



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ – ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ, ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ
Α΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΑΙΓΙΝΗΤΕΙΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ κ. ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΤΕΦΑΝΗΣ

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΜΟΝΤΕΛΟΥ ΝΕΥΡΟΣΠΛΑΧΝΙΚΗΣ ΑΠΑΡΤΙΩΣΗΣ
ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΙΔΕΟΨΥΧΑΝΑΓΚΑΣΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ:
Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΑΥΤΟΝΟΜΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ
ΣΤΙΣ ΟΦΘΑΛΜΙΚΕΣ ΚΙΝΗΣΕΙΣ

ΜΑΡΙΝΑ ΛΑΖΑΡΙΔΗ
ΨΥΧΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΑΘΗΝΑ 2022

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΙΤΗΣΗΣ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 11.03.2016

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 20.05.2016

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΟΡΙΣΜΟΥ ΘΕΜΑΤΟΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 27.06.2016

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ: 19.12.2022

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Καθηγητής Γεράσιμος Δ. Σιάσος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αγγελόπουλος Ηλίας (Επιβλέπων)

Καθηγητής Ψυχιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Παπαγεωργίου Χαράλαμπος

Καθηγητής Ψυχιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Σμυρνής Νικόλαος

Καθηγητής Ψυχιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αγγελόπουλος Ηλίας

Καθηγητής Ψυχιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Παπαγεωργίου Χαράλαμπος

Καθηγητής Ψυχιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Δημήτριος Δικαίος

Καθηγητής Ψυχιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Νικόλαος Σμυρνής

Καθηγητής Ψυχιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Εμμανουήλ Ρίζος

Καθηγητής Ψυχιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Παναγιώτης Φερεντίνος

Αν. Καθηγητής Ψυχιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

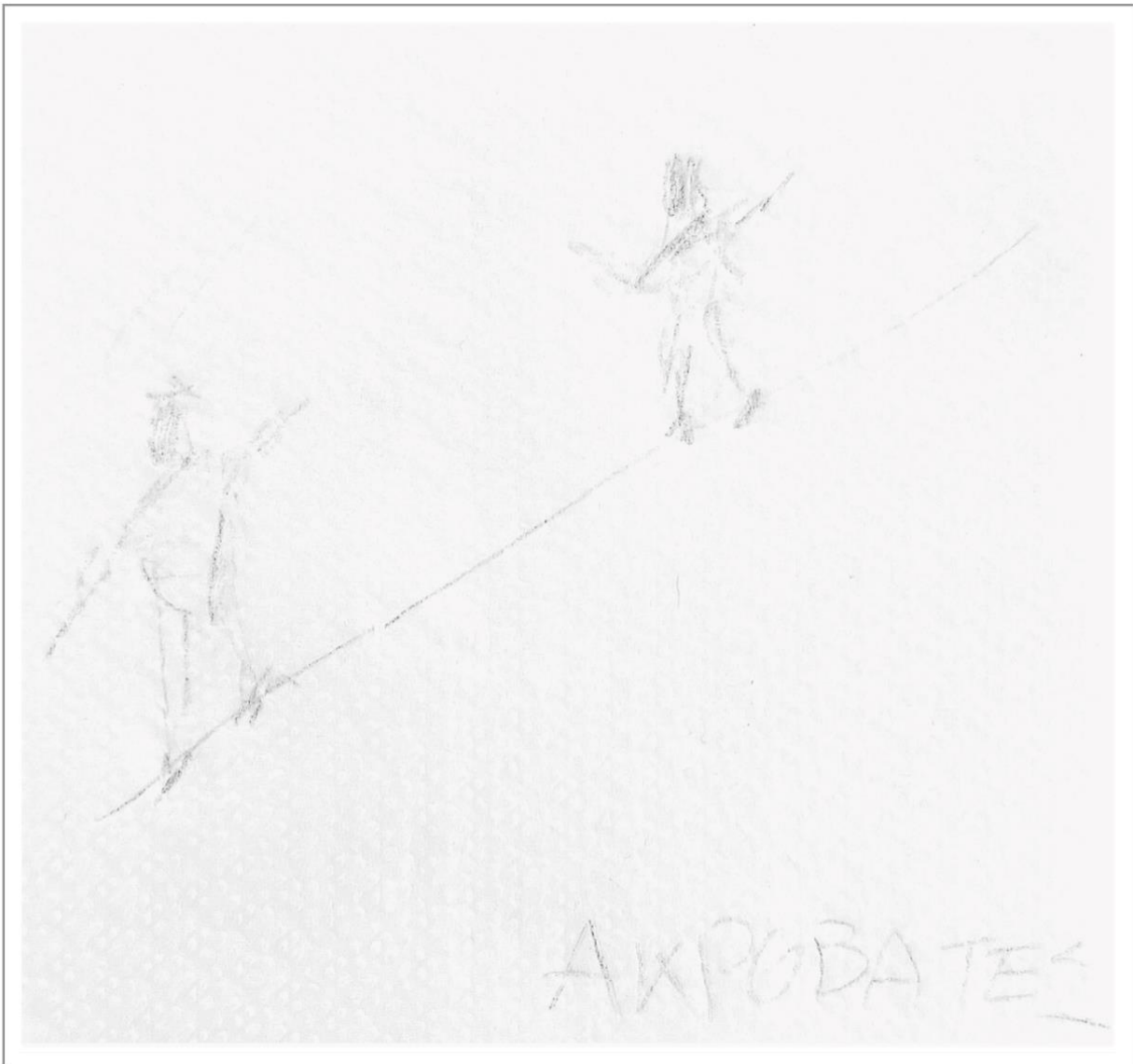
Μαρία Μαργαρίτη

Αν. Καθηγήτρια Ψυχιατρικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Ὅμνυμι Ἀπόλλωνα ἰητρὸν, καὶ Ἄσκληπιὸν, καὶ Ὑγίαν, καὶ Πανάκειαν, καὶ θεοὺς πάντας τε καὶ πάσας, ἴστορας ποιούμενος, ἐπιτελέα ποιήσῃν κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν ὄρκον τόνδε καὶ ξυγγραφὴν τήνδε. Ἠγήσασθαι μὲν τὸν διδάξαντά με τὴν τέχνην ταύτην ἴσα γενέτησιν ἑμοῖσι, καὶ βίου κοινώσασθαι, καὶ χρεῶν χρηρίζοντι μετάδοσιν ποιήσασθαι, καὶ γένος τὸ ἐξ ωύτέου ἀδελφοῖς ἴσον ἐπικρινέειν ἄρρεσι, καὶ διδάξῃν τὴν τέχνην ταύτην, ἣν χρηρίζωσι μανθάνειν, ἄνευ μισθοῦ καὶ ξυγγραφῆς, παραγγελίης τε καὶ ἀκροήσιος καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἑμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἐμὲ διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοις τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἰητρικῷ, ἄλλῳ δὲ οὐδενί. Διαιτήμασί τε χρήσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων κατὰ δύναμιν καὶ κρίσιν ἐμὴν, ἐπὶ δηλήσει δὲ καὶ ἀδικίῃ εἴρξῃν. Οὐ δώσω δὲ οὐδὲ φάρμακον οὐδενὶ αἰτηθεὶς θανάσιμον, οὐδὲ ὑφηγήσομαι ξυμβουλίην τοιήνδε. Ὅμοίως δὲ οὐδὲ γυναικὶ πεσσὸν φθόριον δώσω. Ἄγνῳς δὲ καὶ ὀσίως διατηρήσω βίον τὸν ἐμὸν καὶ τέχνην τὴν ἐμὴν. Οὐ τεμέω δὲ οὐδὲ μὴν λιθιῶντας, ἐκχωρήσω δὲ ἐργάτησιν ἀνδράσι πρήξιος τῆσδε. Ἐς οἰκίας δὲ ὀκόσας ἂν ἐσίω, ἐσελεύσομαι ἐπ' ὠφελείῃ καμνόντων, ἐκτὸς ἐὼν πάσης ἀδικίης ἐκουσίης καὶ φθορίης, τῆς τε ἄλλης καὶ ἀφροδισίων ἔργων ἐπὶ τε γυναικείων σωμάτων καὶ ἀνδρῶν, ἐλευθέρων τε καὶ δούλων. Ἄ δ' ἂν ἐν θεραπείῃ ἢ ἴδω, ἢ ἀκούσω, ἢ καὶ ἄνευ θεραπήης κατὰ βίον ἀνθρώπων, ἃ μὴ χρή ποτε ἐκλαλέεσθαι ἕξω, σιγήσομαι, ἄρρητα ἠγεύμενος εἶναι τὰ τοιαῦτα. Ὅρκον μὲν οὖν μοι τόνδε ἐπιτελέα ποιέοντι, καὶ μὴ ξυγγέοντι, εἴη ἐπαύρασθαι καὶ βίου καὶ τέχνης δοξαζομένῳ παρὰ πᾶσιν ἀνθρώποις ἐς τὸν αἰεὶ χρόνον. παραβαίνοντι δὲ καὶ ἐπιορκοῦντι, τάναντία τουτέων.

Αφιερώνεται στον πολυαγαπημένο μου φίλο Τάσο



Ευχαριστίες

Η παρούσα διατριβή ολοκληρώθηκε ύστερα από μακρόχρονη και επίπονη προσπάθεια. Στην πορεία αυτών των ετών πολλοί άνθρωποι με βοήθησαν με διάφορους τρόπους και θέλω να αφιερώσω λίγες γραμμές για να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου.

Πρωτίστως, θέλω να ευχαριστήσω τους επιβλέποντες καθηγητές, τον κ. Ηλία Αγγελόπουλο και τον κ. Χαράλαμπο Παπαγεωργίου για την εμπιστοσύνη και την αμέριστη στήριξή τους. Ιδιαίτέρως θέλω να ευχαριστήσω τον καθηγητή κ. Νικόλαο Σμυρνή, που μου έδωσε την ευκαιρία να γίνω μέλος του εργαστηρίου του και να ξεκινήσω το δικό μου ταξίδι στον κόσμο της έρευνας. Πίστεψε σ' εμένα από την αρχή και συνέχισε να με πιστεύει όλες τις στιγμές που εγώ αμφέβαλλα για τον εαυτό μου κατά τη διάρκεια αυτού του πονήματος. Μέσα από τις συζητήσεις και την προσωπική σχέση που αναπτύξαμε λειτούργησε ως πρότυπο Ερευνητή και Επιστήμονα. Με το όραμα, τον ενθουσιασμό και την επιμονή του με βοήθησε να καταλάβω ότι η επιβράβευση δεν εξαργυρώνεται από τον ερευνητή μόνο στο τέλος της απαιτητικής διαδρομής που καλείται να διασχίσει, αλλά βρίσκεται κρυμμένη σε όλα τα σημεία του ταξιδιού του, κυρίως στα μικρά ή μεγάλα, εξωτερικά ή εσωτερικά εμπόδια που καταφέρνει να ξεπεράσει.

Επίσης θέλω να ευχαριστήσω τους ανθρώπους που γνώρισα και συνεργάστηκα στο Εργαστήριο Γνωστικής Νευροεπιστήμης και Αισθητικοκινητικού ελέγχου στο Ε.Π.Ι.Ψ.Υ. Την Μάϊντα Τουμαγιάν, με την οποία συμπορευθήκαμε σε όλα τα στάδια εκπόνησης των διατριβών μας και δεθήκαμε με ουσιαστική φιλία, την Τζο Παναγιωταροπούλου, τον Θωμά Καραντινό, τον Παναγιώτη Κοβάνη, τον Simon Fish και τον Δημήτρη Μυλωνά. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στον χαρισματικό δάσκαλο του εργαστηρίου

Μάκη Μαντά που ήταν πάντα εκεί, με κατανόηση και μεταδοτικότητα πρώτα να θέσει και ύστερα να συζητήσει μαζί μου τα ερωτήματα εκείνα που θα με βοηθούσαν να καλλιεργήσω τον ερευνητικό τρόπο σκέψης ώστε να μπορώ να θέτω εγώ τις κατάλληλες ερωτήσεις στον εαυτό μου.

Ευχαριστώ τους φίλους μου για τις ανεκτίμητες συζητήσεις, πλάκες και βόλτες. Τον Αλέξανδρο Μερκούρη, τον αλησμόνητο Δημήτρη Πάσχο, την Βίβιαν Βρακοπούλου, την Μαρία Γεωργιάδου, την Νάντια Καλογιάννη, την Αλεξάνδρα Κωτούζα, την Μάρα Παπαϊωάννου, την Κέλλυ Κυριακοπούλου, τον Αναστάση Κουτσογιάννη, την Paola Serata και την Sabrina Spiegler.

Ευχαριστώ πολύ την οικογένεια μου, τους γονείς μου Κοσμά και Ελένη και ιδιαιτέρως τον αδερφό μου Αλέξανδρο, πάντα ένθερμος υποστηρικτής όλων των επιλογών μου.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω όλους τους εθελοντές που συμμετείχαν αφιλοκερδώς στην πειραματική διαδικασία της διατριβής. Χωρίς την προθυμία και την υπομονή που επέδειξαν η ολοκλήρωση της διατριβής θα ήταν ανέφικτη.

... in all this vastness, there is no hint that help will come from elsewhere to save us from ourselves.

Carl Sagan, Astronomer

ΠΕΡΙΟΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ **13**

Κεφάλαιο 1 – Εισαγωγή στη Σχιζοφρένεια και την Ιδεοψυχαναγκαστική

Διαταραχή **14**

1.A Σχιζοφρένεια **14**

1.A.1 Διαγνωστικά Κριτήρια & Ηλικία έναρξης 14

1.A.2 Αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας 17

1.A.3 Ευρήματα στη μορφολογία και φυσιολογία του εγκεφάλου 17

1.B Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή **20**

1.B.1 Διαγνωστικά Κριτήρια, Ηλικία έναρξης & Αιτιολογία 20

1.B.2 Ευρήματα στη μορφολογία και φυσιολογία του εγκεφάλου 24

Κεφάλαιο 2 – Νοητικά Ελλείμματα **28**

2.A Νοητικά Ελλείμματα στη Σχιζοφρένεια **28**

2.1 Επιτελικές Λειτουργίες 32

2.1.A Επιτελικές Λειτουργίες στη Σχιζοφρένεια 33

2.2 Αναστολή Δράσης 34

2.3 Σακκαδικές Οφθαλμικές Κινήσεις 35

2.3.A Αντισακκαδική Δοκιμασία στη Σχιζοφρένεια 37

2.Β Νοητικά Ελλείμματα στην ΙΔΨ	38
2.3.Β Αντισακκαδική Δοκιμασία στην ΙΔΨ	40
Κεφάλαιο 3 – Μοντέλο Νευροπλαχνικής Απαρτίωσης	41
Κεφάλαιο 4 – Μεταβλητότητα του Καρδιακού Ρυθμού	47
4.1 Μεταβλητότητα του Καρδιακού Ρυθμού και Νοητικές Λειτουργίες.	49
4.1.Α Μεταβλητότητα του Καρδιακού Ρυθμού στη Σχιζοφρένεια	51
4.2.Α Η μειωμένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα ως βιοδείκτης στη Σχιζοφρένεια	53
4.1.Β Μεταβλητότητα του Καρδιακού Ρυθμού στην ΙΔΨ	55
Σκοπός Διατριβής	57
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	60
Κεφάλαιο 1 - Μεθοδολογία	61
1.1 Συμμετέχοντες	61
1.2 Πειραματική Διαδικασία	64
1.3 Καταγραφή και Επεξεργασία Δεδομένων	68
1.3.1 Καταγραφή και Επεξεργασία Οφθαλμοκινητικών Δεδομένων	68
1.3.2 Καταγραφή και Επεξεργασία Ηλεκτροκαρδιογραφήματος	70
1.4 Στατιστική Ανάλυση	73

1.4.A Σύγκριση Ασθενών με Σχιζοφρένεια και Υγείων Μαρτύρων	74
1.4.B Σύγκριση Ασθενών με Σχιζοφρένεια, Ασθενών με ΙΔΨ και Υγείων Μαρτύρων	77
Κεφάλαιο 2 – Αποτελέσματα	80
2.A.1 Διερευνητική Ανάλυση	80
2.A.2 Ανάλυση Συσχέτισης	83
2.A.3 Ανάλυση Διαμεσολάβησης	85
2.A.4 Επίδραση φαρμακευτικής αγωγής στην ομάδα ασθενών με Σχιζοφρένεια	87
2.B.1 Σύγκριση τριών ομάδων	90
2.B.2 Αναλύσεις Συσχέτισης	94
2.B.3 Επίδραση φαρμακευτικής αγωγής στην ομάδα ασθενών με ΙΔΨ.	99
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	101
Οπτική Αναλογική Κλίμακα του στρες	112
Περιορισμοί	113
Συμπεράσματα	115
Βιβλιογραφία	117

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο πλαίσιο του Μοντέλου Νευροπλαστικής Απαρτίωσης (MNA) διερευνήθηκε αρχικά η σύνδεση μεταξύ δύο ελλειμμάτων που εμφανίζονται σταθερά στη σχιζοφρένεια: το έλλειμμα στην παρασυμπαθητική ρύθμιση και το έλλειμμα στο νοητικό ανασταλτικό έλεγχο. Στη συνέχεια εξετάστηκε η σχέση αυτών των λειτουργιών και στην ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΔΨ) όπου τα ευρήματα ως προς το αν εμφανίζεται έλλειμμα στους ασθενείς είναι αντικρουόμενα.

Τριάντα υγιείς μάρτυρες, 30 ασθενείς με σχιζοφρένεια και 28 ασθενείς με ΙΔΨ πραγματοποίησαν το διεθνώς τυποποιημένο αντισακκαδικό πρωτόκολλο ενώ παράλληλα καταγράφηκαν τα ηλεκτροκαρδιογραφικά τους δεδομένα. Ελέγχθηκε η αλληλεπίδραση μεταξύ της ομάδας, της νοητικής αναστολής δράσης όπως μετρήθηκε με το ποσοστό σφάλματος (ER) στην αντισακκαδική εργασία και η παρασυμπαθητική δραστηριότητα όπως μετρήθηκε με την υψηλή συχνότητα της Μεταβλητότητας Καρδιακού Ρυθμού (HF-HRV).

Τα ευρήματα επιβεβαίωσαν ότι η μειωμένη HF-HRV σχετίζεται ειδικά με το αυξημένο ER μόνο στους ασθενείς με σχιζοφρένεια. Οι ασθενείς με ΙΔΨ εμφάνισαν μεν έλλειμμα στη παρασυμπαθητική δραστηριότητα αλλά όχι στην αναστολή δράσης. Η επίδοση των δύο ομάδων ασθενών σε άλλα μέτρα οφθαλμοκινητικής λειτουργίας, όπως ο χρόνος αντίδρασης και η μεταβλητότητα του χρόνου αντίδρασης που σχετίζονται με τον έλεγχο της βουλητικής κίνησης και τη νοητική σταθερότητα αντίστοιχα, δεν συνδέθηκαν με το έλλειμμα στην παρασυμπαθητική δραστηριότητα. Η μελέτη ενισχύει τη θεωρία πίσω από το MNA και προτείνει ότι όταν παρατηρείται έλλειμμα στη νοητική αναστολή δράσης αναμένεται και έλλειμμα στη παρασυμπαθητική ενεργοποίηση, αλλά όχι το αντίστροφο. Τα ευρήματα αναδεικνύουν τον κυρίαρχο ρόλο των περιοχών του προμετωπιαίου φλοιού στο κύκλωμα που προτείνει το MNA.

ABSTRACT

Neurovisceral Integration Model (NIM) proposes the existence of a brain-heart link with a network connecting prefrontal cortical areas to various subcortical regions from basal ganglia and thalamus to vagus nerve and the heart. This study examined the connection between two prominent deficits in schizophrenia: the deficit in parasympathetic regulation and the deficit in cognitive inhibitory control, within the framework of NIM. Then the relationship of these functions was also examined in obsessive-compulsive disorder (OCD) where findings as to whether a deficit occurs in patients are contradicting.

Thirty healthy controls, 30 patients with schizophrenia and 28 patients with OCD performed the internationally standardized antisaccade protocol while their electrocardiographic data were recorded. The interaction between group, cognitive inhibitory control, measured by error rate (ER) in the antisaccade task, and parasympathetic activity, measured by high frequency component of Heart Rate Variability (HF-HRV) was tested.

Our findings confirmed that reduced HF-HRV is specifically related with increased ER only in patients with schizophrenia. Patients with OCD showed a deficit in parasympathetic activity but not in cognitive inhibitory control. The performance of the two groups of patients on other measures of oculomotor function, such as reaction time and reaction time variability related to volitional movement control and mental stability respectively, was not associated with the deficit in parasympathetic activity. The study validates the theory behind NIM and suggests that when a deficit in cognitive inhibitory control appears, then a deficit in parasympathetic activation is expected, but not vice versa. Our findings highlight the critical role of prefrontal cortical areas in the optimal functioning of the circuit suggested by NIM.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1

Εισαγωγή στη Σχιζοφρένεια και την Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή

1.Α Σχιζοφρένεια

Η Σχιζοφρένεια είναι μια χρόνια ψυχιατρική νόσος που πλήττει το 1% του γενικού πληθυσμού παγκοσμίως και χαρακτηρίζεται από διαταραχές στο επίπεδο της αντίληψης, της σκέψης, της ομιλίας, της διάθεσης και της συμπεριφοράς (Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο Ψυχικών Διαταραχών, DSM-V).

Διαγνωστικά ανήκει στο “Φάσμα Σχιζοφρένειας και άλλων ψυχωτικών διαταραχών”.

1.Α.1 Διαγνωστικά Κριτήρια & Ηλικία έναρξης

Απαραίτητο στοιχείο για τη διάγνωση είναι η παρουσία ψυχωτικής συμπτωματολογίας για χρονική διάρκεια ενός μήνα. Η κλινική εικόνα της ψύχωσης χαρακτηρίζεται από τα θετικά συμπτώματα στα οποία περιλαμβάνονται οι παρατηρητικές ιδέες, οι ψευδαισθήσεις, ο αποδιοργανωμένος ή ασυνάρτητος λόγος και η σοβαρά αποδιοργανωμένη ή κατατονική συμπεριφορά. Πέρα από τα ψυχωτικά ή θετικά συμπτώματα, οι ασθενείς εμφανίζουν και τα αρνητικά συμπτώματα όπως η άμβλυση

συναισθήματος και η αβουλησία (DSM-V). Η ενεργή φάση της νόσου διακρίνεται από παρατεταμένη εκδήλωση ψυχωτικών συμπτωμάτων για χρονική διάρκεια από ένα έως έξι μήνες. Στην ενεργή φάση μπορεί να παρατηρηθούν εναλλαγές με πρόδρομες ή υπολειμματικές φάσεις κατά τις οποίες υπερέχουν τα αρνητικά συμπτώματα σε ηπιότερη μορφή (DSM-V).

Η νόσος εκδηλώνεται στους άντρες συνήθως κατά την όψιμη εφηβεία ή τα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής (13-25 έτη), ενώ στις γυναίκες παρατηρείται έναρξη σε λίγο μεγαλύτερη ηλικία, δηλαδή από τη νεαρή ενήλικη ζωή μέχρι τα μέσα της τρίτης δεκαετίας ή και την αρχή της τέταρτης δεκαετίας της ζωής τους (13-35 έτη) (Häfner & an der Heiden, 1997). Η σχιζοφρένεια επηρεάζει εξίσου άνδρες και γυναίκες και εμφανίζεται με την ίδια συχνότητα σε όλες τις εθνικές ομάδες παγκοσμίως. Η κλινική εικόνα της νόσου ποικίλει ανάλογα με τη διάρκεια και βαρύτητα των συμπτωμάτων.

Η σχιζοφρένεια ή πρόωμη άνοια/dementia praecox κατά Kraepelin (1906) χαρακτηρίζεται από έκπτωση της λειτουργικότητας σε βασικούς τομείς όπως η αυτοφροντίδα, η εργασία και οι διαπροσωπικές σχέσεις, και συνοδεύεται με έκπτωση των νοητικών λειτουργιών των ασθενών. Η νοητική έκπτωση αφορά ήπια μέχρι σοβαρά ελλείμματα σε πλήθος νοητικών λειτουργιών, ιδιαιτέρως των

επιτελικών λειτουργιών, αλλά και τη γενικής νοημοσύνης (Weickert et al., 2000; Bowie & Harvey, 2006).

Η παρουσία των νοητικών ελλειμμάτων δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της σχιζοφρένειας, εντούτοις η ανάγκη εντοπισμού και θεραπείας τους αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο εξαιτίας της καθοριστικής τους αξίας στην πρόγνωση της έκβασης δεικτών λειτουργικότητας όπως η συμμόρφωση στην θεραπεία, οι κοινωνικές σχέσεις και η επαγγελματική κατάσταση (Ventura, Helleman, Thames, Koellner, & Nuechterlein, 2009).

Οι φαρμακευτικές θεραπείες που χορηγούνται στα άτομα με σχιζοφρένεια δεν προσφέρουν ίαση. Παρά τις προόδους της φαρμακολογίας τον τελευταίο μισό αιώνα, τα φάρμακα που δίνονται αντιμετωπίζουν με μεγάλο ποσοστό επιτυχίας κυρίως τα θετικά συμπτώματα. Ως εκ τούτου, τα αρνητικά συμπτώματα και τα συνοδά νοητικά ελλείμματα παραμένουν για όλη τη διάρκεια ζωής των ασθενών συμβάλλοντας σημαντικά στη μείωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας της ζωής τους και σε πολλές περιπτώσεις καθιστώντας τους άτομα με σοβαρή αναπηρία. Επομένως η έρευνα για την κατανόηση και τελικά τη θεραπεία των νοητικών ελλειμμάτων αποτελεί προτεραιότητα στη Ψυχιατρική.

1.A.2 Αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας

Η αιτιολογία της σχιζοφρένειας δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Λόγω της πολυπλοκότητας της διαταραχής, τα ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι ο μηχανισμός αιτιοπαθογένειας πιθανώς βρίσκεται στη δυναμική αλληλεπίδραση τριών παραγόντων: της γενετικής προδιάθεσης, των περιγεννητικών επιπλοκών και της έκθεσης σε επιβαρυντικές περιβαλλοντικές συνθήκες (van Os, Kenis, & Rutten 2010). Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που έχουν συνδεθεί με την εμφάνιση της σχιζοφρένειας είναι η μετανάστευση, η ανατροφή σε αστικό περιβάλλον, το καθεστώς εθνικής μειονότητας, το ιστορικό παιδικού τραύματος και η χρήση ινδικής κάνναβης ή άλλων ψυχοδραστικών ουσιών σε νεαρή ηλικία (van Os, Kenis, & Rutten 2010).

1.A.3 Ευρήματα στη μορφολογία και φυσιολογία του εγκεφάλου

Παρόλο που η αιτιολογία της σχιζοφρένειας παραμένει αδιευκρίνιστη, η οργανική βάση της ψύχωσης και συγκεκριμένα η δράση της στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) έχει γίνει σαφής μέσα από την έρευνα στους τομείς της νευροβιολογίας και των νευροεπιστημών. Ευρήματα νευροαπεικονιστικών και

νευροφυσιολογικών μελετών δείχνουν δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου ασθενών.

Τα πιο συχνά δομικά ευρήματα που προκύπτουν με τη χρήση της μαγνητικής τομογραφίας (MRI) είναι η διεύρυνση των πλάγιων κοιλιών και ο μειωμένος όγκος της φλοιώδους φαιάς ουσίας καθώς και των δομών του έσω κροταφικού λοβού, του ιππόκαμπου, της αμυγδαλής και του θαλάμου (Wright, Rabe-Hesketh, Woodruff, David, Murray, & Bullmore, 2000). Με τη χρήση της λειτουργικής απεικόνισης μαγνητικού συντονισμού (fMRI) τα πιο συχνά λειτουργικά ευρήματα εντοπίζονται σε περιοχές του προμετωπιαίου, του βρεγματικού και του κροταφικού φλοιού καθώς και σε υποφλοιώδεις περιοχές όπως η αμυγδαλή, ο θάλαμος, ο ιππόκαμπος και τα βασικά γάγγλια (Karlsgodt, Sun, & Cannon, 2010; Nenadic et al., 2015; Pina-Camacho et al., 2016).

Τα ευρήματα που προκύπτουν από μελέτες φυσιολογίας εμφανίζονται σταθερά στη βιβλιογραφία και αφορούν ανωμαλίες στη λειτουργία του οφθαλμοκινητικού συστήματος (Fukushima et al., 1988; Hutton & Ettinger, 2006; και τη λειτουργία του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) (Montaquila, Trachik, & Bedwell; 2015).

Χαρακτηριστικό είναι ότι πολλές από τις ανωμαλίες είτε δομικές, λειτουργικές ή νευροφυσιολογικές δεν έχουν βρεθεί μόνο σε ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια, αλλά και σε ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, σε άτομα με υψηλό γενετικό ρίσκο και σε άτομα με εξαιρετικά υψηλό ρίσκο εκδήλωσης ψύχωσης (Hutton et al., 1998; Wright et al., 2000; Ettinger et al., 2004; Bär, Letzsch, Jochum, Wagner, Greiner, & Sauer, 2005; Karlsgodt, Sun, & Cannon, 2010; Clamor, Lincoln, Thayer & Koenig, 2016; Zhao et al., 2018).

