και σε δοκιμασίες επεισοδιακής μνήμης, καθώς οι χρήστες είχαν την τάση να αναγνωρίζουν εσφαλμένα παραπλανητικές λέξεις, στην

δοκιμασία αναγνώρισης λέξεων (Pan, Smith & Gevins, 2004). Επιπλέον, στην έρευνά τους οι Dervaux et al., (2013), στην οποία συμμετείχαν 45 άτομα με εξάρτηση στην κάνναβη και 45 υγιή άτομα, εξέτασαν τα ήπια νευρολογικά σημεία (neurological soft signs). Οι συμμετέχοντες με εξάρτηση στην κάνναβη είχαν υψηλότερες βαθμολογίες στην κλίμακα για τον συντονισμό κινήσεων και της αισθητήριας ένταξης, ευρήματα που υποδεικνύουν την ύπαρξη ελαφριάς νευρολογικής δυσλειτουργίας (Dervaux et al., 2013).

Υπάρχουν πολλά στοιχεία που δείχνουν ότι η εξάρτηση από το αλκοόλ, χωρίς να συνυπάρχει με κάποια ψυχιατρική ασθένεια, οδηγεί σε πολλές νευροψυχολογικές δυσλειτουργίες και εγκεφαλική βλάβη, συμπεριλαμβανομένων ελλειμμάτων στις εκτελεστικές λειτουργίες, στην λεκτική και μη λεκτική μνήμη, στον οπτικό-κινητικό συντονισμό, στην παρορμητικότητα και την αναστολή και στην μάθηση (Chang et al., 2012). Οι Fadardi & Cox (2006), αναφέρουν ότι η κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε αρνητικά με την νευροψυχολογική λειτουργία. Επιπλέον, μια απεικονιστική μελέτη (Jang et al., 2007) με θέμα την σχέση μεταξύ της εγκεφαλικής δομής και την νευροψυχολογική επίδοση στην εξάρτηση από αλκοόλ, έδειξε ότι η εξάρτηση από αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει μια σημαντική μείωση στη φαία ουσία, αλλά και στη λευκή και συγκεκριμένα αμφίπλευρα της παραϊπποκάμπιας έλικας.

Η διαταραχή κατάχρησης ουσιών (Substance Abuse Disorder) έχει υψηλά ποσοστά συννοσηρότητας με την ΔΔ (Goodwin & Jamison, 1990; Strakowski, DelBello, Fleck, & Amdt, 2000; Cassidy, Ahearn, & Carrol, 2001; Cerullo & Strakowski, 2007) και πολλές έρευνες εξέτασαν την επιδημιολογία της συνύπαρξης των δύο αυτών διαταραχών. Στην ΔΔ τύπου I, υπάρχει ποσοστό 61% για συνύπαρξη διαταραχής κατάχρησης ουσιών, ενώ στην ΔΔ τύπου II το ποσοστό είναι 48%. Επίσης η πιθανότητα ύπαρξης διαταραχής κατάχρησης αλκοόλ, είναι 6.2 φορές μεγαλύτερη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Chang et al., 2012). Πιο συγκεκριμένα, η έρευνα του National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions (NESARC) στην οποία συμπεριλήφθηκαν 40.000 συμμετέχοντες, παρουσίασε τα αποτελέσματα της για τα άτομα με ΔΔ τύπου I, όπου βρέθηκε συννοσηρότητα με διαταραχές κατάχρησης αλκοόλ σε ποσοστό 58% και με διαταραχές κατάχρησης ουσιών, σε ποσοστό 38% (Grant et al., 2005). Σε εξίσου μεγάλη έρευνα τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια, με τα ποσοστά συνύπαρξης της ΔΔ τύπου I και των διαταραχών κατάχρησης αλκοόλ ή ουσιών, να φτάνουν το 61% (Regier et al., 1990). Πιο

αναλυτικά, το 46% των ασθενών με ΔΔ παρουσίασε ιστορικό διαταραχής κατάχρησης αλκοόλ και το 41% των ασθενών, ιστορικό διαταραχής κατάχρησης ουσιών (Regier et al., 1990). Ο Cassidy και οι συνεργάτες του (2001), σε έρευνα με ασθενείς με ΔΔ στη φάση της μανίας, επέδειξαν ποσοστά δια βίου επικράτησης στο αλκοόλ 48%, στην κάνναβη 36%, στην κοκαΐνη 24,2% και στα οπιοειδή 4.6% (Cassidy, Ahearn & Carrol, 2001). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν σε έρευνα με ασθενείς οι οποίοι είχαν παρουσιάσει το πρώτο μεικτό ή μανιακό επεισόδιο και πληρούσαν τα κριτήρια για ΔΔ τυπου I, καθώς η δια βίου επικράτηση κατάχρησης αλκοόλ ήταν 42% και κάνναβης 46% (Strakowski et al., 2007).

2. Γνωστικές λειτουργίες: μνήμη, προσοχή, εκτελεστικές λειτουργίες και επεξεργασία συναισθήματος.

2.1. Μνήμη

Μνήμη, είναι η ικανότητα να διατηρείται μια πληροφορία, να αποθηκεύεται και να ανακαλείται όταν χρειάζεται. Η μνήμη χωρίζεται σε μακρόχρονη (σταθερή, μόνιμη αποθήκευση πληροφοριών), σε βραχύχρονη και στη μνήμη εργασίας. Η μακρόχρονη αποτελείται από την έκδηλη μνήμη, στην οποία γίνεται συνειδητά η επεξεργασία και η ανάκληση πληροφοριών και από την άδηλη μνήμη, στην οποία γίνεται ασυνείδητα η επεξεργασία των πληροφοριών (Pinel, 2011). Οι έκδηλες μακρόχρονες μνήμες είναι δύο ειδών: η σημασιολογική μνήμη, η οποία εμπεριέχει μνήμες για γεγονότα, έννοιες και γνώσεις και η επεισοδιακή μνήμη, η οποία αναπαριστά μνήμες για προσωπικά – αυτοβιογραφικά γεγονότα και εμπειρίες (Pinel, 2011). Η άδηλη μνήμη, χωρίζεται στην αντιληπτική μνήμη, στην οποία αποθηκεύονται ερεθίσματα που δεν έγιναν αντικείμενο προσοχής αλλά δημιουργήσαν κάποια αναπαράσταση (Γιακουμάκη, 2012) και στην διαδικαστική, η οποία αναφέρεται στις διεργασίες που σχετίζονται με τις ικανότητες και τις αυτοματοποιημένες διαδικασίες που απαιτούνται, για να εκτελεστεί μια δεδομένη φυσική λειτουργία εκμάθησης (Martin, 2011). Τέλος, η μνήμη εργασίας, είναι η ικανότητα χειρισμών των πληροφοριών της μνήμης, σε βραχύ χρονικό διάστημα και είναι υπεύθυνη για την ικανότητα ανάληψης μιας εργασίας, ενώ διατηρείται κάποια άλλη εργασία στο μυαλό (Fletcher & Henson, 2001).

2.1.1. Νευρωνικό υπόστρωμα της μνήμης

Η μνήμη, είναι μια πολύπλοκη διεργασία και όχι μια μονοδιάστατη κατάσταση, οπότε δεν εδράζεται σε μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου. Από τις υποφλοιώδεις περιοχές, ο ιππόκαμπος, η ψαλίδα και τα μαστία συμμετέχουν σημαντικά σε διεργασίες μνήμης. Ο ιππόκαμπος σχετίζεται με την αποκρυστάλλωση της μνήμης και η βλάβη του προκαλεί διαταραχές στην μετάβαση από την βραχυπρόθεσμη στην μακρόχρονη μνήμη (Martin, 2011). Η πρόκληση βλάβης στον ιππόκαμπο δυσχεραίνει την αποθήκευση νέων πληροφοριών, αλλά δεν επηρεάζει την μνήμη παλαιών γεγονότων. Μια υπόθεση είναι, ότι ο ιππόκαμπος λειτουργεί ως «χάρτης» για τη θέση όπου έχουν αποθηκευτεί οι πληροφορίες στον εγκεφαλικό φλοιό, με αποτέλεσμα μια βλάβη να δυσκολεύει το άτομο να εντοπίσει τις πληροφορίες που χρειάζεται μια

δεδομένη στιγμή και να τις διακρίνει από παρόμοιες πληροφορίες (Teyler & DiScenna, 1986). Φαίνεται λοιπόν, να εμπλέκεται με την ανάκληση και την κωδικοποίηση της μακροπρόθεσμης χωρικής ή τοπογραφικής πληροφορίας (Martin, 2011). Βλάβες στον δεξιό ιππόκαμπο, προκαλούν μειωμένες επιδόσεις σε δοκιμασίες χωρικής μνήμης, γεγονός που τον κάνει να θεωρείται ότι ειδικεύεται στην χαρτογράφηση της χωρικής πληροφορίας (Martin, 2011). Επίσης, βλάβες στον υποθάλαμο προκαλούν σημαντικές διαταραχές στην μνήμη, καθώς τα μαστία δέχονται προσαγωγές ίνες από τον ιππόκαμπο μέσω της ψαλίδας (Martin, 2011).

Νευροαπεικονιστικές μέθοδοι έχουν δείξει, ότι η κωδικοποίηση της επεισοδιακής μνήμης σχετίζεται με την ενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού, του έσω κροταφικού φλοιού και της παρεγκεφαλίδας (Cabeza & Nymberg, 2000). Πιο συγκεκριμένα, υπάρχει ενεργοποίηση του αριστερού ημισφαιρίου, κατά την κωδικοποίηση λεκτικού υλικού και ενεργοποίηση και των δυο ημισφαιρίων των μετωπιαίων λοβών κατά την κωδικοποίηση μη λεκτικού υλικού (Martin, 2011). Ο κοιλιακός πλάγιος μετωπιαίος φλοιός ενεργοποιείται πιο συχνά κατά τη διάρκεια δοκιμασιών που απαιτούν συντήρηση των πληροφοριών, ενώ ο ραχιαίος πλάγιος μετωπιαίος φλοιός είναι περισσότερο ενεργός κατά τη διάρκεια δοκιμασιών που απαιτείται χειρισμός των πληροφοριών (Fletcher & Henson, 2001). Όσον αφορά την ανάκληση της επεισοδιακής και της σημασιολογικής μνήμης, σχετίζεται με την ενεργοποίηση της προμετωπιαίας περιοχής και του μέσου κροταφικού φλοιού (Martin, 2011). Ακόμα, ύπαρξη βλάβης στον προμετωπιαίο φλοιό επιφέρει μια ποικιλία προβλημάτων μνήμης, συμπεριλαμβανομένης της εμμονής, δηλαδή της τάσης για επανάληψη μιας παλαιάς μαθημένης αντίδρασης, ακόμα και όταν απαιτείται η αντικατάσταση της με μια νέα, καταλληλότερη αντίδραση (Kalat, 2003). Σε περιπτώσεις αφαίρεσης τμήματος του δεξιού κροταφικού λοβού, υπάρχει μειωμένη επίδοση σε δοκιμασίες λαβυρίνθου, αναγνώρισης συναισθημάτων, αντίληψης του χώρου και σε περιπτώσεις αφαίρεσης του αριστερού κροταφικού λοβού, υπάρχει μειωμένη επίδοση σε δοκιμασίες ανάκλησης λέξεων και μη χωρικών συσχετίσεων (Γιακουμάκη, 2012).

2.1.2. Νευροψυχολογικές δοκιμασίες εκτίμησης της μνήμης

Η πιο διαδεδομένη μέθοδος εκτίμησης της μνήμης είναι η συστοιχία Wechler Memory Scale-III (WMS-III), η οποία είναι μια συστοιχία εκτίμησης ακουστικής και

οπτικής δηλωτικής μνήμης και ακουστικής και οπτικής μνήμης εργασίας. Αποτελείται από 11 δοκιμασίες, εκ των οποίων οι 6 είναι κύριες και οι 5 προαιρετικές (Γιακουμάκη, 2012). Πιο αναλυτικά οι δοκιμασίες είναι : Information & Orientation, στην οποία γίνεται ανάκληση βιογραφικών πληροφοριών, Logical Memory I & II, στην οποία εκτιμάται η ανάκληση μιας μικρής ιστορίας άμεσα και με καθυστέρηση, Faces I & II, στην οποία εκτιμάται η ανάκληση προσώπων άμεσα και με καθυστέρηση, Verbal paired Associates I & II, στην οποία γίνεται ανάκληση ζευγών λέξεων (ασύνδετων νοηματικά) άμεσα και με καθυστέρηση, Family Pictures I & II, στην οποία εκτιμάται η ανάκληση εικόνων από τις δραστηριότητες μια οικογένειας άμεσα και με καθυστέρηση, World List I & II, στο οποίο γίνεται ανάκληση λέξεων άμεσα και με καθυστέρηση, Visual reproduction I & II, στην οποία εκτιμάται η ανάκληση οπτικών ερεθισμάτων (σχήματα) άμεσα και με καθυστέρηση, Letter-number sequencing, στην οποία γίνεται ανάκληση ακουστικών ερεθισμάτων και κατηγοριοποίηση τους, Spatial Span, στο οποίο ζητείται ανάκληση διαδρόμων που έχει κάνει ο εξεταστής πάνω σε ένα πίνακα με κύβους είτε με τη σειρά που τις έκανε ο εξεταστής είτε ανάποδα, Mental Control, που είναι ασκήσεις νοητικού ελέγχου και Digital Span, όπου γίνεται ανάκληση αλληλουχιών αριθμών είτε με τη σειρά που του διαβάστηκα είτε ανάποδα (Martin, 2011).

Ένας τρόπος για την εκτίμηση της λεκτικής μάθησης και της μνήμης είναι οι δοκιμασίες με λίστες λέξεων (Γιακουμάκη, 2012). Η διαδικασία είναι να διαβαστούν λίστες με λέξεις στον ασθενή και να τις ανακαλέσει άμεσα είτε μετά από καθυστέρηση (βραχύχρονη και μακρόχρονη ανάκληση). Επιπλέον, προστίθεται η δοκιμασία αναγνώρισης κατά την οποία ο ασθενής πρέπει να αναγνωρίσει τις λέξεις της λίστας ανάμεσα σε άλλες. Κάποιες από αυτές τις δοκιμασίες είναι οι: California Verbal Learning Test, Rey auditory verbal learning test, Selective reminding test και Hopkins verbal learning test (Γιακουμάκη, 2012).

Για την εκτίμηση της μνήμης εργασίας, χρησιμοποιείται η δοκιμασία N-back task, η οποία εξετάζει την ικανότητα του ατόμου να κρατάει μια πληροφορία στην επιφάνεια της μνήμης μέχρι να χρειαστεί. Στη δοκιμασία αυτή, η οποία χωρίζεται σε 4 ενότητες, παρουσιάζονται στην οθόνη ένα γράμμα μετά το άλλο, και ανάλογα το επίπεδο δυσκολίας και τις οδηγίες του εξεταστή, ο εξεταζόμενος πρέπει να πατήσει ένα πεντάλ (Townsend, 2010).

Μια δοκιμασία για την εκτίμηση της μνήμης επεισοδίων και μάθησης είναι η δοκιμασία Paired Associates Learning (PAL), κατά την οποία εκτιμάται η ικανότητα σχηματισμού οπτικό-χωρικών συνδέσεων, αφού ο εξεταζόμενος πρέπει να θυμάται από 6 κουτιά που του παρουσιάζονται με τυχαία σειρά, το κάθε σχέδιο που κρύβεται μέσα τους (Γιακουμάκη, 2012).

Μια δοκιμασία για την εκτίμηση της οπτικής μνήμης, είναι η δοκιμασία Delayed Matching to Sample task (DMS), κατά τη διάρκεια της οποίας ζητείται από τον εξεταζόμενο να παρατηρήσει ένα πολύπλοκο οπτικό ερέθισμα και να διαλέξει το όμοιό του ανάμεσα σε 4 παρόμοια ερεθίσματα, που του παρουσιάζονται είτε ταυτόχρονα είτε μετά από καθυστέρηση (Γιακουμάκη, 2012). Ακόμα, χρησιμοποιείται η δοκιμασία Pattern Recognition Memory (PRM), κατά την οποία παρουσιάζονται στον εξεταζόμενο μια σειρά 12 σχεδίων και κατά την αναγνώριση ο εξεταζόμενος πρέπει να υποδείξει τα σχέδια που είχε δει προηγουμένως, ανάμεσα σε καινούρια.

Μια δοκιμασία οπτικό-χωρικής μνήμης είναι η δοκιμασία Spatial Recognition Memory (SMR), όπου ένα λευκό τετράγωνο εμφανίζεται σε 5 διαφορετικά σημεία στην οθόνη και ύστερα ο εξεταζόμενος πρέπει να αναγνωρίσει το τετράγωνο που βρίσκεται σε κάποια θέση όμοια με προηγουμένως. Δοκιμασίες χωρικής μνήμης είναι επίσης οι δοκιμασίες Spatial Span (SSP) και Spatial Working Memory (SWM) (Martin, 2011). Στη πρώτη δοκιμασία, ο εξεταζόμενος καλείται να παρατηρήσει μια σειρά κουτιών που αλλάζουν χρώμα διαδοχικά και να τα επιλέξει με την ίδια ακριβώς σειρά. Στην δεύτερη δοκιμασία, κατά την οποία εκτιμάται η χωρική μνήμη εργασίας, στην οθόνη εμφανίζεται μια σειρά τετραγώνων και ο εξεταζόμενος πρέπει να ανοίξει τα κουτιά για να βρει «μπλε τουβλάκια» και να γεμίσει μια στήλη στο δεξί μέρος της οθόνης.

2.2. Προσοχή

Η προσοχή αναφέρεται στην ικανότητα να επεξεργαζόμαστε επιλεκτικά και με ευελιξία κάποιες από τις πληροφορίες του περιβάλλοντος σε σχέση με άλλες λιγότερο σημαντικές πληροφορίες (Clark & Sahakian, 2008) και είναι η λειτουργία που μας επιτρέπει να κατευθύνουμε τις υπόλοιπες γνωστικές λειτουργίες μας προς συγκεκριμένα γεγονότα, αντικείμενα και τόπους (Martin, 2011). Είναι δυνατόν να διαχωριστεί σε τρία είδη, την παρατεταμένη (sustained), την επιλεκτική (selective)

και την διαιρεμένη (divided) προσοχή. Η παρατεταμένη προσοχή, αναφέρεται στην ικανότητά μας να εστιάζουμε σε ένα ερέθισμα για παρατεταμένο χρόνο (Martin, 2011) και να διατηρείται η επιλεκτική επεξεργασία για μεγάλες χρονικές περιόδους (Clark & Sahakian, 2008). Η επιλεκτική προσοχή είναι η διεργασία που καθορίζει ποια γεγονότα καθίστανται συνειδητά και είναι η διεργασία που ελέγχει την εγρήγορση μας, για δεδομένες κατηγορίες στο περιβάλλον (Martin, 2011). Η διαιρεμένη προσοχή είναι η διεργασία που κάνει την προσοχή να διαιρείται ανάμεσα σε δύο ή περισσότερες ασχολίες και να στρέφεται σε διαφορετικό έργο κάθε φορά (Martin, 2011). Το σύστημα προσοχής του ανθρώπινου εγκεφάλου μπορεί να διαχωριστεί σε διακριτούς μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένων αυτών που είναι υπεύθυνοι για την επιλεκτική προσοχή, την μετατόπιση της προσοχής και την παρατεταμένη προσοχή (Clark & Sahakian, 2008).

2.2.1. Νευρωνικό υπόστρωμα της προσοχής

Τα δύο ημισφαίρια παίζουν διαφορετικούς ρόλους στην προσοχή, καθώς η επιλεκτική προσοχή, η οποία είναι η προσοχή σε σημεία που έχουν σημασία, εξαρτάται από το αριστερό ημισφαίριο, ενώ η καθολική προσοχή, που αφορά την εγρήγορση για το συνολικό περιβάλλον, εξαρτάται από το δεξί ημισφαίριο (Fink et al., 1996). Η παρατεταμένη προσοχή, μετά από έρευνες που χρησιμοποίησαν λειτουργική μαγνητική τομογραφία και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, φαίνεται να έχει συσχετιστεί με αυξημένη ενεργοποίηση του δεξιού προμετωπιαίου φλοιού και του βρεγματικού λοβού αλλά γενικά, υπάρχει δίκτυο περιοχών που συνδέονται με τις δομές αυτές και σχετίζονται με την παρατεταμένη προσοχή (Martin, 2011), όπως ο ιππόκαμπος, ο κερκοφόρος πυρήνας και ο θάλαμος (Sax et al., 1999). Ακόμα, είναι σημαντικό να τονίσουμε την υψηλή ενεργοποίηση του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης (Fleck et al., 2012). Η επιλεκτική προσοχή, έχει συσχετιστεί με αυξημένη ενεργοποίηση των οπίσθιων περιοχών, αλλά η περιοχή ενεργοποίησης εξαρτάται από το είδος του ερεθίσματος που επιλεκτικά εφαρμόζεται (Martin, 2011). Αν αφορά σε μια από τις αισθήσεις, οι περιοχές των άλλων αισθήσεων καταστέλλονται και η παρατήρηση ενός ερεθίσματος έχει συσχετιστεί με την ενεργοποίηση της κροταφό-νιακής περιοχής, με τον προμετωπιαίο φλοιό και την παρεγκεφαλίδα να ασκούν την ρύθμιση της προσοχής (Martin, 2011). Έρευνες με ασθενείς με ΔΔ, επέδειξαν διαταραχές σε δομές του εγκεφάλου, κατά τη διάρκεια δοκιμασιών που απαιτούν επιλεκτική προσοχή, όπως

ευρείες μειώσεις του όγκου, ιδιαίτερα του προμετωπιαίου φλοιού και της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου (Kronhaus et al., 2006). Η διαιρεμένη προσοχή, διαμεσολαβείται σημαντικά επίσης από τον προμετωπιαίο φλοιό, κυρίως τον αριστερό (Martin, 2011). Οι Posner & Petersen (1990), υπέδειξαν την ικανότητα μετατόπισης της προσοχής με τρεις τρόπους: ο πρώτος, επιτρέπει την απεμπλοκή της προσοχής από την παρούσα της θέση, λειτουργία που γίνεται στον οπίσθιο βρεγματικό λοβό, ο δεύτερος οδηγεί στην προσοχή από την αρχική της θέση στη νέα, λειτουργία του άνω διδυμίου, των μετωπιαίων οπτικών πεδίων και άλλων περιοχών, και ο τρίτος, επιτρέπει την εμπλοκή της προσοχής στην τελική θέση, που είναι λειτουργία του θαλάμου (Martin, 2011).

Ο έλεγχος της προσοχής απαιτεί την λειτουργία της επιλεκτικής μνήμης προς τον στόχο-ερέθισμα και την αποφυγή κατεύθυνσης της προσοχής από άσχετο στόχο-ερέθισμα (Phillips, Ladouceur & Drevets, 2008). Ο έλεγχος της προσοχής είναι θεμελιώδης για κάποιες γνωστικές δοκιμασίες, που ελέγχουν την μνήμη εργασίας, την παρατεταμένη προσοχή και την επεξεργασία προσοχής (Mullin et al., 2012). Ο προμετωπιαίος και βρεγματικός φλοιός, ο φλοιός του πρόσθιου προσαγωγίου και το θαλαμό-ραβδωτό κύκλωμα μεσολαβούν για τον έλεγχο της προσοχής (Alexander & Crutcher).

2.2.2. Νευροψυχολογικές δοκιμασίες εκτίμησης της προσοχής

Η προσοχή μπορεί να επηρεάσει την επίδοση σε δοκιμασίες που δεν την εξετάζουν άμεσα. Για παράδειγμα, δοκιμασίες που εξετάζουν την μάθηση, την μνήμη, τις εκτελεστικές λειτουργίες και το συναίσθημα, επηρεάζονται ιδιαίτερα από ελλείμματα προσοχής. Ωστόσο, υπάρχουν και δοκιμασίες που εκτιμούν αποκλειστικά το βαθμό της προσοχής όπως το πολύ συχνά χρησιμοποιούμενο, Continuous Performance Test (CPT) ή δοκιμασία συνεχούς επίδοσης, η οποία εμπεριέχει συνεχόμενη παρατήρηση πληροφορίας, μέσα από την οπτική προσοχή (Fleck, 2012). Η δοκιμασία αυτή που εξετάζει την παρατεταμένη προσοχή, απαιτεί από τον ασθενή να αντιδρά μόνο όταν του παρουσιάζεται ένα συγκεκριμένο γράμμα, μέσα σε μια σειρά γραμμάτων ή αν ένα γράμμα ακολουθείται από ένα άλλο συγκεκριμένο γράμμα (Martin, 2011). Συχνά χρησιμοποιούνται το CPT-II και το IP-CPT, τα οποία είναι παραλλαγές της αρχικής δοκιμασίας και επίσης εξετάζουν την παρατεταμένη προσοχή και την εγρήγορση.

Στη δοκιμασία CPT-II, η οποία αποτελείται από 6 μέρη, οι συμμετέχοντες πρέπει να πατήσουν ένα πλήκτρο, όταν εμφανιστεί στην οθόνη που βρίσκεται μπροστά τους, οποιοδήποτε γράμμα εκτός από το X. Τα 8 σκορ που χρησιμοποιούνται είναι: 1) Λάθη παράληψης (Omission errors): Ο αριθμός στόχων που οι συμμετέχοντες δεν απάντησαν, 2) Ψευδώς θετικές απαντήσεις (Commission errors): Ο αριθμός στόχων που δεν έπρεπε να απαντηθούν, 3) Χρόνος απόκρισης σωστών απαντήσεων (Hit reaction time): Ο μέσος όρος του χρόνου απόκρισης για όλες τις απαντήσεις σε στόχους, 4) Hit reaction time standard error: Η συνοχή των χρόνων απόκρισης, η οποία φαίνεται από τις λάθος απαντήσεις των στόχων, 5) Variability of standard error: Μέθοδος να υπολογίζεται η συνοχή του χρόνου απόκρισης, 6) Hit reaction time block change: Η μέτρηση που υπολογίζει την κλίση της μεταβολής στους χρόνους αντίδρασης και στα 6 μέρη της δοκιμασίας, όσο πιο θετική κλίση τόσο πιο μεγάλη επιβράδυνση του χρόνου αντίδρασης του χρόνου υπάρχει και 8) Hit reaction time ISI change: Μέθοδος για την προσαρμογή στην ταχύτητα της υποβολής (Bora, Vahip & Akdeniz, 2006). Στο IP-CPT, παρουσιάζεται μια σειρά από 4 αριθμούς και η δοκιμασία των συμμετεχόντων πρέπει να πατήσουν ένα πλήκτρο, όταν μια σειρά από αριθμούς εμφανίζονται δύο φορές στη σειρά. Οι μετρήσεις για τα αποτελέσματα συμπεριλαμβάνουν: τον αριθμό σωστών απαντήσεων, τον χρόνο αντίδρασης του χτυπήματος, τον δείκτη που μετράει την ικανότητα να διακρίνονται οι στόχοι από τους μη-στόχους και ένα δείκτη μεροληψίας απόκρισης (response bias), που αντιπροσωπεύει την πιθανότητα να πει «ναι» σε όλους τους στόχους (Najt et al., 2005).

Δοκιμασίες της παρατεταμένης προσοχής είναι επίσης, το Paced Auditory Serial Attention Test (PASAT) και το Rapid Visual Information Processing (RVIP). Στη διαδικασία του RVIP, εμφανίζεται στην οθόνη ένα τετράγωνο στο οποίο εναλλάσσονται αριθμοί και ο εξεταζόμενος πρέπει να εντοπίσει συγκεκριμένες αλληλουχίες αριθμών, με τις μετρήσεις να γίνονται πάνω στον χρόνο απάντησης, στις σωστές απαντήσεις, στις σωστές απορρίψεις, στα λάθη παράληψης, στις ψευδώς θετικές απαντήσεις, στην εκτίμηση της πιθανότητας για σωστές απαντήσεις και στην εκτίμηση της πιθανότητα για ψευδώς θετικές απαντήσεις (Γιακουμάκη, 2012).

Άλλες συνήθεις δοκιμασίες της προσοχής είναι η δοκιμασία Choice Reaction Time Task (CRT), η οποία εκτιμά την ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας και την

ταχύτητα της απάντησης, κατά τη διάρκεια της οποίας παρουσιάζεται στον εξεταζόμενο ένα βέλος που δείχνει μερικές φορές αριστερά και άλλες φορές δεξιά και αντίστοιχα εκείνος, πρέπει να πατήσει το αριστερό ή δεξί κουμπί του πεντάλ (Γιακουμάκη, 2012). Μια ακόμα δοκιμασία που εξετάζει την επεξεργασία της πληροφορίας, αλλά και την οπτική προσοχή, είναι το Match to Sample Visual Search (MTS). Στην οθόνη παρουσιάζεται στον εξεταζόμενο ένα αφηρημένο σχέδιο με 4 χρώματα και μετά από καθυστέρηση, εμφανίζονται παρόμοια σχέδια και ένα όμοιο με το σχέδιο-στόχο, το οποίο ο εξεταζόμενος πρέπει να το αναγνωρίσει (Γιακουμάκη, 2012).

2.3. Εκτελεστικές λειτουργίες

Οι εκτελεστικές λειτουργίες αναφέρονται σε μια σειρά, υψηλού επιπέδου ψυχολογικών διεργασιών, που ενεργοποιούν την παρατήρηση του εαυτού για την καταλληλότητα της συμπεριφοράς, την διόρθωση ή τροποποίηση της όταν αλλάξουν οι συνθήκες, τον καθορισμό στόχων λαμβάνοντας υπόψη μακροπρόθεσμες συνέπειες, την ανεύρεση εναλλακτικών λύσεων, τον σχεδιασμό μελλοντικών κινήσεων, την μνήμη εργασίας, τον ανασταλτικό έλεγχο, την ανάπτυξη στρατηγικής και την επεξεργασία προσοχής (Clark & Sahakian, 2008). Η δυσλειτουργία στις εκτελεστικές λειτουργίες μπορεί να έχει αντίκτυπο στις καθημερινές δραστηριότητες του ατόμου, στην δυνατότητα να ολοκληρώνει έργα χρήσιμα για την εργασία του και γενικά να επιδρά αρνητικά στην ποιότητα ζωής του (Clark & Sahakian, 2008). Οι εκτελεστικές λειτουργίες μπορούν να διαχωριστούν σε ψυχρές και θερμές. Οι ψυχρές εκτελεστικές λειτουργίες δεν εμπεριέχουν πολύ συναίσθημα και βασίζονται στη λογική, (π.χ., η επίλυση προβλημάτων, ο σχεδιασμός κινήσεων, η ικανότητα διατήρησης της προσοχής για μεγάλο διάστημα, η αντίσταση σε διασπαστικά ερεθίσματα, η εκτέλεση πολύπλοκων έργων και η γνωστική ευελιξία) (Γιακουμάκη, 2012). Οι θερμές εκτελεστικές λειτουργίες εμπεριέχουν συναίσθημα, πεποιθήσεις και επιθυμίες, όπως η αντίληψη της τιμωρίας και της ανταμοιβής, η απόκτηση κοινωνικής συμπεριφοράς και η λήψη αποφάσεων που βασίζεται σε προσωπικούς και συναισθηματικούς παράγοντες (Γιακουμάκη, 2012).

2.3.1. Νευρωνικό υπόστρωμα των εκτελεστικών λειτουργιών

Οι εκτελεστικές λειτουργίες σχετίζονται με την προμετωπιαία λειτουργία. Πιο συγκεκριμένα ο εκτελεστικός έλεγχος εντοπίζεται στο πλευρικό μετωπιαίο σύστημα,

το οποίο περιλαμβάνει τον κοιλιακό πλάγιο και το ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (Clark & Sahakian, 2008). Η ικανότητα μετατόπισης από τον έναν τρόπο επίλυσης στον άλλον σε μια δοκιμασία ταξινόμησης, είναι πιο περιορισμένη όταν υπάρχει τραυματισμός στον μετωπιαίο λοβό, σε σχέση με όταν υπάρχει τραυματισμός στον οπίσθιο εγκέφαλο (Martin, 2011). Η νευροαπεικονιστική μελέτη των Nagahama, Fukuyama, Yamauchi & Kimure (1996), που εξέτασε τις δομές του εγκεφάλου σε υγιείς συμμετέχοντες, κατά τη διάρκεια δοκιμασίας που εξετάζει την γνωστική ευελιξία, έδειξε αυξημένη ενεργοποίηση του αμφίπλευρου ραχιαίου έξω προμετωπιαίου φλοιού, αλλά ιδιαίτερα του αριστερού (Martin, 2011). Σε μια άλλη μελέτη, αρχικά δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για την αύξηση της ενεργοποίησης του μετωπιαίου φλοιού κατά την εκτέλεση δοκιμασίας που εξετάζει την στρατηγική και την γνωστική ευελιξία, αλλά μετά από πιο ελεύθερες στατιστικές συγκρίσεις, παρουσιάστηκε σημαντική αύξηση στην ενεργοποίησης της άνω δεξιάς μετωπιαίας έλικας (Van Horn, Berman & Weinberger, 1996). Κατά τη διάρκεια δοκιμασίας σχεδιασμού κινήσεων και επίλυσης προβλημάτων σε υγιείς συμμετέχοντες, οι Baker et al., (1996) επισήμαναν αυξήσεις στη δραστηριότητα του αμφίπλευρου προμετωπιαίου φλοιού, την πρόσθια υπερμεσολόβια έλικα, τον συμπληρωματικό κινητικό φλοιό και τον ραχιαίο έξω προμετωπιαίο φλοιό (Martin, 2011). Οι ερευνητές επιπλέον τόνισαν, ότι η δύσκολη παραλλαγή της δοκιμασίας σχετιζόταν με σημαντικές αυξήσεις στις προμετωπιαίες και προκινητικές περιοχές (Martin, 2011).

