ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«Προαγωγή Ψυχικής Υγείας-Πρόληψη Ψυχιατρικών Διαταραχών»

Διπλωματική εργασία

''Συγκριτική διερεύνηση της χρόνιας λήψης λιθίου επί της νοητικής ευελιξίας σε ασθενείς με Διπολική Διαταραχή και φυσιολογικά ζώα εργαστηρίου''

Κρινιώ Κωνσταντίνα Χειλαδάκη (ΑΜ. 20180996)

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: Ελευθερία Τσάλτα

Αθήνα, 2020

Περιεχόμενα

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ 4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ 5
ABSTRACT 6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΛΙΘΙΟΥ 7
1.1. Σημασία της μελέτης του λιθίου ως εν δυνάμει νοητικού ενισχυτή 7
1.2. Ιδιότητες, ανεπιθύμητες παρενέργειες και δοσολογία 9
1.3. Νευροπροστατευτικές και νευροτροφικές ιδιότητες λιθίου 10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ: ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΚΑΙ ΛΙΘΙΟ 15
2.1. Διπολική Διαταραχή: Νευροανατομικά και νευροψυχολογικά δεδομένα 15
2.2. Νευροαπεικονιστικές μελέτες για την δράση του λιθίου στην ΔΔ 18
2.3. Λίθιο και Γνωστική Λειτουργικότητα στην ΔΔ 20
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ: ΛΙΘΙΟ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΑ-ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΑ ΕΛΛΈΙΜΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ 23
3.1. Λίθιο και γνωστικά-συμπεριφορικά ελλείμματα στην νόσο Alzheimer 23
3.2. Λίθιο και γνωστικά-συμπεριφορικά ελλείμματα σε άλλες νευροεκφυλιστικές οντότητες και ιατρικές καταστάσεις 27
3.3. Λίθιο και γνωστικά-συμπεριφορικά ελλείμματα επαγόμενα του στρες ή του φόβου 29
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ: Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΒΑΛΠΡΟΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ 33
4.1. Η χρήση του Βαλπροϊκού οξέος στην κλινική πρακτική 33
4.2. Νευροπροστατευτική δράση του βαλπροϊκού οξέος 34
4.3. Γνωστικές Ικανότητες και βαλπροϊκό οξύ 35
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ: ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΥΕΛΙΞΙΑ 37
5.1. Ορισμός και εργαλεία μέτρησης 37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ: ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ 40
Β. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ 42
7.1. Κλινικό μέρος 42
7.1.1. Συμμετέχοντες 42

7.1.2. Κριτήρια επιλογής / αποκλεισμού 42
7.1.3. Μέσα συλλογής δεδομένων 43
7.2. Πειραματικό μέρος 49
7.2.1 Πειραματόζωα 49
7.2.2. Συνθήκες Διαβίωσης 50
7.2.3. Πρόγραμμα τροφοδοσίας 50
7.2.4. Φαρμακολογική διαδικασία 50
7.2.5. Συμπεριφορική διαδικασία 52
7.6. Στατιστική ανάλυση 57
Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 59
8.1. Κλινικό σκέλος 59
8.2. Πειραματικό μέρος 66
Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ 82
9.2. Περιορισμοί της παρούσας έρευνας 87
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 89
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ 112

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να τονίσω την βαθύτατή μου εκτίμηση για όλους εκείνους τους ανθρώπους που με βοήθησαν και με στήριξαν στο να καταφέρω να ολοκληρώσω την διπλωματική μου εργασία. Πρώτα απ' όλα, εκφράζω την απεριόριστη ευγνωμοσύνη που έχω απέναντι στην επιβλέπουσα καθηγήτρια Ελευθερία Τσάλτα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πειραματικής Ψυχολογίας, για την πολύτιμη καθοδήγησή της στην εκπόνηση της διπλωματικής μου αλλά και για την ευκαιρία που μου έδωσε να αποτελέσω μέλος του εργαστηρίου Πειραματικής Ψυχολογίας. Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω ειλικρινά την υποψήφια διδάκτορα Ελένη Ανυφαντή για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε όλο αυτό το διάστημα και τις πολύτιμες γνώσεις που μου παρείχε, όπως και τα υπόλοιπα μέλη του εργαστηρίου Δήμητρα Όουενς, Μαίρη Νικολακοπούλου και Στέλλα Παπαθωμά, καθώς δουλέψαμε συνεργατικά και ομαδικά με απώτερο στόχο το βέλτιστο αποτέλεσμα. Μέσα στο εργαστήριο κατάφερα να πραγματοποιήσω ένα από τα μεγαλεπήβολα όνειρά μου που ήταν να προσεγγίσω βαθύτερα τον κόσμο της νευροψυχολογίας και να εξοικειωθώ με τις πραγματικές συνθήκες ενός πειράματος. Επιπρόσθετα, ιδιαίτερες ευχαριστίες απευθύνω στην κα Βλασσοπούλου, Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας Λόγου και Ομιλίας και στην κα Στεφανάτου, ΕΔΙΠ Κλινικής Ψυχολογίας που δέχτηκαν να είναι μέλη της τριμελής μου επιτροπής αξιολόγησης. Τέλος, ένα ειλικρινές και θερμό ευχαριστώ στέλνω στους γονείς μου, Χρύσα Σταματούκου για την απεριόριστη και αδιάλειπτη υποστηρικτική της στάση απέναντι στους προσωπικούς μου αγώνες αλλά και στον πατέρα μου Ιωάννη Χειλαδάκη που όλα μου τα χρόνια με δίδαξε τις οικουμενικές αξίες του σεβασμού, της ειλικρίνειας, της υπομονής και της προτροπής «ποτέ μην τα παρατάς».

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρήση του λιθίου στην ψυχιατρική κατέχει θέση μείζονος σημασίας. Σήμερα, θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής, δρώντας ως σταθεροποιητής του συναισθήματος στην αντιμετώπιση της Διπολικής Διαταραχής (ΔΔ). Μάλιστα, πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν την θετική του δράση τόσο στην αύξηση του όγκου της φαιάς ουσίας και στην ακεραιότητα της λευκής ουσίας όσο και την μείωση της γνωστικής έκπτωσης σε διπολικούς πάσχοντες. Είναι ενδιαφέρον ότι αρκετά πειραματικά δεδομένα διατείνονται το νευροπροστατευτικό όφελος αυτού του άλατος, υποστηρίζοντας την επέκταση της χρήσης του σε άλλες παθήσεις. Η παρούσα μελέτη προσπάθησε να συνδυάσει αυτά τα δύο πεδία σε μεταφραστική έρευνα, με στόχο την διερεύνηση της επίδρασης του λιθίου στην γνωστική ευελιξία σε ασθενείς με ΔΔ και φυσιολογικά ζώα εργαστηρίου. Αναφορικά με το κλινικό κομμάτι, έλαβαν μέρος 41 συμμετέχοντες (N=41) εκ των οποίων: α) 14 ήταν ασθενείς με κύρια διάγνωση ΔΔ τύπου Ι ή ΙΙ σε μακρά αγωγή με λίθιο, β) 14 ήταν ασθενείς με κύρια διάγνωση ΔΔ τύπου Ι ή ΙΙ σε αγωγή με βαλπροικό οξύ και γ) 13 ήταν υγιείς μάρτυρες. Χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία IED από την νευροψυχολογική συστοιχία του CANTAB για την μέτρηση της νοητικής ευελιξίας. Ως προς το πειραματικό μέρος, οι επίμυες, που χρησιμοποιήθηκαν (N=19), χωρίστηκαν σε 3 φαρμακευτικές ομάδες, βάσει των ουσιών που έλαβαν: (α) 7 ζώα σε χρόνιο καθεστώς λιθίου (β) 6 ζώα σε καθεστώς βαλπροικού και (γ) 6 ζώα σε καθεστώς φυσιολογικού ορού (Φ.Ο). Για την αξιολόγηση της νοητικής ευελιξίας του δείγματος χρησιμοποιήθηκε η συσκευή μετατόπισης αντιληπτικής προσδιοριστικής τάσης. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε για το κλινικό μέρος ότι δεν διαπιστώθηκαν διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων σε κανένα στάδιο του IED. Από τα αποτελέσματα του πειραματικού μέρους βρέθηκε ότι α) η ομάδα Φ.Ο έκανε περισσότερο χρόνο να κάνει μία επιλογή στο στάδιο Α-ΜΕΝΔ β) η ομάδα ΛΙΘΙΟ έκανε περισσότερο χρόνο να κάνει μία επιλογή στο στάδιο Α-ΜΕΚΔ. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν την ύπαρξη διαφορών στα τελευταία στάδια της δοκιμασίας που μετρούν την νοητική ευελιξία. Θα ήταν ωφέλιμο στο μέλλον να διεξαχθούν περισσότερες μεταφραστικές μελέτες και να διερευνηθεί περαιτέρω η δράση του λιθίου σε αυτό το κομμάτι της νόησης, καθώς η βιβλιογραφία παραμένει ισχνή.

Λέξεις κλειδιά: λίθιο, νοητική ευελιξία, διπολική διαταραχή, επίμυες

ABSTRACT

The use of lithium in psychiatry is of major importance. Nowadays, lithium is considered a first-line treatment, acting as a mood-stabilizing agent for the maintenance treatment of Bipolar Disorder (BD). Recent studies support its positive effect on both the increase in gray matter volume and white matter integrity and the reduction of cognitive decline in bipolar patients. Interestingly, several experimental data point to the neuroprotective benefit of this ion, supporting the extension of its use to other diseases. The present study attempted to combine these two fields in translational research, in order to investigate the effect of lithium on cognitive flexibility in patients with BD and normal laboratory rats. Regarding the clinical part, the study was performed with 41 participants (N = 41), 14 of whom were patients with a primary diagnosis of type I or II BD in long-term lithium treatment, 14 were patients with a main diagnosis of type I or II BD in treatment with valproic acid and 13 were healthy controls. Neuropsychological test from the CANTAB battery measuring cognitive flexibility (IED) was used. Regarding the experimental part, the rats used (N = 19) were divided into 3 drug groups, based on the substances they received: (a) 7 animals on chronic lithium (b) 6 animals on valproate and (c) 6 animals on saline (CONTROL). We trained rats to perform an attentional set-shifting task that was measuring cognitive flexibility. The results of the clinical part suggest than no differences were detected among the three groups at any stage of the IED. From the results of the experimental part it was found out that the CONTROL group took more time to make a choice in the ID-R stage, whereas the LITHIUM GROUP needed more time to make a choice in the ED-R stage. Nevertheless, more translation studies need to be carried out, as well as further investigation on the effect of lithium on this cognitive should be conducted, as the literature on this field remains scarce.
Keywords: lithium, cognitive flexibility, bipolar disorder, rats

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΛΙΘΙΟΥ

1.1. Σημασία της μελέτης του λιθίου ως εν δυνάμει νοητικού ενισχυτή

Οι νευροεκφυλιστικές διαταραχές αποτελούν ένα από τα μείζονα προβλήματα για την σύγχρονη κοινωνία, καθώς συνδέονται στενά με την ηλικία του πάσχοντα και σε μεγάλο βαθμό επιβαρύνουν την ποιότητα ζωής του. Πρόκειται για διαταραχές που σχετίζονται με την αργή, προοδευτική βλάβη του νευρικού συστήματος και την επιλεκτική απώλεια των νευρώνων σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου (Gitler, Dhillon, & Shorter, 2017). Ετυμολογικά ο όρος «νευροεκφυλισμός» αποτελείται από την λέξη «νευρώνας» που είναι η δομική μονάδα του νευρικού συστήματος και από την λέξη «εκφυλισμός» που αφορά την διαδικασία απώλειας της δομής και/ή λειτουργικότητας των ιστών και των οργάνων.

Παραδείγματα νευροεκφυλιστικών παθήσεων είναι η νόσος Alzheimer (AD), η νόσος Parkinson (PD), η νόσος Huntington (HD), η πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (ALS), η μετωποκροταφική άνοια και η νωτιαιοπαρεγκεφαλιδική αταξία (Gitler et al., 2017).Ορισμένοι ερευνητές φαίνεται να υποστηρίζουν ότι και η σχιζοφρένεια συνιστά νευροεκφυλιστική διαταταραχή δεδομένου ότι ευρήματα που αφορούν την κλινική πορεία της νόσου δείχνουν την επιδείνωση της λειτουργικότητας των ασθενών, γενικό χαρακτηριστικό των προαναφερθέντων ιατρικών καταστάσεων (Gupta & Kulhara, 2010). Σε επίπεδο παθοφυσιολογίας, οι επιπτώσεις αυτών είναι δυσμενείς για το άτομο, για τον λόγο ότι ορισμένες από αυτές σχετίζονται με διαταραχές μνήμης-προσοχής και γενικότερη γνωστική έκπτωση (Kulhara & Gupta, 2008), ενώ άλλες συνοδεύονται από δυσκολίες στην κίνηση, την ομιλία και την αναπνοή, επηρεάζοντας συλλήβδην την λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής του (Canter, Penney &Tsai, 2016; Wyss-Coray, 2016).

Σήμερα, δεν υπάρχει θεραπευτικό πρωτόκολλο που να υπόσχεται την ίαση του πάσχοντος, αν και αρκετά φαρμακευτικά σκευάσματα είναι αποτελεσματικά στην βελτίωση των συμπτωμάτων και δρουν επιβραδύνοντας τον νευροεκφυλισμό (Chen&Pan, 2014; Durães, Pinto, & Sousa, 2018). Αυτό σημαίνει ότι σε πολλές περιπτώσεις η θεραπεία παρέχεται με την εγκατάσταση της νόσου (Appleby & Cummings, 2013).Ορισμένες τρέχουσες θεραπείες που χρησιμοποιούνται ευρέως είναι οι αναστολείς της αντιχολινεστεράσης, τα αντιοξειδωτικά, οι αντιφλεγμονώδεις

παράγοντες και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη για την νόσο AD, οι ντοπαμινεργικές θεραπείες για διαταραχές της κίνησης, ιδιοσκευάσματα για την ALS, που δρουν αναστέλλοντας διαδικασίες που αφορούν το γλουταμικό και αντιψυχωσικά φάρμακα για τις συμπεριφορικές και ψυχολογικές δυσκολίες (Chen & Pan, 2014).

Η πιο γνωστή νευροεκφυλιστική νοσολογική οντότητα είναι η AD, η πιο συχνή αιτία άνοιας, της οποίας το κυρίαρχο γνώρισμα είναι η προοδευτική έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών και ιδιαίτερα της μνήμης (Τσάλτα & Κόντης, 2009). Στις κλινικές της εκδηλώσεις προστίθενται μεταβολές στην προσωπικότητα και την συμπεριφορά και δυσκολίες σε διάφορες λειτουργικές ικανότητες του πάσχοντος (Huang & Mucke, 2012; Scheltens, Blennow, Breteler, Strooper, Frisoni, Salloway & Flier, 2016). Επιδημιολογικά στοιχεία παραθέτουν ότι θεωρείται η έκτη κύρια αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες και πρόσφατα δεδομένα δείχνουν ότι το ποσοστό θανάτων που οφείλονται στην εν λόγω πάθηση με την πάροδο το χρόνου αυξάνεται, αντικατοπτρίζοντας ένα ποσοστό της τάξης του 89% μεταξύ του 2000 και του 2014 (Weller & Budson, 2018). Λαμβάνοντας υπόψιν την ένδεια ριζικών θεραπειών, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, εύλογα η ερευνητική προσπάθεια στρέφεται προς την αναζήτηση άλλων φαρμακευτικών παραγόντων, ένας από τους οποίους είναι το λίθιο.

Σημαντική θέση στην ψυχοφαρμακολογία κατέχει το λίθιο το οποίο χρησιμοποιείται εκτενώς και επί πολλά έτη στην αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής (ΔΔ), δρώντας ως σταθεροποιητής του συναισθήματος. Παρόλο που η χρήση του εγκρίθηκε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Φαρμάκων το 1970 για την οξεία μανία, η ιστορία του ξεκινά από το 1817 (Tondo, Alda, Bauer, Bergink, Grof, Hajek...& Nielsen, 2019) και η ανακάλυψη της θεραπευτικής του αξίας χρονολογείται το 1949 από τον John Cade ο οποίος παρατήρησε τις κατευναστικές ιδιότητες και συμπεριφορικές αλλαγές που προκλήθηκαν σε ινδικά χοιρίδια με την χορήγησή του (Cade, 2000). Στον χώρο της ψυχιατρικής θεωρείται, μέχρι και σήμερα, θεραπεία πρώτης γραμμής, καθώς ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της μανίας, προλαμβάνει τις υποτροπές συναισθηματικών επεισοδίων, συμβάλλει στην ύφεση των συμπτωμάτων (Iskra-Trifunović, Szymczak, Jasiewicz, Grzywacz, & Samochowiec, 2014; Tondo et al., 2019) και αποτρέπει αυτοκτονικές συμπεριφορές (Cipriani, Hawton, Stockton & Geddes, 2013; Θεοχάρης, 2018).

Επιπρόσθετα της ασφαλούς χρήσης του στις ψυχιατρικές διαταραχές, νεότερα δεδομένα υποστηρίζουν την επέκταση της κλινικής του εφαρμογής σε νευρολογικές και νευροεκφυλιστικές παθήσεις (Chiu & Chuang, 2011; Chiu et al., 2013), διότι έχει

αποδειχθεί ερευνητικά η νευροτροφική και νευροπροστατευτική του δράση (Mauer, Vergne, & Ghaemi, 2014; Rowe & Chuang, 2004; Young, 2011). Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το χαμηλό κόστος και την πλούσια εμπειρία στην χορήγησή του αποτελούν δέλεαρ για το σχεδιασμό και την υλοποίηση μελετών που θα στοχεύουν στην εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την επίδραση του στην νοητικές ικανότητες.

1.2. Ιδιότητες, ανεπιθύμητες παρενέργειες και δοσολογία

Γενικότερα, το λίθιο αποτελεί μεταλλικό στοιχείο με ατομικό αριθμό 3, κατιόν (+) και μονοσθενές. Η φαρμακολογική του σύνθεση είναι με την μορφή ανθρακικού λιθίου ή θειικού λιθίου. Για την απορρόφησή του από το στόμα απαιτούνται 4-6 ώρες και σε 30 λεπτά φαίνεται να φτάνει στο μέγιστο επίπεδο στο πλάσμα. Ως προς τον τρόπο δράσης του, έχει παρατηρηθεί αύξηση της σύνθεσης και απελευθέρωσης της σεροτονίνης, αναστολή ενζύμων στο σύστημα δεύτερων αγγελιοφόρων του φωσφοινοσιτιδίου (IP), αύξηση ή ελάττωση του ρυθμού σύνθεσης της νορεπινεφρίνης και αναστολή της υπερευαισθησίας της ντοπαμίνης (Sinacola & Peters-Strickland, 2008).

Αρχικά, για την θεραπεία της ΔΔ τα ιδανικά επίπεδα λιθίου στο πλάσμα θεωρούνται τα 0.6–0.8 mmol/L που μπορεί να φτάσουν σε 0.8–1.0 mmol/L,όταν υπάρξει υποτροπή της ασθένειας. Ωστόσο, τα θεραπευτικά επίπεδα των 0.4–0.6 mmol/Lέως 0.6–0.8 mmol/L συστήνονται στην φάση συντήρησης. Δυνητικά, τοξικά εκτιμώνται, ότι είναι τα επίπεδα λιθίου στο πλάσμα, όταν είναι μεγαλύτερα από 1.2 mmol/L και άνω των 2.0 mmol/L μπορεί να είναι θανατηφόρα. Συστήνεται η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα με στόχο την προφύλαξη από τις ανεπιθύμητες παρενέργειες αλλά και ο έλεγχος της λήψης πρόσθετων φαρμάκων από τον ασθενή λόγω της συχνής αλληλεπίδρασής του με άλλα σκευάσματα (Μαδιανός, 2004; Won & Kim, 2017).

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητές του παρενέργειες, η βιβλιογραφία επισημαίνει ότι δρα ανασταλτικά τόσο στην επαναπορρόφηση του ύδατος, με αποτέλεσμα να προκαλείται πολυουρία-πολυδιψία, όσο και στην σύνθεση και απελευθέρωση της ορμόνης Τ3, δημιουργώντας βρογχοκήλη (Θεοχάρης, 2018; Μαδιανός, 2004). Παράλληλα, μεταβάλλει την διεγερσιμότητα της κολποκοιλιακής αγωγιμότητας προξενώντας προβλήματα αρρυθμίας, ενώ αξίζει να επισημανθεί, ότι εφόσον το λίθιο

απεκκρίνεται από τα νεφρά, χρήζει διαρκούς ελέγχου η λειτουργία αυτών (συστήνεται ανά εξάμηνο), καθώς η υπερβολική συγκέντρωσή του μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα Η θεραπεία με λίθιο σχετίζεται με την αύξηση του σωματικού βάρους, όπως έχει παρατηρηθεί από χρόνιους ασθενείς. Για τους παραπάνω λόγους, η διενέργεια εργαστηριακών εξετάσεων για τον έλεγχο ζωτικών λειτουργιών κρίνεται αναγκαία (Won & Kim, 2017).

1.3. Νευροπροστατευτικές και νευροτροφικές ιδιότητες λιθίου

Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι οι δυνατότητες του λιθίου σε νευροβιολογικό επίπεδο δεν περιορίζονται αυστηρά και μόνο στην σταθεροποιητική του δράση, καθώς υπάρχουν αυξημένες ενδείξεις για τις νευροπροστατευτικές και νευροτροφικές του ιδιότητες (Chiu,et al.,2013; Forlenza, De-Paula, & Diniz, 2014; Forlenza, Radanovic, Talib, & Gattaz, 2019; Won & Kim, 2017), μολονότι το στενό θεραπευτικό του εύρος είχε περιορίσει την χρήση του στην κλινική πράξη.

Αναφορικά με τους δύο αυτούς όρους, «νευροτροφική» δράση σημαίνει η ικανότητα που έχει το φάρμακο να ενισχύει τον πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση, την ανάπτυξη και αναγέννηση των νευρικών κυττάρων και την ευόδωση σχηματισμού νευραξόνων (Kerr et al., 2018). Η «νευροπροστατευτική» δράση αντιστοιχεί στην αναστολή ή καθυστέρηση της νευρωνικής ατροφίας ή του κυτταρικού θανάτου. Παρόλο που οι όροι αυτοί συνδέονται με διαφορετικές λειτουργίες, στην ουσία η διάκρισή τους σε πρακτικό επίπεδο δεν είναι πάντα εύκολο να επιτευχθεί (Hunsberger, Austin, Henter, & Chen, 2009).

Ένας από τους πλέον σημαντικούς θεραπευτικούς στόχους του λιθίου είναι η κινάση της συνθετάσης του γλυκογόνου *GSK-3*. Πρόκειται για ένζυμο που παίζει ρόλο σε διάφορες κυτταρικές λειτουργίες, όπως η ρύθμιση μεταγραφικών παραγόντων, ο πολλαπλασιασμός και η απόπτωση των κυττάρων. Βασικό ρόλο έχει και στον μεταβολισμό της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς και στην φωσφορυλίωση της tauπρωτεΐνης, σημεία νευροπαθολογικά στην νόσο Αλτσχάιμερ (Rybakowsky, 2018). Συναντάται σε δύο ισομορφές στα θηλαστικά: GSK-3a και την GSK-3β, οι οποίες αν και έχουν ομοιότητες σε δομικό επίπεδο, λειτουργικά διαφέρουν (Forlenza, De-Paula, & Diniz, 2014).

Σε σχέση με το λίθιο, ερευνητικά έχει αποδειχθεί ότι δρα ανασταλτικά έναντι της *GSK-3*. Η πιο σημαντική δράση του έχει να κάνει με την αναστολή του ενζύμου

GSK-3β, επιβεβαιώνοντας τον υποτιθέμενο ρόλο αυτής της ουσίας ως υποψήφιο φάρμακο για την θεραπεία ή την πρόληψη την νόσου AD (Hooper, Killick, & Lovestone, 2008; Freland & Beaulieu, 2012; Forlenza, Diniz., Radanovic, Santos, Talib, & Gattaz, 2011). Η δράση αυτή πραγματοποιείται, είτε άμεσα εμποδίζοντας τη δέσμευση του Mg2 + στον καταλυτικό πυρήνα της GSK-3β, είτε έμμεσα επάγοντας την φωσφορυλίωση του υπολείμματος σερίνης-9 της GSK3β (Forlenza et al., 2014). Η αναστολή αυτής της πρωτεΐνης είναι σημαντική, καθώς με αυτόν τον τρόπο προστατεύονται οι νευρώνες από το οξειδωτικό στρες, την μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, τις βλάβες στο DNA και τη διεγερτοτοξικότητα (Jope Cheng, Lowell, Worthen, Sitbon, & Beurel., 2017; Souder & Anderson, 2019).

Η σημασία της δράσης του λιθίου στην αναστολή της GSK-3β συνδέεται αφενός με τη μείωση της υπερφωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης tau και αφετέρου με την επαγωγή νευρωνικού θανάτου μέσω υπερπαραγωγής πεπτιδίου Α*β* (Forlenza et al., 2014). Η πρωτεΐνη tau υπό κανονικές συνθήκες συμβάλλει στην εύρυθμη λειτουργία των μικροσωλινίσκων (Pîrşcoveanu et al., 2017), ενώ το Α*β* πεπτίδιο προέρχεται από την θραύση της APP, μίας διαμεμβρανικής γλυκοπρωτεΐνης τύπου I, της οποίας η φυσιολογική λειτουργία δεν έχει εξακριβωθεί (Murphy & Le Vine, 2010). Σε πειραματικά μοντέλα Alzheimer, ερευνητές αναφέρουν ότι η χρόνια θεραπεία με λίθιο ελαττώνει σημαντικά την φωσφορυλίωση της tau (Noble et al., 2005) και την παραγωγή του Α*β* (Su et al., 2004). Η παρεμπόδιση της εξέλιξης της νευροπαθολογίας που σχετίζεται με τις νευροεκφυλιστικές διαταραχές συνοδεύεται από βελτίωση των μνημονικών ικανοτήτων (Zhang et al., 2011; Fiorentini, Rosi, Grossi, Luccarini, & Casamenti, 2010).

Ακόμη, πιθανολογείται ότι το λίθιο δρα προστατευτικά έναντι των νευροτοξικών επιδράσεων του Αβ42 ευνοώντας άλλες νευροτροφικές και/ή νευροπροστατευτικές αποκρίσεις. Ειδικότερα, οι Chen και Chuang (1999) έδειξαν ότι το λίθιο αυξάνει την έκφραση των πρωτεϊνών p53 και Bcl-2, υπογραμμίζοντας ότι αυτές οι αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση συνδέονται με επιβίωση των νευρώνων. Παράλληλα, έχει καταγραφεί η αύξηση των επιπέδων της Bcl-2 στον φλοιό από την χρόνια χορήγηση λιθίου και βαλπροϊκού οξέως (Chen, Zeng, Yuan, Huang, Jiang, Zhao & Manji, 1999), η διέγερση του πολλαπλασιασμού των προγονικών κυττάρων σε νευρωνικές κυτταρικές καλλιέργειες (Hashimoto, Senatorov, Kanai, Leeds, & Chuang, 2004) και η αύξηση της έκφρασης αντι-αποπτωτικών πρωτεϊνών, όπως η Bcl-2 μετά από χορήγηση λιθίου (Ghribi, Herman, Spaulding, & Savory, 2002)

Ένας πρόσθετος μηχανισμός δράσης είναι η αναστολή της μονοφωσφατάσης ινοσιτόλης (IMP) και της πολυφωσφορικής ινοσιτόλης-1 (IPP), αποτρέποντας την επαναπρόσληψη της ινοσιτόλης, με αποτέλεσμα την μείωση των ενδοκυτταρικών επιπέδων και την επακόλουθη αναστολή του κύκλου φωσφοϊνοσιτόλης. Επιπλέον, έχει καταγραφεί καταστολή του σχηματισμού της τροφωσφορικής ινοσιτόλης. Πρόκειται για έναν δεύτερο αγγελιοφόρο που εμπλέκεται στην ρύθμιση πολλών ενδοκυτταρικών οδών που αναφέρονται σε νευροψυχιατρικές διαταραχές όπως ο μηχανισμός της αυτοφαγίας. Βέβαια, οι μελέτες δείχνουν ότι το λίθιο -με ένα δοσοεξαρτώμενο τρόπο- ρυθμίζει το μηχανισμό της αυτοφαγίας με τις οδούς της GSK-3β και της IMPase (Diniz, Machado-Vieira & Forlenza, 2013).

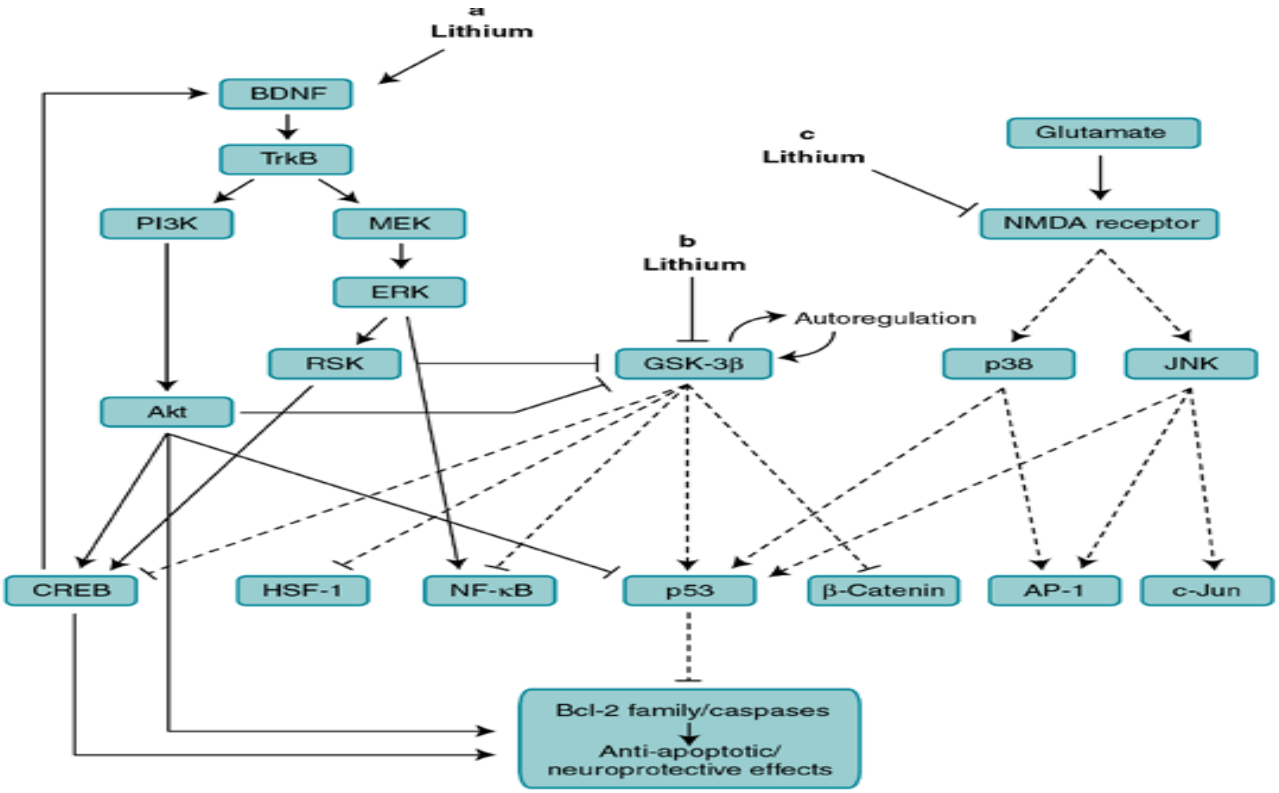
Μία εξίσου πολλά υποσχόμενη ιδιότητα του λιθίου είναι η διέγερση της σύνθεσης και της απελευθέρωσης νευροτροφικών παραγόντων, όπως ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (BDNF) και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF). Η αυξημένη διαθεσιμότητα αυτών προστατεύει τα νευρικά κύτταρα έναντι νευροτοξικών προϊόντων, ενισχύει την νευρογένεση στον ιππόκαμπο, αυξάνει την νευρωνική πλαστικότητα και την μακρόχρονη συναπτική ενδυνάμωση και ενδυναμώνει την επιβίωση των κυττάρων (Emamghoreishi, Keshavarz, & Nekooeian, 2015; Chiu et al., 2013; Forlenza et al., 2014). Τέλος, ευρήματα υποστηρίζουν την σχέση του λιθίου με διάφορες ανοσολογικές αποκρίσεις. Για παράδειγμα, η χορήγηση λιθίου συνδέεται με μείωση της παραγωγής ιντερλευκίνης-1 βήτα (IL-1β), του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF-α) και της δραστηριότητας της μικρογλοίας που έπεται της ισχαιμικής βλάβης σε επίμυες (Forlenza et al., 2014).

Απαραίτητη για την ρύθμιση της νευροπλαστικότητας, της απόπτωσης και των επιπέδων του ενδοκυτταρικού ασβεστίου είναι η μιτοχονδριακή λειτουργία. Οι αλλαγές στο ενδοκυτταρικό ασβέστιο διαδραματίζουν θεμελιώδη ρόλο στην ρύθμιση των ενδοκυτταρικών καταρρακτών σηματοδότησης και της βραχύχρονης πλαστικότητας, όπως και στην απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών (Neher & Sakaba, 2008). Ερευνητές έχουν διαπιστώσει την σχέση μεταξύ της διαταραγμένης μιτοχονδριακής λειτουργίας και μη φυσιολογικού οξειδωτικού μεταβολισμού και βλάβης στο δεσοξυριβονουκλεινικού οξέος που συμβάλλει στην νευρωνική απόπτωση (Gigante et al., 2011). Στην διπολική διαταραχή επισημαίνεται η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, με την έκφραση των γονιδίων στον ιππόκαμπο, σχετιζόμενη με τις μιτοχονδριακές πρωτεΐνες, να είναι αισθητά μειωμένη (Konradi, Eaton, MacDonald, Walsh, Benes & Heckers, 2004). Πρόσθετα ευρήματα δείχνουν

ότι η θεραπεία με λίθιο ενισχύει τον αναπνευστικό ρυθμό των μιτοχονδρίων και ρυθμίζει την εισροή ασβεστίου σε αυτά (Forlenza et al., 2014).

Επιπρόσθετα, το λίθιο φαίνεται να έχει αντιοξειδωτικά αποτελέσματα μέσω διαφόρων μηχανισμών όπως αυξάνοντας τα αντιοξειδωτικά, μειώνοντας την έκφραση των πρωτεϊνών του στρες (Macêdo et al., 2013), μειώνοντας την δράση προφλεγμονοδών μορίων (Nciri, Desmoulin, Allagui, Murat, Feki, Vincent, & Croute, 2013), ελαττώνοντας τα επίπεδα υπεροξειδίων λιπιδίων στο πλάσμα (Khairova et al., 2012) και περιορίζοντας τις ανοσολογικές αποκρίσεις στο στρες (Beurel & Jope, 2014). Οι λειτουργίες αυτές του λιθίου είναι πολύ σημαντικές, καθώς έχει βρεθεί συρρίκνωση των τελομερών σε διπολικούς ασθενείς, μία μέτρηση επιταχυμένης γήρανσης, που επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό από το οξειδωτικό στρες (Simon et al., 2006).

Παράλειψη θα συνιστούσε εάν δεν γινόταν αναφορά για την επίδραση του λιθίου στο γλουταμινικό. Το λίθιο φαίνεται ότι δρα στους προσυναπτικούς υποδοχείς, αναστέλλει τα διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά, αυξάνει τους προαγωγείς των γονιδίων που σχετίζονται με την νευροδιαβίβαση του γλουταμινικού (Won & Kim, 2017) και προστατεύει από την τοξικότητα που μπορεί να επιφέρει η ενεργοποίηση του NMDA υποδοχέα από το γλουταμινικό. Η υπερβολική απόδοση (throughput) NMDA, άλλωστε, έχει σχετιστεί με ατροφία του ιππόκαμπου έπειτα από στρες και με εμπλοκή σε διάφορες νευροεκφυλιστικές ασθένειες (Dell’ Osso, Del Grande, Gesi, Carmassi & Musetti, 2016).



A proposed scheme for the neuroprotective effects of lithium

Εικόνα 1: *Σχηματική αναπαράσταση της νευροπροστατευτικής δράσης του λιθίου*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ:
ΔΙΠΟΛΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΚΑΙ ΛΙΘΙΟ

2.1. Διπολική Διαταραχή: Νευροανατομικά και νευροψυχολογικά δεδομένα

Η Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) αποτελεί μία διαταραχή του συναισθήματος κατά την οποία το άτομο βιώνει επεισόδια υπερβολικά αυξημένης ή ευερέθιστης διάθεσης (μανία), που εναλλάσσονται με επεισόδια κατάθλιψης (Sinacola&Peters-Strickland, 2008). Ο επιπολασμός της παρατηρείται γύρω στο 1-4% του γενικού πληθυσμού. Μολονότι τα καταθλιπτικά συμπτώματα κυριαρχούν στους ασθενείς με ΔΔ, το κύριο κλινικό διαγνωστικό κριτήριο είναι η εκδήλωση μανιακών ή υπομανιακών επεισοδίων. Πρόκειται για μία σοβαρή και χρόνια ψυχιατρική ασθένεια που επηρεάζει καταλυτικά την ποιότητα ζωής του πάσχοντα (Scaini, Valvassori, Diaz, Lima, Benevenuto, Fries, & Quevedo, 2020). Στατιστικά στοιχεία δείχνουν, ότι η διπολική κατάθλιψη συνδέεται με υψηλότερα επίπεδα αυτοκτονίας σε σχέση με την μονοπολική κατάθλιψη (Sinacola & Peters-Strickland, 2008), το 25-50% των ασθενών με ΔΔ ωθείται σε απόπειρες αυτοκτονίας (Scaini et al., 2020), μόλις το 19-23% των ενηλίκων με ΔΔ τύπου Ι έχουν παντρευτεί (έναντι των 60% των ενηλίκων στον γενικό πληθυσμό) και το 57-65% βιώνει την ανεργία (έναντι του 6% του γενικού πληθυσμού) (Wingo, Harvey,& Baldessarini, 2009).

Για την αντιμετώπισή της ο δρόμος για την αποτελεσματική θεραπεία κρύβει αρκετές δυσκολίες. Ωστόσο, η λογική που ακολουθείται κατά βάση παραμένει κοινή και αφορά την εξισορρόπηση της διάθεσης, επιτυγχάνοντας επιμήκυνση του χρονικού διαστήματος της νορμοθυμίας. Ο έλεγχος αυτός πραγματοποιείται με την βοήθεια των σταθεροποιητών της διάθεσης, δηλαδή φαρμάκων που βελτιώνουν είτε την κατάθλιψη είτε την μανία και δεν επιδεινώνουν ή επισπεύδουν τον ένα πόλο έναντι του άλλου. Το πιο διαδεδομένο φάρμακο που ανήκει στην συγκεκριμένη κατηγορία είναι το λίθιο. Στην συνέχεια, βρέθηκε ότι τα αντιεπιληπτικά φάρμακα έχουν πρόσθετη, σπουδαία ιδιότητα με αποτέλεσμα το βαλπροϊκό οξύ, η λαμοτριγίνη, η καρβαμαζεπίνη και η τοπιραμάτη να συνταγογραφούνται σε πάσχοντες από ΔΔ. Στην θεραπεία αυτή της ασθένειας προστίθενται ως φαρμακευτικοί παράγοντες τα αντιψυχωσικά, τα αντικαταθλιπτικά και οι βενζοδιαζεπίνες. Η φαρμακευτική αγωγή

σε κάθε περίπτωση εξατομικεύεται με βάση το προφίλ των δυσκολιών και των αναγκών του ασθενούς (Mackin & Young, 2012).

