



Ελληνική
Ψυχιατρική Εταιρεία
Κλάδος Κλινικής
Ψυχοφαρμακολογίας



9^ο Ψυχοφαρμακολογικό
Συνέδριο
της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας

2-4 Δεκεμβρίου 2022

Ξενοδοχείο Stratos Vassilikos **ΑΘΗΝΑ**

Η επίδραση του Λιθίου στις νοητικές λειτουργίες ασθενών με Διπολική Διαταραχή

Διακάκη Κ¹ , Φουντουλάκης Κ² , Τσαπάκη ΕΜ^{2,3}

1. Ψυχιατρική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη
2. Γ' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική ΑΠΘ, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη
3. Κλινική Ψυχικής Υγείας «Άγιος Χαράλαμπος», Ηράκλειο, Κρήτη

Εισαγωγή

Διπολική Διαταραχή (ΔΔ)

- Χρόνια υποτροπιάζουσα συναισθηματική διαταραχή Δια βίου επιπολασμός (Hasin & Grant, 2015):

ΔΔI → 3.3%

ΔΔII → 1.4%

- Ηλικία έναρξη: 20-25 έτη
- Συχνότητα μεταξύ ♀/♂ (Nivoli et al, 2011):

ΔΔI → 1:1

ΔΔII → ♀ > ♂

- 4^η ψυχική δρχ ως προς την επιβάρυνση της δημόσιας υγείας (Vigo et al, 2016)
- Λειτουργική και νοητική έκπτωση

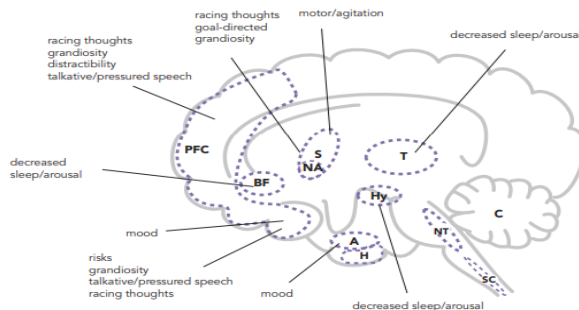
Το λίθιο στη ΔΔ

- “gold standard” στη θεραπεία στη ΔΔ
- Αμφίβολη επίδραση ως προς τις νοητικές λειτουργίες (Volkman et al, 2020)
- Αρνητική επίδραση σε συγκεκριμένες νοητικές λειτουργίες (λεκτική και άμεση μνήμη) (Wingo et al, 2009)
- Νευροπροσταυτικός ρόλος ως προς την ανάπτυξη άνοιας σε ΔΔ ασθενείς αλλά και στο γενικό πληθυσμό** (Velosa et al, 2020, Kessing et al, 2017)

STAHL'S ESSENTIAL PSYCHOPHARMACOLOGY

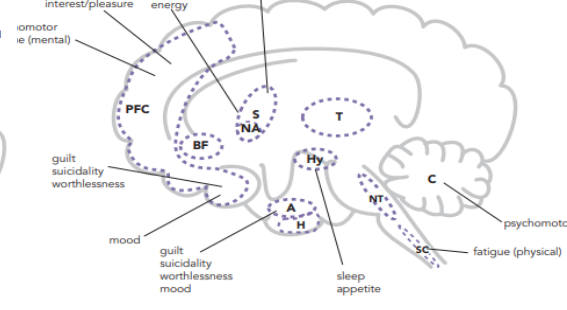
Μανιά ↑

Match Each Diagnostic Symptom for a Manic Episode to Hypothetically Malfunctioning Brain Circuits