Ο έλεγχος της συμπεριφοράς που σχετίζεται με την παρακολούθηση εργασιών, την ανίχνευση σφαλμάτων και την ενεργοποίηση αντισταθμιστικών συμπεριφορών, εντοπίζεται σε προμετωπιαίες συμπεριφορές, όπως το πρόσθιο προσαγωγίο και τον ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (Garavan, Ross, Murphy, Roche & Stein, 2002). Όσον αφορά τον ανασταλτικό έλεγχο, μελέτες δομικής απεικόνισης προτείνουν ότι οι περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου, όπως ο ραχιαίος πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός, ο κατώτερος βρεγματικός φλοιός (IPC) και το έσω πρόσθιο προσαγωγίο, είναι εξαιρετικά σημαντικές για την εν λόγω λειτουργία (Garavan et al., 1999; Konishi et al., 1999; Braver et al., 2001; Garavan, Ross, Murphy, Roche & Stein, 2002). Ο εντοπισμός λαθών, ενεργοποιεί περιοχές της μέσης γραμμής, και πιο συγκεκριμένα την έσω άνω πρόσθια έλικα και το πρόσθιο προσαγωγίο, ενώ η προσαρμογή της κατάλληλης συμπεριφοράς, σχετίζεται με την ενεργοποίηση του αριστερού ραχιαίου

πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (Garavan, Ross, Murphy, Roche & Stein, 2002). Η λήψη απόφασης, σχετίζεται με την δραστηριότητα του κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού και της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου (Rubinsztein et al., 2001; Martin, 2011). Ασθενείς με εσω κοιλιακή μετωπιαία βλάβη, σε έρευνα των Bechara et al. (2000), οι οποίοι χρησιμοποίησαν τη Δοκιμασία Τυχερών παιχνιδιών της Iowa, φάνηκε να κάνουν επιλογές βιαστικές, χωρίς να υπολογίζουν τις μελλοντικές συνέπειες και να καθοδηγούνται από τις άμεσες ανταμοιβές (Martin, 2011).

2.3.2. Νευροψυχολογικές δοκιμασίες εκτίμησης των εκτελεστικών λειτουργιών

Η Δοκιμασία Ταξινόμησης Καρτών του Wisconsin (Wisconsin Card Sorting test, WCST) είναι η πιο κλασσική δοκιμασία εκτίμησης των επιτελικών λειτουργιών. Αξιολογεί τη γνωστική ευελιξία, την ικανότητα για αναπροσαρμογή της στρατηγικής όταν επιβάλλεται και την αναστολή της αυθόρμητης συμπεριφοράς (Malhi et al., 2007). Στη δοκιμασία αυτή, τοποθετούνται μπροστά στον εξεταζόμενο 4 κάρτες με διαφορετικά ερεθίσματα και του ζητείται να τις ταξινομήσει με βάση ένα καθορισμένο κριτήριο το οποίο κατά διαστήματα αλλάζει (Martin, 2011). Αξιολογούνται οι κατηγορίες που ολοκληρώθηκαν, οι δοκιμές που χρειάστηκαν για να ολοκληρωθεί η πρώτη κατηγορία, τα λάθη εμμονής και τα λάθη αδυναμίας συγκράτησης του κανόνα.

Η δοκιμασία παραγωγής λέξεων (COWAT), έχει ένα σημασιολογικό μέρος και ένα φωνημικό μέρος και ζητείται από τον εξεταζόμενο να ονομάσει όσα περισσότερα αντικείμενα που να ξεκινούν με ένα συγκεκριμένο γράμμα ή να ανήκουν σε συγκεκριμένη κατηγορία, μέσα σε 60 δευτερόλεπτα (Malhi et al., 2007). Η δοκιμασία αυτή μετράει την λεκτική ευφράδεια και απαιτεί την ύπαρξη καλά αποθηκευμένων γνώσεων και πληροφοριών, καλή στρατηγική αναζήτησης και ικανότητα ανάκλησης αυτών των γνώσεων (Γιακουμάκη, 2012).

Η δοκιμασία Stroop Color Word Test (SCWT), απαιτεί την ακέραη λειτουργία της προσοχής και τη λειτουργία του ανασταλτικού ελέγχου. Στη διαδικασία ζητείται από τους συμμετέχοντες να διαβάσουν δυνατά χρωματιστές λέξεις (μέρος A: χωρίς παρεμβολές) ή να ονομάσουν το χρώμα του μελανιού το οποίο είναι γραμμένη η λέξη, το οποίο είναι άσχετο από το χρώμα το οποίο αναγράφεται (μέρος B: με παρεμβολές) (Haldane, Cunningham, Androutsos & Frangou, 2008).

Η δοκιμασία Hayling Sentence Completion test (HSCT), ανιχνεύει τη δυσκολία στην αναστολή των μαθημένων αντιδράσεων και αποτελείται από δύο μέρη: στο κάθε μέρος ζητείται από τους συμμετέχοντες να ολοκληρώσουν μια σειρά από 15 προτάσεις, χρησιμοποιώντας, στο πρώτο μέρος, τις κατά συμφραζόμενες, προβλεπόμενες λέξεις και στο δεύτερο μέρος, (κατάσταση ελέγχου αναστολής) χρησιμοποιώντας εντελώς ασύνδετες λέξεις, σε σχέση με το περιεχόμενο της πρότασης (Haldane, Cunningham, Androutsos & Frangou, 2008). Η επίδοση αξιολογείται, από τις σωστές απαντήσεις και από τον αριθμό και το είδος των λαθών. Τα λάθη χωρίζονται, σε αυτά που συμβαίνουν όταν οι συμμετέχοντες αδυνατούν να καταστείλουν την προβλεπόμενη λέξη (σφάλματα κατηγορίας Α), και σε αυτά που συμβαίνουν όταν οι συμμετέχοντες παρέχουν μια σημασιολογικά συνδεδεμένη λέξη (σφάλματα κατηγορίας Β) (Haldane, Cunningham, Androutsos & Frangou, 2008).

Η δοκιμασία Affective Go/No-go, είναι μια δοκιμασία αναστολής τη απόκρισης σε καταστάσεις με συναισθηματικό περιεχόμενο κατά τη διάρκεια της οποίας παρουσιάζεται στην οθόνη του εξεταζόμενου μια σειρά λέξεων οι οποίες είναι ευχάριστες, δυσάρεστες ή ουδέτερες, ως προς τη συναισθηματική τους χροιά και ο εξεταζόμενος πρέπει να δώσει την απάντηση του κάθε φορά που βλέπει μια σχετική λέξη (Γιακουμάκη, 2012).

Η δοκιμασία κατασκευής του μονοπατιού, Trail Making Test (TMT), αποτελείται επίσης από δύο μέρη. Στο Α μέρος δίνεται στον εξεταζόμενο μια σελίδα με τους αριθμούς 1-25, μέσα σε κύκλους, διασπαρμένους τυχαία και του ζητείται να τους ενώσει σε αύξουσα σειρά. Στο Β μέρος, παρουσιάζεται στον ασθενή μια σελίδα με αριθμούς και γράμματα, μέσα σε κύκλους διασπαρμένους τυχαία και ζητείται από το υποκείμενο να ενώσει τους κύκλους με τους αριθμούς σε αύξουσα σειρά και τα γράμματα σε αλφαβητική σειρά εναλλάξ (Γιακουμάκη, 2012). Η επίδοση αξιολογείται με το χρόνο ολοκλήρωσης, για κάθε μέρος χωριστά.

Η δοκιμασία Stocking of Cambridge (SOC), και η δοκιμασία Intra-dimensional/Extra-dimensional shift (ID-ED) είναι δοκιμασίες της νευροψυχολογικής συστοιχίας CANTAB. Η δοκιμασία ID-ED είναι ανάλογη με τη δοκιμασία ταξινόμησης καρτών του Wisconsin και η δοκιμασία SOC είναι εξέλιξη του Tower of London και αξιολογεί τον σχεδιασμό κινήσεων και την επίλυση πολύπλοκων προβλημάτων (Malhi et al., 2007). Η δοκιμασία SOC απαιτεί από τους εξεταζόμενους

να ανακατατάξουν χρωματιστές μπάλες σε κάθετες στήλες, ώστε να ταιριάζουν με μια επιθυμητή, τελική κατάταξη, έχοντας ένα καθορισμένο ελάχιστο αριθμό κινήσεων. Καταγράφονται ο χρόνος σχεδιασμού των κινήσεων και ο συνολικός αριθμός των κινήσεων (Sweeney et al., 2000).

2.4. Συναίσθημα

Ένας από τους πρώτους σύγχρονους ορισμούς του συναισθήματος ήταν αυτός από τον William James (1884), ο οποίος υποστήριξε ότι συναίσθημα είναι, η αίσθηση που έχουμε για τις σωματικές μας μεταβολές όταν «οι μεταβολές αυτές προκύπτουν άμεσα από την αντίληψη των διεγερτικών παραγόντων» (Martin, 2011). Σύμφωνα με τον Ekman (1973), υπάρχουν έξι βασικά συναισθήματα, τα οποία είναι η χαρά, ο θυμός, η λύπη, η απέχθεια και η έκπληξη, ενώ τα υπόλοιπα συναισθήματα διαμορφώνονται από αυτά (Martin, 2011). Η επεξεργασία του συναισθήματος εμπεριέχει την ανίχνευση και την αξιολόγηση των βασικών συναισθημάτων, καθώς και τη ρύθμιση της συναισθηματικής απόκρισης σε αυτά τα ερεθίσματα. Οι πτυχές της επεξεργασίας αυτής εμπεριέχουν: την προσοχή και την αντίληψη της πληροφορίας που θα μπορούσε να πυροδοτήσει κάποιες συναισθηματικές αποκρίσεις, την επακόλουθη συναισθηματική διέγερση σε αυτό το ερέθισμα και την ρύθμιση της διέγερσης σε αυτό το ερέθισμα μέσα από διαφορετικούς μηχανισμούς (Townsend & Althuler, 2012). Απορυθμισμένες συναισθηματικές απαντήσεις, μη κατάλληλες προς το ερέθισμα, οδηγούν σε παθολογικές καταστάσεις διάθεσης, όμοιες με τις παρατηρούμενες στην διπολική διαταραχή. Η κατάσταση αυτή έχει μεγάλες συνέπειες στον ασθενή, στην οικογένειά του ακόμα και στην κοινωνία (Townsend & Althuler, 2012).

2.4.1. Νευρωνικό υπόστρωμα του συναισθήματος

Το συναίσθημα δεν εντοπίζεται αποκλειστικά σε μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου, αλλά συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου μπορεί να εμπλέκονται στην αντίληψη ή στη βίωση ενός συναισθήματος, όπως οι κύριες υποφλοιώδεις περιοχές που συμμετέχουν στη ρύθμιση του συναισθήματος, που είναι το εγκεφαλικό στέλεχος, το ιπποκάμπειο σύστημα και ο αμυγδαλοειδής πυρήνας (Martin, 2011). Είναι γνωστό πως το αριστερό ημισφαίριο εξειδικεύεται σε ένα μεγάλο αριθμό γνωστικών διεργασιών ενώ το δεξί ημισφαίριο εμπλέκεται κυρίως στην επεξεργασία

του συναισθήματος (Wager, Luan Phan, Liberzon & Taylor, 2003). Συμπεριφοριστικές έρευνες έχουν δείξει ότι σε υγιείς συμμετέχοντες, το αριστερό μέρος του προσώπου είναι περισσότερο συναισθηματικά εκφραστικό και ερεθίσματα που παρουσιάζονται στο αριστερό οπτικό πεδίο, κρίνονται ως περισσότερο συναισθηματικά και προκαλούν μεγαλύτερες αποκρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Wager, Luan Phan, Liberzon & Taylor, 2003). Ωστόσο, μια πιο πρόσφατη υπόθεση είναι ότι και τα δύο ημισφαίρια επεξεργάζονται το συναίσθημα, συγκεκριμένα στον μετωπιαίο φλοιό, με το αριστερό ημισφαίριο να είναι κυρίαρχο για τα θετικά συναισθήματα και το δεξί ημισφαίριο για τα αρνητικά συναισθήματα (Gur, Skolnick, & Gur, 1994; Wager, Luan Phan, Liberzon & Taylor, 2003).

Χρησιμοποιώντας μια ποικιλία νευροψυχολογικών δοκιμασιών που εξετάζουν την επεξεργασία και την ρύθμιση του συναισθήματος οι μαγνητικές απεικονίσεις ανίχνευσαν κυρίως δραστηριότητα στην αμυγδαλή και τον κοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό (Townsend & Altchuler, 2012). Η αμυγδαλή, δομή στο μεταιχμιακό σύστημα, έχει την ικανότητα να ρυθμίζει το συναίσθημα, να ανιχνεύει τον κίνδυνο και να προετοιμάζει τον υπόλοιπο εγκέφαλο για την κατάλληλη απόκριση στο ερέθισμα (Townsend & Altchuler, 2012). Αντίστοιχα ο κοιλιακός προμετωπιαίος φλοιός επηρεάζει το συναίσθημα έμμεσα αφού επιδρά στο μεταιχμιακό σύστημα. Επεξεργάζεται το συναίσθημα και ρυθμίζει την κίνηση ανάλογα με αυτό, ενσωματώνει συναισθηματικές πληροφορίες καθώς και την ένταση του συναισθήματος και τέλος αποτρέπει τις ανεπιθύμητες και ακατάλληλες πράξεις σύμφωνα με τα κοινωνικά δεδομένα (Townsend & Altchuler, 2012). Επιπλέον, άλλες μελέτες υποστηρίζουν πως ιδιαίτερα ο κογχομετωπιαίος φλοιός, ευθύνεται για την επίτευξη ή τη ρύθμιση ορισμένων τύπων συναισθηματικής έκφρασης και την αναστολή ανάρμοστης συναισθηματικής συμπεριφοράς (Martin, 2011). Γενικά, φαίνεται πως η μετωπιαία εγκεφαλική βλάβη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της αδιαφορίας, κατάθλιψη ή ευφορία (Martin, 2011). Όσον αφορά την ιπποκάμπεια λειτουργία σχετικά με το συναίσθημα, είναι γνωστό το μοντέλο του Gray (1982), στο οποίο ένα νευροψυχολογικό μοντέλο του άγχους, το «διαφραγματοϊπποκάμπειο σύστημα», θεωρείται ότι αντιδρά σε σήματα φόβου, όπως σήματα που προβλέπουν την τιμωρία και άλλα που προβλέπουν την μη επιβράβευση (Martin, 2011).

2.4.2. Νευροψυχολογικές δοκιμασίες εκτίμησης του συναισθήματος

Οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση της επεξεργασίας του συναισθήματος είναι πολλές φορές και δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται και στην εκτίμηση των εκτελεστικών λειτουργιών, όπως η δοκιμασία Affective Go/No-go (βλ. παραπάνω) και η δοκιμασία Iowa Gambling task. Στη δοκιμασία Iowa Gambling task (IGT), ζητείται από τους συμμετέχοντες να επιλέξουν κάρτες από τέσσερις τράπουλες, με σκοπό να κερδίσουν όσο το δυνατόν περισσότερα «εικονικά» χρήματα. Κάθε φορά που επιλέγουν ένα χαρτί κερδίζουν ένα ποσό, ενώ μετά από κάποιες επιλογές, το ίδιο χαρτί που κερδίζει χάνει και ένα ποσό, μικρό ή μεγάλο (Γιακουμάκη, 2012). Οι συμμετέχοντες πρέπει να εντοπίσουν τις πιο επικίνδυνες τράπουλες όσον αφορά τα κέρδη και τις απώλειες.

Επίσης, χρησιμοποιούνται συχνά νευροψυχολογικές δοκιμασίες που εκτιμούν την αναγνώριση προσώπων με συναισθηματική έκφραση (FER), όπως οι δοκιμασίες Facially Expressed Emotion Labeling test (FEEL), Ekman 60 Faces (EK60), KIMT (Kinney's Identity Matching Test) και KAMT (Kinney's Affect Matching Test). Η δοκιμασία FEEL γίνεται με την εμφάνιση μιας εικόνας ενός ηθοποιού, που εκφράζει ένα από τα βασικά έξι συναισθήματα για 300 κλάσματα του δευτερολέπτου (Hoernagl et al., 2011). Ο ηθοποιός μετά έχει ουδέτερη έκφραση. Το υποκείμενο πρέπει να αποφασίσει γρήγορα πιο από τα έξι συναισθήματα είδαν στην εικόνα και πατώντας την κατάλληλη επιλογή. Ύστερα, παίρνουν την ανάλογη ανατροφοδότηση στη σωστή ή στη λάθος απάντηση, λαμβάνοντας δηλαδή ένα βαθμό για κάθε σωστή απάντηση (Hoernagl et al., 2011). Στις δοκιμασίες KIMT και KAMT παρουσιάζεται στους συμμετέχοντες μια κεντρική φωτογραφία ενός παιδιού στο πάνω μέρος της οθόνης του υπολογιστή και άλλα τρία παιδιά στο κάτω μέρος της οθόνης. Η δοκιμασία χωρίζεται σε δυο φάσεις όπου η κάθε φάση αποτελείται από 30 ερεθίσματα. Η πρώτη είναι το KIMT, στην οποία οι συμμετέχοντες ζητούνται να ταιριάξουν μια από τις χαμηλότερες φωτογραφίες με την φωτογραφία-στόχο, βασιζόμενοι στην ταυτότητα του παιδιού και η δεύτερη είναι το KAMT όπου τους ζητείται να ταιριάξουν την φωτογραφία αυτή τη φορά βασιζόμενοι στην συναισθηματική έκφραση του προσώπου του παιδιού. (Bozikas, Thomy, Fokas, Karavatos & Kosmidis, 2006).

3. Νευροψυχολογικά ελλείμματα στην διπολική διαταραχή

3.1. Νευροψυχολογικά ελλείμματα στη μνήμη, στη διπολική διαταραχή

3.1.1. Δυσλειτουργία στις δομές του εγκεφάλου που σχετίζονται με την μνήμη, στην διπολική διαταραχή.

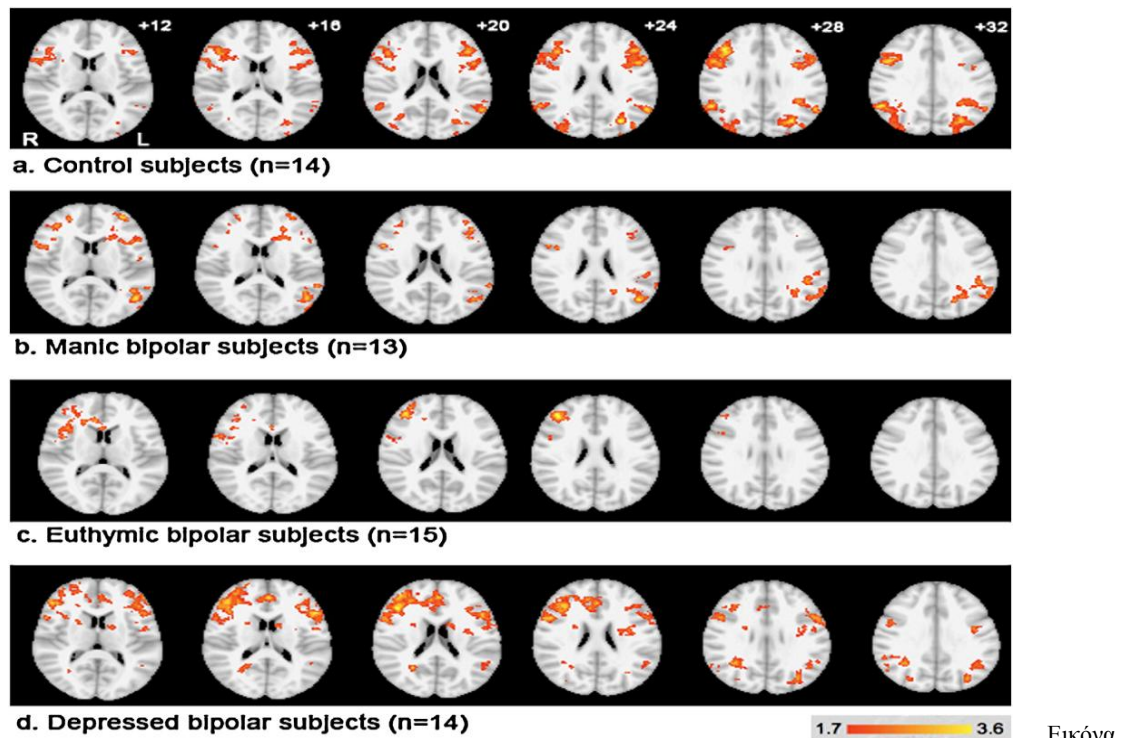
Νευροψυχολογικές μελέτες σε ασθενείς με ΔΔ, υποδεικνύουν δυσλειτουργία τις μνήμης εργασίας σε όλες τις φάσεις της ασθένειας και όχι μόνο στις οξείες φάσεις αλλά και στην φάση που οι ασθενείς τείνουν προς την ύφεση (Altshuler et al., 2004; Martinez-Aran et al., 2004; Malhi et al., 2007; Townsend et al., 2010), γεγονός που μπορεί να δώσει κάποια στοιχεία για τις εγκεφαλικές δομές που εμπλέκονται στην παθολογία της διαταραχής. Η έρευνα των Townsend και των συνεργατών του (2010), είχε ως στόχο να εκτιμήσει την βάση της νευρωνικής λειτουργίας των ελλειμμάτων της μνήμης εργασίας που παρουσιάζονται και στις τρεις φάσεις της διπολικής διαταραχής, χρησιμοποιώντας ως βασική νευροψυχολογική δοκιμασία το N-back test και απεικονίζοντας την λειτουργία των εγκεφαλικών δομών με fMRI.

Βρέθηκε ότι στην ομάδα ελέγχου ενεργοποιήθηκαν οι περιοχές που εδράζεται η μνήμη εργασίας, δηλαδή ο ραχιαίος πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός, αμφίπλευρα στον μετωπιαίο λοβό, αμφίπλευρα στον βρεγματικό λοβό, η υπερχειλίος έλικα και αμφίπλευρα η κάτω πρόσθια έλικα (Townsend et al., 2010). Στους ασθενείς ωστόσο με μανία δεν ενεργοποιήθηκαν τα τυπικά συστήματα της μνήμης εργασίας, αλλά διαφορετικές μετωπιαίες περιοχές όπως αμφίπλευρα η πρόσθια έλικα, περιοχές στην αριστερή προκεντρική έλικα και στην μέση μετωπιαία έλικα. Επίσης, ενεργοποιήθηκε η αριστερή μέση κροταφική έλικα και ο αριστερός κατώτερος βρεγματικός λοβός (Townsend et al., 2010). Στους ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση (euthymics), ενεργοποιήθηκαν κυρίως περιοχές του δεξιού ημισφαιρίου και υπήρξε παρόμοια δραστηριότητα του δεξιού ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού, με τους υγιείς και τους καταθλιπτικούς, με πιο έντονη όμως δραστηριότητα στο κοιλιακό τμήμα της περιοχής. Αντίθετα με την ομάδα ελέγχου, ενεργοποιήθηκε επιπλέον η άνω πρόσθια έλικα και το δεξί πρόσθιο μέρος του προσαγωγίου (Townsend et al., 2010). Στην ομάδα με τους ασθενείς στην φάση της κατάθλιψης, παρατηρήθηκε δραστηριότητα στο ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό και σε κάποιες βρεγματικές περιοχές, αλλά παρατηρήθηκε επιπλέον ενεργοποίηση περιοχών που δεν παρατηρηθήκαν στους υγιείς, όπως κάποιες κροταφικές μεταιχμιακές περιοχές και αμφίπλευρα η μέση και

κάτω μετωπιαία έλικα (Townsend et al., 2010). Στην σύγκριση που έγινε μεταξύ των ομάδων (εικόνα 1), υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην δραστηριότητα του δεξιού ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού και του δεξιού κατώτερου βρεγματικού λοβού, καθώς ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα ελέγχου σε σχέση με τους ασθενείς, σε όλες τις φάσεις της διαταραχής, χωρίς να υπάρχει μεταξύ των ασθενών κάποια σημαντική διαφορά. Το δεξί ημισφαίριο, σχετίζεται κυρίως με την μνήμη εργασίας και οι περισσότερες διαφορές μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ομάδων των ασθενών, εντοπίζονται σε αυτό το ημισφαίριο, καθώς στην ομάδα των ασθενών υπήρξε γενική υποδραστηριότητα των δεξιών μετωπιαίων και βρεγματικών περιοχών, αλλά ενεργοποίηση του κροταφικού λοβού και κάποιων άλλων μετωπιαίων δομών που δεν συναντάται στους υγιείς (Townsend et al., 2010). Η μελέτη αυτή, προτείνει ότι υπάρχουν δυσλειτουργίες στην δραστηριότητα των εγκεφαλικών δομών, ακόμα και χωρίς την ύπαρξη των οξέων φάσεων της διαταραχής, συμπεράσμα παρόμοιο με τις έρευνες των Lagopoulos et al., (2007) και Monks et al., (2004), οι οποίοι είχαν εντοπίσει υποδραστηριότητα στο δεξί ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό και σε βρεγματικές περιοχές, σε ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση (Monks et al., 2004).

Αρκετές απεικονιστικές έρευνες σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, έχουν εντοπίσει αλλοιώσεις στον κροταφικό λοβό (Cabeza & Nymberg, 2000; Bearden et al., 2006) χωρίς όμως να υπάρχουν ενδείξεις για διαταραγμένη λειτουργία των βασικών γαγγλίων, γεγονός που οδηγεί στο συμπέρασμα, ότι οι ασθενείς θα επιδείξουν χαμηλή επίδοση σε γνωστικές δοκιμασίες δηλωτικής μνήμης, αλλά όχι διαδικαστικής μνήμης (Van Gorp, Altshuler, Theberge & Mintz, 1999). Αυτό, οφείλεται στο γεγονός ότι υπάρχουν τουλάχιστον δυο διακριτά μνημονικά συστήματα, για κάθε μία από αυτές τις λειτουργίες, καθώς ασθενείς που παρουσίασαν βλάβη στον ιπόκαμπο και στον κροταφικό λοβό είχαν χαμηλή απόδοση σε δοκιμασίες δηλωτικής μνήμης, ενώ ασθενείς με βλάβες στα βασικά γάγγλια είχαν χαμηλή επίδοση σε δοκιμασίες άδηλης διαδικαστικής μνήμης (Van Gorp, Altshuler, Theberge & Mintz, 1999).

Στην έρευνα τους οι Van Gorp et al., (1999) ερεύνησαν την δηλωτική και άδηλη μνήμη σε ασθενείς με διπολική διαταραχή που τείνουν προς την ύφεση, ώστε να συγκεκριμενοποιήσουν τις δομές του εγκεφάλου που αλλοιώνονται στην διαταραχή.



1: Αποτελέσματα μεταξύ ομάδων στη δοκιμασία N-back (Townsend et al., 2010).

Στην έρευνα τους οι Van Gorp et al., (1999) ερεύνησαν την δηλωτική και άδηλη μνήμη σε ασθενείς με διπολική διαταραχή που τείνουν προς την ύφεση, ώστε να συγκεκριμενοποιήσουν τις δομές του εγκεφάλου που αλλοιώνονται στην διαταραχή.

Για την εξέταση της δηλωτικής μνήμης χρησιμοποίησαν το CVLT, το οποίο περιέχει 16 κοινά αντικείμενα σε μια λίστα, τα οποία παρουσιάζονται προφορικά και ζητείται από το υποκείμενο να ανακαλέσει ελεύθερα αλλά και μετά από βοήθεια όσο πιο πολλές λέξεις μπορεί. Η δοκιμασία αποτελείται από 5 δοκιμές και μετά τη τελευταία, ζητείται από τον εξεταζόμενο να αναγνωρίσει τις λέξεις που άκουσε ανάμεσα σε άλλες. Για την εξέταση της άδηλης-διαδικαστικής μνήμης, χρησιμοποιήθηκαν ως νευροψυχολογικές δοκιμασίες το Star Mirror Tracing Task και το Pursuit Rotor Motor Learning και για την μέτρηση της προνοσηρής νοημοσύνης, το American National Adult Reading Test. Τα αποτελέσματα έδειξαν, ότι οι ασθενείς με ΔΔ που τείνουν προς την ύφεση, είχαν χαμηλότερη επίδοση από τους υγιείς, στην διαδικασία ανάκλησης, στην διαδικασία αναγνώρισης και στην διαδικασία εκμάθησης (Van Gorp, Altshuler, Theberge & Mintz, 1999). Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες στον ρυθμό εκμάθησης και σε καμία από τις δοκιμασίες της άδηλης-διαδικαστικής μνήμης. Το γεγονός ότι οι ασθενείς, οι οποίοι εξετάστηκαν σε σταθερή κατάσταση, επέδειξαν σημαντικά χαμηλότερη

επίδοση από τους υγιείς, μόνο στις δοκιμασίες δηλωτικής μνήμης, μπορεί να αποτελέσει σημαντική απόδειξη, ότι υπάρχει αλλοίωση των μνημονικών συστημάτων που βρίσκονται στους κροταφικούς λοβούς ή στον ιππόκαμπο αλλά όχι στα βασικά γάγγλια (Van Gorp, Altshuler, Theberge & Mintz, 1999).

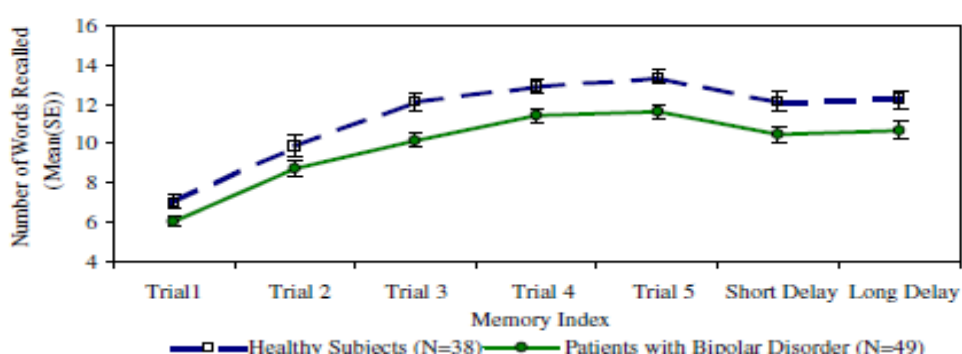
3.1.2. Νευροψυχολογικά ελλείμματα στη μακρόχρονη μνήμη, στη βραχυπρόθεσμη μνήμη και στην μνήμη εργασίας, στις οξείες φάσεις της διπολικής διαταραχής.

Οι δυσλειτουργίες στην δηλωτική λεκτική μνήμη στην ΔΔ, είναι από τις βασικές γνωστικές δυσλειτουργίες της και παρατηρούνται ακόμα και σε ασθενείς που βρίσκονται σε ύφεση (Van Gorp, Altshuler, Theberge & Mintz, 1999; Bearden et al., 2006). Η δηλωτική μνήμη ή η ρητή ανάκληση προηγούμενων μαθημένων πληροφοριών, στηρίζεται στην ικανότητα κωδικοποίησης, αποθήκευσης και ανάκλησης της λεκτικής πληροφορίας. Πιο αναλυτικά, η κωδικοποίηση και η ανάκληση λεκτικών πληροφοριών, σχετίζονται με τις κροταφικές περιοχές, ενώ ο προμετωπιαίος φλοιός είναι υπεύθυνος για τις στρατηγικές ή εκτελεστικές πτυχές της μνήμης (Cabeza & Nymberg, 2000). Βέβαια, η επίδοση στις μνημονικές διαδικασίες μπορεί να επηρεάζεται από τον αριθμό και την διάρκειά των μανιακών ή καταθλιπτικών επεισοδίων, τον αριθμό των νοσηλειών και την έναρξη της διαταραχής (Cavanagh, Van Beck, Muir & Blackwood, 2002; Fossati et al., 2004; Martinez-Aran, et al., 2004).

Στην έρευνά τους ο Bearden και οι συνεργάτες του (2006), χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία CVLT-II, μελέτησαν την φύση της δυσλειτουργίας της δηλωτικής μνήμης και των δυσκολιών ανάκλησης και αποθήκευσης λεκτικών πληροφοριών, στην ΔΔ. Το δείγμα ήταν 45 ασθενείς με διπολική διαταραχή σε όλες τις φάσεις της (μανία, κατάθλιψη, σε ύφεση) και 38 υγιή άτομα. Τους ζητήθηκε να ανακαλέσουν την λίστα που τους παρουσιάστηκε, μετά από μια μικρή καθυστέρηση (βραχύχρονη ανάκληση) και μετά από μια μεγάλη καθυστέρηση (μακρόχρονη ανάκληση). Ακόμα, αξιολογήθηκε ο βαθμός που οι εξεταζόμενοι χρησιμοποίησαν σημασιολογικές στρατηγικές για να ανακαλέσουν πληροφορίες, καθώς οι λέξεις στην λίστα κατηγοριοποιούνταν σε 4 νοητές ομάδες. Αξιολογήθηκε επιπλέον η ψυχοκινητική ταχύτητα, η οποία βρέθηκε να μην έχει σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων, αποτέλεσμα που αποδεικνύει ότι οι διαφορές στην λεκτική μάθηση και μνήμη

αποδίδονται κυρίως σε διαφορές γνωστικής επεξεργασίας και όχι κινητικής επιβράδυνσης (Bearden et al., 2006).

Οι ασθενείς έμαθαν και μπόρεσαν να ανακαλέσουν (βραχύχρονη και μακρόχρονη ανάκληση) λιγότερες λέξεις από τους υγιείς συμμετέχοντες, κατά τη διάρκεια των 5 δοκιμών εκμάθησης (εικόνα 2). Επίσης, σε αντίθεση με την έρευνα των Martinez-Aran et al., (2004) στην έρευνα των Bearden et al., (2006) παρατηρήθηκαν περισσότερα λάθη στη δοκιμασία αναγνώρισης, ακόμα και από τους ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα, στους ασθενείς που λάμβαναν φαρμακοθεραπεία και στους υπόλοιπους ασθενείς, ούτε ανάμεσα στους ασθενείς και τους υγιείς συμμετέχοντες, όσον αφορά την στρατηγική που ακολούθησαν και τον αριθμό των λέξεων που διατηρήθηκαν, μεταξύ της βραχύχρονης και της μακρόχρονης ανάκλησης. Η απουσία της μείωσης των επιδόσεων μετά από μεγάλη καθυστέρηση, αποδεικνύει ότι οι διαφορές μεταξύ των ομάδων, στην μακρόχρονη ανάκληση, σχετίζονται με την φτωχή κωδικοποίηση, παρά στο γεγονός ότι οι ασθενείς ξεχνάνε γρήγορα (Bearden et al., 2006). Η χαμηλή επίδοση των ασθενών στην διαδικασία της αναγνώρισης, μας παρέχει ένα σημαντικό αποδεικτικό στοιχείο ότι η πρωταρχική επεξεργασία που χαρακτηρίζει την διαταραχή της μνήμης στην διπολική διαταραχή, είναι η δυσκολία της κωδικοποίησης και όχι τόσο της ανάκλησης της πληροφορίας (Bearden et al., 2006).