Στην προσπάθεια χαρτογράφησης των αλλοιώσεων περιοχών του εγκεφάλου σε λειτουργικό και δομικό επίπεδο αρκετές μελέτες έχουν διενεργηθεί (Won & Kim, 2017). Οι περισσότερες εξ' αυτών, αναφέρονται σε δυσλειτουργία δικτύων του εγκεφάλου που δεν είναι άσχετα με την συναισθηματική κατάσταση στην ΔΔ. Αυτό σημαίνει ότι οι απεικονιστικές μέθοδοι δείχνουν υποενεργοποίηση περιοχών που σχετίζονται με τον έλεγχο από πάνω προς τα κάτω και υπερενεργοποίηση περιοχών που έχουν να κάνουν με το συναίσθημα (Li, Liu, Andari, Zhang, & Zhang, 2018). Μερικά από τα πιο σταθερά ευρήματα είναι αλλοιώσεις στην λευκή ουσία (Lewandowski, Ongur, Sperry, Cohen, Sehovic, Goldbach, & Du, 2015), διεύρυνση των πλάγιων κοιλιών που μάλλον έχει να κάνει με την εξέλιξη της νόσου και με την εμφάνιση επαναλαμβανόμενων συναισθηματικών επεισοδίων (Strakowski, DelBello, & Adler, 2005) και ανωμαλίες στην περιοχή του μεσολοβίου οι οποίες πιθανόν να μην αποτελούν έναν δείκτη ευπάθειας της νόσου, αλλά χαρακτηριστικό –σχετιζόμενο με αυτήν (Lloyd, Ali, Nesbitt, Moore, Young, & Ferrier, 2013).

Μελέτες έχουν, ακόμη, επισημάνει αλλοιώσεις και στον προμετωπιαίο φλοιό, μία σύνθετη δομή που μετέχει στον έλεγχο του συναισθήματος, της προσοχής, στην επεξεργασία της ανταμοιβής και στην αναστολή απόκρισης (Cerullo, Adler, Delbello & Strakowski, 2009). Ειδικότερα, επισημαίνεται μείωση του όγκου του κοιλιακού έσω προμετωπιαίου φλοιού σε έφηβους ασθενείς με διπολική διαταραχή (Lim, Baldessarini, Vieta, Yucel, Bora & Sim, 2013) και μειωμένη πυκνότητα στο ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (Lyoo et al., 2006). Άλλες περιοχές που έχουν καταγραφεί αλλοιώσεις είναι ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου, ο ιππόκαμπος (Frey et al., 2007) με έκδηλη την έλλειψη ερευνητικής συνέπειας-,η αμυγδαλή (Blumberg et al., 2005) και ορισμένες υποφλοιώδεις περιοχές (επικλινής πυρήνας, κέλυφος φακοειδούς πυρήνα, κερκοφόρος πυρήνας) (Lim et al., 2013).

Αξίζει να επισημανθεί ότι διαφορές στην ενεργοποίηση των διάφορων περιοχών σχετίζονται με την εμφάνιση διαφορετικών συμπτωμάτων. Για παράδειγμα, ερευνητικό υλικό υπογραμμίζει ότι οι ασθενείς με ΔΔ σε κατάσταση μανίας εμφανίζουν μεγαλύτερη δραστηριότητα στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (Brooks & Vizueta, 2014) στα βασικά γάγγλια, στην αμυγδαλή (Blumberg et al., 2005; Strakowsky et al., 2011) και χαμηλότερη δραστηριότητα στον δεξιά πλευρά του κοιλιακού προμετωπιαίου φλοιού (Blumberg et al., 2003). Αντίθετα, οι διπολικοί

ασθενείς με εκδήλωση καταθλιπτικών επεισοδίων παρουσιάζουν μειωμένη αιματική ροή στον προμετωπιαίο φλοιό και αυξημένη κυκλοφορία στην αμυγδαλή, στο ραβδωτό και στον θάλαμο. Μάλιστα, οι Cerullo, Fleck, Eliassen, Smith, DelBello, Adler, & Strakowski (2012) συμπεραίνουν ότι η αυξημένη συνδεσιμότητα που βρήκαν μεταξύ δεξιάς αμυγδαλής και δεξιάς νήσου κατά την καταθλιπτική φάση ερμηνεύεται από το γεγονός ότι η κατάθλιψη προκαλεί αυξημένη ευαισθησία σε αρνητικά ερεθίσματα-όπως αυτά που παρουσιάστηκαν στους εν λόγω συμμετέχοντες, κατάσταση που οδηγεί τους ασθενείς να επιδεικνύουν μεγαλύτερη συναισθηματική αντίδραση σε αρνητικά γεγονότα.

Όσον αφορά το νευροψυχολογικό προφίλ των ασθενών, η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι τα γνωστικά ελλείμματα είναι παρόντα στην πλειοψηφία αυτών, τόσο κατά τις περιόδους της νορμοθυμίας, όσο και σε οξέα συναισθηματικά επεισόδια, κατά την διάρκεια των οποίων φαίνεται να επιδεινώνονται (Lima, Peckham, & Johnson, 2018). Γενικότερα, οι γνωστικές περιοχές που φαίνεται να επηρεάζονται δυσμενώς είναι οι επιτελικές λειτουργίες, η εργαζόμενη μνήμη, η προσοχή, η λεκτική μάθηση/μνήμη και η ταχύτητα επεξεργασίας (Forlenza, & Aprahamian, 2013; Κάνδιας & Γιακουμάκη, 2012; Lim et al., 2013; Lima et al., 2017). Ωστόσο, κατά την διάρκεια μικτών ή καταθλιπτικών ή μανιακών επεισοδίων σημειώνεται ότι η λεκτική μνήμη, η προσοχή και οι επιτελικές λειτουργίες είναι οι ικανότητες στις οποίες παρατηρείται μεγαλύτερη έκπτωση (Xu, Huggon, & Saunders, 2019).

Οι δυσκολίες στην νόηση, μάλλον, παρατηρούνται πριν την έναρξη της νόσου και είναι έκδηλες σε ασθενείς μεταξύ διαφορετικών ηλικιακών ομάδων (Szmulewicz, Samamé, Martino, & Strejilevich, 2015).Υπάρχουν ενδείξεις ότι η έκπτωση στην λεκτική μνήμη και στις επιτελικές λειτουργίες συναντάται από την προδρομική φάση, όπως και σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με ΔΔ. Ωστόσο, δεν είναι σαφές τι συμβαίνει, όταν η νόσος εξελίσσεται με την πάροδο των ετών (Xu et al., 2019). Διαχρονικές μελέτες αποκαλύπτουν ότι, ίσως, δεν καταγράφεται διαφορετική νευροψυχολογική επίδοση στο πέρασμα του χρόνου (Passos, Mwangi, Vieta, Berk, & Kapczinski, 2016; Samamé, Martino, &Strejilevich, 2013). Η τρέχουσα άποψη που κυριαρχεί είναι ότι το μέγεθος των ελλειμμάτων σχετίζεται περισσότερο με τον αριθμό των μανιακών επεισοδίων (Xu et al., 2019).

Η αντικρουόμενη άποψη υποστηρίζει ότι η νοητική έκπτωση στις συναισθηματικές διαταραχές ενδεχομένως δημιουργεί γόνιμο έδαφος για την ανάπτυξη άνοιας μελλοντικά (Silva, Pereira, Xavier, & Mukaetova-Ladinska, 2013).

Λαμβάνοντας υπόψιν ότι η ΔΔ συνιστά την πιο σοβαρή διαταραχή της διάθεσης και του συναισθήματος, με πιο πρώιμη έναρξη και μεγαλύτερο έλλειμμα στην νευρογνωστική συνιστώσα, έχει αρχίσει να διερευνάται περισσότερο η σχέση διπολικής διαταραχής και άνοιας, με ορισμένους ερευνητές να εκτιμούν, ότι όντως ,οι διπολικοί ασθενείς έχουν αυξημένες πιθανότητες να εκδηλώσουν αυτήν την νόσο (Almeida, McCaul, Hankey, Yeap, Golledge, & Flicker, 2016; Wu, Chang, & Liang, 2013). Ωστόσο, η πραγματοποίηση περισσότερων μελετών είναι απαραίτητη για την διατύπωση σαφών συμπερασμάτων.

2.2. Νευροαπεικονιστικές μελέτες για την δράση του λιθίου στην ΔΔ

Μεγάλος αριθμός νευροαπεικονιστικών μελετών έχει πραγματοποιηθεί την τελευταία δεκαετία επιβεβαιώνοντας τις νευροπροστατευτικές δράσεις και νευροτροφικές ιδιότητες του λιθίου. Παρόλο που παλαιότερες μελέτες παρουσίαζαν την μηδενική επίδρασή του στην δομή του εγκεφάλου, πλέον, τα νεότερα δεδομένα αναφέρουν την θετική του δράση στον όγκο της φαιάς ουσίας και στην ακεραιότητα της λευκής ουσίας.

Οι Bearden et al., (2007) βρήκαν ότι η θεραπεία με λίθιο σε διπολικούς ασθενείς σχετίζεται με μεγαλύτερη πυκνότητα φαιάς ουσίας σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες σε διάχυτες φλοιώδεις περιοχές, όπως σε παραστεφανιαίες περιοχές και στον φλοιό του προσαγωγίου, με την δράση του λιθίου να προτείνεται ως πιθανή αιτιολογία για αυτές τις νευροανατομικές διαφορές. Δύο χρόνια μετά, μία μελέτη αποκάλυψε αύξηση στον όγκο της φαιάς ουσίας στον προμετωπιαίο λοβό καταθλιπτικών διπολικών συμμετεχόντων μετά από 4 εβδομάδες χορήγησης λιθίου μόνο σε όσους ανταποκρίθηκαν στην αγωγή (Moore et al., 2009).

Άλλα ευρήματα σημειώνουν το περιορισμό της μείωσης του όγκου της φαιάς και της λευκής ουσίας σε ασθενείς με διπολική διαταραχή που λαμβάνουν λίθιο (Vander Schot et al., 2009) και την θετική συσχέτιση μεταξύ της καθημερινής λήψης αλάτων λιθίου και της αύξησης στον όγκο της κροταφικής έλικας (Takahashi et al., 2010). Ακόμη, η θεραπεία με λίθιο σε διπολικούς ασθενείς φαίνεται να συνδέεται με την αύξηση της φαιάς ουσίας σε περιοχές της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου, της μετακεντρικής έλικας, του συμπλέγματος ιππόκαμπος/αμυγδαλή και της νήσου συγκριτικά με ασθενείς που λάμβαναν άλλους φαρμακευτικούς παράγοντες (Germana et al., 2010).

Επιπρόσθετα, οι Radenbach et al. (2010) βρήκαν, ότι αυτή η ομάδα ασθενών που δεν έπαιρνε το συγκεκριμένο φάρμακο είχε μικρότερο όγκο στο θάλαμο σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες, διαφορά που δεν διαπιστώθηκε με τους ασθενείς που έπαιρναν λίθιο. Παρομοίως, δύο έρευνες παρατήρησαν, ότι ο όγκος του ιπποκάμπου σε πάσχοντες με περιορισμένη έκθεση στο λίθιο ήταν μειωμένος σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες, εύρημα που δεν επιβεβαιώθηκε, όταν η λήψη του λιθίου ήταν πάνω από δύο χρόνια (Hajek et al., 2014; Hajek et al., 2012). Πρέπει, ωστόσο, να επισημανθεί ότι η ένδειξη της σχέσης μεταξύ χρόνιας θεραπείας με λίθιο (>2 χρόνια) και διατηρημένου ιπποκάμπιου όγκου στα φυσιολογικά επίπεδα, βρέθηκε να ήταν ανεξάρτητη της κλινικής αποτελεσματικότητάς του στην επανεμφάνιση των επεισοδίων. Κατά συνέπεια, οι ερευνητές προτείνουν ότι η νευροτροφική αυτή ιδιότητα του λιθίου δεν αφορά αποκλειστικά και μόνο τους ασθενείς με διπολική διαταραχή, αλλά θα μπορούσε η χρήση του να επεκταθεί και σε πάσχοντες από νευροεκφυλιστικές ασθένειες (Hajek et al., 2014).

Νευροαπεικονιστικές μελέτες έχουν, επίσης, διενεργηθεί για να συγκρίνουν την δράση του λιθίου με αυτήν του βαλπροϊκού, της καρβαμαζεπίνης, και των αντιψυχωσικών σε διπολικούς συμμετέχοντες. Για παράδειγμα, μία εργασία των Lyoo και συν. (2010) έδειξε ότι η ομάδα ασθενών που λάμβανε λίθιο παρουσίασε αύξηση στην φαιά ουσία με μέγιστη επίδραση στις 10 με 12 εβδομάδες που ήταν επίσης, προφανής στις 16 εβδομάδες της θεραπείας, συγκριτικά με την ομάδα που λάμβανε βαλπροϊκό. Παρόμοια ήταν τα στοιχεία της μελέτης των Germana και συν. (2010) που είχαν ως δείγμα 74 συμμετέχοντες με διπολική διαταραχή σε φάση ύφεσης και ακολουθούσαν χρόνια φαρμακευτική αγωγή με διάφορους φαρμακευτικούς παράγοντες. Οι αναλύσεις αποκάλυψαν ότι η μακρόχρονη θεραπεία με λίθιο σχετίστηκε με αυξημένο όγκο φαιάς ουσίας στο λιμπικό σύστημα και σε παραλιμπικές περιοχές του εγκεφάλου, σε σχέση με άλλα ψυχοτρόπα φάρμακα.

Οι παραπάνω νευροαπεικονιστικές μελέτες αποκαλύπτουν μία θετική επίδραση της δράσης αυτού του άλατος σε ορισμένες εγκεφαλικές περιοχές. Παρακάτω θα γίνει λεπτομερής αναφορά για την δράση του σε γνωστικό επίπεδο ασθενών με διπολική διαταραχή.

2.3. Λίθιο και Γνωστική Λειτουργικότητα στην ΔΔ

Οι ερευνητές Rybakowski, Permoda-Osip & Borkowska (2009), μελετώντας την επίδοση των διπολικών ασθενών με διαφορετική ανταπόκριση στο λίθιο και των απόγονών τους στο νευροψυχολογικό τεστ WCST, διαπίστωσαν ότι η λήψη λιθίου συνδέεται με καλύτερα αποτελέσματα σε ορισμένους γνωστικούς τομείς, καθώς η μη θετική ανταπόκριση σχετίστηκε με περισσότερα λάθη εμμονής, λιγότερες συμπληρωμένες/ολοκληρωμένες κατηγορίες και λιγότερες εννοιολογικές απαντήσεις (conceptual responses). Συνεπώς, φαίνεται μία προφυλακτική δράση του λιθίου απέναντι σε ικανότητες που συνδέονται πιο στενά με την λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού, ένα σημαντικότατο εύρημα που, όμως, δεν επιβεβαιώθηκε στην ομάδα των απογόνων των ασθενών.

Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγει η μελέτη των Rybakowski & Suwalska (2010), η οποία στόχευε στην μέτρηση της νευροψυχολογικής επίδοσης και των επιπέδων του BDNF, παράγοντας που, όπως είδαμε παραπάνω, φαίνεται από την βιβλιογραφία να παίζει ρόλο στην έναρξη και την θεραπεία της ΔΔ. Οι ομάδες που δημιουργήθηκαν ήταν τρεις και διαμορφώθηκαν ως εξής: ασθενείς με μονοθεραπεία με λίθιο, ασθενείς με θεραπεία με λίθιο και πρόσθετα φάρμακα και υγιείς συμμετέχοντες. Ειδικότερα, οι πρώτη ομάδα σημείωσε καλύτερη επίδοση στις δοκιμασίες Spatial Working Memory, Spatial Span, Stockings of Cambridge, Rapid Visual Information Processing του Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) που αξιολογούν την μνήμη εργασίας, την χωρική μνήμη, τις επιτελικές λειτουργίες και την οπτική παρατεταμένη προσοχή αντίστοιχα. Επιπλέον, βρέθηκε ότι οι ασθενείς που ανταποκρινόντουσαν στην θεραπεία με λίθιο είχαν πιο αυξημένα επίπεδα BDNF συγκριτικά με την άλλη ομάδα ασθενών, καταλήγοντας ότι η χορήγηση λιθίου θα μπορούσε να θεωρηθεί ως προληπτικός παράγοντας που καθυστερεί την εξέλιξη της νόσου.

Ορισμένα αρχικά ευρήματα σημειώνουν την σχέση μεταξύ λήψης λιθίου και διατηρημένης γνωστικής ικανότητας. Ειδικότερα, οι Nunes, Forlenza,και Gattaz (2007) διερεύνησαν τον επιπολασμό την νόσου Alzheimer σε 66 νορμοθυμικούς διπολικούς ασθενείς που ήταν σε χρόνια θεραπεία με λίθιο και 48 νορμοθυμικούς διπολικούς ασθενείς χωρίς πρόσφατη λήψη λιθίου. Η γνωστική εκτίμηση έγινε μέσω των εργαλείων Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly και the Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly. Τα αποτελέσματα

έδειξαν, ότι μόνο οι ασθενείς που δεν έλαβαν πρόσφατα λίθιο είχαν αυξημένο επιπολασμό της νόσου Alzheimer και μία τάση για αυξημένη ήπια γνωστική έκπτωση, στοιχείο που δεν επιβεβαιώθηκε στην ομάδα με μακρόχρονη θεραπεία με λίθιο.

Ακόμη, 2 ετών νατουραλιστική μελέτη έχει βρει ότι η μακρόχρονη λήψη λιθίου σχετίζεται θετικά με την κινητική ταχύτητα σε διπολικούς ασθενείς, όπως εξετάστηκε με την δοκιμασία Tapping Speed test, προσθέτοντας ότι το άλας αυτό ενδεχομένως επάγει νευροπλαστικές αλλαγές στην αμυγδαλή και στον ιππόκαμπο, αυξάνοντας τον όγκο της φαιάς ουσίας αυτών. Οι αναλύσεις post-hoc αποκάλυψαν, ακόμη, ότι η λήψη φαρμάκου προβλέπει βελτιώσεις στην λεκτική μάθηση, γεγονός που δεν ισχύει για την λεκτική μνήμη (Arts, Jabben , Krabbendam, & **van Os**, 2010).

Επιπρόσθετη στήριξη της δράσης του λιθίου ως γνωσιακού ενισχυτή προσφέρει η έρευνα μακράς διάρκειας των Yucel, Taylor, McKinnon, Macdonald, Alda ,Young & MacQueen (2008), η οποία είχε ως στόχο να διερευνήσει εάν η χρόνια θεραπεία με λίθιο επιφέρει αλλαγές επί του όγκου του ιπποκάμπου και της μνημονικής ικανότητας για μία περίοδο 2 έως 4 ετών σε 12 ασθενείς με διπολική διαταραχή οι οποίοι δεν είχαν ποτέ λάβει φαρμακευτική αγωγή, προ έναρξης λιθίου. Για την εξαγωγή συμπερασμάτων χρησιμοποιήθηκαν η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) και η νευροψυχολογική εκτίμηση της λεκτικής μνήμης μέσω CVLT (California Verbal Learning Test). Οι συγγραφείς διαπίστωσαν όχι μόνο αμφοτερόπλευρη αύξηση του όγκου του ιπποκάμπου, αλλά και ενδείξεις για καλύτερη επίδοση στην δοκιμασία λεκτικής μνήμης.

Γενικότερα, η βιβλιογραφία πάνω στην επίδραση του λιθίου στις γνωστικές ικανότητες στην ΔΔ δεν έχει εξαγάγει συστηματικά αποτελέσματα. Η ύπαρξη αντικρουόμενων ευρημάτων σχετίζεται φυσικά με την δυσκολία στο να ποσοτικοποιηθεί η όποια δράση στις γενικές νοητικές ικανότητες, στην μνήμη και στις επιτελικές λειτουργίες (Pfennig et al., 2014). Μάλιστα, μία μετα-ανάλυση από τον Wingo και τους συνεργάτες του (2009) αναφορικά με τις επιδράσεις του λιθίου στην νόηση έδειξε ότι οι επιπτώσεις του φαρμάκου στην γνωστική λειτουργικότητα των πασχόντων από διαταραχές του συναισθήματος αφορούν την έκπτωση στην λεκτική μάθηση και μνήμη, στην δημιουργικότητα και ιδιαίτερα, στην ψυχοκινητική ταχύτητα.

Ωστόσο, τα μη τόσο ενθαρρυντικά ευρήματα μπορεί να σχετίζονται και με την δυσχέρεια στο να αποσαφηνιστεί κατά πόσο τα ελλείμματα σε αυτούς τους

γνωστικούς τομείς είναι επαγόμενα των συμπτωμάτων της ίδιας της νόσου ή της θεραπείας με λίθιο. Ένα άλλο σημείο που χρήζει προσοχής, είναι ότι η εν λόγω ουσία συνδέεται με υποθυρεοειδισμό. Επομένως, η όποια νοητική έκπτωση θα μπορούσε να έχει σχέση την συγκεκριμένη παρενέργεια και όχι με την δράση του λιθίου αυτή καθαυτή (Malhi, Tanious, Das, Coulston, & Berk, 2013)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ:
ΛΙΘΙΟ ΚΑΙ ΓΝΩΣΤΙΚΑ-ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΑ ΕΛΛΕΊΜΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΙ ΠΕΙΡΑΜΑΤΟΖΩΑ

3.1. Λίθιο και γνωστικά-συμπεριφορικά ελλείμματα στην νόσο Alzheimer

Τα ευρήματα για την δυνητική γνωσιακή ενισχυτική ιδιότητα του λιθίου, όπως και ο αυξημένος κίνδυνος εκδήλωσης Νευρονοητικών Παθήσεων σε ασθενείς Διαταραχών Διάθεσης, έχουν οδηγήσει τους ερευνητές στη διερεύνηση της επίδρασης του φαρμάκου στη διαχείριση των ανοιών και, εν γένει, στην αντιμετώπιση των Νευροεκφυλιστικών Διαταραχών με ιδιαίτερη έμφαση στη νοητική έκπτωση λόγω της νόσου Alzheimer (Rowe and Chuang, 2004; Forlenza, De Paula & Diniz, 2014). Συνεπώς, κλινικές και πειραματικές μελέτες φέρνουν στο φως κρίσιμα δεδομένα για την αξιοποίηση του λιθίου σε ασθενείς με AD.

Η νόσος AD αφορά την προοδευτική έκπτωση των γνωστικών ικανοτήτων, με ιδιαίτερη έμφαση να δίνεται στο πεδίο της μνήμης (βραχύχρονη και μακρόχρονη, μνήμη επεισοδίων και σημασιολογική μνήμη, διαδικαστική μνήμη, μνήμη εργασίας). Η γνωστική έκπτωση επεκτείνεται όμως και σε προβλήματα στον λόγο, στις επιτελικές λειτουργίες και στις οπτικοχωρικές ικανότητες, ενώ η δυσκολία στον έλεγχο των συναισθημάτων και στην επίδειξη κατάλληλη κοινωνικής συμπεριφοράς παρατηρείται κατά κόρον**.**

Τα παθολογικά σημεία περιλαμβάνουν την ατροφία του εγκεφάλου λόγω επιλεκτικής απώλειας νευρώνων σε συγκεκριμένες περιοχές (π.χ.CA1 περιοχή, πυρήνας διαφράγματος, κροταφικός λοβός κτλ.), την εμφάνιση νευριτικών πλακών που δημιουργούνται από την συσσώρευση του πεπτιδίου αμυλοειδές-β, τον σχηματισμό νευροινιδιακών δεματίων στον νεοφλοιό, στον ιππόκαμπο, στην αμυγδαλή και στην μέλαινα ουσία και την υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau με αποτέλεσμα την απορύθμιση της ενδονευρωνικής κυκλοφορίας (Serrano-Pozo, Frosch, Masliah, & Hyman, 2011). Ακόμη, οι Moraleskαι συν. (2014) αναφέρουν ότι στην περαιτέρω παθολογία της νόσου συμβάλλει σημαντικά η χρόνια ενεργοποίηση και γήρανση του ανοσοποιητικού συστήματος, κάνονοντας λόγο ειδικότερα για τα υψηλά επίπεδα μερικών προφλεγμονοδών κυτοκινών που μπορεί να οδηγήσουν σε νευροεκφυλισμό.

Σε κλινικό επίπεδο, οι ενδείξεις που υπάρχουν για τα οφέλη του λιθίου στην πρόληψη της γνωστικής εξασθένησης σε AD ασθενείς, μη διπολικούς είναι αντικρουόμενες. Για παράδειγμα, σε μία μικρή ανοιχτή μελέτη αποδείχθηκε μη γνωστικό όφελος από την χορήγηση του λιθίου για παραπάνω από ένα χρόνο σε 25 ασθενείς με ήπια ή μέτρια νόσο AD (Macdonald, Briggs, Poppe, Higgins, Velayudhan, &Lovestone, 2008). Αρνητικά δεδομένα για την γνωστική επίδοση και για βιοδείκτες σχετικούς με την νόσο συλλέχθηκαν και από μία τυχαιοποιημένη μονή τυφλή μελέτη με ασθενείς με ήπια AD (Hampel et al., 2009). Ωστόσο, οι ερευνητές Leyhe και συν. (2009) σε μία μονή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη παράλληλων ομάδων απέδειξαν ότι οι ασθενείς με AD που ήταν υπό θεραπεία με λίθιο είχαν μία σημαντικά αυξημένη συγκέντρωση του BDNF στο πλάσμα.

Μια σαφή ωφέλιμη δράση του λιθίου αποδεικνύει και η μελέτη των Forlenza, Diniz, Radanovic, Santos, Talib & Gattaz (2011) που είχε ως στόχο να ερευνήσει τις προστατευτικές ιδιότητες του λιθίου σε 45 πάσχοντες από αμνησιακού τύπου ήπια γνωστική διαταραχή η οποία έχει αυξημένες πιθανότητες να μετεξελιχθεί κάποιες φορές σε AD. Η προκαταρκτική ανάλυση αποκάλυψε ότι οι συμμετέχοντες που έπαιρναν λίθιο παρουσίασαν μία σταθερή επίδοση στις γνωστικές μετρήσεις και τα ποσοστά εξέλιξης σε νόσο AD ήταν χαμηλότερα (αν και η τελευταία διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική). Αξίζει να τονιστεί ότι η θεραπεία με λίθιο για έναν χρόνο μείωσε την γνωστική έκπτωση, όπως μνήμη, προσοχή, συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και παράλληλα, βρέθηκε και λιγότερη συγκέντρωση P-tau στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Τα στοιχεία αυτά συνηγορούν στο ότι η μακρόχρονη αγωγή με λίθιο ίσως έχει νοσοτροποποιητικές ιδιότητες στα θεμελιώδη παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου.

Παρόμοιο στόχο είχε και μία αρκετά πρόσφατη μελέτη στην οποία έλαβαν μέρος 61 άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με ήπια γνωστική έκπτωση (MCI). Οι συμμετέχοντες εκτέθηκαν είτε σε λίθιο είτε σε εικονικό φάρμακο για δύο χρόνια και με επανέλεγχο στους επόμενους 24 μήνες. Η μέτρηση των γνωστικών και λειτουργικών παραμέτρων έγινε μέσω των εργαλείων Alzheimer’s Disease Assessment Scale (ADASCog),(WAIS-III), Army Individual Test Battery και Clinical Dementia Rating (CDR), Sum of Boxes (SoB). Η ανάλυση που αφορούσε τις μακροχρόνιες αλλαγές σχετικά με τις κλινικές μεταβλητές έδειξε ότι η ομάδα που είχε υποβληθεί σε θεραπεία με λίθιο είχε καλύτερη επίδοση στα τεστ CDR-SoB, ADAS-Cog, Trail Making Test-A, όπως και στο κομμάτι της καθυστερημένης ανάκλησης και

ανάκλησης αριθμών. Βέβαια, οι διαφορές μεταξύ τον ομάδων μετά την ενδιάμεση ανάλυση δεν ήταν στατιστικά σημαντικές. Βάσει αυτού του ευρήματος, οι ερευνητές υπογραμμίζουν το ήπιο, αθροιστικό όφελος της χορήγησης λιθίου στις γνωστικές ικανότητες της μνήμης και της προσοχής (Forlenza, Radanovic, Talib, & Gattaz, 2019).

Μία ιδιαίτερα διαφωτιστική μελέτη αποκαλύπτει ότι η συνεχιζόμενη θεραπεία με λίθιο σχετίζεται με μείωση της εμφάνισης άνοιας στο ίδιο επίπεδο με εκείνο του γενικού πληθυσμού. Στην μελέτη εντοπίστηκαν όλα τα άτομα που έπαιρναν λίθιο στην Δανία τόσο σε επίπεδο κοινοτικής ψυχιατρικής ή ιδιωτικού καθεστώτος όσο και γενικών πρακτικών. Το δείγμα συνίστατο από 16,238 άτομα που έλαβαν το λίθιο έστω μία φορά και από 1,487,177 άτομα από τον γενικό πληθυσμό που δεν είχαν λάβει ποτέ λίθιο. Επίσης, οι συμμετέχοντες που λάμβαναν λίθιο είχαν αυξημένες πιθανότητες για άνοια, αν και φάνηκε μετέπειτα, ότι το ποσοστό της ασθένειας μειωνόταν με την κατανάλωση δισκίων λιθίου. Η σχέση αυτή δεν επιβεβαιώθηκε όμως για άλλους σταθεροποιητές της διάθεσης (Kessing, Søndergård, Forman & Andersen, 2008).

Το συμπέρασμα αυτό επιβεβαιώθηκε και σε επόμενη μελέτη με δείγμα ασθενών με μανία ή διπολική διαταραχή (Kessing, Forman,& Andersen, 2010). Σε συναφή συμπεράσματα καταλήγει και η μελέτη κοορτής των Gerhard, & Devanand, Huang, Crystal και Olfson (2015), υποστηρίζοντας, ότι η συνεχής θεραπεία με λίθιο σε μεγαλύτερης ηλικίας διπολικούς πάσχοντες σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για νόσο Alzheimer.

Σε πειραματικό επίπεδο, ενθαρρυντικά θεωρούνται τα ερευνητικά στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου σε πειραματικά μοντέλα. Συγκεκριμένα, μία πρόσφατη μελέτη προσπάθησε να συγκρίνει την δράση του λιθίου, της μεμαντίνης και του συνδυασμού μεμαντίνης-λιθίου χρησιμοποιώντας 80 ενήλικες επίμυες Wistar. Το σκεπτικό του σχεδιασμού αυτής ήταν ότι, δεδομένου ότι ο ιππόκαμπος είναι η δομή που σχετίζεται με την μνήμη επεισοδίων και την σημασιολογική δηλωτική μνήμη και στην νόσο Αλτσχάιμερ, κι αυτό που παρατηρείται είναι έλλειμμα, κυρίως, σε αυτό το πεδίο, ολιγομερή του Ab1-42 θα έπρεπε να χορηγηθούν σε συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου. Μολονότι τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το λίθιο έχει έναν πιθανό προστατευτικό ρόλο απέναντι στην γνωστική έκπτωση, οι ερευνητές επεσήμαναν ότι η ομάδα που έλαβε τον συνδυασμό ουσιών είχε καλύτερη επίδοση συγκριτικά με τους επίμυες που έλαβαν

μόνο λίθιο ή μόνο μεμαντίνη στην συμπεριφορική δοκιμασία που αξιολογούσε την χωρική μνήμη (Octagonal maze). Ακόμη, αποκαλύφθηκε ότι οι δόσεις λιθίου ή μεμαντίνης ή ο συνδυασμός αυτών μείωσε τα επίπεδα της IL-1b στον μετωπιαίο λοβό και στον ιππόκαμπο, όπως και τα επίπεδα του TNF-a στον ιππόκαπμπο (Budni et al., 2017)

Η αναστροφή των ελλειμμάτων στην χωρική μνήμη επιβεβαιώνεται και από άλλη ερευνητική ομάδα χρησιμοποιώντας διαγονιδιακούς (transgenic) επίμυες APP/PS1.Η χορήγηση λιθίου έγινε μετά την εμφάνιση ενδείξεων σχετικά όμοιων με εκείνων στην νόσο Alzheimer. Τα ζώα χωρίστηκαν σε ομάδες διαγονιδιακών και μη διαγονιδιακών επίμυων που λάμβαναν ή όχι λίθιο. Δυο ομάδες ήταν υπό αγωγή στο άλας από 2 έως 18 μηνών, άλλες δύο από 10 έως 18 μηνών, ενώ δύο ομάδες δεν έπαιρναν καμία θεραπεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα που άρχισε λίθιο από δύο μηνών παρουσίασε μειωμένο αριθμό νευριτικών πλακών, απουσία νευρωνικής απώλειας στον φλοιό και στον ιππόκαμπο και αυξημένη πυκνότητα BDNF στον φλοιό συγκριτικά με τους αρουραίους χωρίς θεραπεία (Nunes et al., 2015).

Η νευροπροστατευτική του δράση επιβεβαιώθηκε και από τους Rockenstein και συν (2007) που ήθελαν να διαλευκάνουν εάν φαρμακολογικοί ή γενετικοί παράγοντες που μπλοκάρουν το μονοπάτι της GSK3beta, βελτιώνουν, εν τέλει, νευροεκφυλιστικές αλλαγές σε διαγονιδιακούς αρουραίους για την πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι αρουραίοι hAPP που ήταν σε αγωγή με λίθιο για 3 μήνες παρουσίασαν καλύτερη βελτίωση στον υδάτινο λαβύρινθο σε σχέση με τους αρουραίους που εκτέθηκαν μόνο σε αλατούχο διάλυμα. Παρατηρήθηκε προστασία της δενδριτικής δομής στον μετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο και μείωση της φωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης tau. Σύμφωνα με τους συγγραφείς, φαίνεται το μπλοκάρισμα του μονοπατιού GSK3β να έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της παραγωγής Aβ και του φορτίου πλακών αμυλοειδούς, γεγονός που δηλώνει ότι η δράση της GSK3beta είναι ο βασικός στόχος για την θεραπεία της νόσου.

Θετικές ενδείξεις αναφέρονται και από τους Zhang και τους συνεργάτες του (2011) οι οποίοι βασίστηκαν στο ότι η αποπτωτική κινάση GSK3β παίζει κεντρικό ρόλο στην νόσο και η απορρύθμιση της δραστικότητάς της σχετίζεται με ποικίλα παθολογικά φαινόμενα. Συνεπώς, διερευνήθηκαν οι επιδράσεις της χρόνιας θεραπείας με λίθιο σε ηλικιωμένους διαγονιδιακούς επίμυες (AβPPSwe/PS1A246E) και

βρέθηκε μείωση της παραγωγής του β-αμυλοειδούς, του σχηματισμού της γεροντικής πλάκας, της ενεργοποίησης της αυτοφαγίας και βελτίωση της χωρικής μάθησης και των μνημονικών ικανοτήτων.

Από την άλλη πλευρά, ο ερευνητής Wilson και οι συνεργάτες του (2017) εκτιμώντας ότι τα συμβατικά σκευάσματα λιθίου (ανθρακικό λίθιο και κιτρικό λίθιο) έχουν μικρό θεραπευτικό εύρος και η χορήγησή τους σε μεγαλύτερης ηλικίας πάσχοντες χρήζει πρόσθετης προσοχής, σχεδίασαν ένα καινούριο φάρμακο, κωδικοποιημένο ως NP03. Πρόκειται για μικροδόσεις λιθίου που εμπεριέχονται σε ένα μικρογαλάκτωμα νερού σε λάδι και η σύνθεση αυτή επιτρέπει με την απορρόφησή του από τον εγκέφαλο την απουσία παρενεργειών. Στόχος της μελέτης ήταν να εξετάσουν εάν αυτό το σκεύασμα θα τροποποιούσε την πρώιμη προοδευτική παθολογία του αμυλοειδούς σε διαγονιδιακούς αρουραίους McGill-R-Thy1-APP. Οι συμπεριφορικές δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν Novel object recognition, Morris water maze και auditory fear conditioning που αξιολογούν τη μνημονική ικανότητα και τη μάθηση. Η μελέτη έδειξε ότι το NP03 βοήθησε στην αποκατάσταση της χωρικής μάθησης, της μνήμης αναγνώρισης και της συσχετιστικής μάθησης. Ακόμη, παρατηρήθηκε έλλειψη δυσμενών παρενεργειών, μείωση του Αβ42 στον εγκέφαλο, αναστολή της δραστηριότητας του BACE1 και αποκατάσταση της νευρογένεσης.

Πιο πρόσφατο ερευνητικό υλικό επιβεβαίωσε τα προαναφερθέντα αποτελέσματα και οι συγγραφείς προσέθεσαν ότι το NP03 επιβραδύνει την εξέλιξη της παθολογίας της νόσου τροποποιώντας πιθανόν την οξειδωτική/ νιτροδωτική βλάβη και την νευροφλεγμονή (Wilson et al., 2018).

3.2. Λίθιο και γνωστικά-συμπεριφορικά ελλείμματα σε άλλες νευροεκφυλιστικές οντότητες και ιατρικές καταστάσεις

Συμπεριφορικές και συναισθηματικές μεταβολές υπάρχουν εξίσου στην πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση και σε παρκινσονικά σύνδρομα. Πρόσθετα νευροψυχολογικά ελλείμματα στην μετωποκροταφική άνοια και στην πλάγια αμυοτροφική σκλήρυνση αφορούν δυσλειτουργία στις επιτελικές λειτουργίες και στον λόγο. Αντίθετα, τα παρκινσονικά σύνδρομα περικλείουν εξωπυραμιδικά συμπτώματα και ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες, γλωσσικές ή οπτικοκατασκευαστικές ικανότητες. Τέλος, το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή η

τραυματική εγκεφαλική βλάβη φαίνεται να σχετίζεται με συμπεριφορικές και γνωστικές αλλαγές που μοιάζουν με αυτές της άνοιας τύπου Alzheimer (Trojsi, Christidi, Migliaccio, Santamaría-García, & Santangelo, 2018).

Η χρήση του λιθίου στην νόσο HD έχει διερευνηθεί σε κλινικό επίπεδο. Παρόλο που δεν υπάρχουν στοιχεία για την επίδρασή του στις νοητικές ικανότητες σε αυτήν την ομάδα ασθενών, τα ευρήματα τάσσονται υπέρ της σταθεροποίησης της διάθεσης (Danivas, Moily, Thimmaiah, Muralidharan, Purushotham, Muthane, & Jain, 2013), της βελτίωσης των καταθλιπτικών συμπτωμάτων, της μείωσης του αυτοκτονικού ιδεασμού (Raja, Soleti ,& Bentivoglio, 2015) της καθυστέρησης της επιδείνωσης της χορείας (Danivas et al., 2013).