Επιπλέον, οι περιοχές του εγκεφάλου που εμφανίζονται οι αλλοιώσεις διαφέρουν ως προς την ένταση τους και ως προς τη φάση της νόσου. Τα ευρήματα διαχρονικών μελετών δείχνουν ότι οι περιοχές του εγκεφάλου που παρουσιάζουν ανωμαλίες, διαφέρουν στα πρόδρομα στάδια, στα πρώτα χρόνια της νόσου και στη χρόνια νόσο (Pantelis 2005; Karlsgodt, Sun, & Cannon, 2010; Zhao et al., 2018), τεκμηριώνοντας κατά κάποιο τρόπο την νευροαναπτυξιακή υπόθεση για την αιτιολογία της νόσου. Σύμφωνα με τη νευροαναπτυξιακή υπόθεση, η σχιζοφρένεια είναι ενδεχομένως το αποτέλεσμα μιας αποκλίνουσας, ως προς το φυσιολογικό, διαδικασίας ανάπτυξης του εγκεφάλου που συμβαίνει πολλά χρόνια πριν την εκδήλωση της ψυχωτικής συμπτωματολογίας και σχετίζεται με αναπτυξιακά ορόσημα όπως η μετανάστευση και

διαφοροποίηση των νευρώνων στην ενδομήτρια ζωή, στο κλάδεμα των νευρώνων και στην ωρίμανση του εγκεφάλου στην παιδική και εφηβική ηλικία (Karlsgodt et al., 2009; MacDonald, Thermenos, Barch, & Seidman, 2009; Karlsgodt, Sun, & Cannon, 2010).

1.Β Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή

Η Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή (ΙΔΨ) είναι ψυχιατρική νόσος που εμφανίζεται παγκοσμίως σε ποσοστό 2-3% στον γενικό πληθυσμό (Stein et al., 2019). Η ΙΔΨ φαίνεται σε επιδημιολογικές μελέτες ότι εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες στην κοινότητα (Fawcett, Hilary, & Fawcett; 2020), αλλά σε κλινικά δείγματα εμφανίζεται σε σχεδόν ίδια αναλογία στα δύο φύλα (Stein et al., 2019).

1.Β.1 Διαγνωστικά Κριτήρια, Ηλικία έναρξης & Αιτιολογία

Διαχρονικά η ΙΔΨ ανήκε στην διαγνωστική ομάδα των Αγχωδών Διαταραχών. Στην πέμπτη έκδοση του Διαγνωστικού και Στατιστικού Εγχειριδίου Ψυχικών Διαταραχών (DSM-V) δημιουργήθηκε μια καινούργια κατηγορία ταξινόμησης της διαταραχής: “Ιδεοψυχαναγκαστικές και Συνδεόμενες Διαταραχές”.

Τα βασικά συμπτώματα της ΙΔΨ όπως περιγράφονται στο DSM-V είναι η παρουσία ιδεοληψιών, ψυχαναγκασμών ή και των δύο. Οι ιδεοληψίες ορίζονται ως επαναλαμβανόμενες και επίμονες σκέψεις, παρορμήσεις ή εικόνες οι οποίες βιώνονται κάποιες φορές κατά τη διάρκεια της διαταραχής, ως παρείσακτες και απρόσφορες και στα περισσότερα άτομα προκαλούν έντονο άγχος ή δυσφορία. Χαρακτηριστικό είναι ότι το άτομο προσπαθεί να αγνοεί ή να καταστέλλει τέτοιες σκέψεις, παρορμήσεις ή εικόνες, ή να τις εξουδετερώνει με κάποιες άλλες σκέψεις ή πράξεις (δηλαδή με την εκτέλεση ενός καταναγκασμού).

Οι ψυχαναγκασμοί ορίζονται ως επαναλαμβανόμενες συμπεριφορές (π.χ. πλύσιμο χεριών, τακτοποίηση, έλεγχος) ή νοερές πράξεις (π.χ. προσευχή, μέτρηση, σιωπηρή επανάληψη λέξεων) τις οποίες το άτομο νιώθει αναγκασμένο να εκτελέσει ως απάντηση σε μία ιδεοληψία ή σύμφωνα με κανόνες οι οποίοι πρέπει να εφαρμοστούν απαρέγκλιτα. Οι συμπεριφορές ή οι νοερές πράξεις στοχεύουν στην αποτροπή ή τη μείωση του άγχους ή της δυσφορίας, ή στην αποτροπή κάποιου επίφοβου συμβάντος ή κατάστασης. Ωστόσο, αυτές οι συμπεριφορές ή νοερές πράξεις δεν συνδέονται με ρεαλιστικό τρόπο με αυτό που προορίζονται να εξουδετερώσουν ή να αποτρέψουν ή είναι εμφανώς υπερβολικές. Οι ιδεοληψίες και οι ψυχαναγκασμοί είναι χρονοβόροι και

προκαλούν κλινικά σημαντική ενόχληση ή έκπτωση στον κοινωνικό και επαγγελματικό τομέα και σε άλλους σημαντικούς τομείς λειτουργικότητας.

Η κλινική εικόνα της διαταραχής εμφανίζει μεγάλη ετερογένεια ως προς τη συμπτωματολογία. Η ΙΔΨ παρουσιάζει συννοσηρότητα με άλλες ψυχιατρικές διαταραχές σε ποσοστό 90%. Συνηθέστερες είναι οι διαταραχές άγχους, οι διαταραχές διάθεσης και οι διαταραχές ελέγχου των παρορμήσεων σε ποσοστά 75.8%, 63.3% και 55.9% αντιστοίχως και οι διαταραχές κατάχρησης ουσιών σε ποσοστό 38.6% (Ruscio, Stein, Chiu, & Kessler, 2010).

Συνήθως η διάγνωση της ΙΔΨ δίνεται στα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής με μέση ηλικία έναρξης τα 24 έτη (de Lijster et al., 2017), αλλά τα συμπτώματα της νόσου μπορεί να έχουν εκδηλωθεί νωρίτερα, στην πρώιμη εφηβεία για τα κορίτσια ή στην παιδική ηλικία για τα αγόρια (7-12 έτη και για τα δύο φύλα) (Ruscio, Stein, Chiu, & Kessler, 2010). Η διαταραχή μένει σε μεγάλο ποσοστό αδιάγνωστη στην παιδική ηλικία. Ο επιπολασμός της ΙΔΨ παιδιών και εφήβων υπολογίζεται μεταξύ 0,6% και 1% εμφανίζοντας αυξημένη συννοσηρότητα με το σύνδρομο Tourette και τα χρόνια μωσπάσματα (τικ), και ύστερα με τη διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), τις μαθησιακές διαταραχές και την εναντιωματική διαταραχή (Lochner

& Stein, 2003).

Στην ΙΔΨ παρατηρούνται ελλείμματα σε πλήθος νοητικών λειτουργιών. Τα πιο χαρακτηριστικά ευρήματα νευροψυχολογικών μελετών που συγκρίνουν ασθενείς με ΙΔΨ με υγιείς μάρτυρες δείχνουν απόκλιση στις επιτελικές λειτουργίες και ιδιαίτερος στην αναστολή δράσης, τη νοητική ευελιξία και την μετατόπιση προσοχής. Η βιβλιογραφία πάνω στα νοητικά ελλείμματα των ασθενών με ΙΔΨ είναι πλούσια, αλλά τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα. Σε αντίθεση με τη σχιζοφρένεια, στην ΙΔΨ δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα αν τα νοητικά ελλείμματα είναι πρωτογενές και πυρηνικό χαρακτηριστικό της νόσου.

Η αιτιολογία της ΙΔΨ δεν έχει κατανοηθεί πλήρως και η επικρατέστερη άποψη είναι ότι η εμφάνιση της διαταραχής οφείλεται σε συνδυασμό γενετικών, βιολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (Taylor, 2013; Brander, Pérez-Vigil, Larsson, & Mataix-Cols, 2016; Stein et al., 2019).

1.B.2 Ευρήματα στη μορφολογία και φυσιολογία του εγκεφάλου

Σύμφωνα με ευρήματα νευροαπεικονιστικών και νευροφυσιολογικών μελετών καθώς και μελετών σε ζώα, η ΙΔΨ σχετίζεται με ανωμαλίες σε εγκεφαλικές περιοχές κρίσιμες για τη λειτουργία συγκεκριμένων νευρωνικών κυκλωμάτων. Ένα σταθερό εύρημα είναι οι διαταραχές που εμφανίζονται στα βασικά γάγγλια (Laplane, 1994; Cheyette & Cummings, 1995; Saxena & Rauch, 2001; Kalueff et al., 2015; Stein et al., 2019).

Σε μελέτες λειτουργικής απεικόνισης, τα άτομα με ΙΔΨ παρουσιάζουν ανωμαλίες στις περιοχές του κυκλώματος που συνδέει το φλοιό με το θάλαμο μέσω του ραβδωτού σώματος κατά την εκτέλεση δοκιμασιών που βασίζονται στις επιτελικές λειτουργίες (Milad & Rauch, 2012). Σύμφωνα με τη θεωρία του φλοιό-ραβδωτό-θάλαμο-φλοιώδους κυκλώματος, σήματα από συγκεκριμένες μετωπιαίες περιοχές όπως ο κογχομετωπιαίος φλοιός και ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου, διεγείρουν αρχικά τα βασικά γάγγλια μέσω του ραβδωτού σώματος και ύστερα μέσω άμεσων και έμμεσων οδών στα βασικά γάγγλια ταξιδεύουν στο θάλαμο καταλήγοντας στις αρχικές περιοχές του μετωπιαίου φλοιού (Alexander et al., 1986).

Βάσει των ευρημάτων νευροαπεικονιστικών μελετών και μελετών που χρησιμοποιούν μοντέλα ζώων, υποστηρίζεται ότι αυτό το κύκλωμα το οποίο εμπλέκεται σε αισθητικοκινητικές, συναισθηματικές και ανώτερες νοητικές διεργασίες όπως οι επιτελικές λειτουργίες δυσλειτουργεί στους ασθενείς με ΙΔΨ (Baxter, 1992; Maia, Cooney, & Peterson; 2008; Kwon, Jang, Choi, & Kang, 2009; Eng, Sim, & Chen; 2015).

Επιπλέον, ευρήματα από μελέτες λειτουργικής απεικόνισης δείχνουν ότι ασθενείς με ΙΔΨ παρουσίασαν υπό/ υπέρ-ενεργοποίηση εγκεφαλικών περιοχών που συμμετέχουν στα μετωπο-μεταιχμιακά, μετωπο-βρεγματικά και παρεγκεφαλιδικά δίκτυα κατά την εκτέλεση δοκιμασιών που βασίζονται στις επιτελικές λειτουργίες (Del Casale et al.,2016). Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε μειωμένη ενεργοποίηση στον κερκοφόρο πυρήνα, το κέλυφος, τον φλοιό του προσαγωγίου, και προμετωπιαίες περιοχές και σημειώθηκε ενεργοποίηση περιοχών που δεν ανήκουν στο φλοιό-ραβδωτό-θάλαμο-φλοιώδες κύκλωμα όπως περιοχές στον βρεγματικό λοβό και την παρεγκεφαλίδα κατά την εκτέλεση δοκιμασιών αναστολής δράσης (Eng, Sim, & Chen; 2015).

Ευρήματα από μελέτες μαγνητικής τομογραφίας δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΙΔΨ έχουν μικρότερο όγκο στο μέσο ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό, σε

κογχομετωπιαίες περιοχές και τις αμφοτερόπλευρες περιοχές της νησιδιακής καλύπτρας, και μεγαλύτερο όγκο στο κέλυφος φακοειδούς πυρήνα στο ραβδωτό και την παρεγκεφαλίδα συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (de Wit et al., 2014; Fouche et al., 2017).

Είναι αξιοσημείωτο ότι έχουν παρατηρηθεί διαφορές στις δομικές ανωμαλίες των ασθενών ως προς την ηλικία και τη φύση των συμπτωμάτων. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι ο αυξημένος όγκος του κελύφους διατηρείται σε όλες τις ηλικίες, ενώ ο όγκος των μεταιχμιακών περιοχών στο μέσο και κάτω κροταφικό φλοιό μειώνεται με την αύξηση της ηλικίας (de Wit et al., 2014). Επιπλέον έχει παρατηρηθεί διαφορετική δομική συνδιακύμανση μεταξύ του κοιλιακού ραβδωτού και της νησιδιακής καλύπτρας σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (Subira et al., 2016). Οι ηλικιακές διαφορές στα δομικά ευρήματα μαρτυρούν ότι συμβαίνουν αλλαγές σε επίπεδο νευροπλαστικότητας στους ασθενείς με ΙΔΨ, πιθανώς ως αποτέλεσμα της χρονιότητας της νόσου ή της μακροχρόνιας επίδρασης της φαρμακευτικής αγωγής (Stein et al., 2019).

Τα ευρήματα της πολυκεντρικής μελέτης ENIGMA – OCD έρχονται σε συμφωνία με την υπόθεση των ογκομετρικών αλλαγών ιδιαίτερος στις περιοχές του ραβδωτού, που παρατηρούνται στους εγκεφάλους ασθενών με ΙΔΨ.

Συγκεκριμένα, από τα νευροαπεικονιστικά ευρήματα αυτής της μελέτης έχει βρεθεί ότι οι ενήλικες ασθενείς με ιστορικό έναρξης της νόσου από την παιδική ηλικία παρουσίαζαν αυξημένο όγκο της ωχράς σφαίρας και τα παιδιά με ΙΔΨ χωρίς φαρμακευτική αγωγή είχαν αυξημένο όγκο στο θάλαμο συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (Boedhoe et al., 2017; Boedhoe et al., 2018). Το τελευταίο εύρημα υποδηλώνει πιθανές ανωμαλίες στη διαδικασία ωρίμανσης του εγκεφάλου στα άτομα με ΙΔΨ από την παιδική ηλικία (Stein et al., 2019).

Ως προς τη συμπτωματολογία, έχει βρεθεί ότι ασθενείς με ιδεοληψίες επιθετικότητας και καταναγκασμούς ελέγχου εμφάνιζαν μικρότερο όγκο στη δεξιά αμυγδαλή. Επίσης οι ιδεοληψίες μόλυνσης έχουν συσχετιστεί με μικρότερο όγκο του κερκοφόρου πυρήνα (van den Heuvel et al., 2008). Τα συγκεκριμένα ευρήματα προτείνουν ότι οι διαφορετικές διαστάσεις συμπτωμάτων ενδεχομένως έχουν διαφορετική νευροφυσιολογική βάση και είναι αποτέλεσμα διαφορετικών μηχανισμών (Stein et al., 2019).

Κεφάλαιο 2 – Νοητικά Ελλείμματα

2.Α Νοητικά Ελλείμματα στη Σχιζοφρένεια

Τα νοητικά ελλείμματα των ασθενών με σχιζοφρένεια έχουν αποτελέσει αντικείμενο έρευνας τις τελευταίες δεκαετίες. Στην πλειονότητα τους οι ασθενείς, άλλοι σε μικρότερο και άλλοι σε μεγαλύτερο βαθμό, εμφανίζουν ήπιες ή μεγαλύτερες διαταραχές σε όλες τις νοητικές λειτουργίες: την αντίληψη, τη προσοχή, τη μνήμη, το λόγο, τις επιτελικές λειτουργίες, την επίλυση προβλημάτων, την ταχύτητα επεξεργασίας, την κοινωνική νόηση (Reichenberg & Harvey, 2007; Fioravanti et al., 2012; Schaefer, Giangrande, Weinberger, Dickinson, 2013). Εξαιτίας της παρατηρούμενης έκπτωσης σε όλα τα πεδία της νόησης, τα τελευταία χρόνια έχει εισαχθεί η θεώρηση περί γενικευμένης νοητικής βλάβης στη σχιζοφρένεια (Bowie & Harvey, 2006; Dickinson, 2013).

Παρόλο που η παρουσία των νοητικών ελλειμμάτων δεν έχει συμπεριληφθεί ακόμα σε κανένα από τα κύρια συστήματα διαγνωστικών κριτηρίων που εφαρμόζονται στη σχιζοφρένεια, τα ευρήματα νευροψυχολογικών μελετών που συγκρίνουν ασθενείς με υγιείς μάρτυρες, έχουν αναδείξει ότι τα νοητικά ελλείμματα αποτελούν ένα πυρηνικό

χαρακτηριστικό της παθοφυσιολογίας της σχιζοφρένειας (Elvevag & Goldberg, 2000).

Τα νοητικά ελλείμματα παραμένουν σταθερά καθ' όλη τη διάρκεια της νόσου (Seidman et al., 2010). Μια συστηματική παρατήρηση είναι ότι η επίδοση των ασθενών σε νοητικές δοκιμασίες παρουσιάζει απόκλιση ως προς το μέσο όρο ήδη από το πρώτο επεισόδιο ή ακόμα και στην προνοσηρή φάση. Επίσης, στην παιδική ηλικία των ατόμων που ανέπτυξαν μετέπειτα στη ζωή τους σχιζοφρένεια έχουν καταγραφεί αναπτυξιακές αποκλίσεις στην κίνηση και τον λόγο (Nicolson et al., 2000), νοητικά ελλείμματα και χαμηλότερο νοητικό πηλίκιο από τους συγκρινόμενους υγιείς μάρτυρες κατά το ήμισυ μιας τυπικής απόκλισης (Woodberry, Giuliano, & Seidman, 2008). Επομένως από τα ερευνητικά αποτελέσματα προκύπτει πως πολλά χρόνια πριν την εκδήλωση των εμφανών κλινικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας ενηλίκων υπάρχουν ανωμαλίες στις νοητικές λειτουργίες (Reichenberg et al., 2010).

Η διαφορά μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων είναι δεδομένη. Είναι αξιοσημείωτο ότι τα ευρήματα γενετικών μελετών που χρησιμοποίησαν ως ενδιάμεσους φαινοτύπους παραμέτρους νοητικών λειτουργιών, όπως οι επιτελικές λειτουργίες και η ενεργός μνήμη, έδειξαν ότι και οι πρώτου βαθμού

συγγενείς ασθενών παρουσιάζουν διαφορές στην επίδοση τους σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (Dickinson, Ramsey, & Gold, 2007). Υπάρχουν μάλιστα ευρήματα που δείχνουν ότι ακόμα και μακρινοί συγγενείς ασθενών εμφανίζουν χαμηλότερη επίδοση σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Toulioroulou et al., 2007). Παρ' όλο που οι διαφορές που παρατηρούνται στους συγγενείς δεν είναι τόσο μεγάλες όπως αυτές που εντοπίζονται στους ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, είναι στατιστικά σημαντικές.

Ταυτόχρονα, τα ευρήματα μελετών των δυο τελευταίων δεκαετιών δείχνουν ότι υπάρχει ισχυρή σύνδεση μεταξύ των νοητικών ελλειμμάτων και της έκβασης της λειτουργικότητας των ασθενών (Green et al., 2000; Bowie & Harvey, 2006; Harvey 2010). Πιο συγκεκριμένα, με το πέρασ του χρόνου οι ασθενείς βιώνουν έκπτωση σε όλους τους τομείς της λειτουργικότητας τους.

Παρόμοια με τα νοητικά ελλείμματα που παρατηρείται διαβάθμιση, οι ασθενείς, άλλοι σε μικρότερο και άλλοι σε μεγαλύτερο βαθμό αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην αυτοεξυπηρέτηση, τη φροντίδα της ατομικής υγιεινής, την ανεξάρτητη διαβίωση, την εργασία, τη συμμετοχή σε δραστηριότητες της κοινότητας, την αλληλεπίδραση με άλλα άτομα και τη σύναψη διαπροσωπικών

σχέσεων (Green et al., 2000; Harvey 2010). Η ποιότητα ζωής των ασθενών βάλλεται δραματικά και ένα μεγάλο ποσοστό αυτών έχει πολλαπλές δυσκολίες σε βαθμό αναπηρίας (Bowie & Harvey, 2006; Christensen, 2007). Εξού και η σχιζοφρένεια παραμένει μέχρι και σήμερα στις 15 κύριες αιτίες αναπηρίας παγκοσμίως (Vos et al., 2017).

Η στενή σχέση μεταξύ των νοητικών ελλειμμάτων και των επιπτώσεων στη λειτουργικότητα έγκειται στο ότι τα πρώτα προβλέπουν με αξιοπιστία την έκβαση της λειτουργικότητας των ασθενών σε όλους τους τομείς (Bowie & Harvey, 2006; Schafer et al., 2013). Η αξία μάλιστα των νοητικών ελλειμμάτων ως προγνωστικός παράγοντας της πορείας των λειτουργικών δυσκολιών είναι μεγαλύτερη συγκριτικά με τα θετικά ή/ και τα αρνητικά συμπτώματα (Green, 1996; Green et al., 2000; Bowie & Harvey, 2006; Ventura, Helleman, Thames, Koellner, & Nuechterlein, 2009).

Παρόλο που έχει περάσει περισσότερο από μισός αιώνας από τη χρήση των νευροληπτικών φαρμάκων στη θεραπεία της σχιζοφρένειας, σηματοδοτώντας την αρχή της βιολογικής επανάστασης στη ψυχιατρική με την ανάπτυξη των σύγχρονων αντιψυχωσικών που βελτιώνουν τα θετικά συμπτώματα χωρίς σοβαρές παρενέργειες, παραμένουμε ακόμα στο σκοτάδι

σχετικά με τη θεραπεία των αρνητικών συμπτωμάτων και της νοητικής και λειτουργικής έκπτωσης. Τα νοητικά ελλείμματα παραμένουν ένα ανθεκτικό ως προς τις θεραπείες, σύμπτωμα της σχιζοφρένειας διότι δεν έχει κατανοηθεί ακόμα η αιτιολογία και ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός τους.

Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψη ότι τα νοητικά ελλείμματα αποτελούν πυρηνικό χαρακτηριστικό της σχιζοφρένειας, είναι παρόντα από την έναρξη της νόσου ή ακόμα και πολλά χρόνια πριν την εκδήλωση των εμφανών ψυχωσικών συμπτωμάτων, σχετίζονται με την λειτουργική έκπτωση των ασθενών και τέλος είναι ανθεκτικά στις θεραπείες, η κατανόηση της αιτιολογίας τους είναι πρωταρχικής σημασίας στη Ψυχιατρική.

2.1 Επιτελικές Λειτουργίες

Οι επιτελικές λειτουργίες αποτελούν ένα σύνολο νοητικών διεργασιών που εμπλέκονται στη σύνθετη και στοχοκατευθυνόμενη συμπεριφορά και επιτρέπουν στο άτομο να προσαρμόζεται σε νέες καταστάσεις ειδικά όταν αυτές μεταβάλλονται με μη προβλέψιμο τρόπο (Lezak, 1995; Van der Linden et al., 2000). Οι επιτελικές λειτουργίες ενεργούν στην εκτέλεση πολύπλοκων εργασιών που προϋποθέτουν τον έλεγχο της συμπεριφοράς. Οι νοητικές

διαδικασίες που περιλαμβάνουν είναι: α) η αναστολή μη σχετικών με τον στόχο του έργου αυτόματων αποκρίσεων, β) η μετατόπιση προσοχής ανάμεσα σε διαφορετικά έργα ή νοητικά σύνολα (mental sets) και γ) η συνεχόμενη ενημέρωση των νοητικών αναπαραστάσεων που διατηρούνται στην ενεργό μνήμη (Miyake et al., 2000; Van der Linden et al., 2000).

2.1.A Επιτελικές Λειτουργίες στη Σχιζοφρένεια

Παρόλο που τα τελευταία χρόνια υποστηρίζεται ότι τα άτομα με σχιζοφρένεια πάσχουν από γενικευμένη νοητική βλάβη, ευρήματα νευροψυχολογικών μελετών δείχνουν πως οι επιτελικές λειτουργίες επηρεάζονται ιδιαίτερα στη σχιζοφρένεια (Reichenberg & Harvey, 2007). Ήπια ως μέτρια ελλείμματα στις επιτελικές λειτουργίες έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο, σε εφήβους με υψηλό ρίσκο να αναπτύξουν σχιζοφρένεια και σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών. Επίσης, έχει βρεθεί ότι η σοβαρή νοητική βλάβη που παρουσίαζαν ηλικιωμένοι ασθενείς με σχιζοφρένεια περιελάβανε κυρίως σοβαρά ελλείμματα στις επιτελικές λειτουργίες (Kuperberg & Heckers, 2000; Flashman, 2002; Brenton, Planté, Legauffre, Ramoz, & Dubertret, 2011; Freedman & Brown, 2011).

Αν και τα ελλείμματα στις επιτελικές λειτουργίες σχετίζονται με τη ψυχοκοινωνική έκπτωση των ασθενών και τα αρνητικά συμπτώματα (Greenwood, Landau, & Wykes, 2008; Williams et al., 2008), το νευροφυσιολογικό υπόστρωμα των συγκεκριμένων ελλειμμάτων δεν έχει εξερευνηθεί ακόμα πλήρως.

2.2 Αναστολή Δράσης

Ένα συστηματικό εύρημα μελετών είναι το έλλειμμα των ασθενών με σχιζοφρένεια στην αναστολή δράσης (Huddy, Aron, Harrison, Barnes, Robbins, & Joyce, 2009; Schaefer et al., 2013). Η αναστολή δράσης είναι η διαδικασία αναστολής των αντανακλαστικών και αυτόματων αποκρίσεων ώστε να επιτευχθεί μια πιο σύνθετη και στοχευμένη συμπεριφορά (Miller, 2000; Thayer & Friedman, 2002; Aron, 2007). Διεργασίες αναστολής δράσης συμβαίνουν σε μοριακό, νευροφυσιολογικό και συμπεριφορικό επίπεδο. Για αυτόν το λόγο, ο όρος «αναστολή δράσης» περιγράφει διάφορες λειτουργίες με παρόμοια αλλά διαφορετικά χαρακτηριστικά για την ίδια γενική έννοια. Σε νοητικό και συμπεριφορικό επίπεδο, μια από τις πιο μελετημένες μορφές αναστολής είναι ο

«ανασταλτικός/νοητικός έλεγχος» που αναφέρεται στην αναστολή άσχετων αποκρίσεων ή ερεθισμάτων (Bari & Robbins, 2013).

Ο ανασταλτικός έλεγχος έχει συσχετισθεί με τη βέλτιστη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού και τη σύνδεση του με διάφορες υποφλοιώδεις περιοχές από τα βασικά γάγγλια και τον θάλαμο έως το πνευμονογαστρικό νεύρο και την καρδιά (Smith, 1992; Miller & Cohen, 2001; Thayer, 2006). Ως εκ τούτου, ταξινομείται ως ανώτερη εγκεφαλική λειτουργία και σχετίζεται με τη βάση της εκούσιας συμπεριφοράς (Miller, 2000; Miller & Cohen, 2001; Thayer 2006; Aron, 2007).

2.3 Σακκαδικές Οφθαλμικές Κινήσεις

Οι σακκαδικές είναι γρήγορες, σύντομες και ακριβείς οφθαλμικές κινήσεις στις οποίες η ωχρά κηλίδα κάθε οφθαλμού κατευθύνεται στο εκάστοτε ερέθισμα ενδιαφέροντος, επιτρέποντας την οπτική εξερεύνηση του περιβάλλοντος (Scudder, Kaneko, & Fuchs 2002; Sparks, 2002; Munoz & Everling, 2004; Ramat et al. 2007). Οι σακκαδικές κινήσεις ταξινομούνται σε επιμέρους κατηγορίες που καλύπτουν όλο το φάσμα της συμπεριφοράς από τις πιο

ενστικτώδεις και ακούσιες έως τις πιο σύνθετες και εκούσιες (Leigh & Zee, 1991).

Οι ακούσιες σακκαδικές κινήσεις ή προσακκαδικές παράγονται λόγω της εμφάνισης νέων ερεθισμάτων στο περιβάλλον, ενώ οι εκούσιες παράγονται είτε λόγω εσωτερικών κριτηρίων ή συγκεκριμένων οδηγιών που ενδεχομένως δίνονται στα πλαίσια πειραματικών συνθηκών σε κάποιο εργαστήριο (Pierce, Clementz, & Mcdowell, 2019). Μέσω αυτής της διάκρισης επιτυγχάνεται ο διαχωρισμός των νοητικών διεργασιών που συμβαίνουν αναλόγως με το είδος της σακκαδικής. Ενδεικτικά, η παραγωγή των εκούσιων σακκαδικών προϋποθέτει την ενεργοποίηση σύνθετων νοητικών διεργασιών όπως η προσοχή, η λήψη απόφασης και ο ανασταλτικός έλεγχος. Βλάβη στην παραγωγή σακκαδικών κινήσεων και αδυναμία αναστολής των εκούσιων/ αντανακλαστικών σακκαδικών έχει ιδιαίζουσα κλινική σημασία μιας και έχει συνδεθεί με ένα εύρος νευρολογικών και ψυχιατρικών διαταραχών (Brandt et al., 2003; Thurtell et al. 2007; Munoz et al., 2007).

