



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΚΠΜΣ: «Κλινική Νευροψυχολογία Και Νοητικές Νευροεπιστήμες»

ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

**Η Δοκιμασία Αναστολής «Go/No-Go» Σε Ψυχιατρικούς
Ασθενείς Σε Βάθος Χρόνου**

Συσχέτιση με την κλίμακα PANSS

Φοιτητής:

Ανδρέας Καπούλας

Επιστημονική επίβλεψη:

Θωμάς Καραντινός

Τριμελής Επιτροπή:

Νικόλαος Σμυρνής, Επιβλέπων

Κωνταντίνος Πόταγας

Σωκράτης Παπαγεωργίου

Περιεχόμενα

1	Περίληψη.....	1
2	Εισαγωγή.....	2
2.1	Θεωρητικό υπόβαθρο.....	2
3	Go/No-go και ψυχοπαθολογία.....	3
3.1	Go/No-go και ψυχωτικές διαταραχές.....	3
3.2	Go/No-go και διπολική διαταραχή.....	4
4	Go/No-go και χημικές (φαρμακευτικές και μη) ουσίες.....	4
5	Η Κλίμακα PANSS.....	4
6	Κύριος στόχος.....	5
7	Συμμετέχοντες στη μελέτη.....	5
7.1	Ηθική και δεοντολογία.....	5
8	Μεθοδολογία.....	7
8.1	Δειγματοληψία.....	7
8.2	Το πείραμα.....	8
9	Στατιστική Ανάλυση.....	10
9.1	Αποτελέσματα:.....	11
9.2	Ερμηνεία των αποτελεσμάτων.....	12
10	Περιορισμοί:.....	13
11	Συζήτηση:.....	13
12	Συμπεράσματα.....	16
	Βιβλιογραφία.....	17

1 Περίληψη

▪ Υπόβαθρο

Η δοκιμασία «go/no-go» εξετάζει τη δυνατότητα ελέγχου της αναστολής, καθώς και της εστιασμένης προσοχής. Οι παράμετροι που μετρώνται είναι ο χρόνος αντίδρασης, η τυπική απόκλιση και η συχνότητα των λαθών. Με τον τρόπο αυτό η δοκιμασία μπορεί να θεωρηθεί ως ένα αντικειμενικό εργαλείο, ένας βιοδείκτης, της αξιολόγησης και μέτρησης των ανωτέρω νοητικών λειτουργιών. Τα πολλά πλεονεκτήματα της δοκιμασίας την καθιστούν μια προσφιλή μέθοδο μέτρησης και αξιολόγησης των παραπάνω νοητικών παραμέτρων σε πληθώρα νοσολογικών οντοτήτων. Στην παρούσα μελέτη συμμετέχουν ασθενείς με διπολική διαταραχή και σχιζοφρένεια. Με βάση την υπόθεση ότι στην ψύχωση και τη διπολική διαταραχή απαντώνται διαταραχές της προσοχής και της δυνατότητας αναστολής των παρορμήσεων στα πλαίσια της γενικότερης νοητικής έκπτωσης, έχει διερευνηθεί στο παρελθόν η ύπαρξη στατιστικά σημαντικής διαφοράς στις επιδόσεις στη δοκιμασία «go/no-go» μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ασθενών, με τους δεύτερους να έχουν γενικότερα χειρότερες επιδόσεις. Εκείνο που δεν έχει διερευνηθεί είναι η διακύμανση των επιδόσεων σε βάθος χρόνου με τακτικές επαναλαμβανόμενες μετρήσεις. Η παρούσα εργασία εξετάζει το ενδεχόμενο ύπαρξης συσχέτισης μεταξύ της διακύμανσης των επιδόσεων στη δοκιμασία μέσα στο χρόνο με τη διακύμανση της κλινικής εικόνας της ψυχοπαθολογίας, όπως αυτή αξιολογείται με την κλίμακα PANSS, για το ίδιο χρονικό διάστημα, για κάθε άτομο ξεχωριστά, καθώς επίσης και η πιθανότητα πρόβλεψης κάποιας υποτροπής.

▪ Μεθοδολογία

Σε δείγμα 38 ασθενών (22 ψυχωτικών και 16 διπολικών) γινόταν δειγματοληψία (κατά κανόνα) κάθε ένα μήνα από το Νοέμβριο του 2019 έως το Σεπτέμβριο του 2020 και έπειτα κάθε δύο μήνες έως τον Μάιο του 2021. Η διαδικασία της δειγματοληψίας περιελάμβανε κλινική αξιολόγηση με την κλίμακα PANSS και τη δοκιμασία αναστολής «go/no-go» (την ίδια ημέρα ή με μία ημέρα διαφορά), με σκοπό να διερευνηθούν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της ψυχοπαθολογίας και της νοητικής λειτουργίας, μέσω των επιδόσεων στη δοκιμασία (χρόνοι αντίδρασης, τυπικές αποκλίσεις, ποσοστό λαθών) για το ίδιο χρονικό διάστημα.

▪ Αποτελέσματα

Καμία από τις ενδοϋποκειμενικές μεταβολές στις παραμέτρους της δοκιμασίας «go/no-go» μέσα στο χρόνο δε φάνηκε να συσχετίζεται ισχυρά με τις ενδοϋποκειμενικές μεταβολές στην ψυχοπαθολογία (όπως αυτή μετράται με την κλίμακα PANSS) για το ίδιο χρονικό διάστημα. Επομένως, η δοκιμασία «go/no-go» δεν αποδείχθηκε ευαίσθητος δείκτης για την αξιολόγηση του βαθμού ψυχοπαθολογίας και κατ' επέκτασιν την πρόβλεψη κάποιας υποτροπής.

▪ Συζήτηση

Το παραπάνω εύρημα συμφωνεί με βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν πως η νοητική έκπτωση στην ψύχωση και τη διπολική διαταραχή είναι μεν υπαρκτή, αλλά παραμένει σχετικά σταθερή στο χρόνο και είναι μάλλον ανεξάρτητη από το βαθμό ψυχοπαθολογίας ή/και τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Προτείνεται πως η νοητική έκπτωση εντείνεται στα τελευταία στάδια της νόσου. Ωστόσο, κανένας από τους ασθενείς του δείγματος δε βρισκόταν σε προχωρημένο στάδιο νόσου και το χρονικό διάστημα της μελέτης ήταν αρκετά μικρό, ώστε να παρατηρηθεί κάποια εξεσημασμένη μεταβολή στις νοητικές λειτουργίες. Συνεπώς, οι τυχόν μεταβολές στις επιδόσεις στη δοκιμασία «go/no-go» δεν μπόρεσαν να συσχετισθούν με τις μεταβολές στην κλινική έκφραση της ψυχοπαθολογίας.

2 Εισαγωγή

2.1 Θεωρητικό υπόβαθρο

Η δοκιμασία χρόνου αντίδρασης με αναστολή «go/no-go» προτείνεται για πρώτη φορά από τους Gordon and Caramazza το 1982.^[1] Εξετάζει τη δυνατότητα ελέγχου της αναστολής, καθώς και της εστιασμένης προσοχής. Τυπικά, ο χρόνος αντίδρασης υπολογίζεται ως το χρονικό διάστημα μεταξύ της έναρξης (onset) ενός ερεθίσματος ή ενός σήματος (response cue) και της απόκρισης του συμμετέχοντα (συχνά με το πάτημα ενός κουμπιού, αλλά μπορεί να περιλαμβάνει φωνητικές ή κινητικές αποκρίσεις ή άλλες συμπεριφορές). Η σύγκριση των χρόνων αντίδρασης μεταξύ δύο διαφορετικών δοκιμασιών (ή διαφορετικών συνθηκών της ίδιας δοκιμασίας) μπορεί να αποκαλύψει το απαιτούμενο χρονικό διάστημα για την επεξεργασία ή την εκτέλεση κάποιου μέρους της δοκιμασίας. Στη δοκιμασία «go/no-go» οι συμμετέχοντες καλούνται να ανταποκριθούν («go»), παράγοντας μια κινητική απάντηση (πχ. να πατήσουν ένα κουμπί στο πληκτρολόγιο ενός υπολογιστή) όταν δέχονται ένα συγκεκριμένο οπτικό ερέθισμα που παρουσιάζεται σε μία οθόνη, ή αντιθέτως να μην κάνουν απολύτως τίποτα («no-go») όταν αυτό το ερέθισμα αλλάξει είτε παρουσιαστεί με διαφορετικό τρόπο. Το πιο κρίσιμο μέρος της δοκιμασίας είναι να εξασφαλιστεί πως η κινητική απάντηση παράγεται κάθε φορά, ώστε να είμαστε σίγουροι πως ελέγχουμε αληθώς τη δυνατότητα αναστολής. Προκειμένου να επιτευχθεί ο ανωτέρω στόχος πρέπει αρχικά η αναλογία δοκιμασιών «go» να είναι μεγαλύτερη από αυτή των «no-go» και δευτερευόντως οι δοκιμασίες να παρουσιάζονται με ταχύ ρυθμό, ώστε οι κινητικές απαντήσεις να είναι γρήγορες. Οι μεταβλητές που μετρώνται είναι:

1. Ο χρόνος αντίδρασης
2. Η τυπική απόκλιση
3. Η συχνότητα των λαθών

Με τον τρόπο αυτό η δοκιμασία μπορεί να θεωρηθεί ως ένα αντικειμενικό εργαλείο, ένας βιοδείκτης, της αξιολόγησης και μέτρησης της δυνατότητας αναστολής των παρορμήσεων και της εστίασης της προσοχής. Συχνά, συνδυάζεται με άλλες μεθόδους, όπως η ηλεκτροεγκεφαλογραφία και η λειτουργική μαγνητική απεικόνιση (fMRI), προκειμένου να προσφέρει πιο σύνθετα ευρήματα, που αφορούν τις χρονικές και χωρικές συνιστώσες των νευρονοητικών διεργασιών. Η απλότητα στην εκτέλεση, το χαμηλό κόστος, η ευελιξία, η επαναληψιμότητα, η μικρή επίδραση του φαινομένου μάθησης (εκτός και αν οι συμμετέχοντες υποβληθούν σε ειδική εκπαίδευση)^[2] και η μη επεμβατική φύση καθιστούν τη δοκιμασία «go/no-go» μια προσφιλή μέθοδο μέτρησης και αξιολόγησης των παραπάνω νοητικών παραμέτρων σε πληθώρα νοσολογικών οντοτήτων και άλλων καταστάσεων, όπως η ΔΕΠΥ^[3], οι διαταραχές του φάσματος του αυτισμού^[4], η ψύχωση, η διπολική διαταραχή, οι διαταραχές προσωπικότητας^[5], η διαταραχή χρήσης ουσιών^[6] κ.α.

