



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ και

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ Π.Γ.Ν.ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

«Σπινθηρογράφημα αιμάτωσης εγκεφάλου (SPECT) σε ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο κατά την έναρξη της αντιψυχωτικής θεραπείας και ένα χρόνο μετά και σύγκριση των ευρημάτων».

Γεώργιος Δ. Γεωργίου

Ψυχίατρος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Ιωάννινα, 2025



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ
ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ και

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΥΡΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ Π.Γ.Ν.ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

«Σπινθηρογράφημα αιμάτωσης εγκεφάλου (SPECT) σε ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο κατά την έναρξη της αντιψυχωτικής θεραπείας και ένα χρόνο μετά και σύγκριση των ευρημάτων».

Γεώργιος Δ. Γεωργίου
Ψυχίατρος

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
Ιωάννινα, 2025

«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».

Ημερομηνία αίτησης του κ. Γεωργίου Γεώργιου: 27-09-2018

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: Γ.Σ. αριθμ. 876α/18-12-2018

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Πετρίκης Πέτρος, Επίκουρος Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη:

Υφαντής Θωμάς, Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Σιόκα Χρύσα, Επίκουρη Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 26-02-2019

«Σπινθηρογράφημα αιμάτωσης εγκεφάλου (SPECT) σε ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο κατά την έναρξη της αντιψυχωτικής θεραπείας και ένα χρόνο μετά και σύγκριση των ευρημάτων»

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 1133α/28-01-2025

1. Πετρίκης Πέτρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
2. Υφαντής Θωμάς, Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
3. Σιόκα Χρύσα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
4. Σκαπινάκης Πέτρος, Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
5. Αρετούλη Ελένη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αναπτυξιακής Νευροψυχολογίας του Τμήματος Ψυχολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
6. Μαντάς Χρήστος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
7. Κώσης Κωνσταντίνος, Επίκουρος Καθηγητής Παιδοψυχιατρικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 12-02-2025

Ιωάννινα 12-05-2025

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Σπυρίδων Κονιτσιώτης

Καθηγητής Νευρολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

Αικατερίνη Λαγού

Sapere aude (Να τολμάς να γνωρίζεις)

Οράτιος

*Στο Δάσκαλο και μέντορά μου, Πέτρο Πετρίκη,
στους γονείς μου, στη Σοφία μου,
με ευγνωμοσύνη.*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Τα πρώτα απεικονιστικά ευρήματα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια χρονολογούνται από μακρού. Ήδη, με τη χρήση αξονικής τομογραφίας εγκεφάλου (CT) στα τέλη της δεκαετίας του 1970 προέκυψε το σημαντικό εύρημα της διεύρυνσης των πλαγίων κοιλιών του εγκεφάλου σε χρόνιους ασθενείς, εύρημα που επιβεβαιώθηκε και σε ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου (ΠΨΕ) σε κατοπινές μελέτες. Εύρημα που είχαν υπαινιχθεί και έρευνες με χρήση πνευμοεγκεφαλογραφίας από τα χρόνια του μεσοπολέμου. Επιπλέον, διαπιστώθηκε μείωση του όγκου μετωπιαία και κροταφικά, πρωτίστως με τη χρήση μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου (MRI), η οποία προοδευτικά επιδεινώνεται στην πορεία της νόσου σε συνάρτηση με τη διάρκεια των υποτροπών και τις υψηλές δόσεις των χορηγούμενων αντιψυχωτικών φαρμάκων. Η συσχέτιση αυτή υπαινίσσεται ότι μια υποομάδα των ασθενών με σχιζοφρένεια έχει, εξ αρχής, χειρότερη πρόγνωση, εξού και απαιτούνται κατά τις υποτροπές τους μεγαλύτερης διάρκειας νοσηλείες και υψηλότερες δόσεις αντιψυχωτικών φαρμάκων για την επίτευξη ύφεσης των συμπτωμάτων τους.

Η νευροαναπτυξιακή υπόθεση της σχιζοφρένειας θεωρεί ότι υπάρχει παθολογική μετανάστευση νευρώνων και συναπτικών δικτύων κατά τη διαμόρφωση του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, με απόπτωση νευρώνων, το γνωστό pruning. Αυτή διατυπώθηκε, επίσης, στις αρχές της δεκαετίας του 1980 από τον Feinberg και φαίνεται να είναι συμβατή με τα ευρήματα της στατικής απεικόνισης, υπό την αίρεση ότι πρόκειται για εξελισσόμενη στο χρόνο νευροαναπτυξιακή διαταραχή και όχι εγκατεστημένη άπαξ.

Εδώ, έχει ίσως θέση η ψυχοανοσολογία, μια που η υπόθεση της παθολογικής ενεργοποίησης νευρογλοιακών κυττάρων λόγω υποκλινικής φλεγμονής, που επέρχεται κατά την έναρξη της νόσου και κατά τις υποτροπές, μπορεί να εξηγήσει την εξελισσόμενη απώλεια νευρώνων και την επιδείνωση των απεικονιστικών ευρημάτων, υπόθεση συμβατή άλλωστε και με αυτήν που διατύπωσε ο Wyatt το 1991 σύμφωνα με την οποία η ενεργός ψύχωση μπορεί να είναι νευροτοξική.

Η λειτουργική απεικόνιση με τη χρήση σπινθηρογραφήματος εγκεφάλου (SPECT) εκκινεί το 1974 με την πρωτοποριακή έρευνα των Ingvar και Franzen σε μικρή ομάδα ασθενών, όταν και χρησιμοποιείται για πρώτη φορά ο όρος hypofrontal που έμελλε να γράψει μια μακρά ιστορία στη διαδρομή των χρόνων που ακολούθησαν.

Διαταραγμένη αιμάτωση έχει βρεθεί σε μελέτες ασθενών με σχιζοφρένεια, κυρίως χρονίων ασθενών υπό φαρμακευτική αγωγή, με τα ευρήματα να αντιφάσκουν ως προς την κατεύθυνση της περιοχικής αιματικής ροής (rCBF), αυξημένη ή ελαττωμένη, και ως προς τις εγκεφαλικές δομές που θίγονται. Τα κύρια ερωτήματα αφορούν το εάν η υποαιμάτωση είναι εξελισσόμενη στην πορεία της νόσου, εάν εκκινεί από το μετωπιαίο λοβό κι επεκτείνεται προς τις οπίσθιες κροταφοβρεγματικές περιοχές ή αντιστρόφως, καθώς και το εάν η αντιψυχωτική αγωγή ασκεί νευροπροστατευτική δράση ή την επιδεινώνει. Ενδιαφέρον έχει και το ερώτημα, εάν προηγείται η υποαιμάτωση των δομικών αλλοιώσεων ή όχι, με την πλευρά των πυρηνικών ιατρών να απαντά καταφατικά. Αξίζει να σημειωθεί ότι η Nancy Andreasen, γνωστή μεταξύ άλλων και για τις πολύ σημαντικές απεικονιστικές μελέτες της σε ασθενείς με σχιζοφρένεια αλλά και με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, θεωρεί τη μειωμένη αιματική ροή ως πρωταρχικό γνώρισμα της σχιζοφρένειας.

Τα γνωστικά συμπτώματα των ασθενών με σχιζοφρένεια που αδρά εκτιμώνται κλινικά, αλλά αξιολογούνται ευκρινέστερα με ειδικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, διαταραχές στην ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας, στη λήψη αποφάσεων, στην αναστολή της αυθόρμητης απάντησης, στην ευελιξία κατά την εναλλαγή στόχων, στη λεκτική ροή, διαταραχές που δυσχεραίνουν την καθημερινή ζωή των ασθενών μειώνοντας τη λειτουργικότητα και τις κοινωνικές τους συναναστροφές. Η νευροψυχολογική αξιολόγηση ασθενών με σχιζοφρένεια έχει, επίσης, μακρά πορεία, με τις περισσότερες μελέτες να αφορούν σε χρόνιους ασθενείς και πολύ λιγότερες σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου. Το πότε εγκαθίστανται τα νευροψυχολογικά ελλείμματα και πότε και εάν εξελίσσονται στην πορεία της νόσου παραμένει αντικείμενο διχογνωμίας μεταξύ των ερευνητών. Κάποιοι υποστηρίζουν ότι εμφανίζονται κατά τα πρώιμα στάδια της νόσου και παραμένουν σταθερά κατά την πρώτη τουλάχιστον πενταετία, με συνέπεια να τα εντάσσουν στα πυρηνικά, σταθερά συμπτώματα της νόσου. Μεγαλύτερες σε διάρκεια μελέτες ανευρίσκουν έναρξη των γνωστικών ελλειμμάτων πολλά χρόνια, έως και δεκαετία, πριν την εμφάνιση της νόσου κι επιδείνωσή τους είκοσι και πλέον έτη μετά. Ενδιαφέρον, επίσης, έχουν πιθανές συσχετίσεις μεταξύ λοβών και περιοχών κατά Brodmann που εμφανίζουν υποαιμάτωση και των επιδόσεων σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες που εστιάζουν στις αντίστοιχες περιοχές.

Σε αυτά τα ερωτήματα θα προσπαθήσει η παρούσα μελέτη να δώσει κάποιες απαντήσεις.

Πριν κλείσω το εισαγωγικό σημείωμα, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στην Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Νευροψυχολογίας, κυρία Ελένη Αρετούλη, για τη σημαντική συμβολή της στην επιλογή των νευροψυχολογικών δοκιμασιών που χορηγήθηκαν και στην αξιολόγησή τους. Στην κυρία Ελένη Δούλη, μεταπτυχιακή Νευροψυχολόγο, για τη συμβολή της στη στατιστική ανάλυση των ευρημάτων της μελέτης. Στην κυρία Χρύσα Σιόκα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής και Διευθύντρια του Εργαστηρίου, για την καθοριστική συμμετοχή της ίδιας και του προσωπικού του Εργαστηρίου στην εκπόνηση των σπινθηρογραφημάτων και την ανάλυση των ευρημάτων. Στον Καθηγητή Ψυχιατρικής Θωμά Υφαντή, μέλος της Τριμελούς Επιτροπής για τη συγκατάθεσή του και την ευόδωση της όλης προσπάθειας. Ευχαριστίες, επίσης, στην κλινική ψυχολόγο Τζουμάκα Χαρίκλεια, για τη συμβολή της στη μετάφραση αποσπασμάτων από το βιβλίο της Michele Gennart από τα γαλλικά. Τέλος, στον Αναπληρωτή Καθηγητή Πέτρο Πετρίκη που υπήρξε δάσκαλός μου από την αρχή της ειδικότητας, μου εμπιστεύθηκε το θέμα της παρούσας μελέτης και στάθηκε αρωγός στα χρόνια της εκπόνησής της με τη γνώση, την εμπειρία και τη φιλική του διάθεση.

Τελικά και κυρίως, ευχαριστώ τους ασθενείς που συγκατατέθηκαν να υποβληθούν στη χρονοβόρο διαδικασία του σπινθηρογραφήματος εγκεφάλου και των νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Χωρίς αυτούς, αυτονόητα, δε θα μπορούσε να υπάρξει η, ανά χείρας, μελέτη.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΡΧΟΜΕΝΗΣ ΨΥΧΩΣΗΣ

1.1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΑ	7
1.1.2. ΠΡΟΔΡΟΜΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ – TREMA.....	8
1.1.3. Η ΦΑΣΗ ΤΗΣ ΑΠΟΦΑΝΕΙΑΣ.....	12
1.1.4. Η ΑΠΟΦΑΝΕΙΑ ΤΟΥ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ ΧΩΡΟΥ.....	13
1.1.5. ΤΟ ΒΙΩΜΑ ΤΗΣ ΠΑΝΤΟΔΥΝΑΜΙΑΣ	14
1.1.6. Η ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ	14
1.1.7. Η ΑΠΟΦΑΝΕΙΑ ΤΟΥ ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΥ ΧΩΡΟΥ.....	16
1.1.8. ΟΙ ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΨΕΥΔΑΙΣΘΗΣΕΙΣ	18
1.1.9. Η ΑΠΟΚΑΛΥΨΗ	18
1.1.10. Η ΣΤΑΘΕΡΟΠΟΙΗΣΗ	19
1.1.11. Η ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗ ΦΑΣΗ	20

1.2. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ (ΠΨΕ / FER)

1.2.1. ΥΠΟΘΕΣΗ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ.....	23
1.2.2. ΔΟΜΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ, ΜΟΡΦΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΙΠΕΣ ΥΠΟΘΕΣΕΙΣ	24
1.2.3. HYPOFRONTALITY ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ	27
1.2.4. ΝΕΥΡΟΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ ΚΑΙ DTI	29
1.2.5. ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ...	31
1.2.6. ΝΕΥΡΟΦΛΕΓΜΟΝΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ	31
1.2.7. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΙ CEREBRAL BLOOD FLOW (CBF)..	33
1.2.8. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΚΑΙ CBF ΣΥΝΔΕΣΙΜΟΤΗΤΑ	36
1.2.9. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ, ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΓΙΑ ΨΥΧΩΣΗ	39
1.2.10. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ.....	42
1.2.11. CBF ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ.....	43
1.2.12. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΖΩΗΣ (QoL) ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ	45

1.3. ΤΟ ΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΟ (ΛΙΜΒΙΚΟ) ΣΥΣΤΗΜΑ.....

1.4. ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

1.4.1. ΔΥΟ ΑΞΟΝΕΣ ΣΤΟ ΠΕΔΙΟ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	50
1.4.2. ΕΙΔΙΚΕΣ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ	51
1.4.3. ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ	54
1.4.4. ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΑ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΑ ΣΤΟ ΦΑΣΜΑ ΤΗΣ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑΣ	55
1.4.5. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ	66
1.4.6. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΔΥΟ ΦΥΛΩΝ	68
1.4.7. STRESS	69
1.4.8. ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΚΑΙ CBF.....	69
1.5. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	72

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΜΕΘΟΔΟΣ	73
2.1. ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ	73
2.2. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΙΣ	75
2.2.1. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ.....	75
2.2.2. ΝΕΥΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΚΤΙΜΗΣΗ.....	75
2.2.3. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΑΤΙΚΗΣ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗΣ ΡΟΗΣ (CBF).....	81
2.2.3.1. ΡΑΔΙΟΦΑΡΜΑΚΑ	81
2.2.3.2. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	82
2.2.3.3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ ΤΩΝ ΛΗΨΕΩΝ SPECT	82
2.3. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ	83
2.4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ	83
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	
3.1. ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ	85
3.2. rCBF SPECT	86
3.3. SPECT ΠΡΟ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ 80 ΑΣΘΕΝΩΝ	88
3.4. SPECT ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	90
3.5. ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	91
3.6. Η ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ CBF ΠΡΙΝ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	92
3.7. Η ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	92

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	
4.1. ΝΕΥΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΠΡΙΝ ΚΑΙ 1 ΕΤΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	93
4.2. rCBF SPECT ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΠΡΙΝ ΚΑΙ 1 ΕΤΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	97
4.3. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ rCBF ΚΑΙ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ	103
4.4. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ	108
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	109
6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ	111
7. SUMMARY	112
8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	114
9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	175

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1. ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΡΧΟΜΕΝΗΣ ΨΥΧΩΣΗΣ

1.1.1. Εισαγωγικά

Ο Klaus Conrad υπήρξε ένας από τους σημαντικότερους ψυχοπαθολόγους του 20ού αιώνα. Γεννήθηκε στο Reichenberg (το Liberec της σημερινής Τσεχίας) το 1905 και σπούδασε ιατρική στη Βιέννη. Μετά τη μετεκπαίδευσή του στο Νοσοκομείο της Salpêtrière στο Παρίσι επιστρέφει το 1933 στη Γερμανία κι εργάζεται στο Γερμανικό Ίδρυμα Ψυχιατρικών Ερευνών στο Μόναχο, όπου ερευνά τα κληρονομικά αίτια της επιληψίας. Το 1948 εκλέγεται στην έδρα Ψυχιατρικής και Νευρολογίας του Πανεπιστημίου Saar και το 1958 αναλαμβάνει τη διεύθυνση της Ψυχιατρικής Κλινικής του Göttingen. Το 1961 εξελέγη Διευθυντής του Ινστιτούτου Max Planck του Μονάχου, αλλά πέθανε πριν προλάβει να αναλάβει καθήκοντα.

Το μείζον έργο του είναι η «Αρχόμενη Σχιζοφρένεια» (Die beginnende Schizophrenie), όπου περιγράφει λεπτομερώς τα στάδια εισόδου των ασθενών στη σχιζοφρένεια. Το βιβλίο αυτό συνέγραψε κατά τα έτη 1941-42, όταν ως διευθυντής ενός στρατιωτικού νοσοκομείου εξέταζε επισταμένα και κατέγραφε λεπτομερώς τα ιστορικά των ασθενών στρατιωτών που δεχόταν η κλινική και στους οποίους ετίθετο η διάγνωση της αρχόμενης σχιζοφρένειας. Η μονογραφία του Conrad εστιάζει σε 107 περιπτώσεις νεαρών, ως επί το πλείστον, στρατιωτών και αναφέρεται διεξοδικά σε μία περίπτωση, αυτήν του στρατιώτη Rainer για την οποία αφιερώνει περί τις 20 σελίδες.

Το έργο δημοσιεύθηκε το 1959, εξαιτίας των ταραγμένων χρόνων του πολέμου αλλά και της μεταπολεμικής Γερμανίας. Όπως σημειώνει ο συγγραφέας στον Πρόλογο της έκδοσης: «Είναι πάντα δύσκολο να γραφτεί ένα βιβλίο στο σωστό χρόνο. Αν γραφτεί πολύ νωρίς δεν καταλαβαίνει κανείς τη σημασία του, αν γραφτεί πολύ αργά, δεν ενδιαφέρει πια κανέναν. Αυτό δεν μπορεί να το γνωρίζει κανείς εκ των προτέρων παρά μόνο εύχεται να έχει επιλέξει την κατάλληλη χρονική στιγμή».

Για πάρα πολλά χρόνια το βιβλίο ήταν εξαντλημένο και μόνο αποσπασματικά ή από φωτοαντίγραφα μπορούσε κανείς να έχει πρόσβαση σε αυτό. Το ενδιαφέρον των ψυχιάτρων αναθερμάνθηκε στις αρχές της δεκαετίας του 2000, όταν και το ενδιαφέρον της παγκόσμιας επιστημονικής κοινότητας στράφηκε στο Πρώτο Ψυχωτικό Επεισόδιο, τη θεραπευτική και ερευνητική του ιδιαιτερότητα. Μια δεύτερη έκδοση το 2002 και οι

επανατυπώσεις που ακολούθησαν το κατέστησαν ευρύτερα γνωστό, δυστυχώς για την ώρα αποκλειστικά στο γερμανόφωνο κοινό.

Ο Klaus Conrad μελετώντας τους τρόπους έναρξης της σχιζοφρένειας θεωρεί ότι οι ομοιότητες που παρουσιάζουν θέτουν εν αμφιβόλω την άποψη του Bleuler περί ομάδας των σχιζοφρενειών, περισσότερων της μιας, συγγενών μεταξύ τους παθήσεων, που λόγω αδυναμίας διαχωρισμού κατατάσσουμε υπό τον όρο σχιζοφρένεια. Αντίθετα, υποστηρίζει τη μειωθητική εντός των επιστημονικών κύκλων τότε αλλά και σήμερα άποψη περί ενιαίας νόσου, όπως προκύπτει από τον κοινό τρόπο έναρξης.

Οι Hambrecht και Häfner σε άρθρο τους το 1993 με τίτλο «Είναι αποδείξιμο εμπειρικά το μοντέλο του Conrad;», θεωρούν ότι ο Conrad «παρέδωσε μία από τις πιο εντυπωσιακές περιγραφές που έχουν ποτέ γραφτεί για την αρχόμενη σχιζοφρένεια» και ο Ploog υποστηρίζει ότι οι απόψεις του Conrad, σχετικά με την ανάπτυξη της ψυχωτικής εμπειρίας, αποτελούν πηγή νέων ιδεών για την έρευνα στον τομέα της ψυχοπαθολογίας.

1.1.2. Πρόδρομη περίοδος - Trema

Το πρώτο στάδιο που περιγράφει ο Conrad αναφέρεται στην πρόδρομη περίοδο, πριν την εμφάνιση του παραληρήματος και το ονομάζει «Trema», όρος που περιγράφει το τρακ των ηθοποιών λίγο πριν ανέβουν στη σκηνή. Με τη διαφορά ότι στην περίπτωση των ασθενών δεν υπάρχει κάποιο όριο που να τερματίσει το Trema. Περιλαμβάνει πέντε επιμέρους φάσεις που ο συγγραφέας ονομάζει: 1) Πράξεις χωρίς νόημα, 2) Αρχική κατάθλιψη, 3) Στιγμές αντίδρασης, 4) Καχυποψία, 5) Παραληρητική ατμόσφαιρα.

Οι ασθενείς πολλές φορές δεν βρίσκουν τις κατάλληλες λέξεις, για να περιγράψουν το βίωμά τους κατά την περίοδο αυτή. Κάποιοι μιλούν για ένα βάρος ή μια απροσδιόριστη ένταση, ανησυχία ή φόβο, άλλοι σαν ευχάριστη προσμονή. Άλλοι αισθάνονται άβουλοι, χωρίς ελπίδα και τίθεται θέμα διαφορικής διάγνωσης από κατάθλιψη με μελαγχολικά χαρακτηριστικά. Κάποιοι αισθάνονται ότι περιβάλλονται από έναν εχθρικό Κόσμο και είναι καχύποπτοι. Πάντα στη φάση αυτή, που δεν αναγνωρίζεται συχνά ως νοσηρή, εμφανίζεται απώλεια της ελευθερίας. Ο ασθενής αισθάνεται ότι δεν μπορεί να κινηθεί ελεύθερα, περιστοιχίζεται από εμπόδια, αδυνατεί να επικοινωνήσει με τους γύρω του, από τους οποίους αρχίζει να τον χωρίζει ένα

μεγάλο χάσμα. Βιώνει μία κατάσταση έκτακτης ανάγκης, γι' αυτό και οι αντιδράσεις του προσιδιάζουν περισσότερο σε μια τέτοια κατάσταση, μια κατάσταση που αποκλείει το τυχαίο και την ουδετερότητα γιατί καθετί δευτερεύον, που βρίσκεται στο φόντο της αντίληψης και στην περιφέρεια της προσοχής, αποκτά την ίδια σημασία με ό,τι βρίσκεται στο επίκεντρο της προσοχής και παίρνει απειλητικό χαρακτήρα.

Στη φάση της καχυποψίας δεν έχει σημασία τι λένε ή τι κάνουν οι γύρω μας, αλλά τι δεν λένε και τι κάνουν κρυφά, πίσω από την πλάτη μας, τι σχεδιάζουν να κάνουν, τι λένε μεταξύ τους όταν δεν είμαστε παρόντες.

Η παραληρητική ατμόσφαιρα (Wahnstimmung): «Κάτι συμβαίνει γύρω μου» (Etwas liegt in der Luft, {sic}): η φράση αυτή και άλλες παρόμοιες χαρακτηρίζουν τη φάση της εισόδου στην ψύχωση. «Κάτι συμβαίνει αλλά δεν ξέρω τι, πείτε μου τι συμβαίνει». Φανταστείτε, λέει ο Conrad, την περίπτωση που ένας στενός συγγενής κάποιου πέθαινε αιφνίδια. Φίλοι και συγγενείς έχουν μαζευτεί, κανείς δεν τολμά να του ανακοινώσει την τραγική απώλεια, αλλά εκείνος υποψιάζεται ότι κάτι ιδιαίτερα άσχημο έχει συμβεί. Όχι από κάποια συγκεκριμένη φράση ή χειρονομία, αλλά από ένα σύνολο αντιδράσεων «αυτών που ξέρουν». Πρόκειται για ένα σύνολο ασημαντών χαρακτηριστικών στο περιβάλλον, η φυσιογνωμία της κατάστασης, που προσλαμβάνει έναν παράξενο χαρακτήρα. Όλοι ξέρουν κάτι, τον ίδιο όμως τον αφήνουν στην άγνοια. Επειδή, όμως, στην περίπτωση των ασθενών δεν υπάρχει κάποιο τέτοιο συμβάν που δεν τους ανακοινώνουν, πρόκειται για μια δομική μεταβολή του βιώματος που θέτει υπό ερώτηση, υπό αμφισβήτηση την ίδια την ύπαρξή του.

Ο Χ είχε ένα συνεχές άγχος για το οποίο δεν έβρισκε καμία εξήγηση. Για να το μειώσει, κατανάλωνε πολύ κρασί που στη Γαλλία ήταν φθηνό. Αυτό δε βοήθησε σε τίποτε, απεναντίας τώρα ένιωθε σωματικά χειρότερα. Ένιωθε σαν να επέκειτο κάτι κακό εναντίον του. «Δεν είμαι σίγουρος και οι συστρατιώτες μου με έχουν τρελάνει, δεν ξέρω τί σημαίνουν όλα αυτά... Ίσως, τίποτε απολύτως... Φυσικά υπάρχει κάτι εναντίον μου, αλλά κανείς δε μου το λέει».

