



ΙΟΝΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΞΕΝΩΝ ΓΛΩΣΣΩΝ, ΜΕΤΑΦΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΕΡΜΗΝΕΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΕ ΘΕΜΑ:

Μετάφραση και Σχολιασμός Αποσπασμάτων του «*The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder*» (2018) των Paul J. Harrison, John R. Geddes και Elizabeth M. Tunbridge

ΤΗΣ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ:

ΣΤΕΡΓΙΟΥ ΔΗΜΗΤΡΑΣ

(Ξ2016035)

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΟΠΤΕΙΑΣ:

ΚΕΡΑΜΙΔΑΣ ΣΩΤΗΡΙΟΣ (Επίκουρος Καθηγητής)

ΠΑΡΙΑΝΟΥ ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ (Καθηγήτρια)

ΚΕΡΚΥΡΑ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2021

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΜΕ ΘΕΜΑ:

Μετάφραση και Σχολιασμός Αποσπασμάτων του «*The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder*» (2018) των Paul J. Harrison, John R. Geddes και Elizabeth M. Tunbridge

Περιεχόμενα

Πρόλογος	5
Μετάφρασμα	6
Πρωτότυπο κείμενο	26
Γλωσσάρι Όρων	41
Μεταφραστικός Σχολιασμός.....	63
Βιβλιογραφία.....	76

Πρόλογος

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε από τη Δήμητρα Στεργίου, φοιτήτρια του τμήματος Ξένων Γλωσσών, Μετάφρασης και Διερμηνείας του Ιονίου Πανεπιστημίου, κατά το ακαδημαϊκό έτος 2020-2021. Μέλη της Επιτροπής Εποπτείας συνετέλεσαν ο καθηγητής κ. Κεραμίδας Σωτήριος, ως πρώτος επιβλέπων και η καθηγήτρια κα. Παριανού Αναστασία, ως δεύτερη επιβλέπουσα. Θέμα της εργασίας αποτελεί η μετάφραση αποσπάσματος από το διαδικτυακό κείμενο με τίτλο «*The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder*» των συγγραφέων Paul J. Harrison, John R. Geddes και Elizabeth M. Tunbridge. Το παρόν κείμενο προς μετάφραση παρουσιάζει ιδιαίτερο μεταφραστικό ενδιαφέρον, καθώς πρόκειται για ένα επιστημονικό κείμενο, ιατρικού ενδιαφέροντος, το οποίο βρίθει εξειδικευμένης ιατρικής ορολογίας. Ειδικότερα, το παρόν κείμενο προς μετάφραση πραγματεύεται τη νευροβιολογία και τη συμπτωματολογία της διπολικής διαταραχής και πραγματοποιεί μια εκτενή αναφορά στη συμβολή των νέων τεχνολογικών επιτευγμάτων στο πεδίο της πρόγνωσης, τη διάγνωσης και τη διαχείρισης της διπολικής διαταραχής. Η μετάφραση και ο μεταφραστικός σχολιασμός έγιναν βάσει της λειτουργικής προσέγγισης στη μετάφραση της Christiane Nord. Παρακάτω, ακολουθούν το μεταφρασμένο κείμενο, το πρωτότυπο κείμενο, ο μεταφραστικός σχολιασμός, το γλωσσάρι των όρων και τέλος, η βιβλιογραφία.

Λέξεις κλειδιά: μετάφραση, διπολική διαταραχή, νευροβιολογία, διάυλος ασβεστίου

Μετάφρασμα

Η αναδυόμενη νευροβιολογία της διπολικής διαταραχής

Paul J. Harrison, John R. Geddes and Elizabeth M. Tunbridge

Διπολική διαταραχή και η νέα ψυχιατρική

Η ψυχιατρική εξακολουθεί να στηρίζεται σε μεγάλο βαθμό στις διαγνωστικές κατηγορίες του 19^{ου} αιώνα. Αυτές βασίζονται περισσότερο σε ομάδες συμπτωμάτων παρά σε βιολογικούς δείκτες ενώ για τη θεραπεία τους χρησιμοποιούνται φάρμακα, τα οποία ανακαλύφθηκαν συγκυριακά αρκετές δεκαετίες παλαιότερα. Η διπολική διαταραχή (ΔΔ) αποτελεί ένα αντιπροσωπευτικό παράδειγμα αυτής της απογοητευτικής κατάστασης. Παρότι η ονομασία της έχει αλλάξει [παλαιότερα ήταν γνωστή ως **μανιακή κατάθλιψη**], τα κύρια χαρακτηριστικά και ο τρόπος αξιολόγησης και θεραπείας της (Πλαίσιο 1) έχουν αλλάξει ελάχιστα. Μια σημαντική αιτία πίσω από αυτήν την αδράνεια αποτελεί η απουσία ουσιαστικής έλξης για τα αίτια και την υποκείμενη βιολογία της, πέρα από την καθιερωμένη υψηλή κληρονομησιμότητα της [1]. Παρότι υπάρχουν στοιχεία περί αλλοιωμένης δομικής και λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου 2, 3, 4, καθώς και περί αλλαγών στους δείκτες του οξειδωτικού στρες [5], της μιτοχονδριακής λειτουργίας [6], της φλεγμονής [7], των κινάδων ρυθμών [8] και της ντοπαμίνης [9], η ενοποίηση αυτών των ποικίλων ευρημάτων παραμένει δύσκολη υπόθεση, όπως και η διάκριση μεταξύ των αιτιολογικών αλλαγών και εκείνων που είναι δευτερεύουσας σημασίας για τη διαταραχή και τη θεραπεία της.

Πλαίσιο 1

Διπολική διαταραχή: Ένας κλινικός οδηγός

Η κλασική εικόνα της ΔΔ είναι σαν μια τροποποιημένη ημιτονοειδή κυματομορφή, με τη διάθεση να κυμαίνεται μεταξύ επεισοδίων έξαρσης της διάθεσης (μανία) και κατάθλιψης, εναλλασσόμενα με περιόδους ευθυμίας. Ο αριθμός και η διάρκεια των επεισοδίων σε κάθε φάση της διάθεσης διαφέρουν αισθητά μεταξύ των ατόμων. Ωστόσο, για τους περισσότερους ασθενείς, τα καταθλιπτικά επεισόδια είναι πιο παρατεταμένα και ευθύνονται σε μεγάλο βαθμό για τη νοσηρότητα της διαταραχής.

Τα καταθλιπτικά επεισόδια στη ΔΔ είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοια ως προς τη φύση και τη σοβαρότητά τους με εκείνα της «κλασικής» κατάθλιψης. Ένα μανιακό επεισόδιο περιλαμβάνει όχι μόνο σημαντική έξαρση της διάθεσης, αλλά και σχετικές αλλαγές στη συμπεριφορά, όπως μειωμένη ανάγκη για ύπνο, αυξημένη ενεργητικότητα, μεγαλοπρεπείς σκέψεις και πεποιθήσεις, ακατάπαυστη ομιλία, αυξημένη λίμπιντο και απερίσκεπτη συμπεριφορά (π.χ. άκριτες αγορές). Σε σοβαρά επεισόδια δύναται επίσης να εκδηλωθούν και ψυχωτικά συμπτώματα (παραισθήσεις και ψευδαισθήσεις). Για παράδειγμα, το άτομο μπορεί να πιστεύει ή να ακούει φωνές να του λένε πως έχει υπερδυνάμεις (και μπορεί εν συνεχεία να πράξει ανάλογα). Η «υπομανία» αποτελεί μια πιο ήπια και λιγότερο παρατεταμένη μορφή μανίας. Τα ακριβή κριτήρια εξαρτώνται από το εκάστοτε σύστημα ταξινόμησης (**ICD-10** ή **DSM-5**) που χρησιμοποιείται. Το τελευταίο σύστημα πραγματοποιεί τη διάκριση της ΔΔ σε διπολική διαταραχή τύπου I και διπολική διαταραχή τύπου II. Παρότι δεν αποτελεί μέρος των διαγνωστικών κριτηρίων, μια αξιοσημείωτη πτυχή της ΔΔ συνιστά η γνωστική έκπτωση, η οποία είναι παρούσα στο πρώτο επεισόδιο και παραμένει κατά τη διάρκεια της ευθυμίας. Οι τομείς που επηρεάζονται περισσότερο

είναι η προσοχή, η ταχύτητα της γνωστικής επεξεργασίας, η λεκτική μάθηση και η ευφράδεια. Τουλάχιστον οι μισοί εκ των ασθενών με ΔΔ πάσχουν επίσης από μια αγγώδη διαταραχή ή διαταραχή χρήσης ουσιών. Οι ασθενείς, τυπικά, διαγιγνώσκονται περίπου στην ηλικία των 20 ετών, εφόσον έχουν εκδηλωθεί πρόδρομα συμπτώματα, ενώ η ουσιαστική έναρξη πραγματοποιείται συχνά στην εφηβεία. Ο ισόβιος επιπολασμός της ΔΔ είναι περίπου 1% και αν χρησιμοποιηθεί ο ευρύτερος ορισμός του **φάσματος της διπολικής διαταραχής** αγγίζει το 4%. Οι μείζονες παράγοντες κινδύνου είναι γενετικοί (πρβλ. κυρίως κείμενο), ωστόσο, ρόλο διαδραματίζουν και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των αντιξοοτήτων της παιδικής ηλικίας. Από τους ασθενείς με ΔΔ, το 10% αυτοκτονεί, γεγονός το οποίο σε συνδυασμό με την αυξημένη θνησιμότητα από φυσικά αίτια, μειώνει το μέσο προσδόκιμο ζωής κατά περίπου 15 έτη.

Η βάση της θεραπείας της ΔΔ είναι φαρμακολογική, με άλατα λιθίου ή βαλπροϊκό νάτριο, το αντιεπιληπτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται για προφύλαξη. Για την αντιμετώπιση των επεισοδίων της διάθεσης χορηγούνται αντιψυχωσικά, αντικαταθλιπτικά και αντιεπιληπτικά φάρμακα. Σημαντικό υποστηρικτικό ρόλο παρέχουν επίσης η ψυχοεκπαίδευση και οι ψυχολογικές θεραπείες. Όλες οι σύγχρονες θεραπείες είναι περιορισμένης αποτελεσματικότητας, ενώ τα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η γονιδιωματική της διπολικής διαταραχής

Ένα παιδί με έναν προσβεβλημένο γονέα διατρέχει περίπου δεκαπλάσιο κίνδυνο να αναπτύξει τη ΔΔ και οι μελέτες διδύμων εκτιμούν κληρονομησιμότητα της τάξης του 0.7-0.8 [1]. Δεν υπάρχουν αποδείξεις περί μενδελικής κληρονομικότητας ή περί γονιδίων μείζονος επίδρασης. Αντιθέτως, όπως και για τις περισσότερες ψυχιατρικές διαταραχές, υπάρχουν πολλαπλοί γενετικοί τύποι

ευπάθειας, ο καθένας με μικρή επίδραση, τους οποίους οι μελέτες ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης (genome-wide association studies, GWAS) έχουν μόλις αρχίσει να ταυτοποιούν. Μερικές GWAS και μετα-αναλύσεις τους πραγματοποιούνται από το 2007. Τα μεγέθη των συνδυασμένων δειγμάτων παραμένουν μικρά, σύμφωνα με τα πρότυπα των GWAS, ενώ αναμένεται να ταυτοποιηθούν περισσότεροι γενετικοί τόποι. Πράγματι, η επερχόμενη ανάλυση της Κοινοπραξίας Ψυχιατρικής Γονιδιωματικής, που περιλαμβάνει πάνω από 20.000 ασθενείς με ΔΔ και 30.000 μάρτυρες, ταυτοποιεί 19 σημαντικούς γενετικούς τόπους, συμπεριλαμβανομένων 12 νέων. Τα αρχικά δεδομένα από την αλληλούχιση εξονιώματος και γονιδιώματος υποδεικνύουν ότι και οι σπάνιες βλαβερές παραλλαγές των γονιδίων διαδραματίζουν ρόλο για μερικούς ασθενείς με ΔΔ, όμως η ταυτότητα και η συνολική τους συμβολή στη διαταραχή παραμένει αδιευκρίνιστη 12, 13, 14. Η ΔΔ παρουσιάζει μικρή κλινικογενετική ετερογένεια σύμφωνα, για παράδειγμα, με τα κυρίαρχα συμπτώματα ή μεταξύ των υποτύπων της διπολικής διαταραχής, **τύπου I** και **τύπου II** [15]. Παρόλα αυτά, ελάχιστες είναι οι αποδείξεις για συγκεκριμένα γονίδια που προκαλούν τη ΔΔ. Οι συλλογικές αναλύσεις των GWAS υποδηλώνουν σημαντικές ομοιότητες μεταξύ των γενετικών τόπων κινδύνου για τη ΔΔ και της σχιζοφρένειας [16], όπως επίσης και μια σημαντική αλληλοεπικάλυψη με άλλες μείζονες ψυχιατρικές διαταραχές [17] και τους ενδιάμεσους φαινοτύπους τους, συμπεριλαμβανομένων των κirkάδιων χαρακτηριστικών 18, 19. Μια διαφορά μεταξύ σχιζοφρένειας και ΔΔ είναι ότι στην τελευταία η ποικιλομορφία του αριθμού αντιγράφων είναι πολύ λιγότερο γνωστή [20].

Παρότι η γονιδιωματική της ΔΔ βρίσκεται σε πρώιμα στάδια, έχουν ξεκινήσει προσπάθειες για την κατανόηση της βιολογικής βάσης των συσχετίσεων που έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα. Το ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί σε δύο γονίδια

(*CACNA1C* και *ANKK3*) εξαιτίας της ήδη υπάρχουσας γνώσης αναφορικά με τις λειτουργίες τους. Το *CACNA1C* αναλύεται λεπτομερώς παρακάτω. Το *ANKK3* κωδικοποιεί την αγκυρίνη G, η οποία συνδέει τα σεοελεγχόμενους διαύλους νατρίου του νευράξονα με τον κυτταροσκελετό και έχει ρόλο στους δονδρίτες και τη γλοία. Ένα άλλο γονίδιο κινδύνου, το *TRANK1*, περιέχει πολλαπλές περιοχές επανάληψης της αγκυρίνης, πράγμα που υποδηλώνει μερικές κοινές λειτουργίες. Με κεντρικό άξονα τα συγκεκριμένα γονίδια κινδύνου, έχουν πραγματοποιηθεί οι πρώτες προσπάθειες για την ταυτοποίηση των μονοπατιών που επηρεάζουν.

Χρησιμοποιώντας δεδομένα από τέσσερις GWAS, οι Nurnberger *et al.* [21] ανέφεραν έξι μονοπάτια τα οποία παρουσίαζαν επαναλαμβανόμενη συσχέτιση με τη ΔΔ, συμπεριλαμβανομένης της σηματοδότησης γλουταμινικού οξέος και ασβεστίου, των δεύτερων αγγελιοφόρων και των ορμονών. Συνολικά, αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την πιθανότητα ότι η ΔΔ αποτελεί, τουλάχιστον εν μέρει, μια ιοντική διαυλοπάθεια [22], στην οποία σημαντικό ρόλο έχει η αποκλίνουσα σηματοδότηση ασβεστίου [23].

Η σηματοδότηση ασβεστίου στη διπολική διαταραχή: Η σύνδεση της γενετικής, της παθοφυσιολογίας και της θεραπευτικής

Η διαταραχή του ασβεστίου εμπλέκεται εδώ και καιρό στη ΔΔ, σύμφωνα κυρίως με μελέτες *ex vivo* σε κύτταρα που πάρθηκαν από ασθενείς και μάρτυρες. Τα ευρήματα διαφέρουν, όμως σε γενικά πλαίσια υποδηλώνουν ότι οι μετρήσεις της ενδοκυττάριας σηματοδότησης ασβεστίου είναι υψηλότερες στη ΔΔ, ιδίως κατόπιν διέγερσης. Οι ανωμαλίες εμφανίζονται σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητες από την εκάστοτε κατάσταση της διάθεσης (δηλ. σχετίζονται περισσότερο με τα χαρακτηριστικά παρά με την κατάσταση της διάθεσης). Επιπλέον, εξασθενούν μέσω του λιθίου, το οποίο χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της διαταραχής (Πλαίσιο 1).

Παρά τη μεγάλη αβεβαιότητα, αυτά τα ευρήματα οδήγησαν στους ανταγωνιστές των τασεοελεγχόμενων διαύλων ασβεστίου (voltage-gated calcium channels, VGCC) τύπου L. Αυτοί οι ανταγωνιστές, που είχαν ήδη ενδείξεις για τη στηθάγχη και την υπέρταση, εκτιμώνται για τη θεραπεία της ΔΔ [25]. Έχουν επίσης ελεγχθεί [26] αντιεπιληπτικά φάρμακα, όπως η πρεγκαμπαλίνη, που δρα μέσω των υπομονάδων $\alpha_2\delta$ των VGCC (Πλαίσιο 2), ενώ η λαμοτριγίνη, ένα άλλο αντιεπιληπτικό φάρμακο το οποίο ενδεχομένως αποκλείει τους διαύλους ασβεστίου μεταξύ των διάφορων δράσεων του, αποτελεί μια αποτελεσματική θεραπεία για τη διπολική κατάθλιψη [28].

Πλαίσιο 2

Τα γονίδια των VGCC, οι ισομορφές τους και η σχέση τους στη διπολική διαταραχή

Η ταυτοποίηση συγκεκριμένων VGCC, οι οποίοι έχουν μεγαλύτερη συνάφεια με τη ΔΔ, αποτελεί μια σημαντική πρόκληση, καθώς τα γονίδιά τους παράγουν μια ευρεία ποικιλομορφία λειτουργικών διαύλων (που ονομάζονται δίαυλοι Ca_v) 96, 97. Οι VGCC αποτελούνται από πολλαπλές υπομονάδες, η καθεμία εκ των οποίων κωδικοποιείται από ένα γονίδιο που ανήκει σε μια υποοικογένεια ξεχωριστών γονιδίων. Οι ιδιότητες των δέκα ξεχωριστών υπομονάδων α_1 (που κωδικοποιούνται από την οικογένεια γονιδίων του *CACNA1*) εξαρτώνται από τις βοηθητικές υπομονάδες στις οποίες είναι υποκείμενο (Εικόνα I). Οι κύριες βοηθητικές υπομονάδες είναι οι υπομονάδες β (που κωδικοποιούνται από τα *CACNB1-4*) και οι $\alpha_2\delta$ (που κωδικοποιούνται από τα *CACNA2D1-4*), οι οποίες είναι απαραίτητες στις περισσότερες περιπτώσεις 98. Οι σύγχρονοι ανταγωνιστές των VGCC μπλοκάρουν

τους διαύλους τύπου L. Τα αντισπασμωδικά/αναλγητικά φάρμακα πρεγκαμπαλίνη και γκαμπαπεντίνη είναι προσδέτες των $\alpha_2\delta$ [30].

Κάθε γονίδιο παράγει πολλαπλές ισομορφές, δημιουργώντας έτσι μεγαλύτερη ποικιλομορφία των διαύλων. Το mRNA του ανθρώπινου *CACNA1C* έχει τουλάχιστον 50 εξώνια και πάνω από 40 προβλεπόμενες ισομορφές (που προκύπτουν από τους μηχανισμούς της μεταγραφής και του ματίσματος). Το μάτισμα του *CACNA1C* παράγει ισομορφές διαύλων, οι οποίες εκφράζονται στον εγκέφαλο διαφορετικά από ότι στην καρδιά και έχουν διαφορετικές βιοφυσικές ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένων των χαρακτηριστικών ελέγχου της τάσης [97]. Ένα άλλο χαρακτηριστικό που επηρεάζεται από το μάτισμα είναι η ευαισθησία των ισομορφών στους υπάρχοντες ανταγωνιστές των VGCC [98]. Αυτό υποδηλώνει τη δυνητικότητα της επιλεκτικής στόχευσης παραλλαγών του ματίσματος, οι οποίες μεσολαβούν τον κίνδυνο εκδήλωσης της ασθένειας και/ή εκφράζονται κυρίως στον εγκέφαλο, παρά στους περιφερικούς ιστούς (ιδιαίτερα το καρδιαγγειακό σύστημα, όπου οι VGCC είναι επίσης άφθονοι). Έτσι, οι ανταγωνιστές μεγιστοποιούν εν τέλει τις θεραπευτικές τους δυνατότητες και την ανεκτικότητα τους στη ΔΔ [25].

