



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Α' ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΣ ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ

Α' ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΛΕΩΝΙΔΑΣ ΣΤΕΦΑΝΗΣ

ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ

ΣΕ ΕΝΑ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΣ ΕΡΓΟ ΛΗΨΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ: ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

ΠΑΠΠΑ ΕΛΕΝΗ

ΨΥΧΟΛΟΓΟΣ-ΥΠΟΨΗΦΙΑ ΔΙΔΑΚΤΩΡ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΑΘΗΝΑ 2020

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΟΥ ΧΡΟΝΟΥ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗΣ
ΣΕ ΕΝΑ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΣ ΕΡΓΟ ΛΗΨΗΣ ΑΠΟΦΑΣΗΣ: ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ
ΜΕ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΝΟΣΟ ΠΑΡΚΙΝΣΟΝ

ΠΑΠΠΑ ΕΛΕΝΗ

A.M.: 255853164896

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ:

Ιωάννης Ευδοκίμης: Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ:

- 1) Ιωάννης Ευδοκίμης: Ομότιμος Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ
- 2) Νικόλαος Σμυρνής: Καθηγητής Ψυχιατρικής ΕΚΠΑ
- 3) Κώστας Πόταγας: Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας και Νευροψυχολογίας ΕΚΠΑ

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:



The strongest people are not those who show strength in front of the world but those who fight and win battles that others do not know anything about

-Jonathan Harnisch-

Αφιερώνεται στον αγαπημένο μου φίλο,

Στέλιο

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα Διδακτορική Διατριβή εκπονήθηκε στην Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική και Νευρολογική Κλινική του Αιγινήτειου Νοσοκομείου κατά το χρονικό διάστημα 2015-2020. Το εργαστηριακό μέρος επονήθηκε στο εργαστήριο αισθητικοκινητικού ελέγχου του Καθηγητή Ψυχιατρικής κ. Νικόλαου Σμυρνή στο Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής (ΕΠΙΨΥ). Για την εκπόνηση της παρούσας μελέτης έγινα δέκτης υποτροφίας του Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ).

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τους επιστημονικούς μου υπεύθυνους, τους Καθηγητές Ιωάννη Ευδοκιμίδα, Κωνσταντίνο Πόταγα και Νικόλαο Σμυρνή για την ολόπλευρη στήριξή τους. Ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να δώσω στον κ. Σμυρνή, τον οποίο γνώρισα σε μικρή ηλικία έχοντας ελάχιστη εμπειρία στον τομέα της έρευνας, που με τις γνώσεις του, τον ενθουσιασμό του για αυτήν αλλά και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με έβαλε στη διαδικασία να βιώσω ένα πρωτόγνωρο ταξίδι, αυτό της έρευνας. Ένα ταξίδι που μου έμαθε πολλά όχι μόνο σε γνωσιολογικό επίπεδο αλλά και σε προσωπικό.

Επίσης, ευχαριστώ την οικογένεια μου για τη στήριξή της όλα αυτά τα χρόνια σε κάθε μου επιλογή όσο δύσκολη κι αν φάνταζε. Ένα ξεχωριστό ευχαριστώ θα ήθελα να απευθύνω στον αδερφό μου Νίκο και την αγαπημένη μου φίλη Τζο που με δίδαξαν πολλά (ο καθένας με τον τρόπο του) και ήταν ουσιαστικά δίπλα μου σε κάθε δύσκολη καμπή αυτού του μακρόχρονου πονήματος. Ένα τελευταίο, αλλά πολύ σημαντικό, ευχαριστώ θα το απευθύνω σε όσους συμμετείχαν στη μελέτη, στους ασθενείς, τους φίλους, τους γνωστούς και άγνωστους. Η ανιδιοτελής συνεισφορά τους υπήρξε συγκινητική και καθοριστική για την εκπόνηση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	6
ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ	9
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	13
ABSTRACT.....	16
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	18
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	19
1. Εισαγωγή	19
1.1. Σχιζοφρένεια	23
1.2. Σχιζοφρένεια και ντοπαμίνη	23
1.3. Νόσος Πάρκινσον	27
1.4. Νόσος Πάρκινσον και ντοπαμίνη	27
1.5. Η διαδικασία ταχείας λήψης απόφασης: χρόνοι αντίδρασης	30
1.6. Η διαδικασία ταχείας λήψης απόφασης: ενδο-ατομική διακύμανση χρόνων αντίδρασης	32
1.7. Σχιζοφρένεια και διεργασίες ταχείας λήψης απόφασης	35
1.8. Νευροαπεικόνιση και διεργασίες ταχείας λήψης απόφασης στη Σχιζοφρένεια	38
1.9. Νόσος Πάρκινσον και διεργασίες ταχείας λήψης απόφασης	40
1.9. Νευροαπεικόνιση και διεργασίες ταχείας λήψης απόφασης στην Πάρκινσον	43
1.10. Υποθέσεις μελέτης	44
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	46
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.....	47
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	47
2.1. Συμμετέχοντες	47
2.2. Πειραματικός σχεδιασμός	52
2.3. Συλλογή και ανάλυση συμπεριφορικών δεδομένων	54
2.4. Συλλογή και ανάλυση νευροαπεικονιστικών δεδομένων	56
2.5. Ανάλυση ολόκληρου εγκεφάλου	59
2.6. Ανάλυση περιοχών ενδιαφέροντος	62
ΕΥΡΗΜΑΤΑ.....	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3.....	66

3.1. Συμπεριφορικά αποτελέσματα	66
3.1.1. Σύγκριση ασθενών με Σχιζοφρένεια και υγιών μαρτύρων	66
3.1.2. Σχιζοφρένεια: Διάρκεια Νόσου και Αντιψυχωσική Φαρμακευτική Αγωγή	68
3.1.3. Σύγκριση ασθενών με Πάρκινσον και υγιών μαρτύρων	70
3.1.4. Νόσος Πάρκινσον: Διάρκεια Νόσου και Αντι-Παρκινσονική Φαρμακευτική Αγωγή	72
3.1.5. Σύγκριση ασθενών με Σχιζοφρένεια και Πάρκινσον	74
3.1.6. Επίδραση ηλικίας	76
3.2. Λειτουργική απεικόνιση εγκεφάλου	80
3.2.1. Ανάλυση ολόκληρου εγκεφάλου: Σχιζοφρένεια	80
3.2.2. Ανάλυση ολόκληρου εγκεφάλου: Νόσος Πάρκινσον	84
3.2.3. Ανάλυση ολόκληρου εγκεφάλου: Σύγκριση Σχιζοφρένειας και Πάρκινσον	86
3.2.4. Ανάλυση περιοχών ενδιαφέροντος: Σχιζοφρένεια	87
3.2.5. Ανάλυση περιοχών ενδιαφέροντος: Πάρκινσον	94
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	97
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4	98
4.1. Συμπεριφορά στη Σχιζοφρένεια	98
4.2. Συμπεριφορά στη Νόσο Πάρκινσον	99
4.3. Σύγκριση συμπεριφοράς μεταξύ Σχιζοφρένειας και Νόσου Πάρκινσον	103
4.4. Νευροαπεικόνιση στη Σχιζοφρένεια	104
4.5. Νευροαπεικόνιση στη Νόσο Πάρκινσον	108
4.6. Σύγκριση Νευροαπεικόνισης μεταξύ Σχιζοφρένειας και Νόσου Πάρκινσον	110
4.7. Περιορισμοί	114
4.8. Συμπεράσματα	115
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι	116
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ	123
ΑΝΑΦΟΡΕΣ	126

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: ΠΑΠΠΑ ΕΛΕΝΗ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 14/08/1987

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: ΑΓΑΜΗ

📍 ΓΕΝΝΑΔΙΟΥ 6, ΠΕΙΡΑΙΑΣ, ΑΤΤΙΚΗ, 185 33

☎ 6947733179

📞 210 4137395

✉ eleni.pappa.ts@gmail.com

ΣΠΟΥΔΕΣ

- | | |
|--------------|--|
| 2015 – Παρόν | Ιατρική Σχολή Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών <ul style="list-style-type: none">- Υποψήφια Διδάκτωρ Νευροεπιστημών- Τίτλος Διατριβής: “Συμπεριφορική και νευροαπεικονιστική μελέτη του χρόνου αντίδρασης σε ένα στοιχειώδες έργο λήψης απόφασης: συγκριτική ανάλυση ασθενών με Σχιζοφρένεια και νόσο Πάρκινσον” |
| 2012 – 2013 | Bangor University of Wales (Master of Sciences - MSc) <ul style="list-style-type: none">- Μεταπτυχιακό δίπλωμα ειδίκευσης στην Κλινική Ψυχολογία με κατεύθυνση Γνωσιακής-Συμπεριφορικής Ψυχοθεραπείας (Άριστα) |
| 2005 – 2010 | Εθνικό & Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών <ul style="list-style-type: none">- Πτυχίο Ψυχολογίας (Άριστα) |

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

Φεβρουάριος 2020 – Ε.Κ.Πο.Σ.Π.Ο. ΝΟΣΤΟΣ

- Παρόν - Ψυχοκοινωνική υποστήριξη σε ξενώνα ασυνόδευτων ανήλικων προσφύγων
- Σεπτέμβριος 2014 – Παιδοψυχιατρικό Ιατρείο Ι. Χουστουλάκη
- Σεπτέμβριος 2017 - Αξιολόγηση, Διάγνωση, Ψυχοθεραπεία και Ψυχοεκπαίδευση παιδιών, εφήβων, ενηλίκων & Συμβουλευτική γονέων.
- Μάιος 2013 – Παρόν Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής (ΕΠΙΨΥ)
- Επιστημονικός συνεργάτης στο εργαστήριο αισθητικοκινητικού ελέγχου του Αναπληρωτή Καθηγητή Ψυχιατρικής κ. Νικολάου Σμυρνή
- Οκτώβρης 2008 – Κέντρο Θεραπείας Εξαρτημένων Ατόμων (ΚΕΘΕΑ)
Ιούνιος 2009 (Πρακτική άσκηση και εθελοντική εργασία)
- Συμμετοχή σε ομάδες ψυχοθεραπείας και συμβουλευτικής
- Ιανουάριος 2007 – Εταιρεία Προστασίας Σπαστικών (Πρακτική άσκηση)
- Μάρτιος 2008 - Ποιοτική Έρευνα: “Η επιρροή της αναπηρίας του παιδιού στη σχέση των γονέων”

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ/ΣΥΝΕΔΡΙΑ

-
- Μαΐος – Ιουλίας 2014 Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική σχολή, Α΄ Ψυχιατρική Κλινική
- Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο: “ Εγκέφαλος και Συμπεριφορά”
- 9 – 11 Μαρτίου 2012 Ελληνική Εταιρεία Προστασίας Αυτιστικών Ατόμων Ε.Ε.Π.Α.Α και ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ εταιρεία ειδικής αγωγής
- Εκπαίδευση στις Διαταραχές Αυτιστικού Φάσματος και στη Δομημένη εκπαίδευση TEACCH

Οκτ 2010 - Ιούλ 2011 Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Α' Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου
Αθηνών & Ερευνητικό Πανεπιστημιακό Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής
(ΕΠΙΨΥ)

- Μετεκπαιδευτικό σεμινάριο Κλινικής Ψυχοπαθολογίας

Σεπτέμβριος 2006 – Ιερά Σύνοδος της Εκκλησίας της Ελλάδος

Ιούνιος 2008 - Σεμινάριο εκμάθησης της Ελληνικής Νοηματικής
Γλώσσας

ΙΚΑΝΟΤΗΤΕΣ/ΔΕΞΙΟΤΗΤΕΣ

Υπολογιστές

- Άριστη γνώση PC σε περιβάλλον Windows
- Άριστη γνώση Ms Office (Word, Excel, PowerPoint) & Internet
- Άριστη γνώση Προγράμματος SPSS
- Άριστη γνώση Προγράμματος STATISTICA
- Άριστη γνώση λογισμικού SPM
- Αρχάρια γνώση MatLab

Γλώσσα

- Άριστη γνώση Αγγλικών

ΨΥΧΟΘΕΡΑΠΕΙΑ/ΕΠΟΠΤΕΙΑ

- 5 έτη προσωπικής θεραπείας (ψυχοδυναμική προσέγγιση)
- 3 έτη προσωπικής εποπτείας (γνωσιακή-συμπεριφορική προσέγγιση)
- 3 έτη συμμετοχής σε διεπιστημονική ομάδα υπό την εποπτεία ψυχιάτρου.

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ/ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ

9 Δεκεμβρίου 2016 – - Υπότροφος στο πλαίσιο εκπόνησης διδακτορικής διατριβής
8 Δεκεμβρίου 2019 του Ιδρύματος Κρατικών Υποτροφιών (ΙΚΥ)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Panagiotaropoulou, G., Thrapsanioti, E., **Pappa, E.**, Grigoras, C., Mylonas, D., Karavasilis, E., ... & Smyrnis, N. (2019). Hypo-activity of the dorsolateral prefrontal cortex relates to increased reaction time variability in patients with schizophrenia. *NeuroImage: Clinical*, 23, 101853.
2. Fish, S., Toumaian, M., **Pappa, E.**, Davies, T. J., Tanti, R., Saville, C. W., ... & Smyrnis, N. (2018). Modelling reaction time distribution of fast decision tasks in schizophrenia: Evidence for novel candidate endophenotypes. *Psychiatry research*, 269, 212-220.
3. Smyrnis, N., **Pappa, E.**, & Papanicolaou, A. C. (2017). Imaging Networks of Affective States And Pain. *The Oxford Handbook of Functional Brain Imaging in Neuropsychology and Cognitive Neurosciences*, 351.
4. Saville, C. W., Lancaster, T. M., Davies, T. J., Toumaian, M., **Pappa, E.**, Fish, S., ... & Klein, C. (2015). Elevated P3b latency variability in carriers of ZNF804A risk allele for psychosis. *NeuroImage*, 116, 207-213.
5. **Pappa E.**, Panagiotaropoulou G., Potagas C., Karavasilis E., Velonakis G., Kelekis N., Klein C. and Smyrnis N. (2020). Functional neural imaging of speeded decision processing in Parkinson Disease and comparison with Schizophrenia. (Submitted).

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης της διαδικασίας ταχείας λήψης απόφασης, έχουν περιγραφεί τόσο στη Σχιζοφρένεια όσο και στη Νόσο Πάρκινσον. Και οι δύο διαταραχές χαρακτηρίζονται από μειωμένα επίπεδα ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό. Το ερώτημα που προκύπτει είναι το κατά πόσο τα κοινά ελλείμματα που εμφανίζονται στις δύο διαταραχές οφείλονται σε ένα κοινό νευροφυσιολογικό υπόστρωμα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ).

Μέθοδος: 30 ασθενείς με Σχιζοφρένεια υπό φαρμακευτική αγωγή και 30 υγιείς μάρτυρες αυτών εξομοιωμένοι ως προς το φύλο και την ηλικία καθώς και 24 ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον και 28 υγιείς μάρτυρες αυτών εξομοιωμένοι ως προς το φύλο και την ηλικία ολοκλήρωσαν ένα έργο λήψης απόφασης δύο επιλογών γνωστό ως Eriksen Flanker task ενώ ταυτόχρονα γινόταν λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI). Οι συμπεριφορικοί δείκτες προς ανάλυση περιελάμβαναν την ακρίβεια, τον μέσο χρόνο αντίδρασης (μέσος Χ.Α), την τυπική απόκλιση του χρόνου αντίδρασης (τυπική απόκλιση Χ.Α) καθώς και τις τρεις παραμέτρους του μοντέλου ex-Gaussian (μ , σ και τ) για τον Χ.Α.

Συμπεριφορικά αποτελέσματα: Οι ασθενείς με Σχιζοφρένεια εμφάνισαν υψηλότερους χρόνους αντίδρασης (μέσος Χ.Α και παράμετρος μ) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Η διαφορά αυτή παρατηρήθηκε ακόμη μεγαλύτερη για τους ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές του έργου επιβεβαιώνοντας την ύπαρξη ελλείμματος στη λειτουργία χωρικής προσοχής στη Σχιζοφρένεια. Επιπλέον, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικά αυξημένη ενδο-ατομική διακύμανση (τυπική απόκλιση του Χ.Α και παράμετροι σ και τ) για τους ασθενείς με

Σχιζοφρένεια συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί κάποια στατιστικά σημαντική επίδραση του τύπου της δοκιμής στους δείκτες αυτούς. Σε αντίθεση με τη Σχιζοφρένεια, οι ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντικές διαφορές από την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου σε κανέναν από τους υπό μελέτη συμπεριφορικούς δείκτες (ακρίβεια, μέσος Χ.Α, τυπική απόκλιση Χ.Α, παράμετροι μ , σ και τ).

Νευροαπεικονιστικά αποτελέσματα: Οι δύσκολες δοκιμές (επίδραση τύπου δοκιμής) οδήγησαν στην ενεργοποίηση μετωπιαίων και βρεγματικών -δεξιών κυρίως- φλοιωδών περιοχών στους ασθενείς με Πάρκινσον και στην αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Μια πιο εκτεταμένη αμφίπλευρη ενεργοποίηση μετωπιαίων και βρεγματικών περιοχών παρατηρήθηκε για τους ασθενείς με Σχιζοφρένεια και τους υγιείς μάρτυρες αυτών στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές (επίδραση τύπου δοκιμής). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι ασθενείς με Σχιζοφρένεια ενεργοποίησαν λιγότερο κάποιες συγκεκριμένες φλοιώδεις περιοχές συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ανεξάρτητα από τον τύπο της δοκιμής (εύκολη ή δύσκολη). Δεν παρατηρήθηκαν αντίστοιχα ευρήματα διαφορών στην εγκεφαλική ενεργοποίηση των ασθενών με Πάρκινσον συγκριτικά με την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Επιπλέον, η υπο-ενεργοποίηση ιδιαίτερα της περιοχής του ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού στους ασθενείς με Σχιζοφρένεια συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου βρέθηκε να σχετίζεται με μεγαλύτερη διακύμανση στους Χ.Α (κυρίως με την παράμετρο τ). Δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχη συσχέτιση μεταξύ συμπεριφορικών δεικτών και εγκεφαλικής ενεργοποίησης στους ασθενείς με Πάρκινσον.

Συμπεράσματα: Η υπο-ενεργοποίηση του δεξιού προμετωπιαίου φλοιού φαίνεται να προβλέπει την αυξημένη ενδο-ατομική διακύμανση στη Σχιζοφρένεια. Αυτό το εύρημα δεν

φαίνεται να σχετίζεται με τη λειτουργία της χωρικής προσοχής αλλά πιθανότατα συνδέεται με τη λειτουργία ανασταλτικού ελέγχου. Τόσο τα συμπεριφορικά όσο και τα νευροαπεικονιστικά αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η αύξηση του Χ.Α και της ενδο-ατομικής μεταβλητότητας αυτού στη διαδικασία ταχείας λήψης απόφασης καθώς και η σχετική με την αύξηση της ενδο-ατομικής μεταβλητότητας του Χ.Α υπο-ενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού παρατηρείται μόνο στη Σχιζοφρένεια. Η αντίστοιχη λειτουργία στη Νόσο Πάρκινσον φαίνεται γενικά άθικτη.

Λέξεις κλειδιά: Σχιζοφρένεια; Πάρκινσον; λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού; Δοκιμασία Eriksen Flanker; χρόνος αντίδρασης; κατανομή Gauss

Behavioral and neuroimaging study of reaction time in a simple decision making task: a comparative analysis of patients with Schizophrenia and patients with Parkinson Disease

ABSTRACT

Objective: Impairment of cognitive function such as speeded decision processing has been studied in Parkinson Disease (PD) and Schizophrenia (SCZ). Both disorders share a hypodopaminergic state of the prefrontal cortex, thus the question arises whether similar deficits in decision processing share a similar neural substrate in these disorders.

Methods: 30 medicated patients with SCZ and 30 healthy age and sex matched controls as well as 24 PD medicated patients and 28 age and sex matched controls performed the Eriksen flanker two-choice reaction time task while their brain activation was measured using functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). The behavioral measures included accuracy, mean of reaction time (MnRT), standard deviation of RT (RTSD) and ex-Gaussian model of RT distribution parameters (μ , σ and τ).

Behavioral Results: Larger mean RT and Ex-Gaussian μ was observed for schizophrenia patients compared to controls. The group difference was larger for incongruent versus congruent trials confirming a deficit in spatial attention for patients. A significant increase in RT-ISV measures (RTSD, σ and τ) was also observed for patients compared to controls and but it was not found to be modulated by trial congruency. In contrast to SCZ, PD patients did not differ from controls in accuracy, mean reaction time (MnRT), standard deviation of RT and ex-Gaussian parameters of the RT distribution (μ , σ and τ).

Imaging Results: Task difficulty related brain activation was observed in right-lateralized fronto-parietal cortical areas in PD patients and controls, while a more extensive bilateral fronto-parietal activation of cortical areas was present for SCZ patients and controls. Importantly specific cortical areas were less activated during task performance in SCZ but not in PD patients compared to controls. Furthermore hypo-activation of the dorsolateral prefrontal cortex in SCZ patients was found to be related to larger RT variability (especially tau) while there was no relation of behavioral measures with brain activation in PD patients.

Conclusion: Hypo-activity of the right prefrontal cortex predicted increased RT-ISV in SCZ. This effect was unrelated to the effects of spatial attention and might be linked to the inhibitory control of action. Both behavioral and neuroimaging results suggest that increase in mean RT and RT-ISV in speeded decision processing and hypoactivation of the prefrontal cortex related to increased RT-ISV are observed in SCZ but not PD. Speed decision processing seems to be generally intact in PD.

Keywords: Schizophrenia; Parkinson; fMRI; Eriksen Flanker task; reaction time; ex-Gaussian

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

1. Εισαγωγή

Η σχέση μεταξύ της Σχιζοφρένειας και της Νόσου του Πάρκινσον δεν είναι ακόμα σαφής ενώ η περίπτωση συννοσηρότητας των δυο διαταραχών αποτελεί ακόμα σπανιότερη περίπτωση με ακόμα λιγότερο κατανοητά αίτια γύρω από τους εμπλεκόμενους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς. Το γεγονός ότι οι δύο διαταραχές χαρακτηρίζονται από δυσλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος γεννά ερωτήματα σχετικά με την ύπαρξη κοινών παθοφυσιολογικών μηχανισμών που χαρακτηρίζουν τις δύο νοσολογικές οντότητες.

Η κύρια υπόθεση για κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό στη Σχιζοφρένεια και τη Νόσο Πάρκινσον σχετίζεται με το γεγονός ότι και στις δυο διαταραχές εμπλέκεται η δυσλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος του εγκεφάλου. Στην περίπτωση της Σχιζοφρένειας, η ντοπαμινεργική υπόθεση υποστηρίζει τη δυσλειτουργία της μεσο-μεταιχμιακής-φλοιϊκής ντοπαμινεργικής οδού (mesocorticolimbic pathway) που ξεκινάει από την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή (Ventral Tegmental Area–VTA) που βρίσκεται στο στέλεχος του εγκεφάλου (brainstem) και εκτείνεται στον μεσεγκέφαλο (midbrain) και στον μετωπιαίο (frontal lobe) και κροταφικό λοβό (temporal lobe) (Lavolette, 2007). Με βάση τη θεωρία αυτή τα θετικά συμπτώματα σχετίζονται με υπερδραστηριότητα των ντοπαμινεργικών υποδοχέων D_2 στο μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα (mesolimbic pathway) ενώ τα αρνητικά συμπτώματα και τα γνωστικά ελλείμματα με υποδραστηριότητα των ντοπαμινεργικών υποδοχέων D_1 στο μεσο-φλοιϊκό ντοπαμινεργικό σύστημα (mesocortical pathway) και τον προμετωπιαίο φλοιό (prefrontal cortex)

(Desbonnet, 2016). Μια ακόμη διαδεδομένη προσέγγιση αναφέρει πως η ντοπαμινεργική δυσλειτουργία που παρουσιάζεται στη Σχιζοφρένεια αποτελεί πρακτικά δευτερογενή συνέπεια της δυσλειτουργίας του γλουταμινεργικού συστήματος (Pläschke, et al., 2017). Το γλουταμινικό είναι μια ασυνήθιστη χημική ουσία που υπάρχει σε μεγάλες ποσότητες στον εγκέφαλο, λειτουργεί ως νευροδιαβιβαστής μόνο όταν βρίσκεται εκτός του εγκεφάλου ενώ έρευνες έχουν δείξει ότι επηρεάζει τη λειτουργία της ντοπαμίνης άλλοτε αυξάνοντας και άλλοτε μειώνοντας στη δραστηριότητά της (Carlsson, Waters, Waters, & Carlsson, 2000). Τα χαμηλά επίπεδα γλουταμινικού φαίνεται να συνδέονται τόσο με τα θετικά όσο και με τα αρνητικά σχιζοφρενικά συμπτώματα. Οι Carlsson, Waters, Waters, & Carlsson (2000) εντοπίζουν αυτή τη δραστηριότητα στο ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου (στα βασικά γάγγλια) και στον εγκεφαλικό φλοιό (που περιλαμβάνει τον μετωπιαίο λοβό). Η ανώμαλη δραστηριότητα στην περιοχή του ραβδωτού σώματος (βασικά γάγγλια), η οποία είναι το κέντρο ανταμοιβής του εγκεφάλου, φαίνεται να σχετίζεται με τα θετικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας ενώ η χαμηλή δραστηριότητα γλουταμινικού στους υποδοχείς N-methyl-D-aspartate (NMDA) στον εγκεφαλικό φλοιό φαίνεται να σχετίζεται με την αρνητική συμπτωματολογία της διαταραχής.

Στη Νόσο του Πάρκινσον η εκφύλιση και κατ' επέκταση η υπολειτουργία των ντοπαμινεργικών νευρώνων εντοπίζεται στην περιοχή της συμπαγούς μοίρας της μέλαινας ουσίας (Substantia Nigra pars compacta - SNc) στον μεσεγκέφαλο (midbrain), όπου οι ντοπαμινεργικοί νευρώνες σταδιακά εκφυλίζονται και "πεθαίνουν" με αποτέλεσμα τα χαμηλά επίπεδα ντοπαμίνης στην περιοχή των βασικών γαγγλίων (Grover, Sahoo, & Goyal, 2017). Η περιοχή της μέλαινας ουσίας σχετίζεται με κυκλώματα όπως το κινητικό, το οπτικό-κινητικό, το συνειρμικό, το μεταιχμιακό και το κογχομετωπιαίο (Obeso, et al., 2008). Το αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση όχι μόνο κινητικών συμπτωμάτων, όπως ο

τρόμος, η ακαμψία, η βραδυκινησία, η αστάθεια και οι δυσκολίες βάδισης αλλά και μη-κινητικών, όπως διαταραχές στην ταχεία επεξεργασία πληροφοριών, την προσοχή, τη συγκέντρωση, τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη μνήμη, την οπτικοχωρική ικανότητα και τη γλώσσα. Δεδομένου ότι η εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μελαινοραβδωτής οδού (nigostriatal pathway) είναι το κύριο γνώρισμα της Νόσου υποθέτει κανείς πως το έλλειμμα ντοπαμίνης είναι η αιτία των παρατηρούμενων γνωστικών διαταραχών. Το έλλειμμα ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα είναι δυνατόν να επηρεάσει τη ροή της πληροφορίας που διέρχεται διαμέσου γνωστικών μετωπιαίο-ραβδωτό φλοιϊκών κυκλωμάτων επηρεάζοντας εν τέλει την έκφραση των λειτουργιών που εξαρτώνται από τη λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού (Alexander, DeLong, & Strick, 1986).

Η παρούσα διδακτορική διατριβή διερευνά την λειτουργία της ταχείας λήψης απόφασης σε ασθενείς με Σχιζοφρένεια και Νόσο Πάρκινσον. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη συγκρίνει τα συμπεριφορικά και νευροαπεικονιστικά δεδομένα ασθενών με Σχιζοφρένεια και ασθενών με Νόσο του Πάρκινσον σε ένα στοιχειώδες αισθητικοκινητικό έργο λήψης απόφασης μεταξύ δύο εναλλακτικών επιλογών (Eriksen Flanker task) με παράλληλη λήψη εγκεφαλικών σημάτων λειτουργικής μαγνητικής απεικόνισης (functional Magnetic Resonance Imaging - fMRI).

Στο σύνολο το πόνημα θα πλαισιώσουν τέσσερα μέρη: το Γενικό και το Ειδικό Μέρος, ενώ θα ακολουθήσουν τα Ευρήματα και η Συζήτηση γύρω από τα συμπεράσματα της μελέτης. Στο πρώτο μέρος που αποτελεί και το πρώτο κεφάλαιο, βασιζόμενοι στη διεθνή επιστημονική αρθρογραφία, παρουσιάζεται η παθοφυσιολογία της Σχιζοφρένειας και της Νόσου Πάρκινσον και οι σχετικές ερευνητικές μελέτες αναφορικά με τη σχέση του Χ.Α και της εκάστοτε διαταραχής. Στο Ειδικό Μέρος, που αποτελείται από το δεύτερο κεφάλαιο γίνεται η παρουσίαση της ερευνητικής μεθοδολογίας με τις στατιστικές αναλύσεις

που πραγματοποιήθηκαν. Τα ακόλουθα δυο κεφάλαια αποτελούν τα Ευρήματα και τη Συζήτηση, στα οποία παρουσιάζονται τα συμπεριφορικά και νευροαπεικονιστικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της έρευνας.

1.1. Σχιζοφρένεια

Η Σχιζοφρένεια είναι μία ψυχιατρική διαταραχή οφειλόμενη σε συνδυασμό γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Εμφανίζεται στο 0.5-1.0% του πληθυσμού με την ίδια συχνότητα και στα δύο φύλα με μέσο όρο έναρξης τα 16-35 χρόνια (Freedman, 2003). Η διαταραχή χαρακτηρίζεται από θετικά συμπτώματα (ψευδαισθήσεις και παραληρητικές ιδέες), αρνητικά συμπτώματα (απόσυρση, μειωμένες συναισθηματικές δονήσεις, φτωχό λόγο, δυσκολία στον προγραμματισμό, μειωμένη ευχαρίστηση και ενδιαφέρον) αλλά και από γνωστικά ελλείμματα σε διάφορους τομείς, όπως η ενεργός μνήμη, οι εκτελεστικές λειτουργίες, η προσοχή, η λεκτική επεισοδιακή μνήμη, η επεξεργασία οπτικών και ακουστικών ερεθισμάτων και οι οφθαλμικές κινήσεις (Keri & Janka, 2004; Reichenberg, 2010).

1.2. Σχιζοφρένεια και ντοπαμίνη

Ο νευροδιαβιβαστής της ντοπαμίνης (Carlsson, 1988) θεωρείται ακόμη και σήμερα το κύριο πλαίσιο κατανόησης των βασικών δυσλειτουργικών μηχανισμών στη σχιζοφρένεια (Winterer & Weinberger, 2004). Στην Εικόνα 1 παρουσιάζονται οι κύριες ντοπαμινεργικές οδοί που συνδέονται με τη σχιζοφρενική συμπτωματολογία. Η πρώτη ντοπαμινεργική υπόθεση εστίαζε στο ρόλο της υποδραστηριότητας του νευροδιαβιβαστή στον προμετωπιαίο φλοιό και συγκεκριμένα στη μεσοφλοιώδη οδό (mesocortical pathway) που εκτείνεται από κοιλιακή καλυπτήρια περιοχή προς τον προμετωπιαίο φλοιό, οδηγώντας στην εμφάνιση αρνητικών συμπτωμάτων και γνωστικών ελλειμμάτων (Howes & Karur, 2009). Μελέτες έχουν δείξει ότι η ανεπαρκής ποσότητα ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό σε ασθενείς με Σχιζοφρένεια οδηγεί στη δυσλειτουργία της περιοχής

αυτής κατά την εκτέλεση γνωστικών δοκιμασιών (Goldman-Rakic, Castner, Svensson, Siever, & Williams, 2004).

Αργότερα, οι ερευνητές έδωσαν έμφαση στην ταυτόχρονη υπερδραστηριότητα στο μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα (mesolimbic pathway), το οποίο εκτείνεται από από την κοιλιακή καλυπτήρια περιοχή προς τον επικλινή πυρήνα, καθώς και προς τον ιππόκαμπο και την αμυγδαλή, οδηγώντας στη εμφάνιση θετικών συμπτωμάτων και στην υποδραστηριότητα στο μεσοφλοιώδες ντοπαμινεργικό σύστημα (mesocortical pathway) (Howes & Karur, 2009). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, η υπολειτουργία της ντοπαμινεργικής οδού στο στον προμετωπιαίο φλοιό οφείλεται στη μακροχρόνια ανασταλτική δράση των αντιψυχωσικών φαρμάκων στους D₂ υποδοχείς η οποία επηρεάζει τη γνωστική λειτουργία των ασθενών με Σχιζοφρένεια. Αυτή η ντοπαμινεργική υπόθεση αποτελεί και τη βάση για τη χρήση των αντιψυχωσικών φαρμάκων.

Τα αντιψυχωσικά φάρμακα περιλαμβάνουν τα πρώτης γενιάς τυπικά αντιψυχωσικά φάρμακα (π.χ. αλοπεριδόλη, χλωροπρομαζίνη) και τα άτυπα αντιψυχωσικά δεύτερης γενιάς (π.χ. κλοζαπίνη, ολανζαπίνη, ρισπεριδόνη). Τα τυπικά αντιψυχωσικά που δρουν ως αποκλειστές των D₂ υποδοχέων στη μεσομεταιχμιακή ντοπαμινεργική οδό ενώ έχουν ευεργετική δράση στην αντιμετώπιση των θετικών συμπτωμάτων του συνδρόμου παράλληλα εμφανίζουν μεγαλύτερη πιθανότητα πρόκλησης δυσκινησιών (εξωπυραμιδικών εκδηλώσεων - EPS) (Gerlach, 2002). Τα άτυπα αντιψυχωσικά που δρουν ως αποκλειστές των ντοπαμινεργικών D₂ και των σεροτονινεργικών υποδοχέων θεωρούνται περισσότερο αποτελεσματικά σε σχέση με τα τυπικά νευροληπτικά καθώς μειώνουν τη συχνότητα εμφάνισης οξέων EPS (Tamminga & Lathi, 1996; Meltzer, 2004). Συγκεκριμένα, καταλαμβάνουν παροδικά τους D₂ υποδοχείς και απομακρύνονται γρήγορα κρατώντας σε χαμηλά επίπεδα την προλακτίνη με αποτέλεσμα να επιτρέπουν τη

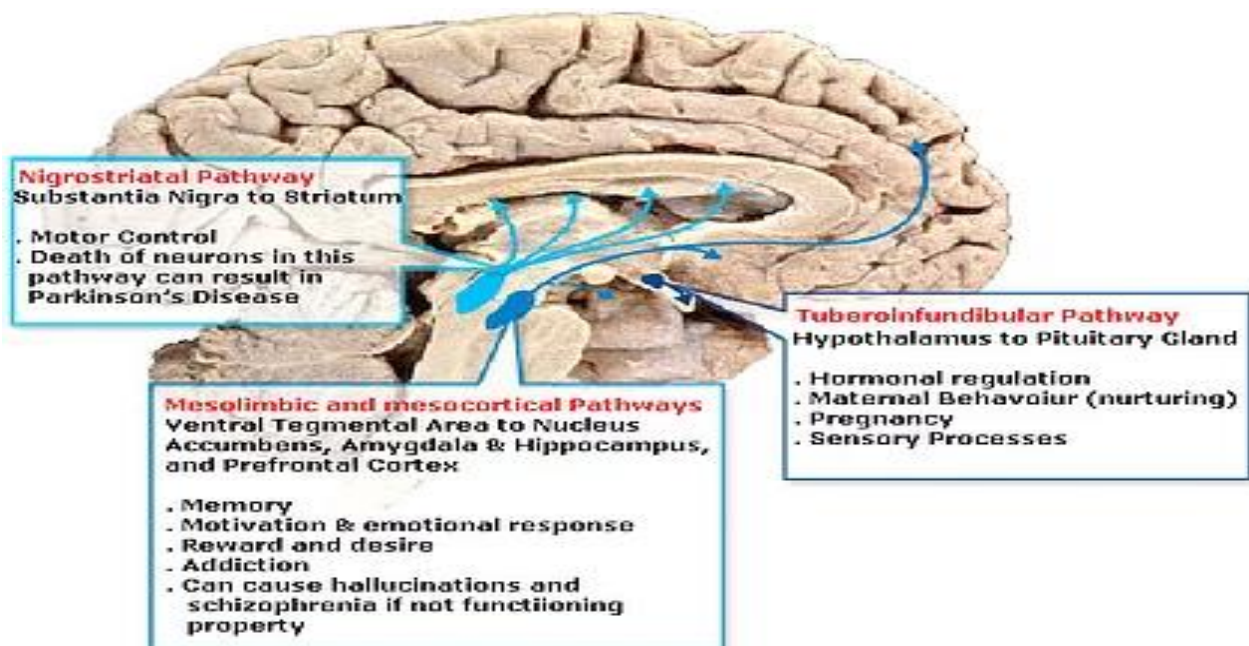
φυσιολογική νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης προλαμβάνοντας τις παρενέργειες (Seeman, 2002). Συγκριτικές μελέτες σχετικά με τις παρενέργειες μεταξύ των άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων δείχνουν ότι η χρήση κλοζαπίνης εμπεριέχει τις λιγότερες πιθανότητες πρόκλησης όψιμης δυσκινησίας (Lieberman, Saltz, Johns, Pollack, Borenstein, & Kane, 1991) σε σχέση με τη χρήση ρισπεριδόνης και ολανζαπίνης (Pfeiffer & Wagner, 1994) που οδηγούν συχνότερα σε εμφάνιση EPS. Η κλοζαπίνη σε σύγκριση με τα άλλα άτυπα αντιψυχωσικά δρα περισσότερο σε 5-HT₂ και σε D₁ υποδοχείς απ'ότι σε D₂ καθώς επίσης και σε υποδοχείς D₄, GABA και H₁. Η χρήση της περιορίζεται σε σχιζοφρενικούς ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν ανταποκριθεί σε σημαντικές δόσεις κλασικών αντιψυχωσικών ή σε εκείνους που παρουσιάζουν όψιμη δυσκινησία (Anath, Parameswaran, Gunatilake, Burgoyne, & Sidhom, 2004).