2.3.A Αντισακκαδική Δοκιμασία στη Σχιζοφρένεια

Η αντισακκαδική δοκιμασία έχει καθιερωθεί ως ένας αξιόπιστος τρόπος μέτρησης του ανασταλτικού ελέγχου και της προμετωπιαίας φλοιϊκής δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια (Fukushima et al., 1988; MacDowell & Clementz, 2001; Gooding & Basso, 2008; Damilou et al., 2016; Ettinger et al., 2018; Smyrnis et al., 2019). Στην αντισακκαδική δοκιμασία το άτομο πρέπει να καταστείλει μια αυτόματη σακκαδική κίνηση προς έναν οπτικό στόχο και αντ' αυτού να σχεδιάσει και να εκτελέσει μια εκούσια σακκαδική κίνηση απευθείας προς την αντίθετη κατεύθυνση (Hallett, 1978).

Το ποσοστό των λανθασμένων σακκάδων προς τον στόχο (ποσοστό σφάλματος/λαθών) στην αντισακκαδική δοκιμασία σχετίζεται με τον ανασταλτικό έλεγχο ο οποίος έχει συσχετισθεί με περιοχές του μετωπιαίου φλοιού καθώς και τους νευρωνικούς και νοητικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στον εκούσιο έλεγχο της συμπεριφοράς (Hutton & Ettinger, 2006). Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν αυξημένο ποσοστό λαθών από 20 μέχρι 75% (Fukushima et al., 1988; Gooding & Basso, 2008; Smyrnis et al., 2019). Το έλλειμμα στον ανασταλτικό έλεγχο των εκούσιων σακκαδικών κινήσεων παρατηρείται σε ασθενείς με φαρμακευτική αγωγή, σε ασθενείς που

δεν έχουν λάβει θεραπεία, σε ασθενείς με πρόσφατη έναρξη της διαταραχής καθώς και σε χρόνιους ασθενείς με σχιζοφρένεια (Hutton & Ettinger, 2006; Ettinger & Kumari, 2003; Ettinger et al., 2004).

Πέρα από το αυξημένο ποσοστό λαθών, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν διαταραχές και σε άλλες παραμέτρους της αντισακκαδικής δοκιμασίας, οι οποίες σχετίζονται με διαφορετικές αλλά εξίσου σύνθετες νοητικές λειτουργίες. Χαρακτηριστικά, οι ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο μέσο λανθάνοντα χρόνο και αυξημένη ενδο-ατομική μεταβλητότητα του λανθάνοντα χρόνου της αντισακκαδικής κίνησης καθώς και αυξημένο μέσο λανθάνοντα χρόνο της διορθωτικής σακκαδικής κίνησης που παράγεται μετά από μια λανθασμένη σακκαδική. Οι συγκεκριμένες παράμετροι σχετίζονται με ελλείμματα στις διαδικασίες λήψης απόφασης που οδηγούν στην έναρξη της εκούσιας κίνησης και στη νοητική σταθερότητα (Smyrnis et al., 2009; Karantinos et al., 2014; Theleritis, Evdokimidis, & Smyrnis, 2014; Saville et al., 2011).

2.Β Νοητικά Ελλείμματα στην ΙΔΨ

Σύμφωνα με νευροαπεικονιστικά ευρήματα, στην ΙΔΨ παρατηρούνται ανωμαλίες στο φλοιό-ραβδωτό-θάλαμο-φλοιώδες κύκλωμα, το οποίο εμπλέκεται

σε αισθητικοκινητικές, συναισθηματικές και νοητικές διεργασίες (Stein et al., 2019). Οι περιοχές του κυκλώματος που βρίσκονται στο μετωπιαίο φλοιό και συνδέονται με το ραβδωτό έχει φανεί ότι παίζουν κρίσιμο ρόλο στις ανώτερες νοητικές λειτουργίες όπως οι επιτελικές λειτουργίες (Chudasana & Robbins, 2006).

Σε αντίθεση με τη σχιζοφρένεια που χαρακτηρίζεται από γενικευμένη νοητική βλάβη η οποία αγγίζει σχεδόν όλες οι νοητικές λειτουργίες των ασθενών, η ΙΔΨ χαρακτηρίζεται από επιλεκτικά ελλείμματα κυρίως στις επιτελικές λειτουργίες. Τα άτομα με ΙΔΨ έχει παρατηρηθεί ότι έχουν διαταραχές στην αναστολή δράσης σε νοητικό και κινητικό επίπεδο, στη μετατόπιση προσοχής, στη νοητική ευελιξία, στο σχεδιασμό, στη λήψη αποφάσεων και τη λεκτική ευχέρεια (Kashyap, Kumar, Kandavel, & Reddy, 2013; Dittrich & Johansen, 2013; Abramovitch & Cooperman, 2015). Επίσης έχουν παρατηρηθεί ελλείμματα στην οπτική μνήμη και την οπτικοχωρική επεξεργασία (Purcell, Maruff, Kyrios, & Pantelis, 1997).

Ωστόσο, τα αποτελέσματα των νευροψυχολογικών μελετών δεν είναι σταθερά. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με την ύπαρξη ή μη νοητικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με ΙΔΨ. Αυτό πιθανώς

οφείλεται σε συγχυτικούς παράγοντες στα δείγματα των μελετών όπως το φύλο, η συννοσηρότητα, η ηλικία έναρξης της νόσου, η διάρκεια της νόσου, η φαρμακευτική αγωγή, η συμμόρφωση στην αγωγή, το οικογενειακό ιστορικό και ο υπότυπος της ΙΔΨ βάσει των συμπτωμάτων (Shin et al., 2013).

2.3.B Αντισακκαδική Δοκιμασία στην ΙΔΨ

Τα αποτελέσματα μελετών σχετικά με την επίδοση των ασθενών με ΙΔΨ στην αντισακκαδική δοκιμασία είναι αντιφατικά. Σε άλλες μελέτες έχει καταγραφεί αυξημένο ποσοστό λαθών (Rosenberg et al., 1997, Lennertz et al., 2012, Smyrnis et al., 2019) ενώ σε άλλες οι ασθενείς με ΙΔΨ δεν παρουσιάζουν διαφορά συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες (Maruff, Purcell, Tyler, Pantelis, & Currie, 1999; Hardeman et al., 2006; Kloft et al., 2011).

Παρόμοια εικόνα παρατηρείται και στο μέσο λανθάνοντα χρόνο των αντισακκαδικών, με κάποιες μελέτες να βρίσκουν αύξηση του μέσου χρόνου αντίδρασης στους ασθενείς με ΙΔΨ (Maruff, Purcell, Tyler, Pantelis, & Currie, 1999; Hardeman et al., 2006; Lennertz et al., 2012; Smyrnis et al., 2019), ενώ άλλες μελέτες να μη βρίσκουν διαφορά σε σχέση με υγιείς μάρτυρες (Rosenberg et al., 1997; Kloft et al., 2011).

Μέχρι στιγμής δύο μελέτες έχουν συγκρίνει την επίδοση ασθενών με σχιζοφρένεια και ασθενών με ΙΔΨ στην αντισακκαδική δοκιμασία. Στην πρώτη μελέτη βρέθηκε ότι και οι δύο ομάδες ασθενών είχαν αυξημένο μέσο λανθάνοντα χρόνο των αντισακκαδικών κινήσεων ενώ μόνο οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσίασαν αυξημένο ποσοστό λαθών (Spengler et al., 2006). Στη δεύτερη μελέτη βρέθηκε ότι και οι δύο ομάδες ασθενών είχαν αυξημένο μέσο λανθάνοντα χρόνο των αντισακκαδικών κινήσεων και αυξημένο ποσοστό λαθών, αλλά μόνο οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσίαζαν αυξημένη μεταβλητότητα του μέσου χρόνου αντίδρασης των λανθασμένων προσακκαδικών (Damilou et al., 2016).

Κεφάλαιο 3 - Μοντέλο Νευροσπλαχνικής Απαρτίωσης

Σύμφωνα με το Μοντέλο Νευροσπλαχνικής Απαρτίωσης (MNA), τα δίκτυα του εγκεφάλου που εμπλέκονται στη συναισθηματική και νοητική αυτορρύθμιση εμπλέκονται επίσης και στον έλεγχο της αυτόνομης καρδιακής λειτουργίας (Thayer & Lane, 2000, 2009). Πιο αναλυτικά, περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού, που σχετίζονται με τις Επιτελικές Λειτουργίες, συνδέονται με υποφλοιώδεις περιοχές στο μεσεγκέφαλο υπεύθυνες για την ρύθμιση της

λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Κατά αυτόν τον τρόπο σχηματίζεται ένα νευροανατομικό κύκλωμα που επικοινωνεί με την καρδιά μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου (Thayer & Lane, 2000, 2009; Thayer & Brosschot 2005; Thayer, Ahs, Fredrikson, Sollers, & Wager, 2012).

Η αυτορρύθμιση ορίζεται ως η ικανότητα του οργανισμού να ρυθμίζει επίπεδα αυτονομικής διέγερσης, σκέψεις, συναισθήματα και συμπεριφορές, ώστε να διαλέγει την αντίδραση που ανταποκρίνεται καλύτερα στις απαιτήσεις του περιβάλλοντος (Gross 1998; Thayer & Lane, 2000; Segerstrom & Nes, 2007). Επομένως η αυτορρύθμιση εμφανίζεται σε τέσσερα επίπεδα: αυτονομικό, νοητικό, συναισθηματικό, και συμπεριφορικό (Rothbart, Ahadi, & Evans, 2000; Rothbart, Sheese, & Conradt, 2009).

Η ικανότητα για αποτελεσματική αυτορρύθμιση έχει βρεθεί ότι επηρεάζει μεγάλο εύρος λειτουργιών της ζωής του ανθρώπου (Eisenberg et al., 2001; Appelhans & Luecken, 2006). Για παράδειγμα, υψηλά επίπεδα αυτορρύθμισης στα παιδιά έχουν συνδεθεί με υψηλά επίπεδα νοητικής, κοινωνικής και συναισθηματικής ανάπτυξης, ενώ χαμηλή αυτορρύθμιση έχει συνδεθεί με εμφάνιση προβλημάτων συμπεριφοράς σε μετέπειτα ηλικία (Thomas, Chess, Birch, Hertzog, & Korn, 1963; Sanson & Rothbart, 1995; Burgess, Marshall,

Rubin, & Fox, 2003; Dale, O'Hara, Keen, & Porges, 2011). Η μειωμένη ικανότητα για αυτορρύθμιση έχει συσχετιστεί με διάφορες μορφές ψυχοπαθολογίας και στους ενήλικες, όπως κατάθλιψη, ιδεοληψίες, επιθετικότητα και χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών (Wenzlaff, Wegner, & Roper, 1988; Martin & Tesser, 1989; Tice & Baumeister 1993).

Οι περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην αυτορρύθμιση (αυτονομική, συναισθηματική και νοητική) αποτελούν το Κεντρικό Αυτόνομο Δίκτυο (ΚΑΔ) (Benarroch, 1993; Thayer & Lane, 2000; Thayer et al., 2009, Park & Thayer, 2014). Σε λειτουργικό επίπεδο, το ΚΑΔ εμπλέκεται στον έλεγχο των νευροενδοκρινικών, σπλαχνικοκινητικών και συμπεριφορικών αντιδράσεων που εξασφαλίζουν την στοχοκατευθυνόμενη και προσαρμοστική συμπεριφορά (Benarroch, 1993; Thayer & Lane, 2000). Σε ανατομικό επίπεδο, το ΚΑΔ περιλαμβάνει περιοχές από τον πρόσθιο εγκέφαλο, τον μεσεγκέφαλο και το εγκεφαλικό στέλεχος, οι οποίες ελέγχουν την προγαγγλιακή συμπαθητική και παρασυμπαθητική σπλαχνικοκινητική δραστηριότητα (Benarroch, 1993). Οι περιοχές που συνθέτουν το ΚΑΔ είναι ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου, ο μεσοκοιλιακός προμετωπιαίος φλοιός και ο φλοιός της νήσου, ο κεντρικός πυρήνας της αμυγδαλής, ο παρακοιλιακός πυρήνας του υποθαλάμου, η

περιδραγωγός φαιά ουσία στον μεσεγκέφαλο, ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας, ο μικτός πυρήνας, ο κοιλιακός πλάγιος μυελός, ο κοιλιακός μέσος μυελός, και το καλυπτρικό πεδίο του μυελού (Benarroch, 1993).

Ευρήματα από πρόσφατες νευροαπεικονιστικές μελέτες δείχνουν πως συγκεκριμένες περιοχές του ΚΑΔ σχετίζονται με τον πνευμονογαστρικό έλεγχο της καρδιάς (Thayer & Lane, 2000). Πρόκειται για τις περιοχές του μεταιχμιακού συστήματος που είναι ο κογχο-μετωπιαίος φλοιός, το πρόσθιο προσαγωγίο, η έλικα προσαγωγίου, η αμυγδαλή, το κοιλιακό ραβδωτό σώμα, και οι κινητικοί πυρήνες του αυτονομικού μέρους του στελέχους (Thayer, Ahs, Fredrikson, Sollers & Wager, 2012; Jennings, Allen, Gianaros, Thayer & Manuck, 2015).

Πιο αναλυτικά, το προϊόν της δράσης του ΚΑΔ διαμεσολαβείται μέσω των προγαγγλιακών συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών νευρώνων. Αυτοί οι νευρώνες με την σειρά τους εννευρώνουν την καρδιά μέσω των αστεροειδών γαγγλίων και του πνευμονογαστρικού νεύρου. Έτσι, ο φλεβόκομβος της καρδιάς κατακλύζεται από σήματα του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος συντελώντας στην ισορροπία του Αυτονόμου. Η αλληλεπίδραση αυτών των συνεχόμενων εισροών από το πνευμονογαστρικό νεύρο επηρεάζει

την χρονική αλληλουχία του καρδιακού ρυθμού προσδίδοντάς της μια σύνθετη μεταβλητότητα, τη λεγόμενη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού, ΜΚΡ (Saul, 1990; Thayer & Lane, 2000). Η μεταβλητότητα αυτή εντοπίζεται από παλμό σε παλμό και είναι χαρακτηριστική ενός υγιούς και προσαρμοστικού οργανισμού (Thayer & Lane, 2000). Ένας τρόπος για να αξιολογηθεί αυτή η διακύμανση είναι με την ανάλυση της ΜΚΡ, η οποία βασίζεται στις μετρήσεις α) των παλμών ανά λεπτό και β) του χρονικού διαστήματος μεταξύ δύο παλμών.

Το πνευμονογαστρικό νεύρο, λοιπόν, ασκεί σημαντική επιρροή στον έλεγχο της καρδιαγγειακής λειτουργίας θέτοντας το καρδιαγγειακό σύστημα υπό τονικό ανασταλτικό έλεγχο (Levy, 1971; Thayer & Lane, 2000). Επομένως, το αποτέλεσμα της δράσης του ΚΑΔ συνδέεται άμεσα με την μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού. Επιπλέον, οι αισθητηριακές πληροφορίες από τα περιφερικά όργανα όπως η καρδιά, επιστρέφουν και επανεπεξεργάζονται στο ΚΑΔ, μέσω των τασεοϋποδοχέων. Ως εκ τούτου, η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού είναι ένας δείκτης της κεντρικής-περιφερικής νευρικής ανατροφοδότησης και της λειτουργικής σύνδεσης του Κεντρικού με το Αυτόνομο Νευρικό Σύστημα

(Malik, 1996; Thayer & Lane, 2000; Thayer et al., 2009 ; Park & Thayer, 2014).

Υπό κανονικές συνθήκες, ο προμετωπιαίος φλοιός αναγνωρίζει τα ασφαλή στοιχεία του περιβάλλοντος και στέλνει σήματα για αναστολή στις υποφλοιώδεις περιοχές που σχετίζονται με την λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Thayer et al., 2009; Heatherton & Wagner, 2011; Park & Thayer, 2014). Κατά αυτόν τον τρόπο, αναστέλλεται το συμπαθητικό σύστημα και ενεργοποιείται το παρασυμπαθητικό το οποίο μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου μεταφέρει σήματα αναστολής στην καρδιά.

Σε αβέβαιες ή απειλητικές καταστάσεις όμως, η προμετωπιαία δράση για αναστολή ελαττώνεται οδηγώντας σε διέγερση του συμπαθητικού υποφλοιώδους κυκλώματος, το οποίο με τη σειρά του προετοιμάζει τον οργανισμό για αντίδραση “πάλης ή φυγής” (Park et al., 2013; Park & Thayer, 2014). Επομένως, η λειτουργική σύνδεση των νευροανατομικών περιοχών του προμετωπιαίου φλοιού, του μεταχιακού συστήματος (αμυγδαλή, θάλαμος, υποθάλαμος) και του πνευμονογαστρικού νεύρου παίζει κυρίαρχο ρόλο στην μείωση των επιπέδων διέγερσης και την εξασφάλιση αυτορρύθμισης στον οργανισμό (Williams, 2014).

Μειωμένη προμετωπιαία δράση αναστολής μπορεί να οδηγήσει σε υποφλοιώδη υπερδραστηριότητα η οποία μπορεί να επιφέρει παρατεταμένη ενεργοποίηση του μηχανισμού άμυνας, όπως υπερεπαγρύπνιση ή εμμένουσες σκέψεις (Thayer et al., 2009; Park et al., 2013, Park & Thayer, 2014). Κατά αυτόν τον τρόπο, έλλειμα ή βλάβη στο προμετωπιαίο-υποφλοιώδες κύκλωμα έχει συνδεθεί με διάφορες μορφές ψυχοπαθολογίας όπως κατάθλιψη, άγχος, εξαρτήσεις ουσιών και σχιζοφρένεια (Callicot et al., 2003; Lewis et al., 2005; Johnstone et al., 2007; Kim & Whalen 2009; Li & Sinha, 2008).

Κεφάλαιο 4 – Μεταβλητότητα του Καρδιακού Ρυθμού

Μια μέθοδος μέτρησης της MKP που χρησιμοποιείται ευρέως είναι η μετατροπή της χρονικής ακολουθίας των καρδιακών παλμών σε αναπαράσταση συχνοτήτων με τη χρήση Φασματικής Ανάλυσης Ισχύος στην ακολουθία μεταξύ παλμών. Η συγκεκριμένη ανάλυση περιλαμβάνει τρεις συχνότητες, 1) την πολλή χαμηλή συχνότητα που βρίσκεται στα 0.003-0.04 Hz (αφορά δηλαδή τις μεταβολές που παρατηρούνται σε διάστημα από 25 έως 300 δευτερόλεπτα), 2) την χαμηλή συχνότητα με εύρος 0.04-0.15 Hz (αφορά δηλαδή τις μεταβολές που παρατηρούνται σε διάστημα από 7 έως 25 δευτερόλεπτα και 3) την υψηλή

συχνότητα που κυμαίνεται στα 0.15-0.4 Hz (αφορά δηλαδή τις μεταβολές που παρατηρούνται σε διάστημα από 2,5 έως 7 δευτερόλεπτα (Kamath & Fallen, 1993; Malik, 1996)).

Η υψηλής συχνότητας MKP έχει μελετηθεί και χρησιμοποιηθεί ως επι το πλείστον στη βιβλιογραφία μιας και είναι η πιο εύκολα ανιχνεύσιμη (Bernston et al., 1997). Επίσης, έχει βρεθεί ότι η υψηλή συχνότητα συνδέεται με μηχανικές αλλαγές στην αναπνοή και διαμεσολαβείται από το πνευμονογαστρικό νεύρο, οπότε χρησιμοποιείται ευρέως ως μέσο μέτρησης της λειτουργίας του παρασυμπαθητικού συστήματος (Malik, 1996; Bernston et al., 1997).

Ενδεικτικά, χαμηλά επίπεδα υψηλής συχνότητας MKP έχουν βρεθεί σε ασθενείς με μειωμένη παρασυμπαθητική ενεργοποίηση (Bernston et al., 2008).

Η χαμηλής συχνότητας MKP περιλαμβάνει και την επίδραση του συμπαθητικού συστήματος στην καρδιά. Επομένως, η ανάλυση της MKP δεν επιτρέπει μόνο μια γενική παρατήρηση του επιπέδου δραστηριότητας του ANΣ, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση μεταξύ των δυο τμημάτων αυτού (Shaffer & Ginsberg, 2017). Η πολύ χαμηλής συχνότητας MKP σχετίζεται με λειτουργίες ομοιόστασης, όπως η θερμορύθμιση και κινκάρδιοι ρυθμοί (Kamath & Fallen, 1993; Malik, 1996).

4.1 Μεταβλητότητα του Καρδιακού Ρυθμού και Νοητικές Λειτουργίες

Ευρήματα από τελευταίες μελέτες στην αυτορρύθμιση μαρτυρούν πως η υψηλής συχνότητας ΜΚΡ συνδέεται με την αντίληψη και την προσοχή σε συναισθηματικά ερεθίσματα. Συγκεκριμένα, η αυξημένη υψηλής συχνότητας ΜΚΡ σχετίζεται με προσαρμοστική νοητική ρύθμιση των συναισθηματικών ερεθισμάτων, ενώ η μειωμένη υψηλής συχνότητας ΜΚΡ σχετίζεται με δυσπροσαρμοστική νοητική αντίδραση σε συναισθηματικά ερεθίσματα (Park & Thayer, 2014).

Επιπροσθέτως, έχει βρεθεί πως η υψηλής συχνότητας μεταβλητότητα του καρδιακού παλμού που καταγράφεται πριν την έναρξη των πειραμάτων της εκάστοτε έρευνας, η λεγόμενη “βασική”, συνδέεται με το προμετωπιαίο-υποφλοιώδες κύκλωμα (βλ. MNA). Χαρακτηριστικά, αυξημένη βασική υψηλής συχνότητας ΜΚΡ σχετίζεται με αυξημένο αριθμό σωστών απαντήσεων σε δοκιμασίες Εκτελεστικών Λειτουργιών (Park & Thayer, 2014). Αντιθέτως, μειωμένη βασική υψηλής συχνότητας ΜΚΡ συνδέεται με ελαττωμένη προμετωπιαία ρύθμιση, υπερδιέγερση υποφλοιωδών περιοχών και τελικά δυσπροσαρμοστική συναισθηματική και γνωστική αυτορρύθμιση (Park & Thayer, 2014).

Επίσης, έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα της βασικής υψηλής συχνότητας ΜΚΡ προβλέπουν την επίδοση σε δοκιμασίες της αναστολής δράσης και προσοχής, δύο σημαντικών Εκτελεστικών Λειτουργιών. Συγκεκριμένα, υψηλά επίπεδα βασικής υψηλής συχνότητας ΜΚΡ συνδέονται με αυξημένη αναστολή και προσοχή, ενώ χαμηλή βασική υψηλής συχνότητας ΜΚΡ συνδέεται με μειωμένες τις λειτουργίες αυτές (Park & Thayer, 2014).

Παρόμοια ευρήματα έχουν καταγραφεί και για την υψηλής συχνότητας ΜΚΡ που μετριέται κατά τη διάρκεια πειραμάτων της εκάστοτε έρευνας, η λεγόμενη “τονική”. Δηλαδή, υψηλά επίπεδα τονικής υψηλής συχνότητας ΜΚΡ σχετίζονται με επιτυχή αυτονομική, συναισθηματική και νοητική αυτορρύθμιση (Park et al., 2013). Έχει βρεθεί πως άνθρωποι με χαμηλή τονική υψηλής συχνότητας ΜΚΡ διαχειρίζονται λιγότερο αποτελεσματικά το στρες και έχουν λιγότερο ακριβείς και πιο αργές επιδόσεις σε δοκιμασίες Εκτελεστικών Λειτουργιών (Park et al., 2013). Επίσης, άνθρωποι με χαμηλή τονική υψηλής συχνότητας ΜΚΡ που συμμετείχαν δοκιμασίες στοχοπροσήλωσης εμφάνιζαν περισπασμό της προσοχής τους από την δοκιμασία και εστίαση αυτής σε πιθανά ερεθίσματα απειλής στο περιβάλλον. Σε αντίθεση, οι συμμετέχοντες με υψηλή τονική υψηλής συχνότητας ΜΚΡ κατάφεραν σε μεγαλύτερο βαθμό να

διατηρήσουν εστιασμένη την προσοχή τους στη δοκιμασία, αναστέλλοντας ερεθίσματα που θα μπορούσαν να τους αποσπάσουν (Park et al., 2013).

Συμπερασματικά, αυξημένα επίπεδα υψηλής συχνότητας MKP (βασικής και τονικής) σχετίζονται με προσαρμοστική συμπεριφορά, επιτυχή αυτορρύθμιση και αποτελεσματικές Εκτελεστικές Λειτουργίες. Αντιθέτως, χαμηλά επίπεδα υψηλής συχνότητας MKP φαίνεται να συνδέονται με την ενεργοποίηση της αυτόνομης αντίδρασης σε απειλή και την πυροδότηση μιας αλληλουχίας μηχανισμών άμυνας σε επίπεδο φυσιολογίας (Park et al., 2013).

4.1.A Μεταβλητότητα του Καρδιακού Ρυθμού στη Σχιζοφρένεια

Ευρήματα από μελέτες που μέτρησαν την υψηλής συχνότητας MKP σε ασθενείς με σχιζοφρένεια δείχνουν ότι οι ασθενείς έχουν μειωμένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα. Συγκεκριμένα, μειωμένη εμφάνιση υψηλής συχνότητας MKP παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ή χωρίς φαρμακευτική αγωγή, σε χρόνιους ασθενείς και σε άτομα με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο (Bär et al., 2005; Castro et al., 2009; Montaquila, Benjamin, Trachik & Bedwell, 2015; Clamor, Lincoln, Thayer, & Koenig, 2016).

Μία άλλη διάσταση που έχει διερευνηθεί είναι η ένταση και η σοβαρότητα της συμπτωματολογίας. Ειδικότερα, η μειωμένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα έχει συσχετιστεί με χαμηλές βαθμολογίες στην Κλίμακα Αξιολόγησης Γενικής Λειτουργικότητας (Global Assessment Functioning, GAF) (Fujibayashi et al., 2009; Khandoker et al., 2010). Επιπλέον, αντίστροφη συσχέτιση έχει παρατηρηθεί μεταξύ των τιμών της Κλίμακας Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (PANSS) και της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας ασθενών με σχιζοφρένεια. Πιο συγκεκριμένα, μειωμένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού έχει συνδεθεί με υψηλότερες βαθμολογίες PANSS, ενώ μεταβολές στη συμπαθητική δραστηριότητα δεν έχουν συνδεθεί με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων (Toichi et al., 1999; Okada et al., 2003). Το εύρημα αυτό αναδεικνύει το έλλειμμα του παρασυμπαθητικού έναντι της κυριαρχίας του συμπαθητικού.

Τέλος, μια μελέτη έχει διερευνήσει μέχρι στιγμής τη σχέση μεταξύ της ανισορροπίας του ANΣ και των ελλειμμάτων στις επιτελικές λειτουργίες των ασθενών μέσω της χορήγησης του Wisconsin Card Sorting Test. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής παρασυμπαθητικής δραστηριότητας των ασθενών και της χαμηλής επίδοσής

τους στο Wisconsin Card Sorting Test (Mathewson, Jetha, Goldberg, & Schmidt, 2012).

4.2.A Η μειωμένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα ως βιοδείκτης στη Σχιζοφρένεια

Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν ανισορροπία του Αυτονόμου η οποία φαίνεται ότι προκύπτει πρωτίστως από τη μειωμένη παρασυμπαθητική παρά την αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα (Bär et al., 2007; Montaquila, Benjamin, Trachik & Bedwell, 2015). Παρόλο που υπάρχουν ενδείξεις ότι η μειωμένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα συνυπάρχει με συμπαθητική επικράτηση (Bär, Boettger, Berger et al., 2007; Ieda et al., 2014), δεν υπάρχει συμφωνία στα ευρήματα περί συμπαθητικής κυριαρχίας.

Έχει προταθεί λοιπόν πως η παρατηρούμενη συμπαθητική επικράτηση είναι το αποτέλεσμα μιας σχετικώς φυσιολογικής συμπαθητικής δραστηριότητας η οποία γίνεται κυρίαρχη εξαιτίας της αποτυχίας του παρασυμπαθητικού συστήματος για αναστολή. Φαίνεται δηλαδή πως οι ασθενείς με σχιζοφρένεια ενώ παρουσιάζουν μια “φυσιολογική” αρχική συμπαθητική αντίδραση στη συνέχεια δυσκολεύονται να ανακάμψουν από το στρεσογόνο γεγονός. Αυτή η

δυσκολία μπορεί με τη σειρά της να συμβάλει σε διατήρηση της αυτονομικής ανισορροπίας, η οποία εκφράζεται από αυξημένη συμπαθητική και μειωμένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα (Castro et al., 2008; Montaquila, Benjamin, Trachik & Bedwell, 2015).

Τα ευρήματα μελετών που μέτρησαν τη ΜΚΡ σε συνθήκες έκλυσης στρες σε ομάδα ασθενών με σχιζοφρένεια και υγιών, έρχονται σε συμφωνία με αυτήν την υπόθεση. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι και οι δύο ομάδες παρουσίασαν παρόμοιες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας αλλά οι ασθενείς είχαν μειωμένη παρασυμπαθητική και αυξημένη συμπαθητική δραστηριότητα μετά τη δοκιμασία, δηλαδή κατά τη περίοδο ανάκαμψης του παρασυμπαθητικού (Castro et al., 2008; Jauregui et al., 2011).