Η αύξηση της έντασης δε συνδέεται με μια συγκεκριμένη κατάσταση. Σε αντίθεση με τον ηθοποιό που αναμένει να βγει στη σκηνή, ο ασθενής δεν καταλαβαίνει τι τον καταπιέζει και του προκαλεί ένταση. Παρ' όλα αυτά, η ένταση μπορεί να βιωθεί σαν έλλειψη βούλησης ή σαν διάχυτο αίσθημα ενοχής ή σαν αόριστη πίεση από το περιβάλλον του. Εκείνο που κυριαρχεί πάντα είναι η έλλειψη σαφούς καθορισμού της

έντασης. Στις λεγόμενες φυσιολογικές καταστάσεις έντασης, το βιούμενο συνδέεται με ένα συγκεκριμένο γεγονός που επίκειται, που όσο κι αν έχει άγνωστη έκβαση, είναι καθορισμένο ως προς το χρόνο και τον τόπο που θα συμβεί. Το τρακ στην περίπτωση της αρχόμενης ψύχωσης είναι απολύτως ακαθόριστο, το άτομο είναι απολύτως αβέβαιο για το τι πρόκειται να συμβεί. Κάποιες φορές η επίλυση της έντασης γίνεται με περάσματα στην πράξη, που ο Conrad ονομάζει: «υπερπήδηση των εμποδίων ή πράξεις χωρίς νόημα».

Η Michele Gennart αναφέρεται σε ένα κλινικό περιστατικό του Conrad, για να εξηγήσει με συγκεκριμένο τρόπο σε τι συνίστανται οι πράξεις αυτές. Ο ασθενής στην ηλικία των 18 είχε την αίσθηση ότι οι γονείς του δεν ήθελαν στην πραγματικότητα να σπουδάσει, για οικονομικούς λόγους. Κάτι τον βάραινε. Οι επιδόσεις του ήταν ικανοποιητικές, μέχρι τότε δεν είχε σκεφτεί κάτι άλλο για το μέλλον του από το να δώσει εξετάσεις για το πανεπιστήμιο. Η πίεση που ένιωθε τον ωθεί να μη δώσει εξετάσεις. Η ξαφνική αυτή απόφασή του, αναφέρουν οι γονείς μετά την έναρξη της ψύχωσης, τους απογοήτευσε. Αντίθετα με όσα είπε ο ασθενής, οι γονείς λαχταρούσαν την εισαγωγή του στο πανεπιστήμιο. Ο Conrad θεώρησε ότι ο ασθενής βρισκόταν τότε υπό κάποιο αίσθημα βάρους που το ονόμασε «κατηγορία των γονιών». Ο ίδιος δεν μπορούσε να δώσει καμιά εξήγηση ως προς το πώς κατάλαβε ότι οι γονείς του ήταν αντίθετοι με τις σπουδές του. Ο ασθενής, μετά την εγκατάλειψη του στόχου των σπουδών, αποφασίζει να εργαστεί. Κι εκεί, όμως, αισθάνεται μια πίεση, σα να περίμενε ο εργοδότης μια ιδιαίτερη απόδοση από αυτόν. Το αίσθημα της πίεσης κορυφώθηκε μετά από ενάμιση χρόνο με την αίσθηση, πλέον, ότι «κάτι παίζεται» γύρω του. Όχι κάτι συγκεκριμένο, δεν είχε ενδείξεις ακόμη, μόνο υποθέσεις μπορούσε να κάνει.

Η δυναμική του Πεδίου στο οποίο κινείται ο ασθενής, κατά τα τελευταία περίπου δύο χρόνια, από μια ήπια αύξηση της έντασης, υπό την έννοια της αίσθησης του βάρους και εμποδίων που τον εξαναγκάζουν σε αλλαγή πορείας, σε επαύξηση της έντασης στο Πεδίο και, τέλος, στο βίωμα ότι «κάτι με περιμένει» (etwas ist in der Luft {sic}). Η αίσθηση ότι «κάτι με περιμένει» αποτελεί περιορισμό του ψυχικού πεδίου. Δεν είναι ελεύθερος όπως πριν, δεν μπορεί να πάρει αποφάσεις ελεύθερα, η πορεία του επικεντρώνεται στο «κάτι με περιμένει». Αυτό το κάτι, μπορεί να είναι κάτι αρνητικό ή θεατρικό, ποτέ όμως ουδέτερο ή ασήμαντο. Αυτό το χρονικό διάστημα, το οποίο αποκαλείται στη νοσογραφία πρόδρομο στάδιο της σχιζοφρένειας, ο Conrad, θέλοντας να δώσει έμφαση στο υποκειμενικό βίωμα του ασθενούς, προτείνει να ονομαστεί

Trema, παίρνοντας μια λέξη από το χώρο του θεάτρου. Έτσι αποκαλούν οι ηθοποιοί την κατάσταση έντασης που βρίσκονται εν αναμονή της εμφάνισής τους στη σκηνή, το γνωστό ως τρακ. Τρακ μπορεί να αισθάνεται και ο μουσικός πριν από μια συναυλία, ο φοιτητής εν όψει εξετάσεων, ο ομιλητής πριν ανέβει στο βήμα. Η γερμανική λέξη Lampenfieber (πυρετός των φώτων) εκφράζει καλύτερα και τις δύο όψεις του Trema, την πυρετώδη αγωνία και την έκθεση στα φώτα, στον κόσμο, κάτι που ισχύει κυριολεκτικά για τους καλλιτέχνες, αλλά μόνο μεταφορικά για τους εξεταζόμενους.

Το Πεδίο περιβάλλεται από εμπόδια που περιορίζουν την ελευθερία κινήσεων. Ο ηθοποιός μπορεί να βρει μια δικαιολογία και να ακυρώσει, έστω την τελευταία στιγμή, την εμφάνισή του. Αυτό θα σήμαινε τη φυγή από το Πεδίο. Αν όμως δεν το κάνει και βιώνει την αναμονή της παράστασης, τότε δεν έχει καμία ελευθερία. Το Πεδίο, λοιπόν, είναι κλειστό και η μόνη έξοδος οδηγεί αναγκαστικά σε ένα σημείο κορύφωσης, το πέρασμα από το οποίο μπορεί να σημαίνει επιτυχία ή αποτυχία, νίκη ή ήττα. Ανεξάρτητα από το αποτέλεσμα, η μείωση της έντασης επέρχεται μόνο μετά το πέρασμα από το σημείο κορύφωσης.

«Τι μπορούμε να πούμε για το πεδίο του βιώματός του; Κατά πρώτον αυτό. Κάτι έγινε αναπότρεπτα διαφορετικό. Η σχέση τους με μένα, τον ένοχο, τροποποιήθηκε. Είναι αθώοι, δεν τους έχει αγγίξει το παράπτωμα. Γι' αυτό, μένουν σε απόσταση από μένα, μου γυρίζουν την πλάτη, δεν θέλουν να ξέρουν για μένα, με αφήνουν στο έλεος. Πέφτω έξω από τον Κόσμο. Δε μένω, ούτε μπορώ να βρω καταφύγιο σ' αυτόν. Ανάμεσα σε εμένα και τους ανθρώπους που συναντώ υπάρχει μια άβυσσος. Δεν μπορώ να τους πλησιάσω. Είναι στην άλλη όχθη και δεν υπάρχει γέφυρα που να οδηγεί εκεί παρά μόνο η αμαρτία... Τους βλέπω στην άλλη όχθη να ασχολούνται με τις δουλειές τους σα να μη συμβαίνει τίποτε. Αλλά δεν μπορώ να είμαι μαζί τους, η κοινή μας πορεία διακόπηκε, έχω αποκοπεί από τα πάντα. Στην πραγματικότητα, μόνο τώρα είμαι ο εαυτός μου πραγματικά. Το Εμείς χάθηκε. Η υπέρβαση του εαυτού μου προς τους άλλους τέθηκε εν αμφιβόλω».

Όπως επισημαίνει η Gennart, δεν είναι η σχέση με κάποιον συγκεκριμένο άλλο που βιώνεται κατά τρόπο προβληματικό, αλλά η δυνατότητα του σχετίζεσθαι με τους άλλους εν γένει. Αν ο ασθενής μπορούσε να δει μια προβληματική συγκεκριμένων διαπροσωπικών σχέσεων, να εντοπίσει και να ιστοριοποιήσει την ένταση, θα είχε ίσως ξεφύγει από την ψύχωση. Η απομόνωση που νιώθει από τους άλλους συνδυάζεται με

τη μεταβολή του Κόσμου του. Κάτι συμβαίνει που δεν μπορεί να το εκφράσει με λόγια, ούτε να το μοιραστεί με τους άλλους, κάτι που τον εξορίζει από τον ίδιο του τον κόσμο. Μια καταστροφή της βασικής εμπιστοσύνης συντελείται που δεν επιτρέπει να συναντηθούμε με τους άλλους. Η οικειότητα της διυποκειμενικότητας καταρρέει (Gennart, 2011). Ο ασθενής ανέμενε την τιμωρία του χωρίς, όμως, να ξέρει το γιατί. Υπήρχε κάτι εναντίον του, αλλά δεν ήξερε τι. Μην αντέχοντας την αβεβαιότητα, αυτοτραυματίστηκε με έναν σουγιά στο στήθος, γιατί είχε μια αίσθηση στο θώρακα σα να ήταν πολύ στενός, σα να μη λειτουργούσε πια σωστά η καρδιά. Η πράξη αυτή δεν έγινε στα πλαίσια μιας απόπειρας, μετά από μια απόφαση ότι η ζωή του δεν έχει αξία. Το χτύπημα με το σουγιά ήταν μια παρορμητική πράξη που στόχευε όχι στο να δώσει τέλος στη ζωή του, αλλά στο να απαλλάξει τον ασθενή από την καταπίεση που ένιωθε. Η παραβίαση αυτή των κανόνων δεν είναι ούτε ηθελημένη, ούτε αντιληπτή ως τέτοια από τον ασθενή, γιατί έχει χάσει τη δυνατότητα να προσαρμόσει την κατανόηση της κατάστασης σε αυτό που για την κοινωνία που ζει αποτελεί το *a priori* του νοήματος (Gennart, 2011).

1.1.3. Η φάση της Αποφάνειας (Die Aporhanie Phase)

Το Trema, που χαρακτηρίζεται από την αβεβαιότητα και το αίσθημα επικείμενης καταστροφής, διαδέχεται προοδευτικά κατά το στάδιο της Αποφάνειας, η παραληρητική βεβαιότητα. Η εμφάνιση του παραληρήματος συνοδεύεται από μια πληθώρα νοημάτων. Κάθε τι έχει ένα νόημα και το νόημα αυτό με αφορά προσωπικά. Αυτό το νόημα, όμως, έχει μια ιδιαιτερότητα. Δεν πρόκειται για ένα νόημα που προκύπτει από ερμηνεία. Είναι έκδηλο. Το γεγονός ότι το νόημα των πραγμάτων αποκαλύπτεται, σημαίνει ότι δεν υπάρχει πλέον χώρος για αμφιβολία. Στο τελευταίο στάδιο της Αποφάνειας ερχόμαστε στους αντίποδες του Trema. Εκεί επικρατούσε η αναρώτηση, η αβεβαιότητα, η έλλειψη πρόσβασης στον άλλον. Εδώ, η σχέση με τα πράγματα γίνεται ετεροβαρής, αφού η σημασία τους είναι προφανής, δοσμένη από τα ίδια, χωρίς τη διαμεσολάβηση του πάσχοντα. Η άσκηση με τα όπλα, σε παράδειγμα ασθενούς του Conrad, σημαίνει για τον ίδιο ότι πρέπει να ανακάμψει, να συνέλθει. Ο ασθενής συμπεριφέρεται όπως ο άνθρωπος της Αποκάλυψης. Η σημασία του πράγματος είναι έκδηλη. Γι' αυτό δεν κατανοεί τη δυσπιστία των οικείων του. Ο Conrad ονομάζει αυτή τη διαταραγμένη νοηματοδότηση «Αποφάνεια», από το ελληνικό ρήμα «αποφαίνω» που σημαίνει «καθιστώ εμφανές».

Αυτή η υπερχειλίζουσα νοηματοδότηση χαρακτηρίζεται από το γεγονός ότι αφορά κάθε φορά προσωπικά το άτομο στο οποίο αποκαλύπτεται. Στην καθημερινή ζωή σπάνια βιώνουμε εκπεφρασμένα το νόημα των πραγμάτων, η χρήση τους θεωρείται αυτονόητη. Στην εμπειρία της Αποφάνειας καθετί είναι εδώ για κάποιον σκοπό που το άτομο αγνοεί, αν και πρόκειται για μια διαδικασία που το αφορά υπαρκτικά. Ο χώρος γίνεται ένα τεράστιο πεδίο δοκιμασίας, «τεσταρίσματος», με τα λόγια ενός ασθενούς του Conrad, όπου αισθάνεται παντού και κάθε στιγμή ότι ελέγχεται, στα πλαίσια μιας εμπειρίας της οποίας είναι ολοένα και λιγότερο το δρον υποκείμενο, αλλά το αντικείμενο. Αν η ατμόσφαιρα γίνεται ολοένα και πιο αδιαφανής και απροσπέλαστη, είναι γιατί υπάρχει σκοπιμότητα. Το νόημα που αποκτούν τα πράγματα οφείλεται σε μια ετερότητα ενεργό και απροσπέλαστη. Τα πράγματα είναι «στημένα» λένε πολλοί παρανοϊκοί ασθενείς και ο Conrad υιοθετεί. Δε βρίσκονται τυχαία εδώ, αλλά έχουν τοποθετηθεί με συγκεκριμένο σκοπό από μια ετερότητα ανώνυμη και απρόσιτη (Gennart, 2011).

1.1.4. Η Αποφάνεια του εξωτερικού χώρου

Στην περίπτωση 96, μετά από έναν χρόνο με αίσθημα αδυναμίας, συνέβησαν ξαφνικά τα ακόλουθα: ο ασθενής είχε την αίσθηση ότι ο συστρατιώτης που βρισκόταν στο ίδιο δωμάτιο υποκρινόταν ότι κοιμόταν και ροχάλιζε για να τον παρακολουθεί, ένας θόρυβος από κλειδιά προκλήθηκε, επίσης, επίτηδες με σκοπό να τον εκνευρίσουν. Φώναξε «ησυχία» και τα πράγματα έγιναν χειρότερα. Άρχισαν να χτυπούν πόρτες στα διπλανά δωμάτια και να προκαλούνται επίτηδες περίεργοι θόρυβοι. Η αίσθηση σταδιακά επεκτείνεται σε οτιδήποτε λέγεται ή ακούγεται γύρω του. Όλα τον αφορούν, οι πάντες ασχολούνται μαζί του. Οι άνθρωποι είναι αυτοί που στη συμπεριφορά τους κάτι χτυπητό, κάτι ιδιαίτερο ανακαλύπτεται. Όταν οι συσχετίσεις γενικεύονται, οι ασθενείς έχουν την αίσθηση ότι «είναι σα να γυρίζουν μια ταινία» ή «ότι βρίσκονται σε μια θεατρική παράσταση». Όπως κατά το γύρισμα μιας ταινίας ή σε μία παράσταση όλα είναι φτιαχτά αλλά φαίνονται σα να είναι φυσικά, το ίδιο συμβαίνει και με το περιβάλλον των ασθενών. Άλλοι το περιγράφουν ως δοκιμασία, παγίδα ή ενέδρα.

«Τα πάντα στη διαδρομή στήθηκαν ειδικά για εκείνον. Ένα σωρό πράγματα με μόνο σκοπό να τεστάρουν αν τα προσέχω. Ένας σωρός από άχυρα που δεν είχε κανένα λόγο να βρίσκεται στο δρόμο, ένας μεγάλος σωρός από πέτρες υποτίθεται για την επιδιόρθωση του δρόμου, που όμως ήταν σε καλή κατάσταση, στην άκρη του δρόμου

μόλις που φαινόταν, ένα πρόβατο. Όλα προετοιμασμένα γι' αυτόν, κάθε εκατό μέτρα, ό,τι συναντούσε κυριολεκτικά ήταν επίτηδες βαλμένο γι' αυτόν».

Μέχρι το σημείο αυτό, οι αλλαγές αφορούν τον εξωτερικό Κόσμο, αυτούς που συναντά, ενώ ο εσωτερικός κόσμος παραμένει άθικτος, ανεπηρέαστος.

1.1.5. Το βίωμα της Παντοδυναμίας

Φαίνεται ότι ο ασθενής ζει σ' έναν παράξενα αλλαγμένο κόσμο, όπου τα πάντα μοιάζουν σκηνοθετημένα ειδικά γι' αυτόν, για να τον εξαπατήσουν ή να τον δοκιμάσουν, ενώ ο ίδιος βιώνει απολύτως παθητικά όσα συμβαίνουν. Ένας παντοδύναμος σκηνοθέτης, για την ύπαρξη του οποίου δεν αμφιβάλλει ο ασθενής, είναι υπεύθυνος για την οργάνωση των πάντων. Συνήθως, κρύβεται πίσω από ένα αόριστο «Κάποιος». «Κάποιος με παρακολουθεί, κάποιος με εχθρεύεται». Ο Conrad χρησιμοποιεί την έκφραση «καφκικός Κόσμος», για να δηλώσει την ομοιότητα του «σχιζοφρενικού Κόσμου» με αυτόν που περιγράφεται στο έργο του Franz Kafka. Αυτή η περιγραφή όμως αφορά τη μία πλευρά αυτού του Κόσμου.

«Το τελευταίο διάστημα πιστεύω ότι έχω τη δύναμη να επηρεάσω τον καιρό. Δεν είναι δική μου αυτή η δύναμη, προέρχεται από άλλον. Μήπως είμαι ο Θεός;» Σε αυτόν τον «καφκικό Κόσμο», εξίσου με μυστηριώδη τρόπο, μπορεί να επεμβαίνει ο ασθενής επηρεάζοντας την πορεία και την τύχη του. Την επίδραση του Κόσμου πάνω στο Εγώ του ασθενούς συμπληρώνει, έτσι, μια αντίθετη επίδραση του ασθενούς πάνω στον Κόσμο.

1.1.6. Η Αναστροφή

«Μετά από μια μακρά πρόδρομη φάση -Trema- με καταθλιπτικό συναίσθημα και απόπειρα αυτοκτονίας με εκπαραθύρωση, ο ασθενής αναφέρει: "Όλα είναι ένα αίνιγμα για μένα... Πρέπει να με εκτελέσουν". Μετά μιλά για ένα μηχανήμα που μόνο αυτός ξέρει να χειρίζεται, παραγνωρίζει πρόσωπα του περιβάλλοντός του, θεωρεί ότι είναι παλιοί του σύντροφοι από το σοσιαλδημοκρατικό κόμμα με τους οποίους συνωμοτούσε εναντίον των ναζί. Ζητά να του δώσουν ένα κοστούμι και μία κοπέλα, για να δημιουργήσει απογόνους σαν να επρόκειτο για σημαντική κρατική αποστολή. Ήξερε τι παίζεται, όλα περιστρέφονται γύρω από αυτόν, όλοι τον θέλουν με το μέρος τους, αυτός όμως οφείλει να παραμείνει ουδέτερος. Διαθέτει την αιώνια ζωή, έχει

πεθάνει κι έχει αναστηθεί πολλές φορές. Με το σπέρμα του μπορεί να μεταδώσει την αιώνια ζωή. Ο πόλεμος, όλος ο κόσμος ασχολείται με την κατοικία του». Σε αυτές τις ιδέες διαπιστώνει ο Conrad μια παραληρητική εκπλήρωση επιθυμίας, τον ενδιαφέρει περισσότερο, όμως, η βεβαιότητα του ασθενή ότι όλα περιστρέφονται γύρω από αυτόν. Διευθύνει παθητικά, απλώς και μόνο διαμέσου της ύπαρξής του, είναι το «Παθητικό Επίκεντρο του Σύμπαντος». Η κατεύθυνση των πραγμάτων του κόσμου προς το άτομο, συμπληρώνεται με μια ανταγωνιστική κατεύθυνση του Εγώ προς τα Αντικείμενα του Κόσμου. Κατά το παραλήρημα, οι δύο τάσεις συνυπάρχουν ταυτόχρονα σύμφωνα με τον, κατά Conrad, Νόμο της ψυχικής βαρύτητας, σύμφωνα με τον οποίο η ελκτική δύναμη είναι πάντα αμοιβαία.

Όπως επεξηγεί η Michele Gennart, ο ασθενής θεωρεί ότι η ισχύς του συνίσταται στην αθανασία του και στην ικανότητά του να τη μοιραστεί με άλλα άτομα διαμέσου του σπέρματός του. Η ιδιαιτερότητα της ισχύος αυτής έγκειται στο γεγονός ότι αφορά το Ον του ασθενούς -το σώμα του αποτελεί απλώς το υπόστρωμα- και δε συνδυάζεται με μια συγκεκριμένη σχέση Αντικειμένου.

Η ισχύς, λοιπόν, δεν ενεργοποιείται από τον ασθενή. Πραγματοποιείται μόνο μέσα στη μορφή του παραληρήματος.

Υπάρχει ασυνέπεια ανάμεσα στο Ον του Υποκειμένου και στις σχέσεις του με τα Αντικείμενα, σε αυτό που πραγματικά πράττει.

Το βίωμα της παντοδυναμίας συνοδεύεται από το βίωμα ότι βρίσκεται στο έλεος μιας άγνωστης εξουσίας, αβοήθητος, γι' αυτό και η παντοδυναμία του αποκτά παθητικά χαρακτηριστικά. Η φράση του Conrad ότι ο ασθενής αποτελεί το παθητικό επίκεντρο του Σύμπαντος εκφράζει ακριβώς την ενότητα μεταξύ του διωκτικού και του παραληρήματος μεγαλείου. Στην πρώτη περίπτωση, ο ασθενής αισθάνεται παρακολουθούμενος, δοκιμαζόμενος, ο Κόσμος του τείνει ένα αποτρόπαιο πρόσωπο. Στη δεύτερη, αισθάνεται θαυμαζόμενος, ζηλευτός, εγκωμιαζόμενος. Και στις δύο περιπτώσεις, αποτελεί το απόλυτο σημείο αναφοράς όσων συμβαίνουν, είναι ο Εκλεκτός ή ο Καταραμένος. Η εκλογή ή η καταδίκη του προκύπτουν από αυτό που είναι, από την οντότητά του, παθητικά, και όχι από όσα προκύπτουν από τις ενέργειές του ή με δική του πρωτοβουλία.

Η Αναστροφή και η Αποφάνεια είναι άρρηκτα δεμένες μεταξύ τους, όπως το Υποκείμενο με το Αντικείμενο. Η Αποφάνεια συνίσταται στην αλλαγή του κόσμου και των Αντικειμένων του σε σχέση με το Υποκείμενο, ενώ η Αναστροφή εκφράζει το πώς στέκεται το Υποκείμενο σε σχέση με τον κόσμο, ότι βρίσκεται στο επίκεντρό του. Όπου υπάρχει το βίωμα της Αποφάνειας είναι και το Εγώ αλλαγμένο μέσω της Αναστροφής. Οι δύο έννοιες αποτελούν επομένως πλευρές του ίδιου θέματος, της δομικής αλλαγής που υφίσταται το βίωμα κατά τη σχιζοφρένεια.

1.1.7. Η Αποφάνεια του εσωτερικού χώρου

Κατά την Αποφάνεια του εξωτερικού χώρου τα πράγματα φωτίζονται με έναν ιδιαίτερο τρόπο και αποκτούν ένα ιδιαίτερο νόημα για τον ασθενή, σα να έχει επέλθει μια μεταβολή στις σχέσεις του με τον κόσμο που δεν του επιτρέπει τη μετάβαση από την πτολεμαϊκή, στην κοπερνίκεια στάση ως προς τον κόσμο. Η Αποφάνεια σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να μην επηρεάζει τον εσωτερικό κόσμο ή μόνο πολύ αργότερα στη διάρκεια της νοσηρής διαδικασίας. Σε άλλες περιπτώσεις, αντιθέτως, η Αποφάνεια μπορεί να περιορίζεται μόνο στον εσωτερικό χώρο του ασθενούς.

Ο εσωτερικός χώρος γίνεται διάφανος, ενώ η Αποφάνεια του εξωτερικού χώρου είναι τώρα απολύτως παθητική. Διαβάζει τις σκέψεις του ασθενούς, ακούει τις σκέψεις του. Πρόκειται για τη διάδοση των σκέψεων. Το επόμενο στάδιο αποτελούν οι Φωνές που εκστομίζουν απειλές ή δίνουν εντολές. Πρόκειται για διαβαθμίσεις του ίδιου φαινομένου, αν και κλασσικά η διάδοση των σκέψεων περιγράφεται στις διαταραχές της σκέψης, ενώ οι φωνές στις διαταραχές της αντίληψης. Το ψευδεσθάνεσθαι προκύπτει από τη σκέψη, αποτελεί μια παράδοξη αποξένωση από την ίδια τη σκέψη μας. Αναπτύσσεται δια της διαφάνειας του εσωτερικού κόσμου που βρίσκεται, πλέον, σε επικοινωνία με τον εξωτερικό κόσμο, η ηχοποίηση της σκέψης αποτελεί λοιπόν ένα ανώτερο στάδιο αυτής της διαφάνειας και αλληλο-επικοινωνίας. Όλοι έχουμε έναν ιδιαίτερο τρόπο να διεξάγουμε τον εσωτερικό μας μονόλογο. Η μορφή των Φωνών, όταν κατά τη σχιζοφρένεια αυτονομείται και αποξενώνεται από τον πάσχοντα ο εσωτερικός του μονόλογος, διατηρεί τα χαρακτηριστικά του.

«Ακούνε όλες τις σκέψεις μου. Δεν ξέρω πώς είναι αυτά τα μηχανήματα, θα έχουν κάποια σχέση με τον ηλεκτρισμό».