Μελέτες για τη δράση φαρμάκων αμφισβητούν την ντοπαμινεργική υπόθεση αφού τα αντιψυχωσικά που δρουν ως αναστολείς της ντοπαμίνης δεν είναι αποτελεσματικά για όλους τους ασθενείς και αποτυγχάνουν στην αντιμετώπιση των αρνητικών συμπτωμάτων (Anath, Parameswaran, Gunatilake, Burgoyne, & Sidhom, 2004). Τις τελευταίες δύο δεκαετίες εξετάζεται η υπόθεση του γλουταμινικού οξέος στη Σχιζοφρένεια. Αρχική ένδειξη για τη θεωρία αποτέλεσε η συμπτωματολογία μετά από χορήγηση ανταγωνιστών του υποδοχέα NMDA, η οποία θύμιζε τα συμπτώματα της Σχιζοφρένειας και μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό από όταν χορηγούνταν ντοπαμινεργικοί αγωνιστές (Moghaddam & Javitt, 2012). Παρόμοια συμπτώματα εμφανίζονται σύμφωνα με έρευνες και μετά τη χορήγηση d-λυσσεργικού οξέος, ενός αγωνιστή υποδοχέων σεροτονίνης 5 HT₂ (Moghaddam & Javitt, 2012). Έρευνες έχουν δείξει ότι η χαμηλή δραστηριότητα γλουταμινικού οξέος στους υποδοχείς NMDA στον εγκεφαλικό φλοιό φαίνεται να σχετίζεται

με την αρνητική συμπτωματολογία της Σχιζοφρένειας (Carlsson, Waters, Waters, & Carlsson, 2000; Duncan, Zorn, & Lieberman, 1999).

Τέλος, πρόσφατες έρευνες προτείνουν ένα ολοκληρωμένο μοντέλο σύνδεσης γονιδιακών και περιβαλλοντικών παραγόντων επικινδυνότητας με την αυξημένη προσυναπτική ντοπαμινεργική λειτουργία στο ραβδωτό σώμα και συγκεκριμένα στην περιοχή του κελύφους και του κερκοφόρου πυρήνα (Howes, et al., 2009; Kegeles, et al., 2010) εισάγοντας το ρόλο της μελαινοραβδωτής οδού (nigostriatal pathway) στη συζήτηση για τις αιτίες εμφάνισης της νόσου (Seeman & Niznik, 1990). Η μελαινοραβδωτή οδός που εκτείνεται από την μέλαινα ουσία προς τον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με εξωπυραμιδικά συμπτώματα ενώ εμπλέκεται ιδιαίτερα στη συμπτωματολογία της Νόσου του Πάρκινσον που θα συζητηθεί αμέσως μετά.

Εικόνα 1. Ντοπαμινεργικές οδοί (<https://images.app.goo.gl/QkRnMhiDTgcU79iJ6>)



1.3. Νόσος Πάρκινσον

Η Νόσος του Πάρκινσον είναι μια προοδευτική εκφυλιστική νόσος του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ). Εμφανίζεται στο 1-2% του πληθυσμού, κυρίως σε άτομα ηλικίας 55-65 ετών και χαρακτηρίζεται από κινητικά συμπτώματα, όπως βραδυκινησία, μυϊκή ακαμψία, τρόμο, αστάθεια στο βάδισμα αλλά και από μη κινητικά συμπτώματα, όπως δυσσαυτονομία, διαταραχές ύπνου, αισθητηριακή δυσλειτουργία, πόνο, κόπωση και γνωστικά ελλείμματα συμπεριλαμβανομένων διαταραχών στην ταχεία επεξεργασία πληροφοριών, την προσοχή, τη συγκέντρωση, τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη μνήμη, την οπτικοχωρική ικανότητα και τη γλώσσα (Massano & Bhatia, 2012). Το κύριο ιστοπαθολογικό γνώρισμα της Νόσου είναι η απώλεια ντοπαμινεργικών νευρώνων, τα κυτταρικά σώματα των οποίων βρίσκονται στη μέλαινα ουσία του μέσου εγκεφάλου.

1.4. Νόσος Πάρκινσον και ντοπαμίνη

Στη Νόσο Πάρκινσον έχει παρατηρηθεί (όπως και στη Σχιζοφρένεια) δυσλειτουργία της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης (Dencker, et al., 2012) και συγκεκριμένα του κυκλώματος του μέτωπο-ραβδωτού σώματος (Weickert, et al., 2013). Η παθοφυσιολογία στη Νόσο Πάρκινσον βασίζεται στον εκφυλισμό των ντοπαμινεργικών νευρώνων στην περιοχή της μέλαινας ουσίας (Luo & Huang, 2016). Η μέλαινα ουσία τροφοδοτεί με ντοπαμίνη το ραβδωτό σώμα και πολυάριθμες άλλες περιοχές του εγκεφάλου (Winograd-Gurvich, Fitzgerald, Georgiou-Karistianis, Bradshaw, & White, 2006). Χαμηλά επίπεδα ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια οδηγούν στην εμφάνιση κινητικών συμπτωμάτων στη Νόσο Πάρκινσον (Jellinger, 1999) ενώ χαμηλά επίπεδα ντοπαμίνης στον μετωπιαίο φλοιό

οδηγούν στην εμφάνιση γνωστικών ελλειμμάτων (Diaconescu, Menon, Jensen, Kapur, & McIntosh, 2010).

Η Εικόνα 1 παρουσιάζει τις εμπλεκόμενες στη Νόσο του Πάρκινσον ντοπαμινεργικές οδούς συμπεριλαμβανομένης της μεσοφλοιώδους, της μεσομεταιχμιακής, της, της μελαινοραβδωτής και της φυματοϋποφυσιακής οδού. Τα βασικά γάγγλια αποτελούν μέρος πολλών παράλληλων αλλά ανατομικά διαχωρισμένων θαλαμο-φλοιϊκών-βασικών γαγγλίων κυκλωμάτων, τα οποία επιτελούν σημαντικές λειτουργίες στον έλεγχο μιας δράσης ή συμπεριφοράς (Poewe, et al., 2017). Τέσσερα κυκλώματα με λειτουργικά παρόμοια, αλλά τοπογραφικά διακριτή οργάνωση θεωρείται ότι εξυπηρετούν μεταιχμιακές, προμετωπιαίες, οφθαλμοκινητικές και κινητικές λειτουργίες συνδέοντας τις αντίστοιχες μετωπιαίες φλοιώδεις περιοχές με τις υποπεριοχές του θαλάμου και των βασικών γαγγλίων (Poewe, et al., 2017). Κλινικές και πειραματικές μελέτες, ιστοπαθολογίας και λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου, έχουν συσχετίσει τις γνωστικές δυσλειτουργίες στη Νόσο του Πάρκινσον με τη διαταραχή της μελαινοραβδωτής και της μεσοφλοιώδους ντοπαμινεργικής οδού (Bruck, Aalto, Nurmi, Bergman, & Rinne, 2005; Lewis, Cools, Robbins, Dove, Barker, & Owen, 2003; Owen, 2004; Rinne, Myllykyla, & Lo, 1991; Zgaljardic, Borod, Foldi, & Mattis, 2003). Επομένως, το έλλειμμα της ντοπαμίνης στον μετωπιαίο φλοιό είναι δυνατόν να παίζει κάποιο ρόλο στη διαταραχή των γνωστικών λειτουργιών στη Νόσο υποθέτωντας παράλληλα την ύπαρξη σύνδεσης με την ντοπαμινεργική δυσλειτουργία στη Σχιζοφρένεια.

Ως παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση γνωστικών διαταραχών στη Νόσο του Πάρκινσον θεωρούνται η ηλικία, η έναρξη της Νόσου, η κλινική της βαρύτητα, η βαρύτητα της διαταραχής των εκτελεστικών λειτουργιών και της λεκτικής μνήμης, η πιθανότητα πρώιμης εμφάνισης ψευδαισθήσεων, ο ακινητικός-δυσκαμπτικός υπότυπος της Νόσου,

και ο φαινότυπος επικράτησης της αστάθειας του κορμού και της δυσκολίας στη βάδιση σε σύγκριση με τον φαινότυπο της επικράτησης του τρόμου (Bosboom, Stoffers, & Wolters, 2004; Jacobs, Marder, Cote, Sano, Stern, & Mayeux, 1995; Levy, et al., 2002; Mahieux, Fénelon, Flahault, Manificier, Michelet, & Boller, 1998).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της Νόσου ποικίλει ανάλογα με το στάδιο στο οποίο βρίσκεται ο ασθενής και τη συμπτωματολογία που εμφανίζει. Στα αρχικά στάδια, η θεραπεία αποβλέπει στην βελτίωση της κινητικής συμπτωματολογίας και στην καθυστέρηση εμφάνισης κινητικών παρενεργειών ενώ η σωματική άσκηση και η φυσιοθεραπεία φαίνεται να βοηθούν σε όλα τα στάδια της νόσου. Τα φάρμακα πρώτης επιλογής περιλαμβάνουν τη λεβοντόπα (L-dopa), τους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές και τους αναστολείς μονοαμινοαξιδάσης MAO-B. Η L-dopa θεωρείται έως και σήμερα το πλέον αποτελεσματικό φάρμακο στη θεραπεία της Νόσου του Πάρκινσον. Επιφέρει βελτίωση όλων των κύριων κινητικών συμπτωμάτων της Νόσου και προσφέρει καλύτερη ποιότητα ζωής στους ασθενείς (Miyasaki, Martin, Suchowersky, Weiner, & Lang, 2002). Χορηγείται είτε ως μονοθεραπεία (κυρίως σε ηλικιωμένους ασθενείς) είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα διότι με την πάροδο του χρόνου χάνει την επίδρασή της ή η παρατεταμένη χρήση της οδηγεί σε ανεπιθύμητες παρενέργειες (De Souza Silva, Mattern, Häcker, Tomaz, Huston, & Schwarting, 1997). Σχετικά με τη μακροχρόνια χρήση της, μελέτες έχουν δείξει ότι αυτή σχετίζεται με την εμφάνιση επιπλοκών, όπως διακυμάνσεις στις κινητικές απαντήσεις και δυσκινησία (Lesser, Fahn, Snider, Cote, Isgreen, & Barrett, 1979). Ο Brooks (2000) σε έρευνα του εξηγεί πιο συγκεκριμένα πως η χρήση λεβοντόπας οδηγεί σε ανισορροπία στις συγκεντρώσεις οπιοειδών στα βασικά γάγγλια. Η χρήση ντοπαμινεργικών αγωνιστών έχει προταθεί για να αποφεύγονται οι φαρμακολογικές αλλαγές στο ραβδωτό σώμα και στην ωχρή σφαίρα και να βελτιώνονται αυτές οι επιπλοκές

(Jenner & Olanow, 1998). Οι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές χορηγούμενοι σαν μονοθεραπεία στα πρώιμα στάδια της Νόσου είναι αποτελεσματικοί στην αντιμετώπιση των κινητικών συμπτωμάτων και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών όχι όμως τόσο αποτελεσματικοί όσο η λεβοντόπα (Rao, Hofmann, & Shakil, 2006). Οι αναστολείς μονοαμινοαξιδάσης (MAO-B) χρησιμοποιούνται είτε ως αρχική είτε ως συμπληρωματική θεραπεία στους ασθενείς με Πάρκινσον για την αντιμετώπιση κινητικών διακυμάνσεων. Ενώ φαίνεται να βελτιώνουν τα συμπτώματα της Νόσου η δράση τους φαίνεται να μην είναι τόσο αποτελεσματική όσο της λεβοντόπα και πιθανόν και των ντοπαμινεργικών αγωνιστών (Jankovic & Stacy, 2007). Στα φάρμακα δεύτερης επιλογής συμπεριλαμβάνονται η αμανταδίνη η οποία χορηγούμενη σαν μονοθεραπεία φαίνεται να επιφέρει μια μέτρια βελτίωση σε όλα τα συμπτώματα της Νόσου, τα αντιχολινεργικά τα οποία επιφέρουν μικρή έως και μέτρια βελτίωση όλων των συμπτωμάτων της Νόσου και οι β-αδρενεργικοί αναστολείς που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μόνο του τρόμου και ιδιαίτερα του τρόμου θέσης (Patel & Chang, 2014).

1.5. Η διαδικασία ταχείας λήψης απόφασης: χρόνοι αντίδρασης

Η διεργασία λήψης απόφασης είναι μια γνωστική διεργασία επιλογής μιας απάντησης ανάμεσα σε δύο ή περισσότερες εναλλακτικές με βάση κάποιο κανόνα (Wang, 2008). Ο Schall (2001) περιέγραψε τη διαδικασία χωρίζοντάς την σε τρία μέρη: α) η επιλογή είναι η φανερή δράση που εκτελείται μέσα σε ένα πλαίσιο εναλλακτικών, β) η απόφαση αναφέρεται στην προηγούμενη επεξεργασία των εναλλακτικών επιλογών, γ) η δράση αποτελεί το τελικό βήμα για την επίτευξη ενός στόχου (π.χ. κούνησε το δάχτυλό σου). Η διαδικασία λήψης απόφασης φαίνεται να σχετίζεται με το χρόνο που χρειάζεται για την έναρξη μιας δράσης. Ο χρόνος αυτός ονομάζεται χρόνος αντίδρασης (Χ.Α) και

κυμαίνεται για ταχείες διεργασίες λήψης απόφασης από 100-1000 ms (Schall, 2001). Σε συμπεριφορικό επίπεδο, η καταγραφή των Χ.Α έχει αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο και έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη θεωρητικών μοντέλων για την επεξεργασία πληροφορίας κατά τη λήψη απόφασης (Wang, 2008).

Μελέτες Χ.Α που καταγράφουν το χρόνο έναρξης της απόκρισης είτε σε απλά κινητικά έργα είτε σε έργα λήψης απόφασης. Τα απλά κινητικά έργα σχετίζονται με την προσοχή του υποκειμένου και την προετοιμασία του να κινηθεί ενώ τα έργα λήψης απόφασης απαιτούν πιο σύνθετες γνωστικές διεργασίες. Σε ένα απλό κινητικό έργο, κινητικές συνδέσεις από τον σωματοαισθητικό φλοιό προεκβάλλουν στο κέλυφος και στη συμπληρωματική κινητική περιοχή, η οποία δεν είναι ντοπαμινεργική (Moore & Bloom, 1979) και ένα ποσοστό νευρώνων παρουσιάζει προπαρασκευαστική δραστηριότητα (Tanji, Taniguchi, & Saga, 1980). Σε ένα έργο λήψης απόφασης, η επίδοση φαίνεται να σχετίζεται με την βασικά γάγγλια-θαλαμοφλοιϊκή οδό η οποία συνδέει τον κερκοφόρο πυρήνα με ανώτερες εγκεφαλικές περιοχές και προεκβάλλει στον προμετωπιαίο φλοιό (Alexander, DeLong, & Strick, 1986). Σύμφωνα με το μοντέλο των Alexander, De Long & Strick (1986), υπάρχουν και ανεξάρτητα γνωστικά/συμπεριφορικά μετωπιαίο-ράβδωτο φλοιϊκά κυκλώματα στα οποία είναι δυνατόν να βασίζονται οι γνωστικές και συμπεριφορικές λειτουργίες. Τα κυκλώματα αυτά ξεκινούν από τρεις περιοχές του μετωπιαίου φλοιού και καταλήγουν μέσω του θαλάμου στο τμήμα του μετωπιαίου φλοιού από όπου και ξεκίνησαν. Οι περιοχές αυτές περιλαμβάνουν: α) τον φλοιό του πρόσθιου προσαγωγίου (anterior cingulate cortex) που εμπλέκεται στην έναρξη, στόχευση και αναστολή μιας απάντησης, β) τον εξω ραχιαίο προμετωπιαίο φλοιό (dorsolateral prefrontal cortex) που εμπλέκεται στις εκτελεστικές λειτουργίες, όπως είναι η γνωστική ευελιξία κατά την εναλλαγή μιας απάντησης, η λύση σύνθετων προβλημάτων, η ενεργοποίηση της

παλαιάς μνήμης, η οργάνωση και ο προγραμματισμός μιας δράσης και η μνήμη εργασίας και 3) τον κορχομετωπιαίο φλοιό (orbitofrontal cortex) που εμπλέκεται σε λειτουργίες όπως η λήψη απόφασης και μάθηση που απαιτούν τον μετωπιαίο έλεγχο του μεταιχμιακού συστήματος.

1.6. Η διαδικασία ταχείας λήψης απόφασης: ενδο-ατομική διακύμανση χρόνων αντίδρασης

Η μελέτη του Χ.Α σε έργα ταχείας λήψης απόφασης έχει κλασικά περιοριστεί στην καταγραφή του μέσου όρου των Χ.Α από κάθε άτομο που πρακτικά συνοψίζει τη συμπεριφορά του ατόμου σε μια τιμή. Είναι γνωστό όμως ότι όταν ένα άτομο εκτελεί ένα έργο ταχείας λήψης απόφασης οι Χ.Α αποτελούν μια κατανομή με μεγάλο εύρος (Luce, 1986). Η μελέτη λοιπόν της κατανομής προσφέρει περισσότερα από ένα μέτρα για την περιγραφή της. Ένα βασικό τέτοιο μέτρο είναι η ενδο-ατομική διακύμανση στον Χ.Α (Saville et al., 2011).

Η ενδο-ατομική διακύμανση στους Χ.Α των υποκειμένων σε απλά και σύνθετα έργα λήψης απόφασης έχει προταθεί σαν μέτρο της σταθερότητας στο χρόνο της γνωστικής και αισθητικοκινητικής επεξεργασίας (Kuntsi & Klein, 2011; Rentrop, et al., 2010) προσφέροντας πολύ περισσότερες πληροφορίες για τη γνωστική διεργασία λήψης απόφασης σε σχέση με τη μέτρηση μόνο του Χ.Α. Τα πιο γνωστά μέτρα της ενδο-ατομικής διακύμανσης είναι η τυπική απόκλιση του Χ.Α και ο συντελεστής διακύμανσης του Χ.Α (Coefficient Variation of Reaction Time - RTCV) που είναι ο λόγος της τυπικής απόκλισης του Χ.Α προς τον μέσοΧ.Α.

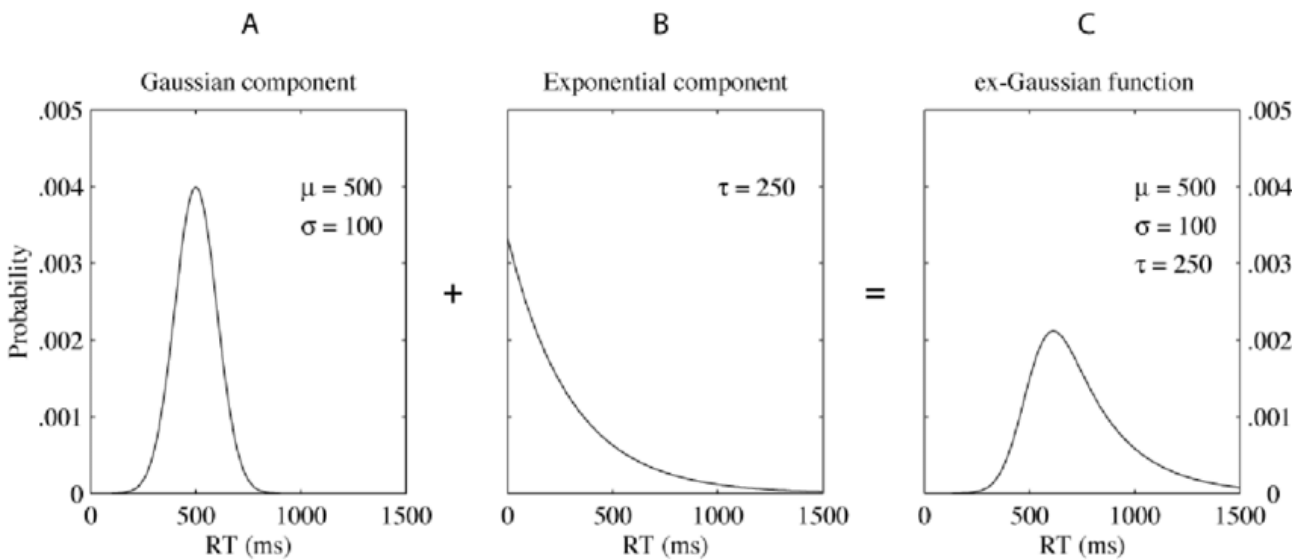
Η βασική υπόθεση για τη χρήση αυτών των μέτρων είναι ότι η κατανομή των Χ.Α μπορεί να προσεγγιστεί από τη κατανομή Gauss. Το ex-Gaussian μοντέλο (Εικόνα 2 & 3)

καταγράφει το λοξό σχήμα της κατανομής των Χ.Α σε γρήγορα έργα λήψης απόφασης (Heathcote, Popiel, & Mewhort, 1991; Hohle, 1965; Luce, 1986; Ratcliff & Murdock, 1976). Το συγκεκριμένο μοντέλο αποτελείται από το συνδυασμό μιας κανονικής (Gaussian) συνιστώσας και μιας εκθετικής συνιστώσας και παράγει τρεις βασικές παραμέτρους: η παράμετρος μ και η παράμετρος σ αντιστοιχούν στη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση αντίστοιχα της κανονικής συνιστώσας, ενώ η παράμετρος τ μοντελοποιεί την κλίση της εκθετικής συνιστώσας. Η παράμετρος τ έχει προταθεί ότι μετράει το χρόνο λήψης απόφασης ενώ οι παράμετροι μ και σ σχετίζονται με τη βασική οπτικοκινητική επεξεργασία του ερεθίσματος (Hohle, 1965). Όπως φαίνεται στις Εικόνες 2 & 3, η ex-Gaussian κατανομή έχει ένα θετικά προσανατολισμένο μονότροπο σχήμα (positively skewed unimodal shape) και γενικά εφαρμόζει εξαιρετικά σε εμπειρικές κατανομές Χ.Α (Matzke & Wagenmakers, 2009).

Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η ex-Gaussian κατανομή στερείται θεωρητικού υπόβαθρου καθώς αποδίδει απαραίτητως θετική πιθανότητα σε αρνητικούς Χ.Α με αποτέλεσμα να μην μπορεί να διερευνήσει τους ψυχολογικούς μηχανισμούς που προκαλούν μια συμπεριφορική επίδοση-απόδοση (Heathcote, Popiel, & Mewhort, 1991; Luce, 1986). Έχει επίσης τεκμηριωθεί ότι η κατανομή των Χ.Α αποκλίνει από την κανονικότητα και είναι κυρίως στραμμένη προ τα δεξιά (Luce, 1986). Σε μια προσπάθεια σύλληψης του παρατηρούμενου σχήματος της κατανομής των Χ.Α έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα μοντέλα εκτός του Gaussian, όπως το μοντέλο log-normal (Luce, 1986), το μοντέλο LATER (Carpenter, 1981; Saville, et al., 2011) και το ex-Gaussian μοντέλο (Heathcote, Popiel, & Mewhort, 1991; Hohle, 1965; Luce, 1986; Saville, et al., 2011). Το ex-Gaussian μοντέλο φαίνεται ότι παρέχει μια πιο ακριβή περιγραφή της κατανομής των

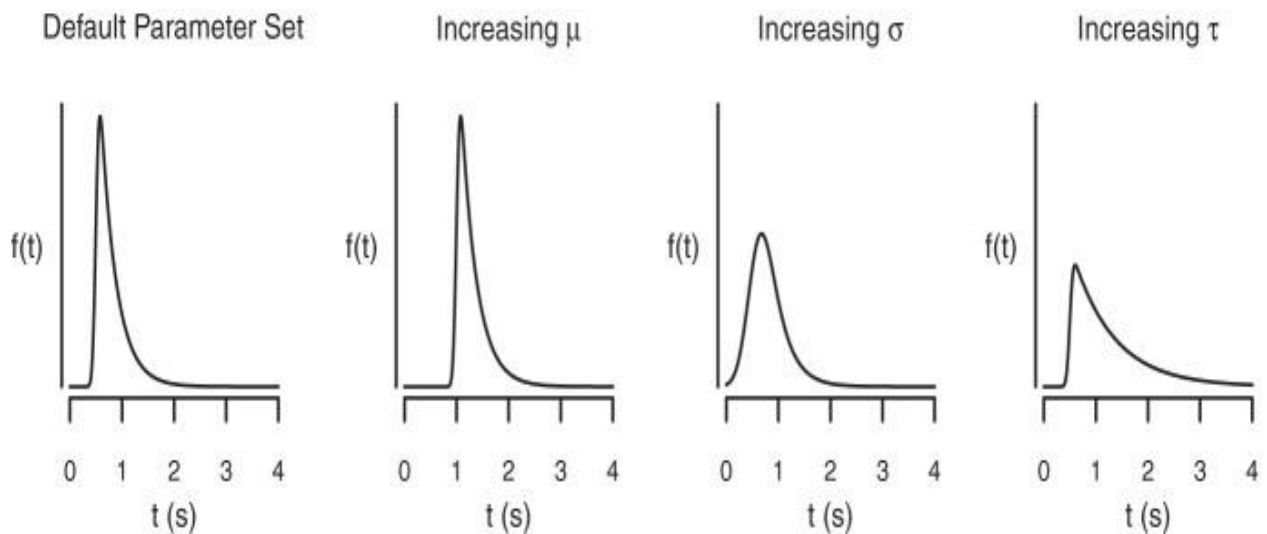
Χ.Α η οποία είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη μελέτη τους σε έργα ταχείας λήψης απόφασης (Heathcote, Popiel, & Mewhort, 1991; Hohle, 1965; Luce, 1986; Saville, et al., 2011).

Εικόνα 2. Το μοντέλο ex-Gaussian (Lacouture & Cousineau, 2008).



Σημείωση: Hex-Gaussian κατανομή (C) όπως προκύπτει από τον συνδυασμό μιας κανονική (A) και μιας εκθετικής συνιστώσας (B).

Εικόνα 3. Το μοντέλο ex-Gaussian (Matzke & Wagenmakers, 2009).



Σημείωση: Αλλαγές στην κατανομή ex-Gaussian σαν αποτέλεσμα αλλαγών στις παραμέτρους του μοντέλου μ , σ & τ .

1.7. Σχιζοφρένεια και διεργασίες ταχείας λήψης απόφασης

Η ταχεία επεξεργασία αποφάσεων έχει μελετηθεί σε ασθενείς με Σχιζοφρένεια με τη χρήση πολλών γνωστικών έργων συμπεριλαμβανομένου και του έργου χωρικής προσοχής γνωστό ως “Eriksen Flanker Spatial Attention Task” (Eriksen & Eriksen, 1974). Κατά τη διάρκεια του έργου ο συμμετέχων καλείται να κάνει μια επιλογή ανάμεσα σε δύο περιπτώσεις ερεθισμάτων: σε ένα ερέθισμα παρουσία περισπαστικών ερεθισμάτων που μπορούν εύκολα να αγνοηθούν (εύκολη συνθήκη) ή σε ένα ερέθισμα παρουσία περισπαστικών ερεθισμάτων που είναι δύσκολο να αγνοηθούν (δύσκολη συνθήκη).

Πολυάριθμες μελέτες για τη διεργασία λήψης απόφασης σε απλά αισθητικοκινητικά έργα έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με Σχιζοφρένεια εμφανίζουν υψηλότερο μέσο Χ.Α στις αποκρίσεις τους συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό (Cadenhead, Geyer, Butler, Perry, Sprock, & Braff, 1997; Nuechterlein, 1977; Shakow, 1962). Οι Jones, Hemsley and Gray (1991) εξέτασαν τους Χ.Α μιας ομάδας ασθενών με Σχιζοφρένεια (19 χρόνια σχιζοφρενικοί ασθενείς και 11 ασθενείς στην οξεία φάση της νόσου υπό φαρμακευτική αγωγή) χρησιμοποιώντας μια εκδοχή με γράμματα του έργου Eriksen Flanker. Τα υποκείμενα έπρεπε να βρουν τη σωστή απάντηση στις εύκολες και δύσκολες δοκιμές του έργου. Τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένους μέσους Χ.Α και μεγαλύτερο ποσοστό λαθών για τους ασθενείς με Σχιζοφρένεια συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου με τις διαφορές να είναι μεγαλύτερες μεταξύ των ασθενών που βρίσκονταν στην οξεία φάση της νόσου και της ομάδας ελέγχου. Το γεγονός ότι οι χρόνια ασθενείς υπό σταθερή φαρμακευτική αγωγή εμφανίζουν πιο ομαλοποιημένες αντιδράσεις σε επίπεδο

συμπεριφοράς συγκριτικά με τους ασθενείς που λαμβάνουν μεγαλύτερες δόσεις αντιψυχωσικής φαρμακευτικής αγωγής στην οξεία φάση της νόσου (φάση ντοπαμινεργικής υπερδιέγερσης) υποστηρίζει την υπόθεση ύπαρξης διαταραγμένης λειτουργίας της προσοχής στην οξεία φάση της Σχιζογρεφινικής Διαταραχής και τον πιθανά ειδικό ρόλο των αντιψυχωσικών στην παράταση των λανθάνοντων χρόνων επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα μιας σειράς προηγούμενων μελετών (Baruch, Hemsley, & Gray, 1988; Rund, 1988; Cegalis & Tegtmeyer, 1980).

Επίσης, οι ασθενείς με Σχιζοφρένεια φαίνεται να εμφανίζουν υψηλότερη διακύμανση στους Χ.Α τους σε αισθητικοκινητικά έργα λήψης απόφασης συγκριτικά με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου (Nuechterlein, 1977; Shakow, 1962). Οι Schwartz, Carr, Munich et al. (1989) μελέτησαν τους Χ.Α ασθενών με χρόνια Σχιζοφρενική διαταραχή και ασθενείς με συναισθηματικές διαταραχές σε ένα απλό έργο λήψης απόφασης. Τα αποτελέσματα έδειξαν υπερβολικά καθυστερημένους μέσους Χ.Α και αυξημένη ενδο-ατομική διακύμανση στους Χ.Α των ασθενών συγκριτικά με την δεύτερη νοσολογική ομάδα και την ομάδα ελέγχου. Οι Vinogradov, Poole, Willis-Shore et al. (1998) βρήκαν αργούς μέσους Χ.Α και αυξημένη ενδο-ατομική διακύμανση στους Χ.Α σε ασθενείς με Σχιζοφρένεια χωρίς φαρμακευτική αγωγή συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου κατά τη διάρκεια ενός έργου λήψης λεξικολογικής απόφασης. Επίσης, σε μια άλλη συγκριτική μελέτη μεταξύ ασθενών με Σχιζοφρένεια και ασθενών με συναισθηματικές διαταραχές, ο μέσος Χ.Α βρέθηκε υψηλότερος για όλες τις ομάδες με ψυχωσικά συμπτώματα ενώ η ενδο-ατομική διακύμανση στους Χ.Α βρέθηκε υψηλότερη μόνο στους ασθενείς με Σχιζοφρένεια (Schwartz, Carr, Munich, Glauber, Lesser, & Murray, 1989). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μια μελέτη που αποκάλυψε έναν διαχωρισμό ανάμεσα στο μέσο Χ.Α και την διακύμανση στους Χ.Α, με τον αυξημένο μέσο Χ.Α να προβλέπει συγκεκριμένα

τη αδυναμία των ασθενών με Σχιζοφρένεια να διατηρήσουν την προσοχή τους σε ένα γνωστικό σετ ενώ από την άλλη η αυξημένη διακύμανση στους Χ.Α να προβλέπει τη σοβαρότητα των ψυχωσικών συμπτωμάτων και των συμπτωμάτων αποδιοργάνωσης των ασθενών (Vinogradov, Poole, Willis-Shore, Ober, & Shenaut, 1998). Σε μια ακόμη έρευνα μεταξύ ασθενών με Σχιζοφρένεια, ασθενών με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή και ασθενών με Οριακή Διαταραχή Προσωπικότητας η αυξημένη ενδο-ατομική διακύμανση στους Χ.Α βρέθηκε να διαφοροποιεί ακόμη μια φορά τους ασθενείς με Σχιζοφρένεια από τις δύο άλλες νοσολογικές οντότητες (Kaiser, Roth, Rentrop, Friederich, Bender, & Weisbrod, 2008). Επίσης, η υψηλότερη διακύμανση στους Χ.Α, και όχι ο μέσος Χ.Α, βρέθηκε να σχετίζεται με μειωμένη απόδοση σε ασθενείς με Σχιζοφρένεια και Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (Kaiser, Roth, Rentrop, Friederich, Bender, & Weisbrod, 2008; Van den Bosch, Rombouts, & Van Asma, 1996). Σε μια ακόμη μελέτη, στην οποία χρησιμοποιήθηκε ένα έργο οπτικών οφθαλμικών σακκαδικών κινήσεων, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με Σχιζοφρένεια εμφανίζουν υψηλότερη διακύμανση στους Χ.Α, αλλά όχι υψηλότερο μέσο Χ.Α, συγκριτικά με την ομάδα των υγιών μαρτύρων (Smyrnis, et al., 2009). Επιπλέον, σε μία έρευνα μεταξύ ασθενών με Σχιζοφρένεια και ασθενών με Ιδιοψυχαναγκαστική Διαταραχή (OCD) παρατηρήθηκε αύξηση στη διακύμανση τους σήματος απόφασης που οδηγεί σε σακκαδικές οφθαλμικές κινήσεις (που αντιστοιχούν στην διακύμανση στους Χ.Α) στους ασθενείς με Σχιζοφρένεια συγκριτικά με τη δεύτερη νοσολογική ομάδα (Theleritis, Evdokimidis, & Smyrnis, 2014). Τέλος, οι ασθενείς με Σχιζοφρένεια φάνηκε να εμφανίζουν αυξημένη διακύμανση στους Χ.Α συγκριτικά με τους πρώτου βαθμού συγγενείς τους αλλά και την ομάδα ελέγχου σε ένα έργο μνήμης εργασίας (Fish, et al., 2018).