Παρόμοια ευρήματα προκύπτουν και από μελέτες που μέτρησαν τα επίπεδα υψηλής συχνότητας ΜΚΡ σε ασθενείς, συγγενείς τους πρώτου βαθμού και υγιείς μάρτυρες σε συνθήκες ηρεμίας και σε συνθήκες έκλυσης στρες. Τόσο οι ασθενείς όσο και οι συγγενείς τους εμφάνισαν μειωμένη παρασυμπαθητική ενεργοποίηση μετά τον τερματισμό της σύντομης περιόδου ψυχολογικού στρες (Castro et al., 2009).

Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια χαρακτηρίζονται από έντονη και παρατεταμένη συμπαθητική αντίδραση και ελλιπή παρασυμπαθητική ενεργοποίηση στην περίοδο ανάκαμψης. Αυτό το χαρακτηριστικό είναι παρόν και στους συγγενείς πρώτου βαθμού, αλλά εδώ η συμπαθητική αντίδραση είναι λιγότερο παρατεταμένη (Castro et al., 2009). Ως εκ τούτου, η μειωμένη δραστηριότητα του παρασυμπαθητικού πιθανώς να συνιστά έναν δείκτη φυσιολογίας των ατόμων με υψηλή επικινδυνότητα για ανάπτυξη σχιζοφρένειας, αντί να αποτελεί συνέπεια του χρόνιου στρες των ασθενών (Montaquila, Benjamin, Trachik & Bedwell, 2015).

4.1.B Μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού στην ΙΔΨ

Οι μελέτες γύρω από την αυτονομική λειτουργία στην ΙΔΨ είναι περιορισμένες. Ευρήματα μελετών στις αγχώδεις διαταραχές δείχνουν ότι οι ασθενείς χαρακτηρίζονται από ανωμαλίες στη λειτουργία του ANS (Thayer, Friedman, & Borkovec, 1996; Gorman & Sloan, 2000). Παρόλο που στις αγχώδεις διαταραχές έχει καταγραφεί συστηματικά η αύξηση της συμπαθητικής δραστηριότητας (Roth et al., 2008), τα ευρήματα των μελετών στην ΙΔΨ δεν είναι σταθερά.

Σε ορισμένες μελέτες αναφέρεται συμπαθητική υπερ-ενεργοποίηση με αυξημένο καρδιακό ρυθμό σε ασθενείς σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (Pittig, 2013; Olbrich et al., 2022). Σε άλλες μελέτες αναφέρεται παρασυμπαθητική υπο-ενεργοποίηση με μειωμένη ΜΚΡ των ασθενών (Simon et al., 2013; Sandhya et al., 2022; Pittig, 2013). Υπάρχουν όμως και μελέτες που δεν αναφέρεται διαφορά στη ΜΚΡ στους ασθενείς με ΙΔΨ συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (Zahn et al., 1996; Slaap et al., 2004; Olbrich et al., 2022).

Επομένως, η κατανόηση των νευροφυσιολογικών μηχανισμών, πίσω από τη νοητική αναστολή δράσης και τη αυτονομική αυτορρύθμιση θα διευκολύνει την κατανόηση των ελλειμμάτων που εμφανίζονται στις ψυχιατρικές διαταραχές όπως η σχιζοφρένεια και η ΙΔΨ και του ανθρώπινου νευρικού συστήματος γενικότερα.

Σκοπός

Ο κύριος στόχος της παρούσας διατριβής είναι να διερευνήσει τη σύνδεση μεταξύ του ελλείμματος στην αναστολή δράσης και του ελλείμματος στη λειτουργία του παρασυμπαθητικού συστήματος σε πληθυσμό με σχιζοφρένεια και σε πληθυσμό με ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή. Στο πλαίσιο του Μοντέλου Νευροπλαχνικής Απαρτίωσης έγινε η υπόθεση ότι θα υπάρχει ειδική σύνδεση μεταξύ αυτών των δύο ελλειμμάτων η οποία πιθανώς εκπορεύεται από κάποιο κοινό έλλειμμα στο προμετωπιαίο φλοιώδες-υποφλοιώδες κύκλωμα που εμπλέκεται στην αυτορρύθμιση. Για τον έλεγχο των υποθέσεων της διατριβής χρησιμοποιήσαμε τις παραμέτρους νοητικής επίδοσης σε δοκιμασίες σακκαδικών και αντισακκαδικών οφθαλμικών κινήσεων και τα σήματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος στο οποίο υπεβλήθησαν οι συμμετέχοντες καθ' όλα τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας (βλ. Ειδικό Μέρος, Μεθοδολογία).

Η βασική ερευνητική υπόθεση είναι η εξής:

A. Σχιζοφρένεια:

Τόσο το έλλειμμα στην αναστολή δράσης όσο και αυτό στην παρασυμπαθητική λειτουργία παρατηρούνται σταθερά στους ασθενείς με σχιζοφρένεια. Λαμβάνοντας υπόψη το MNA, υποθέτουμε ότι αυτά τα δύο

ελλείμματα πιθανώς μοιράζονται κοινό νευροφυσιολογικό υπόστρωμα οπότε θα σχετίζονται, και μάλιστα με συγκεκριμένο τρόπο.

Οπότε η βασική ερευνητική υπόθεση αποτελείται από δύο σκέλη. Στο πρώτο σκέλος υποθέτουμε ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια θα έχουν αυξημένο ποσοστό λαθών στην αντισακκαδική δοκιμασία, ενδεικτική της μειωμένης ικανότητας για αναστολή δράσης, και μειωμένη εμφάνιση υψηλής συχνότητας ΜΚΡ, ενδεικτική της μειωμένης παρασυμπαθητικής ενεργοποίησης. Στο δεύτερο σκέλος της υπόθεσης, αναμένουμε ότι μόνο το αυξημένο ποσοστό λαθών θα σχετίζεται με την μειωμένη εμφάνιση υψηλής συχνότητας ΜΚΡ. Αναμένουμε δηλαδή ότι οι υπόλοιποι δείκτες νοητικής λειτουργίας που μετριοούνται στην αντισακκαδική δοκιμασία δεν θα συνδέονται με την μειωμένη παρασυμπαθητική λειτουργία. Συγκεκριμένα, ο αυξημένος μέσος λανθάνων χρόνος των αντισακκαδικών κινήσεων και των διορθωτικών κινήσεων καθώς και η αυξημένη ενδο-ατομική μεταβλητότητα του λανθάνοντα χρόνου, σταθερά ευρήματα στους ασθενείς με σχιζοφρένεια και ενδεικτικά των ελλειμμάτων στις διαδικασίες λήψης αποφάσεων και νοητικής σταθερότητας αντίστοιχα, δεν θα συνδέονται με τη μειωμένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα.

B. Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή:

Στην ΙΔΨ δεν υπάρχουν σταθερά ευρήματα ούτε ως προς το έλλειμα στην αναστολή δράσης όπως εκφράζεται με το αυξημένο ποσοστό λαθών στην αντισακκαδική δοκιμασία, ούτε ως προς τη μειωμένη παρασυμπαθητική ενεργοποίηση, μετρούμενη μέσω της υψηλής συχνότητας ΜΚΡ. Ομοίως με την ομάδα των ατόμων με σχιζοφρένεια, υποθέτουμε αρχικά ότι οι ασθενείς με ΙΔΨ θα εμφανίσουν αυξημένο ποσοστό λαθών στην αντισακκαδική δοκιμασία και μειωμένη εμφάνιση υψηλής συχνότητας ΜΚΡ. Ακολουθώντας τις αρχές του ΜΝΑ, υποθέτουμε σε δεύτερη φάση ότι τα δύο ελλείμματα θα συνδέονται μεταξύ τους με ειδικό τρόπο. Υποθέτουμε ότι μόνο το αυξημένο ποσοστό λαθών θα σχετίζεται με την μειωμένη εμφάνιση υψηλής συχνότητας ΜΚΡ, όχι οι υπόλοιποι δείκτες νοητικής λειτουργίας που μετριοούνται στην αντισακκαδική δοκιμασία.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1 - Μεθοδολογία

1.1 Συμμετέχοντες

Για τη διερεύνηση της πρώτης ερευνητικής υπόθεσης χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από δυο ομάδες συμμετεχόντων ($N = 60$). Τριάντα υγιείς ενήλικες (8 γυναίκες, 22 άνδρες με μέση ηλικία= 27.06 έτη, τυπική απόκλιση= 4.96 έτη και μέσο επίπεδο εκπαίδευσης= 15.9 έτη, τυπική απόκλιση= 1,93 έτη). Τριάντα ασθενείς με σχιζοφρένεια (7 γυναίκες, 23 άνδρες με μέση ηλικία 28.06 έτη, τυπική απόκλιση= 6.77 έτη και μέσο επίπεδο εκπαίδευσης= 13.5 έτη, τυπική απόκλιση =1.81 έτη). Δεν βρέθηκε διαφορά ηλικίας ($t_{(58)} = 0.64$ $p= 0.52$) ή φύλου ($\chi^2_{(1)}= 0.09$ $p= 0.76$) μεταξύ των δύο ομάδων, αλλά βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο επίπεδο εκπαίδευσης ($t_{(58)} = 5.05$, $p < .0001$).

Για τη διερεύνηση της δεύτερης ερευνητικής υπόθεσης προστέθηκε στο υπάρχον δείγμα η ομάδα ατόμων με ΙΔΨ ($N=28$) η οποία αποτελούταν 4 γυναίκες, 24 άνδρες με μέση ηλικία= 30.39 έτη, τυπική απόκλιση= 6.13 έτη και μέσο επίπεδο εκπαίδευσης 13.89 έτη, τυπική απόκλιση =2.24 έτη). Στο συνολικό δείγμα ($N=88$), δεν βρέθηκε διαφορά ηλικίας ($F_{(2,85)}= 2.4$, $p= 0.096$ ούτε φύλου ($\chi^2_{(2)} = 0.02$, $p= 0.98$) μεταξύ των τριών ομάδων, αλλά βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα έτη εκπαίδευσης στις τρεις ομάδες ($F_{(2,81)}=$

12.1 , $p= 0.096$ $p < 0.0003$), όπου οι υγιείς μάρτυρες είχαν στατιστικά σημαντικά περισσότερα έτη εκπαίδευσης από τους ασθενείς με σχιζοφρένεια (Tukey $p < 0.001$) και από τους ασθενείς με ΙΔΨ (Tukey $p < 0.001$), ενώ οι δύο ομάδες ασθενών δεν διέφεραν μεταξύ τους (Tukey $p= 0.73$).

Οι υγιείς μάρτυρες προήλθαν από διάφορες σχολές του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια προήλθαν από τα τμήματα νοσηλείας Κουρέτα Β' και Σκαρπαλέζου Α' της Α' Πανεπιστημιακής Ψυχιατρικής Κλινικής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών - Αιγινήτειου Νοσοκομείου. Οι ασθενείς με ΙΔΨ προήλθαν από το Ειδικό Ιατρείο Ιδεοψυχαναγκαστικής Διαταραχής και Συναφών Διαταραχών του Αιγινήτειο Νοσοκομείο. Η διάγνωση της σχιζοφρένειας και της ΙΔΨ επιβεβαιώθηκε από εκπαιδευμένο ψυχίατρο σύμφωνα με τα κριτήρια DSM-5.

Τα κριτήρια αποκλεισμού τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους μάρτυρες ήταν χαμηλό IQ ($IQ < 70$), νευρολογικές διαταραχές ή τραυματική εγκεφαλική βλάβη, οφθαλμοκινητική δυσλειτουργία, καρδιαγγειακές και θυρεοειδικές διαταραχές, ιατρικές παθήσεις όπως διαβήτης, θεραπεία με βήτα-αναστολείς και αντιισταμινικά φάρμακα και η συστηματική χρήση

εξαρτησιογόνων ουσιών. Σε όλους τους συμμετέχοντες δόθηκε οδηγία να μην χρησιμοποιήσουν ψυχοτρόπες ουσίες (π.χ. αλκοόλ) 12 ώρες πριν από την πειραματική διαδικασία.

Όλοι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια λάμβαναν αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή (μέση ημερήσια δόση σε ισοδύναμα χλωροπρομαζίνης= 742.22 mg, τυπική απόκλιση= 510.71) και βρίσκονταν σε σταθερή φάση της διαταραχής τη στιγμή της συμμετοχής τους. Έξι ασθενείς (20%) λάμβαναν επιπροσθέτως βενζοδιαζεπίνες περιστασιακά επί ανησυχίας και τους ζητήθηκε να απέχουν από τις βενζοδιαζεπίνες 24 ώρες πριν από την πειραματική διαδικασία. Ένας ασθενής λάμβανε συνδυασμό αντιψυχωσικών με αντικαταθλιπτικά και σταθεροποιητές διάθεσης.

Όσον αφορά τους ασθενείς με ΙΨΔ, το 60.71% του δείγματος λάμβανε αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή (μέση ημερήσια δόση σε ισοδύναμα χλωροπρομαζίνης= 165.36mg, τυπική απόκλιση= 222.73), το 92.85% λάμβανε αντικαταθλιπτικά και το 39.28% βενζοδιαζεπίνες περιστασιακά επί ανησυχίας. Σε αυτούς τους ασθενείς ζητήθηκε να μην λάβουν τις βενζοδιαζεπίνες 24 ώρες πριν από την συμμετοχή τους.

Οι πειραματικές διαδικασίες και οι μετρήσεις της παρούσας διατριβής διεξήχθησαν υπό την έγκριση της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της Α΄ Πανεπιστημιακής Ψυχιατρικής Κλινικής - Αιγινήτειο Νοσοκομείο. Στους συμμετέχοντες δόθηκε λεπτομερής γραπτή και προφορική περιγραφή όλων των διαδικασιών. Οι συμμετέχοντες συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη αφού υπέγραψαν το έντυπο συγκατάθεσης. Για κάθε συμμετέχοντα δημιουργήθηκε ένας αριθμητικός κωδικός ώστε να διασφαλιστεί η ανωνυμία και η προστασία των προσωπικών τους δεδομένων.

1.2 Πειραματική Διαδικασία

Η διαδικασία πραγματοποιήθηκε σε μια ήσυχη αίθουσα στο Εργαστήριο Αισθητικοκινητικού Ελέγχου στο ΕΠΙΨΥ. Μετά την άφιξη τους, οι συμμετέχοντες κάθονταν σε μια ρυθμιζόμενη καρέκλα πίσω από το τραπέζι που ήταν εγκατεστημένη η κάμερα ανίχνευσης και καταγραφής των οφθαλμικών κινήσεων και την οθόνη παρουσίασης των ερεθισμάτων μεγέθους 17 ιντσών από τη μία πλευρά και το ειδικό στήριγμα κεφαλής από την άλλη πλευρά σε απόσταση 74 εκατοστών μπροστά από την οθόνη. Σε εκείνη τη φάση οι συμμετέχοντες συμπλήρωναν την πρώτη οπτική αναλογική κλίμακα για το στρες

(VAS_baseline). Ύστερα τοποθετούνταν τα τρία ηλεκτρόδια στο στήθος για να ληφθούν τα δεδομένα ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ). Μετά τον ποιοτικό έλεγχο των σημάτων του ΗΚΓ, οι συμμετέχοντες καλούνταν να καθίσουν αναπαυτικά για την καταγραφή της βασικής καρδιακής δραστηριότητας (πριν την έναρξη της δοκιμασίας) διάρκειας 5 λεπτών.

Μετά από αυτό, δίνονταν οι οδηγίες των δοκιμασιών και οι συμμετέχοντες καλούνταν να τοποθετήσουν το κεφάλι τους στο ειδικό στήριγμα για το πηγούνι. Μετά τη βαθμονόμηση και τον έλεγχο της ποιότητας των δεδομένων κίνησης των ματιών, οι συμμετέχοντες καλούνταν να εκτελέσουν τις δοκιμασίες του Διεθνώς Τυποποιημένου Αντισακκαδικού Πρωτοκόλλου που περιλαμβάνει πέντε μπλοκ από συνολικά 240 δοκιμές. Μεταξύ των μπλοκ υπήρχε διάλειμμα 1 λεπτού και μετά από κάθε διάλειμμα ακολουθούσε βαθμονόμηση. Στη μέση των δοκιμασιών, μετά το δεύτερο μπλοκ οι συμμετέχοντες συμπλήρωναν την δεύτερη οπτική αναλογική κλίμακα για το στρες (VAS_task). Μετά την ολοκλήρωση των πέντε μπλοκ, οι συμμετέχοντες καλούνταν να καθίσουν άνετα και να χαλαρώσουν ώστε να γίνει η τελική καταγραφή στη φάση ανάκαμψης (μετά τη λήξη των δοκιμασιών) διάρκειας 5 λεπτών. Μετά από αυτό οι

συμμετέχοντες συμπλήρωναν την τρίτη και τελευταία οπτική αναλογική κλίμακα για το στρες (VAS_recovery) και ύστερα αφαιρούνταν τα ηλεκτρόδια ΗΚΓ.

Η παρουσίαση των ερεθισμάτων πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού E-Prime 3.0 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA). Με τη χρήση της κάμερας ISCAN ETL-200 πραγματοποιήθηκε μονοφθάλμιος μέτρηση των κινήσεων του δεξιού οφθαλμού με ταχύτητα δειγματοληψίας στα 240 Hz. Τα δεδομένα του ΗΚΓ και της κάμερας αποθηκεύτηκαν στον σκληρό δίσκο υπολογιστή για επεξεργασία δεδομένων εκτός σύνδεσης.

Το διεθνώς τυποποιημένο αντισακκαδικό πρωτόκολλο περιλαμβάνει 2 μπλοκ με δοκιμές προσακκαδικών οφθαλμικών κινήσεων και 3 μπλοκ αντισακκαδικών κινήσεων. Το πρωτόκολλο ξεκινάει με 15 δοκιμές πρακτικής προσακκαδικών κινήσεων, συνεχίζει με το πρώτο μπλοκ 60 δοκιμών προσακκαδικών κινήσεων, μετά ακολουθούν 15 δοκιμές πρακτικής αντισακκαδικών κινήσεων και ύστερα τα 3 μπλοκ των 40 δοκιμών αντισακκαδικών κινήσεων. Το πρωτόκολλο τελειώνει με το δεύτερο μπλοκ 60 προσακκαδικών δοκιμών.

Κάθε δοκιμή ξεκινάει με έναν στόχο στο κέντρο της οθόνης που παραμένει για ένα δευτερόλεπτο. Ο στόχος σβήνει και μετατοπίζεται προς τα

αριστερά ή προς τα δεξιά σε οπτική γωνία 10 μοιρών, και παραμένει στη καινούργια θέση για άλλο ένα δευτερόλεπτο. Ο στόχος στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν μαύρου χρώματος (0,5 μοίρες οπτικής γωνίας) σε λευκό φόντο. Οι συμμετέχοντες έλαβαν οδηγία να προσηλώσουν αρχικά το βλέμμα στον κεντρικό στόχο. Στα μπλοκ των προσακκαδικών κινήσεων η οδηγία ήταν η εκτέλεση οφθαλμικής κίνησης προς την περιφερική θέση του στόχου, ενώ στα μπλοκ των αντισακκαδικών κινήσεων η οδηγία ήταν η εκτέλεση οφθαλμικής κίνησης στην κατοπτρική θέση του περιφερειακού στόχου (δηλ. στην αντίθετη πλευρά). Στους συμμετέχοντες ζητήθηκε να ανταποκριθούν όσο το δυνατόν πιο γρήγορα και με ακρίβεια. Η συνολική διάρκεια της δοκιμασίας με τα 5 μπλοκ, τα ενδιάμεσα διαλείμματα και τις βαθμονομήσεις κυμαινόταν μεταξύ 25 και 40 λεπτών.

1.3 Καταγραφή και Επεξεργασία Δεδομένων

1.3.1 Καταγραφή και Επεξεργασία Οφθαλμοκινητικών Δεδομένων

Τα οφθαλμοκινητικά δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση διαδραστικού λογισμικού σε περιβάλλον MATLAB, το ILAB (Gitelman, 2002). Η προεπεξεργασία των δεδομένων έγινε με μη αυτόματο τρόπο. Με βάση τη θέση και την ταχύτητα της μετατόπισης του οφθαλμού στον άξονα χ ανιχνεύτηκε χειροκίνητα για κάθε σακκαδική κίνηση στις προσακκαδικές δοκιμές ο χρόνος έναρξης της κίνησης προς τον περιφερικό στόχο και ύστερα υπολογίστηκε ο χρόνος αντίδρασης (Χ.Α.) σε χιλιοστά του δευτερολέπτου (millisecond, ms). Ο Χ.Α. των σωστών αντισακκαδικών υπολογίστηκε με τον ίδιο τρόπο.

Για τις λαθεμένες κινήσεις (οι κινήσεις δηλαδή που είχαν κατεύθυνση προς τον περιφερικό στόχο) των αντισακκαδικών δοκιμών, υπολογίστηκε ο Χ.Α. της λαθεμένης προσακκαδικής κίνησης και ο Χ.Α. της πρώτης διορθωτικής σακκαδικής κίνησης μετά το λάθος (της κίνησης δηλαδή προς την αντίθετη κατεύθυνση του περιφερικού στόχου). Το 99% των προσακκαδικών λαθεμένων κινήσεων ακολουθήθηκε από διορθωτική κίνηση. Προκειμένου να αποκλειστούν οι προβλεπτικές σακκαδικές, διατηρήθηκαν μόνο οι κινήσεις με Χ.Α. μεγαλύτερο των 80 χιλιοστών του δευτερολέπτου.

Για κάθε συμμετέχοντα υπολογίστηκαν οι εξής παράμετροι:

1. Ο μέσος όρος του Χ.Α. στις προσακκαδικές δοκιμές για κάθε μπλοκ ξεχωριστά και για τα δύο μπλοκ μαζί (Pro-RTM)
2. Η τυπική απόκλιση του Χ.Α στις προσακκαδικές δοκιμές για κάθε μπλοκ ξεχωριστά και για τα δύο μπλοκ μαζί (Pro- RTSD)
3. Το ποσοστό των λαθεμένων προσακκαδικών κινήσεων στις αντισακκαδικές δοκιμές για κάθε μπλοκ ξεχωριστά και για τα τρία μπλοκ μαζί (Anti-ER)
4. Ο μέσος όρος του Χ.Α. των σωστών αντισακκαδικών κινήσεων στις αντισακκαδικές δοκιμές για κάθε μπλοκ ξεχωριστά και για τα τρία μπλοκ μαζί (Anti-RTM)
5. Η τυπική απόκλιση του Χ.Α. των σωστών αντισακκαδικών κινήσεων στις αντισακκαδικές δοκιμές για κάθε μπλοκ ξεχωριστά και για τα τρία μπλοκ μαζί (Anti- RTSD)
6. Ο μέσος όρος του Χ.Α. των λαθεμένων προσακκαδικών κινήσεων στις αντισακκαδικές δοκιμές για κάθε μπλοκ ξεχωριστά και για τα τρία μπλοκ μαζί (Anti_er-RTM)

7. Η τυπική απόκλιση του Χ.Α. των λαθεμένων προσακκαδικών κινήσεων στις αντισακκαδικές δοκιμές για κάθε μπλοκ ξεχωριστά και για τα τρία μπλοκ μαζί (Anti_er-RTSD)

8. Ο μέσος όρος του Χ.Α. των διορθωτικών σακκαδικών κινήσεων στις αντισακκαδικές δοκιμές για κάθε μπλοκ ξεχωριστά και για τα τρία μπλοκ μαζί (Anti_cor-RTM)

9. Η τυπική απόκλιση του Χ.Α. των διορθωτικών σακκαδικών κινήσεων στις αντισακκαδικές δοκιμές για κάθε μπλοκ ξεχωριστά και για τα τρία μπλοκ μαζί (Anti_cor-RTSD)

1.3.2 Καταγραφή και Επεξεργασία Ηλεκτροκαρδιογραφήματος

Η καταγραφή των σημάτων του ΗΚΓ ήταν συνεχής καθ' όλη τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας συμπεριλαμβανομένης και της πεντάλεπτης περιόδου πριν την έναρξη της δοκιμασίας (βασική καταγραφή) και της πεντάλεπτης περιόδου μετά την ολοκλήρωση της δοκιμασίας (τελική καταγραφή). Το σύστημα καταγραφής του ΗΚΓ ήταν το ISO-1064CE και CONTROL-1164 Braintronics System, the Netherlands. Η ταχύτητα δειγματοληψίας ήταν στα 1024Hz (Malik, 1996).

Τα τρία καρδιολογικά ηλεκτρόδια (F55 SKINACT) που τοποθετήθηκαν στους ασθενείς ήταν μιας χρήσης και έφεραν επένδυση AG-ACL και σφουγγαράκι επαφής εμποτισμένο με συμπαγή υποαλλεργική γέλη. Τα ηλεκτρόδια τοποθετήθηκαν σε μια τυπική διάταξη: το θετικό ηλεκτρόδιο κάτω από τη δεξιά κλείδα, το ηλεκτρόδιο γείωσης κάτω από την αριστερή κλείδα και το αρνητικό ηλεκτρόδιο στην αριστερή κάτω κοιλιακή χώρα. Τα σήματα ΗΚΓ καταγράφηκαν χρησιμοποιώντας σταθερά χρόνου 0,1 δευτερολέπτων και φίλτρο διέλευσης χαμηλών συχνοτήτων στα 100Hz. Εφαρμόστηκε επίσης ένα αναλογικό φίλτρο αφαίρεσης της συχνότητας της τροφοδοσίας (notch filter) στα 50 Hz. Η αντίσταση των ηλεκτροδίων κατά την καταγραφή ήταν κάτω από 5 kΩ.

Τα δεδομένα του ΗΚΓ ελέγχθηκαν και αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό Kubios HRV (έκδοση 3.3.1, Ομάδα Ανάλυσης Βιοσημάτων και Ιατρικής Απεικόνισης, Τμήμα Εφαρμοσμένης Φυσικής, Πανεπιστήμιο της Ανατολικής Φινλανδίας, Kurio, Φινλανδία, Tarvainen, Niskanen, Lipponen, Ranta-Aho, & Karjalainen, 2014), το οποίο λειτουργεί σε περιβάλλον MATLAB. Η προεπεξεργασία του σήματος του ΗΚΓ περιελάμβανε τα εξής στάδια: πρώτα τον καθαρισμό του θορυβώδους σήματος, έπειτα την ανίχνευση της κορυφής R

στο QRS σύμπλεγμα (με την χρήση του αλγορίθμου Pan-Thomkins), ύστερα τον υπολογισμό της απόστασης μεταξύ διαδοχικών R (μεσοδιάστημα RR) και τέλος την μετατροπή του ακατέργαστου σήματος της καταγραφής σε μία νέα χρονοσειρά της οποίας το κάθε σημείο είναι η απόσταση μεταξύ δυο διαδοχικών R.

Το θορυβώδες σήμα και οι επιπλέον παλμοί ανιχνεύτηκαν με ειδικό αλγόριθμο του λογισμικού Kubios που χρησιμοποιεί χρονικά μεταβαλλόμενο κατώφλι. Η διόρθωση των έκτοπων/χαμένων παλμών και του θορύβου λόγω κίνησης πραγματοποιήθηκε με εφαρμογή παρεμβολής τιμών RR. Το επίπεδο των διορθωμένων παλμών δεν ξεπέρασε το 5% ώστε να αποτραπεί σημαντική παραμόρφωση των δεδομένων.

Μετά τον καθαρισμό του σήματος, ανιχνεύθηκαν οι κορυφές R και σχηματίστηκε η νέα χρονοσειρά με τα μεσοδιαστήματα RR για κάθε χρονική περίοδο της πειραματικής διαδικασίας. Οι χρονοσειρές που προέκυψαν αναλύθηκαν στο πεδίο των Συχνοτήτων με μετασχηματισμό ταχείας Fourier (fast-Fourier). Το φάσμα πυκνότητας ισχύος υπολογίστηκε με τη χρήση περιοδόγραμματος Lomb-Scargle, που έχει σχεδιαστεί για την ανάλυση μη στατικού σήματος (Van Dongen, Olofsen, Van Harteveldt, & Kruyt, 1999). Ως

μέτρο της ΜΚΡ υπολογίστηκαν οι λογαριθμικά μετασχηματισμένες τιμές απόλυτης ισχύος της υψηλής συχνότητας (0,15 Hz έως 0,4 Hz, δηλαδή σε διάστημα από 2,5 έως 7 δευτερόλεπτα).

Η υψηλή συχνότητα της ΜΚΡ υπολογίστηκε για κάθε συμμετέχοντα για τις εξής περιόδους του ΗΚΓ: i. τη βασική καταγραφή (base_HF-HRV), ii. τα 2 προσακκαδικά μπλοκ, iii. τα 3 αντισακκαδικά μπλοκ και iv. την τελική καταγραφή (rec_HF-HRV). Επιπλέον, με τη χρήση ειδικής λειτουργίας του λογισμικού Kubios 3.3.1 για τη συγχώνευση δεδομένων χρονοσειρών (Tarvainen, Niskanen, Lipponen, Ranta-Aho, & Karjalainen, 2014) υπολογίστηκε η υψηλή συχνότητα της ΜΚΡ συνολικά για τα δύο προσακκαδικά μπλοκ (pro_HF-HRV). Αντίστοιχα υπολογίστηκε και η υψηλή συχνότητα της ΜΚΡ για τα τρία αντισακκαδικά μπλοκ συγχωνεύοντας τις τιμές των τριών περιόδων ΗΚΓ των τριών μπλοκ (anti_HF-HRV).