Δεδομένα υπάρχουν και για την νόσο HD, καθώς έχει βρεθεί ότι το λίθιο ενισχύει την αυτοφαγία σε τοξικά συσσωματώματα σε διάφορα μοντέλα HD. Η αύξηση της αυτοφαγίας έχει να κάνει με αναστολή της IMPase και μείωση των επιπέδων της ινοσιτόλης και της IP3 (Sarkar & Rubnsztein, 2006). Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγησή του καταστέλλει τις βλάβες στο ραβδωτό, μειώνει τον νευροεκφυλισμό, αυξάνει τα επίπεδα της πρωτεΐνης Bcl-2, διεγείρει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, βελτιώνει την κινητικότητα και εμποδίζει την ενεργοποίηση της οδού calpain/cdk5/p-MEF2 που σχετίζεται με τον θάνατο των νευρικών κυττάρων (Scheuing, Chiu, Liao, Linares, &Chuang, 2014).

Αυξανόμενες ενδείξεις υπάρχουν για το ότι η τραυματική εγκεφαλική βλάβη (TBI) που συνιστά παράγοντα κινδύνου για μελλοντική ανάπτυξη σε νόσο AD (Ramos-Cejudo, Wisniewski, Marmar, Zetterberg, Blennow, de Leon, & Fossati, 2018). Τα δεδομένα προέρχονται από πειραματικά μοντέλα και από ασθενείς με TBI, δείχνοντας την παρουσία μνημονικών ελλειμμάτων. Η εικόνα που έχει δημιουργηθεί από τις έρευνες επικεντρώνεται στο ότι το λίθιο βοηθά στην πρόληψη της φλεγμονής αναστέλλοντας την δράση της μικρογλοίας και την επαγωγή του ενζύμου COX-2, παρέχει προστασία κατά της διάσπασης του φραγμού των αιμοφόρων αγγείων, μειώνει την απώλεια νευρικών κυττάρων στην περιοχή CA3 του ιπποκάμπου, ενισχύει την χωρική μάθηση και μνήμη και βελτιώνει συμπεριφορικές δυσκολίες (Leeds et al., 2014).Υπό αυτό το πρίσμα, ο Leeds και οι συνεργάτες του προτείνουν ότι οι σταθεροποιητές της διάθεσης, το λίθιο και το βαλπροϊκό, είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν σε άλλες κατηγορίες νευροπαθολογικών προβλημάτων όπως η TBI.

Η πλάγια μυοτροφική σκλήρυνση (ALS) είναι μία σοβαρή, προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή που επηρεάζει τους κινητικούς νευρώνες οδηγώντας σε πρόωρη αναπηρία και θάνατο. Ενδιαφέροντα αλλά ελάχιστα κλινικά δεδομένα έχουν υποστηριχθεί από τους Fornai και συν (2008). Οι ερευνητές διερεύνησαν τις επιπτώσεις της θεραπείας με λίθιο στην εξέλιξη των συμπτωμάτων και στο ποσοστό επιβίωσης. Προέκυψε ότι στην ομάδα ασθενών που λάμβανε ριλουζόλη, το 29% δεν επιβίωσε. Παραδόξως, οι ασθενείς που λάμβαναν λίθιο έως το πέρας της μελέτης ήταν όλοι ζωντανοί. Έχοντας ως βάση αυτά τα δεδομένα, πραγματοποιήθηκε παρόμοια έρευνα το 2011. Ωστόσο, οι ερευνητές συνήγαγαν το συμπέρασμα ότι το λίθιο δεν επιβραδύνει το ρυθμό μείωσης της λειτουργικότητας σε αυτούς τους ασθενείς αλλά ούτε επιδρά θετικότερα στην ποιότητα ζωής.

Τα στοιχεία από προκλινικές έρευνες δείχνουν ότι πειραματικά μοντέλα ALS που λάμβαναν λίθιο παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην κινητικότητα, εύρημα που συνδέεται με την ενίσχυση της φυτοφαγίας (Forlenza et al., 2014).Επίσης, μελέτη με πειραματικό μοντέλο G93A αποκάλυψε ότι η συνδυασμένη θεραπεία με λίθιο και βαλπροϊκό βοήθησε σημαντικά στην καθυστέρηση της έναρξης των συμπτωμάτων, στην παράταση της διάρκειας της ζωής, στην μείωση των νευρολογικών προβλημάτων (Feng, Leng, Ma, Zhang, Ren, & Chuang, 2008).

Η αμφίβολη αποτελεσματικότητα του λιθίου στην ALS μπορεί να οφείλεται στην φύση της ίδιας της ασθένειας. Δεν μπορεί να παραγνωρισθεί το γεγονός ότι η πάθηση αυτή κρίνεται αρκετά πολύπλοκη με έναν αστερισμό μοριακών και κυτταρικών οδών να εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της. Επιπρόσθετα, αξίζει να τονιστεί ότι μπορεί να υπάρχει μία βέλτιστη δόση φαρμάκου που να αντιστοιχεί σε συγκεκριμένο στάδιο της νόσου για έναν συγκεκριμένο άνθρωπο. Σε αντίθετη περίπτωση, μπορεί να μην δρα θετικά στην παθοφυσιολογία της και να προκαλεί ανεπιθύμητες παρενέργειες (Lazzara & Kim, 2015).

3.3. Λίθιο και γνωστικά-συμπεριφορικά ελλείμματα επαγόμενα του στρες ή του φόβου

Σύμφωνα με την τρέχουσα βιβλιογραφία, οι επιπτώσεις του χρόνιου στρες σε επίμυες ή ανώτερα θηλαστικά περιλαμβάνουν συμπεριφορικές ή γνωστικές δυσκολίες όπως υποκινησία, μνημονική και μαθησιακή έκπτωση (Τσάλτα & Κόντης, 2009). Μάλιστα, ορισμένα πειραματικά πρότυπα μελέτης της μάθησης και της μνήμης έχουν προταθεί

ως μοντέλα χρόνιου στρες (Παναγής, 2002; Τσάλτα & Κόντης, 2009). Παραδείγματα αυτών είναι ο υδάτινος λαβύρινθος, ο λαβύρινθος κατά Barnes, ο ακτινωτός λαβύρινθος, η παθητική αποφυγή και η ενεργητική αποφυγή (Vasconcellos, Tabajara, Ferrari, Rocha, & Dalmaz, 2003; Wiener & Breslin, 1995).

Το πρότυπο της παθητικής αποφυγής βασίζεται στην λογική του ότι τα πειραματόζωα θα πρέπει να μην εκδηλώνουν μία ενέργεια που επιθυμούν, ώστε να αποφύγουν τις αρνητικές συνέπειες. Αναστρόφως, η ενεργητική αποφυγή στηρίζεται στην αρχή του ότι το ζώο παρουσιάζει μία συμπεριφορά προκειμένου να αποφύγει ένα επώδυνο ερέθισμα (Goshen & Yirmiya, 2007). Και τα δύο αυτά πρότυπα έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς και έχουν τροποποιηθεί από αρκετούς μελετητές, με αποτέλεσμα να υπάρχουν αρκετές παραλλαγές (Παναγής, 2003).

Έμφαση στην μνημονική ικανότητα δόθηκε από τους Vasconcellos et al., (2003), χρησιμοποιώντας δοκιμασία χωρικής διάκρισης -ανάλογη του παραδείγματος που περιγράφεται από τον Morris– και δοκιμασία εργαζόμενης μνήμης. Σαράντα ενήλικοι αρσενικοί επίμυες στελέχους Wistar διαχωρίστηκαν σε δύο ομάδες εκ των οποίων η μία ήταν η ομάδα ελέγχου και η άλλη η κύρια πειραματική ομάδα. Οι ερευνητές βρήκαν ότι η έκθεση σε στρεσσογόνες συνθήκες μείωσε την μνήμη αναφοράς, η λήψη λιθίου όμως μετρίασε την εν προκειμένω επίδραση. Αντιθέτως, η μνήμη εργασίας έμεινε ανεπηρέαστη τόσο από την έκθεση σε χρόνιο στρες όσο και από την έκθεση στην φαρμακευτική ουσία.

Λίγα χρόνια αργότερα η μελέτη των Vasconcellos et al., (2005) ακολουθώντας συναφή μεθοδολογία διαπίστωσε ότι η θεραπεία με λίθιο έδρασε ανασταλτικά έναντι της δραστηριότητας του ενζύμου Na+ /K+-ATPάση που παρατηρείται στον ιππόκαμπο μετά από χρόνιο στρες. Αυτό σημαίνει ότι νευροχημικές αλλοιώσεις και γνωστικά προβλήματα προκαλούμενα από το στρες περιορίστηκαν έπειτα από χορήγηση λιθίου. Έτσι, οι συγγραφείς πρότειναν ότι ένας από τους θεραπευτικούς μηχανισμούς του μπορεί να είναι η ρύθμιση της δραστηριότητας αυτού του ενζύμου.

Ως προς την αντίδραση της παθητικής αποφυγής ο Johnson (1976a) αποκάλυψε ότι η οξεία χορήγηση του λιθίου απέφερε αρνητική επίδραση, αποδίδοντάς την στο κεντρικό σύστημα επεξεργασίας αισθητηριακών πληροφοριών. Η οξεία δράση του φαίνεται να προκαλεί κινητικές δυσκολίες στα πειραματόζωα που σχετίζονται με την δυσκολία περάτωσης των δοκιμασιών. Αργότερα, προχώρησε στην δημιουργία μοντέλου για την δράση του λιθίου, υπογραμμίζοντας ότι φαίνεται να επηρεάζει τον

τρόπο επεξεργασίας των πληροφοριών με αποτέλεσμα τα ζώα να δίνουν μικρότερη σημασία σε ορισμένους ερεθισμούς κατά τη μαθησιακή διαδικασία(Johnson, 1976b).

Πρόσθετη διερεύνηση για την δράση του λιθίου παρέχεται από τους Cappeliez & Moore. Στην μελέτη τους παραθέτουν ότι υπάρχουν δύο υποθέσεις για την επίδραση αυτού του παράγοντα στην αντίδραση του ζώου στον ερεθισμό. Η μία έχει την βάση στην αναφορά του Johnson για δυσχέρεια στην επεξεργασία του ερεθίσματος και η άλλη εστιάζει στην βελτίωση της επιλεκτικής και συστηματικής προσοχής σε σχετική διέγερση. Στόχος τους λοιπόν ήταν να εξετάσουν την ικανότητα των επίμυων να αγνοούν ερεθισμούς χαμηλής πληροφοριακής αξίας χρησιμοποιώντας ένα παράδειγμα λανθάνουσας αναστολής. Τα ζώα στην πειραματική ομάδα ήταν υπό καθεστώς λιθίου για 6 ημέρες με δοσολογία 0.15 mEq/kg. Βρέθηκε ότι η μετατόπιση της προσοχής που προκαλείται από το φάρμακο γίνεται προς ερεθισμούς με μεγάλη οξύτητα (high salience cues). Αυτό σημαίνει ότι περιορίζεται το εύρος της προσοχής σε προεξέχοντες ερεθισμούς.

Σε πιο πρόσφατη μελέτη που προϋπέθετε μεγαλύτερη διάρκεια χορήγησης λιθίου, οι ερευνητές Tsaltas, Kyriazi, Poulopoulou, Kontis & Maillis (2007) ήλεγξαν τις αρχικές επιπτώσεις του στην μνημονική ικανότητα, από προηγούμενη μελέτη και ό,τι συνδέεται άμεσα ή έμμεσα με αυτήν. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα ζώα που λάμβαναν λίθιο επέδειξαν ανεπηρέαστη λανθάνουσα αναστολή, τουτέστιν η ευεργετική δράση του λιθίου στην μνήμη φαίνεται να είναι πρωτογενής και όχι δευτερογενής. Συνεπώς, η δράση του λιθίου δεν συνιστά παράγωγο αλλοίωσης των λειτουργιών της προσοχής.

Δεδομένου ότι η βιβλιογραφία επισημαίνει την μείωση του άγχους μετά από χορήγηση του άλατος σε ενήλικους επίμυες, οι Nocjac και συν. (2007) θέλησαν να εξετάσουν την χρόνια δράση του στο πεδίο της μάθησης. Βρέθηκε ότι τα ζώα που έλαβαν μακρόχρονα θεραπεία λιθίου (>4 εβδομάδες) και εκτέθηκαν σε τρεις διαφορετικές θετικά ενισχυόμενες διαδικασίες, διαφορετικού βαθμού δυσκολίας, παρουσίασαν σημαντική βελτίωση στην μάθηση και την μνήμη συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου, ανεξαρτήτως του βαθμού δυσκολίας της δοκιμασίας ή του είδους της ενίσχυσης (παροχή τροφής ή κοινωνικής συναναστροφής) (Nocjar, Hammonds, & Shim, 2007).

Στην μελέτη των Gallo, Polleti & Garzola (1990) έγινε προσπάθεια να επιλεγεί ένα πρότυπο απλού συστήματος για τον έλεγχο εξωτερικών μεταβλητών κατά το οποίο θα μπορούσαν να διερευνηθούν αλλαγές τόσο σε επίπεδο φυσιολογίας όσο και

σε επίπεδο συμπεριφοράς. Το σκεπτικό ήταν ότι η έκθεση σε διαφορετικό βαθμό εμπειρίας και εκπαίδευσης προάγει και διαφορετικές αλλαγές στην συμπεριφορά, στην ανατομία και στην νευροχημεία του εγκεφάλου των οργανισμών. Διαπιστώθηκε ότι οι νεαροί υγιείς επίμυες που έλαβαν χρόνια θεραπεία λιθίου σε συνδυασμό με θετικά ενισχυόμενες διαδικασίες είχαν σημαντικά καλύτερα αποτελέσματα σε δοκιμασίες μαθησιακής ικανότητας συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου και παρουσίασαν αύξηση του όγκου των φλοιωδών και υποφλοιωδών περιοχών του εγκεφάλου τους (Gallo et al., 1990).

Σε αντίθεση με τα παραπάνω αποτελέσματα, σε μια πιο πρόσφατη μελέτη των Yousef και συν. (2019),οι επίμυες που εξετάστηκαν έπειτα από έγχυση λιθίου στην οδοντωτή έλικα του ιππόκαμπου, και αξιολογήθηκε ηλεκτροφυσιολογικά η απόκριση LTP, δεν φάνηκε να παρουσιάζουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα σχετικά με την μακρόχρονη μνήμη - η οποία εξετάστηκε μέσω του υδάτινου λαθυρισμού του Morris. Ενώ η LTP παρουσιάστηκε ενισχυμένη έπειτα από την έγχυση λιθίου, η μέτρηση διατηρούμενης LTP (μέσω της αξιολόγησης του λαβυρίνθου), έπειτα από χρόνια χορήγηση λιθίου, με επίπεδα αντίστοιχα της «κλινικής συντήρησης», φάνηκε η ίδια με την ομάδα ελέγχου.

Μια ιδιαίτερη, στο συγκεκριμένο πείραμα, παρατήρηση, είναι ότι στην μέση των δοκιμασιών του υδάτινου λαβυρίνθου, αφαιρέθηκε η πλατφόρμα διαφυγής, για να διερευνηθεί αν οι επίμυες επέμεναν να ψάχνουν στο τεταρτημόριο όπου θα όφειλε να βρίσκεται η πλατφόρμα. Οι επίμυες οι οποίοι είχαν εκτεθεί σε χρόνιο λίθιο, δαπάνησαν συγκριτικά λιγότερο χρόνο ψάχνοντας στο σωστό τεταρτημόριο. Κάτι που επεξηγήθηκε, σύμφωνα με τους ερευνητές ως μείωση της χωρικής μνήμης (Yousef et al., 2019), χωρίς ωστόσο να συζητούν την υπόθεση ότι η συγκεκριμένη συμπεριφορά, μπορεί να αποτελεί ένδειξη νοητικής ευελιξίας.

Συλλήβδην, από την υπάρχουσα βιβλιογραφία φαίνεται ένα αυξανόμενο ενδιαφέρον για την επέκταση της χρήσης του στις νευροεκφυλιστικές διαταραχές. Ωστόσο, τα περισσότερα ευρήματα για την ενίσχυση των γνωστικών ικανοτήτων μετά από χορήγηση λιθίου προκύπτουν από πειραματικά μοντέλα της νόσου AD. Όσον αφορά τον κλινικό πληθυσμό, επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν την αρνητική σχέση μεταξύ λήψης λιθίου και άνοιας ενώ άλλες προτείνουν την ωφέλιμη χρήση του στην αμνησιακού τύπου ήπια γνωστική διαταραχή ή στα αρχικά στάδια της AD. Ωστόσο, χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση της νευροπροστατευτικής του δράσης και σε άλλες νευροεκφυλιστικές καταστάσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ:
Η ΚΛΙΝΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΚΑΙ ΟΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΒΑΛΠΡΟΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

4.1. Η χρήση του Βαλπροϊκού οξέος στην κλινική πρακτική

Μεγαλύτερος λόγος μεταξύ των αντιεπιληπτικών φαρμάκων γίνεται για το βαλπροϊκό οξύ το οποίο στην κλινική πρακτική φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικό σε ασθενείς που παρουσιάζουν ταχείες εναλλαγές καταθλιπτικών και μανιακών επεισοδίων, άτυπα χαρακτηριστικά ή μεικτές συναισθηματικές καταστάσεις. Κατά κύριο λόγο, η χρήση του έχει να κάνει με την αντιμετώπιση επεισοδίων οξείας μανίας (Xu, Huggon, & Saunders, 2019), ενώ χρησιμοποιείται και ως πρόσθετη θεραπεία μαζί με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα. Πέρα από τον χώρο της ψυχιατρικής, το βαλπροϊκό χορηγείται για την θεραπεία της επιληψίας και για την πρόληψη πονοκεφάλων της ημικρανίας (Sinacola & Peters-Strickland, 2008).

Σε γενικές γραμμές, θεωρείται ασφαλής η χρήση του. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες παρενέργειες που αφορούν ιδιαίτερα τις γυναίκες είναι διαταραγμένη ανοχή στην γλυκόζη, τερατογένεση, σύνδρομό πολυκυστικών ωοθηκών και απώλεια μαλλιών (Bentley & Sharma, 2012). Σε αυτές προστίθενται η ναυτία, η αύξηση του βάρους, η δυσπεψία, ο τρόμος, η εμφάνιση εξανθήματος, η τάση προς έμετο και η ηπατοτοξικότητα (Mackin & Young, 2012). Οι συγκεντρώσεις 150μg/mlή περισσότερο της ουσίας αυτής στο αίμα μπορεί να αυξήσουν κατακόρυφα τις ανεπιθύμητες παρενέργειες χωρίς βελτιωμένη κλινική εικόνα, αν και ο θεραπευτικός της δείκτης είναι μεγαλύτερος από αυτόν του λιθίου. Προ της χορήγησής του αλλά και έπειτα αυτής, απαιτείται έλεγχος της συγκέντρωσής του στο αίμα, αιματολογικές εξετάσεις και έλεγχος της λειτουργίας του ήπατος(Sinacola&Peters-Strickland, 2008).

Ο μηχανισμός που υπαγορεύει την κλινική αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού, παραμένει άγνωστος, κάτι που ισχύει και για το λίθιο. Ωστόσο, έχει παρατηρηθεί ότι αναστέλλει τους διαύλους νατρίου-ασβεστίου, αυξάνει τον ανασταλτικό νευροδιαβιβαστή GABA, μειώνει την διεγερτική δράση των NMDA υποδοχέων και απελευθερώνει το γλουταμινικό οξύ (Sinacola & Peters-Strickland, 2008). Παράλληλα, έχει αποδειχθεί το βαλπροϊκό δρα προστατευτικά έναντι αποπτωτικών προσβολών in vitro και in vivo. Η ευεργετική του δράση σε επίπεδο κυτταρικό και σε ζωικά μοντέλα νευροεκφυλιστικών διαταραχών όπως νόσος του

Parkinson, νόσος του Huntington, νωτιαία μυϊκή ατροφία, εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς και ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, αυξάνει το ενδιαφέρον για επέκταση της κλινικής του χρήσης (Leng, Liang, Ren, Marinova, Leeds, & Chuang, 2008).

4.2. Νευροπροστατευτική δράση του βαλπροϊκού οξέος

Συνολικά, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η δυναμική του βαλπροϊκού εμπλέκεται σε διάφορους ρυθμιστικούς μηχανισμούς συμπεριλαμβάνοντας τις αποακετυλάσες των ιστονών **(**HDAC), την GSK3, την Akt, το μονοπάτι ERK και το μονοπάτι της φωσφο-ινοσιτόλης και τον κύκλο τρικαρβοξυλικού οξέος**.**

Πιο αναλυτικά, οι ερευνητές Wu, Hong, Zhong, Guo, Chen, & Jiang (2016), με την βοήθεια υδάτινου λαβύρινθου του Morris, βρήκαν ότι ενισχύει σημαντικά την γνωστική λειτουργία σε μοντέλο Επιληπτικής Κατάστασης (CES) των P35 αρουραίων, προκαλεί ,όμως, βλάβη στην χωρική μνήμη φυσιολογικών P15 και P35 αρουραίων. Σε ζωικά μοντέλα της νόσου του Πάρκινσον έχει αποδειχθεί ότι η χορήγησή του ανέστρεψε την μείωση της υδροξυλάσης της τυροσίνης στην μέλαινα ουσία και στο ραβδωτό και αντιμετώπισε τον θάνατο των νευρώνων, προκληθέντων από χορήγηση τοξίνης για 7 ημέρες (Monti, Gatta, Piretti, Raffaelli, Virgili, &. Contestabile, 2010).

Επιπλέον, ερευνητικό υλικό καταδεικνύει την ικανότητα άμεσης αναστολής αποακετυλασών της ιστόνης (HDACs) -γεγονός που μπορεί να σχετίζεται με αντιφλεγμονώδεις και νευροπροστατευτικές ιδιότητες- (Hyeon, Rowe, Ren, Hong, [1]Chen, & Chuang, 2007) και την ελάττωση νευρωνικού θανάτου που επάγεται από λιποπολυσακχαρίτη, διεγερτοτοξικότητα και γήρανση (Yu, Cho, Kim, Nam, Cho, & Sung 2012). Βέβαια, μία από τις ενδεχόμενες νευροπροστατευτικές δράσεις του βαλπροϊκού είναι και η αναστολή της GSK-3β είτε άμεσα μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού Wnt/β-κατενίνη είτε έμμεσα μέσω της ενεργοποίησης της οδού PI3K/Akt. Έτσι, επιτυγχάνεται μειωμένη παραγωγή Αβ, ελάττωση σχηματισμού νευριτικών πλακών και βελτίωση των μνημονικών ελλειμμάτων σε διαγονιδιακό μοντέλο αρουραίων της νόσου AD.

[1]**HDACs=**μια μεγάλη κατηγορία ενζύμων που λειτουργούν στην επιγενετική ρύθμιση της κυτταρική λειτουργίας

Μετά από χορήγηση βαλπροϊκού έχει διαπιστωθεί η αύξηση της μεταγραφής της β-κατενίνης, γεγονός που συμβάλει στην συναπτογένεση και πλαστικότητα μέσω της δέσμευσής της με τις καδερίνες και τον μεταγραφικό παράγοντα TCF. Μέσω της αναστολής της GSK-3β, ενδέχεται η συγκεκριμένη ουσία να είναι αποτελεσματική στην καθυστέρηση της έναρξης ή της εξέλιξης παθολογικών αλλοιώσεων και σημείων γνωστικής έκπτωσης που σχετίζονται με την AD (Zhang, Li, & Zhang, 2010). Οι συγγραφείς Mark, Ashford, Goodman, & Mattson, (1995) έδειξαν ότι το βαλπροϊκό προστάτευσε καλλιεργημένους νευρώνες του ιπποκάμπου ενάντια στην τοξικότητα του γλουταμινικού οξέος και του πεπτιδίου αμυλοειδούς-β (Αβ) και κατέστειλε τις επαγόμενες αλλοιώσεις του γλουταμινικού στην πρωτεΐνη *tau* και στην ανοσοαντιδραστικότητα της ουμπικουϊτίνης. Σε άλλη μελέτη, οι Yuan, Huang, Jiang, Gutkind, Manji, & Chen (2001) απέδειξαν την ανάπτυξη των νευριτών και την επιβίωση των νευρώνων μέσω της ενεργοποίησης του μονοπατιού ERK (extracellular signal-regulated kinase) και κατόπιν, αύξηση στην έκφραση της αντι-αποπτωτικής πρωτεΐνης Bcl-2.

4.3. Γνωστικές Ικανότητες και βαλπροϊκό οξύ

Τα ευρήματα κλινικών μελετών είναι αρκετά αντικρουόμενα, με μία έλλειψη σαφής συμφωνίας για την δράση του (Dias et al., 2012; Tournikioti et al.,2017; Şentürk et al.,2017). Οι Kozicky, Torres, Silveira, Bond, Lam, και Yatham (2014) διαπίστωσαν όμως, ότι οι διπολικοί ασθενείς που παρέμειναν στην θεραπεία με βαλπροϊκό παρουσίασαν μεγαλύτερη βελτίωση στην μνήμη εργασίας σε σχέση με αυτούς που λάμβαναν λίθιο. Οι διπολικοί συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε γνωστική αξιολόγηση με το εργαλείο MATRICS Consensus Cognitive Battery. Ο νευροψυχολογικός έλεγχος έγινε σε δύο φάσεις. Η πρώτη φάση πραγματοποιήθηκε έπειτα από ανάρρωση βίωσης μανιακού επεισοδίου και η δεύτερη φάση μετά από ένα χρόνο.

Τα θετικά οφέλη του βαλπροϊκού φάνηκαν και από την μελέτη των Tournikioti et al. (2017), στην οποία δόθηκε έμφαση στην σχέση μεταξύ κλινικών παραγόντων και νευρογνωστικών ελλειμμάτων. Παρόλο που οι ασθενείς με διπολική διαταραχή είχαν χειρότερη επίδοση στην μέτρηση PAL του CANTAB, στην εναλλαγή της προσοχής, στον σχεδιασμό και στον ανασταλτικό έλεγχο συγκριτικά με τους υγιείς και μάλιστα, ο αριθμός των μανιακών επεισοδίων ή η διάρκεια της νόσου προέβλεψε μεγαλύτερη έκπτωση στην οπτική μάθηση/μνήμη και εναλλαγή της προσοχής, η

θεραπεία με βαλπροϊκό προέβλεψε καλύτερη επίδοση στην δοκιμασία PAL που μετράει την οπτική μνήμη και την μάθηση.

Ωστόσο, δεν μπορεί να παραβλεφθεί ότι αρκετές έρευνες υποστηρίζουν την αρνητική δράση του στις νοητικές ικανότητες (Fleisher, 2011; Pannangrong, Sirichoat, Wongsiri, Wigmore, & Welbat, 2019; Shehata, Bateh, Hamed et al. 2009). Ειδικότερα, οι ερευνητές Cankorur, Demirel, & Atbaşoğlu (2017) θέλοντας να διερευνήσουν εάν τα ανιτψυχωσικά και οι σταθεροποιητές της διάθεσης (λίθιο και βαλπροϊκό) ασκούν διαφορετικές επιδράσεις στην νόηση, χρησιμοποίησαν ως δείγμα 67 ασθενείς με ΔΔ τύπου Ι οι οποίοι ήταν σε ύφεση της συμπτωματολογίας για τουλάχιστον 1 μήνα. Τα αποτελέσματα έδειξαν οι ασθενείς που ήταν σε οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή, ακόμη κι όσοι λάμβαναν βαλπροϊκό, είχαν χειρότερη επίδοση σε δοκιμασίες εργαζόμενης και λεκτικής μνήμης.

Επιπλέον, παρόλο που υπάρχουν ενδείξεις νευρογένεσης, άλλες μελέτες δείχνουν να μειώνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την έκφραση των νευροτροφικού παράγοντα BDNF στον ιππόκαμπο ζώων εργαστηρίου. Από την άλλη μεριά, η ύπαρξη αρνητικών δεδομένων μπορεί να εξηγείται από το ότι το βαλπροϊκό επάγει διαφορετικές δράσεις σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου και σε διαφορετικές γνωστικές κατηγορίες (Pigoni, Mantolini, Delvecchio, Bressi, Soares, & Brambilla, 2020).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ:
ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΥΕΛΙΞΙΑ

5.1. Ορισμός και εργαλεία μέτρησης

Η παρούσα ερευνητική προσπάθεια εστιάζει στην γνωστική ευελιξία, η οποία θεωρείται μία από τις κορυφαίες γνωστικές ικανότητες της μεταγνώσης αλλά και γιατί τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα για την επίδραση του λιθίου σε αυτόν τον τομέα της νόησης είναι καταφανώς ελλιπή. Ο όρος «γνωστική ευελιξία» αναφέρεται στην ικανότητα του ατόμου να τροποποιεί τον τρόπο σκέψης του και τη συμπεριφορά του, ως αντίδραση σε μεταβαλλόμενους περιβαλλοντικούς παράγοντες (Hausman, Meffert, Mosich & Heinz, 2019). Εναλλακτικά, οι ερευνητές αναφέρονται στην ικανότητα μετακίνησης της προσοχής μεταξύ διαφορετικών δοκιμασιών, χαρακτηριστικών των ερεθισμάτων, αντιδράσεων, προοπτικών ή στρατηγικών (Perone, Almy, & Zelazo, 2018). Η εν λόγω δεξιότητα ανήκει στις λεγόμενες επιτελικές λειτουργίες, μία ομάδα ανώτερης τάξης γνωστικών ικανοτήτων που επιτρέπουν στο άτομο να προσανατολίζεται στο μέλλον, να εκδηλώνει αυτό-έλεγχο και να υιοθετεί μία στοχοκατευθυνόμενη συμπεριφορά (Logue & Could, 2014).

Η σημαντικότητα της γνωστικής ευελιξίας έγκειται στο ότι επιτρέπει στο άτομο να ενεργεί αποτελεσματικά, έχοντας την δυνατότητα να απεμπλακεί από προηγούμενη επίκτητη συμπεριφορά ή ενασχόλησή του, να διαμορφώσει ένα καινούριο σύνολο αντιδράσεων και να το εφαρμόσει στις νέες περιβαλλοντικές απαιτήσεις στις οποίες καλείται να ανταποκριθεί την δεδομένη χρονική στιγμή (Dajani & Uddin, 2015). Η αυξημένη γνωστική ευελιξία φαίνεται να σχετίζεται με καλύτερες ακαδημαϊκές ικανότητες στην παιδική ηλικία, με μεγαλύτερη ανθεκτικότητα σε στρεσογόνες καταστάσεις, με υψηλά επίπεδα δημιουργικότητας στην ενήλικη ζωή, και αποτελεσματική επίλυση προβλημάτων (Hare et al., 2009) και καλύτερη ποιότητα ζωής σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα (Dajani & Uddin, 2015).

Για να καταστεί εφικτή η προσαρμογή σε ένα συνεχώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον, βασική προϋπόθεση είναι η καταχώρηση αλλά και συνάμα η διαρκής αναθεώρηση των δεδομένων τα οποία είναι σημαντικά, λαμβάνοντας υπόψιν τις τρέχουσες συνθήκες. Συνεπώς, κατά την πρόσληψη των εισερχόμενων πληροφοριών είναι θεμελιώδες να πραγματοποιείται εκ των άνω νοητική επεξεργασία (top-down control). Η συγκεκριμένη γνωστική ικανότητα προϋποθέτει και περικλείει πρόσθετες

γνωστικές διεργασίες, όπως την ικανότητα αναστολής αντιδράσεων (response inhibition), την ικανότητα μάθησης διαφοροποιήσεων (discrimination learning), την ικανότητα εστίασης της προσοχής (set formation) αλλά και την ικανότητα μετακίνησης της προσοχής από την μία κατάσταση στην άλλη (set shifting) (Παπακώστα, 2017).

Επιπλέον, οι Dajani και Uddin (2015) επισημαίνουν ότι διάφορες υποκατηγορίες των εκτελεστικών λειτουργιών δρουν συνεκτικά και συνεργατικά. Για παράδειγμα, το άτομο καλείται, αρχικά, να προσδιορίσει τις περιβαλλοντικές αλλαγές, εστιάζοντας την προσοχή στα στοιχεία που υπόκεινται σε μεταβολή (ανίχνευση και προσοχή). Μετέπειτα, είναι αναγκαία η αναστολή αντιδράσεων και ο επαναπροσδιορισμός μίας καινούριας στρατηγικής, αφού έχει προηγηθεί η αξιολόγηση της προηγούμενης στρατηγικής για το καινούριο περιβάλλον (αναστολή). Το άτομο προσλαμβάνει τις πληροφορίες και τις χειρίζεται σε πραγματικό χρόνο (μνήμη εργασίας) για να μεταβάλει την αντίδρασή του από το ένα σενάριο στο άλλο (εναλλαγή).

Διάφορες νευροαπεικονιστικές, νευροβιολογικές και φαρμακολογικές τεχνικές έχουν αποκαλύψει περιοχές του εγκεφάλου (προμετωπιαίος λοβός, πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου, νήσος, ραβδωτό, κατώτερος βρεγματικός λοβός) και μερικούς νευροδιαβιβαστές (π.χ. ντοπαμίνη), που σχετίζονται με την γνωστική ευελιξία (Janka, 2017). Ωστόσο, οι διάφορες περιοχές που ενεργοποιούνται κατά την περάτωση ενός έργου που απαιτεί γνωστική ευελιξία εξαρτάται από την φύση του έργου, αλλά και από μία ποικιλία παραγόντων που εμπλέκονται σε μία ευέλικτη συμπεριφορά όπως αναστολή, προσοχή, μνήμη εργασίας, επιλογή απόκρισης και διατήρηση στόχου (Miyake, Friedman, Emerson, Witzki, Howerter, &Wagner, 2000).

Αναφορικά με το αναπτυξιακό κομμάτι, οι έρευνες δείχνουν ότι τα παιδιά μέσα στο πρώτο χρόνο ζωής, ήδη, παρουσιάζουν βασικές δεξιότητες των εκτελεστικών λειτουργιών, αλλά η μνήμη εργασίας, η αναστολή και η ευελιξία αναπτύσσονται γρηγορότερα κατά την προσχολική ηλικία. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι εν γένει η αναπτυξιακή πορεία των εκτελεστικών λειτουργιών έχει συνδεθεί με τις αλλαγές που υφίσταται ο προμετωπιαίος λοβός και σχετίζονται με φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές όπως βρεγματικές περιοχές και βασικά γάγγλια. Μερικές περιοχές, συμπεριλαμβανομένου του προμετωπιαίου, όπως ο κογχομετωπιαίος λοβός φτάνουν σε δομική ωριμότητα (structural maturity) σε μικρότερη ηλικία, σε αντίθεση με τον

ραχιαίο πλάγιο προμετωπιαίο που διακρίνεται από παρατεταμένη διάρκεια ωρίμανσης (Buttelmann & Karbach, 2017).

Το διεπιστημονικό ενδιαφέρον για την γνωστική ευελιξία έχει διεγείρει την δημιουργία και προώθηση διάφορων εργαλείων αξιολόγησης. Στην νευροψυχολογία, χρησιμοποιούνται ευρέως το Wisconsin Card Sorting Test (WCST), το Dimensional Change Card Sort Test (DCCS) (Diamond, 2013), το intra-dimensional/extra-dimensional set-shit task (IED), το Trail-Making Test (TMT) (Lange, Seer, & Kopp, 2017) και το Stroop Test (Homack & Riccio, 2004). Παράλληλα,δοκιμασίες για την μέτρηση της γνωστικής ευελιξίας σε πειραματόζωα έχουν παραχθεί και παραδείγματα αυτών είναι το Operant reversal test και το Set shifting test (Morilak, Bingham, Donegan, Girotti, & Jett,. 2013; Scheggia & Papaleo, 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΕΚΤΟ:
ΣΤΟΧΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Μολονότι υπάρχουν στοιχεία που τάσσονται υπέρ της περαιτέρω διερεύνησης της χρησιμότητας του λιθίου ως γνωστικού ενισχυτή, η βιβλιογραφία αναφορικά με την δράση του στην νοητική ευελιξία είναι πολύ περιορισμένη. Ανταποκρινόμενη στην έλλειψη αυτή η παρούσα εργασία αποσκοπεί να προσφέρει πρόσθετα δεδομένα, διερευνώντας την επίδραση του λιθίου σε αυτήν την ικανότητα σε ασθενείς που πάσχουν από διπολική διαταραχή (ΔΔ). Επιπρόσθετα, εφόσον διαπιστωθεί μια τέτοια επίδραση, στόχος είναι να αποσαφηνιστεί αν αυτή η δράση του λιθίου είναι ειδική, ή εμφανίζεται και μετά τη χορήγηση εναλλακτικών σταθεροποιητών διάθεσης όπως είναι τα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Η μεγάλη καινοτομία της μελέτης σε επίπεδο μεθοδολογίας έγκειται στο ότι συνδυάζεται κλινική νευροψυχολογική εκτίμηση σε ασθενείς ΔΔ με ανάλογες πειραματικές δοκιμασίες σε φυσιολογικά ζώα εργαστηρίου. Με τον τρόπο αυτό, οποιοδήποτε εύρημα σχετικό με τη δράση του λιθίου στη νοητική ευελιξία εμφανισθεί σε αμφότερες τις πειραματικές συνθήκες, δεν μπορεί να αποδοθεί απλώς σε κλινική βελτίωση των ασθενών ΔΔ λόγω της χορήγησης του λιθίου.

Οι συγκεκριμένες ερευνητικές υποθέσεις μας ήταν οι εξής:

1. Στο κλινικό επίπεδο, η χρόνια δράση του λιθίου επί της νοητικής ευελιξίας θα εξεταστεί μέσω της σύγκρισης των επιδόσεων της ομάδας χρονίου λιθίου (α) με την ομάδα ελέγχου μη ψυχιατρικών μαρτύρων και (β) με την ομάδα χρονίου βαλπροϊκού οξέος. Οι συγκεκριμένες υποθέσεις είναι οι εξής:

(α) Οι ασθενείς που εκτέθηκαν σε χρόνιο λίθιο θα επιδείξουν παρόμοια ή και καλύτερη απόδοση στην δοκιμασία της νοητικής ευελιξίας (IED task) από τους μη ψυχιατρικούς μάρτυρες. Μέρος της υπόθεσης αυτής αντλείται από την έρευνα των Hajek και συν. (2014) στην οποία η νευροπροστατευτική δράση της χρόνιας χορήγησης λιθίου σε ασθενείς ΔΔ διαπιστώθηκε ανεξάρτητα από την κλινική του δράση (δηλαδή και σε ασθενείς ΔΔ χωρίς ύφεση της συμπτωματολογίας).

(β) Οι ασθενείς ΔΔ υπό χρόνιο καθεστώς λιθίου θα σημειώσουν καλύτερη απόδοση στην δοκιμασία της νοητικής ευελιξίας (IED task) συγκριτικά με ασθενείς ΔΔ υπό αγωγή με έναν εναλλακτικό σταθεροποιητή της διάθεσης, εν προκειμένω το βαλπροϊκό οξύ.