Με βάση αυτές τις εκτιμήσεις, είναι σημαντικό το να ορισθεί το εύρος των VGCC που βρίσκονται σε διαφορετικούς ανθρώπινους ιστούς. Σημαντικό είναι επίσης και το να ταυτοποιηθούν οι VGCC που επηρεάζονται είτε από παραλλαγές κίνδυνου για τη ΔΔ είτε από την ίδια τη ΔΔ. Ωστόσο, οι πληροφορίες για τη μεταγραφική ποικιλομορφία των υπομονάδων των VGCC στον άνθρωπο είναι ελάχιστες, ιδίως δε όσον αφορά τον εγκέφαλο. Επιπρόσθετα, καθότι τα γονίδια των υπομονάδων των VGCC είναι μεγάλα (το mRNA του *CACNA1C*, για παράδειγμα, είναι πάνω από 10 kb σε πλήρες μήκος), η μεταγραφική δομή των περισσότερων ισόμορφων παραμένει ασαφής. Ο χαρακτηρισμός του προφίλ των ισομορφών

πλήρους μήκους των VGCC στον ανθρώπινο εγκέφαλο, συγκριτικά με άλλους ιστούς, καθώς και η αξιολόγηση εκείνων που αλλοιώνονται βάσει του γενετικού κινδύνου για τη ΔΔ, είναι κρίσιμα πρώτα βήματα, ούτως ώστε τα γονιδιωματικά ευρήματα για τους VGCC να ερμηνευθούν σε παθοφυσιολογικές γνώσεις και νέους στόχους θεραπείας. Ο στόχος αυτός μπορεί να επιτευχθεί μέσα από τη διαθεσιμότητα μεγάλων, υψηλής ποιότητας σειρών ανθρώπινων postmortem εγκεφάλων και μέσω των τεχνολογικών προόδων στο πεδίο της αλληλούχισης του RNA.

Τα αποτελέσματα των πρόσφατων γονιδιωματικών μελετών καταδεικνύουν σαφώς ότι η εμπλοκή της σηματοδότησης ασβεστίου αποτελεί, τουλάχιστον εν μέρει, αίτιο για τη ΔΔ [29] και έχουν αναζωπυρώσει τις προσπάθειες ούτως ώστε να δοθεί μια ακριβέστερη εξήγηση για τη φύση των αλλοιώσεων, κυρίως διότι έτσι θα δοθούν στοιχεία για πιο αποτελεσματικές και ανεκτές φαρμακευτικές στρατηγικές [30]. Ωστόσο, η ανακάλυψη των γενετικών παραλλαγών αποτελεί μόνο το πρώτο βήμα και δημιουργεί περισσότερα ερωτήματα παρά απαντήσεις. Η σηματοδότηση ασβεστίου αποτελεί ένα κατατοπιστικό υπόδειγμα, το οποίο αναδεικνύει τις ευκαιρίες αλλά και τις πολυπλοκότητες που προκύπτουν όταν οι ψυχιατρικές γονιδιωματικές ανακαλύψεις οδηγούν σε παθοφυσιολογικές γνώσεις και θεραπευτικές προόδους 31, 32.

Τα γονιδιωματικά δεδομένα παρέχουν την αφετηρία για την ταυτοποίηση των μορίων που εμπλέκονται στη θεμελιώδη «παθοφυσιολογία ασβεστίου» της ΔΔ. Με αυτά τα δεδομένα, η προσοχή επικεντρώνεται στους VGCC, ιδιαίτερα τύπου L, και στις βοηθητικές υπομονάδες τους (που κωδικοποιούνται από τα γονίδια *CACNx*, Πλαίσιο 2). Όπως αναφέρεται παραπάνω, τα καλύτερα αποδεικτικά στοιχεία αφορούν το *CACNA1C* (που κωδικοποιεί την υπομονάδα α1 του $Ca_v 1.2$). Ωστόσο, η ανάλυση μονοπατιού υποδηλώνει ότι ρόλο έχουν και τα *CACNA1D* και *CACNB3* 29, 33,

καθώς και ότι άλλα γονίδια των VGCC εμπλέκονται στη ΔΔ, βάσει των μελετών σπάνιων παραλλαγών [13]. Αξιοσημείωτο είναι το ότι εκτός από τη ΔΔ, το *CACNA1C* σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια [34] και τη μείζονα κατάθλιψη [35], και το *CACNB2* προσδίδει ευπάθεια σε πολλές ψυχιατρικές διαταραχές [17]. Η εμπλοκή των γονιδίων των VGCC έχει επίσης αναφερθεί από τις γονιδιωματικές μελέτες ευρείας κλίμακας πάνω στους φαινοτύπους που σχετίζονται με τη ΔΔ, όπως η επίδοση της μνήμης εργασίας και τα σχετικά πρότυπα ενεργοποίησης του εγκεφάλου, καθώς και η γενικότερη γνωστική λειτουργία [37]. Υπάρχουν επίσης μελέτες σε μικρότερα υποψήφια γονίδια, τα οποία υποδηλώνουν επιδράσεις της γενετικής ποικιλομορφίας του *CACNA1C* στους φαινοτύπους της εγκεφαλικής απεικόνισης 38, 39 και σε γνωστικούς τομείς, όπως η ανταπόκριση στην επιβράβευση [40].

Η ταυτοποίηση της μοριακής βάσης για συσχετίσεις με ασθένειες αποτελεί ένα βήμα-κλειδί για την κατανόηση των μηχανισμών που συνδέουν τα γονίδια των VGCC με τη ΔΔ. Οι γενετικοί τόποι των VGCC που αποκάλυψαν οι μελέτες GWAS δεν κωδικοποιούν. Ενώ οι μεγάλης κλίμακας μελέτες εξονιώματος πιθανώς ταυτοποιούν σπάνιες παραλλαγές που διαταράσσουν την κωδικεύουσα αλληλουχία των VGCC, είναι απίθανο οι γενετικοί τόποι, που προκύπτουν από τις μελέτες GWAS και σχετίζονται με τη ΔΔ, να αφορούν μη ταυτοποιημένες έως σήμερα μεταλλάξεις που προκαλούν ασθένειες. Αντίθετα, πιθανώς δρουν επηρεάζοντας πτυχές της γονιδιακής έκφρασης, συμπεριλαμβανομένης της μεθυλίωσης [41], της χρήσης των εναλλακτικών υποκινητών και του ματίσματος του RNA [42]. Στην περίπτωση του *CACNA1C*, ο πολυμορφισμός (rs1006737), που αποτελεί δείκτη κινδύνου για τη ΔΔ, βρίσκεται στο τρίτο ιντρόνιο. Σε γενικά πλαίσια, τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι το αλληλίο κινδύνου σχετίζεται με αυξημένη έκφραση και δραστηριότητα του γονιδιακού προϊόντος 43, 44. Τα ευρήματα όμως είναι αντικρουόμενα 45,46, και

αποτρέπουν την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Μέρος της ποικιλίας αυτών των αποτελεσμάτων ενδέχεται να οφείλεται στις διαφορές των επιδράσεων του rs1006737 στην έκφραση του *CACNA1C* μεταξύ των περιοχών του εγκεφάλου. Ασυνέπειες μπορεί επίσης να προκύψουν από τον μονονουκλεοτιδικό πολυμορφισμό (SNP) κινδύνου που μεταβάλλει την αφθονία συγκεκριμένων παραλλαγών ματίσματος, όπως έχει παρατηρηθεί για άλλα γονίδια που σχετίζονται με τη ΔΔ, συμπεριλαμβανομένων των *ANK3* [47] και *ZNF804A* [48]. Στην περίπτωση του *ANK3*, υπάρχουν αποδείξεις ότι η στροφή στην αναλογία των ισομορφών επιφέρει λειτουργικές συνέπειες στη φυσιολογία των νευρώνων [49]. Οι προσπάθειες για την ταυτοποίηση και την κατανόηση του αν το μάτισμα σχετίζεται επίσης με το *CACNA1C* και άλλους VGCC, παρακωλύονται από τον περιορισμένο αριθμό πληροφοριών σχετικά με το προφίλ των ισομορφών στον ανθρώπινο εγκέφαλο (Πλαίσιο 2). Οι πληροφορίες αυτές είναι κρίσιμες, καθώς τα πρότυπα του ματίσματος δεν διατηρούνται επαρκώς, ενώ ο εγκέφαλος παρουσιάζει μια από τις σπουδαιότερες ποικιλομορφίες εναλλακτικού ματίσματος [50], πράγμα που σημαίνει πως τα διαθέσιμα δεδομένα που αφορούν άλλα είδη και ιστούς, είναι ανεπαρκή.

Ενώ είναι σημαντική η ταυτοποίηση συγκεκριμένων υπομονάδων και ισομορφών των VGCC που μεσολαβούν τον κίνδυνο για τη ΔΔ, εξίσου κρίσιμης σημασίας είναι η καλύτερη κατανόηση της υποκείμενης βιολογίας. Για αυτό απαιτείται η χρήση κατάλληλων συστημάτων κυτταρικών και ζωικών μοντέλων, καθώς και προσεγγίσεις *in vivo* στον άνθρωπο. Για τις κυτταρικές αναλύσεις, πέρα από τις καθιερωμένες κυτταρικές σειρές, οι οποίες είναι χρήσιμες για τη μελέτη της λειτουργίας μεμονωμένων γονιδίων, τα επαγόμενα πολυδύναμα βλαστοκύτταρα (induced pluripotent stem cells, iPSC) μπορεί και αυτά να αποδειχθούν πολύτιμα. Πράγματι, οι νευρώνες που προέρχονται από iPSC έχουν ήδη προσφέρει

ενδιαφέρουσες πληροφορίες, οι οποίες υποστηρίζουν την παρουσία κυτταρικών φαινοτύπων που σχετίζονται με τη ΔΔ και περιλαμβάνουν αλλοιώσεις στη σηματοδότηση ασβεστίου (Πλαίσιο 3).

Πλαίσιο 3

Βλαστοκύτταρα και η παθοφυσιολογία του ασβεστίου στη διπολική διαταραχή

Τα iPSC προσφέρουν σημαντικές δυνατότητες για τη μελέτη των κυτταρικών φαινοτύπων ψυχιατρικών διαταραχών όπως η ΔΔ και η προσέγγιση αυτή έχει ακολουθηθεί σε αρκετές μελέτες. Οι μελέτες ακολουθούν τρεις σχεδιασμούς: σύγκριση μεταξύ υγιών ασθενών και ασθενών με ΔΔ, αντιπαραβολή μεταξύ ασθενών με ΔΔ που ανταποκρίνονται στο λίθιο και ασθενών με ΔΔ που δεν ανταποκρίνονται στο λίθιο ή αξιολόγηση της επίδρασης των γονότυπων κινδύνου για τη ΔΔ.

Οι Mertens *et al.* [100] δημιούργησαν νευρώνες τύπου οδοντωτής έλικας και έδειξαν ότι τα κύτταρα των ασθενών με ΔΔ ήταν υπερευερέθιστα και παρουσίαζαν διαφορές σε αρκετές ηλεκτροφυσιολογικές και μεταγραφικές παραμέτρους. Επιπλέον, το λίθιο μείωνε τη διεγερσιμότητα, αλλά μόνο σε κύτταρα που προέρχονταν από ασθενείς οι οποίοι είχαν ανταποκριθεί κλινικά στο φάρμακο. Αξιοσημείωτο είναι ότι αυτά τα ευρήματα επαληθεύτηκαν σε μεγάλο βαθμό σε μια ξεχωριστή κοόρτη όπου χρησιμοποιήθηκε μια διαφορετική μεθοδολογία [101]. Εφαρμόζοντας μια γενετική στρατηγική, οι Yoshimizu *et al.* [44] δημιούργησαν επαγόμενους νευρώνες από 24 άτομα, που είχαν γονοτυπηθεί για τον πολυμορφισμό rs1006737 του *CACNA1C* και έδειξαν ότι η γονιδιακή έκφραση του *CACNA1C* και η πυκνότητα ρεύματος του ασβεστίου ήταν μεγαλύτερες στους ομοζυγώτες που έφεραν το αλλήλιο κινδύνου συγκριτικά με εκείνους που δεν έφεραν το εν λόγω αλλήλιο.

Αυτό το διάστημα πραγματοποιούνται προσεγγίσεις τρισδιάστατης διαφοροποίησης για τη δημιουργία «εγκεφαλικών σφαιροειδών». Παρότι δεν έχουν υπάρξει ακόμη αναφορές σε μελέτες αυτού του είδους με τη χρήση iPSC από ασθενείς με ΔΔ, οι Birey *et al.* [102] ανέφεραν ότι, παραδόξως, τα σφαιροειδή που δημιουργήθηκαν με iPSC από ασθενείς με σύνδρομο Timothy (που προκαλείται από μια μετάλλαξη που οδηγεί σε αυξημένη λειτουργία των υπομονάδων που κωδικοποιούνται από το *CACNA1C*) παρουσίασαν ανωμαλίες στη μετανάστευση των διαμέσων νευρώνων, οι οποίες μειώνονταν με έναν ανταγωνιστή VGCC. Με αυτό το εύρημα, η προσοχή επικεντρώνεται στον πιθανό ρόλο που διαδραματίζουν τα συμβάντα της πρώιμης ανάπτυξης και συγκεκριμένοι πληθυσμοί διαμέσων νευρώνων στη σηματοδότηση ασβεστίου, η οποία μεσολαβεί την παθογένεια για τη ΔΔ. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν για τη ΔΔ με τη χρήση σφαιροειδών μπορεί να είναι πολύτιμες για την ταυτοποίηση φαινοτύπων σε επίπεδο κυκλώματος. Οι τεχνικές CRISPR, που μεταχειρίζονται επιλεκτικά ισομορφές και παραλλαγές των VGCC που σχετίζονται με ασθένειες, θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην ταυτοποίηση σημαντικών μοριακών μηχανισμών.

Αυτά και άλλα (π.χ. [103]) ευρήματα δείχνουν πώς τα iPSC παρέχουν νέα στοιχεία σχετικά με τους νευρωνικούς φαινοτύπους της ΔΔ και υποστηρίζουν την εμπλοκή της σηματοδότησης ασβεστίου σε αυτές τις διαδικασίες. Τα αποτελέσματα ενθαρρύνουν περισσότερες προσπάθειες, οι οποίες θα επεκτείνουν και θα εξελίσσουν την έρευνα [104].

Τα μοριακά ευρήματα μπορούν επίσης να καθοδηγήσουν την εξέλιξη των μοντέλων τρωκτικών στα οποία παρατηρείται υπερέκφραση ή έλλειψη συγκεκριμένων γονιδίων των VGCC [51](#), [52](#), [53](#) ή παραλλαγών του ματίσματος τους [\[54\]](#) και των οποίων ο λειτουργικός αντίκτυπος μπορεί να μελετηθεί σε ακέραιο ζώο.

Για παράδειγμα, ενώ η εμβρυική απαλοιφή του *Caspa1c* από τους γλουταμινεργικούς νευρώνες του πρόσθιου εγκεφάλου σε ποντικούς προκάλεσε συμπεριφορικές και γνωστικές επιδράσεις σχετικές με τη ΔΔ και μια αυξημένη ευπάθεια στο στρες, η ίδια απαλοιφή κατά την ενηλικίωση προκάλεσε έναν μικρότερο, και σε κάποιες περιπτώσεις, αντίθετο φαινότυπο [51]. Αυτή η επίδραση του αναπτυξιακού σταδίου στον φαινότυπο είναι ενδιαφέρουσα, δεδομένης της χαρακτηριστικής πρώιμης ενηλικίωσης κατά την οποία πραγματοποιείται η έναρξη της ΔΔ αλλά και της προγενέστερης παιδικής ηλικίας (Πλαίσιο 1). Σε μια ξεχωριστή μελέτη, ο φαινότυπος των ποντικών με έλλειψη *Caspa1c*, μπορούσε να διασωθεί χρησιμοποιώντας έναν μικρομοριακό αναστολέα του παράγοντα έναρξης της μετάφρασης *eIf2a* [52]. Αυτό παρέχει στοιχεία για πιθανούς παρεμβατικούς βιοχημικούς μηχανισμούς.

Παράλληλα με αυτές τις διάφορες, γενετικά κατευθυνόμενες προσεγγίσεις, είναι πιθανές και οι φαρμακολογικές έρευνες για τους VGCC στον άνθρωπο, λόγω των ήδη υπάρχοντων ανταγωνιστών των VGCC τύπου L, οι οποίοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πειραματικά εργαλεία και για μελέτες απόδειξης των αρχών λειτουργίας. Η διαθεσιμότητα τους αποτελεί ένα ξεχωριστό πλεονέκτημα σε σύγκριση με τους υπόλοιπους, γενετικά υποστηριζόμενους θεραπευτικούς στόχους στη ΔΔ, για τους οποίους δεν διατίθενται τέτοια φάρμακα. Μέχρι σήμερα, τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών, που συνδέουν τον αποκλεισμό των VGCC τύπου L με θεραπευτικά αποτελέσματα για τη ΔΔ (και για τις ψυχιατρικές επιδράσεις εν γένει) δεν καταλήγουν πουθενά απολύτως [25]. Επομένως, πρωταρχικό μέλημα αποτελεί το να διερευνηθεί λεπτομερώς ο αντίκτυπος που έχουν εγκεφαλο-διεισδυτικοί αποκλειστές των VGCC στους φαινοτύπους που σχετίζονται με τη ΔΔ, συμπεριλαμβανομένων λεπτομερών μετρήσεων της διάθεσης, της γνωστικής λειτουργίας, του ύπνου και της εγκεφαλικής δραστηριότητας [55], εφαρμόζοντας ως

παράγοντα τον γονότυπο [56]. Οι πιθανές ψυχιατρικές επιδράσεις των ανταγωνιστών των VGCC μπορούν επίσης να αξιολογηθούν με τη χρήση κλινικών δεδομένων τα οποία συλλέγονται τακτικά. Για παράδειγμα, μια μελέτη σε ηλεκτρονικά ιστορικά ασθενών στη Σκωτία ανέφερε υψηλότερα ποσοστά νοσηλείας των ασθενών με κατάθλιψη, στους οποίους είχαν χορηγηθεί VGCC, σε σύγκριση με εκείνους στους οποίους είχαν συνταγογραφηθεί άλλα αντιυπερτασικά [57].

Νέες προσεγγίσεις στο διπολικό φαινότυπο

Ψηφιακή ψυχιατρική

Συμβάλλοντας στις εξελίξεις της επιστήμης των γονιδιωματικά κατευθυνόμενων ανακαλύψεων, εφαρμόζονται νέες μέθοδοι ούτως ώστε να χαρακτηρίσουν τον φαινότυπο της ΔΔ και κατ' αυτόν τον τρόπο, να προσφέρουν νέες προοπτικές στα στοιχεία-κλειδιά της.