1.4 Στατιστική Ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση έγινε σε δυο μέρη. Στο πρώτο μέρος η ανάλυση επικεντρώθηκε ανάμεσα στην ομάδα των υγιών μαρτύρων και σε αυτήν των ασθενών με σχιζοφρένεια. Χρησιμοποιήθηκαν οι οφθαλμοκινητικές παράμετροι

με την υψηλή συχνότητα της ΜΚΡ. Στο δεύτερο μέρος περιλήφθηκε η ομάδα των ασθενών με ΙΔΨ και οι μετρήσεις από την οπτική αναλογική κλίμακα για το στρες που χορηγήθηκαν στην αρχή, τη μέση και το τέλος της πειραματικής διαδικασίας.

Το πρώτο μέρος της ανάλυσης πραγματοποιήθηκε σε τέσσερα στάδια:

α) την διερευνητική ανάλυση, β) την ανάλυση συσχετίσεων, γ) την ανάλυση διαμεσολάβησης, και δ) την ανάλυση επίδρασης της αντιψυχωσικής αγωγής.

Το δεύτερο μέρος της ανάλυσης πραγματοποιήθηκε σε τρία στάδια:

α) την σύγκριση των τριών ομάδων στις τρεις διαφορετικές ομάδες παραμέτρων (οφθαλμοκινητικές, παρασυμπαθητικής λειτουργίας και υποκειμενικού στρες) β) την ανάλυση συσχετίσεων και γ) την ανάλυση επίδρασης της αντιψυχωσικής αγωγής.

1.4.A Σύγκριση Ασθενών με Σχιζοφρένεια και Υγιών Μαρτύρων

Στο πρώτο στάδιο του πρώτου μέρους της στατιστικής ανάλυσης πραγματοποιήθηκε μια διερευνητική σύγκριση των ασθενών με σχιζοφρένεια και των υγιών μαρτύρων χρησιμοποιώντας τις οφθαλμοκινητικές παραμέτρους για τις συγχωνευμένες τιμές των προσακκαδικών και αντισακκαδικών μπλοκ και τις

συγχωνευμένες τιμές της υψηλής συχνότητας της ΜΚΡ κατά τη διάρκεια των αντίστοιχων μπλοκ. Η σύγκριση των πληθυσμών έγινε με τη χρήση δοκιμασίας t (t-test) και ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA), όπου η ομάδα ήταν ο σταθερός παράγοντας και τα έτη εκπαίδευσης η συμμεταβλητή. Η διόρθωση κατά ποσοστό ψευδούς ανακάλυψης (False Discovery Rate, FDR) για πολλαπλές συγκρίσεις (N = 9 δοκιμές για οφθαλμοκινητικά μέτρα και N = 4 δοκιμές για μετρήσεις της υψηλής συχνότητας ΜΚΡ) εφαρμόστηκε με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στο διορθωμένο $p < 0,05$.

Στο δεύτερο στάδιο του πρώτου μέρους της στατιστικής ανάλυσης πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχέτισης. Για τη συσχέτιση μεταξύ των οφθαλμοκινητικών μεταβλητών και των μεταβλητών της υψηλής συχνότητας της ΜΚΡ, η ανάλυση συσχέτισης Pearson πραγματοποιήθηκε χωριστά στην ομάδα ελέγχου και στην ομάδα των ασθενών με σχιζοφρένεια. Για την ανίχνευση σημαντικών συσχετίσεων χρησιμοποιήθηκε διόρθωση FDR για πολλαπλές συγκρίσεις (N = 7 δοκιμές) σε $p < 0.05$. Οι παράγοντες του Bayes, BF_{10} και BF_{01} υπολογίστηκαν επίσης για κάθε συσχέτιση. Το BF_{10} είναι ένα μέτρο για την απόδειξη υπέρ της εναλλακτικής υπόθεσης, η οποία εκφράζει ότι οι 2 μεταβλητές συσχετίζονται έναντι της μηδενικής, η οποία εκφράζει ότι οι 2

μεταβλητές δεν συσχετίζονται. Αντιστρόφως, το BF_{01} είναι ένα μέτρο της απόδειξης υπέρ της μηδενικής υπόθεσης έναντι της εναλλακτικής. Οι περιοχές απόφασης για την ερμηνεία του παράγοντα Bayes ορίστηκαν ως εξής: για το εύρος των τιμών από 0 έως 3 παρέχονται μη αξιόπιστα στοιχεία για την εξαγωγή συμπερασμάτων υπέρ της υπόθεσης, για το εύρος των τιμών από 3 έως 10 παρέχονται μέτρια στοιχεία για την εξαγωγή συμπερασμάτων υπέρ της υπόθεσης και για τις τιμές πάνω από το 10 παρέχονται αξιόπιστα στοιχεία για την εξαγωγή συμπερασμάτων υπέρ της υπόθεσης. Για τους υπολογισμούς των παραγόντων του Bayes χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό JASP 0.1.1.1.

Στο τρίτο στάδιο του πρώτου μέρους της στατιστικής ανάλυσης πραγματοποιήθηκε ανάλυση διαμεσολάβησης. Η συγκεκριμένη ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για να επιβεβαιωθεί η ειδική σχέση του ελλείμματος στην αναστολή δράσης όπως μετρήθηκε με το αυξημένο ποσοστό λαθών στις αντισακκαδικές δοκιμασίες (anti-ER) και του παρασυμπαθητικού ελλείμματος όπως μετρήθηκε με τη μειωμένη υψηλή συχνότητα της MKP σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Anti_HF-HRV). Η ανάλυση της διαμεσολάβησης πραγματοποιήθηκε σε λογισμικό SPSS (V26, IBM SPSS Statistics 2019) με την ενότητα PROCESS (v3.5.3) (Hayes, 2017). Το ποσοστό λαθών ήταν η εξαρτημένη

μεταβλητή (Y), η ομάδα (0: υγιείς μάρτυρες, 1: ασθενείς με σχιζοφρένεια) ήταν η ανεξάρτητη μεταβλητή πρόβλεψης (X) και η υψηλή συχνότητα της ΜΚΡ ήταν η μεταβλητή μεσολαβητή (M).

Στο τέταρτο στάδιο του πρώτου μέρους της στατιστικής ανάλυσης διερευνήθηκε η επίδραση της αντιψυχωσικής αγωγής. Αρχικά πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχετίσεων Pearson μεταξύ των οφθαλμοκινητικών μεταβλητών, των μεταβλητών υψηλής συχνότητας της ΜΚΡ και της ημερήσιας δόσης αντιψυχωσικού φαρμάκου (ισοδύναμα χλωροπρομαζίνης). Έπειτα πραγματοποιήθηκε γραμμική παλινδρόμηση χρησιμοποιώντας την υψηλής συχνότητας ΜΚΡ κατά τη διάρκεια των αντισακαδικών δοκιμασιών και την ημερήσια δόση αντιψυχωσικού φαρμάκου για την πρόβλεψη του ποσοστού λαθών στις αντισακαδικές δοκιμασίες (Anti-ER).

1.4.B Σύγκριση Ασθενών με Σχιζοφρένεια, Ασθενών με ΙΔΨ και Υγιών Μαρτύρων

Στο πρώτο στάδιο του δεύτερου μέρους της στατιστικής ανάλυσης πραγματοποιήθηκε διερευνητική σύγκριση των τριών ομάδων συμμετεχόντων στις τρεις διαφορετικές ομάδες παραμέτρων (οφθαλμοκινητικές,

παρασυμπαθητικής λειτουργίας και υποκειμενικού στρες). Η σύγκριση των πληθυσμών έγινε με τη χρήση ανάλυσης διακύμανσης (ANOVA) ανάλυσης συνδιακύμανσης (ANCOVA), όπου η ομάδα ήταν ο σταθερός παράγοντας και τα έτη εκπαίδευσης η συμμεταβλητή. Η διόρθωση κατά ποσοστό ψευδούς ανακάλυψης (False Discovery Rate, FDR) για πολλαπλές συγκρίσεις ($N = 9$ δοκιμές για οφθαλμοκινητικά μέτρα, $N = 4$ δοκιμές για μετρήσεις της υψηλής συχνότητας της MKP και $N=3$ δοκιμές για μετρήσεις υποκειμενικού στρες) εφαρμόστηκε με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στο διορθωμένο $p < 0.05$.

Στο δεύτερο στάδιο του δεύτερου μέρους της στατιστικής ανάλυσης πραγματοποιήθηκαν δύο αναλύσεις συσχέτισης. Πρώτα πραγματοποιήθηκε διερευνητική ανάλυση συσχέτισης μεταξύ των μεταβλητών της υψηλής συχνότητας της MKP και των μετρήσεων της οπτικής αναλογικής κλίμακας του στρες. Η ανάλυση συσχέτισης Pearson πραγματοποιήθηκε χωριστά στην ομάδα ελέγχου, στην ομάδα των ασθενών με σχιζοφρένεια και στην ομάδα ασθενών με ΙΔΨ. Διόρθωση FDR για πολλαπλές συγκρίσεις εφαρμόστηκε σε στις συγκρίσεις για κάθε ομάδα ($N = 12$ συγκρίσεις).

Έπειτα πραγματοποιήθηκε ανάλυση συσχέτισης μεταξύ των οφθαλμοκινητικών παραμέτρων, των παραμέτρων της υψηλής συχνότητας της ΜΚΡ και των μετρήσεων της οπτικής αναλογικής κλίμακας που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην σύγκριση των τριών ομάδων συμμετεχόντων μεταβλητών που είχε προηγηθεί στο πρώτο στάδιο της στατιστικής ανάλυσης. Η ανάλυση συσχέτισης Pearson πραγματοποιήθηκε χωριστά στην ομάδα ελέγχου, στην ομάδα των ασθενών με σχιζοφρένεια και στην ομάδα ασθενών με ΙΔΨ. Οι παράγοντες του Bayes, BF_{10} και BF_{01} υπολογίστηκαν επίσης για κάθε συσχέτιση. Δεν χρησιμοποιήθηκε διόρθωση FDR για τις συγκρίσεις αυτές γιατί η ανάλυση είχε συγκεκριμένες υποθέσεις και δεν ήταν διερευνητική.

Στο τρίτο και τελευταίο στάδιο του δεύτερου μέρους της στατιστικής ανάλυσης διερευνήθηκε η επίδραση της αντιψυχωσικής αγωγής στην ομάδα ασθενών με ΙΔΨ. Το δείγμα ταξινομήθηκε σε όσους ασθενείς με ΙΔΨ λάμβαναν αντιψυχωσική αγωγή και σε εκείνους που δεν λάμβαναν. Ύστερα πραγματοποιήθηκε δοκιμασία t μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών σε όλες τις μεταβλητές της μελέτης. Η διόρθωση κατά ποσοστό ψευδούς ανακάλυψης (False Discovery Rate, FDR) για πολλαπλές συγκρίσεις ($N = 9$ συγκρίσεις για

οφθαλμοκινητικά μέτρα, N = 4 συγκρίσεις για μετρήσεις της υψηλής συχνότητας της ΜΚΡ και N = 3 συγκρίσεις για μετρήσεις υποκειμενικού στρες) εφαρμόστηκε με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας στο διορθωμένον < 0.05 .

Κεφάλαιο 2 - Αποτελέσματα

Α΄ ΜΕΡΟΣ

2.A.1 Διερευνητική Ανάλυση

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για τη σύγκριση μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια και υγιών μαρτύρων στις οφθαλμοκινητικές παραμέτρους των προσακκαδικών και αντισακκαδικών δοκιμασιών. Από την ανάλυση προέκυψαν σημαντικές αποκλίσεις σε όλες τις μετρήσεις για τους ασθενείς με σχιζοφρένεια εκτός από τον μέσο όρο του χρόνου αντίδρασης (Χ.Α.) για τις προσακκαδικές και τον μέσο όρο του Χ.Α. των λαθεμένων προσακκαδικών κινήσεων στις αντισακκαδικές δοκιμές.

Σύμφωνα με τα ευρήματα του Πίνακα 1 επιβεβαιώνεται επίσης η σημαντική μείωση της υψηλής συχνότητας της ΜΚΡ στους ασθενείς με σχιζοφρένεια σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες σε όλες τις χρονικές περιόδους της πειραματικής διαδικασίας. Παρατηρήθηκε υψηλός βαθμός συσχέτισης στις

μετρήσεις της υψηλής συχνότητας MKP μεταξύ διαφορετικών περιόδων (όλοι οι συντελεστές συσχέτισης Pearson $r > 0.9$). Για αυτόν τον λόγο και για να μειώσουμε τον αριθμό των αναλύσεων, πραγματοποιήσαμε τις υπόλοιπες αναλύσεις με τις συγχωνευμένες τιμές της υψηλής συχνότητας της MKP κατά τη διάρκεια των δυο προσακκαδικών μπλοκ (pro_HF-HRV) και των τριών αντισακκαδικών μπλοκ (anti_HF-HRV) που αντιστοιχούσαν χρονικά στις μετρήσεις της οφθαλμοκινητικής απόδοσης. Τέλος σε ορισμένες αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε και η υψηλής συχνότητας MKP όπως μετρήθηκε κατά τη διάρκεια της βασικής καταγραφής (base_HF-HRV), στα πρώτα 5 λεπτά δηλαδή πριν την έναρξη των οφθαλμοκινητικών δοκιμασιών.

Πίνακας 1. Διαφορές στις οφθαλμοκινητικές παραμέτρους και την υψηλής συχνότητας ΜΚΡ μεταξύ υγιών μαρτύρων και ασθενών με σχιζοφρένεια.

	Υγιείς Μάρτυρες ΜΤ (Τ.Σ)	Ασθενείς με Σχιζοφρένεια ΜΤ (Τ.Σ)	Τιμή t (B.A) (p)	Τιμή F (B.A) (p)
Προσακκαδική Δοκιμασία				
Pro-RTM	187 (4)	200 (6)	1.78 (58) (.079)	1.93 (57) (.169)
Pro-RTSD	39 (4)	55 (4)	2.9 (58) (.005*)	4.90 (57) (.031*)
Αντισακκαδική Δοκιμασία				
Anti-ER	19.6 (3.3)	34.4 (4)	3.0 (58) (.004*)	8.17 (57) (.006*)
Anti-RTM	278 (5)	325 (12)	3.6 (58) (.0006*)	9.48 (57) (.003*)
Anti-RTSD	46 (2)	80 (6)	5.4 (58) (.000001*)	19.51 (58) (.00004*)
Anti_er-RTM	197 (5)	210 (7)	1.61 (57) (.112)	3.84 (56) (.055)
Anti_er-RTSD	42 (3)	60 (5)	3.52 (57) (.0008*)	6.32 (56) (.015*)
Anti_cor-RTM	96 (6)	154 (10)	4.93 (57) (.000007*)	18.09 (56) (.00008*)
Anti_cor-RTSD	54 (5)	78 (5)	3.24 (57) (.002*)	5.67 (56) (.02*)
Υψηλής Συχνότητας ΜΚΡ				
Base_HF-HRV	6.02 (0.15)	4.73 (0.37)	3.24 (58) (.002*)	7.2 (57) (.009*)
Pro_HF-HRV	6.23 (0.18)	4.69 (0.36)	3.8 (58) (.0003*)	11.55 (57) (.001*)
Anti_HF-HRV	6.25 (0.17)	4.72 (0.35)	3.85 (58) (.0003*)	12.66 (57) (.0007*)
Rec_HF-HRV	6.14 (0.17)	4.87 (0.33)	3.39 (58) (.001*)	9.32 (57) (.003*)

Σημείωση: Μέσες τιμές και τυπικά σφάλματα (ΤΣ) των οφθαλμοκινητικών παραμέτρων και των μεταβλητές επίσης υψηλής συχνότητας της ΜΚΡ στην ομάδα ελέγχου και την ομάδα ασθενών με σχιζοφρένεια. Οι δοκιμασίες t (t-test) των συγκρίσεων των μέσων μεταξύ των δύο ομάδων βρίσκονται στη στήλη 4 και τα τεστ F των διαφορών της ομάδας στην ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA) χρησιμοποιώντας την εκπαίδευση ως συμμεταβλητή παρέχονται στη στήλη 5.

* $p < .05$ μετά τη διόρθωση FDR

Επεξήγηση οφθαλμοκινητικών μεταβλητών βλ. σελ. 69-70

Επεξήγηση μεταβλητών υψηλής συχνότητας ΜΚΡ βλ. σελ. 73

2.A.2 Ανάλυση Συσχέτισης

Στον Πίνακα 2 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης συσχέτισης των οφθαλμοκινητικών παραμέτρων που είχαν σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών και των μαρτύρων και των μετρήσεων υψηλής συχνότητας ΜΚΡ. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι μόνο η συσχέτιση μεταξύ του ποσοστού σφαλμάτων στις αντισακκαδικές δοκιμές (anti-ER) και της υψηλής συχνότητας ΜΚΡ κατά τη διάρκεια των αντισακκαδικών δοκιμών (anti_HF-HRV) στην ομάδα ασθενών ήταν σημαντική. Συγκεκριμένα η συσχέτιση αυτή είχε μεγάλο μέγεθος επίδρασης ($r > 0.5$) και ο παράγοντας του Bayes παρείχε ισχυρές ενδείξεις υπέρ επίσης υπόθεσης ότι αυτές οι μεταβλητές συσχετίστηκαν (εικόνα 1).

Επίσης, οι συσχετίσεις δεν ήταν στατιστικά σημαντικές, είχαν μικρά μεγέθη επίδρασης ($r < 0.3$) και η μεγαλύτερη ήταν η συσχέτιση του anti-ER με το anti_HF-HRV στην ομάδα ελέγχου (εικόνα 1). Ο παράγοντας του Bayes για αυτές τις συσχετίσεις παρείχε είτε πιθανώς αναξιόπιστα είτε μέτρια στοιχεία υπέρ της υπόθεσης ότι αυτές οι μεταβλητές δεν συσχετίστηκαν (βλ. επίσης Συμπληρωματικά Σχήματα 1-6). Η αντικατάσταση του anti_HF-HRV με το base_HF-HRV στη συσχέτιση με το anti-ER στην ομάδα ασθενών είχε ως

αποτέλεσμα μικρότερη αλλά σημαντική συσχέτιση (Pearson $r = -0.479$, $p = 0.007$).

Πίνακας 2. Συσχετίσεις των παραμέτρων οφθαλμοκινητικότητας και υψηλής συχνότητας MKP στα προσακκαδικά και αντισακκαδικά μπλοκ.

	Pearson r (p)		BF ₁₀ / BF ₀₁	
	Pro_HF-HRV	Anti_HF-HRV	Pro_HF-HRV	Anti_HF-HRV
Υγιείς Μάρτυρες				
Pro-RTSD	-0.110 (.564)	—	0.266/ 3.760	—
Anti-ER	—	-0.258 (.169)	—	0.561/ 1.783
Anti-RTM	—	0.089 (.638)	—	0.252/ 3.996
Anti-RTSD	—	-0.051 (.788)	—	0.235/ 4.257
Anti_er-RTSD	—	-0.177 (.357)	—	0.346/ 2.893
Anti_cor-RTM	—	0.024 (.900)	—	0.232/ 4.302
Anti_cor-RTSD	—	0.006 (.975)	—	0.231/ 4.332
Ασθενείς με Σχιζοφρένεια				
Pro-RTSD	-0.191 (0.312)	—	0.370/2.705	—
Anti-ER	—	-0.517 (.003*)	—	13.421/ 0.075
Anti-RTM	—	-0.068 (.720)	—	0.241/ 4.144
Anti-RTSD	—	-0.141 (.457)	—	0.295/ 3.384
Anti_er-RTSD	—	-0.011 (.954)	—	0.227/ 4.400
Anti_cor-RTM	—	-0.190 (.315)	—	0.367/ 2.722
Anti_cor-RTSD	—	-0.152 (.423)	—	0.308/ 3.242

Σημείωση: Τιμές συντελεστή συσχέτισης Pearson r και τιμές P για τις συσχετίσεις μεταβλητών οφθαλμοκινητικής λειτουργίας και μεταβλητών HF-HRV στην ομάδα ελέγχου και ασθενών.

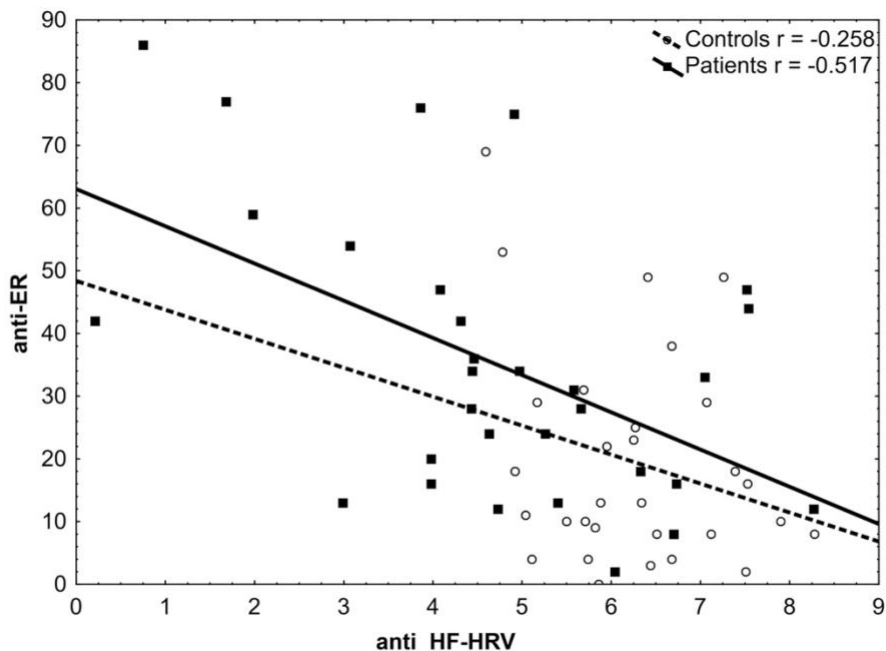
BF₁₀, Παράγοντας του Bayes που παρέχει στοιχεία υπέρ της εναλλακτικής υπόθεσης και κατά του μηδενικού. BF₀₁, Παράγοντας του Bayes που παρέχει στοιχεία υπέρ της μηδενικής υπόθεσης και κατά της εναλλακτικής.

* $p < .05$ μετά την διόρθωση FDR.

Επεξήγηση οφθαλμοκινητικών μεταβλητών βλ. σελ. 69-70

Επεξήγηση μεταβλητών της υψηλής συχνότητας της MKP βλ. σελ. 73

Εικόνα 1. Διάγραμμα διασποράς που δείχνει τη σχέση μεταξύ του ποσοστού σφαλμάτων και της υψηλής συχνότητας ΜΚΡ στην αντισακκαδική δοκιμασία.



Σημείωση: Ομάδα ελέγχου: ανοιχτοί κύκλοι και διακεκομμένη γραμμή για γραμμική εφαρμογή.

Ομάδα ασθενών: συμπαγή τετράγωνα και συμπαγής γραμμή για γραμμική εφαρμογή.

anti-ER: ποσοστό σφάλματος στις αντισακκαδικές δοκιμασίες,

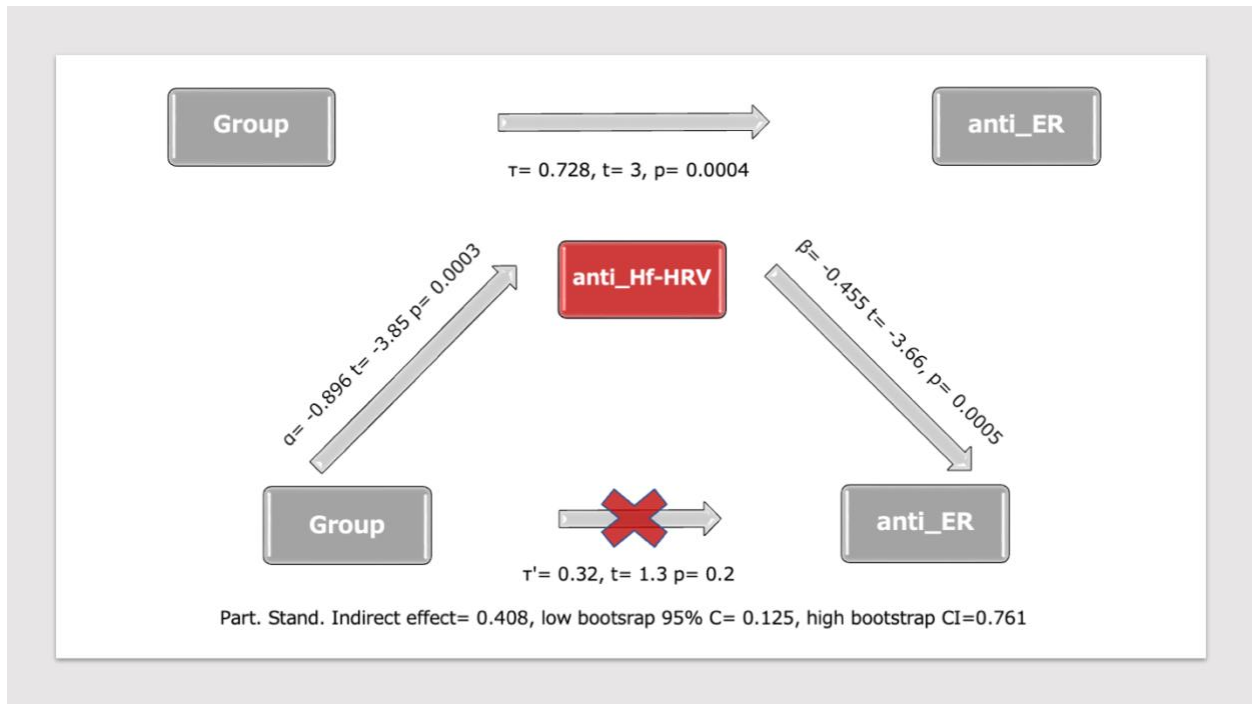
anti-HF-HRV: υψηλής συχνότητας ΜΚΡ κατά τις αντισακκαδικές δοκιμασίες.

2.A.3 Ανάλυση Διαμεσολάβησης

Η ανάλυση διαμεσολάβησης επιβεβαίωσε ότι η διαφορά μεταξύ ασθενών και μαρτύρων στο ποσοστό σφαλμάτων στην αντισακκαδική δοκιμασία (Anti_ER) διαμεσολαβείται πλήρως από τη μείωση της παρασυμπαθητικής ενεργοποίησης δηλαδή τη μείωση στην υψηλή συχνότητα της ΜΚΡ κατά την αντισακκαδική δοκιμασία (Anti_HF-HRV) (εικόνα 2). Η αντικατάσταση του

Anti_HF-HRV με το base_HF-HRV (υψηλή συχνότητα της ΜΚΡ στα πρώτα 5 λεπτά πριν την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας) παρήγαγε τα ίδια αποτελέσματα (τα δεδομένα δεν φαίνονται).

Εικόνα 2. Αποτελέσματα ανάλυσης διαμεσολάβησης.



Σημείωση: Το πάνω διάγραμμα απεικονίζει το συνολικό μοντέλο που δείχνει την επίδραση της ομάδας (μάρτυρες έναντι σχιζοφρένειας) (τ) στο ποσοστό σφαλμάτων στην αντισακκαδική δοκιμασία (anti_ER).

Το κάτω διάγραμμα απεικονίζει το μοντέλο διαμεσολάβησης με την άμεση επίδραση της ομάδας (group) στο anti-ER (τ') και την έμμεση επίδραση διαμεσολαβούμενη από την υψηλή συχνότητα της ΜΚΡ στην αντισακκαδική δοκιμασία (anti_HF-HRV) (α, β).

2.A.4 Επίδραση φαρμακευτικής αγωγής στην ομάδα ασθενών με

Σχιζοφρένεια

Ο Πίνακας 3 δείχνει τα αποτελέσματα της ανάλυσης συσχέτισης της οφθαλμοκινητικής λειτουργίας και των μεταβλητών HF-HRV με την ημερήσια δόση αντιψυχωσικού φαρμάκου. Καμία από τις συσχετίσεις δεν έφτασε σε σημαντικό βαθμό. Όλες οι συσχετίσεις ήταν μικρού μεγέθους επίδρασης ($r < 0.3$) εκτός από την τυπική απόκλιση του Χ.Α στις προσακκαδικές δοκιμές (Pro_RTSD) που έφτασε σε μεσαίο μέγεθος επίδρασης. Το παράγοντας του Bayes για αυτές τις συσχετίσεις παρείχε πιθανώς αναξιόπιστη ή μέτρια ένδειξη υπέρ της υπόθεσης ότι αυτές οι μεταβλητές δεν συσχετίστηκαν εκτός από το Pro_RTSD που παρείχε πιθανώς αναξιόπιστη απόδειξη υπέρ της υπόθεσης ότι αυτή η μεταβλητή συσχετίστηκε με τη δόση του φαρμάκου.

Η γραμμική παλινδρόμηση που έγινε με τη χρήση της ημερήσιας δόσης αντιψυχωσικών φαρμάκων και την υψηλή συχνότητα της ΜΚΡ κατά την αντισακκαδική δοκιμασία (Anti_HF-HRV) για την πρόβλεψη του ποσοστού σφαλμάτων στην αντισακκαδική δοκιμασία (Anti_ER) σε ασθενείς ήταν σημαντική ($F_2 = 5.37$, $p = 0.011$). Ο συντελεστής για HF-HRV ήταν εξαιρετικά

σημαντικός ($\beta = -0.491$, $t = -2.962$, $p = 0.006$) ενώ ο συντελεστής για την ημερήσια δόση αντιψυχωσικών φαρμάκων δεν ήταν ($\beta = 0.134$, $t = 0.809$, $p = .426$).