Ο ασθενής παραπονιέται συνεχώς ότι οι άλλοι ακούνε τις σκέψεις του. Ακόμη και όταν γράφει ή διαβάζει, «κάθε φορά ακούνε αυτά που διαβάζω». Όταν αρχίζει να διαβάζει κάτι, το ακούει να προφέρεται σιγανά και στα δύο του αυτιά, άλλοτε σωστά, άλλοτε λάθος. Όταν διαβάζει ένα μυθιστόρημα, από την αρχή μέχρι το τέλος της ανάγνωσης, ακούγεται ένας διαρκής ψίθυρος.

Όταν διαβάζει ένα γράμμα, του ψιθυρίζουν το κείμενο όσο το κοιτά. Όταν σταματά να το κοιτά, σταματά και ο ψίθυρος.

Ένας από τους λόγους που οι φωνές βασανίζουν τον πάσχοντα είναι ότι συνεχώς «τον βλέπουν». Οι φωνές σχολιάζουν την παραμικρή του κίνηση, προβλέπουν τι σκοπεύει να κάνει, διαβάζουν τις σκέψεις του. Αυτό που τους ενοχλεί, πρωτίστως, είναι ο ηδονοβλεπτισμός των φωνών ως προς αυτόν. Το βασανιστήριο στο οποίο υποβάλλεται ο ασθενής από το βλέμμα του άλλου το ξαναβρίσκουμε στις φωνές. Η διαφορά ανάμεσα στο βλέμμα και τις φωνές συνίσταται στην εμφάνιση του λόγου. Το βλέμμα μπορεί τα πάντα, χωρίς να λέει τίποτε. Εκτιθέμενος στο βλέμμα του άλλου, ο ασθενής βρίσκεται αντιμέτωπος με την απόλυτη απροσδιοριστία της οντότητάς του («Γιατί με κοιτάει; Τι θέλει από μένα; Τι είμαι για τους άλλους και με κρατούν όμηρο;»). Αισθάνεται αποξενωμένος από την ύπαρξή του, της οποίας πίστευε ότι είναι ο μοναδικός κάτοχος. Με τις φωνές, την αποξένωση διαδέχεται η καταστροφή της ίδιας του της ταυτότητας.

Η Αναστροφή είναι η δομή εκείνη κατά την οποία ο εαυτός, χάνοντας τις κατευθύνσεις που εκπορεύονται από τον ίδιο, υφίσταται τις αντι-κατευθύνσεις που έρχονται από παντού προς αυτόν, που αποτελεί το στόχο τους και βρίσκεται στην απόλυτη μοναξιά. Οι Φωνές συνδέονται απόλυτα με την κατάσταση του να είναι κάποιος υπό το βλέμμα των πάντων. Το βλέμμα εμφανίζεται εκεί που δεν διακρίνουμε, πλέον, το άτομο που το εκπέμπει. Μετατρέπεται σε ένα τεράστιο ον ή σε μια πληθώρα όντων που βρίσκονται στις παρυφές του Χώρου, «κοιτάζοντας από παντού». Οι φωνές αποτελούν, επομένως, ηχητικά όντα που συμπεριφέρονται όπως τα βλέμματα. Ο εσωτερικός μας μονόλογος, του οποίου έχουμε την εξουσία και το απόρρητο, μετατρέπεται σε κάτι ξένο και εχθρικό ως προς εμάς. Η κατεύθυνση παίρνει τη μορφή της απόλυτης παθητικοποίησης. Ο ασθενής δε μιλά στον εαυτό του, ακούει να του μιλάνε ή τον κάνουν να μιλάει (Gennart, 2011).

1.1.8. Οι σωματικές ψευδαισθήσεις

Η πεποίθηση πολλών ασθενών ότι οι σωματικές τους αισθήσεις «φτιάχνονται» από άλλους, οδηγεί τον Conrad να τις εντάξει στην Αποφάνεια. Από πού προέρχεται η αίσθηση ότι ρεύμα διαπερνά το σώμα τους; Η αίσθηση ότι δηλητηριάζονται;

Στην περίπτωση 89, ο ασθενής ξεκινά την άδειά του και στο σταθμό του τρένου έχει τη βεβαιότητα ότι στα ρούχα του υπάρχει δηλητήριο, κάτι σαν υγραέριο. Τρέχει στην τουαλέτα έντρομος, ξεντύνεται, παρατηρεί προσεκτικά τα ρούχα για ίχνη του δηλητηρίου και τυλίγεται σε μια κουρτίνα που ένας συστρατιώτης τού είχε δώσει σε πακέτο, για να το πάει δώρο στη δική του σύζυγο. Συνελήφθη μόλις κατέβηκε από το τρένο και οδηγήθηκε στην ψυχιατρική κλινική.

Οι άνθρωποι τον κατηύθυναν σε όλη τη διαδρομή. Αυτό έχει να κάνει με το «Μηχάνημα», ένα είδος «Μηχανήματος Βούλησης», του οποίου άλλοτε δυναμώνουν κι άλλοτε χαμηλώνουν την ένταση. Όταν δυναμώνουν την ένταση, δεν έχει καμία βούληση, κάνει ό,τι του υπαγορεύει το μηχανήμα, η παραμικρή του κίνηση είναι κατευθυνόμενη, υπαγορευμένη από το μηχανήμα. Έγραψε ένα γράμμα στη γυναίκα του για τα γενέθλιά της. Η μορφή και ο τρόπος γραφής δεν ήταν δικά του. Ακόμη και οι κινήσεις του κατά τη διάρκεια του γραψίματος ήταν απολύτως, έξωθεν, κατευθυνόμενες.

Το συχνά αναφερόμενο βίωμα των ασθενών ότι βρίσκονται υπό την επίδραση ρεύματος και όλα τα σωματικά βιώματα εξωτερικής επίδρασης μπορούν να θεωρηθούν ως εκδηλώσεις της Αποφάνειας στο πεδίο του σώματος.

1.1.9. Η Αποκάλυψη

Κατά τη φάση της Αποφάνειας η συνέχεια του νοήματος διατηρείται, αν και τροποποιημένη, ο ασθενής μπορεί να έχει αντίληψη των δρώμενων ως συνόλου, αν και ο κόσμος έχει υποστεί μια ιδιαίτερη κεντρικοποίηση, έναν υπερ-προσανατολισμό, με τον ίδιο τρόπο που τα ρινίσματα σιδήρου προσανατολίζονται προς έναν μαγνήτη. Στη συνέχεια, κάποια στοιχεία κυριαρχούν τόσο πολύ που διασπούν την όποια συνέχεια της νοηματοδότησης. Το σχετικό παράδειγμα που δίνει ο Conrad αναφέρεται στον στρατιώτη Rainer.

Εκλαμβάνει την ιατρική εξέταση ως επαπειλούμενη εκτέλεση. Κάποια στοιχεία του βιώματός του παίρνουν μια ασύντακτη μορφή και διακόπτεται η συνέχεια του όποιου νοήματος. Η φωνή ενός ζώου που ακούει σημαίνει ότι θα μεταμορφωθεί σε ζώο μέσω ύπνωσης. Η αντίληψη της πραγματικότητας διασπάται σε διαδοχή στιγμών που καμιά σύνθεση δεν είναι πλέον εφικτή ώστε να υπάρχει μια εμπειρία με συνάφεια. Τα φαινόμενα του κόσμου εντυπωσιάζουν τόσο πολύ τον ασθενή που δεν του αφήνουν το παραμικρό περιθώριο επεξεργασίας και κατανόησης.

1.1.10. Η σταθεροποίηση

«Μερικές φορές πιστεύω ότι κάποιοι με παρακολουθούν. Και μετά σκέφτομαι ότι είναι τα νεύρα, γιατί και ο αδερφός μου είχε το ίδιο πρόβλημα».

«Τα κατασκεύασα όλα αυτά στο μυαλό μου; Τότε πρέπει να ήμουν πολύ τρελός, αφού όλα αυτά τα θεωρούσα αληθινά».

«Όλα ήταν ένα τεστάρισμα. Ήξεραν ότι είμαι ευαίσθητος και έκαναν τα πάντα για να μειώσουν αυτήν την ευαισθησία».

Άλλοτε σταδιακά, άλλοτε απότομα, από τη μια μέρα στην άλλη, συντελείται η κοπερνίκεια στροφή. Δεν είναι πια ο ασθενής που βρίσκεται στο επίκεντρο του κόσμου, αλλά αποτελεί ένα μικρό, ασήμαντο τμήμα του.

Θεωρούσε ότι ο Διευθυντής ήταν ένας μεγαλοκτηματίας πατέρας από τον οποίο τα πάντα ξεκινούσαν. Είναι σαν ένας Μαγνήτης που έλκει τα πάντα, δεν είναι ένας κοινός άνθρωπος. «Ίσως είναι ο αγαπημένος Θεός, κι εγώ ο γιος του». Για ένα διάστημα σταμάτησε να πιστεύει ότι ήταν ο Χριστός, μια νέα ώση όμως ακολούθησε σύντομα. Η αναζήτηση του πατέρα, που σαν, εκτός γάμου, τέκνο πάντα τον απασχολούσε και τον βασάνιζε, μια και δεν τον γνώρισε ποτέ, αποτελούσε το κύριο θέμα του παραληρήματός του.

Κατά την άποψη του Conrad, το παραλήρημα εκκινεί από οργανικές αιτίες, ανεξάρτητες από τη θεματική του, αλλά μέσα από αυτή εκπληρώνει με έναν παράλογο τρόπο μια απωθημένη επιθυμία. Το παραλήρημα αποτελεί μια μορφή ικανοποίησης επιθυμίας, όπως και το όνειρο, αλλά δεν επέρχεται για να εκπληρώσει μια επιθυμία, όπως και ο ύπνος δεν επέρχεται μόνο για να ικανοποιήσει κάποια επιθυμία. Όνειρο και

παραλήρημα πιθανώς έχουν ίδιους ψυχολογικούς μηχανισμούς, μεταξύ των οποίων και την ικανοποίηση απωθημένων επιθυμιών.

1.1.11. Η υπολειμματική φάση

Σύμφωνα με τη θεώρηση του Conrad, η υπολειμματική φάση δε συνδέεται άμεσα με το περιεχόμενο του παραληρήματος, δεν πρόκειται για υπολείμματα παραληρητικών ιδεών, που μπορεί να παραμένουν στη φάση αυτή, τα οποία επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του ασθενούς. Αντιθέτως, το παραλήρημα μπορεί να έχει υποχωρήσει πλήρως, η εναισθησία να είναι εξαιρετική αλλά η λειτουργικότητα του ασθενούς να υπολείπεται. Μάλιστα, η μειωμένη λειτουργικότητα μπορεί να είναι περισσότερο ενοχλητική για τον ασθενή παρά για τους οικείους του. Μια δεύτερη ψυχωτική ώση επέρχεται πάντα επί της μεταβληθείσας προσωπικότητας που φυσικά δεν είναι η ίδια με αυτήν προ της πρώτης νόσησης. Ο ασθενής Rainer περιγράφει την κατάσταση του μετά την αποδρομή του παραληρήματος ως εξής: «Δεν ξέρω πια, ακόμη και για το μέλλον, αν υπάρχουν συμπτώσεις. Αυτή είναι μια αίσθηση που με παραλύει. Δεν έχω κανένα ενδιαφέρον για σοβαρά αναγνώσματα. Διαβάζω μόνο ευπώλητα μυθιστορήματα, τα οποία απέφευγα με περιφρόνηση παλαιότερα. Για τα Σπουδαία και τα Μεγάλα δεν μπορώ να πάρω πλέον πρωτοβουλία. Αισθάνομαι έρημος και άδειος μέσα μου. Δεν έχω, πλέον, καμία εμπιστοσύνη στον εαυτό μου. Αυτό που πέρασα με επιβαρύνει, είναι σαν μια σκιά που με συνοδεύει... Δεν είμαι το ίδιο άξιος με τους άλλους ανθρώπους... Θα μπορούσε να πει κανείς ότι αυτό που έχω είναι ανεπαρκής ζωτικότητα (ungenugende Willenskraft, {sic}).

«Παλαιότερα χαιρόμουν κάθε φορά για την ερχόμενη Κυριακή, για τα παιχνίδια, το σκάκι, για κάτι, καθένας χαίρεται για κάτι που περιμένει... Αλλά τώρα, τίποτα από αυτά. Μου είναι αδιάφορα, δε με ενδιαφέρουν - ήδη η παραμονή μου εδώ μου κοστίζει ενέργεια, αυτό που έχω είναι απώλεια ενέργειας, μου λείπει η χαρά της μέρας. Επιβιώνω παρ' όλα αυτά. Όταν συζητώ με κάποιον στο σπίτι δε μου προκαλείται άγχος, αλλά εδώ μου κοστίζει πολλή ενέργεια, είναι απώλεια ενέργειας. Μόνο στο σπίτι μπορώ να είμαι καλά. Στη δουλειά κατανέμω αυτά που είναι να κάνω όπως θέλω, μπορώ να διακόπτω τη δουλειά όποτε θέλω, εργάζομαι μόνο τρεις με τέσσερις μέρες την εβδομάδα, την Παρασκευή μου δίνουν 100 Μάρκα και επιστρέφω στο σπίτι».

Οι ασθενείς παραπονούνται, κατά τη φάση αυτή, για μείωση της ικανότητάς τους να θέσουν μακρινούς στόχους για τη ζωή και την εργασία τους, αλλά και μικρότερους σε σχέση με την καθημερινότητά τους. Ήδη, για να πάρουν την απόφαση να αγοράσουν τσιγάρα από το πλησιέστερο καπνοπωλείο, καταβάλλουν κόπο. Σε κάθε, σχεδόν, αφήγηση επανέρχονται οι δυσκολίες στη λήψη αποφάσεων, στη συγκέντρωση σε ενδιαφέροντα. Σε ιδιαίτερα σοβαρές περιπτώσεις, ο ασθενής αδυνατεί να πραγματοποιήσει ακόμη και τις βασικότερες ανάγκες του, μοιάζει με ρολόι με σπασμένο δείκτη (*wie ein gebrochenes Feder {sic}*). Αν κάποιος άλλος τον παρακινήσει, υποκαθιστώντας την ψυχική δύναμη που λείπει, σε κάποια δραστηριότητα, την εκτελεί για κάποιο διάστημα και σταματά, ακριβώς όπως ένα ρολόι με σπασμένους δείκτες όταν κάποιος το χτυπά εξωτερικά, δίνει μερικούς χτύπους και μετά σταματά και πάλι. Ο Conrad χρησιμοποιεί, επίσης, την παρομοίωση του αναμμένου κάρβουνου για να περιγράψει τη μείωση της ενεργητικότητας. Όπως το αναμμένο κάρβουνο, από την κατάσταση του υψηλού δυναμικού ενέργειας περνά μέσω της καύσης σε κατάσταση μειωμένου ενεργειακού δυναμικού, έτσι και ο ασθενής από την κατάσταση της ψύχωσης, όπου βρισκόταν σε υψηλή ενεργειακή κατάσταση, περνά σταδιακά, κατά την αποδρομή της, στην κατάσταση μειωμένου δυναμικού. Επισημαίνει, όμως, ότι η βαρύτητα του ψυχωτικού φαινομένου δε σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ενεργειακής απώλειας. Γράφει χαρακτηριστικά ότι μια σιγανή καύση μπορεί να προκαλέσει μεγαλύτερη απώλεια ενέργειας από μια σύντομη, έντονη καύση.

«Ήθελα να ήμουν ξανά ένας σωστός, ελεύθερος άνθρωπος, μοιάζω σαν χαζός, δεν κάνω πια σπουδαίες σκέψεις. Για παράδειγμα, δε διαβάζω σχεδόν καθόλου, με δυσκολία διαβάζω εφημερίδα, δε μου δίνει καμία χαρά, τα βιβλία με στρεσάρουν, προτιμώ να κάνω περιπάτους... Είμαι σίγουρα πιο υγιής τώρα (*μετά την ύφεση του παραληρήματος*), αλλά πρέπει να παραδεχτώ ότι σε εκείνη την κατάσταση με την ένταση που είχα, διέθετα ικανότητες που τώρα δεν έχω πια».

Είναι ενδιαφέρουσα η παρατήρηση του ασθενούς γιατί, όπως τονίζει ο Conrad, κατά τη διάρκεια της ψύχωσης δεν παρατηρείτο αυτή η απώλεια ενεργητικότητας. Αντιθέτως, οι ασθενείς κατά τη φάση εκείνη, επιδεικνύουν αποφασιστικότητα και είναι εξαιρετικά δραστήριοι. Και αναφέρει ο συγγραφέας τη χαρά με την οποία γιορτάζουν το τέλος της νοσηλείας, τις βίαιες πράξεις στις οποίες προβαίνουν, την αντίσταση που προβάλλουν σε σειρά θεμάτων. Κατά τη φάση της σταθεροποίησης, κάνουν σταδιακά την εμφάνισή τους τα παράπονα για μείωση της ενεργητικότητας. Ο Conrad υποθέτει

ότι η αλλαγή αυτή επωάστηκε, σταδιακά, κατά τη διάρκεια του ψυχωτικού επεισοδίου και κατέστη εμφανής μετά την αποδρομή του. Αναφέρεται και πάλι στον ασθενή Rainer, ο οποίος κατά την κορύφωση του ψυχωτικού του επεισοδίου πίστευε ότι έπρεπε να αποδείξει τη δύναμη της θέλησής του. Μαχόταν ενάντια στους φροντιστές του, μέχρι που ένιωθε τις δυνάμεις του να παραλύουν. Ίσως, με κάποιον τρόπο ο ασθενής να είχε αντιληφθεί, εν τη γενέσει της, τη μείωση της ενεργητικότητάς του και έκανε μέσα στο παραλήρημά του μια τελευταία προσπάθεια κινητοποίησης δυνάμεων, αλλά βγήκε αλλαγμένος και φτωχότερος μετά την πάλη αυτή.

Ως προς την πορεία της ψυχωτικής ώσης, ο Conrad διακρίνει έξι τύπους με διαφορές ως προς την πορεία της ώσης και την έκβαση. Ο τύπος που διεξοδικά περιγράψαμε αντιστοιχεί στον Τύπο 3 της κατάταξης.

Στο Τύπο 1, οι ασθενείς διέρχονται τη φάση του Trema, περνούν ελάχιστα στη φάση της Αποφάνειας και μερικές εβδομάδες μετά ανακάμπτουν με ελάχιστη απώλεια της λειτουργικότητας.

Στον Τύπο 2, διέρχονται από τη φάση του Trema και της Αποφάνειας, χωρίς να εισέλθουν στη φάση της Αποκάλυψης (όπου το παραλήρημα θυμίζει το όνειρο) και μερικές εβδομάδες μετά ανακάμπτουν έχοντας μικρή μόνο μείωση της ψυχικής ενέργειας.

Στο Τύπο 4, οι φάσεις 1 και 2 (Trema και Αποφάνεια) διέρχονται πολύ γρήγορα, χωρίς κανείς να μπορεί εύκολα να αναγνωρίσει την ψύχωση, και οι ασθενείς μεταπίπτουν σε μια έντονα υπολειμματική φάση, εξαιτίας της οποίας δεν μπορούν να παραμείνουν στο στράτευμα.

Στους Τύπους 5, 6 και 7, οι ασθενείς περνούν μόνο από το Trema, το Trema και την Αποφάνεια, το Trema, την Αποφάνεια και τη φάση της Αποκάλυψης αντίστοιχα, αλλά η απώλεια ψυχικής ενέργειας είναι ιδιαίτερα έντονη. Οι διαγνώσεις που θέτει έχουν ως εξής: για τον Τύπο 1 είναι η Αγχώδης ψύχωση, για τον Τύπο 2 η Σχεσιακή ψύχωση, για τον Τύπο 3 η Ψυχωτική ώση, για τον Τύπο 4 η Dementia Simplex-Απλή Σχιζοφρένεια, για τον πέμπτο η Ηβηφρένεια, για τον έκτο η Παρανοϊκή σχιζοφρένεια και για τον έβδομο η Κατατονική σχιζοφρένεια.

«Το υψηλό ποσοστό ιάσεων, 58%, που παρατηρήθηκε μετά την πρώτη νόσηση, υπό την αίρεση ότι στο ένα τέταρτο των περιπτώσεων είχαν εμφανιστεί κατά το

παρελθόν βραχείες ψυχωτικές εκδηλώσεις, δείχνει ότι η σχιζοφρενική διαδικασία σε ένα υψηλό ποσοστό είναι ιάσιμη. Σίγουρα, θα ξανανοσήσουν πολλοί από αυτούς που ανήκουν στις πρωτοεμφανιζόμενες περιπτώσεις που νόσησαν. Δεν υπάρχει κανένας λόγος, όμως, να πιστεύουμε ότι η κατάληξη μιας σχιζοφρενικής ώσης είναι το Άσυλο. Η άποψη αυτή, που προέρχεται από τα χρόνια εκείνα που η Ψυχιατρική ήταν κατά κύριο λόγο Ψυχιατρική των Ασύλων, πρέπει επιτέλους να εγκαταλειφθεί».

1.2. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΗ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΟ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ (ΠΨΕ/FEP)

1.2.1. Υπόθεση ντοπαμίνης και απεικονιστικά ευρήματα

Η έκβαση ενός Πρώτου Ψυχωτικού Επεισοδίου (FEP) μπορεί να είναι αρκετά ετερογενής και να είναι η απαρχή διαταραχών με διαφορετική πρόγνωση μεταξύ τους (McGlashan, 1988). Δεν υπάρχουν, ακόμη, ορισμένοι προγνωστικοί δείκτες που θα καθορίζουν ποιοι ασθενείς θα αναπτύξουν σχιζοφρένεια και ποιοι όχι, κάτι που θα συνεισέφερε σημαντικά στην έγκαιρη και εξατομικευμένη θεραπεία τους. Η ντοπαμινεργική υπόθεση για τη σχιζοφρένεια (Weinberger, 1984) υποστηρίζει ότι η απορρύθμιση της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης μπορεί να προκαλέσει υπερενεργοποίηση των υποφλοιωδών ντοπαμινεργικών οδών. Μία αμοιβαία και ανεστραμμένη ρύθμιση έχει περιγραφεί για τα φλοϊκά και τα υποφλοιώδη ντοπαμινεργικά συστήματα με αποτέλεσμα η δυσλειτουργία των προβολών της ντοπαμίνης στο φλοιό να οδηγεί σε απώλεια της υποφλοιώδους αναστολής (Kolachana et al., 1985; Wilkinson et al., 1997). Σύμφωνα με τη μελέτη του Grace (Grace, 1993), οι D2 υποδοχείς μεταβάλλονται σύμφωνα με την ντοπαμινεργική τονική απελευθέρωση από το ραχιαιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό. Επομένως, σε περίπτωση μειωμένου ντοπαμινεργικού τόνου στον προμετωπιαίο φλοιό, συμβαίνει ευαισθητοποίηση των μεσο-μεταιχμιακών ντοπαμινεργικών συστημάτων με αύξηση των μετασυναπτικών D2 υποδοχέων στο ραβδωτό σώμα. Η αύξηση αυτών των μετασυναπτικών D2 υποδοχέων αντανακλά, δηλαδή, ένα μηχανισμό ευαισθητοποίησης στη ντοπαμίνη σε αυτούς τους ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο που θα εξελιχθεί σε σχιζοφρένεια, σε αντίθεση με αυτούς που θα έχουν διαφορετική έκβαση (Corripio et al., 2011). Σε αυτή τη μελέτη έλαβαν μέρος ασθενείς με ΠΨΕ (FEP) πριν την έναρξη αντιψυχωτικής αγωγής (που επηρεάζει τη ρύθμιση των D2 υποδοχέων) κι εξετάστηκαν με τη χρήση SPECT. Όσοι ανέπτυξαν σχιζοφρένεια παρουσίασαν μεγαλύτερη D2 δεσμευτική ικανότητα κατά την έναρξη του επεισοδίου

σε σχέση με όσους δεν παρουσίασαν σχιζοφρένεια, οι οποίοι δε διαφοροποιήθηκαν σε αυτή την παράμετρο από τους υγιείς μάρτυρες. Επομένως, το εύρημα της μεγαλύτερης δεσμευτικής ικανότητας των D2 υποδοχέων, σε ένα ΠΨΕ (FEP), φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη σχιζοφρένειας, κάτι που την καθιστά ως μία βιολογική παράμετρο που μπορεί να αντανakλά νευροχημικούς μηχανισμούς που να υποδεικνύουν πρώιμα στάδια της νόσου (Corripio et al., 2011). Το ραβδωτό σώμα έχει συνδεθεί με την αυτοαναφορά σε υγιείς μάρτυρες (Menon et al., 2011) και πιο συγκεκριμένα με τη θετική αυτοαξιολόγηση (Bruhl et al., 2014). Η κατάσταση αυξημένης ντοπαμινεργικής λειτουργίας στο ραβδωτό σώμα, που σχετίζεται με τη σχιζοφρένεια (Abi-Dargham et al., 1998), διαμεσολαβεί τη μετατροπή ουδέτερων πληροφοριών σε προσωπικές πληροφορίες αυξημένης σημασίας (Kapur, 2003) οδηγώντας σε παραληρήματα (Kapur, 2004) και ελλείμματα στην αυτό-επεξεργασία (Menon et al., 2011). Όλες οι περιοχές που εμπλέκονται στη σχιζοφρένεια συνδέονται δομικά και λειτουργικά (Fornito and Bullmore, 2015). Για παράδειγμα, το μετωποραβδωτό δίκτυο (Waltz et al., 2007) που περιλαμβάνει τη δραστηριότητα ντοπαμίνης (Kegeles et al., 2010) παρουσιάζει μείωση ντοπαμίνης μετωπιαία που επεκτείνεται σε άλλες φλοιϊκές περιοχές (Silfstein et al., 2015).