Episode to Hypothetically Malfunctioning Brain Circuits

Κατάθλιψη ↓



Νοητικές Λειτουργίες στη ΔΔ

- Έκπτωση νοητικών λειτουργιών → λειτουργική έκπτωση (Martinez-Aran et al, 2015)
- Εμφανίζονται στη διάρκεια των επεισοδίων ΑΛΛΑ εμμένουν και στις περιόδους νορμοθυμίας (Mora et al, 2013)
- ↑ κίνδυνος για εμφάνιση άνοιας (Velosa et al, 2020)
- Προεξάρχοντα ελλείμματα (Montejo et al, 2022):
 - Λεκτική μνήμη
 - Βραχύχρονη μνήμη
 - Αναγνώριση
 - Εκτελεστικές λειτουργίες (μνήμη εργασίας, ευελιξία, προσοχή και αναστολή)

Σκοπός Μελέτης

Εκτίμηση της νοητικής κατάστασης ασθενών με ΔΔ υπό αγωγή με Λίθιο
→

- Μελέτη παρατήρησης Ασθενείς με ΔΔ σε νορμοθυμία
- Ηλικίας 55-70 ετών
- Χωρίς ιστορικό άνοιας
- Σε ΦΑ με Λίθιο ή χωρίς Λίθιο
- Αναλυτικό ιστορικό
- Σύγκριση της επίδοσης ασθενών με λίθιο και χωρίς λίθιο σε στοχευμένες δοκιμασίες

Υλικά/Μέθοδος

- Έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας του ΑΠΘ
- Εξωτερικοί ασθενείς της Κλινικής Ψυχικής Υγείας “Άγιος Χαράλαμπος”
- Νορμοθυμικοί, χωρίς γνωστή διάγνωση άνοιας
- Προφορική και έντυπη ενημέρωση & γραπτή συγκατάθεση
- Νευροψυχολογικός έλεγχος & συνέντευξη

Υλικά/Μέθοδος

- “Ελληνική Κλίμακα για την Μνήμη” (Stories), “Δοκιμασία Ακουστικής Λεκτικής Μάθησης του Rey” (AVLT) “Δοκιμασία ανάκλησης αριθμών” (DPT)→ μνήμη εργασίας, βραχύχρονη μνήμη & λεκτική επεισοδιακή μνήμη
- «Δοκιμασίας Κατονομασίας της Βοστόνης» (BOSTON) → ικανότητα κατονομασία
- «Δοκιμασία Σημασιολογικής Λεκτικής Ευχέρειας» (COWAT) → λεκτική ευχέρεια
- «Δοκιμασία Ακολουθιών-Μέρος Α» (TMT-A) & «Δοκιμασία Συμβόλων και Ψηφίων» (SDMT)→ ταχύτητα οπτικής επεξεργασίας & ικανότητα διατήρησης προσοχής
- «Δοκιμασίας Ακολουθιών-Μέρος Β» (TMT-B) → εκτελεστικές λειτουργίες
- Λήψη αναλυτικού ιστορικού
- “Beck’s Depression Inventory” (καταθλιπτικά συμπτώματα) & “Young Mania Rating Scale” (μανιακά συμπτώματα)
- “Mini-Mental State Examination” (screening άνοιας)
- Υπολογισμός Z-score των επιδόσεων στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, προ της στατιστικής ανάλυσης

Υλικά/Μέθοδος

Στατιστική ανάλυση →

- IBM SPSS 26.00 σε επίπεδο σημαντικότητας $\alpha=0,05$
- Έλεγχος κανονικότητας (Shapiro-Wilk test, Kolmogorov-Smirnov test και binomial test)
- Έλεγχος διαφοροποίησης των επιπέδων μνήμης (MMSE) μεταξύ των δύο ομάδων (με λίθιο και χωρίς), μέσω του Independent Samples T-test → αντιστοίχιση δείγματος
- Υπολογισμός περιγραφικών στοιχείων για το σύνολο των μεταβλητών (μέση τιμή-M.T. και τυπική απόκλιση-T.A για τις ποσοτικές μεταβλητές και n , % για τις ποιοτικές μεταβλητές)
- Έλεγχος ποσοτικών μεταβλητών με Independent Samples T-test
- Έλεγχος ποιοτικών μεταβλητών με έλεγχος chi-square (χ^2)
- Πολυπαραγοντικό μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης (binary logistic regression) με εξαρτημένη μεταβλητή κριτηρίου την ομάδα θεραπείας (με ή χωρίς λίθιο) και μεταβλητές πρόβλεψης τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες
- Έλεγχος διαδοχικών μονοπαραγοντικών μοντέλων & έλεγχος συγχυτικών παραγόντων