Κάποιες μελέτες, με τη χρήση διαφορετικών γνωστικά έργων η καθεμία, έχουν χρησιμοποιήσει το μοντέλο ex-Gaussian προκειμένου να διερευνήσουν ενδελεχώς τη κατανομή των Χ.Α στη Σχιζοφρενική Διαταραχή. Σε μία από αυτές οι παράμετροι μ και τ , αλλά όχι η παράμετρος σ , βρέθηκαν υψηλότερες στους ασθενείς συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Kieffaber, Kappenman, Bodkins, Shekhar, O'Donnell, & Hetrick, 2006) ενώ σε μία άλλη μελέτη μόνο η παράμετρος τ βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με Σχιζοφρένεια σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (Rentrop, et al., 2010). Από την άλλη, σε μία έρευνα μελέτης Χ.Α σε ένα απλό έργο σακκαδικών οφθαλμικών κινήσεων εμφανίστηκαν αυξημένοι οι παράμετροι σ και τ , αλλά όχι η παράμετρος μ , στους ασθενείς συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Smyrnis et al., 2009). Τέλος, τα ευρήματα μιας πρόσφατης μελέτης σε ασθενείς με τη χρήση ενός απλού έργου μνήμης εργασίας έδειξαν ότι η αύξηση σε όλες τις παραμέτρους του ex-Gaussian μοντέλου (μ , σ και τ) φαίνεται να διαχωρίζει τους ασθενείς με Σχιζοφρένεια τόσο από τους πρώτου βαθμού συγγενείς τους όσο και από τη αντίστοιχη ομάδα υγιών μαρτύρων (Fish, et al., 2018).

1.8. Νευροαπεικόνιση και διεργασίες ταχείας λήψης απόφασης στη Σχιζοφρένεια

Στοιχεία από προηγούμενες μελέτες λειτουργικής μαγνητικής απεικόνισης υποδεικνύουν ότι η δομή και η λειτουργία του ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού σχετίζεται με μετρήσεις της διαδικασίας ταχείας επεξεργασίας και λήψης απόφασεων (Rypma, et al., 2006; Gläscher, Hampton, & O'Doherty, 2009). Για παράδειγμα, η υπερ-ενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού έχει σχετιστεί με μειωμένη επίδοση (μεγαλύτερους μέσους Χ.Α) κατά την εκτέλεση μιας τροποποιημένης εκδοχής του 'digit symbol coding task' από φυσιολογικό πληθυσμό (Rypma, et al., 2006).

Μελέτες λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου στη Σχιζοφρένεια έχουν δείξει την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των αρνητικών συμπτωμάτων και των γνωστικών ελλειμμάτων της διαταραχής με τη μειωμένη ενεργοποίηση μετωπιαίων και προμετωπιαίων υποφλοιωδών περιοχών ενώ έχει αποδειχθεί η εμπλοκή και κάποιων βρεγματικών περιοχών (Winograd-Gurvich, Fitzgerald, Georgiou-Karistianis, Bradshaw, & White, 2006). Συγκεκριμένα, υπο-ενεργοποίηση του αριστερού προμετωπιαίου φλοιού αλλά και κατώτερων οπίσθιων φλοιωδών περιοχών και του θαλάμου έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με Σχιζοφρένεια σε μια σειρά δοκιμασιών μελέτης γνωστικών λειτουργιών, όπως η μνήμη εργασίας, η επιλεκτική προσοχή και η αναστολή απόκρισης (Minzenberg, Laird, Thelen, Carter, & Glahn, 2009). Οι Woodward, Duffy-Alberto & Karbasforoushan (2013) μελέτησαν ασθενείς με Σχιζοφρένεια με τη χρήση fMRI σε ένα απλό και σε ένα σύνθετο έργο λήψης απόφασης. Τα αποτελέσματα φανέρωσαν συσχέτιση μεταξύ μη φυσιολογικής ενεργοποίησης του ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού και αυξημένων μέσων Χ.Α στη Σχιζοφρένεια.

Η μοναδική μελέτη η οποία και διερεύνησε πρόσφατα την συσχέτιση του νευροφυσιολογικού υπόστρωματος στο ΚΝΣ με την αυξημένη ενδο-ατομική διακύμανση στους Χ.Α στη Σχιζοφρένεια (Fassbender, Scangos, Lesh, & Carter, 2014) χρησιμοποίησε το έργο εκτελεστικού ελέγχου της προσοχής γνωστό ως Stroop task. Στην ανάλυση των νευροαπεικονιστικών δεδομένων ο Χ.Α χρησιμοποιήθηκε ως προβλεπτικός παράγοντας της νευρωνικής δραστηριότητας τόσο για την ομάδα ελέγχου όσο και για την ομάδα των ασθενών. Μία σειρά εγκεφαλικών περιοχών συμπεριλαμβανομένου του ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού, του οπίσθιου βρεγματικού φλοιού και του μέσου φλοιού του προσαγωγίου εμφάνισαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση στην ομάδα ελέγχου συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών με Σχιζοφρένεια η οποία και εμφανίστηκε ειδικά στους πιο

παρατεταμένους Χ.Α. Οι διαφορές αυτές ωστόσο δεν βρέθηκε να σχετίζονται άμεσα ή στον ίδιο τουλάχιστον βαθμό με τους άλλους δείκτες μέτρησης της διακύμανσης στους Χ.Α, όπως η τυπική απόκλιση του Χ.Α ή οι παράμετροι σ και τ .

1.9. Νόσος Πάρκινσον και διεργασίες ταχείας λήψης απόφασης

Οι γνωστικές διαταραχές στη Νόσο Πάρκινσον έχουν μελετηθεί εκτενώς. Τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών είναι αντικρουόμενα σχετικά με την ακριβή φύση των γνωστικών ελλειμμάτων αλλά και την επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής και του σταδίου της Νόσου σε αυτά (Kjær, Damholdt, & Callesen, 2018). Η διαδικασία της ταχείας επεξεργασίας αποφάσεων σε απλά και σύνθετα αισθητικοκινητικά έργα λήψης απόφασης έχει μελετηθεί εκτενώς στη Νόσο Πάρκινσον με την ανάλυση των Χ.Α (Pullman, Watts, Juncos, Chase, & Sanes, 1988). Πολλές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με Πάρκινσον που λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή είναι πιο αργοί συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες ιδιαίτερα στα πιο σύνθετα αισθητικοκινητικά έργα λήψης απόφασης (Cooper, Sagar, Tidswell, & Jordan, 1994; De Frias, Dixon, Fisher, & Camicioli, 2007; Pullman, Watts, Juncos, Chase, & Sanes, 1988) υποστηρίζοντας την ύπαρξη ελλείμματος στη διαδικασία ταχείας επεξεργασίας αποφάσεων στη Νόσο Πάρκινσον. Σε μια πρόσφατη έρευνα, όλοι οι συμμετέχοντες πραγματοποίησαν δύο έργα. Στο απλό έργο, οι συμμετέχοντες έπρεπε να δώσουν μια απάντηση όσο πιο γρήγορα μπορούσαν αμέσως μετά την εμφάνιση του ερεθίσματος-στόχου. Στο σύνθετο έργο λήψης απόφασης, οι συμμετέχοντες έπρεπε να εκτιμήσουν εάν το ερέθισμα-στόχος περιείχε περισσότερα κόκκινα ή μπλε pixels. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή ήταν πιο αργοί στους Χ.Α τους σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου και στις δύο συνθήκες του έργου φανερώνοντας ότι η λειτουργία της ταχείας επεξεργασίας πληροφοριών και λήψης απόφασης είναι

διαταραγμένη στη Νόσο του Πάρκινσον ανεξάρτητα από την πολυπλοκότητα του υπό εκτέλεση έργου (Djamshidian, et al., 2014).

Η ταχεία επεξεργασία αποφάσεων έχει μελετηθεί ευρέως σε ασθενείς με Πάρκινσον με τη χρήση του “Eriksen Flanker Spatial Attention Task” (Eriksen & Eriksen, 1974). Οι Lee et al. (1999) εξέτασαν ασθενείς με Πάρκινσον υπό φαρμακευτική αγωγή χρησιμοποιώντας μια έκδοση του Eriksen Flanker με λεκτικά ερεθίσματα (γράμματα). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς ήταν στατιστικά σημαντικά πιο αργοί (υψηλότερος μέσος Χ.Α) και λιγότερο ακριβείς στις απαντήσεις τους (υψηλότερο ποσοστό λαθών) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου σε όλες τις πειραματικές συνθήκες του έργου (εύκολη, δύσκολη και ουδέτερη συνθήκη). Τόσο οι ασθενείς όσο και οι υγιείς μάρτυρες εμφάνισαν παρόμοιες αυξήσεις στους χρόνους απόκρισής τους και το ποσοστό σφάλματων στη δύσκολη συνθήκη σε σχέση με την εύκολη με αποτέλεσμα οι ερευνητές να καταλήξουν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς εμφανίζουν φυσιολογική λειτουργία χωρικής προσοχής στο συγκεκριμένο έργο. Σε μια άλλη μελέτη, οι ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή εμφάνισαν πιο αργό συνολικό μέσο Χ.Α από την ομάδα ελέγχου σε δύο εκδοχές του Eriksen Flanker με τη χρήση χωρικών ερεθισμάτων (βέλη που δείχνουν ποια απάντηση είναι σωστή). Όλοι οι συμμετέχοντες εμφάνισαν χειρότερη επίδοση στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές (Falkenstein, Willemsen, Hohnsbein, & Hielscher, 2006). Σε μια παρόμοια μελέτη, με τη χρήση του ίδιου έργου, οι ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή ήταν συνολικά πιο αργοί και λιγότερο ακριβείς σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν πιο αργοί στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές (επίδραση δυσκολίας) ωστόσο σε αυτή τη μελέτη η επίδραση της δυσκολίας βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη για την ομάδα των ασθενών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου φανερώνοντας διαταραχή στη χωρική προσοχή για τους ασθενείς (Wylie, et al., 2009). Οι

Cagigas, Filoteo, Stricker, Rilling, & Friedrich (2007) μελέτησαν ασθενείς με Πάρκινσον χρησιμοποιώντας μια εκδοχή με χρώματα του ίδιου έργου και βρήκαν στατιστικά σημαντική επίδραση της καθυστέρησης της έναρξης του στόχου στους Χ.Α των ασθενών (όλοι οι συμμετέχοντες ανταποκρίθηκαν γρηγορότερα στις περιπτώσεις μεγαλύτερης καθυστέρησης στην εμφάνιση του στόχου συγκριτικά με τις περιπτώσεις μικρότερης καθυστέρησης στην έναρξη του προς απόκριση στόχου). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση της ομάδας (ασθενείς-υγιείς μάρτυρες) ή του τύπου δοκιμής (εύκολη-δύσκολη). Στην περίπτωση της μικρής καθυστέρησης στην έναρξη του στόχου, όλοι οι συμμετέχοντες εμφάνισαν υψηλότερο Χ.Α στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές (επίδραση δυσκολίας) όπως και οι φυσιολογικοί μάρτυρες εμφανίζοντας έτσι φυσιολογική λειτουργία της χωρικής προσοχής. Σε δυο ακόμη μελέτες, με τη χρήση της εκδοχής με βέλη του Eriksen Flanker, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς -οι οποίοι βρίσκονταν σε 12 ωρη απόσυρση από τη φαρμακευτική τους αγωγή κατά την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας- δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά στον μέσο Χ.Α τους συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν πιο αργοί στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές (επίδραση δυσκολίας) ενώ η επίδραση αυτή βρέθηκε μεγαλύτερη για τους ασθενείς συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου φανερώνοντας την ύπαρξη διαταραχής στη λειτουργία της χωρικής προσοχής (Praamstra, Stegeman, Cools, & Horstink, 1998; Praamstra, Plat, Meyer, & Horstink, 1999).

Η μελέτη της ενδο-ατομικής διακύμανσης του Χ.Α έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές μελέτες στη Νόσο Πάρκινσον. Σε μια από αυτές, οι ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερο μέσο Χ.Α και μεγαλύτερη διακύμανση στις αποκρίσεις τους συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (Burton, Strauss, Hultsch, Moll, & Hunter, 2006). Σε μια άλλη μελέτη, όπου χρησιμοποιήθηκαν τέσσερα έργα Χ.Α (ένα απλό και τρία σύνθετα στα οποία οι

συμμετέχοντες καλούνταν να πάρουν μια γρήγορη απόφαση μεταξύ 2, 4 ή 6 εναλλακτικών επιλογών), οι ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή ήταν πιο αργοί συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες σε όλες τις δοκιμασίες επιλογής μεταξύ δύο ή περισσότερων εναλλακτικών ενώ εμφάνισαν υψηλότερη διακύμανση στις αποκρίσεις τους συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου στην πιο πολύπλοκη από τις δοκιμασίες (De Frias, Dixon, Fisher, & Camicioli, 2007). Τέλος, σε μια άλλη μελέτη, που χρησιμοποίησε απλά και σύνθετα έργα λήψης απόφασης σε ασθενείς πρώτου σταδίου που δεν λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, τα αποτελέσματα έδειξαν αυξημένο μέσο Χ.Α για τους ασθενείς συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (στο έργο λήψης απόφασής μεταξύ 2 και 8 εναλλακτικών επιλογών) και υψηλότερη διακύμανση στους Χ.Α τους (σε όλες τις συνθήκες του έργου) προτείνοντας ότι η αυξημένη ενδο-ατομική διακύμανση φαίνεται να μην σχετίζεται με τη ντοπαμινεργική φαρμακοθεραπεία που χρησιμοποιείται στη Νόσο (Camicioli, Wieler, de Frias, & Martin, 2008).

1.9. Νευροαπεικόνιση και διεργασίες ταχείας λήψης απόφασης στην Πάρκινσον

Μελέτες λειτουργικής μαγνητικής απεικόνισης στη Νόσο του Πάρκινσον έχουν δείξει την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των κινητικών συμπτωμάτων και των γνωστικών ελλειμμάτων με τη δυσλειτουργία προκινητικών περιοχών του εγκεφάλου και την υποενεργοποίηση της συμπληρωματικής κινητικής περιοχής καθώς και με τη μη φυσιολογική λειτουργία του εσωτερικού κυκλώματος των βασικών γαγγλίων και συγκεκριμένα την υπο-ενεργοποίηση περιοχών όπως της περιοχής του κελύφους και της ωχρής σφαιράς (Winograd-Gurvich, Fitzgerald, Georgiou-Karistianis, Bradshaw, & White, 2006). Αναφορικά με την απώλεια ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα αυτή φαίνεται ότι είναι μεγαλύτερη στην περιοχή του κελύφους απ'ότι στην περιοχή του κερκοφόρου πυρήνα. Το

εύρημα αυτό έχει τη σημασία του καθώς το κέλυφος εμπλέκεται κυρίως στις κινητικές διαταραχές ενώ ο κερκοφόρος πυρήνας στις γνωστικές (Carbon, et al., 2004; Lewis, Cools, Robbins, Dove, Barker, & Owen, 2003). Οι Lewis et al. (2003) μελέτησαν ασθενείς μελέτησαν ασθενείς με Πάρκινσον (με και χωρίς γνωστικά ελλείμματα) σε ένα έργο μνήμης εργασίας με τη χρήση fMRI. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική μείωση στην ένταση του Blood-oxygen-level-dependent imaging (BOLD) σήματος στον μετωπιαίο λοβό στους ασθενείς με γνωστικά ελλείμματα υποστηρίζοντας ότι οι γνωστικές διαταραχές στην Νόσο του Πάρκινσον συνοδεύονται από νευρωνικές αλλαγές που σχετίζονται αλλά και παράλληλα διαφέρουν από τις νευρωνικές αλλαγές που προκαλούνται από τα κινητικά ελλείμματα των ασθενών.

1.10. Υποθέσεις μελέτης

Στόχος της μελέτης είναι η διερεύνηση της πιθανότητας ύπαρξης κοινού παθοφυσιολογικού υποστρώματος των γνωστικών ελλειμμάτων στη Σχιζοφρενική Διαταραχή και τη Νόσο Πάρκινσον. Η υπόθεση αυτή πηγάζει από την κοινή νευροφυσιολογική βάση των διαταραχών στη διαταραχή των συστημάτων ντοπαμινεργικής νευρομεταβίβασης στον εγκέφαλο (έλλειψη ντοπαμίνης στα βασικά γάγγλια στη Νόσο Πάρκινσον, πιθανή διαταραχή ντοπαμινεργικής νευρομεταβίβασης από την μακροχρόνια δράση αντι-ντοπαμινεργικών φαρμάκων που χορηγούνται για θεραπεία στη Σχιζοφρένεια). Η υπόθεση που διερευνάται είναι αν οι διαταραχές στην συμπεριφορά που εκφράζονται με μεταβολές στο Χ.Α στο συγκεκριμένο έργο είναι κοινές για τις δυο νοσολογικές οντότητες και αν αυτές οι διαταραχές συνοδεύονται από κοινό νευροφυσιολογικό υπόστρωμα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). Για την ανάλυση του μέσου Χ.Α και της τυπικής απόκλισης του χρόνου αντίδρασης (τυπική απόκλιση Χ.Α)

χρησιμοποιήσαμε το ex-Gaussian μοντέλο. Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που εφαρμόζει το μοντέλο ex-Gaussian στη Νόσο του Πάρκινσον αποσκοπώντας στην καλύτερη διερεύνηση των κατανομών των Χ.Α στη συγκεκριμένη διαταραχή και στην εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων για μελλοντική έρευνα.

Η βασική ερευνητική υπόθεση στην πρώτη μελέτη (Σχιζοφρένεια) είναι η εξής:

➤ Υποθέτουμε ότι οι ασθενείς με Σχιζοφρένεια θα παρουσιάσουν στατιστικά σημαντικά χειρότερη επίδοση σε επίπεδο συμπεριφοράς συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Η βασική ερευνητική υπόθεση στη δεύτερη μελέτη (Πάρκινσον) είναι η εξής:

➤ Υποθέτουμε ότι οι ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον θα παρουσιάσουν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε επίπεδο συμπεριφοράς συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου.

Οι βασικές ερευνητικές υποθέσεις συγκριτικά των δύο μελετών (Σχιζοφρένεια και Πάρκινσον) είναι οι εξής:

➤ Σε περίπτωση ομοιότητας των αποτελεσμάτων ανάμεσα στις δύο διαταραχές θα διερευνηθεί η υπόθεση αυτές να οφείλονται σε ένα κοινό νευροφυσιολογικό υπόστρωμα στο ΚΝΣ.

➤ Σε περίπτωση ανομοιότητας των αποτελεσμάτων ανάμεσα στις δύο διαταραχές θα διερευνηθεί η επίδραση παράγοντων όπως η ηλικία των συμμετεχόντων, το στάδιο της κάθε διαταραχής, το επίπεδο δυσκολίας της δοκιμασίας και η φαρμακευτική αγωγή στα αποτελέσματα.

Οι δευτερεύουσες ερευνητικές υποθέσεις είναι οι εξής:

➤ Υποθέτουμε ότι οι ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον που λαμβάνουν L-dopa θα παρουσιάσουν σημαντικές διαφορές συγκριτικά με τους ασθενείς που λαμβάνουν άλλη αντι-παρκινσονική φαρμακευτική αγωγή.

➤ Υποθέτουμε ότι οι μεγαλύτεροι σε ηλικία υγιείς μάρτυρες θα παρουσιάσουν στατιστικά σημαντικά χειρότερη επίδοση συγκριτικά με τους νεότερους σε ηλικία συμμετέχοντες λόγω επίδρασης του παράγοντα της ηλικίας στη συμπεριφορά.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

2.1. Συμμετέχοντες

Στην πρώτη ερευνητική μελέτη λήφθηκαν δεδομένα από 30 ασθενείς με Σχιζοφρένεια (μέσος όρος ηλικίας: 29.6 έτη, τυπική απόκλιση: 7.7 έτη, 25 άντρες και 5 γυναίκες) καθώς και από 30 νέους υγιείς μάρτυρες αυτών (μέσος όρος ηλικίας: 27,8 έτη, τυπική απόκλιση: 7,7 έτη, 23 άντρες και 7 γυναίκες). Οι δύο ομάδες δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με την ηλικία ($t_{58} = 0.88, p = 0.38$) ή το φύλο ($\chi^2_{(1)} = 0.42, p = 0.52$).

Στη δεύτερη μελέτη λήφθηκαν δεδομένα από 24 ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον (μέσος όρος ηλικίας: 58.9 έτη, τυπική απόκλιση: 7.6 έτη, 16 άντρες και 7 γυναίκες) και 28 υγιείς μάρτυρες αυτών (μέσος όρος ηλικίας: 58.4 έτη, τυπική απόκλιση: 6.5 έτη, 18 άντρες και 10 γυναίκες). Αντίστοιχα, οι δύο ομάδες δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά αναφορικά με την ηλικία ($t_{49} = 0.28, p = 0.78$) ή το φύλο ($\chi^2_{(1)} = 0.16, p = 0.69$).

Όλοι οι συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο δημογραφικών στοιχείων ένα έντυπο συγκατάθεσης για συμμετοχή στην ερευνητική μελέτη, η οποία και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Δεοντολογίας της Πανεπιστημιακής Κλινικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου. Τα κριτήρια αποκλεισμού από την ερευνητική μελέτη για όλους τους συμμετέχοντες περιελάμβαναν ιστορικό οργανικής εγκεφαλικής νόσου, νοητικής υστέρησης και άλλων ψυχιατρικών διαταραχών καθώς και τη συστηματική χρήση κάνναβης ή άλλων εξαρτησιογόνων ουσιών.

Όλοι οι ασθενείς με Σχιζοφρένεια προήλθαν από τα τμήματα νοσηλείας του Αιγινήτειου Νοσοκομείου και διαγνώστηκαν με Σχιζοφρένεια (κατά DSM-IV) από εκπαιδευμένο ψυχίατρο με τη χρήση της Διαγνωστικής Συνέντευξης για την Ψύχωση (DIP-DM diagnostic module) (McGuffin, Farmer, & Harvey, 1991). Η μέση διάρκεια ψύχωσης των ασθενών ήταν τα 8.5 έτη (τυπική απόκλιση: 6.6 έτη) ενώ κατά την πειραματική διαδικασία όλοι οι ασθενείς λάμβαναν αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή (ισοδύναμη δόση χλωροπρομαζίνης, μέσος όρος: 527.3 τυπική απόκλιση: 348.9) και βρίσκονταν σε φάση ύφεσης της διαταραχής. Εκτός από την αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή, 7 από τους ασθενείς λάμβαναν επιπλέον αντικαταθλιπτική αγωγή ενώ 2 από αυτούς λάμβαναν επιπλέον κάποιον σταθεροποιητή διάθεσης. Κανένας από τους ασθενείς δεν λάμβανε βενζοδιαζεπίνες ή/και β-αδρενεργικούς αναστολείς.

Οι ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον προήλθαν από τα εξωτερικά ιατρεία της Α' Νευρολογικής Κλινικής του Αιγινήτειου Νοσοκομείου και διαγνώστηκαν με Πάρκινσον από εκπαιδευμένο νευρολόγο. 21 από τους ασθενείς βρίσκονταν στο στάδιο I της νόσου και 3 από αυτούς στο στάδιο II (Rizek, Kumar, & Jog, 2016). Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή. 1 ασθενής λάμβανε μόνο L-dopa, 9 ασθενείς λάμβαναν L-dopa σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (ντοπαμινεργικούς αγωνιστές, αντιχολινεργικά, αμανταδίνη και MAO-B αναστολείς), 9 ασθενείς λάμβαναν ντοπαμινεργικούς αγωνιστές σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα (αντιχολινεργικά, αμανταδίνη και MAO-B αναστολείς), 2 ασθενείς λάμβαναν μόνο αντιχολινεργικά, 2 λάμβαναν αντιχολινεργικά σε συνδυασμό με MAO-B αναστολείς και 1 ασθενείς λάμβανε μόνο MAO-B αναστολείς. Η μέση διάρκεια της νόσου ήταν τα 3 έτη (τυπική απόκλιση: 2.6 έτη). Εκτός από την αντι-παρκινσονική φαρμακευτική αγωγή, 7 ασθενείς λάμβαναν επίσης αντικαταθλιπτική φαρμακοθεραπεία.

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών με Σχιζοφρένεια και Νόσο Πάρκινσον (ηλικία, φύλο, εκπαιδευτικό επίπεδο) και οι φαρμακευτική αγωγή που λάμβανε ο κάθε ασθενής με Σχιζοφρένεια και Πάρκινσον παρουσιάζονται αναλυτικά στους Πίνακες 1 και 2.

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με Σχιζοφρένεια.

Αριθμός	Ηλικία	Φύλο	Εκπαίδευση	Φαρμακευτική Αγωγή
1	34	A	12	800
2	19	A	12	800
3	29	A	12	800
4	33	A	9	700
5	21	A	12	400
6	19	A	12	300
7	37	A	12	400
8	43	Γ	12	125
9	36	Γ	12	400
10	25	A	16	800
11	30	A	16	330
12	32	A	12	766
13	32	A	12	900
14	25	A	12	200
15	35	A	22	450
16	33	A	16	400
17	23	A	12	600
18	43	A	12	1250
19	42	A	16	600
20	23	A	12	50
21	19	A	12	1100
22	22	A	12	400
23	18	A	9	400
24	17	A	12	400
25	32	A	6	400
26	30	A	9	1200
27	24	Γ	16	100
28	36	A	12	300
29	23	Γ	14	300
30	42	Γ	12	1400

Πίνακας 2. Δημογραφικά στοιχεία ασθενών με Νόσο Πάρκινσον.

Αριθμός	Ηλικία	Φύλο	Εκπαίδευση	Φαρμακευτική Αγωγή
1	62	A	12	L-DOPA
2	63	A	9	ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ/ ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΟ/Μ ΑΟ-Β
3	63	Γ	16	ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ/ΜΑΟ- Β/ΑΜΑΝΤΑΔΙΝΗ
4	60	A	16	ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ/ΜΑΟ-Β
5	62	A	16	ΜΑΟ-Β
6	60	A	16	L-DOPA
7	62	Γ	14	ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ/ΑΝΤΙΧΟ ΛΙΝΕΡΓΙΚΟ/ΜΑΟ-Β/ ΑΜΑΝΤΑΔΙΝΗ
8	58	Γ	6	L-DOPA/ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ
9	66	Γ	16	L- DOPA/ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ/Α ΠΟΜΟΡΦΙΝΗ
10	65	A	16	L-DOPA/ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ
11	54	Γ	16	ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ/ΑΝΤΙΧΟ ΛΙΝΕΡΓΙΚΟ
12	67	Γ	16	ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ/ΑΝΤΙΧΟ ΛΙΝΕΡΓΙΚΟ/ΜΑΟ-Β
13	65	A	6	L-DOPA/ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ
14	70	A	16	L-DOPA/ ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ/ΜΑΟ-Β
15	66	A	9	L-DOPA/ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ
16	58	Γ	12	L-DOPA/ΜΑΟ- Β/ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΟ
17	44	A	9	ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ/ΑΝΤΙΧΟ ΛΙΝΕΡΓΙΚΟ
18	39	A	12	ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΟ
19	56	A	16	ΑΝΤΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΟ
20	55	Γ	16	ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ/ΑΝΤΙΧΟ ΛΙΝΕΡΓΙΚΟ
21	51	A	12	ΑΓΩΝΙΣΤΗΣ/ΑΜΑΝΤΑ ΔΙΝΗ
22	54	A	12	L-DOPA/ΜΑΟ-Β

23	50	A	16	MAO- B/ANTΙΧΟΛΙΝΕΡΓΙΚΟ
24	63	A	16	L- DOPA/ANTΙΧΟΛΙΝΕΡ ΓΙΚΟ

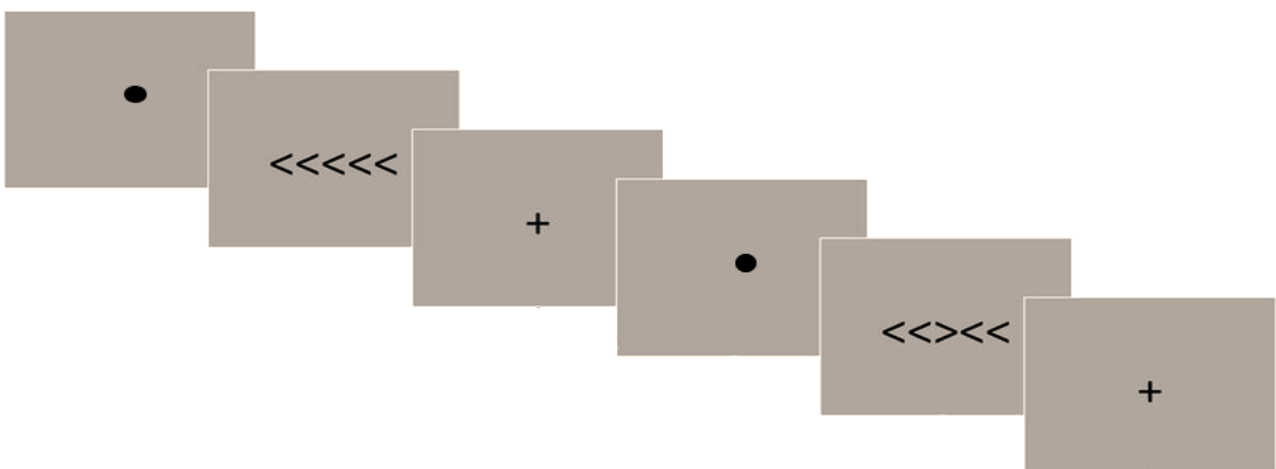
2.2. Πειραματικός σχεδιασμός

Όλοι οι συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν ένα έργο λήψης απόφασης γνωστό ως Eriksen Flanker Task (Εικόνα 4) σχεδιασμένο στο λογισμικό E-Prime (έκδοση 2.0). Κατά τη διάρκεια του έργου λαμβάνονταν ακολουθίες λειτουργικού μαγνητικού συντονισμού (fMRI). Στο συμπεριφορικό αυτό έργο οι συμμετέχοντες εστιάζουν αρχικά την προσοχή τους σε ένα κεντρικό ερέθισμα (σταυρός "+") για μεταβλητό χρονικό διάστημα (2, 4 ή 6 sec). Εν συνεχεία, ένα προειδοποιητικό ερέθισμα (κύκλος "ο") αντικαθιστά το αρχικό κεντρικό ερέθισμα στην οθόνη και παραμένει ορατό για 0.5 sec. Μετά το προειδοποιητικό ερέθισμα εμφανίζεται το ερέθισμα απόκρισης (δοκιμή) που αποτελείται από μια σειρά από πέντε βέλη με χρόνο απόκρισης 1.5 sec (0.5 sec η συνολική διάρκεια εμφάνισης του ερεθίσματος απόκρισης και 1 sec μέχρι τη λήξη του διαθέσιμου προς απάντηση χρόνου). Συνεπώς, ο συνολικός χρόνος για την κάθε δοκιμή κυμαίνεται τυχαία μεταξύ 4, 6 και 8 sec. Οι συμμετέχοντες καλούνται να αποφασίσουν και να πατήσουν ένα πλήκτρο (CEDRU Sequipment) με το δεξί ή τον αριστερό δείκτη του χεριού τους ανάλογα με την φορά του κεντρικού βέλους. Το βέλος αυτό πλαισιώνεται από 4 βέλη σε δύο συνθήκες: εύκολη χωρίς διασπαστές (<<<< ή >>>>) και δύσκολη με διασπαστές (<<>< ή >><>). Κάθε υποκείμενο ολοκληρώνει 75 δοκιμές από κάθε συνθήκη (εύκολη αριστερή δοκιμή, εύκολη δεξιά δοκιμή, δύσκολη αριστερή δοκιμή, δύσκολη δεξιά δοκιμή). Συνεπώς, ο κάθε συμμετέχων ολοκληρώνει 300 συνολικά δοκιμές οι οποίες χωρίζονται σε 3 μπλοκ των 100

δοκιμών. Ένας μικρός αριθμός δοκιμών παρουσιάζεται πριν την έναρξη της πειραματικής διαδικασίας προκειμένου οι συμμετέχοντες να εξοικειωθούν με τη δοκιμασία.

Για τους ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον και την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκε ο ίδιος πειραματικός σχεδιασμός με μία διαφορά: μειώσαμε το μεταβλητό χρονικό διάστημα εμφάνισης του κεντρικού ερεθίσματος (σταυρός "+") από 2, 4 και 6 sec σε 1.5, 3.5 και 5.5 sec αντίστοιχα ενώ αυξήσαμε το χρόνο απόκρισης στο κεντρικό ερέθισμα από τα 1.5 sec στα 2 sec (0.5 sec η συνολική διάρκεια εμφάνισης του ερεθίσματος απόκρισης και 1.5 sec μέχρι τη λήξη του διαθέσιμου προς απάντηση χρόνου). Η αύξηση του χρόνου απόκρισης θεωρήθηκε αναγκαία λόγω αύξησης του συνολικού Χ.Α για τα μεγαλύτερα σε ηλικία υποκείμενα (ασθενείς με Πάρκινσον και αντίστοιχη ομάδα ελέγχου) συγκριτικά με τους νεότερους σε ηλικία συμμετέχοντες (ασθενείς με Σχιζοφρένεια και αντίστοιχη ομάδα ελέγχου). Οι αλλαγές αυτές πραγματοποιήθηκαν με τέτοιο τρόπο ώστε να παραμείνει ίδια η διάρκεια του κάθε μπλοκ (10 λεπτά) και ο συνολικός χρόνος της πειραματικής διαδικασίας (30 λεπτά) για όλους τους συμμετέχοντες.

Εικόνα 4. Eriksen Flanker task



2.3. Συλλογή και ανάλυση συμπεριφορικών δεδομένων

Τα συμπεριφορικά δεδομένα προς ανάλυση περιελάμβαναν την ακρίβεια/ορθότητα (ποσοστό σωστών απαντήσεων), το μέσο χρόνο αντίδρασης (μέσος Χ.Α) και την τυπική απόκλιση του χρόνου αντίδρασης (τυπική απόκλιση Χ.Α) μόνο για τις σωστές απαντήσεις. Η συμπεριφορική ανάλυση πραγματοποιήθηκε για κάθε συμμετέχοντα και για κάθε τύπο δοκιμής (εύκολη και δύσκολη συνθήκη). Από την τελική ανάλυση των ασθενών με Σχιζοφρένεια εξαιρέθηκε ένα υποκείμενο λόγω υψηλού ποσοστού λανθασμένων απαντήσεων (περισσότερο από 90%) με αποτέλεσμα στην τελική ανάλυση να συμπεριλάβουμε 29 ασθενείς με Σχιζοφρένεια και 30 νέους υγιείς μάρτυρες αυτών. Ομοίως, από τη νοσολογική κατηγορία της Πάρκινσον εξαιρέθηκε ένας ασθενής λόγω υψηλού ποσοστού λανθασμένων απαντήσεων (περισσότερο από 90%) καταλήγοντας στο τελικό δείγμα συμπεριφορικής ανάλυσης 23 ασθενών και 28 υγιών μαρτύρων. Όλοι οι υπόλοιποι συμμετέχοντες είχαν ποσοστό σωστών αποκρίσεων υψηλότερο του 50%. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ακρίβεια, το μέσο Χ.Α και την τυπική απόκλιση του Χ.Α για τις δεξιές και αριστερές αποκρίσεις (απαντήσεις με το δεξί ή το αριστερό χέρι) μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων και για τις δύο μελέτες.

Για τη λεπτομερή μελέτη των κατανομών των Χ.Α εφαρμόσαμε το μοντέλο ex-Gaussian για κάθε συμμετέχοντα για τις σωστές-εύκολες και τις σωστές-δύσκολες δοκιμές. Το μοντέλο αυτό είναι μια συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας που αποτελείται από το συνδυασμό μιας κανονικής και μιας εκθετικής συνιστώσας. Μελέτες αναφέρουν ότι η κανονική συνιστώσα αντιπροσωπεύει την βασική οπτικοκινητική επεξεργασία του ερεθίσματος ενώ η εκθετική συνιστώσα (ουρά) αντιστοιχεί στη διεργασία απόφασης (Luce, 1986). Οι τρεις βασικές παράμετροι του μοντέλου ex-Gaussian (μ , σ και τ) εξήχθησαν για κάθε υποκείμενο με τη χρήση της λειτουργίας 'egfit' (Lacouture &

Cousineau, 2008) στο Matlab (Mathworks, version 2014). Το μ και το σ αντιστοιχούν στη μέση τιμή και την τυπική απόκλιση της κανονικής συνιστώσας ενώ το τ στην κλίση της εκθετικής συνιστώσας (Luce, 1986).