1.2.2. Δομική απεικόνιση, μορφολογικά ευρήματα και λοιπές Υποθέσεις

Ήδη, το 1976 ο Johnstone et al. είχαν διαπιστώσει στις πρώτες αξονικές τομογραφίες εγκεφάλου (CT) που διεξήχθησαν σε άτομα με χρόνια σχιζοφρένεια μία σημαντική διεύρυνση των πλαγίων κοιλιών. Στη συνέχεια, ο Weinberger et al. (1979) χρησιμοποιώντας αυστηρότερα μεθοδολογικά κριτήρια, όπως τη σχέση του μεγέθους των κοιλιών προς αυτό του εγκεφάλου καθώς και το εύρος των αυλάκων του φλοιού, διαπίστωσαν σε 73 ασθενείς με σχιζοφρένεια ηλικίας από 20-50 ετών μια διεύρυνση του συστήματος των κοιλιών κατά 30% σε σχέση με τις αναμενόμενες, για την ηλικία, φυσιολογικές τιμές. Η διεύρυνση των αυλάκων που συνάδει με ατροφία του εγκεφάλου δε συσχετίζεται πάντα με τη διεύρυνση των πλαγίων κοιλιών, αν και πολλοί ασθενείς έχουν και τα δύο ευρήματα. Ενδιαφέρον είναι ότι καμία από τις δύο μορφολογικές διαταραχές δε συσχετίστηκε με τη διάρκεια της νόσου, την ασυλοποίηση ή τη θεραπεία με αντιψυχωτικά.

Η χρήση της μαγνητικής τομογραφίας εγκεφάλου (MRI) επιβεβαίωσε, στη συνέχεια, τα ανωτέρω ευρήματα. Βεβαίως, ένα άλλο σημαντικό ερώτημα στην πορεία

των απεικονιστικών ερευνών ήταν εάν τα ευρήματα παραμένουν σταθερά ή μεταβάλλονται και προς ποια κατεύθυνση, στην πορεία της νόσου.

Μελέτες με τη χρήση MRI υποδεικνύουν μορφολογικές μεταβολές με την εξέλιξη της νόσου. Οι αλλαγές που ακολουθούν την έναρξη της νόσου θεωρείται ότι είναι η διεύρυνση των κοιλιών (Cahn et al., 2002; DeLisi et al., 1995, 1997) και η εκφύλιση διαφόρων περιοχών, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός (Gur et al., 1998; Ho et al., 2003; Mathalon et al., 2001) και ο φλοιός των κροταφικών λοβών (Mathalon et al., 2001; Kasai et al., 2003 a,b), αν και διάφορες μελέτες έχουν αμφισβητήσει την προοδευτική μείωση του όγκου (Degreef et al., 1991; DeLisi et al., 2004; Gur et al., 1998; Whitworth et al., 2005). Επιπροσθέτως, υπάρχουν κάποια στοιχεία αυτών των μορφολογικών μεταβολών κατά την έναρξη της νόσου, π.χ. ήδη πριν την έναρξη της νόσου (Borgwardt et al., 2007; Job et al., 2005; Pantelis et al., 2003; Sun et al., 2009). Η προοδευτική μείωση του όγκου στις δομικές απεικονίσεις προτείνει ότι η υποαιμάτωση στον εγκέφαλο επιδεινώνεται κατά τα κλινικά στάδια της σχιζοφρένειας. Ωστόσο, παραδόξως, υπάρχουν λίγες μελέτες επί του θέματος (Descio et al., 2003; Gur et al., 1995).

Στη μετα-ανάλυσή του ο Kempton et al. (2010) που ενέταξε 13 σχετικές μελέτες, διαπιστώνει ότι η διεύρυνση των πλαγίων κοιλιών επιδεινώνεται κατά την πορεία της νόσου και η αύξηση του μεγέθους τους είναι 3 με 4 φορές μεγαλύτερη από αυτήν που επέρχεται με τη φυσιολογική γήρανση.

Η δυσμενής εξέλιξη της προοδευτικής διεύρυνσης του μεγέθους των πλαγίων κοιλιών βρέθηκε, επίσης, σε μετα-ανάλυση χρονίων ασθενών με μέσο χρόνο νόσησης τα 7,6 έτη. Διαπιστώθηκε, ακόμη, ότι κάποια υποομάδα ασθενών εμφάνιζε μικρότερο ρυθμό διεύρυνσης των πλαγίων κοιλιών σε σχέση με τις αντίστοιχες ομάδες ελέγχου. Αυτό το εύρημα υποδηλώνει, σύμφωνα με τους ερευνητές, ότι πιθανόν κάποια υποομάδα ασθενών δεν παρουσιάζει προοδευτική διεύρυνση των κοιλιών στην πορεία του χρόνου. Αν και μελέτες σε ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο βρίσκουν διεύρυνση των πλαγίων κοιλιών ήδη από την έναρξη της νόσου, σε ότι αφορά την αύξηση της διεύρυνσης στην πορεία του χρόνου η επίδραση των αντιψυχωτικών δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Αν και μελέτη σε πιθήκους έδειξε ότι η χρήση αλοπεριδόλης και ολανζαπίνης συσχετίζεται με μείωση του όγκου του εγκεφάλου, μελέτες σε ασθενείς με

σχιζοφρένεια με χρήση πνευμοεγκεφαλογραφίας διαπίστωσαν προοδευτική διεύρυνση των κοιλιών, πριν την ανακάλυψη των αντιψυχωτικών φαρμάκων. Αλλαγές στο μέγεθος των κοιλιών του εγκεφάλου φαίνεται να σχετίζονται περισσότερο με περιβαλλοντικούς παρά με γενετικούς παράγοντες ενώ και σε μονοζυγωτικούς διδύμους, στις περιπτώσεις που μόνο ο ένας έχει νοσήσει, η προοδευτικότητα της διεύρυνσης των πλαγίων κοιλιών αποδίδεται σε διαφορετικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες και όχι στο γονιδίωμα (Brans et al. 2008).

Ερώτημα παραμένει εάν η διεύρυνση αυτή υπάρχει από τα πρώτα χρόνια της ζωής στα άτομα που θα νοσήσουν από σχιζοφρένεια ή εμφανίζεται στα πρόδρομα στάδια της νόσου.

Στη σημαντική μελέτη της Andreasen et al. (2013) που συμπεριέλαβε 200 ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο (FEP), από τους οποίους ελήφθησαν σε διάστημα μεγαλύτερο των 7 ετών συνολικά 659 μαγνητικές τομογραφίες εγκεφάλου, διαπιστώθηκε συνολική μείωση του όγκου του εγκεφάλου, της λευκής ουσίας, κυρίως του μετωπιαίου αλλά και του κροταφικού λοβού. Η μείωση του όγκου του μετωπιαίου λοβού και της λευκής ουσίας στην πορεία της νόσου σχετιζόταν με τη διάρκεια των υποτροπών και, δευτερευόντως, με τις υψηλές δόσεις αντιψυχωτικών φαρμάκων. Η ομάδα των ερευνητών υπογραμμίζει ότι οι, μεγάλης διάρκειας, υποτροπές και η αναγκαιότητα χρήσης υψηλών δόσεων αντιψυχωτικών μπορεί να χαρακτηρίζουν μια υποομάδα ασθενών με μικρή ανταπόκριση στη θεραπεία, μεγαλύτερη απώλεια εγκεφαλικού όγκου και δυσμενέστερη πρόγνωση. Αντιθέτως, η βαρύτητα των συμπτωμάτων είχε πολύ μικρότερη επίπτωση και ο χρόνος της αθεράπευτης ψύχωσης (Duration of Untreated Psychosis, DUP) και η χρήση ψυχοτρόπων ουσιών, καμία. Ως υποτροπή οριζόταν η αξιολόγηση ως μέτρια σοβαρού ή σοβαρού ενός θετικού ή δύο αρνητικών συμπτωμάτων στην κλίμακα PANSS.

Απώλεια φαιάς ουσίας, ιδίως, μετωπιαία που συσχετιζόταν με τον αριθμό των νοσηλειών βρέθηκε στη μελέτη του van Haren et al. (2007), με 96 ασθενείς σε πενταετή παρακολούθηση.

Μελέτες με MRI δείχνουν συσχέτιση του DUP με τα απεικονιστικά ευρήματα. Η διάρκεια της αθεράπευτης ψύχωσης (DUP) ορίζεται ως ο χρόνος από την πρώτη εκδήλωση ψυχωτικών συμπτωμάτων έως την έναρξη αντιψυχωτικής θεραπείας (Marshall et al., 2005). Πιο συγκεκριμένα, μεγαλύτερη μείωση του εγκεφαλικού όγκου

όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος αυτός. Ιδιαίτερως, μεγαλύτερο DUP συσχετίζεται με μειωμένη φαιά ουσία στον κερκοφόρο πυρήνα, σε κροταφικές και βρεγματικές περιοχές, στο αριστερό planum temporale, στο δεξιό ιππόκαμπο, στην αριστερή κάτω κροταφική έλικα και αμφοτερόπλευρα στην άνω και μέση κροταφική έλικα. Οι υποθέσεις των ερευνητών για την ερμηνεία των ανωτέρω ευρημάτων είναι: 1) Η υπόθεση του Wyatt (1991), σύμφωνα με την οποία η ενεργός ψύχωση μπορεί να είναι νευροτοξική και να οδηγήσει σε γνωστική έκπτωση και σε μορφολογικές αλλαγές στον εγκέφαλο. 2) Η υπόθεση του McGlashan (2006), σύμφωνα με την οποία η σχιζοφρένεια σχετίζεται με μειωμένη συναπτική συνδεσιμότητα και όχι με νευρωνικό θάνατο λόγω νευρο-τοξικότητας. Άλλες μελέτες, με χρήση MRI, υποδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ μεγαλύτερου DUP και μείωσης εγκεφαλικού όγκου τόσο σε ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου (Crespo-Facorro et al., 2007; Keshavan et al., 1998; Lappin et al., 2006; Malla et al., 2011), όσο και σε ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια (Penttila et al., 2010; Takahashi et al., 2007). Στη μετα-ανάλυση του Fusar-Poli et al. (2012) αναφέρονται μειώσεις του εγκεφαλικού όγκου σε προμετωπιαίες περιοχές και στο προσαγωγίο σε ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου. Εκτεταμένες και διάχυτες αλλοιώσεις της λευκής ουσίας ανευρίσκονται στην έσω και έξω κάψα, στο γόνυ και το σώμα του μεσολοβίου, στην ψαλίδα και στο προσαγωγίο (cingulum). Δομική MRI εγκεφάλου ταυτοποίησε μετωποκροταφικές περιοχές, το θάλαμο, τα βασικά γάγγλια και το βρεγματικό λοβό ως περιοχές φαιάς ουσίας που συνδέονται, σημαντικά, με χρόνια σχιζοφρένεια (Xu et al., 2009). Στη μετα-ανάλυση που διενήργησε ο Radua et al. (2012), περιελήφθησαν 43 μελέτες με σύνολο 965 ασθενών ΠΨΕ, με μέση ηλικία τα 24 έτη, 34% των ασθενών ήταν γυναίκες, 75% λάμβαναν αντιψυχωτική αγωγή ενώ η ομάδα ελέγχου περιελάμβανε 1040 άτομα, σταθμισμένα ως προς το φύλο και την ηλικία. Οι ασθενείς εμφάνιζαν εκτεταμένη μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας στη νήσο του Reil, στην άνω κροταφική έλικα, στο μέσο μετωπιαίο φλοιό και τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου. Επίσης, είχαν αυξημένο όγκο φαιάς ουσίας στην αριστερή προκεντρική έλικα. Ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου συμμετέχει σε εκτελεστικές, συναισθηματικές και λειτουργίες που αφορούν στην κοινωνική νόηση. Λειτουργίες, δηλαδή, που ανευρίσκονται διαταραγμένες σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.

1.2.3. Hypofrontality και λειτουργική απεικόνιση

Η πρώτη μελέτη με χρήση σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης εγκεφάλου (SPECT) δημοσιεύθηκε το 1974. Περιέλαβε 20 ασθενείς με σχιζοφρένεια, εκ των

οποίων η μία υποομάδα (τέσσερις γυναίκες και επτά άντρες) είχε μέση ηλικία 25 έτη και 5 έτη διάρκεια νόσου, ενώ μια δεύτερη υποομάδα περιελάμβανε ασθενείς με χρόνια νόσο (μέση ηλικία 65 έτη, μέση διάρκεια νόσου 40 έτη). Ενώ στην υποομάδα των νεότερων ασθενών η περιοχική αιματική ροή (rCBF) ήταν φυσιολογική, στους χρόνιους ασθενείς βρέθηκε υπο-αιμάτωση στις μετωπιαίες και κροταφο-ινιακές περιοχές. Με τα λόγια των ερευνητών : « Το hypofrontal pattern στους χρόνιους ασθενείς διέφερε όχι μόνο από το αντίστοιχο των υγιών, μη ψυχωτικών μαρτύρων, αλλά και από αυτό των πιο ηλικιωμένων ασθενών με νόσο Alzheimer. Η αιμάτωση στις κροταφο-ινιακές περιοχές συσχετιζόταν θετικά με τα γνωστικά συμπτώματα των ασθενών αυτών». Είναι η πρώτη φορά που χρησιμοποιείται το επίθετο hypofrontal που ουσιαστικοποιημένο (hypofrontality) θα διαγράψει μια σημαντική πορεία στο πεδίο της ψυχιατρικής και, ιδιαιτέρως, της σχιζοφρένειας.

Ποικίλες μελέτες νευροαπεικόνισης, με τη χρήση PET ή SPECT, έχουν καταγράψει hypofrontality σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Ashton et al., 2000; Gonus et al., 2003; Malaspina et al., 2004; Molina et al., 2005; Sachdev et al., 1997; Siegel et al., 1993). Ωστόσο, άλλες μελέτες λειτουργικής απεικόνισης σε κατάσταση ηρεμίας (Andreasen et al., 1997; Kim et al., 2000), καθώς και μελέτες που διεξήχθησαν ενώ τα υποκείμενα εκτελούσαν κάποιες γνωστικές δοκιμασίες (Fletcher et al., 1999; Meyer-Lindenberg et al., 2005), πρότειναν ότι πολλαπλές περιοχές, συμπεριλαμβανομένου του πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (LPFC), του έσω προμετωπιαίου φλοιού (MPFC) και οι κροταφικοί λοβοί, παρά απλά η hypofrontality, εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας.

Η Nancy Andreasen μελέτησε το ζήτημα της hypofrontality (δυσλειτουργίας του μετωπιαίου λοβού) σε μία, τουλάχιστον, μελέτη με χρήση SPECT και δύο με χρήση PET. Στην πρώτη από αυτές (Andreasen et al., 1992) πήραν μέρος 13 ασθενείς με σχιζοφρένεια που δεν είχαν λάβει ποτέ αντιψυχωτική αγωγή, 23 που είχαν χρόνια νόσο και είχαν μείνει χωρίς αντιψυχωτική αγωγή για τουλάχιστον 3 εβδομάδες και 15 υγιή άτομα, ως ομάδα ελέγχου. Όλοι υποβλήθηκαν σε SPECT εγκεφάλου με χρήση Xenon 133. Παράλληλα, υποβλήθηκαν σε νευροψυχολογική δοκιμασία (Πύργος του Λονδίνου/Tower of London) που εκτιμά το Σχεδιασμό (planning). Στους υγιείς ενεργοποιούνταν, κατά τη δοκιμασία, ο αριστερός μέσος μετωπιαίος φλοιός και μέρη της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου. Στους ασθενείς και των δύο ομάδων δεν ενεργοποιούνταν αυτές οι περιοχές, όπως και τμήμα του δεξιού βρεγματικού φλοιού.

Η μειωμένη ενεργοποίηση των περιοχών αυτών σχετιζόταν με την ένταση των αρνητικών συμπτωμάτων, αλλά όχι με τη χρονιότητα της νόσου ή τη μακροχρόνια λήψη αντιψυχωτικής αγωγής. Η ερευνήτρια και η ομάδα της συμπεραίνουν ότι παρατηρείται δυσλειτουργία στο μετωπιαίο φλοιό, αλλά αν εξετάσει κανείς, ως σύνολο, το μετωπιαίο λοβό δεν παρατηρείται hypofrontality. Παρ' όλα αυτά, διαπιστώθηκε η ύπαρξη περιοχών υπο-αιμάτωσης σε τρεις σημαντικές περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού (έσω, πλάγια, κογχική). Συμπεραίνουν ότι ο όρος hypofrontality θα έπρεπε να αντικατασταθεί από πιο συγκεκριμένους όρους που να αναφέρονται στις συγκεκριμένες περιοχές που εμφανίζουν υποαιμάτωση. Δεν παρατηρείται γενικώς hypofrontality, αλλά εντοπίζονται δυσλειτουργικά κυκλώματα διάσπαρτα σε όλο τον εγκέφαλο. Η υποαιμάτωση στις κάτω κροταφικές περιοχές μπορεί να είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας κογχο-μετωπιαίων και ιπποκάμπειων περιοχών σε ένα «λιμβικό κύκλωμα» και η υποαιμάτωση στις κογχομετωπιαίες περιοχές και τους βρεγματικούς λοβούς να αντανakλά ένα «κύκλωμα του νεοφλοιού». Παράλληλα, βρήκαν περιοχές με αυξημένη αιμάτωση, όπως το θάλαμο, τα βασικά γάγγλια, το πρόσθιο προσαγωγίο, τη δεξιά και αριστερή παραϊπποκάμπειο έλικα και την παρεγκεφαλίδα. Σε κάθε περίπτωση, οι ερευνητές θεωρούν ότι τα ευρήματα σχετίζονται με τη νόσο, ανεξάρτητα από τη διάρκειά της και τη λήψη αντιψυχωτικής αγωγής και αποτελούν «primary abnormality of schizophrenia». Σε επόμενη μελέτη (2000) με χρήση PET σε χρόνιους ασθενείς που δεν έλαβαν αντιψυχωτική αγωγή για τουλάχιστον 3 εβδομάδες ανευρίσκουν ευρήματα παρόμοια (quite similar) με αυτά της μελέτης τους, το 1997, σε ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου. Για το λόγο αυτό θεωρούν ότι η υπο-αιμάτωση/δυσλειτουργία είναι παρούσα από την αρχή της νόσου και παραμένει κατά τη χρόνια νόσο. Η δυσλειτουργία στις προμετωπιαίες περιοχές ερμηνεύει, ίσως, την επιμονή των γνωστικών ελλειμμάτων ανεξάρτητα από το στάδιο της νόσου.

1.2.4. Νευροαναπτυξιακή Υπόθεση και DTI

Διαταραχές της λευκής ουσίας μπορεί να αποτελούν το υπόβαθρο της κακής συνδεσιμότητας, καθώς η λευκή ουσία αποτελείται από αξονικές προβολές σε άλλους νευρώνες και αποτελεί τη βάση της νευρωνικής επικοινωνίας. Η λευκή ουσία χρωματίζεται έτσι από τη λιποπρωτεΐνη μυελίνη που αποτελείται από ολιγοδεντροκύτταρα και σχηματίζει ένα έλυτρο που περιβάλλει τους νευράξονες, αυξάνοντας την αγωγιμότητά τους. Στη μεταχρωματική λευκοδυστροφία, που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη απομυελίνωση παρατηρείται αυξημένη συχνότητα

ψυχώσεων (Peters et al., 2010). Η μυελίνωση αρχίζει κατά την περιγεννητική περίοδο, σχεδόν ολοκληρώνεται κατά τον πρώτο χρόνο μετά τη γέννηση, αλλά συνεχίζεται και κατά την εφηβεία και την αρχή της ενήλικης ζωής. Τελευταίες μυελινώνονται οι προμετωπιαίες περιοχές. Η ανάπτυξη αυτή βαίνει παράλληλα με τη μείωση της φαιάς ουσίας που οφείλεται στο pruning. Δυσλειτουργία της μυελίνης, μειωμένα ή με παθολογική μορφολογία ολιγοδεντροκύτταρα μπορεί να σχετίζονται με την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας. Νευρο-αναπτυξιακές υποθέσεις κάνουν λόγο για δυσπλαστικές αξονικές προβολές που διαμορφώνονται κατά την ενδομήτριο ζωή, διακοπή της ομαλής μυελινοποίησης κατά την εφηβεία, απομυελίνωση, παθολογική σύνδεση των ημισφαιρίων δια του μεσολοβίου, μετωποκροταφική ή φλοιο-θαλαμο-παραγκεφαλιδική κακή συνδεσιμότητα (Peters et al., 2010). Ενώ η μαγνητική τομογραφία εντοπίζει μακρο-δομικές αλλοιώσεις της λευκής ουσίας, χωρίς να προσδιορίζει την ακριβή θέση τους, το Diffusion Tension Imaging (DTI, απεικόνιση του τανυστή διάχυσης) έχει τη δυνατότητα να εντοπίσει μικρο-δομικές αλλοιώσεις μέσω της αλληλεπίδρασής τους με μόρια ελεύθερου ύδατος, γιατί η διάχυσή του επηρεάζεται από τη δομή των νευραξόνων. Το DTI υπολογίζει την τρισδιάστατη διάχυση σε σημεία του εγκεφάλου που ονομάζονται voxels. Ο λόγος της διάχυσης κατά μήκος του άξονα και της κάθετης σε αυτήν ονομάζεται Diffusion Anisotropy. Όσο πιο ψηλή είναι, τόσο μεγαλύτερη η διάχυση κατά μήκος του νευράξονα. Η Fractional Anisotropy (FA) -κλασματική ανισοτροπία- χρησιμοποιείται ως δείκτης του βαθμού μυελίνωσης, της πυκνότητας και της διαμέτρου της νευρικής ίνας (Peters et al., 2010). Η FA αντιπροσωπεύει μια τιμή μεταξύ 0-1 που περιγράφει το βαθμό ανισοτροπίας στη διαδικασία της διάχυσης. Τιμή μηδέν σημαίνει ισοτροπική διάχυση, δηλ. η διάχυση δεν περιορίζεται ή περιορίζεται εξίσου σε όλες τις κατευθύνσεις. Τιμή ίση με τη μονάδα σημαίνει ότι η διάχυση συμβαίνει κατά έναν άξονα και εμποδίζεται τελείως στις άλλες. Μελέτες με DTI σε ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια δείχνουν αλλοιώσεις της μικροδομής στο μεσολόβιο, στο οπίσθιο κέρας της έσω κάψας και στο προσαγωγίο. Τα ευρήματα είναι περισσότερο εκτεταμένα και σοβαρά σε χρόνιους ασθενείς σε σχέση με ασθενείς ΠΨΕ, εύρημα που συνηγορεί υπέρ της προϊούσας πορείας της νόσου. Το DUP σε κάποιες μελέτες σχετίζεται με τα ευρήματα, ενώ σε άλλες όχι. Μελέτες DTI σε ασθενείς με πρώτο επεισόδιο σχιζοφρένειας βρίσκουν μειώσεις των τιμών της κλασματικής ανισοτροπίας στο προσαγωγίο, στη μετωπιαία λευκή ουσία και στην παραϊπποκάμπεια έλικα, στο σπληνίο του μεσολοβίου και στη λευκή ουσία στο δεξιό βρεγματικό λοβό. Διερεύνηση των ελλειμμάτων της λευκής ουσίας σε αυτούς τους

ασθενείς θα επέτρεπε την ανεύρεση των εγκεφαλικών δομών που θίγονται κατά την έναρξη της διαταραχής, πριν από την εμφάνιση γενικευμένων ελλειμμάτων και, πιθανώς, παρέμβαση κατά την εξέλιξη της νόσου (Passaro et al, 2019).

1.2.5. Ευρήματα στην ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια

Λίγες μελέτες, χρόνιοι ασθενείς, διαφορετικοί ορισμοί του Treatment Resistant Schizophrenia (TR-SCH) & Ultra Resistant Schizophrenia (UR-SCH) (ανθεκτική στην κλοζαπίνη σχιζοφρένεια). 20-35% των ασθενών με σχιζοφρένεια έχουν μικρή ή καμία ανταπόκριση στα, εκτός κλοζαπίνης, αντιψυχωτικά φάρμακα. Από αυτούς 30-70% ανταποκρίνονται στην κλοζαπίνη, οι υπόλοιποι θεωρούνται Ultra Resistant. Υπο-μεταβολισμός προμετωπιαία, υπερ-μεταβολισμός στα βασικά γάγγλια και δομικές αλλοιώσεις στο μεσολόβιο φαίνεται να συντελούν στην ανθεκτική στη θεραπεία σχιζοφρένεια. Η κλοζαπίνη αυξάνει την προμετωπιαία ενεργοποίηση, μη σχετιζόμενη με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και βελτιώνει το μεταβολισμό στα βασικά γάγγλια και το θάλαμο και, πιθανώς, η βελτίωση αυτή να σχετίζεται με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Nakajima et al., 2015).

1.2.6. Νευροφλεγμονή και λειτουργική απεικόνιση

Το PET παρέχει τη δυνατότητα εξακρίβωσης της νευρο-φλεγμονής, της ενεργοποίησης της μικρογλοίας, δηλαδή, με μη επεμβατικό τρόπο. Στα ενεργοποιημένα από τη φλεγμονή κύτταρα της μικρογλοίας παρατηρείται αύξηση στην εξωτερική μιτοχονδριακή μεμβράνη του λεγόμενου περιφερικού βενζοδιαζεπινικού υποδοχέα-PBR. Χρησιμοποιώντας ανταγωνιστές του PBR -TSPO-TRANSLOCATOR PROTEIN - ως ligands (προσδέτες), μπορεί να απεικονίσει κανείς την ενεργοποίηση της νευρογλοίας.