2. Στο επίπεδο βασικής έρευνας, η χρόνια δράση του λιθίου επί της νοητικής ευελιξίας θα εξεταστεί μέσω της σύγκρισης των επιδόσεων μιας ομάδας επιμύων-μαρτύρων υπό χρόνια χορήγηση φυσιολογικού ορού με μια ομάδα υπό καθεστώς χρονίου λιθίου και με μια ομάδα υπό καθεστώς χρονίου βαλπροϊκού οξέος. Οι συγκεκριμένες υποθέσεις είναι οι εξής:

(α) Τα πειραματόζωα υπό χρόνια χορήγηση λιθίου θα έχουν καλύτερη ή παρόμοια επίδοση στην δοκιμασία της νοητικής ευελιξίας έναντι της ομάδας ελέγχου φυσιολογικού ορού, σε όλα τα στάδια της δοκιμασίας, ακόμη και στα δυσκολότερα στάδιά της που αξιολογούν την ικανότητα μετατόπισης της προσοχής εντός και εκτός πληροφοριακών διαστάσεων (γνωστική ευελιξία). Η υπόθεση αυτή βασίστηκε στα ευρήματα προηγηθείσας μελέτης του εργαστηρίου (Tsaltas et al., 2007), η οποία διαπίστωσε βελτιωμένη, έναντι μαρτύρων, επίδοση επιμύων υπό χρόνια χορήγηση λιθίου σε μια δοκιμασία ενεργού μνήμης.

(β) Αντιστοίχως η απόδοση της ομάδας χρονίου λιθίου αναμένεται να είναι καλύτερη από αυτήν της ομάδας χρονίου βαλπροϊκού οξέος.

Β. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

7.1. Κλινικό μέρος

Η έρευνα διεξήχθη στο Αιγινήτειο Νοσοκομείο. Όλοι οι συμμετέχοντες (N=41) είχαν ενημερωθεί για τους σκοπούς και την διαδικασία της μελέτης και έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση για την συμμετοχή τους. Το κλινικό δείγμα βρισκόταν υπό παρακολούθηση στο τμήμα των εξωτερικών ιατρείων της Ψυχιατρικής Κλινικής του Αιγινητείου Νοσοκομείου του Ειδικού Ιατρείου Συναισθηματικών Διαταραχών.

7.1.1. Συμμετέχοντες

Στην μελέτη περιλήφθηκαν τρεις ομάδες συμμετεχόντων οι οποίες ήταν εξομοιωμένες ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 3 ομάδες:

(1) **ΟΜΑΔΑ ΔΔ-ΛΙΘΙΟ (LI):** Σε αυτήν την ομάδα συμπεριλήφθηκαν 14 ασθενείς με ΔΔ σε χρόνια θεραπεία με λίθιο (>2 χρόνια και έως σήμερα). Πρόκειται για την κύρια πειραματική ομάδα στην οποία διερευνάται η χρόνια δράση του λιθίου στην γνωστική ευελιξία.

(2) **ΟΜΑΔΑ ΔΔ–ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΟΥ ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΤΗ (VPA):** Η τελευταία αυτή ομάδα αποτελείται από 14 ασθενείς με ΔΔ που δεν είχαν λάβει ποτέ λίθιο ή είχαν λάβει θεραπεία με λίθιο για λιγότερο από τρεις μήνες (<3 μήνες) και βρίσκονται σε αγωγή με εναλλακτικό σταθεροποιητή της διάθεσης, δηλαδή το βαλπροϊκό οξύ. Έτσι, δύναται να διερευνηθεί εάν οι αλλαγές που μπορεί να παρατηρηθούν στην νοητική ευελιξία οφείλονται στην δράση του λιθίου αυτή καθεαυτή ή στην γενικότερη δράση των σταθεροποιητών της διάθεσης.

(3) **ΟΜΑΔΑ ΥΓΙΩΝ ΜΑΡΤΥΡΩΝ (CONTROL):** Η ομάδα αυτή απαρτίζεται από 13 υγιείς συμμετέχοντες.

7.1.2. Κριτήρια επιλογής / αποκλεισμού

Σχετικά με τα κριτήρια **επιλογή**ς, οι ασθενείς με ΔΔ έπρεπε να έχουν:

(1) την διάγνωση ΔΔ τύπου I ή II, από ψυχίατρο με τη μέθοδο SCID (Structured Clinical Interview)

(2) λιγότερο 10 χρόνια διάρκεια νόσου

(3) ιστορικό 5 τουλάχιστον μειζόνων επεισοδίων Διαταραχής Διάθεσης (υπομανιακό, μανιακό, καταθλιπτικό ή μεικτό)

(4) απουσία μείζονος επεισοδίου Διαταραχής Διάθεσης κατά τους τελευταίους 4 μήνες, σύμφωνα με το DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5)

(5) η ομάδα **ΔΔ-ΛΙΘΙΟ** έπρεπε να έχει μία τρέχουσα επαρκή θεραπεία με λίθιο διάρκειας τουλάχιστον είκοσι τέσσερις μήνες. Ως επαρκή επίπεδα λιθίου στο πλάσμα ορίστηκαν τα 0,5 μέχρι 1,2 mmol\l σε κάθε εξέταση αίματος, με συχνότητα εξετάσεων αίματος τουλάχιστον 2 κάθε 12 μήνες (Licht et al.,2003).

Τα κριτήρια **αποκλεισμού** της μελέτης ορίστηκαν ως εξής:

(1) πάνω από μία ηλεκτροσπασμοθεραπεία

(2) συννοσηρότητα στον Άξονα I κατά DSM-5

(3) χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών τους τελευταίους 12 μήνες

(4) λήψη περισσότερο από 2 ψυχοτρόπα φάρμακα (εκτός από βενζοδιαζεπίνες ή υπνωτικά)

(5) παρουσία ψυχωσικής συμπτωματολογίας ή αυτοκτονικού ιδεασμού

(6) διακοπή ή εισαγωγή ψυχοτρόπου αγωγής τους τελευταίους 3 μήνες (με εξαίρεση τις βενζοδιαζεπίνες ή υπνωτικά).

7.1.3. Μέσα συλλογής δεδομένων

7.1.3.1. Κλινική εκτίμηση

Για την αξιολόγηση των ψυχοπαθολογικών παραμέτρων στους ασθενείς με ΔΔ χορηγήθηκαν τα εξής ευρέως χρησιμοποιούμενα εργαλεία:

A. Κλίμακα Εκτίμησης Κατάθλιψης Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale-HAMD-24) που αξιολογεί την βαρύτητα της κατάθλιψης. Η τελική μορφή της κλίμακας περιλαμβάνει 24 λήμματα που εκτιμούν συμπτώματα που αφορούν τις τελευταίες δύο περίπου εβδομάδες. Η βαθμολόγηση αυτών γίνεται βάσει των συμπτωμάτων που αναφέρει ο ασθενής κατά τη συνέντευξη και των

παρατηρήσεων του αξιολογητή. Τα εξής κλινικά χαρακτηριστικά που εκτιμώνται είναι: καταθλιπτική διάθεση, ιδέες ενοχής, αυτοκτονικότητα, διαταραχές ύπνου και πρόσληψης τροφής, αίσθημα κόπωσης ή απώλεια ενδιαφέροντος, ανικανότητα στις κοινωνικές δραστηριότητες, εργασία, ενδιαφέροντα, ψυχοκινητική επιβράδυνση, κινητική ανησυχία, αγχώδη συμπτώματα, ειδικά γαστρεντερικά συμπτώματα, γενικά σωματικά και γεννητικά συμπτώματα, υποχονδριακά συμπτώματα, εναισθησία, συναισθηματική διακύμανση, ιδέες αναξιότητας, αίσθημα απελπισίας, συμπτώματα αποπροσωποποίησης/αποπραγματοποίησης, παρανοϊκή συμπτωματολογία, ιδεοληψίες και ψυχαναγκασμοί. Σχετικά με την βαθμολόγηση, οι βαθμολογίες 0 ως 7 θεωρούνται φυσιολογικές, 8 με 13 ήπια καταθλιπτική συμπτωματολογία, 14 έως 18 μέτριας βαρύτητας κατάθλιψη, 19 με 22 σοβαρή κατάθλιψη και πάνω από 23 πολύ σοβαρή καταθλιπτική διαταραχή (Hamilton, 1960).

B. Hamilton Anxiety (HAM-A) εκτιμά την σοβαρότητα του άγχους. Η κλίμακα περιλαμβάνει 14 στοιχεία. Κάθε στοιχείο περικλείει έναν αριθμό συμπτωμάτων και κάθε ομάδα συμπτωμάτων βαθμολογείται σε μία κλίμακα από 0 έως 4. Το συνολικό αποτέλεσμα βγαίνει από το άθροισμα των αριθμών όπου 0 έως 13 θεωρείται φυσιολογικό, 14 έως 17 ήπια συμπτωματολογία, 18 με 24 μέτρια ενώ από 25 και πάνω σοβαρή αγχώδης συμπτωματολογία. Ωστόσο, στην κλίμακα υπάρχουν στοιχεία που αντιστοιχούν σε άγχος ψυχικό, όπως αγχώδης διάθεση, ένταση, φοβίες, οι διαταραχές στον ύπνο, γνωστική λειτουργία, καταθλιπτική διάθεση καθώς και η συμπεριφορά του ατόμου κατά την εξέταση (π.χ. τρόμος χεριών, εφίδρωση), αλλα και σε άγχος σωματικό, όπως συμπτώματα που αφορούν το μυϊκό, καρδιοαγγειακό, αναπνευστικό, γαστρεντερικό και ουρογεννητικό σύστημα(Hamilton,1959).

B. Young Mania Rating Scale (YMRS) Πρόκειται για μία κλίμακα με 11 στοιχεία που έχει σχεδιαστεί για την αξιολόγηση των μανιακών συμπτωμάτων και χορηγείται σε ενήλικες και εφήβους. Η βαθμολογία που θα πάρει ο εξεταζόμενος τίθεται σχετικά με τα συμπτώματα που αναφέρει ο ίδιος και την κλινική παρατήρηση κατά την συνέντευξη. Οι άξονες που αξιολογούνται είναι: η ανυψωμένη διάθεση, η αυξημένη ενεργητικότητα, η σεξουαλική διάθεση, ο ύπνος, η ευερεθιστότητα, ο λόγος, οι διαταραχές στην σκέψη και στο λόγο, το περιεχόμενο της σκέψης, η επιθετική συμπεριφορά, η εμφάνιση και η επίγνωση του νοσηρού. Τέσσερα από τα στοιχεία (ευερεθιστότητα, ομιλία, περιεχόμενο σκέψης και επιθετική

συμπεριφορά) βαθμολογούνται σε κλίμακα 0-8, ενώ τα υπόλοιπα βαθμολογούνται σε κλίμακα 0-4. Η συγκέντρωση βαθμολογίας ≤12 δείχνει ύφεση της συμπτωματολογίας(Young et al.,1978).

C. Mini Mental State Examination (MMSE): Η κλίμακα εκτιμά την μνημονική ικανότητα και ανώτερες νοητικές λειτουργιές. Συγκεκριμένα, αποτελείται από 30 λήμματα που αξιολογούν τον προσανατολισμό, την εγχάραξη και την ανάκληση των πληροφοριών, την προσοχή και την ικανότητα υπολογισμών, την ανάκληση, την χρήση του λόγου και την κατασκευαστική ικανότητα. Η υψηλή επίδοση (μέγιστη βαθμολογία=30) αντιστοιχεί καλή νοητική λειτουργικότητα. Το σκορ από 21 και κάτω αναδεικνύει αυξημένες πιθανότητες για άνοια (Cockell και Folstein, 1988).

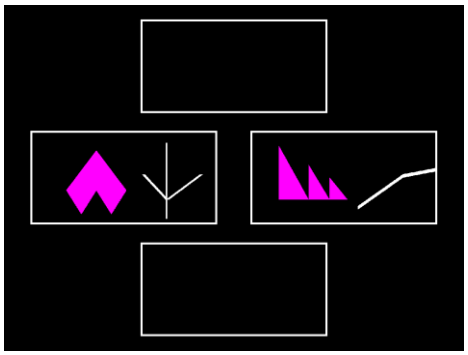
7.1.3.2. Νευροψυχολογική εκτίμηση

Για τη νευροψυχολογική αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Το εν λόγω εργαλείο στο σύνολό του αποτελείται από συστοιχία 22 δοκιμασιών που προσφέρουν μια αποτελεσματική μέθοδο εκτίμησης των νοητικών λειτουργιών, ειδικότερα αυτών που έχουν να κάνουν με μετωπιαίες και κροταφικές εγκεφαλικές περιοχές. Τα τεστ του CANTAB μπορούν να χωριστούν σε 6 ομάδες: τα screening tests, τις δοκιμασίες οπτικής μνήμης, τις δοκιμασίες επιτελικών λειτουργιών μνήμης εργασίας και σχεδιασμού, τις δοκιμασίες προσοχής, τις δοκιμασίες σημασιολογικής/λεκτικής μνήμης και τις δοκιμασίες λήψης απόφασης και ελέγχου αντιδράσεων.

Στην παρούσα εργασία, στο κλινικό κομμάτι, χρησιμοποιήθηκε αποκλειστικά και μόνο δοκιμασία Intra-Extradimensional Shift (IED) που είναι ανάλογη του Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Η επίδοση του εξεταζόμενου δίνει εικόνα για την ευελιξία της προσοχής του, την ικανότητα αναστολής αντιδράσεών του και την ικανότητα διατήρησης και μετακίνησης της προσοχής σε συγκεκριμένες πληροφοριακές διαστάσεις. Στην δοκιμασία χρησιμοποιούνται δύο οπτικές πληροφοριακές διαστάσεις: σχήματα και γραμμές.

Intra / Extradimensional Set Shift (IED): Η δοκιμασία αξιολογεί τη μάθηση και αντιστροφή κανόνων (*rule acquisition / reversal*) και την ευχέρεια μετάβασης της εστίασης προσοχής εντός μιας αντιληπτικής διάστασης και μεταξύ αντιληπτικών

διαστάσεων (*attentional set shifting*). Τα στάδια εντός - και εκτός- αντιληπτικής διάστασης σχετίζονται με τη νοητική ευελιξία, και είναι ευαίσθητα κυρίως σε αλλαγές της ραβδο-μετωπιαίας (*fronto striatal*) λειτουργικότητας.



Εικόνα 2.*Στάδιο 3 του Intra / Extradimensional Set Shift (IED), που δείχνει τη Σύνθετη Διαφοροποίηση (compound discrimination). Η δοκιμασία αξιολογεί τη μάθηση και αντιστροφή κανόνων σε 9 στάδια. Τα στάδια 6 και 8 της δοκιμασίας εξετάζουν ειδικά τη νοητική ευελιξία. Η δοκιμασία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη σε αλλαγές λειτουργικότητας στο μετωπο-ραβδωτό κύκλωμα.*

Συνολικά η δοκιμασία περιλαμβάνει 9 στάδια, που περιγράφονται στον Πίνακα 1. Για κάθε ένα από τα 9 στάδια απαιτείται ένα κριτήριο 6 συνεχόμενων σωστών απαντήσεων σε 50 ευκαιρίες συνολικά, για να προχωρήσει η δοκιμασία στο επόμενο επίπεδο. Εναλλακτικά, η δοκιμασία τερματίζεται. Αυτό συνεπάγεται ότι δεν ολοκληρώνουν όλοι οι συμμετέχοντες και τα εννέα στάδια, ιδιαίτερα εκείνοι που έχουν μεγαλύτερη γνωστική έκπτωση (Potter, McQuoid, Payne, Taylor, & Steffens, 2013). Η διάρκεια του τεστ είναι γύρω στα 10λεπτά.

Πίνακας 1: Στάδια Intra / Extradimensional Set Shift (IED)

Στάδιο	Περιγραφή
Απλή διαφοροποίηση (1) (*simple discrimination*)	Ο εξεταζόμενος καλείται να μάθει να ακολουθεί έναν κανόνα ώστε να επιλέγει συνεχώς το σωστό μεταξύ δύο σχημάτων στην οθόνη.
Αντιστροφή διαφοροποίησης (2) (*reversal*)	Έπειτα από μερικές επαναλήψεις με τα ίδια σχήματα ο κανόνας αυτός αντιστρέφεται. Ο εξεταζόμενος καλείται να μάθει το νέο κανόνα για να συνεχίσει να επιλέγει το σωστό σχήμα.
Σύνθετη διαφοροποίηση (3 και 4) (*compound discrimination*)	Μαζί με τα προηγηθέντα σχήματα παρουσιάζονται και δύο γραμμικά σχέδια(γραμμές), αρχικά σε παράθεση,

	και κατόπιν σε επικάλυψη με τα σχήματα. Τα γραμμικά σχέδια στη φάση αυτή δεν έχουν πληροφοριακή αξία. Ο κανόνας παραμένει η διαφοροποίηση μεταξύ σχημάτων.
Αντιστροφή σύνθετης διαφοροποίησης (*compound reversal*) (5)	Ο παραπάνω κανόνας αντιστρέφεται.
Μετάβαση Εντός Αντιληπτικής Διάστασης (6) (*Intra Dimensional Shift*)	Όταν ο εξεταζόμενος έχει μάθει τη σύνθετη διαφοροποίηση και την αντιστροφή της παρουσιάζονται νέα σχήματα και γραμμικά σχέδια. Ο εξεταζόμενος καλείται να παραμείνει εντός της ίδιας αντιληπτικής διάστασης (σχήματα ή γραμμές).
Αντιστροφή της Μετάβασης Εντός Αντιληπτικής Διάστασης (7) (*Intra Dimensional Shift Reversal*):	Ο κανόνας αντιστρέφεται μεταξύ των σχημάτων.
Μετάβαση Εκτός Αντιληπτικής Διάστασης (8) (*Extra Dimensional Shift*).	Εφόσον ο εξεταζόμενος ολοκληρώσει με επιτυχία το προηγούμενο στάδιο της μετάβασης εντός πληροφοριακής διάστασης και της αντιστροφής της, ο εξεταζόμενος καλείται να «ανακατευθύνει» την προσοχή του στα ερεθίσματα που προηγουμένως δεν είχαν πληροφοριακή αξία (γραμμικά σχέδια) ενώ τώρα έχουν, και να μάθει πιο από τα δύο αυτά ερεθίσματα είναι πλέον το σωστό.
Αντιστροφή της Μετάβασης Μεταξύ Αντιληπτικών Διαστάσεων (9) (*Extra Dimensional Shift*).	Στο στάδιο αυτό ο κανόνας αντιστρέφεται μεταξύ των γραμμικών σχεδίων.

Αναφορικά με τις οδηγίες χορήγησης, σε πρώτη φάση επισημαίνεται στον εξεταζόμενο ότι θα δει στην οθόνη δύο σχέδια, το ένα εκ των οποίων είναι «σωστό» και το άλλο «λάθος». Ο εξεταστής εξηγεί πως υπάρχει ένας κανόνας που ο εξεταζόμενος πρέπει να βρει και να ακολουθήσει για να απαντάει σωστά και ότι ο κανόνας αυτός αλλάζει κατά τη διαδικασία. Αυτό που πρέπει να κάνει ο εξεταζόμενος στην πρώτη δοκιμή είναι να αγγίξει το σχέδιο που θεωρεί ότι είναι σωστό (η πρώτη επιλογή είναι απλά τυχαία). Ωστόσο, μετά από κάθε δοκιμασία, ο υπολογιστής ανατροφοδοτεί τον εξεταζόμενο για το σωστό ή το λάθος της επιλογής του. Ο κανόνας αλλάζει όπως καθορίζεται από τα στάδια του τεστ, μετά από 6 συνεχόμενες, διαδοχικές σωστές απαντήσεις. Όταν ο κανόνας αλλάξει, ο εξεταζόμενος πρέπει να ανταποκριθεί στην αλλαγή αυτή και να βρει έναν νέο κανόνα οποίος θα επιτυγχάνει

σωστές απαντήσεις. Τα αποτελέσματα της επίδοσης του εξεταζόμενου καταγράφονται βάσει των παρακάτω δεικτών (εξαρτημένων μεταβλητών) που συλλέγονται από τη δοκιμασία:

Πίνακας 2. Εξαρτημένες Μεταβλητές

Μεταβλητή	Περιγραφή
Αριθμός λαθών στα ολοκληρωμένα στάδια (Completed stage errors)	Αριθμός των λαθών που πραγματοποιήθηκαν στα στάδια που ολοκληρώθηκαν με επιτυχία
Συνολικά λάθη (Total errors)	Τα συνολικά λάθη της δοκιμασίας
Προσαρμοσμένος αριθμός συνολικών λαθών (Total errors _adjusted)	Η μεταβλητή αυτή παραλλάσει την προηγούμενη με την διαφορά στο ότι ο υπολογισμός του προσαρμοσμένου σκορ γίνεται προσθέτοντας 25 βαθμούς για κάθε στάδιο που δεν έγινε, λόγω αποτυχίας ολοκλήρωσής του. Το 25 προκύπτει λόγω του γεγονότος ότι ο κάθε εξεταζόμενος πρέπει να κάνει 50 προσπάθειες στο σύνολο για να αποτύχει σε ένα στάδιο οπότε οι μισές προσπάθειες θα μπορούσαν να έχουν επιλεγεί σωστά μόνο από τύχη.
Αριθμός προσπαθειών στα ολοκληρωμένα στάδια (Completed stage trials)	Αριθμός των προσπαθειών που έγιναν σε όλα τα στάδια που ολοκληρώθηκαν με επιτυχία.
Αριθμός συνολικών προσπαθειών (Total trials)	Πρόκειται για τον αριθμό των προσπαθειών σε όλα τα επιχειρηθέντα στάδια. Είναι σημαντικό να σημειώσουμε ότι οι εξεταζόμενοι που αποτύγχαναν σε οποιοδήποτε στάδιο του τεστ, είχαν λιγότερες ευκαιρίες να ολοκληρώσουν τις δοκιμασίες-
Ολοκληρωμένα στάδια (Stages completed)	Συνολικός αριθμός σταδίων που ολοκληρώθηκαν με επιτυχία.
Προσαρμοσμένος αριθμός συνολικών προσπαθειών (Total trials_adjusted)	Η μέτρηση έχει σχεδιαστεί για να υπολογίζει τις προσπάθειες αντιστάθμισης αυτού. Η προσαρμογή προσθέτει 50 βαθμούς για κάθε στάδιο που δεν έγινε λόγω αποτυχίας σε προηγούμενο.
Λάθη_Στάδιο 1(Απλή διαφοροποίηση) (Errors_block 1)	Ο συνολικός αριθμός σφαλμάτων στο στάδιο μάθησης απλής διαφοροποίησης.
Λάθη _ Στάδιο 2 (Αντιστροφή διαφοροποίησης)	Ο συνολικός αριθμός σφαλμάτων στο στάδιο 2. Αυτή η μέτρηση αξιολογεί την ικανότητα αντιστροφής της μάθησης

(Errors_block 2)	
Λάθη_Στάδιο 4 (Σύνθετη διαφοροποίηση) **(Errors_block 4)**	Είναι ο συνολικός αριθμός λαθών, όταν δύο αντιληπτικές διαστάσεις υπάρχουν και η μία είναι τοποθετημένη πάνω στην άλλη-είναι σύνθετες
Λάθη_Στάδιο 5 (Αντιστροφή σύνθετης διαφοροποίησης) **(Errors_block 5)**	Ο συνολικός αριθμός σφαλμάτων στο στάδιο 5. Αυτή η μέτρηση αξιολογεί την ικανότητα αντιστροφής της μάθησης.
Λάθη_Στάδιο 6 (Μετάβαση Εντός Αντιληπτικής Διάστασης) **(Errors_block 6)**	Είναι ο συνολικός αριθμός λαθών στο στάδιο 6. Ο αριθμός των σφαλμάτων που έγιναν για να ολοκληρωθεί μία μετατόπιση εντός της ίδιας αντιληπτικής διάστασης (μετατόπιση της προσοχής σε ένα καινούριο πρότυπο σε μία προηγούμενη σχετική αντιληπτική διάσταση)
Λάθη_Στάδιο 7 (Αντιστροφή της Μετάβασης Εντός Αντιληπτικής Διάστασης) **(Errors_block 7)**	Είναι ο συνολικός αριθμός λαθών στο στάδιο 7. Πρόκειται για αντιστροφή του κανόνα στο προηγούμενο στάδιο.
Λάθη_ Μετάβαση Εκτός Αντιληπτικής Διάστασης **(Extra Dimensional Shift Errors)**	Αριθμός λαθών στο στάδιο EDS (μετακίνησης εκτός διάστασης)
Λάθη_Στάδιο 9 (Αντιστροφή της Μετάβασης Μεταξύ Αντιληπτικών Διαστάσεων) **(Errors_block 9)**	Είναι ο συνολικός αριθμός λαθών στο στάδιο 9. Πρόκειται για αντιστροφή του κανόνα στο προηγούμενο στάδιο.

7.2. Πειραματικό μέρος

7.2.1 Πειραματόζωα

Χρησιμοποιήθηκαν 21 αρσενικοί επίμυες Wistar, οι οποίοι κατά την ημέρα παραλαβής τούς ήταν ηλικίας 10 εβδομάδων και βάρους 250-300 γρ. χωρίς προηγούμενη συμπεριφορική ή φαρμακολογική παρέμβαση. Ο φορέας εκτροφής ήταν το Ινστιτούτο Pasteur Αθηνών. Ωστόσο, τελικά στη συμπεριφορική αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκαν 19 αρουραίοι εξαιτίας απώλειας 2 ζώων από 2 διαφορετικές

ομάδες (ένα από την ομάδα ΕΛΕΓΧΟΥ και ένα από την ομάδα ΒΑΛΠΡΟΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ.) Οι πειραματικές ομάδες ήταν οι εξής:

(1) ΛΙΘΙΟ (LI) (N=7)
(2) ΒΑΛΠΡΟΙΚΟ ΟΞΥ (VPA)(N=7)
(3) ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ (CONTROL) (N=7)

7.2.2. Συνθήκες Διαβίωσης

Χρησιμοποιήθηκε ειδικό δωμάτιο διαβίωσης για τα ζώα και τηρήθηκαν οι κατάλληλες συνθήκες για την εξασφάλιση ευήμερης διαβίωσης τους. Πιο συγκεκριμένα, εγκαταστάθηκαν 7 κλωβοί ανά τριάδες, η θερμοκρασία του χώρου διαμονής παρέμενε σταθερή στους 22° C και υπήρχε το κατάλληλο σύστημα εξαερισμού (+επίπεδο υγρασίας). Ο κύκλος του τεχνητού φωτισμού είχε προγραμματιστεί για 12 ώρες φως με 12 ώρες σκοτάδι.

7.2.3. Πρόγραμμα τροφοδοσίας

Την πρώτη εβδομάδα μετεγκατάστασης των ζώων τόσο η πρόσβαση σε τροφή (Standard Diet, 4RF18, Mucedola s.r.l., Italy), όσο και σε νερό ήταν κατά βούληση. Στο σημείο αυτό το μέσο σωματικό βάρος ήταν 290 γρ.. Τα ζώα κατόπιν τέθηκαν υπό καθεστώς μερικής υστέρησης τροφής. Η τροφή άρχισε να χορηγείται εφ άπαξ ημερησίως σε ποσότητα 10γρ. ανά πειραματόζωο, μετά το πέρας της ημερήσιας φαρμακολογικής διαδικασίας. Το καθεστώς αυτό διατηρεί τα ζώα σε σταθερό βάρος 90% του βάρους τους υπό ελεύθερη πρόσβαση σε τροφή. Επίσης, αποδίδει υψηλό κίνητρο για φαγητό στο πέρας της 23ωρης περιόδου νηστείας.

Η πρόσβαση σε νερό παρέμεινε κατά βούληση σε όλη τη διάρκεια του πειράματος. Επίσης υπήρχε ελεύθερη πρόσβαση σε φυσιολογικό όρο, απαραίτητη προϋπόθεση για την καλή φυσική κατάσταση οργανισμών που υφίστανται χρόνια χορήγηση λιθίου (το λίθιο ανταγωνίζεται το νάτριο, επομένως πρέπει να υπάρχει ελεύθερη πρόσβαση σε νάτριο για να αποφευχθούν ανεπιθύμητες επιπτώσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε νεφρική ανεπάρκεια).

7.2.4. Φαρμακολογική διαδικασία

Χρησιμοποιήθηκαν τα εξής τρία φαρμακολογικά διαλύματα:

- Λίθιο (LiCl: διάλυμα 2 mmol LiCl / ml ΦΟ)
- Βαλπροϊκό Οξύ (VPA: διάλυμα 200 mg / ml ΦΟ)
- Φυσιολογικός ορός (ΦΟ: διάλυμα 0.9 % NaCl σε απεσταγμένο H2O)

Τα διαλύματα χορηγήθηκαν ημερησίως στα ζώα ενδοπεριτοναϊκά, με σύριγγες ινσουλίνης και σε όγκο 1 ml/kg σωματικού βάρους. Οι επίμυες χωρίστηκαν σε 3 φαρμακολογικές ομάδες (Πίνακας 2) τυχαιοποιημένα και ισάριθμα με αντιστοιχισμένα σωματικά βάρη, οι οποίες με την έναρξη της φαρμακολογικής διαδικασίας διαμορφώθηκαν ως εξής:

(1) Η ομάδα ΛΙΘΙΟΥ λάμβανε ημερήσια ένεση LiCl για 60 ημέρες

(2) Η ομάδα ΒΑΛΠΡΟΙΚΟΥ ΟΞΕΟΣ λάμβανε μια ημερήσια ένεση του εναλλακτικού σταθεροποιητή διάθεσης Βαλπροϊκού Οξέος για 60 ημέρες

(3) Η ομάδα ΕΛΕΓΧΟΥ έλαβε ημερησίως μια ένεση φυσιολογικού ορού, για διάστημα 60 ημερών.

Η 60η και τελευταία ένεση και για τις 3 ομάδες έγινε ακριβώς την ημέρα της συμπεριφορικής διαδικασίας. Σε αυτό το σημείο, αξίζει να αναφερθεί πως κατά την διάρκεια του πειράματος σημειώθηκαν δύο απώλειες, γεγονός που διαμόρφωσε το πλήθος του δείγματος σε 19 πειραματόζωα. Η μία απώλεια (ομάδα ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ) σημειώθηκε λόγω του μεγάλου όγκου των ενδοπεριτοναϊκών ενέσεων. Η δεύτερη απώλεια (ομάδα Ο.Ε.) σημειώθηκε λόγω διαταραχής της σίτισης. Ειδικότερα, ο συγκεκριμένος αρουραίος έπασχε από εγγενή δυσπλασία κοπτήρων της άνω γνάθου που οδήγησε σε προβλήματα σίτισής του. Η τελική κατανομή των αρουραίων στις φαρμακολογικές ομάδες παρουσιάζεται παρακάτω.

Πίνακας 2. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ (αρχικό N=21, τελικό N=19)

ΟΜΑΔΑ ΛΙΘΙΟΥ (LI), N=7	ΟΜΑΔΑ ΒΑΛΠΡΟΪΚΟΥ (VPA), N=6	ΟΜΑΔΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΥ ΟΡΟΥ (OE), N=6
Λήψη Λιθίου (Li) Χρονίως: 60 ημέρες LiCl	Λήψη Βαλπροϊκού (Ο.Ε.) Χρονίως: 60 ημέρες VPA	Λήψη Φυσιολογικού ορού (Φ.Ο) Χρονίως: 60 ημέρες

7.2.5. Συμπεριφορική διαδικασία

7.2.5.1 Συσκευή

Για τον έλεγχο της Νοητικής Ευελιξίας χρησιμοποιήθηκε η συσκευή μετατόπισης αντιληπτικής προσδιοριστικής τάσης που αναφέρεται λεπτομερώς στους Birell και Brown (2000). Οι δύο συσκευές που χρησιμοποιήθηκαν για την ολοκλήρωση του πειράματος κατασκευάστηκαν στο Εργαστήριο Πειραματική Ψυχολογίας του Αιγινητείου Νοσοκομείου. Ο κάθε κλωβός (Εικόνα 1) είχε διαστάσεις 70 x 40 x 18 cm, με ξύλινες ράγες τοποθετημένες στο εσωτερικό του οι οποίες επιτρέπουν τον διαχωρισμό του σε τμήματα με την χρήση κάθετων διαχωριστικών από plexiglas, με αποτέλεσμα να διαιρείται ο κλωβός σε δύο ξεχωριστά τμήματα. Το οπίσθιο, και μεγαλύτερο, τμήμα του κλωβού (2/3 του συνολικού εμβαδού) αποτελεί τον χώρο αναμονής / εκκίνησης κάθε δοκιμασίας επιλογής. Το διαχωριστικό Plexiglas μπορεί να μετακινηθεί προς τα πάνω, δίνοντας την δυνατότητα στον ερευνητή να επιτρέπει ή να παρεμποδίζει την πρόσβαση του πειραματοζώου στο πρόσθιο μέρος του κλωβού. Το πρόσθιο τμήμα του κλωβού είναι μονίμως διχοτομημένο σε δύο ίσους χώρους, με μόνιμο χώρισμα plexiglas. Σε κάθε ένα από τους χώρους αυτούς μπορεί να τοποθετηθεί ένα μικρό κεραμικό δοχείο με εσωτερική διάμετρο 7 cm και βάθος 4 cm. Σε κάθε δοχείο μπορεί να τοποθετηθεί ο ενισχυτής (τροφή, 1 κόκκος δημητριακού COCOPOP), καλυμμένος από το κατάλληλο υλικό απόκρυψης (σε υφή και μυρωδιά) για κάθε δοκιμασία.

7.2.5.2 Διαδικασία διερεύνησης νοητικής ευελιξίας

Σε κάθε δοκιμασία, ο επίμυς εκτίθετο στο ζεύγος των δοχείων, το κάθε ένα τοποθετημένο σε ένα από τα πρόσθια διαμερίσματα του κλωβού. Σύμφωνα με μια προετοιμασμένη 'ψευδοτυχαία' αλληλουχία. Ένα εκ των δύο περιείχε τροφή που ήταν και η αμοιβή. Ωστόσο, και τα δύο δοχεία περιείχαν ένα αδιαφανές υλικό καθιστώντας μη φανερή την θέση της αμοιβής. Σε κάθε περίπτωση, στόχος ήταν να γίνει επιλογή του δοχείου που θα περιείχε την τροφή. Αυτό σημαίνει ότι έπρεπε να μάθει να ξεχωρίζει το «σωστό» και το «λάθος» δοχείο βάσει των κανόνων που θέτει ο ερευνητής. Οι κανόνες αυτοί είχαν σχέση με τις τρεις αντιληπτικές διαστάσεις:

1. Υφή (π.χ. πριονίδι, χαλίκι, άμμος)
2. Οσμή (π.χ. κανέλα, γαρύφαλλο, δενδρολίβανο)

3. Θέση (π.χ. αριστερά, δεξιά)

Συνεπώς, σε κάθε δοχείο μπορεί να υπήρχε υλικό διαφορετικής οσμής (διάσταση 1) και/ή διαφορετικής υφής (διάσταση 2). Η θέση της αμοιβής άλλαζε με ψευδοτυχαίο τρόπο, ώστε να μην δίνεται πληροφορία για την εύρεση της αμοιβής. Σε κάθε δοκιμασία επιτρεπόταν στο ζώο να σκάψει σε ένα μόνο από τα δύο δοχεία να ανακαλύψει την αμοιβή. Σε κάθε δοκιμασία υπήρχε ένα «σωστό» κι ένα «λάθος» δοχείο, όπου το σωστό/ λάθος σηματοδοτούνταν, βάσει κανόνα, είτε από την διάσταση της οσμής είτε από την διάσταση της υφής. Ο κανόνας που προσδιόριζε το «σωστό»/ «λάθος» άλλαζε κατά καιρούς σε όλη την διάρκεια της διαδικασίας, όπως επίσης και η πληροφοριακά χρήσιμη ή μη (σχετική/άσχετη) πληροφοριακή διάσταση. Κάθε αλλαγή δε του κανόνα σηματοδοτεί ένα ξεχωριστό πείραμα, αφού ελέγχει μία συγκεκριμένη γνωστική ικανότητα. Για να μεγιστοποιήσει την αμοιβή, οι αρουραίοι έπρεπε να μάθουν να εκτελούν τους κανόνες αλλά και να τους εγκαταλείπουν.

Συνοπτικά, μετρήθηκε η ικανότητα των εργαστηριακών ζώων να μάθουν μία απλή διαφοροποίηση εντός μίας μόνο πληροφοριακής διάστασης, κατόπιν της ικανότητάς τους να μάθουν την αντιστροφή διαφοροποίησης αυτής και κατόπιν σταδιακά η ικανότητα εκτέλεσης «μετατοπίσεων» εντός μίας πληροφοριακής διάστασης ή μεταξύ δύο διαφορετικών πληροφοριακών διαστάσεων. Λεπτομέρειες δίνονται παρακάτω.

7.2.5.3 Εξοικείωση

Μία ημέρα πριν την φάση της εξοικείωσης ζώων εργαστηρίου, ο πειραματιστής τοποθετούσε κεραμικό δοχείο στον κλωβό διαβίωσης και κάποια κομμάτια της ανταμοιβής. Την επόμενη ημέρα το ζώο μεταφερόταν στην ειδική συσκευή και το χώρισμα που διέκρινε τον κλωβό σε οπίσθιο και πρόσθιο τμήμα αφαιρείτο, ώστε να καθίσταται εφικτή η προσέγγιση των δοχείων στα δύο δωμάτια.

Τα δύο δοχεία περιείχαν αμοιβή (δημητριακά cocopops) η οποία καλυπτόταν από μικρά ξύλινα μπεζ κυβάκια. Μόλις το ζώο περιεργαζόταν τα δοχεία και ανακάλυπτε την τροφή, τότε επέστρεφε στον χώρο αναμονής και επανατοποθετείτο το χώρισμα από Plexiglas. Η κάθε δοκιμασία χρονομετρούνταν. Σκοπός ήταν η εύρεση της τροφής να πραγματοποιηθεί εντός 10 λεπτών. Εάν δεν είχε ολοκληρωθεί στο προκαθορισμένο χρονικό διάστημα, το ζώο αποσυρόταν, τα δοχεία

ξαναγεμίζονταν και ξανάρχιζε η δοκιμασία. Το ζώο έπρεπε να κερδίσει συνολικά 12 αμοιβές για να ολοκληρωθεί η φάση της εξοικείωσης.

Έπειτα, ξεκινούσε η εκπαίδευση σε δύο διαδικασίες απλής διαφοροποίησης με μία πληροφοριακή διάσταση κάθε φορά, είτε οσμή είτε υφή. Η πρώτη διαφοροποίηση σχετιζόταν με την οσμή που περιείχε το κάθε δοχείο. Επομένως, χρησιμοποιήθηκε το ζεύγος βασιλικός-γλυκάνισος, με τον δεύτερο να ενισχύεται πάντα. Πιο συγκεκριμένα, τα δυο δοχεία είχαν υλικό ίδιας υφής, αλλά το ένα είχε κυβάκια που είχαν αρωματιστεί με βασιλικό και το άλλο που είχαν αρωματιστεί με γλυκάνισο. Έτσι, ο επίμυς έπρεπε να μάθει να επιλέγει το δοχείο με τον γλυκάνισο για να πάρει την αμοιβή του.