Πίνακας 3. Συσχετίσεις της οφθαλμοκινητικής λειτουργίας και των μεταβλητών υψηλής συχνότητας της MKP (HF-HRV) με την ημερήσια δόση αντιψυχωσικών φαρμάκων σε ασθενείς.

	Pearson r (p)	BF₁₀/BF₀₁
Pro-RTSD	0.344 (.062)	1.191/0.840
Anti-ER	0.228 (.226)	0.458/2.185
Anti-RTM	0.083 (.664)	0.248/4.026
Anti-RTSD	0.189 (.317)	0.366/2.734
Anti_er-RTSD	0.171 (.366)	0.336/2.980
Anti_cor-RTM	0.235 (.211)	0.480/2.085
Anti_cor-RTSD	0.050 (.792)	0.235/4.263
Base_HF-HRV	-0.202 (.284)	0.392/2.549
Pro_HF-HRV	-0.167 (.377)	0.329/3.036
Anti_HF-HRV	-0.191 (.312)	0.370/2.704
Rec_HF-HRV	-0.102 (.591)	0.260/3.840

Σημείωση: Τιμές r συντελεστή συσχέτισης Pearson και τιμές P σε παρένθεση για τις συσχετίσεις της οφθαλμοκινητικής λειτουργίας και των μεταβλητών HF-HRV με την ημερήσια δόση αντιψυχωσικού φαρμάκου στην ομάδα ασθενών.

Σημείωση: BF₁₀, παράγοντας του Bayes που παρέχει στοιχεία υπέρ της εναλλακτικής υπόθεσης και κατά της μηδενικής. BF₀₁, παράγοντας του Bayes που παρέχει στοιχεία υπέρ της μηδενικής υπόθεσης και κατά της εναλλακτικής. *Διόρθωση FDR P < .05

Επεξήγηση οφθαλμοκινητικών μεταβλητών βλ. σελ. 69-70

Επεξήγηση μεταβλητών της υψηλής συχνότητας της MKP βλ. σελ. 73

Β' ΜΕΡΟΣ

2.B.1 Σύγκριση τριών ομάδων

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης μεταξύ υγιών μαρτύρων, ασθενών με σχιζοφρένεια και ασθενών με ΙΔΨ στις οφθαλμοκινητικές παραμέτρους των προσακκαδικών και αντισακκαδικών δοκιμασιών, τις παραμέτρους της υψηλής συχνότητας ΜΚΡ και τις μετρήσεις της οπτικής αναλογικής κλίμακας του στρες.

Ως προς τις οφθαλμοκινητικές παραμέτρους βρέθηκε ότι οι ομάδες δεν διαφέρουν στον μέσο όρο του Χ.Α. στις προσακκαδικές δοκιμές για κάθε μπλοκ ξεχωριστά και για τα δύο μπλοκ μαζί (Pro-RTM) και στο μέσο όρο του Χ.Α. των λαθεμένων προσακκαδικών κινήσεων στις αντισακκαδικές δοκιμές για κάθε μπλοκ ξεχωριστά και για τα τρία μπλοκ μαζί (Anti-er-RTM).

Σχετικά με τις υπόλοιπες οφθαλμοκινητικές παραμέτρους, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ΙΔΨ παρουσίασαν μεν μεγαλύτερο ποσοστό λαθών στην αντισακκαδική δοκιμασία (Anti-ER) συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες αλλά όχι στον ίδιο βαθμό με τους ασθενείς με σχιζοφρένεια. Πιο αναλυτικά, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η επίδοση της ομάδας ασθενών με ΙΔΨ είναι χειρότερη από αυτή της ομάδας των υγιών μαρτύρων, αλλά αυτή η διαφορά

δεν είναι στατιστικά σημαντική όπως είναι αντίστοιχα η διαφορά από την σύγκριση των υγιών μαρτύρων με τους ασθενείς με σχιζοφρένεια. Σχηματικά τα αποτελέσματα δηλώνουν ότι η επίδοση των ασθενών με ΙΔΨ βρίσκεται στη μέση, με τους υγιείς μάρτυρες να έχουν το μικρότερο ποσοστό λαθών και τους ασθενείς με σχιζοφρένεια να έχουν το μεγαλύτερο. Παρόμοια εικόνα παρατηρείται και στις υπόλοιπες οφθαλμοκινητικές παραμέτρους, εκτός από την τυπική απόκλιση του Χ.Α. των διορθωτικών κινήσεων στην αντισακκαδική δοκιμασία (Anti-cor-RTSD), που είναι μεγαλύτερη και στις δυο κλινικές ομάδες συγκριτικά με την ομάδα των υγιών μαρτύρων.

Η ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA) με τη χρήση των ετών εκπαίδευσης ως συμμεταβλητή έδειξε ότι αυτές οι διαφορές στο ποσοστό λαθών στην αντισακκαδική δοκιμασία (Anti-ER) και στην τυπική απόκλιση του Χ.Α. των διορθωτικών κινήσεων στην αντισακκαδική δοκιμασία (Anti-cor-RTSD) έπαψαν να είναι στατιστικά σημαντικές μεταξύ των τριών ομάδων.

Επιπλέον, από τη σύγκριση των τριών ομάδων προέκυψε ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια και οι ασθενείς με ΙΔΨ είχαν μειωμένη υψηλή συχνότητα της ΜΚΡ σε όλες τις φάσεις της πειραματικής διαδικασίας συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες.

Τέλος, σύμφωνα με τα ευρήματα του Πίνακα 4 φαίνεται ότι τόσο οι ασθενείς με σχιζοφρένεια όσο και οι ασθενείς με ΙΔΨ ανέφεραν υψηλότερα επίπεδα υποκειμενικού στρες στην οπτική αναλογική κλίμακα που τους χορηγήθηκε πριν την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας, συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Τα επίπεδα στρες που ανέφεραν οι συμμετέχοντες των τριών ομάδων δεν διαφέρουν στις άλλες δύο μετρήσεις., δηλαδή στη μέση και στο τέλος της πειραματικής διαδικασίας.

Πίνακας 4. Διαφορές στις οφθαλμοκινητικές παραμέτρους και την υψηλή συχνότητα της ΜΚΡ μεταξύ των υγιών μαρτύρων, των ασθενών με σχιζοφρένεια και των ασθενών με ΙΔΨ.

	Υγιείς Μάρτυρες ΜΤ (Τ.Σ)	Ασθενείς με Σχιζοφρένεια ΜΤ (Τ.Σ)	Ασθενείς με ΙΔΨ ΜΤ (Τ.Σ)	F (p) (η ²) ANOVA	F (p) (η ²) ANCOVA	Planned Comparisons
Pro-RTM	187 (4)	200 (6)	187 (4)	2.3 (0.1) (0.052)	1.8 (0.17) (0.043)	-
Pro-RTSD	39 (4)	55 (4)	37 (2)	8.1 (0.0006*) (0.160)	5.7 (0.005) (0.125)	SCZ > HCN SCZ > OCD
Anti-ER	19.6 (3.3)	34.4 (4.1)	27.8 (3.7)	4.5 (0.013*) (0.097)	2.19 (0.12) (0.05)	SCZ > HCN
Anti-RTM	278 (5)	325 (12)	286 (8)	8.7 (0.0003*) (0.171)	7.6 (0.001*) (0.159)	SCZ > HCN SCZ > OCD
Anti-RTSD	46 (2)	80 (6)	58 (4)	18.1 (3x10 ⁻⁷ *) (0.299)	13.1 (0.00001*) (0.247)	SCZ > HCN SCZ > OCD
Anti-er-RTM	197 (5)	210 (7)	201 (4.8)	1.5 (0.22) (0.035)	2.2 (0.12) (0.052)	-
Anti-er-RTSD	42 (3)	60 (5)	51 (2)	7.2 (0.001*) (0.148)	4.8 (0.01*) (0.11)	SCZ > HCN SCZ > OCD
Anti-cor-RTM	96 (6)	156 (10)	119 (9)	12.2 (0.00002*) (0.226)	9.4 (0.0002*) (0.193)	SCZ > HCN SCZ > OCD
Anti-cor-RTSD	54 (5)	78 (5)	71 (6)	5.4 (0.006*) (0.115)	2.8 (0.069) (0.066)	SCZ > HCN OCD > HCN
HF-HRV_base	6.02 (0.15)	4.73 (0.37)	5.08 (0.35)	4.9 (0.009*) (0.104)	3.1 (0.049*) (0.072)	SCZ < HCN OCD < HCN
HF-HRV_pro	6.23 (0.18)	4.69 (0.36)	5.07 (0.33)	7.2 (0.001*) (0.145)	4.9 (0.01*) (0.109)	SCZ < HCN OCD < HCN
HF-HRV_anti	6.25 (0.17)	4.72 (0.35)	4.99 (0.32)	7.8 (0.0008*) (0.155)	6.2 (0.003*) (0.134)	SCZ < HCN OCD < HCN
HF-HRV_rec	6.14 (0.17)	4.87 (0.33)	5.17 (0.31)	5.7 (0.005*) (0.118)	4.2 (0.02*) (0.093)	SCZ < HCN OCD < HCN
VAS-baseline	2 (0.31)	3.78 (0.53)	4.1 (0.45)	6.5 (0.002*) (0.142)	5.42 (0.006*) (0.128)	SCZ > HCN OCD > HCN
VAS-task	2.59 (0.34)	3.19 (0.44)	3.66 (0.44)	1.7 (0.188) (0.041)	1.7 (0.19*) (0.044)	-
VAS-recovery	2 (0.31)	2.11 (0.37)	3.24 (0.47)	3.14 (0.049) (0.076)	3.3 (0.043*) (0.084)	-

Σημείωση: Μέσες τιμές (ΜΤ) και τυπικά σφάλματα (ΤΣ) των οφθαλμοκινητικών παραμέτρων, των μεταβλητές της υψηλής συχνότητας της ΜΚΡ και των μετρήσεων της οπτικής αναλογικής κλίμακας του στρες στην ομάδα ελέγχου, την ομάδα ασθενών με σχιζοφρένεια και την ομάδα ασθενών με ΙΔΨ.

Οι τιμές F των διαφορών των ομάδων στην ανάλυση διακύμανσης (ANOVA) παρουσιάζονται στη στήλη 5 και οι τιμές F των διαφορών των ομάδων στην ανάλυση συνδιακύμανσης (ANCOVA) χρησιμοποιώντας την εκπαίδευση ως συμμεταβλητή παρέχονται στη στήλη 6.

* $p < .05$ μετά τη διόρθωση FDR.

VAS-baseline, VAS-task, VAS-recovery: μέτρηση οπτικής αναλογικής κλίμακας του στρες πριν την έναρξη, στη μέση και μετά την ολοκλήρωση της πειραματικής διαδικασίας

Επεξήγηση οφθαλμοκινητικών μεταβλητών βλ. σελ. 69-70

Επεξήγηση μεταβλητών της υψηλής συχνότητας της MKP βλ. σελ. 73

2.B.2 Αναλύσεις Συσχέτισης

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης συσχέτισης των παραμέτρων της υψηλής συχνότητας MKP και των μετρήσεων της οπτικής αναλογικής κλίμακας του στρες. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ της παρασυμπαθητικής ενεργοποίησης όπως μετρήθηκε με την υψηλής συχνότητας MKP και των επιπέδων του υποκειμενικού στρες όπως μετρήθηκαν με την οπτική αναλογική κλίμακα του στρες σε καμία ομάδα συμμετεχόντων.

Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης συσχέτισης των οφθαλμοκινητικών παραμέτρων, των παραμέτρων υψηλής συχνότητας MKP και των μετρήσεων της αναλογικής κλίμακας του στρες που είχαν σημαντική διαφορά στην ανάλυση σύγκρισης των μεταξύ των τριών ομάδων συμμετεχόντων που προηγήθηκε. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, οι

μόνες στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις που βρέθηκαν αφορούν την ομάδα ασθενών με σχιζοφρένεια και εντοπίζονται μεταξύ του ποσοστού σφαλμάτων στις αντισακκαδικές δοκιμές (Anti-ER) και της υψηλής συχνότητας MKP κατά τη διάρκεια της βασικής καταγραφής (πριν την έναρξη δηλαδή της πειραματικής διαδικασίας, Base_HF_HRV) και της υψηλής συχνότητας MKP στις αντισακκαδικές δοκιμές (Anti_HF-HRV). Η συσχέτιση αυτή είχε μεγάλο μέγεθος επίδρασης ($r > 0.05$) και ο παράγοντας του Bayes παρείχε ισχυρές ενδείξεις υπέρ της υπόθεσης ότι αυτές οι μεταβλητές συσχετίστηκαν. Δεν παρατηρήθηκε κάποια άλλη συσχέτιση μεταξύ των συγκεκριμένων παραμέτρων ούτε στους υγιείς μάρτυρες ούτε στους ασθενείς με ΙΔΨ.

Στην Εικόνα 3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης συσχέτισης του ποσοστού σφαλμάτων στις αντισακκαδικές δοκιμές (Anti-ER) και της υψηλής συχνότητας της MKP στις αντισακκαδικές δοκιμές (Anti_HF-HRV) στις ομάδες συμμετεχόντων. Ενώ παρατηρείται μια σαφής σχέση μεταξύ αυτών των δυο μεταβλητών στους ασθενείς με σχιζοφρένεια και λιγότερο στους υγιείς μάρτυρες με τους πρώτους να παρουσιάζουν έλλειμμα στις δυο παραμέτρους, στους ασθενείς με ΙΔΨ δεν παρατηρείται σχέση. Φαίνεται δηλαδή

ότι δεν υπάρχει καμία σχέση μεταξύ της αναστολής δράσης και της παρασυμπαθητικής ενεργοποίησης στους ασθενείς με ΙΔΨ.

Πίνακας 5. Συσχετίσεις των μεταβλητών της υψηλής συχνότητας ΜΚΡ με τις μετρήσεις από την οπτική αναλογική κλίμακα για το στρες που χορηγήθηκαν στην αρχή, τη μέση και το τέλος της πειραματικής διαδικασίας.

Pearson r (p)				
	HF-HRV_base	HF-HRV_pro	HF-HRV_anti	HF-HRV_rec
Υγιείς Μάρτυρες				
VAS_baseline	-.189(.345)	-.104(.607)	-.129(.522)	-.239(.230)
VAS_task	-.260(.191)	-.121(.547)	-.131(.515)	-.264(.184)
VAS_recovery	-.281(.156)	-.184/4.182	-.215(.282)	.265(.181)
Ασθενείς με Σχιζοφρένεια				
VAS_baseline	-.036(.859)	-.200(.318)	-.159(.429)	.260(.190)
VAS_task	.196(.327)	.180(.368)	.111(.582)	.066(.744)
VAS_recovery	.009(.964)	.245/4.088	.139(.490)	.080(.691)
Ασθενείς με ΙΔΨ				
VAS_baseline	.278(.152)	.212(.279)	.209(.286)	.185(.346)
VAS_task	.098(.619)	.078(.695)	.094(.633)	.038(.847)
VAS_recovery	.168(.422)	.164(.434)	.216(.301)	.120(.566)

Σημείωση:

HF-HRV_base, HF-HRV_pro, HF-HRV_anti, HF-HRV_rec: υψηλή συχνότητα της ΜΚΡ της βασικής καταγραφής, των 2 συγχωνευμένων προσακκαδικών μπλοκ, των 3 συγχωνευμένων αντισακκαδικών μπλοκ και της τελικής καταγραφής

Πίνακας 6. Συσχετίσεις οφθαλμοκινητικών παραμέτρων, παραμέτρων της υψηλής συχνότητας ΜΚΡ και της αρχικής μέτρησης της οπτικής αναλογικής κλίμακας για το στρες.

	Anti-ER		Anti_cor-RTSD	
	Pearson r (p)	BF ₁₀ / BF ₀₁	Pearson r (p)	BF ₁₀ / BF ₀₁
Υγιείς Μάρτυρες				
Base_HF-HRV	-.237(.207)	.486/2.057	-.326(.084)	.96/1.042
Anti_HF-HRV	-.26(.165)	.569/1.756	.003(.987)	.231/4.333
VAS-baseline	.007(.971)	.239/4.182	.01(.96)	.244/4.103
Ασθενείς με Σχιζοφρένεια				
Base_HF-HRV	-.482(.007*)	7.312/.137	-.14(.46)	.295/3.395
Anti_HF-HRV	-.518(.003*)	13.767/.073	-.151(.426)	.307/3.256
VAS-baseline	.045(.825)	.245/4.08	.217(.276)	.42/2.383
Ασθενείς με ΙΔΨ				
Base_HF-HRV	127(.524)	.285/3.511	-.16(.425)	.323/3.092
Anti_HF-HRV	.036(.856)	.238/4.191	-.12(.552)	.283/3.535
VAS-baseline	.324(.093)	.901/1.1	-.129(.522)	.29/3.443

Σημείωση:

Anti-ER: ποσοστό λαθεμένων προσκαδικών στις αντισκαδικές δοκιμές

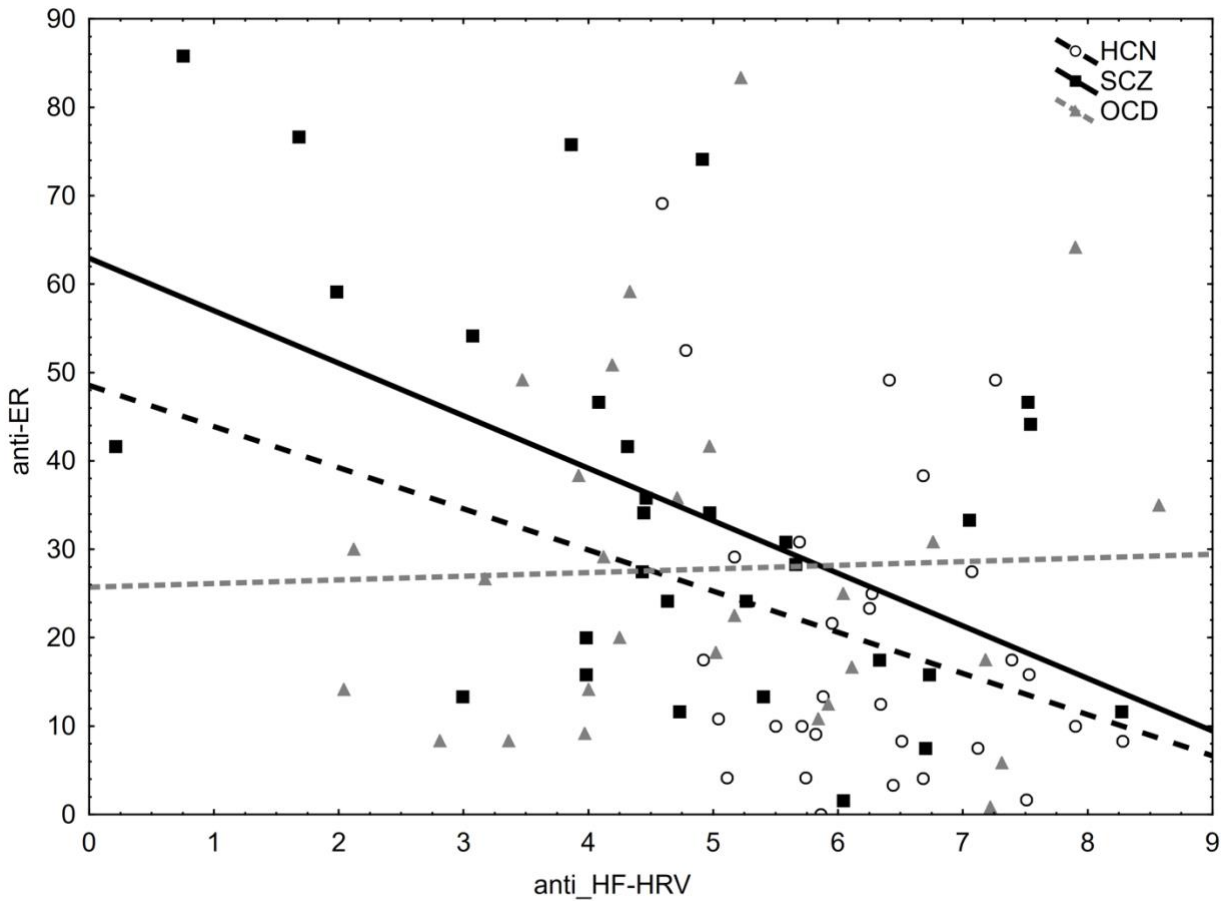
Anti_cor-RTSD: διακύμανση του Χ.Α. των διορθωτικών κινήσεων 3 συγχωνευμένων αντισκαδικών μπλοκ

Base_HF-HRV, Anti_HF-HRV: υψηλής συχνότητας ΜΚΡ της βασικής καταγραφής και των 3 συγχωνευμένων αντισκαδικών μπλοκ

VAS-baseline: μέτρηση της οπτικής αναλογικής κλίμακας για το στρες πριν την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας

*p < .05 μετά την διόρθωση FDR.

Εικόνα 3. Διάγραμμα διασποράς που δείχνει τη σχέση μεταξύ του ποσοστού σφαλμάτων και της υψηλής συχνότητας της ΜΚΡ στην αντισακκαδική δοκιμασία στις τρεις ομάδες.



Σημείωση: Ομάδα ελέγχου: ανοιχτοί κύκλοι και διακεκομμένη γραμμή για γραμμική εφαρμογή.
Ομάδα ασθενών: συμπαγή τετράγωνα και συμπαγής γραμμή για γραμμική εφαρμογή.
anti-ER: ποσοστό σφάλματος στην αντισακκαδική δοκιμασία,
anti-HF-HRV: υψηλής συχνότητας ΜΚΡ κατά την αντισακκαδική δοκιμασία.

2.Β.3 Επίδραση φαρμακευτικής αγωγής στην ομάδα ασθενών με ΙΔΨ

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της επίδρασης της λήψης αντιψυχωσικής φαρμακευτικής αγωγής στις οφθαλμοκινητικές παραμέτρους, στις μεταβλητές της υψηλής συχνότητας ΜΚΡ και στις μετρήσεις της οπτικής αναλογικής κλίμακας του στρες στην ομάδα ασθενών με ΙΔΨ. Η λήψη αντιψυχωσικής αγωγής σχετίστηκε με αυξημένο μέσο Χ.Α. (Pro-RTM) στη προσακκαδική δοκιμασία. Όλες οι υπόλοιπες παράμετροι δεν εμφάνισαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά που να σχετίζεται με τη λήψη αντιψυχωσικής φαρμακευτικής αγωγής.

Πίνακας 7. Συσχετίσεις της οφθαλμοκινητικής λειτουργίας και των μεταβλητών HF-HRV με την ημερήσια δόση αντιψυχωσικών φαρμάκων για τους ασθενείς με ΙΔΨ που λάμβαναν αγωγή και για τους ασθενείς που δε λάμβαναν.

	Ασθενείς με αγωγή (Τ.Α.)	Ασθενείς χωρίς αγωγή (Τ.Α.)	Τιμή t (Β.Α.)	Τιμή p
Pro-RTM	197 (21.69)	172.62 (14.15)	3.29 (26)	0.003 *
Pro-RTSD	41.12 (12.82)	29.94 (8.30)	2.56 (26)	0.02
Anti-RTM	286.22 (42.26)	285.16 (45.34)	.06 (26)	0.95
Anti-RTSD	59.99 (18.47)	54.02 (20.25)	.80 (26)	0.43
Anti-ER	24.95 (19.96)	32.19 (19.26)	-.95 (26)	0.35
ER-RTM	208.43 (28.07)	190.23 (16.16)	1.94 (26)	0.06
ER-RTSD	54.40 (16.71)	45.86 (14.88)	1.36 (25)	0.19
Cor-RTM	124.66 (52.57)	109.64 (40.37)	.80 (26)	0.43
Cor-RTSD	75.74 (32.49)	65.20 (28.47)	.87 (25)	0.39
HF-HRV_base	5.08 (2.02)	5.08 (1.61)	-.01 (26)	0.99
HF-HRV_pro	5.11 (1.99)	4.99 (1.47)	.16 (26)	0.87
HF-HRV_anti	5.02 (1.97)	4.94 (1.31)	.11 (26)	0.91
HF-HRV_rec	5.02 (1.84)	5.41 (1.36)	-.59 (26)	0.56
VAS_baseline	3.62 (2.29)	4.81 (2.51)	-1.31 (26)	0.20
VAS_task	3.71 (2.64)	3.59 (1.88)	.12 (26)	0.90
VAS_recovery	3.09 (2.46)	3.50 (2.21)	-.41 (23)	0.69

Σημείωση: Επεξήγηση οφθαλμοκινητικών μεταβλητών βλ. σελ. 69-70

Επεξήγηση μεταβλητών της υψηλής συχνότητας της MKP βλ. σελ. 73

VAS-baseline: μέτρηση της οπτικής αναλογικής κλίμακας για το στρες πριν την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας, VAS-task: μέτρηση της οπτικής αναλογικής κλίμακας για το στρες στη μέση της πειραματικής διαδικασίας, VAS-recovery: μέτρηση της οπτικής αναλογικής κλίμακας για το στρες μετά τη λήξη της πειραματικής διαδικασίας

* $p < .05$ μετά την διόρθωση FDR.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

A. Σχιζοφρένεια

Ο κύριος στόχος της παρούσας διατριβής ήταν η διερεύνηση της σύνδεσης δυο ελλειμμάτων που παρατηρούνται σταθερά στη σχιζοφρένεια: του ελλείμματος στην αναστολή δράσης και του ελλείμματος στη λειτουργία του παρασυμπαθητικού συστήματος. Στο πλαίσιο του Μοντέλου Νευροπλαχινικής Απαρτίωσης έγινε η υπόθεση ότι θα υπάρχει μια ειδική σύνδεση μεταξύ αυτών των δύο ελλειμμάτων η οποία ενδεχομένως θα εκδηλώνεται από το ίδιο νευροφυσιολογικό έλλειμμα στο προμετωπιαίο φλοιώδες-υποφλοιώδες κύκλωμα που εμπλέκεται στην αυτορρύθμιση.

Για τον έλεγχο της συγκεκριμένης υπόθεσης χρησιμοποιήθηκαν οι παράμετροι νοητικής επίδοσης σε δοκιμασίες σακκαδικών και αντισακκαδικών οφθαλμικών κινήσεων και η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού που υπολογίστηκε από τα σήματα του ηλεκτροκαρδιογραφήματος των συμμετεχόντων.

Όσον αφορά τις οφθαλμοκινητικές παραμέτρους νοητικής λειτουργίας, τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν προηγούμενες μελέτες. Συγκεκριμένα, δεν βρέθηκε διαφορά στο μέσο Χρόνο Αντίδρασης (Χ.Α.) των προσακκαδικών

κινήσεων μεταξύ των ασθενών με σχιζοφρένεια και των υγιών μαρτύρων, επιβεβαιώνοντας ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια δεν έχουν έλλειμμα στον έλεγχο των οπτικά καθοδηγούμενων σακκάδων (Gooding, & Basso, 2008; Theleritis, Evdokimidis, & Smyrnis, 2014; Damilou et al., 2016). Ωστόσο, οι ασθενείς παρουσίασαν αυξημένο μέσο Χ.Α. στις αντισακκαδικές καθώς και στις διορθωτικές σακκαδικές κινήσεις. Αυτό το εύρημα έρχεται σε συμφωνία με ευρήματα προηγούμενων μελετών και επιβεβαιώνει το έλλειμμα στη διαδικασία λήψης αποφάσεων που οδηγεί στην έναρξη της κίνησης, της σακκαδικής εν προκειμένω, και σχετίζεται με τις εκούσιες σακκαδικές κινήσεις (Clementz, 1998; Saville et al., 2011; Theleritis, Evdokimidis, & Smyrnis, 2014).

Οι ασθενείς έδειξαν επίσης μεγαλύτερη διακύμανση του Χ.Α στις προσακκαδικές, αντισακκαδικές και διορθωτικές σακκαδικές κινήσεις, επιβεβαιώνοντας προηγούμενα αποτελέσματα που έχουν υποστηρίξει ότι στη σχιζοφρένεια υπάρχει έλλειμμα στη σταθερότητα των ανώτερων νοητικών λειτουργιών (Saville et al., 2011). Τέλος, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφάνισαν αυξημένο ποσοστό λαθών στην αντισακκαδική δοκιμασία συγκριτικά με τους μάρτυρες, επιβεβαιώνοντας το έλλειμμα στην αναστολή δράσης που έχει προταθεί σε προηγούμενες μελέτες.

Όσον αφορά τη λειτουργία του παρασυμπαθητικού συστήματος, τα αποτελέσματά της διατριβής ταυτίζονται με την υπάρχουσα βιβλιογραφία που αναφέρει αυτονομικές ανωμαλίες σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και συγκεκριμένα μειωμένη παρασυμπαθητική δραστηριότητα (Thayer, & Friedman, 2002; Williams, et al., 2004; Montaquilla, Trachik, & Bedwell, 2015; Jennings, Allen, Gianaros, Thayer, & Manuck, 2015; Stogios et al., 2021). Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια είχαν χαμηλότερη υψηλής συχνότητας ΜΚΡ κατά τη διάρκεια εκτέλεσης των προσακκαδικών και αντισακκαδικών δοκιμασιών καθώς και, πριν και μετά την ολοκλήρωση των δοκιμασιών σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Επιπλέον, οι μετρήσεις της υψηλής συχνότητας της ΜΚΡ συσχετίστηκαν σε μεγάλο βαθμό μεταξύ τους σε όλες τις χρονικές περιόδους.