Τα αποτελέσματα των λίγων σχετικών ερευνών παραμένουν αντιφατικά, με κάποιες να βρίσκουν ενεργοποίηση της μικρογλοίας σε μετωπιαίο, κροταφικό λοβό-ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο- και γενικότερα στη φαιά ουσία. Κάποιες άλλες -4 δημοσιευμένες το 2016-2017- δεν βρίσκουν οποιαδήποτε ενεργοποίηση μικρογλοίας. «It seems this field is experiencing an episode of catharsis after the initial enthusiasm that accompanied the first positive explanatory results almost ten years earlier, and it is becoming increasingly unclear whether it is indeed enhanced TSPO uptake in schizophrenia» (Hafizi et al., Am J Psychiatry 2017).

Με μαγνητικό συντονισμό με χρήση τεχνικών μοριακής διάχυσης (diffusion weighted MRI) διαπιστώθηκαν, σε ασθενείς με ΠΨΕ, υψηλότερες συγκεντρώσεις ελεύθερου ύδατος σε σχέση με υγιείς, που ήταν διάχυτες σε πολλές εγκεφαλικές περιοχές που έχουν εμπλακεί στη νευροβιολογία της σχιζοφρένειας. Αντιθέτως, οι περιοχές με μειωμένη κλασματική ανισοτροπία εμφανίζονταν μόνο σε ορισμένες περιοχές, όπως το μεσολόβιο, ο ακτινωτός στέφανος και η επιμήκης δεσμίδα. Μεταξύ των ασθενών, αυτοί με τις υψηλότερες συγκεντρώσεις ελεύθερου ύδατος είχαν καλύτερες γνωστικές επιδόσεις. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η χαμηλότερη κλασματική ανισοτροπία οφείλεται πιθανότητα στην αύξηση του ελεύθερου ύδατος. Αυτό πιθανότατα αποτελεί έμμεση ένδειξη νευροφλεγμονής, διότι ο αυξημένος όγκος εξωκυττάριου ύδατος αυξάνει σε περιπτώσεις φλεγμονής (Lyall et al., 2018).

Η χρόνια υποαιμάτωση του εγκεφάλου οδηγεί σε μειωμένη παροχή αίματος στον εγκέφαλο και παρατηρείται σε πλήθος νευροψυχιατρικών διαταραχών, πέραν της άνοιας, όπως η πολλαπλή σκλήρυνση, η μείζονα κατάθλιψη, η επιληψία, η σχιζοφρένεια. Οι παθήσεις αυτές χαρακτηρίζονται, επιπλέον, από γνωστικές δυσλειτουργίες που αφορούν στη μνήμη και την επεξεργασία των πληροφοριών, αν και ο μηχανισμός που προκαλεί την υποαιμάτωση παραμένει σε μεγάλο βαθμό άγνωστος. Ένας παράγοντας που θα μπορούσε να συνδέσει την ανοσολογική φλεγμονώδη υπόθεση για τη σχιζοφρένεια με τη διαπιστούμενη υπο-αιμάτωση εγκεφαλικών περιοχών που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου (λιμβικό σύστημα, κροταφικός, προ-μετωπιαίος φλοιός) είναι ο Transient Receptor Potential Melastatin 2 (TRPM2), που είναι ένα, διαπερατό στα ιόντα Ca^{2+} , κανάλι που εκφράζεται στα ανοσιακά κύτταρα κι επάγει τις ανοσολογικές αντιδράσεις. Ο TRPM2 εκφράζεται στους νευρώνες και τη μικρογλοία αλλά και σε περιφερικά ανοσιακά κύτταρα (μακροφάγα, μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα) επάγοντας την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και χυμοκινών, μεταξύ των οποίων η IL-6 και ο TNF- α , κυτοκίνες που έχουν βρεθεί αυξημένες σε ασθενείς με ΠΨΕ και σχιζοφρένεια σε πολλές μελέτες αλλά και μετα-αναλύσεις. Σε μελέτη σε ποντίκια (Miyano-hara et al, 2019), δημοσιευμένη στο Journal of Neuroscience, οι ερευνητές διαπιστώνουν ότι ο TRPM2, στα μικρογλοιακά κύτταρα, παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της χρόνιας υποαιμάτωσης του εγκεφάλου διαμέσου της επίταξης των ανοσολογικών αντιδράσεων και της έκλυσης προφλεγμονωδών κυτοκινών. Οι βλάβες που παρατηρήθηκαν στα πειραματόζωα αφορούσαν, κυρίως, τη λευκή ουσία και δευτερευόντως την περιοχή του ιππόκαμπου.

Σύμφωνα με τους ερευνητές, αυτό το εύρημα οφείλεται πιθανόν στο γεγονός ότι οι κυτοκίνες που παράγονται από την ενεργοποιημένη μικρογλοία επιδρούν στην τοξικότητα των ολιγοδενδροκυττάρων και ιδιαίτερα των πρόδρομων μορφών τους (Oligodendrocyte Progenitor Cells), που βρίσκονται, κυρίως, στη λευκή ουσία και επιδρούν στην εμφάνιση των παρατηρούμενων ιστικών βλαβών. Συμπερασματικά, η εγκεφαλική υποαιμάτωση οδηγεί στην παραγωγή ελευθέρων ριζών που προκαλεί την ενεργοποίηση της μικρογλοίας μέσω του TRPM-2, η οποία επάγει την παραγωγή κυτοκινών και προκαλεί με τη σειρά της δομικές εγκεφαλικές βλάβες και γνωστικά ελλείμματα. Η μινοκυκλίνη, που έχει χρησιμοποιηθεί ως add-on treatment στη θεραπεία της σχιζοφρένειας, με τα αποτελέσματα των σχετικών ερευνών να διχάζονται ως προς την αποτελεσματικότητά της, θεωρείται, από τους ερευνητές, ως αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των προκαλούμενων από χρόνια υποαιμάτωση γνωστικών ελλειμμάτων, γιατί αναστέλλει την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και των μακροφάγων, μειώνοντας τη φλεγμονή.

1.2.7. Λειτουργική απεικόνιση και Cerebral Blood Flow (CBF)

Τεχνικές λειτουργικής απεικόνισης του εγκεφάλου έχουν χρησιμοποιηθεί για τον εντοπισμό δυσλειτουργικών περιοχών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Η σχιζοφρένεια έχει συσχετιστεί με διαταραχές της περιοχικής εγκεφαλικής αιματικής ροής (rCBF), οπότε η διαπίστωση των θιγόμενων περιοχών του εγκεφάλου, αλλά και της βαρύτητας των αλλοιώσεων που παρατηρούνται, είναι μείζονος σημασίας για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου και τη βελτίωση των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Επιπλέον, οι παρατηρούμενες λειτουργικές διαταραχές στη σχιζοφρένεια μπορεί να προηγούνται από τις δομικές, που παρατηρούμε στη στατική απεικόνιση, άρα να εμφανίζονται σε πρωιμότερα στάδια της νόσου. Οι ερευνητές υποστηρίζουν, δηλαδή, ότι αξιοσημείωτες, τμηματικές λειτουργικές βλάβες προηγούνται των δομικών που ακολουθούν σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Wake et al., 2010). Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης εγκεφάλου (SPECT) και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) παραμένουν οι τεχνικές αναφοράς στη διερεύνηση μεταβολών της εγκεφαλικής αιματικής ροής, παρόλο που και άλλες τεχνικές έχουν, επίσης, χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνησή της. Το SPECT είναι μια από τις πιο αξιόπιστες και με μεγάλο αριθμό εφαρμογών στον τομέα αυτό, ενώ έχει μικρότερο κόστος σε σχέση με το PET.

Το πιο σταθερό κι επανερχόμενο, στις σχετικές μελέτες, εύρημα είναι η μειωμένη rCBF στις προμετωπιαίες περιοχές, το οποίο συνήθως συσχετίζεται με τη βαρύτητα των αρνητικών συμπτωμάτων, τη χρονιότητα της νόσου και τη μακροχρόνια χορήγηση αντιψυχωτικών φαρμάκων, παρά με τη νόσο καθεαυτή.

Η πλειονότητα των μελετών περιελάμβαναν μικρό αριθμό ασθενών που λάμβαναν μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή, ενώ πολύ λίγες μελέτες περιελάμβαναν ασθενείς ΠΨΕ χωρίς να έχουν λάβει προηγουμένως αντιψυχωτική θεραπεία. Αυτό το γεγονός μπορεί να εξηγεί και την αντιφατικότητα των ευρημάτων. «Παρά την πληθώρα των απεικονιστικών μελετών, δομικών και λειτουργικών, στη σχιζοφρένεια απέχουμε πολύ από την καθιέρωση των μεθόδων αυτών ως διαγνωστικών ή πολύ περισσότερο ως μεθόδων με προγνωστική αξία, πιθανότατα εξαιτίας της ετερογένειας των ευρημάτων. Ετερογένεια που οφείλεται σε διαφορές μεταξύ των ερευνών στις μεθόδους επιλογής των ασθενών, στα κοινωνικά, δημογραφικά και κλινικά τους χαρακτηριστικά, στη χρήση αντιψυχωτικών αλλά και σε τεχνικές παραμέτρους των απεικονίσεων» (Radua et al., 2012).

Ο Kanahara et al. (2009) ανευρίσκουν μειωμένη αιματική ροή στον αριστερό και μέσο προμετωπιαίο φλοιό σε ομάδα ασθενών με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο και σε ομάδα ασθενών με χρόνια σχιζοφρένεια. Στους χρόνιους ασθενείς, η υποαιμάτωση ήταν περισσότερο εκσεσημασμένη μετωπιαία, αλλά επεκτεινόταν και σε οπίσθιες εγκεφαλικές περιοχές (βρεγματικός φλοιός, οπίσθιος κροταφικός λοβός και στο σφηνοειδές λόβιο). Οι συγγραφείς της έρευνας υποστηρίζουν ότι η υποαιμάτωση εξελίσσεται προοδευτικά, από τις μετωπιαίες προς τις οπίσθιες εγκεφαλικές περιοχές όσο αυξάνει η διάρκεια της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, σε αυτή τη μελέτη συμμετείχαν 18 ασθενείς ΠΨΕ (FEP), 23 ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια και 40 υγιείς μάρτυρες, σταθμισμένοι ως προς την ηλικία και το φύλο, στους οποίους διενεργήθηκε SPECT εγκεφάλου για τη διερεύνηση των μεταβολών της περιοχικής εγκεφαλικής αιματικής ροής (rCBF), σε κατάσταση ηρεμίας. Οι τιμές της rCBF στη μέση/κάτω/έσω μετωπιαία έλικα και στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου παρουσιάστηκαν σημαντικά μειωμένες και στις δύο ομάδες των ασθενών, σε σχέση με τους μάρτυρες. Η ομάδα των χρόνιων ασθενών παρουσίασε σημαντική υποαιμάτωση στον αριστερό κάτω βρεγματικό λοβό και στη μέση/κάτω κροταφική έλικα. Επιπροσθέτως, η σύγκριση μεταξύ των ασθενών ΠΨΕ και των χρόνιων ασθενών αποκάλυψε πως οι, σημαντικά, υποαιματωμένες περιοχές των χρόνιων ασθενών συγκριτικά με τους ασθενείς ΠΨΕ δεν

ήταν μόνο ο πλάγιος και ο μέσος προμετωπιαίος φλοιός, αλλά και ο κάτω βρεγματικός φλοιός, το οπίσθιο τμήμα του κροταφικού λοβού και το σφηνοειδές λόβιο. Αυτή η μελέτη προτείνει ότι η μείωση της rCBF επεκτείνεται στις οπίσθιες εγκεφαλικές περιοχές, επιπλέον του μετωπιαίου λοβού, κατά την εξέλιξη των κλινικών σταδίων της σχιζοφρένειας.

Ο Wake et al. (2010) πραγματοποίησαν SPECT και MRI εγκεφάλου σε 30 ασθενείς ΠΨΕ και ανευρίσκουν υπο-αιμάτωση στο δεξιό μετωπιαίο και στον αριστερό κροταφικό λοβό και μείωση του όγκου των μετωπιαίων λοβών αμφοτερόπλευρα. Υπήρχε, όμως, διαφοροποίηση στις περιοχές που παρουσίασαν υποαιμάτωση και μείωση όγκου. Το γεγονός αυτό μπορεί να υποδεικνύει ότι η υποαιμάτωση στον αριστερό κροταφικό λοβό ασθενών ΠΨΕ μπορεί να εξελίσσεται νωρίτερα και να αποτελεί χαρακτηριστικό εύρημα ενός ΠΨΕ. Άλλοι ερευνητές, δηλαδή, υποστηρίζουν ότι οι μεταβολές στους εγκεφάλους των ασθενών εξελίσσονται προοδευτικά από τις κροταφικές προς τις μετωπιαίες περιοχές (Wake et al., 2010).

Στη μελέτη του Scheef et al. (2010) σε 11 ασθενείς με σχιζοφρένεια που δε λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή και 25 υγιών μαρτύρων, ανευρίσκεται μειωμένη αιματική ροή στο μετωπιαίο φλοιό, στην πρόσθια και μέση έλικα του προσαγωγίου και στις βρεγματικές περιοχές αμφοτερόπλευρα, με τη χρήση Arterial Spin Labeling-MRI (ASL-MRI). Οι ερευνητές υποθέτουν ότι οι δομικές αλλαγές στον εγκέφαλο των ασθενών εξηγούν τη μείωση στην αιματική ροή. Με τη χρήση ASL-MRI έχουν εντοπιστεί σημαντικές διαφορές στην περιοχική CBF μεταξύ ασθενών με χρόνια σχιζοφρένεια (Kindler et al., 2013; Kindler et al., 2015; Pinkham et al., 2011; Scheef et al., 2010; Walther et al., 2011; Xu et al., 2017; Zhu et al., 2016; Zhu et al., 2015; Zhu et al., 2017, Zhuo et al., 2017), ασθενών με ΠΨΕ (Kindler et al., 2018), Clinical High Risk (CHR) (Allen et al., 2016; Kindler et al., 2018) και ομάδας ελέγχου. Ο Chou et al. (2014) εντοπίζουν σε ομάδα 62 ασθενών με σχιζοφρένεια, εκ των οποίων οι 33 λάμβαναν θεραπεία για διάστημα ίσο ή μικρότερο των 6 μηνών και οι 29 για μεγαλύτερο των 6 μηνών, συσχετίσεις με το DUP, βρίσκοντας μεγαλύτερη μείωση της αιματικής ροής στην αριστερή κάτω και μέση μετωπιαία έλικα, αριστερή και δεξιά προκεντρική έλικα, άνω και μέση κροταφική έλικα αμφοτερόπλευρα, σε αυτούς με μεγαλύτερο DUP. Η συσχέτιση αυτή έγινε με τους ασθενείς που βρίσκονταν σε μακροχρόνια θεραπεία μόνο. Εξηγούν τα ευρήματά τους αναφερόμενοι στην υπόθεση της νευροτοξικότητας του Wyatt-1991 ή εναλλακτικά στη υπόθεση του McGlashan-

2006, της ψύχωσης ως μειωμένης συναπτικής πλαστικότητας και συνδεσιμότητας και όχι απώλειας νευρώνων λόγω νευροτοξικότητας. Η τεχνική που χρησιμοποίησαν ήταν η multi-channel εγγύς υπέρυθρης φασματοσκοπίας (NIRS). Σε άλλη μελέτη, με χρήση SPECT, εμπλέκονται οι περιοχές του οπίσθιου προσαγωγίου και του δεξιού κάτω βρεγματικού φλοιού (Faget-Agius et al., 2017) σε 242 ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια. Το τελευταίο αυτό εύρημα έχει μια ιδιαίτερη σημασία επειδή στον κάτω βρεγματικό φλοιό δεξιά εντοπίστηκε το κέντρο της agentivity. Στη μετα-ανάλυση των Goozée et al. (2014) γίνεται αναφορά σε 7 μελέτες που συνέκριναν ασθενείς υπό φαρμακευτική αγωγή (Φ.Α.) και ασθενείς χωρίς Φ.Α. Δύο από αυτές ανευρίσκουν καλύτερη αιμάτωση σε ασθενείς υπό Φ.Α. στο δεξί πρόσθιο ημισφαίριο και στις οπίσθιες περιοχές αμφοτερόπλευρα, χωρίς να διευκρινίζουν σε ποιες συγκεκριμένα περιοχές. Οι υπόλοιπες 5 δεν αναφέρουν διαφορές μεταξύ των δύο υποομάδων ασθενών, αν και υπάρχει σημαντική ετερογένεια στους ασθενείς που μελετήθηκαν ως προς τη διάρκεια της νόσου, το χορηγούμενο αντιψυχωτικό φάρμακο και την περίοδο του wash-out. 11 μελέτες συνέκριναν ασθενείς πριν και μετά την αντιψυχωτική θεραπεία. 2 μελέτες αναφέρουν αύξηση της αιματικής ροής στον προμετωπιαίο φλοιό και 2 μείωση, ενώ το πιο σταθερό εύρημα είναι η μεταβολή της αιματικής ροής στα βασικά γάγγλια (5 από τις έρευνες αναφέρουν αύξηση της αιματικής ροής) και 3 μελέτες δεν βρίσκουν μεταβολή πριν και μετά τη θεραπεία με, πρώτης ή και δεύτερης γενιάς, αντιψυχωτικά φάρμακα. Διάφορες μελέτες σε υγιή υποκείμενα έχουν προτείνει μεταβολές στην rCBF εξαρτώμενες από την ηλικία, ακόμη και σε σχετικά νέους ενήλικες (Inoue et al., 2003; Kuji et al., 1999; Pagini et al., 2002; VanLaere and Dierckx, 2001), οπότε είναι σημαντική η αντιστοίχιση των ομάδων κατά ηλικία.

1.2.8. Λειτουργική απεικόνιση και CBF συνδεσιμότητα

Ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν αυξημένη ή μειωμένη εγκεφαλική αιματική ροή, σε κατάσταση ηρεμίας, σε ποικίλες εγκεφαλικές περιοχές, ιδιαίτερα στον προμετωπιαίο φλοιό (Andreasen et al., 1997; Catafau et al., 1994; Kanahara et al., 2013; Kawasaki et al., 1993; Malaspina et al., 2004; Mathew et al., 1988; Rubin et al., 1994; Weinberger et al., 1986). Διάφορες CBF ηρεμίας έχουν συνδεθεί με πυρηνικά κλινικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας (Lahti et al., 2006; Yuasa et al., 1995). Παρόλο που η μειωμένη αιμάτωση στο μετωπιαίο φλοιό έχει διαπιστωθεί, επανειλημμένως, στη σχιζοφρένεια, οι μεταβολές της CBF σε άλλες περιοχές διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των μελετών (Liu et al., 2012; Pinkham et al., 2011; Scheef et al., 2010; Walther et al.,

2011). Τα μικρά δείγματα ασθενών και η μεγάλη ποικιλομορφία μεταξύ των υποκειμένων μπορεί να ευθύνονται για τα ασυνεπή ευρήματα μεταξύ των μελετών. Ως αντανάκλαση της νευρωνικής δραστηριότητας, οι rCBFs διαφορετικών εγκεφαλικών περιοχών δεν είναι ανεξάρτητες. Αντίθετα, οι CBFs εγκεφαλικών περιοχών που ανήκουν στο ίδιο λειτουργικό δίκτυο μπορεί να μεταβάλλονται συγχρόνως, ώστε να επιτελέσουν τη λειτουργία του δικτύου. Προς υποστήριξη αυτής της υπόθεσης, οι υψηλότερες ταυτόχρονες διακυμάνσεις στην CBF έχουν ταυτοποιηθεί μεταξύ ομόλογων, φλοιϊκών περιοχών και το λειτουργικό δίκτυο που δημιουργείται από τη συνδεσιμότητα της CBF παρουσιάζει παρόμοιες ιδιότητες δικτύου με τα δίκτυα που δημιουργούνται από ανατομική ή λειτουργική συνδεσιμότητα (Melie-Garcia et al., 2013). Στη μελέτη των Kindler et al., 2015, ανευρέθη αυξημένη συνδεσιμότητα CBF μεταξύ του default-mode network (DMN). Ωστόσο, οι μεταβολές στη συνδεσιμότητα της CBF, εκτός του DMN, στη σχιζοφρένεια παραμένουν άγνωστες. Σε μία μελέτη με τη χρήση τρισδιάστατης τεχνικής pseudocontinuous arterial spin labeling MRI (pcASL-MRI) και συμμετοχή 100 ασθενών με σχιζοφρένεια και 94 υγιών μαρτύρων, ανευρέθη αυξημένη αιμάτωση στην κάτω κροταφική έλικα αμφοτερόπλευρα, στο θάλαμο και στο κέλυφος και μειωμένη αιμάτωση στην αριστερή νήσο, στη μέση μετωπιαία έλικα και αμφοτερόπλευρα στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και στη μέση ινιακή έλικα (Zhu et al., 2015). Αμφότερες, η αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή και η διάρκεια της νόσου συσχετίστηκαν με τις rCBF. Η αιμάτωση στην αριστερή νήσο και στην κάτω κροταφική έλικα συσχετίστηκε με την Αρνητική υποκλίμακα της PANSS. Στην ίδια μελέτη, η συνδεσιμότητα της CBF μεταξύ αριστερού θαλάμου και νήσου παρουσίασε διαταραχές. Η μειωμένη αιμάτωση στην αριστερή μέση μετωπιαία έλικα, μία φλοιϊκή περιοχή του μετωπιαίου λοβού, έρχεται σε συμφωνία με προηγούμενα ευρήματα στη σχιζοφρένεια με τη χρήση PET, SPECT ή ASL-MRI (Andreasen, O'Leary, 1997; Kanahara et al., 2013; Kanahara et al., 2009; Kawasaki et al., 1993; Kindler et al., 2015; Malaspina et al., 2004; Pinkham et al., 2011; Rubin et al., 1994; Scheef et al., 2010; Walther et al., 2011; Weinberger et al., 1986). Επειδή οι μετωπιαίοι λοβοί εμπλέκονται σημαντικά στη ρύθμιση σύνθετων συμπεριφορών στους υγιείς μάρτυρες, η hypofrontality μπορεί να συνεισφέρει στην κλινική εικόνα της σχιζοφρένειας (Gur and Gur, 1995). Σε συμφωνία με προηγούμενες αναφορές (Kanahara et al., 2009; Scheef et al., 2010), ανευρέθη μειωμένη αιμάτωση στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, που χρησιμεύει για την απαρτίωση γνωστικών και συναισθηματικών διεργασιών προς την επίτευξη στοχοκατευθυνόμενων

συμπεριφορών (Ridderinkhof et al., 2004). Η υποαιμάτωση στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου μπορεί να σχετίζεται με τη δυσκολία στη γνωστική και συναισθηματική ολοκλήρωση στη σχιζοφρένεια (Fornito et al., 2009). Η υποαιμάτωση στην αριστερή νήσο, που εμπλέκεται στην πολυαισθητηριακή απαρτίωση κι επεξεργασία γνωστικών και συναισθηματικών πληροφοριών (Wylie and Tregellas, 2010), και η συσχέτισή της με τις αυξημένες βαθμολογίες της Αρνητικής υποκλίμακας της PANSS υποδεικνύει ότι η υποαιμάτωση στη νήσο μπορεί να συνεισφέρει στα γνωστικά ελλείμματα στη σχιζοφρένεια (Zhu et al., 2015). Αμφότερα, το ραχιαίο τμήμα του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου και η νήσος είναι σημαντικές συνιστώσες του Διακριτικού Δικτύου (Salience Network, SN) (Seeley et al., 2007), που εξυπηρετεί την αναγνώριση προεξέχοντων ερεθισμάτων και την αλληλεπίδραση με το DMN και το κεντρικό εκτελεστικό δίκτυο (Central Executive Network, CEN), ώστε να καθοδηγεί τη συμπεριφορά (Menon and Uddin, 2010). Έτσι, η υποαιμάτωση στις περιοχές του SN μπορεί να σχετίζεται με λειτουργικά ελλείμματα, κάτι που είναι συμβατό με τα ευρήματα ότι η μειωμένη συνδεσιμότητα του SN με τα DMN/CEN συσχετίζεται με ψυχωτικά συμπτώματα στη σχιζοφρένεια (Manoliu et al., 2014). Η υποαιμάτωση στον ινιακό λοβό έρχεται σε συμφωνία με ένα προηγούμενο εύρημα ινιακής ατροφίας σε ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια (Onitsuka et al., 2007), κάτι που μπορεί να εξηγεί τα ελλείμματα στην οπτική αντίληψη στη σχιζοφρένεια (Butler et al., 2001, 2005). Μία εναλλακτική εξήγηση για την υποαιμάτωση στον ινιακό λοβό είναι ότι μπορεί να προέρχεται από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής, κάτι που υποστηρίζεται από το εύρημα της αρνητικής συσχέτισης μεταξύ της δόσης των αντιψυχωτικών και της αιμάτωσης στην αριστερή μέση ινιακή έλικα στη σχιζοφρένεια (Zhu et al., 2015). Σε συμφωνία με προηγούμενα ευρήματα (Andreasen, O' Leary, 1997; Liu et al., 2012; Malaspina et al., 2004; Mathew et al., 1988; Pinkham et al., 2011; Scheef et al., 2010) παρουσιάστηκε αυξημένη CBF στην κάτω κροταφική έλικα αμφοτερόπλευρα, στο θάλαμο και στο κέλυφος στη σχιζοφρένεια (Zhu et al., 2015). Η κάτω κροταφική έλικα εμπλέκεται στην επεξεργασία της οπτικής αντίληψης (Ishai et al., 1999) και στην ευρεία αισθητηριακή απαρτίωση (Mesulam, 1998) κι έχει παρουσιάσει ατροφία όγκου στη σχιζοφρένεια (Onitsuka et al., 2004). Η αυξημένη αυτή αιμάτωση στην αριστερή κάτω κροταφική έλικα βρέθηκε να συνδέεται με πιο σοβαρά αρνητικά συμπτώματα και μεγαλύτερη διάρκεια νόσου (Zhu et al., 2015). Ο θάλαμος αποτελεί σημαντικό κόμβο σε πολλαπλά λειτουργικά κυκλώματα, όπως το μετωποαβδωτό και το παρεγκεφαλιδοθαλαμοφλοιϊκό κύκλωμα που, αμφότερα,

παρουσιάζουν βλάβες στη σχιζοφρένεια (Byne et al., 2009). Το κέλυφος, τμήμα του ραβδωτού σώματος, εμπλέκεται στην κίνηση, σε γνωστικές και συναισθηματικές λειτουργίες. Είναι πλούσιο σε ντοπαμινεργικούς νευρώνες, οι οποίοι όπως έχει αποδειχτεί με συνέπεια, δυσλειτουργούν στη σχιζοφρένεια (Perez-Costas et al., 2010). Η υπεραιμάτωση στο αριστερό κέλυφος έχει συσχετιστεί με αυξημένες δόσεις αντιψυχωτικών φαρμάκων (Zhu et al., 2015), όπως έχει φανεί και σε προηγούμενες μελέτες με τη χρήση PET (Lathi et al., 2003, 2009) και με χρήση pcASL-MRI (Kindler et al., 2013). Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η υπεραιμάτωση στο κέλυφος είναι, πιθανόν, απόρροια της δράσης της αντιψυχωτικής αγωγής (Zhu et al., 2015). Οι μεταβολές της CBF στην κάτω κροταφική έλικα αμφοτερόπλευρα, στο θάλαμο και στο κέλυφος που παρουσίασαν αύξηση και στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου αμφοτερόπλευρα, τη μέση ινιακή έλικα και την αριστερή μέση μετωπιαία έλικα που παρουσίασαν μείωση φαίνεται να είναι ανεξάρτητες από τις μεταβολές στον όγκο της φαιάς ουσίας (Zhu et al., 2015). Αντίθετα, η μειωμένη αιμάτωση στην αριστερή νήσο και η αυξημένη αιμάτωση στη μέση κροταφική έλικα φαίνονται να σχετίζονται με τη μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας (Zhu et al., 2015). Μεταβολές της συνδεσιμότητας στη σχιζοφρένεια έχουν διερευνηθεί με τεχνικές MRI, όπως η δομική συνδεσιμότητα με τη χρήση δομικής MRI, η ανατομική συνδεσιμότητα με τη χρήση απεικόνισης τανυστή διάχυσης (DTI) και η λειτουργική συνδεσιμότητα με τη χρήση λειτουργικής MRI. Ο Kindler et al. (2015) με τη μελέτη τους διερεύνησαν τη συνδεσιμότητα της CBF μέσα στο DMN στη σχιζοφρένεια. Ο Zhu et al. (2015) αναγνώρισαν μειωμένη CBF συνδεσιμότητα μεταξύ αριστερού θαλάμου και αριστερής νήσου στη σχιζοφρένεια, κάτι που μπορεί να υποστηρίξει, περαιτέρω, την Υπόθεση ότι η σχιζοφρένεια είναι μία διαταραχή συνδεσιμότητας, από την οπτική της CBF συνδεσιμότητας.