Η δεύτερη διαφοροποίηση σχετιζόταν με την υφή, με αποτέλεσμα το ένα δοχείο να περιλαμβάνει μεταλλικές ροδέλες και το άλλο μπρούτζινες βίδες. Το υλικό που ενισχυόταν ήταν οι μεταλλικές ροδέλες. Τα υλικά που αναφέρθηκαν δεν χρησιμοποιήθηκαν ξανά στο βασικό πείραμα.

Και στις δύο διαφοροποιήσεις, η θέση του δοχείου ανά δοκιμασία βασιζόταν σε μια προσκαθορισμένη ψευδοτυχαία σειρά με έναν βασικό περιορισμό : δεν έπρεπε να υπάρχουν περισσότερες από 3 διαδοχικές τοποθετήσεις της αμοιβής στο ίδιο διαμέρισμα.

Σε κάθε δοκιμή, ο επίμυς καλούταν να βρει την σωστή επιλογή εντός των 10 λεπτών. Εάν έσκαβε στο σωστό δοχείο, τότε η απόκρισή του καταγραφόταν σωστή και σημειωνόταν ο χρόνος σκαψίματος. Ακόμη, προσμετρούταν το κατά πόσο το ζώο έσκαβε το πρώτο δοχείο που πλησίαζε ή εξερευνούσε τα δοχεία πριν το σκάψιμο σε ένα από αυτά. Εάν έσκαβε σε λάθος δοχείο, τότε η απόκρισή βαθμολογούταν ως λανθασμένη και γινόταν καταγραφή του χρόνου σκαψίματος.

Παρεμπιπτόντως, οι πρώτες 4 δοκιμές αποτελούσαν μαθησιακή διαδικασία διόρθωσης που σημαίνει ότι εάν το ζώο έσκαβε σε λάθος επιλογή, του επιτρεπόταν μετά να κατευθυνθεί στο άλλο δοχείο και να λάβει την αμοιβή. Μετά το πέρας αυτών, η λάθος επιλογή σηματοδοτούσε την κλείσιμο του εναλλακτικού διαμερίσματος με την σωστή επιλογή και την επιστροφή του ζώου στον χώρο αναμονής.

7.2.5.4 Κύρια συμπεριφορική διαδικασία

Η εξοικείωση ακολουθείτο από την κύρια συμπεριφορική διαδικασία η οποία περιλάμβανε επτά διαδοχικά πειράματα και καθένα από αυτά έδινε έμφαση σε μία

συγκεκριμένη γνωστική ικανότητα. Αρχικά, ο αρουραίος βρισκόταν στον χώρο αναμονής και η εκκίνηση της δοκιμασίας αντιστοιχούσε στην αφαίρεση του ειδικού χωρίσματος. Η ολοκλήρωση του κάθε πειράματος έφθανε στο τέλος με την πραγματοποίηση 6 σωστών συνεχόμενων επιλογών. Τα ζεύγη των ερεθισμάτων που χρησιμοποιήθηκαν φαίνονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 3.Ζεύγη ερεθισμάτων

ΠΙΝΑΚΑΣ Παραδείγματα ζευγών ερεθισμάτων		
	Διάσταση	
Διαφοροποίηση	Σχετική Μη σχετική	
Απλή	Γαρύφαλλο (αμοιβή)/μοσχοκάρυδο	Πριονίδι
Σύνθετη	Γαρύφαλλο (αμοιβή)/μοσχοκάρυδο	Πριονίδι/χάντρες
Αντιστροφή	Γαρύφαλλο/μοσχοκάρυδο (αμοιβή)	Πριονίδι/χάντρες
Μάθηση εντός διάστασης	Κανέλα (αμοιβή)/κύμινο	Χαρτί/φελιζόλ
Αντιστροφή	Κανέλα/κύμινο (αμοιβή)	Χαρτί/φελιζόλ
Μάθηση εκτός διάστασης	Άμμος (αμοιβή)/ χαλίκι	Δενδρολίβανο/ρίγανη
Αντιστροφή	Άμμος/ χαλίκι (αμοιβή)	Δενδρολίβανο/ρίγανη

Τα πειράματα διακρίθηκαν και αναλύονται ως εξής:

- **Μάθηση απλής διαφοροποίησης (ΑΔ) ή simple discrimination (SD):** Η πληροφοριακά σημαντική διάσταση ήταν η οσμή, δηλαδή αυτή μόνο έδινε πληροφορία σχετικά με την αμοιβή. Οι άλλες δύο διαστάσεις (υφή και θέση) ήταν μη σχετικές. Συνεπώς, η θέση άλλαζε με τυχαίο τρόπο και η διάσταση της υφής παρέμενε ίδια και στα δύο δοχεία. Ειδικότερα, το ένα δοχείο περιείχε πριονίδι αρωματισμένο με γαρύφαλλο και το άλλο δοχείο πριονίδι αρωματισμένο με βασιλικό.
- **Σύνθετη διαφοροποίηση (ΣΔ) ή compound discrimination (CD):** Σε αυτό το πείραμα η πληροφοριακά σημαντική πληροφορία εξακολουθούσε να είναι η οσμή, το διαφορετικό όμως σε σχέση με την μάθηση απλής διαφοροποίησης ήταν

η ύπαρξη δύο ειδών απτικών ερεθισμάτων (πριονίδι + χάντρες). Αναφορικά με την διάσταση της οσμής χρησιμοποιήθηκε το ζευγάρι γαρύφαλλο και μοσχοκάρυδο, με το γαρύφαλλο να ενισχύεται πάντα. Οι σωστοί συνδυασμοί που ο αρουραίος καλείτο να εντοπίσει ήταν οι ακόλουθοι: γαρύφαλλο + πριονίδι, γαρύφαλλο + χάντρες. Αντιθέτως, οι συνδυασμοί «μοσχοκάρυδο + πριονίδι, μοσχοκάρυδο + χάντρες» ήταν λανθασμένες επιλογές.

- **Αντιστροφή σύνθετης διαφοροποίησης (Α-ΣΔ) ή compound discrimination reversal (CD-R):** Τα ζεύγη που χρησιμοποιήθηκαν ήταν τα ίδια. Η διαφορά σε σχέση με την προηγούμενη δοκιμασία ήταν ότι το μοσχοκάρυδο ενισχυόταν κι όχι το γαρύφαλλο. Επομένως, η σωστή επιλογή ήταν το δοχείο που είχε αρωματιστεί με μοσχοκάρυδο, ανεξαρτήτως του απτικού ερεθίσματος. Η ικανότητα που αξιολογούταν ήταν η αναστολή της εγκατεστημένης απάντησης και αντικατάστασή της με νέα απόκριση.
- **Μετατόπιση προσοχής εντός αντιληπτικής διάστασης (ΜΕΝΔ) ή intra dimensional shift (ID):** Στην δοκιμασία της μετατόπισης της προσοχής εντός αντιληπτικής διάστασης παρόλο που τα ζεύγη διαφοροποιήθηκαν, η αντιληπτική διάσταση της οσμής παρέμεινε σχετική. Συνεπώς, αντί για γαρύφαλλο και μοσχοκάρυδο, υπήρχε κανέλλα και κύμινο, με την κανέλλα να ενισχύεται κάθε φορά. Επίσης, το ζεύγος που δημιουργήθηκε ως προς την άσχετη πληροφοριακή διάσταση της υφής ήταν χαρτί και φελιζόλ. Ο επίμυς κλήθηκε να προσδιορίσει ως σωστές επιλογές κανέλα + χαρτί, κανέλα + φελιζόλ, ενώ ως λανθασμένες τις επιλογές κύμινο +χαρτί, κύμινο+ φελιζόλ.
- **Αντιστροφή μετατόπισης εντός αντιληπτικής διάστασης (Α-ΜΕΝΔ) ή intra dimensional shift reversal (ID-R):** Η μοναδική διαφορά με το προηγούμενη δοκιμασία ήταν ότι το είδος της οσμής που σηματοδοτούσε την αμοιβή ήταν το κύμινο. Έτσι, οι σωστές επιλογές πλέον ήταν κύμινο +χαρτί, κύμινο+ φελιζόλ.
- **Μετατόπιση προσοχής εκτός αντιληπτικής διάστασης (ΜΕΚΔ) ή extra dimensional shift (ED):** Η επιτυχής ολοκλήρωση του πειράματος είχε ως βασική προϋπόθεση την μετατόπιση της προσοχής στην αντιληπτική διάσταση της υφής που στα προηγούμενα πειράματα ήταν άσχετη. Το ζεύγος των απτικών ερεθισμάτων ήταν χαλίκι - άμμος, με την αμοιβή πάντα να βρίσκεται στο δοχείο που υπήρχε η άμμος. Από την άλλη μεριά, τα ζεύγη των οσφρητικών ερεθισμάτων ήταν δενδρολίβανο-ρίγανη. Επομένως, οι σωστές επιλογές ήταν

άμμος + ρίγανη, άμμος +δενδρολίβανο, ενώ οι λανθασμένες επιλογές ήταν χαλίκι + ρίγανη, χαλίκι + δενδρολίβανο.

- **Αντιστροφή μετατόπισης προσοχής εκτός αντιληπτικής διάστασης (Α-ΜΕΚΔ) ή extra dimensional shift reversal (ED-R):** Όλα τα ερεθίσματα και οι συνδυασμοί διατηρήθηκαν ίδιοι όπως στην προηγούμενη δοκιμασία, όμως, αυτήν την φορά η ενίσχυση βρισκόταν στο δοχείο που περιείχε χαλίκι, με αποτέλεσμα οι σωστές επιλογές να είναι χαλίκι + ρίγανη ή χαλίκι + δενδρολίβανο.

Επιπλέον, για κάθε πειραματόζωο καταγράφηκαν τα εξής:

- **Μέσος χρόνος αντίδρασης (Mean correct latency):** ο μέσος λανθάνον χρόνος για τις φορές που έχει γίνει η σωστή επιλογή
- **Συνολικός μέσος λανθάνων αντίδρασης (Mean latency):** ο μέσος χρόνος συμπεριλαμβανομένου του χρόνου που έχει γίνει λανθασμένη επιλογή και του χρόνου που έχει γίνει υπέρβαση των 600΄
- **Μέσος λανθάνων χρόνος αντίδρασης σωστών και λάθος επιλογών (Mean choice latency):** ο μέσος λανθάνοντας χρόνος για τις σωστές και τις λανθασμένες επιλογές
- **Συνολικά λάθη (Total errors):** ο αριθμός των λαθών συμπεριλαμβανομένων και των μη σκαψιμάτων.
- **Λάθη (Errors):** ο αριθμός των λανθασμένων επιλογών χωρίς τα μη σκαψίματα.
- **Δοκιμές ως το κριτήριο επίτευξης (Trials to criterion):** οι προσπάθειες που έχουν πραγματοποιηθεί για την ολοκλήρωση του κριτηρίου

7.6. Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων του κλινικού και του πειραματικού μέρους χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα στατιστικής ανάλυσης IBM SPSS Statistics 20 (Statistical Package for the Social Sciences). Στο κλινικό κομμάτι έγιναν αρχικά συγκρίσεις των μέσων όρων για τον εντοπισμό τυχόν στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των τριών ομάδων (n=24, 8 άτομα /ομάδα) (ηλικία, έτη εκπαίδευσης) ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, έτη εκπαίδευσης) και τα κλινικά συμπτώματα (MMSE, HAM-D, HAM-A, YMRS). Ο στόχος του ελέγχου αυτού ήταν να υποστηρίξουμε την εξομοίωση των ομάδων. Αναφορικά με τα δεδομένα για την επίδοση των συμμετεχόντων στην δοκιμασία IED και την επίδοση

των πειραματόζωων στις συμπεριφορικές δοκιμασίες, ακολουθήθηκε διαφορετική διαδικασία. Καταρχάς, πραγματοποιήθηκε έλεγχος κανονικότητας (έλεγχος Shapiro-Wilk) στα ακατέργαστα δεδομένα. Εάν οι τιμές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, τότε χρησιμοποιούταν Ανάλυση Διακύμανσης ως προς έναν παράγοντα (One way Anova). Σε διαφορετική περίπτωση, τον έλεγχο της κανονικότητας τον πραγματοποιήσουμε για τις μετασχηματισμένες τιμές. Για τον μετασχηματισμό των μετρήσεων, χρησιμοποιήθηκαν οι τύποι Logarithmic tranformation X = log(X) (για μη μηδενικές τιμές) και Square root transformation X = √X (για όλες τις άλλες μετρήσεις). Στην περίπτωση που οι μετασχηματισμένες τιμές ακολουθούσαν την κανονική κατανομή, εφαρμόζαμε Ανάλυση Διακύμανσης ως προς έναν παράγοντα. Διαφορετικά, γινόταν μη παραμετρικός έλεγχος Kruskal-Wallis. Για να διαπιστωθεί σε ποιες ομάδες παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές εφαρμόστηκε έλεγχος πολλαπλών συγκρίσεων και για τη διόρθωση του σφάλματος τύπου I αξιοποιήθηκε η διόρθωση Bonferroni (Field, 2018).

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

8.1. Κλινικό σκέλος

Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Ειδικότερα, σχετικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων του δείγματος αυτά φάνηκε Οι τρεις ομάδες ήταν εξομοιωμένες ως προς και το **φύλο** (ομάδα ελέγχου: Μ.Ο.= 0,2, Τ.Α.= 0,4, ομάδα λιθίου: Μ.Ο.= 0,2, Τ.Α.= 0,4, ομάδα βαλπροϊκού οξέος : Μ.Ο.= 0,2, Τ.Α.=0,4) την **ηλικία** (ομάδα ελέγχου: Μ.Ο.= 48,8, Τ.Α.= 14,7, ομάδα λιθίου: Μ.Ο.= 49,0, Τ.Α.= 8,9, βαλπροϊκού οξέος: Μ.Ο.= 49,4, Τ.Α.= 12,1). Μικρή διαφορά μεταξύ τον ομάδων παρατηρήθηκε ως προς τα **χρόνια εκπαίδευσης** (ομάδα ελέγχου: Μ.Ο.= 13,6, Τ.Α.=1,9 ομάδα λιθίου Μ.Ο.= 11,4, Τ.Α.= 3,6, ομάδα βαλπροϊκού οξέος: Μ.Ο.= 10,7, Τ.Α.= 3,3). Τα αποτελέσματα των δημογραφικών στοιχείων παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4. Δημογραφικά στοιχεία

ΠΙΝΑΚΑΣ	ΛΙΘΙΟ		ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ		ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ		Συνολικά		F (2,21)	p*
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
φύλο (1=άντρας)	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,007	0,993
Ηλικία	49,0	8,9	49,4	12,1	48,8	14,7	49,1	11,8	0,006	0,994
χρόνια εκπαίδευσης	11,4	3,6	10,7	3,3	13,6	1,9	11,9	3,2	3,316	**0,047**

SD–standard deviation (τυπική απόκλιση), Mean-μέσος όρος, ΛΙΘΙΟ-ασθενείς σε λίθιο, ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ-ασθενείς σε βαλπροϊκό οξύ, ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ-ομάδα ελέγχου, F-κατανομή, Τα ψηφία με έντονη γραφή υποδηλώνουν στατιστική σημαντικότητα, *one-way ANOVA

Κλινικά χαρακτηριστικά

Για την κλινική κατάσταση των τριών ομάδων, η στατιστική ανάλυση κατέδειξε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών. Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 4, εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στην κλίμακα αξιολόγησης της διανοητικής κατάστασης (MMSE), με την ομάδα ελέγχου να συγκεντρώνει μικρότερο σκορ σε σχέση με την ομάδα ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ και την ομάδα ΛΙΘΙΟ (ομάδα ελέγχου: Μ.Ο.= 29,8, Τ.Α.= 0,4, ομάδα βαλπροϊκού οξέος: Μ.Ο.= 28.1, Τ.Α.= 2,0, ομάδα λιθίου: Μ.Ο.= 28,3, Τ.Α.= 1,4), $F(2,21)= 5,63$, $p< .05$. Επιπρόσθετα, στατιστικά σημαντικές διαφορές προέκυψαν στις υπόλοιπες μεταβλητές. Πιο αναλυτικά, οι υγιείς συμμετέχοντες συγκέντρωσαν χαμηλότερη βαθμολογία συγκριτικά α) με τους ασθενείς που λάμβαναν λίθιο β) με τους ασθενείς

που λάμβαναν βαλπροϊκό στις κλίμακες **HAM-A-Hamilton anxiety**(ομάδα ελέγχου: Μ.Ο.= 2,8 Τ.Α.= 2,6, ομάδα λιθίου: Μ.Ο.= 3,6 Τ.Α.= 4,3 ομάδα βαλπροϊκού οξέος: Μ.Ο.= 4,3, Τ.Α.= 3,4,), $F(2,21)= 9,524$ $p< .05$. και **HAM-D-Hamilton depression**(ομάδα ελέγχου: Μ.Ο.= 2,8, Τ.Α.= 2,2, ομάδα λιθίου: Μ.Ο.= 13,9, Τ.Α.= 9,3, ομάδα βαλπροϊκού οξέος: Μ.Ο.= 13,7 Τ.Α.= 8,1), $F(2,21)= 10,013$, $p< .05$. και **YMRS-Young mania rating scale** (ομάδα ελέγχου: Μ.Ο.= 0,5, Τ.Α.= 1,1, ομάδα λιθίου: Μ.Ο.= 3,6 Τ.Α.= 4,3 ομάδα βαλπροϊκού οξέος: Μ.Ο.= 4,3, Τ.Α.= 3,4,), $F(2,21)= 5,961$, $p< .05$.

Πίνακας 5. Κλινικά χαρακτηριστικά

	ΛΙΘΙΟ		ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ		ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ		F (2,21)	P*	Post-hoc
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			
MMSE	**28,3**	1,4	**28,1**	2,0	**29,8**	,4	5,63	0,007	control>lithium, control>vpa
HAMA	**10,5**	6,3	**12,8**	8,1	**2,8**	2,6	9,524	0,001	control<lihium, control<vpa
HAMD	**13,9**	9,3	**13,7**	8,1	**2,8**	2,2	10,013	0,001	control<lithium, control<vpa
YMRS	**3,6**	3,7	**4,3**	3,4	**,5**	1,1	5,961	0,006	control<lithium, control<vpa

Mean-μέσος όρος, SD–standard deviation (τυπική απόκλιση), ΛΙΘΙΟ-ασθενείς σε λίθιο, ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ-ασθενείς σε βαλπροϊκό οξύ, ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ-ομάδα ελέγχου,YMRS-Young mania rating scale ,HAM-A-Hamilton anxiety, HAM-D-Hamilton depression,MMSE-Mini mental state examination,Τα ψηφία με έντονη γραφή υποδηλώνουν στατιστική σημαντικότητα
*one-way ANOVA

Νευροψυχολογικά ευρήματα

Σχετικά με τη νευροψυχολογική αξιολόγηση χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία IED η οποία απαρτίζεται από 9 διακριτά στάδια. Με βάση τις μεταβλητές που επιλέχθηκαν, τα αποτελέσματα από την στατιστική ανάλυση διαμορφώνονται και αναλύονται παρακάτω. Ο Πίνακας 5 συνοψίζει τα ευρήματα.

Για την μεταβλητή **Αριθμός λαθών στα ολοκληρωμένα στάδια**, ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk έδειξε για τις ομάδες ΛΙΘΙΟ και ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της μεταβλητής ($p<0,05$). Ο έλεγχος της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών (τετραγωνική ρίζα των ακατέργαστων δεδομένων) δεν υπέδειξε παραβίαση της κανονικότητας των

μετασχηματισμένων τιμών στις τρεις ομάδες (p>0,05). Στη συνέχεια για τα μετασχηματισμένα δεδομένα. ο έλεγχος του Levene έδειξε ότι δεν ικανοποιείται η προϋπόθεση της ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις 3 ομάδες (F(2, 38)=3,617, p=0,011). Για τον έλεγχο την ανάλυσης διακύμανσης 3 ανεξαρτήτων δειγμάτων ακολουθήθηκε η διόρθωση των βαθμών ελευθερίας του Welch, η οποία δεν εντόπισε στατιστικά σημαντικές διαφορές των μετασχηματισμένων με τετραγωνική ρίζα τιμών της μεταβλητής «**Αριθμός λαθών στα ολοκληρωμένα στάδια**» μεταξύ των ομάδων F(2, 24)=0,815, p=0,454.

Για την μεταβλητή **Αριθμός προσπαθειών στα ολοκληρωμένα στάδια**, ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk ανέδειξε για τις ομάδες ΛΙΘΙΟ και ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της μεταβλητής (p<0,05). Προχωρήσαμε στον έλεγχο της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές, όπως αυτές υπολογίστηκαν με την τετραγωνική ρίζα αυτών, κάτι που δεν επέφερε την λύση στο πρόβλημα της κανονικότητας των τιμών σε κάθε ομάδα (p<0,05). Στην συνέχεια για ακατέργαστα δεδομένα, από την εφαρμογή του μη παραμετρικού τεστ Kruskall Wallis, εναλλακτικού της Anova, δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**Αριθμός προσπαθειών στα ολοκληρωμένα στάδια**» μεταξύ των ομάδων, H(2)= 2,753, p=0,252.

Ο έλεγχος της κανονικότητας για την μεταβλητή **Λάθη_ Μετάβαση Εκτός Αντιληπτικής Διάστασης** με το κριτήριο Shapiro-Wilk αποκάλυψε παραβίαση της κανονικότητας και για τις τρεις ομάδες. (p<0,05). Ο έλεγχος της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών (τετραγωνική ρίζα των ακατέργαστων δεδομένων) υπέδειξε παραβίαση της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών στις τρεις ομάδες (p<0,05). Στη συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, από την εφαρμογή του μη παραμετρικού τεστ Kruskall Wallis (εναλλακτικού της Anova) διαπιστώθηκε η ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών H(2)= 6,195, p=0,045. Για τον έλεγχο πολλαπλών συγκρίσεων ακολουθήσαμε την διόρθωση Bonferroni και πραγματοποιήσαμε 3 ελέγχους δύο ανεξαρτήτων δειγμάτων (ανά ζεύγη τις τρεις ομάδες), με επίπεδο σημαντικότητας α΄= 0,05/3=0,017, χρησιμοποιώντας το κριτήριο Mann-Whitney. Οι έλεγχοι αυτοί δεν φανέρωσαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (p>0,017) των τιμών της μεταβλητής «**Λάθη_ Μετάβαση Εκτός Αντιληπτικής Διάστασης**» μεταξύ των ομάδων.

.

Ο έλεγχος της κανονικότητας για την μεταβλητή **Ολοκληρωμένα στάδια** με το κριτήριο Shapiro-Wilk υπέδειξε παραβίαση της κανονικότητας και για τις 3 ομάδες τιμών της μεταβλητής ($p<0,05$). Προχωρήσαμε σε έλεγχο της κανονικότητας μετασχηματισμένες τιμές, υπολογίζοντας τη τετραγωνική ρίζα των αρχικών τιμών. Από τον έλεγχο της κανονικότητας αυτών βρέθηκε παραβίαση της κανονικότητας ($p<0,05$). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, εφαρμόστηκε μη παραμετρικό τεστ Kruskall Wallis (εναλλακτικό της Anova) που έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, $H(2)= 6,077$, $p=0,048$. Για τον έλεγχο πολλαπλών συγκρίσεων ακολουθήσαμε την διόρθωση Bonferroni και πραγματοποιήσαμε 3 ελέγχους δύο ανεξαρτήτων δειγμάτων (ανά ζεύγη τις τρεις ομάδες), με επίπεδο σημαντικότητας $α΄=0,05/3=0,017$, χρησιμοποιώντας το κριτήριο Mann-Whitney. Δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ($p>0,017$) στις τιμές της μεταβλητής «**Ολοκληρωμένα στάδια**» μεταξύ των ομάδων .

Για την μεταβλητή **Συνολικές προσπάθειες**, ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk έδειξε για τις ομάδες ΛΙΘΙΟ και ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της μεταβλητής ($p<0,05$). Ο έλεγχος της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών (τετραγωνική ρίζα των ακατέργαστων δεδομένων) υπέδειξε παραβίαση της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών στις τρεις ομάδες ($p<0,05$). Στη συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα εφαρμόστηκε μη παραμετρικό τεστ Kruskall Wallis (εναλλακτικό της Anova). Από την ανάλυση, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές της μεταβλητής **«Συνολικές προσπάθειες»** μεταξύ των ομάδων $H(2)= 5,296$, $p=0,071$.

Ο έλεγχος της κανονικότητας για την μεταβλητή **Προσαρμοσμένος αριθμός συνολικών προσπαθειών** του Shapiro-Wilk υπέδειξε ότι και για τις 3 ομάδες των τιμών της μεταβλητής υφίσταται παραβίαση της κανονικότητας ($p<0,05$). Προχωρήσαμε στον έλεγχο της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές, υπολογίζοντας την τετραγωνική ρίζα αυτών. Ο έλεγχος έδειξε ότι οι μετασχηματισμένες τιμές δεν ακολουθούν κανονική κατανομή ($p<0,05$). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, εφαρμόστηκε μη παραμετρικό τεστ Kruskall Wallis (εναλλακτικό της Anova) που δεν έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**Προσαρμοσμένος αριθμός συνολικών προσπαθειών**» μεταξύ των ομάδων, $H(2)= 5,188$ $p=0,075$.

Ο έλεγχος της κανονικότητας για την μεταβλητή **Συνολικές προσπάθειες** του Shapiro-Wilk υπέδειξε για τις ομάδες ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ και ΛΙΘΙΟ παραβίαση

της κανονικότητας των τιμών της μεταβλητής (p<0,05). Ο έλεγχος της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών (τετραγωνική ρίζα των ακατέργαστων δεδομένων) υπέδειξε παραβίαση της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών στις τρεις ομάδες (p<0,05). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, εφαρμόστηκε μη παραμετρικό τεστ Kruskall Wallis (εναλλακτικό της Anova) που έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, H(2)=6,175, p=0,046. Για τον έλεγχο πολλαπλών συγκρίσεων ακολουθήσαμε την διόρθωση Bonferroni και πραγματοποιήσαμε 3 ελέγχους δύο ανεξαρτήτων δειγμάτων (ανά ζεύγη τις τρεις ομάδες), με επίπεδο σημαντικότητας α΄= 0,05/3=0,017, χρησιμοποιώντας το κριτήριο Mann-Whitney. Οι έλεγχοι αυτοί δεν φανέρωσαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές της μεταβλητής «**Συνολικές προσπάθειες**» μεταξύ των ομάδων. (p>0,017).

Αναφορικά με την μεταβλητή **Προσαρμοσμένος αριθμός συνολικών λαθών** ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk αποκάλυψε ότι για όλες τις ομάδες των τιμών της μεταβλητής παραβίαση της κανονικότητας (p<0,05). Προχωρήσαμε στον έλεγχο της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές, υπολογίζοντας την τετραγωνική ρίζα αυτών. Ο έλεγχος έδειξε ότι οι μετασχηματισμένες τιμές δεν ακολουθούν κανονική κατανομή (p<0,05). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, η εφαρμογή του μη παραμετρικού τεστ Kruskall Wallis (εναλλακτικού της Anova) δεν υπέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**Προσαρμοσμένος αριθμός συνολικών λαθών**» μεταξύ των ομάδων H(2)= 5,841, p=0,054.

Από τον έλεγχο της κανονικότητας για την μεταβλητή **Λάθη_Στάδιο 1** του Shapiro-Wilk διαπιστώθηκε παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της μεταβλητής για τις 3 ομάδες (p<0,05). Έτσι, μετασχηματίσαμε τις τιμές, υπολογίζοντας την τετραγωνική ρίζα αυτών. Ο έλεγχος κατέδειξε ότι οι μετασχηματισμένες τιμές δεν ακολουθούν κανονική κατανομή (p<0,05). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, εφαρμόστηκε μη παραμετρικό τεστ Kruskall Wallis (εναλλακτικό της Anova). Από την ανάλυση, δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**Λάθη_Στάδιο 1**» μεταξύ των ομάδων, H(2)= 0,799, p=0,671.

Ο έλεγχος της κανονικότητας για την μεταβλητή **Λάθη στάδιο 2** του Shapiro-Wilk αποκάλυψε για όλες τις ομάδες παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της μεταβλητής (p<0,05). Προχωρήσαμε στον έλεγχο της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές, παίρνοντας την τετραγωνική ρίζα αυτών. Ο έλεγχος αυτός ανέδειξε παραβίαση της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών (p<0,05).

Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, η εφαρμογή του μη παραμετρικού τεστ Kruskal Wallis (εναλλακτικού της Anova), δεν υπέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**Λάθη_στάδιο 2**» μεταξύ των ομάδων, H(2)= 1,292p=0,524.

Ο έλεγχος της κανονικότητας για την μεταβλητή **Λάθη στάδιο 4** του Shapiro-Wilk φανέρωσε για όλες τις ομάδες παραβίαση της κανονικότητας (p<0,05). Προχωρήσαμε σε έλεγχο της κανονικότητας στα μετασχηματισμένα, παίρνοντας την τετραγωνική ρίζα αυτών. Ο έλεγχος αυτός ανέδειξε παραβίαση της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών (p<0,05). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, η εφαρμογή του μη παραμετρικού τεστ Kruskal Wallis (εναλλακτικού της Anova), αποκάλυψε στατιστικά σημαντικές διαφορές H(2)= 7,370, p=0,025. Για τον έλεγχο πολλαπλών συγκρίσεων ακολουθήσαμε την διόρθωση Bonferroni, με επίπεδο σημαντικότητας α΄=0,05/3=0,017. Χρησιμοποιώντας το κριτήριο Mann-Whitney πραγματοποιήσαμε 3 ελέγχους ανεξαρτήτων δειγμάτων (ανά ζεύγη τις τρεις ομάδες). Δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (p>0,017) στις τιμές της μεταβλητής «**Λάθη στάδιο 4**» μεταξύ των ομάδων.

Αναφορικά με την μεταβλητή **Λάθη στάδιο 5** ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk αποκάλυψε για όλες τις ομάδες παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της μεταβλητής. Προχωρήσαμε στον έλεγχο της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές, παίρνοντας την τετραγωνική ρίζα αυτών, διαδικασία που δεν επέφερε λύση στο πρόβλημα (p<0,05). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, εφαρμόστηκε μη παραμετρικό τεστ Kruskall Wallis (εναλλακτικό της Anova). Από την διαδικασία αυτή δεν σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**Λάθη_στάδιο 5**» μεταξύ των ομάδων, H(2)= 3,171,p=0,205.

Για την μέτρηση **Λάθη στάδιο 6** έγινε έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk ο οποίος έδειξε μη κανονική κατανομή για όλες τις ομάδες των τιμών της μεταβλητής (p<0,05). Έτσι, λάβαμε υπόψιν τις μετασχηματισμένες τιμές, παίρνοντας την τετραγωνική ρίζα αυτών. Ο έλεγχος της κανονικότητας δεν έφερε την λύση στο πρόβλημα (p<0,05). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, η εφαρμογή του μη παραμετρικού τεστ Kruskal Wallis (εναλλακτικού της Anova), δεν υπέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**Λάθη_στάδιο 6**» μεταξύ των ομάδων, H(2)= 3,340,p=0,188.

.

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση **Λάθη στάδιο 7** έδειξε μη κανονική κατανομή για όλες τις ομάδες τιμών της μεταβλητής ($p<0,05$). Ο έλεγχος της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών (τετραγωνική ρίζα των ακατέργαστων δεδομένων) υπέδειξε παραβίαση της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών στις τρεις ομάδες ($p<0,05$). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, χρησιμοποιήθηκε μη παραμετρικό τεστ Kruskal-Wallis, εναλλακτικό της Anova. Από τον έλεγχο αυτό, δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής **«Λάθη_στάδιο 7»** μεταξύ των ομάδων, $H(2)=0,354$, $p=0,838$.

Για την μεταβλητή **Λάθη στάδιο 9**, ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk έδειξε για όλες τις ομάδες των τιμών της μεταβλητής παραβίαση της κανονικότητας ($p<0,05$). Προχωρήσαμε στον έλεγχο της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών, παίρνοντας την τετραγωνική ρίζα αυτών, κάτι που έδειξε ότι τα μετασχηματισμένα δεδομένα δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή ($p<0,05$). Στη συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, η εφαρμογή του μη παραμετρικού τεστ Kruskal Wallis (εναλλακτικού της Anova), δεν υπέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**Λάθη_στάδιο 9»** μεταξύ των ομάδων,. $H(2)=4,797$, $p=0,091$

Πίνακας 6. Επίδοση των συμμετεχόντων στο IED

	ΛΙΘΙΟ		ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ		ΥΓΙΕΙΣ ΜΑΡΤΥΡΕΣ		P	Post hoc*
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD		
Αριθμός Λαθών στα Ολοκληρωμένα Στάδια	9,6	7,6	16,9	13,2	13,8	13,5	0,454	
Αριθμός προσπαθειών στα ολοκληρωμένα στάδια	60,2	17,5	74,1	33,3	73,2	25,4	0,252	
Λάθη_ Μετάβαση εκτός Αντιληπτικής Διάστασης	23,9	9,9	18,9	11,1	13,2	10,8	**0,045**	ΜΣ
Ολοκληρωμένα Στάδια	7,4	,9	7,3	1,8	8,3	,9	**0,048**	ΜΣ
Συνολικές Προσπάθειες	99,5	13,9	109,8	26,0	92,4	35,1	0,071	
Προσαρμοσμένος Αριθμός Συνολικών Προσπαθειών	138,8	31,5	159,8	68,2	107,8	46,5	0,075	
Συνολικά Λάθη	31,6	9,9	35,4	11,1	24,3	20,8	0,046	
Προσαρμοσμένος Αριθμός Συνολικών Λαθών	51,2	19,2	60,4	36,3	32,0	27,0	0,054	
Λάθη_Στάδιο 1	1,1	1,7	,8	1,3	,8	,8	0,671	
Λάθη_Στάδιο 2	2,3	2,0	3,5	4,8	2,2	3,3	0,524	
Λάθη _Στάδιο 4	,3	,8	,9	1,4	,1	,3	**0,025**	ΜΣ
Λάθη_Στάδιο 5	1,2	,8	2,5	3,3	1,8	2,5	0,205	
Λάθη_Στάδιο 6	,6	,6	1,3	1,7	,3	,5	0,188	
Λάθη_Στάδιο 7	1,1	,5	1,2	,9	1,2	,6	0,838	
Λάθη_Στάδιο 9	,4	,8	2,3	6,4	2,8	7,6	0,091	

SD–standard deviation (τυπική απόκλιση), Mean-μέσος όρος,Mean, ΛΙΘΙΟ-ασθενείς σε λίθιο, ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ-ασθενείς σε βαλπροϊκό οξύ, Υγιείς Μάρτυρες -ομάδα ελέγχου *Τα ψηφία με έντονη γραφή υποδηλώνουν στατιστική σημαντικότητα, *Δοκιμασία Mann-Whitney, ΜΣ = μη στατιστικά σημαντική διαφορά

8.2. Πειραματικό μέρος

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο στατιστικός έλεγχος της διαδικασίας της γνωστικής ευελιξίας πραγματοποιήθηκε σε 7 πειράματα (μετρήσεις). Τα ευρήματα που προέκυψαν παρουσιάζονται ως ακολούθως.

Μέσος λανθάνον χρόνος αντίδρασης (Mean correct latency)

Ο έλεγχος της κανονικότητας με το κριτήριο Shapiro-Wilk ανέδειξε μη παραβίαση της κανονικότητας ($p>0,05$) και στις τρεις ομάδες των τιμών της μεταβλητής **ΑΔ**. Ο έλεγχος της ομοιογένειας των διακυμάνσεων του Levene που εφαρμόστηκε δεν έδειξε ότι παραβιάζεται η συγκεκριμένη υπόθεση ($F(2, 16)=1,991$, $p=0,169$). Από την ανάλυση διακύμανσης των τριών ανεξάρτητων δειγμάτων $F(2, 16)= 2,629$, $p=0,103$, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**ΑΔ**» μεταξύ των ομάδων.

Για την μεταβλητή **ΣΔ,** ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk δεν φανέρωσε παραβίαση της κανονικότητας και στις τρεις ομάδες των τιμών της μεταβλητής (p>0,05). Ο έλεγχος του Levene έδειξε ότι δεν ικανοποιείται η προϋπόθεση της ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις 3 ομάδες (F(2, 16)=6,533, p=0,008). Για τον έλεγχο την ανάλυσης διακύμανσης 3 ανεξαρτήτων δειγμάτων ακολουθήθηκε η διόρθωση των βαθμών ελευθερίας του Welch, η οποία δεν αποκάλυψε στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**ΣΔ»** μεταξύ των ομάδων, F(2, 16)=2,10, p= 0,175.

Για την μεταβλητή **Α-ΣΔ**, ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk έδειξε για τις ομάδες ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ και ΛΙΘΙΟ παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της μεταβλητής (p<0,05). Ο έλεγχος της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών (λογάριθμος των ακατέργαστων δεδομένων) έδειξε ότι σε όλες τις ομάδες ακολουθείται κανονική κατανομή (p>0,05). Στη συνέχεια, ο έλεγχος του Levene για τα μετασχηματισμένα δεδομένα αποκάλυψε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων (F(2, 16)=1,002, p=0,389). Η ανάλυση διακύμανσης που πραγματοποιήσαμε δεν φανέρωσε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών των μετασχηματισμένων με λογάριθμο τιμών της μεταβλητής «**Α-ΣΔ»** μεταξύ των τριών ομάδων F (2,16)=2,539 P=0,110.

Ο έλεγχος της κανονικότητας για την μεταβλητή **ΜΕΝΔ** του Shapiro-Wilk αποκάλυψε ότι για τις ομάδες ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ και Φ.Ο. παραβίαση της κανονικότητας (p<0,05). Ο έλεγχος της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών δεν υπέδειξε κανονικότητα των τιμών της μεταβλητής και στις τρεις ομάδες (p<0,05). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, χρησιμοποιήθηκε μη παραμετρικό τεστ Kruskal Wallis (εναλλακτικό της Anova). Από τον έλεγχο αυτό, παρατηρήσαμε μη στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**ΜΕΝΔ»** μεταξύ των τριών ομάδων, H(2)=3,393, p=0,183.

Ο έλεγχος της κανονικότητας για την μεταβλητή **Α-ΜΕΝΔ** του Shapiro-Wilk φανέρωσε για τις ομάδες ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ και ΛΙΘΙΟ παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της μεταβλητής (p<0,05). Ο έλεγχος της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών (λογάριθμος των ακατέργαστων δεδομένων) έδειξε κανονικότητα των μετασχηματισμένων τιμών και στις τρεις ομάδες (p>0,05). Ο έλεγχος του Levene για τα μετασχηματισμένα δεδομένα έδειξε ότι ικανοποιείται η προϋπόθεση της ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις 3 ομάδες (F(2, 16)=2,976, p=0,080). Κατά την ανάλυση διακύμανσης 3 ανεξαρτήτων δειγμάτων παρατήθηκαν

μη στατιστικά σημαντικές διαφορές F (2,16)=4,351, p=0,031. Από την ανάλυση πολλαπλών συγκρίσεων (κριτήριο Tukey), διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (p=0,025) των μετασχηματισμένων με λογάριθμο τιμών της «**Α-ΜΕΝΔ**» μεταξύ των ομάδων Φ.Ο. και ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ, υπέρ του Φ.Ο. (δες πίνακα 1).