Εικόνα

2: Ο αριθμός των λέξεων που ανακάλεσαν οι συμμετέχοντες με διπολική διαταραχή και οι υγιείς, κατά την διάρκεια των trials στο CVLT-II, μετά από μεγάλη και μετά από μικρή καθυστέρηση (Bearden et al., 2006).

Τέλος, υπάρχει σημαντική διαφορά ανάμεσα στα φύλα, καθώς φαίνεται ότι οι γυναίκες ασθενείς έχουν καλύτερη επίδοση στις λεκτικές δοκιμασίες σε σχέση με τους άντρες ασθενείς (Sweeney, Kmiec & Kupfer, 2000; Bearden et al., 2006). Σημαντικά χαμηλή επίδοση παρατηρείται επιπλέον στους άντρες ασθενείς, σε

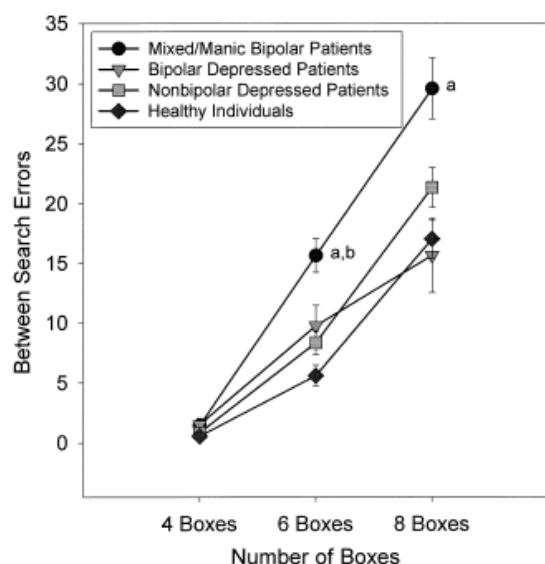
δοκιμασίες οπτικοχωρικής μνήμης (SRM), οπτικής μνήμης (DMS) και μνήμης επεισοδίων (PAL) (Sweeney, Kmiec & Kupfer, 2000). Συμπερασματικά, η δυσλειτουργία της δηλωτικής μνήμης, συνάδει με ελλείμματα στη μάθηση, αλλά δεν σχετίζεται με διαφορετικές στρατηγικές και είναι πιθανό να σχετίζεται με την υποκείμενη παθοφυσιολογία της ασθένειας (Bearden et al., 2006).

Για να διερευνηθεί καλύτερα η υπόθεση, αν ο αριθμός των επεισοδίων παίζει ρόλο στην μνημονική επίδοση των ασθενών, οι Fossati et al., (2004) χρησιμοποιώντας μια λεκτική δοκιμασία που αξιολογεί την επεισοδιακή μνήμη, υπό συνθήκες που ελέγχουν την γνωστική επεξεργασία κατά την κωδικοποίηση, συνέκριναν 23 ασθενείς με ένα μόνο καταθλιπτικό επεισόδιο, 28 ασθενείς με μείζον υποτροπιάζουσα κατάθλιψη, 18 ασθενείς με διπολική διαταραχή, με υποτροπιάζουσα κατάθλιψη και 88 υγιείς συμμετέχοντες. Το αποτέλεσμα της έρευνας, ήταν ότι οι ασθενείς που υπέφεραν από ένα μόνο επεισόδιο, δεν έδειξαν δυσλειτουργία στην λεκτική μνήμη, ενώ οι ασθενείς με μονοπολική και διπολική διαταραχή, είχαν στατιστικά σημαντική χαμηλή επίδοση στην ελεύθερη ανάκληση, αλλά δεν παρουσίασαν διαταραγμένη επίδοση στη δοκιμασία αναγνώρισης (Fossati et al., 2004). Εφόσον οι ασθενείς με υποτροπιάζουσα κατάθλιψη, ανέκτησαν λιγότερες λέξεις και από τους υγιείς συμμετέχοντες και από τους ασθενείς με ένα επεισόδιο, αποδεικνύεται ότι οι ασθενείς που βιώνουν πολλαπλά καταθλιπτικά επεισόδια είναι πιο ευάλωτοι στο να έχουν ελλείμματα στην λεκτική μνήμη (Fossati et al., 2004). Διαφορά στην επίδοση της δοκιμασίας, μεταξύ των ασθενών με μονοπολική διαταραχή και των ασθενών με διπολική διαταραχή δεν υπήρχε, επομένως ο διαγνωστικός υπότυπος δεν επηρεάζει το συμπέρασμα.

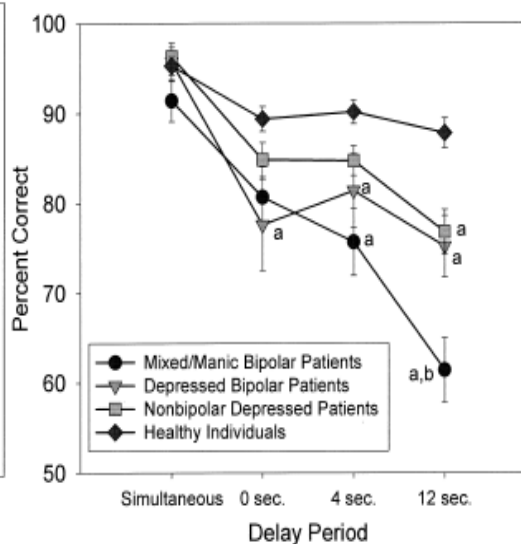
Σε μια μελέτη των Sweeney, Kmiec & Kupfer (2000), έγινε σύγκριση της γνωστικής λειτουργίας ασθενών με ΔΔ κατά τη διάρκεια της μεικτής/μανιακής φάσης και της καταθλιπτικής φάσης της διαταραχής, με ασθενείς με μονοπολική κατάθλιψη και υγιείς συμμετέχοντες, χρησιμοποιώντας τη νευροψυχολογική συστοιχία CANTAB. Η συστοιχία CANTAB έχει δοκιμασίες χωρικής μνήμης εργασίας και έχει ως πλεονέκτημα να διαχωρίζει τις συνιστώσες της μνημονικής διεργασίας με τις στρατηγικές συνιστώσες της μνήμης εργασίας (Sweeney, Kmiec, & Kupfer, 2000). Οι δοκιμασίες ευαίσθητες στην δυσλειτουργία του πρόσθιου ραβδωτού σώματος, είναι η δοκιμασία Spatial Working Memory Task (SWM) και η δοκιμασία Spatial Recognition Memory Task (SRM), οι οποίες αξιολογούν την ικανότητα να θυμάται

το άτομο την χωρική τοποθεσία ενός οπτικού ερεθίσματος. Δοκιμασίες ευαίσθητες στην δυσλειτουργία του κροταφικού και του βρεγματικού λοβού, είναι η δοκιμασία Simultaneous and Delayed Matching to Sample task (SDMS), η οποία αξιολογεί την ικανότητα να αναγνωρίζονται πολύπλοκα οπτικά σχέδια μετά από διαφορετικά χρονικά διαστήματα, η δοκιμασία Pattern Recognition Memory Task (PRM), που αξιολογεί την ικανότητα να αναγνωρίζονται αφηρημένα μοτίβα, η δοκιμασία Paired Associate Learning Task (PAL), η οποία απαιτεί από του εξεταζόμενους να μάθουν την τοποθεσία συγκεκριμένων οπτικών μοτίβων και η δοκιμασία Spatial Span Test (SST), η οποία εξετάζει την βραχύχρονη οπτική μνήμη, την ικανότητα να θυμάται ο εξεταζόμενος τη σειρά που παρουσιάστηκα οπτικά ερεθίσματα (Sweeney, Kmiec & Kupfer, 2000).

Βρέθηκαν (εικόνες 3 & 4), αρχικά για τις δοκιμασίες SWM και SRM, χαμηλότερη επίδοση και λιγότερη συνέπεια στη διατήρηση της στρατηγικής των ασθενών με ΔΔ στη φάση της μανίας, σε σχέση με τους υγιείς και τους μονοπολικούς συμμετέχοντες. Και στις τέσσερις δοκιμασίες, οι ασθενείς στην φάση της μανίας είχαν τις χαμηλότερες επιδόσεις, την λιγότερη ακρίβεια και την λιγότερη χωρική αντίληψη σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες.



Εικόνα 3 (από αριστερά): Αποτελέσματα στη δοκιμασία SWM, μεταξύ των ομάδων (Sweeney, Kmiec, & Kupfer, 2000).



Εικόνα 4: Αποτελέσματα στην δοκιμασία DMS, μεταξύ των ομάδων (Sweeney, Kmiec, & Kupfer, 2000).

Τα αποτελέσματα αυτά, υποδεικνύουν την έντονη δυσλειτουργία της μνήμης κατά τη διάρκεια της φάσης της μανίας, σε σχέση με τις άλλες ομάδες (Sweeney, Kmiec & Kupfer, 2000). Υπήρχαν ελλείμματα στην επεισοδιακή και τη χωρική μνήμη, γεγονός

που προτείνει υποδραστηριότητα του πρόσθιου ραβδωτού σώματος, του έσω κροταφικού λοβού και του οπίσθιου βρεγματικού φλοιού (Sweeney, Kmiec & Kupfer, 2000). Ελλείμματα στην επεισοδιακή μνήμη υπήρχαν επίσης στις ομάδες με τους ασθενείς με κατάθλιψη (διπολική και μονοπολική διαταραχή), οπότε συμπεραίνεται υπολειτουργία του έσω κροταφικού λοβού και κατά την διάρκεια καταθλιπτικών επεισοδίων (Sweeney, Kmiec & Kupfer, 2000). Τα ελλείμματα που παρουσιάστηκαν μόνο στους ασθενείς με μανία και όχι σε αυτούς με κατάθλιψη, είναι πιθανό να σχετίζονται κυρίως με την κατάσταση της ασθένειας κατά την διάρκεια της εξέτασης, παρά ότι είναι σταθερά νευροψυχολογικά ελλείμματα (Sweeney, Kmiec & Kupfer, 2000).

3.1.3. Νευροψυχολογικά ελλείμματα στην μνήμη, σε ασθενείς με διπολική διαταραχή που τείνουν προς την ύφεση.

Οι περισσότερες έρευνες αναφέρουν ότι η μνημονική ικανότητα των ασθενών που τείνουν προς την ύφεση παραμένει διαταραγμένη (Van Gorp, Altshuler, Theberge & Mintz, 1999; Cavanagh et al., 2002; Martinez-Aran et al., 2004; Townsend et al., 2010). Πιο αναλυτικά οι Martinez-Aran et al., (2004), εξέτασαν ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση (euthymics), σε δοκιμασίες λεκτικής μνήμης και μάθησης, λαμβάνοντας επίσης υπόψη τους, τα κλινικά δεδομένα που είχαν σχέση με την νευροψυχολογική τους επίδοση. Εξέτασαν 40 ασθενείς και 30 υγιή άτομα στις δοκιμασίες CVLT και RAVLT, και οι ασθενείς σε ύφεση είχαν στατιστικά σημαντική χαμηλότερη επίδοση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η ομάδα ασθενών, διατήρησε στη μνήμη λιγότερες λέξεις και είχε μεγαλύτερη δυσκολία να τις ανακαλέσει, είτε μετά από βραχύχρονη, είτε μετά από μακρόχρονη ανάκληση (Martinez-Aran et al., 2004). Ελλείμματα παρουσιάστηκαν και στην δοκιμασία αναγνώρισης που ακολούθησε. Τα αποτελέσματα αυτά, προτείνουν ότι η κωδικοποίηση ή η παγίωση της πληροφορίας παραμένουν διαταραγμένες ακόμα και μετά τον έλεγχο των επεισοδίων, οπότε η δυσλειτουργία της λεκτικής μνήμης μπορεί να θεωρηθεί ως χαρακτηριστικό έλλειμμα της διπολικής διαταραχής (Martinez-Aran et al., 2004). Η άποψη αυτή υποστηρίζεται και από μια έρευνα, στην οποία βρέθηκε αργή λεκτική ανάκληση ακόμα και σε υγιή άτομα που είναι συγγενείς πρώτου βαθμού, ασθενών με διπολική διαταραχή (Keri et al., 2001). Επομένως η δυσλειτουργία αυτή είναι πιθανόν να υπάρχει από την έναρξη της διαταραχής και να χειροτερεύει με την πορεία της (Martinez-Aran et al., 2004).

Οι Cavanagh et al. (2002), βρήκαν παρόμοια αποτελέσματα, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία CVLT, καθώς συνέκριναν ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση με υγιείς συμμετέχοντες. Η δυσλειτουργία της λεκτικής μνήμης και της μάθησης ήταν σημαντική, και παρουσιάστηκε αρνητική αλληλεπίδραση με τον αριθμό των μανιακών επεισοδίων (πίνακας 1). Επιπλέον, η παρουσία ψυχωσικών συμπτωμάτων σε προηγούμενα επεισόδια, είχε αρνητική επίδραση στην επίδοση των ασθενών σε δοκιμασίες λεκτικής μνήμης, ειδικά στην ελεύθερη ανάκληση, μετά από μεγάλη καθυστέρηση και η φτωχή ψυχοκοινωνική λειτουργία, παρουσίασε αρνητική επίδραση στην μνήμη εργασίας (Martinez-Aran et al., 2004). Τα αποτελέσματα των ερευνών έρχονται ωστόσο σε αντίθεση με την έρευνα των Malhi et al., (2007), οι οποίοι χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία RAVLT, ενώ αρχικά παρατήρησαν ελλείμματα στους ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση, ελέγχοντας μετά για συναφείς μεταβλητές τα ελλείμματα αυτά δεν φάνηκαν να είναι στατιστικά σημαντικά (Malhi et al., 2007).

Neuropsychological measure	Years of illness	No. of admissions	No. of manic episodes	No. of depressed episodes
CVLT trial I	-0.1 (P=0.7)	0.2 (P=0.4)	-0.1 (P=0.8)	0.3 (P=0.3)
CVLT trials I-5	0.01 (P=0.9)	0.2 (P=0.4)	-0.4 (P=0.2)	0.03 (P=0.9)
Delayed recall	-0.1 (P=0.6)	0.0 (P=1.0)	-0.3 (P=0.2)	0.2 (P=0.5)
Delayed recognition	-0.5 (P=0.03)*	-0.1 (P=0.5)	-0.6 (P=0.01)*	-0.1 (P=0.7)
Total recall (minus false positives)	-0.4 (P=0.1)	-0.1 (P=0.8)	-0.7 (P<0.001)*	-0.2 (P=0.4)

CVLT, California Verbal Learning Test.

Πίνακας 1: Συσχέτιση μεταξύ των νευροψυχολογικών επιδόσεων και την διάρκεια της ασθένειας, τον αριθμό των νοσηλειών, τον αριθμό των μανιακών επεισοδίων και τον αριθμό των καταθλιπτικών επεισοδίων. Στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση, ο αριθμός των μανιακών επεισοδίων (Cavanagh et al., 2002).

3.2. Νευροψυχολογικά ελλείμματα στην προσοχή, στην διπολική διαταραχή

3.2.1. Δυσλειτουργίες στις δομές του εγκεφάλου που σχετίζονται με ελλείμματα στην προσοχή, στη διπολική διαταραχή

Στην έρευνά τους, ο Sax και οι συνεργάτες του (1999), εξέτασαν την σχέση που έχει η επίδοση σε μία δοκιμασία παρατεταμένης προσοχής και ο όγκος των μετωπιαίων υποφλοιικών περιοχών στη ΔΔ. Συνέκριναν 17 ασθενείς με διπολική διαταραχή, οι οποίοι σύμφωνα με την κλίμακα Young Mania Rating Scale (YMRS), αξιολογήθηκαν ως ασθενείς που βρίσκονται σε κατάσταση μανίας, με 12 υγιείς συμμετέχοντες. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι ασθενείς παρουσίασαν στατιστικά σημαντική χαμηλότερη επίδοση, σε σχέση με τους υγιείς στη δοκιμασία, χωρίς όμως να διαφαίνεται καμία διαφορά στο συνολικό όγκο του εγκεφάλου. Ωστόσο, οι ασθενείς παρουσίασαν μικρότερο όγκο σε προμετωπιαίες υποφλοιικές περιοχές, στον προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο, που συσχετίστηκαν με την χαμηλή επίδοση τους στη δοκιμασία (Sax et al., 1999). Ο όγκος του κερκοφόρου πυρήνα και ο όγκος του θαλάμου, δεν επέδειξαν σημαντική σχέση με την επίδοση των ασθενών, ούτε σημαντική διαφορά με τους υγιείς συμμετέχοντες (Sax et al., 1999).

Variable	Patients		Comparison Subjects	
	N	%	N	%
Female	7	41	4	33
African American	4	24	4	33
History of substance abuse	7	41	3	25
	Mean	SD	Mean	SD
Age (years)	27	6	27	5
Education (years)	13	2	13	2
Total score on Young Mania Rating Scale	19	8	—	—
Continuous Performance Test sensitivity ^a	0.87	0.09	0.93	0.07
Brain volumes ^b (cm ³)				
Whole brain	1142.6	99.6	1141.6	89.6
Prefrontal cortex ^c	127.5	12.3	140.8	21.8
Caudate	9.0	1.4	9.4	0.9
Thalamus	12.5	1.4	12.6	1.0
Hippocampus	8.2	1.3	8.2	0.6

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά, επίδοση στο CPT και όγκοι των εγκεφαλικών δομών, σε ασθενείς στη φάση μανίας και υγιών απόμων (Sax et al., 1999)

Τα αποτελέσματα αυτά (πίνακας 2), υποδεικνύουν ότι οι δομικές αλλαγές στα μετωπιαία κυκλώματα, κυρίως στον όγκο του προμετωπιαίου φλοιού και στον ιππόκαμπο, σχετίζονται με την μειωμένη λειτουργία της προσοχής σε ασθενείς με ΔΔ, που βρίσκονται σε οξεία φάση μανίας (Sax et al., 1999). Όπως προτείνουν ο Sax και οι συνεργάτες του (Sax et al., 1999) είναι πιθανό, να υπάρχουν παθοφυσιολογικές ανωμαλίες στα νευροανατομικά αυτά κυκλώματα, οι οποίες να αποτελούν τη βάση για την έκφραση των συμπτωμάτων και σχετικών δυσλειτουργιών της προσοχής, στην ΔΔ.

Πίσω από το πρόσθιο μεταιχμιακό σύστημα, το οποίο ευθύνεται για την ρύθμιση της συναισθηματικής-κοινωνικής συμπεριφοράς, το πρόσθιο προσαγωγίο, ενώνει τον κοιλιακό πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό με περιοχές γνωστικού ελέγχου του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού, που απαιτούνται για την λειτουργία της παρατεταμένης προσοχής (Yamasaki, LaBar & McCathy, 2002). Επομένως, δυσλειτουργία στο μεταιχμιακό σύστημα μπορεί να οδηγήσει σε ελλείμματα στην προσοχή (Fleck et al., 2012). Οι περιοχές αυτές παρακολουθούν και ρυθμίζουν τη συμπεριφορά, ώστε να διατηρείται η συναισθηματική και η γνωστική ομοιόσταση (Ongur & Price, 2002). Απεικονιστικές έρευνες του εγκεφάλου, χρησιμοποιώντας λειτουργική μαγνητική τομογραφία και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, έδειξαν ότι ανωμαλίες σε τμήματα του πρόσθιου μεταιχμιακού συστήματος και των σχετικών δομών μπορεί να προκαλέσουν ελλείμματα στην προσοχή, στην ΔΔ (Strakowski et al., 2004; 2005). Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της μανίας έχουν παρατηρηθεί μεταβολές σε περιοχές που σχετίζονται με την προσοχή, όπως στον προμετωπιαίο φλοιό και στην αμυγδαλή, αλλά και υποδραστηριότητα του κοιλιακού πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (Fleck et al., 2012). Αντίθετα στην φάση της διαταραχής που οι ασθενείς τείνουν προς την ύφεση, η δραστηριότητα του κοιλιακού πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού φαίνεται να ενισχύεται (Strakowski et al., 2004).

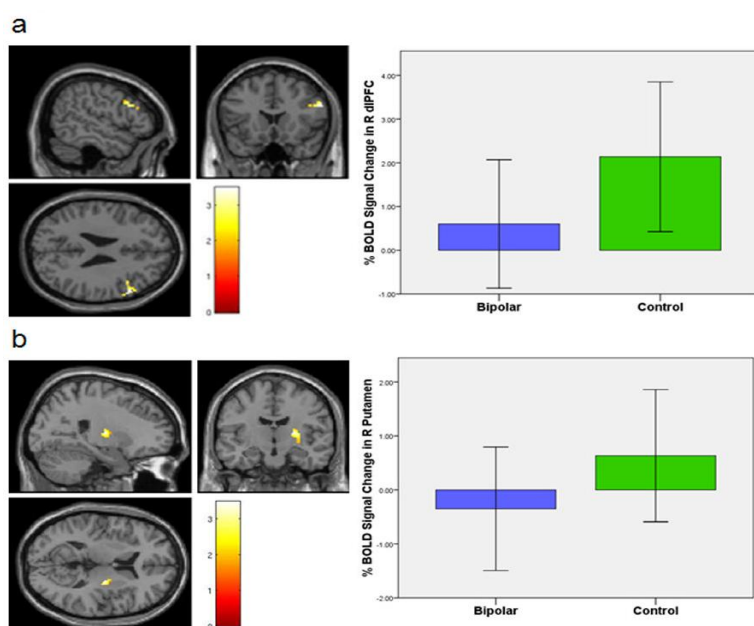
Σε μία έρευνα (Fleck, et al., 2012) κατά την οποία χορηγήθηκε η δοκιμασία Continuous Performance Test-Identical Pairs (CPT-IP), και έγινε λειτουργική μαγνητική τομογραφία, έγινε σύγκριση 61 ασθενών με ΔΔ, που ήταν σε τρέχων μανιακό ή μεικτό επεισόδιο με 37 υγιείς συμμετέχοντες. Αξιολογήθηκε η δραστηριότητα του εγκεφάλου σε κατάσταση εγρήγορσης 15 λεπτών, και η ομάδα των ασθενών επέδειξε μείωση στην ευαισθησία της δοκιμασίας, με την πάροδο του χρόνου, η οποία κρίθηκε περισσότερο απότομη σε σχέση με την υγιή ομάδα. Παρουσιάστηκε σταδιακή αύξηση ελλειμμάτων στους ασθενείς με διπολική διαταραχή, παρά την σχετικά καλή επίδοσή τους (Fleck et al., 2012). Όσον αφορά στην ενεργοποίηση των δομών του εγκεφάλου, και οι δυο ομάδες ενεργοποίησαν τον προμετωπιαίο φλοιό, καθώς επίσης παρατηρήθηκε υπερδραστηριότητα του ραχιαίου πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (συγκεκριμένα της κατώτερης (IFG) και της ανώτερης (SFG) μετωπιαίας έλικας) στην πρώτη περίοδο της εγρήγορσης (Fleck et al., 2012). Ενώ στους υγιείς συμμετέχοντες, συνεχίστηκε η υπερδραστηριότητα αυτή, στις περιόδους εγρήγορσης 2 και 3, στην ομάδα των ασθενών δεν υπήρξε

ενεργοποίηση παρόμοια με αυτή στην αρχική περίοδο, καθώς η δραστηριότητα μειώθηκε ταχύτατα στα επόμενα πέντε λεπτά (Fleck et al., 2012).

Σχετικά με την πρόβλεψη των ερευνητών, ότι οι ασθενείς θα παρουσιάσουν υπερδραστηριότητα στις δομές του εγκεφάλου που επεξεργάζονται το συναίσθημα, βρέθηκε υψηλή ενεργοποίηση αμφίπλευρα στην αμυγδαλή, σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες. Στην ομάδα ελέγχου βρέθηκε μειωμένη ενεργοποίηση της αμυγδαλής, προτείνοντας έτσι ότι οι διπολικοί ασθενείς παρουσιάζουν δυσλειτουργικά αυξημένη συναισθηματική δραστηριότητα στο πρόσθιο μεταιχμιακό σύστημα (Fleck et al., 2012). Εξαιτίας της αυξημένης συναισθηματικής φόρτισης, λόγω της υπερδραστηριότητας της αμυγδαλής, οι ασθενείς παρουσίασαν μικρότερο έλεγχο στην προσοχή τους. Ακόμα, η δραστηριοποίηση σε περιοχές του κοιλιακού πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού διέφερε ανάμεσα στις ομάδες με το πέρασμα της ώρας, καθώς στους ασθενείς σημειωνόταν σταδιακή μείωση (Fleck et al., 2012). Στην ομάδα της ΔΔ, υπήρξαν μειώσεις της δραστηριότητας των υποφλοιικών δομών, όσο εξασθενούσε η προσοχή, ενώ οι υγιείς συμμετέχοντες παρουσίαζαν μια πιο σταθερή δραστηριότητα, ως αντισταθμιστικό μηχανισμό για να διατηρήσουν την προσοχή (Fleck et al., 2012). Όσο υπάρχει απουσία αύξησης της δραστηριότητας του κοιλιακού πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού, δεν ρυθμίζεται το συναίσθημα από την αμυγδαλή, με αποτέλεσμα να γίνεται δυσλειτουργική η επεξεργασία της προσοχής (Fleck et al., 2012).

Ο Mullin και οι συνεργάτες του (2012) χρησιμοποίησαν στην έρευνά τους το EFN-BACK task, το οποίο είναι μια παραλλαγμένη μορφή του N-back Working Memory Task. Η δοκιμασία αυτή περιλαμβάνει το πρωτότυπο N-back, με την διαφορά ότι υπάρχουν επιπλέον τετράγωνα, στα οποία υπάρχει ένα γράμμα που πλαισιώνεται από δυο ίδιες εικόνες προσώπου, το οποίο είναι συναισθηματικά φορτισμένο με ουδέτερες, φοβισμένες ή χαρούμενες εκφράσεις (Mullin, et al., 2012). Οι συμμετέχοντες πρέπει να απαντήσουν στο στόχο-γράμμα αγνοώντας τα πρόσωπα που εν δυνάμει θα διασπάσουν την προσοχή τους. Συνέκριναν 22 ασθενείς με ΔΔ με 19 υγιή άτομα, ως προς τη νευρωνική δραστηριότητα των περιοχών που είναι υπεύθυνες για τον έλεγχο της προσοχής και της επεξεργασίας του συναισθήματος, χρησιμοποιώντας λειτουργική μαγνητική τομογραφία. Τα αποτελέσματα για την δοκιμασία 2-back χωρίς κανένα περισπασμό και 0-back χωρίς κανένα περισπασμό,

έδειξαν μειωμένη δραστηριότητα στο δεξιό ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο, στο δεξιό ραχιαίο φλοιό του προσαγωγίου, αμφίπλευρα στον κατώτερο βρεγματικό λοβό και στο δεξί κέλυφος στους ασθενείς (εικόνα 5), επιβεβαιώνοντας την αρχική υπόθεση των ερευνητών. Το δεύτερο εύρημα, όσον αφορά στον έλεγχο της προσοχής με συναισθηματικούς περισπασμούς, ήταν ότι στη δοκιμασία 2-back με φοβισμένα πρόσωπα, σε σύγκριση με τη δοκιμασία με ουδέτερα πρόσωπα, οι ασθενείς με διπολική διαταραχή εμφάνισαν υπερδραστηριότητα, στον αριστερό ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, αμφίπλευρα στον κατώτερο βρεγματικό λοβό, στη δεξιά αμυγδαλή και στο δεξί κέλυφος, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες (Mullin et al., 2012). Ακόμα, πιο συγκεκριμένα η δραστηριότητα του βρεγματικού λοβού σε αυτό το μέρος της δοκιμασίας, σχετίστηκε αρνητικά με την ηλικία έναρξης της διαταραχής. Το εύρημα για την μειωμένη δραστηριότητα των πρόσθιων-βρεγματικών-προσαγωγίου περιοχών, στην δοκιμασία ελέγχου προσοχής χωρίς περισπασμούς, στην ομάδα των ασθενών συμφωνεί με άλλες έρευνες που χρησιμοποίησαν διαφορετικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες (Blumberg et al., 2003; Monks et al., 2004; Strakowski et al., 2005; Kronhaus et al., 2006).



Εικόνα 5: Στατιστικά σημαντική μείωση στην δραστηριότητα σε ασθενείς με Δ.Δ. σε σχέση με υγιείς, κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, χωρίς περισπασμούς στο (a) δεξί ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, (b) στο δεξί κέλυφος (Mullin, et al., 2012).

Το Stroop Colour Naming Task, χρησιμοποιείται συχνά για να αξιολογηθεί η επιλεκτική προσοχή. Υπάρχουν ευρήματα σύμφωνα με τα οποία οι ασθενείς με ΔΔ

στην οξεία φάση της ασθένειας, έχουν μειωμένη επίδοση στη δοκιμασία αυτή (Clark, Iversen & Goodwin, 2001; Blumberg et al., 2003; Kronhaus et al., 2006). Η επίδοση στη δοκιμασία Stroop task, σχετίζεται με αυξημένη προσήλωση και κάποιες απεικονίσεις δείχνουν ότι κατά τη διάρκεια τις δοκιμασίας σε υγιείς συμμετέχοντες, ενεργοποιούνται περιοχές που σχετίζονται με την προσοχή, όπως οι ραχιαίες περιοχές της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου (Bush, Luu & Posner, 2000), ο ραχιαίος πλάγιος και ο κοιλιακός πλάγιος προμετωπιαίος φλοιός (Kronhaus et al., 2006).

Νευροαπεικονιστικές έρευνες, σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, έδειξαν διαταραχές του όγκου σε περιοχές σημαντικές για την επίδοση σε δοκιμασίες απαιτούν εκτίμηση της επιλεκτικής προσοχής, όπως ευρείες μειώσεις του όγκου ιδιαίτερα του προμετωπιαίου φλοιού και της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου (Kronhaus et al., 2006) αλλά και δυσλειτουργίες σε παρόμοιες περιοχές, συμπεριλαμβανομένων των ανώτερων, μέσων και κατώτερων περιοχών του PFC (Sax, Strakowski, Zimmerman, DelBello, Keck & Hawkins, 1999).

Σε έρευνα που συνέκρινε 10 ασθενείς με ΔΔ που βρίσκονταν σε ύφεση, με υγιείς συμμετέχοντες, χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία Stroop, εξέτασε την υπόθεση, οι ασθενείς να έχουν αυξημένο ποσοστό σφάλματος και χρόνο αντίδρασης στη δοκιμασία, αλλά και διαταραγμένη νευρωνική απόκριση στον προμετωπιαίο φλοιό (Kronhaus et al., 2006). Τα ευρήματα κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας έδειξαν μια τάση για μειωμένη δραστηριότητα στον αριστερό κοιλιακό πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό και σημαντική απενεργοποίηση του κογχομετωπιαίου φλοιού, η οποία συσχετίστηκε αρνητικά με τα επίπεδα της κατάθλιψης, στην ομάδα των ασθενών (Kronhaus et al., 2006). Δεν σημειώθηκε καμία σημαντική επίδραση από τα ψυχοτρόπα φάρμακα που λάμβαναν οι ασθενείς σε αυτές τις νευρωνικές επιδράσεις. Είναι πιθανό ότι οι μειώσεις αυτές στους ασθενείς με ΔΔ, αντανακλούν μείωση στη ρύθμιση των νευρωνικών περιοχών που εμπλέκονται στον ανασταλτικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας. Προτείνεται επιπλέον, από τους Kronhaus et al. (2006), για να εξηγήσουν την μειωμένη δραστηριότητα κατά τη διάρκεια της επίδοσης των ασθενών στη δοκιμασία Stroop, ότι οι κοιλιακές προμετωπιαίες περιοχές των ασθενών είναι σχετικά πιο ενεργείς κατά τη διάρκεια μη απαιτητικών δοκιμασιών ελέγχου και για το λόγο αυτό παρουσιάζεται εντονότερη απενεργοποίηση κατά τη δοκιμασία.

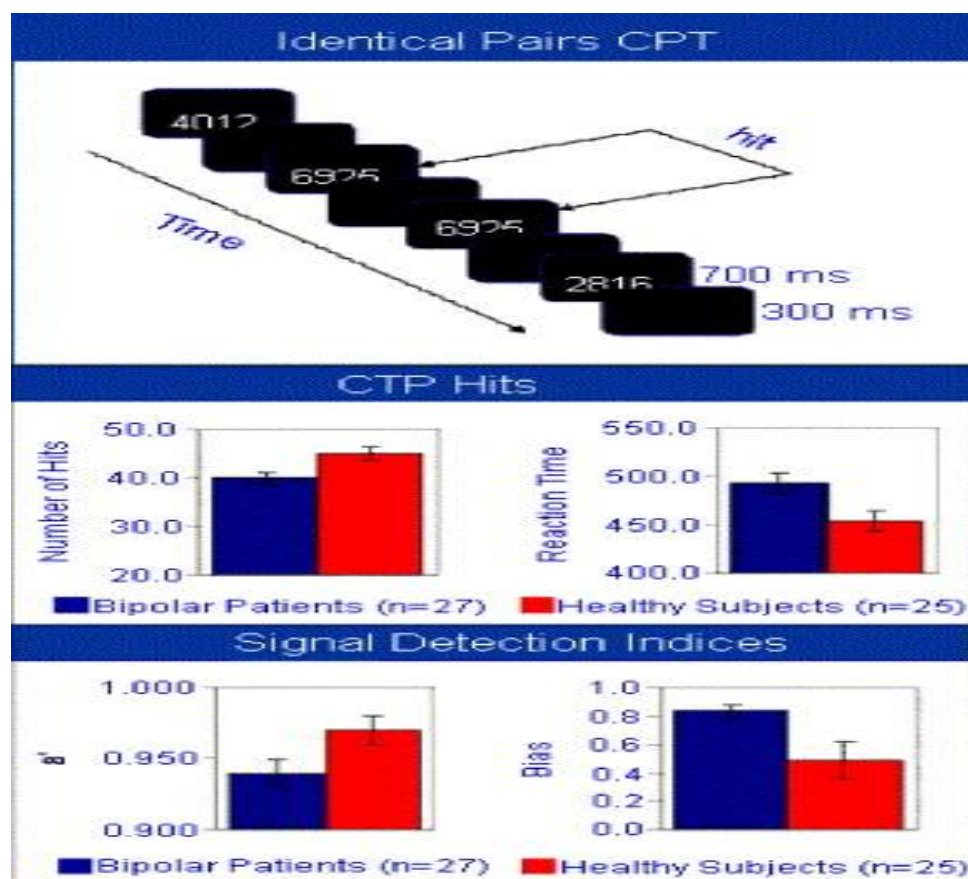
Τα ευρήματα αυτά είναι παρόμοια με την έρευνα των Blumberg et al. (2003), οι οποίοι αναφέρουν εξασθενημένη ενεργοποίηση του αριστερού κογχομετωπιαίου φλοιού και του κοιλιακού πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού σε όλες τις φάσεις της διαταραχής, κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας Stroop. Πιο αναλυτικά, οι οξείες φάσεις της διπολικής διαταραχής σχετίστηκαν με διαφορετική δραστηριότητα, σε περιοχές του ουριαίου κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού. Παρουσιάστηκε εξασθενημένη ενεργοποίηση στο δεξί ημισφαίριο του ουριαίου κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού, στην φάση της μανίας και αυξημένη ενεργοποίηση στο αριστερό ημισφαίριο του στην κατάθλιψη (Blumberg et al., 2003). Ακόμα αναφέρουν πως αν και οι δύο ομάδες επέδειξαν δραστηριότητα στο κοιλιακό τμήμα της έλικας του προσαγωγίου και στο ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, οι ασθενείς διέφεραν στην ενεργοποίηση μιας περιοχής του αριστερού κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού, η οποία δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στις ομάδες παρά μόνο ανάμεσα στους ασθενείς, γεγονός που υποδηλώνει μια χαρακτηριστική δυσλειτουργία (Blumberg, et al., 2003).