Η επίδραση της ομάδας και του τύπου δοκιμής στις παραμέτρους του μοντέλου αναλύθηκαν με τη χρήση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων διακύμανσης (Repeated Measures ANOVA). Ο τύπος δοκιμής (εύκολες και δύσκολες) αποτέλεσε την σε δύο επίπεδα εντός των υποκειμένων μεταβλητή (within-subject factor) ενώ η ομάδα (ασθενείς και αντίστοιχη ομάδα ελέγχου) την σε δύο επίπεδα μεταξύ των υποκειμένων ανεξάρτητη μεταβλητή (between-subject factor). Όλοι οι συμπεριφορικοί δείκτες συσχετίστηκαν με τη διάρκεια της κάθεμιας από τις διαταραχές (Σχιζοφρένεια και Πάρκινσον) και τη δόση της αντιψυχωσικής φαρμακευτικής αγωγής στη Σχιζοφρένεια με τη χρήση του συντελεστή συσχέτισης Pearson. Οι ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον χωρίστηκαν επιπλέον σε δύο ομάδες (ασθενείς που λάμβαναν L-dopa και ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμό άλλων φαρμάκων). Για τη διερεύνηση των διαφορών μεταξύ των δύο αυτών ομάδων χρησιμοποιήσαμε έλεγχο t δύο δειγμάτων (two-sample t-test).

Εν συνεχεία πραγματοποιήσαμε μια μετα-ανάλυση για όλους τους υπό μελέτη συμπεριφορικούς δείκτες μεταξύ ασθενών με Σχιζοφρένεια και ασθενών με Νόσο Πάρκινσον υπολογίζοντας ένα z-score για κάθε ασθενή. Από τα εξαγώμενα z-scores υπολογίσαμε την επίδραση της ομάδας και του τύπου δοκιμής καθώς και τη μεταξύ τους αλληλεπίδραση σε κάθε έναν από τους συμπεριφορικούς μας δείκτες με τη χρήση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων διακύμανσης (Repeated Measures ANOVA). Ο τύπος δοκιμής (εύκολες και δύσκολες) αποτέλεσε την σε δύο επίπεδα εντός των υποκειμένων μεταβλητή (within-subject factor) ενώ η ομάδα (ασθενείς με Σχιζοφρένεια και ασθενείς με

νόσο Πάρκινσον) την σε δύο επίπεδα μεταξύ των υποκειμένων ανεξάρτητη μεταβλητή (between-subject factor).

Τέλος, πραγματοποιήσαμε μια ακόμη μετα-ανάλυση για τη σύγκριση των δύο ομάδων υγιών μαρτύρων (30 νέοι μάρτυρες ως ομάδα ελέγχου στη Σχιζοφρένεια και 28 μεγαλύτεροι σε ηλικία μάρτυρες ως ομάδα ελέγχου στη Νόσο Πάρκινσον) με στόχο την διερεύνηση της επίδρασης του παράγοντα της ηλικίας στα αποτελέσματα. Υπολογίσαμε την επίδραση της ομάδας και του τύπου δοκιμής σε όλους τους συμπεριφορικούς δείκτες (ακρίβεια, μέσος Χ.Α, τυπική απόκλιση Χ.Α, μ , σ και τ) με τη χρήση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων διακύμανσης (Repeated Measures ANOVA). Ο τύπος δοκιμής (εύκολες-δύσκολες) αποτέλεσε την σε δύο επίπεδα εντός των υποκειμένων μεταβλητή (within-subject factor) ενώ η ομάδα (νέοι και μεγαλύτεροι σε ηλικία υγιείς μάρτυρες) την σε δύο επίπεδα μεταξύ των υποκειμένων ανεξάρτητη μεταβλητή (between-subject factor).

Για την ανάλυση όλων των συμπεριφορικών δεδομένων χρησιμοποιήσαμε το λογισμικό Statistica 12 (StasoftInc. 1984-2014).

2.4. Συλλογή και ανάλυση νευροαπεικονιστικών δεδομένων

Για τη λειτουργική μαγνητική απεικόνιση (fMRI) χρησιμοποιήθηκε ο μαγνητικός τομογράφος του Αιγινήτειου Νοσοκομείου (Philips Achieva 3.0 Tesla TX MRI scanner). Από κάθε συμμετέχοντα λάβαμε λειτουργικές ανατομικές εικόνες (EPI-functional data) με χρόνο απόκρισης $TR = 2 \text{ sec}$ (ως χρόνος απόκρισης ορίζεται το χρονικό διάστημα μεταξύ αντίστοιχων διαδοχικών σημείων σε μια επαναλαμβανόμενη ακολουθία παλμών), 36 τομές που καλύπτουν σχεδόν όλο τον εγκεφαλικό φλοιό και μέγεθος στοιχείου όγκου (voxel size) $3 \times 3 \times 3$. Από κάθε συμμετέχοντα λήφθηκε ακόμη μια ανατομική εικόνα T1 υψηλής

ανάλυσης με μέγεθος στοιχείου όγκου (voxel) $1 \times 1 \times 1$ και χρόνο απόκτησης $TR = \sim 5\text{min}$. Για την προ-επεξεργασία των δεδομένων (Εικόνα 6) και τη δημιουργία ενός γενικού γραμμικού μοντέλου (General Linear Model-GLM) για την ανάλυση τους χρησιμοποιήσαμε το λογισμικό SPM 12 (Statistical Parametric Mapping, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK).

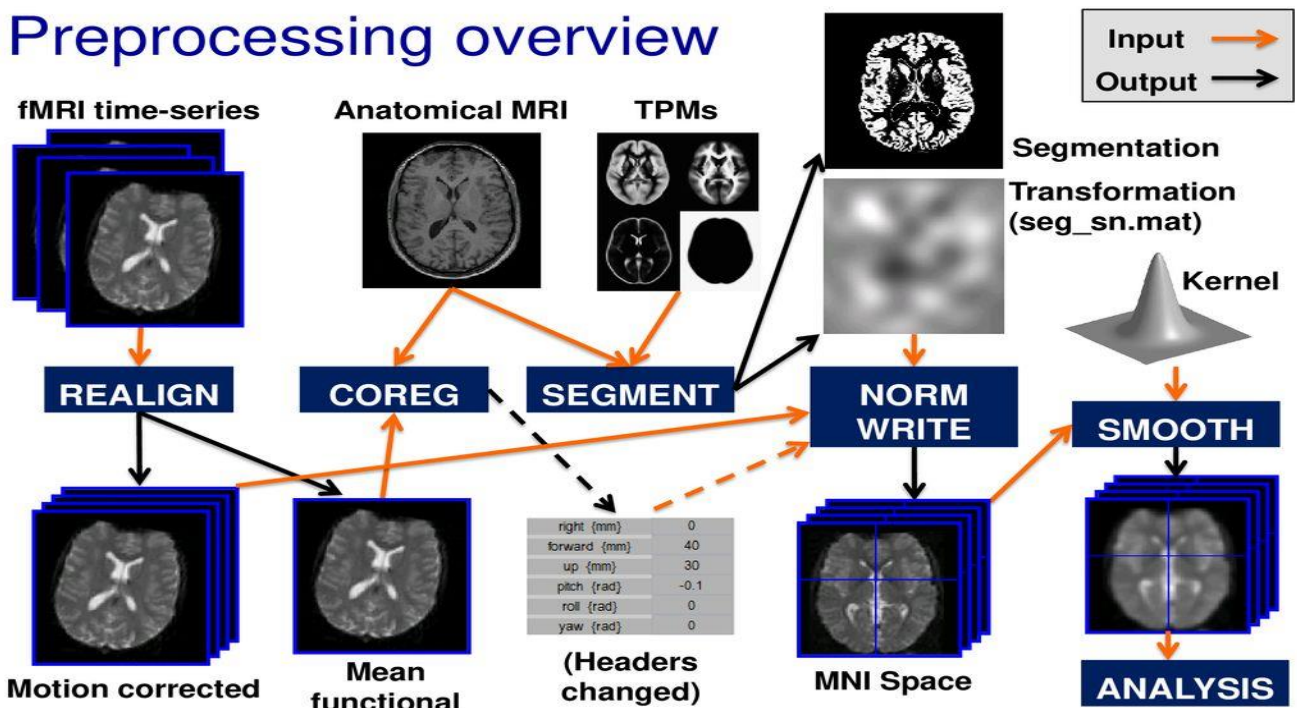
Στο στάδιο της προ-επεξεργασίας αναπροσαρμόσαμε αρχικά τις εικόνες χωρικά (realignment) για να διορθωθεί οποιοσδήποτε κινητικός θόρυβος με στόχο το κάθε στοιχείου όγκου (voxel) να περιλαμβάνει το ίδιο σημείο του εγκεφάλου σε ολόκληρη τη χρονική ακολουθία. Αναπροσαρμογή στο χώρο πρακτικά σημαίνει πόσο πρέπει να κουνήσεις και να περιστρέψεις μια εικόνα ούτως ώστε να ταιριάζει με την πρώτη στην ακολουθία με αποτέλεσμα να έχουν όλες τον ίδιο προσανατολισμό. Εξαιρέσαμε από την ανάλυση τα υποκείμενα με κίνηση κεφαλής μεγαλύτερη του 1 mm. Επίσης, διασφαλίσαμε τη μη ύπαρξη διαφορικής κίνησης μεταξύ των ομάδων (ασθενείς και αντίστοιχες ομάδες ελέγχου) με τη χρήση δύο ελέγχων t (t-test). Στο πρώτο αυτό στάδιο χρησιμοποιήσαμε επιπρόσθετα τη λεγόμενη λειτουργία απεμπλοκής (unwar) που υπολογίζει και διορθώνει την κίνηση που προκύπτει από το συνδυασμό μεταξύ της ανομοιογένειας του μαγνητικού πεδίου και της κίνησης της κεφαλής, δηλαδή ισχυρών χωρικών παραμορφώσεων στο σχήμα γύρω από τις γεμάτες αέρα κοιλότητες του εγκεφάλου. Εν συνεχεία, χρησιμοποιήσαμε τη λειτουργία της διόρθωσης του χρόνου των τομών (slice timing correction) για να εξισώσουμε τυχόν χρονικές διαφορές που προκύπτουν κατά τη διάρκεια μιας σάρωσης διότι οι περισσότερες ακολουθίες δεν λαμβάνουν κάθε τομή μιας εικόνας και κάθε στοιχείο όγκου (voxel) την ίδια ακριβώς χρονική στιγμή. Επόμενο βήμα της προ-επεξεργασίας αποτέλεσε η λεγόμενη συνδιοργάνωση/συνένωση (co-registration) την οποία χρησιμοποιήσαμε για να ενώσουμε διαφορετικές εικόνες (λειτουργικές) σε μια

ανατομική με κινήσεις και περιστροφές αντίστοιχες του πρώτου σταδίου. Χρησιμοποιήσαμε ακόμη την T1 ανατομική εικόνα υψηλής ανάλυσης για τον διαχωρισμό (tissue segmentation) του ιστού σε λευκή και φαιά ουσία και σε εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Τέλος, ομαλοποιήσαμε τις εικόνες (space normalization) σε έναν τυπικό MNI χώρο με την αλλαγή του μεγέθους τους ούτως ώστε να ταιριάζουν σε ένα συγκεκριμένο πρότυπο εγκεφάλου -ο μέσος όρος του οποίου έχει προκύψει από 152 T1 ανατομικές εικόνες- και τις εξομαλύνουμε χωρικά (smoothing). Ο συνήθης τρόπος εφαρμογής της χωρικής εξομάλυνσης γίνεται με συνέλιξη της τρισδιάστατης εικόνας με ένα τρισδιάστατο Gaussian filter ή kernel πυρήνα. Το ποσοστό εξομάλυνσης καθορίζεται από το πλάτος αυτού του kernel που στην επεξεργασία του σήματος εκφράζεται από το πλήρες πλάτος στη μέση του μεγίστου του kernel (Full Width at Half Maximum – FWHM). Χρησιμοποιήσαμε συγκεκριμένα 8 mm FWHM σε όλες τις κατευθύνσεις. Στο στάδιο αυτό επιτύχαμε την αύξηση της αναλογίας σήματος-θορύβου (signal- to-noise ratio) με αποτέλεσμα να αυξηθεί το επιθυμητό σήμα και να μειωθεί ο τυχαίος θόρυβος. Όσο μεγαλύτερο είναι το FWHM τόσο περισσότερο εξομαλύνεται η Gaussian Kernel κατανομή (αρχικό σήμα > σήμα + θόρυβος > εφαρμογή Kernel σε κάθε σημείο > ανάκτηση σήματος). Στόχος του τελευταίου αυτού βήματος ήταν να διορθώσουμε τις υπολειπόμενες λειτουργικές και ανατομικές διαφορές των εικόνων μεταξύ των υποκειμένων. Τέλος, για να εξομαλύνουμε χρονικά τις εικόνες (temporal filtering) και να μειώσουμε το θόρυβο από το σαρωτή εφαρμόσαμε υψηπέρατο φίλτρο (high-pass filter) 128 sec για την απομάκρυνση συνιστωσών, όπως η αναπνοή και ο καρδιακός ρυθμός. Το υψηπέρατο φίλτρο πρακτικά “κόβει” τις συχνότητες κάτω από ένα συγκεκριμένο κατώφλι.

Τα απεικονιστικά δεδομένα από ένα ασθενή με Σχιζοφρένεια υπέστησαν ισχυρές αλλοιώσεις λόγω αυξημένης κίνησης της κεφαλής κατά τη διάρκεια της σάρωσης με

αποτέλεσμα την εξαίρεσή του και την τελική ανάλυση δεδομένων από 28 ασθενείς με Σχιζοφρένεια και 30 υγιείς μάρτυρες αυτών. Επίσης, 6 υγιείς μάρτυρες από την ομάδα ελέγχου της Νόσου του Πάρκινσον αρνήθηκαν να εισέλθουν στο μαγνητικό τομογράφο με αποτέλεσμα να ολοκληρώσουν το συμπεριφορικό έργο σε Ηλεκτρονικό Υπολογιστή. Συνεπώς, χρησιμοποιήσαμε μόνο τα συμπεριφορικά τους δεδομένα και η τελική ανάλυση απεικονιστικών δεδομένων πραγματοποιήθηκε για 23 ασθενείς με Πάρκινσον και 22 υγιείς μάρτυρες αυτών.

Εικόνα 5. Στάδια προ-επεξεργασίας (Ding, 2013).



2.5. Ανάλυση ολόκληρου εγκεφάλου

Η ανάλυση πρώτου-επιπέδου (first level analysis) για κάθε υποκείμενο πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του λογισμικού SPM12. Εφαρμόσαμε ένα γενικό γραμμικό

μοντέλο (General Linear Model) στο σύνολο των απεικονιστικών δεδομένων που λάβαμε από κάθε συμμετέχοντα. Με τη χρήση ενός σχεδιασμού σε γεγονότα (event-related design) (Εικόνα 7) ομαδοποιήσαμε τις τέσσερις συνθήκες του πειράματος (εύκολη αριστερή δοκιμή, εύκολη δεξιά δοκιμή, δύσκολη αριστερή δοκιμή, δύσκολη δεξιά δοκιμή) σε δύο (εύκολες και δύσκολες δοκιμές). Η χρήση του σχεδιασμού σε γεγονότα (event-related design) προτιμήθηκε διότι εκμεταλλεύεται το γεγονός ότι η νευρωνική απόκριση διαρκεί για πολύ σύντομο χρονικό διάστημα και μετράει της μεταβολές στη δραστηριότητα του εγκεφάλου ενώ παράλληλα αποτρέπει την εξοικείωση του ασθενή με τις συνθήκες του πειράματος (Glover, 2011). Στη συνέχεια, χρησιμοποιήσαμε τις δύο συνθήκες (εύκολη και δύσκολη) ως ανεξάρτητες μεταβλητές στον λεγόμενο πίνακα μοντέλου (design matrix) ακολουθώντας την κανονική λειτουργία αιμοδυναμικής απόκρισης (Hemodynamic Response Function - HRF). Η χρήση χρονικών παραγώγων και παραγώγων διασποράς δεν θεωρήθηκαν αναγκαίες μιας και ο σχεδιασμός μας ήταν σε γεγονότα (event-related design) και οι Χ.Α για το συγκεκριμένο έργο δεν ξεπερνούσαν τα δύο δευτερόλεπτα. Η βασική μοντελοποίηση HRF χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να αξιοποιηθεί η κατευθυντικότητα των χαρτών αντίθεσης (t-contrasts) (βλ. ανάλυση σε επίπεδο ομάδας) αποφεύγοντας παράλληλα την εκτροπή (bias) που συνήθως προκύπτει από την παρουσία παραγώγων στην εκτίμηση του μοντέλου με αποτέλεσμα τεχνητά χαμηλές HRF εκτιμήσεις λόγω απόδοσης διακύμανσης στα παράγωγα (Lindquist, Loh, Atlas, & Wager, 2009). Τις συμμεταβλητές θορύβου που είχαν ήδη υπολογιστεί από το στάδιο της διόρθωσης της κίνησης στην προ-επεξεργασία των δεδομένων τις συμπεριλάβαμε σαν επιπρόσθετες μεταβλητές μαζί με μια σταθερή στήλη για κάθενα από τα τρία μπλοκ του πειράματος μοντελοποιώντας την σταθερή γραμμή ενεργοποίησης του κάθε στοιχείου όγκου (voxel). Οι χάρτες αντίθεσης χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμηθεί η επίδραση της καθεμίας

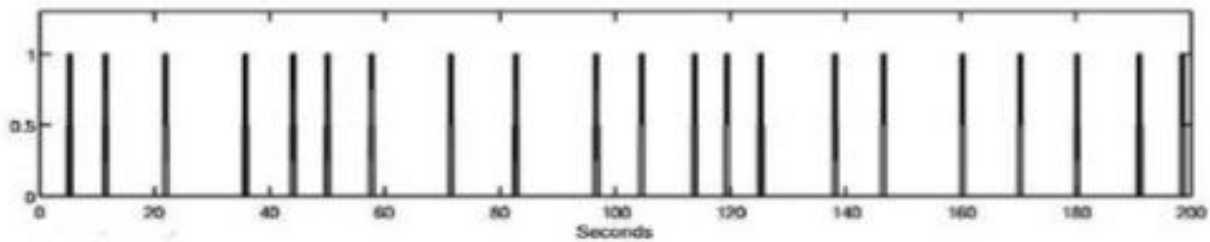
συνθήκης ενδιαφέροντος (δύσκολες ή εύκολες δοκιμές) συγκριτικά με τη γραμμή αναφοράς (baseline) καθώς επίσης και η θετική επίδραση της καθεμίας συνθήκης πάνω στην άλλη (δύσκολες - εύκολες δοκιμές) και (εύκολες- δύσκολες δοκιμές).

Για τις αντιθέσεις ενδιαφέροντος που προέκυψαν πραγματοποιήθηκε ανάλυση δεύτερου επιπέδου (second level analysis) σε επίπεδο ομάδας για κάθε μια από τις τέσσερις ομάδες (ασθενείς με Σχιζοφρένεια, ασθενείς με Πάρκινσον και αντίστοιχες ομάδες ελέγχου). Για το δεύτερο επίπεδο ανάλυσης, όπως έγινε και στο πρώτο επίπεδο, το κάθε στοιχείο όγκου (voxel) του χάρτη αντίθεσης υπολογίστηκε ξεχωριστά. Ακολούθησε η χρήση παραγοντικού σχεδιασμού (factorial design) με την ομάδα (ασθενείς με Σχιζοφρένεια, ασθενείς με Πάρκινσον και ομάδες ελέγχου) σαν την μεταξύ-υποκειμένων μεταβλητή σε δύο επίπεδα και τον τύπο δοκιμής (εύκολες και δύσκολες) σαν την εντός-υποκειμένων ανεξάρτητη μεταβλητή σε δύο επίπεδα. Για κάθε υποκείμενο δημιουργήθηκε στατιστικός χάρτης αντιθέσεων με τη χρήση του λογισμικού SPM 12. Η επίδραση της καθεμίας από τις δύο συνθήκες του πειράματος (εύκολη και δύσκολη) συγκριτικά με τη γραμμή αναφοράς (baseline) χρησιμοποιήθηκε ως εισαγωγική παράμετρος στην ανάλυση δεύτερου επιπέδου.

Για τους ασθενείς με Σχιζοφρένεια πραγματοποιήσαμε εκ νέου την ανάλυση δευτέρου επιπέδου (second level analysis) – όπως περιγράφηκε – με τη χρήση της φαρμακευτική αγωγής (ισοδύναμη δόση χλωροπρομαζίνης) και τη διάρκεια της ψύχωσης ως συμμεταβλητές ενώ για να μελετήσουμε τις αντιθέσεις ενδιαφέροντος στις δύο υπο-ομάδες ασθενών με Νόσο Πάρκινσον (ασθενείς που λάμβαναν L-dopa ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα και ασθενείς που λάμβαναν συνδυασμό άλλων φαρμάκων) χρησιμοποιήσαμε έναν παραγοντικό σχεδιασμό (factorial design) με την ομάδα την σε δύο επίπεδα μεταξύ-υποκειμένων ανεξάρτητη μεταβλητή και τον τύπο

δοκιμής (ευκόλες και δύσκολες) ως την εντός-υποκειμένων ανεξάρτητη μεταβλητή σε δύο επίπεδα.

Εικόνα 7. Event-related design (Gwilliams, 2013).



2.6. Ανάλυση περιοχών ενδιαφέροντος

Η ανάλυση των περιοχών ενδιαφέροντος (ROIs) χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να διερευνηθούν οι εγκεφαλικές περιοχές που ενεργοποιούνται είτε εξαιτίας της επίδρασης του έργου (δύσκολη-εύκολη συνθήκη) είτε εξαιτίας της επίδρασης της ομάδας (ασθενείς με Σχιζοφρένεια, ασθενείς με Πάρκινσον και υγιείς μάρτυρες). Υπολογίσαμε τον μέσο όρο των στοιχείων όγκων (voxels) μέσα σε κάθε ROI και αυτός ο μέσος όρος θεωρήθηκε ως η χρονοσειρά της κάθε ROI. Τις ομαδοποιημένες περιοχές ενδιαφέροντος (group-level ROIs) που χρησιμοποιήσαμε τις ορίσαμε ως σφαίρες με ακτίνα 10 mm γύρω από τις υψηλότερες κορυφές του κάθε στοιχείου όγκου (voxel) για καθεμία στατιστικά σημαντική συστάδα τόσο από την “δύσκολη-εύκολη” αντίθεση (σχετικές με τον τύπο δοκιμής ROIs) όσο και από την “ασθενείς-ομάδα ελέγχου” αντίθεση (σχετικές με την ομάδα ROIs). Στις περιπτώσεις που μια συστάδα περιελάμβανε περισσότερες από μια διακριτές κορυφές δημιουργήσαμε ξεχωριστές ROIs για καθεμία από τις κορυφές. Εν συνεχεία, συγκρατήσαμε δομικά τις ROIs ώστε να βρίσκονται εξ ολοκλήρου εντός της αντίστοιχης εγκεφαλικής έλικας

χρησιμοποιώντας τις ανατομικές περιοχές που παρέχονται από το εργαλείο AAL atlas του λογισμικού SPM12. Λαμβάνοντας υπόψη τη διαρθρωτική και λειτουργική μεταβλητότητα μεταξύ των υποκειμένων καθορίσαμε διαδοχικά εξατομικευμένες ROIs για κάθε υποκείμενο τοποθετώντας την ειδική περιοχή ενεργοποίησης για κάθε υποκείμενο μέσα σε κάθεμία από τις ομαδοποιημένες ROIs προσδιορίζοντας στη συνέχεια ένα μεμονωμένο εύρος ακτίνας 3 mm γύρω από αυτή την κορυφή. Με τη χρήση του εργαλείου MarsBar εξάγαμε τη μέση χρονολογική σειρά για κάθε ROI για κάθε υποκείμενο. Κατόπιν υπολογίσαμε το μέγεθος της επίδρασης για καθεμία από τις δύο συνθήκες του πειράματος (εύκολη και δύσκολη). Επειδή οι συνθήκες είναι ορθογώνιες, τα στατιστικά μεγέθη επίδρασης παρέχουν μια καλή αναπαράσταση των σχετικών με το έργο ενεργοποιημένων ROIs δείχνοντας την αλλαγή στα επίπεδα οξυγόνωσης του αίματος (blood level oxygen dependent – BOLD signal) σε κάθεμία από τις δύο συνθήκες συγκριτικά με τη γραμμή αναφοράς (baseline).

Οι δείκτες μέτρησης των Χ.Α (μέσος Χ.Α, τυπική απόκλιση του Χ.Α, μ , σ and τ) και τα μεγέθη επίδρασης των ROIs (ROI effect sizes) (task-related ROI activation) σταθμίστηκαν έτσι ώστε να είναι συγκρίσιμα μεταξύ των μοντέλων. Προκειμένου να αποφύγουμε τη συσχέτιση μεταξύ των παραμέτρων του πειράματος, “ορθογωνοποιήσαμε” επιπρόσθετα τα μεγέθη επίδρασης των ROIs έτσι ώστε το καθένα να ταιριάζει στο μεικτό γραμμικό μοντέλο για καθε έναν από τους δείκτες μέτρησης των Χ.Α χρησιμοποιώντας την ROI, την ομάδα και τον τύπο δοκιμής καθώς και τις μεταξύ τους αλληλεπιδράσεις (two- and three way interactions) σαν σταθερές επιδράσεις (fixed effects). Επιπλέον, χρησιμοποιήσαμε χάρτες αντιθέσεων (F-contrasts) για να εκτιμήσουμε τις διαφορές συγκριτικά με τη γραμμή αναφοράς (baseline).

Τέλος, για να αξιολογήσουμε τη στατιστική σημαντικότητα, και υποθέτωντας ότι οι κορυφές που επιλέξαμε ως ROI αντιπροσωπεύουν ανεξάρτητα σήματα, εφαρμόσαμε τη διόρθωση Bonferroni στην ανάλυση των ασθενών με Σχιζοφρένεια και της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου και τη διόρθωση False Discovery Rate (FDR) στην ανάλυση των ασθενών με Νόσο Πάρκινσον για τον αριθμό των ROIs που εξετάσαμε (τόσο των σχετικών με το έργο όσο και των σχετικών με την ομάδα εγκεφαλικών περιοχών). Σύμφωνα με τη μέθοδο Bonferroni, το αρχικό επίπεδο σημαντικότητας α διαιρείται δια του αριθμού των στατιστικών ελέγχων που πρόκειται να πραγματοποιηθούν (Klockars & Sax, 1986) ή ακόμα πιο εύκολα αν διαιρεθεί το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας με τον αριθμό των συγκρίσεων που θα γίνουν. Ωστόσο, κάποιοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι με τη μέθοδο Bonferroni οι στατιστικοί έλεγχοι γίνονται πιο συντηρητικοί, με αποτέλεσμα να ανιχνεύονται λιγότερα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα (Περσίδης, 1997). Για το λόγο αυτό εφαρμόσαμε επιπρόσθετα την διόρθωση False Discovery Rate (FDR) στη δεύτερη ανάλυση μας μεταξύ ασθενών με Πάρκινσον και ομάδας ελέγχου. Συνήθως, για την εύρεση του κατώφλιου που ελέγχει για FDR χρησιμοποιείται η μέθοδος των Benjamini Hochberg. Σε αυτή τη μέθοδο πρώτα επιλέγεται το κατώφλι $p_{FDR} \leq \alpha$, με α συνήθως: $\alpha = 0.05$. Έπειτα, ταξινομούνται όλα τα p-values του στατιστικού παραμετρικού χάρτη από το μικρότερο στο μεγαλύτερο, έστω $p_1 \leq p_2 \leq \dots \leq p_m$. Τέλος, αν το r voxel έχει το μεγαλύτερο p_r που επιβιώνει το κατώφλι τότε από το κατώφλι p_{FDR} επιβιώνουν μόνο τα $p_1 \leq p_2 \leq \dots \leq p_r$. Αυτό σημαίνει ότι από όλα τα στοιχεία όγκου (voxel) στα οποία απορρίφθηκε η μηδενική υπόθεση το πολύ το 5% (για κατώφλι $p_{FDR} \leq 0.05$) αυτών είναι σφάλματα τύπου I.

EYPHMATA

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

3.1. Συμπεριφορικά αποτελέσματα

3.1.1. Σύγκριση ασθενών με Σχιζοφρένεια και υγιών μαρτύρων

Ο πίνακας 3 παρουσιάζει τα συμπεριφορικά αποτελέσματα για την ανάλυση των ασθενών με Σχιζοφρένεια και της αντίστοιχης ομάδας υγιών μαρτύρων. Όπως ήταν αναμενόμενο, η ακρίβεια στις απαντήσεις (ποσοστό ορθών απαντήσεων) βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στις εύκολες συγκριτικά με τις δύσκολες δοκιμές (επίδραση δυσκολίας) για όλους τους συμμετέχοντες ($p < 0.001$). Η ομάδα των ασθενών με Σχιζοφρένεια έκανε περισσότερα λάθη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ($p = 0.01$) ενώ βρέθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ομάδας και τύπου δοκιμής με τους ασθενείς να κάνουν περισσότερα λάθη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές του έργου ($p < 0.001$). Οι δείκτες μέτρησης των Χ.Α (μέσος Χ.Α και παράμετρος μ) βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά αυξημένοι στις δύσκολες σε σχέση με τις εύκολες δοκιμές και για τις δύο ομάδες ($p < 0.001$). Οι ασθενείς ήταν πιο αργοί στους Χ.Α τους συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες (επίδραση ομάδας) ($p < 0.001$) ενώ παράλληλα διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ομάδας και τύπου δοκιμής με τους ασθενείς να είναι πιο αργοί στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές ($p = 0.01$). Οι υπόλοιποι δείκτες μέτρησης της ενδο-ατομικής διακύμανσης των Χ.Α, όπως η τυπική απόκλιση Χ.Α ($p = 0.09$) και οι παράμετροι του ex-Gaussian μοντέλου σ ($p = 0.10$) και τ ($p = 0.35$) δεν βρέθηκαν σημαντικά διαφορετικοί μεταξύ δύσκολων και εύκολων δοκιμών (μη στατιστικά σημαντική επίδραση της δυσκολίας). Διαπιστώθηκε ωστόσο στατιστικά σημαντική επίδραση της ομάδας στους δείκτες αυτούς με τους

ασθενείς να εμφανίζουν συνολικά μεγαλύτερη διακύμανση στους Χ.Α τους σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($p < 0.001$). Τέλος, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ομάδας και τύπου δοκιμής για τους δείκτες sigma ($p = 0.32$) και tau ($p = 0.12$) με εξαίρεση την στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη τυπική απόκλιση του Χ.Α που εμφάνισαν οι ασθενείς στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες με $p < 0.001$ και $p < 0.001$ αντιστοίχως για sigma και tau.

Πίνακας 3. Συμπεριφορικά αποτελέσματα ασθενών με Σχιζοφρένεια και ομάδας ελέγχου

	Υγιείς		Ασθενείς		Έργο	Ομάδα	Αλληλεπίδραση
	Εύκολες Δοκιμές	Δύσκολες Δοκιμές	Εύκολες Δοκιμές	Δύσκολες Δοκιμές	(F_1, p, η^2)	(F_1, p, η^2)	(F_1, p, η^2)
Ακρίβεια	99(0.7)	95.5(1.5)	97.8(0.7)	89(1.5)	63.5, <10 ^{-4**} , 0.53	7.0, 0.01*, 0.11	11.3, 0.001**, 0.16
Μέσος Χ.Α	411 (11)	492(12)	478(11)	577(12)	585.9,<10 ^{-4**} , 0.91	22.7, <10 ^{-4**} , 0.28	6.7, 0.01*, 0.10
ΓΑ Χ.Α	51.7(3.7)	57.87(3.3)	81.5(3.8)	81.8(3.1)	3.0, 0.09, 0.05	35.5, <10 ^{-4**} , 0.28	6.7, 0.01*, 0.10
Μu	372 (9)	447(12)	416(9)	519(12)	442.5,<10 ^{-4**} , 0.86	16.6, <10 ^{-4**} , 0.22	11.6, 0.001**, 0.17

Sigma	22.5(2.2)	23.8(2.9)	37.1(2.3)	42.1(2.9)	2.8, 0.10, 0.05	26.8, <10 ⁻⁴ *, 0.32	1.0, 0.32, 0.02
Tau	38.7 (4.2)	45.4 (3.8)	61.9 (4.3)	58.9 (3.9)	0.4, 0.35, 0.01	14.2, 0.0004**,0.2	2.4, 0.12, 0.04

Σημείωση: Μέσοι όροι όλων των συμπεριφορικών δεικτών και τυπικό σφάλμα σε παρένθεση. Αποτελέσματα από την ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA για την επίδραση του έργου (εύκολη – δύσκολη συνθήκη), την επίδραση της ομάδας (ασθενείς – ομάδα ελέγχου) και την αλληλεπίδραση έργου-ομάδας. Μέσος Χ.Α: Μέσος χρόνος αντίδρασης σε msec, ΤΑ Χ.Α: Τυπική απόκλιση χρόνου αντίδρασης σε msec, μi: Μέση τιμή της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου σε msec, sigma: Τυπική απόκλιση της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου σε msec, tau: μέση τιμή της εκθετικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου σε msec. Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα παρουσιάζονται με * $p < 0.05$ / ** $p < 0.001$.

3.1.2. Σχιζοφρένεια: Διάρκεια Νόσου και Αντιψυχωσική Φαρμακευτική Αγωγή

Ο Πίνακας 4 παρουσιάζει τις τιμές του συντελεστή συσχέτισης r^2 που προέκυψαν από τη συσχέτιση όλων των συμπεριφορικών μετρήσεων με τη διάρκεια της ψύχωσης και τη δόση της αντιψυχωσικής φαρμακευτικής αγωγής. Αυτές οι τιμές παρουσιάζουν την αναλογία της διακύμανσης για κάθε συμπεριφορική μέτρηση που μπορεί να εξηγηθεί από την αντίστοιχη κλινική μεταβλητή. Όπως φαίνεται και στον πίνακα, οι τιμές αυτές είναι πολύ μικρές καμία από αυτές τις συσχετίσεις δεν έφτασε το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας $p < .05$.

Πίνακας 4. Συσχέτιση συμπεριφορικών δεικτών με κλινικές μεταβλητές στη Σχιζοφρένεια.

	Διάρκεια (r^2)	Φαρμακευτική Αγωγή (r^2)
Ακρίβεια(εύκολες δοκιμές)	<0.01	<0.01
Ακρίβεια(δύσκολες δοκιμές)	0.05	<0.01
Μέσος Χ.Α(εύκολες δοκιμές)	0.04	<0.01
Μέσος Χ.Α(δύσκολες δοκιμές)	0.00	0.06
Τυπική απόκλιση Χ.Α(εύκολες δοκιμές)	0.08	0.01
Τυπική απόκλιση Χ.Α(δύσκολες δοκιμές)	0.06	0.05
mu (εύκολες δοκιμές)	0.01	<0.01
mu (δύσκολες δοκιμές)	0.10	0.06
sigma (εύκολες δοκιμές)	0.01	<0.01
sigma (δύσκολες δοκιμές)	0.09	0.03
tau (εύκολες δοκιμές)	0.03	0.07
tau (δύσκολες δοκιμές)	0.12	<0.01

Σημείωση: Συντελεστής συσχέτισης Pearson (r^2) για κάθε έναν συμπεριφορικό δείκτη σχετιζόμενο με τη διάρκεια της ψύχωσης και τη δόση αντιψυχωσικής φαρμακευτικής αγωγής εκφραζόμενη σε ισοδύναμα χλωροπρομαζίνης. Μέσος Χ.Α: Μέσος χρόνος αντίδρασης, ΤΑ Χ.Α: Τυπική απόκλιση χρόνου αντίδρασης, mu: Μέση τιμή της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου, sigma: Τυπική απόκλιση της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου, tau: μέση τιμή της εκθετικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου. Οι συντελεστές r^2 που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικοί παρουσιάζονται με έντονο μαύρο χρώμα.

3.1.3. Σύγκριση ασθενών με Πάρκινσον και υγιών μαρτύρων

Ο Πίνακας 5 παρουσιάζει τα συμπεριφορικά αποτελέσματα για την ανάλυση των ασθενών με Νόσο Πάρκινσον συγκριτικά με την αντίστοιχη ομάδα υγιών μαρτύρων. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν λιγότερο ακριβείς (αυξημένο ποσοστό λαθών) ($p < 0.001$) πιο αργοί (υψηλότερος μέσος Χ.Α και παράμετρος $\text{ex-Gaussian } \mu$) ($p < 0.001$) καθώς και πιο μεταβλητοί στους χρόνους απόκρισής τους ($p < 0.001$) αναφορικά με την τυπική απόκλιση του Χ.Α για τις παραμέτρους σ ($p = 0.04$) και τ ($p < 0.001$) στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές (επίδραση δυσκολίας). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση της ομάδας στους συμπεριφορικούς δείκτες μέτρησης, με την επιλογή των σωστών απαντήσεων να παρουσιάζει $p = 0.36$, τον μέσο Χ.Α $p = 0.70$, την παράμετρο μ του ex-Gaussian μοντέλου $p = 0.34$ και την τυπική απόκλιση του Χ.Α $p = 0.86$ και τιμές p για τους συντελεστές σ και τ ($p = 0.56$) και ($p = 0.41$) αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον δεν φαίνεται να διαφέρουν ως προς την επίδοσή τους από τους υγιείς μάρτυρες στη δοκιμασία Eriksen Flanker.