Για την μεταβλητή **ΜΕΚΔ**, ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk ανέδειξε ότι η ομάδα ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ δεν ακολουθεί κανονική κατανομή (p<0,05). Από τον έλεγχο της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών (λογάριθμος των ακατέργαστων δεδομένων) φάνηκε ότι η ομάδα ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ δεν ακολουθεί κανονική κατανομή (p<0,05). Στην συνέχεια, για τα ακατέργαστα δεδομένα χρησιμοποιήσαμε το μη παραμετρικό τεστ Kruskal Wallis (εναλλακτικό της Anova). Από την ανάλυση αυτή, δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**ΜΕΚΔ**» μεταξύ των ομάδων, H (2)= 2,557, p= 0,278.

Αναφορικά με την μεταβλητή **Α-ΜΕΚΔ**, ο έλεγχος της κανονικότητας με τον έλεγχο Shapiro-Wilk αποκάλυψε παραβίαση της κανονικότητας για την ομάδα ΛΙΘΙΟ **(**p<0,05). Έτσι, μετασχηματίσαμε τα ακατέργαστα δεδομένα, παίρνοντας τον λογάριθμο αυτών. Ο έλεγχος της κανονικότητας οδήγησε στην λύση του προβλήματος. Στη συνέχεια για τα μετασχηματισμένα δεδομένα, ο έλεγχος της ομοιογένειας των διακυμάνσεων του Levene δεν έδειξε ότι παραβιάζεται η συγκεκριμένη υπόθεση (F(2, 16)=0,632, p=0,544). Στην ανάλυση διακύμανσης των 3 ανεξάρτητων δειγμάτων F (2, 16)= 8,813, p=0,003 που πραγματοποιήθηκε εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων. Ο έλεγχος πολλαπλών συγκρίσεων που πραγματοποιήσαμε με το κριτήριο Tukey υπέδειξε ότι η ομάδα ΛΙΘΙΟ έχει στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη μετασχηματισμένη τιμή με λογάριθμο από την ομάδα ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ (p=0,004) και Φ.Ο. (p=0,014).

Πίνακας 7.Μεταβλητή «μέσος χρόνος για τις σωστές επιλογές»

Mean Correct Latency						
	ΛΙΘΙΟ		ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ		Φ.Ο.	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
ΑΔ	112,9	83,0	41,7	24,1	61,0	45,1
ΣΔ	54,0	41,8	24,2	17,8	41,6	18,7
Α-ΣΔ (ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)	1,5	,3	1,2	,2	1,3	,4
ΜΕΝΔ	23,2	12,2	18,1	19,7	25,3	18,5
Α-ΜΕΝΔ (ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)	**1,2**	,1	**1,0**	,3	**1,4**	,2
ΜΕΚΔ	39,0	23,7	22,4	19,1	28,4	15,3

Α-ΜΕΚΔ (ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)	**1,4**	,2	**1,0**	,2	**1,0**	,3

SD–standard deviation (τυπική απόκλιση), Mean-μέσος όρος, ΛΙΘΙΟ-πειραματόζωα υπό λίθιο, ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ -πειραματόζωα υπό βαλπροϊκό οξύ, Φ.Ο.-ομάδα ελέγχου

Δοκιμές ως το κριτήριο επίτευξης (Trials to criterion)

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση **ΑΔ** φανέρωσε παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της μεταβλητής για την ομάδα Φ.Ο. ($p<0,05$). Έτσι, μετασχηματίσαμε τα ακατέργαστα δεδομένα, παίρνοντας την τετραγωνική ρίζα αυτών. Ο έλεγχος της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές δεν οδήγησε στην λύση του προβλήματος ($p<0,05$). Στη συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, εφαρμόστηκε μη παραμετρικό τεστ Kruskall Wallis, εναλλακτικό της Anova. Από τον έλεγχο αυτό, προέκυψαν μη στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «ΑΔ» μεταξύ των ομάδων Η (2)=3,989, p= 0,136.

Για την μέτρηση **ΣΔ,** έγινε έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk ο οποίος έδειξε για όλες τις ομάδες μη παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της μεταβλητής ($p>0,05$). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, ο έλεγχος του Levene που εφαρμόσαμε έδειξε ότι ικανοποιείται προϋπόθεση της ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις 3 ομάδες ($F(2,16)=2,388$, $p=0,124$. Από την εφαρμογή της ανάλυσης διακύμανσης των τριών ανεξαρτήτων δειγμάτων βρέθηκε ότι δεν σημειώνονται στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής **«ΣΔ»** μεταξύ των ομάδων $F (2,16)= 1,540$, $p=0,244$

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk, για την μέτρηση **Α-ΣΔ** δεν υπέδειξε παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της μεταβλητής στις 3 ομάδες ($p>0,05$). Ο έλεγχος του Levene για τα ακατέργαστα δεδομένα που χρησιμοποιήθηκε έδειξε ότι ικανοποιείται η προϋπόθεση της ομοιογένειας των διακυμάνσεων ($F(2,16)=0,158$, $p=0,865$). Από την ανάλυση διακύμανσης των 3 ανεξάρτητων δειγμάτων $F (2,16)= 0,694$, $p=0,514$ δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής **«Α-ΣΔ»** μεταξύ των ομάδων.

Για την μέτρηση **ΜΕΝΔ,** έγινε έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-wilk ο οποίος έδειξε μη κανονική κατανομή για την ομάδα ΛΙΘΙΟ ($p<0,05$). Μετασχηματίσαμε τα ακατέργαστα δεδομένα, παίρνοντας τον λογάριθμο αυτών, κάτι που δεν επέφερε την λύση στο πρόβλημα της κανονικότητας των τιμών σε κάθε

ομάδα (p<0,05). Στη συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, εφαρμόστηκε μη παραμετρικό τεστ Kruskall Wallis (εναλλακτικό της Anova) από το οποίο δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**ΜΕΝΔ**» μεταξύ των ομάδων, H(2)= 0,207, p=0,902.

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση **Α-ΜΕΝΔ** έδειξε ότι στην ομάδα ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ ισχύει παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της μεταβλητής» (p<0,05). Μετασχηματίσαμε τα ακατέργαστα δεδομένα, παίρνοντας την τετραγωνική ρίζα . Ο έλεγχος της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών δεν υπέδειξε παραβίαση της κανονικότητας των τιμών στις τρεις ομάδες (p>0,05). Στη συνέχεια για τις μετασχηματισμένες τιμές, ο έλεγχος του Levene έδειξε ότι ικανοποιείται η προϋπόθεση της ομοιογένειας των διακυμάνσεων F(2,16)=2,857, p=0,087). Από την ανάλυση διακύμανσης που πραγματοποιήσαμε, δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής **«Α-ΜΕΝΔ»** μεταξύ των ομάδων, F (2,16)=2,098, p=0,447.

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση **ΜΕΚΔ** έδειξε ότι δεν παραβιάζεται η κανονική κατανομή των τιμών της μεταβλητής «**ΜΕΚΔ**» στις τρεις ομάδες (p>0,05). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, η εφαρμογή του κριτηρίου Levene φανέρωσε ότι ικανοποιείται η προϋπόθεση της ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις 3 ομάδες (F(2,16)=0,119, p=0,889). Από την ανάλυση διακύμανσης που εφαρμόσαμε δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής **«ΜΕΚΔ** μεταξύ των ομάδων, F (2,16)=1,271, p=0,307.

Για την μέτρηση **Α-ΜΕΚΔ** έγινε έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk ο οποίος έδειξε ότι δεν παραβιάζεται η κανονική κατανομή των τιμών της μεταβλητής «**Α-ΜΕΚΔ»** στις τρεις ομάδες (p>0,05). Έτσι, προχωρήσαμε στον έλεγχο των διακυμάνσεων των 3 πειραματικών ομάδων με εφαρμογή του κριτηρίου Levene. Το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό (F(2,16)=5,016, p=0,020) κι επομένως, δεν αποδεχθήκαμε ότι την ομοιογένεια των διακυμάνσεων στις τρεις ομάδες. Για τον έλεγχο την ανάλυσης διακύμανσης 3 ανεξαρτήτων δειγμάτων, ακολουθήθηκε η διόρθωση των βαθμών ελευθερίας του Welch, η οποία F(2,16)=00,556, p=0,584 δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**Α-ΜΕΚΔ»** .

Πίνακας 8. Μεταβλητή «προσπάθειες ως το κριτήριο»

Trials to criterion						
	ΛΙΘΙΟ		ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ		Φ.Ο.	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
ΑΔ	10,0	4,2	11,5	6,3	7,2	2,9
ΣΔ	14,6	9,3	8,2	2,4	14,3	7,7
Α-ΣΔ	21,7	7,8	16,8	8,8	17,2	8,8
ΜΕΝΔ	19,0	13,1	16,5	5,8	15,7	9,9
Α-ΜΕΝΔ (ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)	4,5	,9	3,7	1,6	4,0	,6
ΜΕΚΔ	9,9	3,0	11,3	2,9	12,3	2,5
Α-ΜΕΚΔ	9,6	2,4	10,8	2,7	12,2	7,0

SD–standard deviation (τυπική απόκλιση), Mean-μέσος όρος, ΛΙΘΙΟ-πειραματόζωα υπό λίθιο, ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ-πειραματόζωα υπό βαλπροϊκό οξύ, Φ.Ο.-ομάδα ελέγχου

Συνολικά λάθη (Total Errors)

Για την μεταβλητή **ΑΔ**, ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk έδειξε για την ομάδα Φ.Ο. παραβίαση της κανονικότητας ($p<0,05$). Πραγματοποιήθηκε έλεγχος της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές, παίρνοντας την τετραγωνική ρίζα αυτών, διαδικασία που δεν οδήγησε στην λύση του προβλήματος ($p<0,05$). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, χρησιμοποιήθηκε μη παραμετρικό τεστ Kruskal-Wallis, εναλλακτικό της Anova. Από τον έλεγχο αυτό, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**ΑΔ**» μεταξύ των ομάδων $H(2)=1,847$, $p=0,397$.

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση **ΣΔ** αποκάλυψε για την ομάδα ΛΙΘΙΟ παραβίαση της κανονικότητας ($p<0,05$). Επομένως, ακολουθήθηκε έλεγχος της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές (τετραγωνική ρίζα των ακατέργαστων δεδομένων) που κατέδειξε ότι σε όλες τις ομάδες ακολουθείται κανονική κατανομή ($p>0,05$). Στην συνέχεια για τα μετασχηματισμένα δεδομένα, ο έλεγχος του Levene αποκάλυψε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων ($F(2,16)=0,804$, $p=0,465$). Η ανάλυση διακύμανσης που πραγματοποιήσαμε δεν φανέρωσε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών των μετασχηματισμένων τιμών της μεταβλητής «**ΣΔ**» μεταξύ των τριών ομάδων $F(2,16)=0,972$, $p=0,399$).

Ο έλεγχος της κανονικότητας με το κριτήριο Shapiro-Wilk δεν υπέδειξε παραβίαση της κανονικότητας (p>0,05) και στις 3 κατανομές των τιμών της μεταβλητής **Α-ΣΔ.** Έτσι, προχωρήσαμε στον έλεγχο των διακυμάνσεων των 3 πειραματικών ομάδων με εφαρμογή του κριτηρίου Levene. Το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά μη σημαντικό (F(2, 16)=0,381, p=0,689) κι επομένως, δεχθήκαμε ότι οι διακυμάνσεις των τριών ερευνητικών ομάδων ήταν ίσες. Η ανάλυση διακύμανσης έδειξε μη στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων των τιμών της μεταβλητής **«Α-ΣΔ»** μεταξύ των ομάδων,, F (2,16)=0,103, p=0,903.

Για την μεταβλητή **ΜΕΝΔ**, ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk έδειξε για την ομάδα ΛΙΘΙΟ παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της μεταβλητής (p<0,05). Ο έλεγχος της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές (τετραγωνική ρίζα των ακατέργαστων δεδομένων) κατέδειξε ότι σε όλες τις ομάδες ακολουθείται κανονική κατανομή (p>0,05). Στην συνέχεια για τα μετασχηματισμένα δεδομένα, προχωρήσαμε στον έλεγχο των διακυμάνσεων των 3 πειραματικών ομάδων με εφαρμογή του κριτηρίου Levene που έδειξε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων (F(2,16)=0,154, p=0,859). Η ανάλυση διακύμανσης αποκάλυψε ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές των μετασχηματισμένων με τετραγωνική ρίζα τιμών της μεταβλητής **«ΜΕΝΔ»** μεταξύ των ομάδων, F (2,16)=0,186, p=0,832.

Από τον έλεγχο της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μεταβλητή **Α-ΜΕΝΔ** φάνηκε ότι στην ομάδα ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ ισχύει παραβίαση της κανονικότητας (p<0,05). Ο έλεγχος της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές (τετραγωνική ρίζα των ακατέργαστων δεδομένων) κατέδειξε ότι σε όλες τις ομάδες ακολουθείται κανονική κατανομή (p<0,05). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, χρησιμοποιήθηκε μη παραμετρικό τεστ Kruskal-Wallis, εναλλακτικό της Anova. Από την διαδικασία αυτή, βρέθηκε ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής **«Α-ΜΕΝΔ»** μεταξύ των ομάδων H(2)=0,536p=0,765.

Από τον έλεγχο της κανονικότητας με το κριτήριο Shapiro-Wilk στην μέτρηση **ΜΕΚΔ** δεν παρατηρήθηκε παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της στις τρεις ομάδες (p>0,05). Στην συνέχεια, ο έλεγχος του Levene για τα ακατέργαστα δεδομένα αποκάλυψε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις τρεις ομάδες (F(2,16)=0,069, p=0,934). Από την ανάλυση διακύμανσης των 3 ανεξάρτητων δειγμάτων που εφαρμόσαμε, βρέθηκε ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές

διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**ΜΕΚΔ**» μεταξύ των ομάδων,, F (2,16)=0,473, p=0,631.

Για την μεταβλητή **Α-ΜΕΚΔ**, ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk έδειξε ότι δεν διαφαίνεται παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της στις τρεις ομάδες (p>0,05). Στην συνέχεια, η εφαρμογή του κριτηρίου Levene για τα ακατέργαστα δεδομένα έδειξε ότι δεν ικανοποιείται η προϋπόθεση της ομοιογένειας των διακυμάνσεων (F(2, 16)=5,970, p=0,012). Για τον έλεγχο την ανάλυσης διακύμανσης 3 ανεξαρτήτων δειγμάτων, ακολουθήθηκε η διόρθωση των βαθμών ελευθερίας του Welch, η οποία δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**Α-ΜΕΚΔ**» μεταξύ των ομάδων F(2,16)=1,804, p=0,227 .

Πίνακας 9.Μεταβλητή «συνολικός αριθμός σφαλμάτων»

Total Errors						
	ΛΙΘΙΟ		ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ		Φ.Ο.	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
ΑΔ	2,3	2,1	3,5	3,4	,5	1,2
ΣΔ (ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)	1,6	,9	1,2	,5	1,8	,8
Α-ΣΔ	6,0	3,1	5,5	3,6	5,2	3,4
ΜΕΝΔ (ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)	2,2	1,0	2,0	,7	1,9	,9
Α-ΜΕΝΔ	2,9	2,0	4,8	4,7	5,2	4,9
ΜΕΚΔ	2,0	1,5	2,5	1,0	2,7	1,2
Α-ΜΕΚΔ	1,3	,8	2,5	1,6	2,8	3,1

SD–standard deviation (τυπική απόκλιση), Mean-μέσος όρος ΛΙΘΙΟ-πειραματόζωα υπό λίθιο ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ,-πειραματόζωα υπό βαλπροϊκό οξύ, Φ.Ο. ομάδα ελέγχου

Συνολικός μέσος λανθάνων αντίδρασης (Mean latency)

Από τον έλεγχο της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση **ΑΔ** παρατηρήθηκε ότι στην ομάδα ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ υφίσταται παραβίαση της κανονικότητας των τιμών της μεταβλητής (p<0,05). Ο έλεγχος της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές (λογάριθμος των ακατέργαστων δεδομένων), κατέδειξε ότι σε όλες τις ομάδες ακολουθείται η κανονική κατανομή (p>0,05).Στη συνέχεια για τα μετασχηματισμένα δεδομένα, ο έλεγχος του Levene που εφαρμόστηκε έδειξε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις 3 ομάδες (F(2,16)=0,280, p=0,759). Η ανάλυση διακύμανσης που πραγματοποιήσαμε αποκάλυψε την ύπαρξη μη στατιστικά σημαντικών διαφορών των

μετασχηματισμένων με λογάριθμο τιμών της μεταβλητής **«ΑΔ»** μεταξύ των ομάδων μεταξύ των ομάδων F (2,16)=3,606,p=0,051.

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk, για την μέτρηση **ΣΔ** υπέδειξε ότι οι τιμές όλων των ομάδων ακολουθούν κανονική κατανομή (p>0,05). Η εφαρμογή του κριτηρίου Levene έδειξε ότι δεν ικανοποιείται η προϋπόθεση της ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις τρεις ομάδες (F(2, 16)=5,912, p=0,012) . Για τον έλεγχο την ανάλυσης διακύμανσης 3 ανεξαρτήτων δειγμάτων ακολουθήθηκε η διόρθωση των βαθμών ελευθερίας του Welch, η οποία F(2,16)=2,560, p= 0,126 έδειξε ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής **«ΣΔ»** μεταξύ των ομάδων.

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk, για την μέτρηση **Α-ΣΔ,** έδειξε παραβίαση της κανονικότητας για την ομάδα Φ.Ο (p<0,05).Ο έλεγχος της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές (λογάριθμος των ακατέργαστων δεδομένων) κατέδειξε ότι σε όλες τις ομάδες ακολουθείται η κανονική κατανομή (p>0,05). Στη συνέχεια για τα μετασχηματισμένα δεδομένα, ο έλεγχος του Levene που εφαρμόστηκε έδειξε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις 3 ομάδες (F(2,16)=1,006, p=0,388). Η ανάλυση διακύμανσης που πραγματοποιήσαμε αποκάλυψε την ύπαρξη μη στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων των μετασχηματισμένων με λογάριθμο τιμών της μεταβλητής **«Α-ΣΔ»** μεταξύ των ομάδων, F (2,16)=2,058,p=0,161.

Για την μεταβλητή **ΜΕΝΔ**, ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk έδειξε για την ομάδα ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ παραβίαση της κανονικότητας (p<0,05). Ο έλεγχος της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές (λογάριθμος στα ακατέργαστα δεδομένα) κατέδειξε ότι σε όλες τις ομάδες ακολουθείται η κανονική κατανομή (p>0,05). Στη συνέχεια για τα μετασχηματισμένα δεδομένα, ο έλεγχος του Levene που εφαρμόστηκε έδειξε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις 3 ομάδες (F(2,16)=0,456, p=0,642). Από την ανάλυση διακύμανσης 3 ανεξάρτητων ομάδων που πραγματοποιήσαμε, παρατηρήθηκε ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων των μετασχηματισμένων με λογάριθμο τιμών της μεταβλητής **«ΜΕΝΔ»** μεταξύ των ομάδων F (2,16)=1,289, p=0,303.

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση **Α-ΜΕΝΔ** έδειξε ότι στις ομάδες ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ και ΛΙΘΙΟ υφίσταται παραβίαση της κανονικότητας (p<0,05).Ο έλεγχος της κανονικότητας για τα μετασχηματισμένα

δεδομένα (τετραγωνική ρίζα των ακατέργαστων δεδομένων), κατέδειξε ότι σε όλες τις ομάδες ακολουθείται η κανονική κατανομή (p>0,05). Στη συνέχεια, ο έλεγχος του Levene για τα μετασχηματισμένα δεδομένα που εφαρμόστηκε έδειξε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις τρεις ομάδες (F(2,16)=2,581, p=0,107). Η ανάλυση διακύμανσης 3 ανεξάρτητων ομάδων που ακολουθήθηκε φανέρωσε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων F (2,16)=4,246,p=0,033. Ο έλεγχος πολλαπλών συγκρίσεων με το κριτήριο Tukey έδειξε ότι υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (p=0,027) μεταξύ των ομάδων Φ.Ο. και ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ, υπέρ του Φ.Ο.

Για την μεταβλητή **ΜΕΚΔ**, ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-WilK φανέρωσε ότι οι τιμές της μεταβλητής των ομάδων ΛΙΘΙΟ και Φ.Ο. δεν ακολουθούν κανονική κατανομή (p<0,05). Ο έλεγχος της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές (λογάριθμος των ακατέργαστων δεδομένων) κατέδειξε ότι σε όλες τις ομάδες ακολουθείται η κανονική κατανομή (p>0,05). Στη συνέχεια για τα μετασχηματισμένα δεδομένα, ο έλεγχος του Levene που εφαρμόστηκε έδειξε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων (F(2,16)=1,496, p=0,254). Η ανάλυση διακύμανσης 3 ανεξάρτητων ομάδων που πραγματοποιήσαμε αποκάλυψε ότι δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των μετασχηματισμένων με λογάριθμο τιμών της μεταβλητής «**ΜΕΚΔ**» μεταξύ των ομάδων F (2,16)=1,113, P=0,347.

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση **Α-ΜΕΚΔ** έδειξε για την ομάδα ΛΙΘΙΟ παραβίαση της κανονικότητας (p<0,05). Ο έλεγχος της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές (λογάριθμος των ακατέργαστων δεδομένων) κατέδειξε ότι σε όλες τις ομάδες ακολουθείται η κανονική κατανομή (p>0,05). Στη συνέχεια για τα μετασχηματισμένα δεδομένα, ο έλεγχος του Levene που εφαρμόστηκε έδειξε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις 3 ομάδες (F(2,16)=1,139,p=0,345). Η ανάλυση διακύμανσης 3 ανεξάρτητων ομάδων που πραγματοποιήσαμε αποκάλυψε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων F (2,16)=9,038, p=0,002. Από τον έλεγχο πολλαπλών συγκρίσεων με το κριτήριο Tukey που πραγματοποιήσαμε, διαπιστώθηκε ότι η ομάδα ΛΙΘΙΟ έχει στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μετασχηματισμένη με λογάριθμο τιμή από την ομάδα ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ (p=0,003) και από την ομάδα Φ.Ο. (p=0,016).

Πίνακας 10. Μεταβλητή «μέσος χρόνος συμπεριλαμβανομένου του χρόνου που έχει γίνει λανθασμένη επιλογή και του χρόνου που έχει γίνει υπέρβαση των 600 ″»

Mean Latency						
	ΛΙΘΙΟ		ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ		Φ.Ο.	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
ΑΔ (ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)	2,1	,4	1,6	,4	1,7	,3
ΣΔ	54,3	41,2	24,1	16,2	45,0	21,8
Α-ΣΔ (ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)	1,6	,3	1,3	,3	1,6	,2
ΜΕΝΔ	1,3	,2	1,2	,3	1,4	,3
Α-ΜΕΝΔ (ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)	**1,2**	,1	**1,0**	,3	**1,3**	,2
ΜΕΚΔ (ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)	1,8	,3	1,6	,2	1,7	,3
Α-ΜΕΚΔ (ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)	**1,5**	,2	**,9**	,2	**1,1**	,3

SD–standard deviation (τυπική απόκλιση), Mean-μέσος όρος, ΛΙΘΙΟ-πειραματόζωα υπό λίθιο, ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ-πειραματόζωα υπό βαλπροϊκό οξύ, Φ.Ο.-ομάδα ελέγχου

Μέσος λανθάνων χρόνος αντίδρασης σωστών και λάθος επιλογών (Mean choice latency)

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση **ΑΔ** έδειξε ότι σε όλες τις ομάδες των τιμών της μεταβλητής ακολουθείται η κανονική κατανομή ($p>0,05$). Ο έλεγχος του Levene που εφαρμόστηκε έδειξε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις 3 ομάδες ($F(2,16)=1,725$, $p=0,210$). Η ανάλυση διακύμανσης των 3 ανεξάρτητων ομάδων που πραγματοποιήσαμε κατέδειξε ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων $F(2,16)=3,498$, $p=0,055$.

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση **ΣΔ** φανέρωσε ότι ισχύει η κανονική κατανομή και για τις 3 ομάδες ($p>0,05$). Ο έλεγχος των διακυμάνσεων των τριών ομάδων που εφαρμόστηκε έδειξε ότι δεν ικανοποιείται η προϋπόθεση της ομοιογένειας των διακυμάνσεων ($F(2,16)=5,912$, $p=0,012$). Για τον έλεγχο την ανάλυσης διακύμανσης 3 ανεξαρτήτων δειγμάτων, ακολουθήθηκε η διόρθωση των βαθμών ελευθερίας του Welch, η οποία $F(2,16)=2,560$, $p=0,126$ δεν αποκάλυψε στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**ΣΔ**» μεταξύ των ομάδων.

Για την μεταβλητή **Α-ΣΔ,** ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk φανέρωσε ότι δεν ισχύει η κανονική κατανομή των τιμών της μεταβλητής για την ομάδα Φ.Ο. ($p<0,05$). Ο έλεγχος της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές (λογάριθμος των ακατέργαστων δεδομένων) κατέδειξε ότι σε όλες τις ομάδες ακολουθείται η κανονική κατανομή ($p>0,05$). Στην συνέχεια για τα μετασχηματισμένα δεδομένα, ο έλεγχος του Levene που εφαρμόστηκε έδειξε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων ($F(2,16)=0,932$, $p=0,414$). Επιπλέον, η ανάλυση διακύμανσης 3 ανεξάρτητων ομάδων που πραγματοποιήσαμε φανέρωσε την ύπαρξη μη στατιστικά σημαντικών διαφορών των μετασχηματισμένων με λογάριθμο τιμών της μεταβλητής **«Α-ΣΔ»** μεταξύ των ομάδων μεταξύ των ομάδων $F (2,16)=2,597, p=0,105$).

Για την μεταβλητή **ΜΕΝΔ,** ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk έδειξε για την ομάδα ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ παραβίαση της κανονικότητας ($p<0,05$). Ο έλεγχος της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές (λογάριθμος των ακατέργαστων δεδομένων) κατέδειξε ότι σε όλες τις ομάδες ακολουθείται η κανονική κατανομή ($p>0,05$). Στη συνέχεια για τα μετασχηματισμένα δεδομένα, ο έλεγχος του Levene που εφαρμόστηκε έδειξε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων ($F(2,16)=0,456$, $p=0,642$). Η ανάλυση διακύμανσης 3 ανεξάρτητων ομάδων που πραγματοποιήσαμε κατέδειξε ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές των μετασχηματισμένων με λογάριθμο τιμών της μεταβλητής **«ΜΕΝΔ»** μεταξύ των ομάδων μεταξύ των ομάδων $F (2,16)=1,289$, $p=0,303$.

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση «**Α-ΜΕΝΔ»** υπέδειξε ότι οι τιμές της μεταβλητής «**Α-ΜΕΝΔ»** στις ομάδες ΛΙΘΙΟ και ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ δεν φαίνεται να ακολουθούν την κανονική κατανομή ($p<0,05$). Ο έλεγχος της κανονικότητας για τις μετασχηματισμένες τιμές (λογάριθμος των ακατέργαστων δεδομένων) κατέδειξε ότι σε όλες τις ομάδες ακολουθείται η κανονική κατανομή ($p>0,05$). Στη συνέχεια για τα μετασχηματισμένα δεδομένα, ο έλεγχος του Levene που εφαρμόστηκε έδειξε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις 3 ομάδες ($F(2,16)=2,581$, $p=0,107$). Η ανάλυση διακύμανσης 3 ανεξάρτητων ομάδων που πραγματοποιήσαμε αποκάλυψε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των ομάδων $F (2,16)=4,246$, $p=0,033$. Από τον έλεγχο πολλαπλών συγκρίσεων που πραγματοποιήσαμε με το κριτήριο Tukey, διαπιστώθηκε ότι η ομάδα Φ.Ο. έχει στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μετασχηματισμένη τιμή με λογάριθμο από την ομάδα ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ ($p=0,027$).

Σχετικά με την μεταβλητή **ΜΕΚΔ,** ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk έδειξε ότι σε καμία ομάδα των τιμών της μεταβλητής δεν υφίσταται παραβίαση της κανονικότητας (p<0,05). Ο έλεγχος του Levene που εφαρμόστηκε έδειξε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις 3 ομάδες (F(2,16)=0,952, p=0,497). Επιπλέον, η ανάλυση διακύμανσης 3 ανεξάρτητων ομάδων που πραγματοποιήσαμε αποκάλυψε την ύπαρξη στατιστικά μη σημαντικών διαφορών των τιμών της μεταβλητής «**ΜΕΚΔ**» μεταξύ των ομάδων F (2,16)=0,952, p=0,407.

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση **Α-ΜΕΚΔ** φανέρωσε για την ομάδα ΛΙΘΙΟ παραβίαση της κανονικότητας (p<0,05). Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής στα μετασχηματισμένα δεδομένα υπέδειξε παραβίαση της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών στις τρείς ομάδες (p<0,05). Στη συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, εφαρμόστηκε μη παραμετρικό τεστ Kruskal-Wallis (εναλλακτικό της Anova) που έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων, Η (2)=9,710, p= 0,008. Για τον έλεγχο πολλαπλών συγκρίσεων ακολουθήσαμε την διόρθωση Bonferroni και πραγματοποιήσαμε 3 ελέγχους δύο ανεξαρτήτων δειγμάτων (ανά ζεύγη τις τρεις ομάδες), με επίπεδο σημαντικότητας α΄= 0,05/3=0,017, χρησιμοποιώντας το κριτήριο Mann-Whitney. Οι έλεγχοι αυτοί ανέδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές (p<0,017), μόνο στην περίπτωση της σύγκρισης του ΛΙΘΙΟ και ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ. Πιο συγκεκριμένα, η πρώτη ομάδα παρουσίασε στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές σε σχέση με το ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ (z-2,857,p=0,004)

Πίνακας 11. Μεταβλητή «μέσος χρόνος για τις σωστές και τις λανθασμένες επιλογές»

Mean Choice Latency						
	ΛΙΘΙΟ		ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ		Ο.Ε.	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
ΑΔ	120,2	78,7	41,9	22,4	62,6	44,6
ΣΔ	54,3	41,2	24,1	16,2	45,0	21,8
Α-ΣΔ (ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)	1,5	,3	1,2	,2	1,3	,4
ΜΕΝΔ (ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)	1,3	,2	1,2	,3	1,4	,3
Α-ΜΕΝΔ (ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)	**1,2**	,1	**1,0**	,3	**1,3**	,2
ΜΕΚΔ	41,3	21,6	29,2	14,0	29,9	16,3
Α-ΜΕΚΔ	**33,2**	21,9	**8,6**	4,4	**12,2**	7,4

SD–standard deviation (τυπική απόκλιση), Mean-μέσος όρος, ΛΙΘΙΟ-πειραματόζωα υπό λίθιο ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ,-πειραματόζωα υπό βαλπροϊκό οξύ, Φ.Ο.-ομάδα ελέγχου

Λάθη (Errors)

Σχετικά με την μεταβλητή **ΑΔ**, ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk έδειξε για τις ομάδες ΛΙΘΙΟ και Φ.Ο. παραβίαση της κανονικότητας ($p<0,05$). Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής στα μετασχηματισμένα με τετραγωνική ρίζα δεδομένα υπέδειξε παραβίαση της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών στις τρείς ομάδες ($p<0,05$). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, εφαρμόστηκε μη παραμετρικό τεστ Kruskal-Wallis, εναλλακτικό της Anova. Από τον έλεγχο αυτό δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**ΑΔ**» μεταξύ των ομάδων, $H(2)=3,118$, $p= 0,210$

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση **ΣΔ** αποκάλυψε για την ομάδα ΛΙΘΙΟ παραβίαση της κανονικότητας ($p<0,05$). Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής στα μετασχηματισμένα με τετραγωνική ρίζα δεδομένα δεν υπέδειξε παραβίαση της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών στις τρείς ομάδες ($p>0,05$). Στη συνέχεια για τα μετασχηματισμένα δεδομένα, ο έλεγχος του Levene που εφαρμόστηκε έδειξε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις 3 ομάδες ($F(2,16)=0,804$, $p=0,465$). Η ανάλυση διακύμανσης 3 ανεξάρτητων ομάδων που πραγματοποιήσαμε δεν κατέδειξε την ύπαρξη στατιστικά σημαντικών διαφορών των μετασχηματισμένων με τετραγωνική ρίζα τιμών της μεταβλητής «**ΣΔ**» μεταξύ των ομάδων $F(2,16)=0,972$, $p=0,399$.

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση **Α-ΣΔ** έδειξε μη παραβίαση της κανονικότητας ($p>0,05$) και στις 3 ομάδες. Εφαρμόστηκε ο έλεγχος του Levene που φανέρωσε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων ($F(2,16)=0,401$, $p=0,676$). Η ανάλυση διακύμανσης 3 ανεξάρτητων ομάδων που πραγματοποιήσαμε αποκάλυψε ότι δεν υφίστανται στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**Α-ΣΔ**» μεταξύ των ομάδων $F(2,16)=0,198$, $p=0,823$.

Σχετικά με την μεταβλητή **ΜΕΝΔ**, ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk έδειξε για τις ομάδα ΛΙΘΙΟ παραβίαση της κανονικότητας ($p<0,05$). Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής στα μετασχηματισμένα με τετραγωνική ρίζα δεδομένα δεν υπέδειξε παραβίαση της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών στις τρείς ομάδες ($p>0,05$). Στη συνέχεια για τα μετασχηματισμένα δεδομένα, ο έλεγχος του Levene που πραγματοποιήσαμε φανέρωσε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων στις 3 ομάδες ($F(2,16)=0,237$, $p=0,792$). Η ανάλυση

διακύμανσης 3 ανεξάρτητων ομάδων που πραγματοποιήσαμε αποκάλυψε ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές των μετασχηματισμένων με τετραγωνική ρίζα τιμών της μεταβλητής «**ΜΕΝΔ»** μεταξύ των ομάδων (2,16)=0,139, p=0,871.

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση **Α-ΜΕΝΔ** αποκάλυψε για την ομάδα ΛΙΘΙΟ παραβίαση την κανονικότητας (p<0,05). Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής στα μετασχηματισμένα με τετραγωνική ρίζα δεδομένα δεν υπέδειξε παραβίαση της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών στις τρείς ομάδες (p>0,05). Στη συνέχεια για τα μετασχηματισμένα δεδομένα, ο έλεγχος του Levene που εφαρμόστηκε φανέρωσε ότι δεν υφίσταται πρόβλημα ομοιογένειας των διακυμάνσεων (F(2,16)=2,407, p=0,122). Έτσι, η ανάλυση διακύμανσης 3 ανεξάρτητων ομάδων που πραγματοποιήσαμε ανέδειξε ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές των μετασχηματισμένων με τετραγωνική ρίζα τιμών της μεταβλητής «**Α-ΜΕΝΔ»** μεταξύ των ομάδων F (2,16)=0,924, p=0,417.

Για την μέτρηση **ΜΕΚΔ**, ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk φανέρωσε παραβίαση της κανονικότητας για την ομάδα ΛΙΘΙΟ (p<0,05). Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής στα μετασχηματισμένα με τετραγωνική ρίζα δεδομένα υπέδειξε παραβίαση της κανονικότητας των μετασχηματισμένων τιμών στις τρείς ομάδες (p<0,05). Στη συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα. χρησιμοποιήθηκε μη παραμετρικό τεστ Kruskal-Wallis στα ακατέργαστα δεδομένα, εναλλακτικό της Anova που έδειξε ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές των τιμών της μεταβλητής «**ΜΕΚΔ»** μεταξύ των ομάδων, H(2)=3,672, p=0,159.

Ο έλεγχος της κανονικότητας του Shapiro-Wilk για την μέτρηση **Α-ΜΕΚΔ** έδειξε ότι οι τιμές της μεταβλητής «**Α-ΜΕΚΔ»** όλων των ομάδων ακολουθούν κανονική κατανομή (p<0,05). Στην συνέχεια για τα ακατέργαστα δεδομένα, εφαρμόστηκε ο έλεγχος του Levene που φανέρωσε ότι δεν ικανοποιείται η προϋπόθεση της ομοιογένειας των διακυμάνσεων (F(2,16)=5,970, p=0,012). Για τον έλεγχο την ανάλυσης διακύμανσης 3 ανεξαρτήτων δειγμάτων, ακολουθήθηκε η διόρθωση των βαθμών ελευθερίας του Welch, η οποία δεν φανέρωσε στατιστικά σημαντικές διαφορές F(2,16)=1,804, p= 0,226.

Πίνακας 12.Μεταβλητή «Λανθασμένες επιλογές»

Errors						
	ΛΙΘΙΟ		ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ		Φ.Ο.	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
ΑΔ	1,6	2,1	3,2	3,7	,5	1,2
ΣΔ **(ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)**	1,6	,9	1,2	,5	1,8	,8
Α-ΣΔ	6,0	3,1	5,5	3,6	4,8	3,4
ΜΕΝΔ **(ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)**	2,1	,9	2,0	,7	1,9	,9
Α-ΜΕΝΔ **(ΜΕΤΑΣΧΗΜΑΤΙΣΜΕΝΑ)**	2,4	,5	1,8	1,2	2,2	,7
ΜΕΚΔ	1,3	1,0	2,5	1,0	2,2	1,2
Α-ΜΕΚΔ	1,3	,8	2,5	1,6	2,8	3,1

SD–standard deviation (τυπική απόκλιση), Mean-μέσος όρος ΛΙΘΙΟ-πειραματόζωα υπό Sλίθιο, ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ-πειραματόζωα υπό βαλπροϊκό οξύ, Φ.Ο.-ομάδα ελέγχου

Δ. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στόχος της παρούσας έρευνας ήταν η διερεύνηση της χρόνιας δράσης του λιθίου επί της νοητικής ευελιξίας. Η πρωτοπορία της έρευνας έγκειται στο ότι ενώ η δράση του χρονίου λιθίου έχει διερευνηθεί σε βασικές γνωστικές λειτουργίες όπως η μάθηση και η μνήμη καθώς και σε ορισμένες εκτελεστικές λειτουργίες όπως η ενεργός μνήμη και η προσοχή (βλ. Εισαγωγή, 2.3. Λίθιο και Γνωστική Λειτουργικότητα στην ΔΔ), δεν υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα σχετικά με την δράση του επί της νοητικής ευελιξίας. Η λειτουργία αυτή είναι κομβικής σημασίας, καθώς αναφέρεται στη ικανότητα των οργανισμών να αντιμετωπίζουν αποτελεσματικά τις συνεχείς περιβαλλοντικές αλλαγές. Μια δεύτερη πρωτοπορία της παρούσας ερευνητικής προσπάθειας είναι ότι αντιμετωπίζει ευθέως ένα σημαντικό πρόβλημα ερμηνείας των αποτελεσμάτων της χορήγησης λιθίου επί των γνωστικών ικανοτήτων: αν το λίθιο έχει βελτιωτική δράση επί των νοητικών λειτουργιών, όπως αναμένεται από το γεγονός ότι έχει τεκμηριωμένη νευροανατομικά νευροπροστατευτική δράση (βλ. Εισαγωγή, 2.3), η βελτίωση αυτή μπορεί να αποδοθεί είτε (α) άμεσα στην νευροπροστατευτική αυτή δράση είτε (β) έμμεσα στην κλινική βελτίωση ασθενών ΔΔ λόγω της κλινικής δράσης του λιθίου ως σταθεροποιητή διάθεσης. Για να υπερπηδηθεί το πρόβλημα αυτό, η παρούσα έρευνα δεν περιορίστηκε στην διερεύνηση της δράσης του λιθίου επί της νοητικής ευελιξίας σε κλινικό πληθυσμό ΔΔ. Η ίδια διερεύνηση έγινε και σε φυσιολογικά ζώα εργαστηρίου, με τη χρήση ενός πειραματικού μοντέλου νοητικής ευελιξίας το οποίο προσεγγίζει στενά την ανθρώπινη νευροψυχολογική διαδικασία που χρησιμοποιήσαμε (βλ. Μεθοδολογία,7.2. Πειραματικό Μέρος). Οι ερευνητικές υποθέσεις μας ήταν οι εξής:

1. Στο κλινικό επίπεδο, η χρόνια δράση του λιθίου επί της νοητικής ευελιξίας εξετάσθηκε μέσω της σύγκρισης των επιδόσεων της ομάδας χρονίου λιθίου (α) με την ομάδα ελέγχου μη ψυχιατρικών μαρτύρων και (β) με την ομάδα χρονίου βαλπροϊκού οξέος. Οι συγκεκριμένες προβλέψεις μας ήταν οι εξής:

(α) Οι ασθενείς ΔΔ που εκτέθηκαν σε χρόνιο λίθιο αναμένονταν να επιδείξουν παρόμοια ή και καλύτερη απόδοση στην νευροψυχολογική δοκιμασία της νοητικής ευελιξίας (IED task) από τους μη ψυχιατρικούς μάρτυρες. Η υπόθεση αυτή αντλείται από την έρευνα των Hajek και συν. (2014), η οποία διαπίστωσε νευροπροστατευτική δράση της χρόνιας χορήγησης λιθίου σε ασθενείς ΔΔ,

ανεξάρτητα από την κλινική του δράση (δηλαδή και σε ασθενείς ΔΔ χωρίς ύφεση της συμπτωματολογίας).