Οι συμβατικές ψυχιατρικές αξιολογήσεις στηρίζονται στη συγχρονική, αναδρομική ανάλυση του μοτίβου των συμπτωμάτων στο πέρασμα εβδομάδων ή μηνών. Βασιζόμενη στην ανάκληση ενός ασθενή ή ενός πληροφοριοδότη, η προσέγγιση αυτή υπόκειται σε εγγενείς προκαταλήψεις και αναξιοπιστία, ιδίως δε όταν, όπως στη ΔΔ, το κύριο χαρακτηριστικό δεν συνιστά απλώς ένα σύμπτωμα (διάθεση) αλλά το προφίλ των εναλλαγών του στο πέρασμα του χρόνου. Μερικές προσεγγίσεις έχουν χρησιμοποιηθεί ώστε να βελτιωθεί η αξιοπιστία και η εγκυρότητα των αξιολογήσεων της ΔΔ 58, 59. Οι σημαντικότερες πρόοδοι προκύπτουν από τις εξελίξεις της τεχνολογίας των πληροφοριών, συμπεριλαμβανομένης της ολοένα και αυξανόμενης, εκτεταμένης χρήσης συνδεδεμένων και φορετών συσκευών.

Μπαίνουμε σε μια εποχή «ψηφιακής φαινοτύπησης» στην ψυχιατρική [60], με τη ΔΔ, θα λέγαμε, στην πρώτη γραμμή [61]. Ένα πρώιμο παράδειγμα αποτελεί η πλατφόρμα

True Colours, η οποία επιτρέπει στους ασθενείς να υποβάλλουν (μέσω μηνύματος, ηλεκτρονικού ταχυδρομείου, διαδικτύου ή εφαρμογής) τις αξιολογήσεις τους για την κατάθλιψη, τη μανία και για άλλα συμπτώματα, ως απάντηση σε μια εβδομαδιαία ή καθημερινή υπενθύμιση. Ως αποτέλεσμα, δημιουργείται μια διαμήκης και γραφική αναπαράσταση της πορείας των συμπτωμάτων [62].

Το σημαντικότερο είναι ότι τα smartphones και άλλες συσκευές επιτρέπουν την τηλεκαταγραφή της συγχρονικής αυτό-αναφοράς, όχι μόνο των συμπτωμάτων, αλλά και συμπεριφορικών, γνωστικών και φυσιολογικών μετρήσεων, όπως ο καρδιακός ρυθμός, η δραστηριότητα, η γεωγραφική θέση, η ομιλία και οι περιβαλλοντικές αλληλεπιδράσεις 63, 64, 65, 66, 67, 68. Με τη σειρά τους, οι ψηφιακές μέθοδοι μπορούν να διευκολύνουν το πέρασμα από έναν πλήρως στηριζόμενο σε συμπτώματα χαρακτηρισμό των ψυχιατρικών διαταραχών, όπως η ΔΔ, σε έναν πιο πολυτροπικό και βιολογικά ενημερωμένο. Συνεπώς, αυξάνουν την πιθανότητα για πιο υποκειμενικές και κατευθυνόμενες από δεδομένα διαγνώσεις, αλλά και τελικά για πιο εξατομικευμένες προβλέψεις για την ανταπόκριση στη νόσο και τη θεραπεία. Ωστόσο, η υπόσχεση αυτή δεν έχει υλοποιηθεί ακόμη. Ο αρχικός ενθουσιασμός γύρω από την ψηφιακή φαινοτύπηση, συμπεριλαμβανομένης της εφαρμογής της στη ΔΔ, έχει μετριασθεί από την αυξανόμενη επίγνωση σημαντικών τεχνικών, αναλυτικών και άλλων εμπλεκόμενων ζητημάτων (Πλαίσιο 4).

Επίμονη αστάθεια της διάθεσης

Παρά τον μεγάλο αριθμό προκλήσεων, η μακροπρόθεσμη, διαχρονική συλλογή δεδομένων μέσω ψηφιακών προσεγγίσεων έχει ήδη συμβάλει ούτως ώστε να δοθεί μια εκ νέου έμφαση στον «ρεαλιστικό» φαινότυπο της ΔΔ. Ένα παράδειγμα αποτελεί η εκτίμηση πως πολλοί ασθενείς έχουν χρόνια αστάθεια της διάθεσης (που

ονομάζεται επίσης **συναισθηματική** ευμεταβλητότητα), η οποία επιμένει κατά τη διάρκεια της **ευθυμίας**. Αυτό το παράδειγμα αντικρούει την απλοϊκή περιγραφή της ΔΔ, που συναντάται στα εγχειρίδια και περιλαμβάνει περιόδους φυσιολογικής, σταθερής διάθεσης μεταξύ των επεισοδίων κατάθλιψης και μανίας (Πλαίσιο 1). Παρότι αυτή η πραγματικότητα είχε ήδη εκτιμηθεί από πεπειραμένους κλινικούς ιατρούς 69, 70, η χρήση ψηφιακών μεθόδων είναι αυτή που αύξησε την επίγνωση σχετικά με την αστάθεια της διάθεσης, η οποία με τη σειρά της ενθάρρυνε την έρευνα για την κατανόηση της προέλευσης και της σημασίας της. Εδώ, εξετάζουμε εν συντομία μερικές από αυτές τις επιπτώσεις.

Η σταθερότητα/αστάθεια της διάθεσης είναι μια συνεχής μεταβλητή και παρατηρείται σε διαφορετικούς βαθμούς σε υγιή άτομα 71, 72. Ως εκ τούτου, συνιστά έναν χρήσιμο φαινότυπο για μελέτες που επιδιώκουν να ταυτοποιήσουν υποκείμενους μηχανισμούς της (απο)ρύθμισης της διάθεσης *καθαυτής* και πραγματοποιείται μια σειρά πειραματικών προσεγγίσεων. Μπορεί, για παράδειγμα, να προβληθεί από μια υπολογιστική σκοπιά με μοντέλα που δείχνουν πώς η αστάθεια της διάθεσης επηρεάζεται μέσω της ευαισθησίας στην επιβράβευση [73]. Επίσης, μπορεί κανείς να αναρωτηθεί πώς η αστάθεια της διάθεσης σχετίζεται με την ποικιλομορφία της νευρωνικής δραστηριότητας σε ένα ευρύ φάσμα χρονικών αναλύσεων, με τη χρήση της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) [74] και της μαγνητοεγκεφαλογραφίας [75]. Επιπρόσθετα, μαθηματικές αναλύσεις, όπως αυτές που περιγράφονται στο Πλαίσιο 4, μπορούν να συμβάλουν στην ερμηνεία των σχέσεων ανάμεσα στις διακυμάνσεις της διάθεσης και άλλες παραμέτρους, που κυμαίνονται από περιβαλλοντικές εκθέσεις έως συμπεριφορικές μεταβλητές 66, 67.

Η αστάθεια της διάθεσης διακρίνεται όχι μόνο στη ΔΔ, αλλά και σε αρκετές άλλες ψυχιατρικές διαταραχές, όπως η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής, η οριακή

διαταραχή προσωπικότητας και η σχιζοφρένεια 76, 77. Αποτελεί λοιπόν μια δια-
διαγνωστική έννοια, συμβατή με το σύστημα Research Domain Criteria¹ του Εθνικού
Ινστιτούτου Ψυχικής Υγείας των ΗΠΑ (National Institute of Mental States, NIHM)
[78]. Επομένως, η κατανόηση της προέλευσης και των μηχανισμών της αστάθειας της
διάθεσης, καθώς και των βιολογικών και συμπεριφορικών συνεπειών που επιφέρουν
οι παρεμβάσεις που την τροποποιούν, είναι πιθανόν να είναι πολύτιμη και εκτός της
ΔΔ. Πράγματι, η αστάθεια της διάθεσης είναι ένα μετρίως κληρονομήσιμο
χαρακτηριστικό στο γενικό πληθυσμό και έχουν αναφερθεί οι πρώτοι σημαντικοί
γενετικοί τόποι σε ολόκληρο το γονιδίωμα [79]. Πέρα από τη μελέτη των
εμπλεκόμενων μορίων και των μονοπατιών ξεχωριστά, θα έχει ενδιαφέρον το να
ερευνηθεί ο βαθμός στον οποίο οι γενετικοί τόποι κινδύνου για την αστάθεια της
διάθεσης αλληλεπικαλύπτονται με εκείνους συγκεκριμένα για τη ΔΔ και για άλλες
διαταραχές που περιλαμβάνουν αστάθεια της διάθεσης. Επιπλέον, τα συγκεκριμένα
χαρακτηριστικά της αστάθειας της διάθεσης (π.χ. η συχνότητα, το εύρος ή ο
αντίκτυπος στη συμπεριφορά) ενώ αλληλεπικαλύπτονται μερικώς, μπορεί να
διαφέρουν αρκετά μεταξύ των διαταραχών [80]. Έτσι, μπορούν να προσελκύσουν το
ενδιαφέρον στους υποκείμενους νευρωνικούς μηχανισμούς, παρέχοντας περισσότερα
στοιχεία για τη βιολογική βάση αυτών των νόσων, πράγμα το οποίο θα οδηγήσει εν
τέλει σε βελτιώσεις στην ταξινόμηση.

Τέλος, η αστάθεια της διάθεσης έχει άμεση δυνητική αξία ως θεραπευτικός
στόχος. Πρώτον, μπορεί να αποτελέσει ένα μέσο για τον έλεγχο νέων θεραπειών για
τη ΔΔ, πιο γρήγορα και πιο οικονομικά από τις συμβατικές κλινικές δοκιμές, στις
οποίες σύνηθες αποτέλεσμα είναι η θεραπεία ή η πρόληψη καταθλιπτικών και

¹ [ΣτΜ: Research Domain Criteria: καινοτομία εξατομικευμένης ιατρικής στην ψυχιατρική που θέτει νευρολογικά, παθολογικά, γενετικά και συμπεριφορικά κριτήρια για τη διάγνωση ψυχικών διαταραχών (American Psychological Association PsycNet)].

μανιακών επεισοδίων, για τα οποία απαιτείται μακροπρόθεσμη παρατήρηση. Υπό αυτή την έννοια, η έγκαιρη σταθεροποίηση της διάθεσης θα μπορούσε να έχει θεραπευτική αποτελεσματικότητα, όπως οι γρήγορες επιδράσεις στην συναισθηματική επεξεργασία επιφέρουν την επακόλουθη θεραπευτική ανταπόκριση στην μονοπολική κατάθλιψη [81]. Επιπλέον, οι γρήγορες επιδράσεις των αντικαταθλιπτικών στη συναισθηματική επεξεργασία παρατηρείται σε εύθυμα υποκείμενα καθώς και σε υποκείμενα με κατάθλιψη. Παρομοίως, νέες θεραπείες για τη ΔΔ, όπως τα νέα φάρμακα που δρουν μέσω των VGCC, θα μπορούσαν να ελεγχθούν σε ασθενείς με ασταθή διάθεση, οι οποίοι ωστόσο δεν έχουν διαγνωσθεί επίσημα. Δεύτερον, η σταθεροποίηση της διάθεσης μπορεί από μόνη της να είναι ωφέλιμη, πέρα από την απλή πρόληψη κλινικών επεισοδίων κατάθλιψης και μανίας, καθώς η αστάθεια της διάθεσης ανεξάρτητα προβλέπει μικρή λειτουργική ανάκαμψη στη ΔΔ, όπως και πολλών ειδών χειρότερα αποτελέσματα 76, 82, 83, 84. Επιπροσθέτως, δεδομένου ότι σπανίως συμβαίνει πριν την έναρξη της ΔΔ 85, 86, τέτοιες θεραπείες μπορεί να έχουν έναν προληπτικό ρόλο

Εν ολίγοις, η εμφάνιση της επίμονης αστάθειας της διάθεσης, ως έννοια, αποτυπώνει το πώς οι ψηφιακές μέθοδοι μπορούν να αναδείξουν αμελημένα ή δύσκολα ως προς τον χαρακτηρισμό τους ψυχιατρικά φαινόμενα και να πυροδοτήσουν μια σειρά μελετών πάνω στην προέλευση, τους μηχανισμούς και τις θεραπευτικές επιπτώσεις τους. Παρόμοιες προσεγγίσεις πραγματοποιούνται σε άλλα στοιχεία της ΔΔ, όπως η διαταραχή του κικκάδιου ρυθμού και η ευαισθησία στην επιβράβευση. Παρότι η έρευνα βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο, είναι πιθανό τελικά να αλλάξει η άποψη για τον βασικό φαινότυπο της ΔΔ, αποδίδοντας ένα σημαντικότερο ρόλο στα βιολογικά και ποσοτικά δεδομένα για τη διάγνωση, την πρόγνωση και την διαχείριση της ΔΔ.

Τελικές παρατηρήσεις

Η κατανόηση μας για τη ΔΔ παραμένει απελπιστικά περιορισμένη. Εξακολουθεί να αποτελεί ένα περιγραφικό σύνδρομο, καθώς δεν έχουμε την απαραίτητη γνώση, η οποία θα επέτρεπε τον χαρακτηρισμό ή την εννοιοποίησή της βάσει αιτιολογίας ή μηχανισμού. Αναμφίβολα, πολλά ερωτήματα παραμένουν. Ωστόσο, υπάρχουν λόγοι για αισιοδοξία. Πρώτον, η ανακάλυψη μερικών εκ των γονιδίων κινδύνου για τη ΔΔ έχει τη δυνατότητα να φέρει την επανάσταση στα όσα γνωρίζαμε για την παθογένεια και τη νευροβιολογία της. Δεύτερον, η χρήση ψηφιακών τεχνολογιών και τηλεανιχνευτών, σε συνδυασμό με τις προηγμένες αναλύσεις των δεδομένων που προκύπτουν, επιτρέπουν ήδη μια πιο ποσοτική και διαχρονική προσέγγιση στον φαινότυπο της ΔΔ. Αυτό αυξάνει τις πιθανότητες για καλύτερες προβλέψεις της κλινικής πορείας του ατόμου και παρέχει έναν πιο εξεζητημένο φαινότυπο για συμπεριφορικές και βιολογικές μελέτες. Και στους δύο αυτούς τομείς, ένα κοινό χαρακτηριστικό αποτελεί η αυξανόμενη σημασία των «μαζικών δεδομένων», είτε στο πλαίσιο των γονιδιωματικών μελετών, είτε των πολυδιάστατων ροών δεδομένων που συλλέγονται από τις ψηφιακές συσκευές. Τρίτον, παρότι δεν σχολιάσθηκε εδώ, η δομική και λειτουργική απεικόνιση του εγκεφάλου βοηθά στην ταυτοποίηση σημαντικών νευρωνικών κυκλωμάτων της ΔΔ και μπορεί να έχουν επίσης διαγνωστική και προγνωστική αξία 2, 3, 4, 87, 88, 89, 90.

Ο υπέρτατος στόχος αυτών των σύγχρονων προσεγγίσεων είναι να επιτραπεί μια πιο επιστημονική και στηριζόμενη σε αποδεικτικά στοιχεία προσέγγιση στον τρόπο με τον οποίο ταξινομείται, υπολογίζεται και θεραπεύεται η ΔΔ [91]. Πιθανές αλλαγές περιλαμβάνουν την αναθεώρηση ή την κατάργηση των διαγνωστικών ορίων ανάμεσα στη ΔΔ και άλλες διαταραχές που περιλαμβάνουν την ευμεταβλητότητα της

διάθεσης, των συναισθημάτων και της συμπεριφοράς και τη συμπερίληψη των συμπεριφορικών και ψυχολογικών συσχετίσεων της διάθεσης και της αστάθειας της (ή άλλων συμπτωμάτων) στην κλινική πρακτική. Πιθανές αλλαγές είναι επίσης η εστίαση στον εντοπισμό παρεμβάσεων που μπορούν να σταθεροποιήσουν τη διάθεση ανεξάρτητα από την υποκείμενη διάγνωση και τέλος, νέες, γενετικά ενημερωμένες θεραπείες, σαν και αυτές που στοχεύουν τους VGCC.

Πρωτότυπο κείμενο

The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder

Paul J. Harrison, John R. Geddes and Elizabeth M. Tunbridge

Bipolar Disorder and the New Psychiatry

Psychiatry still relies largely on 19th-Century diagnostic categories. These are based on clusters of symptoms rather than biological markers, and are treated with drugs discovered serendipitously several decades ago. BD typifies this unsatisfactory state of affairs. Although its name has changed [it was formerly known as **manic depression**], its cardinal features, and how it is assessed and treated (Box 1) have barely altered. An important reason for this stagnation has been the lack of any real traction on its causes and underlying biology, beyond its well-established high heritability [1]. Although there is evidence for altered structural and functional brain connectivity [2, 3, 4], and changes in markers of oxidative stress [5], mitochondrial function [6], inflammation [7], circadian rhythms [8], and dopamine [9], it remains difficult to integrate these diverse findings, and to disentangle causative changes from those that are secondary to the disorder and its treatment.

Box 1

Bipolar Disorder: A Clinical Primer

The classic picture of BD is like a modified sine wave, with mood fluctuating between episodes of mood elevation (mania) and depression, interspersed with periods of euthymia. The number of episodes in each mood phase, and their duration, varies markedly between individuals, but for most patients the depressive episodes are more prolonged and are responsible for much of the morbidity of the disorder.

The depressive episodes of BD are broadly similar in nature and severity to those of ‘ordinary’ depression. A manic episode includes not only significant elevation of mood, but also related changes in behaviour, such as a reduced need for sleep, increased energy, grandiose thoughts and beliefs, rapid speech, increased libido, and reckless behaviour (e.g., spending excessively). In severe episodes, psychotic symptoms (delusions and hallucinations) may also be present; for example, the person may believe, or hear voices telling them, that they have superpowers (and they may then act accordingly). ‘Hypomania’ refers to a milder and less prolonged form of mania. The exact criteria depend upon the classificatory system used (**ICD-10** or **DSM-5**); the latter subdivides BD into bipolar I and bipolar II. Although not part of the diagnostic criteria, cognitive impairment is a notable aspect of BD; it is present at first episode and persists during euthymia. Attention, processing speed, and verbal learning and fluency are the domains most affected. At least half of patients with BD also have an anxiety disorder or substance use disorder. Patients are typically diagnosed during their 20s, following a long prodrome, and actual onset is often in adolescence. The lifetime prevalence of BD is approximately 1%, rising to 4% if a broader definition of **bipolar spectrum disorder** is used. The major risk factors are genetic (see the main text), but environmental factors, including childhood adversity, also have a role. Of patients with BD, 10% die by suicide and this, coupled with an

excess mortality from natural causes, shortens average life expectancy by approximately 15 years.

The mainstay of BD treatment is pharmacological, with lithium salts or the antiepileptic drug sodium valproate used for prophylaxis. Antipsychotics, antidepressants, and antiepileptic drugs are given to treat the mood episodes. Psychoeducation and psychological treatments also have an important supporting role. All current treatments have limited efficacy, and the drugs can have serious adverse effects.

The Genomics of Bipolar Disorder

A child of an affected parent has about a tenfold increased risk of developing BD, and twin studies estimate a heritability of 0.7–0.8 [1]. There is no evidence for Mendelian inheritance or for genes of major effect. Instead, as with most psychiatric disorders, there are multiple susceptibility loci, each of small effect, which genome-wide association studies (GWAS) are beginning to identify. Several GWAS, and meta-analyses thereof, have been carried out since 2007. The combined sample sizes remain small by GWAS standards, and more loci remain to be identified; indeed, the forthcoming Psychiatric Genomics Consortium analysis, comprising over 20 000 BD cases and 30 000 controls, identifies 19 significant loci, including 12 novel ones. Initial exome and genome sequencing data suggest that rare deleterious variants also have a role in some BD cases, but their identity and overall contribution to the disorder remain unclear [12, 13, 14]. Within BD, there is modest clinico-genetic heterogeneity, for example, based on the predominant symptoms, or between **bipolar I** and **bipolar II** subtypes [15]. However, there is little evidence for BD-specific genes; joint GWAS analyses show substantial commonalities in risk loci for BD and

schizophrenia [16], as well as significant overlap with other major psychiatric disorders [17] and with intermediate phenotypes, including circadian traits 18, 19. One distinction between schizophrenia and BD is that copy number variation is much less prominent in the latter [20].