Πίνακας 5. Συμπεριφορικά αποτελέσματα ασθενών με Νόσο Πάρκινσον και αντίστοιχης ομάδας ελέγχου

	Υγιείς	Ασθενείς		Έργο	Ομάδα	Αλληλεπίδραση	
				(F_1, p, η^2)	(F_1, p, η^2)	(F_1, p, η^2)	
	Εύκολες Δοκιμές	Δύσκολες Δοκιμές	Εύκολες Δοκιμές	Δύσκολες Δοκιμές			
Ακρίβεια	99.8(0.0)	98(0.0)	96.6(0.0)	94(0.0)	12.6,< 0.001**, 0.20	3.3, 0.07, 0.06	0.9, 0.36, 0.02
Μέσος Χ.Α	554 (19.1)	665(22.6)	593(24.4)	711(28.2)	168,7,<0.001* *, 0.77	1.7, 0.19, 0.03	0.2, 0.70, 0.003
ΓΑ Χ.Α	104.5(8.3)	131.5(10.1)	117.1(14.4)	145.8(16)	32.3, <0.001**, 0.40	0.7, 0.42, 0.01	0.03, 0.86, 0.001
Μu	474(19.2)	557(15.9)	494(18)	593(22.3)	108.8,<0.001* *, 0.69	1.2, 0.28, 0.02	0.9, 0.34, 0.02
Sigma	45.7(7.6)	52.9(4.5)	44.7(4.3)	57.6(6.8)	4.3, 0.04*, 0.08	0.01,0.80, 0.001	0.3, 0.56, 0.01

Tau	79.6(6)	107.5(9.7)	99.1(15.4)	117.2(17.7)	15.7,	0.8, 0.38,	0.7,
					<0.001**,	0.02	0.41,
					0.24		0.01

Σημείωση: Μέσοι όροι όλων των συμπεριφορικών δεικτών και τυπικό σφάλμα σε παρένθεση. Αποτελέσματα από την ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA για την επίδραση του έργου (εύκολη – δύσκολη συνθήκη), την επίδραση της ομάδας (ασθενείς – ομάδα ελέγχου) και την αλληλεπίδραση έργου-ομάδας. Μέσος Χ.Α: Μέσος χρόνος αντίδρασης σε msec, ΤΑ Χ.Α: Τυπική απόκλιση χρόνου αντίδρασης σε msec, μ : Μέση τιμή της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου σε msec, σ : Τυπική απόκλιση της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου σε msec, τ : μέση τιμή της εκθετικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου σε msec. Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα παρουσιάζονται με * $p < 0.05$ /** $p < 0.001$.

3.1.4. Νόσος Πάρκινσον: Διάρκεια Νόσου και Αντι-Παρκινσονική Φαρμακευτική Αγωγή

Ο Πίνακας 6 παρουσιάζει τις τιμές του συντελεστή συσχέτισης r^2 που προέκυψαν από τη συσχέτιση όλων των συμπεριφορικών μετρήσεων με τη διάρκεια της Νόσου του Πάρκινσον. Όλες οι συσχετίσεις ήταν μικρές και καμία δεν έφτασε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < .05$. Στον πίνακα 6 παρουσιάζονται ακόμα οι έλεγχοι t (t -tests) του κάθε συμπεριφορικού δείκτη ανάμεσα στους ασθενείς με Πάρκινσον που λάμβαναν L-dopa (N=10) και σε αυτούς που δεν λάμβαναν (N=14). Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε κανέναν από τους δείκτους αυτούς ανάμεσα στις δύο ομάδες ($p > 0.5$).

Πίνακας 6. Συσχέτιση συμπεριφορικών δεικτών με κλινικές μεταβλητές στη Νόσο του Πάρκινσον.

	Διάρκεια (r^2)	Λεβοντόπα (L-dopa) (t)
Ακρίβεια (εύκολες δοκιμές)	-0.02	1.08
Ακρίβεια (δύσκολες δοκιμές)	0.05	0.27
Μέσος Χ.Α (εύκολες δοκιμές)	0.39	0.92
Μέσος Χ.Α (δύσκολες δοκιμές)	0.28	1.10
Τυπική απόκλιση Χ.Α (εύκολες δοκιμές)	0.25	-0.36
Τυπική απόκλιση Χ.Α (δύσκολες δοκιμές)	0.23	0.45
μ (εύκολες δοκιμές)	0.32	1.84
μ (δύσκολες δοκιμές)	0.26	1.27
σ (εύκολες δοκιμές)	0.35	1.23
σ (δύσκολες δοκιμές)	0.33	-0.01
τ (εύκολες δοκιμές)	0.24	-0.56
τ (δύσκολες δοκιμές)	0.12	0.15

Σημείωση: Συντελεστής συσχέτισης Pearson (r^2) για κάθε έναν συμπεριφορικό δείκτη σχετιζόμενο με τη διάρκεια της Νόσου του Πάρκινσον (χρόνια). Ανεξάρτητοι έλεγχοι t (t -tests) για τη σύγκριση του μέσου όρου κάθε συμπεριφορικού δείκτη ανάμεσα σε ασθενείς που λάμβαναν L-dopa και ασθενείς που δεν λάμβαναν.

Μέσος Χ.Α: Μέσος χρόνος αντίδρασης, ΤΑ Χ.Α: Τυπική Απόκλιση χρόνου αντίδρασης, μ : Μέση τιμή της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου, σ : Τυπική απόκλιση της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου, τ : μέση τιμή της εκθετικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου. Οι συντελεστές r^2 και οι τιμές p που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές παρουσιάζονται με έντονο μαύρο χρώμα.

3.1.5. Σύγκριση ασθενών με Σχιζοφρένεια και Πάρκινσον

Λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορές ανάμεσα στις συμπεριφορικές μετρήσεις των ασθενών με Σχιζοφρένεια και των ασθενών με Νόσο Πάρκινσον αποφασίσαμε να πραγματοποιήσουμε μια μετα-ανάλυση συγκρίνοντας απευθείας τα συμπεριφορικά αποτελέσματα των ασθενών με Σχιζοφρένεια και των ασθενών με Πάρκινσον με τη χρήση z-scores. Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης. Τόσο για τους δείκτες μέτρησης των Χ.Α, όπως ο μέσος Χ.Α ($p = 0.01$) και η παράμετρος μ ($p = 0.01$), όσο και για τους δείκτες μέτρησης της ενδο-ατομικής διακύμανσης των Χ.Α: τυπική απόκλιση Χ.Α ($p = 0.001$) και ex-Gaussian σ ($p < 0.001$) εκτός της παραμέτρου τ ($p = 0.25$) βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση της ομάδας. Όπως ήταν αναμενόμενο, τα συμπεριφορικά αποτελέσματα μας από τις δύο προηγούμενες αναλύσεις επιβεβαιώθηκαν με τους ασθενείς με Σχιζοφρένεια να είναι πιο αργοί ($p = 0.01$) και μεταβλητοί στις απαντήσεις τους ($p = 0.001$) συγκριτικά με τους ασθενείς με Πάρκινσον. Η επίδραση της δυσκολίας (χειρότερη επίδοση στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές) βρέθηκε στατιστικά σημαντική για την παραμέτρο τ ($p = 0.04$) χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p = 0.25$). Τέλος, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ομάδας και τύπου δοκιμής για τους συμπεριφορικούς υπό μελέτη δείκτες, με τις σωστές απαντήσεις να παρουσιάζουν $p = 0.12$, τον μέσο Χ.Α $p = 0.12$, την τυπική απόκλιση Χ.Α $p = 0.35$ και τις παραμέτρους του ex-Gaussian μοντέλου μ ($p = 0.25$), σ ($p = 0.18$) και τ ($p = 0.81$).

Πίνακας 7. Z-scores ασθενών με Σχιζοφρένεια και Νόσο Πάρκινσον

	Πάρκινσον		Σχιζοφρένεια		Έργο	Ομάδα	Αλληλεπίδραση
	Εύκολες Δοκιμές	Δύσκολες Δοκιμές	Εύκολες Δοκιμές	Δύσκολες Δοκιμές	(F_1, p, η^2)	(F_1, p, η^2)	(F_1, p, η^2)
Ακρίβεια	-4.12(2.8)	-2.54(1.5)	-0.43(0.3)	-1.34(0.4)	0.2, 0.66, 0.004	1.7, 0.20, 0.03	2.5, 0.12, 0.05
Μέσος Χ.Α	0.38(0.2)	0.38(0.2)	1.21(0.2)	1.44(0.2)	2.4, 0.12, 0.05	8.7, 0.01*, 0.15	2.5, 0.12, 0.05
Τυπική απόκλιση Χ.Α	0.29(0.3)	0.27(0.3)	1.59(0.2)	1.34(0.2)	1.2, 0.27, 0.02	12.8, 0.001*, 0.20	0.9, 0.35, 0.02
Μυ	0.19(0.2)	0.43(0.3)	1.05(0.3)	1.53(0.3)	12.6, 0.001*, 0.20	7.4, 0.01*, 0.13	1.4, 0.25, 0.03
Sigma	-0.3(0.1)	0.20(0.3)	2.60(0.5)	2.03(0.4)	0.3, 0.56, 0.01	19.5, <0.001**, 0.28	1.8, 0.18, 0.04
Γαυ	0.61 (0.5)	0.19(0.3)	1.11 (0.2)	0.63 (0.2)	4.6, 0.04*, 0.08	1.4, 0.25, 0.03	0.1, 0.81, <0.001

Σημείωση: z-scores όλων των συμπεριφορικών δεικτών και τυπικό σφάλμα σε παρένθεση. Αποτελέσματα από την ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA για την επίδραση του έργου (εύκολη – δύσκολη

συνθήκη), την επίδραση της ομάδας (ασθενείς με Σχιζοφρένεια – ασθενείς με Πάρκινσον) και την αλληλεπίδραση έργου-ομάδας. Μέσος Χ.Α: Μέσος χρόνος αντίδρασης σε msec, ΤΑ Χ.Α: Τυπική απόκλιση χρόνου αντίδρασης σε msec, μ : Μέση τιμή της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου σε msec, σ : Τυπική απόκλιση της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου σε msec, τ : μέση τιμή της εκθετικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου σε msec. Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα παρουσιάζονται με $*p<0.05$ / $**p<0.001$.

3.1.6. Επίδραση ηλικίας

Η διαφορετική επίδραση του έργου στους συμπεριφορικούς δείκτες των ασθενών με Σχιζοφρένεια και της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου (υψηλότερη διακύμανση στους Χ.Α συμπεριλαμβανομένης της τυπικής απόκλισης του Χ.Α αλλά και των παραμέτρων σ και τ του μοντέλου ex-Gaussian) σε σύγκριση με τους ασθενείς με Πάρκινσον και την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου μας οδήγησε σε μια επιπλέον συμπεριφορική ανάλυση ανάμεσα στους υγιείς νέους μάρτυρες που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου στη Σχιζοφρένεια και στους υγιείς μεγαλύτερους σε ηλικία μάρτυρες που χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου στη Νόσο Πάρκινσον. Στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της ανάλυσης. Ο τύπος της δοκιμής (δύσκολες - εύκολες δοκιμές) φάνηκε να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά όλους τους συμπεριφορικούς δείκτες που εξετάσαμε. Παρατηρήθηκε υψηλότερο ποσοστό λαθών, υψηλότερος μέσος Χ.Α και παράμετρος μ και υψηλότερη διακύμανση στους Χ.Α συμπεριλαμβανομένης της τυπικής απόκλισης των Χ.Α και της παραμέτρου τ αλλά όχι της παραμέτρου σ για τις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές. Η στατιστικά σημαντική επίδραση του έργου στους συμπεριφορικούς δείκτες της ενδο-ατομικής διακύμανσης δεν ήταν τόσο εμφανής στην προηγούμενη ανάλυση μεταξύ των ασθενών με Σχιζοφρένεια και της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.

Η ανάλυση μεταξύ νέων και μεγαλύτερων σε ηλικία υγιών μαρτύρων ανέδειξε την επίδραση της δυσκολίας του έργου στην τυπική απόκλιση του Χ.Α ($p < 0.001$) και την παράμετρο tau του ex-Gaussian μοντέλου ($p < 0.001$) αφού παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ομάδας και τύπου δοκιμής σε αυτούς τους δείκτες (Πίνακας 8). Επιπλέον, η στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ομάδας και τύπου δοκιμής ($p < 0.001$) στον δείκτη ακρίβειας αποδεικνύει ότι η επίδραση της δυσκολίας του έργου στην ακρίβεια (ποσοστό σωστών απαντήσεων) είναι μεγαλύτερη για τους μεγαλύτερους σε ηλικία υγιείς μάρτυρες συγκριτικά με τους νεότερους ενήλικες. Τέλος, στον Πίνακα 8 παρατηρούμε ότι οι μεγαλύτεροι σε ηλικία υγιείς ενήλικες εμφανίζουν χειρότερη επίδοση συνολικά από τους νεότερους σε όλους τους συμπεριφορικούς δείκτες (στατιστικά σημαντική επίδραση της ομάδας) συμπεριλαμβανομένης της ακρίβειας ($p = 0.02$), του μέσου Χ.Α ($p < 0.001$), του δείκτη mu ($p < 0.001$), της τυπικής απόκλισης του Χ.Α ($p < 0.001$), του δείκτη sigma ($p < 0.001$) και του δείκτη tau ($p < 0.001$).

Πίνακας 8. Συμπεριφορικά αποτελέσματα νέων και μεγαλύτερων σε ηλικία υγιών μαρτύρων

	Νέοι	Μεγαλύτεροι		Έργο	Ομάδα	Αλληλεπίδραση	
				(F_1, p, η^2)	(F_1, p, η^2)	(F_1, p, η^2)	
	Εύκολες Δοκιμές	Δύσκολες Δοκιμές	Εύκολες Δοκιμές	Δύσκολες Δοκιμές			
Ακρίβεια	99(0.7)	95.5(1.5)	99.8(0.0)	98(0.0)	70.3,< 0.001**, 0.56	6.3, 0.02*, 0.10	11.7, 0.001*, 0.17
Μέσος Χ.Α	411 (11)	492(12)	554 (19.1)	665(22.6)	204.7,<0.001 **, 0.79	51.9, <0.001**, 0.48	5.3, 0.03*, 0.09
ΓΑ Χ.Α	51.7(3.7)	57.87(3.3)	104.5(8.3)	131.5(10.1)	37.7, <0.001**, 0.40	47.1, <0.001**, 0.46	15.0, <0.001**, 0.21
Μu	372 (9)	447(12)	474(19.2)	557(15.9)	128.6,<0.001 **, 0.70	36.2, <0.001**, 0.39	0.4, 0.52, 0.01
Sigma	22.5(2.2)	23.8(2.9)	45.7(7.6)	52.9(4.5)	1.2, 0.27, 0.02	28.9,<0.001** , 0.34	0.6, 0.45, 0.01
Γau	38.7 (4.2)	45.4 (3.8)	79.6(6)	107.5(9.7)	25.2, <0.001**, 0.31	40.5, <0.001**, 0.42	9.5, 0.003*, 0.15

Σημείωση: Μέσοι όροι όλων των συμπεριφορικών δεικτών και τυπικό σφάλμα σε παρένθεση. Αποτελέσματα από την ανάλυση επαναλαμβανόμενων μετρήσεων ANOVA για την επίδραση του έργου (εύκολη – δύσκολη συνθήκη), την επίδραση της ομάδας (νέοι – μεγαλύτεροι σε ηλικία υγείς μάρτυρες) και την αλληλεπίδραση έργου-ομάδας. Μέσος X.A: Μέσος χρόνος αντίδρασης σε msec, TA X.A: Τυπική απόκλιση χρόνου αντίδρασης σε msec, mu: Μέση τιμή της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου σε msec, sigma: Τυπική απόκλιση της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου σε msec, tau: μέση τιμή της εκθετικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου σε msec. Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα παρουσιάζονται με * $p<0.05$ /** $p<0.001$.

3.2. Λειτουργική απεικόνιση εγκεφάλου

3.2.1. Ανάλυση ολόκληρου εγκεφάλου: Σχιζοφρένεια

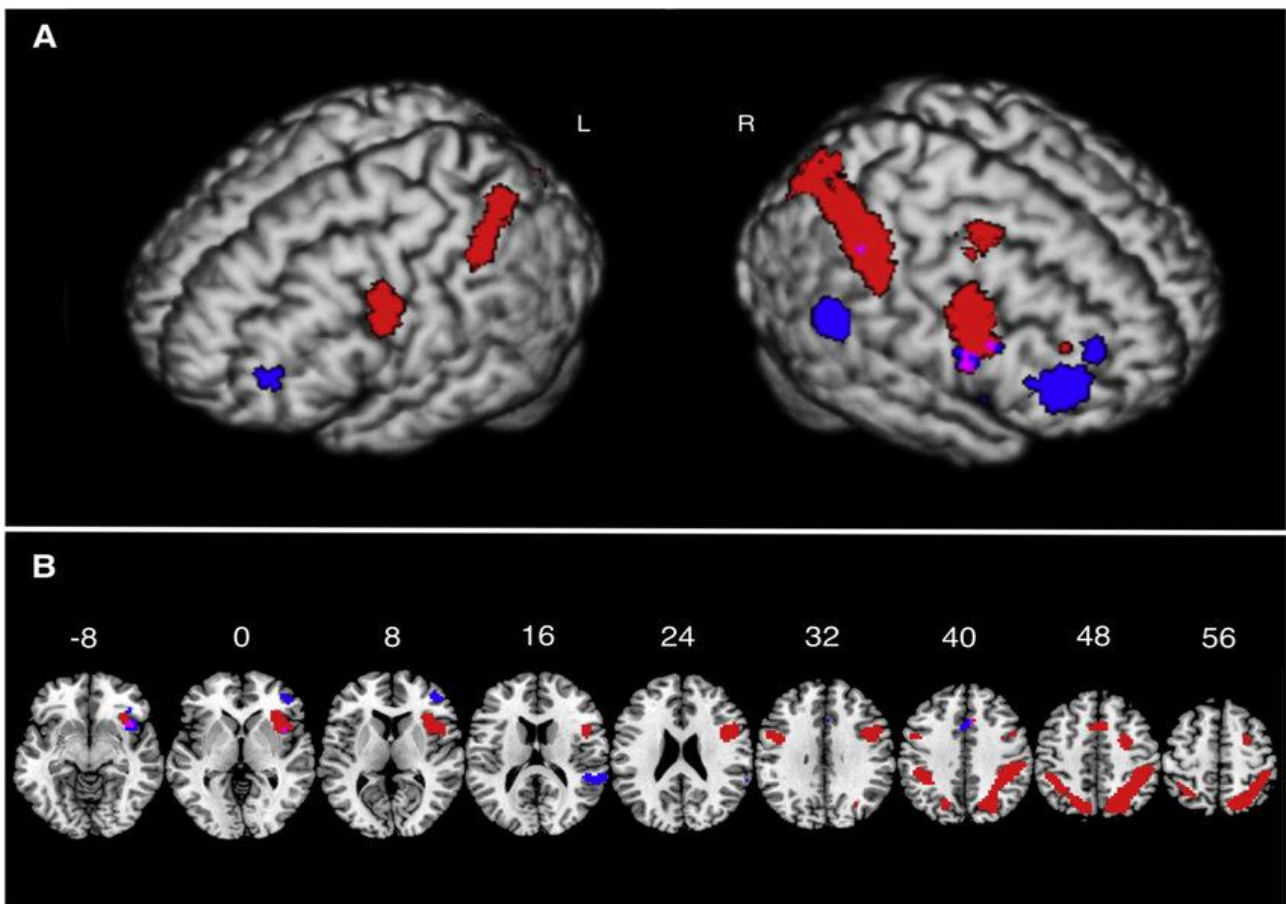
Για να αξιολογήσουμε την επίδραση του τύπου δοκιμής (δύσκολες > εύκολες δοκιμές) στην εγκεφαλική δραστηριότητα των ασθενών με Σχιζοφρένεια και της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου χρησιμοποιήσαμε χάρτες αντιθέσεων. Οι συστοιχίες οι οποίες βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά περισσότερο ενεργοποιημένες στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές παρουσιάζονται στην Εικόνα 8 (με κόκκινο χρώμα) και στον Πίνακα 9. Για αυτές τις συστοιχίες δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ομάδας και τύπου δοκιμής ούτε στατιστικά σημαντική επιδράση για την αντίθετη αντίθεση (εύκολες > δύσκολες δοκιμές).

Για την αξιολόγηση της επίδρασης της ομάδας (ομάδα ελέγχου > ασθενείς) στην εγκεφαλική δραστηριότητα χρησιμοποιήσαμε έναν επιπλέον χάρτη αντιθέσεων. Οι συστοιχίες οι οποίες βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά περισσότερο ενεργοποιημένες για την ομάδα ελέγχου συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών με Σχιζοφρένεια εμφανίζονται στην Εικόνα 8 (με μπλε χρώμα) και στον Πίνακα 10. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ομάδας και τύπου δοκιμής για τις προαναφερθείσες συστοιχίες ούτε άλλες στατιστικά σημαντικές επιδράσεις για την αντίθετη αντίθεση (ασθενείς > ομάδα ελέγχου).

Με σκοπό την περαιτέρω διερεύνηση κάποιας πιθανά στατιστικά σημαντικής αλληλεπίδρασης μεταξύ ομάδας και τύπου δοκιμής εξετάσαμε επίσης τον χάρτη αντίθεσης δύσκολες > εύκολες δοκιμές από την ανάλυση πρώτου επιπέδου στο SPM 12 για κάθε υποκείμενο χρησιμοποιώντας τον σαν εισαγωγικό σημείο στην ανάλυση δεύτερου επιπέδου (second-level analysis) σε επίπεδο ομάδας. Ορίσαμε ένα σχεδιασμό δύο

δειγμάτων χαρτών αντίθεσης (two-sample t-contrast design) μιας και οι χάρτες αντιθέσεων οι οποίοι εξετάζουν την επίδραση της μιας συνθήκης πάνω στην άλλη είναι περισσότερο ευαίσθητοι συγκριτικά με αυτούς που εξετάζουν την επίδραση μίας συνθήκης σε σχέση με τη γραμμή αναφοράς (baseline). Ο συγκεκριμένος σχεδιασμός δεν ανέδειξε κάποια στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ομάδας και τύπου δοκιμής. Η αντιψυχωσική φαρμακευτική αγωγή (ισοδόναμα χλωροπρομαζίνης) και η διάρκεια της ψύχωσης, που χρησιμοποιήθηκαν ως συμμεταβλητές στην ανάλυση, δεν φάνηκε να έχουν κάποια σημαντική επίδραση στα αποτελέσματα.

Εικόνα 8. Ανάλυση ολόκληρου εγκεφάλου στη Σχιζοφρένεια



Σημείωση: (A) Απόδοση προβολής μέγιστης έντασης των αποτελεσμάτων της ανάλυσης ολόκληρου εγκεφάλου σε επίπεδο ομάδας. Κόκκινο – Επίδραση έργου (δύσκολες > εύκολες δοκιμές); Μπλε – Επίδραση ομάδας (Ομάδα ελέγχου > Ασθενείς). (B) Πολλαπλή προβολή των ίδιων αποτελεσμάτων. Μια μικρή επικάλυψη (μωβ χρώμα) μπορεί να παρατηρηθεί μεταξύ των δύο αντιθέσεων στην περιοχή της δεξιάς νήσου του εγκεφάλου (InsulaR). Το όριο εμφάνισης είναι στα 0.05 Family Wise Error (FWE).

Πίνακας 9. Επίδραση του έργου στην εγκεφαλική δραστηριότητα στη Σχιζοφρένεια

Anatomical label	cluster size	p-FWE	peak T	peak p-FWE	x	y	z
<i>Αμφίπλευροι Βρεγματικοί Λοβοί</i>							
Κάτω Βρεγματικός (R)	681	<0.001	6.95	<0.001	42	-37	49
Κάτω Βρεγματικός (R-2)			6.53	<0.001	36	-46	52
Μετακεντρικός (R)			6.82	<0.001	45	-31	43
Κάτω Βρεγματικός (L)	293	<0.001	5.72	0.001	-42	-40	43
Άνω Βρεγματικός (L)			5.14	0.009	-18	-70	43
Προσφηνοειδές λόβιο (L)			5.29	0.004	-12	-73	49
<i>Αμφίπλευροι Μετωπιαίοι Λοβοί</i>							
Προκεντρικός (R)	441	<0.001	6.52	<0.001	48	8	31
Τριγωνική μοιρά της κάτω μετωπιαίας έλικας (R)			5.95	<0.001	45	8	7
Νήσος του εγκεφάλου (R)			6.51	<0.001	36	23	1
Συμπληρωματικός Μετωπιαίος (L)	68	<0.001	5.77	<0.001	27	-1	46
Προκεντρικός (L)	75	<0.001	4.21	<0.001	-45	2	34
Συμπληρωματική Κινητική περιοχή L	56	0.001	3.40	<0.001	3	14	49

Σημείωση: Ο πίνακας παρουσιάζει τις περιοχές που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά περισσότερο ενεργοποιημένες στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές (t-αντίθεση). Στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν μόνο οι σωστές απαντήσεις. Η στατιστική σημαντικότητα $p < 0.05$ της κάθε κορυφής διορθώθηκε με τη χρήση της διόρθωσης Family Wise Error (FWE). Παρουσιάζονται μόνο οι συστοιχίες που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές ($p < 0.05$ FWE). Για τις ανατομικές ορολογίες χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό aal atlas.

Πίνακας 10. Επίδραση της ομάδας στην εγκεφαλική δραστηριότητα στη Σχιζοφρένεια

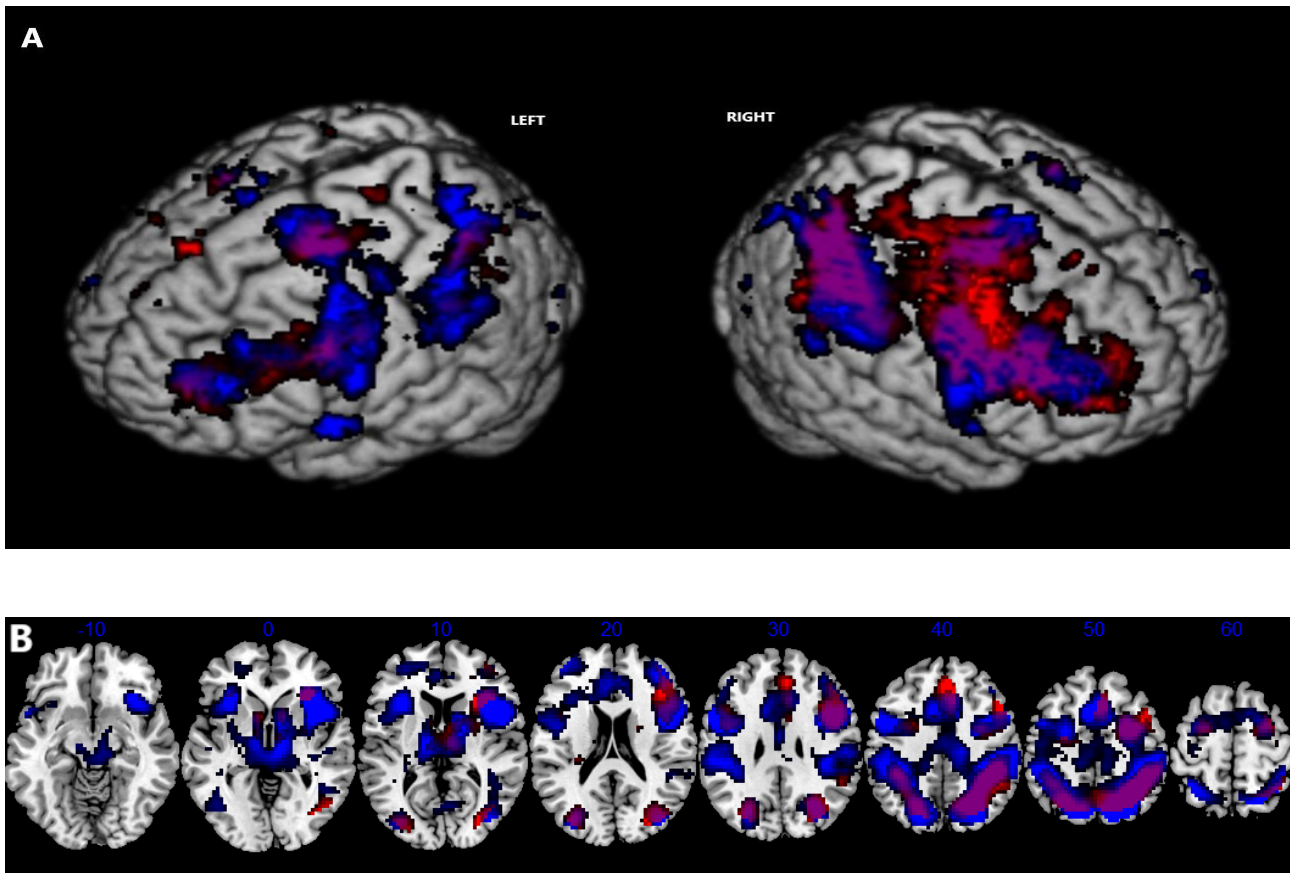
Anatomical label	Cluster size	p-FWE	peak T	peak p-FWE	x	y	z
Δεξίς Μετωπιαίος Λοβός							
Μέσος Μετωπιαίος (R)	167	<0.001	5.67	<0.001	45	44	7
Κάτω Κογχομετωπιαίος (R)			5.07	<0.001	36	26	7
Νήσος του εγκεφάλου (R)			5.45	<0.001	42	11	-2
Δεξίς Κροταφικός Λοβός							
Άνω Κροταφικός (R)	78	<0.001	6.19	<0.001	63	-40	19
Άνω Κροταφικός (R 2)			5.96	<0.001	51	-40	16
Φλοιός του Προσαγωγίου							
Μέσος Φλοιός του Προσαγωγίου (L)	56	<0.001	5.22	<0.001	0	14	37
Πρόσθιος Φλοιός του Προσαγωγίου (R)			4.72	<0.001	3	23	22

Σημείωση: Ο πίνακας παρουσιάζει τις περιοχές που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά περισσότερο ενεργοποιημένες στην ομάδα ελέγχου συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών με Σχιζοφρένεια (t-αντίθεση). Στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν μόνο οι σωστές απαντήσεις. Η στατιστική σημαντικότητα $p < 0.05$ της κάθε κορυφής διορθώθηκε με τη χρήση της διόρθωσης Family Wise Error (FWE). Παρουσιάζονται μόνο οι συστοιχίες που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές ($p < 0.05$ FWE). Για τις ανατομικές ορολογίες χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό aal atlas.

3.2.2. Ανάλυση ολόκληρου εγκεφάλου: Νόσος Πάρκινσον

Για την ανάλυση ολόκληρου εγκεφάλου στους ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον και την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου πραγματοποιήσαμε ακριβώς την ίδια ανάλυση. Οι συστοιχίες που παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη ενεργοποίηση στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές (δύσκολες > εύκολες δοκιμές) παρουσιάζονται στην Εικόνα 9 (κόκκινο χρώμα) και στον Πίνακα 11. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ομάδας και τύπου δοκιμής για τις προαναφερθείσες συστοιχίες ούτε άλλες στατιστικά σημαντικές επιδράσεις για την αντίθετη αντίθεση (εύκολες > δύσκολες δοκιμές). Επίσης, δεν εμφανίστηκαν εγκεφαλικές περιοχές με στατιστικά σημαντικά διαφορετική ενεργοποίηση μεταξύ ασθενών με Πάρκινσον και ομάδας ελέγχου (ομάδα ελέγχου > ασθενείς ή ασθενείς > ομάδα ελέγχου). Στην εικόνα 9 παρουσιάζονται ακόμη οι κοινές περιοχές που ενεργοποιήθηκαν περισσότερο στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές για όλους τους συμμετέχοντες (ομάδες ασθενών και ομάδες υγιών μαρτύρων). Τέλος, η ανάλυση μεταξύ ασθενών που λάμβαναν L-dopa και των ασθενών που λάμβαναν άλλα φάρμακα δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στην εγκεφαλική ενεργοποίηση.

Εικόνα 9. Ανάλυση ολόκληρου εγκεφάλου στη Νόσο του Πάρκινσον.



(A) Απόδοση προβολής μέγιστης έντασης των αποτελεσμάτων της ανάλυσης ολόκληρου εγκεφάλου. Κόκκινο – Επίδραση έργου (δύσκολες > εύκολες δοκιμές) στους ασθενείς με Πάρκινσον συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου; Μπλε – Επίδραση έργου (δύσκολες > εύκολες δοκιμές) στους ασθενείς με Σχιζοφρένεια συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου (B) Πολλαπλή προβολή των ίδιων αποτελεσμάτων. Μια επικάλυψη (μωβ χρώμα) μπορεί να παρατηρηθεί για τις κοινές περιοχές ενεργοποίησης μεταξύ των δύο νοσολογικών οντοτήτων. Το όριο εμφάνισης είναι στα 0.05 FamilyWiseError (FWE).

Πίνακας 11. Επίδραση του έργου στην εγκεφαλική δραστηριότητα στη Νόσο Πάρκινσον

Anatomicallabel	Clustersize	p-FWE	peak T	peak p-FWE	x	y	Z
Άνω Βρεγματικός (R)	517	<0.001	6.54	<0.001	27	-64	52
Μέσος Ινιακός (R)			6.51	<0.001	33	-73	34
Κατώτερος Βρεγματικός (R)			6.01	<0.001	36	-49	46
Τριγ. μοίρα κάτω μετωπιαίας έλικας (R)	54	<0.001	5.13	0.006	42	11	31
Μέσος Μετωπιαίος (2 R)	44	0.001	5.19	0.005	30	-1	52
Συμπληρωματική Κινητική περιοχή (R)	41	0.001	5.66	0.001	6	20	52
Μέσος Άνω Μετωπιαίος (L)			5.25	0.004	3	29	43
Άνω Βρεγματικός (L)	33	0.001	5.23	0.004	-24	-67	49
Νήσος του εγκεφάλου (R)	29	0.002	5.30	0.003	33	23	7

Σημείωση: Ο πίνακας παρουσιάζει τις περιοχές που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά περισσότερο ενεργοποιημένες στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές (t-αντίθεση). Στην ανάλυση συμπεριελήφθησαν μόνο οι σωστές απαντήσεις. Η στατιστική σημαντικότητα $p < 0.05$ της κάθε κορυφής διορθώθηκε με τη χρήση της διόρθωσης Family Wise Error (FWE). Παρουσιάζονται μόνο οι συστοιχίες που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές ($p < 0.05$ FWE). Για τις ανατομικές ορολογίες χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό aal atlas.

3.2.3. Ανάλυση ολόκληρου εγκεφάλου: Σύγκριση Σχιζοφρένειας και Πάρκινσον

Οι κοινές εγκεφαλικές περιοχές που εμφάνισαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές σε όλες τις υπό εξέταση ομάδες περιλαμβάνουν: 1) τον δεξί και αριστερό βρεγματικό φλοιό με κοινές κορυφές στον δεξί

κάτω και αριστερό άνω βρεγματικό φλοιό, 2) τη δεξιά νήσο του εγκεφάλου και 3) την δεξιά τριγωνική μοίρα της κάτω μετωπιαίας έλικας. Η ανάλυση των νευροαπεικονιστικών δεδομένων των ασθενών με Σχιζοφρένεια και της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου έδειξε μια σειρά μεγάλων συστοιχιών να ενεργοποιούνται περισσότερο στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές (περιοχές που δεν ενεργοποιήθηκαν στην ανάλυση ασθενών με Πάρκινσον και ομάδας ελέγχου). Οι περιοχές αυτές περιλαμβάνουν τον αριστερό κάτω βρεγματικό φλοιό με κορυφή ενεργοποίησης στο αριστερό προσφηνοειδές λόβιο, μια μεγάλη συστοιχία στο δεξί κάτω βρεγματικό φλοιό και τον δεξί μετακεντρικό φλοιό. Επίσης, περιλαμβάνουν μεγάλες συστοιχίες στις δεξιές και αριστερές προκεντρικές φλοιώδεις περιοχές και δύο μικρότερες συστοιχίες στην αριστερή συμπληρωματική κινητική περιοχή και στις συμπληρωματικές μετωπιαίες περιοχές.