3.2.2. Νευροψυχολογικά ελλείμματα σε δοκιμασίες παρατεταμένης προσοχής, στην διπολική διαταραχή

Το Continuous Performance Test (CPT), εξετάζει την παρατεταμένη προσοχή και την εγρήγορση (vigilance) (Cornblatt et al., 1989; Fleck, Sax & Strakowski, 2001; Liu et al., 2002). Έρευνες που αξιολογούν ελλείμματα προσοχής σε ασθενείς με ΔΔ, δείχνουν σχέσεις μεταξύ της επίδοσης της δοκιμασίας και τη σοβαρότητα των μανιακών συμπτωμάτων (Sax et al., 1999; Sax & Strakowski, 2001; Liu et al., 2002), όπως επίσης και της διάρκειας νοσηλείας των ασθενών (Liu et al., 2002). Η έρευνα των Najt et al. (2005), στόχευε να χαρακτηρίσει τη φύση της δυσλειτουργίας της προσοχής σε ασθενείς με ΔΔ με ποίκιλα επίπεδα συμπτωματολογίας, χρησιμοποιώντας το CPT-IP. Εξετάστηκαν 27 ασθενείς με ΔΔ σε όλες τις φάσεις της διαταραχής (μανία, κατάθλιψη, κοντά στην ύφεση) και 25 υγιείς συμμετέχοντες και τα αποτελέσματα (εικόνα 6) έδειξαν ότι οι ασθενείς είχαν συνολικά χαμηλότερη επίδοση στη δοκιμασία, σε σύγκριση με τους υγιείς και ότι ο χρόνος αντίδρασής τους ήταν πιο αργός (Najt et al., 2005).

Ακόμα, η διάκριση του στόχου ήταν δυσλειτουργική στους ασθενείς και οι απαντήσεις που ήταν βασισμένες στην προκατάληψη (response bias) ήταν

περισσότερες, επιδεικνύοντας έτσι αυξημένο ποσοστό λάθους απαντήσεων (Najt et al., 2005). Στην έρευνα αυτή δεν υπήρξε αλληλεπίδραση μεταξύ των μετρήσεων της επίδοσης και της σοβαρότητας των συμπτωμάτων (Najt et al., 2005; Bora, Vahip & Akdeniz, 2006), ή της κατάχρησης αλκοόλ και αντιψυχωσικών, εύρημα που έρχεται σε αντίθεση με την έρευνα των Bora, Vahip & Akdeniz, (2006), με αποτέλεσμα τα δεδομένα αυτά να προτείνουν ότι η δυσλειτουργία της προσοχής ίσως είναι χαρακτηριστικό έλλειμμα της διπολικής διαταραχής (Najt et al., 2005).



Εικόνα 6: Οι ασθενείς με Δ.Δ. είχαν χαμηλότερη επίδοση σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες στο CPT: λιγότερα hits, πιο αργός χρόνος, φτωχότερη διάκριση, υψηλότερη προκατάληψη (Najt et al., 2005)

Ο στόχος των Bora, Vahip & Akdeniz (2006) στην έρευνά τους, ήταν να συγκρίνουν την επίδοση των ασθενών στη φάση της μανίας, με αυτούς που τείνουν προς την ύφεση, σε τρεις διαστάσεις της παρατεταμένης προσοχής (απροσεξία, παρορμητισμό, επαγρύπνηση) με τη δοκιμασία CPT-II. Ακόμα, διερεύνησαν την σχέση μεταξύ της ελλειμματικής προσοχής κατά τη διάρκεια της μανίας, με τις επιδράσεις των φαρμάκων και υπέθεσαν, ότι η επιδείνωση των χαρακτηριστικών δυσλειτουργιών που παρατηρούνται στην μανία, είναι πιθανό να εξηγείται κατά ένα μέρος από την

αρνητική επίδραση που έχει η θεραπεία που λαμβάνουν οι ασθενείς (Bora, Vahip & Akdeniz, 2006).

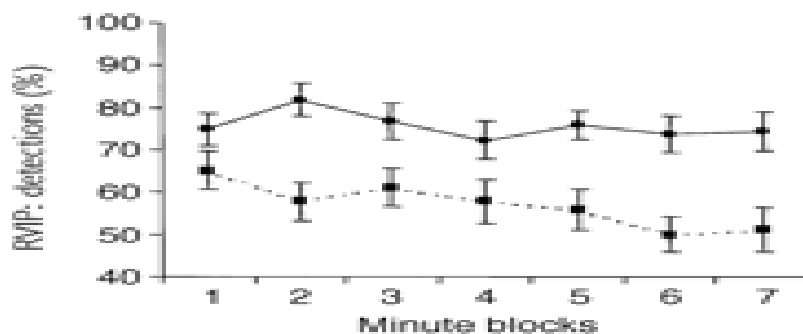
Τα αποτελέσματα έδειξαν υψηλή στατιστικά σημαντική διαφορά, μεταξύ των τριών ομάδων, καθώς οι ασθενείς με μανία είχαν τη χαμηλότερη απόδοση σε σχέση και με τους ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση και με την ομάδα ελέγχου σε όλα τα μέρη της δοκιμασίας. Οι ασθενείς που έτειναν προς την ύφεση είχαν δυσλειτουργική επίδοση σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες, σε 3 μετρήσεις της παρατεταμένης προσοχής: Omission error/ Hit reaction time SE/ Variability of SE, που είναι παράμετροι οι οποίοι επιδεικνύουν το βασικό στοιχείο της απροσεξίας που εξετάζει η δοκιμασία (Bora, Vahip & Akdeniz, 2006). Αποδεικνύεται έτσι, η σαφώς μειωμένη ευαισθησία στον εντοπισμό του στόχου, ακόμα και στις μη οξείες φάσεις της διαταραχής. Ακόμα, οι χρόνοι αντίδρασης τους διέφεραν σε σύγκριση με τους υγιείς, έτσι μαζί με τον εντοπισμό στόχου, φαίνεται να αντιπροσωπεύουν χαρακτηριστικά γνωρίσματα της διπολικής διαταραχής. Οι ασθενείς με μανία παρουσίασαν ελλείμματα και στις τρεις πτυχές της παρατεταμένης προσοχής (Bora, Vahip & Akdeniz, 2006).

Ένα ακόμα εύρημα της έρευνας αυτής, είναι η αύξηση λαθών εμμονής στους ασθενείς με μανία, τα οποία αντανakλούν την παρορμητικότητα και επισημαίνεται πως οι παρορμητικές τάσεις και τα ελλείμματα επαγρύπνησης είναι δυσλειτουργίες που σχετίζονται με την φάση στην οποία βρίσκεται ο ασθενής (Bora, Vahip & Akdeniz, 2006). Σε αντίθεση με τους ασθενείς που έτειναν προς την ύφεση, οι ασθενείς με μανία λάμβαναν δόσεις κατασταλτικών και αντιψυχωσικών φαρμάκων, γεγονός που μπορεί να ευθύνεται για τον αργό χρόνο αντίδρασης τους και το φτωχό εντοπισμό στόχων (Bora, Vahip & Akdeniz, 2006).

3.2.3. Ελλείμματα στην προσοχή σε ασθενείς με διπολική διαταραχή που τείνουν προς την ύφεση

Όπως έχει προαναφερθεί, ακόμα και στη φάση της ύφεσης, οι ασθενείς με ΔΔ παρουσιάζουν δυσλειτουργίες σε κάποιες εγκεφαλικές δομές καθώς και χαμηλότερη επίδοση, σε σχέση με τους υγιείς, σε διάφορες νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Η παρατεταμένη προσοχή, είναι το είδος της προσοχής που φαίνεται να επηρεάζεται ακόμα και χωρίς την ύπαρξη έντονων συμπτωμάτων της διαταραχής. Στην έρευνα τους οι Clark, Iversen & Goodwin (2002) εξέτασαν τις νευροψυχολογικές λειτουργίες

30 ασθενών με διπολική διαταραχή που τείνουν προς την ύφεση, και τους συνέκριναν με 30 υγιείς συμμετέχοντες. Χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία RVIP, στην οποία οι ασθενείς με ύφεση παρουσίασαν βλάβη στον εντοπισμό στόχου και μειωμένη ψυχοκινητική ταχύτητα, χωρίς όμως να υπάρχει υψηλό ποσοστό απάντησης από προκατάληψη. Στις δοκιμασίες παρατεταμένης προσοχής, είναι σύνηθες να υπάρχει μειωμένη επίδοση με το πέρασμα του χρόνου και αυτή η φθίνουσα πορεία στην εγρήγορση, μπορεί να είναι ξεχωριστή από την συνολική ακρίβεια των απαντήσεων κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας (Clark, Iversen & Goodwin, 2002). Μετά από περαιτέρω ανάλυση, φάνηκε ότι ασθενείς έδειξαν πιο έντονη μείωση στην εγρήγορση σε σχέση με τους υγιείς, στη δοκιμασία που κράτησε για 7 λεπτά (εικόνα 7). Προτείνεται επίσης από την έρευνα αυτή, ότι η δυσλειτουργική παρατεταμένη προσοχή, μπορεί να είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της διπολικής διαταραχής, καθώς εμφανίζεται και χωρίς την ύπαρξη συμπτωμάτων.



Εικόνα 7: Επίδοση των ασθενών που τείνουν προς την ύφεση και των υγιών συμμετεχόντων στο RVIP (Clark, Iversen & Goodwin, 2002).

Η έρευνα των Harmer, Clark, Grayson & Goodwin (2002) διευκρίνισε πότε το έλλειμμα της εγρήγορσης στους ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση, είναι επίσης εμφανές και σε δοκιμασίες που δεν εμπλέκεται καθόλου η μνήμη εργασίας. Συνέκριναν 19 ασθενείς με 19 υγιείς και χρησιμοποίησαν μια δοκιμασία εγρήγορσης, στην οποία δεν συμμετείχε καθόλου η μνήμη εργασίας (WM-task) και μια δοκιμασία που συμμετείχε (WM+task). Οι ασθενείς είχαν χειρότερη επίδοση στη δοκιμασία WM-task σε σχέση με τους υγιείς, καθώς είχαν λιγότερες σωστές απαντήσεις ενώ στην δοκιμασία WM+task δεν υπήρξε καμία στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες (Harmer, Clark, Grayson & Goodwin, 2002). Τα ευρήματα αυτά,

υποδεικνύουν ότι το έλλειμμα στην προσοχή, όσον αφορά την εγρήγορση, παραμένει ακόμα και αν εξετάζεται χωρίς την επίδραση της μνήμης εργασίας. Μαζί με προηγούμενα ευρήματα, επιβεβαιώνεται ότι το έλλειμμα στην παρατεταμένη προσοχή είναι δυνατόν να είναι ένα πυρηνικό χαρακτηριστικό της διπολικής διαταραχής. Επίσης, είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η χαμηλή επίδοση στη δοκιμασία στους ασθενείς, παρέμεινε σημαντική είτε οι ασθενείς είχαν λάβει θεραπεία με λίθιο, είτε όχι.

Η ίδια δοκιμασία χρησιμοποιήθηκε και στην έρευνα των Clark, Kempton, Scarna, Grasby & Goodwin (2005) για να συγκρίνουν την επίδοση στην παρατεταμένη προσοχή, 15 ασθενών που τείνουν προς την ύφεση (euthymic) με 15 υγιείς στο πρώτο μέρος και στο δεύτερο μέρος για να συγκρίνουν 27 πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με ΔΔ με 15 καταθλιπτικούς ασθενείς που βρίσκονταν σε ύφεση και 46 υγιή άτομα. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με προηγούμενες έρευνες, καθώς οι ασθενείς που έτειναν προς την ύφεση είχαν μειωμένη ευαισθησία στον εντοπισμό του στόχου και καθυστερημένη ανταπόκριση, χωρίς να σχετίζονται τα αποτελέσματα με τις βαθμολογίες τους στις κλίμακες κατάθλιψης και μανίας (Clark, Kempton, Scarna, Grasby & Goodwin, 2005). Στο δεύτερο μέρος δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις τρεις ομάδες, όσον αφορά στην ευαισθησία στον εντοπισμό του στόχου και του χρόνου ανταπόκρισης, ούτε διαφορετική επίδοση ανάμεσα στους συγγενείς με τους ασθενείς σε ύφεση (Clark, Kempton, Scarna, Grasby & Goodwin, 2005). Τα ευρήματα συμφωνούν με την άποψη ότι εφόσον δεν υπήρξαν ελλείμματα στους ασθενείς σε ύφεση και στους συγγενείς, πιθανόν η δυσλειτουργική προσοχή να είναι συνέπεια της ασθένειας που στη συνέχεια αποκαθίσταται (Clark, Kempton, Scarna, Grasby & Goodwin, 2005).

3.3. Νευροψυχολογικά ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες, στην διπολική διαταραχή

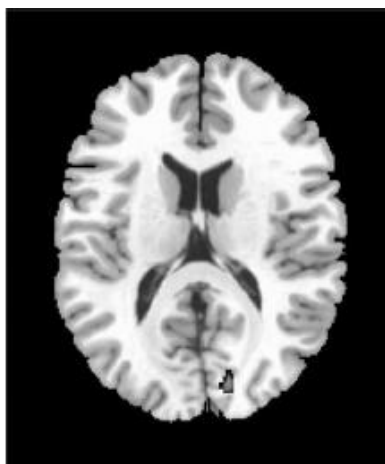
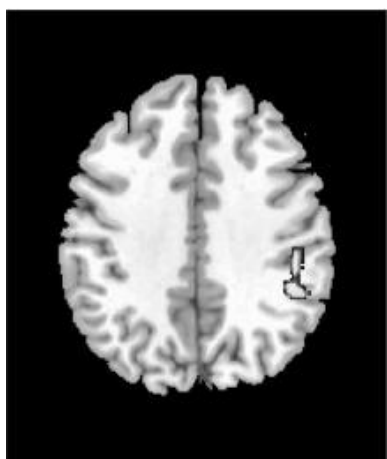
3.3.1. Δυσλειτουργίες στις δομές του εγκεφάλου που σχετίζονται με ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες, στη διπολική διαταραχή

Δεδομένα από νευροψυχολογικές μελέτες, υποδεικνύουν εκτεταμένη δυσλειτουργία στις εκτελεστικές λειτουργίες κατά τη διάρκεια της φάσης μανίας και δομικές ή λειτουργικές αλλαγές, σε κάποιες περιοχές του εγκεφάλου. Σύμφωνα με λειτουργικές μαγνητικές απεικονίσεις, η χαμηλή επίδοση των ασθενών στη φάση της μανίας σε

δοκιμασίες λήψης απόφασης συσχετίστηκε με απορρύθμιση του μεσαίου και κοιλιακού προμετωπιαίου συστήματος, ενώ η χαμηλή επίδοση σε δοκιμασίες που απαιτούν την καταστολή παρορμητικών απαντήσεων, συσχετίστηκε με μειωμένη δραστηριότητα του δεξιού πλάγιου κογχομετωπιαίου φλοιού (Clark & Sahakian, 2008). Επιπλέον, παρατηρείται μειωμένη δραστηριότητα στον φλοιό του πρόσθιου προσαγωγίου σε ασθενείς σε ύφεση, κατά την εκτέλεση δοκιμασιών εκτελεστικού ελέγχου (Monks et al., 2004; Kronhaus et al., 2006), όπως επίσης και απενεργοποίηση του κογχομετωπιαίου προμετωπιαίου φλοιού, κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας Stroop (Blumberg et al., 2003; Kronhaus et al., 2006). Έρευνες με δομικές μαγνητικές απεικονίσεις έδειξαν αλλαγές στο όγκο του εγκεφάλου σε ασθενείς με ΔΔ, κυρίως σε συγκεκριμένες περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού και του φλοιού του πρόσθιου προσαγωγίου (Frangou et al., 2002).

Πιο συγκεκριμένα, στην έρευνα των Haldane, Cunningham, Androutsos & Frangou (2008), εξετάστηκε η σχέση μεταξύ της εγκεφαλικής δομής και των ελλειμμάτων στον ανασταλτικό έλεγχο σε ασθενείς με ΔΔ που βρίσκονταν σε ύφεση. Χορηγήθηκαν οι δοκιμασίες Stroop Colour Word Task (SCWT), και Hayling Sentence Completion test (HSCT), οι οποίες εκτιμούν την ευκολία αναστολής μαθημένων αντιδράσεων (Haldane, Cunningham, Androutsos & Frangou, 2008). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς, σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες, είχαν μειωμένη πυκνότητα φαίας ουσίας στον κογχομετωπιαίο φλοιό, στην κατώτερη πρόσθια έλικα, στο σφηνοειδές λοβίο, στο θάλαμο, στην αριστερή νησίδα, στον ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, στη δεξιά ατρακτοειδή έλικα και στον κατώτερο βρεγματικό λοβό (Haldane, Cunningham, Androutsos & Frangou, 2008).

Ακόμα, στους ασθενείς με ΔΔ, οι δομές του εγκεφάλου που έδειξαν στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την επίδοση στη δοκιμασία SCWT, ήταν ο δεξιός κατώτερος βρεγματικός λοβός χωρίς να παρατηρείται όμως καμία αλλαγή στην έλικα του προσαγωγίου (εικόνα 8) (Haldane, Cunningham, Androutsos & Frangou, 2008). Η επίδοση στη δοκιμασία HSCT, είχε σημαντική αρνητική συσχέτιση με τον όγκο της φαίας ουσίας του δεξιού σφηνοειδούς λοβίου, χωρίς να παρουσιάζεται όμως καμία αλληλεπίδραση με τον όγκο της φαίας ουσίας σε κάποια προμετωπιαία περιοχή (εικόνα 9) (Haldane, Cunningham, Androutsos & Frangou, 2008).



Εικόνα

8(από αριστερά): Ασθενείς με Δ.Δ παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της επίδοσης στη δοκιμασία SCWT και τον όγκο στον δεξιό πρόσθιο βρεγματικό λοβό. Εικόνα 9: Ασθενείς με Δ.Δ παρουσιάζουν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της επίδοσης στη δοκιμασία HSCT και τον όγκο του δεξιού σφηνοειδές λοβίου (Haldane, Cunningham, Androutsos & Frangou, 2008).

Η δυσλειτουργική ικανότητα λήψης αποφάσεων είναι ένα επιπλέον έλλειμμα, στους ασθενείς με ΔΔ ιδιαίτερα στη φάση της μανίας, το οποίο συσχετίζεται και με κάποιες ανάλογες αλλαγές στις δομές του εγκεφάλου. Ο στόχος των Rubinsztein και των συνεργατών του (2001) ήταν να αξιολογήσουν την δραστηριότητα περιοχών του προμετωπιαίου φλοιού και του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου, χρησιμοποιώντας PET απεικονίσεις και χορηγώντας παράλληλα μια δοκιμασία λήψης απόφασης. Χρησιμοποιήθηκε σχετικά μικρό δείγμα, 6 ασθενείς στη φάση της μανίας, 10 άτομα ως ομάδα ελέγχου και 6 ασθενείς με μείζων κατάθλιψη. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες, εκτός από το χρόνο σκέψης των ασθενών με μανία, ο οποίος διέφερε με τις άλλες ομάδες, οι οποίες επιβράδυναν τις κινήσεις τους όταν υπήρχε μεγαλύτερο ρίσκο για την επιλογή τους, ενώ οι ασθενείς με μανία όχι (Rubinsztein et al., 2001). Αυτή η απουσία της αλλαγής των ασθενών με μανία στον χρόνο αντίδρασης, προτείνεται ότι αντιπροσωπεύει ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της μανίας, σχετίζεται παρορμητικότητα (Rubinsztein et al., 2001).

Όσον αφορά τις απεικονίσεις του εγκεφάλου, η ομάδα ελέγχου κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας ενεργοποίησε τη δεξιά έσω πρόσθια έλικα, τον ανώτερο βρεγματικό λοβό και την παρεγκεφαλίδα, αλλά παρατηρήθηκε απενεργοποίηση του ραμφοειδούς πρόσθιου προσαγωγίου, της ανώτερης κροταφικής και της έσω κροταφικής έλικας (Rubinsztein et al., 2001). Στην ομάδα των ασθενών με μανία, υπήρξε σημαντική δραστηριότητα στη δεξιά έσω πρόσθια έλικα, στο ραχιαίο πρόσθιο προσαγωγίο και

στην παρεγκεφαλίδα, ενώ απενεργοποίηση παρουσιάστηκε στην αριστερή ανώτερη πρόσθια έλικα και στην κατώτερη και ανώτερη κροταφική έλικα (Rubinsztein et al., 2001). Μια σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών με μανία και την ομάδα ελέγχου, εντοπίστηκε στον κοιλιακό εσω προμετωπιαίο φλοιό και συγκεκριμένα στην ανώτερη πρόσθια έλικα, η οποία παρουσίαζε μειωμένη ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας στους ασθενείς (Rubinsztein et al., 2001). Εξίσου σημαντική διαφορά ήταν και η αυξημένη δραστηριότητα της κατώτερης πρόσθιας έλικας, η οποία ενώ παρατηρήθηκε στα υγιή άτομα δεν παρουσιάστηκε στους ασθενείς με ΔΔ. Τέλος, καταγράφηκε αυξημένη δραστηριότητα στον εγκέφαλο των ασθενών, και συγκεκριμένα στο ραχιαίο πρόσθιο προσαγωγίο, όχι όμως και στα υγιή άτομα (Rubinsztein et al., 2001).

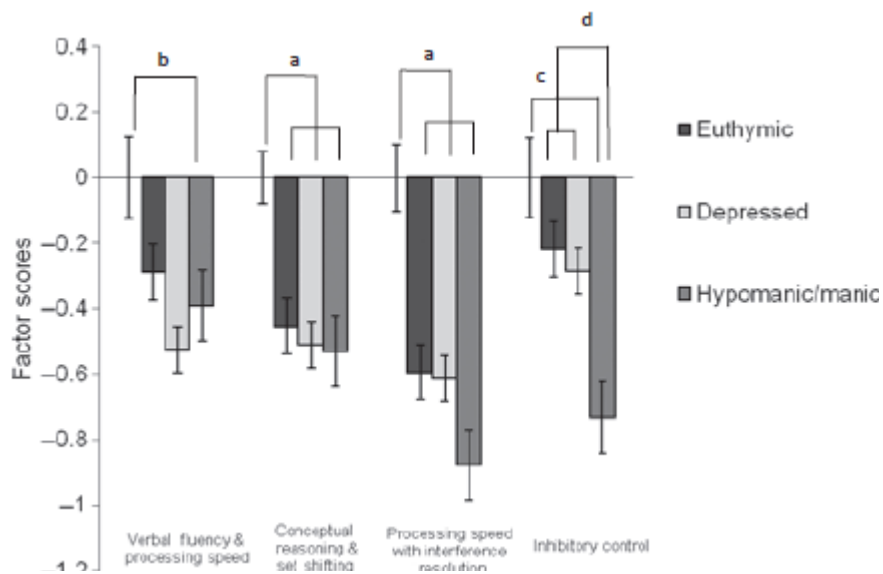
Η αυξημένη δραστηριότητα στο ραχιαίο πρόσθιο προσαγωγίο στους ασθενείς με μανία, μπορεί να εξηγείται ως η τάση που έχουν να δοκιμάζουν καινούριες στρατηγικές, παρά να χρησιμοποιούν αυτόματες διεργασίες κατά τη λήψη αποφάσεων, που στηρίζεται στις πιθανότητες. Επιπλέον, η μειωμένη δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού αντανάκλα την δυσκολία που παρουσιάζουν οι ασθενείς στη φάση της μανίας να εξετάζονται σε δοκιμασίες, όπου ο πρωταρχικός στόχος της δοκιμασίας πρέπει να διατηρείται στη μνήμη τους και συγχρόνως να επιτυγχάνονται άλλοι μικρότεροι στόχοι (Rubinsztein et al., 2001).

3.3.2. Νευροψυχολογικά ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες, στις οξείες φάσεις της διπολικής διαταραχής

Δεν είναι ξεκάθαρο πότε τα νευροψυχολογικά ελλείμματα παραμένουν στους ασθενείς με ΔΔ ανεξάρτητα από την κλινική κατάστασή τους, ωστόσο πολλές έρευνες έχουν προτείνει ότι κάποιες πτυχές της γνωστικής λειτουργίας παραμένουν και στην ύφεση (Martinez-Aran et al., 2004). Η έρευνα του Ryan και των συνεργατών του (2012) διαχώρισε τις εκτελεστικές λειτουργίες που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα για την ΔΔ και τους ενδοφαινότυπους, από τις εκτελεστικές λειτουργίες που επηρεάζονται από τις διαφορετικές οξείες φάσεις της διαταραχής. Είναι δυνατόν βέβαια, οι παράγοντες που παρουσιάζονται ως ενδοφαινότυποι να εμφανίζουν εξίσου κάποιου βαθμού δυσλειτουργία και στις οξείες φάσεις της διαταραχής. Για την μελέτη τους, συνέκριναν 117 ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση, 73 ασθενείς που βρίσκονταν στο στάδιο της κατάθλιψης, 26

ασθενείς που ήταν στην φάση της μανίας/υπομανίας ή σε μεικτό επεισόδιο και 23 υγιείς συμμετέχοντες. Χορηγήθηκαν δοκιμασίες που εξετάζουν πτυχές της εκτελεστικής λειτουργίας όπως, οι δοκιμασίες Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop Color and Word Test (SCWT), FAS Verbal fluency, Digit Symbol, από την κλίμακα WAIS-III, Trail Making Test - A και B μέρος και η δοκιμασία Parametric Go/No-Go task.

Οι ασθενείς στη φάση της μανίας, είχαν την χαμηλότερη επίδοση στις δοκιμασίες που εξέταζαν όλες τις πτυχές των εκτελεστικών λειτουργιών, σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες. Οι ασθενείς στην φάση της κατάθλιψης είχαν χαμηλότερη επίδοση στις δοκιμασίες που εξέταζαν την ταχύτητα επεξεργασίας, την λεκτική ευφράδεια και τον σημασιολογικό συλλογισμό και ρύθμιση της μετατόπισης, ενώ οι ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση, είχαν μειωμένη επίδοση σε σχέση με τους υγιείς, μόνο στην ταχύτητα επεξεργασίας και στον σημασιολογικό συλλογισμό και ρύθμιση της μετατόπισης. Παρατηρήθηκε, ότι όλοι οι ασθενείς, ανεξαρτήτως της κατάστασης διάθεσης, εμφάνισαν μειωμένη επίδοση σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες, στις δοκιμασίες εκτελεστικών λειτουργιών, που απαιτούσαν σημασιολογικό συλλογισμό και ρύθμιση της μετατόπισης, καθώς και υψηλή ταχύτητα επεξεργασίας, με αποτέλεσμα οι γνωστικές αυτές δεξιότητες να αποτελούν εν δυνάμει ισχυρούς ενδοφαινότυπους της διπολικής διαταραχής (εικόνα 10). Επιπλέον, οι ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση και οι ασθενείς με κατάθλιψη είχαν σχετικά παρόμοιες επιδόσεις, αλλά ξεπέρασαν την ομάδα με τους ασθενείς με μανία, στις δοκιμασίες που εξέταζαν τον ανασταλτικό έλεγχο, γεγονός που επαληθεύει την αντίληψη ότι οι ασθενείς σε φάση μανίας, παρουσιάζουν μεγάλη δυσκολία στη ρύθμιση της συμπεριφοράς τους (Ryan et al., 2012). Συμπερασματικά, ο μειωμένος ανασταλτικός έλεγχος, σχετίζεται με την φάση της μανίας, η λεκτική ευφράδεια με τις οξείες φάσεις της διαταραχής, και ο σημασιολογικός συλλογισμός και η ταχύτητα επεξεργασίας με παρεμβολές, με την γενική ύπαρξη της ασθένειας (Ryan et al., 2012).

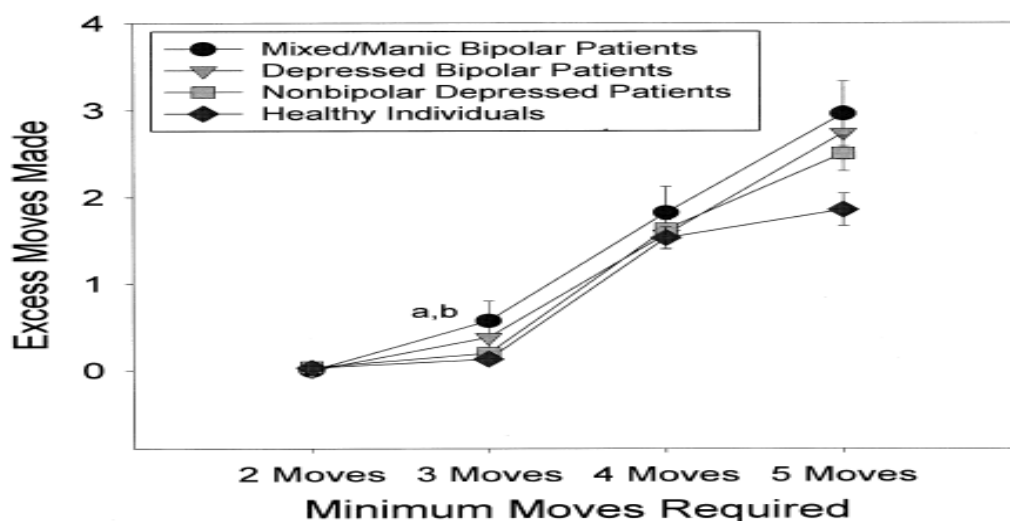


Εικόνα 10: Η επίδοση στις εκτελεστικές λειτουργίες σε όλες τις φάσεις της ασθένειας. **a** Η ομάδα ελέγχου είχε σημαντικά καλύτερη επίδοση από όλες τις ομάδες ασθενών με διπολική διαταραχή. **b** Η ομάδα ελέγχου είχε σημαντικά καλύτερη επίδοση από τις ομάδες των ασθενών που βρίσκονταν στις οξείες φάσεις της διαταραχής. **c** Η ομάδα ελέγχου είχε σημαντικά καλύτερη επίδοση από την ομάδα των ασθενών στη φάση της μανίας. **d** Η ομάδα των ασθενών στη φάση της μανίας, είχε σημαντικά χαμηλότερη επίδοση από τις ομάδες των ασθενών στην φάση της κατάθλιψης και των ασθενών που τείνουν προς την ύφεση (Ryan et al., 2012).

Η έρευνα του Martinez και των συνεργατών του (2004), ήθελε επίσης να εξακριβώσει, αν οι ασθενείς με ΔΔ επιδεικνύουν διαφορετικά μοτίβα επίδοσης σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες, ανάλογα με την κλινική τους κατάσταση. Ως δείγμα, χρησιμοποίησε 34 ασθενείς στη φάση της μανίας, 30 ασθενείς στη φάση της κατάθλιψης, 44 ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση και 30 υγιή άτομα. Συγκεκριμένα, για την εκτίμηση των εκτελεστικών λειτουργιών, χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες WCST, SCWT, FAS test και η δοκιμασία animal-naming subtest. Όλες οι ομάδες των ασθενών, έδειξαν χαμηλότερη επίδοση στις δοκιμασίες που εξετάζουν τις εκτελεστικές λειτουργίες σε σύγκριση με τα υγιή άτομα. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς στη φάση της κατάθλιψης, είχαν την χαμηλότερη επίδοση σε σχέση με τις άλλες ομάδες, στη δοκιμασία που εκτιμούσε την φωνολογική ευφράδεια (FAS test και animal-naming subtest), όπως επίσης μαζί με τους ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση, στην ευχέρεια κατηγοριοποίησης (WCST), ευρήματα τα οποία δεν παρατηρήθηκαν στην έρευνα των Ryan et al., (2012) .

Η έρευνα των Malhi et al. (2007) χρησιμοποιώντας τις δοκιμασίες Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stocking of Cambridge (SOC), Trail Making Test (TMT) μέρος B, Controlled Oral Word Association Test (COWAT) και Animal Naming

Test, συνέκρινε 25 ασθενείς με διπολική διαταραχή στη φάση υπό-μανίας, κατάθλιψης και ύφεσης με 24 υγιή άτομα. Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, η ομάδα με τους ασθενείς στη φάση της κατάθλιψης έδειξε στατιστικά σημαντική δυσλειτουργία στην ικανότητα τους να παράγουν φωνολογικές λέξεις στη δοκιμασία COWAT, η οποία αξιολογεί την λεκτική ευφράδεια, όπως επίσης και η ομάδα των ασθενών με υπομανία, η οποία επέδειξε επιπλέον πιο αργή επίδοση στη δοκιμασία TMT. Η έρευνα των Sweeney, Kmiec & Kupfer (2000) χρησιμοποίησε επίσης τη δοκιμασία Stockings of Cambridge και σε αντίθεση με τους Malhi et al. (2007), επέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά (εικόνα 11) ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών με ΔΔ και των υγείων συμμετεχόντων, καθώς οι ασθενείς στη φάση της μανίας έκαναν περισσότερες κινήσεις για να λύσουν το πρόβλημα και η διαφορά φάνηκε να αυξάνεται, όσο προχωρούσε και δυσκόλευε η δοκιμασία (Sweey, Kmiec & Kupfer, 2000). Η χαμηλή επίδοση στις δοκιμασίες αυτές, προτείνουν δυσλειτουργία στον προμετωπιαίο φλοιό, καθώς η επιτυχής έκβαση τους εξαρτάται από την δραστηριότητα του προμετωπιαίου φλοιού.