Although the genomics of BD are in their infancy, efforts have begun to understand the biological basis for the associations identified to date. Interest has centred on two genes (*CACNA1C* and *ANK3*) because of what was already known of their functions. *CACNA1C* is discussed in detail below. *ANK3* encodes ankyrin G, which couples axonal voltage-gated sodium channels to the cytoskeleton and also has roles in dendrites and glia; another risk gene, *TRANK1*, contains multiple ankyrin repeat domains, suggesting some shared functions. Complementing the focus on specific risk genes, the first attempts have been made to identify the pathways that they influence. Using data from four of the GWAS, Nurnberger *et al.* [21] reported six pathways that showed replicable association with BD, involving glutamate and calcium signalling, second messengers, and hormones. Together, these findings support the possibility that BD is, at least in part, an ion channelopathy [22], in which aberrant calcium signalling is important [23].

Calcium Signalling in Bipolar Disorder: Linking Genetics, Pathophysiology, and Therapeutics

Calcium dysregulation has long been implicated in BD, based primarily on *ex vivo* studies in cells taken from patients and controls. The findings are disparate, but on balance indicate that measures of intracellular calcium signalling are increased in BD, especially after stimulation. The abnormalities appear largely independent of current mood state (i.e., they are trait rather than state related). Moreover, they are attenuated

by lithium, which is used in the treatment of the disorder ([Box 1](#)). Despite the many uncertainties, these findings led to L-type voltage-gated calcium channel (VGCC) antagonists, with existing indications in angina and hypertension, being evaluated for the treatment of BD [\[25\]](#). Antiepileptic drugs, such as pregabalin, which act via VGCC $\alpha_2\delta$ subunits ([Box 2](#)) have also been tested [\[26\]](#), and lamotrigine, another antiepileptic drug that may block calcium channels, among its various actions [\[27\]](#), is an effective treatment for bipolar depression [\[28\]](#).

Box 2**VGCC Genes, Their Isoforms, and Relevance in Bipolar Disorder**

Identifying the specific VGCCs most relevant for BD is a significant challenge, because their genes give rise to a vast diversity of functional channels (named Ca_v channels) [96](#), [97](#). VGCCs comprise multiple subunits, each encoded by one of a subfamily of separate genes. The properties of the ten distinct α_1 subunits (encoded by the *CACNA1*- gene family) depend on the accessory subunits to which it is bound ([Figure I](#)). The main accessory subunits are the β (encoded by *CACNB1–4*) and $\alpha_2\delta$ (encoded by *CACNA2D1–4*) subunits, which are obligate in most cases [\[98\]](#). Current VGCC antagonists block the L-type channels; the anticonvulsant/analgesic drugs pregabalin and gabapentin are $\alpha_2\delta$ ligands [\[30\]](#).

Further channel diversity arises because each gene gives rise to multiple isoforms. The human *CACNA1C* mRNA has at least 50 exons and over 40 predicted isoforms (arising from transcriptional and splicing mechanisms). *CACNA1C* splicing gives rise to channel isoforms that are differentially expressed in brain compared with heart, and which differ in their biophysical properties, including voltage-gating characteristics [\[97\]](#). Another feature affected by splicing is the isoform sensitivity to existing VGCC

antagonists [98]. This suggests that it might be possible to selectively target splice variants that mediate disease risk and/or are preferentially expressed in the brain, compared with peripheral tissues (particularly the cardiovascular system, where VGCCs are also abundant), thereby maximising their therapeutic potential and tolerability in BD [25].

Given these considerations, defining the repertoire of VGCCs present in different human tissues is important, as is identifying which ones are impacted by the BD-associated risk variants or by BD itself. However, information on the transcript diversity of human VGCC subunits is sparse, particularly in brain. Furthermore, because VGCC subunit genes are large (full-length *CACNA1C* mRNA, for instance, is over 10 kb long), the transcript structure of most isoforms remains unclear. Characterising the profile of full-length VGCCs isoforms in the human brain, compared with other tissues, and assessing which are altered in association with genetic risk for BD, are critical first steps in translating the VGCC genomic findings into pathophysiological insights and novel treatment targets. The availability of large, high-quality human postmortem brain series and technological advances in the field of RNA sequencing make this goal achievable.

The results of the recent genomic studies strongly suggest that the involvement of calcium signalling in BD is at least partly causal [29], and have rekindled attempts to explain more precisely the nature of the alterations, not least because this may provide clues to more-effective and tolerable drug strategies to normalise them [30]. However, the discovery of genetic variants is only the first step, and provides many more questions than answers. Calcium signalling offers an informative exemplar to highlight the opportunities and complexities associated with moving from psychiatric genomic discoveries to pathophysiological insights and therapeutic advances [31, 32].

Genomic data provide a starting point to identify the molecules involved in the core ‘calcium pathophysiology’ of BD. They focus attention on the VGCCs, especially of the L-type, and their accessory subunits (encoded by the *CACNx* genes; [Box 2](#)). As indicated above, the best evidence is for *CACNA1C* (encoding the $\alpha 1$ subunit of $\text{Ca}_v 1.2$), but pathway analysis also suggests a role for *CACNA1D* and *CACNB3* [29](#), [33](#), and other VGCC genes are implicated in BD by rare variant studies [\[13\]](#). Of note, apart from BD, *CACNA1C* is associated with schizophrenia [\[34\]](#) and major depression [\[35\]](#), and *CACNB2* confers susceptibility to multiple psychiatric disorders [\[17\]](#). Involvement of VGCC genes has also been reported in large-scale genomic studies of BD-relevant phenotypes, such as working memory performance and the associated patterns of brain activation [\[36\]](#), as well as in general cognitive functioning [\[37\]](#). There are also smaller candidate gene studies that suggest effects of *CACNA1C* genetic variation on brain imaging phenotypes [38](#), [39](#) and on cognitive domains, such as reward responsiveness [\[40\]](#).

Identification of the molecular basis for disease associations is a key step in understanding the mechanisms linking VGCC genes with BD. The VGCC loci revealed by GWAS are noncoding, and while large-scale exome studies may identify rare variants that disrupt the coding sequence of VGCCs, it is unlikely that the BD-associated GWAS loci tag as-yet-unidentified, disease-causing mutations. Instead, they probably act by influencing aspects of gene expression, including methylation [\[41\]](#), alternative promoter usage, and RNA splicing [\[42\]](#). In the case of *CACNA1C*, the index risk polymorphism for BD (rs1006737) is located in the third intron. On balance, the available data indicate that the risk allele is associated with enhanced expression and activity of the gene product [43](#), [44](#), but there are conflicting findings [45](#), [46](#), precluding firm conclusions. Some of the variability in these results may be

due to differences in the effect of rs1006737 on *CACNA1C* expression between brain regions. Inconsistencies may also result from the risk single nucleotide polymorphism (SNP) differentially altering the abundance of particular splice variants, as has been observed for other BD-relevant genes, including *ANK3* [47] and *ZNF804A* [48]. In the case of *ANK3*, there is evidence that the shift in isoform ratios has functional consequences for neuronal physiology [49]. Efforts to identify and understand whether altered splicing is also relevant for *CACNA1C* and other VGCCs are hampered by the limited information about their isoform profile in the human brain (Box 2). This information is critical since splicing patterns are poorly conserved and the brain shows one of the greatest diversities of alternative splicing [50], meaning that the current data, which pertain to other species and tissues, are insufficient.

While the identification of specific VGCC subunits and isoforms that mediate BD risk is important, better understanding of the underlying biology is also crucial. This requires the use of appropriate cellular and animal model systems, as well as *in vivo* approaches in humans. For cellular analyses, in addition to standard cell lines, which are useful for studying the function of individual genes, induced pluripotent stem cells (iPSCs) may prove valuable. Indeed, iPSC-derived neurons have already provided intriguing data to support the presence of cellular BD-related phenotypes, including alterations in calcium signalling (Box 3).

Box 3

Stem Cells and the Calcium Pathophysiology of Bipolar Disorder

The potential of iPSCs for studying cellular phenotypes of psychiatric disorders such as BD is considerable, and the approach has already been exploited in several studies. These have been of three designs: comparison of BD with healthy patients;

contrasting lithium-responsive versus lithium-unresponsive BD cases; or evaluating the effect of BD risk genotypes.

Mertens *et al.* [100] generated dentate gyrus-like neurons and showed that cells from patients with BD were hyperexcitable, with differences in several electrophysiological and transcriptional parameters; moreover, the excitability was normalised by lithium, but only in cells derived from patients who had responded clinically to the drug.

Notably, these findings were largely replicated in a separate cohort and using a different methodology [101]. Taking a genetic strategy, Yoshimizu *et al.* [44] made induced neurons from 24 people, genotyped for the *CACNA1C* rs1006737 polymorphism, and showed that *CACNA1C* gene expression and calcium current density were greater in risk allele homozygotes compared with nonrisk carriers.

3D differentiation approaches are now being used to produce ‘brain spheroids’.

Although no studies of this kind have yet been reported using iPSCs from patients with BD, Birey *et al.* [102] reported that, intriguingly, spheroids made with iPSCs from patients with Timothy syndrome (caused by a gain-of-function coding *CACNA1C* mutation) exhibited interneuron migratory abnormalities that could be normalised by a VGCC antagonist. The finding draws attention to a possible role for early developmental events and specific interneuron populations in mediating the role of calcium signalling in the pathogenesis of BD. Studies using spheroids in BD may be valuable in helping identify circuit-level phenotypes, while CRISPR techniques to selectively manipulate disease-relevant VGCC isoforms and variants could aid the identification of the key molecular mechanisms.

These findings, and others (e.g., [103]), illustrate how iPSCs are providing new clues regarding the neuronal phenotypes of BD, and support an involvement of calcium

signalling in these processes. The results encourage further efforts to extend and scale up the work [104].

The molecular findings can also help guide the development of rodent models overexpressing or lacking specific VGCC genes [51](#), [52](#), [53](#) or splice variants thereof [\[54\]](#), in which their functional impact can be studied in the intact animal. For example, embryonic deletion of *Cacna1c* from forebrain glutamatergic neurons in mice produced BD-relevant behavioural and cognitive effects and an increased susceptibility to stress, whereas the same deletion during adulthood caused a lesser and, in some instances, opposite phenotype [\[51\]](#). This effect of developmental stage on the phenotype is intriguing, given the characteristic early adulthood age of BD onset, and its childhood antecedents ([Box 1](#)). In a separate study, the phenotype of *Cacna1c*-deficient mice could be rescued using a small-molecule inhibitor of the translation initiation factor $eIF2\alpha$ [\[52\]](#), giving clues as to the possible intervening biochemical mechanisms.

In parallel with these various genetically driven approaches, pharmacological investigations of VGCCs in humans are possible because of the existing L-type VGCC antagonists, which can be used as experimental tools and for proof-of-principle studies. Their availability is a distinct advantage compared with most other genetically supported therapeutic targets in BD, for which no such drugs are available. To date, the clinical trial data linking L-type VGCC blockade with therapeutic outcome in BD (and, indeed, their psychiatric effects more generally) are wholly inconclusive [\[25\]](#). Hence, a priority is to investigate in detail the impact of brain-penetrant VGCC blockers on BD-relevant phenotypes, including detailed measures of mood, cognition, sleep, and brain activity [\[55\]](#), and with the incorporation of genotype as a factor [\[56\]](#). The potential psychiatric effects of VGCC antagonists can also be

assessed using routinely collected clinical data; for example, a study of electronic medical records in Scotland reported higher hospital admission rates for depression in patients given VGCCs compared with those prescribed other antihypertensives [57].

New Approaches to the Bipolar Phenotype

Digital Psychiatry

Complementing the developments from genomics-driven discovery science, novel methods are being applied to characterise the BD phenotype, and thereby provide new perspectives on its key elements.

Conventional psychiatric assessments rely on cross-sectional, retrospective analysis of the pattern of symptoms over weeks or months. Being based on a patient's or informant's recall, this approach is subject to inherent biases and unreliability, especially when, as in BD, the key feature is not simply a symptom (mood), but its profile of variation over time. Several approaches have been used to try to improve the reliability and validity of BD assessments [58, 59]. The main advances are emerging from developments in information technology, including the increasingly widespread use of connected and wearable devices: we are entering an era of 'digital phenotyping' in psychiatry [60], with BD, we would argue, at the forefront [61]. One early example is the True Colours platform, which allows patients to submit (by text, email, web, or app) their ratings of depression, mania, and other symptoms, in response to a weekly or daily prompt, resulting in a longitudinal and graphical representation of symptom course [62].

Importantly, smartphones and other devices allow the remote capture of not only contemporaneous self-reporting of symptoms, but also behavioural, cognitive and physiological measures, such as heart rate, activity, geolocation, speech, and

environmental interactions [63](#), [64](#), [65](#), [66](#), [67](#), [68](#). In turn, digital methods can facilitate a change from entirely symptom-based characterisation of psychiatric disorders, such as BD, towards a more multimodal, biologically informed one. Thus, they raise the prospect of more-objective, data-driven diagnoses, and ultimately personalized predictions of illness and treatment response. However, this promise has yet to be realised; the initial hype about digital phenotyping, including its application to BD, has been tempered by increasing awareness of the significant technical, analytical, and other issues involved ([Box 4](#)).

Persistent Mood Instability

Notwithstanding the many challenges, the longitudinal, long-term collection of data using digital approaches has already contributed to a renewed focus on the ‘real-world’ phenotype of BD. One example is the appreciation that many patients have chronic mood instability (also called **affective** lability), persisting during **euthymia**. This contrasts with the simplistic textbook description of BD as comprising periods of normal, stable mood in between the episodes of depression and mania ([Box 1](#)). Although this reality was already appreciated by experienced clinicians [69](#), [70](#), it is the use of digital methods that has led to a greater awareness of mood instability, which in turn has encouraged research to understand its origins and significance. Here, we briefly review some of these implications.

Mood (in)stability is a continuous variable, and is present to varying extents in healthy individuals [71](#), [72](#). Therefore, it is a useful phenotype for studies seeking to identify mechanisms underlying mood (dys)regulation *per se*, and a range of experimental approaches are being taken. For example, it can be viewed from a computational perspective, with models showing how mood instability interacts with

reward sensitivity to alter performance [73]. One can also ask how mood instability relates to variation in neural activity across a range of temporal resolutions, using functional MRI [74] and magnetoencephalography [75]. In addition, mathematical analyses, such as those outlined in Box 4, can help explain the relationships between fluctuations in mood and other parameters, ranging from environmental exposures to behavioural variables 66, 67.

Mood instability is prominent not only in BD, but also in several other psychiatric disorders, such as attention deficit disorder, borderline personality disorder, and schizophrenia 76, 77. It is therefore a trans-diagnostic construct, compatible with the NIMH Research Domain Criteria project [78]. Thus, understanding the origins and mechanisms of mood instability, and the biological and behavioural sequelae of interventions which modify it – is therefore likely to have value beyond BD. Indeed, mood instability is a moderately heritable trait in the general population, and the first genome-wide significant loci have been reported [79]. Apart from studying the implicated molecules and pathways in their own right, it will be of interest to investigate the extent to which the risk loci for mood instability overlap with those for BD specifically, and other disorders involving mood instability. Moreover, the specific characteristics of mood instability (e.g., its frequency, amplitude, or impact on behaviour), while partially overlapping, may differ sufficiently between disorders [80] to help gain traction on the underlying neural mechanisms, providing further clues to the biological bases of these illnesses and leading to refinements in classification.

Finally, mood instability has potential immediate value as a therapeutic target. First, it may provide a way to screen novel treatments for BD more rapidly and cost-effectively than conventional clinical trials, in which treatment or prevention of

depressive or manic episodes are the usual outcomes, requiring prolonged periods of observation. In this sense, early mood stabilisation could prove to predict therapeutic efficacy in the way that rapid effects on emotional processing predict subsequent therapeutic response in unipolar depression [81]. Moreover, the rapid effects of antidepressants on emotional processing are seen in euthymic subjects as well as in those with depression; similarly, new treatments for BD, such as novel VGCC-acting drugs, could be screened in patients who have unstable mood but who do not have a formal diagnosis. Second, stabilisation of mood may be beneficial in its own right, above and beyond simply preventing clinical episodes of depression and mania, because mood instability independently predicts poor functional recovery in BD, and worse outcomes of various kinds 76, 82, 83, 84. In addition, since mood instability often occurs before the onset of BD 85, 86, such treatments might have a preventative role.

In summary, the emergence of persistent mood instability as a construct illustrates how digital methods can highlight neglected or hard-to-characterise psychiatric phenomena, and stimulate a range of studies into their origins, mechanisms, and therapeutic implications. Comparable approaches are being taken to other components of BD, such as circadian dysregulation and reward sensitivity. Although the work is at an early stage, it is likely ultimately to alter the view of the core phenotype of BD, with a greater role for biological and quantitative data in BD diagnosis, prognosis, and management.

Concluding Remarks

Our understanding of BD remains frustratingly limited. It continues to be a descriptive syndrome, since we lack sufficient knowledge to allow its characterization or

conceptualization based on aetiology or mechanism. Certainly, many questions remain. However, there are reasons for optimism. First, the discovery of some of the BD risk genes has the potential to revolutionise our understanding of its pathogenesis and neurobiology. Second, the use of digital technologies and remote sensors, coupled with advanced analyses of the resulting data, is already allowing a more-quantitative, longitudinal approach to the BD phenotype. This raises the potential for better prediction of an individual's clinical course, and also provides a more-sophisticated phenotype for behavioural and biological studies. In both of these domains, a common feature is the increasing importance of 'big data', whether in terms of the genomic studies, or the multidimensional data streams captured by digital devices. Third, although not discussed here, structural and functional brain imaging is helping to identify the key neural circuits of BD and may also have diagnostic and prognostic value [2](#), [3](#), [4](#), [87](#), [88](#), [89](#), [90](#).

The ultimate goal of these contemporary approaches is to allow a more scientifically informed, evidence-based approach to how BD is classified, measured, and treated [\[91\]](#). Possible changes include redrawing or removing the diagnostic boundaries between BD and other disorders involving lability of mood, emotion, and behaviour; the inclusion of behavioural and physiological correlates of mood and mood instability (or other symptoms) into clinical practice; a focus on identifying interventions that can stabilise mood independent of the underlying diagnosis; and new, genetically informed treatments, such as those targeting VGCCs.