Αποτελέσματα

Πίνακας 1: Δημογραφικό προφίλ των συμμετεχόντων και έλεγχος διαφοροποιήσεων μεταξύ των ομάδων που λαμβάνουν ($n=14$) ή δε λαμβάνουν θεραπεία λιθίου ($n=16$).

Χαρακτηριστικά	Σύνολο δείγματος ($n=30$)	Ομάδα Λιθίου ($n=14$)	Ομάδα χωρίς Λίθιο ($n=16$)	Pvalue
	M.T. (T.A.) ή * n (%)			
Φύλο*				0,282
Άντρες	14 (46,7)	8 (57,1)	6 (37,5)	
Γυναίκες	16 (53,3)	6 (42,9)	10 (62,5)	
Ηλικία	59,5 (5,4)	58,5 (5,1)	60,4 (5,6)	0,367
Έτη εκπαίδευσης	13,4 (3,4)	13,4 (4,3)	13,3 (2,6)	0,929
Οικογενειακή κατάσταση*				0,261
Παντρεμένοι	16 (53,3)	9 (64,3)	7 (43,8)	
Ελεύθεροι/χωρισμένοι	14 (46,7)	5 (35,7)	9 (56,3)	
Επαγγελματική κατάσταση*				0,07
Εργαζόμενοι	14 (46,7)	9 (64,3)	5 (31,3)	
Άνεργοι	16 (53,3)	5 (35,7)	11 (68,8)	

*Στον έλεγχο μεταξύ ποιοτικών ως προς ποσοτικές μεταβλητές υπολογίσθηκαν οι συχνότητες και τα ποσοστά (n , %) και εφαρμόστηκε έλεγχος χ^2 .

Πίνακας 2: Κλινικό προφίλ συμμετεχόντων και έλεγχος διαφοροποιήσεων μεταξύ των ομάδων που λαμβάνουν ($n=14$) ή δε λαμβάνουν θεραπεία λιθίου ($n=16$).

Χαρακτηριστικά	Σύνολο δείγματος ($n=30$)	Ομάδα Λιθίου ($n=14$)	Ομάδα χωρίς Λίθιο ($n=16$)	Pvalue
	M.T. (T.A.) ή * n (%)			
BMI	28,6 (6,8)	28,8 (6,6)	28,3 (7,3)	0,845
Καπνιστικές συνήθειες*				1.00
Καπνιστές	15 (50)	7 (50)	8 (50)	
Μη καπνιστές	15 (50)	7 (50)	8 (50)	
Έτη νοσηρότητας	26 (8)	26,1 (6,2)	25,9 (9,5)	0,964
Συνοσπρότητες	0,3 (0,5)	0,4 (0,5)	0,3 (0,5)	0,804
Benzodiazepines*				0,855
Χρήση	6 (20)	3 (21,4)	3 (18,8)	
Μη χρήση	24 (80)	11 (78,6)	13 (81,3)	
Αντιψυχωσικά*				0,277
Χρήση	29 (96,7)	13 (92,9)	16 (100)	
Μη χρήση	1 (3,3)	1 (7,1)	-	
Καταθλιπτικά φάρμακα*				0,510
Χρήση	19 (63,3)	8 (57,1)	11 (68,8)	
Μη χρήση	11 (36,7)	6 (42,9)	5 (31,3)	
Other stabilizers*				0,024
Χρήση	13 (43,3)	3 (21,4)	10 (62,5)	
Μη χρήση	17 (56,7)	11 (78,6)	6 (37,5)	