εικόνα 11: Οι παραπάνω κινήσεις που έκαναν όλες οι ομάδες, στα διάφορα στάδια δυσκολίας της δοκιμασίας Stockings of Cambridge, ώστε να λύσουν το πρόβλημα. **a** Στατιστικά σημαντική διαφορά από τους υγιείς συμμετέχοντες. **b** Στατιστικά σημαντική διαφορά από τους ασθενείς με κατάθλιψη χωρίς να πάσχουν από διπολική διαταραχή (Sweey, Kmiec & Kupfer, 2000).

Η δυσλειτουργική λήψη απόφασης και η ικανότητα δημιουργίας μιας στρατηγικής, είναι ακόμα δυο γνωρίσματα της ΔΔ, ιδιαίτερα έντονα στη φάση της μανίας (Yechiam et al., 2008; Adida et al., 2011). Πολλές φορές, η ενασχόληση των ασθενών που βρίσκονται στην φάση της μανίας με μόνο ευχάριστες δραστηριότητες που τους οδηγούν σε καταστροφικές συνέπειες, επιδεικνύει την μειωμένη ικανότητά τους να

διαμορφώνουν στρατηγικές που αποφέρουν μακροπρόθεσμες θετικές συνέπειες (Yechiam et al., 2008). Η έρευνα του Clark και των συνεργατών του (2001), η οποία χρησιμοποίησε 15 ασθενείς σε οξεία φάση μανίας και 30 υγιείς συμμετέχοντες, συνέκρινε την επίδοση τους στη δοκιμασία Iowa Gambling Test (IGT) και τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικά μειωμένη επίδοση των ασθενών με μανία, σε σχέση με τα υγιή άτομα. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και στην έρευνα των Adida et al. (2011).

Αντίθετα η έρευνα των Yechiam et al., (2008), στην οποία συμμετείχαν 28 ασθενείς με ΔΔ και 25 υγιείς συμμετέχοντες, χρησιμοποιώντας επίσης την δοκιμασία IGT, δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις ομάδες, όσον αφορά στις επιλογές τους. Τα ευρήματα τους έδειξαν ότι όλοι οι ασθενείς με ΔΔ, ανεξάρτητα ΑΠΟ την κατάσταση στην οποία βρίσκονται, έμαθαν να διακρίνουν μεταξύ των πλεονεκτημάτων και των μειονεκτημάτων των επιλογών τους, με παρόμοιο ρυθμό με την ομάδα ελέγχου. Ωστόσο, υπήρξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς στην οξεία φάση της διαταραχής, σε σχέση με τους ασθενείς που βρίσκονταν σε ύφεση, στην τάση των πρώτων να κάνουν ασταθείς και με βάση την τύχη επιλογές, γεγονός που προδίδει την χαμηλή συνοχή των επιλογών τους. Η επιλογή λήψης απόφασης σε ασθενείς στην οξεία φάση της ΔΔ, μπορεί να οφείλεται και στην δυσκολία συγκέντρωσης, βασικό χαρακτηριστικό των μανιακών και καταθλιπτικών επεισοδίων (Cassidy, Murry, Forest & Carroll, 1997).

3.4. Ελλείμματα στην επεξεργασία του συναισθήματος στη διπολική διαταραχή

3.4.1. Η επεξεργασία του συναισθήματος στη διπολική διαταραχή και οι νευροβιολογικές αλλαγές του εγκεφάλου.

Σε μια ανασκόπηση που έγινε από τους Townsend & Altchuler (2012), παρουσιάστηκαν και αξιολογήθηκαν οι αλλαγές στις δομές του εγκεφάλου, που σχετίζονται με το συναίσθημα σε ασθενείς με ΔΔ, σε όλες τις φάσεις της νόσου. Οι έρευνες που αναφέρονται στην ανασκόπηση τους, χρησιμοποίησαν λειτουργικές μαγνητικές απεικονίσεις για να καταγράψουν κυρίως την δραστηριότητα της αμυγδαλής και του κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού. Οι περισσότερες μελέτες εξέτασαν ασθενείς με ΔΔ κατά τη διάρκεια μανιακού επεισοδίου ή ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση. Λιγότερες μελέτες έγιναν κατά τη διάρκεια του

καταθλιπτικού σταδίου και ακόμα λιγότερες συμπεριέλαβαν τους ίδιους ασθενείς σε διαφορετικές φάσεις (Townsend & Altchuler, 2012).

Πιο συγκεκριμένα, στις περισσότερες μελέτες με ασθενείς στη φάση της μανίας παρατηρήθηκε σημαντική υπερδραστηριότητα της αριστερής αμυγδαλής σε αρνητικά και θετικά συναισθήματα, καθώς και χαμηλή δραστηριότητα του κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού ιδιαίτερα σε αρνητικά πρόσωπα (ενδεικτικά :Altshuler et al., 2005; Chen et al., 2006; Foland et al., 2008; Strakowski et al., 2011) σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες (Townsend & Altchuler, 2012). Παρομοίως στη καταθλιπτική φάση, κατά τη διάρκεια δοκιμασιών συναισθηματικής επεξεργασίας, παρουσιάστηκε υπερδραστηριότητα της αμυγδαλής και μειωμένη δραστηριότητα του μετωπιαίου λοβού ιδιαίτερα του κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού (ενδεικτικά: Malhi et al., 2004; Altshuler et al., 2008; Van der Schot et al., 2010). Αντιθέτως στους ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, που να αποδεικνύουν διαφορετική δραστηριότητα της αμυγδαλής σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες. Μόνο σε δύο έρευνες (Lagopoulos & Malhi, 2007; Chen et al., 2010) μέσω της χρήσης του Emotional Stroop test και του Emotional Face task παρατηρήθηκε υπερδραστηριότητα της δεξιάς αμυγδαλής, ενώ ο κοιλιακός προμετωπιαίος φλοιός παραμένει σε μειωμένη δραστηριότητα κατά τη διάρκεια δοκιμασιών επεξεργασίας του συναισθήματος.

Συμπερασματικά, στην εν λόγω ανασκόπηση παρατηρείται α) στην αμυγδαλή: υπερδραστηριότητα στο μανιακό στάδιο, μεταβλητή δραστηριότητα στο καταθλιπτικό στάδιο και κανονική δραστηριότητα στη φάση κοντά στην ύφεση και β) στον κοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό: μειωμένη δραστηριότητα σε όλες τις φάσεις. Το εύρημα αυτό μας υποδεικνύει ότι ο κοιλιακός προμετωπιαίος φλοιός σχετίζεται με τα καταθλιπτικά και τα μανιακά συμπτώματα, είναι προϋπάρχων στοιχείο που γίνεται πιο έντονο σε οξείες καταστάσεις διάθεσης, με αποτέλεσμα να δυσχεραίνεται η επικοινωνία με το μεταιχμιακό σύστημα (Townsend & Altchuler, 2012).

3.4.2. Οι δυσλειτουργίες της λήψης (συναισθηματικής) απόφασης στους ασθενείς με διπολική διαταραχή και οι συνέπειες τους.

Η πιο γνωστή δοκιμασία για την εκτίμηση της λήψης αποφάσεων, όταν εμπλέκονται συναισθηματικοί παράγοντες είναι το Iowa Gambling Task (IGT), μια δοκιμασία που

αξιολογεί την ικανότητα λήψης απόφασης και την ευαισθησία στην τιμωρία (Adida et al., 2011). Ασθενείς με διαταραχές που χαρακτηρίζονται από προβλήματα ελέγχου της παρόρμησης και ρύθμισης του συναισθήματος, όπως οι ασθενείς με ΔΔ, τείνουν να έχουν χαμηλή απόδοση στο IGT (Adida et al., 2011).

Στην μελέτη των Adida et al. (2011) εξετάστηκε η υπόθεση ότι οι διπολικοί ασθενείς θα παρουσιάσουν δυσλειτουργική λήψη απόφασης σε όλες τις οξείες φάσεις, αλλά και στη φάση της ύφεσης, και εξέτασαν ποιά κλινικά χαρακτηριστικά μπορούν να προβλέψουν την επίδοση. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική διαφορά μεταξύ όλων των ομάδων, με τις ομάδες των ασθενών με ΔΔ να έχουν μειωμένη επίδοση σε σχέση με την υγιή ομάδα. Είναι σημαντικό να παρατηρήσουμε πως οι ασθενείς σε κατάσταση μανίας, σε όλες τις φάσεις της δοκιμασίας είχαν την χειρότερη επίδοση. Τέλος, σημαντικοί προπομποί της επίδοσης των διπολικών ασθενών στο IGT είναι, το επίπεδο εκπαίδευσης, το οικογενειακό ιστορικό, τα αποτελέσματα της HDRS κλίμακας, οι βενζοδιαζεπίνες και τα αντικαταθλιπτικά. (Adida, et al., 2011)(πίνακας 3). Επίσης, μια μελέτη των Selva et al., (2007) τονίζει την σημασία της επίδρασης της ψυχοπαθολογίας στην απόδοση των ασθενών με ΔΔ σε κάποιες γνωστικές επιδόσεις, συμπεριλαμβανομένης και της ικανότητας λήψης απόφασης, χωρίς όμως να έχουν βρει στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (Malloy-Diniz, Neves, Costa Abrantes, Fuentes, & Correa, 2009).

Variable	Analysis		
	β	t	p
Constant		1.09	.28
Sex	.03	.28	.78
Level of Education (years)	.26	2.79	<.01
NART (Z score)	-.14	-1.56	.12
YMRS Score	-.18	-1.77	.08
HDRS Score	-.24	-2.46	<.05
Total No. Hospital Admissions	-.10	-1.06	.29
Age at Onset of BD (years)	.06	.64	.53
Familial History of BD	-.23	-2.53	<.05
Medication Received			
SNRIAD	.21	2.29	<.05
Benzodiazepine	-.19	-1.93	<.05

Πίνακας

3: Απεικονίζει την ανάλυση των δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών που σχετίζονται με την ικανότητα λήψης απόφασης σε ασθενείς με διπολική διαταραχή (Adida, et al., 2011).

Μια συμπεριφορά που σχετίζεται με την διπολική διαταραχή είναι η αυτοκτονική τάση και συμπεριφορά, καθώς το ένα τρίτο των ασθενών παραδέχονται ότι έχουν κάνει τουλάχιστον μια απόπειρα και το 10-20% έχουν αυτοκτονήσει (Malloy-Diniz, Neves, Costa Abrantes, Fuentes, & Correa, 2009). Οι Malloy-Diniz, Neves, Costa Abrantes, Fuentes & Correa (2009) είχαν σκοπό να διερευνήσουν τα γνωστικά νευροψυχολογικά χαρακτηριστικά την ασθενών με διπολική διαταραχή I, μέσα από την οπτική του ιστορικού τους, στην απόπειρα αυτοκτονίας. Στην μελέτη έλαβαν μέρος 39 διπολικοί ασθενείς, εκ των οποίων οι 21 χωρίς ιστορικό αυτοκτονίας, ενώ οι 18 με ιστορικό και 53 υγιείς συμμετέχοντες. Όλοι υποβλήθηκαν σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες που εξέταζαν τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη λήψη απόφασης και τη δηλωτική μνήμη.

Λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό αυτοκτονίας, οι ασθενείς με απόπειρα, είχαν στατιστικά σημαντική χειρότερη επίδοση, μόνο στις μετρήσεις της λήψης απόφασης, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς σχετικό ιστορικό. Ακόμα βρέθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των αποπειρών αυτοκτονίας και τα αποτελέσματα της λήψης απόφασης, δηλαδή όσο χαμηλότερη ήταν η βαθμολογία στις δοκιμασίες λήψης απόφασης τόσες περισσότερες απόπειρες κάνουν οι ασθενείς σε βάθος χρόνου (Malloy-Diniz, Neves, Costa Abrantes, Fuentes & Correa, 2009). Επίσης σημειώθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ της απόπειρας αυτοκτονίας και των λαθών στο Stroop test, αφού η μέτρηση αυτή βασίζεται στην παρορμητικότητα και επιβεβαιώνεται έτσι η σχέση της με την αυτοκτονική συμπεριφορά.

3.4.3. *Ελλείμματα στην επεξεργασία του συναισθήματος σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, στο στάδιο που τείνουν προς την ύφεση (euthymic).*

Η ικανότητα αναγνώρισης και αποκωδικοποίησης συναισθημάτων που απεικονίζονται στο πρόσωπο, θεωρείται ότι είναι μια θεμελιώδης ικανότητα για επιτυχή κοινωνική αλληλεπίδραση και έχει σταθερά αποδειχτεί ότι είναι μειωμένη σε ασθενείς με ΔΔ (Hoernagl et al., 2011). Είναι μια ικανότητα που στηρίζεται φυσικά στην επεξεργασία και στην ρύθμιση του συναισθήματος. Οι ασθενείς με διπολική διαταραχή σε φάση κατάθλιψης, εμφανίζουν ελλείμματα στην αντίληψη του συναισθήματος με αποτέλεσμα να υπάρχει μειωμένη αναγνώριση των θετικών συναισθημάτων, σε αντίθεση με τους ασθενείς σε φάσεις μανίας, οι οποίοι αναγνωρίζουν τις θετικές εκφράσεις του προσώπου αλλά όχι τόσο τις αρνητικές

(Hoernagel et al., 2011). Οι απόψεις για το αν τα ελλείμματα παραμένουν στους ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση δίστανται. Έρευνες δεν έχουν βρει διαφορές μεταξύ των ασθενών που τείνουν προς την ύφεση και των υγείων συμμετεχόντων σε δοκιμασίες με αναγνώριση συναισθηματικών προσώπων, γεγονός που έρχεται σε αντίθεση με τα ευρήματα των Hoernagel et al., (2011) και των Bozikas, Thomy, Fokas, Karavatos & Kosmidis (2006).

Οι Hoernagel et al. (2011) εξέτασαν την ικανότητα αναγνώρισης προσώπων με συναισθηματική έκφραση σε ένα δείγμα από 47 ασθενείς με ΔΔ, στο στάδιο που τείνουν προς την ύφεση, σε σχέση με 45 υγιείς συμμετέχοντες. Η αναγνώριση προσώπων με συναισθηματική έκφραση αξιολογήθηκε με το *Facially Expressed Emotion Labeling (FEEL)* test. Για την αξιολόγηση της συναισθηματικής εμπειρίας χρησιμοποιήθηκε το πρώτο μέρος του ερωτηματολογίου για την αξιολόγηση της εμπειρίας του συναισθήματος και της ρύθμισης του συναισθήματος (EER) (Hoernagel et al., 2011). Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι ασθενείς της ΔΔ, ακόμα και στην φάση που τείνουν προς την ύφεση, σημειώνουν στατιστικά σημαντική δυσλειτουργική αναγνώριση της χαράς και της αηδίας, στη δοκιμασία FEEL, σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες. Όσον αφορά την εμπειρία του συναισθήματος σύμφωνα με το EER, οι ασθενείς νιώθουν περισσότερο και πιο έντονα τα συναισθήματα της ντροπής, της ενοχής, της λύπης, του φόβου, της μοναξιάς και του υπαρξιακού φόβου σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες. Επίσης, βρέθηκε ότι οι υγιείς διέφεραν σημαντικά στην τρόπο ζωής τους, όπως το εργασιακό περιβάλλον και την συντροφικότητα. Συμπερασματικά, τα ευρήματα αυτά αποδεικνύουν ότι ακόμα και στο στάδιο της ύφεσης, οι ασθενείς υποφέρουν από μειωμένη ικανότητα αναγνώρισης συναισθηματικών προσώπων και επισημαίνεται ότι η σωστή αναγνώριση σχετίζεται με τη συναισθηματική εμπειρία και την επακόλουθη ποιότητα ζωής (Hoernagel et al., 2011).

Στην μελέτη των Bozikas, Thomy, Fokas, Karavatos & Kosmidis, (2006) που έγινε με ασθενείς που τείνουν προς την ύφεση, δόθηκε έμφαση στο αν η χαμηλή επίδοση των ασθενών υπάρχει ακόμα και σε δοκιμασίες που εξετάζουν την ικανότητα ταύτισης προσώπων και όχι μόνο την ικανότητα ταύτισης προσώπων που έχουν συναισθηματική έκφραση. Χορηγήθηκαν δοκιμασίες που αξιολογούσαν: την αναγνώριση της ταυτότητας του προσώπου, KIMT (Kinney's Identity Matching Test)

και την αναγνώριση συναισθηματικής έκφρασης του προσώπου KAMT (Kinney's AffectMatchingTest). Τα αποτελέσματα (πίνακας 4) έδειξαν ότι οι ασθενείς με διπολική διαταραχή είχαν χαμηλότερη επίδοση στο KAMT και όχι στο KIMT σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς σε ύφεση έχουν δυσκολία να ταιριάξουν τις συναισθηματικές εκφράσεις του προσώπου, όχι επειδή δυσκολεύονται γενικά στην διάκριση της ταυτότητας του, αλλά επειδή δυσκολεύονται να αντιληφθούν το νόημα και το πλαίσιο των συναισθημάτων. Πρέπει να ειπωθεί ακόμα, πως η μειωμένη αυτή ικανότητα δεν είναι η μόνη αιτία των λειτουργικών δυσκολιών στη ζωή των ασθενών, αφού πρέπει να ληφθούν υπόψη και οι ψυχοκοινωνικές συνέπειες των διαταραχών της συμπεριφοράς, ιδιαίτερα στο στάδιο της μανίας και της κατάθλιψης (Hoertnagl et al., 2011).

Variables	Patients with bipolar disorder (n = 19)	Healthy controls (n = 30)
Age	39 (± 11), range: 24–57	38 (± 10), range: 26–61
Sex: M/F	8/11	15/15
Level of education (years)	12 (± 3), range: 6–18	11.5 (± 3), range: 6–16
Duration of illness (years)	13 (± 10), range: 2–36	–
Age of onset	26 (± 7), range: 17–44	–
YMRS	3 (± 2.5), range: 0–8	–
MADRS	1.5 (± 3), range: 0–8	–
KIMT [□]		
Mean (S.D.)	25 (± 4)	26 (± 3)
Median	25	27
Range	18–30	17–30
KAMT ^{□□}		
Mean (S.D.)	22 (± 5)	26 (± 3)
Median	24	26.5
Range	10–28	19–30

Πίνακας 4: Δημογραφικά χαρακτηριστικά, κλινικά δεδομένα και βαθμολογίες των δοκιμασιών KIMT και KAMT (Bozikas, Thomy, Fokas, Karavatos, & Kosmidis, 2006)

4. Διπολική διαταραχή και κατάχρηση ουσιών: Νευροψυχολογικά ελλείμματα και αιτιότητα

4.1. Νευροψυχολογικά ελλείμματα στην διπολική διαταραχή, σε συνδυασμό με κατάχρηση ουσιών

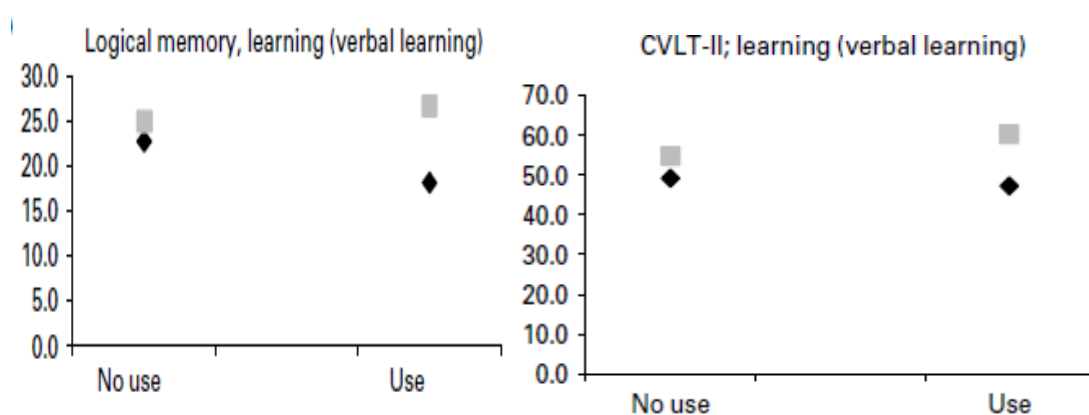
4.1.1. Νευροψυχολογικά ελλείμματα στη μνήμη, στη διπολική διαταραχή σε συνδυασμό με κατάχρηση ουσιών

Από όλες τις ψυχιατρικές διαταραχές, η ΔΔ σχετίζεται με υψηλό επιπολασμό με την κατάχρηση και εξάρτηση ουσιών. Στις οι διαταραχές που σχετίζονται με την κατάχρηση ουσιών (Substance Use Disorder-SUD), και η εξάρτηση από αλκοόλ (Alcohol Abuse Disorder-AAD) εκδηλώνονται νευροψυχολογικά ελλείμματα, τα οποία δεν φαίνεται να εξαλείφονται ακόμα και μετά από μεγάλες περιόδους αποχής (Levy et al., 2008). Η κάνναβης, όπως αναφέρθηκε, επηρεάζει τις γνωστικές διεργασίες σε υγιή άτομα, αλλά λίγες έρευνες έχουν ασχοληθεί με τη χρήση κάνναβης και την συσχέτιση της με την επίδοση σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες, σε ασθενείς με ΔΔ (Ringen et al., 2009).

Ο Ringen και οι συνεργάτες του (2009) εξέτασαν τις διαφορές στην νευροψυχολογική λειτουργία μεταξύ των χρηστών κάνναβης και των μη χρηστών, στην ΔΔ και τη σχιζοφρένεια και αν αυτές οι σχέσεις είναι διαφορετικές μεταξύ των δύο διαγνωστικών ομάδων. Στην έρευνα τους συμμετείχαν 273 άτομα, 79 ασθενείς με ΔΔ τύπου I, που αποτελούσαν το 28.9% του συνολικού δείγματος και 49 ασθενείς με ΔΔ τύπου II, που αποτελούσαν το 17.9% του δείγματος. Συγκεκριμένα για την αξιολόγηση της λεκτικής μνήμης και μάθησης, χορήγησαν την δοκιμασία Logical Memory test, μέρος της κλίμακας Weschler (WMS-III). Χορήγησαν επίσης τη δοκιμασία CVLT-II, ως επιπλέον μέτρηση της λεκτικής μάθησης

Τα αποτελέσματα για τις συσχετίσεις μεταξύ των νευρογνωστικών παραγόντων επέδειξαν στατιστικά σημαντική καλύτερη επίδοση στη δοκιμασία CVLT-II, για τους χρήστες κάνναβης με ΔΔ, σε σχέση με τους μη χρήστες (εικόνα 12) (Ringen et al., 2009). Όσον αφορά την νευροψυχολογική επίδοση, με και χωρίς χρήση κάνναβης, υπήρξε σημαντική αλληλεπίδραση, με φτωχότερη επίδοση στους ασθενείς με σχιζοφρένεια και χρήστες κάνναβης, σε σχέση με τους μη χρήστες, αλλά καλύτερη επίδοση στους ασθενείς με ΔΔ και χρήστες κάνναβης, σε σχέση με τους μη χρήστες,

στις υπό-δοκιμασίες λεκτικής μάθησης και ανάκλησης της δοκιμασίας logical memory test. Το εύρημα της αρνητικής συσχέτισης της κάνναβης μεταξύ της σχιζοφρένειας και της λεκτικής μνήμης ήταν αναμενόμενο, ενώ οι θετικές συσχετίσεις στην διπολική διαταραχή, ήταν αναπάντεχες. Οι ίδιοι προτείνουν την εξήγηση ότι η κάνναβης είναι μια ψυχοδραστική ουσία, με εν δυνάμει διαφορετικές νευροχημικές επιδράσεις, στον εγκέφαλο και τις λειτουργίες του. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, κάποια συστατικά της να ανήκουν στις ουσίες που αντί να παρεμποδίζουν τη νόηση, ενισχύουν διάφορες πτυχές της επίδοσης της γνωστικής λειτουργίας (Ringen et al., 2009).



Εικόνα 12: Επίδοσεις των ασθενών με σχιζοφρένεια (◆) και διπολική διαταραχή (□), με και χωρίς χρήση κάνναβης, στις δοκιμασίες Logical memory και CVLT-II (Ringen et al., 2009).

Ο Braga και οι συνεργάτες του (2012) ερεύνησαν επίσης, την σχέση της χρήσης κάνναβης και την ύπαρξη της ΔΔ με τις γνωστικές λειτουργίες, εξετάζοντας 150 ασθενείς με ΔΔ οι οποίοι δεν υπήρξαν ποτέ χρήστες κάνναβης (CUD-), με 50 ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια για ιστορικό κατάχρησης κάνναβης (CUD+) αλλά όχι τρέχουσας χρήσης. Για την αξιολόγηση της μνήμης και της μάθησης της κάθε ομάδας χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία CVLT και Animal Naming test. Τα αποτελέσματα έδειξαν ως γενική εικόνα, μια ανώτερη επίδοση των ασθενών με ΔΔ με ιστορικό χρήσης κάνναβης (CUD+), σε σχέση με τους ασθενείς με ΔΔ χωρίς παρόμοιο ιστορικό. Ωστόσο, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, συγκεκριμένα για την μνήμη. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η έρευνα των Liraud & Verdoux (2002), οι οποίοι συνέκριναν ασθενείς με ένα τουλάχιστον ψυχωτικό επεισόδιο, συμπεριλαμβανομένων και ασθενών με ΔΔ οι οποίοι είχαν ιστορικό κατάχρησης ουσιών και αλκοόλ. Για την αξιολόγηση της μνήμης χορήγησαν τη συστοιχία Battery of memory efficiency (BEM 84), και ενώ

αρχικά σημειώθηκε καλύτερη επίδοση από τους ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ουσιών σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ιστορικό, ύστερα από στατιστικές διορθώσεις το αποτέλεσμα δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντικό. Τα συμπεράσματά τους ήταν ότι η προνοσηρή κατάχρηση ουσιών και αλκοόλ, έχει περιορισμένες επιδράσεις στην μνήμη, είτε θετικές είτε αρνητικές, σε άτομα με ψυχωτικές διαταραχές ή διαταραχές διάθεσης (Liraud & Verdoux, 2002).

Η υπόθεση των Levy et al. (2008) ήταν ότι οι ασθενείς με διπλή διάγνωση (ΔΔ και κατάχρηση ουσιών και συγκεκριμένα αλκοόλ) θα παρουσίαζαν σοβαρότερα γνωστικά ελλείμματα σε σχέση με τους ασθενείς με ΔΔ χωρίς κάποιο ιστορικό κατάχρησης. Για την αξιολόγηση της αντιληπτικής οργάνωσης και οπτικής μνήμης, χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία Rey Complex Figure test και για την αξιολόγηση της λεκτικής μνήμης, χρησιμοποίησαν τις δοκιμασίες Logical memory και CVLT-II. Στατιστικά σημαντική διαφορά στη δοκιμασία οπτικής μνήμης σημειώθηκε ανάμεσα στην ομάδα με την τρέχουσα εξάρτηση από αλκοόλ και την ομάδα χωρίς ιστορικό κατάχρησης, με την πρώτη να παρουσιάζει σαφώς φτωχότερη επίδοση (Levy et al., 2008). Οι βαθμολογίες μεταξύ των ασθενών με τρέχουσα εξάρτηση αλκοόλ ήταν χαμηλότερες σε σχέση με το μέσο όρο του φυσιολογικού δείγματος, προτείνοντας έτσι μια μέτρια έως και σοβαρή δυσλειτουργία στην οπτική μνήμη σε αυτή την ομάδα. Η σύγκριση στην επίδοση του CVLT-II, αποκάλυψε παρόμοια αποτελέσματα, καθώς η ομάδα με τρέχουσα εξάρτηση από αλκοόλ είχε χαμηλότερη επίδοση στην άμεση και καθυστερημένη ανάκληση, σε σχέση με την ομάδα χωρίς εξάρτηση από κάποια ουσία ή αλκοόλ (Levy et al., 2008).

Από τα ευρήματα αυτά, συμπεραίνουμε ότι η εξάρτηση από το αλκοόλ, προσθέτει ένα βαθμό μεγαλύτερης σοβαρότητας στην ήδη δυσλειτουργική νευροψυχολογική κατάσταση ενός ασθενή με ΔΔ. Κάποιες εξηγήσεις για τα επιπλέον νευροψυχολογικά ελλείμματα της μνήμης που εμφανίστηκαν στους ασθενείς είναι οι εξής: Αρχικά κάποια ερευνητικά στοιχεία προτείνουν ότι η μακροχρόνια κατάχρηση αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε νευροτοξικές επιδράσεις στον εγκέφαλο και στην νόσηση (Adams et al., 1993). Δεύτερον, τα επιπλέον αυτά ελλείμματα μπορεί να σχετίζονται με την σοβαρότητα της ΔΔ, εφόσον τα επεισόδια διάθεσης που έχουν μεγαλύτερη διάρκεια και είναι πιο έντονα, σχετίζονται, ανεξάρτητα με από την κατάχρηση ουσιών, με φτωχότερη γνωστική δυσλειτουργία (Winokur et al., 1995).

Ο Levy και οι συνεργάτες του (2012) διενέργησαν μια ακόμα έρευνα λίγα χρόνια αργότερα, στην οποία στόχευαν να εξετάσουν την ανάρρωση των γνωστικών λειτουργιών, των διπλά διαγνωσμένων ασθενών (ασθενείς με ΔΔ και εξάρτηση από αλκοόλ) κατά τη διάρκεια της ύφεσης τους από ένα οξύ επεισόδιο. Χορηγώντας τις ίδιες νευροψυχολογικές δοκιμασίες για την λεκτική και οπτική μνήμη, παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με ΔΔ, χωρίς ιστορικό κατάχρησης και τους ασθενείς με ΔΔ και εξάρτηση από αλκοόλ, με τους πρώτους να έχουν καλύτερη επίδοση στην ελεύθερη ανάκληση με καθυστέρηση, σε όλα τα μέρη της δοκιμασίας Rey Complex Figure test (Levy et al., 2012). Εξίσου καλύτερη επίδοση επέδειξαν και στην λεκτική μνήμη και συγκεκριμένα στη δοκιμασία εκμάθησης λίστας των λέξεων, χωρίς να υπάρχει όμως σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες στην απομνημόνευση της ιστορίας (Levy et al., 2012). Τα αποτελέσματα προτείνουν ότι οι διπλά διαγνωσμένοι ασθενείς που υποφέρουν από κάποιο οξύ επεισόδιο κατά τη διάρκεια της μερικής τους αποχής από το αλκοόλ, μπορεί να παρουσιάσουν σημαντικά μεγαλύτερη γνωστική δυσλειτουργία από ασυμπτωματικούς ασθενείς ή ασθενείς με ΔΔ χωρίς κατάχρηση ουσιών, στο ίδιο στάδιο ασθένειας (Levy et al., 2012).

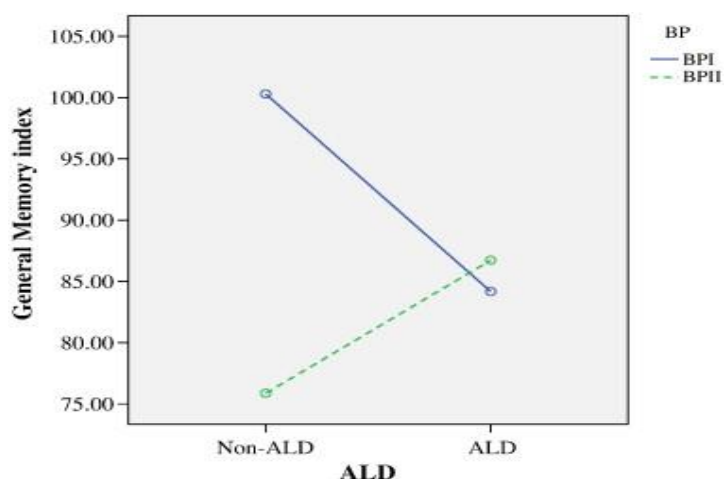
Ο Chang και οι συνεργάτες του (2012), συνέκριναν ασθενείς με ΔΔ τύπου I και τύπου II, οι οποίοι βρίσκονταν σε μερική ύφεση με εξάρτηση από αλκοόλ και χωρίς. Για την εξέταση της μνήμης, χορήγησαν τη δοκιμασία Wechsler Memory Scale-III. Η ομάδα των υγιών ατόμων είχε καλύτερη επίδοση σε σχέση με τις ομάδες των ασθενών και οι ομάδες με ΔΔ τύπου I και τύπου II είχαν παρόμοια επίδοση στις δοκιμασίες μνήμης, με μόνη στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους την μνήμη εργασίας, οπότε οι δεύτεροι είχαν καλύτερη επίδοση (πίνακας 5) (Chang et al., 2006).

Στη σύγκριση των επιδράσεων της εξάρτησης του αλκοόλ στην ΔΔ υπήρξε σημαντική αρνητική αλληλεπίδραση (εικόνα 13), μεταξύ των ασθενών με ΔΔ τύπου I και τύπου II με εξάρτηση από αλκοόλ, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς εξάρτηση, στον δείκτη γενικής μνήμης (GM). Συμπερασματικά, οι ασθενείς με ΔΔ τύπου I και τύπου II με εξάρτηση από αλκοόλ είχαν στατιστικά σημαντική χειρότερη επίδοση, σε σχέση με τους ασθενείς με ΔΔ τύπου I και τύπου II χωρίς εξάρτηση (Chang et al., 2012). Οι ασθενείς με ΔΔ τύπου I είτε με εξάρτηση, είτε χωρίς, είχαν παρόμοια μειωμένη ικανότητα να αποθηκεύουν και να εδραιώνουν οπτικά ερεθίσματα για

μεγάλο διάστημα, όπως και οι ασθενείς με ΔΔ τύπου ΙΙ, με εξάρτηση ή χωρίς, είχαν μειωμένη επίδοση στην άμεση οπτική μνήμη(Chang et al., 2012).