Η ανάλυση των νευροαπεικονιστικών δεδομένων των ασθενών με Πάρκινσον και της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου έδειξε μία επιπλέον ενεργοποίηση στο δεξί άνω βρεγματικό φλοιό και στον μέσο ινιακό καθώς και την ενεργοποίηση δύο μικρότερων συστοιχιών, μίας στο δεξί μετωπιαίο φλοιό με κορυφή ενεργοποίησης στη δεξιά συμπληρωματική κινητική περιοχή και στη δεξιά μέση μετωπιαία περιοχή και μίας στον αριστερό μετωπιαίο φλοιό με κορυφή ενεργοποίησης στην αριστερή άνω μεσαία μετωπιαία περιοχή (περιοχές που δεν ενεργοποιήθηκαν στην ανάλυση ασθενών με Σχιζοφρένεια και ομάδας ελέγχου).

3.2.4. Ανάλυση περιοχών ενδιαφέροντος: Σχιζοφρένεια

Στον Πίνακα 12 παρουσιάζονται οι συντελεστές του μεγέθους επίδρασης των σχετικών με το έργο εγκεφαλικών ROIs (Εικόνα 10) στο μεικτό γραμμικό μοντέλο για την πρόβλεψη των Χ.Α στους ασθενείς με Σχιζοφρένεια και την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Τα

στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα με τη χρήση της διόρθωσης Bonferroni (επίπεδο 0.05) αναπαριστώνται με έντονο μαύρο χρώμα. Στατιστικά σημαντικές επιδράσεις βρέθηκαν μόνο για την παράμετρο tau. Όλοι οι συντελεστές βρέθηκαν αρνητικοί φανερώνοντας ότι η μείωση στο μέγεθος επίδρασης ROI έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του tau. Στο ίδιο γραμμικό μοντέλο, η αλληλεπίδραση μεταξύ ROI και ομάδας δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική για κάποια από τις σχετικές με το έργο ROIs. Αντιθέτα, βρέθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ROI και τύπου δοκιμής. Συγκεκριμένα για την περιοχή η οποία βρίσκεται γύρω από την κορυφή της δεξιάς οπισθοκεντρικής περιοχής ($beta = 0.74$, $p < 0.001$) βρέθηκε μια στατιστικά σημαντική αρνητική κλίση για τις εύκολες δοκιμές και μια μη στατιστικά σημαντική για τις δύσκολες δοκιμές ενώ για την περιοχή ενδιαφέροντος στην περιοχή της δεξιάς τρίγωνης μοίρας της κάτω μετωπιαίας έλικας ($beta = 0.34$, $p = 0.036$). Και οι δυο οι σχετικές με τη δοκιμή κλίσεις ήταν αρνητικές και στατιστικά σημαντικές.

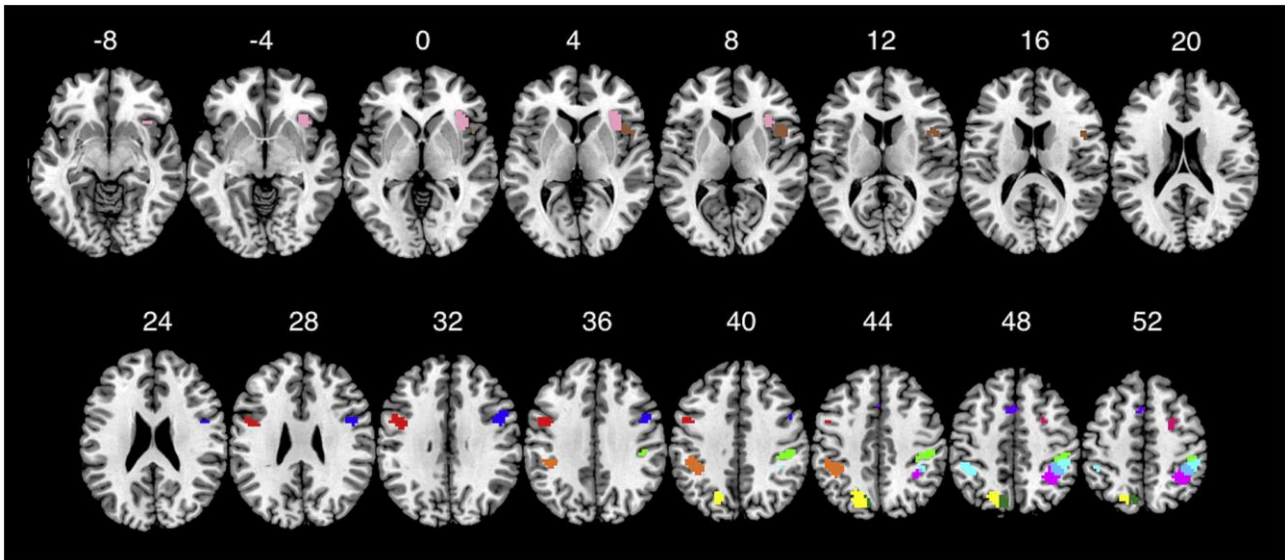
Πίνακας 12. Συσχέτιση σχετικών με το έργο ROIs και συμπεριφορικών μετρήσεων X.A στους ασθενείς με Σχιζοφρένεια και την ομάδα ελέγχου

	Μέσος X.A	TA X.A	mu	sigma	Tau
Άνω Βρεγματικός (R)	-0.03	-0.07	-0.05	0.08	-0.21
Κάτω Βρεγματικός (R – 2)	-0.06	-0.19	-0.01	0.13	-0.42
Μετακεντρικός (R)	-0.06	-0.14	-0.04	0.05	-0.48
Κάτω Βρεγματικός (L)	-0.07	-0.08	-0.07	-0.03	-0.16
Άνω Βρεγματικός (L)	-0.06	0.02	-0.06	0.06	-0.07
Προσφηνοειδές Λόβιο (L)	-0.13	-0.15	-0.07	-0.05	-0.27

Προκεντρικός (R)	0.13	0.09	-0.04	-0.15	0.11
Τριγωνική μοίρα κάτω μετωπιαίας έλικας (R)	0.03	-0.20	0.01	0.01	-0.44
Νήσος του εγκεφάλου (R)	0.13	-0.15	0.12	-0.10	-0.45
Συμπληρωματική Μετωπιαία περιοχή (L)	0.21	-0.23	0.16	0.11	-0.45
Προκεντρικός (L)	0.04	-0.14	-0.14	-0.10	-0.20
Συμπληρωματική Κινητική περιοχή (L)	0.17	-0.23	0.11	-0.05	-0.45

Σημείωση. Μέσος Χ.Α: Μέσος χρόνος αντίδρασης, ΤΑ Χ.Α: Τυπική απόκλιση χρόνου αντίδρασης, μ : Μέση τιμή της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου, σ : Τυπική απόκλιση της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου, τ : μέση τιμή της εκθετικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου. Αυτός ο πίνακας παρουσιάζει τους συντελεστές beta για όλα τα μικτά μοντέλα που προβλέπουν καθεμία από τις συμπεριφορικές μετρήσεις των Χ.Α με το μέγεθος επίδρασης της κάθε ROI για όλες τις σχετικές με το έργο ROIs. Όλοι οι συντελεστές beta που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικοί σε επίπεδο $p < 0.05$ (έντονο μαύρο χρώμα).

Εικόνα 10. Σχετικές με το έργο ROIs στους ασθενείς με Σχιζοφρένεια και την ομάδα ελέγχου.



Σημείωση: Πολλαπλή προβολή ανατομικών ROI ομάδας κατασκευασμένων από όλες τις (δώδεκα) σημαντικές κορυφές από την αντίθεση του έργου (task contrast), με χρωματική κωδικοποίηση ώστε να διακρίνεται εύκολα. Κυανό – Inferior Parietal R (δεξιός κατώτερος βρεγματικός φλοιός), Πράσινο – Postcentral R (δεξιός μετακεντρικός φλοιός), Ματζέντα – Inferior Parietal R 2 (δεξιός 2 κατώτερος βρεγματικός φλοιός), Μπλε – Precentral R (δεξιός προκεντρικός φλοιός), Ροζ – Insula (νήσος του εγκεφάλου), Καφέ – Inferior Frontal Opercular R (δεξιά τριγωνική μοιρά της κάτω μετωπιαίας έλικας), Φούζια – Supplementary Frontal R (δεξιά πρόσθια συμπληρωματική περιοχή), Πορτοκαλί – Inferior Parietal L (αριστερός κατώτερος βρεγματικός φλοιός), Κίτρινο – Precuneus L (αριστερό προσφηνοειδές λόβιο), Σκούροπράσινο – Superior Parietal L (αριστερός άνω βρεγματικός φλοιός), Μπλε – Precentral L (αριστερός προκεντρικός φλοιός), Μωβ – Supplementary Motor L (αριστερή κινητική συμπληρωματική περιοχή). Το όριο εμφάνισης είναι στα 0.05 Family Wise Error (FWE).

Στον Πίνακα 13 παρουσιάζονται οι συντελεστές του μεγέθους επίδρασης των σχετικών με την ομάδα εγκεφαλικών ROIs (Εικόνα 11) στο μεικτό γραμμικό μοντέλο για την πρόβλεψη των Χ.Α στους ασθενείς με Σχιζοφρένεια και την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα με τη χρήση της διόρθωσης Bonferroni (επίπεδο 0.05) αναπαριστώνται με έντονο μαύρο χρώμα. Όλοι οι συντελεστές βρέθηκαν αρνητικοί υποδηλώνοντας ότι η μείωση του μεγέθους επίδρασης της ROI συνεπάγεται αύξηση των δεικτών ενδο-ατομικής διακύμανσης των Χ.Α. Μόνο η συσχέτιση της ROI του μέσου αριστερού φλοιού του προσαγωγίου και της παραμέτρου tau φάνηκε να καθορίζεται από τον τύπο δοκιμής (αλληλεπίδραση τύπου δοκιμής, $beta = 0.70, p = 0.001$) αλλά όχι από την ομάδα (αλληλεπίδραση τύπου ομάδας, $beta = 0.31, p = 0.22$). Αυτή η συγκεκριμένη επίδραση της δυσκολίας του έργου φαίνεται να πηγάζει από το γεγονός ότι η αρνητική συσχέτιση του μεγέθους επίδρασης της ROI και της παραμέτρου tau παρατηρήθηκε μόνο για τις εύκολες δοκιμές και όχι για τις δύσκολες. Η μοναδική συσχέτιση που βρέθηκε να καθορίζεται από τον τύπο της ομάδας (αλληλεπίδραση τύπου ομάδας, $beta = 0.58, p = 0.014$) και όχι από τον τύπο δοκιμής (αλληλεπίδραση τύπου δοκιμής, $beta = 0.25, p = 0.16$) ήταν αυτή της δεξιάς μεσαίας μετωπιαίας ROI και της παραμέτρου tau. Όπως φαίνεται στο Σχήμα 1, η μείωση του μεγέθους επίδρασης της συγκεκριμένης ROI είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση της παραμέτρου tau για την ομάδα των ασθενών με Σχιζοφρένεια αλλά όχι για την ομάδα ελέγχου. Έτσι υπολογίσαμε ένα μεικτό γραμμικό μοντέλο ξεχωριστά για κάθε ομάδα. Από τη στιγμή που δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με τον τύπο δοκιμής (εύκολη – δύσκολη) η ανάλυση πραγματοποιήθηκε στα συνενωμένα δεδομένα και από τους δύο τύπους δοκιμής (εύκολες+ δύσκολες). Παρατηρήθηκε μια ιδιαίτερα στατιστικά σημαντική αρνητική επίδραση του μεγέθους επίδρασης της ROI στην παράμετρο tau για

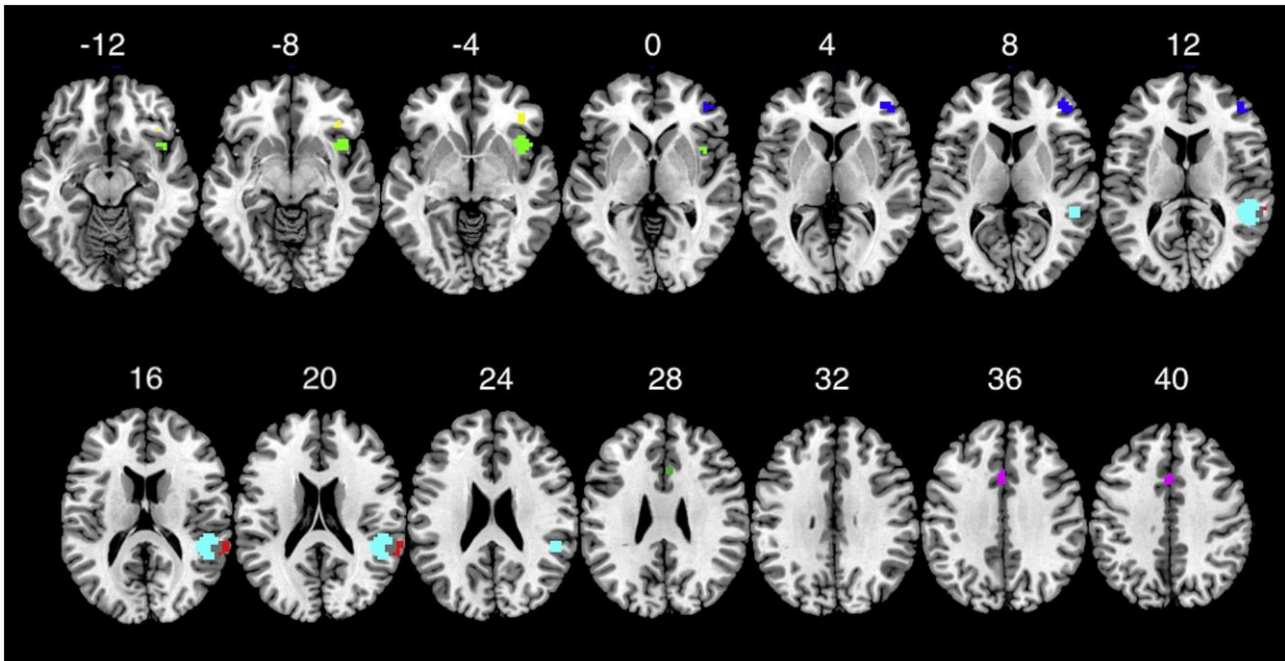
τους ασθενείς ($beta = -0.16$, $p < 10^{-4}$) αλλά όχι για την ομάδα ελέγχου ($beta = 0.007$, $p = 0.863$).

Πίνακας 13. Συσχέτιση σχετικών με την ομάδα ROIs και συμπεριφορικών μετρήσεων Χ.Α στους ασθενείς με Σχιζοφρένεια και την ομάδα ελέγχου

	Μέσος Χ.Α	ΤΑ Χ.Α	mu	sigma	Tau
Μέσος Μετωπιαίος (R)	-0.13	-0.39	-0.04	-0.35	-0.69
Κάτω Κογχομετωπιαίος (R)	0.17	0.06	0.01	-0.15	-0.12
Νήσος του εγκεφάλου (R)	0.15	-0.25	0.16	-0.26	-0.59
Άνω Κροταφικός (R)	-0.15	-0.26	-0.06	-0.23	-0.38
Άνω Κροταφικός (R-2)	-0.18	-0.28	-0.13	-0.20	-0.35
Μέσος Φλοιός του Προσαγωγίου (L)	0.05	-0.43	0.05	-0.22	-0.56
Πρόσθιος Φλοιός του Προσαγωγίου (R)	0.06	-0.19	0.05	-0.17	-0.33

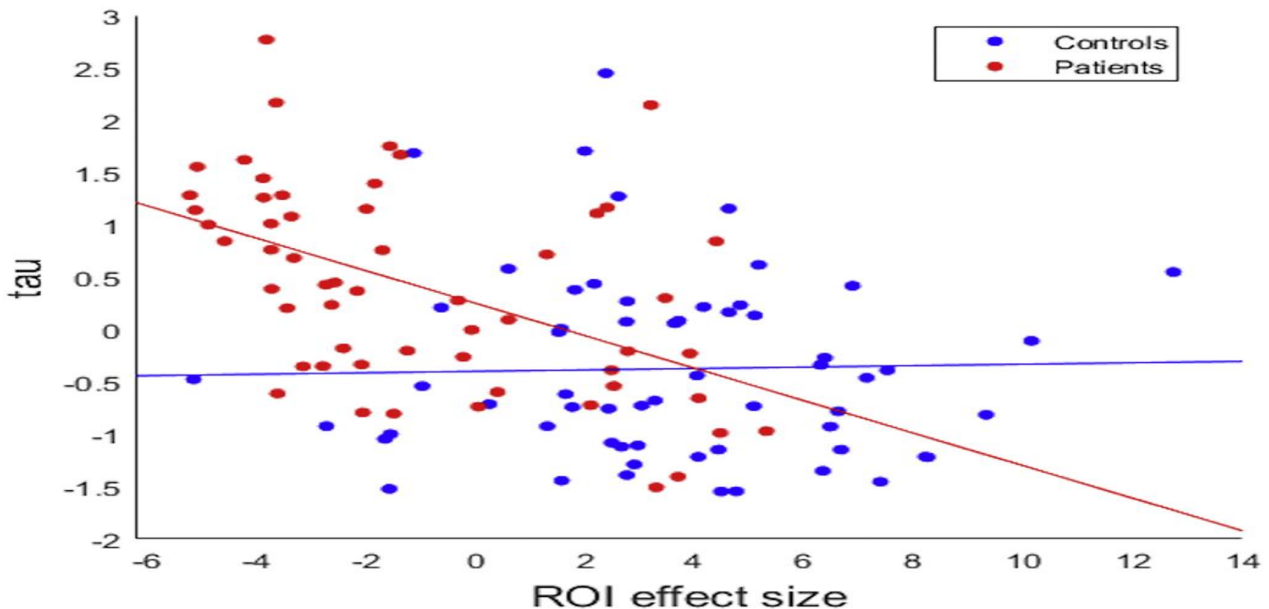
Σημείωση. Μέσος Χ.Α: Μέσος χρόνος αντίδρασης, ΤΑ Χ.Α: Τυπική απόκλιση χρόνου αντίδρασης, mu: Μέση τιμή της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου, sigma: Τυπική απόκλιση της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου, tau: μέση τιμή της εκθετικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου. Αυτός ο πίνακας παρουσιάζει τους συντελεστές beta για όλα τα μικτά μοντέλα που προβλέπουν καθεμία από τις συμπεριφορικές μετρήσεις των Χ.Α με το μέγεθος επίδρασης της κάθε ROI για όλες τις σχετικές με την ομάδα ROIs. Όλοι οι συντελεστές beta που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικοί σε επίπεδο $p < 0.05$ παρουσιάζονται με έντονο μαύρο χρώμα.

Εικόνα 11. Σχετικές με την ομάδα ROIs στους ασθενείς με Σχιζοφρένεια και την ομάδα ελέγχου.



Σημείωση: Πολλαπλή προβολή ανατομικών ROI ομάδας κατασκευασμένων από όλες τις (επτά) σημαντικές κορυφές από την αντίθεση της ομάδας (group contrast), με χρωματική κωδικοποίηση ώστε να διακρίνεται εύκολα. Κόκκινο – Superior Temporal R (δεξιός ανώτερος κροταφικός φλοιός), Κυανό – Superior Temporal R 2 (δεξιός 2 ανώτερος κροταφικός φλοιός), Μπλε – Middle Frontal R (δεξιός μέσος μετωπιαίος φλοιός), Πράσινο – Insula R (δεξιά νήσος του εγκεφάλου), Κίτρινο – Inferior Frontal Orbital R (αριστερό μετωπιαίο υποκόγχιο σχίσμα), Ματζέντα – Middle Cingulate L (αριστερή μέση έλικα του προσαγωγίου), Μωβ – Anterior Cingulate R (δεξιά πρόσθια έλικα του προσαγωγίου). Το όριο εμφάνισης είναι στα 0.05 Family Wise Error (FEW).

Σχήμα 1



Σημείωση: Συσχέτιση ROI με tau: μέγεθος επίδρασης ROI (άξονας y) στο tau (άξονας x) για την δεξιά μέση μετωπιαία περιοχή υπολογισμένη σε όλες τις συνθήκες για κάθε ομάδα ξεχωριστά με τη χρήση του γραμμικού μικτού μοντέλου. Ομάδα ελέγχου: $r=0.007$, $p=.826$, Ασθενείς: $r=-0.16$, $p<10^{-4}$.

3.2.5. Ανάλυση περιοχών ενδιαφέροντος: Πάρκινσον

Στον Πίνακα 14 παρουσιάζονται οι συντελεστές του μεγέθους επίδρασης των σχετικών με το έργο εγκεφαλικών ROIs στο μεικτό γραμμικό μοντέλο για την πρόβλεψη των Χ.Α στους ασθενείς με Πάρκινσον και την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Τα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα με τη χρήση της διόρθωσης FDR (επίπεδο 0.05) αναπαριστώνται με έντονο μαύρο χρώμα. Στατιστικά σημαντική επίδραση παρατηρήθηκε μόνο για τον μέσο Χ.Α και την παράμετρο μ του ex-Gaussian μοντέλου στη δεξιά μεσαία ινιακή περιοχή. Οι συντελεστές επίδρασης παρουσίασαν θετικό πρόσημο πράγμα που σημαίνει ότι αύξηση της ενεργοποίησης στην συγκεκριμένη ROI συνεπάγεται αύξηση του

μέσου Χ.Α και της παραμέτρου μ . Στο ίδιο γραμμικό μοντέλο, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ ROI και τύπου δοκιμής δεν έφτασαν τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας για κάποια από τις σχετικές με το έργο ROIs ($p > 0.5$). Αντίθετα, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ROI και ομάδας στη δεξιά μεσαία ινιακή περιοχή για τον μέσο Χ.Α ($beta = -0.78, p = 0.002$) και την παράμετρο μ ($beta = -0.66, p = 0.01$) και στη δεξιά τριγωνική μοίρα της κάτω μετωπιαίας έλικας και την παράμετρο μ ($beta = -0.56, p = 0.03$). Για κάθε μια από αυτές τις ROIs υπολογίσαμε ένα μεικτό γραμμικό μοντέλο ξεχωριστά για κάθε ομάδα (ασθενείς και ομάδα ελέγχου). Επειδή δεν παρατηρήθηκε αλληλεπίδραση με τον τύπο δοκιμής, αυτή η εκτίμηση πραγματοποιήθηκε στα συνενωμένα δεδομένα και από τους δύο τύπους δοκιμής. Τα αποτελέσματα για όλες τις περιοχές έδειξαν μια θετική κλίση για την ομάδα ελέγχου (αύξηση του μέσου Χ.Α και του μ συνεπάγεται αύξηση στην ενεργοποίηση της συγκεκριμένης ROI) και μια αρνητική για την ομάδα των ασθενών. Ωστόσο, καμία από αυτές τις κλίσεις δεν έφτασε το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (corrected $p > 0.5$).

Πίνακας 14. Συσχέτιση σχετικών με το έργο ROIs και συμπεριφορικών μετρήσεων Χ.Α στους ασθενείς με Πάρκινσον και την ομάδα ελέγχου

	Μέσος Χ.Α	ΤΑ Χ.Α	μ	σ	τ
Άνω Βρεγνατικός (R)	0.29	0.16	0.14	0.17	0.28
Μέσος Ινιακός (R)	0.64	0.21	0.50	0.37	0.45
Κάτω Βρεγματικός (R)	0.11	0.15	0.12	0.32	0.27
Τριγωνική μοίρα κάτω	0.26	0.10	0.29	-0.03	0.28

μετωπιαίας έλικας (R)

Μέσος Μετωπιαίος (2 R)	0.24	0.03	0.21	-0.002	0.37
Συμπληρωματική Κινητική περιοχή (R)	0.08	0.11	0.06	-0.01	0.23
Μέσος Άνω Μετωπιαίος (L)	0.11	0.03	0.06	0.08	0.25
Άνω Βρεγματικός (L)	0.15	0.13	0.08	0.13	0.25
Νήσος του εγκεφάλου (R)	0.06	-0.09	0.12	-0.05	0.25

Σημείωση. Μέσος X.A: Μέσος χρόνος αντίδρασης, TA X.A: Τυπική απόκλιση χρόνου αντίδρασης, mu: Μέση τιμή της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου, sigma: Τυπική απόκλιση της κανονικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου, tau: μέση τιμή της εκθετικής συνιστώσας του ex-Gaussian μοντέλου. Αυτός ο πίνακας παρουσιάζει τους συντελεστές beta για όλα τα μικτά μοντέλα που προβλέπουν καθεμία από τις συμπεριφορικές μετρήσεις των X.A με το μέγεθος επίδρασης της κάθε ROI για όλες τις σχετικές με το έργο ROIs. Όλοι οι συντελεστές beta που βρέθηκαν στατιστικά σημαντικοί σε επίπεδο $p < 0.05$ παρουσιάζονται με έντονο μαύρο χρώμα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

4.1. Συμπεριφορά στη Σχιζοφρένεια

Στην παρούσα μελέτη το έργο Eriksen Flanker χρησιμοποιήθηκε για να διερευνήσει τις κατανομές των Χ.Α και τη σχέση τους με τη λειτουργική ενεργοποίηση του εγκεφάλου σε ασθενείς με Σχιζοφρένεια και ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον και τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου εξομοιωμένες ως προς την ηλικία και το φύλο.

Οι ασθενείς με Σχιζοφρένεια εμφάνισαν μειωμένη απόδοση κάνοντας περισσότερα λάθη συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, ενώ και οι δύο ομάδες έκαναν στατιστικά σημαντικά περισσότερα λάθη στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές (επίδραση δυσκολίας). Επιπλέον, η επίδραση του τύπου δοκιμής (επίδραση δυσκολίας) στην ακρίβεια των απαντήσεων βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με Σχιζοφρένεια συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου επιβεβαιώνοντας ένα έλλειμμα στην λειτουργία της χωρικής προσοχής για τους ασθενείς. Το συγκεκριμένο έλλειμμα έχει παρατηρηθεί και σε προηγούμενες μελέτες που χρησιμοποίησαν το έργο Eriksen Flanker (Gooding, Braun, & Studer, 2006; Wang, Fan, Dong, Wang, Lee, & Posner, 2005) ή άλλα έργα που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη της λειτουργίας της προσοχής (Heathcote, Suraev, Curley, Gong, Love, & Michie, 2015). Ο μέσος Χ.Α ήταν υψηλότερος στην ομάδα των ασθενών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Και οι δύο ομάδες εμφάνισαν υψηλότερο μέσο Χ.Α στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές. Η διαφορά στον μέσο Χ.Α μεταξύ δύσκολων και εύκολων δοκιμών (επίδραση δυσκολίας) ήταν υψηλότερη για τους ασθενείς συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου επιβεβαιώνοντας τα ευρήματα των προηγούμενων ερευνών που έκαναν χρήση του ίδιου έργου (Gooding, Braun, & Studer,

2006; Wang, Fan, Dong, Wang, Lee, & Posner, 2005) ή άλλων έργων μελέτης του εκτελεστικού ελέγχου της προσοχής στη Σχιζοφρένεια (Bunge, Hazeltine, Scanlon, Rosen, & Gabrieli, 2002; Heathcote, Suraev, Curley, Gong, Love, & Michie, 2015; Yarkoni, Barch, Gray, Conturo, & Braver, 2009).

Οι δείκτες τυπικής απόκλισης Χ.Α και οι παράμετροι sigma και tau του μοντέλου ex-Gaussian βρέθηκαν επίσης υψηλότεροι στους ασθενείς με Σχιζοφρένεια επιβεβαιώνοντας τα αποτελέσματα μιας σειράς προηγούμενων ερευνών για τη διακύμανση του Χ.Α στη Σχιζοφρένεια (Fassbender, Scangos, Lesh, & Carter, 2014; Fish, et al., 2018; Kaiser, Roth, Rentrop, Friederich, Bender, & Weisbrod, 2008; Karantinos, et al., 2014; Rentrop, et al., 2010) χωρίς ωστόσο να παρατηρηθεί στατιστικά σημαντική επίδραση της δοκιμής (επίδραση δυσκολίας) σε κάποια από τις δύο ομάδες. Μία μελέτη που χρησιμοποίησε το Stroop Task για να διερευνήσει την ενδο-ατομική διακύμανση στους Χ.Α στη Σχιζοφρένεια βρήκε αυξημένους τους δείκτες sigma και tau στους ασθενείς και στους δύο τύπους δοκιμών (Fassbender, Scangos, Lesh, & Carter, 2014). Επιπλέον, βρέθηκε στατιστικά σημαντική επίδραση του τύπου δοκιμής (επίδραση δυσκολίας) στη διακύμανση του Χ.Α αλλά η επίδραση αυτή ήταν ίδια τόσο για την ομάδα των ασθενών όσο και για την ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα αυτά προτείνουν ότι οι διαφορές στην ενδο-ατομική διακύμανση στους Χ.Α μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου δεν φαίνεται να συνδέονται με κάποιο έλλειμμα στον έλεγχο της προσοχής.

4.2. Συμπεριφορά στη Νόσο Πάρκινσον

Οι ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον δεν παρουσίασαν διαφορές στην επίδοσή τους συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς εμφάνισαν αντίστοιχους μέσους Χ.Α σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου κάτι που επιβεβαιώνεται και από την

αντίστοιχη παράμετρο μ του μοντέλου ex-Gaussian στην οποία ομοίως δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει αντιφατικά αποτελέσματα αναφορικά με τους Χ.Α των ασθενών με Πάρκινσον σε έργα Χ.Α στα οποία απαιτείται η λήψη απόφασης μεταξύ δύο ή περισσότερων εναλλακτικών επιλογών. Κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με Πάρκινσον είναι πιο αργοί από την υγιή πληθυσμό (Cooper, Sagar, Tidswell, & Jordan, 1994; De Frias, Dixon, Fisher, & Camicioli, 2007; Djamshidian, et al., 2014; Falkenstein, Willemsen, Hohnsbein, & Hielscher, 2006; Lee, Wild, Hollnagel, & Grafman, 1999; Pullman, Watts, Juncos, Chase, & Sanes, 1988; Wylie, et al., 2009) ενώ άλλες έχουν δείξει μη στατιστικά σημαντικές διαφορές στους Χ.Α μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων (Cagigas, Filoteo, Stricker, Rilling, & Friedrich, 2007; Praamstra, Stegeman, Cools, & Horstink, 1998; Praamstra, Plat, Meyer, & Horstink, 1999). Αυτή η ασυμφωνία μεταξύ ερευνών έχει αποδοθεί σε διάφορες παραμέτρους συμπεριλαμβανομένης της φαρμακευτικής αγωγής, του σταδίου της Νόσου και του βαθμού πολυπλοκότητας του έργου. Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι η φαρμακευτική αγωγή με χρήση L-dopa βελτιώνει την ταχύτητα απόδοσης σε ασθενείς με Πάρκινσον ομαλοποιώντας τους Χ.Α τους σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες (Cooper, Sagar, Tidswell, & Jordan, 1994; Pullman, Watts, Juncos, Chase, & Sanes, 1988; Rafal, Walker, Posner, & Friedrich, 1984) ενώ άλλες αναφέρουν το ακριβώς αντίθετο δηλαδή την επιδείνωση των Χ.Α με τη χρήση L-dopa (Djamshidian, et al., 2014) ή καμία επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής (Obeso, et al., 2008; Wylie, et al., 2009). Στην παρούσα μελέτη όλοι οι ασθενείς λάμβαναν αντι-παρκινσονική φαρμακευτική αγωγή και μόνο οι μισοί από αυτούς λάμβαναν L-dopa. Από την ανάλυση μας δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην επίδοση μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν L-dopa και εκείνων που λάμβαναν άλλα αντι-παρκινσονικά φάρμακα (ντοπαμινεργικούς αγωνιστές,

αντιχολινεργικά, αμανταδίνη και MAO-B αναστολείς). Επιπλέον, κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με Πάρκινσον σε πιο προχωρημένο στάδιο της Νόσου παρουσιάζουν σημαντική έκπτωση στις γνωστικές τους λειτουργίες συμπεριλαμβανομένων υψηλότερων Χ.Α σε έργα λήψης απόφασης μεταξύ δύο ή περισσότερων εναλλακτικών ενώ η επίδοση τους στα πρωιμότερα στάδια της Νόσου φαίνεται ανεπηρέαστη (De Frias, Dixon, Fisher, & Camicioli, 2007). Σε μια άλλη μελέτη ωστόσο οι ερευνητές παρατήρησαν σημαντική γνωστική έκπτωση και στα πρώτα στάδια της Νόσου (Camicioli, Wieler, de Frias, & Martin, 2008). Τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης βρίσκονται σε συμφωνία με τις πρώτες μελέτες καθώς το δείγμα αποτέλεσαν ασθενείς που βρίσκονταν στα πρώτα στάδια της Νόσου. Τέλος, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η ταχύτητα απόκρισης των ασθενών με Πάρκινσον εξαρτάται από την πολυπλοκότητα του έργου που εκτελείται υποδηλώνοντας ότι η απόδοση στις πιο σύνθετες αποκρίσεις διαφέρει από τις απλές αντιδράσεις (Pullman, Watts, Juncos, Chase, & Sanes, 1988) και ότι οι ασθενείς με Πάρκινσον εμφανίζουν μειωμένη ταχύτητα απόκρισης καθώς αυξάνεται η πολυπλοκότητα του έργου (Cooper, Sagar, Tidswell, & Jordan, 1994). Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η λειτουργία ταχείας λήψης απόφασης είναι διαταραγμένη στη Νόσο Πάρκινσον ανεξάρτητα από την πολυπλοκότητα του έργου (Djamshidian, et al., 2014). Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε ένα απλό έργο λήψης απόφασης και βρήκαμε παρόμοια συνολική επίδοση στους χρόνους απόκρισης μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων. Όσον αφορά το συγκεκριμένο έργο που επιλέξαμε (Eriksen Flanker) κάποιες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς είναι συνολικά πιο αργοί στους Χ.Α συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό (Falkenstein, Willemsen, Hohnsbein, & Hielscher, 2006; Wylie, et al., 2009) ενώ άλλες δεν αναφέρουν στατιστικά σημαντικές καθυστερήσεις για τους ασθενείς (Cagigas, Filoteo, Stricker, Rilling, & Friedrich, 2007; Praamstra, Stegeman, Cools, & Horstink, 1998;

Praamstra, Plat, Meyer, & Horstink, 1999). Οι τελευταίες έρευνες έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της δικής μας μελέτης.

Η μελέτη μας είναι η πρώτη που χρησιμοποιεί το μοντέλο ex-Gaussian για να μετρήσει την ενδο-ατομική διακύμανση στους Χ.Α σε ασθενείς με Πάρκινσον. Οι ασθενείς εμφάνισαν παρόμοια μεταβλητότητα στους Χ.Α τους (τυπική απόκλιση Χ.Α) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Το εύρημα αυτό επιβεβαιώθηκε και από την εφαρμογή του ex-Gaussian μοντέλου στις κατανομές Χ.Α όπου οι παράμετροι σ και τ δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων. Τα αποτελέσματα αυτά έρχονται σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες που αναφέρουν υψηλότερη ενδο-ατομική διακύμανση στους ασθενείς με Πάρκινσον συγκριτικά με τον υγιή πληθυσμό σε έργα λήψης απόφασης (Burton, Strauss, Hultsch, Moll, & Hunter, 2006; De Frias, Dixon, Fisher, & Camicioli, 2007). Αυτή η διαφωνία θα μπορούσε να σχετίζεται με το στάδιο της Νόσου. Οι περισσότερες μελέτες έχουν δείξει ότι η αυξημένη ενδο-ατομική διακύμανση στους Χ.Α σχετίζεται με τη γνωστική έκπτωση που εμφανίζεται σε πιο προχωρημένα στάδια της Νόσου (στάδιο II και III) συγκριτικά με πρωιμότερα στάδια (στάδιο I και II) (Burton, Strauss, Hultsch, Moll, & Hunter, 2006; De Frias, Dixon, Fisher, & Camicioli, 2007). Ωστόσο, μια άλλη έρευνα υποστηρίζει αυξημένη ενδο-ατομική διακύμανση στους Χ.Α των ασθενών με Πάρκινσον που βρίσκονται στο πρώτο στάδιο της Νόσου χωρίς φαρμακευτική αγωγή σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Camicioli, Wieler, de Frias, & Martin, 2008). Τα ευρήματα μας βρίσκονται σε ασυμφωνία με τις προηγούμενες μελέτες καθώς το μεγαλύτερο μέρος του δείγματος των ασθενών που εξετάσαμε βρισκόταν στο πρώτο στάδιο της Νόσου.