Γλωσσάρι Όρων

ΑΓΓΛΙΚΟΣ ΟΡΟΣ	ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΑΠΟΔΟΣΗ	ΠΗΓΗ
adverse effect	ανεπιθύμητη ενέργεια	https://www.eof.gr/web/guest/yellowcardvet
affective lability	συναισθηματική ευμεταβλητότητα	https://docplayer.gr/6383474-I-empeiria-apo-ti-meleti-tis-diatarahis-elleimmatikis-prosohis-yperkinitikotitas-depy-enilikon-stin-ellada.html
alternative promoter	εναλλακτικός υποκινητής	https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/frontend/file/lib/default/data/2898444/theFile
alternative splicing	εναλλακτικό μάτισμα	https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/frontend/file/lib/default/data/1518282/theFile
analgesic drug	αναλγητικό φάρμακο	https://www.galinos.gr/web/drugs/main/drugs/ionarid-n
angina	στηθάγχη	https://www.hygeia.gr/astathis-stithagxi-epemvatiki-i-farmakeytiki-antimetopisi/
animal model system	σύστημα ζωικού μοντέλου	http://www.eie.gr/nhrf/news/2020/2020_02_20_PressRelease_NHRF_ACCC_gr.pdf
ankyrin G	αγκυρίνη G	https://core.ac.uk/download/pdf/132800189.pdf
antagonist	ανταγωνιστής	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό</i> . Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».
anticonvulsant drug	αντισπασμωδικό φάρμακο	Konstantinidis, G. (2005), <i>Elsevier's Dictionary of Medicine and Biology in English, Greek, German, Italian and Latin</i> , 1 st Edition, Elsevier B.V.

antidepressant (drug)	αντικαταθλιπτικό (φάρμακο)	https://www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/04.04
antiepileptic drug	αντιεπιληπτικό φάρμακο	https://www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/04.05
antihypertensive (drug)	αντιυπερτασικό (φάρμακο)	Konstantinidis, G. (2005), <i>Elsevier's Dictionary of Medicine and Biology in English, Greek, German, Italian and Latin</i> , 1 st Edition, Elsevier B.V.
antipsychotic (drug)	αντιψυχωσικό (φάρμακο)	https://www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/04.02
anxiety disorder	αγχώδης διαταραχή	IATE [ΕΛΕΤΟ/Συλλογικό Μέλος “Ομάδα Ορολογίας ΙΑΤΡΟΤΕΚ” - ΟΜΑΔΑ-ΚΑΤΣΑΡΑΚΗΣ]
attention deficit disorder	διαταραχή ελλειμματικής προσοχής	https://www.euroclinic.gr/article/diataraxi-elleimmatikis-prosoxis/
biological marker	βιολογικός δείκτης	https://www.didaktorika.gr/eadd/handle/10442/23873
bipolar depression	διπολική κατάθλιψη	http://ikee.lib.auth.gr/record/326002?ln=el
bipolar disorder (BD)	διπολική διαταραχή (ΔΔ)	IATE [ΕΛΕΤΟ/Συλλογικό Μέλος “Ομάδα Ορολογίας ΙΑΤΡΟΤΕΚ” - ΟΜΑΔΑ-Γ.Κατσαράκης]
bipolar I	διπολική διαταραχή τύπου I	http://www.bipolar.gr/index.php?option=com_content&task=view&id=28&Itemid=400
bipolar II	διπολική διαταραχή τύπου II	http://www.bipolar.gr/index.php?option=com_content&task=view&id=28&Itemid=400
bipolar spectrum disorder	φάσμα διπολικής διαταραχής	http://artemis.cslab.ece.ntua.gr:8080/jspui/bitstream/123456789/15537/1/DT2009-0278.pdf
borderline personality disorder	οριακή διαταραχή προσωπικότητας	https://www.onmed.gr/ygeia-psyhikh/story/328997/oriaki-diataraxi-

		prosopikotitas-zoi-se-aspro-mayro
brain	εγκέφαλος	Μιχαηλίδης, Γ.Ι., Βέζου-Μαγκούτη, Ν. (2005). <i>Αγγλοελληνικό - Ελληνοαγγλικό Λεξικό των Ιατρικών Όρων</i> . 5 ^η Έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.
brain imaging	εγκεφαλική απεικόνιση	http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=897
brain spheroid	εγκεφαλικό σφαιροειδές	Πρόταση- Απόδοση [https://www.scientificamerican.com/article/growing-brains-in-the-lab/]
calcium	ασβέστιο	ΙΑΤΕ [Μανουσάκης Γ., Γενική και Ανόργανη Χημεία, Εκδ. οίκος Αδελφών Κυριακίδη, Θεσσαλονίκη, 1994, 764 σελ.]
calcium channel	δίαυλος ασβεστίου	ΙΑΤΕ [http://www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/02.06.02]
calcium dysregulation	διαταραχή ασβεστίου	https://www.georgevalsamakis.gr/?page_id=86
calcium signalling	σηματοδότηση ασβεστίου	https://www.healthweb.gr/nea-ygeias/epistimonika-nea/gynaikologia/entopisan-proteini-pou-voitha-stigonimopoiisi , https://www.openarchives.gr/aggregator-openarchives/edm/pergamos/000005-_uoa_dl_object_uoadl%3A1321232
cardiovascular system	καρδιαγγειακό σύστημα	Konstantinidis, G. (2005), <i>Elsevier's Dictionary of Medicine and Biology in English, Greek, German, Italian and Latin</i> , 1 st Edition, Elsevier B.V.
case	ασθενής	https://evaggelismos-hosp.gr/files/epistimoniki_enosi/22_11_16_SYPSA.pdf
Ca _v channel	δίαυλος Ca _v	https://elocus.lib.uoc.gr/dlib/1/8/7/metadata-dlib-

		1544693667-707393-28507.tkl
cell	κύτταρο	IATE [ΕΛΕΤΟ/Συλλογικό Μέλος “Ομάδα Ορολογίας ΙΑΤΡΟΤΕΚ” - ΟΜΑΔΑ-ΚΑΤΣΑΡΑΚΗΣ]
cell line	κυτταρική σειρά	http://ikee.lib.auth.gr/record/299663/files/GRI-2018-22501.pdf
cellular model system	σύστημα κυτταρικού μοντέλου	https://ir.lib.uth.gr/xmlui/bitstream/handle/11615/45201/10842.pdf?sequence=1&isAllowed=y
cellular phenotype	κυτταρικός φαινότυπος	http://www.onco.gr/documents/MouratidouMproutis.pdf
circadian dysregulation	διαταραχή του κιρκάδιου ρυθμού	https://www.iatronet.gr/eidiseis-nea/epistimi-zwi/news/59506/i-diataraxi-toy-kirkadoiy-rythmoy-efthynetai-giata-metavolika-nosimata.html
circadian rhythm	κιρκάδιος ρυθμός	Konstantinidis, G. (2005), <i>Elsevier's Dictionary of Medicine and Biology in English, Greek, German, Italian and Latin</i> , 1 st Edition, Elsevier B.V.
clinical trial	κλινική δοκιμή	IATE [ΕΛΕΤΟ/Συλλογικό Μέλος “Ομάδα Ορολογίας ΙΑΤΡΟΤΕΚ” - ΟΜΑΔΑ-Γ.Κατσαράκης]
clinician	κλινικός ιατρός	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό</i> . Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».
coding sequence	κωδικεύουσα αλληλουχία	https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/643/1/02_chapter_02.pdf
cognitive functioning	γνωστική λειτουργία	https://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/handle/10889/12188

cognitive impairment	γνωστική έκπτωση	https://thesis.ekt.gr/thesis/BookReader/id/18921?language=el#page/1/mode/2up
cohort	κοόρτη	Konstantinidis, G. (2005), <i>Elsevier's Dictionary of Medicine and Biology in English, Greek, German, Italian and Latin</i> , 1 st Edition, Elsevier B.V.
continuous variable	συνεχής μεταβλητή	https://lab.imedd.org/glossari-statistikon-oron-gia-archarious/
control	μάρτυρας	https://evangelismos-hosp.gr/files/epistimoniki_enosi/22_11_16_SYPSA.pdf
copy number variation	ποικιλομορφία αριθμού αντιγράφων	https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/1588/1/Chapter10_genvariation_R.pdf
CRISPR technique	τεχνική CRISPR	https://www.europarl.europa.eu/doceo/document/O-8-2016-000097_EL.html
cytoskeleton	κυτταροσκελετός	https://www.aug.gr/fasseas/biologia%2014.pdf
delusion	παραίσθηση	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό</i> . Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».
dendrite	δενδρίτης	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό</i> . Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».
dentate gyrus-like neuron	νευρώνας τύπου οδοντωτής έλικας	Σύνθεση: https://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/464/1/Nimertis_Sarantis.pdf
depression	κατάθλιψη	Μιχαηλίδης, Γ.Ι., Βέζου-Μαγκούτη, Ν. (2005). <i>Αγγλοελληνικό - Ελληνοαγγλικό Λεξικό των Ιατρικών Όρων</i> . 5 ^η Έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.

depressive episode	καταθλιπτικό επεισόδιο	https://www.drpanago.com/p/katathlipsi
diagnosis	διάγνωση	Konstantinidis, G. (2005), <i>Elsevier's Dictionary of Medicine and Biology in English, Greek, German, Italian and Latin</i> , 1 st Edition, Elsevier B.V.
diagnostic category	διαγνωστική κατηγορία	https://www.psychiatriki-journal.gr/index.php?option=com_content&view=article&id=206:19-3-sp-2119192372&catid=35&lang=el&Itemid=575
disease	ασθένεια	Μιχαηλίδης, Γ.Ι., Βέζου-Μαγκούτη, Ν. (2005). <i>Αγγλοελληνικό - Ελληνοαγγλικό Λεξικό των Ιατρικών Όρων</i> . 5 ^η Έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.
disease risk	κίνδυνος εκδήλωσης ασθένειας	https://dione.lib.unipi.gr/xmlui/bitstream/handle/unipi/8495/Xeimariotis_Stylianos.pdf?sequence=1&isAllowed=y
disease-causing mutation	μετάλλαξη που προκαλεί ασθένεια	https://www.orpha.net/data/patho/GR/-Costello-GrgrAbs574.pdf
disorder	διαταραχή	Konstantinidis, G. (2005), <i>Elsevier's Dictionary of Medicine and Biology in English, Greek, German, Italian and Latin</i> , 1 st Edition, Elsevier B.V.
dopamine	ντοπαμίνη	IATE [http://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/dopamine[]]
drug	φάρμακο	IATE [Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 469/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Μαΐου 2009, περί του συμπληρωματικού πιστοποιητικού προστασίας για τα φάρμακα

		(Κωδικοποιημένη έκδοση), Επίσημη Εφημερίδα αριθ. L 152 της 16/6/2009, CELEX:32009R0469/EL]
emotional processing	συναισθηματική επεξεργασία	https://ikee.lib.auth.gr/record/292266/files/GRI-2017-19620.pdf
environmental factor	περιβαλλοντικός παράγοντας	http://www.edypy.gr/site/files/Hadjichristodoulou_Christos.pdf
euthymia	ευθυμία	https://psychiatriki.com/?page_id=243
exome	εξονίωμα	https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/1589/1/Chapter11_bigdatabiology_R.pdf
exome sequencing	αλληλούχιση εξονιώματος	https://core.ac.uk/download/pdf/132822685.pdf
exon	εξώνιο	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό</i> . Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».
forebrain	πρόσθιος εγκέφαλος	https://core.ac.uk/download/pdf/132823191.pdf
functional brain connectivity	λειτουργική συνδεσιμότητα εγκεφάλου	https://www.psychiatriki-journal.gr/index.php?option=com_content&view=article&id=714&Itemid=129&lang=el
functional magnetic resonance imaging (fMRI)	λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI)	https://www.researchgate.net/publication/325996127_H_Leitourgike_Magnetic_Tomographia_functional_Magnetic_Resonance_Imaging-fMRI_dra_probleptika_tes_Glossikes_Anptyxes_ton_paidion_me_Autismo
gabapentin	γκαμπαπεντίνη	https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/gabapentin
gain-of-function mutation	μετάλλαξη που οδηγεί σε αυξημένη λειτουργία	Πασχαλίδης, Π.Χ. (2002), <i>Αγγλοελληνικό Ερμηνευτικό Λεξικό Κυτταρικής & Μοριακής Βιολογίας</i> , Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη

gene	γονίδιο	Konstantinidis, G. (2005), <i>Elsevier's Dictionary of Medicine and Biology in English, Greek, German, Italian and Latin</i> , 1 st Edition, Elsevier B.V.
gene expression	γονιδιακή έκφραση	IATE [Οδηγία 2003/63/EK της Επιτροπής, της 25ης Ιουνίου 2003, για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/83/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση, Μέρος IV, EE L 159/2003 CELEX:32003L0063/EL]
gene family	οικογένεια γονιδίων	https://www.medicalmate.gr/wp-content/uploads/2020/05/1-MHC.pdf
gene product	γονιδιακό προϊόν	http://ebooks.edu.gr/ebooks/v/html/8547/2726/Biology-G-Lykeiou-ThSp_html-apli/index6_1.html
genetic risk	γενετικός κίνδυνος	http://pathologia.eu/eswte-rikh-pathologia/polygonidiakos-kindynos-ti-einai-giati-einai-shmantikos/
genetic variant	γενετική παραλλαγή	https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/foosphenytoin-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00001476/202008_el.pdf
genetics	γενετική	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό</i> . Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».

genome sequencing	αλληλούχιση γονιδιώματος	https://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/12457/1/thesis_styliani_papadaki_TNR.pdf
genome-wide association study (GWAS)	μελέτη ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης (GWAS)	https://www.ene.gr/eneojs_new/index.php/en/article/view/374/490
genomics	γονιδιωματική	IATE [Α. Βελεγράκη, Μ. Ε. Καμπούρης, Συστοιχίες και πολυπλεκτική αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2003, 20(4):425–445, http://www.mednet.gr/archives/2003-4/pdf/425.pdf [11.12.2007]]
genotype	γονότυπος	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό</i> . Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».
glia	γλοία	Konstantinidis, G. (2005), Elsevier's Dictionary of Medicine and Biology, in English, Greek, German, Italian and Latin, 1st edition, Elsevier B.V.
glutamate	γλουταμινικό οξύ	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό</i> . Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».
glutamatergic neuron	γλουταμινεργικός νευρώνας	https://www.pasteur.gr/%CE%BF%CE%BC%CE%AC%CE%B4%CE%B1-%CE%BC%CE%BF%CF%81%CE%B9%CE%B1%CE%BA%CE%AE%CF%82-%CE%B3%CE%B5%CE%BD%CE%B5%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE%CF%82-2/
hallucination	ψευδαίσθηση	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-</i>

		ελληνοαγγλικό. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».
healthy patient	υγιής ασθενής	https://www.eof.gr/web/guest/katalogos2019
heart	καρδιά	Μιχαηλίδης, Γ.Ι., Βέζου-Μαγκούτη, Ν. (2005). <i>Αγγλοελληνικό - Ελληνοαγγλικό Λεξικό των Ιατρικών Όρων</i> . 5 ^η Έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.
heart rate	καρδιακός ρυθμός	https://www.heartsurgery.gr/pathiseis-epembaseis/pathiseis-kardias/arrythmies
heritability	κληρονομησιμότητα	https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/1642/1/02_chapter_9.pdf
homozygote	ομοζυγώτης	ΙΑΤΕ [ΕΛΕΤΟ/Συλλογικό Μέλος “Ομάδα Ορολογίας ΙΑΤΡΟΤΕΚ” - ΟΜΑΔΑ-ΚΑΤΣΑΡΑΚΗΣ]
hormone	ορμόνη	ΙΑΤΕ [Εναρμονισμένο Σύστημα και (τροποποιημένη) Ονοματολογία του Συμβουλίου Τελωνειακής Συνεργασίας]
hospital admission	εισαγωγή σε νοσοκομείο	ΙΑΤΕ [Βουτσαδάκης Εμμανουήλ. Πότε νοσηλεύεται η οξεία γαστρεντερίτις (19.7.2019)]
hypertension	υπέρταση	Μιχαηλίδης, Γ.Ι., Βέζου-Μαγκούτη, Ν. (2005). <i>Αγγλοελληνικό - Ελληνοαγγλικό Λεξικό των Ιατρικών Όρων</i> . 5 ^η Έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.
hypomania	υπομανία	http://www.psychiatriki-journal.gr/documents/psychiatry/21.3-GR-2010-226.pdf
illness	νόσος	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-</i>

		ελληνοαγγλικό. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».
index risk	δείκτης κινδύνου	IATE [ΟΜΑΔΑ- Γ.Κατσαράκης-ΕΛΕΤΟ (Ελληνική Εταιρεία Ορολογίας)]
induced neuron	επαγόμενος νευρώνας	https://olympias.lib.uoi.gr/jspui/bitstream/123456789/29030/1/%ce%9c.%ce%95.%20%ce%a0%ce%91%ce%a4%ce%a3%ce%99%ce%91%ce%a3%20%ce%91%ce%9d%ce%91%ce%a1%ce%93%ce%a5%ce%a1%ce%9f%ce%a3%202018.pdf
induced pluripotent stem cell (iPSCs)	επαγόμενο πολυδύναμο βλαστοκύτταρο (iPSC)	http://www.somaomotimon.uoa.gr/fileadmin/somaomotimon.uoa.gr/uploads/doc/dialexeis/BLASTOKYTTARA.pdf
inflammation	φλεγμονή	Konstantinidis, G. (2005), <i>Elsevier's Dictionary of Medicine and Biology in English, Greek, German, Italian and Latin</i> , 1 st Edition, Elsevier B.V.
intermediate phenotype	ενδιάμεσος φαινότυπος	http://www.psychiatriki-journal.gr/documents/psychiatry/28.2-GR-2017-156.pdf
interneuron	διάμεσος νευρώνας	https://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/634/1/Tsekoura_master.pdf
intracellular calcium signalling	ενδοκυττάρια σηματοδότηση ασβεστίου	https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/3252/3/Kef.%209.pdf
intron	ιντρόνιο	IATE [Γλωσσάρι Γενετικών Όρων,σ.35]
ion channelopathy	ιοντική διαυλοπάθεια	https://www.elikar.gr/cms/files/magazines/kardia/2016/5/169-188_SIDERIS_1o_20sel.pdf
isoform	ισομορφή	https://www.openarchives.gr/aggregator-openarchives/edm/phdtheses/000040-10442_24877

isoform ratio	αναλογία ισομορφών	https://thesis.ekt.gr/thesis/BookReader/id/24877#page/1/mode/2up
lamotrigine	λαμοτριγίνη	https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/lamotrigine
libido	λίμπιντο	Μιχαηλίδης, Γ.Ι., Βέζου-Μαγκούτη, Ν. (2005). <i>Αγγλοελληνικό - Ελληνοαγγλικό Λεξικό των Ιατρικών Όρων</i> . 5 ^η Έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.
life expectancy	προσδόκιμο ζωής	ΙΑΤΕ [Θ.Τζωτζας,ιατρός-ενδοκρινολόγος,επιμελητής Νοσοκ."Παναγία",Θεσ/νίκη & Γ. Τούντας, Δ. Τριανταφύλλου, Σ. Φρισήρας. Δείκτες υγείας στην Ευρώπη. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2000, 17(1):89-100 http://www.mmo.gr/pdf/library/Greece/healthcare%20across%20europe,89.pdf [7.2.2008]]
lifetime prevalence	ισόβιος επιπολασμός	https://apothesis.eap.gr/handle/repo/50200
ligand	προσδέτης	https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/1922/1/02_chapter%2003.pdf
lithium	λίθιο	ΙΑΤΕ [Μανουσάκης Γ., Γενική και Ανόργανη Χημεία, Εκδ. οίκος Αδελφών Κυριακίδη, Θεσσαλονίκη, 1994, 764 σελ.]
lithium salt	άλας λιθίου	https://www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/04.03.01
lithium-responsive case	ασθενής που ανταποκρίνεται στο λίθιο	https://www.iatronet.gr/eidiseis-nea/epistimi-zwi/news/59862/dipoliki-diataraxi-vrethike-giati-to-lithio-den-einai-apotelesmatiko-se-oloys.html
lithium-unresponsive case	ασθενής που δεν ανταποκρίνεται στο λίθιο	https://bioximikos.gr/topics/health-medication/70-

		psychology/537-epitelous-katalavame-pos-leitourgei-i-therapeia-melithio-sti-dipoliki-diataraxi
locus	γενετικός τόπος	https://www.imbb.forth.gr/imbb-people/images/Garinis/teaching/BIOL150/Human%20Genetics%201.pdf
L-type channel	δίαυλος τύπου L	https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/3252/3/Kef.%209.pdf
magnetoencephalography	μαγνητοεγκεφαλογραφία	https://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/39890#page/10/mode/2up
major depression	μείζων κατάθλιψη	https://www.psychiatriki.net/katathlipsi/meizon-katathlipsi.php
major risk factor	μείζων παράγοντας κινδύνου	https://www.hypertasi.gr/UsersFiles/admin/documents/tomos14_2-3_2005/ahj14p134.pdf
mania	μανία	Konstantinidis, G. (2005), <i>Elsevier's Dictionary of Medicine and Biology in English, Greek, German, Italian and Latin</i> , 1 st Edition, Elsevier B.V.
manic depression	μανιακή κατάθλιψη	https://embracementalhealth.org.au/sites/default/files/2019-04/Greek_depressive.pdf
manic episode	μανιακό επεισόδιο	https://www.galinos.gr/web/drugs/main/icdcodes/F30
medical record	ιστορικό ασθενούς	IATE (CELEX:32011L0024/EL (ΟΔΗΓΙΑ 2011/24/ΕΕ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ της 9ης Μαρτίου 2011 περί εφαρμογής των δικαιωμάτων των ασθενών στο πλαίσιο της διασυνοριακής υγειονομικής περίθαλψης)
Mendelian inheritance	μενδελική κληρονομικότητα	https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/frontend/file/lib/d

		efault/data/1312439/theFile
methylation	μεθυλίωση	Μιχαηλίδης, Γ.Ι., Βέζου-Μαγκούτη, Ν. (2005). <i>Αγγλοελληνικό - Ελληνοαγγλικό Λεξικό των Ιατρικών Όρων</i> . 5 ^η Έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.
mitochondrial function	μιτοχονδριακή λειτουργία	https://core.ac.uk/download/pdf/132821947.pdf
molecule	μόριο	ΙΑΤΕ [Ινστιτούτο Μελετών Περιβάλλοντος, Αθήνα Ακαδημία Αθηνών]
mood elevation	έξαρση της διάθεσης	https://www.psychotherapy.net.gr/ypomania/
mood instability	αστάθεια της διάθεσης	https://www.iatropedia.gr/psychiki-ygeia/diataraches-tis-diathesis-ta-panta-gia-tis-synaisthimatikes-diakymanseis-mesa-stin-imera/76026/
mood stability	σταθερότητα της διάθεσης	https://www.psychargos.gov.gr/Documents2/ODIGOS%20ERGALEIWN/DIADIKASIES/1.BD_protocol_CANMAT_%CE%A6%CE%B1%CF%81%CE%BC%CE%B1%CE%BA%CE%B5%CF%85%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AD%CF%82.pdf
morbidity	νοσηρότητα	ΙΑΤΕ [Λ. Σπάρος, Η έννοια της νοσηρότητας, Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής 2001, 18(3):3030-311 http://www.mednet.gr/archives/2001-3/pdf/303.pdf [15.2.2008]]
mortality	θνησιμότητα	ΙΑΤΕ [Γ. Μαραγκός, με βάση το γλωσσάριο στατιστ.όρων Κ. Αθανασιάδη & Γλωσσάριο πολύγλωσσης ορολογίας στον τομέα της προστασίας των πολιτών 1990,Ομάδα εργασίας