	NC (n = 29) ^b	BP-I ^{total} (n = 38) ^b	BP-II ^{total} (n = 56) ^b	P-value	Post hoc tests ^c
General memory	112.66 ± 11.47 (2.13)	92.68 ± 16.30 (2.65)	99.02 ± 16.15 (2.16)	< 0.001	BP-I ^{total} , BP-II ^{total} < NC
Immediate memory	111.07 ± 13.34 (2.47)	93.11 ± 15.22 (2.47)	97.34 ± 15.79 (2.11)	< 0.001	BP-I ^{total} , BP-II ^{total} < NC
Auditory memory					
<i>Auditory immediate</i>	113.59 ± 11.57 (2.15)	97.35 ± 15.31 (2.49)	99.52 ± 14.95 (1.99)	< 0.001	BP-I ^{total} , BP-II ^{total} < NC
<i>Auditory delayed</i>	114.21 ± 10.36 (1.92)	97.65 ± 17.87 (2.91)	101.52 ± 16.01 (2.14)	< 0.001	BP-I ^{total} , BP-II ^{total} < NC
<i>Auditory recognition delayed</i>	110.86 ± 9.361 (1.74)	95.81 ± 14.79 (2.41)	101.50 ± 14.22 (1.90)	< 0.001	BP-I ^{total} , BP-II ^{total} < NC
Visual memory					
<i>Visual immediate</i>	103.90 ± 13.70 (2.54)	90.16 ± 14.99 (2.43)	95.86 ± 17.92 (2.40)	0.013	BP-I ^{total} < NC
<i>Visual delayed</i>	104.24 ± 15.23 (2.83)	88.51 ± 17.36 (2.82)	94.74 ± 18.40 (2.46)	0.006	BP-I ^{total} , BP-II ^{total} < NC
Working memory					
<i>Working memory</i>	112.52 ± 12.07 (2.24)	93.19 ± 17.31 (2.81)	101.88 ± 16.71 (2.23)	< 0.001	BP-I ^{total} < NC

Πίνακας 5: Συγκρίσεις νευροψυχολογικών μετρήσεων στην μνήμη μεταξύ ομάδων Δ.Δ. Ι και ΙΙ, με εξάρτηση και χωρίς εξάρτηση από αλκοόλ, με την υγιή ομάδα (Chang et al., 2006).



Εικόνα 13: Η αλληλεπίδραση της Δ.Δ. και της εξάρτησης από αλκοόλ σε νευροψυχολογική δοκιμασία γενικής μνήμης (Chang et al., 2012).

Μια ακόμα έρευνα στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με ΔΔ τύπου Ι στην φάση που τείνουν προς την ύφεση, 12 ασθενείς είχαν ιστορικό εξάρτησης από αλκοόλ και 13 ασθενείς δεν είχαν παρόμοιο ιστορικό (Van Gorp et al., 1998). Εξέτασε τη λεκτική

μνήμη, τη μη λεκτική μνήμη και την οπτικό-χωρική μνήμη, με τις δοκιμασίες CVLT-II και Rey-Osterrieth Complex Figure αντίστοιχα. Σε αντίθεση με τους Chang et al. (2012), δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στην οπτικό-χωρική και μη λεκτική μνήμη ανάμεσα στις τρεις ομάδες. Ωστόσο, σημαντική διαφορά βρέθηκε στην λεκτική μνήμη, καθώς και οι δυο ομάδες με ΔΔ είχαν χειρότερη επίδοση και στις 5 υπό-δοκιμασίες της δοκιμασίας CVLT και πιο συγκεκριμένα οι ασθενείς με ιστορικό εξάρτησης αλκοόλ, είχαν σημαντικά χαμηλότερη επίδοση στην βραχύχρονη και μακρόχρονη ανάκληση λέξεων, σε σχέση με την ομάδα με τους υγιείς συμμετέχοντες (Van Gorp et al., 1998).

Ο Carey και οι συνεργάτες του (2003), αξιολόγησαν την μνημονική επίδοση ασθενών με κάποια χρόνια ψυχιατρική ασθένεια, συμπεριλαμβανομένης και της ΔΔ, με ιστορικό κατάχρησης ουσιών, με τρέχουσα διαταραχή κατάχρησης ουσιών και χωρίς ιστορικό κατάχρησης, χρησιμοποιώντας τις δοκιμασίες Wechsler Adult Intelligence Scale και Rey-Osterrieth Complex Figure. Βρήκαν ότι και οι δύο ομάδες ασθενών με ΔΔ και με τρέχουσα ή με πρώην κατάχρηση ουσιών, παρουσίασαν καλύτερη επίδοση στις δοκιμασίες που εξέταζαν την μη λεκτική μνήμη, σε σύγκριση με την ομάδα που δεν είχε κάποιο ιστορικό κατάχρησης. Η παρουσία της καλύτερης επίδοσης ήταν μη αναμενόμενη και οι ερευνητές προτείνουν ότι οι ασθενείς με κατάχρηση ουσιών είναι πιθανό να είχαν ένα προνόσηρο πλεονέκτημα σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ιστορικό (Carey et al., 2003).

4.1.2. Νευροψυχολογικά ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες, στη διπολική διαταραχή σε συνδυασμό με κατάχρηση ουσιών.

Στη ΔΔ, όπως αναφέρθηκε, έχει βρεθεί σημαντική έκπτωση στις εκτελεστικές λειτουργίες. Όπως είναι φυσικό, στις ομάδες των ασθενών με ΔΔ σε συνδυασμό με κατάχρηση ουσιών ή εξάρτηση από αλκοόλ, αυτή η δυσλειτουργία στις εκτελεστικές λειτουργίες να εξακολουθεί να υπάρχει. Σε μια έρευνα που αξιολόγησε την γνωστική λειτουργία των ασθενών με διπλή διάγνωση (ΔΔ και εξάρτηση από αλκοόλ) τη στιγμή που είχαν πάρει εξιτήριο από το νοσοκομείο, έγινε σύγκριση των βαθμολογιών των ασθενών με ΔΔ τύπου I και εξάρτηση από αλκοόλ, με την επίδοση ασθενών χωρίς εξάρτηση (Levy et al., 2008). Εφόσον χρησιμοποίησαν δύο ομάδες ασθενών με εξάρτηση από αλκοόλ, μια ομάδα με ασθενείς σε πλήρη αποχή και μια ομάδα με μικρότερο χρονικό διάστημα σε αποχή από το αλκοόλ, διαχώρισαν έτσι τα

ελλείμματα που δημιουργήθηκαν από την εξάρτηση, σε οξέα ελλείμματα και χρόνια ελλείμματα, σχετιζόμενα με την χρήση αλκοόλ (Levy et al., 2008). Για την αξιολόγηση των εκτελεστικών λειτουργιών χρησιμοποίησαν τις δοκιμασίες, Stroop Color Word Interference Test, Controlled Oral Word Association Test (COWAT), Animal Naming task Wisconsin Card Sorting Test, εξετάζοντας έτσι την γνωστική ευελιξία, την φωνημική και κατηγορική, λεκτική ευφράδεια και τον ανασταλτικό έλεγχο. Βρέθηκε σημαντικό έλλειμμα στις εκτελεστικές λειτουργίες στους ασθενείς με διπλή διάγνωση, (Levy et al., 2008). Πιο συγκεκριμένα, υψηλά στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, προέκυψαν από τις δοκιμασίες Stroop test και WCST. Οι ομάδες με τρέχουσα εξάρτηση από αλκοόλ, αλλά και η ομάδα η οποία βρισκόταν σε αποχή από το αλκοόλ, παρουσίασαν σαφώς φτωχότερη επίδοση σε αυτές τις μετρήσεις, σε σχέση με την ομάδα με κανένα ιστορικό κατάχρησης ουσιών (πίνακας 6) (Levy et al., 2008).

Σε μια επιπλέον έρευνά τους, ο Levy οι συνεργάτες του (2012) στηρίχθηκαν στην προηγούμενη έρευνα τους και υπέθεσαν ότι οι ασθενείς που είναι διπλά διαγνωσμένοι, θα δείξουν φτωχότερη επίδοση σε δοκιμασίες που εξετάζουν τις γνωστικές λειτουργίες σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς ιστορικό, όταν πάρουν εξιτήριο από το νοσοκομείο. Η επιπλέον πληροφορία που είχαν σκοπό να παρουσιάσουν, ήταν οι εν δυνάμει ομαδικές διαφορές στην ανάκτηση/αννάρωση της γνωστικής λειτουργίας (Levy et al., 2012). Χρησιμοποίησαν τις ίδιες δοκιμασίες για την αξιολόγηση των εκτελεστικών λειτουργιών και βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, μεταξύ των δύο ομάδων με ΔΔ, με τους ασθενείς με εξάρτηση από αλκοόλ να έχουν φτωχότερη επίδοση (Levy et al., 2012). Πιο αναλυτικά, κατά τη διάρκεια του εξιτηρίου, η ανάλυση έδειξε ότι οι ασθενείς με ΔΔ και εξάρτηση, είχαν φτωχότερη επίδοση στην λεκτική ευφράδεια, στη δοκιμασία Stroop, και περισσότερο λάθη στη δοκιμασία WCST, ευρήματα που συνάδουν με προηγούμενες έρευνες (Levy et al., 2008; Levy et al., 2012). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και μετά από 3 μήνες. Αν και οι δυο ομάδες στην πορεία της ύφεσης επέδειξαν σημάδια ανάκτησης της γνωστικής λειτουργίας, η ομάδα χωρίς εξάρτηση είχε σημαντικότερη βελτίωση σε σχέση με την άλλη ομάδα και ειδικότερα στην επίδοση του Trail Making Test B, το οποίο μετράει τη γνωστική ευελιξία και την ικανότητα της γνωστικής μετατόπισης (Levy et al., 2012). Τα αποτελέσματα παρέμειναν σημαντικά ακόμα και μετά τον έλεγχο για διαφορές μεταξύ των ομάδων σε κλινικούς παράγοντες, που

σχετίζονται με την σοβαρότητα της ΔΔ. Το μεγάλο εύρος της γνωστικής δυσλειτουργίας που ανιχνεύθηκε στην έρευνα αυτή, συνάδει με ευρήματα που υποδεικνύουν ότι τα γνωστικά ελλείμματα τείνουν να είναι πιο έντονα σε ασθενείς με εξάρτηση από αλκοόλ σε σχέση με ασθενείς με πιο περιορισμένη χρήση αλκοόλ (Sullivan et al., 2000; Sullivan et al., 2002; Levy et al., 2012)

BD with current AD vs. BD with AD in full remission						BD with current AD vs. BD without SUD			BD with AD in full remission vs. BD without SUD		
Measures	R	F	MD	SE	CI-95%	MD	SE	CI-95%	MD	SE	CI-95%
Animals	0.14	2.7*	-2.7	4.0	-12.0-6.5	-6.0	3.0	-14.5-2.5	-3.9	3.8	-9.9-3.4
Stroop-CW	0.26	4.7***	-1.1	4.0	-9.6-7.4	-11.3	3.0	-18.9-(-4.0)***	-10.4	3.7	-17.5-(-3.3)***
Stroop-I	0.40	8.0***	-1.1	3.5	-8.2-5.9	-13.2	2.5	-19.8-(-6.7)***	-12.1	2.9	-17.7-(-6.5)***
WCST-C	0.21	3.7***	0.1	0.6	-0.8-1.0	-1.5	0.4	-2.4-(-0.5)***	-1.6	0.5	-2.4-(-0.8)***
WCST-N	0.18	3.3***	4.9	4.4	-3.0-12.9	-8.2	3.2	-15.8-(-0.5)*	-13.1	3.7	-19.7-(-6.5)***
WCST-P	0.01	1.2	-0.9	3.9	-12.6-10.8	-5.7	2.9	-13.5-2.0	4.8	3.4	-15.5-5.9

Πίνακας 6: Συγκρίσεις στις βαθμολογίες των δοκιμασιών μεταξύ των ομάδων των ασθενών, με διπολική διαταραχή, με και χωρίς εξάρτηση από αλκοόλ (Levy et al., 2008).

Λίγες έρευνες έχουν ασχοληθεί με την νευροψυχολογική λειτουργία των ασθενών με ΔΔ και ιστορικό κατάχρησης ουσιών ή αλκοόλ, ενώ τείνουν προς την ύφεση. Η έρευνα των Van Gorp και των συνεργατών του (1998) και η έρευνα των Sanchez-Moreno και των συνεργατών του (2009), παρουσίασαν κάποια πολύ ενδιαφέροντα στοιχεία για αυτό το θέμα. Οι πρώτοι, συγκρίνοντας ασθενείς στη φάση που τείνουν προς την ύφεση με ιστορικό αλκοολισμού, με ασθενείς στην ίδια φάση της διαταραχής χωρίς ιστορικό, σε δοκιμασίες εκτελεστικών λειτουργιών, επισήμαναν

πως οι ασθενείς με ιστορικό κατόρθωσαν να ολοκληρώσουν λιγότερες κατηγορίες στη δοκιμασία WCST σε σχέση με τους υγιείς (πίνακας 7) (Van Gorp et al., 1998). Αναφέρεται, πως μόνο οι ασθενείς με ιστορικό εξάρτησης είχαν φτωχότερη επίδοση σε σχέση με την υγιή ομάδα, σε δοκιμασίες που ελέγχουν τη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού, προτείνοντας ως εξήγηση, ότι οι άμεσες επιπτώσεις του αλκοόλ μπορεί να είναι υπεύθυνες για τις επιδράσεις μεταξύ των ομάδων, καθώς στα άτομα με χρόνια κατάχρηση αλκοόλ έχουν αναφερθεί ελλείμματα σε αυτές τις δοκιμασίες (Parsons et al., 1993; Van Gorp et al., 1998).

Table 2. Results of Analysis of Variance of Neuropsychological Measures for the Bipolar Groups With and Without Alcohol Dependence and the Control Group

Neuropsychological Measure*	Bipolar Group†		Control Group‡ (n=22)	F	P	Tukey Pairwise Comparisons‡
	Without Alcohol Dependence (n=13)	With Alcohol Dependence (n=12)				
Verbal memory						
CVLT						
Total	42.69 (11.52)	41.33 (9.51)	50.91 (6.19)	6.0427	.005	1<3
Short-delay free recall	8.38 (3.62)	6.83 (2.66)	10.36 (2.22)	6.6309	.003	2<3
Short-delay cued recall	8.92 (3.73)	8.75 (2.83)	11.91 (2.22)	6.7664	.003	2<3
Long-delay free recall	9.07 (4.07)	7.33 (2.23)	10.77 (2.71)	5.0774	.01	2<3
Long-delay cued recall	9.23 (4.12)	8.50 (2.68)	11.77 (2.09)	5.9694	.005	1<3
Nonverbal memory						
Rey-Osterrieth 3-minute delay recall	15.92 (7.59)	11.96 (6.76)	17.57 (5.94)	2.7898	.07	NS
Frontal						
FAS total	39.15 (13.38)	36.91 (15.90)	37.81 (11.15)	0.0918	.91	NS
WCST						
Categories achieved	4.23 (1.83)	4.00 (2.37)	5.52 (0.81)	4.2469	.02	2<3
Perseverative errors	28.15 (19.47)	27.00 (20.67)	14.76 (9.87)	3.6271	.04	NS
Stroop						
Color naming	69.38 (19.84)	65.50 (16.53)	65.06 (13.45)	0.3105	.74	NS
Word reading	46.38 (9.74)	48.67 (14.70)	47.71 (9.44)	0.1344	.88	NS
Interference trial	122.62 (38.66)	153.83 (68.89)	119.81 (35.55)	2.1842	.13	NS
Psychomotor speed						
Trail Making Test						
A	39.00 (15.53)	43.00 (17.67)	34.55 (12.63)	1.3047§	.28	NS
B	91.00 (46.48)	99.75 (51.27)	82.50 (25.87)	0.7554§	.48	NS
Visuospatial						
Rey-Osterrieth copy trial	32.88 (3.28)	31.08 (5.50)	32.57 (3.74)	0.6918§	.51	NS
WAIS-R block design (age scaled scores)	10.62 (2.40)	10.41 (3.45)	11.36 (2.61)	0.5499§	.58	NS

*CVLT indicates California Verbal Learning Test; FAS, Controlled Oral Word Association Test; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; and WAIS-R, Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised.

†Data are given as the mean (SD).

‡P<.05. NS indicates that no 2 groups are significantly different.

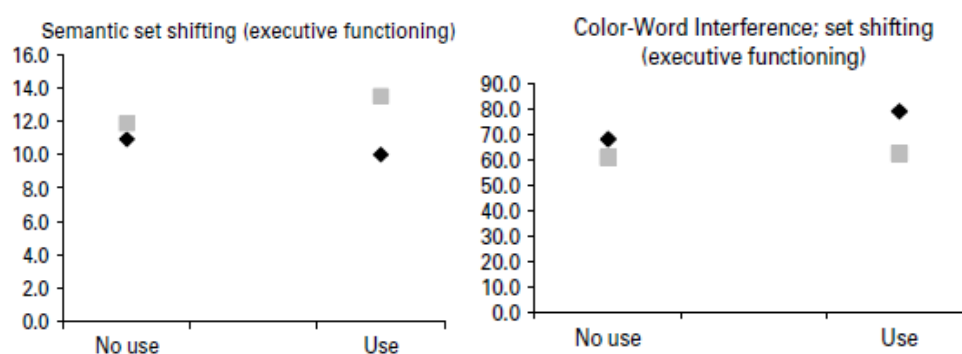
§df=2.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα της ανάλυσης της διακύμανσης των νευροψυχολογικών μετρήσεων για τους ασθενείς με διπολική διαταραχή με και χωρίς εξάρτηση αλκοόλ (Van Gorp et al., 1998).

Ο Sanchez-Moreno και οι συνεργάτες του (2009) εξετάζοντας και συγκρίνοντας 30 ασθενείς με ΔΔ στη φάση που τείνουν προς την ύφεση και με ιστορικό εξάρτησης από αλκοόλ, σε σχέση με 35 ασθενείς χωρίς εξάρτηση, σε δοκιμασίες εκτελεστικών λειτουργιών, βρήκαν παρόμοια αποτελέσματα. Οι ασθενείς είτε με ιστορικό είτε χωρίς ιστορικό εξάρτησης είχαν χαμηλότερη επίδοση σε κάποιες από τις πτυχές των εκτελεστικών λειτουργιών, όταν συγκρίθηκαν με την υγιή ομάδα, ενώ οι ασθενείς μόνο με ιστορικό εξάρτησης είχαν χαμηλότερη επίδοση στην δοκιμασία Stroop, με αποτέλεσμα να συμπεραίνουν φτωχότερο ανασταλτικό έλεγχο (Sanchez-Moreno et al., 2009).

Σε αντίθεση με τα ευρήματα που υπάρχουν για την αρνητική αλληλεπίδραση μεταξύ της συνύπαρξης της ΔΔ και της εξάρτησης από το αλκοόλ με τις εκτελεστικές λειτουργίες, η κάνναβης φαίνεται να έχει διαφορετική επίδραση. Στην έρευνά τους, ο Ringen και οι συνεργάτες του (2009) αξιολόγησαν την επίδοση ασθενών με ΔΔ και κατάχρησης κάνναβης, σε δοκιμασίες λεκτικής ευφράδειας και ανασταλτικού ελέγχου.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν αναπάντεχα. Οι ασθενείς με διπολική διαταραχή και κατάχρησης κάνναβης είχαν καλύτερη επίδοση στις περισσότερες νευροψυχολογικές δοκιμασίες στις οποίες αξιολογήθηκαν, σε σχέση με τους μη χρήστες ασθενείς, αλλά στατιστικά σημαντική για τις εκτελεστικές λειτουργίες, ήταν η επίδοση στη σημασιολογική λεκτική ευφράδεια, στη δοκιμασία Verbal Fluency (Ringen et al., 2009). Παρόμοια αποτελέσματα που προτείνουν ότι οι ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης κάνναβης επιδεικνύουν καλύτερη επίδοση, συγκεκριμένα στη λεκτική ευφράδεια είχε και η έρευνα των Braga et al. (2012), χωρίς όμως τα αποτελέσματα να παραμείνουν στατιστικά σημαντικά μετά από διόρθωση. Οι ερευνητές προτείνουν πως τα ευρήματα τους μπορεί να υποδηλώνουν ότι η βελτιωμένη γνωστική λειτουργία σε κάποιες νευροψυχολογικές πτυχές, να σχετίζεται με πιθανή αγχολυτική δράση της κάνναβης (Ringen et al., 2009). Σημαντικό επίσης να αναφερθεί είναι ότι στην έρευνα αυτή, συγκρίθηκαν οι ασθενείς με ΔΔ και κατάχρησης κάνναβης με ασθενείς με σχιζοφρένεια και κατάχρησης και φαίνεται πως, ενώ στους πρώτους η κάνναβη είχε στατιστικά σημαντικές θετικές επιδράσεις, στους δεύτερους είχε σαφώς αρνητικές συνέπειες (Ringen et al., 2009).



Εικόνα 14:Επιδόσεις των ασθενών με σχιζοφρένεια (◆) και διπολική διαταραχή (□), με και χωρίς χρήση κάνναβης, στις δοκιμασίες Semantic set shifting ;verbal fluency και Color-Word Interference; set shifting (Ringen et al., 2009).

4.1.3. Διπολική διαταραχή και κατάχρηση ουσιών: Ελλείμματα στην ρύθμιση του συναισθήματος, συνέπειες στην κοινωνική γνώση και κίνδυνος αυτοκτονίας

Τα ελλείμματα στην αυτορρύθμιση του συναισθήματος είναι ένας πολυδιάστατος τομέας στην έρευνα της ψυχοπαθολογίας και της κατάχρησης ουσιών και μπορεί να οριστεί, ως ο μηχανισμός που επηρεάζει την συναισθηματική αστάθεια, την αντιδραστικότητα, την ευερεθιστότητα και την έλλειψη ρύθμισης αυτών των συναισθηματικών καταστάσεων (Cheetham et al., 2010). Οι μηχανισμοί αυτορρύθμισης, είναι ένας σημαντικός παράγοντας στο πλαίσιο της κατάχρησης ουσιών και της ΔΔ (Lorberg et al., 2010). Ελλείμματα στην συναισθηματική αυτορρύθμιση, έχουν συσχετιστεί με φτωχότερη ποιότητα ζωής, χειρότερη κοινωνική προσαρμογή και περισσότερες πιθανότητες εγκληματικότητας (Willens, Martelon, Anderson, Shelley-Abrahamson & Bierdman, 2013). Επιπλέον, ευρήματα υποδεικνύουν την υψηλή συννοσηρότητα των ελλειμμάτων στη συναισθηματική ρύθμιση με τη ΔΔ (Willens et al., 2008) και την συχνότερη χρήση της κάνναβης (Bon-Miller et al., 2008).

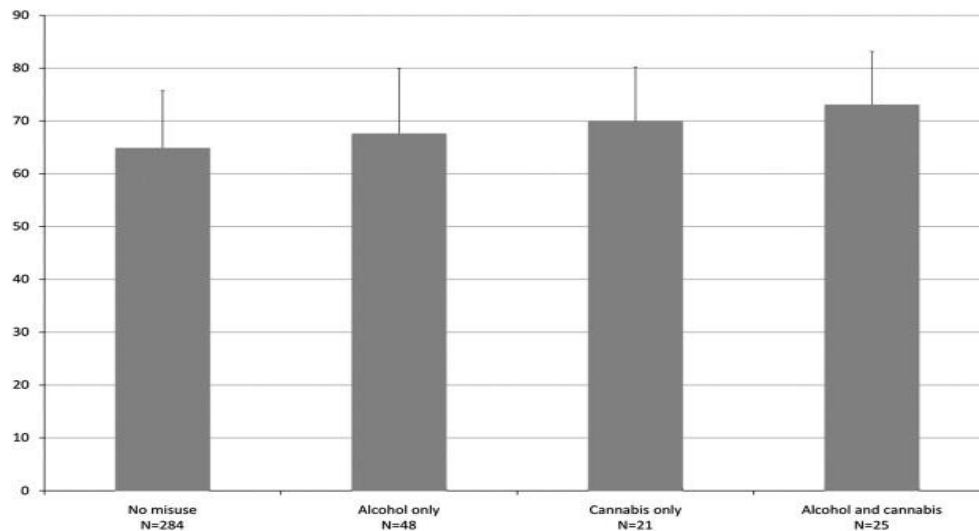
Μια ενδιαφέρουσα έρευνα εξέτασε σε ποιο βαθμό τα ελλείμματα στην συναισθηματική αυτορρύθμιση (deficits in emotional self-regulation/DESR) σχετίζονται με την κατάχρηση ουσιών σε ένα δείγμα εφήβων, με και χωρίς ΔΔ (Willens, Martelon, Anderson, Shelley-Abrahamson & Bierdman, 2013). Το 30% των εφήβων με ΔΔ παρουσίαζαν κατάχρηση ουσιών και τα αποτελέσματα που παρουσίασαν οι ερευνητές προτείνουν, ότι τα ελλείμματα στη συναισθηματική αυτορρύθμιση σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με την κατάχρηση ουσιών και του καπνίσματος (Willens, Martelon, Anderson, Shelley-Abrahamson & Bierdman, 2013). Πιο συγκεκριμένα, οι έφηβοι με DESR είχαν υψηλότερα ποσοστά κατάχρησης ουσιών και γρηγορότερη έναρξη της κατάχρησης, σε σχέση με αυτούς χωρίς DESR και αντίστοιχα, οι συμμετέχοντες που έκαναν κατάχρηση ουσιών, είχαν αυξημένα ελλείμματα σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που δεν είχαν ανάλογο ιστορικό (Willens, Martelon, Anderson, Shelley-Abrahamson & Bierdman, 2013). Αξιολογώντας την κατάχρηση ουσιών στην πορεία των ενήλικων ασθενών με ΔΔ, η κατάχρηση ουσιών φαίνεται, όχι μόνο να συνδέεται με DESR, αλλά η σοβαρότητα της ΔΔ να είναι αλληλένδετη με την κατάχρηση ουσιών, όπως είχε προηγουμένως αναφερθεί (Strakowski et al., 1998). Επιπλέον, ενώ βρέθηκαν υψηλότερα ποσοστά DESR στους έφηβους με ΔΔ, νέοι χωρίς ΔΔ οι οποίοι παρουσίασαν DESR, είχαν

επίσης αυξημένο κίνδυνο για να ξεκινήσουν το κάπνισμα και την κατάχρηση ουσιών (Willens, Martelon, Anderson, Shelley-Abrahamson & Bierdman, 2013).

Η ΔΔ και οι διαταραχές που σχετίζονται με κατάχρηση ουσιών, χαρακτηρίζονται από παρορμητικότητα, ιδιαίτερα στις περιόδους της οξείας μανίας στους ασθενείς με ΔΔ, οι οποίοι παρουσιάζουν αυξημένη παρορμητική συμπεριφορά (Swann et al., 2004). Παρορμητικότητα μπορεί να οριστεί ως μια τάση να εμπλέκεται το άτομο σε επικίνδυνες δραστηριότητες για ευχαρίστηση ή γίνεται αντιληπτή στην γνωστική της διάσταση, όπου αντανακλά την έλλειψη οργάνωσης και έλλειψη ανησυχίας για την μελλοντική συμπεριφορά (Etain et al., 2013). Κάποια στοιχεία προτείνουν, ότι υπάρχουν διαφορετικές σχέσεις μεταξύ κάποιων πτυχών της παρορμητικότητας και της πολικότητας των συμπτωμάτων, με την κινητική παρορμητικότητα να σχετίζεται με την μανία και την παρορμητικότητα έλλειψης σχεδιασμού να σχετίζεται περισσότερο με την κατάθλιψη (Swann et al., 2008).

Η έρευνα των Etain et al. (2013) εξέτασε τις πιθανές συσχετίσεις μεταξύ του βαθμού της παρορμητικότητας και την τάση αυτοκτονίας και την κατάχρηση ουσιών. Για να αξιολογήσουν την παρορμητικότητα χρησιμοποίησαν την κλίμακα Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) σε 385 ασθενείς με ΔΔ που τείνουν προς την ύφεση και 185 υγιείς συμμετέχοντες.

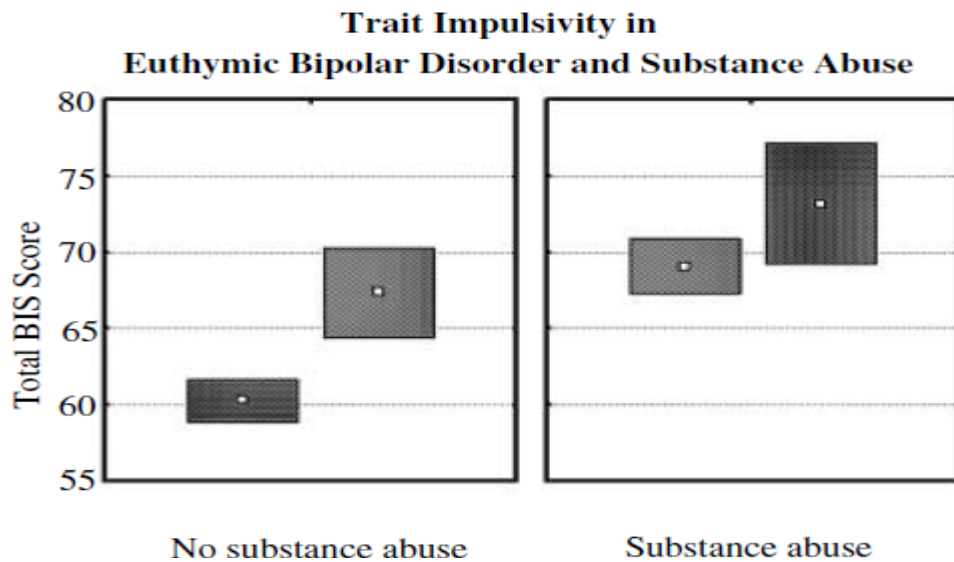
Τα αποτελέσματα που έδειξαν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων με ΔΔ και κατάχρηση ουσιών (εικόνα 15). Πιο αναλυτικά, οι ασθενείς με ΔΔ χωρίς κατάχρηση ουσιών, κάνναβης και αλκοόλ, είχαν υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα BIS-11, σε σχέση με τους υγιείς, οι ασθενείς με ΔΔ και κατάχρηση ουσιών, είχαν υψηλότερη βαθμολογία σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς κατάχρηση ουσιών, οι ασθενείς που έκαναν χρήση κάνναβης, είχαν υψηλότερη βαθμολογία από τους ασθενείς χωρίς κατάχρηση κάνναβης και οι ασθενείς με κατάχρηση στο αλκοόλ, είχαν εξίσου υψηλότερη βαθμολογία σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς κατάχρηση (Etain et al., 2013).



Εικόνα 15: Συνολική βαθμολογία της κλίμακας BIS-11, με την παρουσία της κατάχρησης κάνναβης και αλκοόλ στους ασθενείς με διπολική διαταραχή (Etain et al., 2013)

Στην έρευνα τους οι Swann et al. (2004) αρχικά συνέκριναν την παρορμητικότητα ως σταθερό προϋπάρχον χαρακτηριστικό και ως εξαρτώμενη από την φάση της ΔΔ, σε ασθενείς με ΔΔ χρησιμοποιώντας την κλίμακα BIS-11 και την δοκιμασία Immediate Memory-Delayed task αντίστοιχα. Επιπλέον, συνέκριναν την παρορμητικότητα σε ασθενείς μεταξύ επεισοδίων και στη φάση της μανίας με και χωρίς κατάχρηση ουσιών. Όπως είχαν υποθέσει, η βαθμολογία στη BIS-11 ήταν αυξημένη στους ασθενείς με ΔΔ που βρίσκονταν μεταξύ επεισοδίων και στους συμμετέχοντες με κατάχρηση ουσιών (Swann et al., 2004). Γενικά, οι συμμετέχοντες που έκαναν κατάχρηση ουσιών, είτε είχαν διπολική διαταραχή είτε όχι, επέδειξαν περισσότερη παρορμητικότητα (εικόνα 16) .

Επιπλέον, η παρορμητικότητα ήταν περισσότερο αυξημένη στους ασθενείς μεταξύ επεισοδίων που είχαν και ιστορικό κατάχρησης σε σχέση με αυτούς χωρίς κατάχρηση, όπως επίσης ήταν και στους ασθενείς στη φάση της μανίας σε σύγκριση με τους ασθενείς μεταξύ επεισοδίου, ανεξάρτητα το ιστορικό κατάχρησης (Swann et al., 2004).



Εικόνα 16: Συνολικές βαθμολογίες στη BIS-11 στους ασθενείς με διπολική διαταραχή μεταξύ επεισοδίων και τους υγιείς συμμετέχοντες, με και χωρίς κατάχρηση ουσιών (Swann et al., 2004)

Μια έρευνα με αντίθετα ευρήματα, αξιολόγησε την φύση της παρορμητικότητας σε ένα δείγμα 95 υγείων συμμετεχόντων και 98 ασθενών με ΔΔ τύπου I ή τύπου II που τείνουν προς την ύφεση, εκ των οποίων οι 42, είχαν ιστορικό κατάχρησης ουσιών και εξέτασε τη σχέση της με τη γνωστική δυσλειτουργία και την συνύπαρξη της κατάχρησης ουσιών (Powers et al., 2013). Για να εξετάσουν την παρορμητικότητα χρησιμοποίησαν την κλίμακα Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) και τη δοκιμασία Iowa Gambling Task (IGT), για να εξετάσουν τη συμπεριφορική παρορμητικότητα, υπό το πρίσμα της λήψης απόφασης, όταν βασίζεται στην επιβράβευση και στην αντίληψη κινδύνων (Powers et al., 2013). Τα αποτελέσματα της έρευνας υποστηρίζουν την επιμονή της παρορμητικότητας στην ΔΔ κατά τη φάση της ύφεσης, σύμφωνα με τις βαθμολογίες στην BIS-11. Όταν όμως έγινε σύγκριση μεταξύ των ασθενών με ΔΔ, με και χωρίς ιστορικό κατάχρησης ουσιών, δεν βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στην μέτρηση της παρορμητικότητας (Powers et al., 2013). Το εύρημα αυτό πιθανό να εξηγείται επειδή το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε δεν ήταν σε τρέχουσα κατάχρηση ουσιών και για το λόγο αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις έρευνες των Etain et al. (2013), Swann et al. (2004) και Swann et al. (2011).