Στην παρούσα μελέτη συμμετέχουν ασθενείς με διπολική διαταραχή και σχιζοφρένεια. Η διπολική διαταραχή ανήκει στις διαταραχές της διάθεσης και χαρακτηρίζεται από επεισόδια μανίας, υπομανίας και μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής. Υπάρχουν δύο κύριοι κλινικοί υπότυποι, ενώ συνήθως η νόσος εκδηλώνεται για πρώτη φορά με καταθλιπτικό επεισόδιο, αν και συννοσηρότητες όπως ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, αγχώδης διαταραχή, διαταραχή προσωπικότητας και ΔΕΠΥ είναι συχνές.^[7,9]

Η σχιζοφρένεια αποτελεί μια ψυχιατρική διαταραχή που αφορά σε χρόνια ή και υποτροπιάζουσα ψύχωση και χαρακτηρίζεται από θετικά και αρνητικά συμπτώματα, καθώς και νοητικά ελλείμματα. Επιδρά στη λειτουργικότητα του ατόμου στο εργασιακό και ευρύτερο κοινωνικό περιβάλλον και αποτελεί μία από τις δέκα σοβαρότερες διαταραχές που συμβάλλουν στο παγκόσμιο φορτίο νόσου (GBD).^[8]

Η παρούσα μελέτη, αποτελεί ουσιαστικά τμήμα μιας ευρύτερης εν εξελίξει έρευνας, που αποσκοπεί στη δημιουργία μιας ολοκληρωμένης πλατφόρμας – e-prevention – και έχει ως στόχο να επιτυγχάνει την έγκαιρη διάγνωση της επιδείνωσης των κλινικών συμπτωμάτων της ψύχωσης και των υποτροπών σε ψυχωτικά επεισόδια, καθώς και των ανεπιθύμητων παρενεργειών της φαρμακευτικής αγωγής ασθενών με ψυχωτικές διαταραχές και επιπλέον να ειδοποιεί τη θεραπευτική ομάδα για την πρώιμη παρέμβασή της πριν την υποτροπή.

Η εν λόγω μελέτη αποτελεί ένα πρωτοποριακό εγχείρημα, καθώς λαμβάνονται δεδομένα από τη δοκιμασία «go/no-go» τακτικά (σε μηνιαία βάση ή κάθε δύο μήνες) επί μακρό χρονικό διάστημα (περίπου δύο χρόνια). Στη βιβλιογραφία οι περισσότερες μελέτες πραγματοποιούν τη δοκιμασία «go/no-go» μία φορά, ενώ ακόμα λιγότερες πραγματοποιούν τη δοκιμασία πάνω από δύο φορές. Από αυτές φαίνεται πως η δοκιμασία «go/no-go» έχει καλή αξιοπιστία κατά την επανεξέταση (test-retest reliability).^[10-15] Εκείνο που δε φαίνεται να έχει διερευνηθεί έως τώρα είναι η αξιοπιστία της δοκιμασίας σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις σε βάθος χρόνου διετίας (όπου δεν αναμένεται αξιοσημείωτη διαφορά στις νοητικές λειτουργίες υπό φυσιολογικές συνθήκες)^[16,17], καθώς και οι τυχόν διακυμάνσεις στην απόδοση κάθε ατόμου ξεχωριστά στο διάστημα αυτό.

3 Go/No-go και ψυχοπαθολογία

3.1 Go/No-go και ψυχωτικές διαταραχές

Η υπόθεση ότι στην ψύχωση απαντώνται διαταραχές της προσοχής^[18] και της δυνατότητας αναστολής των παρορμήσεων στα πλαίσια της γενικότερης νοητικής έκπτωσης^[19], οδήγησε σε μια σειρά πειραμάτων τις τελευταίες δεκαετίες χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία «go/no-go», με σκοπό τη διερεύνηση της ύπαρξης στατιστικά σημαντικής διαφοράς στις επιδόσεις μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ασθενών. Πράγματι, αυτό που φαίνεται από πολλές μελέτες είναι ότι οι ψυχωτικοί ασθενείς έχουν σημαντικά χαμηλότερες επιδόσεις στη δοκιμασία, τόσο σε επίπεδο ποσοστού σφαλμάτων όσο και στους χρόνους αντίδρασης (λόγω της ετερογένειας της φύσης της δοκιμασίας οι τιμές των παραμέτρων μπορεί να διαφέρουν σημαντικά από πείραμα σε πείραμα - ενδεικτικά, παρατηρούνται χρόνοι αντίδρασης από 328-477msec για τους φυσιολογικούς και 374-574msec για τους ψυχωτικούς, με ποσοστά ορθών αποκρίσεων 98,6-99,8% και 95,7-98,3% αντιστοίχως).^[20-23] Αυτό μπορεί να είναι εμφανές ακόμα και σε αρχικά στάδια της νόσου (πχ πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο)^[24] και πιθανόν να μπορεί να χρησιμοποιηθεί σαν βιοδείκτης για σταδιοποίηση της νόσου^[25,26] ή ακόμα και για τον προσδιορισμό του κινδύνου για εκδήλωση ψύχωσης.^[27, 28]

3.2 Go/No-go και διπολική διαταραχή

Παρά το γεγονός πως η παθοφυσιολογία των ασθενών με διπολική διαταραχή είναι διαφορετική από εκείνων με σχιζοφρένεια, είναι γνωστό πως και οι δύο αυτές ψυχιατρικές διαταραχές επιφέρουν νοητική έκπτωση σε τομείς, όπως η ενεργός μνήμη, η ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών, η προσοχή/συγκέντρωση, η λεκτική και μη λεκτική μνήμη, καθώς και στις επιτελικές λειτουργίες.^[29] Σε μελέτες που έχουν γίνει σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, διενεργώντας παράλληλη σάρωση με fMRI κατά τη διάρκεια δοκιμασίας «go/no-go», δεν παρατηρήθηκε μικρότερη ενεργοποίηση νευρωνικών δικτύων ούτε στατιστικώς σημαντικές διαφορές όσον αναφορά τα λάθη διάπραξης (commission errors), ενώ αντιθέτως σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό παρατηρούνται περισσότερα λάθη παράλειψης (ommission errors) και αυξημένος χρόνος απάντησης.^[30,31,32]

4 Go/No-go και χημικές (φαρμακευτικές και μη) ουσίες

Έχουν γίνει αρκετές μελέτες που αφορούν στην επίδραση διαφόρων ουσιών στην επίδοση στη δοκιμασία «go/no-go». Μεταξύ άλλων έχει μελετηθεί η επίδραση της νικοτίνης^[33], της μεθαμφεταμίνης^[34], της τετραϋδροκανναβινόλης^[35,36], της καφεΐνης^[37] κ.α., ενώ σε μια μελέτη διερευνάται η επίδραση του αντιψυχωτικού βρεξπιπραζόλη^[38]. Σε άλλες μελέτες, έχει γίνει σύγκριση των επιπτώσεων μεταξύ των αντιψυχωτικών 1^{ης} και 2^{ης} γενιάς στις νοητικές λειτουργίες, με τα τελευταία να επιτυγχάνουν, εν γένει, καλύτερες επιδόσεις στη δοκιμασία «go/no-go».^[39,40,41]

5 Η Κλίμακα PANSS

Η κλίμακα θετικού και αρνητικού συνδρόμου είναι η πλέον διαδεδομένη διεθνώς για τη μέτρηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας και των υπόλοιπων ψυχωτικών διαταραχών. Κάθε επιμέρους λήμμα (από τα 30 λήμματα) της PANSS βαθμολογείται από 1 (όταν το αντίστοιχο ψυχοπαθολογικό χαρακτηριστικό είναι απόν) έως 7 (όταν αυτό επιδεικνύεται στο μέγιστο δυνατό βαθμό βαρύτητάς του). Ενδιάμεσα περιλαμβάνονται οι βαθμολογίες 2 (το ψυχοπαθολογικό χαρακτηριστικό μάλλον δεν υφίσταται ή ο βαθμός βαρύτητας του δεν υπερβαίνει το ανώτερο φυσιολογικό όριο), 3 (όταν η παρουσία έχει πιστοποιηθεί αλλά η βαρύτητα παραμένει ήπια) και 4, 5 και 6 (για πιστοποιημένα χαρακτηριστικά μέτριου, μετρίως σοβαρού και σοβαρού βαθμού βαρύτητας αντίστοιχα).^[42]

6 Κύριος στόχος

Κύριος στόχος της μελέτης είναι να απαντηθούν τα ακόλουθα ερωτήματα:

- I. Οι τυχόν διακυμάνσεις στις επιδόσεις στη δοκιμασία «go/no-go» μπορούν να συσχετιστούν με τις διακυμάνσεις στην κλίμακα PANSS ή/και κάποια από τις υποκλίμακες της για το αντίστοιχο χρονικό διάστημα;
- II. Αν ναι, θα μπορούσαν οι επιδόσεις στη δοκιμασία «go/no-go» να λειτουργήσουν σαν εργαλείο πρόβλεψης της ψυχοπαθολογίας και κατ' επέκτασιν για την πρόληψη κάποιας υποτροπής;

7 Συμμετέχοντες στη μελέτη

Οι ασθενείς πάσχουν από ψυχωτική ή διπολική διαταραχή, βρίσκονται σε φάση εξωνοσοκομειακής παρακολούθησης, δεν έχουν ιστορικό νευρολογικής νόσου και δεν πληρούν κριτήρια για άλλες ψυχιατρικές διαγνώσεις. Όλοι οι εθελοντές προσκλήθηκαν να συμμετέχουν στο έργο μετά παραπομπής τους από τους θεράποντες ιατρούς τους, έδωσαν γραπτή συναίνεση για τη συμμετοχή τους, αφού ενημερώθηκαν πλήρως για τις διεργασίες του έργου. Το επίπεδο εκπαίδευσης υπολογίστηκε ως το σύνολο των ετών κάθε ολοκληρωμένης εκπαιδευτικής βαθμίδας για κάθε ασθενή. Συγκεκριμένα υπολογίστηκαν 6 έτη για όσους κατέχουν απολυτήριο δημοτικού, 3 έτη για όσους κατέχουν απολυτήριο γυμνασίου, 3 έτη για όσους κατέχουν απολυτήριο λυκείου και στη συνέχεια προστεθήκαν τα έτη εκπαίδευσης, σύμφωνα με την επίσημα καθορισμένη διάρκειά τους, για τα πτυχία πανεπιστήμιου ή ΤΕΙ και τα μεταπτυχιακά ή διδακτορικά διπλώματα, που έχει στην κατοχή του κάθε εθελοντής.

7.1 Ηθική και δεοντολογία

Αυτή η μελέτη βρίσκεται σε συμφωνία με τη διακήρυξη του Ελσίνκι και έχει εγκριθεί από την επιτροπή έρευνας και ηθικής του Αιγινήτειου νοσοκομείου. Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν ως προς το σκοπό και τη διάρκεια της μελέτης καθώς και για τη φύση των πειραμάτων γραπτώς. Όλοι οι συμμετέχοντες υπέγραψαν έντυπα συγκατάθεσης τα οποία τους ενημέρωναν για την εθελοντική φύση της συμμετοχής τους, καθώς και για το δικαίωμα αποχώρησής τους από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή.