Επιβεβαιώνοντας την υπόθεση της διατριβής, το αυξημένο ποσοστό λαθών στις αντισακκαδικές δοκιμασίες που εμφάνισαν οι ασθενείς με σχιζοφρένεια και που υποδεικνύει έλλειμμα στην αναστολή δράσης συσχετίστηκε σε μεγάλο βαθμό με τη μειωμένη υψηλής συχνότητας ΜΚΡ που υποδηλώνει έλλειμμα στην παρασυμπαθητική ενεργοποίηση. Ο παράγοντας του Bayes έδειξε ισχυρά στοιχεία υπέρ αυτής της συσχέτισης. Η σχέση μεταξύ του

ποσοστού λαθών και της υψηλής συχνότητας ΜΚΡ ήταν μικρότερη στους υγιείς μάρτυρες, αλλά διατήρησε την ίδια κατεύθυνση.

Τα αποτελέσματα από την ανάλυση διαμεσολάβησης επιβεβαίωσαν περαιτέρω ότι η διαφορά της ομάδας στο ποσοστό λαθών μεταξύ ασθενών και μαρτύρων εξηγείται πλήρως από τη διαφορά στην εμφάνιση υψηλής συχνότητας ΜΚΡ. Η διαμεσολάβηση αποδείχθηκε από το ότι δεν παρατηρήθηκε σημαντική άμεση επίδραση της ομάδας στο ποσοστό λαθών και από την ανεύρεση, αντιθέτως, σημαντικής έμμεσης επίδρασης μέσω της εμφάνισης υψηλής συχνότητας ΜΚΡ. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, τα ελλείμματα στην αναστολή δράσης και στην παρασυμπαθητική ενεργοποίηση σχετίζονται με τρόπο που η παρουσία του ενός σε μια ομάδα ασθενών με σχιζοφρένεια προβλέπει την παρουσία του άλλου.

Σύμφωνα με την αρχική υπόθεση, δεν υπήρχε σχέση μεταξύ της υψηλής συχνότητας ΜΚΡ και όλων των άλλων οφθαλμοκινητικών μετρήσεων που οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφάνιζαν έλλειμμα συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες, όπως ο αυξημένος μέσος Χ.Α. στις αντισακκαδικές και διορθωτικές σακκαδικές κινήσεις και αυξημένη ενδοατομική διακύμανση του Χ.Α. στις προσακκαδικές και αντισακκαδικές δοκιμασίες. Επιπλέον, από τα αποτελέσματα

της ανάλυσης του παράγοντα Bayes επιβεβαιώνεται η απουσία συσχετίσεων των συγκεκριμένων οφθαλμοκινητικών μετρήσεων με την υψηλή συχνότητα της ΜΚΡ τόσο στους ασθενείς με σχιζοφρένεια όσο και στους υγιείς μάρτυρες.

Το Μοντέλο Νευροπλαχνικής Απαρτίωσης (MNA) προτείνει ότι η αναστολή συμβαίνει τόσο σε φυσιολογικό όσο και σε νοητικό επίπεδο και είναι απαραίτητη για τη στοχοκατευθυνόμενη συμπεριφορά (Thayer, & Friedman, 2002; Thayer, Lane, 2009). Σύμφωνα με το MNA, η προσαρμοστική και σύνθετη στοχοκατευθυνόμενη συμπεριφορά επιτυγχάνεται από την ανασταλτική επικοινωνία μεταξύ του προμετωπιαίου φλοιού και των υποφλοιωδών περιοχών που είναι εμπλεκόμενα στην ισορροπία του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος (ΑΝΣ) (Thayer, & Friedman, 2002; Thayer, Lane, 2009; Thayer, Hansen, Saus-Rose, Johnsen, 2009).

Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν σημαντικά ελλείμματα τόσο στην αναστολή δράσης όσο και στη λειτουργία του ΑΝΣ. Θα μπορούσαμε επομένως να υποθέσουμε ότι αυτά τα δύο ελλείμματα θα μπορούσαν να είναι ενδεικτικά ενός εξασθενημένου ανασταλτικού φλοιώδους-υποφλοιώδους κυκλώματος. Στο μέλλον πρέπει να διερευνηθεί η δυναμική και η κατεύθυνση της σχέσης μεταξύ των δύο ελλειμμάτων στη σχιζοφρένεια και να ελεγχθεί εάν συμπεριφορικές ή

νευροφαρμακολογικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στο ένα έλλειμμα θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην τροποποίηση του άλλου.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι το έλλειμμα στην υψηλή συχνότητα ΜΚΡ που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με σχιζοφρένεια ήταν σταθερό σε όλες τις χρονικές περιόδους της καταγραφής, η σχέση του ποσοστού λαθών στις αντισακκαδικές δοκιμασίες και της υψηλής συχνότητας ΜΚΡ που μετρήθηκε στην αρχή της πειραματικής διαδικασίας (βασική καταγραφή) βρέθηκε να είναι εξίσου ισχυρή με τη σχέση του ποσοστού λαθών και της υψηλής συχνότητας ΜΚΡ που μετρήθηκε κατά τη διάρκεια της αντισακκαδικής δοκιμασίας.

Επομένως, θα μπορούσε κάποιος να υποστηρίξει ότι η καταγραφή λίγων λεπτών ΗΚΓ σε κατάσταση ηρεμίας θα μπορούσε να παρέχει μια εκτίμηση όχι μόνο για ένα έλλειμμα στην παρασυμπαθητική λειτουργία αλλά και για το σχετιζόμενο με αυτήν έλλειμμα στην αναστολή δράσης. Η υψηλή συχνότητα ΜΚΡ θα μπορούσε να αποδειχθεί ένας ισχυρός και εύχρηστος βιοδείκτης για μελλοντικές μελέτες της νοητικής λειτουργίας στη σχιζοφρένεια, ειδικά σε διαχρονικές μελέτες που παρακολουθούν ασθενείς μετά από θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Μένει να δούμε αν αυτή η ισχυρή σχέση των ελλειμμάτων στην αναστολή δράσης και την παρασυμπαθητική ρύθμιση είναι ειδική μόνο στη σχιζοφρένεια ή

και σε άλλες ψυχιατρικές διαταραχές. Παρόλο που, η σχέση μεταξύ νοητικών ελλειμμάτων και αυτονομικής ανισορροπίας έχει διερευνηθεί στην κατάθλιψη (Hoffmann, Ettinger, Del Paso, Duschek, 2017; Bair, Marksteiner, Falch, Ettinger, Del Paso, & Duschek, 2021), απαιτείται περισσότερη έρευνα σε άλλες ψυχωσικές διαταραχές όπως η διπολική διαταραχή και σε καταστάσεις όπου η προμετωπιαία αναστολή είναι κυρίαρχη, όπως οι βλάβες του προμετωπιαίου φλοιού και η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας.

B. Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή

Μέχρι στιγμής δεν καταγράφονται σταθερά ευρήματα στη βιβλιογραφία για την ΙΔΨ, ούτε ως προς το έλλειμα στην αναστολή δράσης όπως εκφράζεται με το αυξημένο ποσοστό λαθών στην αντισακκαδική δοκιμασία, ούτε ως προς τη μειωμένη παρασυμπαθητική ενεργοποίηση, όπως εκφράζεται με την παρουσία μειωμένης υψηλής συχνότητα ΜΚΡ.

Βασιζόμενοι σε δεδομένα προηγούμενης μελέτης του Εργαστηρίου Γνωστικής Νευροεπιστήμης και Αισθητικοκινητικού Ελέγχου στο Ε.Π.Ι.Ψ.Υ. (Damilou et al., 2016), υποθέσαμε ότι οι ασθενείς με ΙΔΨ θα εμφανίσουν αυξημένο ποσοστό λαθών στην αντισακκαδική δοκιμασία. Επιπλέον, βασιζόμενοι

στη πλειονότητα των ευρημάτων της βιβλιογραφίας (Simon et al., 2013; Sandhya et al., 2022; Pittig, 2013) υποθέσαμε ότι οι ασθενείς με ΙΔΨ θα έχουν μειωμένη υψηλής συχνότητας ΜΚΡ. Ύστερα, ακολουθώντας τις αρχές του Μοντέλου Νευροπλαχνικής Απαρτίωσης, υποθέσαμε ότι τα δύο ελλείμματα θα συνδέονται μεταξύ τους με ειδικό τρόπο. Συγκεκριμένα υποθέσαμε ότι από όλους τους δείκτες νοητικής λειτουργίας που μετριοούνται στην αντισακκαδική δοκιμασία, μόνο το αυξημένο ποσοστό λαθών θα σχετίζεται με τη μειωμένη υψηλής συχνότητας ΜΚΡ.

Αναφορικά με τις οφθαλμοκινητικές παραμέτρους της νοητικής λειτουργίας, τα αποτελέσματα από την ανάλυση διακύμανσης δεν συμφωνούν με την αρχική υπόθεση ότι δηλαδή τα άτομα με ΙΔΨ θα έχουν αυξημένο ποσοστό λαθών στην αντισακκαδική δοκιμασία στον ίδιο βαθμό που έχουν τα άτομα με σχιζοφρένεια. Παρόλο που τα ευρήματα δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΙΔΨ παρουσιάζουν χειρότερη επίδοση από τους υγιείς μάρτυρες στην αναστολή δράσης στην αντισακκαδική δοκιμασία (μεγαλύτερο ποσοστό λαθών, Anti-ER), η επίδοσή τους δεν διαφέρει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ούτε προς τους υγιείς μάρτυρες ούτε ως προς τους ασθενείς με σχιζοφρένεια. Η ικανότητα των ασθενών με ΙΔΨ για αναστολή δράσης βρίσκεται ανάμεσα στην ομαλή επίδοση

των υγιών μαρτύρων και την ελλειμματική επίδοση των ασθενών με σχιζοφρένεια. Φαίνεται δηλαδή ότι οι ασθενείς με ΙΔΨ τείνουν έχουν αυξημένο ποσοστό λαθών συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Εντούτοις η επίδοση τους δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως έλλειμμα στην αναστολή δράσης.

Η μόνη μεταβλητή που είχε σαφή διαφορά ανάμεσα στους υγιείς μάρτυρες και τις δυο ομάδες ασθενών είναι η τυπική απόκλιση του Χ.Α. των διορθωτικών κινήσεων στην αντισακκαδική δοκιμασία (Anti-cor-RTSD). Η μεταβλητή αυτή σχετίζεται με τον μηχανισμό ανίχνευσης και διόρθωσης των λαθών και τη διατήρηση της σταθερότητας αυτού του μηχανισμού κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας.

Στην ανάλυση συνδιακύμανσης των διαφορών των οφθαλμοκινητικών παραμέτρων στις τρεις ομάδες λαμβάνοντας υπόψη το εκπαιδευτικό επίπεδο, βρέθηκε ότι οι διαφορές στο ποσοστό λαθών στην αντισακκαδική δοκιμασία (Anti-ER) και στην τυπική απόκλιση του Χ.Α. των διορθωτικών κινήσεων στην αντισακκαδική δοκιμασία (Anti-cor-RTSD) έπαψαν να είναι στατιστικά σημαντικές μεταξύ των τριών ομάδων, καταδεικνύοντας ότι η προσθήκη του εκπαιδευτικού επιπέδου αποδυναμώνει τις συγκεκριμένες διαφορές που

παραμένουν ισχυρές στη σύγκριση των υγιών μαρτύρων μόνο με τους ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Ως προς τις παραμέτρους της παρασυμπαθητικής ενεργοποίησης, τα αποτελέσματα συμφωνούν με την αρχική υπόθεση ότι δηλαδή οι ασθενείς με ΙΔΨ θα έχουν μειωμένη υψηλής συχνότητας ΜΚΡ συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Πιο αναλυτικά, οι ασθενείς με ΙΔΨ παρουσίασαν μειωμένη παρασυμπαθητική ενεργοποίηση καθ' όλη τη διάρκεια της πειραματικής διαδικασίας στον ίδιο βαθμό με τους ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Ως προς την εφαρμογή του ΜΝΑ στην ΙΔΨ πέραν της σχιζοφρένειας, τα αποτελέσματα δεν συμφωνούν με την υπόθεση ότι θα υπάρχει μια ειδική σύνδεση μεταξύ του αυξημένου ποσοστού λαθών στην αντισακκαδική δοκιμασία και της μειωμένης υψηλής συχνότητας ΜΚΡ. Μολονότι οι ασθενείς με ΙΔΨ παρουσιάζουν ανωμαλίες στην λειτουργία του ΑΝΣ και συγκεκριμένα έλλειμμα στη παρασυμπαθητική ενεργοποίηση, δεν παρουσιάζουν έλλειμμα στη νοητική αναστολή δράσης. Ως εκ τούτου, για την ΙΔΨ δεν μπορεί να ισχύει το ΜΝΑ το οποίο προτείνει ότι έλλειμμα στη νοητική αναστολή δράσης συνοδεύεται με έλλειμμα στην παρασυμπαθητική ενεργοποίηση.

Πιο αναλυτικά, το MNA υποδεικνύει μια συγκεκριμένη κατεύθυνση στην επικοινωνία των εγκεφαλικών περιοχών που περιλαμβάνει. Οι περιοχές του προμετωπιαίου στέλνουν σήματα αναστολής σε περιοχές στο μεσεγκέφαλο οι οποίες με τη σειρά τους στέλνουν σήματα αναστολής στη καρδιά κυρίως μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου (Thayer, & Friedman, 2002; Thayer, Lane, 2009; Thayer, Hansen, Saus-Rose, Johnsen, 2009). Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τη διερεύνηση του MNA στη σχιζοφρένεια και την ΙΔΨ αναδεικνύουν τη λεπτή, αλλά ορατή διαφοροποίηση της φοράς της κατεύθυνσης των σημάτων αναστολής. Μολονότι όλες οι εγκεφαλικές δομές που περικλείονται στο δίκτυο που προτείνει το MNA έχουν αμφοτερόπλευρη επικοινωνία, η συμβολή των προμετωπιαίων περιοχών στην διάχυση των ανασταλτικών σημάτων στις υπόλοιπες περιοχές του δικτύου είναι κρίσιμη για την εύρυθμη λειτουργία όλου του δικτύου. Επομένως, η εύρυθμη λειτουργία των προμετωπιαίων περιοχών καθορίζει και την εύρυθμη λειτουργία του παρασυμπαθητικού νευρικού συστήματος, αλλά όχι το αντίστροφο.

Αναλυτικότερα, τα αποτελέσματα της διερεύνησης του MNA στη σχιζοφρένεια και την ΙΔΨ δίνουν περαιτέρω επικύρωση της θεωρίας του μοντέλου. Στην μεν σχιζοφρένεια βρέθηκε έλλειμα πρωτίστως στην αναστολή

δράσης και έπειτα στην παρασυμπαθητική ενεργοποίηση, στη δε ΙΔΨ βρέθηκε έλλειμμα στη παρασυμπαθητική λειτουργία αλλά όχι στην αναστολή δράσης. Στη μεν σχιζοφρένεια τα δυο ελλείμματα συνδέονται με έναν ειδικό τρόπο, ένδειξη της ύπαρξης ενός κοινού νευροφυσιολογικού υποστρώματος. Στη δε ΙΔΨ το έλλειμμα στην παρασυμπαθητική ενεργοποίηση δεν συνδέεται με το έλλειμμα στην αναστολή δράσης, ένδειξη ότι το αυτονομικό αυτό έλλειμμα εμφανίζεται ως αποτέλεσμα άλλων, διαφορετικών νευροφυσιολογικών διεργασιών από αυτές που πιθανώς συμβαίνουν στη σχιζοφρένεια.

Οπτική Αναλογική Κλίμακα του Στρες

Η οπτική αναλογική κλίμακα του στρες χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη συμπληρωματικά στη χρήση των φυσιολογικών μετρήσεων της παρασυμπαθητικής ενεργοποίησης. Στόχος ήταν να εξασφαλιστεί μια υποκειμενική μέτρηση του στρες των συμμετεχόντων και η επίδραση αυτής στη παρασυμπαθητική ενεργοποίηση και στην επίδοση στις οφθαλμοκινητικές δοκιμασίες. Από τα αποτελέσματα προκύπτει ότι τα επίπεδα του υποκειμενικού στρες των δυο κλινικών ομάδων ασθενών ήταν μεγαλύτερα συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Ωστόσο, βρέθηκε ότι τα επίπεδα υποκειμενικού στρες που

ανέφεραν οι συμμετέχοντες δεν συσχετίστηκαν με κανένα τρόπο ούτε με τα επίπεδα της παρασυμπαθητικής τους ενεργοποίησης ούτε με την επίδοση τους στις οφθαλμοκινητικές δοκιμασίες. Αυτό το εύρημα πιθανώς αποκαλύπτει ότι η υποκειμενική αίσθηση για το στρες, όπως μετρήθηκε στη συγκεκριμένη μελέτη δεν ανταποκρίνεται στην αντικειμενική φυσιολογική κατάσταση του οργανισμού ως προς το στρες ούτε επιδρά στις νοητικές λειτουργίες που μετρήθηκαν: την αναστολή δράσης, τις διαδικασίες λήψης αποφάσεων και τη νοητική σταθερότητα. Εκτιμάμε όμως ότι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση της σχέσης μεταξύ του υποκειμενικού στρες και της παρασυμπαθητικής δραστηριότητας. Δεδομένου του κύριου σκοπού της διατριβής που ήταν η μελέτη της σχέσης μεταξύ του ελλείμματος στην αναστολή δράσης και αυτού στην παρασυμπαθητική δραστηριότητα δεν αξιολογήσαμε περισσότερο τη σχέση μεταξύ των μετρήσεων της οπτικής αναλογικής κλίμακας και των άλλων και κύριων μεταβλητών της μελέτης.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

Ένας περιορισμός αυτής της μελέτης είναι ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, οπότε τα αποτελέσματα δεν μπορούν να

γενικευθούν σε ασθενείς χωρίς φαρμακευτική αγωγή. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή, τόσο το αυξημένο ποσοστό λαθών στην αντισακκαδική δοκιμασία όσο και η μειωμένη υψηλή συχνότητα της ΜΚΡ έχουν παρατηρηθεί και σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον, από τα αποτελέσματα της ανάλυσης συσχέτισης προέκυψε ότι η δόση των αντιψυχωσικών φαρμάκων δεν συσχετίστηκε με καμία από τις οφθαλμοκινητικές παραμέτρους ούτε με τις παραμέτρους της υψηλής συχνότητας της ΜΚΡ. Όταν συμπεριλήφθηκαν τα επίπεδα αντιψυχωσικών φαρμάκων για την πρόβλεψη του ελλείμματος στο ποσοστό λαθών στη αντισακκαδική δοκιμασία, η δόση του φαρμάκου δεν ήταν σημαντικός προγνωστικός παράγοντας.

Ένας επιπλέον περιορισμός της μελέτης αφορά την ετερογένεια του δείγματος των ασθενών με ΙΔΨ. Η ετερογένεια εντοπίζεται και στη φύση των συμπτωμάτων και στην ένταση αυτών. Αυτός ο περιορισμός όμως εκπορεύεται από το υπάρχον διαγνωστικό σύστημα μιας και δεν έχει ακόμα καθοριστεί αν η ΙΔΨ είναι ένα περιεγραμμένο κλινικό σύνδρομο με συγκεκριμένα συμπτώματα ή αν περιλαμβάνει διαφορετικά σύνδρομα με ειδικά χαρακτηριστικά το καθένα. Επίσης η ετερογένεια στο δείγμα των ασθενών με ΙΔΨ αφορούσε και την λήψη

αντιψυχωσικής αγωγής με 17 ασθενείς να λαμβάνουν αντιψυχωσική και 11 όχι. Αυτή η ετερογένεια όμως δεν θεωρείται ότι επηρέασε τα αποτελέσματα της μελέτης καθόσον η μόνη σημαντική διαφορά μεταξύ αυτών των δυο ομάδων ήταν η αύξηση του μέσου χρόνου αντίδρασης για τις προσακκαδικές κινήσεις για τους ασθενείς που ελάμβαναν αντιψυχωσική αγωγή σε σχέση με αυτούς που δεν ελάμβαναν. Η παράμετρος αυτή όμως δεν έδειξε διαφορές ανάμεσα στις ομάδες ασθενών και υγιών μαρτύρων και δεν έχει σχετισθεί με την λειτουργία της αναστολής δράσης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που εξέτασε το Μοντέλο Νευροπλαχνικής Απαρτίωσης συγκρίνοντας ασθενείς με σχιζοφρένεια, ασθενείς με ΙΔΨ και υγιείς μάρτυρες. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την πρόβλεψη του ΜΝΑ ότι το έλλειμμα στην παρασυμπαθητική δραστηριότητα σχετίζεται ειδικά με το έλλειμμα στο νοητικό ανασταλτικό έλεγχο στους ασθενείς με σχιζοφρένεια. Λαμβάνοντας υπόψη ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν ελλείμματα σε ένα ευρύ φάσμα φυσιολογικών, νοητικών και κοινωνικών λειτουργιών (Tandon, et al., 2013; Weickert, et al., 2000; Bowie &

Harvey, 2006) τα αποτελέσματά της παρούσας διατριβής προτείνουν ότι οι σύνθετες σχέσεις μεταξύ αυτών των ελλειμμάτων θα πρέπει να συμπεριληφθούν σε μελλοντικά μοντέλα που εξηγούν τη νοητική έκπτωση, ένα βασικό χαρακτηριστικό της σχιζοφρένειας.

Ως προς την ΙΔΨ, τα ευρήματα της μελέτης αναδεικνύουν τον κρίσιμο ρόλο των προμετωπιαίων περιοχών στην εύρυθμη λειτουργία του φλοιό-υποφλοιώδους κυκλώματος που προτείνει το MNA. Φαίνεται δηλαδή ότι το έλλειμμα στην νοητική αναστολή δράσης συνοδεύεται από έλλειμμα στη παρασυμπαθητική ενεργοποίηση και όχι το αντίστροφο. Επομένως, οι αυτονομικές δυσλειτουργίες που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΙΔΨ είναι αποτέλεσμα κάποιου διαφορετικού ελλείμματος και όχι του φλοιό-υποφλοιώδους κυκλώματος που προτείνει το MNA.

Βιβλιογραφία

1. Häfner, H., & an der Heiden, W. (1997). Epidemiology of schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 42(2), 139-151.
2. Weickert, T. W., Goldberg, T. E., Gold, J. M., Bigelow, L. B., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2000). Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Archives of general psychiatry*, 57(9), 907-913.
3. Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature protocols*, 1(5), 2277-2281.
4. Ventura, J., Helleman, G. S., Thames, A. D., Koellner, V., & Nuechterlein, K. H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia research*, 113(2-3), 189-199.
5. Van Os, J., Kenis, G., & Rutten, B. P. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 203-212.
6. Wright, I. C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P. W., David, A. S., Murray, R. M., & Bullmore, E. T. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157(1), 16-25.
7. Karlsgodt, K. H., Sun, D., & Cannon, T. D. (2010). Structural and functional brain abnormalities in schizophrenia. *Current directions in psychological science*, 19(4), 226-231.
8. Nenadic, I., Maitra, R., Langbein, K., Dietzek, M., Lorenz, C., Smesny, S., Reichenbach, J.R., Sauer, H. and Gaser, C., (2015). Brain structure in schizophrenia vs. psychotic bipolar I disorder: a VBM study. *Schizophrenia research*, 165(2-3), 212-219.

9. Pina-Camacho, L., Del Rey-Mejías, Á., Janssen, J., Bioque, M., González-Pinto, A., Arango, C., Lobo, A., Sarró, S., Desco, M., Sanjuan, J. and Lacalle-Aurioles, M., (2016). Age at first episode modulates diagnosis-related structural brain abnormalities in psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 42(2), 344-357.
10. Fukushima, J., Fukushima, K., Chiba, T., Tanaka, S., Yamashita, I., & Kato, M. (1988). Disturbances of voluntary control of saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biological psychiatry*, 23(7), 670-677.
11. Hutton, S. B., & Ettinger, U. (2006). The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology*, 43(3), 302-313.
12. Montaquila, J. M., Trachik, B. J., & Bedwell, J. S. (2015). Heart rate variability and vagal tone in schizophrenia: a review. *Journal of psychiatric research*, 69, 57-66.
13. Hutton, S.B., Crawford, T.J., Puri, B.K., Duncan, L.J., Chapman, M., Kennard, C., Barnes, T.R.E. and Joyce, E.M., (1998). Smooth pursuit and saccadic abnormalities in first-episode schizophrenia. *Psychological Medicine*, 28(3), 685-692.
14. Ettinger, U., Kumari, V., Crawford, T.J., Corr, P.J., Das, M., Zachariah, E., Hughes, C., Sumich, A.L., Rabe-Hesketh, S. and Sharma, T., (2004). Smooth pursuit and antisaccade eye movements in siblings discordant for schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 38(2), 177-184.
15. Bär, K. J., Letzsch, A., Jochum, T., Wagner, G., Greiner, W., & Sauer, H. (2005). Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 39(5), 519-527.

16. Clamor, A., Lincoln, T. M., Thayer, J. F., & Koenig, J. (2016). Resting vagal activity in schizophrenia: meta-analysis of heart rate variability as a potential endophenotype. *The British Journal of Psychiatry*, 208(1), 9-16.
17. Zhao, C., Zhu, J., Liu, X., Pu, C., Lai, Y., Chen, L., Yu, X. and Hong, N., (2018). Structural and functional brain abnormalities in schizophrenia: a cross-sectional study at different stages of the disease. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 83, 27-32.
18. Pantelis, C., Yücel, M., Wood, S.J., Velakoulis, D., Sun, D., Berger, G., Stuart, G.W., Yung, A., Phillips, L. and McGorry, P.D., (2005). Structural brain imaging evidence for multiple pathological processes at different stages of brain development in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, 31(3), 672-696.
19. Karlsgodt, K. H., Niendam, T. A., Bearden, C. E., & Cannon, T. D. (2009). White matter integrity and prediction of social and role functioning in subjects at ultra-high risk for psychosis. *Biological psychiatry*, 66(6), 562-569
20. Karlsgodt, K. H., Sanz, J., van Erp, T. G., Bearden, C. E., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (2009). Re-evaluating dorsolateral prefrontal cortex activation during working memory in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 108(1-3), 143-150.
21. MacDonald III, A. W., Thermenos, H. W., Barch, D. M., & Seidman, L. J. (2009). Imaging genetic liability to schizophrenia: systematic review of fMRI studies of patients' nonpsychotic relatives. *Schizophrenia bulletin*, 35(6), 1142-1162.

22. Stein, D.J., Costa, D.L., Lochner, C., Miguel, E.C., Reddy, Y.C., Shavitt, R.G., van den Heuvel, O.A. and Simpson, H.B., 2019. Obsessive-compulsive disorder. *Nature reviews Disease primers*, 5(1), pp.1-21.
23. Fawcett, E. J., Power, H., & Fawcett, J. M. (2020). Women are at greater risk of OCD than men: a meta-analytic review of OCD prevalence worldwide. *The Journal of clinical psychiatry*, 81(4), 13075.
24. Ruscio, A. M., Stein, D. J., Chiu, W. T., & Kessler, R. C. (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Molecular psychiatry*, 15(1), 53-63.
25. Lijster, J. M. D., Dierckx, B., Utens, E. M., Verhulst, F. C., Zieldorff, C., Dieleman, G. C., & Legerstee, J. S. (2017). The age of onset of anxiety disorders: a meta-analysis. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 62(4), 237-246.
26. Lochner, C., & Stein, D. J. (2003). Heterogeneity of obsessive-compulsive disorder: a literature review. *Harvard review of psychiatry*, 11(3), 113-132.
27. Taylor, S. (2013). Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Molecular psychiatry*, 18(7), 799-805.
28. Brander, G., Perez-Vigil, A., Larsson, H., & Mataix-Cols, D. (2016). Systematic review of environmental risk factors for obsessive-compulsive disorder: a proposed roadmap from association to causation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 65, 36-62.
29. Laplane, D. (1994). Obsessive-compulsive disorders caused by basal ganglia diseases. *Revue Neurologique*, 150(8-9), 594-598.

30. Cheyette, S. R., & Cummings, J. L. (1995). Encephalitis lethargica: lessons for contemporary neuropsychiatry. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 7(2), 125-134.
31. Saxena, S., & Rauch, S. L. (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*, 23(3), 563-586.
32. Kalueff, A. V., Stewart, A. M., Song, C., Berridge, K. C., Graybiel, A. M., & Fentress, J. C. (2016). Neurobiology of rodent self-grooming and its value for translational neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(1), 45-59.
33. Milad, M. R., & Rauch, S. L. (2012). Obsessive-compulsive disorder: beyond segregated cortico-striatal pathways. *Trends in cognitive sciences*, 16(1), 43-51.
34. Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual review of neuroscience*, 9(1), 357-381.
35. Baxter, L. R. (1992). Neuroimaging studies of obsessive compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America*.
36. Maia, T. V., Cooney, R. E., & Peterson, B. S. (2008). The neural bases of obsessive-compulsive disorder in children and adults. *Development and psychopathology*, 20(4), 1251-1283.
37. Kwon, J. S., Jang, J. H., Choi, J. S., & Kang, D. H. (2009). Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Expert review of neurotherapeutics*, 9(2), 255-269.
38. Eng, G. K., Sim, K., & Chen, S. H. A. (2015). Meta-analytic investigations of structural grey matter, executive domain-related functional activations, and white matter diffusivity in obsessive

compulsive disorder: an integrative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 52, 233-257.