Δεδομένου ότι η παρορμητικότητα διακρίνεται από δραστηριότητες που ενέχουν μεγάλο κίνδυνο, όπως επίσης και έλλειψη σχεδιασμού, βιαστική λήψη αποφάσεων και πράξεις χωρίς να λαμβάνονται υπόψη οι συνέπειες, είναι πιθανό το χαρακτηριστικό αυτό γνώρισμα να είναι υπεύθυνο για συμπεριφορές όπως την

απόπειρα αυτοκτονίας και κατάχρησης ουσιών (Dalton et al., 2003). Ωστόσο από την έρευνα των Etain et al. (2013), δεν βρέθηκε τέτοιο εύρημα. Οι αυτοκτονίες που έχουν ολοκληρωθεί σε ασθενείς με ΔΔ, κυμαίνονται από 4-6% μέχρι και 19% και το 25-60% των ασθενών με ΔΔ, έχουν κάνει τουλάχιστον μια απόπειρα στην πορεία της ασθένειάς τους (Chen & Dilsaver, 1996). Επίσης τα ποσοστά απόπειρας αυτοκτονίας σε άτομα με εξάρτηση από το αλκοόλ κυμαίνονται στο 13% μέχρι και 50% (Dalton et al., 2003). Τα ποσοστά αυτά προτείνουν πως ο συνδυασμός των δύο αυτών διαταραχών, ενέχει μεγαλύτερους κινδύνους για αυτοκτονία. Έτσι ο Dalton και οι συνεργάτες του (2003), χρησιμοποίησαν στην έρευνά τους 336 ασθενείς με ΔΔ τύπου I ή τύπου II, εκ των οποίων οι 86 ήταν ασθενείς με ιστορικό μιας τουλάχιστον απόπειρας αυτοκτονίας. Η πλειοψηφία των αποπειρών, 71%, είχε γίνει κατά τη διάρκεια καταθλιπτικών επεισοδίων και το 34% του δείγματος διαγνώστηκε με μια διαταραχή σχετιζόμενη με ουσίες. Πιο αναλυτικά, 98 άτομα (29%) διαγνώστηκαν με κατάχρηση αλκοόλ και 38 άτομα (11%) διαγνώστηκαν με κατάχρηση ουσιών. Οι διαταραχές που σχετίζονται με κατάχρηση ουσιών, αλλά όχι με κατάχρηση αλκοόλ, αποτέλεσαν σημαντικό προβλεπτικό παράγοντα για απόπειρα αυτοκτονίας και συγκεκριμένα οι ασθενείς με κατάχρηση ουσιών είχαν ποσοστό απόπειρας αυτοκτονίας 39.5%, σε αντίθεση με τους ασθενείς χωρίς κατάχρηση οι οποίοι είχαν ποσοστό 23.8% (Dalton et al., 2003).

Τα ευρήματα της έρευνας αυτής είναι παρόμοια με τις έρευνες των Tondo et al. (1999) και Oquendo et al. (2000) οι οποίοι για την έρευνά τους χρησιμοποίησαν αρκετά μεγάλο δείγμα, 504 και 188 ασθενείς με ΔΔ αντίστοιχα, και παρουσίασαν αποτελέσματα τα οποία προτείνουν ότι η κατάχρηση ουσιών είναι δυνατόν να σχετίζεται με αυξημένο ρίσκο και πιθανότητα απόπειρας αυτοκτονίας. Παρομοίως, οι Agrawal, Nurnberger & Lynskey (2011) αναφέρουν στην έρευνά τους ότι σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες, οι ασθενείς με ΔΔ ήταν 6.8 φορές πιο πιθανό να έχουν ιστορικό χρήση κάνναβης και επίσης ανέφεραν χαμηλότερη ποιότητα ζωής και αυξημένη πιθανότητα αυτοκτονίας (πίνακας 8).

	% in those with cannabis use disorders (<i>N</i> = 138)	% in those without cannabis use disorders (<i>N</i> = 331)	O.R. [95% C.I.]	Multivariate O.R. ^a [95% C.I.]
General disability associated with life functioning (self-reported disabled, living independently or not)	63.7% (<i>N</i> = 86)	44.5% (<i>N</i> = 145)	2.19 [1.45– 3.31]	1.81 [1.13– 2.91]
Suicide attempt (self-reported — acted with ambivalence/intent to die with minimal/serious consequences)	60.9% (<i>N</i> = 84)	50.8% (<i>N</i> = 168)	1.51 [1.01– 2.26]	1.33 [0.85– 2.10]
Mean depression episodes	21.2	23.0	ns	ns
Mean mania episodes	14.6	13.7	ns	ns

Πίνακας 8: Συσχέτιση μεταξύ της χρήσης κάνναβης και κλινικών χαρακτηριστικών της διπολικής διαταραχής (Agrawal, Nurnberger & Lynskey, 2011).

Ένας παράγοντας που πιθανώς αποτελεί το υπόστρωμα της συσχέτισης κατάχρησης ουσιών και αυτοκτονίας, είναι η σοβαρότητα της ασθένειας, καθώς οι ασθενείς με σοβαρότερη μορφή ΔΔ είναι, όπως προ-αναφέρθηκε, πιθανότερο να κάνουν απόπειρα αυτοκτονίας και να κάνουν κατάχρηση ουσιών με σκοπό την αυτοθεραπεία (Dalton et al., 2003). Η θεωρία αυτή επιβεβαιώνεται από τα ευρήματα της έρευνας του Dalton και των συνεργατών του (2003), καθώς οι ασθενείς με κατάχρηση ουσιών είχαν πρώιμη ηλικία έναρξης, γεγονός που μπορεί να αναγνωριστεί ως προβλεπτικός παράγοντας της σοβαρότητας της ΔΔ. Διάφορα χαρακτηριστικά προσωπικότητας, και συγκεκριμένα η παρορμητικότητα, μπορεί επίσης να εξηγήσει τη συσχέτιση αυτή, εφόσον η παρόρμηση είναι σημαντικό στοιχείο των μανιακών επεισοδίων, είναι αυξημένη στους ασθενείς που κάνουν χρήση (Etain et al., 2013; Swann et al., 2004) και αποτελεί ένα παράγοντα κινδύνου και για την ΔΔ (Goodwin, 1999) αλλά και για την απόπειρα αυτοκτονίας (Corruble, Damy & Guelfi, 1999).

Η κατάχρηση ουσιών σε συνδυασμό με την ΔΔ, είναι δυνατό να επηρεάσουν αρνητικά την κοινωνική λειτουργικότητα του ατόμου, η οποία είναι ήδη διαταραγμένη στη ΔΔ (Montag et al., 2010). Στην έρευνα των Van Rossum και των συνεργατών του (2009), ο σκοπός τους ήταν να μελετήσουν την επίδραση της κάνναβης σε ένα πληθυσμό ασθενών με ΔΔ, υποθέτοντας αρνητικές επιδράσεις της έκθεσης σε κάνναβη, στην πορεία της ασθένειας και στην κοινωνική λειτουργικότητα. Οι κοινωνικοί παράγοντες που εξέτασαν ήταν, η ανεξαρτησία που είχαν οι συμμετέχοντες στη ζωή τους, η δυσλειτουργία στην εργασία τους, οι διαπροσωπικές τους σχέσεις, η συχνότητα των κοινωνικών δραστηριοτήτων τους και η γενική ικανοποίησή τους από τη ζωή (Van Rossum et al., 2009). Βρέθηκε πως οι ασθενείς με χρήση κάνναβης, είχαν λιγότερες πιθανότητες να έχουν κάποια σχέση

κατά τη διάρκεια ενός χρόνου, όπως επίσης αναφέρεται ότι έχουν βιώσει λιγότερη ικανοποίηση στη ζωή τους, σε σύγκριση με τους μη χρήστες κάνναβης (Van Rossum et al., 2009). Ωστόσο, οι ασθενείς με ΔΔ με χρήση κάνναβης, φάνηκε να συμμετέχουν σε περισσότερες κοινωνικές δραστηριότητες, συσχέτιση η οποία διαμεσολαβείται από την ηλικία έναρξης και την κατάχρηση αλκοόλ (Van Rossum et al., 2009).

Μια έρευνα, θέλοντας επίσης να καθορίσει το βαθμό στον οποίο οι μεταβλητές που εκπροσωπούν τη λειτουργία του κοινωνικού ρόλου, σχετίζονται με διαταραχές κατάχρησης ουσιών, σε ασθενείς με κάποια χρόνια ψυχιατρική ασθένεια, συμπεριλαμβανομένης και της ΔΔ, επέλεξε δυο μεταβλητές κοινωνικής λειτουργικότητας από την κλίμακα Social Assessment Scale II, για να μελετήσουν την κοινωνική λειτουργικότητα, η οποία αντανακλά το επίπεδο των κοινωνικών δραστηριοτήτων και τη σημασία των διαπροσωπικών σχέσεων και τον ρόλο επίδοσης, ο οποίος αντανακλά την ακρίβεια και την αποτελεσματικότητα στον σχετικό ρόλο τον οποίο έχει ο συμμετέχων (μαθητής, εργαζόμενος κτλ.) (Carey et al., 2003). Οι πρώην χρήστες επέδειξαν καλύτερη λειτουργικότητα σε σύγκριση με αυτούς που δεν είχαν κάνει ποτέ χρήση, εύρημα το οποίο εξηγείται αν υποθέσουμε ότι η διακοπή της κατάχρησης ουσιών μπορεί να δημιουργήσει ευκαιρίες ή και να ωθήσει τον πρώην χρήστη, να επιδείξει καλύτερες κοινωνικές και επαγγελματικές επιδόσεις (Carey et al., 2003). Ως εκ τούτου είναι πιθανό οι πρώην χρήστες να επιστρέφουν σε υψηλότερο επίπεδο κοινωνικότητας σε σχέση με το επίπεδο που είχαν πριν την κατάχρηση (Carey et al., 2003).

4.2. Η διπολική διαταραχή μπορεί να οδηγήσει στη κατάχρηση ουσιών

Πολλοί ερευνητές, προτείνουν ότι η κατάχρηση ουσιών αποτελεί σύμπτωμα της ΔΔ, καθώς οι ασθενείς με μανία κάνουν τα πάντα σε υπερβολή, συμπεριλαμβανομένης και της χρήσης αλκοόλ και ουσιών, ενώ παράλληλα η καταχρήσεις αυτές φαίνεται να είναι συχνό φαινόμενο και στην φάση της κατάθλιψης (Goodwin & Jamison, 1990). Για την υποστήριξη της άποψης ότι η ΔΔ μπορεί να οδηγήσει στην κατάχρηση ουσιών, είναι αναγκαίο να υποθέσουμε ότι η κατάχρηση ουσιών ξεκινάει μετά την έναρξη της ΔΔ, και ότι είναι αλληλοεξαρτώμενη με την φάση της διαταραχής, δηλαδή ότι η χρήση του αλκοόλ και των ουσιών πρέπει να αλλάζει ανάλογα με το αν ο ασθενής βρίσκεται στη φάση της μανίας, της κατάθλιψη ή στη φάση που τείνει προς την ύφεση (Strakowski & DelBello, 2000).

Η πρώτη υπόθεση, ότι η κατάχρηση ουσιών ξεκινάει μετά την έναρξη της ΔΔ, είναι σχετικά αμφίβολη. Έρευνες εξέτασαν τις σχετικές ηλικίες έναρξης των δύο αυτών διαταραχών για να παρέχουν ευρήματα για την αποσαφήνιση του θέματος. Στην έρευνα των Strakowski et al. (1998), το 76% των ασθενών με ΔΔ και ιστορικό κατάχρησης ουσιών, που συμμετείχαν στην έρευνα, εμφάνισαν πρώτα την κατάχρηση ουσιών και μόνο το 24% εμφάνισαν πρώτα την ΔΔ. Γενικά οι ασθενείς που εμφάνισαν πρώτα ΔΔ, πολλές φορές την ίδια χρονική περίοδο παρουσίασαν και κατάχρηση ουσιών ή λίγο αργότερα, όχι όμως πολύ καιρό μετά (Strakowski & DelBello, 2000). Παρόμοια αποτελέσματα παρουσίασαν και οι Feinman & Dunner (1996), στην έρευνα των οποίων το 55% των ασθενών επέδειξαν πρωταρχική κατάχρηση ουσιών και αλκοόλ, σε σύγκριση με το 27% που επέδειξαν την κατάχρηση ουσιών ως δευτερεύουσα διαταραχή. Ο Winokur και οι συνεργάτες του (1995), εξέτασαν μόνο την κατάχρηση αλκοόλ και δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ασθενείς που είχαν σαν πρωταρχική διαταραχή την κατάχρηση ουσιών και των ασθενών που την παρουσίασαν ως δευτερεύουσα διαταραχή, αν και οι πρώτοι φαίνεται να ήταν κατά λίγο περισσότεροι. Τα ευρήματα αυτά, μάλλον αποδεικνύουν το αντίθετο της πρώτης υπόθεσης, καθώς φαίνεται η κατάχρηση ουσιών συνήθως να ξεκινάει πριν την έναρξη της ΔΔ.

Όσον αφορά τη δεύτερη υπόθεση, έρευνες έχουν ασχοληθεί με τις μεταβολές των καταχρήσεων κατά τη διάρκεια των φάσεων της ΔΔ, με τις περισσότερες, να παρουσιάζουν περίπου το ¼ των ασθενών με ΔΔ και συνδυαστική κατάχρηση αλκοόλ να αυξάνει την ποσότητα χρήσης του κατά τη διάρκεια της μανίας και σπάνια να το μειώνει, και στην φάση της κατάθλιψης να τείνουν να μειώνουν την κατανάλωση του, αλλά κατά βάση η κατανάλωση να μένει σε σταθερά επίπεδα (Strakowski & DelBello, 2000). Ενδεικτικά, ο Winokur και οι συνεργάτες του (1969), χρησιμοποιώντας δείγμα 61 ασθενών με συνδυαστική διάγνωση, ΔΔ και εξάρτησης από αλκοόλ, αξιολόγησε την κατανάλωση του αλκοόλ κατά τη διάρκεια προηγούμενων και τρεχόντων επεισοδίων μανίας. Κατά τη διάρκεια των επεισοδίων μανίας, οι ασθενείς αύξησαν την κατανάλωση, ενώ σε κανένα μανιακό επεισόδιο δεν μειώθηκε. (Winokur et al., 1969). Τα ευρήματα τους, συμφωνούν με τα ευρήματα των Mayfield & Coleman (1968) και των Hensel, Duner & Fieve (1979), οι οποίοι παρατήρησαν πως το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που συμμετείχαν στις έρευνες τους, αύξησε το αλκοόλ στην φάση της μανίας, με πολύ μικρότερο ποσοστό

να μειώνει την κατανάλωση του και ένα 15% να το μειώνει στην φάση της κατάθλιψης. Τα ευρήματα αυτά προτείνουν ότι πράγματι αλλάζει η κατανάλωση αλκοόλ ανάλογα με τη φάση της ΔΔ και συγκεκριμένα κατά τη διάρκεια της μανίας, όπου αυξάνεται η κατανάλωση αλκοόλ σε κάποιους ασθενείς. Ωστόσο, είναι πιθανό να επιτείνεται η ήδη υπάρχουσα εξάρτηση και όχι να δημιουργείται καινούρια εξάρτηση λόγω της φάσης της διαταραχής, γεγονός που απορρίπτει την κατάχρηση ουσιών ως σύμπτωμα της ΔΔ (Strakowski & DelBello, 2000).

Μια άλλη οπτική, με την οποία μπορούμε να οδηγηθούμε στην άποψη ότι η ΔΔ μπορεί να οδηγήσει στην κατάχρηση ουσιών, είναι η υπόθεση ότι η κατάχρηση ουσιών μπορεί να αποτελεί προσπάθεια για αυτοθεραπεία (Tsai et al., 1996; Strakowski, DelBello, Fleck & Amdt, 2000). Είναι πολύ πιθανό, οι ασθενείς να δοκιμάσουν να ανακουφίσουν τα συμπτώματά τους, χρησιμοποιώντας κοινές, διαθέσιμες, νόμιμες και μη, ψυχότροπες ουσίες, όπως το αλκοόλ και η κάνναβη. Πιο αναλυτικά, οι ασθενείς για να αντιμετωπίσουν την υπερκινητικότητα ή τις ενοχλήσεις στη φάση της μανίας, συχνά εκμεταλλεύονται τις αγχολυτικές και κατασταλτικές δράσεις του αλκοόλ ή της κάνναβης. Αντίστοιχα, όταν βρίσκονται στη φάση της κατάθλιψης, ίσως χρησιμοποιήσουν κοκαΐνη, για τις θετικές, διεγερτικές επιδράσεις που έχει στη διάθεση (Strakowski & DelBello, 2000).

Για να υποστηριχτεί αυτή η θέση, πρέπει να υποθέσουμε, ότι ο τύπος της ουσίας που θα κάνει χρήση ο ασθενής, θα αλλάζει ανάλογα με την ψυχότροπη επίδραση που παρέχει στα τρέχοντα συμπτώματα, της τρέχουσας φάσης της ΔΔ. Ο Sonne και οι συνεργάτες του (1994), πήραν συνέντευξη σε ένα δείγμα ασθενών με ΔΔ και ιστορικό κατάχρησης ουσιών, και το 95% ασθενών δήλωσαν ότι έκαναν χρήση ουσιών και αλκοόλ για να βοηθήσουν τη διάθεση τους. Πιο αναλυτικά, το 38% των ασθενών έκαναν χρήση αλκοόλ για να κατευναστούν τα μανιακά τους συμπτώματα, το 13% των ασθενών έκανε χρήση κοκαΐνης για να ανακουφιστεί από την κατάθλιψη, αλλά το 29% έκανε χρήση αλκοόλ και στη φάση της μανίας και της κατάθλιψης (Sonne et al., 1994). Αντίθετα οι Weiss & Mirin (1987), βρήκαν ότι οι ασθενείς στη φάση της μανίας, έκαναν κατάχρηση διεγερτικών ουσιών με σκοπό να παρατείνουν τα ευχάριστα, κατά τη γνώμη τους συναισθήματα, που συναντούσαν κατά τη διάρκεια της φάσης αυτής και ο Winokur και οι συνεργάτες του (1969) δεν βρήκαν κάποιο στοιχείο που να προτείνει για ποιο λόγο προτιμούσαν οι ασθενείς, τις ουσίες που χρησιμοποιούσαν (Strakowski & DelBello, 2000).

Επιπλέον, για την απόδειξη της άποψης ότι η κατάχρηση ουσιών μπορεί να γίνεται με σκοπό την αυτοθεραπεία, απαιτείται να ξανάνυποθέσουμε ότι η κατάχρηση ουσιών ξεκινάει μετά την έναρξη της ΔΔ. Εφόσον τα προηγούμενα δεδομένα απέδειξαν το αντίθετο, ότι δηλαδή η κατάχρηση ουσιών συνήθως προηγείται της ΔΔ, μπορεί να ληφθεί υπόψη μια εναλλακτική συσχέτιση, η οποία αναφέρεται στο γεγονός ότι η κατάχρηση ουσιών που ξεκινάει στην αρχή της πορείας της ΔΔ, να συγκαλύπτει τα αρχικά συμπτώματα της ασθένειας και έτσι να φαίνεται ότι η κατάχρηση ουσιών προηγείται, ενώ στην πραγματικότητα δεν ισχύει κάτι τέτοιο (Strakowski & DelBello, 2000). Αν λοιπόν συμβαίνει αυτή η συγκάλυψη, η φαινομενική έναρξη των ασθενών με ΔΔ θα είναι καθυστερημένη με αποτέλεσμα, η έναρξη της ΔΔ στους χρήστες ουσιών να είναι πιο αργή από τους μη χρήστες (Strakowski & DelBello, 2000).

Ο Morison (1974) ασχολήθηκε με την συγκάλυψη των συμπτωμάτων της ΔΔ. Αναφέρει ότι στους ασθενείς χωρίς χρήση αλκοόλ, η ΔΔ διαγνώστηκε κατά μέσο όρο στην ηλικία των 23 ετών, ενώ στους ασθενείς οι οποίοι έκαναν κατάχρηση αλκοόλ, διαγνώστηκε από την ηλικία των 28 και μετά (Morison, 1974). Όμοια αποτελέσματα είχαν και ο Strakowski και οι συνεργάτες του (1998), οι οποίοι ανέφεραν ότι οι ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονταν στο πρώτο επεισόδιο, με προϋπάρχουσα εξάρτηση στο αλκοόλ, είχαν στατιστικά σημαντική πιο αργή ηλικία έναρξης ΔΔ, κατά μέσο όρο 27 ετών, σε σύγκριση με τους ασθενείς χωρίς κανένα ιστορικό κατάχρησης ουσιών ή αλκοόλ, οι οποίοι είχαν το πρώτο τους επεισόδιο στην ηλικία περίπου των 23 ετών (Strakowski et al., 1996; Strakowski et al., 1998). Υποθέτουν, λοιπόν την συγκάλυψη των συμπτωμάτων της ΔΔ από το αλκοόλ. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι ο Strakowski και οι συνεργάτες του (2000), αναφέρουν ξανά πως οι ασθενείς με προϋπάρχουσα κατάχρηση αλκοόλ πριν την εμφάνιση της ΔΔ είχαν πιο αργή ηλικία έναρξης της ασθένειας, αλλά προτείνουν αυτή τη φορά σαν πιθανότητα, ότι οι ασθενείς με εξάρτηση ίσως να είχαν μικρότερο κίνδυνο για εμφάνιση της ΔΔ και ότι χρειάστηκε η κατάχρηση του αλκοόλ για την εκδήλωσή της (Strakowski et al., 2000). Ωστόσο αυτό-αναιρούνται, τονίζοντας πως τα συμπτώματα επέμειναν και μετά από την αποχή των ασθενών από το αλκοόλ, προτείνοντας ότι η κατάχρηση αλκοόλ δεν είναι απαραίτητη για να παραμείνουν τα συμπτώματα.

Πολύ ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι ασθενείς που είχαν εξάρτηση στο αλκοόλ στην έρευνα του Morison (1974), είχαν σημαντικά μεγαλύτερες περιόδους κατάθλιψης (περίπου 203 μέρες), πριν την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, γεγονός

που έρχεται σε μεγάλη αντίθεση με τους ασθενείς μη-χρήστες αλκοόλ, οι όποιοι είχαν φανερά λιγότερες μέρες (περίπου 37 μέρες). Ο ερευνητής υπέθεσε για αυτό το λόγο, ότι η εξάρτηση από το αλκοόλ μπορεί να είχε καλύψει τα καταθλιπτικά συμπτώματα, με αποτέλεσμα να καθυστερούν οι ασθενείς αυτοί, την αναζήτηση βοήθειας για τα συμπτώματά τους (Strakowski & DelBello, 2000). Ωστόσο το αλκοόλ δεν φαίνεται να συγκάλυπτε και την μανία, καθώς στο ίδιο δείγμα, οι ασθενείς - χρήστες στη φάση της μανίας, εισήχθησαν στο νοσοκομείο μετά από πιο σύντομη διάρκεια από την έναρξη των συμπτωμάτων τους, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν έκαναν κατάχρηση αλκοόλ (Strakowski & DelBello, 2000).

Αν συμβαίνει η συγκάλυψη των συμπτωμάτων και καθυστερεί την έναρξη της ΔΔ, τότε η ΔΔ σε αυτούς τους ασθενείς πρέπει να ξεκινάει μετά από περιόδους αποχής από αλκοόλ, γεγονός που δεν έχει μπορέσει να παρατηρηθεί, καθώς οι περισσότεροι από αυτούς συνηθίζουν την ίδια κατάχρηση πριν και μετά την έναρξη της ασθένειας (Morison, 1974; Strakowski et al., 1998). Ο Winokur και οι συνεργάτες του (1995), βρήκαν επίσης ότι οι ασθενείς με ΔΔ που προηγούταν κατάχρηση στο αλκοόλ, είχαν αργοπορημένη ηλικία έναρξης σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν αργοπορημένη έναρξη, αλλά όχι στατιστικά σημαντικά αργότερα, από την ηλικία έναρξης των ασθενών που δεν είχαν ποτέ ιστορικό. Προτείνουν, ότι η ομάδα με την πρόωρη έναρξη της ασθένειας, βίωσαν μια πιο σοβαρή ασθένεια που τους οδήγησε στην κατάχρηση αλκοόλ, ενώ οι ασθενείς με κατάχρηση αλκοόλ που προηγούταν της ασθένειας, ίσως είχαν μια λιγότερο σοβαρή έκφραση της ασθένειας, που απαιτούσε την παρουσία του αλκοολισμού για να ξεκινήσει η ΔΔ (Winokur et al., 1995).

4.3. Η κατάχρηση ουσιών μπορεί να προκαλέσει διπολική διαταραχή

Γενικά, σύμφωνα με τον Strakowski τους συνεργάτες του (1998, 2000), η κατάχρηση αλκοόλ έχει συσχετιστεί θετικά με τη διάρκεια της κατάθλιψης και η διάρκεια της κατάχρησης κάνναβης, έχει συσχετιστεί θετικά με την διάρκεια της μανίας. Μελετώντας αν η κατάχρηση ουσιών αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης της ΔΔ, εξέτασαν ανάλογα την σειρά εμφάνισης των δυο καταστάσεων σε ασθενείς με διπλή διάγνωση, και βρήκαν ότι στους ασθενείς που προηγούταν η ΔΔ ή συνυπήρχε με την έναρξη κατάχρησης αλκοόλ, είχαν περισσότερα και πιο έντονα συμπτώματα, πρόωμη έναρξη της ΔΔ και πιο αργή αποκατάσταση των συμπτωμάτων τους, σε σύγκριση με τους ασθενείς που προϋπήρχε η κατάχρηση αλκοόλ (Strakowski et al., 2005).

Πρότειναν έτσι, ότι οι ασθενείς που παρουσιάζουν πρώτα την κατάχρηση στο αλκοόλ, μπορεί να αποτελούν μια ομάδα ασθενών με ηπιότερη μορφή της διαταραχής που εκφράζεται μόνο μετά από παρατεταμένη κατάχρηση αλκοόλ (Strakowski et al., 2005). Ίδια αποτελέσματα παρουσιάστηκαν και σε μια ακόμα έρευνα, όπου οι ασθενείς οι οποίοι διαγνώστηκαν πρώτα με ΔΔ και ακολούθησε η κατάχρηση ουσιών, είχαν λιγότερες μέρες σε φάση ύφεσης, περισσότερα μανιακά και καταθλιπτικά επεισόδια και περισσότερες απόπειρες αυτοκτονίες, σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν παρουσιάσει πρώτα κατάχρηση ουσιών, προτείνοντας ότι η ΔΔ στην οποία προϋπάρχει η κατάχρηση ουσιών, μπορεί να είναι λιγότερο σοβαρή μορφή ασθένειας (Fossey et al., al, 2006).

Είναι γνωστό, πως η κατάχρηση ουσιών μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα που μοιάζουν με συμπτώματα ψυχιατρικών ασθενειών (Goodwin & Jamison, 1990). Είναι λοιπόν πιθανό να συμβάλλει στην εκδήλωση ΔΔ σε ευαίσθητα άτομα τα οποία υπό άλλες συνθήκες μπορεί και να μην ασθενούσαν. Η άποψη αυτή, προϋποθέτει ότι η κατάχρηση ουσιών ξεκινάει πριν την έναρξη της ΔΔ, υπάρχει μικρό οικογενειακό ιστορικό διαταραχής διάθεσης στους ασθενείς με ΔΔ και κατάχρηση ουσιών σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς καταχρήσεις και τέλος ότι η ΔΔ θεραπεύεται μετά την θεραπεία της κατάχρησης ουσιών ή αλκοόλ (Strakowski & DelBello, 2000).

Όσον αφορά στην πρώτη προϋπόθεση, έχει αναφερθεί και παραπάνω ότι περίπου το 60% των ασθενών εμφανίζουν κατάχρηση ουσιών πριν την έναρξη της ΔΔ και ότι οι ασθενείς αυτοί συνήθως παρουσιάζουν πιο αργή ηλικία έναρξης της νόσου (Morison, 1974; Winokur et al., 1995). Ευρήματα που αρχικά, υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η κατάχρηση ουσιών μπορεί να οδηγήσει στην διπολική διαταραχή.

Αν ισχύει η άποψη ότι η κατάχρηση ουσιών προκαλεί ΔΔ σε άτομα τα οποία διαφορετικά δεν θα νοσούσαν, τότε σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να υπάρχει μικρό οικογενειακό ιστορικό ΔΔ, καθώς η ασθένειά τους, δεν πρέπει να στηρίζεται στις βιολογικές, κληρονομικές πιθανότητες (Strakowski & DelBello, 2000). Πράγματι, έρευνες ανέφεραν ότι οι ασθενείς με ΔΔ και κατάχρηση ουσιών ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν ένα οικογενειακό μέλος με κάποια ψυχιατρική ασθένεια σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν μόνο ΔΔ (Winokur, Cook, Liskow & Flower, 1993; Maier & Merikangas, 1996). Επιπλέον, η DelBello και οι συνεργάτες της (in press), εξέτασε τα ποσοστά διαταραχής διάθεσης σε οικογενειακά ιστορικά σε ασθενείς που

βρίσκονται στο πρώτο επεισόδιο μανίας με προϋπάρχουσα κατάχρηση αλκοόλ και παρατήρησε ότι η ΔΔ ήταν λιγότερο συχνή στους συγγενείς των ασθενών με διπλή διάγνωση (Strakowski & DelBello, 2000). Τα ευρήματα αυτά, επίσης υποστηρίζουν την αρχική θέση.

Όσον αφορά στην υπόθεση για το αν θεραπευτεί η κατάχρηση ουσιών, θα θεραπευτεί και η διπολική διαταραχή ο Strakowski και συνεργάτες του (1998), έχοντας ως δείγμα 77 ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονταν στο πρώτο επεισόδιο, βρήκαν ότι το 54% των ασθενών με ΔΔ και κατάχρηση αλκοόλ, είχαν επεισόδιο μανίας και εν απουσία του αλκοόλ, και το 39% των ασθενών με ΔΔ και κατάχρηση ουσιών παρουσίασαν επεισόδιο μανίας εν απουσία των ουσιών που έκαναν κατάχρηση (Strakowski et al., 1998). Πρότειναν ως εκ τούτου, ότι τουλάχιστον σε ασθενείς με ένα επεισόδιο, τα επακόλουθα επεισόδια δεν εξαρτώνται υποχρεωτικά από την κατάχρηση ουσιών ή αλκοόλ (Strakowski et al., 1998).

Αντιθέτως, ο Winokur και οι συνεργάτες του (1995), ανέφεραν ότι μόνο το 5% των ασθενών συνέχισαν την κατάχρηση αλκοόλ και ότι οι ασθενείς με κατάχρηση αλκοόλ που προηγούταν της ΔΔ, ήταν πιο πιθανό να αναρρώσουν από την ασθένεια και είχαν λιγότερες υποτροπές σε σύγκριση με τους ασθενείς που εκδήλωσαν πρώτα ΔΔ. Άρα, πρότειναν ότι σε κάποιους ασθενείς, μπορεί να είναι απαραίτητη η παρουσία της κατάχρησης για να παραμείνουν τα συμπτώματα (Winokur et al., 1995). Μια διαφορετική προσέγγιση έκανε ο Post (1992), ο οποίος πρότεινε ότι η ευαισθητοποίηση της συμπεριφοράς (behavioral sensitization) είναι το υπόστρωμα της ανάπτυξης των επαναλαμβανόμενων επεισοδίων στη ΔΔ (Strakowski & DelBello, 2000). Η ευαισθητοποίηση της συμπεριφοράς ορίζεται ως η διαδικασία, όπου η επαναλαμβανόμενη έκθεση σε ένα ερέθισμα παράγει μια σταδιακή αλλαγή στη συμπεριφορά (Strakowski & DelBello, 2000). Επομένως, σε κάποιους ασθενείς, η κατάχρηση ουσιών μπορεί να λειτουργεί ως ψυχολογικός στρεσογόνος παράγοντας που ευαισθητοποιεί το άτομο οδηγώντας το στην ανάπτυξη επεισοδίων και η κατάχρηση ουσιών να είναι απαραίτητη για να ξεκινήσει η ΔΔ (Strakowski & DelBello, 2000).

Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τις έρευνες που παρουσιάστηκαν, επιβεβαιώνονται τα νευροψυχολογικά ελλείμματα που υπάρχουν σε ασθενείς με ΔΔ, ιδιαίτερα στις οξείες φάσεις, σε όλες τις γνωστικές λειτουργίες που εξετάστηκαν (μνήμη, προσοχή, εκτελεστικές λειτουργίες και επεξεργασία συναισθήματος). Επίσης, στις δομές του εγκεφάλου από τις οποίες διαμεσολαβούνται αυτές οι γνωστικές λειτουργίες παρουσιάζεται μειωμένη δραστηριότητα, αλλά και αλλαγή στον όγκο του, στους ασθενείς με ΔΔ.

Πιο αναλυτικά, σε δοκιμασίες που αξιολογούν την μνήμη παρατηρείται δυσλειτουργική δραστηριότητα κυρίως στο βρεγματικό λοβό, στον κροταφικό λοβό και στον ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, σε ασθενείς στην οξεία φάση της ΔΔ. Σε δοκιμασίες που αξιολογούν την προσοχή παρουσιάζεται μειωμένος όγκος του προμετωπιαίου φλοιού και του ιπποκάμπου, καθώς και μειωμένη δραστηριότητα σε υποφλοιικές δομές. Επίσης, υπάρχουν ευρήματα σχετικά με δυσλειτουργία της αμυγδαλής και του κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού κατά τη διάρκεια δοκιμασιών που αξιολογούν την επεξεργασία του συναισθήματος. Όσον αφορά στις αλλαγές στην εγκεφαλική δραστηριότητα σε δοκιμασίες που αξιολογούν τις εκτελεστικές λειτουργίες, οι σχετικές έρευνες παρουσίασαν διαφορές μεταξύ ασθενών με ΔΔ, στη φάση της μανίας και υγείων ατόμων, που αφορούσαν κυρίως και στην απορρύθμιση του κοιλιακού προμετωπιαίου συστήματος και στη μειωμένη δραστηριότητα του φλοιού του προσαγωγίου.