Παρακάτω, στον πίνακα 1 παρατίθενται τα στοιχεία που λήφθηκαν για κάθε ασθενή κατά την είσοδο στη μελέτη (δημογραφικά, ατομικό ιατρικό ιστορικό, οικογενειακό ιστορικό, σωματομετρικά):

Πίνακας 1

		Συχνότητα	Ποσοστό
Ηλικία (έτη)	κάτω των 30	17	44,7%
	30 και άνω	21	55,3%
Φύλο	Άνδρας	26	68,4%
	Γυναίκα	12	31,6%
Οικογενειακή Κατάσταση	Άγαμος	32	84,2%
	Έγγαμος	6	15,8%
Τόπος γέννησης	Αστικός	34	89,5%
	Αγροτικός	4	10,5%
Απασχόληση	Ελεύθερος Επαγγελματίας	6	15,8%
	Υπάλληλος	6	15,8%
	Άνεργος	19	50,0%
	Ανειδίκευτος	4	10,5%
	Μαθητής-Φοιτητής	3	7,9%
Επίπεδο Εκπαίδευσης (έτη)	12 και κάτω	24	63,2%
	άνω των 12	14	36,8%
Διάγνωση	Ψυχωτικό Φάσμα	22	57,9%
	Διπολικό Φάσμα	16	42,1%
Έτη Ασθένειας	κάτω των 5	16	42,1%
	5 και άνω	22	57,9%
Περιγεννητικές επιπλοκές	ΝΑΙ	11	28,9%
	ΟΧΙ	27	71,1%
Αναπτυξιακή Διαταραχή	ΝΑΙ	6	15,8%
	ΟΧΙ	32	84,2%
Οικογενειακό Ψυχιατρικό Ιστορικό	ΝΑΙ	18	47,4%
	ΟΧΙ	20	52,6%
Δείκτης Μάζας Σώματος	Υγιής	13	34,2%
	Υπέρβαρος	17	44,7%
	Παχύσαρκος	8	21,1%

Πίνακας 1 (συνέχεια)

		Συχνότητα	Ποσοστό
Κάπνισμα	ΝΑΙ	27	71,1%
	ΟΧΙ	11	28,9%
Κατανάλωση Αλκοόλ	ΝΑΙ	14	36,8%
	ΟΧΙ	24	63,2%
Χρήση Κάνναβης	ΝΑΙ	1	2,6%
	ΟΧΙ	37	97,4%
Άλλες ουσίες	ΟΧΙ	34	89,5%
	Κοκαΐνη-Διεγερτικά	4	10,5%
Συμμόρφωση στη Θεραπεία	Κακή	1	2,6%
	Μέτρια	2	5,3%
	Καλή	4	10,5%
	Πολύ Καλή	31	81,6%

8 Μεθοδολογία

8.1 Δειγματοληψία

Το δείγμα αποτελείται συνολικά από 38 υποκείμενα, 22 ασθενείς στο ψυχωτικό φάσμα (σχιζοφρένεια, βραχύ ψυχωτικό επεισόδιο, σχιζοσυναισθηματική διαταραχή, σχιζοφρενικόμορφη διαταραχή) και 16 στο διπολικό (Διπολική Διαταραχή I και II). Η φαρμακευτική αγωγή περιελάμβανε αντιψυχωτικά, αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά και σταθεροποιητές του συναισθήματος. Οι δοσολογίες υφίσταντο μετατροπή σε ανάλογα χλωροπρομαζίνης για τα αντιψυχωτικά, ανάλογα διαζεπάμης για τα αγχολυτικά και ανάλογα φλουοξετίνης για τα αντικαταθλιπτικά. Σε περίπτωση αλλαγής στην αγωγή καταγραφόταν η ημερομηνία κατά την οποία έλαβε χώρα, έτσι ώστε να είναι γνωστή η ακριβής δοσολογία την ημέρα της δειγματοληψίας.

Η δειγματοληψία γινόταν (κατά κανόνα) κάθε ένα μήνα από το Νοέμβριο του 2019 έως το Σεπτέμβριο του 2020 και έπειτα κάθε δύο μήνες. Το συνολικό διάστημα συλλογής των δεδομένων ήταν από το Νοέμβριο του 2019 έως τον Μάιο του 2021. Αξίζει να σημειωθεί πως δεν εισήχθησαν όλοι οι ασθενείς ταυτόχρονα στη μελέτη και ως εκ τούτου δεν έχουν όλα τα υποκείμενα τον ίδιο αριθμό μετρήσεων (Μ.Ο. μετρήσεων = 7,8 μετρήσεις/άτομο, ελάχιστος αριθμός = 2 μετρήσεις/άτομο, μέγιστος αριθμός = 14 μετρήσεις/άτομο).

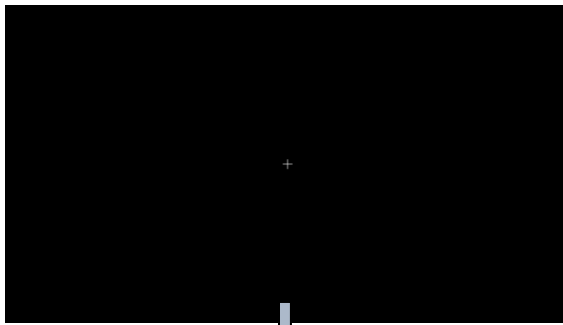
Η διαδικασία της δειγματοληψίας περιελάμβανε:

- κλινική αξιολόγηση με την κλίμακα PANSS
- δοκιμασία Go/no-Go,

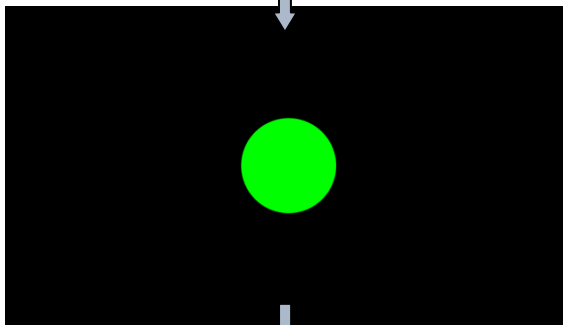
την ίδια ημέρα ή με μία ημέρα διαφορά.

8.2 Το πείραμα

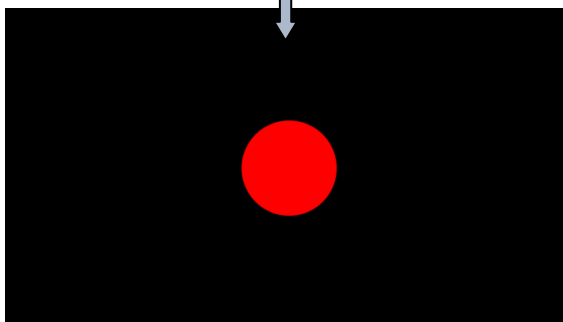
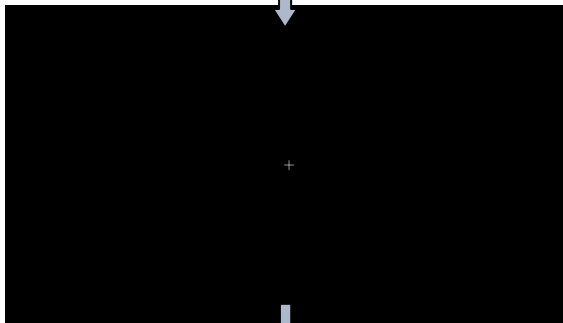
Στο συγκεκριμένο πείραμα, αρχικά, παρουσιαζόταν σε μια μαύρη οθόνη ένας λευκός σταυρός στο κέντρο (εικ. 1) και δινόταν ένας χρόνος προετοιμασίας («αρχικός χρόνος εστίασης»). Στη συνέχεια, έσβηνε ο σταυρός και στην ίδια θέση παρουσιαζόταν ένας κύκλος («στόχος») πράσινου ή κόκκινου χρώματος. Ο εξεταζόμενος καλούταν να πιάσει ένα πλήκτρο όταν εμφανιζόταν το πράσινο χρώμα (εικ.2, συνθήκη «go»), ενώ έπρεπε να αναστείλει την απόκρισή του στο κόκκινο χρώμα (εικ.3, συνθήκη «no-go»). Έπειτα, τη θέση του κύκλου έπαιρνε πάλι ο σταυρός, οπότε δινόταν εκ νέου χρόνος για εστίαση έως ότου εμφανιστεί πάλι ο στόχος και ούτω καθ' εξής. Ως έγκυρες θεωρούνταν οι αποκρίσεις που δίνονταν τουλάχιστον 84 msec μετά την εμφάνιση του στόχου. Το ποσοστό των «no-go» συνθηκών ήταν μεν σταθερό (20%) για κάθε ομάδα δοκιμασιών (block), η σειρά όμως που θα εμφανίζονταν κάθε φορά ήταν τυχαία. Στον πίνακα 2 παρατίθενται οι τιμές των παραμέτρων του πειράματος.



Εικόνα 1 (θέση αναμονής)



Εικόνα 2 (συνθήκη «go»)



Εικόνα 3 (συνθήκη «no-go»)

Πίνακας 2

<i>Παράμετροι Πειράματος</i>	<i>Μεγέθη</i>
Διάμετρος Σταυρού	0,01 m
Πάχος Σταυρού	0,001 m
Διάμετρος Στόχου	0,1 m
Συνολικές Δοκιμασίες (trials)	100
Συνολικές Ομάδες (blocks)	3
Ποσοστό “No-Go” συνθηκών	20%
Μέγιστος Χρόνος Απόκρισης	0,850 sec
Αρχικός Χρόνος εστίασης	2,001 sec
Χρόνος Εστίασης (ενδιάμεσος)	0,100 sec
Χρόνος κάθαρσης	0,050 sec
Χρόνος πρόωρης απάντησης	0,084 sec

Μετά το πέρας της εξέτασης μετρούνταν οι χρόνοι αντίδρασης και υπολογίζονταν οι παρακάτω μεταβλητές και καταχωρούνταν αυτόματα (ως ακατέργαστα δεδομένα στην αγγλική γλώσσα) ως εξής:

1. Μέσος όρος χρόνου αντίδρασης ορθών αποκρίσεων (*mean correct*)
2. Τυπική απόκλιση χρόνου αντίδρασης ορθών αποκρίσεων (*SD correct*)
3. Μέσος όρος χρόνου αντίδρασης λάθος αποκρίσεων στη συνθήκη «no-go» (*mean error*)
4. Τυπική απόκλιση χρόνου αντίδρασης λάθος αποκρίσεων στη συνθήκη «no-go» (*SD error*)
5. Ποσοστό λάθος αποκρίσεων στη συνθήκη «no-go» (*error rate*)

9 Στατιστική Ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το Μικτό Γραμμικό Μοντέλο ή Μοντέλο Μικτών Επιδράσεων (*Linear Mixed Effects Model*) και διεκπεραιώθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα ανάλυσης δεδομένων IBM SPSS Statistics 26.0.