1.2.9. Λειτουργική απεικόνιση, γνωστικές λειτουργίες και κίνδυνος για ψύχωση

Σε άτομα πολύ υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ψύχωσης (Ultra High Risk-UHR) βρέθηκε αυξημένη περιοχική αιματική ροή στο δεξιό υπόκαμπο και στα βασικά γάγγλια σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου με τη χρήση pseudocontinuous ASL-MRI. Μάλιστα, η θετική συμπτωματολογία συσχετίστηκε θετικά με την αιματική ροή στη δεξιά ωχρά σφαίρα (Allen et al., 2012). Σε πιο πρόσφατη μελέτη του Allen et al. (2018), τα άτομα υψηλού κινδύνου που εμφάνισαν ψυχωτικά συμπτώματα παρουσίασαν αυξημένη ενεργοποίηση στον προμετωπιαίο φλοιό αμφοτερόπλευρα, στο στέλεχος του

εγκεφάλου και τον αριστερό ιππόκαμπο. Επιπλέον, η μετάβαση στην ψύχωση συνοδεύτηκε από αυξημένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στο μεσεγκέφαλο.

Αυξημένη αιμάτωση στο ραβδωτό σώμα, σε κατάσταση ηρεμίας, έχει αναφερθεί σε ασθενείς υψηλού κλινικού κινδύνου για ψύχωση (Clinical High Risk, CHR) σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου (Allen et al., 2016; Kindler et al., 2018). Μετα-αναλύσεις έχουν υποδείξει ότι άτομα CHR παρουσιάζουν ελλείμματα σε διάφορους γνωστικούς τομείς, όπως οι εκτελεστικές λειτουργίες, η προσοχή, η λεκτική ευχέρεια και η μνήμη (Fusar-Poli et al., 2012). Το ραβδωτό σώμα, ως μέρος των βασικών γαγγλίων υποφλοιωδώς, συνδέεται δομικά και λειτουργικά με το μετωπιαίο φλοιό (Chudasama and Robbins, 2006) και εμπλέκεται, ιδιαίτερα, με τη μνήμη εργασίας και με άλλες εκτελεστικές λειτουργίες, όπως το set-shifting (Monchi et al., 2006; Simpson et al., 2010). Αυξημένη ντοπαμινεργική σηματοδότηση στο ραχιαίο ραβδωτό σώμα, αποτελούμενο από τον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος, μπορεί να προκαλέσει την ανάδυση θετικών συμπτωμάτων και γνωστικών ελλειμμάτων στην ψύχωση (Balleine et al., 2007; Howes et al., 2009; Simpson et al., 2010). Υπάρχουν στοιχεία άμεσης σύνδεσης μεταξύ αυξημένης ντοπαμινεργικής δραστηριότητας και εκτελεστικής δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια (Meyer-Lindenberg et al., 2002). Η δραστηριότητα του ραβδωτού σώματος έχει συνδεθεί και προηγουμένως με τη γνωστική διαδικασία σε πληθυσμούς CHR (Roiser et al., 2013; Schmidt et al., 2017). Το επίπεδο δέσμωσης των ντοπαμινεργικών υποδοχέων έχει φανεί να είναι στενά συνδεδεμένο με την rCBF, καταδεικνύοντας, ως εκ τούτου, τη σχέση μεταξύ της rCBF στο ραβδωτό σώμα και της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας (Sander et al., 2013). Ένας τρόπος μέτρησης της εκτελεστικής λειτουργίας είναι επίδοση στο Trail-Making Test-B (TMT-B) (Arbuthnott and Frank, 2000) που, συχνά, θεωρείται ότι αντανάκλα τη λειτουργία της εργαζόμενης μνήμης και τη γνωστική ευελιξία, όπως ο γνωστικός έλεγχος και η εναλλαγή εργασιών. Σε νευροανατομικό επίπεδο, το TMT-B ενεργοποιεί το ραχαιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό καθώς και τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (Glasher et al., 2012). Μελέτες έχουν αναφέρει ελλείμματα στην επίδοση στο TMT-B σε άτομα πολύ υψηλού κινδύνου για ψύχωση (UHR) (Koutsourelis et al., 2010), ενώ άλλες επέδειξαν διαταραγμένη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ του ραβδωτού σώματος και μετωπιαίων περιοχών (Dandash et al., 2014; Fornito et al., 2013; Sarpal et al., 2015). Στη μελέτη της Hubl et al., 2018, συμμετείχαν 29 άτομα CHR και 18 αντιστοιχισμένοι, υγιείς μάρτυρες, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ASL-MRI και

πραγματοποίησαν το TM-B. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι αύξηση της rCBF στο ραχιαίο ραβδωτό σώμα σχετίζεται, ειδικά, με γνωστική δυσλειτουργία στα άτομα CHR. Η rCBF στο ραχιαίο ραβδωτό σώμα ήταν μεγαλύτερη στους CHR που παρουσίασαν και ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες και σημαντικά υψηλότερη από τους μάρτυρες, με ή χωρίς εκτελεστικά ελλείμματα. Αντίθετα, δεν υπήρξαν σημαντικές διαφορές στην rCBF του ραβδωτού σώματος μεταξύ των CHR που δεν παρουσίασαν ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες και στους μάρτυρες, με ή χωρίς εκτελεστικά ελλείμματα. Αυτό υποδεικνύει ότι η αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα μέσα στο ραχιαίο ραβδωτό σώμα σε κατάσταση ηρεμίας (όπως υπολογίζεται με τη μέθοδο ASL-MRI) συνδέεται με ελλειμματική επίδοση στις εκτελεστικές λειτουργίες (Hubl et al., 2018). Έτσι, επεκτείνεται η έννοια της δυσλειτουργίας του ραβδωτού σώματος στην παθοφυσιολογία της ψύχωσης πέρα από το CHR, σε ακόμη πιο πρώιμα στάδια, όπως ορίζονται από τα βασικά συμπτώματα (Schultze-Lutter et al., 2010). Η βιβλιογραφία έχει συνδέσει το ραβδωτό σώμα, κυρίως, με την εργαζόμενη μνήμη και τις εκτελεστικές λειτουργίες (Simpson et al., 2010). Διάφορες μελέτες πάνω στην ντοπαμινεργική δραστηριότητα στο ραβδωτό σώμα, με τη χρήση PET, πρότειναν τη σύνδεση μεταξύ αυξημένης ντοπαμινεργικής δραστηριότητας στο ραβδωτό σώμα και πτωχότερης επίδοσης στη λεκτική ευχέρεια και την εργαζόμενη μνήμη, σε καταστάσεις UHR (Broome et al., 2009; Fusar-Poli et al., 2010; Fusar-Poli et al., 2011; Howes et al., 2009). Ωστόσο, η λεκτική ευχέρεια αντανακλά και την εκτελεστική λειτουργία και τη λεκτική ικανότητα. Είναι, δηλαδή, σύνθετου χαρακτήρα (Shao et al., 2014). Εξετάζοντας την επίδοση στο TM-B, ως μέτρο της εκτελεστικής λειτουργίας μαζί με τη μεταβολική δραστηριότητα στο ραβδωτό σώμα, υποστηρίζεται η επίδραση του ραχιαίου ραβδωτού σώματος στην παθογένεια της εκτελεστικής δυσλειτουργίας, όπως φαίνεται σε μία πλήρως εκπεφρασμένη σχιζοφρένεια (Simpsons et al., 2010) κι όπως επεκτείνεται στις πρώιμες CHR καταστάσεις (Hubl et al., 2018). Βρέθηκε σημαντική λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ ραβδωτού σώματος με καθέναν από τους μετωπιαίους πόλους, την κάτω μετωπιαία έλικα, τον κογχομετωπιαίο φλοιό και το πρόσθιο προσαγωγίο (Hubl et al., 2018). Συγκεκριμένα, παρουσιάστηκε μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα, όπως υπολογίστηκε με την rCBF, μεταξύ του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου και του ραβδωτού σώματος στους CHR σε σύγκριση με τους μάρτυρες, υποδεικνύοντας αποσύνδεση σε αυτές τις περιοχές στους CHR. Η μη φυσιολογική μεταβολική δραστηριότητα στο ραχιαίο ραβδωτό σώμα συνδέεται με διαταραγμένη αλληλεπίδραση με το μετωπιαίο φλοιό και ευθύνεται για την

εκτελεστική δυσλειτουργία σε γνωστικό επίπεδο και για τη μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα με τον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου σε νευροφυσιολογικό επίπεδο, σε άτομα CHR (Hubl et al., 2018). Μελέτες για χρόνια σχιζοφρένεια, συνήθως, αναφέρουν μειωμένη μέση rCBF στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (Kindler et al., 2015; Xu et al., 2017; Zhu et al., 2016). Αντίθετα, η μέση rCBF στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου δεν έχει μειωθεί ακόμη σε πληθυσμούς CHR (Hubl et al., 2018). Έτσι, η μείωση της rCBF στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου, ίσως, αναπτύσσεται μόνο κατά την πορεία εκδήλωσης της νόσου. Από την άλλη μεριά, η μείωση στη λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ μετωπιαίου φλοιού και προσαγωγίου είναι, ήδη, παρούσα σε ένα πολύ πρώιμο στάδιο, αποτελώντας, δυνητικά, πρόδρομο ή τη βασική συνθήκη για μεταγενέστερες μειώσεις της rCBF στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου όταν η ψύχωση ξεδιπλώνεται (Hubl et al., 2018). Μία μελέτη ανέφερε ότι η κλινική βελτίωση, μετά τη χορήγηση αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής, έχει συνδεθεί με αύξηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας μεταξύ ραβδωτού σώματος και πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου σε ένα ΠΨΕ (Sarpal et al., 2015). Διάφορες μελέτες αναφέρουν τη μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας στο πρόσθιο προσαγωγίο σε CHR, ως ένα από τα πρώτα σημεία δομικών ανωμαλιών σε πληθυσμούς CHR (Borgwardt et al., 2007; Fusar-Poli et al., 2012).

1.2.10. Απεικονιστικά ευρήματα και συμπτώματα

Σε μελέτες λειτουργικής απεικόνισης, τα αρνητικά συμπτώματα συσχετίστηκαν με μειωμένη περιοχική αιματική ροή στην άνω κροταφική έλικα, το μεσοκοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό, το κοιλιακό ραβδωτό σώμα, τον κογχομετωπιαίο φλοιό και την παρεγκεφαλίδα. (Metzak et al., 2020). Τα αρνητικά συμπτώματα συσχετίστηκαν, επίσης, με μειωμένη αιματική ροή στο πρόσθιο προσαγωγίο (Bersani et al., 2014). Στη μελέτη της Wang et al. (2003), 16 ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια αξιολογήθηκαν για τα αρνητικά συμπτώματα με τη χρήση της κλίμακας SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms) και υπεβλήθησαν σε SPECT εγκεφάλου, σε κατάσταση ηρεμίας, για την αξιολόγηση της rCBF. Η συνολική βαθμολογία της SANS παρουσίασε, σημαντική αρνητική συσχέτιση με την hypofrontality αμφοτερόπλευρα, ιδιαίτερα στον αριστερό κογχομετωπιαίο φλοιό (OFC) και στις άνω μετωπιαίες περιοχές αμφοτερόπλευρα. Η επιμέρους βαθμολογία για την προσοχή συσχετίστηκε αρνητικά με την αριστερή κάτω μετωποκροταφική περιοχή και τη δεξιά παρεγκεφαλίδα. Αντίστοιχα, η βαθμολογία για την ανηδονία συσχετίστηκε αρνητικά

με το δεξιό ημισφαίριο, αυτή για το συναίσθημα παρουσίασε αρνητική συσχέτιση με την rCBF στις προμετωπιαίες και άνω μετωπιαίες περιοχές αμφοτερόπλευρα. Δεν προέκυψαν συσχετίσεις μεταξύ της βαθμολογίας της SANS και της rCBF για την αλογία και την αβουλησία. Το αριστερό πρόσθιο ημισφαίριο πρέπει να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στα ελλείμματα της προσοχής (Wang et al., 2003). Hypofrontality σε ασθενείς με σχιζοφρένεια αναφέρεται στο 50% των μελετών με χρήση λειτουργικής απεικόνισης σε κατάσταση ηρεμίας, αλλά πιο συχνά σε όσες γίνονται σε κατάσταση ενεργοποίησης (Grasby, New Oxford Textbook of Psychiatry, 2000). Η Hypofrontality, όπως σημειώθηκε προηγουμένως, αντιπροσωπεύει τη δυσχέρεια ή την αδυναμία ενεργοποίησης του μετωπιαίου λοβού κατά την επιτέλεση νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Περιοχές, όπως ο μετωπιαίος λοβός (Andreasen et al., 1992) και τα βασικά γάγγλια (Raquel E, Ruben C, 2000) έχουν αναφερθεί να σχετίζονται με την rCBF και τα αρνητικά συμπτώματα και, μάλιστα, σοβαρότερα αρνητικά συμπτώματα ανευρίσκονται, συνήθως, με πιο έντονη hypofrontality (Raquel E, Ruben C, 2000). Όμως τα αποτελέσματα παραμένουν αντικρουόμενα. Μειωμένος όγκος του μετωπιαίου φλοιού συσχετίστηκε με τα αρνητικά και γνωστικά συμπτώματα (Ohtani et al., 2014 in Faget-Agius et al., 2016). Η δυσλειτουργία των μετωπιαίων λοβών (δηλαδή η Hypofrontality) (Ingvar and Franzen, 1974; Buchsbaum, 1984) έχει, ευρέως, υποτεθεί να σχετίζεται με τα αρνητικά συμπτώματα (Schroeder et al., 1996) και να αποτελεί το αποτέλεσμα της αδυναμίας ενεργοποίησης μετωπιαίων περιοχών κατά τη διαδικασία νοητικών λειτουργιών (Parellada et al., 1998). Ελλείμματα στον όγκο του κροταφικού φλοιού έχουν αναφερθεί να συσχετίζονται με ποικίλα θετικά συμπτώματα, όπως ακουστικές ψευδαισθήσεις, διαταραχές σκέψης (Tang et al., 2012) και την κοινωνική νόηση (social cognition) (Benedetti et al., 2009) και πιο συγκεκριμένα η δραστηριότητα στον αριστερό κροταφικό φλοιό (Schroeder et al., 1996; Parellada et al., 1998). Ελλείμματα στον όγκο του βρεγματικού φλοιού έχουν συσχετιστεί με βλάβες στη σωματοαισθητική λειτουργία (Zhou et al., 2007).

1.2.11. CBF και λειτουργικότητα στη σχιζοφρένεια

Το επίπεδο λειτουργικότητας ασθενών με σχιζοφρένεια συσχετίζεται με την αιμάτωση, όπως αυτή εκτιμάται με SPECT, στον πρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου και τον αριστερό κάτω βρεγματικό φλοιό (Faget-Agius, 2017). Ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου εμπλέκεται στη ρύθμιση του συναισθήματος (Bush et al, 2000; Paus, 2001; Vogt, 2005). Μία μελέτη πρότεινε ότι δυσλειτουργίες σ' αυτή την περιοχή και

σχετιζόμενες με σχιζοφρένεια, ευθύνονταν για απώλεια της συναισθηματικής ρύθμισης που αντανακλούσε σε πτωχή κοινωνική λειτουργικότητα (Park et al., 2008). Μη φυσιολογική μείωση φαιάς ουσίας στο προσαγωγίο μπορεί, ακόμη, να υποδεικνύει αρνητικά συμπτώματα (Bersani et al., 2014). Σε μία μελέτη με χρήση fMRI, η βαρύτητα των συμπτωμάτων συσχετίστηκε με βλάβες στη συνδεσιμότητα και τη μορφολογία της πρόσθιας έλικας του προσαγωγίου (Yan et al., 2012). Αρνητικά συμπτώματα και κοινωνική απόσυρση έχουν συνδεθεί με μειωμένη αιμάτωση σε αυτή την περιοχή. Τα αρνητικά συμπτώματα συνεπάγονται κοινωνική απομόνωση και αμφότερα αντιπροσωπεύουν ένα σημαντικό κομμάτι της λειτουργικής αποκατάστασης (Bersani et al., 2014). Επιπροσθέτως, τα αρνητικά συμπτώματα έχουν συσχετιστεί με μειωμένη δραστηριότητα του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου σε ευχάριστα ερεθίσματα, κάτι που θα μπορούσε να οφείλεται στη δυσκολία πρόσληψης θετικών συναισθημάτων και στη χρήση τους για την προσαρμογή της συμπεριφοράς στο κοινωνικό πλαίσιο. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν τη σύνδεση μεταξύ αυτής της περιοχής του εγκεφάλου και της κοινωνικής λειτουργικότητας (Nelson et al., 2015). Επίσης, έχει βρεθεί σημαντική σύνδεση μεταξύ των επιπέδων λειτουργικότητας και της αιμάτωσης στον αριστερό κάτω βρεγματικό φλοιό και πιο συγκεκριμένα, στη γωνιώδη έλικα (Faget-Agius et al., 2017). Η γωνιώδης έλικα (BA39) εμπλέκεται στην ψυχική αναπαράσταση, την αντίληψη και αναγνώριση μίας ενέργειας, νοηματοδοτεί μία κατάσταση, επικεντρώνει την προσοχή κι ενεργοποιεί τη δυνατότητα επιλογής πληροφοριών (Seghier, 2013). Ως τμήμα του κροταφοβρεγματικού κόμβου (Leube et al., 2012), η γωνιώδης έλικα είχε προηγουμένως εμπλακεί με τη Θεωρία του Νου και την κοινωνική νόηση (Leube et al., 2012). Ελλείμματα στη Θεωρία του Νου είχαν, προηγουμένως, συσχετιστεί με ελλείμματα στην καθημερινή, κοινωνική λειτουργικότητα (Dodell-Feder et al., 2014). Επιπλέον, μία μελέτη με τη χρήση fMRI επεσήμανε μειωμένη δραστηριότητα στον κάτω βρεγματικό φλοιό κατά τη διάρκεια μίας μιμητικής ενέργειας που αποτελεί μέρος της κοινωνικής λειτουργικότητας και ευοδώνει την επικοινωνία μεταξύ των ανθρώπων. Η υποαιμάτωση σ' αυτή την περιοχή μπορεί να σχετίζεται με κοινωνικά ελλείμματα στη σχιζοφρένεια (Thakkar et al., 2014). Υποαιμάτωση στη γωνιώδη έλικα θα μπορούσε να υποδείξει ελλείμματα στην κοινωνική λειτουργικότητα (Faget-Agius et al., 2017). Οι ομάδες που αντιστοιχούσαν σε ασθενείς με χαμηλή βαθμολογία λειτουργικότητας στην κλίμακα Functional Remission Of General Schizophrenia (FROGS) συσχετίστηκαν με τη χαμηλότερη εγκεφαλική αιμάτωση (με τη χρήση SPECT) (Faget-Agius et al., 2017). Οι ασθενείς

με σχιζοφρένεια τείνουν να ενεργοποιούν, κυρίως, αριστερές εγκεφαλικές δομές που σχετίζονται με τη Θεωρία του Νου (Theory of Mind/ToM) (DeAchaval et al., 2012), ως συνέπεια της διαταραγμένης εγκεφαλικής πλαγίωσης (Ribolsi et al., 2009). Η ανώμαλη πλαγίωση των κροταφικών λοβών ανευρέθη μαζί με υπεροχή της υποαιμάτωσης αριστερά (Russell et al., 1997). Ασθενείς με σχιζοφρένεια που διατηρούν την εναισθησία τους παρουσιάζουν περισσότερη αιμάτωση στο προσφηνοειδές λόβιο αμφοτερόπλευρα, σε σχέση με όσους δεν την έχουν, αντανakλώντας την ανάγκη για περισσότερες νευρωνικές εφεδρείες προ κειμένου να επιτευχθεί συνειδητή αυτό-αναπαράσταση σε ασθενείς με μετωποκροταφικές βλάβες (Faget-Agius et al., 2012). Το προσφηνοειδές λόβιο παίζει ρόλο στην διαδικασία της ενδοσκόπησης (Cavanna and Trimble, 2006) και στην επίγνωση των προβλημάτων στη σχιζοφρένεια (Cooke et al., 2008). Ασθενείς με μεγαλύτερη ανθεκτικότητα (resilience) στη νόσο, ενεργοποιώντας σε μικρότερο βαθμό το προσφηνοειδές λόβιο, έχουν μικρότερη επίγνωση των δυσκολιών τους και επικεντρώνονται λιγότερο σε αυτές (Faget-Agius et al., 2016).