4.3. Σύγκριση συμπεριφοράς μεταξύ Σχιζοφρένειας και Νόσου Πάρκινσον

Το γεγονός ότι οι ασθενείς με Πάρκινσον δεν ήταν πιο αργοί από τους υγιείς μάρτυρες στο συγκεκριμένο έργο έρχεται σε άμεση αντίθεση με τα ευρήματά μας στη Σχιζοφρενική Διαταραχή. Συνεπώς, η παρούσα μελέτη προσφέρει μια άμεση σύγκριση της επίδρασης των δύο διαταραχών στη διαδικασία ταχείας λήψης απόφασης κατά την εκτέλεση ενός απλού έργου. Το κύριο συμπέρασμα μας είναι ότι η ταχύτητα λήψης απόφασης εμφανίζεται διαταραγμένη μόνο στη Σχιζοφρένεια και όχι στη Νόσο Πάρκινσον.

Το εύρημα ότι οι ασθενείς με Πάρκινσον εμφανίζουν αντίστοιχη μεταβλητότητα στους Χ.Α τους συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου έρχεται επίσης σε άμεση αντίθεση με τα ευρήματά μας στη Σχιζοφρένεια και την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς με Σχιζοφρένεια εμφάνισαν μεγαλύτερη ενδο-ατομική διακύμανση στους Χ.Α (τυπική απόκλιση Χ.Α, σ και τ) συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Συνεπώς, η παρούσα μελέτη προσφέρει μια άμεση σύγκριση των δύο νοσολογικών οντοτήτων στο ίδιο έργο φανερώνοντας αστάθεια στη γνωστική και αισθητικοκινητική επεξεργασία πληροφοριών στη Σχιζοφρένεια αλλά όχι στη Νόσο Πάρκινσον.

Τέλος, η σύγκριση των συμπεριφορικών δεδομένων μεταξύ νέων και μεγαλύτερων σε ηλικία υγιών μαρτύρων έδειξε ότι οι μεγαλύτεροι σε ηλικία ενήλικες συμμετέχοντες είναι συνολικά λιγότερο ακριβείς (μεγαλύτερο ποσοστό λαθών), πιο αργοί (μεγαλύτερος μέσος Χ.Α και παράμετρος μ) και πιο μεταβλητοί στις αποκρίσεις τους (μεγαλύτερη τυπική απόκλιση Χ.Α και παράμετροι σ και τ) συγκριτικά με τους νεότερους συμμετέχοντες. Η επίδραση του έργου (χειρότερη επίδοση στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές) ήταν σημαντική για όλους τους συμπεριφορικούς δείκτες συμπεριλαμβανομένης της ακρίβειας, του μέσου Χ.Α, της τυπικής απόκλισης του Χ.Α και των παραμέτρων του ex-Gaussian μοντέλου μ και τ). Η επίδραση της πολυπλοκότητας του έργου ήταν

μεγαλύτερη στους μεγαλύτερους σε ηλικία υγιείς μάρτυρες συγκριτικά με τους νεότερους. Όπως φαίνεται από τη δεύτερη ανάλυση το εύρημα αυτό δεν περιορίστηκε μόνο στην ακρίβεια και τους λανθάνοντες χρόνους αλλά επεκτάθηκε και σε δείκτες μέτρησης της ενδο-ατομικής διακύμανσης των Χ.Α. Τα αποτελέσματα μας βρίσκονται σε συμφωνία με δύο προηγούμενες μελέτες που χρησιμοποίησαν το έργο Eriksen Flanker στοχεύοντας στη διερεύνηση της έκπτωσης των γνωστικών λειτουργιών με την πάροδο της ηλικίας (Colcombe, Kramer, Erickson, & Scalf, 2005; Zhu, Zacks, & Slade, 2010). Οι μελέτες αυτές έχουν δείξει ότι τα μεγαλύτερα σε ηλικία υποκείμενα κάνουν περισσότερα λάθοι και είναι πιο αργοί συγκριτικά με τους νεότερους σε ηλικία συμμετέχοντες τόσο στην εύκολη όσο και στη δύσκολη συνθήκη του έργου. Επιπλέον, όλοι οι συμμετέχοντες εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό λαθών και υψηλότερους μέσους Χ.Α στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές. Η μελέτη μας επεκτείνει τα ευρήματα των μελετών αυτών και στους δείκτες μέτρησης της ενδο-ατομικής διακύμανσης στους Χ.Α.

4.4. Νευροαπεικόνιση στη Σχιζοφρένεια

Η ανάλυση ολόκληρου του εγκεφάλου στη πρώτη μελέτη έδειξε ότι μια σειρά εγκεφαλικών περιοχών ενεργοποιείται περισσότερο στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές (επίδραση δυσκολίας) σε όλους τους συμμετέχοντες χωρίς να υπάρχουν εγκεφαλικές περιοχές που ενεργοποιούνται περισσότερο για τις εύκολες συγκριτικά με τις δύσκολες δοκιμές. Αυτές οι σχετικές με το έργο εγκεφαλικές περιοχές περιλαμβάνουν προμετωπιαίες και βρεγματικές φλοιώδεις περιοχές και των δύο ημισφαιρίων καθώς επίσης την δεξιά νήσο του εγκεφάλου και τον αριστερό συμπληρωματικό κινητικό φλοιό. Προηγούμενες μελέτες fMRI με την χρήση του ίδιου έργου βρήκαν αντίστοιχες ενεργοποιήσεις στον προμετωπιαίο και βρεγματικό φλοιό (Bunge, Hazeltine, Scanlon,

Rosen, & Gabrieli, 2002). Μία προηγούμενη μελέτη που χρησιμοποίησε το ίδιο έργο για να μελετήσει ασθενείς με Σχιζοφρένεια και την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου (Voegler, Becker, Nitsch, Miltner, & Straube, 2016) επικεντρώθηκε μόνο στην ενεργοποίηση του μέσου φλοιού του προσαγωγίου κατά τη διάρκεια λανθασμένων απαντήσεων διαπιστώνοντας μειωμένη ενεργοποίηση για την ομάδα των ασθενών. Η συγκεκριμένη μελέτη αναφέρει όλες τις περιοχές που ενεργοποιήθηκαν σημαντικά ύστερα από συσχέτιση με τη διαφορά μεταξύ δύσκολων και εύκολων δοκιμών (επίδραση δυσκολίας) χωρίς να υπάρχει κάποια σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών και των υγιών μαρτύρων.

Η ανάλυση ολόκληρου του εγκεφάλου έδειξε επίσης μια διαφορετική σειρά εγκεφαλικών περιοχών που ενεργοποιούνται περισσότερο στους υγιείς μάρτυρες συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών με Σχιζοφρένεια χωρίς να παρατηρηθεί το αντίθετο: περιοχές δηλαδή που να ενεργοποιούνται περισσότερο για την ομάδα των ασθενών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Οι περιοχές αυτές περιλαμβάνουν το δεξί προμετωπιαίο φλοιό, τον δεξί άνω κροταφικό φλοιό, τον μεσαίο και άνω φλοιό του προσαγωγίου και τη δεξιά νήσο του εγκεφάλου (με διαφορετική κορυφή ενεργοποίησης από αυτήν που παρατηρήθηκε στις σχετικές με το έργο εγκεφαλικές περιοχές). Δεν παρατηρήθηκε κάποια σημαντική επίδραση των δύσκολων συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές (επίδραση δυσκολίας) στις προαναφερθείσες εγκεφαλικές περιοχές.

Η χρήση ROIs από τις σχετικές με το έργο εγκεφαλικές περιοχές στη Σχιζοφρένεια έδειξε στατιστικά σημαντικά αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ του μεγέθους επίδρασης της ROI σε κάποιες από αυτές τις περιοχές (συμπεριλαμβανομένου του δεξιού προμετωπιαίου φλοιού, της δεξιάς νήσου του εγκεφάλου, του αριστερού συμπληρωματικού μετωπιαίου και συμπληρωματικού κινητικού φλοιού). Η αύξηση του μεγέθους επίδρασης της ROI φάνηκε να αντιστοιχεί σε μειωμένο tau όπως είχε προβλεφθεί. Δεν βρέθηκε ωστόσο στατιστικά

σημαντική αλληλεπίδραση του μεγέθους επίδρασης της ROI με την ομάδα σε κάποια από αυτές τις εγκεφαλικές περιοχές και συνεπώς οι διαφορές στην παράμετρο τ μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου δεν φαίνεται να μπορούν να εξηγηθούν από τη συσχέτιση της ενεργοποίησης με το τ στις σχετικές με το έργο εγκεφαλικές περιοχές.

Η χρήση ROIs από τις σχετικές με την ομάδα εγκεφαλικές περιοχές στη Σχιζοφρένεια έδειξε στατιστικά σημαντικά αρνητικές συσχετίσεις ανάμεσα στο μέγεθος επίδρασης της ROI και τις μετρήσεις διακύμανσης όλων των περιοχών με εξαίρεση τον άνω φλοιό του προσαγωγίου. Οι συσχετίσεις παρατηρήθηκαν για μια ακόμη φορά σημαντικές συγκριτικά με την παράμετρο τ . Για την τυπική απόκλιση του Χ.Α και τη παράμετρο σ βρέθηκε στατιστικά σημαντικά αρνητική συσχέτιση με τη ROI του δεξιού μέσου μετωπιαίου φλοιού. Η αλληλεπίδραση του μεγέθους επίδρασης της ROI με την ομάδα βρέθηκε στατιστικά σημαντική για την περιοχή ενδιαφέροντος του δεξιού μέσου μετωπιαίου φλοιού. Οι ασθενείς με Σχιζοφρένεια ωστόσο απέτυχαν να ενεργοποιήσουν τη συγκεκριμένη περιοχή και πιο συγκεκριμένα εμφάνισαν υπο-ενεργοποίηση όπως φάνηκε από την ανάλυση ολόκληρου του εγκεφάλου. Οι διαφορές στο μέγεθος επίδρασης της ROI στη μέση μετωπιαία περιοχή στους ασθενείς προέβλεψε και τις διαφορές στην παράμετρο τ . Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι αυτή η συγκεκριμένη συσχέτιση καθώς και οι υπόλοιπες συσχετίσεις ανάμεσα σε άλλες σχετικές με την ομάδα ROIs και τις μετρήσεις διακύμανσης των Χ.Α δεν διαμορφώθηκαν υπό την επίδραση της δυσκολίας (δύσκολες δοκιμές) παρέχοντας επιπλέον επιβεβαίωση για το σαφή διαχωρισμό μεταξύ των σχετικών με το έργο και των σχετικών με την ομάδα εγκεφαλικών περιοχών. Η δραστηριότητα των σχετικών με το έργο εγκεφαλικών περιοχών δεν φάνηκε να αποτελεί προβλεπτικό παράγοντα των διαφορών στις μετρήσεις διακύμανσης των Χ.Α ανάμεσα σε Σχιζοφρενικούς ασθενείς και υγιείς μάρτυρες, παρέχοντας επιπλέον αποδείξεις ότι οι

διαφορές στην τυπική απόκλιση των Χ.Α μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου δεν μπορούν να αποδοθούν σε έλλειμμα στη λειτουργία της χωρικής προσοχής. Αντιθέτως, η αυξημένη τυπική απόκλιση των Χ.Α στους ασθενείς συσχετίστηκε πολύ συγκεκριμένα με τη υπο-δραστηριότητα του δεξιού ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού (μέση-άνω έλικα).

Μια αντίστοιχη συσχέτιση της ενεργοποίησης του αμφίπλευρου ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού με τη διακύμανση του Χ.Α έχει βρεθεί σε μία μελέτη υγιών ενηλίκων με τη χρήση του έργου “go/no go” (Bellgrove, Hester, & Garavan, 2004). Στη συγκεκριμένη μελέτη, οι ερευνητές αρχικά εντόπισαν τις εγκεφαλικές περιοχές που ενεργοποιούνται περισσότερο στην “no go” συγκριτικά με την “go” συνθήκη του πειράματος και εν συνεχεία παρατήρησαν σε ποιες από αυτές τις περιοχές το μέγεθος της ενεργοποίησης συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με τον συντελεστή διακύμανσης του Χ.Α. Τα αποτελέσματα έδειξαν θετική στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού και της διακύμανσης του Χ.Α προτείνοντας την ύπαρξη ενός συνδέσμου μεταξύ αυξημένης ενεργοποίησης σε αυτές τις περιοχές και αυξημένης διακύμανσης του Χ.Α. Οι μελετητές συμπέραναν ότι ραχιοπλευρικός προμετωπιαίος φλοιός είναι ενεργοποιημένος κατά τη διάρκεια της λειτουργίας ανασταλτικού ελέγχου. Με τη σειρά της, η υψηλότερη ενεργοποίηση αυτών των περιοχών σε άτομα με υψηλότερη μεταβλητότητα στους Χ.Α τους φαίνεται να αντανακλά μια μεγαλύτερη δυσκολία στη λειτουργία ανασταλτικού ελέγχου.

Θα μπορούσαμε συνεπώς να υποθέσουμε ότι η αδυναμία των ασθενών με Σχιζοφρένεια να ενεργοποιήσουν εγκεφαλικές περιοχές που σχετίζονται με τον έλεγχο αναστολής, όπως είναι ο ραχιοπλευρικός προμετωπιαίος φλοιός οδηγεί σε αυξημένη διακύμανση στους Χ.Α τους. Σειρά μελετών έχει δείξει ότι υπο-ενεργοποίηση του

ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού σχετίζεται με ελλείμματα στη λειτουργία ανασταλτικού ελέγχου (Lesh, et al., 2013; Minzenberg, Laird, Thelen, Carter, & Glahn, 2009; Yoon, et al., 2008) προτείνοντας μια πιθανή συσχέτιση αυτής της υπο-ενεργοποίησης με αυξημένη διακύμανση στους Χ.Α και απώλεια γνωστικής σταθερότητας στη Σχιζοφρένεια. Οι Stuss, Murphy, Binns, & Alexander (2003) μελέτησαν την επίδραση των βλαβών διαφορετικών προμετωπιαίων εγκεφαλικών περιοχών στη μεταβλητότητα των Χ.Α χρησιμοποιώντας μια σειρά έργων ταχείας λήψης απόφασης και βρήκαν ότι οι ασθενείς με βλάβες συγκεκριμένα στο δεξί και αριστερό ραχιοπλευρικό προμετωπιαίο φλοιό εμφανίζουν αυξημένη διακύμανση στους Χ.Α τους σε μία σειρά από έργα ταχείας λήψης απόφασης, συμπεριλαμβανομένου ενός απλού έργου άλλα και σύνθετων έργων λήψης απόφασης μεταξύ δύο εναλλακτικών επιλογών.

4.5. Νευροαπεικόνιση στη Νόσο Πάρκινσον

Η ανάλυση ολόκληρου του εγκεφάλου στους ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον και την ομάδα ελέγχου ανέδειξε μια σειρά εγκεφαλικών περιοχών με αυξημένη ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια απόκρισης στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές και για τις δύο ομάδες. Οι περιοχές αυτές περιλαμβάνουν μετωπιαίες και βρεγματικές φλοιώδεις περιοχές και συγκεκριμένα τον δεξί άνω βρεγματικό φλοιό, τον αριστερό άνω βρεγματικό φλοιό, τον δεξί κατώτερο βρεγματικό φλοιό, τη δεξιά τριγωνική μοίρα της κάτω μετωπιαίας έλικας, τον δεξί μέσο μετωπιαίο φλοιό και τον αριστερό μέσο και άνω μετωπιαίο φλοιό, τη δεξιά νήσο του εγκεφάλου, τον δεξί συμπληρωματικό κινητικό φλοιό και την δεξιά περιοχή του μέσου ινιακού φλοιού. Δεν παρατηρήθηκε ωστόσο κάποια σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ ομάδας και τύπου δοκιμής (εύκολες – δύσκολες δοκιμές) και συνεπώς συμπεράναμε ότι η ενεργοποίηση των σχετικών αυτών με των έργο εγκεφαλικών περιοχών είναι ανεξάρτητη

από τη Νόσο που μελετήσαμε. Αξίζει να αναφερθεί ότι η μελέτη μας είναι η πρώτη νευροαπεικονιστική μελέτη του έργου Eriksen Flanker σε ασθενείς με Πάρκινσον στην έως τώρα βιβλιογραφία. Μια προηγούμενη μελέτη (Fera, et al., 2007) εξέτασε ασθενείς με Πάρκινσον και υγιείς μάρτυρες με τη χρήση του έργου Stroop χρησιμοποιώντας λειτουργική μαγνητική απεικόνιση. Οι ασθενείς στην μελέτη αυτή ήταν είτε υπό (φάση “on”) είτε χωρίς επίδραση (φάση “off”) της φαρμακευτικής αγωγής. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι για την αντίθεση (δύσκολη > ουδέτερη συνθήκη) οι ασθενείς που δεν βρίσκονταν υπό την επίδραση φαρμακευτικής αγωγής εμφάνισαν ισχυρότερη ενεργοποίηση στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και την προ-συμπληρωματική κινητική περιοχή; οι ασθενείς που βρίσκονταν υπό την επίδραση φαρμακευτικής αγωγής εμφάνισαν μεγαλύτερη αμφίπλευρη ενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού συμπεριλαμβανομένων των εξής περιοχών: της αριστερή κάτω μετωπιαίας έλικας, της δεξιάς μέσης μετωπιαίας έλικας και του αριστερού κάτω μετωπιαίου λοβού. Οι περιοχές αυτές εμφάνισαν συσχέτιση με βελτιωμένη ακρίβεια και χαμηλότερο ποσοστών λαθών. Τέλος, οι υγιείς μάρτυρες της μελέτης εμφάνισαν ένα αντίστοιχο μοτίβο εγκεφαλικών ενεργοποιήσεων με αυτό της ομάδας των ασθενών που βρίσκονταν υπό την επίδραση φαρμακευτικής αγωγής συμπεριλαμβανομένων των περιοχών που αναφέρθηκαν παραπάνω με κάποιες επιπλέον ενεργοποιήσεις κυρίως στον αριστερό βρεγματικό φλοιό.

Αναλύσαμε στη συνέχεια τη συσχέτιση μεταξύ εγκεφαλικής ενεργοποίησης (χρησιμοποιώντας ως μέτρο ενεργοποίησης το μέγεθος επίδρασης της ROI για κάθε περιοχή που ενεργοποιήθηκε στις δύσκολες δοκιμές για κάθε συμμετέχοντα) και όλων των μετρήσεων των Χ.Α (μέσος Χ.Α, τυπική απόκλιση Χ.Α και παράμετροι μ , σ και τ του μοντέλου ex-Gaussian). Η ανάλυση αυτή δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις στο δείγμα των ασθενών με Πάρκινσον και την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου με

εξαίρεση μια θετική συσχέτιση μεταξύ ενεργοποίησης της μεσαίας ινιακής περιοχής και της δεξιάς τριγωνικής μοίρας της κάτω μετωπιαίας περιοχής με τον μέσο Χ.Α και την παράμετρο μ υποδηλώνοντας ότι αύξηση του μέσου Χ.Α σχετίζεται με αυξημένη ενεργοποίηση στις περιοχές αυτές. Τα αποτελέσματά μας ωστόσο δεν επαρκούν για να επιβεβαιώσουν κάποια σύνδεση μεταξύ ενεργοποίησης στον μετωπιαίο λοβό και γνωστικών ελλειμμάτων στη Νόσο του Πάρκινσον (Lewis, Cools, Robbins, Dove, Barker, & Owen, 2003).

4.6. Σύγκριση Νευροαπεικόνισης μεταξύ Σχιζοφρένειας και Νόσου Πάρκινσον

Η σύγκριση των νευροαπεικονιστικών δεδομένων των ασθενών με Σχιζοφρένεια και Νόσο Πάρκινσον και των αντίστοιχων ομάδων ελέγχου έδειξε την κοινή ενεργοποίηση τριών εγκεφαλικών περιοχών σε όλους τους συμμετέχοντες στη μελέτη οι οποίες εμφάνισαν μεγαλύτερη ενεργοποίηση στις δύσκολες συγκριτικά με τις εύκολες δοκιμές. Οι περιοχές αυτές περιλαμβάνουν τον δεξί κάτω και τον αριστερό άνω βρεγματικό φλοιό, τη δεξιά νήσο του εγκεφάλου και τη δεξιά τριγωνική μοίρα της κάτω μετωπιαίας έλικας. Οι ασθενείς με Σχιζοφρένεια και η αντίστοιχη ομάδα ελέγχου ενεργοποίησαν κάποιες περιοχές κατά την διάρκεια των δύσκολων δοκιμών του έργου που δεν παρατηρήθηκαν στην ανάλυση των σχετικών με το έργο εγκεφαλικών περιοχών στους Παρκινσονικούς ασθενείς και την ομάδα ελέγχου. Οι περιοχές αυτές περιλαμβάνουν τον αριστερό κάτω βρεγματικό φλοιό, το αριστερό προσφηνοειδές λόβιο, τον δεξί κάτω βρεγματικό φλοιό, τον δεξί μετακεντρικό φλοιό, δεξιές και αριστερές προκεντρικές φλοιώδεις περιοχές, την αριστερή συμπληρωματική κινητική περιοχή και συμπληρωματικές μετωπιαίες περιοχές. Αντίστοιχα, οι ασθενείς με Πάρκινσον και η ομάδα ελέγχου τους ενεργοποίησαν εγκεφαλικές περιοχές κατά τη διάρκεια των δύσκολων δοκιμών που δεν παρατηρήθηκαν

στις άλλες δύο ομάδες συμπεριλαμβανομένου του δεξιού άνω βρεγματικού φλοιού, του δεξιού και μέσου ινιακού φλοιού, της δεξιάς συμπληρωματικής κινητικής περιοχής, της δεξιάς και μέση μετωπιαίας περιοχής και της αριστερής άνω μέσης μετωπιαίας περιοχής.

Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν την εμπλοκή τόσο όμοιων όσο και διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών κατά τη λειτουργία ανασταλτικού ελέγχου σε ασθενείς με Σχιζοφρένεια και Πάρκινσον. Ωστόσο, στους ασθενείς με Πάρκινσον παρατηρείται η εμπλοκή μιας πιο δεξιάς πλευρίωσης μετωπιαίων και βρεγματικών περιοχών ενώ στη Σχιζοφρένεια παρατηρείται η εμπλοκή ενός πιο εκτεταμένου αμφίπλευρου δικτύου εγκεφαλικών περιοχών. Αυτή η διαφορά θα μπορούσε να εξηγηθεί από τις ηλικιακές διαφορές των ομάδων (ασθενείς με Σχιζοφρένεια – νέοι υγιείς μάρτυρες & ασθενείς με Πάρκινσον – μεγαλύτεροι σε ηλικία υγιείς μάρτυρες). Οι Zhu, Zacks, & Slade (2010) σε μία μελέτη υγιών νέων και μεγαλύτερων σε ηλικία υποκειμένων χρησιμοποίησαν το έργο Eriksen Flanker για να μελετήσουν την εγκεφαλική ενεργοποίηση των συμμετεχόντων με τη χρήση fMRI. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι μεγαλύτεροι ενήλικες ενεργοποίησαν μικρότερο συνολικό όγκο εγκεφαλικών περιοχών συγκριτικά με τους νεότερους. Τα ευρήματα αυτά έρχονται σε συμφωνία με τη δική μας μελέτη και τις διαφορές που εντοπίσαμε στην εγκεφαλική ενεργοποίηση νεότερων και μεγαλύτερων υποκειμένων. Αναφορικά με την επίδραση της ηλικίας στην πλευρίωση του εγκεφάλου μια προηγούμενη από τη δική μας μελέτη (Colcombe, Kramer, Erickson, & Scalf, 2005) που χρησιμοποίησε το ίδιο έργο έδειξε μια πιο αμφίπλευρη ενεργοποίηση στους μεγαλύτερους ενήλικες συγκριτικά με τους νεότερους σε αντίθεση με τα δικά μας αποτελέσματα. Έχει ωστόσο σημασία να αναφέρουμε ότι τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής βασίστηκαν στην ενεργοποίηση που παρατηρήθηκε εξετάζοντας τη διαφορά μεταξύ δύσκολων δοκιμών και

γραμμής αναφοράς (baseline) και όχι μεταξύ δύσκολων και εύκολων δοκιμών όπως κάναμε εμείς.

Αξίζει ακόμη να αναφερθεί, χάρην σύγκρισης των δύο υπό μελέτη νοσολογικών οντοτήτων, ότι στη Σχιζοφρένεια παρατηρήθηκαν διαφορές στην εγκεφαλική ενεργοποίηση μεταξύ ασθενών και ομάδας ελέγχου ανεξάρτητα από το βαθμό δυσκολίας του έργου συμπεριλαμβανομένων του δεξιού προμετωπιαίου φλοιού, του δεξιού άνω κροταφικού φλοιού, του μεσαίου πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου και της δεξιάς νήσου του εγκεφάλου ενώ στη Νόσο Πάρκινσον δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε επίπεδο ομάδας.

Η ανάλυση της συσχέτισης μεταξύ εγκεφαλικής ενεργοποίησης (χρησιμοποιώντας ως μέτρο ενεργοποίησης το μέγεθος επίδρασης της ROI για κάθε περιοχή που ενεργοποιήθηκε στις δύσκολες δοκιμές για κάθε συμμετέχοντα) και όλων των μετρήσεων των Χ.Α δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις στο δείγμα των ασθενών με Πάρκινσον και την αντίστοιχη ομάδα ελέγχου με εξαίρεση μια θετική συσχέτιση μεταξύ ενεργοποίησης της μεσαίας ινιακής περιοχής και της δεξιάς τριγωνικής μοίρας της κάτω μετωπιαίας περιοχής με τον μέσο Χ.Α και την παράμετρο μ . Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν αύξηση του μέσου Χ.Α που σχετίζεται με αυξημένη ενεργοποίηση στις προαναφερθείσες περιοχές. Τα ευρήματά μας στη Νόσο Πάρκινσον έρχονται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της αντίστοιχης ανάλυσης μας στην ομάδα των νεότερων υποκειμένων όπου και παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις με πολλές εγκεφαλικές περιοχές είτε σχετικές με το έργο είτε σχετικές με την ομάδα κυρίως με τη μορφή αρνητικών συσχετίσεων, με την μειωμένη ενεργοποίηση να σχετίζεται με αυξημένους δείκτες μέτρησης και κυρίως με αύξηση της παραμέτρου τ . Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν επίσης μια σημαντική αλλαγή στο μοτίβο ενεργοποίησης μεταξύ των νέων ενηλίκων και των μεγαλύτερων, όπου ένας σημαντικός συσχετισμός των

μετρήσεων ενδο-ατομικής διακύμανσης με την ενεργοποίηση χάνεται στη μεγαλύτερη σε ηλικία ομάδα. Αυτή η απώλεια συσχέτισης ακολουθείται επίσης από μια επιζήμια επίδραση της δύσκολης συνθήκης του έργου σε αυτές τις μετρήσεις που παρατηρείται μόνο στην ομάδα μεγαλύτερων σε ηλικία ενηλίκων.

Τέλος, μια σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο νοσολογικών οντοτήτων που μελετήσαμε σχετίζεται με την ενεργοποίηση του δεξιού ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού. Συγκεκριμένα, παρατηρήσαμε μείωση στην ενεργοποίηση της περιοχής αυτής στους ασθενείς με Σχιζοφρένεια συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου ανεξάρτητα από τη δυσκολία του έργου. Αυτή η μειωμένη ενεργοποίηση συσχετίστηκε με αυξημένη ενδο-ατομική διακύμανση στους Χ.Α (αυξημένη παράμετρος tau). Συνεπώς, τόσο τα συμπεριφορικά όσο και τα νευροαπεικονιστικά μας αποτελέσματα παρέχουν επαρκείς ενδείξεις ότι η υπο-ενεργοποίηση ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού οδηγεί σε μεγαλύτερη διακύμανση στους Χ.Α. Αντίθετα, στη Νόσο Πάρκινσον δεν παρατηρήσαμε αντίστοιχη διαφορά στην ενεργοποίηση του ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων ούτε κάποια διαφορά στην εγκεφαλική ενεργοποίηση που να σχετίζεται με τους συμπεριφορικούς μας δείκτες. Τα ευρήματά μας παρέχουν περαιτέρω ενδείξεις που διαφοροποιούν τη Σχιζοφρένεια από τη Νόσο Πάρκινσον. Παρατηρούμε δηλαδή έλλειμμα στη γνωστική σταθερότητα, όπως φαίνεται από τους αυξημένους δείκτες διακύμανσης των Χ.Α, στη Σχιζοφρένεια αλλά όχι στη Νόσο Πάρκινσον - ένα έλλειμμα που φαίνεται να σχετίζεται με υπο-ενεργοποίηση του ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού.

4.7. Περιορισμοί

Οι κυριότεροι περιορισμοί της παρούσας διαδακτορικής έρευνας σχετίζονται με το γεγονός ότι όλοι οι ασθενείς με Πάρκινσον βρίσκονταν υπό φαρμακευτική αγωγή και συνεπώς τα ευρήματα μας δεν μπορούν να γενικευτούν σε όλους τους ασθενείς με Πάρκινσον. Επίσης, η επίδραση της φαρμακοθεραπείας έχει δείξει ότι άλλοτε βελτιώνει και άλλοτε χειροτερεύει τη γνωστική επίδοση των ασθενών αυτών και συνεπώς δεν είναι βέβαιο ότι ασθενείς με Πάρκινσον χωρίς φαρμακευτική αγωγή θα έδειχναν ελλείμματα στο έργο αυτό. Ένας ακόμη περιορισμός ήταν ότι όλοι οι υπό μελέτη ασθενείς με Πάρκινσον βρίσκονταν στο πρώτο στάδιο της Νόσου με αποτέλεσμα το δείγμα μας να μην είναι ομογενοποιημένο όσον αφορά τα κλινικά στάδια της Νόσου. Αυτό σημαίνει ότι η απουσία γνωστικών ελλειμμάτων στους ασθενείς με Πάρκινσον μπορεί να οφείλεται στο στάδιο στο οποίο βρίσκονταν κατά την εξέτασή τους. Βέβαια η βιβλιογραφία εμφανίζει αντιφατικά ευρήματα στο θέμα αυτό με μελέτες που υποστηρίζουν την ύπαρξη γνωστικών ελλειμμάτων μόνο σε προχωρημένα στάδια της Νόσου και άλλες μελέτες που υποστηρίζουν ότι τα γνωστικά αυτά ελλείμματα μπορούν να κάνουν την εμφάνισή τους ήδη από την έναρξη της Νόσου. Τέλος, το δείγμα που συλλέξαμε από ασθενείς με Νόσο Πάρκινσον και υγιείς μάρτυρες ήταν μικρότερο συγκριτικά με το δείγμα των ασθενών με Σχιζοφρένεια και της αντίστοιχης ομάδας ελέγχου λόγω αντικειμενικών δυσκολιών όπως η ανεύρεση ασθενών και υγιών μαρτύρων στη Νόσο Πάρκινσον που λόγω υψηλού μέσου όρου ηλικίας παρουσίαζαν σύννοδα προβλήματα υγείας (πχ. καρδιακά νοσήματα, διαβήτης κλπ.) και έπρεπε να αποκλειστούν από την πειραματική διαδικασία. Ωστόσο, πιστεύουμε ότι αυτή η μικρή διαφορά της τάξεως των 6 ασθενών στις δύο νοσολογικές κατηγορίες δεν είναι υπεύθυνη για τις μεγάλες διαφορές σε επίπεδο συμπεριφοράς και εγκεφαλικής ενεργοποίησης που παρατηρήσαμε στη σύγκριση Σχιζοφρένειας και Πάρκινσον.

4.8. Συμπεράσματα

Η παρούσα διαδακτορική διατριβή μελετά για πρώτη φορά τη διαδικασία ταχείας λήψης απόφασης στη Νόσο Πάρκινσον με τη χρήση του έργου Eriksen Flanker και fMRI εφαρμόζοντας παράλληλα το μοντέλο ex-Gaussian στις κατανομές των Χ.Α και συγκρίνοντας τα συμπεριφορικά και νευροαπεικονιστικά αποτελέσματα με τη Σχιζοφρενική Διαταραχή. Τα συμπεριφορικά αποτελέσματα δείχνουν ότι η διαδικασία της ταχείας λήψης απόφασης παρουσιάζει ελλείμματα στη Σχιζοφρένεια αλλά όχι στη Νόσο Πάρκινσον. Τα αποτελέσματα σε επίπεδο συμπεριφοράς επιβεβαιώνονται και από την εγκεφαλική απεικόνιση. Οι ασθενείς με Σχιζοφρένεια ενεργοποιούν λιγότερο συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές συγκριτικά με τους υγιείς μάρτυρες ενώ οι ασθενείς με Πάρκινσον δεν παρουσιάζουν διαφορές συγκριτικά με τη δική τους αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε υπο-ενεργοποίηση του ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού στους ασθενείς με Σχιζοφρένεια σχετιζόμενη με αυξημένη διακύμανση τους Χ.Α τους ενώ δεν παρατηρήθηκε αντίστοιχο εύρημα στους ασθενείς με Πάρκινσον. Το συμπέρασμα είναι ότι η υπο-ενεργοποίηση του ραχιοπλευρικού προμετωπιαίου φλοιού και η σχετική με αυτήν γνωστική έκπτωση δεν αποτελεί κοινό τόπο συνάντησης των δύο διαταραχών.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ

- 1) ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ: _____
- 2) ΚΩΔΙΚΟΣ: _____
- 3) ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: _ _ / _ _ / _ _ _ _
- 4) ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ: _ _ / _ _ / _ _ _ _
- 5) ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ (την παρούσα ή αυτή που ελάμβανε τελευταία αν δεν λαμβάνει στο παρόν):
- 6) ΑΡΙΘΜΟΣ ΝΟΣΗΛΕΙΩΝ (συμπεριλαμβανομένης της τελευταίας αν νοσηλεύεται): _____
- 7) ΕΝΑΡΞΗ ΝΟΣΟΥ:

A) Ηλικία πρώτων εκδηλώσεων: _____ Έτος: _ _ / _ _ / _ _ _ _

B) Ηλικία α΄ επίσκεψης σε ψ/χ: _____ Έτος: _ _ / _ _ / _ _ _ _

Γ) Ηλικία α΄ νοσηλείας: _____ Έτος: _ _ / _ _ / _ _ _ _

- 8) ΠΟΙΕΣ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΕΣ ΣΑΣ ΓΝΩΣΕΙΣ:(Ποια τάξη έχετε τελειώσει;) (ΑΝ ΑΝΑΛΦΑΒΗΤΟΣ,ΡΩΤΑΜΕ ΑΝ ΞΕΡΕΙ ΝΑ ΓΡΑΦΕΙ ΚΑΙ ΝΑ ΔΙΑΒΑΖΕΙ)

1.Δεν έχει πάει σχολείο, αναλφάβητος

2.Δεν έχει πάει σχολείο, αλλά ξέρει να γράφει και να διαβάζει

3.Λίγες τάξεις του Δημοτικού

- 4.Απόφοιτος Δημοτικού
- 5.Απόφοιτος κατώτερης ή Μέσης τεχνικής σχολής
- 6.Απόφοιτος Γυμνασίου
- 7.Απόφοιτος Λυκείου (ή εξατάξιου Γυμνασίου)
- 8.Απόφοιτος Ανώτερης Τεχνικής Σχολής (ΙΕΚ,ΤΕΙ,ΚΑΤΕΕ)
- 9.Λίγα χρόνια Πανεπιστήμιο
- 10.Απόφοιτος Πανεπιστημίου (Ανώτατης Σχολής, Κολλέγιο)

Επιλέξτε: _____

9) ΑΝ ΦΟΙΤΑ ΤΩΡΑ ΣΕ ΚΑΠΟΙΑ ΣΧΟΛΗ Ή ΣΧΟΛΕΙΟ

A. Σε ποιά σχολή, σχολείο φοιτάτε;

- 1.Λύκειο
- 2.Επαγγελματικό Τεχνικό Λύκειο
- 3.Επαγγελματική Σχολή
- 4.Ανώτερη
- 5.Ανώτατη
- 6.Άλλο

Επιλέξτε: _____

B. Σε ποια τάξη;

- 1.α΄τάξη/έτος σπουδών
- 2.β΄τάξη
- 3.γ΄τάξη κλπ.