Το εν λόγω μοντέλο αποτελεί προέκταση των απλών γραμμικών μοντέλων, ενώ δίνει τη δυνατότητα υπολογισμού σταθερών και τυχαίων επιδράσεων στην ίδια ανάλυση. Επιπλέον, είναι χρήσιμο στην επεξεργασία δεδομένων από πολλές πηγές τυχαίας διακύμανσης (πχ επαναλαμβανόμενες μετρήσεις στο ίδιο άτομο). Αυτή η ιδιαίτερα ευέλικτη και ισχυρή διαδικασία ενδείκνυται για τη μελέτη της ενδοατομικής διακύμανσης σε βάθος χρόνου, εφαρμόζοντας μία ποικιλία προχωρημένων μοντέλων παλινδρόμησης σε διαχρονικά δεδομένα που περιέχουν συνεχείς και διακριτές μεταβλητές και διερευνά τις πιθανές σχέσεις εξάρτησης μεταξύ τους. Επιτρέπει, επίσης, την εξέταση μεταβαλλόμενων και αμετάβλητων στο χρόνο συμμεταβλητών σαν προβλεπτικούς παράγοντες για μια εξαρτημένη μεταβλητή με συνεχείς τιμές. Τα μικτά γραμμικά μοντέλα είναι σε θέση να συμπεριλάβουν πλήρως όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από ένα άτομο, χωρίς να χρειαστεί να απορριφθούν κάποια από αυτά, καθώς τα ελλείποντα δεδομένα είναι συχνό φαινόμενο στις διαχρονικές έρευνες. Μη ισορροπημένα διαχρονικά δεδομένα (με διαφορετικό αριθμό παρατηρήσεων ανά υποκείμενο, ή με διαφορετική ημερομηνία δειγματοληψίας) μπορούν με ευκολία να αναλυθούν από το μικτό γραμμικό μοντέλο. Η συμπερίληψη των τυχαίων επιδράσεων στο μικτό γραμμικό μοντέλο επιτρέπει στους ερευνητές να απαντήσουν σε ερωτήματα σχετικά με το ποιες προβλεπτικές μεταβλητές, σε επίπεδο υποκειμένου, εξηγούν αποτελεσματικά τις διακυμάνσεις μεταξύ των υποκειμένων σε τροχιές-καμπύλες σε μια συστοιχία διαχρονικών δεδομένων, καθώς και να εκτιμήσουν το μέγεθος της διακύμανσης που απομένει αφαιρώντας ένα σύνολο από σταθερές επιδράσεις στο μοντέλο.^[43]

Όσον αφορά το συγκεκριμένο ερευνητικό ερώτημα, κατά πόσον και με ποιον τρόπο οι επιδόσεις στη δοκιμασία «go/no-go» μπορούν να σχετίζονται με τις βαθμολογίες την κλίμακα PANSS, ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία:

- Ως ανεξάρτητες μεταβλητές τέθηκαν οι 5 προαναφερθείσες παράμετροι στις επιδόσεις στη δοκιμασία «go/no-go».
- Ως εξαρτημένες μεταβλητές τέθηκαν οι βαθμολογίες στην PANSS και τις υποκλίμακές της, καθώς και οι τιμές των αναλόγων χλωροπρομαζίνης προς διερεύνηση πιθανών αλληλεπιδράσεων.

Συσχετίσεις με τις υπόλοιπες φαρμακευτικές αγωγές (ανάλογα φλουοξετίνης, ανάλογα διαζεπάμης, σταθεροποιητές) δεν διερευνήθηκαν, καθώς ο αριθμός των ασθενών που λάμβαναν κάποια από αυτές τις αγωγές ήταν ανεπαρκής.

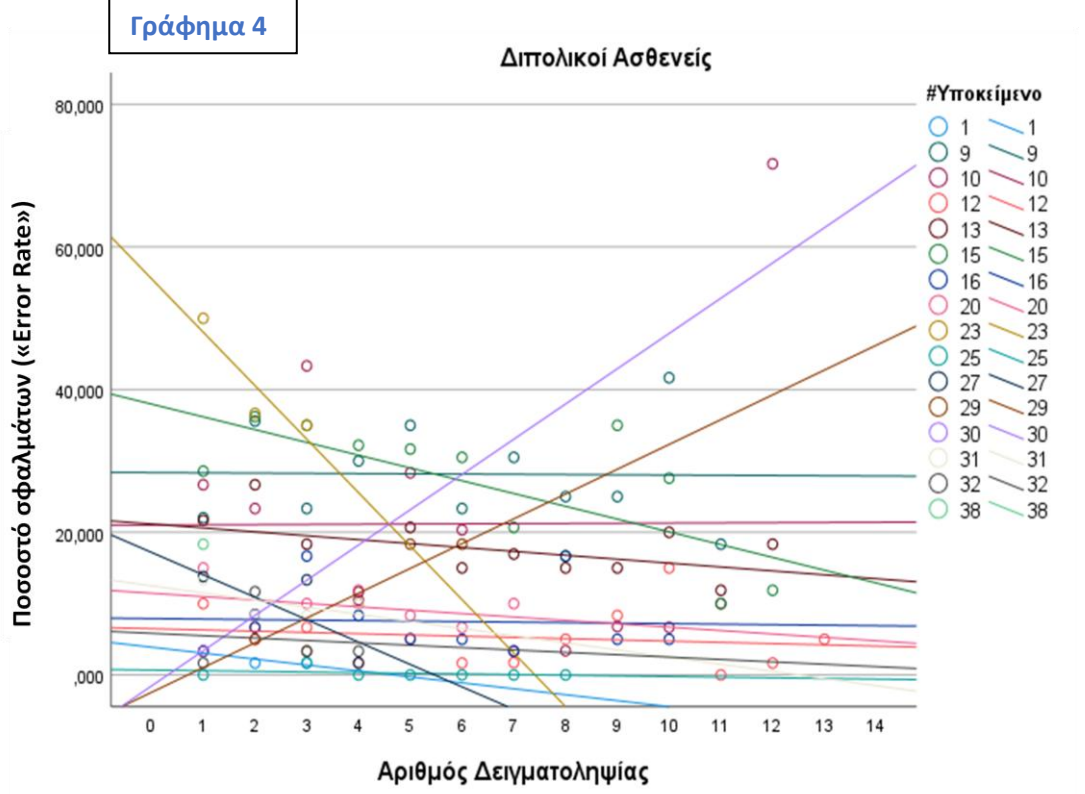
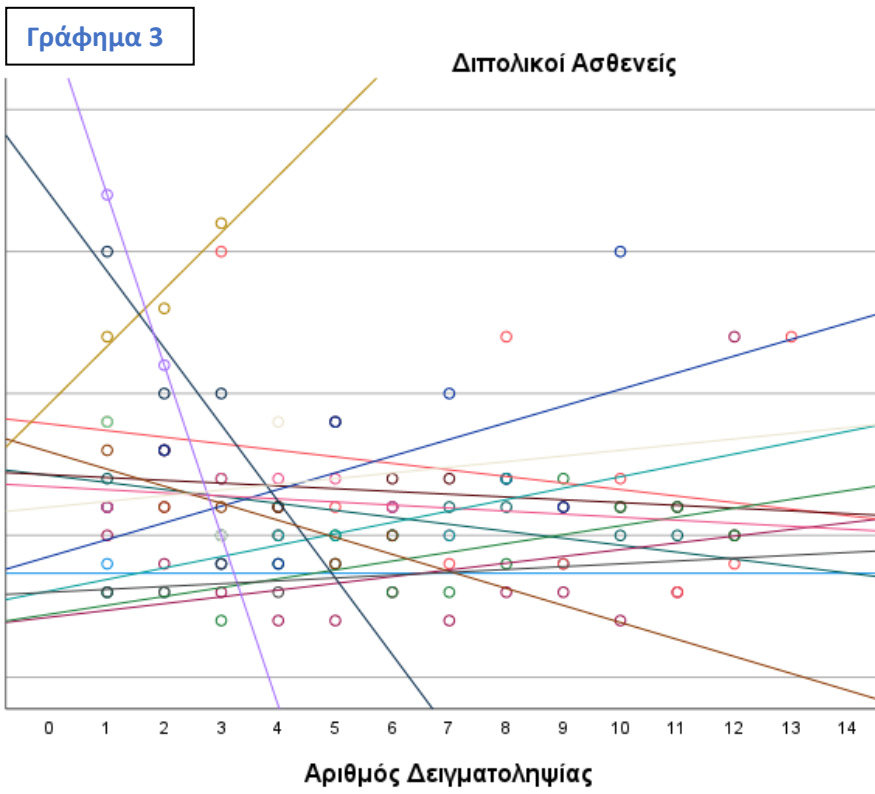
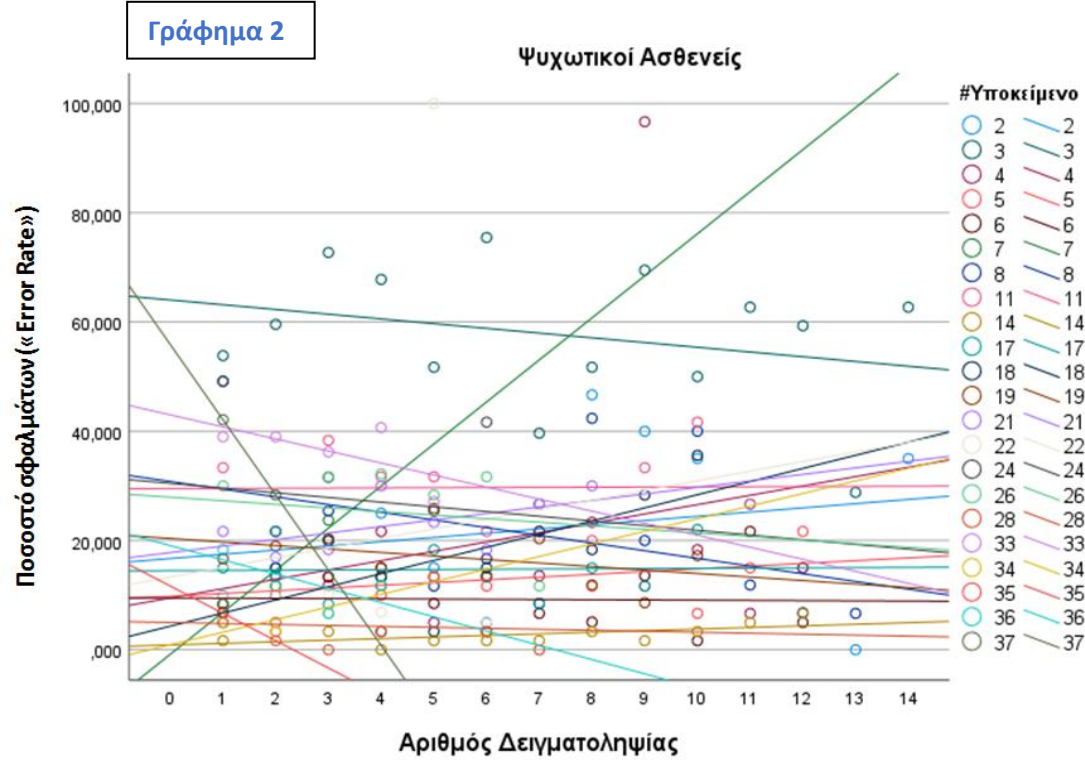
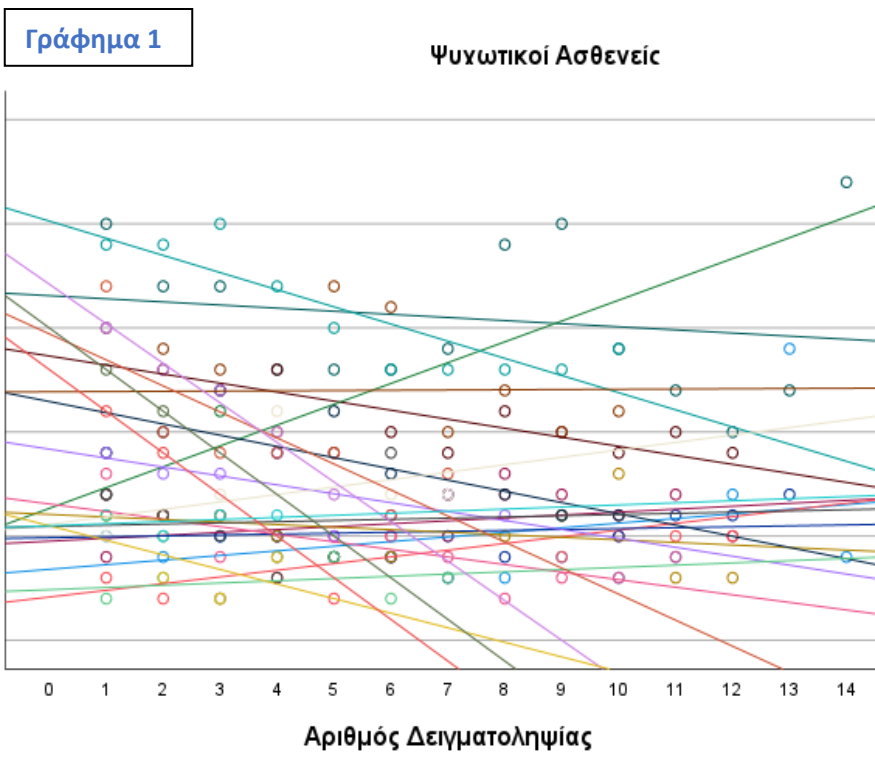
9.1 Αποτελέσματα:

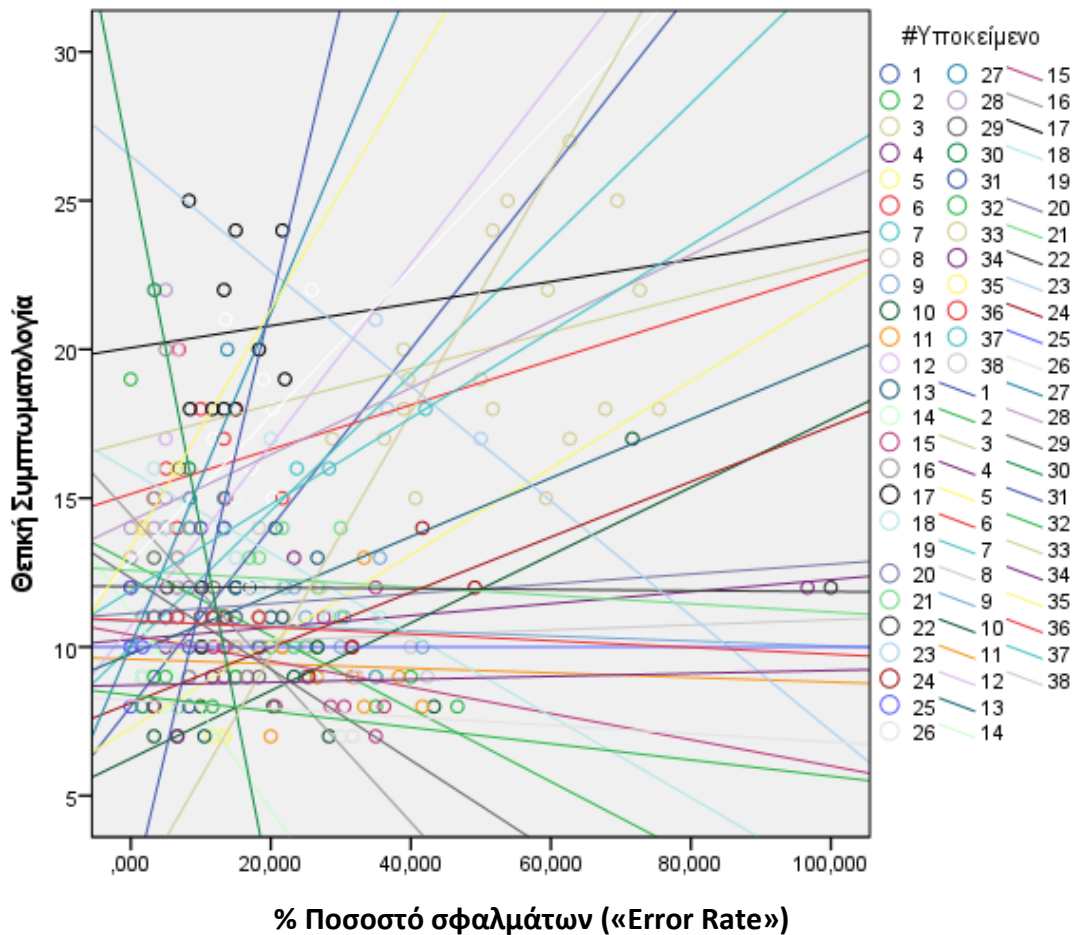
Στον πίνακα 3 παρατίθενται τα αποτελέσματα από τις αναλύσεις που διενεργήθηκαν. Όπως παρατηρούμε η μόνη στατιστικά σημαντική σχέση που προέκυψε ήταν μεταξύ του ποσοστού λάθος αποκρίσεων στη συνθήκη «no-go» (*Error rate*) με την Θετική Συμπτωματολογία της υποκλίμακας της PANSS ($p=0,043$). Στη συνέχεια, λόγω πολλαπλών αναλύσεων για την ίδια εξαρτημένη μεταβλητή, πραγματοποιήθηκε η διόρθωση FDR (False Discovery Rate) και τελικά δεν προέκυψε καμία στατιστικά σημαντική σχέση στο επίπεδο $\alpha=0,05$.

Πίνακας 2

Παράμετροι Go/No-Go	Υποκλίμακες PANSS – Φαρμακευτική Αγωγή	Τιμές p	Διορθωμένες Τιμές p (FDR correction)
Mean correct	Θετική Συμπτωματολογία	0,806	0,950
SD correct	Θετική Συμπτωματολογία	0,291	0,485
Mean error	Θετική Συμπτωματολογία	0,950	0,950
SD error	Θετική Συμπτωματολογία	0,269	0,485
Error rate	Θετική Συμπτωματολογία	0,043	0,215
Mean correct	Αρνητική Συμπτωματολογία	0,801	0,953
SD correct	Αρνητική Συμπτωματολογία	0,489	0,890
Mean error	Αρνητική Συμπτωματολογία	0,534	0,890
SD error	Αρνητική Συμπτωματολογία	0,523	0,890
Error rate	Αρνητική Συμπτωματολογία	0,953	0,953
Mean correct	Γενική Ψυχοπαθολογία	0,587	0,823
SD correct	Γενική Ψυχοπαθολογία	0,658	0,823
Mean error	Γενική Ψυχοπαθολογία	0,525	0,823
SD error	Γενική Ψυχοπαθολογία	0,824	0,824
Error rate	Γενική Ψυχοπαθολογία	0,228	0,823
Mean correct	Συνολική Βαθμολογία	0,583	0,730
SD correct	Συνολική Βαθμολογία	0,516	0,730
Mean error	Συνολική Βαθμολογία	0,584	0,730
SD error	Συνολική Βαθμολογία	0,923	0,923
Error rate	Συνολική Βαθμολογία	0,133	0,665
Mean correct	Ισοδύναμα Χλωροπρομαζίνης	0,867	0,867
SD correct	Ισοδύναμα Χλωροπρομαζίνης	0,339	0,867
Mean error	Ισοδύναμα Χλωροπρομαζίνης	0,617	0,867
SD error	Ισοδύναμα Χλωροπρομαζίνης	0,798	0,867
Error rate	Ισοδύναμα Χλωροπρομαζίνης	0,362	0,867

Παρατίθενται, επιπλέον, γραφικές παραστάσεις των αντίστοιχων μετρούμενων παραμέτρων στο χρόνο, καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης για κάθε άτομο ξεχωριστά. Διευκρινίζεται ότι στα γραφήματα έγινε ομαδοποίηση των ασθενών ανά διάγνωση (ψυχωτικοί - διπολικοί) για λόγους ευκρίνειας.





Στα γραφήματα 1-4 μπορούμε να ερευνήσουμε με μια αδρή οπτική σκοπιά, με τη βοήθεια γραμμών, την πορεία της θετικής ψυχοπαθολογίας στο χρόνο και τη σχέση της με τις επιδόσεις στην παράμετρο «Error rate» στη δοκιμασία «go/no-go» για κάθε άτομο ξεχωριστά. Στο γράφημα 5 απεικονίζεται για κάθε άτομο ξεχωριστά (για το σύνολο των υποκειμένων) η σχέση των δύο αυτών παραμέτρων. Όπως παρατηρούμε στα παραπάνω γραφήματα δεν εμφανίζεται κάποια κοινή τάση των γραμμών (ανοδική ή καθοδική) στη σχέση Θετικής Συμπτωματολογίας και Ποσοστού σφαλμάτων («Error rate»). Οι διευθύνσεις των γραμμών κατανέμονται τυχαία. Ένα τέτοιο εύρημα υποδηλώνει ότι δεν υπάρχει κάποια ουσιαστική σχέση μεταξύ των μετρούμενων μεταβλητών. Το εύρημα αυτό το επιβεβαιώνει τελικά και η στατιστική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε.

9.2 Ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Όπως φαίνεται καμία από τις ενδοϋποκειμενικές μεταβολές στις παραμέτρους της δοκιμασίας «go/no-go» μέσα στο χρόνο δε φάνηκε να συσχετίζεται ισχυρά με τις ενδοϋποκειμενικές μεταβολές στην ψυχοπαθολογία (όπως αυτή μετράται με την κλίμακα PANSS) για το ίδιο χρονικό διάστημα. Δεν αναδεικνύεται κάποια κοινή τάση. Επομένως, η δοκιμασία «go/no-go» δεν αποδείχθηκε ευαίσθητος δείκτης για την αξιολόγηση του βαθμού ψυχοπαθολογίας (όπως αυτή βαθμολογείται μέσω της PANSS) και κατ' επέκτασιν την πρόβλεψη κάποιας υποτροπής. Το γεγονός αυτό συνηγορεί προς την αντίληψη ότι οι μεταβολές στις νοητικές λειτουργίες με την πάροδο του χρόνου δε συνδιακυμαίνονται με τις μεταβολές στην ψυχοπαθολογία.

10 Περιορισμοί:

Η κλίμακα PANSS δίνει μια εικόνα της ψυχοπαθολογίας για μία περίοδο (εν προκειμένω τις τελευταίες εβδομάδες), ενώ η δοκιμασία «go/no-go» αποτυπώνει ένα στιγμιότυπο των νοητικών λειτουργιών κατά τη στιγμή της μέτρησης. Επίσης, η δοκιμασία «go/no-go» εξετάζει μερικές μόνο παραμέτρους του νοητικού τομέα (εστιασμένη προσοχή, δυνατότητα αναστολής) και όχι σφαιρικά τις νοητικές λειτουργίες. Έτσι, άλλες νοητικές συνιστώσες που πιθανόν να σχετίζονται με την κλινική έκφραση της ψυχοπαθολογίας δεν είναι δυνατό να ελεγχθούν. Τέλος, η συνολική διάρκεια της συλλογής των δειγμάτων ήταν περίπου 19 μήνες. Στο διάστημα δεν αναμένεται σημαντική έκπτωση στις νοητικές λειτουργίες, εφόσον η νόσος ακολουθήσει την φυσική πορεία της (βλ. παρακάτω «Συζήτηση»).