Τα ευρήματα της ανασκόπησης αυτής προτείνουν όσον αφορά στα νευροψυχολογικά ελλείμματα των ασθενών με ΔΔ, ότι η λεκτική μνήμη είναι σημαντικά δυσλειτουργική ακόμα και στην φάση που οι ασθενείς τείνουν προς την ύφεση, τονίζοντας ότι η πρωταρχική δυσκολία που χαρακτηρίζει την διαταραχή της μνήμης στην ΔΔ, εντοπίζεται κυρίως στην κωδικοποίηση και όχι τόσο στην ανάκληση της πληροφορίας. Επιπλέον, ελλείμματα εμφανίζονται στην οπτικό-χωρική μνήμη και στην επεισοδιακή μνήμη, ιδιαίτερα στη φάση της μανίας. Όσον αφορά στα ελλείμματα στην προσοχή, παρατηρήθηκε πως τα ελλείμματα σε όλες τις πτυχές της παρατεταμένης προσοχής που παρουσιάζονται στους συμπτωματικούς ασθενείς, συνεχίζουν να υπάρχουν ακόμα και όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε ύφεση, γεγονός που προτείνει το γνώρισμα αυτό ως χαρακτηριστικό έλλειμμα της ΔΔ. Επίσης, πτυχές των εκτελεστικών λειτουργιών όπως ο ανασταλτικός έλεγχος, η λήψη

αποφάσεων και η λεκτική ευφράδεια είναι σημαντικά μειωμένες, ιδιαίτερα στους ασθενείς στη φάση της μανίας, όπως και η ταχύτητα επεξεργασίας που παραμένει δυσλειτουργική ακόμα και στην φάση της ύφεσης. Σχετικά με την επεξεργασία του συναισθήματος, η οποία είναι εξίσου δυσλειτουργική, οι ασθενείς σε κατάσταση μανίας δυσκολεύονται να αναγνωρίσουν αρνητικά συναισθήματα, ενώ στην καταθλιπτική φάση δυσκολεύονται να αναγνωρίσουν τα θετικά συναισθήματα. Αντιφατικά ευρήματα παρουσιάζονται όταν αξιολογείται η γνωστική λειτουργία στη φάση της ύφεσης, συγκεκριμένα στην επεξεργασία του συναισθήματος και την προσοχή, καθώς πολλοί ερευνητές υποστηρίζουν την φυσιολογική λειτουργία τους.

Με αφορμή την συχνή συνύπαρξη της ΔΔ και της κατάχρησης ουσιών, μελέτες αξιολόγησαν την επίδραση που έχουν η κάνναβη και το αλκοόλ στην ήδη διαταραγμένη γνωστική λειτουργία των ασθενών με ΔΔ. Το παράδοξο εύρημα της ανασκόπησης ήταν πως η κάνναβη σε αρκετές μελέτες είχε θετικές επιδράσεις στη λεκτική μνήμη και σε κάποιες πτυχές των εκτελεστικών λειτουργιών, όπως τη λεκτική ευφράδεια. Σε αυτό το σημείο, πρέπει να τονιστεί η ανάγκη να γίνει περαιτέρω έρευνα για τα νευροψυχολογικά ελλείμματα που παρουσιάζονται στους ασθενείς που κάνουν χρήση κάνναβης, καθώς αν και αρκετοί ερευνητές βρήκαν θετικές επιδράσεις, οι περισσότεροι αμφέβαλλαν για τα ευρήματά τους τα οποία τα δικαιολόγησαν ορίζοντας ως υπεύθυνη για το αποτέλεσμα την αγχολυτική σύσταση της κάνναβης, ενώ κάποιοι άλλοι προχώρησαν σε περαιτέρω διορθωτικές αναλύσεις και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε τελικά στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Αντιθέτως το αλκοόλ, επέδρασε σαφώς αρνητικά σε όλες τις γνωστικές λειτουργίες και ιδιαίτερα στη μνήμη και στις εκτελεστικές λειτουργίες, καθώς δεν υπήρχαν σημαντικά ελλείμματα στην προσοχή.

Πολύ λίγες έρευνες έχουν μελετήσει τα νευροψυχολογικά ελλείμματα στην φάση που οι ασθενείς με ΔΔ τείνουν προς την ύφεση και έχουν ιστορικό κατάχρησης ουσιών. Και σε αυτή την περίπτωση τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Κάποιες μελέτες δεν βρήκαν διαφορές μεταξύ των ασθενών με ιστορικό αλκοολισμού, ενώ σε άλλες παρατηρήθηκε χαμηλότερη επίδοση σε ασθενείς με ιστορικό σε δοκιμασίες λεκτικής μνήμης και δοκιμασίες που αξιολογούν τον ανασταλτικό έλεγχο. Για την προσπάθεια αποσαφήνισης της αιτιότητας της συνύπαρξης των δύο διαταραχών, έγιναν κάποιες υποθέσεις για το αν η ΔΔ οδηγεί στην κατάχρηση ουσιών ή το αντίστροφο. Φαίνεται πως και οι δύο υποθέσεις είναι πιθανές: Πολλοί ασθενείς κάνουν χρήση ουσιών για

να ανακουφιστούν από τα συμπτώματά τους και είναι πολλοί που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ και ουσιών μόνο όταν βρίσκονται στην φάση της μανίας, γεγονότα που υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η ΔΔ οδηγεί στην κατάχρηση ουσιών. Ωστόσο, υπάρχει μεγαλύτερη ομάδα ασθενών που ξεκινάει την κατάχρηση ουσιών πριν τη διάγνωση της ΔΔ, εύρημα που μπορεί να οδηγήσει στην υπόθεση πως είτε μέσω κάποιου μηχανισμού ευαισθητοποίησης, είτε άμεσα, η κατάχρηση ουσιών μπορεί να ωθήσει την εμφάνιση ψυχωσικών συμπτωμάτων ή την έναρξη της ΔΔ.

Συμπερασματικά, αν και η κατάχρηση ουσιών με τη ΔΔ συχνά συνυπάρχουν, οι ουσιαστικοί λόγοι της συνύπαρξης παραμένουν άγνωστοι. Παρότι τα γνωστικά ελλείμματα που παρουσιάζονται σε ασθενείς με ΔΔ είναι ξεκάθαρα και έχουν μελετηθεί σε πολλές έρευνες, βγάζοντας κάποια σαφή και σημαντικά συμπεράσματα για την επίδραση αυτών στην πορεία της ασθένειας, η γενική εικόνα των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων που προκύπτουν λόγω της προϋπάρχουσας ή συνυπάρχουσας, μαζί με τη ΔΔ, κατάχρηση ουσιών δεν είναι καθόλου ξεκάθαρη. Δεν είναι εύκολο να καταλήξουμε σε ένα συμπέρασμα για την αιτιότητα της συνύπαρξης αυτής, καθώς το συμπέρασμα θα θεωρηθεί αυθαίρετο λόγω της μεγάλης απόκλισης των αποτελεσμάτων, των μικρών δειγμάτων που χρησιμοποιήθηκαν στις έρευνες και τέλος λόγω του μικρού αριθμού μελετών που εξετάζαν ασθενείς που βρίσκονταν σε τρέχουσα κατάχρηση ουσιών. Μελλοντικές μελέτες πρέπει να δοκιμάσουν να κατατάσσουν καλύτερα τους ασθενείς, ξεχωρίζοντας και αναγνωρίζοντας τους ασθενείς στους οποίους η κατάχρηση ουσιών προηγείται ή ακολουθεί την έναρξη της ΔΔ, ώστε να προκύπτουν πιο έγκυρα συμπεράσματα για την επίδραση που έχει η μια ασθένεια πάνω στην άλλη σε ό,τι αφορά στη γνωστική λειτουργία των ασθενών.

Βιβλιογραφίες

- Adams, K. M., Gilman, S., Koeppe, R. A., Klun, K., J., Brunberg, J. A., Dede, D., Berent, S. & Kroll, P. D. (1993). Neuropsychological deficits are correlated with frontal hypometabolism in positron emission tomography studies of older alcoholic patients. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 17, 205–210.
- Adida, M., Jollant, F., Clark, L., Besnier, N., Guillaume, S., Kaladjian, A. et al. (2011). Trait-Related Decision-Making Impairment in the three Phases of Bipolar Disorder. *Biological Psychiatry*, 70, 357-365.
- Agrawal, A., Nurnberger, J. I. & Lynskey, M. T. (2011). Cannabis involvement in individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, 459-461.
- Alexander, G. E. & Crutcher, M. D. (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends in Neurosciences*, 13(7), 266-271.
- Altshuler, L. L., Ventura, J., Van Gorp, W. G., Green, M. F., Theberge, D. C. & Mintz, J. (2004). Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biological Psychiatry*, 56, 560-569.
- American Psychiatric Association. (1994). Practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*, 151, 1-36.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Bearden, C. E., Glahn, D. C., Monkul, S. E., Barrett, J., Najt, P., Kaur, S. et al. (2006). Sources of declarative memory impairment in bipolar disorder: Mnemonic processes and clinical features. *Journal of Psychiatric Research*, 40, 47-58.
- Blond, B. N., Fredericks, C. A. & Blumberg, H. P. (2012). Functional neuroanatomy of bipolar disorder: structure, function and connectivity in an amygdala-anterior paralimbic neural system. *Bipolar Disorders*, 14(4), 340-355.
- Blumberg, H. P., Kaufman, J., Martin, A., Whiteman, R., Zhang, J. H., Gore, J. C. et al. (2003). Amygdala and Hippocampal Volumes in Adolescents and Adults with Bipolar Disorder. *Archives of General Psychiatry*, 60(12), 1201-1208.
- Blumberg, H. P., Leung, H. C., Skudlarski, P., Lacadie, C. M., Fredericks, C. A., Harris, B. C., et al. (2003). Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Bipolar Disorder: State- and Trait-Related Dysfunction in Ventral Prefrontal Cortices. *Archives of General Psychiatry*, 60(6), 601-609.
- Blumberg, H. P., Stern, E., Martinez, D. et al. (2000). Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biological Psychiatry*, 48, 1045-1052.

- Bonn-Miller, M. O., Vujanovic, A. A. & Zvolensky, M. J. (2008). Emotional dysregulation: association with coping-oriented marijuana use motives among current marijuana users. *Subst. Use Misuse*, *43*, 1653–1665.
- Bora, E., Vahip, S. & Akdeniz, F. (2006). Sustained attention deficits in manic and euthymic patients with bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *30*, 1097-1102.
- Bozikas, V. P., Thomy, T., Fokas, K., Karavatos, A. & Kosmidis, M. H. (2006). Impaired emotion processing in remitted patients with bipolar disorder. *Affective disorders*, *91*, 53-56.
- Braga, R. J., Burdick, K. E., DeRosse, P. & Malhotra, A. K. (2012). Cognitive and clinical outcomes associated with cannabis use in patients with bipolar I disorder. *Psychiatry Research*, *200*, 242-245.
- Braver, T. S., Barch, D. M., Gray, J. R., Molfese, D. L. & Snyder, A. (2001). Anterior cingulate cortex and response conflict: Effects of frequency, inhibition and errors. *Cerebral Cortex*, *11*, 825-836.
- Brooks, J. O., Wang, P. W., Bonner, J. C. et al. (2009). Decreased prefrontal, anterior cingulate, insula, and ventral striatal metabolism in medication-free depressed outpatients with bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *43*, 181-188.
- Bush, G., Luu, P. & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Science*, *4*, 215-222.
- Cabeza, R. & Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *Journal of cognitive Neuroscience*, *12*, 1-47.
- Cassidy, F., Ahearn, E. P. & Carrol, B. J. (2001). Substance abuse in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *3*(4), 181-188.
- Cassidy, F., Murry, E., Forest, K. & Carroll, B. J. (1997). The performance of DSM-III-R major depression criteria in the diagnosis of bipolar mixed states. *Journal of Affective Disorders*, *46*, 79-81.
- Cavanagh, J. T., Van Beck, M., Muir, W. & Blackwood, D. H. (2002). Case-control study of neurocognitive function in euthymic patients with bipolar disorder: an association with mania. *The British Journal of Psychiatry*, *180*, 320-326.
- Cerullo, M. A. & Strakowski, S. M. (2007). The prevalence and significance of substance use disorders in bipolar type I and II disorder. *Substance Abuse Treatment Prevention and Policy*, 2-29.
- Chang, Y.-H., Chen, S.-L., Lee, S.-Y., Hsu, Y.-W., Wu, J. Y.-W., Chen, S.-H. et al. (2012). Neuropsychological functions in bipolar disorders I and II with and without

comorbid alcohol dependence. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 37(2), 211-216.

Cheetham, A., Allen, N. B., Yucel, M. & Lubman, D. I. (2010). The role of affective dysregulation in drug addiction. *Clin. Psychol. Rev.*, 30, 621–634.

Chen, Y. W. & Dilsaver, S. C. (1996). Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other Axis I disorders. *Biol Psychiatry*, 39, 896–889.

Clark, L., Iversen, S. D. & Goodwin, G. M. (2001). A Neuropsychological Investigation of Prefrontal Cortex Involvement in Acute Mania. *The American Journal of Psychiatry*, 158, 1605-1611.

Clark, L., Iversen, S. D. & Goodwin, G. M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *BJPsych*, 180, 313-319.

Clark, L., Kempton, M. J., Scarna, A., Grasby, P. M. & Goodwin, G. M. (2005). Sustained Attention-Deficit confirmed in euthymic bipolar patients but not in first-degree relatives of bipolar patients or euthymic unipolar depression. *Biological Psychiatry*, 57, 183-187.

Clark, L. & Sahakian, B. J. (2008). Cognitive neuroscience and brain imaging in bipolar disorder. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10, 153-163.

Conway, K. P., Compton, W., Stinson, F. S. & Grant, B. F. (2006). Lifetime comorbidity of DSM-IV mood and anxiety disorders and specific drug use disorders: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and related Related Conditions. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67, 247-257.

Cornblatt, B.A., Lezenweger, M. F. & Erlenmeyer-Kimling, L. (1989). The continuous performance test, identical pairs version: II. contrasting attentional profiles in schizophrenic and depressed patients. *Psychiatry Research*, 29, 65-85.

Corruble, E, Damy, C. & Guelfi, J. D. (1999). Impulsivity: a relevant dimension in depression regarding suicide attempts? *J Affect Disord.*, 53, 211–215.

Craddock, N. & Jones, I. (1999). Genetics of bipolar disorder. *Journal of Medical Genetics*, 36, 585-594.

Cummings, J. L. (1993). Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Archives of Neurology*, 50, 873-880.

Dalton, E. J., Cate-Carter, T. D., Mundo, E., Parikh, S. V. & Kennedy, J. L. (2003). Suicide risk in bipolar patients: the role of co-morbid substance use disorders. *Bipolar disorders*, 5, 58-61.

- DelBello, M. P., Strakowski, S. M., Zimmerman, M. E., Hawkins, J. M. & Sax, K. W. (1999). MRI analysis of the cerebellum in bipolar disorder: a pilot study. *Neuropsychopharmacology*, *21*, 63-68.
- DelBello, M. P., Zimmerman, M. E., Mills, N. P., Getz, G.E. & Strakowski, S. M. (2004). Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *6*, 43-52.
- Dervaux, A., Bourdel, M.-C., Laqueille, X. & Krebs, M-O. (2013). Neurological soft signs in non-psychotic patients with cannabis dependence. *Addiction Biology*, *18* (2), 214-221.
- Etain, B., Mathieu, F., Liquet, S., Raust, A., Cochet, B., Richard, J. R. et al. (2013). Clinical features associated with trait-impulsiveness in euthymic bipolar disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, *144*(3), 240-247.
- Fadardi, J. S. & Cox, W. M. (2006). Alcohol attentional bias: drinking salience or cognitive impairment? *Psychopharmacology*, *185*, 169-178.
- Feinman, J. A. & Dunner, D. L. (1996). The effect of alcohol and substance abuse on the course of bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, *37*, 43-49.
- Fleck, D. E., Eliassen, J., Durling, M., Lamy, M., Adler, C. M., DelBello, M. P. et al. (2012). Functional MRI of Sustained Attention in Bipolar Mania. *Molecular Psychiatry*, *17*(3), 325-336.
- Fleck, D. E., Sax, K.W. & Strakowski, S.M. (2001). Reaction time measures of sustained attention differentiate bipolar disorder from schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *52*, 251-259.
- Fletcher, P. C. & Henson, R. N. (2001). Frontal lobes and human memory. *Brain*, *124*, 849-881.
- Fossati, P., Harvey, P., Le Bastard, G., Ergis, A., Jouvent, R. & Allilaire, J. (2004). Verbal memory performance of patients with a first depressive episode and patients with unipolar and bipolar recurrent depression. *Journal of Psychiatric Research*, *38*, 137-144.
- Fossey, M., Otto, M., Yates, W., Wisniewski, S., Gyulai, L., Allen, M., Miklowitz, D. et al. (2006). Validity of the distinction between primary and secondary substance use disorder in patients with bipolar disorder: Data from the first 1000 STEP-BP participants. *The American Journal on Addiction*, *15*, 138-143.
- Frangou, S., Hadjulis, M., Chitnis, X., Baxter, D., Donaldson, S. & Raymont, V. (2002). The Maudsley Bipolar Disorder Project: brain structural changes in bipolar I disorder. *Bipolar Disorders*, *4*, 123-124.

- Garavan, H., Ross, T. J., Murphy, K., Roche, R. A. & Stein, E. A. (2002). Dissociable Executive Functions in the Dynamic Control of Behavior: Inhibition, Error Detection and Correction. *Neuroimage*, *17*, 1820-1829.
- Garavan, H., Ross, T. J. & Stein, E. A. (1999). Right hemispheric dominance of inhibitory control: An event-related functional MRI study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, *96*, 8301-8306.
- Goodwin F. K. (1990). Anticonvulsant therapy and suicide risk in affective disorders. *J Clin Psychiatry*, *60*, 89–93.
- Goodwin, F. X. & Jamison, K. R. (1990). *Manic-Depressive Illness*. London: Oxford University Press.
- Grant, B., Stinson, F., Hasin, D., Dawson, D., Chou, P., Ruan, W. & Huang, B. (2005). Prevalence, correlates and comorbidity of bipolar I disorder and axis I and II disorders: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *66*, 1205-1215.
- Haldane, M., Cunningham, G., Androustos, C. & Frangou, S. (2008). Structural brain correlates of response inhibition in Bipolar Disorder I. *Journal of Psychopharmacology*, *22*, 138-143.
- Harmer, C. J., Clark, L., Grayson, L. & Goodwin, G. M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder is not a working memory impairment in disguise. *Neuropsychologia*, *40*(9), 1586-1590.
- Hensel, B., Dunner, D. L., & Fieve, R. R. (1979). The relationship of family history of alcoholism to primary affective disorder. *Journal of Affective Disorders*, *1*, 105–113.
- Hoertnagl, C. M., Muehlbacher, M., Bledermann, F., Yalcin, N., Baumgartner, S., Schwitzer, G. et al. (2011). Facial emotion recognition and its relationship to subjective and functional outcomes in remitted patients with bipolar I disorder. *Bipolar disorders*, *13*, 537-544.
- Holmes, G. (1931). Discussion on the mental symptoms associated with cerebral tumors. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, *24*, 997-1000.
- Hwang, J., Lyoo, I. K., Dager, S.R. et al. (2006). Basal ganglia shape alterations in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *163*, 276-285.
- Illan, A. B., Smith, M. E. & Gevins, A. (2003). Effects of marijuana on neurophysiological signals of working and episodic memory. *Psychopharmacology*, *176*, 214-222.
- Jang, D. P., Namkoong, K., Kim, J. J., Park, S., Kim, I. Y. & Kim, S. I. (2007). The relationship between brain morphometry and neuropsychological performance in alcohol dependence. *Neurosci Lett.*, *428*, 21-26.

- Kalat, J. W. (1995). *Biological Psychology*. North Carolina State University: Brooks/Cole Publishing Company.
- Kessler, R. C., Rubinow, D. R., Holmes, C., Abelson, J. M. & Zhao, S. (1997). The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey. *Psychological Medicine*, 27, 1079-1089.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M. & Miyashita, Y. (1999). Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain: A Journal of Neurology*, 122(5), 981-991.
- Kronhaus, D. M., Lawrence, N. S., Williams, A. M., Frangou, S., Brammer, M. J., Williams, S. C. et al. (2006). Stroop performance in bipolar disorder: further evidence for abnormalities in the ventral prefrontal cortex. *Bipolar Disorder*, 8, 28-39.
- Lagopoulos, J., Ivanovski, B. & Malhi, G.S. (2007). An event-related functional MRI study of working memory in euthymic bipolar disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 32, 174-184.
- Levy, B., Manove, E. & Weiss, R. (2012). Recovery of cognitive functioning in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence during early remission from an acute mood episode. *Ann Clin Psychiatry*, 24(2), 143-145.
- Levy, B., Monzani, B. A., Stephansky, M. R. & Weiss, R. D. (2008). Neurocognitive impairment in patients with co-occurring bipolar disorder and alcohol dependence upon discharge from inpatient care. *Psychiatry Res.*, 161(1), 28-35.
- Liraud, F. & Verdoux, H. (2002). Effect of comorbid substance abuse use on neuropsychological performance in subjects with psychotic or mood disorders. *Encephale*, 28(2), 160-168.
- Liu, S. K., Chiu, C. H., Chang, C. J., Hwang, T. J., Hwu, H. G. & Chen, W. J. (2002). Deficits in sustained attention in schizophrenia and affective disorders: stable versus state-dependent markers. *The American Journal of Psychiatry*, 159, 975-982.
- Lorberg, B., Wilens, T. E., Martelon, M., Wong, P. & Parcell, T. (2010). Reasons for substance use among adolescents with bipolar disorder. *Am. J. Addict.*, 19, 474-480.
- Maier, W. & Merikangas, K. (1996). Co-occurrence and cotransmission of affective disorders and alcoholism in families. *British Journal of Psychiatry*, 168, 93-100.
- Malhi, G. S., Ivanovski, B., Hadzi-Pavlovic, D., Mitchell, P. B., Vieta, E. & Sachdev, P. (2007). Neuropsychological deficits and functional impairment in bipolar depression, hypomania and euthymia. *Bipolar Disorders*, 9, 114-125.

Malloy-Diniz, L. F., Neves, F. S., Costa Abrantes, S. S., Fuentes, D., & Correa, H. (2009). Suicide behavior and neuropsychological assessment of type I bipolar patients. *Affective disorders*, *122*, 231-236.

Martin, N. G. (2011). *ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΑ: εγκέφαλος και συμπεριφορά*. Αθήνα: Εκδόσεις Ελλην.

Martinez-Aran, A., Vieta, E., Colom, F., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Reinares, M. et al. (2004). Cognitive impairment in euthymic bipolar patients: implications for clinical and functional outcome. *Bipolar Disorders*, *6*, 224-232.

Martinez-Aran, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J. et al. (2004). Cognitive Function Across Manic or Hypomanic, Depressed, and Euthymic States in Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*, *161*, 262-270.

Mayfield, D. G. & Coleman, L. L. (1968). Alcohol use and affective disorder. *Diseases of the Nervous System*, *29*, 467-474.

Mills, N. P., Delbello, M. P., Adler, C. M. & Strakowski, S. M. (2005). MRI analysis of cerebellar vermal abnormalities in bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *162*, 1530-1532.

Monks, P. J., Thompson, J. M., Bullmore, E. T., Suckling, J., Brammer, M.J., Williams, S.C. & Simmons, A. et al. (2004). A functional MRI study of working memory task ineuthymic bipolar disorder: evidence for task-specific dysfunction. *Bipolar Disorders*, *6*, 550-564.

Montag, C., Ehlich, A., Neuhaus, K., Dziobek, I., Heekeren, H. R., Heinz, A. et al. (2010). Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *Affective Disorders*, *123*, 264-269.

Morrison, J. R. (1974). Bipolar affective disorder and alcoholism. *American Journal of Psychiatry*, *131*, 1130-1133.

Muller-Oerlinghausen, B., Berghofer, A. & Bauer, M. (2002). Bipolar disorder. *The Lancet*, *359*, 241-247.

Mullin, B. C., Perlman, S. B., Versace, A., Almeida, J. R., LaBarbara, E. J., Klein, C. et al. (2012). An fMRI study of attentional control in the cortex of emotional distracters in euthymic adults with bipolar disorder. *Psychiatry Research*, *201*(3), 196-205.

Murphy, J. M. (1980). Continuities in community-based psychiatric epidemiology. *Archives of General Psychiatry*, *37*, 1215-1223.

Nagahama, Y., Fukuyama, H., Yamauchi, H. & Kimure, J. (1996). Cerebral activation during performance of a card sorting test. *Brain*, *119*, 1667-1675.

- Najt, P., Glahn, D., Bearden, C. E., Hatch, J. P., Monkul, E. S., Kaur, S. et al. (2005). Attention deficits in bipolar disorder: a comparison based on the Continuous Performance Test. *Neuroscience Letters*, 379(2), 122-126.
- Ongur, D. & Price, J. L. (2000). The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys, and humans. *Cerebral Cortex*, 10, 206-219.
- Oquendo, M. A., Waternaux, C., Brodsky, B. et al. (2000). Suicidal behavior in bipolar disorder. Clinical characteristics of attempters and nonattempters. *J Affect Disord.*, 59, 107–117.
- Parsons O. A. & Nixon, S. J. (1993). Neurobehavioral sequelae of alcoholism. *Neurol Clin.* 11205- 218.
- Phillips, M. L., Ladouceur, C. D. & Drevets, W.C. (2008). A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry*, 13, 833-857.
- Pinel, J. P. (2011). *Biopsychology*. Αθήνα: Εκδόσεις Έλλην.
- Powers, R. L., Russo, M., Mahon, K., Brand, J., Braga, R. J., Malhotra, A. K, & Burdick, K. E. (2013). Impulsivity in bipolar disorder: relationships with neurocognitive dysfunction and substance use history. *Bipolar Disorders*, 15, 876-884.
- Regier, D., Farmer, M., Rae, D., Locke, B., Keith, S., Judd, L. & Goodwin, F. (1990). Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *Journal of the American Medical Association*, 264, 2511-2518.
- Rubinsztein, J. S., Fletcher, P. C., Rogers, R. D., Ho, L. W., Aigbirhio, F. I., Paykel, E. S. et al. (2001). Decision-making in mania: a PET study. *Brain*, 124, 2550-2563.
- Ryan, K. A., Vederman, A. C., McFadden, E. M., Weldon, A. L., Kamali, M., Langenecker, S. A. & McInnis, M. G. (2012). Differential executive functioning performance by phase of bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 14, 527-536.
- Sanchez-Moreno, J., Martinez-Aran, A., Colom, F., Scott, J., Tabares-Seisdedos, R., Sugranyes, G. et al. (2009). Neurocognitive dysfunctions in euthymic bipolar patients with and without prior history of alcohol use. *J Clin Psychiatry*, 70(8).
- Sax, K. W., Strakowski, S. M., Zimmerman, M. E., DelBello, M. P., Keck, P. E. & Hawkins, J. M. (1999). Frontosubcortical Neuroanatomy and the Continuous Performane Test in Mania. *Am J Psychiatry*, 156, 139-141.
- Soares, J. C. & Mann, J. J. (1997). The anatomy of mood disorders - review of structural neuroimaging studies. *Biological Psychiatry*, 41, 86-106.

- Sonne, S. C., Brady, K. T. & Morton, W. A. (1994). Substance abuse and bipolar affective disorder. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 182, 349-352.
- Strakowski, S. M. (2002). Differential brain mechanisms in bipolar and unipolar disorders: considerations from brain imaging. In J. C. Soares (Ed.), *Brain Imaging in Affective Disorders*. New York: Marcel Dekker, Inc.
- Strakowski, S. M., Adler, C. M., Holland, S. K., Mills, N. & DelBello, M. P. (2004). A preliminary fMRI study of sustained attention in euthymic, unmedicated bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1734-1740.
- Strakowski, S. M. & DelBello, M. (2000). The co-occurrence of bipolar and substance abuse disorder. *Clinical Psychology Review*, 20(2), 191-206.
- Strakowski, S. M., DelBello, M. P. & Adler, C. M. (2005). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry*, 10, 105-116.
- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Fleck, D. E. & Amdt, S. (2000). The impact of substance abuse on the course of bipolar disorder. *Biological Psychiatry*, 48(6), 477-485.
- Strakowski, S., DelBello, M., Fleck, D., Adler, C., Anthenelli, R., Keck, P. et al. (2007). The effects of co-occurring cannabis use disorders on the course of bipolar disorder following a first hospitalization for mania. *Archives of General Psychiatry*, 64, 57-64.
- Strakowski, S. M., DelBello, M. P., Sax, K. W., Zimmerman, M. E., Shear, P. K., Hawkins, J. et al. (1999). Brain Magnetic Resonance Imaging of Structural Abnormalities in Bipolar Disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 56(3), 254-260.
- Strakowski, S. M., Eliassen, J. C., Lamy, M. et al. (2011). Functional magnetic resonance imaging brain activation in bipolar mania: evidence for disruption of the ventrolateral prefrontal-amygdala emotional pathway. *Biological Psychiatry*, 69, 381-388.
- Strakowski, S. M., McElroy, S. L., Keck, P. E. & West, S. A. (1996). The effects of antecedent substance abuse on the development of first-episode mania. *Journal of Psychiatric Research*, 30, 59-68.
- Strakowski, S., Sax, K., McElroy, S., Keck, P., Hawkins, J. & West, S., (1998). Course of psychiatric and substance abuse syndromes co-occurring with bipolar disorder after a first psychiatric hospitalization. *J. Clin. Psychiatry*, 59, 465-471.
- Sullivan, E. V., Fama, R., Rosenbloom, M. J. & Pfefferbaum, A. (2002). A profile of neuropsychological deficits in alcoholic women. *Neuropsychology*, 16, 74-83.

- Sullivan, E. V., Rosenbloom, M. J. & Pfefferbaum, A. (2000). Pattern of motor and cognitive deficits in detoxified alcoholic men. *Alcohol Clin Exp Res.*, *24*, 611–21.
- Swann, A. C., Dougherty, D. M., Pazzaglia, P.J., Pham, M. & Moeller, F. G. (2004). Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *BipolarDisord.*, *6*, 204–212.
- Swann, A. C., Steinberg, J. L., Lijffijt, M. & Moeller, F. G. (2008). Impulsivity:differential relationship to depression and mania in bipolar disorder. *J Affect Disord.*, *106*, 241–248.
- Sweeney, J. A., Kmiec, J. A. & Kupfer, D. J. (2000). Neuropsychologic Impairments in Bipolar and Unipolar Mood Disorders on the CANTAB Neurocognitive Battery. *Society of Biological Psychiatry*, *48*, 674-685.
- Teyler, T. J. & DiScenna, P. (1986). The hippocampal memory indexing theory. *Behavioral Neuroscience*, *100*(13), 147-154.
- Tondo, L. T., Ross, R. J., Baldessarini, J. et al. (1999). Suicide attempts in major affective disorder patients with co-morbid substance use disorders. *J Clin Psychiatry*, *60*, 63–69.
- Tsai, S. Y., Chen, C. C., Hu, W. H., Lee, J. C., Chao, W.S., & Yeh, E. K. (1996). Comorbidity of substance abuse in patients with bipolar disorder (A 15-year follow-up study). *Taiwan J Psychiatry*, *10*, 357–364.
- Townsend, J. & Altchuler, L. L. (2012). Emotion processing and regulation in bipolar disorder: a review. *Bipolar Disorders*, *14*, 326-339.
- Townsend, J., Bookheimer, S. Y., Foland-Ross, L. C., Sugar, C.A. & Altshuler, L. L. (2010). fMRI abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task in manic, euthymic and depressed bipolar subjects. *Psychiatry Research*, *182*, 22-29.
- Van Gorp, W., Altshuler, L., Theberge, D. C., Wilkins, J. & Dixon, W. (1998). Cognitive Impairment in Euthymic Bipolar Patients With and Without Prior Alcohol Dependence. *Arch Gen Psychiatry*, *55*(1), 41-46.
- Van Gorp, W. G., Altshuler, L., Theberge, D. C. & Mintz, J. (1999). Declarative and Procedural Memory in Bipolar Disorder. *Society of Biological Psychiatry*, *46*, 525-531.
- Van Horn, J. D., Berman, K. F. & Weinberger, D. R. (1996). Functional lateralization of the prefrontal cortex during traditional frontal lobe tasks. *Biological Psychiatry*, *39*, 389-399.

Van Rossum, I., Boomsma, M., Tenback, D., Reed, C. & Van Os, J. (2009). Cannabis use affect treatment outcome in bipolar disorder? A Longitudinal Analysis. *J Nerv Ment Dis*, 197, 35-40.

Wilens, T. E., Biederman, J., Adamson, J. J., Henin, A., Sgambati S., Gignac, M. et al. (2008). Further evidence of an association between adolescent bipolar disorder with smoking and substance use disorders: a controlled study. *Drug Alcohol Depend.*, 95(3), 188-98.

Willens, T., Martelon, M., Anderson, J., Shelley-Abrahamson, R. & Biedman, J. (2013). Difficulties in emotional regulation and substance use disorders: A controlled family study of bipolar adolescents. *Drug and Alcohol Dependence*, 132(1-2), 114-121.

Winokur, G., Coryell, W., Akiskal, H. S., Maser, J. D., Keller, M. B., Endicott, J. & Mueller, T. (1995). Alcoholism in manic-depressive (bipolar) illness: familial illness, course of illness, and the primary-secondary distinction. *American Journal of Psychiatry*, 152, 365–372.

Yamasaki, H., LaBar, K. S. & McCarthy, G. (2002). Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, 99, 11447–11451.

Yechiam, E., Hayden, E. P., Bodkins, M., O' Donnell, B. F. & Hetrick, W. P. (2008). Decision making in bipolar disorder: A cognitive modeling approach. *Psychiatry Research*, 161, 142-152.

Zimmerman, M. E., DelBello, M. P., Getz, G. E., Shear, P. K. & Strakowski, S. M. (2006). Anterior cingulate subregion volumes and executive function in bipolar disorder. *Bipolar Disorder*, 8, 281-288.

Γιακουμάκη, Σ. (2012). Κλινική νευροψυχολογία της σχιζοφρένειας και της διπολικής διαταραχής. Ρέθυμνο.

Μαρσέλος, Μ. (1997). *Εξαρτησιογόνες Ουσίες*. Αθήνα: Τυπωθήτω.