Επιλέξτε: _____

10) Σας συνέβη μήπως να διακόψετε τις σπουδές σας και αν ναι πότε έγινε αυτό;

- 1.Όχι
- 2.Ναι, στο Δημοτικό
- 3.Ναι, στο Γυμνάσιο
- 4.Ναι, στο Λύκειο
- 5.Ναι, σε Ανώτερη ή Μέση Τεχνική Σχολή
- 6.Ναι, στα ΚΑΤΕΕ ή άλλη Ανώτερη Σχολή

Επιλέξτε: _____

11) Υπήρξαν προβλήματα στη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή κατά τον τοκετό;

1.Όχι

Επιπλοκές στην εγκυμοσύνη:

2.Αιμορραγία

3.Σακχαρώδης Διαβήτης στη μητέρα

4.Προεκλαμψία

5.Ασυμβατότητα Rhesus

Ανωμαλία στην ανάπτυξη του εμβρύου: 6.Μειωμένη περίμετρος κεφαλής

7.Χαμηλό σωματικό βάρος γέννησης

8.Συγγενής ανωμαλία

Επιπλοκές κατά τον τοκετό:

9.Ασφυξία

10.Ατονία μήτρας

11. Επείγουσα μη προγραμματισμένη καισαρική τομή

Επιλέξτε: _____

12) Πού ζήσατε το μεγαλύτερο μέρος της ζωής σας;

1.Αγροτική περιοχή(2.000 κατ.)

2. Ημιαστική(2.000-9.999)
3. Αστική(10.000-79.999)
4. Αστική(80.000 και πάνω)
5. Θεσσαλονίκη
6. Περιοχή Πρωτεύουσας
7. Εξωτερικό
8. Άλλο

Επιλέξτε: _____

13) Πού ζήσατε τους τελευταίους 12 μήνες:

1. Αγροτική περιοχή(2.000 κατ.)
2. Ημιαστική(2.000-9.999)
3. Αστική(10.000-79.999)
4. Αστική(80.000 και πάνω)
5. Θεσσαλονίκη
6. Περιοχή Πρωτεύουσας
7. Εξωτερικό
8. Άλλο

Επιλέξτε: _____

14) Μένετε τώρα σε:

1. Σπίτι
2. Διαμέρισμα
3. Μαθητική ή φοιτητική εστία
4. Ίδρυμα

5.Άλλο

Επιλέξτε: _____

15) Είστε:

1. Παντρεμένος(-η)

2. Συζείτε με κάποιον(κάποια)

3. Χήρος(-α)

4. Χωρισμένος ή διαζευγμένος(-η)

5. Άγαμος (δεν έχετε παντρευτεί ποτέ)

Επιλέξτε: _____

16) Εργάζεστε αυτόν τον καιρό:

1. Όχι

2. Ναι

Επιλέξτε: _____

Αν όχι συμπληρώστε τη 18

17) Τι επάγγελμα κάνετε ή κάνατε στο παρελθόν; (με λεπτομέρειες για το είδος και τη θέση στην εργασία)

18) Είστε:

1. νοικοκυρά

2. μαθητής

3. συνταξιούχος

4. ανάπηρος (πιθανόν και ανάπηρος)

5.άλλο

Επιλέξτε: _____

19) Ποιο είναι περίπου το μηνιαίο εισόδημα της οικογένειάς σας;

- 1.Λιγότερο από 250ευρώ το μήνα
- 2.Από 250-500 ευρώ το μήνα
3. Από 500-1.200 ευρώ το μήνα
4. Από 1.200-2.500 ευρώ το μήνα
- 5.Πάνω από 2.500 ευρώ το μήνα
- 6.Δεν ξέρω
- 7.Δεν απαντώ

Επιλέξτε: _____

20) Τι μόρφωση έχει(είχε) ο πατέρας σας;

- 1.Δεν έχει πάει σχολείο, αναλφάβητος
- 2.Δεν έχει πάει σχολείο, αλλά ξέρει να γράφει και να διαβάζει
- 3.Λίγες τάξεις του Δημοτικού
- 4.Απόφοιτος Δημοτικού
- 5.Απόφοιτος κατώτερης ή Μέσης τεχνικής σχολής
- 6.Απόφοιτος Γυμνασίου
- 7.Απόφοιτος Λυκείου (ή εξατάξιου Γυμνασίου)
- 8.Απόφοιτος Ανώτερης Τεχνικής Σχολής(ΙΕΚ,ΤΕΙ,ΚΑΤΕΕ)
- 9.Λίγα χρόνια Πανεπιστήμιο
- 10.Απόφοιτος Πανεπιστημίου (Ανώτατης Σχολής, Κολλέγιο)

Επιλέξτε: _____

Παρακαλώ σημειώστε και τον αριθμό των ετών σπουδών: _____

21) Ποιο είναι (ήταν) το επάγγελμα του πατέρα σας;

Παρακαλώ συμπληρώστε κωδικοποιημένα σύμφωνα με τον συνοπτικό πίνακα ταξινόμησης επαγγελμάτων.

Επιλέξτε: _____

Ν.Στεφανής-Σ.Καλιώρα

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΕΝΤΥΠΟ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΔΟΧΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

Τίτλος του ερευνητικού προγράμματος: Συμπεριφορική και νευροαπεικονιστική μελέτη του χρόνου αντίδρασης ασθενών με Νόσο Πάρκινσον και ασθενών με σχιζοφρένεια σε ένα στοιχειώδες έργο λήψης απόφασης.

Επιβλέποντες Ερευνητές: Ι. Ευδοκίμίδης

Οδηγίες

Αυτό το έντυπο ενημέρωσης και αποδοχής της συμμετοχής σας στο πρόγραμμα εξηγεί την ερευνητική μελέτη στην οποία σας προτείνεται να συμμετάσχετε. Παρακαλώ διαβάστε το προσεκτικά και ρωτήστε οτιδήποτε σας απασχολεί προτού συμφωνήσετε να συμμετάσχετε. Μπορείτε επίσης να εκφράσετε απορίες οποιαδήποτε στιγμή και μετά την έναρξη συμμετοχής σας.

Σκοπός του προγράμματος:

Σκοπός του προγράμματος είναι η διερεύνηση της παθολογίας στις γνωστικές λειτουργίες που εμφανίζονται στη Νόσο Πάρκινσον. Η διερεύνηση θα γίνει με την χρήση λειτουργικού μαγνητικού τομογράφου.

Διαδικασίες:

Στη μελέτη θα σας ζητηθεί να κάνετε μια δοκιμασία που μοιάζει με ηλεκτρονικό παιχνίδι στον Ηλεκτρονικό Υπολογιστή. Η δοκιμασία αυτή θα διαρκέσει περίπου 30 λεπτά και είναι απολύτως ασφαλής και ανώδυνη. Παράλληλα θα κληθείτε να συμπληρώσετε κάποια ερωτηματολόγια.

Κίνδυνοι και πιθανότητες παρενεργειών:

Αυτή η δοκιμασία δεν προκαλεί ενόχληση ούτε θα επηρεάσει σε καμία περίπτωση την υγεία σας.

Οφέλη:

Η συμμετοχή σας στη μελέτη αυτή βοηθάει στην πραγματοποίηση και στην πρόοδο της έρευνας για την αιτιοπαθογένεια και την αντιμετώπιση της νόσου του Πάρκινσον. Παράλληλα τα νευροαπεικονιστικά δεδομένα θα εξετασθούν κλινικά για να διαπιστωθεί αν υπάρχουν αποκλίσεις από το φυσιολογικό.

Εναλλακτικές λύσεις αντί της συμμετοχής:

Η συμμετοχή σας είναι προαιρετική.

Εμπιστευτικότητα:

Όλα τα στοιχεία που θα δώσετε είναι απόρρητα και θα είναι γνωστά μόνο στους ερευνητές.

Αποζημιώσεις:

Δεν προβλέπονται αποζημιώσεις.

Εθελοντική συμμετοχή:

Η συμμετοχή σας είναι απόλυτα εθελοντική.

Εθελοντική συμμετοχή:

Η συμμετοχή σας σε αυτό το ερευνητικό πρόγραμμα είναι απόλυτα εθελοντική. Έχετε το δικαίωμα να διακόψετε τη συμμετοχή σας σε οποιοδήποτε χρόνο. Η συμμετοχή σας ή μη στο πρόγραμμα δεν θα επηρεάσει με κανένα τρόπο την ποιότητα της ιατρικής φροντίδας που σας παρέχεται. Η απόφασή σας δεν θα έχει κανένα αντίκτυπο στην εργασία σας.

Σας παροτρύνουμε να ρωτήσετε τον βασικό ερευνητή που αναγράφεται πιο κάτω οποιαδήποτε ερώτηση έχετε σχετικά με την μελέτη. Μπορείτε επίσης να τον/την ρωτήσετε στο μέλλον εάν σας γεννηθούν απορίες σχετικά με κάποια(-ες) διαδικασία(-ίες).

Οι ερευνητές θα σας ενημερώσουν σχετικά με νέα ευρήματα που θα προκύψουν στη διάρκεια της συμμετοχής σας.

Πρόσωπα για επικοινωνία:

Αν επιθυμείτε να μιλήσετε σε κάποιον για αυτή τη μελέτη επειδή πιστεύετε ότι έχετε αδικηθεί ή υποστεί βλάβη από τη συμμετοχή σας, ή εάν έχετε άλλες σχετικές άλλες ερωτήσεις, μπορείτε να επικοινωνήσετε με τον υπεύθυνο ερευνητή κ Νικόλαο Σμυρνή στο τηλέφωνο 210 6170915. Ο υπεύθυνος ερευνητής θα απαντήσει στις πιθανές ερωτήσεις σας.

Εάν διαβάσατε αυτό το κείμενο και σας δόθηκε η ευκαιρία να εκφράσετε απορίες τώρα ή και αργότερα, ή αν σας διαβάσανε και σας εξηγήσανε το κείμενο και συμφωνείτε να συμμετάσχετε στη μελέτη παρακαλώ υπογράψτε παρακάτω.

Εάν συμφωνείτε να συμμετάσχετε στη μελέτη παρακαλώ υπογράψτε παρακάτω.

Όνομα:

Υπογραφή του συμμετέχοντος ή νόμιμου αντιπροσώπου Ημερομηνία

Όνομα:

Υπογραφή του ατόμου που ζητά τη συγκατάθεση Ημερομηνία

Όνομα:

Μάρτυρας (για άτομα που δεν γνωρίζουν ανάγνωση) Ημερομηνία

(Εκτός του ατόμου που ζητά τη συγκατάθεση)

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Alexander, G., DeLong, M., & Strick, P. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annual Review of Neuroscience* , 9 (1), 357-381.
- Anath, J., Parameswaran, S., Gunatilake, S., Burgoyne, K., & Sidhom, T. (2004). Neuroleptic Malignant Syndrome and Atypical Antipsychotic Drugs. *J Clin Psychiatry* , 65, 464-470.
- Baruch, I., Hemsley, D. R., & Gray, J. A. (1988). Differential performance of acute and chronic schizophrenics in a latent inhibition task. *Journal of Nervous and Mental Disease* .
- Bellgrove, M., Hester, R., & Garavan, H. (2004). The functional neuroanatomical correlates of response variability: evidence from a response inhibition task. *Neuropsychologia* , 42 (14), 1910-1916.
- Bosboom, J. L., Stoffers, D., & Wolters, E. (2004). Cognitive dysfunction and dementia in Parkinson's disease. *Journal of neural transmission* , 111 (10-11), 1303-1315.
- Brooks, D. (2000). Dopamine agonists: their role in the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry* , 68 (6), 685-689.
- Bruck, A., Aalto, S., Nurmi, E., Bergman, J., & Rinne, J. (2005). Cortical 6-[18F]fluoro-L-dopa uptake and frontal cognitive functions in early Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* , 26 (6), 243-246.
- Bunge, S., Hazeltine, E., Scanlon, M., Rosen, A., & Gabrieli, J. (2002). Dissociable contributions of prefrontal and parietal cortices to response selection. *Neuroimage* , 17 (3), 1562-1571.
- Burton, C., Strauss, E., Hultsch, D., Moll, A., & Hunter, M. (2006). Intraindividual variability as a marker of neurological dysfunction: a comparison of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* , 17 (3), 67-83.
- Cadenhead, K., Geyer, M., Butler, R., Perry, W., Sprock, J., & Braff, D. (1997). Information processing deficits of schizophrenia patients: relationship to clinical ratings, gender and medication status. *Schizophrenia Research* , 28 (1), 51-62.
- Cagigas, X., Filoteo, J., Stricker, J., Rilling, L., & Friedrich, F. (2007). Flanker compatibility effects in patients with Parkinson's disease: Impact of target onset delay and trial-by-trial stimulus variation. *Brain & Cognition* , 63 (3), 247-259.
- Camicioli, R., Wieler, M., de Frias, C., & Martin, W. (2008). Early, untreated Parkinson's disease patients show reaction time variability. *Neuroscience Letters* , 441 (1), 77-80.
- Carbon, M., Ma, Y., Barnes, A., Dhawan, V., Chaly, T., Ghilardi, M. F., et al. (2004). Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in Parkinsonism. *Neuroimage* , 21 (4), 1497-1507.
- Carlsson, A. (1988). The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* , 1 (3), 179-186.

- Carlsson, A., Waters, N., Waters, S., & Carlsson, M. (2000). Network interactions in schizophrenia — therapeutic implications. *Brain Research Reviews* , 31, 342-349.
- Carpenter, R. (1981). Oculomotor procrastination. In D. Fisher, R. Monty, & J. Senders (Eds.), *Eye Movements: Cognition and Visual Perception* (pp. 237-246). New Jersey, United States: Lawrence Erlbaum.
- Cegalis, J. A., & Tegtmeyer, P. F. (1980). Visual selectivity in schizophrenia. *Journal of Nervous and Mental Disease* .
- Colcombe, S., Kramer, A., Erickson, K., & Scalf, P. (2005). The implications of cortical recruitment and brain morphology for individual differences in inhibitory function in aging humans. *Psychology and Aging* , 20 (3), 363–375.
- Cooper, J., Sagar, H., Tidswell, P., & Jordan, N. (1994). Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain* , 117 (3), 517-529.
- De Frias, C., Dixon, R., Fisher, N., & Camicioli, R. (2007). Intraindividual variability in neurocognitive speed: A comparison of Parkinson's disease and normal older adults. *Neuropsychologia* , 45 (11), 2499-2507.
- De Souza Silva, M., Mattern, C., Häcker, R., Tomaz, C., Huston, J., & Schwarting, R. (1997). Increased neostriatal dopamine activity after intraperitoneal or intranasal administration of L-DOPA: On the role of benserazide pretreatment. *Synapse* , 27 (4), 294-302.
- Dencker, D., Thomsen, M., Wortwein, G., Weikop, P., Gui, Y., Jeon, J., et al. (2012). Muscarinic acetylcholine receptor subtypes as potential drug targets for the treatment of schizophrenia, drug abuse and Parkinson's disease. *ACS Chemical Neuroscience* , 3 (2), 80-89.
- Desbonnet, L. (2016). Mouse Models of Schizophrenia: Risk Genes. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 23, pp. 267-284). Glasgow, UK: Elsevier.
- Diaconescu, A., Menon, M., Jensen, J., Kapur, S., & McIntosh, A. (2010). Dopamine-induced changes in neural network patterns supporting aversive conditioning. *Brain Research* , 1313, 143-161.
- Ding, Y. (2013). SPM8 fMRI Analyses. Retrieved from <http://windstalker.pbworks.com/w/page/55649100/SPM8%20fMRI%20Analyses>
- Djamshidian, A., O'Sullivan, S., Lawrence, A., Foltynie, T., Aviles-Olmos, I., Magdalinou, N., et al. (2014). Perceptual decision-making in patients with Parkinson's disease. *Journal of Psychopharmacology* , 18 (12), 1149-1154.
- Duncan, G. E., Zorn, S., & Lieberman, J. A. (1999). Mechanisms of typical and atypical antipsychotic drug action in relation to dopamine and NMDA receptor hypofunction hypotheses of schizophrenia. *Molecular psychiatry* , 4 (5), 418-428.
- Eriksen, B., & Eriksen, C. (1974). Effects of noise letters upon the identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics* , 16 (1), 143-149.

- Falkenstein, M., Willemsen, R., Hohnsbein, J., & Hielscher, H. (2006). Effects of stimulus-response compatibility in Parkinson's disease: a psychophysiological analysis. *Journal of Neural Transmission* , 113 (10), 1449-1462.
- Fassbender, C., Scangos, K., Lesh, T., & Carter, C. (2014). RT distributional analysis of cognitive-control-related brain activity in first-episode schizophrenia. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience* , 14 (1), 175-188.
- Fera, F., Nicoletti, G., Cerasa, A., Romeo, N., Gallo, O., Gioia, M., et al. (2007). Dopaminergic modulation of cognitive interference after pharmacological washout in Parkinson's disease. *Brain research bulletin* , 74 (1-3), 75-83.
- Fish, S., Toumaian, M., Pappa, E., Davies, T. J., Tanti, R., Saville, C. W., et al. (2018). Modelling reaction time distribution of fast decision tasks in schizophrenia: state versus trait effects. *Psychiatry Research* , 269, 212-220.
- Freedman, R. (2003). Schizophrenia. *The New England Journal of Medicine* .
- Gerlach, J. (2002). Improving outcome in schizophrenia: the potential importance of EPS and neuroleptic dysphoria. *Ann Clin Psychiatry* , 14, 47-57.
- Gläscher, J., Hampton, A. N., & O'Doherty, J. P. (2009). Determining a role for ventromedial prefrontal cortex in encoding action-based value signals during reward-related decision making. *Cerebral cortex* , 19 (2), 483-495.
- Glover, G. (2011). Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurgery Clinics* , 22 (2), 133-139.
- Goetz, C., Poewe, W., Rascol, O., & Sampaio, C. (2005). Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001 to 2004. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* , 20 (5), 523-539.
- Goldman-Rakic, P. S., Castner, S. A., Svensson, T. H., Siever, L. J., & Williams, G. V. (2004). Targeting the dopamine D 1 receptor in schizophrenia: insights for cognitive dysfunction. *Psychopharmacology* , 174 (1), 3-16.
- Gooding, D., Braun, J., & Studer, J. (2006). Attentional network task performance in patients with schizophrenia-spectrum disorders: evidence of a specific deficit. *Schizophrenia Research* , 88 (1), 169-178.
- Grover, S., Sahoo, S., & Goyal, M. (2017). Schizophrenia with Comorbid Idiopathic Parkinson's Disease: A Difficult Clinical Management Scenario. *Indian Journal of Psychological Medicine* , 39 (6), 823-827.
- Gwilliams, L. (2013). *Neural Correlates of Nouns and Verbs: fMRI Study Design*. Retrieved from <http://www.slideshare.net/LauraGwilliams/neural-correlates-of-nounsand-verbs-fmri-study-design>.
- Heathcote, A., Popiel, S., & Mewhort, D. (1991). Analysis of response time distributions: an example using the Stroop task. *Psychological bulletin* , 109 (2), p. 340.

- Heathcote, A., Suraev, A., Curley, S., Gong, Q., Love, J., & Michie, P. T. (2015). Decision processes and the slowing of simple choices in schizophrenia. *Journal of abnormal psychology*, *124* (4), 961.
- Hohle, R. (1965). Inferred components of reaction times as functions of foreperiod duration. *Journal of experimental psychology*, *69* (4), 382.
- Howes, O., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III—the final common pathway. *Schizophrenia bulletin*, *35* (3), 549-562.
- Howes, O., Montgomery, A., Asselin, M., Murray, R., Valli, I., Tabraham, P., et al. (2009). Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *66* (1), 13-20.
- Jacobs, D. M., Marder, K., Cote, L. J., Sano, M., Stern, Y., & Mayeux, R. (1995). Neuropsychological characteristics of preclinical dementia in Parkinson's disease. *Neurology*, *45* (9), 1691-1696.
- Jankovic, J., & Stacy, M. (2007). Medical management of levodopa-associated motor complications in patients with Parkinson's disease. *CNS drugs*, *21* (8), 677-692.
- Jellinger, K. (1999). Post mortem studies in Parkinson's disease—is it possible to detect brain areas for specific symptoms? In *Diagnosis and Treatment of Parkinson's Disease* (pp. 1-29). Vienna: State of the Art. Springer.
- Jenner, P., & Olanow, C. W. (1998). Understanding cell death in Parkinson's disease. *Annals of neurology*, *44* (S1), S72-S84.
- Johnson, K. A., Kelly, S. P., Bellgrove, M. A., Barry, E., Cox, M., Gill, M., et al. (2007). Response variability in attention deficit hyperactivity disorder: evidence for neuropsychological heterogeneity. *Neuropsychologia*, *45* (4), 630-638.
- Jones, S., Hemsley, D., & Gray, J. (1991). Contextual effects on choice reaction time and accuracy in acute and chronic schizophrenics. Impairment in selective attention or in the influence of prior learning? *The British Journal of Psychiatry*, *159*, 415-421.
- Kaiser, S., Roth, A., Rentrop, M., Friederich, H. C., Bender, S., & Weisbrod, M. (2008). Intra-individual reaction time variability in schizophrenia, depression and borderline personality disorder. *Brain and cognition*, *66* (1), 73-82.
- Karantinos, T., Tsoukas, E., Mantas, A., Kattoulas, E., Stefanis, N., Evdokimidis, I., et al. (2014). Increased intra-subject reaction time variability in the volitional control of movement in schizophrenia. *Psychiatry research*, *215* (1), 26-32.
- Kegeles, L., Abi-Dargham, A., Frankle, W., Gil, R., Cooper, T., Slifstein, M., et al. (2010). Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, *67* (3), 231-239.
- Keri, S., & Janka, J. (2004). Critical evaluation of cognitive dysfunctions as endophenotypes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*, *110*, 83-91.
- Kieffaber, P. D., Kappenman, E. S., Bodkins, M., Shekhar, A., O'Donnell, B. F., & Hetrick, W. P. (2006). Switch and maintenance of task set in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *84* (2), 345-358.

- Kjær, S., Damholdt, M., & Callesen, M. (2018). A systematic review of decision-making impairments in Parkinson's Disease: Dopaminergic medication and methodological variability. *Basal Ganglia* , 14, 31-40.
- Klein, C., Wendling, K., Huettner, P., Ruder, H., & Peper, M. (2006). Intra-subject variability in attention-deficit hyperactivity disorder. *Biological psychiatry* , 60 (10), 1088-1097.
- Klockars, A., & Sax, G. (1986). *Multiple Comparisons*. Newbury Park: CA: Sage.
- Kuntsi, J., & Klein, C. (2011). Intraindividual variability in ADHD and its implications for research of causal links. in: Behavioral neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and its treatment. *Springer* , 67-91.
- Lacouture, Y., & Cousineau, D. (2008). How to use MATLAB to fit the ex-Gaussian and other probability functions to a distribution of response times. *Tutorials in quantitative methods for psychology* , 4 (1), 35-45.
- Laviolette, S. (2007). Dopamine modulation of emotional processing in cortical and subcortical neural circuits: evidence for a final common pathway in schizophrenia? *Schizophrenia bulletin* , 33 (4), 971-981.
- Lee, S., Wild, K., Hollnagel, C., & Grafman, J. (1999). Selective visual attention in patients with frontal lobe lesions or Parkinson's disease. *Neuropsychologia* , 37 (5), 595-604.
- Lesh, T. A., Westphal, A. J., Niendam, T. A., Yoon, J. H., Minzenberg, M. J., Ragland, J. D., et al. (2013). Proactive and reactive cognitive control and dorsolateral prefrontal cortex dysfunction in first episode schizophrenia. *NeuroImage: Clinical* , 2, 590-599.
- Lesser, R. P., Fahn, S., Snider, S. R., Cote, L. J., Isgreen, W. P., & Barrett, R. E. (1979). Analysis of the clinical problems in parkinsonism and the complications of long-term levodopa therapy. *Neurology* , 29 (9 Part 1), 1253-1253.
- Levy, G., Jacobs, D. M., Tang, M. X., Côté, L. J., Louis, E. D., Alfaró, B., et al. (2002). Memory and executive function impairment predict dementia in Parkinson's disease. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society* , 17 (6), 1221-1226.
- Lewis, S., Cools, R., Robbins, T., Dove, A., Barker, R., & Owen, A. (2003). Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* , 41, 645-654.
- Lieberman, J. A., Saltz, B. L., Johns, C. A., Pollack, S., Borenstein, M., & Kane, J. (1991). The effects of clozapine on tardive dyskinesia. *The British Journal of Psychiatry* , 158 (4), 503-510.
- Lindquist, M., Loh, J., Atlas, L., & Wager, T. (2009). Modeling the hemodynamic response function in fMRI: efficiency, bias and mis-modeling. *Neuroimage* , 45 (1), S187-S198.
- Luce, R. (1986). *Response times: Their role in inferring elementary mental organization* (Vol. 8). Oxford University Press on Demand.
- Luo, S., & Huang, E. (2016). Dopaminergic neurons and brain reward pathways: from neurogenesis to circuit assembly. *The American journal of pathology* , 186 (3), 478-488.

- Mahieux, F., Fénelon, G., Flahault, A., Manificier, M. J., Michelet, D., & Boller, F. (1998). Neuropsychological prediction of dementia in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *64* (2), 178-183.
- Massano, J., & Bhatia, K. (2012). Clinical approach to Parkinson's disease: features, diagnosis, and principles of management. *Cold Spring Harb Perspect Med*, *2*, 1-15.
- Matzke, D., & Wagenmakers, E. J. (2009). Psychological interpretation of the ex-Gaussian and shifted Wald parameters: A diffusion model analysis. *Psychonomic bulletin & review*, *16* (5), 798-817.
- McGuffin, P., Farmer, A., & Harvey, I. (1991). A polydiagnostic application of operational criteria in studies of psychotic illness: development and reliability of the OPCRIT system. *Archives of general psychiatry*, *48* (8), 764-770.
- Meltzer, H. (2004). What's atypical about atypical antipsychotic drugs? *Curr Opin Pharmacol*, *4*, 53-57.
- Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., & Glahn, D. C. (2009). Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, *66* (8), 811-822.
- Miyasaki, J., Martin, W., Suchowersky, O., Weiner, W., & Lang, A. (2002). Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *58*, 11-7.
- Moghaddam, B., & Javitt, D. (2012). From Revolution to Evolution: The Glutamate Hypothesis of Schizophrenia and its Implication for Treatment. *Neuropsychopharmacology*, *37*, 4-15.
- Moore, R. Y., & Bloom, F. E. (1979). Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annual review of neuroscience*, *2* (1), 113-168.
- Nuechterlein, K. (1977). Reaction time and attention in schizophrenia: A critical evaluation of the data and theories. *Schizophrenia Bulletin*, *3* (3), 373.
- Obeso, I., Wilkinson, L., & Jahanshahi, M. (2011). Levodopa medication does not influence motor inhibition or conflict resolution in a conditional stop-signal task in Parkinson's disease. *Experimental brain research*, *213* (4), 435.
- Obeso, J., Rodríguez-Oroz, M., Benitez-Temino, B., Blesa, F., Guridi, J., Marin, C., et al. (2008). Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *23 Suppl 3* (S3), S548-559.
- Owen, A. M. (2004). Cognitive dysfunction in Parkinson's disease: the role of frontostriatal circuitry. *The Neuroscientist*, *10* (6), 525-537.
- Patel, T., & Chang, F. (2014). Parkinson's disease guidelines for pharmacists. *Canadian Pharmacists Journal/Revue des Pharmaciens du Canada*, *147* (3), 161-170.
- Pfeiffer, C., & Wagner, M. L. (1994). Clozapine therapy for Parkinson's disease and other movement disorders. *American Journal of Health-System Pharmacy*, *51* (24), 3047-3053.

- Pläschke, R., Cieslik, E., Müller, V., Hoffstaedter, F., Plachti, A., Varikuti, D., et al. (2017). On the integrity of functional brain networks in schizophrenia, Parkinson's disease, and advanced age: Evidence from connectivity-based single-subject classification. *Human Brain Mapping*, *38* (12), 5845-5858.
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., et al. (2017). Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*, *3* (1), 1-21.
- Praamstra, P., Plat, E., Meyer, A., & Horstink, M. (1999). Motor cortex activation in Parkinson's disease: Dissociation of electrocortical and peripheral measures of response generation. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*, *14* (5), 790-799.
- Praamstra, P., Stegeman, D., Cools, A., & Horstink, M. (1998). Reliance on external cues for movement initiation in Parkinson's disease. Evidence from movement-related potentials. *Brain: a journal of neurology*, *121* (1), 167-177.
- Pullman, S., Watts, R., Juncos, J., Chase, T., & Sanes, J. (1988). Dopaminergic effects on simple and choice reaction time performance in Parkinson's disease. *Neurology*, *38* (2), 249-249.
- Rafal, R., Walker, J., Posner, M., & Friendrich, F. (1984). Cognition and the basal ganglia: separating mental and motor components of performance in Parkinson's disease. *Brain*, *107* (4), 1083-1094.
- Rao, S., Hofmann, L., & Shakil, A. (2006). Parkinson's disease: diagnosis and treatment. *American family physician*, *74* (12), 2046-2054.
- Ratcliff, R., & Murdock, B. (1976). Retrieval processes in recognition memory. *Psychological review*, *83* (3), 190.
- Reichenberg, A. (2010). The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience*, *12* (3), 383.
- Rentrop, M., Rodewald, K., Roth, A., Simon, J., Walther, S., Fiedler, P., et al. (2010). Intra-individual variability in high-functioning patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, *178* (1), 27-32.
- Rinne, J. O., Myllykyla, T., & Lo, P. (1991). A postmortem study of brain nicotinic receptors in Parkinson's and Alzheimer's disease. *Brain research*, *547* (1), 155-158.
- Rizek, P., Kumar, N., & Jog, M. (2016). An update on the diagnosis and treatment of Parkinson disease. *Cmaj*, *188* (16), 1157-1165.
- Rund, B. R. (1988). Cognitive disturbances in schizophrenics: what are they, and what is their origin? *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *77* (2), 113-123.
- Rypma, B., Berger, J. S., Prabhakaran, V., Bly, B. M., Kimberg, D. Y., Biswal, B. B., et al. (2006). Neural correlates of cognitive efficiency. *Neuroimage*, *33* (3), 969-979.
- Saville, C., Dean, R., Daley, D., Intriligator, J., Boehm, S., Feige, B., et al. (2011). Electrocortical correlates of intra-subject variability in reaction times: average and single-trial analyses. *Biological psychology*, *87* (1), 74-83.
- Schall, J. D. (2001). Neural basis of deciding, choosing and acting. *Nature Reviews Neuroscience*, *2* (1), 33-42.

- Schwartz, F., Carr, A. C., Munich, R. L., Glauher, S., Lesser, B., & Murray, J. (1989). Reaction time impairment in schizophrenia and affective illness: the role of attention. *Biological Psychiatry*, *25* (5), 540-548.
- Seeman, P. (2002). Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, *47* (1), 27-38.
- Seeman, P., & Niznik, H. B. (1990). Dopamine receptors and transporters in Parkinson's disease and schizophrenia. *The FASEB Journal*, *4*, 2737- 2744.
- Shakow, D. (1962). Segmental set: A theory of the formal psychological deficit in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *6* (1), 1-17.
- Smyrnis, N., Karantinos, T., Malogiannis, I., Theleritis, C., Mantas, A., Stefanis, N., et al. (2009). Larger variability of saccadic reaction times in schizophrenia patients. *Psychiatry research*, *168* (2), 129-136.
- Stahl, S. (2018). Beyond the dopamine hypothesis of schizophrenia to three neural networks of psychosis: dopamine, serotonin, and glutamate. *CNS spectrums*, *23* (1), 1-6.
- Stuss, D. T., Murphy, K. J., Binns, M. A., & Alexander, M. P. (2003). Staying on the job: the frontal lobes control individual performance variability. *Brain*, *126* (11), 2363-2380.
- Tamm, L., Narad, M. E., Antonini, T. N., O'Brien, K. M., Hawk, L. W., & Epstein, J. N. (2012). Reaction time variability in ADHD: a review. *Neurotherapeutics*, *9* (3), 500-508.
- Tamminga, C., & Lathi, A. (1996). The new generation of antipsychotic drugs. *Int Clin Psychopharmacol*, *11* (suppl 2), 73-76.
- Tanji, J., Taniguchi, K. O., & Saga, T. O. (1980). Supplementary motor area: neuronal response to motor instructions. *J Neurophysiol*, *43*.
- 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.
- Van den Bosch, R. J., Rombouts, R. P., & Van Asma, M. J. (1996). What determines continuous performance task performance? *Schizophrenia Bulletin*, *22* (4), 643.
- Vinogradov, S., Poole, J. H., Willis-Shore, J., Ober, B. A., & Shenaut, G. K. (1998). Slower and more variable reaction times in schizophrenia: what do they signify? *Schizophrenia Research*, *32* (3), 183-190.
- Voegler, R., Becker, M. P., Nitsch, A., Miltner, W. H., & Straube, T. (2016). Aberrant network connectivity during error processing in patients with schizophrenia. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*, *41* (2), E3.
- Wang. (2008). Decision making in recurrent neuronal circuits. *Neuron*, *60* (2), 215-234.
- Wang, K., Fan, J., Dong, Y., Wang, C. Q., Lee, T. M., & Posner, M. I. (2005). Selective impairment of attentional networks of orienting and executive control in schizophrenia. *Schizophrenia research*, *78* (2), 235-241.

- Weickert, T., Mattay, V., Das, S., Bigelow, L., Apud, J., Egan, M., et al. (2013). Dopaminergic therapy removal differentially effects learning in schizophrenia and Parkinson's disease. *Schizophrenia Research* , 149 (1-3), 162-166.
- Winograd-Gurvich, C., Fitzgerald, P., Georgiou-Karistianis, N., Bradshaw, J., & White, O. (2006). Negative symptoms: A review of schizophrenia, melancholic depression and Parkinson's disease. *Brain research bulletin* , 70 (4-6), 312-321.
- Winterer, G., & Weinberger, D. (2004). Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends in Neurosciences* , 27 (10), 1-8.
- Woodward, N. D., Duffy-Alberto, B., & Karbasforoushan, H. (2013). Prefrontal cortex activity during response selection predicts processing speed impairment in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* , 19 (7), 782.
- Wylie, S., van den Wildenberg, W., Ridderinkhof, K., Bashore, T., Powell, V., Manning, C., et al. (2009). The effect of Parkinson's disease on interference control during action selection. *Neuropsychologia* , 47 (1), 145-157.
- Yarkoni, T., Barch, D. M., Gray, J. R., Conturo, T. E., & Braver, T. S. (2009). BOLD correlates of trial-by-trial reaction time variability in gray and white matter: a multi-study fMRI analysis. *PLoS One* , 4 (1), e4257.
- Yoon, J. H., Minzenberg, M. J., Ursu, S., Walters, R., Wendelken, C., Ragland, J. D., et al. (2008). Association of dorsolateral prefrontal cortex dysfunction with disrupted coordinated brain activity in schizophrenia: relationship with impaired cognition, behavioral disorganization, and global function. *American Journal of Psychiatry* , 165 (8), 1006-1014.
- Zgaljardic, D. J., Borod, J. C., Foldi, N. S., & Mattis, P. (2003). A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cognitive and behavioral neurology* , 16 (4), 193-210.
- Zhu, D., Zacks, R., & Slade, J. (2010). Brain activation during interference resolution in young and older adults: an fMRI study. *Neuroimage* , 50 (2), 810-817.
- Περσίδης, Δ. (1997). *Εφαρμοσμένη Στατιστική στην Τεχνολογία Τροφίμων*. Θεσσαλονίκη: Εκδοτική ΟΜΗΡΟΣ.