11 Συζήτηση:

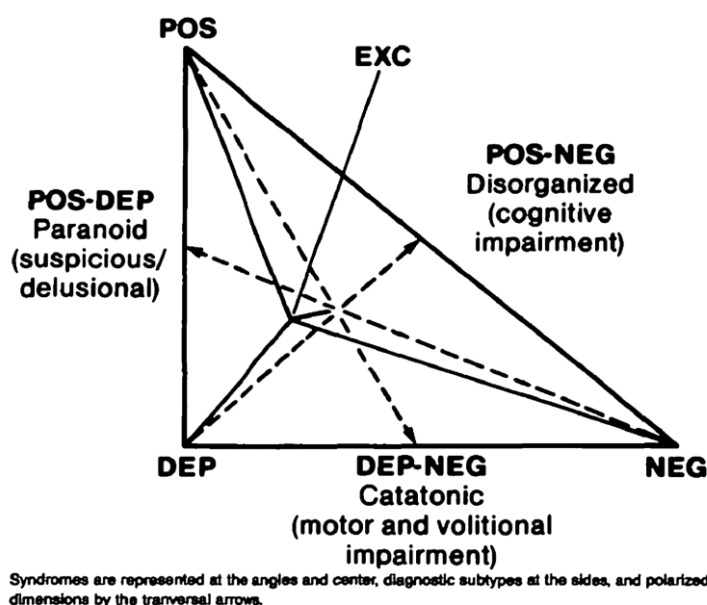
Τα νοητικά ελλείμματα και η παρατηρούμενη νοητική έκπτωση στη σχιζοφρένεια είναι κάτι που έχει απασχολήσει από νωρίς το χώρο της ψυχιατρικής ήδη από την εποχή του Arnold Pick (1851–1924) που εισήγαγε τον όρο «dementia praecox» (πρώιμη άνοια) και του Emil Kraepelin (1856–1926) που έκανε δημοφιλέστερη την έννοια^[44] και συνεχίζει να απασχολεί ανά τα έτη μέχρι και σήμερα τους ερευνητές. Ωστόσο, η ύπαρξη και η φύση της όποιας νευρονοητικής διαταραχής στη διπολική διαταραχή είναι αντικείμενο υπό συζήτηση.^[45]

Οι σχιζοφρενείς παρουσιάζουν ελλείμματα σε μια ποικιλία τομέων της νοητικής σφαίρας όπως στην επιλεκτική και παρατεταμένη προσοχή, τη μνήμη (λεκτική, σημασιολογική και ενεργό), τη μάθηση, τις επιτελικές λειτουργίες (σχεδιασμό, έλεγχο βούλησης, αναστολή, αυτορρύθμιση συμπεριφοράς), καθώς και στην επιτήρηση της δράσης και της σκέψης, χαρακτηριστικό που ορισμένοι συγγραφείς τοποθετούν στον πυρήνα των θετικών συμπτωμάτων.^[46] Οι διπολικοί φαίνεται να έχουν ελλείμματα σε πολλούς τομείς όπως η ψυχοκινητικότητα, η προσοχή, η ενεργός μνήμη, στην πλειάδα των λεκτικών και μερικών μη λεκτικών συνιστωσών της μνήμης, όπως επίσης η λεκτική ευφράδεια και η κοινωνική νόηση. Οι διαφορές μεταξύ σχιζοφρενών και διπολικών φαίνεται πως δεν είναι τόσο ποιοτικές, αλλά κυρίως ποσοτικές, με τους πρώτους να εμφανίζουν σοβαρότερα ελλείμματα.^[45]

Αρκετοί ερευνητές έχουν προσπαθήσει να συσχετίσουν τα ελλείμματα σε διάφορους τομείς της νοητικής λειτουργίας με συγκεκριμένα λήματα της PANSS, ενώ έχει διατυπωθεί η ιδέα πως τα αρνητικά συμπτώματα είναι αυτά που σχετίζονται περισσότερο με τη νοητική έκπτωση, αν και δεν υπάρχει καθολική ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών.^[47] Ίσως ο πυρήνας αυτής της ασυμφωνίας να έγκειται σε δύο κύριους παράγοντες.

Πρώτον, είναι η φύση της ασθένειας, η οποία παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια ως προς τη συμπτωματολογία και τη νοητική έκπτωση, καθώς και τους νευροβιολογικούς μηχανισμούς που βρίσκονται κάτω από αυτές, με την εικόνα να επιπλέκεται με άλλους παράγοντες όπως η φαρμακευτική αγωγή και διάφορες κοινωνικοοικονομικές συνιστώσες. Επίσης, τα νοητικά ελλείμματα που παρατηρούνται στη σχιζοφρένεια και τη διπολική διαταραχή στερούνται ειδικότητας, έτσι ώστε παρόμοια ελλείμματα απαντώνται σε πλήθος νευρολογικών νόσων.^[46] Με άλλα λόγια ο σχιζοφρενής ή ο διπολικός ασθενής δεν έχει κάποιο συγκεκριμένο νευροψυχολογικό προφίλ.

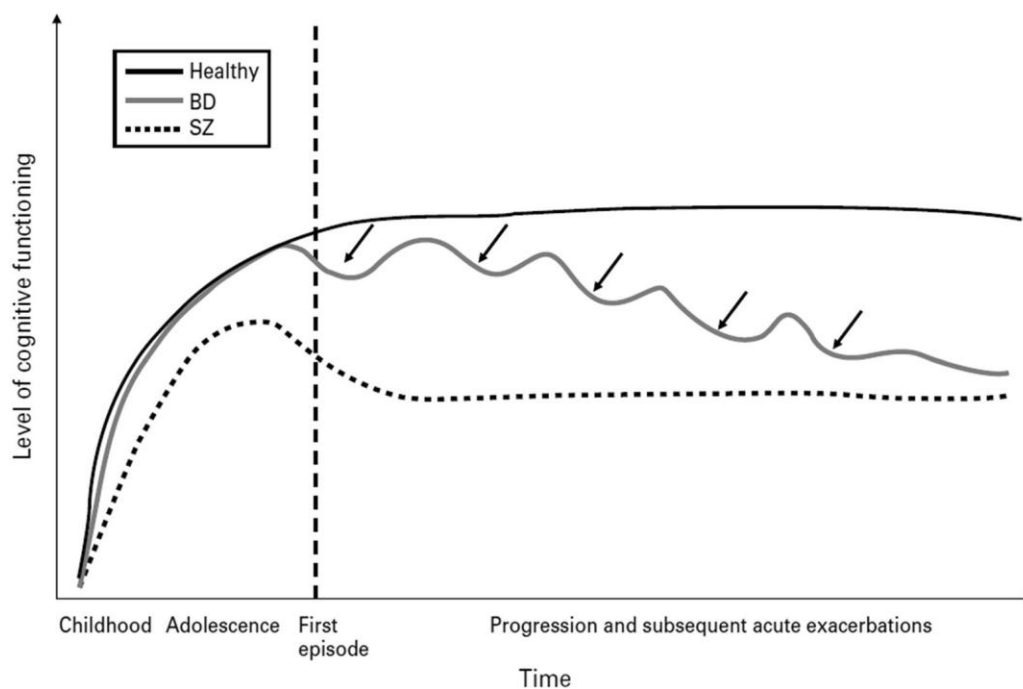
Ο δεύτερος παράγοντας ίσως έχει να κάνει με τη φύση του εργαλείου αξιολόγησης της ψυχοπαθολογίας, εν προκειμένω την PANSS. Όταν ο Stanley Kay και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν την κλίμακα θετικού και αρνητικού συνδρόμου και διαμόρφωσαν ένα μοντέλο σε σχήμα πυραμίδας (εικόνα 4)^[49], οι πόλοι αντιστοιχούσαν στην θετική, αρνητική και καταθλιπτική συμπτωματολογία που διαμόρφωναν αντίστοιχα μια τριγωνική βάση, ενώ τα διεγερτικά συμπτώματα συνιστούσαν έναν ξεχωριστό κάθετο άξονα.^[50] Ο νευρονοητικός παράγοντας δεν συμπεριλαμβανόταν, καθώς εξηγούσε μόνο το 5,2% της συμπτωματολογίας. Στο συγκεκριμένο μοντέλο η νευρονοητική διαταραχή θεωρείται ισοδύναμη με την αποδιοργάνωση και τοποθετείται στο μέσον μεταξύ αρνητικών και θετικών συμπτωμάτων και προτείνει ότι τα νευρονοητικά συμπτώματα είναι το αποτέλεσμα της συνύπαρξης θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων.^[51] Εξάλλου, το DSM, το κύριο διαγνωστικό εργαλείο για τις ψυχιατρικές παθήσεις, στα κριτήρια διάγνωσης δεν κάνει άμεσα λόγο για το νοητικό τομέα, αλλά εστιάζει στη συμπτωματολογία, την αποδιοργάνωση και τη λειτουργικότητα (που βέβαια μπορεί να αλληλεπιδρούν με διάφορους τρόπους με τις νοητικές λειτουργίες).



Notes: Kay S, Sevy S. Pyramidal model of schizophrenia. Schizophr. Bull. 1990; 16 (3) pp. 537-545.

Εικόνα 4, Πηγή ^[49]