(β) Οι ασθενείς ΔΔ υπό χρόνιο καθεστώς λιθίου αναμένονταν να σημειώσουν καλύτερη απόδοση στην δοκιμασία της νοητικής ευελιξίας (IED task) συγκριτικά με ασθενείς ΔΔ υπό αγωγή με έναν εναλλακτικό σταθεροποιητή της διάθεσης, εν προκειμένω το βαλπροϊκό οξύ.

2. Στο επίπεδο βασικής έρευνας, η χρόνια δράση του λιθίου επί της νοητικής ευελιξίας εξετάσθηκε μέσω της σύγκρισης των επιδόσεων μιας ομάδας επιμύων-μαρτύρων υπό χρόνια χορήγηση φυσιολογικού ορού, με μια ομάδα υπό καθεστώς χρονίου λιθίου και με μια ομάδα υπό καθεστώς χρονίου βαλπροϊκού οξέος. Οι συγκεκριμένες προβλέψεις μας ήταν οι εξής:

(α) Τα πειραματόζωα υπό χρόνια χορήγηση λιθίου αναμένονταν να έχουν καλύτερη ή παρόμοια επίδοση στην δοκιμασία της νοητικής ευελιξίας έναντι της ομάδας ελέγχου φυσιολογικού ορού, ιδιαίτερα στα δυσκολότερα στάδιά της που αξιολογούν την ικανότητα μετατόπισης της προσοχής εντός και εκτός πληροφοριακών διαστάσεων (γνωστική ευελιξία). Η υπόθεση αυτή βασίστηκε στα ευρήματα προηγηθείσας μελέτης του εργαστηρίου (Tsaltas et al., 2007), η οποία διαπίστωσε βελτιωμένη επίδοση επιμύων υπό χρόνια χορήγηση λιθίου έναντι μαρτύρων, σε μια δοκιμασία ενεργού μνήμης.

(β) Αντιστοίχως η απόδοση της ομάδας χρονίου λιθίου αναμενόταν να είναι καλύτερη από αυτήν της ομάδας χρονίου βαλπροϊκού οξέος.

Σε πρώτη φάση θα αναφερθούμε στα αποτελέσματα που προέκυψαν από το κλινικό σκέλος της μελέτης, σε ασθενείς ΔΔ. Αναφορικά με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, έγινε προσπάθεια εξομοίωσης των τριών ομάδων (Ελέγχου, Λιθίου και Βαλπροϊκού) ως προς το φύλο, την ηλικία και τα έτη εκπαίδευσης. Η εξομοίωση ήταν επιτυχής, καθώς οριακά στατιστικά σημαντική διαφορά σημειώθηκε μόνο στο μορφωτικό επίπεδο, με την ομάδα των υγιών συμμετεχόντων να έχουν περισσότερα χρόνια εκπαίδευσης συγκριτικά με τις ομάδες λίθιου και βαλπροϊκού οξέος.

Η στατιστική ανάλυση εντόπισε διαφορές ως προς τα κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος. Συγκεκριμένα, οι υγιείς συμμετέχοντες συγκέντρωσαν υψηλότερη βαθμολογία στο MMSE, ένα αδρό τεστ αξιολόγησης γνωστικής λειτουργικότητας σε σχέση με τις δύο ομάδες που βρισκόντουσαν υπό θεραπευτική αγωγή με λίθιο ή με βαλπροϊκό οξύ. Οι οδηγίες αξιολόγησης της συγκεκριμένης κλίμακας αναφέρουν ότι

βαθμολογίες 24 έως 30 αντανακλούν καλή νοητική λειτουργικότητα, ενώ βαθμολογίες 18 με 23 συνδέονται με ήπιες νοητικές δυσκολίες (Cockell και Folstein,1988). Από όλους τους συμμετέχοντες ένας μόνο ασθενής είχε βαθμολογία 23. Έτσι, οι βαθμολογίες του δείγματος δεν δίνουν την εικόνα αδρών νοητικών ελλειμμάτων στο κλινικό δείγμα.

Διαφορές παρατηρήθηκαν και στα υπόλοιπα ψυχοπαθολογικά χαρακτηριστικά, με την ομάδα ελέγχου να συγκεντρώνει χαμηλότερες βαθμολογίες στις κλινικές κλίμακες. Ειδικότερα, στην κλίμακα αξιολόγησης της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας η ομάδα που λάμβανε λίθιο συγκέντρωσε την υψηλότερη βαθμολογία, με μέσο όρο 13,9. Σύμφωνα με τον δημιουργό αυτού του ψυχομετρικού εργαλείου, οι τιμές από 14 έως 17 δείχνουν ήπια κατάθλιψη. Παρά την ύπαρξη διαφορών στην κλίμακα της μανίας και του άγχους, οι βαθμολογίες των κλινικών ομάδων φανέρωσαν νορμοθυμία (απουσία συμπτωμάτων μανίας), ενώ το άγχος επίσης κυμαινόταν στα όρια του φυσιολογικού.

Σχετικά με τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες της συστοιχίας CANTAB βρέθηκε ότι οι τρεις ομάδες είχαν παρόμοια επίδοση στη δοκιμασία IED, μέρη της οποίας (Inra- και Extra-dimensional shift: μετάβαση εντός και μεταξύ αντιληπτικών διαστάσεων) θεωρούνται ειδικές μετρήσεις ευελιξίας. Από την ανάλυση φάνηκε ότι δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων σε σχέση με (α) τον αριθμό των λαθών στα στάδια που ολοκληρώθηκαν, (β) τον αριθμό των προσπαθειών για την ολοκλήρωση των σταδίων, (γ) τον συνολικό αριθμό των επιτυχώς ολοκληρωθέντων σταδίων και (δ) τον αριθμό των συνολικών λαθών. Συγκεκριμένα, οι ομάδες δεν εμφάνισαν διαφορές ως προς την ικανότητα μάθησης της απλής διαφοροποίησης, της αντιστροφής της μάθησης διαφοροποιήσεων, της μετακίνησης της προσοχής εντός αντιληπτικής διάστασης ή της μετακίνησης της προσοχής εκτός αντιληπτικής διάστασης.

Το παραπάνω εύρημα εναρμονίζεται με την έρευνα των Rybakowski και Suwalska (2010) οι οποίοι επίσης χρησιμοποίησαν τη νευροψυχολογική συστοιχία CANTAB, αλλά περιορίστηκαν στις δοκιμασίες Spatial Span, Spatial Working Memory, Rapid Visual Information Processing και Stockings of Cambridge για να διερευνήσουν τις επιτελικές λειτουργίες, μνήμη εργασίας και την ικανότητα παρατεταμένης προσοχής σε ασθενείς με ΔΔ. Το κύριο εύρημά τους ήταν ότι οι διπολικοί ασθενείς με εξαιρετική ανταπόκριση στο λίθιο (ELRs) απέδωσαν εξίσου αποτελεσματικά με μη ψυχιατρικούς μάρτυρες σε αυτές τις γνωστικές ικανότητες. Τα

αποτελέσματα αυτά, όπως και τα δικά μας, δείχνουν ότι τουλάχιστον οι ELRs συνιστούν ομάδα στην οποία η θεραπεία με λίθιο διατηρεί ακέραια την επιτελική λειτουργικότητα. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς ELRs επέδειξαν και νευροβιολογική ομαλότητα, καθώς μετά από 12ετή λήψη λιθίου κατά μέσο όρο, είχαν και φυσιολογικά επίπεδα BDNF πλάσματος πέραν της φυσιολογικής επίδοσης στις προαναφερθείσες επιτελικές δοκιμασίες.

Παρομοίως, πρόσφατες μελέτες με δείγμα ασθενών με ΔΔ υπό χρόνια αγωγή με λίθιο δεν εντόπισαν διαφορές συγκριτικά με μη ψυχιατρικούς μάρτυρες στην επίδοσή τους σε δοκιμασίες εκτίμησης της προσοχής (Lopez-Jaramillo et al., 2016; Bersani et al., 2016; Sabater et al., 2016). Ειδικότερα, οι Sabater et al. (2016) διαπίστωσαν ότι όσοι ασθενείς ήταν σε μονοθεραπεία με λίθιο είχαν παρόμοια επίδοση με την ομάδα ελέγχου στην δοκιμασία Trail Making Test-A. Ωστόσο, όσοι ασθενείς ΔΔ λάμβαναν αντιεπιληπτική σταθεροποιητική θεραπεία είτε ως μονοθεραπεία είτε μόνο επικουρικά είχαν χαμηλότερη απόδοση στις δοκιμασίες μνήμης και προσοχής. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με παλαιότερες μελέτες που αναφέρουν αρνητική επίδραση του λιθίου στις νοητικές λειτουργίες, υποστηρίζοντας ότι το λίθιο ενδεχομένως αποτελεί καλύτερη μακροχρόνια θεραπεία σε σχέση με τα αντιεπιληπτικά σε διπολικούς ασθενείς που βρίσκονται σε νορμοθυμία.

Σε αυτό το σημείο αξίζει να υπογραμμισθεί η πτωχή βιβλιογραφία που υπάρχει αναφορικά με την επίδοση των ΔΔ ασθενών στην νοητική ευελιξία, και την επίδραση της μακρόχρονης χορήγησης λιθίου επί της λειτουργίας αυτής. Μάλιστα, δεν είναι γνωστό εάν η πιθανή δυσλειτουργία σε αυτήν την περιοχή των επιτελικών λειτουργιών είναι ένα σταθερό (trait) χαρακτηριστικό (Arts et al., 2008; Bora et al.,2007; O' Donnell, Deldin, Grogan-Kaylor, McInnis, Weintraub, Ryan, & Himle, 2017) ή ένα χαρακτηριστικό σχετιζόμενο με την τρέχουσα ψυχοπαθολογική κατάσταση του ασθενούς (state). Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να διερευνηθεί η δράση των σταθεροποιητών διάθεσης επί της νοητικής ευελιξίας, καθώς οι σχετικές μελέτες συγκλίνουν στο ότι η νοητική ακαμψία σχετίζεται με χειρότερες λειτουργικές εκβάσεις σε διάφορους τομείς της ζωής, όπως στην σχολική και εργασιακή επίδοση και στην αντιμετώπιση διαπροσωπικών προβλημάτων (Huxley & Baldessarini, 2007).

Στην παρούσα έρευνα, οι ασθενείς ΔΔ είχαν παρόμοια επίδοση με τους μη ψυχιατρικούς μάρτυρες. Συγκεκριμένα, δεν εντοπίστηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων στην ικανότητα μετατόπισης της προσοχής εντός μιας πληροφοριακής διάστασης ούτε στην ικανότητα μετατόπισης της προσοχής σε μια νέα, προηγουμένως

άσχετη πληροφοριακή διάσταση. Ωστόσο δεν παρατηρήθηκε βελτίωση της νοητικής ευελιξίας λόγω της χρόνιας χορήγησης λιθίου ή αντιεπιληπτικής αγωγής. Δηλαδή, η τεκμηριωμένη νευροπροστατευτική δράση του λιθίου δεν εκφράστηκε στο λειτουργικό επίπεδο, όπως είχαμε προβλέψει.

Ενδιαφέροντα συμπεράσματα αντλήθηκαν κι από την χρησιμοποίηση της αντίστοιχης συμπεριφορικής δοκιμασίας σε φυσιολογικά ζώα εργαστηρίου που είχαν υποβληθεί σε χρόνια χορήγηση φυσιολογικού ορού, λιθίου ή βαλπροϊκού οξέος. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφοροποίηση μεταξύ των επιδόσεων των ομάδων. Ωστόσο, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα ζώα της ομάδας ελέγχου (που δεν εκτέθηκαν σε φαρμακευτική ουσία) έκαναν περισσότερο χρόνο για να επιλέξουν σωστά και περισσότερο χρόνο στο να κάνουν μία επιλογή, ανεξάρτητα από το εάν αυτή ήταν σωστή ή λάθος, στο στάδιο αντιστροφής της μετάβασης εντός αντιληπτικής διάστασης. Επιπλέον, βρέθηκε ότι η ομάδα χρονίου λιθίου χρειάσθηκε μεγαλύτερο μέσο χρόνο στο στάδιο αντιστροφής της μετάβασης εκτός πληροφοριακής διάστασης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και την ομάδα βαλπροϊκού. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι διαφορές εντοπίστηκαν στα τελευταία στάδια της συμπεριφορικής δοκιμασίας, στα οποία υπάρχει αυξανόμενη δυσκολία. Δεν παρατηρήθηκαν άλλες διαφορές μεταξύ των τριών ομάδων σε άλλες μεταβλητές όπως αριθμός των λανθασμένων επιλογών και αριθμός των προσπαθειών ως το κριτήριο, σε κανένα άλλο στάδιο της δοκιμασίας.

Όπως συζητήθηκε στην Εισαγωγή, σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία η χρόνια χορήγηση λιθίου σε χαμηλές δόσεις σε φυσιολογικούς επίμυες φαίνεται να ενισχύει τις επιδόσεις τους σε δοκιμασίες χωρικής μάθησης και μνήμης (Tsaltas et al., 2009; Nocjar et al., 2007; Zhang et al., 2011). Ως προς την λειτουργία της προσοχής, ορισμένες μελέτες διαπίστωσαν ότι επίμυες που λάμβαναν λίθιο διατήρησαν σε φυσιολογικό επίπεδο το εύρος της προσοχής τους σε σχέση με τους επίμυες που ήταν στην ομάδα ελέγχου (Pascual & Gonzalez, 1995; Tsaltas, et al., 2007). Στην παρούσα έρευνα, η χρόνια χορήγηση χαμηλών δόσεων λιθίου διατήρησε, αλλά δεν βελτίωσε την ικανότητα νοητικής ευελιξίας. Τα αποτελέσματα αυτά είναι εν μέρει συμβατά με τις προαναφερθείσες έρευνες, αλλά δεν υποστηρίζουν την προσδοκία μας ότι η τεκμηριωμένη νευροπροστατευτική δράση του λιθίου θα εκφραζόταν σε ενισχυμένη λειτουργική ικανότητα νοητικής ευελιξίας.

Όπως προαναφέραμε, στην συγκεκριμένη ερευνητική εργασία κατεβλήθη προσπάθεια συλλογής στοιχείων τόσο από ανθρώπινο κλινικό πληθυσμό όσο και από

φυσιολογικά πειραματόζωα σχετικά με την επίδραση του χρόνιου λιθίου στην νοητική ευελιξία, με στόχο να φωτιστεί το κενό που υπάρχει στην βιβλιογραφία σχετικά με αυτή τη σημαντικότατη επιτελική ικανότητα. Τόσο η ανθρώπινη νευροψυχολογική διερεύνηση όσο και η διερεύνηση σε πειραματόζωα επιβεβαίωσαν ότι η χρόνια χορήγηση λιθίου ή αντιεπιληπτικής αγωγής (βαλπροϊκό οξύ) δεν επηρεάζουν αρνητικά επιμέρους νοητικές λειτουργίες όπως η μάθηση και αντιστροφή απλής διαφοροποίησης, η μετάβαση εντός μιας αντιληπτικής διάστασης και η μετάβαση σε νέες αντιληπτικές διαστάσεις. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς που ήταν υπό χρόνια φαρμακευτική αγωγή με λίθιο ή βαλπροϊκό είχαν παρόμοια επίδοση με μη ψυχιατρικούς μάρτυρες. Προς την ίδια κατεύθυνση, η επίδοση επίμυων υπό καθεστώς χρόνιου λιθίου ή βαλπροϊκού δεν διαφοροποιήθηκε από αυτή της ομάδας ελέγχου. Συνολικά, η δράση αυτών των κλινικά χρήσιμων φαρμακολογικών παρεμβάσεων για την αντιμετώπιση της ΔΔ δεν φαίνεται να παραβλάπτει τη νοητική ευελιξία. Το εύρημα είναι σημαντικό, διότι επιβεβαιώνει ότι αυτές οι κλινικές παρεμβάσεις σταθεροποίησης της διάθεσης δεν παρεμποδίζουν την ικανότητα των οργανισμών να αντιμετωπίζουν τις περιβαλλοντικές αλλαγές. Ωστόσο, και τα δύο σκέλη της έρευνας απέτυχαν να αναδείξουν βελτίωση της νοητικής ευελιξίας, που θα ήταν βασική ένδειξη γνωστικής ενίσχυσης του λιθίου, όπως αναμένεται δεδομένης της νευροπροστατευτικής του δράσης.

9.2. Περιορισμοί της παρούσας έρευνας

Τα παρόντα ευρήματα, καθώς και η αμφισημία προηγουμένων ερευνών ως προς την επίδραση του λιθίου στην γνωστική ικανότητα, δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων ως προς την επέκταση της χρήσης του λιθίου ως γνωστικού ενισχυτή στις νευροεκφυλιστικές διαταραχές. Δυστυχώς, τα δικά μας ευρήματα δεν επιβεβαίωσαν την υπόθεση επί της ενίσχυσης της νοητικής ευελιξίας. Ωστόσο, δεν μπορεί να αγνοηθεί η ύπαρξη στοιχείων που καταδεικνύουν λειτουργικές προεκτάσεις των νευροτροφικών και νευροπροστατευτικών ιδιοτήτων του σημαντικού αυτού ιόντος.

Πρόκληση για την ερευνητική κοινότητα παραμένει κατά τα τελευταία χρόνια η εξέταση της νόησης σε ανθρώπους και ζώα με συγκρίσιμο τρόπο. Ειδικότερα, υπάρχουν αρκετές παροτρύνσεις για ανάγκη ανάπτυξης βελτιωμένων, τυποποιημένων δοκιμασιών για την αξιολόγηση της συμπεριφοράς των ζώων που δεν σχετίζεται μόνο

με ενίσχυση της αξιοπιστίας των εργαστηριακών πρακτικών αλλά και με τον κυριότερο στόχο για αποτελεσματική ιατρική μετάφραση.

Προς την κατεύθυνση αυτή κινήθηκε η στοχοθεσία και η μεθοδολογία της μελέτης του Εργαστηρίου μας, προσπαθώντας να εξετάσει την επίδραση της μακρόχρονης λήψης λιθίου στην νοητική ευελιξία τόσο σε κλινικό πληθυσμό όσο και σε πειραματόζωα, σε ένα πεδίο της νόησης που τα υπάρχοντα ερευνητικά δεδομένα είναι αρκετά ισχνά. Για αυτό τον σκοπό, χρησιμοποιήθηκε πειραματική συμπεριφορική συνθήκη ανάλογη με την μέτρηση IED που χρησιμοποιείται στους ανθρώπους. Το IED είναι μία δοκιμασία εναλλακτική του ευρέως χρησιμοποιούμενου τεστ WCST. Αμφότερες αξιολογούν την ικανότητα της νοητικής ευελιξίας. Ωστόσο, δε μπορεί να παραβλεφθεί ότι λίγες μελέτες έχουν αναπαράγει πειραματικές εκδοχές της μέτρησης της νοητικής ευελιξίας (Birrell & Brown, 2000; Garner, Thogerson, Würbel, Murray, & Mench, 2006; Papaleo et al., 2008) και η εφαρμογή αυτών ενέχει ορισμένες δυσκολίες. Για παράδειγμα, οι δοκιμασίες εκτελούνται χειροκίνητα και συνεπώς, η όποια προσπάθεια τυποποίησης είναι δυσχερής. Επομένως, χρειάζονται νέα, πιο εξελιγμένα πειραματικά ανάλογα της δοκιμασίας IED, ώστε να αποκτηθούν περαιτέρω αξιόπιστα αποτελέσματα.

Σε μεταγενέστερη φάση θα μπορούσε να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ κλινικών χαρακτηριστικών και νευροψυχολογικής λειτουργικότητας, καθώς η βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι παράγοντες όπως η ηλικία έναρξης, ο αριθμός/τύπος των επεισοδίων ή ο αριθμός των νοσηλειών συνδέονται με αυξανόμενη γνωστική έκπτωση (Tournikioti et al., 2018). Τέλος, ένας άλλος προβληματισμός που υπάρχει έχει να κάνει με την δοσολογία του φαρμάκου. Οι συνήθεις συστάσεις για επίτευξη σταθεροποίησης του συναισθήματος είναι μεταξύ 0.5- 0.8 mmol/lόταν λαμβάνεται υπόψιν η κλινική ένδειξη, η ηλικία και η φυσική κατάσταση ώστε να αποφευχθούν τυχόν ανεπιθύμητες παρενέργειες. Αυτό που δεν έχει αποφασιστεί και συμφωνηθεί είναι η δόση που απαιτείται για την επίτευξη κατάλληλης συγκέντρωσης που θα βοηθήσει στην ενίσχυση των γνωστικών ικανοτήτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Almeida, O.P., McCaul, K., Hankey, G.J., Yeap, B.B., Golledge, J.,& Flicker, L.(2016). Risk of dementia and death in community-dwelling older men with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry, 209*(2), 121–6. doi: 10.1192/bjp.bp.115.180059

Appleby, B. S. & Cummings, J.L. (2013). Discovering new treatments for Alzheimer's disease by repurposing approved medications. *Current Topics in Medical Chemistry, 13* (18), 2306-2327. doi: 10.2174/15680266113136660162

Arts, B., Jabben, N. E. J. G., Krabbendam, L., & van Os, J. (2011). A 2-year naturalistic study on cognitive functioning in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 123*(3), 190-205.doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01601.x

Bearden, C.E., Thompson, P.M., Dalwani, M., Hayashi, K.M., Lee, A.D., Nicoletti, M., . . . Soares, J.C. (2007). Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry, 62*(1), 7–16. doi:10.1016/j.biopsych.2006.10.027

Bentley, P., & Sharma, P. (2012). Neurological disorders–epilepsy, Parkinson's disease and multiple sclerosis. In *Clinical Pharmacology* (pp. 349-370). Churchill Livingstone.

Beurel, E., &Jope, R. S. (2014). Inflammation and lithium: clues to mechanisms contributing to suicide-linked traits. *Translational Psychiatry, 4*(12), e488. doi: 10.1038/tp.2014.129

Blumberg, H. P., Fredericks, C., Wang, F., Kalmar, J. H., Spencer, L., Papademetris, X., ... Krystal, J. H. (2005). Preliminary evidence for persistent abnormalities in amygdala volumes in adolescents and young adults with bipolar

disorder. *Bipolar Disorders*, *7*(6), 570-576. doi: 10.1111/j.1399-5618.2005.00264.x

Brooks III, J. O., &Vizueta, N. (2014). Diagnostic and clinical implications of functional neuroimaging in bipolar disorder. *Journal of Psychiatric Research*, *57*, 12-25.doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.05.018

Budni, J., Feijó, D. P., Batista-Silva, H., Garcez, M. L., Mina, F., Belletini-Santos, T., ... & Quevedo, J. (2017). Lithium and memantine improve spatial memory impairment and neuroinflammation induced by β-amyloid 1-42 oligomers in rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, *141*, 84-92.doi: 10.1016/j.nlm.2017.03.017

Buttelmann, F., &Karbach, J. (2017). Development and plasticity of cognitive flexibility in early and middle childhood. *Frontiers in Psychology*, *8* (1040).doi: 10.3389/fpsyg.2017.01040

Cade, J. F. (2000). Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. 1949. *Bulletin of the World Health Organization*, *78*(4), 518. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2560740/

Canter R. G., Penney J. &Tsai L.-H. (2016). The road to restoring neural circuits for the treatment of Alzheimer's disease. *Nature*,539, 187-196. doi:10.1038/nature20412

Cappeliez, P., & Moore, E. (1988). Effects of lithium on latent inhibition in the rat. *Progress in Neuro-psychopharmacology &Biological Psychiatry*, 12 (4), 431-443.Retriecedfrom https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0278584688901030?via%3Dihub

Cerullo, M. A., Adler, C. M., Delbello, M. P., & Strakowski, S. M. (2009). The functional neuroanatomy of bipolar disorder. *International Review of Psychiatry*, *21*(4), 314-22.doi: 10.1080/09540260902962107

Cerullo, M. A., Fleck, D. E., Eliassen, J. C., Smith, M. S., DelBello, M. P., Adler, C. M., & Strakowski, S. M. (2012). A longitudinal functional connectivity analysis of the amygdala in bipolar I disorder across mood states. *Bipolar Disorders*, *14*(2), 175-184.doi: 10.1111/j.1399-5618.2012.01002.x

Chen, R. W., & Chuang, D. M. (1999). Long term lithium treatment suppresses p53 and Bax expression but increases Bcl-2 expression. A prominent role in neuroprotection against excitotoxicity. *Journal of Biological Chemistry*, *274*(10), 6039-6042.doi: 10.1074/jbc.274.10.6039

Chen, X., & Pan, W. (2014). The treatment strategies for neurodegenerative diseases by integrative medicine. *Integrative Medicine International*, *1*(4), 223-225.https://doi.org/10.1159/000381546

Chen, G., Zeng, W. Z., Yuan, P. X., Huang, L. D., Jiang, Y. M., Zhao, Z. H., & Manji, H. K. (1999). The Mood-Stabilizing Agents Lithium and Valproate Robustl Increase the Levels of the Neuroprotective Protein bcl-2 in the CNS. *Journal of Neurochemistry*, *72*(2), 879-882. 10.1046/j.1471-4159.1999.720879.x

Chiu, C. T. & Chuang, D. M. (2011). Neuroprotective action of lithium in disorders of the central nervous system. *Medical Sciences*, *36*(6), 461. doi: 10.3969/j.issn.1672-7347.2011.06.001

Chiu, C.T., Wang, Z., Hunsberger J.G.,& Chuang, D.M. (2013). Therapeutic potential of mood stabilizers lithium and valproic acid: beyond bipolar disorder. *Pharmacological Reviews*. 65(1):105-42.doi: 10.1124/pr.111.005512

Cipriani, A., Hawton, K., Stockton, S., & Geddes, J. R. (2013). Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *Bmj*, *346*, f3646.doi: 10.1136/bmj.f3646

Dajani, D. R., & Uddin, L. Q. (2015). Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends in Neurosciences*, *38*(9), 571-578.doi: 10.1016/j.tins.2015.07.003

Danivas, V., Moily, N. S., Thimmaiah, R., Muralidharan, K., Purushotham, M., Muthane, U., & Jain, S. (2013). Off label use of lithium in the treatment of Huntington's disease: A case series. *Indian Journal of Psychiatry*, *55*(1), 81-83.Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3574462/

Dell'Osso, L., Del Grande, C., Gesi, C., Carmassi, C., &Musetti, L. (2016). A new look at an old drug: neuroprotective effects and therapeutic potentials of lithium salts. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *12*, 1687-1703.doi: 10.2147/NDT.S106479

Dias, V. V., Balanzá-Martinez, V., Soeiro-de-Souza, M. G., Moreno, R. A., Figueira, M. L., Machado-Vieira, R., Vieta, E. (2012). Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatrica Scandinavica*.*126*(5),315–331.doi:10.1016/j. tins.2015.07.003.

Diniz, B. S., Machado-Vieira, R., & Forlenza, O. V. (2013). Lithium and neuroprotection: translational evidence and implications for the treatment of neuropsychiatric disorders. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*,*9*,493.doi: 10.2147/NDT.S33086

Durães, F., Pinto, M., & Sousa, E. (2018). Old drugs as new treatments for neurodegenerative diseases. *Pharmaceuticals*, *11*(2), 44.doi: 10.3390/ph11020044

Emamghoreishi, M., Keshavarz, M., &Nekooeian, A. A. (2015). Acute and chronic effects of lithium on BDNF and GDNF mRNA and protein levels in rat primary neuronal, astroglial and neuroastroglia cultures. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, *18*(3), 240-246. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4414989/

Fleisher, A. S., Truran, D., Mai, J. T., Langbaum, J. B. S., Aisen, P. S., Cummings, J. L., ... & Tariot, P. N. (2011). Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer disease. *Neurology*, *77*(13), 1263-1271.doi: 10.1212/WNL.0b013e318230a16c

Fratiglioni, L., &Qiu, C. (2009). Prevention of common neurodegenerative disorders in the elderly. *Experimental Gerontology*, *44*(1-2), 46-50.doi: 10.1016/j. exger.2008.06.006

Field, A.(2018). *Η διερεύνηση της στατιστικής με τη χρήση του SPSS της IBM*. (Μετάφραση). ΠΡΟΠΟΜΠΟΣ: Αθήνα

Fiorentini, A., Rosi, M. C., Grossi, C., Luccarini, I., &Casamenti, F. (2010). Lithium improves hippocampal neurogenesis, neuropathology and cognitive functions in APP mutant mice. *PloS one*, *5*(12) e14382.doi: 10.1371/journal.pone.0014382

Forlenza, O. V., De-Paula, V. D. J. R., &Diniz, B. S. O. (2014). Neuroprotective effects of lithium: implications for the treatment of Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders. *ACS Chemical Neuroscience*, *5*(6), 443-450.doi: 10.1021/cn5000309

Forlenza, O. V., Diniz, B. S., Radanovic, M., Santos, F. S., Talib, L. L., &Gattaz, W. F. (2011). Disease-modifying properties of long-term lithium treatment for amnestic mild cognitive impairment: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, *198*(5), 351-356.doi: 10.1192/bjp.bp.110.080044

Forlenza, O. V., Radanovic, M., Talib, L. L., &Gattaz, W. F. (2019). Clinical and biological effects of long-term lithium treatment in older adults with amnestic mild cognitive impairment: randomised clinical trial. *The British Journal of Psychiatry*, *215*(5), 668-674.doi: https://doi.org/10.1192/bjp.2019.76

Fornai, F., Longone, P., Cafaro, L., Kastsiuchenka, O., Ferrucci, M., Manca, M. L., ... & Modugno, N. (2008). Lithium delays progression of amyotrophic lateral sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *105*(6), 2052-2057.doi: 10.1073/pnas.0708022105

Fratiglioni, L., &Qiu, C. (2009). Prevention of common neurodegenerative disorders in the elderly. *Experimental Gerontology*, *44*(1-2), 46-50.doi: 10.1016/j.exger.2008.06.006

Freland, L., & Beaulieu, J. M. (2012). Inhibition of GSK3 by lithium, from single molecules to signaling networks. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *5*, 142-151.doi: 10.3389/fnmol.2012.00014

Frey, B. N., Andreazza, A. C., Nery, F. G., Martins, M. R., Quevedo, J., Soares, J. C., &Kapczinski, F. (2007). The role of hippocampus in the pathophysiology of bipolar disorder. *Behavioural Pharmacology*, *18*(5-6),419-430.doi: 10.1097/FBP.0b013e3282df3cde

Gallo, C., Poletti, G., & Cazorla, A. (1990). *Life Sciences*, *47(*15),*507-513* . *Pergamon Press*. *47*(15),507–513.Retrieved from https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0024320590906104/pdf?md5=8942e4630b1520e7a7b5bb14d9c36497&pid=1-s2.0-0024320590906104-main.pdf

Gerhard, T., Devanand, D. P., Huang, C., Crystal, S., &Olfson, M. (2015). Lithium treatment and risk for dementia in adults with bipolar disorder: population-based

cohort study. *The British Journal of Psychiatry*, *207*(1), 46-51.doi: 10.1192/bjp.bp.114.154047

Germana, C., Kempton, M.J., Sarnicola, A., Christodoulou, T., Haldane, M., Hadjulis, M.… Frangou, S.(2010). The effects of lithium and anticonvulsants on brain structure in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica, 122*(6), 481–487. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01582.x

Gitler, A. D., Dhillon, P., & Shorter, J. (2017). Neurodegenerative disease: models, mechanisms, and a new hope. *Diseases Models & Mechanisms, 10*(5), 499–502. doi: 10.1242/dmm.030205

Gigante, A. D., Young, L. T., Yatham, L. N., Andreazza, A. C., Nery, F. G., Grinberg, L. T., ... & Lafer, B. (2011). Morphometric post-mortem studies in bipolar disorder: possible association with oxidative stress and apoptosis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *14*(8), 1075-1089.doi: 10.1017/S146114571000146X

Ghribi, O., Herman, M. M., Spaulding, N. K., & Savory, J. (2002). Lithium inhibits aluminum-induced apoptosis in rabbit hippocampus, by preventing cytochrome c translocation, Bcl-2 decrease, Bax elevation and caspase-3 activation. *Journal of Neurochemistry*, *82*(1), 137-145. doi:10.1046/j.1471-4159.2002.00957.x

Gupta, S., & Kulhara, P. (2010). What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian Journal of Psychiatry, 52*(1), 21.doi: 10.4103/0019-5545.58891

Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medicine Psychology, 32*(1), 50-55.

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

Hajek, T., Bauer, M., Simhandl, C., Rybakowski, J., O'Donovan, C., Pfennig, A.,…Alda, M. (2014). Neuroprotective effect of lithium on hippocampal volumes in bipolar disorder independent of long-term treatment response. *Psychological Medicine, 44*(3), 507–517 .doi: 10.1017/S0033291713001165

Hajek, T., Cullis, J.,Novak, T., Kopecek, M., Hoschl, C., Blagdon, R.,…Alda, M. (2012). Hippocampal volumes in bipolar disorders: Opposing effects of illness burden and lithium treatment. *Bipolar Disorders, 14* (3), 261–270. doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01013.x

Hampel, H., Ewers, M., Burger, K., Annas, P., Mortberg, A., Bogstedt, A., ... & Kraft, I. (2009). Lithium trial in Alzheimer's disease: a randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter 10-week study. *Journal of Clinical Psychiatry, 70*(6), 922-931. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573486

Hashimoto, R., Senatorov, V., Kanai, H., Leeds, P., & Chuang, D. M. (2003). Lithium stimulates progenitor proliferation in cultured brain neurons. *Neuroscience, 117*(1), 55-61.doi: 10.1016/s0306-4522(02)00577-8

Hausman, C., Meffert, B. N., Mosich, M. K., & Heinz, A. J. (2019). Impulsivity and cognitive flexibility as neuropsychological markers for suicidality: a multi-modal investigation among military veterans with Alcohol Use Disorder and PTSD. *Archives of Suicide Research,* 1-14.doi: 10.1080/13811118.2019.1635930

Hooper, C., Killick, R., &Lovestone, S. (2008) The GSK3 hypothesis of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry, 104* (6), 1433−1439.doi:10.1111/j.1471-4159.2007.05194.x

Homack, S., & Riccio, C. A. (2004). A meta-analysis of the sensitivity and specificity of the Stroop Color and Word Test with children. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(6), 725-743.doi:10.1016/j.acn.2003.09.003

Huang, Y., &Mucke, L. (2012). Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. *Cell*, *148*(6), 1204-1222.doi: 10.1016/j.cell.2012.02.040

Hunsberger, J., Austin, D. R., Henter, I. D., & Chen, G. (2009). The neurotrophic and neuroprotective effects of psychotropic agents. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *11*(3), 333-348. Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2804881/

Huxley, N., &Baldessarini, R. J. (2007). Disability and its treatment in bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders*, *9*(1-2), 183-196.https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00430.x

Θεοχάρης, Κ. (2018). Παθοφυσιολογία της νεφροτοξικότητας από λίθιο. *Το Βήμα του Ασκληπιού, 17*(4), 272-283. doi:10.5281/zenodo.1439149

Iskra-Trifunovic, J., Szymczak, M., Jasiewicz, A., Grzywacz, A., &Samochowiec, J. (2014). Lithium in psychiatry-the benefits and risks associated with the lithium salts treatment in affective disorders. *Current Psychopharmacology*, *3*(1), 73-78.Retrieved from https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpsp/2014/00000003/00000001/art00009

Jope, R.S., Cheng, Y., Lowell, J., Worthen, R.J., Sitbon, Y.H., Beurel, E. (2017) Stressed and inflamed, can GSK3 be blamed? Trends in Biochemical Sciences, 42 (3):180–192. https://doi.org/10.1016/j.tibs.2016.10.009

Κάνδιας, Μ. & Γιακουμάκη, Σ. Γ. (2012). Νευρογνωστικά ελλείμματα στην σχιζοφρένεια και τη διπολική διαταραχή: ομοιότητες και διαφορές. *Hellenic*

Journal of Psychology, *9*, 45-61. Ανακτήθηκε από http://www.pseve.org/journal/UPLOAD/Kandias9a.pdf

Kerr, F., Bjedov, I., & Sofola-Adesakin, O. (2018). Molecular mechanisms of lithium action: Switching the light on multiple targets for dementia using animal models. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *11*,1–15. https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00297

Kessing, L. V., Forman, J. L., & Andersen, P. K. (2010). Does lithium protect against dementia?.*Bipolar Disorders*, *12*(1), 87-94.https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00788.x

Kessing, L. V., Søndergård, L., Forman, J. L., & Andersen, P. K. (2008). Lithium treatment and risk of dementia. *Archives of General Psychiatry*, *65*(11), 1331-1335.doi: 10.1001/archpsyc.65.11.1331.