1.2.12. Απεικονιστικά ευρήματα και Ποιότητα της Ζωής (QoL) στη σχιζοφρένεια

Η περιοχή του μετωπιαίου πόλου, κοιλιοπλάγιες και ραχαιοπλάγιες προμετωπιαίες περιοχές (Ubukata et al., 2013) έχουν συνδεθεί με την Ποιότητα της Ζωής (QoL) στη σχιζοφρένεια (Pu et al., 2013). Οι γνωστικές λειτουργίες παίζουν καθοριστικό ρόλο για την Ποιότητα της Ζωής (Sota and Heinrichs, 2004; Alptekin et al., 2005; Chou et al., 2014; Ritsner, 2007). Ο δείκτης Ποιότητας της Ζωής (Quality of Life, QoL) έχει αναγνωριστεί, τις τελευταίες δεκαετίες, ως ένας βασικός παράγοντας για την αξιολόγηση και την έκβαση ασθενών με σχιζοφρένεια (Hofer et al et al., 2017). Η αξιολόγηση της Ποιότητας της Ζωής αναδεικνύεται πολύ σημαντική για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου (Awad et al., 1997). Πιο συγκεκριμένα, η Ποιότητα της Ζωής θεωρείται ένας έγκυρος προγνωστικός παράγοντας για την υποτροπή στη σχιζοφρένεια (Boyer et al., 2013) και για τη μακροπρόθεσμη ύφεση των συμπτωμάτων, την αποκατάσταση της λειτουργικότητας και την αναπηρία (Lambert et al., 2010; Baumstarck et al., 2013). Επιπροσθέτως, οι μετρήσεις της Ποιότητας της Ζωής επιτρέπουν την αξιολόγηση των θεραπειών και την αποτελεσματικότητα της διαχείρισης της φροντίδας (Awad et al., 1997). Η λειτουργική απεικόνιση του εγκεφάλου έχει προταθεί για τη μελέτη της Ποιότητας της Ζωής ασθενών, ιδιαίτερα αυτών με σχιζοφρένεια (Boyer et al., 2013; Faget-Agius et al., 2016). Έχει αναφερθεί

αρνητική συσχέτιση μεταξύ Ποιότητας της Ζωής και αιμάτωσης της άνω κροταφικής αύλακας, υποδεικνύοντας την εμπλοκή του νευρωνικού υποστρώματος της επίγνωσης εαυτού/άλλων και του μεταγινώσκειν (Boyer et al., 2013). Μία άλλη μελέτη κατέδειξε συσχέτιση μεταξύ της Ποιότητας της Ζωής και του προμετωπιαίου φλοιού κατά τη διάρκεια εκτέλεσης δοκιμασίας λεκτικής ευχέρειας (Pu et al., 2013). Μία μορφομετρική μελέτη, με τη χρήση MRI ανέδειξε συσχετίσεις μεταξύ των μειώσεων της φαιάς ουσίας του φλοιού και της Ποιότητας της Ζωής (Ubukata et al., 2013). Για τη διερεύνηση του λειτουργικού εγκεφαλικού υποστρώματος της Ποιότητας της Ζωής σε μία μελέτη της Faget-Agius et al., 2016, υπεβλήθησαν σε SPECT εγκεφάλου 130 ασθενείς με σχιζοφρένεια, ώστε να εξεταστούν συσχετίσεις μεταξύ αιματικής εγκεφαλικής ροής (rCBF) και της βαθμολογίας των 8 διαστάσεων της κλίμακας Schizophrenia Quality of Life (S-QoL 18). Σημαντική θετική συσχέτιση ανευρέθη μεταξύ του παγκόσμιου δείκτη της S-QoL18 και της rCBF στη δεξιά άνω κροταφική αύλακα, μεταξύ της διάστασης της ψυχολογικής ευεξίας και της rCBF στις περιοχές κατά Brodmann (BA's) 6, 8, 9, 10, μεταξύ της διάστασης της αυτοεκτίμησης και της rCBF στο ραβδωτό σώμα, μεταξύ της διάστασης των οικογενειακών σχέσεων και της rCBF στις BA1, BA2, BA3, BA4, BA8, BA22, BA40, BA42 και BA44, μεταξύ της διάστασης των σχέσεων με φίλους και της rCBF στην BA44, μεταξύ της διάστασης της σωματικής ευεξίας και της rCBF στην παραϊπποκάμπεια έλικα καθώς και μεταξύ της διάστασης της αυτονομίας και της rCBF στο σφηνοειδές και στο προσφηνοειδές λόβιο. Σημαντική αρνητική συσχέτιση ανευρέθη μεταξύ της διάστασης της ανθεκτικότητας και της rCBF στο προσφηνοειδές λόβιο και μεταξύ της διάστασης του συναισθηματικού βίου και της BA10 (Faget-Agius et al., 2016). Ο ραχαιοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός (DLPFC), η συμπληρωματική κινητική περιοχή (SMA) (BA6) και ο φλοιός του μετωπιαίου πόλου είναι γνωστό ότι εμπλέκονται σε νευρωνικές συσχετίσεις της λήψης απόφασης και της ελεύθερης βούλησης (Thimm et al., 2012; Bechara et al., 2000). Λειτουργικές και μορφολογικές ανωμαλίες είναι καλά τεκμηριωμένες στον πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό στη σχιζοφρένεια (Shenton et al., 2001; Lawrie et al., 2008) και σχετίζονται με το γνωστικό δίκτυο ελέγχου που εμπλέκεται στο λειτουργικό αποτέλεσμα (Tully et al., 2014). Η αυτοβιογραφική μνήμη, συχνά δυσλειτουργική σε ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια (Urbanowitsch et al., 2013) θεωρείται ότι είναι κρίσιμη για τη συνέχεια του εαυτού και την ανάπτυξη προσωπικής ταυτότητας (Herold et al., 2013). Ο προμετωπιαίος φλοιός είναι η περιοχή που διαμεσολαβεί τον «εαυτό» στην αυτοβιογραφική μνήμη (Conway and Pleydell-Pearce,

2000). Αύξηση στον όγκο του ιππόκαμπου έχει εντοπιστεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια που εκτελούσαν φυσική άσκηση, υποδεικνύοντας πλαστικότητα του ιππόκαμπου σε απόκριση στη φυσική άσκηση. Ο δείκτης Ποιότητας της Ζωής έχει συσχετιστεί με την αιμάτωση στην άνω κροταφική αύλακα (STS) που εμπλέκεται στη Θεωρία του Νου (ToM). Δεξιά υπεροχή της αιμάτωσης στην STS συσχετίζεται θετικά με το δείκτη QoL, ενώ αρνητικά με αριστερή υπεροχή (Faget-Agius et al., 2016).

1.3. ΤΟ ΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΟ (ΛΙΜΒΙΚΟ) ΣΥΣΤΗΜΑ

Το μεταιχμιακό (λιμβικό) σύστημα κέρδισε τον τίτλο του από τη θέση του στο έσω χείλος του εγκεφάλου (ο μεγάλος λοβός limbique) (Crossman A R, Neary D, 2010), αφού οι κύριες ανατομικές του δομές βρίσκονται, κυρίως, κατά μήκος της έσω επιφάνειας του κροταφικού λοβού (Barker A, Cicchetti F, Neal M, 2012). Ανάλογα με το συγγραφέα, περιλαμβάνει την έλικα του προσαγωγίου (υπερμεσολόβια), τους οσφρητικούς βολβούς, τον ιππόκαμπο, τον υποθάλαμο, την αμυγδαλή, την ψαλίδα, τα μαστία, το διαφανές διάφραγμα, το σύνδεσμο της ηνίας, την παραϊπποκάμπεια έλικα (η οποία αποτελεί συνέχεια, προς τα πίσω και έσω, της υπερμεσολόβιας) και τις μεταιχμιακές (λιμβικές) περιοχές του μεσεγκεφάλου (Morgane et al., 2015). Ουσιαστικά, περιλαμβάνει τις δομές όπου εδρεύει η παραγωγή της διάθεσης (αμυγδαλή), του συναισθήματος (πρόσθια υπερμεσολόβια έλικα) και της μνήμης (ιππόκαμπος). Το σύμπλοκο του ιππόκαμπου (ιπποκάμπειος σχηματισμός) περιλαμβάνει την οδοντωτή έλικα, τον ιππόκαμπο και το υπόθεμα του ιππόκαμπου. Τμήμα της παραϊπποκάμπειας έλικας αποτελεί και ο πολύ σημαντικός ενδορρινικός φλοιός (Φουντουλάκης N. K., 2021). Αποτελείται από έναν αριθμό περιοχών με σύνθετες συνδέσεις, που συχνά σχηματίζουν αγκύλες, οι οποίες τελικά προβάλλουν στο σύνολό τους στον υποθάλαμο. Υπάρχει μεγάλος αριθμός συνδέσεων μεταξύ των δομών του μεταιχμιακού συστήματος, του θαλάμου και του μετωπιαίου συνειρμικού φλοιού. Μερικές από αυτές είναι αμοιβαίες, δημιουργώντας δύο βασικά παλλόμενα κυκλώματα που στο κέντρο τους έχουν το σύμπλοκο ιππόκαμπος-αμυγδαλή. Το ένα εμπλέκει τα βασικά γάγγλια, ενώ το άλλο εξασφαλίζει την επικοινωνία με το φλοιό και, κυρίως, με την πρόσθια υπερμεσολόβια έλικα (Φουντουλάκης N. K., 2021). Τα κύρια στοιχεία του μεταιχμιακού συστήματος συνδέονται μεταξύ τους με το κύκλωμα Papez, το οποίο προτάθηκε, για 1^η φορά, το 1937 από τον James Papez, ως το υπόστρωμα της μνήμης και του συναισθήματος. (Crossman A R, Neary D, 2010).

Προκειμένου να επιβιώσει κανείς πρέπει να συμβαίνουν συνεχείς προσαρμογές για τη διατήρηση του εσωτερικού περιβάλλοντος του σώματος (ομοιόσταση). Ο υποθάλαμος είναι ικανός να συνθέτει τα σήματα των ενδοϋποδοχέων από τα εσωτερικά όργανα και από τις κοιλίες του εγκεφάλου και να κάνει τις κατάλληλες προσαρμογές στο εσωτερικό περιβάλλον με τη βοήθεια των κεντρομόλων και φυγόκεντρων συστημάτων του (Crossman A R, Neary D, 2010).

Οι εξωδεκτικές πληροφορίες από το περιβάλλον υπαγορεύουν συμπεριφορικές αποκρίσεις, προκειμένου να επιτευχθεί η «ομοιόσταση» του ατόμου μέσα στο φυσικό και κοινωνικό περιβάλλον. Η συμπεριφορά είναι σχετικά απλή και στερεότυπη στα κατώτερα θηλαστικά κι έχει ως στόχο την ικανοποίηση ενστικτωδών συμπεριφορών (πείνα, δίψα, αναπαραγωγή, άμυνα). Το μεταιχμιακό σύστημα είναι υπεύθυνο γι' αυτή την προσαρμοστική συμπεριφορά, η οποία περιλαμβάνει την ικανότητα εκμάθησης νέων απαντήσεων, οι οποίες βασίζονται σε προηγούμενες εμπειρίες (μνήμη). Η σύνθετη και μη στερεότυπη συμπεριφορά των ανθρώπων είναι μια προσπάθεια να διατηρηθεί το εκάστοτε άτομο μέσα στο φυσικό περιβάλλον, αλλά και μέσα σ' ένα μεταβαλλόμενο κοινωνικό περιβάλλον (ατομική ομοιόσταση). Οι συνειρμικές περιοχές του νεοφλοιού είναι ικανές για την ανάλυση των εξωτερικών πληροφοριών, καθιστώντας εφικτές τις προσαρμοστικές, προσωπικές και κοινωνικές, απαντήσεις. Αυτές οι φυλογενετικά πιο πρόσφατες δομές συνδέονται με το μεταιχμιακό σύστημα. Ως αποτέλεσμα, το μεταιχμιακό σύστημα και ο νεοφλοιός ενεργούν ως ενδιάμεσοι, κατά τρόπο αυστηρά ιεραρχικό μεταξύ της εσωτερικής δομής του ατόμου και του περιβάλλοντός του (Crossman A R, Neary D, 2010).

Οι ισχυρότατες πληροφορίες που δέχεται το μεταιχμιακό σύστημα από τις συνειρμικές περιοχές του νεοφλοιού συνδέουν τη σύνθετη, στοχοκατευθυνόμενη συμπεριφορά με την ενστικτώδη και την εσωτερική ομοιόσταση, σε έναν καταρράκτη νευρωνικών συνδέσεων. Πληροφορίες από τον εξωτερικό κόσμο συλλέγονται με ειδικό τρόπο από τις αισθήσεις και υφίστανται επεξεργασία στις βρεγματο-ινιακές συνειρμικές περιοχές (διαδικασία αντίληψης του χώρου). Στη συνέχεια, οι πληροφορίες αυτές μεταβιβάζονται στις μετωπιαίες συνειρμικές περιοχές, οι οποίες είναι υπεύθυνες για το σχεδιασμό της συμπεριφοράς και στις κάτω κροταφικές συνειρμικές περιοχές, όπου η πληροφορία υφίσταται υπερ-επεξεργασία και αποκτά νόημα (διαδικασία σήμανσης). Η είσοδος των πληροφοριών στο μεταιχμιακό σύστημα γίνεται είτε άμεσα στην αμυγδαλή, είτε έμμεσα στον υποκάμπειο σχηματισμό,

διαμέσου της οσφρητικής περιοχής. Η αμυγδαλή φαίνεται ότι εξασφαλίζει μία σημαντική, από άποψη επίδρασης, επισημάνση της πείρας, ιδιαίτερα αυτής που σχετίζεται με τα κοινωνικά ερεθίσματα. Η πληροφοριακή ροή στον ιπποκάμπειο σχηματισμό επιτρέπει τη σύνδεση με προηγούμενες εμπειρίες, εφόσον ο ιπποκάμπειος σχηματισμός είναι βασικός στη μνήμη και τη μάθηση. Ακόμη, το μεταιχμιακό σύστημα είναι δυνατόν να επηρεάζει κινητικές αντιδράσεις, κατάλληλες στις πληροφοριακές του αναλύσεις, διαμέσου των προβολών στον πυρήνα του λοφιδίου του κερκοφόρου πυρήνα, τμήμα των βασικών γαγγλίων (Crossman A R, Neary D, 2010).

Βασικές ανατομικές δομές του μεταιχμιακού συστήματος

- 1) Ιπποκάμπειος σχηματισμός και παραϊπποκάμπειες δομές: Η αρχική περιγραφή, το 1950 από τους Scoville και Milner, του ασθενούς H.M. με αμφοτερόπλευρη πρόσθια κροταφική λοβεκτομή που είχε ως αποτέλεσμα έκδηλη αμνησία, προτείνει ότι αυτή η περιοχή του εγκεφάλου παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στη μνήμη. Επομένως, ο ιππόκαμπος και οι παραϊπποκάμπειες περιοχές παίζουν ρόλο στην απόκτηση πληροφοριών που σχετίζονται με γεγονότα, αν και ο κύριος ρόλος του ίδιου του ιππόκαμπου σχετίζεται περισσότερο με τη χωρική μνήμη.

Παρ' όλα αυτά, η μακροπρόθεσμη αποθήκευση των αναμνήσεων συμβαίνει σε μία μακρινή περιοχή, ίσως εντός του υπερκείμενου εγκεφαλικού φλοιού, όπως άλλωστε καταδεικνύεται από τον τύπο απώλειας της μνήμης που παρατηρείται στην Άνοια τύπου Alzheimer, όπου παρατηρείται σχετικά καλή διατήρηση της παλίνδρομης μνήμης (για μακρινά γεγονότα, όπως της παιδικής ηλικίας), σε αντίθεση μιας σοβαρά διαταραγμένης ή απύσας πρόδρομης μνήμης (αδυναμία του ασθενούς να θυμηθεί τι έχει μόλις συμβεί).

Ως μακρόχρονη ενδυνάμωση (long-term potentiation, LTP) ορίζεται η αύξηση της ισχύος της συναπτικής διαβίβασης με επαναληπτική χρήση που διαρκεί για περισσότερο από μερικά λεπτά. Στον ιππόκαμπο πυροδοτείται από λιγότερο από 1 δευτερόλεπτο έντονης συναπτικής δραστηριότητας και διαρκεί για ώρες ή ακόμη περισσότερο. Μπορεί να πυροδοτείται σε έναν αριθμό περιοχών του ΚΝΣ, αλλά ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο. Γι' αυτό το λόγο θεωρείται ότι ο ιππόκαμπος διαδραματίζει σημαίνοντα ρόλο στην απόκτηση της μνήμης. Μεγάλη έμφαση δίδεται στη μελέτη της γλουταμινεργικής σύναψης στο πεδίο CA1 του ιπποκάμπειου συμπλέγματος. Σε μερικές καταστάσεις η, μακρόχρονη

καταστολή (long-term depression, LTD) μπορεί να προκληθεί στις συνάψεις των βρυωδών ινών του υποπεδίου CA3 του ιππόκαμπου. Έτσι λοιπόν, σε αντίθεση με την LTP, θεωρείται ότι η LTD προκαλείται από έναν προσυναπτικό μεταβολοτροπικό υποδοχέα του γλουταμικού.

- 2) Αμυγδαλή: είναι μία μικρή, αμυγδαλωτού σχήματος δομή που απαρτίζεται από πολλούς πυρήνες κι εντοπίζεται στο βάθος του κροταφικού λοβού. Βλάβη σε αυτή τη δομή έχει φανεί ότι οδηγεί σε άμβλυνση των συναισθηματικών αντιδράσεων έναντι φυσιολογικά προκαλούμενων ερεθισμάτων, ενώ επίσης μπορεί να παρεμποδίσει την απόκτηση συναισθηματικής συμπεριφοράς. Στους ανθρώπους με επιλεκτική βλάβη της αμυγδαλής παρουσιάζεται σοβαρή διαταραχή της ικανότητας αναγνώρισης των εκφράσεων φόβου του προσώπου. Αντιστρόφως, η υπερδιέγερση της αμυγδαλής οδηγεί στην παραγωγή συμπεριφορικών χαρακτηριστικών του φόβου με αυξημένη δραστηριότητα του ΑΝΣ.
- 3) Έλικα του προσαγωγίου (υπερμεσολόβια): περιβάλλει τη μέση επιφάνεια ολόκληρου του ημισφαιρίου. Εμπλέκεται σε πολλές λειτουργίες, μέσα στις οποίες περιλαμβάνεται και ο ρόλος στο σύνθετο κινητικό έλεγχο, στην αντίληψη του πόνου και στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις. Βλάβη στη συγκεκριμένη δομή μπορεί να προκαλέσει κινητική αμέλεια, μειωμένη αίσθηση του πόνου, μειωμένη φώνηση και επιθετικότητα, συναισθηματική άμβλυνση και αλλοίωση της κοινωνικής συμπεριφοράς. (Barker A, Cicchetti F, Neal M, 2012)

1.4. ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΩΤΟ ΨΥΧΩΤΙΚΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ

1.4.1. Δύο άξονες στο πεδίο της έρευνας

Τα γνωστικά ελλείμματα αποτελούν εξέχον χαρακτηριστικό των πρωτοπαθών ψυχωτικών διαταραχών (Green & Nuechterlein, 1999; Kahn & Keefe, 2013; McCleery & Nuechterlein, 2019). Γνωστικές παρεκκλίσεις πολύ πριν την εκδήλωση του ΠΨΕ υποδεικνύουν πως τα γνωστικά ελλείμματα αποτελούν ένα πυρηνικό χαρακτηριστικό

της διαταραχής (Seidman & Mirsky, 2017). Γνωστικά ελλείμματα, νωρίς σε μία ψυχωτική νόσο μαζί με αρνητικά συμπτώματα, έχουν συσχετιστεί ισχυρά με την έκβαση της λειτουργικότητας, όπως μειωμένη ικανότητα αυτοφροντίδας, μειωμένη απόδοση στην εργασία και κοινωνική λειτουργικότητα, καθώς και με σοβαρότερη νόσο (Rajji et al., 2014). Η λεκτική ευφράδεια, η μνήμη και η κοινωνική νόηση μπορεί να προβλέπουν την ύφεση και τις υποτροπές ενός πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου μέσα στα δύο πρώτα χρόνια μετά την έναρξη της νόσου και η λεκτική μνήμη μπορεί να προβλέπει αρνητικά συμπτώματα και το επίπεδο της λειτουργικότητας (Schubert et al., 2015). Παρόλο που, συνεχώς, αναπτύσσονται φαρμακολογικές, ψυχοκοινωνικές και άλλες μέθοδοι θεραπείας, η γνωστική δυσλειτουργία παραμένει πτωχά διαχειρίσιμη (Chien & Yip, 2013).

Τα γνωστικά συμπτώματα επιμένουν και μετά την αποδρομή των θετικών συμπτωμάτων, επηρεάζοντας σημαντικά τη λειτουργικότητα του ασθενούς. Αυτά αφορούν τη λεκτική και οπτική μάθηση και μνήμη, τη μνήμη εργασίας, την προσοχή, τις εκτελεστικές λειτουργίες και την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, μεταξύ άλλων.

Το ενδιαφέρον των νευροψυχολογικών ερευνών στη σχιζοφρένεια, κατά τις τελευταίες δεκαετίες, έχει επικεντρωθεί σε δύο άξονες:

1. Η επισήμανση του μοντέλου που ακολουθούν τα νευροψυχολογικά ελλείμματα στη σχιζοφρένεια θα μπορούσε να δώσει πληροφορίες για το ποιες νευροανατομικές περιοχές εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της.
2. Η συσχέτιση νευρογνωστικών ελλειμμάτων με την ψυχοπαθολογία των ασθενών ή/και την κοινωνική του λειτουργικότητα θα μπορούσε να αποβεί χρήσιμη κλινικά για την πρόγνωση αλλά και τις ανάγκες αποκατάστασης των ασθενών αυτών.

1.4.2. Ειδικές γνωστικές λειτουργίες

A) Προσοχή

Τα ελλείμματα προσοχής θεωρούνταν από τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας, πριν την εμφάνιση των σύγχρονων νευροψυχολογικών δοκιμασιών.

Η προσοχή δεν αποτελεί μια ενιαία λειτουργία αλλά διαχωρίζεται, σύμφωνα με τους Posner & Petersen, σε alerting, orienting και εκτελεστικό έλεγχο. Το alerting

αναφέρεται στην επίτευξη και διατήρηση μιας κατάστασης εγρήγορσης, ο προσανατολισμός συνίσταται στην επιλογή των αισθητηριακών πληροφοριών που δεχόμαστε και ο εκτελεστικός έλεγχος στην επιλογή της κατάλληλης απάντησης.

Διαταραχές της προσοχής επηρεάζουν τις επιδόσεις, εν γένει, στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες γιατί εμποδίζουν την επεξεργασία των πληροφοριών.

B) Εκτελεστικές λειτουργίες

Ο όρος ήταν παλαιότερα συνώνυμος του όρου μετωπιαίες λειτουργίες. Οι εκτελεστικές λειτουργίες αφορούν τη διατήρηση και εναλλαγή γνωστικών και συμπεριφορικών αντιδράσεων σε απαιτήσεις του περιβάλλοντος, επιτρέποντας τον έλεγχο των πράξεων και τη στοχοκατευθυνόμενη συμπεριφορά μακροπρόθεσμα. Αυτός ο έλεγχος απαιτεί θεώρηση των τωρινών και μελλοντικών συνθηκών, δημιουργία και εκτίμηση εναλλακτικών απαντήσεων, επιλογή και επιτέλεση πράξεων, παρακολούθηση και έλεγχό τους ανάλογα με την αντίδραση του περιβάλλοντος. Ικανότητες που απαιτούνται για τέτοιες δραστηριότητες περιλαμβάνουν την αναζήτηση παλαιότερων γνώσεων, αφαιρετική ικανότητα και σχεδιασμό, αιτιολόγηση, επίλυση προβλημάτων, νοητική ευελιξία και αναστολή της άμεσης απάντησης για την επίτευξη μακροπρόθεσμων στόχων. Οι δοκιμασίες που κλασικά χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση των εκτελεστικών λειτουργιών είναι το Wisconsin Card Sorting Test-WCST, το Trail Making Test-Part B, το COWAT-Controlled Oral Word Association Test και το Stroop.

Γ) Μνήμη

Η μακρόχρονη μνήμη διακρίνεται σε δηλωτική (explicit) και μη δηλωτική ή διαδικαστική μνήμη (implicit, procedural). Η δηλωτική μνήμη περιλαμβάνει την επεισοδιακή-episodic (μνήμη συμβάντων της ζωής μας) και τη σημασιολογική – semantic, που αφορά σε γενικές γνώσεις και ιστορικά γεγονότα. Σε αντίθεση με τη δηλωτική, η μη δηλωτική μνήμη ενεργοποιείται χωρίς συνειδητή επίγνωση.

Η μη δηλωτική μνήμη δε φαίνεται να θίγεται, ή μόνο ελάχιστα, στη σχιζοφρένεια. Η δηλωτική, αντιθέτως, θίγεται ιδιαίτερα σοβαρά. Φαίνεται να υπάρχουν σημαντικά ελλείμματα σε άμεση και καθυστερημένη, λεκτική και μη λεκτική μνήμη.

Δ) Μνήμη εργασίας-Working memory

Η μνήμη εργασίας ορίστηκε από τους Miller, Galanter και Pibram ως «το σύστημα που παροδικά αποθηκεύει και επεξεργάζεται πληροφορίες για την εκπόνηση σύνθετων νοητικών πράξεων, όπως μάθηση, αιτιολόγηση και κατανόηση». Η παροδικότητα της αποθήκευσης τη διαχωρίζει από άλλες μορφές μνήμης που αποθηκεύουν πληροφορίες για μακρό χρόνο. Η εργαζόμενη μνήμη μπορεί να είναι λεκτική ή οπτικοχωρική. Οι δοκιμασίες εκτίμησης της μνήμης εργασίας περιλαμβάνουν την αποθήκευση-διατήρηση των πληροφοριών και την αποθήκευση-διατήρηση και επεξεργασία των πληροφοριών της δοκιμασίας. Συνηθέστερα χρησιμοποιούνται το Digit Span test και το Spatial Span για την εκτίμηση της μνήμης εργασίας. Οι δοκιμασίες αυτές έχουν δύο συνθήκες: forward και backward, με τη δεύτερη να περιλαμβάνει και επεξεργασία της πληροφορίας. Τα ελλείμματα των ασθενών με σχιζοφρένεια είναι βαρύτερα στην τελευταία υπο-δοκιμασία, παρά στην πρώτη που απαιτείται μόνο διατήρηση της πληροφορίας.