		Ευρωπαϊκής Επιτροπής/κρατών μελών]
National Institute of Mental Health (NIMH)	Εθνικό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγείας των ΗΠΑ (NIHM)	http://www.psychiatriki-journal.gr/documents/psychiatry/23.2-GR-2012-SUP-82.pdf
neural activity	νευρωνική δραστηριότητα	https://dspace.lib.ntua.gr/xmlui/handle/123456789/4015
neurobiology	νευροβιολογία	Konstantinidis, G. (2005), <i>Elsevier's Dictionary of Medicine and Biology in English, Greek, German, Italian and Latin</i> , 1 st Edition, Elsevier B.V.
neuron	νευρώνας	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό</i> . Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».
neuronal phenotype	νευρωνικός φαινότυπος	https://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/897/1/Nimertis_Ziavra(D).pdf
oxidative stress	οξειδωτικό στρες	https://repository.kallipos.gr/pdfviewer/web/viewer.html?file=/bitstream/11419/5113/2/00_master_document-KOY.pdf
pathogenesis	παθογένεια	ΙΑΤΕ [Ιασπισ, Ιδεώδες Ασκληπιακό Ιατρικής Σχολής, Παθογένεια της θρομβοφιλίας στις καθ'έξιν αποβολές http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=460 [7.7.2008]]
pathophysiology	παθοφυσιολογία	ΙΑΤΕ [Ηλεκτρονική Πύλη του Ασκληπιακού Πάρκου, Κλινική και Εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=101 [10.3.2008]]
pathway	μονοπάτι	http://www.psychosomaticmed.com/Blog/synedrio2.pdf

patient	ασθενής	Konstantinidis, G. (2005), <i>Elsevier's Dictionary of Medicine and Biology in English, Greek, German, Italian and Latin</i> , 1 st Edition, Elsevier B.V.
peripheral tissue	περιφερικός ιστός	http://panacea.med.uoa.gr/topic.aspx?id=174&red=true&kn=1&un=0&kn1=60952
persistent mood instability	επίμονη αστάθεια της διάθεσης	https://apotheitirio.lib.uoi.gr/xmlui/bitstream/handle/123456789/681/lgt_2013054.pdf?sequence=1
phenotype	φαινότυπος	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό</i> . Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».
phenotyping	φαινοτύπηση	https://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/handle/10889/14361
physiology	φυσιολογία	Μιχαηλίδης, Ι. Γ. (2005), <i>Αγγλοελληνικό & Ελληνοαγγλικό Λεξικό των Ιατρικών Όρων</i> , Έκδοση 5η, Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.
polymorphism	πολυμορφισμός	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό</i> . Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».
pregabalin	πρεγκαμπαλίνη	https://www.galinos.gr/web/drugs/main/substances/pregabalin
processing speed	ταχύτητα γνωστικής επεξεργασίας	https://www.cognifit.com/el/science/cognitive-skills/processing-speed
prodrome	πρόδρομο σύμπτωμα	IATE [ΕΛΕΤΟ/Συλλογικό Μέλος “Ομάδα Ορολογίας ΙΑΤΡΟΤΕΚ” - ΟΜΑΔΑ-Γ.Κατσαράκης]
psychiatric disorder	ψυχιατρική διαταραχή	https://www.psychiatriki-journal.gr/index.php?option=com_content&view=a

		rticle&id=226&Itemid=84&lang=el
Psychiatric Genomics Consortium (PGC)	Κοινοπραξία Ψυχιατρικής Γονιδιωματικής (ΨΓΚ)	https://mousiolis.gr/%CE%BA%CE%B1%CF%84%CE%B1%CE%B8%CE%BB%CE%B9%CF%88%CE%B7-%CF%80%CE%B1%CF%87%CF%85%CF%83%CE%B1%CF%81%CE%BA%CE%B9%CE%B1/
psychiatry	ψυχιατρική	Μιχαηλίδης, Γ.Ι., Βέζου-Μαγκούτη, Ν. (2005). <i>Αγγλοελληνικό - Ελληνοαγγλικό Λεξικό των Ιατρικών Όρων</i> . 5 ^η Έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.
psychoeducation	ψυχοεκπαίδευση	https://www.iatronet.gr/ei-diseis-nea/epistimi-zwi/news/53063/marina-oikonomoy-ti-einai-i-psychoekpaidefsi.html
psychological treatment	ψυχολογική θεραπεία	https://www.psy.gr/first.php?mid=14&subid=33&ssid=0&id=14383
psychotic symptom	ψυχωτικό σύμπτωμα	https://evangelismos-hosp.gr/files/epistimoniki_enosi/25_04_17_PROK_OPAKI.pdf
rare variant	σπάνια παραλλαγή	https://www.researchgate.net/publication/335160624_Sialolipoma_A_report_of_a_case_and_a_brief_review_of_the_literature_Hellenic_Archives_of_Oral_Maxillofacial_Surgery
reward responsiveness	ανταπόκριση στην επιβράβευση	http://ikee.lib.auth.gr/record/126657/files/GRI-2011-6776.pdf
reward sensitivity	ευαισθησία στην επιβράβευση	https://ibrt.gr/edu/sites/default/files/PLIRES%20TE UXOS.pdf
risk allele	αλλήλιο κινδύνου	https://www.ngda.gr/innet/UsersFiles/ngda/documents/Xronika/2009_2/02_Kantarzis.pdf
risk factor	παράγοντας κινδύνου	IATE [Ελλάδα - Προφίλ Υγείας 2017 (13.11.2019)],

		https://www.medicinenet.com/risk_factor/definition.htm
risk gene	γονίδιο κινδύνου	https://helleniccardiol.gr/UsersFiles/documents/previouspubs/sel%20212-219.pdf
risk genotype	γονότυπος κινδύνου	Σύνθεση: http://ikee.lib.auth.gr/record/130821/files/Panas.pdf
risk locus	γενετικός τόπος κινδύνου	https://core.ac.uk/download/pdf/159408412.pdf
risk polymorphism	πολυμορφισμός κινδύνου	https://nemertes.library.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/9114/1/%CE%94%CE%99%CE%91%CE%A4%CE%A1%CE%99%CE%92%CE%97%20%CE%A7%CE%91%CE%92%CE%92%CE%91%CE%A3.pdf
risk single nucleotide polymorphism (SNP)	μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (SNP) κινδύνου	Σύνθεση: https://core.ac.uk/download/pdf/132825835.pdf
risk variant	παραλλαγή κινδύνου	https://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/handle/10889/12855
RNA sequencing	αλληλούχιση του RNA	https://eclass.duth.gr/modules/document/file.php/ALEX01169/Lectures/06_bioinf_kolovos.pdf
RNA splicing	μάτισμα του RNA	https://www.biology.uoc.gr/el/departments/courses/961
rodent model	μοντέλο τρωκτικών	https://library.douglascollege.ca/eds/detail?db=a9h&an=141672179&isbn=
schizophrenia	σχιζοφρένεια	Μιχαηλίδης, Γ.Ι., Βέζου-Μαγκούτη, Ν. (2005). <i>Αγγλοελληνικό - Ελληνοαγγλικό Λεξικό των Ιατρικών Όρων</i> . 5 ^η Έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρης.
second messenger	δεύτερος αγγελιοφόρος	https://eclass.duth.gr/modules/document/file.php/ALEX01128/%CE%94%CE%B9%CE%B1%CE%B%CE%AD%CE%BE%CE%B5%CE%B9%CF%

		82%202019/cancer%202%202019.pdf
sine wave	ημιτονοειδής κυματομορφή	https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/4906/1/226_chapter_2.pdf
small-molecule inhibitor	μικρομοριακός αναστολέας	https://nemertes.library.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/12551/1/Spuropoulos%20master%20final%20final.pdf
sodium valproate	βαλπροϊκό νάτριο	https://www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/04.05.02
splice variant	παραλλαγή ματίσματος	https://www.didaktorika.gr/eadd/bitstream/10442/44576/1/44576.pdf
splicing	μάτισμα	IATE [ΕΛΕΤΟ/Συλλογικό Μέλος “Ομάδα Ορολογίας ΙΑΤΡΟΤΕΚ” - ΟΜΑΔΑ-Γ.Κατσαράκης]
splicing mechanism	μηχανισμός του ματίσματος	https://slideplayer.gr/slide/12201961/
splicing pattern	πρότυπο ματίσματος	https://docplayer.gr/41418027-Thema-diplomatikis-ergasias.html
stem cell	βλαστοκύτταρο	https://www.athenamavromati.gr/thhttps://docplayer.gr/41418027-Thema-diplomatikis-ergasias.htmltreatments/stem-cells/
stimulation	διέγερση	Μιχαηλίδης, Γ.Ι., Βέζου-Μαγκούτη, Ν. (2005). <i>Αγγλοελληνικό - Ελληνοαγγλικό Λεξικό των Ιατρικών Όρων</i> . 5 ^η Έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.
structural brain connectivity	δομική συνδεσιμότητα εγκεφάλου	https://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/11870/1/%CE%94%CE%B9%CF%80%CE%BB%CF%89%CE%BC%CE%B1%CF%84%CE%B9%CE%BA%CE%AE%20%CE%95%CF%81%CE%B3%CE%B1%CF%83%CE%AF%CE%B1.pdf

substance use disorder	διαταραχή χρήσης ουσιών	http://ikee.lib.auth.gr/reco rd/110595/files/GRI-2009-2212.pdf
susceptibility locus	γενετικός τόπος ευπάθειας	https://issuu.com/liveloula /docs/paediatriki_2013_76_1/21
symptom	σύμπτωμα	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό</i> . Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».
syndrome	σύνδρομο	https://www.evangelismo s-hosp.gr/files/epistimoniki _enosi/2018-2019/%CE%A4%CE%95 %CE%A4%CE%91%CE %A1%CE%A4%CE%97/ 06_03_19_S_KARABET SOU.pdf
therapeutics	θεραπευτική	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό</i> . Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».
Timothy syndrome	σύνδρομο Timothy	https://www.onmed.gr/yg eia/story/329992/syndrom a-sads-otan-i-kardia- stamata-xoris-profani- aitia
tissue	ιστός	Μιχαηλίδης, Γ.Ι., Βέζου-Μαγκούτη, Ν. (2005). <i>Αγγλοελληνικό - Ελληνοαγγλικό Λεξικό των Ιατρικών Όρων</i> . 5 ^η Έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.
transcriptional mechanism	μηχανισμός της μεταγραφής	https://www.imbb.forth.gr /imbb-people/images/Garinis/tea ching/BIOL150/Human% 20Genetics%202.pdf
translation initiation factor	παράγοντας έναρξης της μετάφρασης	https://nemertes.lis.upatra s.gr/jspui/bitstream/10889 /12452/3/Nemertes_Katop odi%28med%29.pdf
treatment	θεραπεία	Konstantinidis, G. (2005), <i>Elsevier's Dictionary of</i>

		<i>Medicine and Biology in English, Greek, German, Italian and Latin, 1st Edition, Elsevier B.V.</i>
twin study	μελέτη διδύμων	Μαρκοδημητράκη, Μ. (2012), Η ανάπτυξη της ενσυναίσθησης στους διδύμους, 415-433, ΨΥΧΟΛΟΓΙΑ, 19 (4)
unipolar depression	μονοπολική κατάθλιψη	Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). <i>Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό</i> . Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».
variable	μεταβλητή	IATE [Ελληνική Μαθηματική Εταιρία]
verbal learning	λεκτική μάθηση	https://repo.lib.duth.gr/jspui/bitstream/123456789/11388/1/ZachouVKalousiouV_2018.pdf
voltage-gated calcium channel (VGCC)	τασεοελεγχόμενος δίαυλος ασβεστίου	https://www.vasiliadis-books.gr/Vasiliadis-books/wp-content/uploads/2016/06/%CE%94%CE%B5%CE%AF%CF%84%CE%B5-%CE%91%CF%80%CF%8C%CF%83%CF%80%CE%B1%CF%83%CE%BC%CE%B1-%CF%84%CE%BF%CF%85-%CE%92%CE%B9%CE%B2%CE%BB%CE%AF%CE%BF%CF%85-5.pdf
voltage-gated sodium channel	τασεοελεγχόμενος δίαυλος νατρίου	https://mediasrv.uaa.gr/eclasse/modules/document/file.php/BIOTECH139/ion_channels-pumps.pdf
working memory	μνήμη εργασίας	https://neyrologos.gr/mni-mi-eidi-diataraxes/
$\alpha 1$ subunit	$\alpha 1$ υπομονάδα	https://ir.lib.uth.gr/xmlui/handle/11615/1405;jsessionid=20BBE3B675009971813C0AE7ADD0220B
$\alpha 2\delta$ subunit	$\alpha 2\delta$ υπομονάδα	https://www.galinos.gr/web/drugs/main/nomcodes/04.05

β subunit	β υπομονάδα	https://core.ac.uk/download/pdf/161657368.pdf
-----------------	-------------------	---

Μεταφραστικός Σχολιασμός

Το παρόν κείμενο το οποίο επιλέχθηκε προς μετάφραση στα πλαίσια εκπόνησης της παρούσας πτυχιακής εργασίας αποτελεί μια επιστημονική δημοσίευση με τίτλο «The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder». Συγγραφείς του προς μετάφραση κειμένου είναι οι Paul J. Harrison, John R. Geddes και Elizabeth M. Tunbridge. Και οι τρεις συγγραφείς είναι έγκριτοι επιστήμονες, ακαδημαϊκοί στο τμήμα Ψυχιατρικής του Πανεπιστημίου της Οξφόρδης, με μεγάλη συνεισφορά στην ιατρική και ειδικότερα στην ψυχιατρική βιβλιογραφία. Το προς μετάφραση κείμενο δημοσιεύθηκε το 2018 στον ιστότοπο του Εθνικού Κέντρου Πληροφοριών για τη Βιοτεχνολογία (NCBI) των Ηνωμένων Πολιτειών. Κεντρική θεματική του κειμένου είναι η νευροβιολογία της διπολικής διαταραχής. Οι συγγραφείς πραγματοποιούν επίσης μια εκτενή αναφορά στη συμπτωματολογία και τη γονιδιωματική της διαταραχής. Τέλος, κάνουν λόγο για τη συμβολή των νέων τεχνολογικών επιτευγμάτων στη πρόγνωση, τη διάγνωση και τη διαχείριση αυτής της ψυχιατρικής νόσου. Αξίζει να επισημανθεί ότι η νευροβιολογία αποτελεί ένα πολυδιάστατο επιστημονικό πεδίο, το οποίο ανάγεται στην επιστήμη της ιατρικής, ενώ συνεργάζεται στενά με τομείς όπως η μοριακή και η κυτταρική βιολογία, η χημεία, η φαρμακολογία, η γενετική, η φυσιολογία, η γνωσιακή επιστήμη και άλλοι, παρεμφερείς τομείς των φυσικών επιστημών.

Το προς μετάφραση κείμενο είναι ένα εξειδικευμένο κείμενο ιατρικού περιεχομένου και απευθύνεται σε εξειδικευμένο αναγνωστικό κοινό, το οποίο απαρτίζεται σχεδόν αποκλειστικά στο σύνολό του από ειδήμονες που ανήκουν στους κλάδους των επιστημών υγείας. Ως εκ τούτου, το μεταφραστικό αποτέλεσμα

απευθύνεται και αυτό σε εξειδικευμένο αναγνωστικό κοινό, το οποίο είναι εξοικειωμένο με τις γλωσσικές, μορφολογικές, τυπολογικές και επικοινωνιακές συμβάσεις τις οποίες επιβάλλει το προς μετάφραση κείμενο καθώς και με την εξειδικευμένη ιατρική ορολογία και ύφος.

Στο πλαίσιο αυτό, αξίζει να γίνει μια αναφορά στη θεωρία του Σκοπού. Ο Vermeer, τα λόγια του οποίου αποτυπώνονται στη Nord (2014, σσ. 70-75), εφαρμόζει την έννοια του Σκοπού ως θεμελιώδη αρχή κάθε μεταφραστικής διαδικασίας. «Σκοπός», σύμφωνα με τον Vermeer, «συνιστά το τελικό αποτέλεσμα το οποίο επιδιώκει το δρών υποκείμενο μέσω μιας δράσης». Η Nord (2014) εισάγει τη διάκριση μεταξύ πρόθεσης και λειτουργίας, σύμφωνα με την οποία η πρόθεση ορίζεται βάσει του πομπού ο οποίος επιδιώκει ένα στόχο, ενώ η λειτουργία ορίζεται σε συνάρτηση με τις προσδοκίες, τις ανάγκες και τις συνθήκες που επιβάλλει η εκάστοτε περίπτωση. Η θεωρία του Σκοπού είναι άμεσα συνυφασμένη με το μεταφραστικό υποκείμενο καθώς, όπως επισημαίνει η Nord, η πλειονότητα των μεταφραστικών δράσεων επιτρέπει μια σειρά διαφορετικών Σκοπών. Ο μεταφραστής θα πρέπει να είναι σε θέση να αιτιολογήσει την επιλογή ενός συγκεκριμένου Σκοπού σε μια δεδομένη μεταφραστική συνθήκη. Στην παρούσα μεταφραστική διαδικασία και προεκτιμώντας το κειμενικό είδος, τη γλώσσα παραγωγής, το κοινό-στόχο και την επικοινωνιακή λειτουργία, απέβλεψα στην παραγωγή ενός μεταφράσματος το οποίο θα τηρεί όλες τις γλωσσικές, υφολογικές και κειμενικές συμβάσεις που διέπουν το προς μετάφραση κείμενο, θα μεταφέρει με ακρίβεια και σαφήνεια το νόημα, θα εξυπηρετεί τον τιθέμενο σκοπό, την πρόθεση και την επικοινωνιακή λειτουργία του πρωτοτύπου, θα ανταποκρίνεται στις προσδοκίες του κοινού και τέλος, θα είναι γλωσσολογικά, υφολογικά και λειτουργικά ισοδύναμο με το πρωτότυπο κείμενο σε σημείο δε, που ιδανικά, δεν θα είναι ευδιάκριτο ότι πρόκειται για μετάφραση.