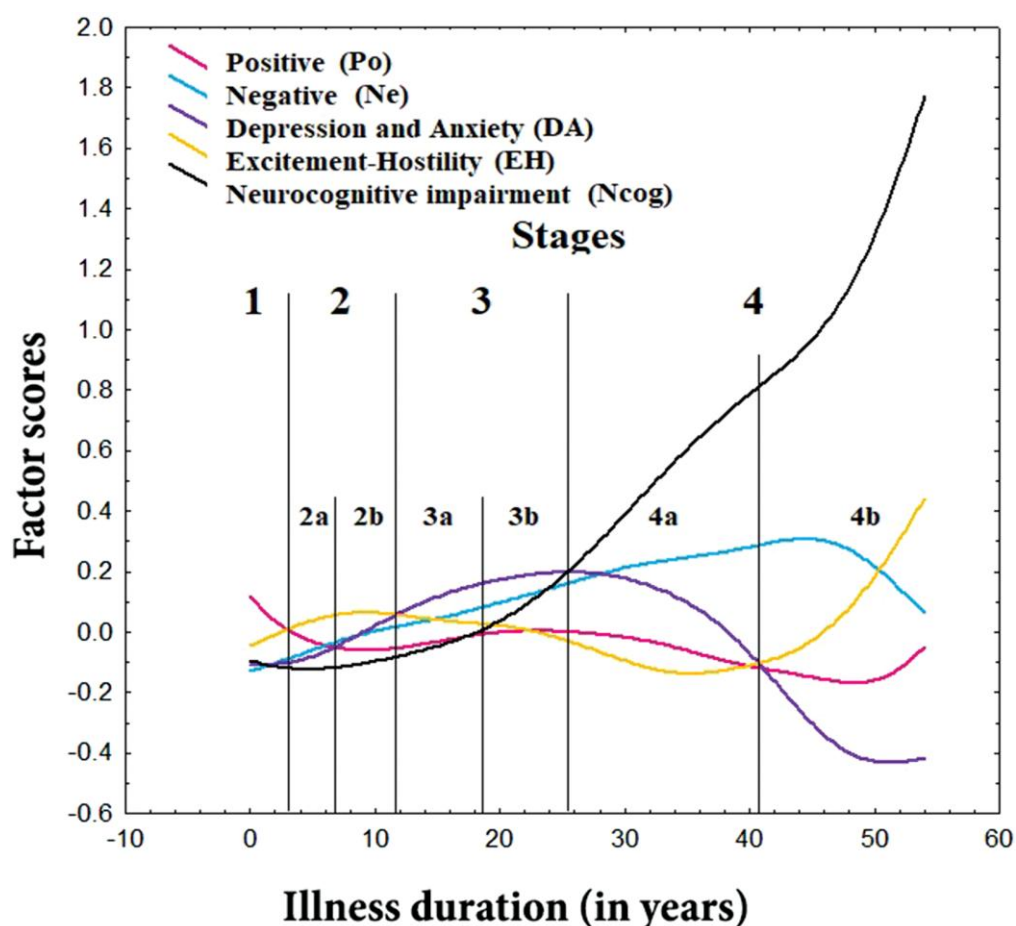
Εκείνο στο οποίο τείνει να συμφωνεί η βιβλιογραφία είναι ότι τα νοητικά ελλείμματα είναι παρόντα κατά την έναρξη της νόσου, και πολλές φορές πιο πριν, και πως αυτά παραμένουν σταθερά κατά τη διάρκεια της νόσου και είναι μάλλον ανεξάρτητα από την ψυχοπαθολογία και τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής.^[45,46,48,53,54,55] Στην εικόνα 5 (από Fountoulakis, 2020)^[52] φαίνεται η πορεία στο χρόνο των νοητικών ελλειμμάτων για σχιζοφρενείς και διπολικούς ασθενείς. Παρατηρείται μια διακύμανση στις επιδόσεις των διπολικών (οι οποίοι παρουσιάζουν σταθερά μικρότερο έλλειμμα από τους σχιζοφρενείς) με μια σταδιακή πτώση με την πάροδο των ετών. Στο συγκεκριμένο άρθρο υποστηρίζεται πως αυτές οι διακυμάνσεις δε φαίνεται να σχετίζονται με τα συναισθηματικά επεισόδια ή/και τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής.



Εικόνα 5, Πηγή ^[52]

Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει προσπάθεια από διάφορους ερευνητές για αναθεώρηση του πυραμιδικού μοντέλου της PANSS και ανακατανομή των λημμάτων με σκοπό την ανάδειξη και αξιολόγηση άλλων πτυχών της ψυχοπαθολογίας, μεταξύ άλλων και της νοητικής συνιστώσας. Αρκετοί έχουν καταλήξει πως η πιο λειτουργική διάρθρωση είναι σε μοντέλα 5 παραγόντων, σε αντίθεση με το αρχικό μοντέλο των 3 παραγόντων, που κι αυτά μεταξύ τους παρουσιάζουν ετερογένεια ως προς τη σύνθεση.^[50] Ενδιαφέρον παρουσιάζει η προσέγγιση του Fountoulakis et al. (2019,2020), σε δύο διεθνείς πολυκεντρικές μελέτες που έθεσε ένα μοντέλο 5 παραγόντων για την PANSS και βάσει αυτού πρότεινε την ιδέα ότι η διαδρομή στο χρόνο των συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας μπορεί να χωριστεί σε 4 βασικά στάδια (με κριτήριο την ψυχοπαθολογία), εκ των οποίων το καθένα υποδιαιρείται σε 2 υποστάδια «α και β» (εικόνα 6).

Όπως παρατηρούμε η νοητική έκπτωση φαίνεται να εντείνεται με ταχείς ρυθμούς κατά το 4^ο στάδιο της νόσου (στα 25 περίπου χρόνια νόσησης), ενώ παραμένει σχετικά σταθερή μέχρι τότε.^[50,56] Τα ευρήματα από την ανάλυση που διεξάχθηκε στην παρούσα εργασία φαίνεται να είναι σύντονα με αυτή τη θεώρηση εφόσον, σύμφωνα με το παραπάνω μοντέλο, οι εξεταζόμενοι δεν βρίσκονταν στο στάδιο 4 (Μ.Ο. ετών νόσησης: Ψυχωτικοί = $5,86 \pm 5,31$, Διπολικοί = $9,38 \pm 7,37$). Συνεπώς, δεν αναμένεται διακύμανση στις επιδόσεις στο διάστημα της μελέτης. Τυχόν διακυμάνσεις στις επιδόσεις στη δοκιμασία θα πρέπει να αποδοθούν σε άλλους παράγοντες.^[52]



Εικόνα 6, Πηγή ^[50]

12 Συμπεράσματα

Σε δείγμα 38 ασθενών (22 ψυχωτικών και 16 διπολικών) γινόταν δειγματοληψία (κατά κανόνα) κάθε ένα μήνα από το Νοέμβριο του 2019 έως το Σεπτέμβριο του 2020 και έπειτα κάθε δύο μήνες έως τον Μάιο του 2021. Η διαδικασία της δειγματοληψίας περιελάμβανε κλινική αξιολόγηση με την κλίμακα PANSS και τη δοκιμασία αναστολής «go/no-go» (την ίδια ημέρα ή με μία ημέρα διαφορά), με σκοπό να διερευνηθούν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ της ψυχοπαθολογίας και της νοητικής λειτουργίας, μέσω των επιδόσεων στη δοκιμασία (χρόνοι αντίδρασης, τυπικές αποκλίσεις, ποσοστό λαθών) για το ίδιο χρονικό διάστημα. Από τη στατιστική ανάλυση που διενεργήθηκε δεν προέκυψε κάποια σημαντική συσχέτιση των παραπάνω. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν πως η νοητική έκπτωση στην ψύχωση και τη διπολική διαταραχή είναι μεν υπαρκτή, αλλά παραμένει σχετικά σταθερή στο χρόνο και είναι μάλλον ανεξάρτητη από το βαθμό ψυχοπαθολογίας ή/και τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής. Προτείνεται πως η νοητική έκπτωση εντείνεται στα τελευταία στάδια της νόσου. Κανένας από τους ασθενείς του δείγματος δε βρισκόταν σε προχωρημένο στάδιο νόσου και το χρονικό διάστημα της μελέτης ήταν αρκετά μικρό, ώστε να παρατηρηθεί κάποια εξεσημασμένη μεταβολή στις νοητικές λειτουργίες. Συνεπώς, η δοκιμασία «go/no-go» δεν αποτελεί ευαίσθητο δείκτη για την αξιολόγηση της ψυχοπαθολογίας και την πρόβλεψη κάποιας υποτροπής.

Βιβλιογραφία

1. Gordon, B., & Caramazza, A. (1982). Lexical decision for open- and closed-class words: Failure to replicate differential frequency sensitivity. *Brain and Language*, 15(1), 143–160. [https://doi.org/10.1016/0093-934x\(82\)90053-0](https://doi.org/10.1016/0093-934x(82)90053-0)
2. Dousset, C., Ingels, A., Schröder, E., Angioletti, L., Balconi, M., Kornreich, C., & Campanella, S. (2020). Transcranial Direct Current Stimulation Combined With Cognitive Training Induces Response Inhibition Facilitation Through Distinct Neural Responses According to the Stimulation Site: A Follow-up Event-Related Potentials Study. *Clinical EEG And Neuroscience*, 52(3), 181-192. <https://doi.org/10.1177/1550059420958967>
3. Kompatsiari, K., Candrian, G., & Mueller, A. (2016). Test-retest reliability of ERP components: A short-term replication of a visual Go/NoGo task in ADHD subjects. *Neuroscience Letters*, 617, 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.012>
4. Cremone-Caira A, Vaidyanathan A, Hyatt D, Gilbert R, Clarkson T, Faja S. Test-retest reliability of the N2 event-related potential in school-aged children with autism spectrum disorder (ASD). *Clin Neurophysiol*. 2020 Feb;131(2):406-413. doi: 10.1016/j.clinph.2019.09.024. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31877490; PMCID: PMC6980746.
5. Cremone-Caira, A., Vaidyanathan, A., Hyatt, D., Gilbert, R., Clarkson, T., & Faja, S. (2020). Test-retest reliability of the N2 event-related potential in school-aged children with autism spectrum disorder (ASD). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 406-413. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.09.024>
6. Weafer, J., Baggott, M., & de Wit, H. (2013). Test–retest reliability of behavioral measures of impulsive choice, impulsive action, and inattention. *Experimental And Clinical Psychopharmacology*, 21(6), 475-481. <https://doi.org/10.1037/a0033659>
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)*, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
8. Murray CJL, Lopez AD. *The Global Burden of Disease*, Harvard University Press, Cambridge, MA 1996. p.21.
9. Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-Depressive Illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression*, 2nd edition, Oxford University Press, New York 2007.
10. Kompatsiari, K., Candrian, G., & Mueller, A. (2016). Test-retest reliability of ERP components: A short-term replication of a visual Go/NoGo task in ADHD subjects. *Neuroscience Letters*, 617, 166-172. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.02.012>
11. Brunner, J., Hansen, T., Olsen, A., Skandsen, T., Håberg, A., & Kropotov, J. (2013). Long-term test-retest reliability of the P3 NoGo wave and two independent components decomposed from the P3 NoGo wave in a visual Go/NoGo task. *International*

Journal Of Psychophysiology, 89(1), 106-114.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.06.005>

12. Fallgatter, A., Bartsch, A., Strik, W., Mueller, T., Eisenack, S., & Neuhauser, B. et al. (2001). Test-retest reliability of electrophysiological parameters related to cognitive motor control. *Clinical Neurophysiology*, 112(1), 198-204. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(00\)00505-8](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(00)00505-8)
13. Fallgatter, A., Aranda, D., Bartsch, A., & Herrmann, M. (2002). Long-term Reliability of Electrophysiologic Response Control Parameters. *Journal Of Clinical Neurophysiology*, 19(1), 61-66. <https://doi.org/10.1097/00004691-200201000-00008>
14. Fallgatter, A. (2001). Electrophysiology of the prefrontal cortex in healthy controls and schizophrenic patients: a review. *Journal Of Neural Transmission*, 108(6), 679-694. <https://doi.org/10.1007/s007020170045>
15. Langenecker, S., Zubieta, J., Young, E., Akil, H., & Nielson, K. (2007). A task to manipulate attentional load, set-shifting, and inhibitory control: Convergent validity and test-retest reliability of the Parametric Go/No-Go Test. *Journal Of Clinical And Experimental Neuropsychology*, 29(8), 842-853. <https://doi.org/10.1080/13803390601147611>
16. Stawarczyk, D., Grandjean, J., Salmon, E., & Collette, F. (2012). Perceptual and motor inhibitory abilities in normal aging and Alzheimer disease (AD): A preliminary study. *Archives Of Gerontology And Geriatrics*, 54(2), e152-e161. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.12.004>
17. Nielson, K., Langenecker, S., & Garavan, H. (2002). Differences in the functional neuroanatomy of inhibitory control across the adult life span. *Psychology And Aging*, 17(1), 56-71. <https://doi.org/10.1037/0882-7974.17.1.56>
18. Cornblatt, B., & Keilp, J. (1994). Impaired Attention, Genetics, and the Pathophysiology of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 20(1), 31-46. <https://doi.org/10.1093/schbul/20.1.31>
19. Fallgatter, A. J. (2001). Electrophysiology of the prefrontal cortex in healthy controls and schizophrenic patients: a review. *Journal of Neural Transmission*, 108(6), 679-694. <https://doi.org/10.1007/s007020170045>
20. Sun, Q., Fang, Y., Shi, Y., Wang, L., Peng, X., & Tan, L. (2021b). Inhibitory Top-Down Control Deficits in Schizophrenia With Auditory Verbal Hallucinations: A Go/NoGo Task. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.544746>
21. Weisbrod, M., Kiefer, M., Marzinzik, F., & Spitzer, M. (2000). Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task. *Biological Psychiatry*, 47(1), 51-60. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(99\)00218-8](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(99)00218-8)
22. Bates, A. T., Kiehl, K. A., Laurens, K. R., & Liddle, P. F. (2002). Error-related negativity and correct response negativity in schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 113(9), 1454-1463. [https://doi.org/10.1016/s1388-2457\(02\)00154-2](https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00154-2)