Khairova, R., Pawar, R., Salvadore, G., Juruena, M. F., De Sousa, R. T., Soeiro-De-Souza, M. G., ... & Machado-Vieira, R. (2012). Effects of lithium on oxidative stress parameters in healthy subjects. *Molecular Medicine Reports*, *5*(3), 680-682.doi: 10.3892/mmr.2011.732

Konradi, C., Eaton, M., MacDonald, M. L., Walsh, J., Benes, F. M., &Heckers, S. (2004). Molecular evidence for mitochondrial dysfunction in bipolar disorder. *Archives of general psychiatry*, *61*(3), 300-308.doi: 10.1001/archpsyc.61.3.300

Κόντης, Δ., Θεοχάρη, Ε. &Τσάλτα, Ε. (2013). Άνοια και διπολική διαταραχή στο μεταίχμιο της τρίτης ηλικίας. ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ, 24 (2), 132-144. Ανακτήθηκε από http://www.psych.gr/documents/psychiatry/24.2-GR-2013-132.pdf

Kozicky, J. M., Torres, I. J., Silveira, L. E., Bond, D. J., Lam, R. W., &Yatham, L. N. (2014). Cognitive change in the year after a first manic episode: association between clinical outcome and cognitive performance early in the course of

bipolar I disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *75*(6), e587-593.doi: 10.4088/JCP.13m08928

Kulhara, P., & Gupta, S. (2010). What is schizophrenia: A neurodevelopmental or neurodegenerative disorder or a combination of both? A critical analysis. *Indian Journal of Psychiatry*, *52*(1), 21.Retrieved from https://doi.org/10.4103/0019-5545.58891

Lange, F., Seer, C., & Kopp, B. (2017). Cognitive flexibility in neurological disorders: Cognitive components and event-related potentials. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *83*, 496-507.Retrieved from https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763417305110

Lazzara, C. A., & Kim, Y. H. (2015). Potential application of lithium in Parkinson's and other neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroscience*, *9*, 403. doi: 10.3389/fnins.2015.00403

Leeds, P. R., Yu, F., Wang, Z., Chiu, C. T., Zhang, Y., Leng, Y., ... & Chuang, D. M. (2014). A new avenue for lithium: intervention in traumatic brain injury. *ACS Chemical Neuroscience*, *5*(6), 422-433.dx.doi.org/10.1021/cn500040g

Leng, Y., Liang, M. H., Ren, M., Marinova, Z., Leeds, P., & Chuang, D. M. (2008). Synergistic neuroprotective effects of lithium and valproic acid or other histone deacetylase inhibitors in neurons: roles of glycogen synthase kinase-3 inhibition. *Journal of Neuroscience*, *28*(10), 2576-2588.doi: 10.1523/JNEUROSCI.5467-07.2008

Leyhe, T., Eschweiler, G. W., Stransky, E., Gasser, T., Annas, P., Basun, H., & Laske, C. (2009). Increase of BDNF serum concentration in lithium treated patients with early Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *16*(3), 649-656.doi: 10.3233/JAD-2009-1004

Lewandowski, K. E., Ongür, D., Sperry, S. H., Cohen, B. M., Sehovic, S., Goldbach, J. R., & Du, F. (2015). Myelin vs axon abnormalities in white matter in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*, *40*(5),1243-1249.doi:10.1038/npp.2014.310

Li, G., Liu, P., Andari, E., Zhang, A., & Zhang, K. (2018). The role of amygdala in patients with euthymic bipolar disorder during resting state. *Frontiers in Psychiatry*,*9*(445). Retrieved from https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2018.00445/full

Lim, C.S.,Baldessarini, R.J., Vieta, E., Yucel, M., Bora, E. & Sim, K. (2013). Longitudinal neuroimaging and neuropsychological changes in bipolar disorder patients: Review of the evidence. *Neuroscience & Behavioral Reviews*, *37* (3), 418–435. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.003

Lima, I. M., Peckham, A. D., & Johnson, S. L. (2018). Cognitive deficits in bipolar disorders: Implications for emotion. *Clinical Psychology Review*, *59*, 126-136. doi: 10.1016/j.cpr.2017.11.006

Lloyd, A. J., Ali, H. E., Nesbitt, D., Moore, P. B., Young, A. H., & Ferrier, I. N. (2013). Corpus callosum changes in euthymic bipolar affective disorder. *The British Journal of Psychiatry*,204 (2), 129-136.doi: 10.1192/bjp.bp.112.123687

Lyoo, I.K., Sung, Y.H., Dager, S.R., Friedman, S.D., Lee, J.Y., Kim, S.J, …. Renshaw, P.F. (2006). Regional cerebral cortical thinning in bipolar disorder. *Bipolar Disorders 8*(1), 65–74.doi: 10.1111/j.1399-5618.2006.00284.x

Logue, S. F., & Gould, T. J. (2014). The neural and genetic basis of executive function: attention, cognitive flexibility, and response inhibition. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *123*, 45-54.Retrieved from http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2013.08.007

Macdonald, A., Briggs, K., Poppe, M., Higgins, A., Velayudhan ,L. ,&Lovestone, S.(2008). A feasibility and tolerability study of lithium in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry, 23* (7), 704–711.doi: 10.1002/gps.1964

Mackin, P. & Young, A. (2011). Bipolar Disorders. In P. Wright, J. Stern, & M. Phelan (Eds), *Core Psychiatry,* (pp. 313-334) (3rd ed.). https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3397-1.00021-5

Macêdo, D. S., de Lucena, D. F., Queiroz, A. I. G., Cordeiro, R. C., Araújo, M. M., Sousa, F. C., ... & Carvalho, A. F. (2013). Effects of lithium on oxidative stress and behavioral alterations induced by lisdexamfetamine dimesylate: relevance as an animal model of mania. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *43*, 230-237.doi: 10.1016/j.pnpbp.2013.01.007

Μαδιανός, Μ. (2003). Κλινική ψυχιατρική. *Αθήνα: Καστανιώτη*.

Malhi, G. S., Tanious, M., Das, P., Coulston, C. M., & Berk, M. (2013). Potential mechanisms of action of lithium in bipolar disorder. *CNS drugs*, *27*(2), 135-153.doi: 10.1007/s40263-013-0039-0

Mark, R. J., Ashford, J. W., Goodman, Y., & Mattson, M. P. (1995). Anticonvulsants attenuate amyloid β-peptide neurotoxicity, Ca2+ deregulation, and cytoskeletal pathology. *Neurobiology of Aging*, *16*(2), 187-198.Retrieved from https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0197458094001502

Mauer, S., Vergne, D., & Ghaemi, S. N. (2014). Standard and trace-dose lithium: a systematic review of dementia prevention and other behavioral benefits. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, *48*(9), 809-818. doi:10.1177/0004867414536932

Murpy, M. P., & LeVine III, H. (2010). Alzheimer's disease and the β-amyloid peptide. *Journal of Alzheimer's Diseases*, *19*(1), 311-323.doi: 10.3233/JAD-2010-1221

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex "frontal lobe" tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49-100.doi:10.1006/cogp.1999.0734

Morilak, D. A., Bingham, B., Donegan, J. J., Girotti, M., & Jett, J. D. (2013). Jekyll and Hyde: Noradrenergic Modulation in Acute and Chronic Stress. In *Catecholamine Research in the 21st Century: Abstracts and Graphical Abstracts, 10th International Catecholamine Symposium, 2012* (pp. 227-228). Elsevier Inc.

Monti, B., Gatta, V., Piretti, F., Raffaelli, S. S., Virgili, M., &Contestabile, A. (2010). Valproic acid is neuroprotective in the rotenone rat model of Parkinson's disease: involvement of α-synuclein. *Neurotoxicity Research*, *17*(2), 130-141.doi: 10.1007/s12640-009-9090-5

Moore, G. J., Cortese, B. M., Glitz, D. A., Zajac-Benitez, C., Quiroz, J. A., Uhde, T. W., ... & Manji, H. K. (2009). A longitudinal study of the effects of lithium treatment on prefrontal and subgenual prefrontal gray matter volume in treatment-responsive bipolar disorder patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *70*(5), 699-705.doi: 10.4088/JCP.07m03745

Morales, I., Guzmán -Martínez, L., Cerda -Troncoso, C., Farías, G. A., & Maccioni, R. B. (2014). Neuroinflammation in the pathogenesis of Alzheimer's disease. A rational framework for the search of novel therapeutic approaches. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *8*, 112. doi: 10.3389/fncel.2014.00112

Nciri, R., Desmoulin, F., Allagui, M. S., Murat, J. C., Feki, A. E., Vincent, C., & Croute, F. (2013). Neuroprotective effects of chronic exposure of SH-SY5Y to low lithium concentration involve glycolysis stimulation, extracellular pyruvate accumulation and resistance to oxidative stress. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *16*(2), 365-376.doi: 10.1017/S1461145712000132.

Neher, E., &Sakaba, T. (2008). Multiple roles of calcium ions in the regulation of neurotransmitter release. *Neuron*, *59*(6), 861-872.doi: 10.1016/j.neuron.2008.08.019

Noble, W., Planel, E., Zehr, C., Olm, V., Meyerson, J., Suleman, F., ... & Burns, M. (2005). Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(19), 6990-6995.doi: 10.1073/pnas.0500466102

Nunes, P. V., Forlenza, O. V., &Gattaz, W. F. (2007). Lithium and risk for Alzheimer's disease in elderly patients with bipolar disorder. *The British Journal of Psychiatry*, *190*(4), 359-360.doi: 10.1192/bjp.bp.106.029868

O'Donnell, L. A., Deldin, P. J., Grogan-Kaylor, A., McInnis, M. G., Weintraub, J., Ryan, K. A., &Himle, J. A. (2017). Depression and executive functioning deficits predict poor occupational functioning in a large longitudinal sample with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *215*, 135-142. Retrieved from https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.015

Pannangrong, W., Sirichoat, A., Wongsiri, T., Wigmore, P., &Welbat, J. U. (2019). Valproic acid withdrawal ameliorates impairments of hippocampal-spatial working memory and neurogenesis. *Journal of Zhejiang University-SCIENCE B*, *20*(3), 253-263. Retrieved from https://orcid.org/0000-0002-28721542

Παπακώστα, Β.Μ. (2017). Διερεύνηση στοιχείων παθοφυσιολογίας/νευροψυχολογίας της ιδεοψυχαναγκαστικής διαταραχής μέσω του πειραματικού μοντέλου ενισχυόμενης εναλλαγής κατεύθυνσης (Ανέκδοτη διδακτορική διατριβή). Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα.

Passos, I. C., Mwangi, B., Vieta, E., Berk, M., & Kapczinski, F. (2016). Areas of controversy in neuroprogression in bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *134*(2), 91-103. https://doi.org/10.1111/acps.12581

Paterson, A., & Parker, G. (2017). Lithium and cognition in those with bipolar disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, *32* (2), 57-62. doi: 10.1097/YIC.0000000000000152

Perone, S., Almy, B., A&Zelazo, P. D. (2018). Toward an understanding of the neural basis of executive function development. In R. Gibb & B. Kolb (Eds.), *The neurobiology of brain and behavioral development* (p. 291–314). Elsevier Academic Press. Retrieved fromhttps://doi.org/10.1016/B978-0-12-804036-2.00011-X

Pfennig, A., Alda, M., Young, T., MacQueen, G., Rybakowski, J., Suwalska, A., … Bauer, M. (2014). Prophylactic lithium treatment and cognitive performance in patients with a long history of bipolar illness: no simple answers in complex disease-treatment interplay. *International Journal of Bipolar Disorders*, *2*(1), 1–11.Retrieved from https://doi.org/10.1186/s40345-014-0016-7

Pigoni, A., Mandolini, G. M., Delvecchio, G., Bressi, C., Soares, J. C., & Brambilla, P. (2020). A focus on valproate and cognitive deficits in Bipolar Disorders: A mini-review: special section on “translational and neuroscience studies in affective disorders” section editor, Maria Nobile MD, PhD. *Journal of Affective Disorders*, *261*, 277-281. Available from

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032719313515

Pirscoveanu, D. F. V., Pirici, I., Tudorica, V., Balseanu, T. A., Albu, V. C., Bondari, S., ... & Pirscoveanu, M. (2017).Tau protein in neurodegenerative diseases-a review. *Romanian Journal of Morphology and Embryol*ogy, *58*(4), 1141-1150.Retrieved from https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29556602

Radenbach, K., Flaig, V., Schneider-Axmann, T., Usher, J., Reith, W., Falkai, P., Gruber, O., & Scherk, H.(2010) Thalamic volumes in patients with bipolar disorder. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 260*(8), 601–607.doi: 10.1007/s00406-010-0100-7

Ramos-Cejudo, J., Wisniewski, T., Marmar, C., Zetterberg, H., Blennow, K., de Leon, M. J., &Fossati, S. (2018). Traumatic brain injury and Alzheimer's disease: the cerebrovascular link. *EBioMedicine*, *28*, 21-30. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.01.021

Rockenstein, E., Torrance, M., Adame, A., Mante, M., Bar-On, P., Rose, J. B., ... &Masliah, E. (2007). Neuroprotective effects of regulators of the glycogen synthase kinase-3β signaling pathway in a transgenic model of Alzheimer's disease are associated with reduced amyloid precursor protein phosphorylation. *Journal of Neuroscience*, *27*(8), 1981-1991.doi:10.1523/JNEUROSCI.4321-06.2007

Rowe, M. K., & Chuang, D. M. (2004). Lithium neuroprotection: molecular mechanisms and clinical implications. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, *6*(21), 1-18.doi: 10.1017/S1462399404008385

Rybakowski, J. K. (2018). Lithium in Alzheimer's disease: experimental, epidemiological and clinical findings. *Alzheimer's Disease. The 21st Century*

Challenge, eds J. Dorszewska and W. Kozubski (London: IntechOpen), 79-89. doi: 10.5772/intechopen.74239

Rybakowski, J. K., &Suwalska, A. (2010). Excellent lithium responders have normal cognitive functions and plasma BDNF levels. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *13*(5), 617-622.doi: 10.1017/S1461145710000404

Samamé, C., Martino, D.J., &Strejilevich, S. A.(2013) A quantitative review of neurocognition in euthymic late-life bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, *15*(6):633-44. doi: 10.1111/bdi.12077

Sarkar, S., &Rubinsztein, D. C. (2006). Inositol and IP3 levels regulate autophagy—biology and therapeutic speculations. *Autophagy*, *2*(2), 132-134.Retrieved from https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/auto.2387

da Silva, J., Goncalves-Pereira, M., Xavier, M., &Mukaetova-Ladinska, E. B. (2013). Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *The British Journal of Psychiatry*, *202*(3), 177-186.doi: 10.1192/bjp.bp.111.101931

Scaini, G., Valvassori, S. S., Diaz, A. P., Lima, C. N., Benevenuto, D., Fries, G. R., & Quevedo, J. (2020). Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components, signaling pathways, biochemical changes, and neuroimaging findings. *Brazilian Journal of Psychiatry*, (AHEAD), 00(00),doi: 10.1590/1516-4446-2019-0732.

Scheggia, D., & Papaleo, F. (2016). An operant intra-/extra-dimensional set-shift task for mice. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, (107), e53503.doi:10.3791/53503

Scheltens, Blennow, Breteler, Strooper, Frisoni, Salloway& Van der Flier (2016) . Alzheimer's disease. *THE LANCET*, *388* (10043), 505-517. Retrieved from https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01124-1

Senturk, V., Goker, C., Bilgic, A., Olmez, S., Tugcu, H., Oncu ,B., Atbasoglu, E.C. (2007). Impaired verbal memory and other wisespared cognition in remitted bipolar patients on monotherapy with lithium or valproate. *Bipolar Disorders*, *9*(11),136–144.doi: 10.1111/j.1399-5618.2007.00481.x

Serrano-Pozo, A., Frosch, M. P., Masliah, E., & Hyman, B. T. (2011). Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, *1*(1), a006189. doi: 10.1101/cshperspect.a006189

Shehata, G. A., Bateh, A. E. A. M., Hamed, S. A., Rageh, T. A., & Elsorogy, Y. B. (2009). Neuropsychological effects of antiepileptic drugs (carbamazepine versus valproate) in adult males with epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *5*, 527-533. doi:10.2147/ndt.s5903

Simon, N. M., Smoller, J. W., McNamara, K. L., Maser, R. S., Zalta, A. K., Pollack, M. H., ... & Wong, K. K. (2006). Telomere shortening and mood disorders: preliminary support for a chronic stress model of accelerated aging. *Biological psychiatry*, *60*(5), 432-435.doi: 10.1016/j.biopsych.2006.02.004

Sinacola, R.S. & Peters-Strickland, T. (2012). Basic psychopharmacology for counselors and psychotherapists (2rd ed.). Boston, MA: Pearson

Souder, D. C., & Anderson, R. M. (2019). An expanding GSK3 network: implications for aging research. *GeroScience*, 41, 369–382. doi: 10.1007/s11357-019-00085-z

Strakowski, S., DelBello, M., & Adler, C. (2005). The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Molecular Psychiatry*, *1*(1), 105–116.doi:10.1038/sj.mp.4001585

Su, Y., Ryder, J., Li, B., Wu, X., Fox, N., Solenberg, P., ... & Ni, B. (2004). Lithium, a common drug for bipolar disorder treatment, regulates amyloid-β precursor protein processing. *Biochemistry*, *43*(22), 6899-6908. doi: 10.1021/bi035627j

Szmulewicz, A. G., Samamé, C., Martino, D. J., &Strejilevich, S. A. (2015). An updated review on the neuropsychological profile of subjects with bipolar disorder. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, *42*(5), 139-146.doi: 10.1590/0101-60830000000064

Takahashi, T., Malhi, G.S., Wood, S.J., Yucel, M., Walterfang, M., Kawasaki, Y., Suzuki, M., &Pantelis, C.(2010). Gray matter reduction of the superior temporal gyrus in patients with established bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders,123* (1-3), 276–282 doi: 10.1016/j.jad.2009.08.022

Tondo, L., Alda, M., Bauer, M., Bergink, V., Grof, P., Hajek, T., ... & Nielsen, R. E. (2019). Clinical use of lithium salts: guide for users and prescribers. *International Journal of Bipolar Disorders*, *7*(1), 16.doi: 10.1186/s40345-019-0151-2

Tournikioti, K., Ferentinos, P., Michopoulos, I., Alevizaki, M., Soldatos, C. R., Dikeos, D., & Douzenis, A. (2017). Clinical and treatment-related predictors of cognition in bipolar disorder: focus on visual paired associative learning. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *267*(7), 661-669.Retrieved from https://link.springer.com/article/10.1007/s00406-016-0743-0

Τσάλτα, Ε. & Κόντης, Δ. (2009). Επανεξέταση της δράσης του λιθίου επί των γνωστικών λειτουργιών: δράση του λιθίου στο νευροψυχιατρικά επιβαρυμένο ΚΝΣ.*ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ, 20* (2), 132-144. Ανακτήθηκε από https://www.psychiatriki-

journal.gr/index.php?option=com_content&view=article&id=230&Itemid=741&lang=el

Tsaltas, E., Kontis, D., Boulougouris, V., & Papadimitriou, G. N. (2009). Lithium and cognitive enhancement: leave it or take it?.*Psychopharmacology*, *202*(1-3), 457-476.doi: 10.1007/s00213-008-1311-8.doi:10.1016/j.bbr.2006.11.003

Tsaltas, E., Kontis, D., Boulougouris, V., Papakosta, V. M., Giannou, H., Poulopoulou, C., & Soldatos, C. (2007). Enhancing effects of chronic lithium on memory in the rat. *Behavioural brain research*, *177*(1), 51-60.

Young, A. H. (2011). More good news about the magic ion: lithium may prevent dementia. *The British Journal of Psychiatry*,, *198*(5), 336-337.doi: 10.1192/bjp.bp.110.082875

Yousef, M., Kavraal, A., Art, A. S., & Süer, C. (2019). Effects of chronic and acute lithium treatment on the long-term potentiation and spatial memory in adult rats. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, *17*(2), 233–243. https://doi.org/10.9758/cpn.2019.17.2.233

Yu, S. H., Cho, D. C., Kim, K. T., Nam, K. H., Cho, H. J., & Sung, J. K. (2012). The neuroprotective effect of treatment of valproic Acid in acute spinal cord injury. *Journal of Korean Neurosurgical Society*, *51*(4), 191-198. http://dx.doi.org/10.3340/jkns.2012.51.4.191

Yuan, P. X., Huang, L. D., Jiang, Y. M., Gutkind, J. S., Manji, H. K., & Chen, G. (2001). The mood stabilizer valproic acid activates mitogen-activated protein kinases and promotes neurite growth. *Journal of Biological Chemistry*, *276*(34), 31674-31683.doi: 10.1074/jbc.M104309200

Yucel, K., Taylor, V. H., McKinnon, M. C., MacDonald, K., Alda, M., Young, L. T., & MacQueen, G. M. (2008). Bilateral hippocampal volume increase in patients

with bipolar disorder and short-term lithium treatment. *Neuropsychopharmacology*, *33*(2), 361-367.doi:10.1038 / sj.npp.1301405

Van der Schot, A.C., Vonk, R., Brans, R.G., van Haren, N.E., Koolschijn, P.C., Schnack,... Kahn, R. S. (2009) Influence of genes and environment on brain volumes in twin pairs concordant and discordant for bipolar disorder. *Archives of General Psychiatry*, *66* (2),142–151. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2008.541

Weller, J., &Budson, A. (2018). Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000Research*, *7*.doi: 10.12688/f1000research.14506.1

Wijeratne, C. Sachdev, S., Wen, W., Piguet, O., Lipnicki, D.M., Malhi, G.S.,…Sachdev, P.S. (2013). Hippocampal and amygdala volumes in an older bipolar disorder sample. *International Psychogeriatrics*, *25* (1), 54–60. doi: 10.1017/S1041610212001469

Wilson, E. N., Do Carmo, S., Iulita, M. F., Hall, H., Ducatenzeiler, A., Marks, A. R., ... & Cuello, A. C. (2017). BACE1 inhibition by microdose lithium formulation NP03 rescues memory loss and early stage amyloid neuropathology. *Translational Psychiatry*, *7*(8), 1190-1190.doi: 10.1038/tp.2017.169

Wingo, A. P., Harvey, P. D., &Baldessarini, R. J. (2009). Neurocognitive impairment in bipolar disorder patients: functional implications. *Bipolar Disorders*, *11*(2), 113-125.doi: 10.1111/j.1399-5618.2009.00665.x

Won, E., & Kim, Y. K. (2017). An oldie but goodie: lithium in the treatment of bipolar disorder through neuroprotective and neurotrophic mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, *18*(12), 2679. doi:10.3390/ijms18122679

Wu, K.Y., Chang, C.M., &Liang, H.Y. (2013). Increased risk of developing dementia in patients with bipolar disorder: a nested matched case-control study. *Bipolar Disorder,15(*7),787–94. doi:10.1111/bdi.12116.

Wu, P., Hong, S., Zhong, M., Guo, Y., Chen, H., & Jiang, L. (2016). Effect of sodium valproate on cognitive function and hippocampus of rats after convulsive status epilepticus. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research, 22*, 5197-5205.doi: 10.12659/MSM.898859

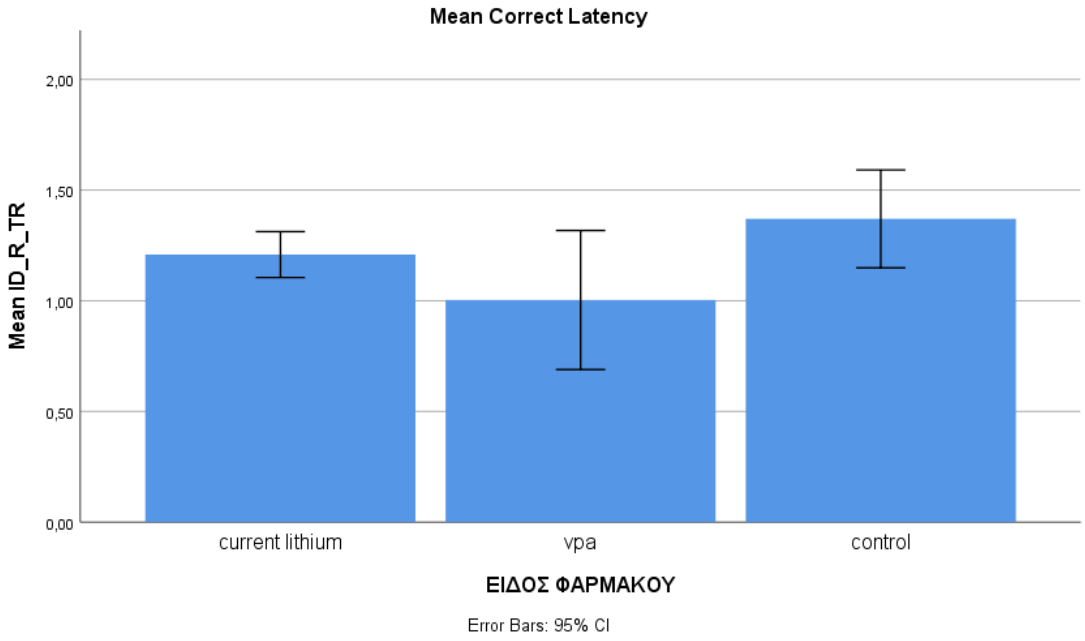
Wyss-Coray T. (2016). Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. *Nature,* 539, 180-186.doi: 10.1038/nature20411

Xo, N., Huggon, B., & Saunders, K. E. A. (2019). Cognitive Impairment in patients with bipolar disorder: impact of pharmacological treatment. *CNS Drugs, 34*(1), 29-46. doi: 10.1007/s40263-019-00688-2.

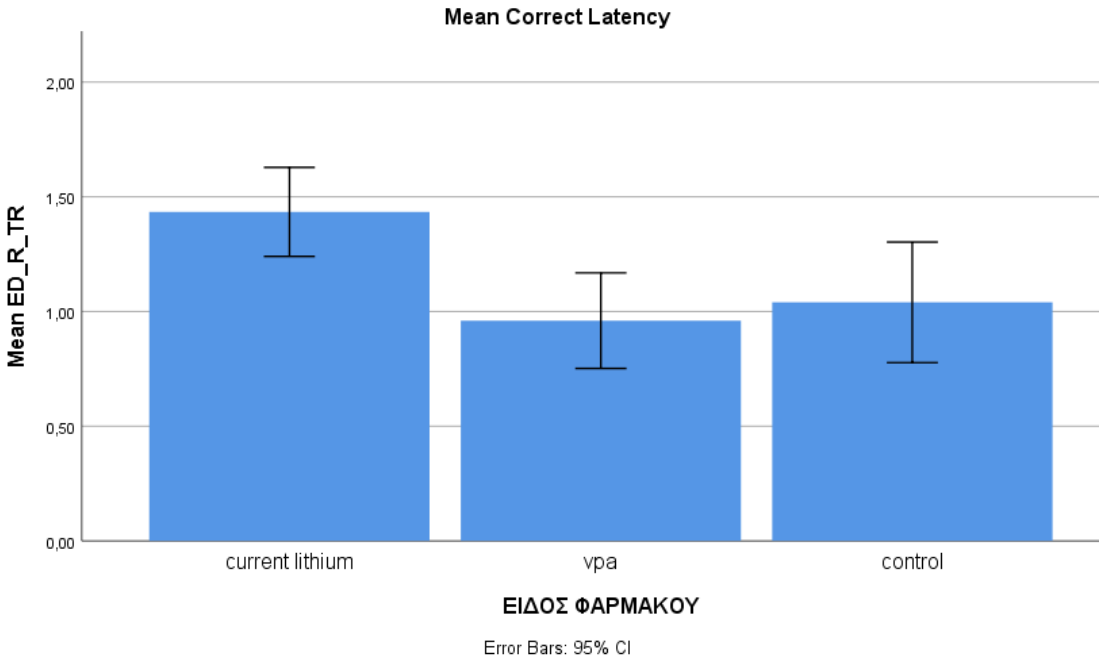
Zhang, X., Heng, X., Li, T., Li, L., Yang, D., Zhang, X.,…Le, W. (2011) Long-term treatment with lithium alleviates memory deficits and reduces amyloid-β production in an aged Alzheimer's disease transgenic mouse model. *Journal of Alzheimer's Disease, 24 (*4), 739−749.doi: 10.3233/JAD-2011-101875

Zhang, X. Z., Li, X. J., & Zhang, H. Y. (2010). Valproic acid as a promising agent to combat Alzheimer's disease. *Brain Research Bulletin, 81*(1), 3-6.doi: 10.1016/j.brainresbull.2009.09.003

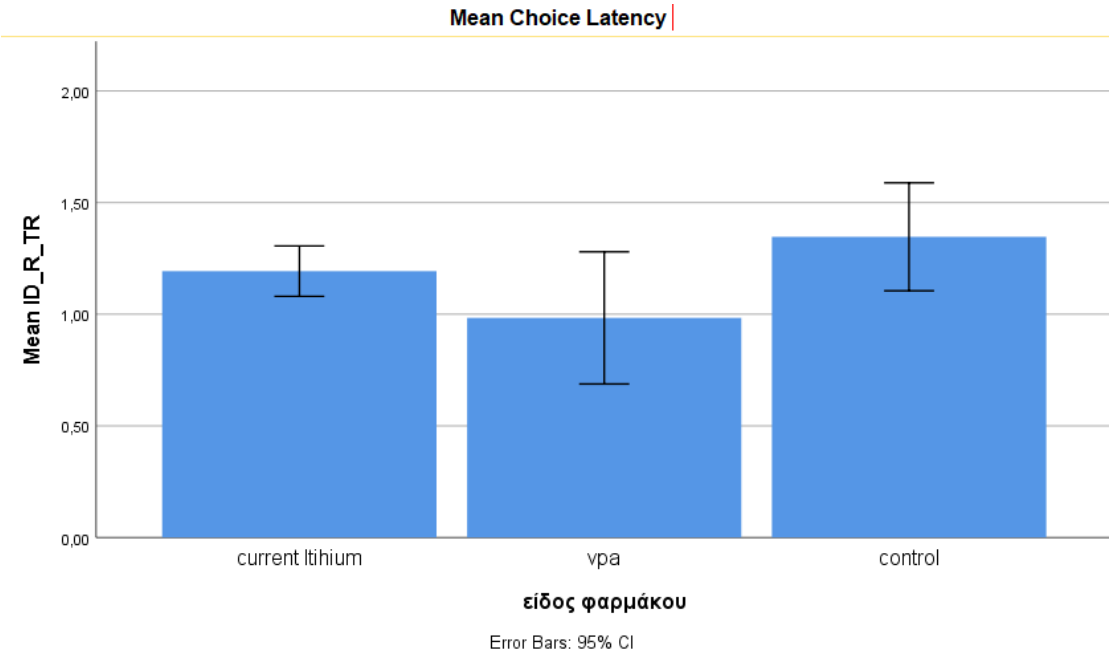
ΓΡΑΦΗΜΑΤΑ



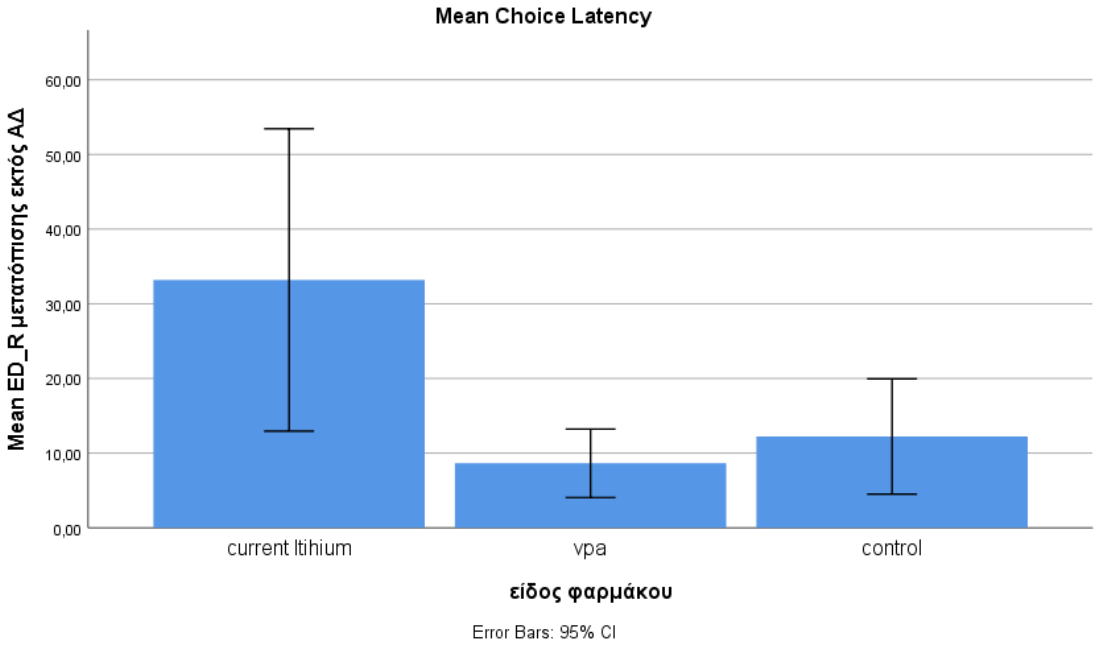
Γράφημα 1. Το γράφημα δείχνει τον μέσο λανθάνοντα χρόνο αντίδρασης που χρειάστηκαν οι επίμυες και των τριών ομάδων στο στάδιο Α-ΜΕΝΔ



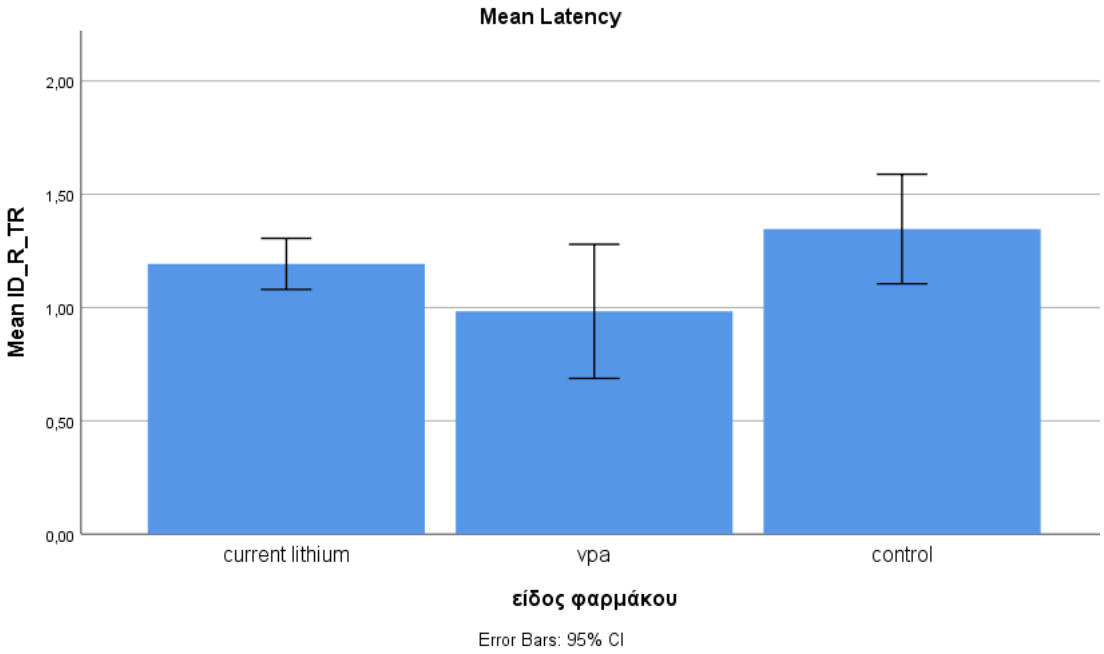
Γράφημα 2. Το γράφημα δείχνει τον μέσο λανθάνοντα χρόνο αντίδρασης που χρειάστηκαν οι επίμυες και των τριών ομάδων στο στάδιο Α-ΜΕΚΔ



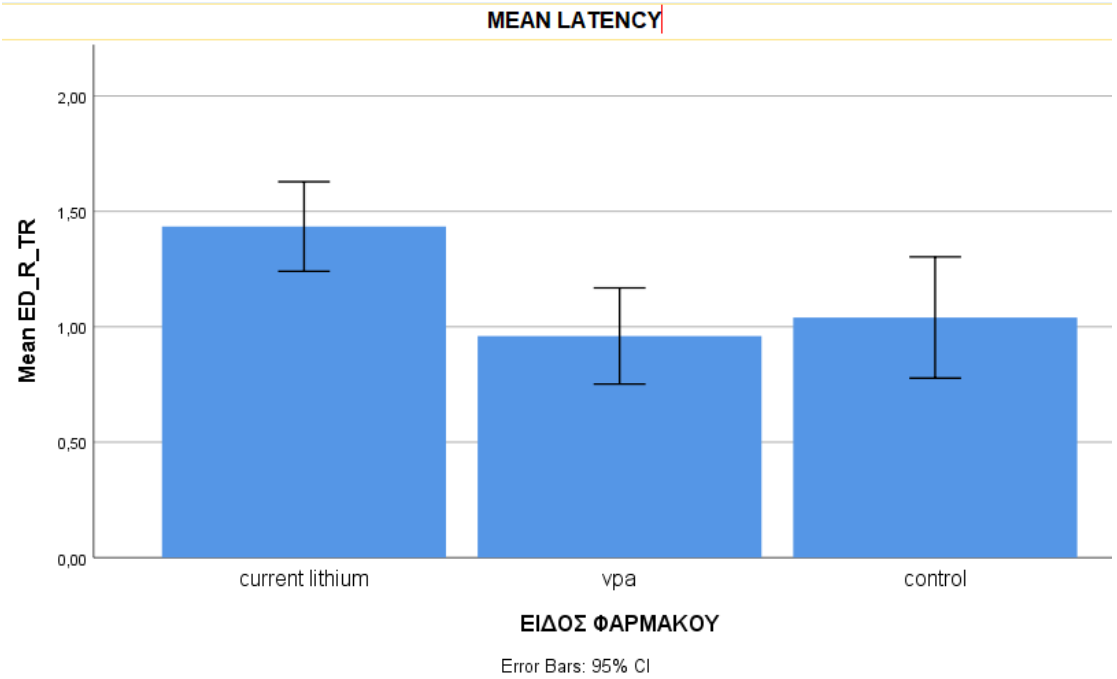
Γράφημα 3. Το γράφημα απεικονίζει το μέσο χρόνο που έκαναν οι επίμυες των τριών ομάδων για να κάνουν σωστές και λανθασμένες επιλογές στο στάδιο Α-ΜΕΝΔ



Γράφημα 4. Το γράφημα απεικονίζει το μέσο χρόνο που έκαναν οι επίμυες των τριών ομάδων για να κάνουν σωστές και λανθασμένες επιλογές στο στάδιο Α-ΜΕΚΔ



Γράφημα 5. Το γράφημα απεικονίζει το μέσο χρόνο συμπεριλαμβανομένου του χρόνου για λανθασμένη επιλογή και τον χρόνου για υπέρβαση των 600΄΄ που έκαναν οι επίμυες των τριών ομάδων στο στάδιο Α-ΜΕΝΔ



Γράφημα 6. Το γράφημα απεικονίζει το μέσο χρόνο συμπεριλαμβανομένου του χρόνου για λανθασμένη επιλογή και τον χρόνου για υπέρβαση των 600΄΄ που έκαναν οι επίμυες των τριών ομάδων στο στάδιο Α-ΜΕΚΔ