Το κείμενο-πηγή ανήκει στην κατηγορία των ειδικών κειμένων. Ως ειδικό κείμενο ορίζεται το κείμενο «το οποίο περιγράφει μια συγκεκριμένη, μη γλωσσική πραγματικότητα και επιτελεί μια συγκεκριμένη και αυστηρά καθορισμένη επικοινωνιακή λειτουργία» (Κελάνδριας, 2007, σ. 56). Η επικοινωνιακή λειτουργία του ειδικού κειμένου συνίσταται στη μεταφορά ενός μηνύματος ειδικής φύσης σε ένα εξειδικευμένο ή μη κοινό, διατηρώντας την όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ισοδυναμία και ακρίβεια. Η επίτευξη της μετάδοσης του μηνύματος συντελείται μέσω της χρήσης της ειδικής γλώσσας, ήτοι το σύνολο των ενεργοποιήσεων των γλωσσικών μονάδων μιας φυσικής γλώσσας σε ορισμένα κειμενικά περιβάλλοντα, τα οποία προσιδιάζουν σε κάποιο πεδίο δραστηριότητας. Η δημιουργία ειδικών γλωσσών πηγάζει από την ανάγκη των επιστημόνων για επικοινωνία, ανταλλαγή ιδεών και μετάδοση εξειδικευμένων μηνυμάτων γύρω από το γνωστικό τους αντικείμενο. Σύμφωνα με τον Ξυδόπουλο (2018), οι ειδικές γλώσσες διαμορφώνονται βάσει του επαγγέλματος ή της επιστημονικής εξειδίκευσης ή της δραστηριότητας των ομιλητών τους.

Το κείμενο-πηγή είναι διατυπωμένο σε ειδική γλώσσα, συγκεκριμένα στην ιατρική. Η ιατρική γλώσσα έχει το δικό της ιδιαίτερο γλωσσικό κώδικα και ορολογία. Χαρακτηριστικά της είναι η δυνατότητα ταχύτατης ανανέωσης και δημιουργίας πρωτότυπης ορολογίας, η οποία λαμβάνει χώρα κατά κόρον στην αγγλική. Σύμφωνα με την Παριανού (2004, σσ. 371-374), η ελληνικότητα της ιατρικής γλώσσας διασφαλίσθηκε μέσω του Ιπποκράτη. Αναμφίβολα, στο κείμενο διαπιστώνεται η χρήση ελληνογενούς λεξιλογίου. Ενδεικτικά παρατηρούνται οι όροι «symptom», «diagnosis», «phenotype», «therapeutics», κ.ο.κ.. Επιπλέον, εντοπίζονται όροι αποτελούμενοι από ελληνικά προθήματα, τα οποία έχουν περάσει στην αγγλική μέσω μεταγραφής, και συνοδεύονται από έναν αγγλικό όρο. Ενδεικτικά, παρουσιάζονται οι όροι «antidepressant», «anticonvulsant», «antihypertensive», αποτελούμενοι από τα

ελληνογενή προθήματα αντί- και -υπέρ-. Η ελληνική κυριαρχία στην ιατρική γλώσσα άρχισε να υποχωρεί τον 18ο αιώνα με την έλευση της λατινικής. Στο παρόν κείμενο εντοπίζονται οι όροι «ex vivo», «in vivo» και «postmortem». Οι όροι αυτοί είναι περιπτώσεις διαγλωσσικού εξωτερικού δανεισμού και έχουν ενταχθεί στο ελληνικό ειδικό ιατρικό ιδιόλεκτο διατηρώντας αναλλοίωτη την αρχική τους σημασία και σχηματισμό.

Όσον αφορά τη μεθοδολογία της μετάφρασης, η χαρακτηριστική εξειδίκευση του κειμένου απαιτεί από τον μεταφραστή ενδελεχή έρευνα. Το κείμενο κρύβει δυσκολίες και ιδιαιτερότητες, οι οποίες δεν είναι ευδιάκριτες με μια πρώτη ανάγνωση. Καθώς δεν εμπίπτω στους μεταφραστές με εξειδίκευση στην ιατρική μετάφραση, θεώρησα πως πρωταρχικό μέλημα πρέπει να αποτελεί η έρευνα και η μελέτη, ούτως ώστε να καταστεί δυνατή η τελική παραγωγή του μεταφράσματος. Μετά την ενδελεχή ανάγνωση του κειμένου, προχώρησα στην μελέτη συναφών κειμένων και στην έρευνα σε έγκριτες πηγές, που θα βοηθούσαν στην κατανόηση του νοήματος. Όσον αφορά τη συμπτωματολογία της διαταραχής, προέβην στην έρευνα και μελέτη σχετικών έντυπων και ηλεκτρονικών δημοσιεύσεων. Οι ηλεκτρονικές πηγές που χρησιμοποίησα προέρχονται κυρίως από τον ιστότοπο του American Psychological Association και του British Psychological Society, ενώ χρειάστηκε να μελετήσω και ακαδημαϊκές εργασίες που ανάγονται στις επιστήμες υγείας. Ιδιαίτερα πολύτιμη ήταν η συμβολή των έντυπων πηγών και δη του Διαγνωστικού και Στατιστικού εγχειριδίου των ψυχικών διαταραχών (DSM-IV-TR).

Μετά από αυτό το στάδιο, προχώρησα στην εύρεση κειμένων που αφορούν συγκεκριμένα στη νευροβιολογία της διπολικής διαταραχής. Δεδομένου ότι το πρωτότυπο κείμενο βρίθει εξειδικευμένης ορολογίας, τουλάχιστον όσον αφορά στη νευροβιολογία και τη γονιδιωματική, και δεδομένου ότι η ιδιαίτερη σύνταξη του

πρωτοτύπου και οι συντακτικές συμβάσεις δεν βοηθούσαν ιδιαίτερα στην κατανόηση, χρησιμοποίησα εκτενώς άλλες, πιο εξειδικευμένες πηγές. Συγκεκριμένα, ανέτρεξα στο προαναφερθέν εγχειρίδιο, σε διπλωματικές και διδακτορικές εργασίες, σε ιατρικές δημοσιεύσεις και άρθρα, στις κατευθυντήριες οδηγίες Ελλήνων εμπειρογνομόνων για τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της διαταραχής, σε μια πληθώρα επιστημονικών δημοσιεύσεων, σώματα κειμένων και τη βάση δεδομένων της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρίας και της American Psychiatric Association. Επιπλέον, χρησιμοποίησα τη βοήθεια ειδικού και συγκεκριμένα ιατρού, του οποίου η βοήθεια ήταν αναμφίβολα πολύτιμη για την αποσαφήνιση ορισμένων δυσνόητων σημείων του κειμένου πηγής, τα οποία επεξηγούνται στη συνέχεια. Μετά την περάτωση εκτενούς έρευνας, προχώρησα στην αποδελτίωση των όρων.

Όπως σε κάθε ειδικό κείμενο, έτσι και στην παρούσα μετάφραση, η ορθή αποδελτίωση διαδραματίζει έναν καθοριστικό ρόλο στην εξέλιξη της μεταφραστικής διαδικασίας. Ειδικότερα, για την αποδελτίωση των όρων και την δημιουργία του γλωσσαρίου χρησιμοποιήθηκαν έντυπα και ηλεκτρονικά λεξικά, βάσεις δεδομένων (IATE), σώματα κειμένων, ηλεκτρονικές δημοσιεύσεις και ακαδημαϊκές εργασίες. Συγκεκριμένα, τα έντυπα λεξικά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν:

- Konstantinidis, G. (2005), *Elsevier's Dictionary of Medicine and Biology in English, Greek, German, Italian and Latin*, 1st Edition, Elsevier B.V.
- Μιχαηλίδης, Γ.Ι., Βέζου-Μαγκούτη, Ν. (2005). *Αγγλοελληνικό - Ελληνοαγγλικό Λεξικό των Ιατρικών Όρων*. 5η Έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.
- Πασχαλίδης, Π.Χ. (2002), *Αγγλοελληνικό Ερμηνευτικό Λεξικό Κυτταρικής & Μοριακής Βιολογίας*, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη.

- Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). *Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό*.

Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».

Κατόπιν ολοκλήρωσης της αποδελτίωσης, ξεκίνησε η μεταφραστική διαδικασία. Όπως σε κάθε μεταφραστικό εγχείρημα, έτσι και εδώ διαπιστώθηκαν μεταφραστικές δυσκολίες και προβλήματα. Σύμφωνα με τον Κεντρωτή (1996, σσ. 293-294), οι μεταφραστικές δυσκολίες ανακύπτουν καθώς κάθε κείμενο είναι μια πολύπλοκη σύνθεση αλληλεπιδράσεων μεταξύ δομών και λειτουργικών. Για τη Nord (2014, σ.145) οι μεταφραστικές δυσκολίες είναι υποκειμενικές και έγκεινται στην ανεπάρκεια ή έλλειψη «...γλωσσικών, πολιτισμικών ή μεταφραστικών δεξιοτήτων ή λόγω έλλειψης σωστής τεκμηρίωσης». Στην εν λόγω μεταφραστική διαδικασία, η έλλειψη του απαραίτητου γνωστικού υπόβαθρου και εξειδίκευσης αποτέλεσε σαφώς μια μεταφραστική δυσκολία, η οποία ξεπεράστηκε με εκτενή μελέτη και έρευνα.

Εν αντιθέσει με τις μεταφραστικές δυσκολίες, τα μεταφραστικά προβλήματα είναι αντικειμενικά ή έστω διυποκειμενικά και διακρίνονται από τη Nord (2014, σσ.145-155) σε πραγματολογικά, πολιτισμικά και γλωσσικά μεταφραστικά. Στο παρόν κείμενο-πηγή, δεν εντοπίζονται πραγματολογικά προβλήματα, ήτοι προβλήματα που ανακύπτουν από εξωκειμενικούς παράγοντες (πομπός, δέκτης, χώρος, χρόνος, μέσο, κίνητρο, κειμενική λειτουργία), καθώς πομπός και δέκτης παραμένουν οι ίδιοι, τόσο στο κείμενο-πηγή όσο και στο κείμενο-στόχο. Επιπλέον, το προς μετάφραση κείμενο δεν επηρεάζεται από τον χώρο, τον χρόνο ή το μέσο. Τέλος, η κειμενική λειτουργία παραμένει ίδια μεταξύ κειμένου-πηγή και κειμένου-στόχου. Όπως προαναφέρθηκε, το μετάφρασμα απευθύνεται και αυτό σε εξειδικευμένο κοινό και η κειμενική λειτουργία που επιτελεί παραμένει η ίδια.

Αντίστοιχα, δεν διαπιστώθηκαν προβλήματα που εμπίπτουν στη δεύτερη κατηγορία προβλημάτων βάσει της διάκρισης της Nord (2014, σ.149). Τα

προβλήματα αυτά είναι πολιτισμικά και «...απορρέουν από τις διαφορές στις νόρμες και τις συμβάσεις που διέπουν τη λεκτική και μη λεκτική συμπεριφορά στους δύο εμπλεκόμενους πολιτισμούς». Όπως προαναφέρθηκε, το κείμενο είναι διατυπωμένο σε ειδική γλώσσα, ειδικότερα στην ιατρική. Αν ανάγουμε την ειδική αυτή γλώσσα σε στοιχείο «κουλτούρας» αυτής της ομάδας, εν προκειμένω των επιστημόνων της ιατρικής κοινότητας, η οποιαδήποτε προσαρμογή πολιτισμικών στοιχείων δεν κρίνεται απαραίτητη στο διδόμενο πλαίσιο.

Το μεγαλύτερο μέρος των προβλημάτων προκύπτει από τα γλωσσικά μεταφραστικά προβλήματα, για τα οποία και απαιτήθηκε μεγαλύτερη και εξειδικευμένη έρευνα. Ως γλωσσικό μεταφραστικό πρόβλημα η Nord (2014, σ.150) ορίζει τα προβλήματα που ανακύπτουν «...από δομικές διαφορές στο λεξιλόγιο, τη σύνταξη και τα υπερτεμαχικά στοιχεία των δύο γλωσσών». Ένα μεταφραστικό πρόβλημα αποτελεί η περίπτωση κατά την οποία στη γλώσσα-στόχο υπάρχουν περισσότεροι του ενός όροι για έναν και μόνο όρο της γλώσσας πηγής. Εντός του κειμένου-πηγή εντοπίζονται πολλοί συνώνυμοι όροι. Εκτενέστερη έρευνα χρειάστηκε για την απόδοση των όρων «allele» (αλλήλιο, αλληλόμορφο), «channel» (διάυλος, κανάλι), «disease» και «illness» (ασθένεια, νόσος, νόσημα, πάθηση, αρρώστια), «exome» (έξομα, έξωμα, εξονίωμα), «forebrain» (πρόσθιος εγκέφαλος, προσεγκέφαλος, τελεγκέφαλος) και «treatment» (θεραπεία, αγωγή, αντιμετώπιση).

Η επιλογή της απόδοσης για κάθε έναν από τους παραπάνω όρους διασταυρώθηκε βάσει έρευνας σε έντυπα και ηλεκτρονικά λεξικά και αναζήτησης σε ιατρικές δημοσιεύσεις, άρθρα, ιατρικά περιοδικά και ακαδημαϊκές εργασίες. Ερευνώντας εις βάθος το περιεχόμενο και τη σημασία του καθενός εκ των όρων αλλά και της χρήσης τους από τις προαναφερόμενες ιατρικές πηγές, επιλέχθηκαν οι όροι οι οποίοι βρέθηκαν σε έγκυρες πηγές, απαντώνται με μεγαλύτερη συχνότητα και

χρησιμοποιούνται συνηθέστερα από τους επιστήμονες του τομέα υγείας. Η ίδια μέθοδος ακολουθήθηκε για τους όρους με διπλή απόδοση. Αυτοί οι όροι είναι κυρίως φαρμακευτικές ουσίες. Στο παρόν κείμενο τέτοιοι όροι είναι η «gabapentin» με αποδόσεις «γκαμπαπεντίνη» και «γαβαπεδίνη» και «pregabalin» με αποδόσεις «πρεγκαμπαλίνη» και «πρεγαβαλίνη». Η επιλογή της απόδοσης στηρίχθηκε κατά κύριο λόγο στο επιστημονικό υλικό που βρίσκεται στην πλατφόρμα Γαληνός και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων.

Ένα επιπλέον πρόβλημα πηγάζει από τη χρήση βραχυγραφημένων λέξεων. Η δημιουργία συντομογραφημένων όρων εδράζεται στην προσπάθεια της κάθε ειδικής γλώσσας για την εξασφάλιση γλωσσικής οικονομίας, η οποία επιτυγχάνεται μέσω της αποφυγής χρήσης σύνθετων και μακροσκελών εκφράσεων και όρων. Στο προς μετάφραση κείμενο, ένας βραχυγραφημένος όρος που χρησιμοποιήθηκε εκτενώς είναι η συντομογραφία «BD» η οποία αντιπροσωπεύει το bipolar disorder. Δεδομένου ότι το προς μετάφραση κείμενο αποτελεί απόσπασμα δημοσίευσης, αξίζει να σημειωθεί ότι οι συγγραφείς αποσαφηνίζουν ότι η διπολική διαταραχή θα αποδίδεται ως BD στην αρχή του έργου τους, η οποία δεν περιλαμβάνεται στο πρωτότυπο κείμενο που παρατίθεται στην παρούσα εργασία. Εφόσον η χρήση της συγκεκριμένης βραχυγραφίας είναι αποτέλεσμα επιλογής των συγγραφέων, διατηρήθηκε αυτούσια και στο μετάφρασμα, αφού πρώτα είχε επεξηγηθεί στην αρχή του κειμένου.

Το πρόβλημα που παρατηρήθηκε ανακύπτει από τη χρήση λεξικών συγγράσεων με τη χρήση της βραχυγραφίας «BD». Επεξηγηματικά, στο κείμενο παρατηρούνται συγγράσεις όπως «BD-related phenotypes», «BD-associated risk variants», «BD-specific genes», «BD-relevant...». Σε αυτά τα σημεία, προκαλεί σύγχυση η πρακτικότητα που προσφέρει η αγγλική καθώς στα συγκεκριμένα σημεία

ο μεταφραστής που μεταφράζει προς τα Ελληνικά είτε θα υιοθετήσει τη συγκεκριμένη μορφή με αποδόσεις όπως «ΔΔ-σχετικοί φαινότυποι», «ΔΔ-σχετιζόμενες παραλλαγές κινδύνου» κ.ο.κ., είτε θα επιλέξει την περιφραστική απόδοση με τη χρήση δευτερεύουσας πρότασης. Στα συγκεκριμένα σημεία, υιοθετήθηκε η δεύτερη μέθοδος, σε σημείο όμως που δεν θα επηρεάζεται το προσωπικό ύφος των συγγραφέων, δεν θα πλήττεται η γλωσσική οικονομία, παρά θα εξυπηρετείται η όσο το δυνατόν καλύτερη και ακριβέστερη απόδοση του νοήματος και η διατήρηση της υφολογίας, η οποία δεν θα ξενίζει στον Έλληνα αναγνώστη.

Επιπλέον, ένα πρόβλημα που συνδυάζει μέρος των προαναφερόμενων μεταφραστικών προβλημάτων αποτελούν οι συντομογραφίες «GWAS» και «VGCC». Ο όρος «GWAS» αποτελεί ακρωνύμιο, καθώς σε αντίθεση με τη συντομογραφία «VGCC», το «GWAS» αναπαριστά τα πρώτα γράμματα καθεμίας εκ των λέξεων που το συνθέτουν (genome-wide association study) και διαβάζεται ως ολοκληρωμένη λέξη, βάσει οπτικοακουστικού υλικού που συμβουλευθήκα. Οι συγκεκριμένες μελέτες εφαρμόζουν μεθόδους ελέγχου ορισμένων παραγόντων κινδύνου σε ολόκληρο το γονιδίωμα για τη διάγνωση ασθενειών (National Human Genome Research Institute). Το ακρωνύμιο, παρότι έχει παγιωθεί στην αγγλική ιατρική ορολογία, στην ελληνική έχει πολλαπλή απόδοση. Ορισμένες από τις αποδόσεις που βρέθηκαν ήταν: 1) μελέτη συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος, 2) μελέτη ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης, 3) μελέτη γενετικής συσχέτισης σε γονιδιωματική κλίμακα, 4) ευρυγονιδιωματική μελέτη, 5) μελέτη ολικού γονιδιώματος, 6) μελέτη σύνδεσης ολόκληρου του γονιδιώματος, 7) μελέτη σάρωσης γονιδιώματος, 8) μελέτη συσχέτισης γονιδιωματικού εύρους.