Αποτελέσματα

Δοκιμασία	Συνολικό Δείγμα (N=30)	Ομάδα Λιθίου (N=14)	Ομάδα χωρίς Λίθιο (N=16)	p-value
DigitsForward	0,6 (1,1)	1,4 (0,9)	-0,01 (0,9)	<0,001
DigitsBackward	-0,04 (1,1)	0,5 (1,0)	-0,5 (0,9)	0,009
Stories total	-0,6 (0,9)	-0,01 (0,8)	-1,04 (0,6)	<0,001
Stories delay	-0,4 (1,0)	0,3 (0,8)	-1,04 (0,8)	<0,001
Stories retention	0,05 (1,0)	0,7 (0,7)	-0,48 (0,9)	0,001
Stories recognition	-0,2 (1,1)	0,5 (0,5)	-0,8 (1,1)	<0,001
AVLT	-0,5 (1,1)	-0,04 (0,9)	-0,84 (1,2)	0,04
SDMT	-0,4 (1,3)	0,64 (0,8)	-1,32 (0,8)	<0,001
BOSTON	0,3 (0,7)	0,6 (0,7)	0,04 (0,6)	0,02
TMTA	0,5 (0,9)	1,1 (0,6)	0,09 (0,9)	0,02
TMTB	0,8 (0,7)	1,2 (0,4)	0,4 (0,6)	0,001
COWAT	-0,4 (0,9)	0,1 (0,5)	-0,9 (1,04)	0,002

Πίνακας 3. Σύγκριση επιδόσεων των δυο ομάδων στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες

Παράμετροι	Adjusted Odds Ratio (aOR)*	95%CI	Pvalue
Μοντέλο 1 (R²=0,81)			
<i>DigitsForward</i>	5,07	1,651-15,582	0,005
<i>DigitsBackward</i>	3,06	1,187-7,864	0,021
Μοντέλο 2 (R²=0,72)			
<i>DigitsForward</i>	5,06	1,927-12,129	<0,001
Stories total	15,57	1,902-127,578	0,01
Μοντέλο 3 (R²=0,62)			
<i>Storiesdelaytotal</i>	13,54	2,260-81,138	0,004
<i>storiesretentiontotal</i>	4,66	1,488-14,608	0,008
<i>Storiesrecognition</i>	9,87	1,890-51,556	0,007
Μοντέλο 4 (R²=0,78)			
<i>SDMT</i>	18,69	2,446-142,853	0,005
<i>BOSTON</i>	4,01	1,045-15,425	0,04
Μοντέλο 5 (R²=0,73)			
<i>TrailA</i>	14,55	1,664-127,331	0,01
<i>TRAILB</i>	19,62	2,092-181,274	0,008
<i>COWAT</i>	4,79	1,428-17,021	0,02

* Μοντέλα με εξομοίωση ως προς την ηλικία, το φύλο και τα έτη νόσησης.

Πίνακας 4. Πολυπαραγοντικά μοντέλα παλινδρόμησης για την ανάδειξη των παραμέτρων της νοητικής λειτουργίας που σχετίζονται με τη θεραπεία λιθίου.

Συμπεράσματα

- Τα αποτελέσματα της μελέτης μας είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες που υποστηρίζουν καλύτερη επίδοση ασθενών με ΔΔ υπό αγωγή με Λίθιο (Burdick et al, 2020, Velosa et al, 2020)
- Οι νοητικές λειτουργίες που φαίνεται να έχουν υψηλή στατιστικά σημαντική διαφορά (με υπεροχή της Ομάδας Λιθίου) είναι η λεκτική μνήμη, η άμεση μνήμη, η αναγνώριση, η οπτικοχωρική αντίληψη και η προσοχή
- Ανάγκη διεξαγωγής ανάλογων μελετών σε μεγαλύτερο δείγμα πληθυσμού
- Συνδυασμός νευροψυχολογικών δοκιμασιών με νευροαπεικόνιση και πιθανά με έλεγχων συγκεκριμένων μοριακών στόχων