23. Coman, H., Nemeş, B., Nica, S., Rusu, I., Herța, D., & Cosman, D. (2010). Reaction time and implicit learning in patients with multiple-episode schizophrenia. *Journal of Cognitive and Behavioral Psychotherapies*, 10(2), 147–160.
24. Kleinlogel, H., Strik, W., & Begré, S. (2007). Increased NoGo-anteriorisation in first-episode schizophrenia patients during Continuous Performance Test. *Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2683–2691. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.08.022>
25. Bates, A. T., Liddle, P. F., Kiehl, K. A., & Ngan, E. T. (2004). State dependent changes in error monitoring in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 38(3), 347–356. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2003.11.002>
26. Araki, T., Kirihara, K., Koshiyama, D., Nagai, T., Tada, M., Fukuda, M., & Kasai, K. (2016). Intact neural activity during a Go/No-go task is associated with high global functioning in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 70(7), 278–285. <https://doi.org/10.1111/pcn.12389>
27. Park, J., Lho, S. K., Hwang, W. J., Moon, S., Oh, S., Kim, M., & Kwon, J. S. (2021). Impaired error-related processing in patients with first-episode psychosis and subjects at clinical high risk for psychosis: An event-related potential study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. <https://doi.org/10.1111/pcn.13219>
28. Strauss, G. P., Datta, R., Armstrong, W., Raugh, I. M., Kraguljac, N. V., & Lahti, A. C. (2021). Reinforcement learning abnormalities in the attenuated psychosis syndrome and first episode psychosis. *European Neuropsychopharmacology*, 47, 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.014>
29. Adler, C. M., Holland, S. K., Schmithorst, V., Tuchfarber, M. J., & M Strakowski, S. (2004). Changes in neuronal activation in patients with bipolar disorder during performance of a working memory task. *Bipolar Disorders*, 6(6), 540–549. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2004.00117.x>
30. K Gao, K., Kemp, D. E., Ganocy, S. J., Gajwani, P., Xia, G., & Calabrese, J. R. (2008). Antipsychotic-Induced Extrapyramidal Side Effects in Bipolar Disorder and Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28(2), 203–209. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e318166c4d5>
31. K. White, K., Bohart, R., Whipple, K., & Boyd, J. (1979). Lithium Effects on Normal Subjects. *International Pharmacopsychiatry*, 14(3), 176–183. <https://doi.org/10.1159/000468376>
32. Welander-Vatn, A. S., Jensen, J., Lycke, C., Agartz, I., Server, A., Gadmar, Y. B., Melle, I., Nakstad, P. H., & Andreassen, O. A. (2009). No altered dorsal anterior cingulate activation in bipolar II disorder patients during a Go/No-go task: an fMRI study. *Bipolar Disorders*, 11(3), 270–279. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2009.00680.x>
33. Ettinger, U., & Kumari, V. (2019). Effects of Nicotine on Inhibitory Control in Humans. *Neuroscience of Nicotine*, 151–158. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-813035-3.00019-8>
34. He, X., Zhao, D., Zhang, M., Leng, Y., & He, W. (2021). Cue Exposure Triggers Inhibitory Deficits in Individuals With Methamphetamine Use Disorder. *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, 82(2), 197–203. <https://doi.org/10.15288/jsad.2021.82.197>

35. Borgwardt, S. J., Allen, P., Bhattacharyya, S., Fusar-Poli, P., Crippa, J. A., Seal, M. L., Fraccaro, V., Atakan, Z., Martin-Santos, R., O'Carroll, C., Rubia, K., & McGuire, P. K. (2008). Neural Basis of Δ -9-Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol: Effects During Response Inhibition. *Biological Psychiatry*, 64(11), 966–973. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.05.011>
36. Bhattacharyya, S., Atakan, Z., Martin-Santos, R., Crippa, J., Kambeitz, J., Malhi, S., Giampietro, V., Williams, S., Brammer, M., Rubia, K., Collier, D., & McGuire, P. (2015). Impairment of inhibitory control processing related to acute psychotomimetic effects of cannabis. *European Neuropsychopharmacology*, 25(1), 26–37. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.11.018>
37. Chen, X., Zhang, L., Yang, D., Li, C., An, G., Wang, J., Shao, Y., Fan, R., & Ma, Q. (2020). Effects of Caffeine on Event-Related Potentials and Neuropsychological Indices After Sleep Deprivation. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2020.00108>
38. van Erp, T. G., Baker, R. A., Cox, K., Okame, T., Kojima, Y., Eramo, A., & Potkin, S. G. (2020). Effect of brexpiprazole on control of impulsivity in schizophrenia: A randomized functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 301, 111085. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2020.111085>
39. Ehlis, A. C., Herrmann, M. J., Pauli, P., Stoeber, G., Pfuhlmann, B., & Fallgatter, A. J. (2007). Improvement of Prefrontal Brain Function in Endogenous Psychoses Under Atypical Antipsychotic Treatment. *Neuropsychopharmacology*, 32(8), 1669–1677. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301293>
40. Ehlis, A. C., Pauli, P., Herrmann, M. J., Plichta, M. M., Zielasek, J., Pfuhlmann, B., Stöber, G., Ringel, T., Jabs, B., & Fallgatter, A. J. (2011). Hypofrontality in schizophrenic patients and its relevance for the choice of antipsychotic medication: An event-related potential study. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 13(3), 188–199. <https://doi.org/10.3109/15622975.2011.566354>
41. Ehlis, A. C., Zielasek, J., Herrmann, M. J., Ringel, T., Jacob, C., & Fallgatter, A. J. (2005). Beneficial effect of atypical antipsychotics on prefrontal brain function in acute psychotic disorders. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 255(5), 299–307. <https://doi.org/10.1007/s00406-005-0562-1>
42. van den Oord, E. J., Rujescu, D., Robles, J. R., Giegling, I., Birrell, C., Bukszár, J., Murrelle, L., Möller, H. J., Middleton, L., & Muglia, P. (2006). Factor structure and external validity of the PANSS revisited. *Schizophrenia Research*, 82(2–3), 213–223. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.09.002>
43. West, B. T. (2009). Analyzing Longitudinal Data With the Linear Mixed Models Procedure in SPSS. *Evaluation & the Health Professions*, 32(3), 207–228. <https://doi.org/10.1177/0163278709338554>
44. Wikipedia contributors. (2022, May 5). Dementia praecox. Wikipedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Dementia_praecox

45. Tsitsipa, E., & Fountoulakis, K. N. (2015). The neurocognitive functioning in bipolar disorder: a systematic review of data. *Annals of General Psychiatry*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s12991-015-0081-z>
46. Krabbendam, L., & Jolles, J. (2002). The Neuropsychology of Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 631–647. <https://doi.org/10.1002/0470854871.chxvii7>
47. Zhu, R., Wang, D., Wei, G., Wang, J., Zhou, H., Xu, H., Wang, W., Wei, S., Chen, D., Xiu, M., Wang, L., & Zhang, X. Y. (2021). Association of negative symptoms with cognitive impairment in Chinese Han patients with chronic schizophrenia. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 25(3), 292–298. <https://doi.org/10.1080/13651501.2021.1912357>
48. Rek-Owodziń, K., Tyburski, E., Plichta, P., Waszczuk, K., Bielecki, M., Wietrzyński, K., Podwalski, P., Rudkowski, K., Michalczyk, A., Grążlewski, T., Sagan, L., Kucharska-Mazur, J., Samochowiec, J., & Mak, M. (2022). The Relationship between Cognitive Functions and Psychopathological Symptoms in First Episode Psychosis and Chronic Schizophrenia. *Journal of Clinical Medicine*, 11(9), 2619. <https://doi.org/10.3390/jcm11092619>
49. Kay, S. R., & Sevy, S. (1990). Pyramidal Model of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16(3), 537–545. <https://doi.org/10.1093/schbul/16.3.537>
50. Fountoulakis, K. N., Dragioti, E., Theofilidis, A. T., Wiklund, T., Atmatzidis, X., Nimatoudis, I., Thys, E., Wampers, M., Hranov, L., Hristova, T., Aptalidis, D., Milev, R., Iftene, F., Spaniel, F., Knytl, P., Furstova, P., From, T., Karlsson, H., Walta, M., . . . de Hert, M. (2019). Staging of Schizophrenia With the Use of PANSS: An International Multi-Center Study. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(11), 681–697. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz053>
51. St. Kaprinis, G., Fountoulakis, K. N., & Kaprinis, S. G. (2002). Arguments against the Cognitive Dysmetria Hypothesis of Schizophrenia. *Perceptual and Motor Skills*, 94(3), 975–984. <https://doi.org/10.2466/pms.2002.94.3.975>
52. Fountoulakis, K. N. (2020). Neurocognitive impairment and evidence-based treatment options in Bipolar disorder. *Annals of General Psychiatry*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12991-020-00304-4>
53. Martinez-Aran, A., Vieta, E., Torrent, C., Sanchez-Moreno, J., Goikolea, J., Salamero, M., Malhi, G., Gonzalez-Pinto, A., Daban, C., Alvarez-Grandi, S., Fountoulakis, K., Kaprinis, G., Tabares-Seisdedos, R., & Ayuso-Mateos, J. (2007). Functional outcome in bipolar disorder: the role of clinical and cognitive factors. *Bipolar Disorders*, 9(1–2), 103–113. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2007.00327.x>
54. David, C. (2022). *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry*. Independently published.
55. Gelder, M., Andreasen, N., Lopez-Ibor, J., & Geddes, J. (2012). *New Oxford Textbook of Psychiatry* (2nd ed.). Oxford University Press.
56. Fountoulakis, K. N., Dragioti, E., Theofilidis, A. T., Wiklund, T., Atmatzidis, X., Nimatoudis, I., Thys, E., Wampers, M., Hranov, L., Hristova, T., Aptalidis, D., Milev, R., Iftene, F., Spaniel, F., Knytl, P., Furstova, P., From, T., Karlsson, H., Walta, M., . . . de

Hert, M. (2020). Modeling psychological function in patients with schizophrenia with the PANSS: an international multi-center study. *CNS Spectrums*, 26(3), 290–298.
<https://doi.org/10.1017/s1092852920001091>