Η 4^η και 5^η απόδοση απορρίπτονται, διότι δεν αποδίδουν το «association». Επίσης, η 6^η απόδοση, παρότι εντοπίζεται συχνότερα σε κείμενα από την 4^η και την

5^η, αποδίδει το «association» ως «σύνδεση», πράγμα το οποίο είναι παρανόηση καθότι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ο όρος «linking». Και από εννοιολογικής πλευράς, η χρήση της «σύνδεσης» προσδίδει έναν απόλυτο χαρακτήρα, κάτι που δεν χαρακτηρίζει τι μελέτες GWAS εφόσον εντοπίζουν γενετικούς παράγοντες, οι οποίοι ενδεχομένως οφείλονται για ασθένειες. Αντίστοιχα και η 7^η απόδοση, η οποία χρησιμοποιεί τον όρο «σάρωση». Η απόδοση αυτή παραπέμπει στη μεθοδολογία που χρησιμοποιείται για την περάτωση των συγκεκριμένων μελετών, ωστόσο δεν αποδίδει και πάλι με ακρίβεια το «association». Η 1^η, 2^η, 3^η και 8^η απόδοση αποδίδουν επακριβώς τη ζητούμενη έννοια. Στην περίπτωση αυτή οι τέσσερις αποδόσεις λειτουργούν ως συνώνυμες. Η απόδοση που επιλέχθηκε είναι η «μελέτη ευρείας γονιδιωματικής συσχέτισης», καθώς αποδίδει με σαφήνεια και ακρίβεια το νόημα, ενώ χρησιμοποιείται και από την Ελληνική Νεφρολογική Εταιρία, που αποτελεί μια αξιόπιστη πηγή πληροφοριών. Κατόπιν επεξήγησης του όρου, χρησιμοποιήθηκε το αγγλικό ακρωνύμιο στο κείμενο-στόχο διότι βάσει έρευνας διαπιστώνεται πως οι παρούσες μελέτες δεν έχουν αντίστοιχο ακρωνύμιο που χρησιμοποιείται στην ελληνική.

Αντίστοιχη δυσκολία διαπιστώθηκε για την απόδοση της συντομογραφίας «VGCC» που αποδίδει το «voltage-gated calcium channel». Εντοπίζονται οι αποδόσεις 1) τασεοελεγχόμενος διάυλος ασβεστίου, 2) τασεοελεγχόμενο κανάλι ασβεστίου, 3) τασεοεξαρτώμενος διάυλος ασβεστίου, και τέλος, 4) δυναμικοεξαρτώμενος διάυλος ασβεστίου. Όπως προαναφέρθηκε, το «channel» έχει διπλή απόδοση και στην παρούσα μετάφραση αποδίδεται ως «διάυλος», συνεπώς απορρίπτεται η δεύτερη απόδοση. Αναφορικά με το «voltage-gated», η μετοχή «εξαρτώμενος» αποδίδεται νοηματικά καλύτερα με τη σύναψη «voltage-dependent», η οποία υπάρχει και χρησιμοποιείται και αυτή από την ιατρική ορολογία. Συνεπώς, η

επικρατέστερη απόδοση είναι η πρώτη, η οποία διατηρήθηκε εντός του μεταφράσματος. Η βραχυγραφία, αφού αποδόθηκε στα ελληνικά και επεξηγήθηκε εντός παρένθεσης, διατηρήθηκε στην αγγλική.

Κλείνοντας με τις συντομογραφίες, τα «DSM-5» και «ICD-10» διατηρήθηκαν με την αγγλική μορφή τους στο μεταφρασμένο κείμενο καθότι πρόκειται για διαγνωστικά εγχειρίδια, τα οποία είναι ευρέως γνωστά στους χρήστες της ιατρικής γλώσσας και δη, του πεδίου της ψυχιατρικής. Αυτό που ενδεχομένως δεν είναι γνωστό είναι το «Research Domain Criteria», για το οποίο χρειάστηκε Σημείωση του Μεταφραστή. Η σημείωση έγινε διότι, όπως επεξηγείται, πρόκειται για μια νέα καινοτομία στο χώρο της ιατρικής, την οποία εισήγαγε το Εθνικό Κέντρο Ψυχικής Υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών και ενδεχομένως δεν είναι γνωστή στο σύνολο της ελληνικής ιατρικής κοινότητας. Για το λόγο αυτό, και εξαιτίας του περιορισμένου αριθμού σχετικής βιβλιογραφίας που εντόπισα μετά από διαδικτυακή έρευνα σε ελληνικές πηγές, διατηρήθηκε στην αγγλική και δεν επιδιώχθηκε η μετάφρασή του για την αποφυγή παρανοήσεων.

Παράλληλα, υπάρχουν προβλήματα που συνδυάζουν λεξιλογικούς και συντακτικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα η περίοδος «...from patients with Timothy syndrome (caused by a gain-of-function coding CACNA1C mutation).» είναι προβληματική. Ειδικότερα, το «Timothy syndrome» αποτελεί νεολογισμό, στον οποίο το όνομα του επιστήμονα αποδίδεται στην αγγλική χωρίς μεταγραφή, μεταφράζοντας όμως τον όρο «syndrome». Στη συγκεκριμένη περίοδο σύγχυση προκαλεί η έλλειψη σαφήνειας, από την σύναψη που δημιουργείται με τον όρο «mutation». Ειδικότερα, εντοπίζονται οι συνάψεις «gain-of-function mutation» και «coding CACNA1C mutation». Αν θεωρηθεί ότι ο όρος «mutation» συντάσσεται με το «coding CACNA1C» τότε νοηματικά, η μετάλλαξη κωδικοποιεί το γονίδιο CACNA1C, κάτι

τέτοιο ωστόσο δεν συμβαίνει δεν συμβαίνει. Επιπλέον, με αυτή την απόδοση το «gain-of-function» δεν έχει καμία νοηματική λειτουργία. Σύμφωνα με τον Πασχαλίδη (2002), η σύναψη «gain-of-function mutation» αποδίδεται ως «μετάλλαξη που οδηγεί σε αυξημένη λειτουργία» και οδηγεί σε υπέρμετρη αύξηση της δραστηριότητας της αντίστοιχης πρωτεΐνης, η οποία στην περίπτωση του *CACNA1C* κωδικοποιεί τις υπομονάδες α1. Για τους παραπάνω λόγους η περίοδος αποδόθηκε επεξηγηματικά ως «μετάλλαξη που οδηγεί σε αυξημένη λειτουργία των υπομονάδων που κωδικοποιούνται από το *CACNA1C*». Για την αποσαφήνιση της περιόδου χρησιμοποιήθηκε η βοήθεια ειδικού.

Ολοκληρώνοντας με τα μεταφραστικά προβλήματα, μεταφραστικό πρόβλημα προκάλεσε και η περίοδος «it is unlikely that the BD-associated GWAS loci tag as-yet-unidentified, disease-causing mutations». Το πρόβλημα έγκειται στο ότι δεν είναι σαφής ο συντακτικός ρόλος του «tag». Στην περίπτωση που λειτουργεί ως ρήμα τότε έχει την έννοια του «επισημαίνω», δηλαδή ο κάθε γενετικός τόπος σχετίζεται, στο παρόν κείμενο, με κάποιες μεταλλάξεις που προκαλούν ασθένειες. Αντίστοιχα όμως, υπάρχει και η σύναψη «locus tag», η οποία αποδίδεται ως «κωδικός» των γενετικών τόπων. Αν εφαρμοσθεί η δεύτερη ερμηνεία, τότε εννοείται ότι ο εκάστοτε γενετικός τόπος αναφοράς είναι ο ίδιος μετάλλαξη που προκαλεί ασθένεια. Στην περίπτωση αυτή, χρησιμοποιήθηκε η βοήθεια ειδικού για την αποσαφήνιση του νοήματος. Για την αποφυγή σύγχυσης χρησιμοποιήθηκε το ρήμα «αφορά», μέσω του οποίου καλύπτονται και οι δύο πιθανές εκδοχές και αποφεύγεται η νοηματική σύγχυση και παρανόηση.

Τέλος, οι τίτλοι στο κείμενο-πηγή αποδίδονται με κεφαλαίο στο πρώτο γράμμα κάθε λεξιλογικής μονάδας, πράγμα που δεν διατηρήθηκε στην ελληνική μετάφραση διότι δεν παρατηρείται στα περισσότερα ελληνικά κείμενα. Σε γενικό

πλαίσιο έγινε προσπάθεια διατήρησης της εκάστοτε φωνής που επιλέχθηκε από τους συγγραφείς, εκτός περιορισμένων περιπτώσεων για τις οποίες πραγματοποιήθηκαν αλλαγές για τη διατήρηση της συνοχής. Τα ονόματα των συγγραφέων και των αναφερόμενων εντός του έργου επιστημόνων διατηρούνται στα λατινικά, όπως διέπουν οι κανόνες γραφής των επιστημονικών κειμένων.

Βιβλιογραφία

- Albert, R., Σταθόπουλος, Γ. & Σταυρίδης, Γ. (2003). *Ιατρική Τεχνολογία & Εξοπλισμός: Medical Engineering*. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Γλώσσημα & Βέρχαϊμ.
- Nord, C. (2014). *Η μετάφραση ως στοχευμένη δραστηριότητα: Εισαγωγή στις λειτουργικές προσεγγίσεις*. Αθήνα: Εκδόσεις Διάυλος.
- Seel, O.I. (2015). *Πρωτοτυπολογίες κειμένων και διδακτική της μετάφρασης: η περίπτωση της αποκλίνουσας λειτουργικότητας*, 5η Συνάντηση Ελληνόφωνων Μεταφρασεολόγων. Ανακτήθηκε 5 Ιουνίου, 2021 από [http://echo.frl.auth.gr/5th_trad_congress/abstracts.php].
- Αναστασιάδη-Συμεωνίδη, Α. (2001). *Ιδεολογήματα και δανεισμός*. Στο Γ. Χάρης (Επιμ.), *Δέκα μύθοι για την ελληνική γλώσσα* (σσ. 63- 71). Αθήνα: Πατάκης.
- Αναστασιάδη-Συμεωνίδη, Α. (2013). Η συμβολή της ελληνικής γλώσσας στη διαμόρφωση της διεθνούς επιστημονικής ορολογίας. Ημερίδα ΕΛΕΤΟ–ΕΑFT «Οι Εθνικές Γλώσσες και η Ορολογία στην Ανώτατη Εκπαίδευση, στην Έρευνα και στην Τεχνολογία», 7 Νοεμβρίου 2013, Αθήνα.
- Βαλεοντής, Κ. (1988). *Ανάλυση των βασικών αρχών της τεχνικής ορολογίας, Παρουσίαση, Ερμηνεία και παραδείγματα εφαρμογής των ελληνικών προτύπων ΕΛΟΤ 561 και ΕΛΟΤ 402*, Αθήνα: Ελληνικός Οργανισμός Τυποποίησης.
- Βλαχόπουλος, Σ. (2012). *Μετάφραση και δημιουργικότητα: Ένα οδοιπορικό μεταξύ γνωστικής και εφαρμοσμένης μεταφρασεολογίας*, Αθήνα: Κλειδάριθμος.
- Διαγνωστικό & Στατιστικό Εγχειρίδιο των Ψυχικών Διαταραχών (4η Έκδοση). (2011), Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας.

- Κελάνδριας, Π.Ι. (2007). *Η μετάφραση των Οικονομικών Κειμένων: μια λειτουργική προσέγγιση*. Αθήνα: Εκδόσεις Δίαυλος.
- Κεντρωτής, Γ. (1996). *Θεωρία και Πράξη της Μετάφρασης*. Αθήνα: Εκδόσεις Δίαυλος.
- Μιχαηλίδης, Γ.Ι., Βέζου-Μαγκούτη, Ν. (2005). *Αγγλοελληνικό - Ελληνοαγγλικό Λεξικό των Ιατρικών Όρων*. 5η Έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές Εκδόσεις Κωνσταντάρας.
- Ξυδόπουλος, Γ. (2007). *ΛΕΞΙΚΟΛΟΓΙΑ*. Αθήνα: Πατάκης
- Παριανού, Α. (2004). *Διαπολιτισμική Ειδική Επικοινωνία*. Μονογραφία στην Επιστημονική Επετηρίδα 1999-2003. Τμήμα Ξένων Γλωσσών, Μετάφρασης και Διερμηνείας, Ιόνιο Πανεπιστήμιο, Κέρκυρα.
- Πασχαλίδης, Π.Χ. (2002), *Αγγλοελληνικό Ερμηνευτικό Λεξικό Κυτταρικής & Μοριακής Βιολογίας*, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη.
- Σταφυλίδης, Δ.Α. (2015). *Ιατρικό Λεξικό αγγλοελληνικό-ελληνοαγγλικό*. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις «Ροτόντα».

Ξενόγλωσση Βιβλιογραφία

- Baker, M. (1992). *In other words: A coursebook on translation*. London and New York: Routledge. Ανακτήθηκε 03 Ιουνίου, 2021 από [\[https://www.academia.edu/5675886/In_Other_Words_A_Coursebook_on_Translation_Mona_Baker\]](https://www.academia.edu/5675886/In_Other_Words_A_Coursebook_on_Translation_Mona_Baker)
- Reiss, K. and Vermeer, H.J. (2013). *Towards a General Theory of Translational Action: Skopos Theory Explained*. St. Jerome Publishing.

Ηλεκτρονικές Πηγές

- American Psychiatric Association, *What Is Bipolar Disorder?*. Ανακτήθηκε 12 Φεβρουαρίου από <https://www.psychiatry.org/patients-families/bipolar-disorders/what-are-bipolar-disorders>.
- Barnett, J.H., Smoller, J.W. (2009). *The genetics of bipolar disorder*, Volume 164, Issue 1, Pages 331-343. doi: /10.1016/j.neuroscience.2009.03.080
Ανακτήθηκε 15 Απριλίου, 2021 από <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0306452209005764>
- Charney, A.W., Mullins, N., Park, Y.J & Xu, J. (2020). *On the diagnostic and neurobiological of bipolar disorder*, 118 (2020). Ανακτήθηκε 12 Απριλίου, 2021 από <https://www.nature.com/articles/s41398-020-0796-8>
- Harrison, P.J., Geddes, J.R., Tunbridge, E.M. (2018), *The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder*, 41(1): 18-30. doi: 10.1016/j.tins.2017.10.006 από: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5755726/>
- Lenox, R.H., Gould, T.D., Manji, H.K. (2002). *Endophenotypes in bipolar disorder*, *American Journal of Medical Genetics*, Volume 114, Issue 4, Pages 391-406. doi: /10.1002/ajmg.10360 Ανακτήθηκε 23 Απριλίου, 2021 από <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajmg.10360>
- Lexigram. N.d [online]. Διαθέσιμο στο: <https://www.lexigram.gr/> [Τελευταία πρόσβαση 10 Ιουνίου, 2021]
- Mülller-Oerlinghausen, P.B., Berghöfer, Anne, Bauer, M. (2002). *Bipolar disorder*, Volume 359, Issue 9302. Doi: 10.1016/S0140-6736(02)07450-0.

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0140673602074500#!>

- Muneer, A. (2016), *The Neurobiology of Bipolar Disorder: An Integrated Approach*. 52(1): 18–37. doi: 10.4068/cmj.2016.52.1.18. Ανακτήθηκε 14 Φεβρουαρίου, 2021 από <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4742607/>
- National Health System (2019), *Symptoms - Bipolar disorder*. Ανακτήθηκε 12 Φεβρουαρίου από <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/bipolar-disorder/symptoms/>
- Βλάχος, Φ. & Νησιώτου-Μαντέλου, Ι. (2013). *Γονίδια της Δυσλεξίας*.: *Παιδιατρική*, Τόμος 76: Τεύχος 1, 2013), Σελ. 20-23. Ανακτήθηκε 11 Μαρτίου, 2021 από [https://issuu.com/liveloula/docs/paediatriki_2013_76_1/21]
- Γαληνός Οδηγός Φαρμάκων n.d. [online] Διαθέσιμο στο <https://www.galinos.gr/> [Τελευταία πρόσβαση 12 Ιουνίου, 2021]
- IATE. n.d [online]. Διαθέσιμο στο: <https://iate.europa.eu/home>. [Τελευταία πρόσβαση 20 Μαΐου, 2021]
- ΙΑΤΡΟΛΕΞΗ. n.d [online]. Διαθέσιμο στο: http://www.iatrolexi.gr:8090/iatrolexi/ontology_browser/index.html. [Τελευταία πρόσβαση 15 Μαΐου, 2021]
- Κοκλώνης, Κ.Δ. (2009). *Διπολική Διαταραχή: Μια ανασκόπηση της σύγχρονης πραγματικότητας της νόσου και ο ρόλος της τεχνολογίας στη μελλοντική διαχείρισή της υπό το πρίσμα του μηχανικού βιοϊατρικής τεχνολογίας*. (Δημοσιευμένη Διπλωματική Εργασία), Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα. Ανακτήθηκε 13 Μαΐου, 2021 από

<http://artemis.cslab.ece.ntua.gr:8080/jspui/bitstream/123456789/15537/1/DT2009-0278.pdf>

- Μαμάκου, Β. (2018). *Σχιζοφρένεια, Μεταβολικές Διαταραχές και Γενετικό Υπόβαθρο*. (Δημοσιευμένη Διδακτορική Εργασία). Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα. Ανακτήθηκε 12 Απριλίου, 2021 από <https://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/43168?lang=el#page/1/mode/2up>
- Μαρσέλος, Μ. (2015). *Βιοχημική Φαρμακολογία: Μηχανισμοί δράσης των φαρμάκων*. Αθήνα: Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. Ανακτήθηκε 10 Φεβρουαρίου, 2021 από https://repository.kallipos.gr/bitstream/11419/4252/2/00_master_document_final_27_1_2016-KOY.pdf].
- Μαυρικάκη, Μ.Υ (2011). *Ανάπτυξη ενός μοντέλου για τη μελέτη της Διπολικής Διαταραχής και της δράσης των σταθεροποιητικών της διάθεσης στον επίμυ* (Δημοσιευμένη Διδακτορική Διατριβή), Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ρέθυμνο. Ανακτήθηκε 12 Μαρτίου, 2021 από <https://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/26317#page/1/mode/2up>
- Παναγιώτου, Ο. (2014). *Γενετικές συσχετίσεις για γενετικούς πολυμορφισμούς χαμηλής συχνότητας σε μελέτες γονιδιακής σάρωσης* (Δημοσιευμένη Διδακτορική διατριβή). Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα. Ανακτήθηκε 15 Απριλίου, 2021 από: [\https://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/38050?lang=el#page/1/mode/2up
- Ρούπου, Ε. (2017). *Μελέτη του επαγόμενου από τον TRAIL αποπτωτικού μονοπατιού στην καρκινογένεση του μαστού* (Δημοσιευμένη Διπλωματική Εργασία). Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα. Ανακτήθηκε 12 Φεβρουαρίου, 2021 από:

<https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/frontend/file/lib/default/data/1838210/theFile>

- Τζιαστούνη, Μ., Στεφανίδης, Ι., Ζιντζαράς, Η. (2019), *Μεθοδολογικές προσεγγίσεις αναζήτησης της γενετικής αρχιτεκτονικής της διαβητικής νεφροπάθειας*, Ελληνική Νεφρολογική Εταιρία, 2019; 31(3): 189-196. Ανακτήθηκε 2 Ιουνίου, 2021 από https://www.ene.gr/eneojs_new/index.php/en/article/view/374/490
- Τσερμπίνι, Ε.Ε. (2016). *Μελέτη του ρόλου των φαρμακογονιδιωματικών δεικτών στην εξατομίκευση της θεραπείας σχιζοφρενικών και συναισθηματικών ψυχώσεων* (Δημοσιευμένη Διδακτορική Διατριβή), Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα. Ανακτήθηκε 19 Απριλίου, 2021 από <https://nemertes.lis.upatras.gr/jspui/bitstream/10889/10870/3/Tsermpini%28pharm%29.pdf>
- Χαραλάμπους, Χ. (2014). *Συστηματική ανασκόπηση και κατασκευή γονιδιακού προφίλ για την πρόβλεψη του καρκίνου του παχέος εντέρου* (Δημοσιευμένη Πτυχιακή εργασία). Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λαμία. Ανακτήθηκε 12 Μαρτίου, 2021 από: <https://core.ac.uk/download/pdf/132817702.pdf>