39. Del Casale, A., Rapinesi, C., Kotzalidis, G. D., De Rossi, P., Curto, M., Janiri, D., ... & Brugnoli, R. (2016). Executive functions in obsessive-compulsive disorder: an activation likelihood estimate meta-analysis of fMRI studies. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 17(5), 378-393.
40. De Wit, S. J., Alonso, P., Schweren, L., Mataix-Cols, D., Lochner, C., Menchón, J. M., ... & Van Den Heuvel, O. A. (2014). Multicenter voxel-based morphometry mega-analysis of structural brain scans in obsessive-compulsive disorder. *American journal of psychiatry*, 171(3), 340-349.
41. Fouche, J.P., Du Plessis, S., Hattingh, C., Roos, A., Lochner, C., Soriano-Mas, C., Sato, J.R., Nakamae, T., Nishida, S., Kwon, J.S. and Jung, W.H., 2017. Cortical thickness in obsessive-compulsive disorder: multisite mega-analysis of 780 brain scans from six centres. *The British Journal of Psychiatry*, 210(1), pp.67-74.
42. Subirà, M., Cano, M., De Wit, S.J., Alonso, P., Cardoner, N., Hoexter, M.Q., Kwon, J.S., Nakamae, T., Lochner, C., Sato, J.R. and Jung, W.H., 2016. Structural covariance of neostriatal and limbic regions in patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 41(2), pp.115-123.
43. Boedhoe, P.S., Schmaal, L., Abe, Y., Alonso, P., Ameis, S.H., Anticevic, A., Arnold, P.D., Batistuzzo, M.C., Benedetti, F., Beucke, J.C. and Bollettini, I., 2018. Cortical abnormalities associated with pediatric and adult obsessive-compulsive disorder: findings from the ENIGMA Obsessive-Compulsive Disorder Working Group. *American Journal of Psychiatry*, 175(5), pp.453-462.

44. Van Den Heuvel, O.A., Remijnse, P.L., Mataix-Cols, D., Vrenken, H., Groenewegen, H.J., Uylings, H.B., Van Balkom, A.J. and Veltman, D.J., (2009). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain*, 132(4), 853-868.
45. Reichenberg, A. and Harvey, P.D., 2007. Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychological bulletin*, 133(5), p.833.
46. Fioravanti, M., Bianchi, V., & Cinti, M. E. (2012). Cognitive deficits in schizophrenia: an updated metanalysis of the scientific evidence. *BMC psychiatry*, 12(1), 1-20.
47. Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophrenia research*, 150(1), 42-50.
48. Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2(4), 531.
49. Elvevag, B., & Goldberg, T. E. (2000). Cognitive impairment in schizophrenia is the core of the disorder. *Critical Reviews™ in Neurobiology*, 14(1).
50. Seidman, L.J., Giuliano, A.J., Meyer, E.C., Addington, J., Cadenhead, K.S., Cannon, T.D., McGlashan, T.H., Perkins, D.O., Tsuang, M.T., Walker, E.F. and Woods, S.W., (2010). Neuropsychology of the prodrome to psychosis in the NAPLS consortium: relationship to family history and conversion to psychosis. *Archives of general psychiatry*, 67(6), 578-588.

51. Nicolson, R., Lenane, M., Singaracharlu, S., Malaspina, D., Giedd, J.N., Hamburger, S.D., Gochman, P., Bedwell, J., Thaker, G.K., Fernandez, T. and Wudarsky, M., (2000). Premorbid speech and language impairments in childhood-onset schizophrenia: association with risk factors. *American Journal of Psychiatry*, 157(5), 794-800.
52. Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *American Journal of Psychiatry*, 165(5), 579-587.
53. Reichenberg, A., Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R.S., Murray, R.M., Poulton, R. and Moffitt, T.E., (2010). Static and dynamic cognitive deficits in childhood preceding adult schizophrenia: a 30-year study. *American Journal of Psychiatry*, 167(2), 160-169
54. Toulopoulou, T., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., Hua-Hall, M., Ettinger, U., Sham, P. and Murray, R., (2007). Substantial genetic overlap between neurocognition and schizophrenia: genetic modeling in twin samples. *Archives of general psychiatry*, 64(12),1348-1355.
55. Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophrenia bulletin*, 26(1), 119-136.
56. Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Cognitive deficits and functional outcome in schizophrenia. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 2(4), 531.
57. Harvey, P. D. (2010). Cognitive functioning and disability in schizophrenia. *Current Directions in Psychological Science*, 19(4), 249-254.
58. Vos, T., Abajobir, A.A., Abate, K.H., Abbafati, C., Abbas, K.M., Abd-Allah, F., Abdulkader, R.S., Abdulle, A.M., Abebo, T.A., Abera, S.F.

- and Aboyans, V. (2017). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390(10100), 1211-1259.
59. Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D.R. and Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophrenia research*, 150(1), 42-50.
60. Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive psychology*, 41(1), 49-100.
61. Lezak, M. (1995). *Neuropsychological assessment*. (3rd edn) New York: Oxford Univ Pr.
62. Van der Linden, M., Meulemans, T., Seron, X., Coyette, F., Andrès, P., Prairial, C., ... & Van der Linden, M. (2000). *Traité de neuropsychologie clinique*.
63. Kuperberg, G., & Heckers, S. (2000). Schizophrenia and cognitive function. *Current opinion in Neurobiology*, 10(2), 205-210.
64. Flashman, L. A. (2002). Disorders of awareness in neuropsychiatric syndromes: an update. *Current psychiatry reports*, 4(5), 346-353.
65. Breton, F., Planté, A., Legauffre, C., Morel, N., Adès, J., Gorwood, P., Ramoz, N. and Dubertret, C. (2011). The executive control of attention differentiates patients with schizophrenia, their first-degree relatives and healthy controls. *Neuropsychologia*, 49(2), 203-208.
66. Greenwood, K. E., Landau, S., & Wykes, T. (2005). Negative symptoms and specific cognitive impairments as combined targets for

improved functional outcome within cognitive remediation therapy. *Schizophrenia Bulletin*, 31(4), 910-921.

67. Williams, L.M., Whitford, T.J., Flynn, G., Wong, W., Liddell, B.J., Silverstein, S., Galletly, C., Harris, A.W. and Gordon, E. (2008). General and social cognition in first episode schizophrenia: identification of separable factors and prediction of functional outcome using the IntegNeuro test battery. *Schizophrenia research*, 99(1-3), 182-191.
68. Huddy, V. C., Aron, A. R., Harrison, M., Barnes, T. R., Robbins, T. W., & Joyce, E. M. (2009). Impaired conscious and preserved unconscious inhibitory processing in recent onset schizophrenia. *Psychological medicine*, 39(6), 907-916.
69. Miller, E. K. (2000). The prefrontal cortex and cognitive control. *Nature reviews neuroscience*, 1(1), 59-65.
70. Thayer, J. F., & Friedman, B. H. (2002). Stop that! Inhibition, sensitization, and their neurovisceral concomitants. *Scandinavian Journal of Psychology*, 43(2), 123-130.
71. Aron, A. R. (2007). The neural basis of inhibition in cognitive control. *The neuroscientist*, 13(3), 214-228.
72. Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control. *Progress in neurobiology*, 108, 44-79.
73. Smith, R. (1992). *Inhibition: History and meaning in the sciences of mind and brain*. Univ of California Press.
74. Miller, E. K., & Cohen, J. D. (2001). An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annual review of neuroscience*, 24(1), 167-202.

75. Thayer, J. F. (2006). On the importance of inhibition: central and peripheral manifestations of nonlinear inhibitory processes in neural systems. *Dose-Response*, 4(1), dose-response.
76. Scudder, C. A., Kaneko, C. R., & Fuchs, A. F. (2002). The brainstem burst generator for saccadic eye movements. *Experimental brain research*, 142(4), 439-462.
77. Sparks, D. L. (2002). The brainstem control of saccadic eye movements. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(12), 952-964.
78. Munoz, D. P., & Everling, S. (2004). Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(3), 218-228.
79. Ramat, S., Leigh, R. J., Zee, D. S., & Optican, L. M. (2007). What clinical disorders tell us about the neural control of saccadic eye movements. *Brain*, 130(1), 10-35.
80. Leigh, R. J., & Zee, D. S. (2015). *The neurology of eye movements*. Contemporary Neurology.
81. Pierce, J. E., Clementz, B. A., & McDowell, J. E. (2019). Saccades: fundamentals and neural mechanisms. In *Eye Movement Research* (pp. 11-71). Springer, Cham.
82. Pierce, J. E., Clementz, B. A., & McDowell, J. E. (2019). Saccades: fundamentals and neural mechanisms. In *Eye Movement Research* (pp. 11-71). Springer, Cham.
83. Brandt, T. (2003). Vestibular cortex: its locations, functions, and disorders. *Vertigo*, 219-231.
84. Thurtell, M. J., Tomsak, R. L., & Leigh, R. J. (2007). Disorders of saccades. *Current neurology and neuroscience reports*, 7(5), 407-416.

85. Fukushima, J., Fukushima, K., Chiba, T., Tanaka, S., Yamashita, I., & Kato, M. (1988). Disturbances of voluntary control of saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biological psychiatry*, *23*(7), 670-677.
86. McDowell, J. E., & Clementz, B. A. (2001). Behavioral and brain imaging studies of saccadic performance in schizophrenia. *Biological psychology*, *57*(1-3), 5-22.
87. Gooding, D. C., & Basso, M. A. (2008). The tell-tale tasks: a review of saccadic research in psychiatric patient populations. *Brain and cognition*, *68*(3), 371-390.
88. Damilou, A., Apostolakis, S., Thrapsanioti, E., Theleritis, C., & Smyrnis, N. (2016). Shared and distinct oculomotor function deficits in schizophrenia and obsessive compulsive disorder. *Psychophysiology*, *53*(6), 796-805.
89. Ettinger, U., Meyhöfer, I., Mehta, M. A., Kumari, V., Corr, P. J., Williams, S. C., & Perkins, A. M. (2018). Effects of lorazepam on saccadic eye movements: the role of sex, task characteristics and baseline traits. *Journal of Psychopharmacology*, *32*(6), 678-690.
90. Smyrnis, N., Amado, I., Krebs, M. O., & Sweeney, J. A. (2019). Eye movements in psychiatry. In *Eye movement research* (pp. 703-748). Springer, Cham.
91. Hallett, P. E. (1978). Primary and secondary saccades to goals defined by instructions. *Vision research*, *18*(10), 1279-1296.
92. Hutton, S. B., & Ettinger, U. (2006). The antisaccade task as a research tool in psychopathology: a critical review. *Psychophysiology*, *43*(3), 302-313.

93. Ettinger, U., & Kumari, V. (2003). Pharmacological studies of smooth pursuit and antisaccade eye movements in schizophrenia: current status and directions for future research. *Current Neuropharmacology*, 1(4), 285-300.
94. Smyrnis, N., Karantinos, T., Malogiannis, I., Theleritis, C., Mantas, A., Stefanis, N.C., Hatzimanolis, J. and Evdokimidis, I. (2009). Larger variability of saccadic reaction times in schizophrenia patients. *Psychiatry research*, 168(2), 129-136.
95. Karantinos, T., Tsoukas, E., Mantas, A., Kattoulas, E., Stefanis, N. C., Evdokimidis, I., & Smyrnis, N. (2014). Increased intra-subject reaction time variability in the volitional control of movement in schizophrenia. *Psychiatry research*, 215(1), 26-32.
96. Theleritis, C., Evdokimidis, I., & Smyrnis, N. (2014). Variability in the decision process leading to saccades: A specific marker for schizophrenia?. *Psychophysiology*, 51(4), 327-336.
97. Saville, C. W., Pawling, R., Trullinger, M., Daley, D., Intriligator, J., & Klein, C. (2011). On the stability of instability: Optimising the reliability of intra-subject variability of reaction times. *Personality and individual differences*, 51(2), 148-153.
98. Chudasama, Y., & Robbins, T. W. (2006). Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biological psychology*, 73(1), 19-38.
99. Kashyap, H., Kumar, J. K., Kandavel, T., & Reddy, Y. J. (2013). Neuropsychological functioning in obsessive-compulsive disorder: are executive functions the key deficit?. *Comprehensive Psychiatry*, 54(5), 533-540.

100. Dittrich, W. H., & Johansen, T. (2013). Cognitive deficits of executive functions and decision-making in obsessive-compulsive disorder. *Scandinavian journal of psychology, 54*(5), 393-400.
101. Abramovitch, A., & Cooperman, A. (2015). The cognitive neuropsychology of obsessive-compulsive disorder: A critical review. *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders, 5*, 24-36.
102. Shin, N. Y., Lee, T. Y., Kim, E., & Kwon, J. S. (2014). Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychological medicine, 44*(6), 1121-1130.
103. Rosenberg, D. R., Dick, E. L., O'Hearn, K. M., & Sweeney, J. A. (1997). Response-inhibition deficits in obsessive-compulsive disorder: an indicator of dysfunction in frontostriatal circuits. *Journal of Psychiatry and Neuroscience, 22*(1), 29.
104. Lennertz, L., Rampacher, F., Vogeley, A., Schulze-Rauschenbach, S., Pukrop, R., Ruhrmann, S., Klosterkötter, J., Maier, W., Falkai, P. and Wagner, M. (2012). Antisaccade performance in patients with obsessive-compulsive disorder and unaffected relatives: further evidence for impaired response inhibition as a candidate endophenotype. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 262*(7), 625-634.
105. Maruff, P., Purcell, R., Tyler, P., Pantelis, C., & Currie, J. (1999). Abnormalities of internally generated saccades in obsessive-compulsive disorder. *Psychological medicine, 29*(6), 1377-1385.
106. Hardeman, H. H., Ramsey, N. F., Raemaekers, M., Van Megen, H. J., Denys, D. A., Westenberg, H. G., & Kahn, R. S. (2006). Saccadic abnormalities in psychotropic-naive obsessive-compulsive disorder without co-morbidity. *Psychological medicine, 36*(9), 1321-1326.

107. Kloft, L., Kischkel, E., Kathmann, N., & Reuter, B. (2011). Evidence for a deficit in volitional action generation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychophysiology*, *48*(6), 755-761.
108. Maruff, P., Purcell, R., Tyler, P., Pantelis, C., & Currie, J. (1999). Abnormalities of internally generated saccades in obsessive-compulsive disorder. *Psychological medicine*, *29*(6), 1377-1385.
109. Spengler, D., Trillenber, P., Sprenger, A., Nagel, M., Kordon, A., Junghanns, K., Heide, W., Arolt, V., Hohagen, F. and Lencer, R. (2006). Evidence from increased anticipation of predictive saccades for a dysfunction of fronto-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, *143*(1), 77-88.
110. Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2000). A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. *Journal of affective disorders*, *61*(3), 201-216.
111. Thayer, J. F., & Lane, R. D. (2009). Claude Bernard and the heart-brain connection: Further elaboration of a model of neurovisceral integration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *33*(2), 81-88.
112. Thayer, J. F., & Brosschot, J. F. (2005). Psychosomatics and psychopathology: looking up and down from the brain. *Psychoneuroendocrinology*, *30*(10), 1050-1058.
113. Thayer, J. F., Åhs, F., Fredrikson, M., Sollers III, J. J., & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *36*(2), 747-756.
114. Gross, J. J. (1998). The emerging field of emotion regulation: An integrative review. *Review of general psychology*, *2*(3), 271-299.

115. Segerstrom, S. C., & Nes, L. S. (2007). Heart rate variability reflects self-regulatory strength, effort, and fatigue. *Psychological science, 18*(3), 275-281.
116. Rothbart, M. K., Ahadi, S. A., & Evans, D. E. (2000). Temperament and personality: origins and outcomes. *Journal of personality and social psychology, 78*(1), 122.
117. Rothbart, M. K., Sheese, B. E., & Conradt, E. D. (2009). Childhood temperament.
118. Eisenberg, N., Cumberland, A., Spinrad, T.L., Fabes, R.A., Shepard, S.A., Reiser, M., Murphy, B.C., Losoya, S.H. and Guthrie, I.K. (2001). The relations of regulation and emotionality to children's externalizing and internalizing problem behavior. *Child development, 72*(4), 1112-1134.
119. Appelhans, B. M., & Luecken, L. J. (2006). Heart rate variability as an index of regulated emotional responding. *Review of general psychology, 10*(3), 229-240.
120. Thomas, A., Chess, S., Birch, H. G., Hertzig, M. E., & Korn, S. (1963). Behavioral individuality in early childhood.
121. Sanson, A., & Rothbart, M. K. (1995). Child temperament and parenting. *Handbook of parenting, 4*, 299-321.
122. Burgess, K. B., Marshall, P. J., Rubin, K. H., & Fox, N. A. (2003). Infant attachment and temperament as predictors of subsequent externalizing problems and cardiac physiology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, 44*(6), 819-831.
123. Dale, L. P., O'Hara, E. A., Keen, J., & Porges, S. W. (2011). Infant regulatory disorders: Temperamental, physiological, and behavioral

- features. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 32(3), 216.
124. Wenzlaff, R. M., Wegner, D. M., & Roper, D. W. (1988). Depression and mental control: the resurgence of unwanted negative thoughts. *Journal of Personality and social psychology*, 55(6), 882.
125. Martin, L. L., & Tesser, A. (1989). Toward a motivational and structural theory of ruminative thought.
126. Tice, D. M., & Baumeister, R. F. (1993). Controlling anger: Self-induced emotion change.
127. Benarroch, E. E. (1993, October). The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 68, No. 10, pp. 988-1001). Elsevier.
128. Park, G., & Thayer, J. F. (2014). From the heart to the mind: cardiac vagal tone modulates top-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli. *Frontiers in psychology*, 5, 278.
129. Thayer, J. F., Åhs, F., Fredrikson, M., Sollers III, J. J., & Wager, T. D. (2012). A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: implications for heart rate variability as a marker of stress and health. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(2), 747-756.
130. Jennings, J. R., Allen, B., Gianaros, P. J., Thayer, J. F., & Manuck, S. B. (2015). Focusing neurovisceral integration: Cognition, heart rate variability, and cerebral blood flow. *Psychophysiology*, 52(2), 214-224.
131. Saul, J. P. (1990). Beat-to-beat variations of heart rate reflect modulation of cardiac autonomic outflow. *Physiology*, 5(1), 32-37.
132. Levy, M. N. (1971). Brief reviews: sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circulation research*, 29(5), 437-445.

133. Malik, M. (1996). Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 1(2), 151-181.
134. Heatherton, T. F., & Wagner, D. D. (2011). Cognitive neuroscience of self-regulation failure. *Trends in cognitive sciences*, 15(3), 132-139.
135. Williams, R. H., Chee, M. J., Kroeger, D., Ferrari, L. L., Maratos-Flier, E., Scammell, T. E., & Arrigoni, E. (2014). Optogenetic-mediated release of histamine reveals distal and autoregulatory mechanisms for controlling arousal. *Journal of Neuroscience*, 34(17), 6023-6029.
136. Callicott, J. H., Mattay, V. S., Verchinski, B. A., Marenco, S., Egan, M. F., & Weinberger, D. R. (2003). Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *American Journal of Psychiatry*, 160(12), 2209-2215.
137. Lewis, M. D. (2005). Bridging emotion theory and neurobiology through dynamic systems modeling. *Behavioral and brain sciences*, 28(2), 169-194.
138. Johnstone, T., Van Reekum, C. M., Urry, H. L., Kalin, N. H., & Davidson, R. J. (2007). Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *Journal of Neuroscience*, 27(33), 8877-8884.
139. Kim, M. J., & Whalen, P. J. (2009). The structural integrity of an amygdala-prefrontal pathway predicts trait anxiety. *Journal of Neuroscience*, 29(37), 11614-11618.

140. Li, C. S. R., & Sinha, R. (2008). Inhibitory control and emotional stress regulation: Neuroimaging evidence for frontal–limbic dysfunction in psycho-stimulant addiction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(3), 581-597.
141. Kamath, M. V., & Fallen, E. L. (1993). Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. *Critical reviews in biomedical engineering*, 21(3), 245-311.
142. Berntson, G.G., Thomas Bigger Jr, J., Eckberg, D.L., Grossman, P., Kaufmann, P.G., Malik, M., Nagaraja, H.N., Porges, S.W., Saul, J.P., Stone, P.H. and Van Der Molen, M.W. (1997). Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 34(6), 623-648.
143. Shaffer, F., & Ginsberg, J. P. (2017). An overview of heart rate variability metrics and norms. *Frontiers in public health*, 258.
144. Park, G., Vasey, M. W., Van Bavel, J. J., & Thayer, J. F. (2013). Cardiac vagal tone is correlated with selective attention to neutral distractors under load. *Psychophysiology*, 50(4), 398-406.
145. Bär, K. J., Letzsch, A., Jochum, T., Wagner, G., Greiner, W., & Sauer, H. (2005). Loss of efferent vagal activity in acute schizophrenia. *Journal of psychiatric research*, 39(5), 519-527.
146. Castro, M.N., Vigo, D.E., Chu, E.M., Fahrner, R.D., de Achával, D., Costanzo, E.Y., Leiguarda, R.C., Nogués, M., Cardinali, D.P. and Guinjoan, S.M. (2009). Heart rate variability response to mental arithmetic stress is abnormal in first-degree relatives of individuals with schizophrenia. *Schizophrenia research*, 109(1-3), pp.134-140.

147. Montaquila, J. M., Trachik, B. J., & Bedwell, J. S. (2015). Heart rate variability and vagal tone in schizophrenia: a review. *Journal of psychiatric research, 69*, 57-66.
148. Clamor, A., Lincoln, T. M., Thayer, J. F., & Koenig, J. (2016). Resting vagal activity in schizophrenia: meta-analysis of heart rate variability as a potential endophenotype. *The British Journal of Psychiatry, 208*(1), 9-16.
149. Fujibayashi, M., Matsumoto, T., Kishida, I., Kimura, T., Ishii, C., Ishii, N., & Moritani, T. (2009). Autonomic nervous system activity and psychiatric severity in schizophrenia. *Psychiatry and clinical neurosciences, 63*(4), 538-545.
150. Khandoker, A. H., Jelinek, H. F., Moritani, T., & Palaniswami, M. (2010). Association of cardiac autonomic neuropathy with alteration of sympatho-vagal balance through heart rate variability analysis. *Medical engineering & physics, 32*(2), 161-167.
151. Toichi, M., Kubota, Y., Murai, T., Kamio, Y., Sakihama, M., Toriuchi, T., ... & Miyoshi, K. (1999). The influence of psychotic states on the autonomic nervous system in schizophrenia. *International Journal of Psychophysiology, 31*(2), 147-154.
152. Okada, T., Toichi, M., & Sakihama, M. (2003). Influences of an anticholinergic antiparkinsonian drug, parkinsonism, and psychotic symptoms on cardiac autonomic function in schizophrenia. *Journal of clinical psychopharmacology, 23*(5), 441-447.
153. Mathewson, K. J., Jetha, M. K., Goldberg, J. O., & Schmidt, L. A. (2012). Autonomic regulation predicts performance on Wisconsin Card Sorting Test (WCST) in adults with schizophrenia. *Biological psychology, 91*(3), 389-399.

154. Bär, K. J., Koschke, M., Boettger, M. K., Berger, S., Kabisch, A., Sauer, H., ... & Yeragani, V. K. (2007). Acute psychosis leads to increased QT variability in patients suffering from schizophrenia. *Schizophrenia research*, 95(1-3), 115-123.
155. Bär, K.J., Boettger, M.K., Schulz, S., Harzendorf, C., Agelink, M.W., Yeragani, V.K., Chokka, P. and Voss, A. (2008). The interaction between pupil function and cardiovascular regulation in patients with acute schizophrenia. *Clinical Neurophysiology*, 119(10), 2209-2213.
156. Ieda, M., Miyaoka, T., Wake, R., Liaury, K., Tsuchie, K., Fukushima, M., Araki, T., Ezoe, S., Inagaki, T. and Horiguchi, J. (2014). Evaluation of autonomic nervous system by salivary alpha-amylase level and heart rate variability in patients with schizophrenia. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*, 264(1), 83-87.
157. Castro, M.N., Vigo, D.E., Weidema, H., Fahrer, R.D., Chu, E.M., De Achaval, D., Nogués, M., Leiguarda, R.C., Cardinali, D.P. and Guinjoan, S.M. (2008). Heart rate variability response to mental arithmetic stress in patients with schizophrenia: autonomic response to stress in schizophrenia. *Schizophrenia research*, 99(1-3), 294-303.
158. Jáuregui, O.I., Costanzo, E.Y., de Achaval, D., Villarreal, M.F., Chu, E., Mora, M.C., Vigo, D.E., Castro, M.N., Leiguarda, R.C., Bär, K.J. and Guinjoan, S.M. (2011). Autonomic nervous system activation during social cognition tasks in patients with schizophrenia and their unaffected relatives. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 24(4), 194-203.
159. Gorman, J. M., & Sloan, R. P. (2000). Heart rate variability in depressive and anxiety disorders. *American heart journal*, 140(4), S77-S83.

160. Roth, W.T., Doberenz, S., Dietel, A., Conrad, A., Mueller, A., Wollburg, E., Meuret, A.E., Taylor, C.B. and Kim, S., 2008. Sympathetic activation in broadly defined generalized anxiety disorder. *Journal of psychiatric research*, 42(3), pp.205-212.
161. Pittig, A., Arch, J. J., Lam, C. W., & Craske, M. G. (2013). Heart rate and heart rate variability in panic, social anxiety, obsessive-compulsive, and generalized anxiety disorders at baseline and in response to relaxation and hyperventilation. *International journal of psychophysiology*, 87(1), 19-27.
162. Olbrich, H., Jahn, I., Stengler, K., Seifritz, E., & Colla, M. (2022). Heart rate variability in obsessive compulsive disorder in comparison to healthy controls and as predictor of treatment response. *Clinical Neurophysiology*, 138, 123-131.
163. Simon, D., Kaufmann, C., Kniesche, R., Kischkel, E., & Kathmann, N. (2013). Autonomic responses and neural-cardiac coupling during individually tailored symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Journal of anxiety disorders*, 27(7), 635-644.
164. Zahn, T. P., Leonard, H. L., Swedo, S. E., & Rapoport, J. L. (1996). Autonomic activity in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research*, 60(1), 67-76.
165. Slaap, B. R., Nielen, M. M. A., Boshuisen, M. L., Van Roon, A. M., & Den Boer, J. A. (2004). Five-minute recordings of heart rate variability in obsessive-compulsive disorder, panic disorder and healthy volunteers. *Journal of affective disorders*, 78(2), 141-148.
166. Olbrich, H., Jahn, I., Stengler, K., Seifritz, E., & Colla, M. (2022). Heart rate variability in obsessive compulsive disorder in comparison to

- healthy controls and as predictor of treatment response. *Clinical Neurophysiology*, 138, 123-131.
167. Gitelman, D. R. (2002). ILAB: a program for postexperimental eye movement analysis. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 34(4), 605-612.
168. Tarvainen, M. P., Niskanen, J. P., Lipponen, J. A., Ranta-Aho, P. O., & Karjalainen, P. A. (2014). Kubios HRV—heart rate variability analysis software. *Computer methods and programs in biomedicine*, 113(1), 210-220.
169. Van Dongen, H. P. A., Olofsen, E., Van Hartevelt, J. H., & Kruyt, E. W. (1999). A procedure of multiple period searching in unequally spaced time-series with the Lomb–Scargle method. *Biological Rhythm Research*, 30(2), 149-177.
170. Hayes, A. F. (2017). *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach*. Guilford publications.
171. Stogios, N., Gdanski, A., Gerretsen, P., Chintoh, A.F., Graff-Guerrero, A., Rajji, T.K., Remington, G., Hahn, M.K. and Agarwal, S.M., 2021. Autonomic nervous system dysfunction in schizophrenia: impact on cognitive and metabolic health. *npj Schizophrenia*, 7(1), 1-10.
172. Thayer, J. F., Hansen, A. L., Saus-Rose, E., & Johnsen, B. H. (2009). Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: the neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. *Annals of behavioral medicine*, 37(2), 141-153.

173. Hoffmann, A., Ettinger, U., Del Paso, G. A. R., & Duschek, S. (2017). Executive function and cardiac autonomic regulation in depressive disorders. *Brain and cognition, 118*, 108-117.
174. Bair, A., Marksteiner, J., Falch, R., Ettinger, U., Reyes del Paso, G. A., & Duschek, S. (2021). Features of autonomic cardiovascular control during cognition in major depressive disorder. *Psychophysiology, 58*(1), e13628.
175. Sandhya, M., Mittal, S., Kathrotia, R., Rawat, V.S., Singh, Y., Srikant, S., Agrawal, M. and Mohan, L. (2022). Cardiovascular Autonomic Function Tests in Patients of Obsessive–Compulsive Disorder: A Cross-Sectional Study. *Indian Journal of Psychological Medicine, 44*(1), 30-36.