Ε) Ταχύτητα επεξεργασίας - Processing speed

Αναφέρεται στην ταχύτητα με την οποία επιτελούνται διάφορες νοητικές διεργασίες. Πολλές ανώτερες νοητικές λειτουργίες, όπως αντιληπτικές διεργασίες, κωδικοποίηση και ανάκτηση πληροφοριών, τροποποίηση πληροφοριών που διατηρούνται στην ενεργό μνήμη, λήψη αποφάσεων, εξαρτώνται από την ταχύτητα επεξεργασίας σε σημαντικό βαθμό. Για την εκτίμησή της χρησιμοποιείται συνήθως το Digit Symbol Coding. Σύμφωνα με τα ευρήματα πολλών μελετών, η ταχύτητα επεξεργασίας παραβλάπεται σημαντικά στα άτομα με σχιζοφρένεια.

Οι ασθενείς ΠΨΕ, χωρίς να έχουν λάβει προηγουμένως φαρμακευτική αγωγή, παρουσιάζουν ελλείμματα σ' ένα μεγάλο εύρος γνωστικών τομέων (Andersen et al., 2013; Chen et al., 2014; Zaytseva et al., 2011), όπως στη μνήμη εργασίας, ιδιαίτερα στη χωρική μνήμη εργασίας (Chen et al., 2014; Fatouros-Bergman et al., 2014; Hu et al., 2011), στην άμεση λεκτική μνήμη (Fatouros-Bergman et al., 2014; Hill et al., 2004), στις εκτελεστικές λειτουργίες (Chan et al., 2006; Fatouros-Bergman et al., 2014; Hu et al., 2011), στην παρατεταμένη προσοχή (Chan et al., 2006; Hu et al., 2011; Fatouros-Bergman et al., 2014; Wang et al., 2007) και στην ταχύτητα επεξεργασίας (Fatouros-Bergman et al., 2014; Ojeda et al., 2012). Ενδιαφέρον είναι πως τα ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες (Hu et al., 2011) και ο μειωμένος χρόνος απόκρισης σε

δοκιμασίες προσοχής/εγρήγορης (Wang et al., 2007) έχουν προταθεί ως, πιθανοί, ενδοφαινότυποι στη σχιζοφρένεια. Επιπροσθέτως, η μειωμένη ταχύτητα επεξεργασίας φαίνεται να αποτελεί άλλο ένα πυρηνικό χαρακτηριστικό της σχιζοφρένειας, που μπορεί να υποσημειώνει ελλείμματα και σε άλλους γνωστικούς τομείς (Andersen et al., 2013). Τελικά, τα συγκεντρωμένα αποδεικτικά στοιχεία προτείνουν ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια πάσχουν από ένα «δυσεκτελεστικό σύνδρομο» (Baddeley, 1986 in Chan et al., 2016). Οι εκτελεστικές λειτουργίες απαρτίζουν ένα σύνθετο σύνολο ικανοτήτων (Penades et al., 2019), αναγκαίων για τη στοχοκατευθυνόμενη συμπεριφορά και την προσαρμοστική λειτουργία, που περιλαμβάνουν το συντονισμό σύνθετων διαδικασιών, όπως η επίλυση προβλήματος, ο σχεδιασμός και η λήψη απόφασης. Σύμφωνα με το μοντέλο του Miyake και των συνεργατών του, η μνήμη εργασίας, ο έλεγχος της αναστολής και η ψυχική ευελιξία αποτελούν τις βασικές εκτελεστικές λειτουργίες (Miyake et al., 2000) πάνω στις οποίες βασίζονται οι υπόλοιπες σύνθετες εκτελεστικές διαδικασίες. Ο έλεγχος της αναστολής περιγράφει την ικανότητα της αναστολής μίας επικρατούσας ή αυτόματης απόκρισης. Η ψυχική ευελιξία αναφέρεται στην ικανότητα εναλλαγής μεταξύ συνόλων ή προτύπων απόκρισης που εξαρτώνται από τις μεταβαλλόμενες απαιτήσεις μίας κατάστασης, μίας συνθήκης εργασίας ή ενός πλαισίου. Η μνήμη εργασίας αναφέρεται στην ικανότητα συγκράτησης πληροφοριών προσωρινά, καθώς επίσης και χειρισμού αυτών (Miyake et al., 2000).

1.4.3. Νευροανατομικές συσχετίσεις

Επικεντρώνοντας στις βασικές γνωστικές διεργασίες (όπως οι εκτελεστικές λειτουργίες του μοντέλου του Miyake), επιτρέπεται η εντόπιση νευροανατομικών συσχετίσεων. Οι σύνθετες γνωστικές λειτουργίες είναι πιο δύσκολο να εντοπιστούν ανατομικά, εξαιτίας της ανάπτυξης πολλαπλών διεργασιών κι επομένως την ακόλουθη συνδυαστική δραστηριότητα εκτεταμένων περιοχών του εγκεφάλου (Sporns & Betzel, 2016). Η NIH συστοιχία εκτελεστικών ικανοτήτων βασίζεται στο μοντέλο εκτελεστικών λειτουργιών του Miyake του οποίου η θεώρηση των εκτελεστικών λειτουργιών δίνει έμφαση στον έλεγχο της αναστολής, την ψυχική ευελιξία και το set shifting, την ενημερότητα της πληροφορίας και την παρακολούθησή της (Miyake et al., 2000). Είναι ένα υπολογιστικό γνωστικό εργαλείο, που επιτρέπει την ολοκληρωμένη αξιολόγηση των τριών βασικών εκτελεστικών λειτουργιών, περιλαμβάνοντας και μετρήσεις της ταχύτητας επεξεργασίας (Kramer et al., 2014).

Μία από τις πρώτες μελέτες που επιχείρησε να διερευνήσει το γεγονός αν και κατά πόσο τα νευροψυχολογικά ευρήματα συσχετίζονται με νευροανατομικές αλλοιώσεις ήταν αυτή του Wexler et al. (2009). Υποβλήθηκαν σε MRI εγκεφάλου ασθενείς με, σχεδόν, φυσιολογικές επιδόσεις στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες και ασθενείς με ελλείμματα. Και οι δύο ομάδες είχαν μικρότερο όγκο φαιάς ουσίας και ευρύτερες πλάγιες κοιλίες σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, αλλά η δεύτερη ομάδα είχε μεγαλύτερη μείωση όγκου λευκής ουσίας και εμφάνιζε μεγαλύτερη διεύρυνση των πλαγίων κοιλιών. Ενδιαφέρον αποτελεί ότι η ομάδα με τα αβληχρά νευροψυχολογικά ελλείμματα εμφάνιζε μεγαλύτερη μείωση της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου.

1.4.4. Νευροψυχολογικά ελλείμματα στο φάσμα της σχιζοφρένειας

Στη μετα-ανάλυση του Dickinson et al. (2007) τα γνωστικά ελλείμματα των ατόμων με σχιζοφρένεια βρίσκονται μία σταθερή απόκλιση κάτω από το μέσο όρο των ομάδων ελέγχου. Πιο συγκεκριμένα, τις χαμηλότερες επιδόσεις είχαν οι ασθενείς στις δοκιμασίες που εκτιμούν μνήμη επεισοδίων - ιδιαίτερα στην ανάκληση και στην ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας.

Τίθεται εύλογα το ερώτημα αν όλοι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια έχουν νευροψυχολογικά/γνωστικά ελλείμματα. Υπάρχουν αναφορές, ήδη από τα μέσα της δεκαετίας του 1980, που επισημαίνουν ότι ένα ποσοστό των ασθενών που στις διάφορες μελέτες κυμαίνεται από 15-30%, με τις περισσότερες εκτιμήσεις να δίνουν ποσοστά της τάξης του 20-25%, έχουν νευροψυχολογικό προφίλ παρόμοιο με αυτό των υγιών. Ενδεικτικά, στη μελέτη του Palmer et al. (1997) το 27.5% και στη μελέτη του Kremen et al. (2000) το 22.7% των ασθενών είχαν, στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες που τους χορηγήθηκαν, επιδόσεις εντός των φυσιολογικών ορίων. Οι περισσότερες μελέτες βρίσκουν συσχέτιση μεταξύ των γνωστικών και των αρνητικών συμπτωμάτων. Στη μελέτη του Palmer et al. (1997) οι, νευροψυχολογικά φυσιολογικοί, ασθενείς είχαν λιγότερα αρνητικά συμπτώματα, περισσότερες κοινωνικές επαφές και λιγότερες νοσηλείες σε ψυχιατρική κλινική κατά το έτος που προηγήθηκε της εκτίμησής τους. Στη μελέτη του Kremen et al. (2000), οι ασθενείς χωρίς νευροψυχολογικά ελλείμματα είχαν επίσης ηπιότερα αρνητικά συμπτώματα, ενώ τα εντονότερα νευροψυχολογικά ελλείμματα συσχετίζονταν με περισσότερα έτη νόσησης και με νεότερη ηλικία έναρξης. Βεβαίως, νευροψυχολογικές δοκιμασίες εντός των φυσιολογικών ορίων δε σημαίνει νευροψυχολογικές δοκιμασίες που δεν έχουν επηρεαστεί από τη

σχιζοφρένεια. Δεν αποκλείεται, κάποιοι τουλάχιστον από τους ασθενείς αυτούς να είχαν γνωστικές ικανότητες πάνω από το μέσο όρο και το αποτέλεσμα που βλέπουμε να συγκαλύπτει τη μείωση που έχει επιφέρει η νόσος. Η άποψη αυτή στηρίζεται σε ευρήματα νευροψυχολογικών ερευνών όπου και φαίνεται ότι σε κάποιες δοκιμασίες που εκτιμούν και προνοσηρή λειτουργικότητα (λεκτικές ικανότητες) τα άτομα με σχιζοφρένεια είχαν επιδόσεις πάνω από το μέσο όρο της ομάδας ελέγχου.

Κατά τις προηγούμενες δεκαετίες το ερευνητικό ενδιαφέρον επικεντρώθηκε, πέρα από τη σχιζοφρένεια, σε ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, άτομα με πρόδρομα συμπτώματα, σε άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ψύχωσης αλλά και σε υγιείς συγγενείς πρώτου βαθμού ατόμων με σχιζοφρένεια. Κάποιες μελέτες ανευρίσκουν προοδευτική επιδείνωση των γνωστικών συμπτωμάτων από την πρόδρομη φάση στο ΠΨΕ και στη σχιζοφρένεια με πολλές υποτροπές, ενώ άλλες βρίσκουν παρόμοια ελλείμματα στις τρεις ανωτέρω ομάδες και θεωρούν ότι τα γνωστικά συμπτώματα παραμένουν σταθερά στην πορεία της νόσου. Άλλες μελέτες επισημαίνουν ότι η βαρύτητα των γνωστικών συμπτωμάτων σε άτομα με πρόδρομα συμπτώματα μπορεί να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα για μετάβαση στην ψύχωση.

Στη μελέτη των Liu et al. (2019) χρησιμοποιήθηκε η νευροψυχολογική συστοιχία MATRICS (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) με σκοπό τη διαπίστωση και σύγκριση γνωστικών ελλειμμάτων σε άτομα με γενετική προδιάθεση, σε ομάδα ασθενών με πρόδρομα συμπτώματα, σε ΠΨΕ και σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και πολλαπλές υποτροπές και να συγκρίνει τις ομάδες αυτές μεταξύ τους αλλά και με ομάδα ελέγχου. Ασθενείς με πρόδρομα συμπτώματα, ΠΨΕ και σχιζοφρένεια είχαν χαμηλότερα σκορ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου στο συνολικό MATRICS και ειδικότερα στην ταχύτητα επεξεργασίας, στην οπτική μάθηση, στην αιτιολόγηση και επίλυση προβλημάτων και στην Κοινωνική Νόηση (Social Cognition). Μόνο τα άτομα με σχιζοφρένεια υπολείπονταν στατιστικά σημαντικά στους τομείς της οπτικής μνήμης εργασίας και της Προσοχής-Παρατήρησης. Τα ευρήματα των ασθενών με ΠΨΕ δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά από αυτά των ασθενών με χρόνια νόσο. Στην ομάδα των χρονίων ασθενών υπήρχε μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ των νευροψυχολογικών ευρημάτων και των ετών νόσησης. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα ευρήματα των ασθενών σε πρόδρομη φάση με αυτά των ασθενών ΠΨΕ και των ασθενών με χρόνια νόσο. Τα ευρήματα σε άτομα με κληρονομικό ιστορικό δε διέφεραν σε σχέση με αυτά της

ομάδας ελέγχου. Στην ίδια έρευνα, ήπιες αρνητικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν μεταξύ των συμπτωμάτων, όπως αυτά εκτιμήθηκαν με την κλίμακα PANSS, και των νευροψυχολογικών επιδόσεων.

Η μετα-ανάλυση της Mesholam-Gately et al. (2009) που αφορούσε ασθενείς με ΠΥΕ διαπιστώνει μέτρια προς σοβαρά ελλείμματα σε αυτούς σε σχέση με τους υγιείς, σε όλες τις νευροψυχολογικές δεξιότητες. Κατά σειρά βαρύτητας, οι διαφορές είναι μεγαλύτερες στην άμεση λεκτική μνήμη και ακολουθούν η ταχύτητα επεξεργασίας της πληροφορίας, η μη λεκτική μνήμη, η γενική γνωστική λειτουργία, οι γλωσσικές λειτουργίες, οι οπτικοχωρικές ικανότητες, η καθυστερημένη μνήμη λέξεων και οι στρατηγικές μάθησης, οι εκτελεστικές λειτουργίες, η μνήμη εργασίας και λιγότερο θιγόμενες ανευρέθησαν η κοινωνική νόηση, η προσοχή/vigilance και οι κινητικές δεξιότητες. Οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι αν και στη λεκτική μνήμη έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση, επειδή τα ελλείμματά της συνάδουν με διαταραχές αριστερά μετωπιαία και κροταφικά που υποστηρίζουν το παθοφυσιολογικό μοντέλο της σχιζοφρένειας, θα πρέπει επίσης να τονιστούν τα λιγότερο έντονα, αλλά επίσης σημαντικά, ελλείμματα στη μη λεκτική μνήμη. Τα ευρήματα είναι συγκρίσιμα με αυτά παλαιότερης μετα-ανάλυσης (Heinrich & Zakzanis, 1998) που αφορούσαν σε ασθενείς μεγαλύτερους σε ηλικία, με χρόνια νόσο, που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, όπως συγκρίσιμα είναι και με μετα-αναλύσεις που αφορούσαν, πρωτίστως, σε ασθενείς με χρόνια νόσο και επικεντρώθηκαν σε επιμέρους νευροψυχολογικούς τομείς (μνήμη, εκτελεστικές λειτουργίες, μνήμη εργασίας). Από τη σύγκριση αυτή, οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι η χρονιότητα της νόσου και η λήψη αντιψυχωτικών φαρμάκων δεν επηρεάζουν ιδιαίτερα τα νευροψυχολογικά ελλείμματα. Δεδομένου του γεγονότος ότι κάποια άτομα με σχιζοφρένεια έχουν φυσιολογικές ή σχεδόν φυσιολογικές επιδόσεις στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, κάποιοι ασθενείς μπορεί να μην εμφανίσουν γνωστική έκπτωση με τα χρόνια, ενώ άλλοι μπορεί να εμφανίσουν βελτίωση μετά την ύφεση του ψυχωτικού επεισοδίου.

Σύμφωνα με τη μετα-ανάλυση νευροψυχολογικών ερευνών σε ασθενείς με σχιζοφρένεια του Dickinson et al. (2007), οι επιδόσεις των ασθενών ήταν χειρότερες στη δοκιμασία Digit Symbol Coding που εκτιμά την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών. Η χρονιότητα και η βαρύτητα των συμπτωμάτων συνέτειναν αρνητικά στην επίδοση. Οι επιδόσεις στο τεστ αυτό ήταν χειρότερες από αυτές στο Trail-making A και στο Stroop Color Word Interference που επίσης εκτιμούν ταχύτητα

επεξεργασίας. Αυτό υποθέτουν ότι οφείλεται στο γεγονός ότι οι δύο τελευταίες δοκιμασίες είναι απλούστερες στην εκτέλεσή τους από το Digit Symbol Coding. Η κακή απόδοση στο Digit Symbol Coding μπορεί να σημαίνει κακό συντονισμό ή κακή συνδεσιμότητα μεταξύ νευρωνικών κυκλωμάτων, γιατί η επίδοση σε αυτό εξαρτάται από το γρήγορο και λεπτό συντονισμό ενός συνόλου επιμέρους διαδικασιών.

Ο Zhang et al. (2024) διερεύνησαν, σε μεγάλο δείγμα ασθενών ΠΨΕ και CHR (Clinical high-risk for Psychosis) και ομάδας ελέγχου, διαφορές στις νευροψυχολογικές επιδόσεις που σχετίζονται με την ηλικία των συμμετεχόντων και το στάδιο της νόσου. Ελέγχθηκε η ταχύτητα επεξεργασίας (Trail Making, BACS Symbol Coding and Category fluency), η προσοχή/εγρήγορηση (Continuous Performance Test-Identical Pairs / CPT-IP), η μνήμη εργασίας (Wechsler Scale III -spacial span), η λεκτική (Hopkins Verbal Learning Test-revised) και οπτική μάθηση (Brief Visuospatial Memory Test-Revised), η αιτιολόγηση και η επίλυση προβλημάτων (Neuropsychological Assessment Battery-NAB Mazes). Η μέση βαθμολογία σε άτομα υψηλού κλινικού κινδύνου για εμφάνιση ψύχωσης ήταν μία σταθερά απόκλιση χαμηλότερη από αυτήν της ομάδας ελέγχου, ενώ στους ασθενείς με ΠΨΕ η διαφορά από την ομάδα ελέγχου ήταν δύο σταθερές αποκλίσεις με εξαίρεση την Category Fluency και WMS-III, στις οποίες και οι ασθενείς με ΠΨΕ είχαν μόνο μία μονάδα σταθερά απόκλιση διαφορά από τους υγιείς, όπως και τα άτομα CHR. Οι ασθενείς ΠΨΕ έχουν χειρότερη επίδοση από τους CHR, εύρημα συμβατό και με αντίστοιχα άλλων μελετών (Carrion et al., 2015; Chu et al., 2019). Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι τα νευροψυχολογικά ελλείμματα υπάρχουν, ήδη, σε άτομα υψηλού κινδύνου και χειροτερεύουν με την έναρξη της ψύχωσης.

Ο Cuesta et al. (2024) διερεύνησαν την πιθανή συσχέτιση μεταξύ κλινικών σταδίων και νευροψυχολογικών επιδόσεων σε μακρόχρονη παρακολούθηση, πάνω από 20 χρόνια, ασθενών με ΠΨΕ. Ασθενείς με ένα μοναδικό επεισόδιο (Στάδιο 2A) ή με περισσότερα επεισόδια και πλήρη ύφεση των συμπτωμάτων τους (Στάδιο 2B) είχαν καλύτερη επίδοση από ασθενείς με μερική ύφεση των συμπτωμάτων και σταθερή πορεία της νόσου (Στάδιο 3A), από ασθενείς με πολλά επεισόδια, μερική ύφεση των συμπτωμάτων και προϊούσα πορεία (Στάδιο 3B), από χρόνιους ασθενείς με σταθερή και προϊούσα πορεία (Στάδια 4A και 4B), με εξαίρεση τους τομείς της αιτιολόγησης και της επίλυσης προβλημάτων. Οι ασθενείς 2AB διέφεραν στις επιδόσεις τους από την ομάδα ελέγχου κατά μία μόνο σταθερά απόκλιση. Ασθενείς στα αρχικά και

ηπιότερα στάδια της νόσου -2AB- δεν έχουν γνωστική έκπτωση, μάλιστα κάποιοι από αυτούς εμφανίζουν βελτιωμένη εικόνα μετά τα πρώτα χρόνια. Η επίδοση στον τομέα της μνήμης εργασίας, της οπτικής μάθησης καθώς και στη συνολική συστοιχία επιδειωνόταν προοδευτικά από τα Στάδια 2AB στο Στάδιο 3A. Οι ασθενείς Σταδίου 3B είχαν, επιπλέον, χειρότερες επιδόσεις στους τομείς της ταχύτητας επεξεργασίας και της κοινωνικής νόησης. Οι ασθενείς ΠΨΕ, που επιδεινώθηκε η κλινική τους πορεία στα πρώτα 2 έτη νόσησης, είχαν στο follow-up χειρότερη επίδοση στην ταχύτητα επεξεργασίας, ενώ όσων η κλινική πορεία επιδεινώθηκε μεταξύ 2-5 ετών από την έναρξη της νόσου εμφάνιζαν επιδείνωση του νευροψυχολογικού τους προφίλ σε περισσότερους τομείς. Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι η ταχύτητα επεξεργασίας αποτελεί έναν γνωστικό δείκτη (cognitive marker), εφόσον διαταράσσεται στα 2 πρώτα χρόνια από την έναρξη της νόσου, περίοδος που θεωρείται καθοριστική (critical period) για την πορεία και την πρόγνωση της νόσου.

Ο Bora et al. (2024) συνέκριναν τα νευροψυχολογικά προφίλ ασθενών με ΠΨΕ, πρώτο επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής και ομάδας ελέγχου. Οι δοκιμασίες που χορηγήθηκαν εκτιμούσαν κοινωνική νόηση, ταχύτητα επεξεργασίας, λεκτική και οπτική μνήμη, μνήμη εργασίας, διατήρηση προσοχής (sustained attention) και εκτελεστικές λειτουργίες. Οι ασθενείς με ΠΨΕ είχαν χειρότερες επιδόσεις από την ομάδα ελέγχου σε όλες τις λειτουργίες που εκτιμήθηκαν, με προεξέχοντα τα ελλείμματα στην ταχύτητα επεξεργασίας. Πιο συγκεκριμένα, η ομάδα ΠΨΕ υπολειπόταν από την ομάδα ελέγχου στις επιδόσεις των δοκιμασιών Reading the Mind in the Eyes (RMET) και Faux Pas Task (κοινωνική νόηση), Stroop interference, WCST, Trail Making Test –B και Letter Fluency (εκτελεστικές λειτουργίες), στα Auditory Consonant Trigrams Test-ACTT και Digit Span backwards (μνήμη εργασίας) καθώς και σε όλες τις δοκιμασίες της διατήρησης προσοχής, εκτός από αυτήν που αφορούσε λάθη παράλειψης (omission errors). Νεότερη ηλικία έναρξης της νόσου και τα αρνητικά συμπτώματα συσχετίζονταν με χειρότερες επιδόσεις στις δοκιμασίες. Με τη λειτουργικότητα συσχετίστηκαν, κυρίως, η ταχύτητα επεξεργασίας αλλά και η λεκτική και οπτική μνήμη, η κοινωνική νόηση και οι εκτελεστικές λειτουργίες. Οι ασθενείς με πρώτο επεισόδιο Διπολικής Διαταραχής εμφάνιζαν ηπιότερα αλλά παρόμοια ελλείμματα με τους ασθενείς με ΠΨΕ, χωρίς να υπάρχουν δηλαδή μεταξύ των δύο ομάδων ποιοτικές, παρά μόνο ποσοτικές διαφορές. Η σημαντικότερη διαφορά τους

ανευρέθη στην οπτική μνήμη, με αλληλοεπικάλυψη όμως των δύο ομάδων ασθενών σε ποσοστό 79.5%.

Ο Sanchez-Torres et al. (2023) ξεκινούν από τη διαπίστωση ότι οι επιδόσεις των ασθενών σε μια νευροψυχολογική συστοιχία δεν είναι ανάλογη σε όλες τις δοκιμασίες, αλλά αντίθετα μπορούν να διαφέρουν σημαντικά από μία δοκιμασία στην άλλη. Επίσης, οι επιδόσεις σε μια συγκεκριμένη δοκιμασία μπορεί να διαφέρουν αισθητά κατά τις επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις της. Το φαινόμενο αυτό, που ονομάζεται «ενδοϋποκειμενική μεταβλητότητα», επιδίωξαν να διερευνήσουν σε ασθενείς με ΠΨΕ, υποθέτοντας ότι η μεγάλη μεταβλητότητα αποτελεί δείκτη γνωστικού ελλείμματος και προκύπτει από διαταραγμένες εκτελεστικές διαδικασίες που υποστηρίζονται από μετωπο-υποφλοιώδη κυκλώματα. Στους ασθενείς χορηγήθηκε η συστοιχία MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), η οποία αποτελείται από 10 δοκιμασίες που καλύπτουν 7 γνωστικές λειτουργίες. Προσοχή/εγρήγορση, ταχύτητα επεξεργασίας, μνήμη εργασίας, αιτιολόγηση/επίλυση προβλημάτων, λεκτική μνήμη, οπτική μνήμη και κοινωνική νόηση. Η μεταβλητότητα προέκυψε ως το άθροισμα των σταθερών αποκλίσεων των επιδόσεων σε κάθε δοκιμασία. Η ομάδα των ασθενών διαχωρίστηκε σε αυτούς με υψηλή και αυτούς με χαμηλή μεταβλητότητα, με διαχωριστικό όριο τη διάμεσο των σταθερών αποκλίσεων. Η υψηλή μεταβλητότητα συσχετίστηκε με σοβαρότερα γνωστικά ελλείμματα, με χαμηλότερες δηλαδή επιδόσεις στις δοκιμασίες, ιδιαίτερα σε αυτές που αξιολογούσαν αιτιολόγηση-επίλυση προβλημάτων και με μειωμένη κοινωνική λειτουργικότητα, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τις κλίμακες SOFAS (Social and Occupational Functioning Assessment) και Cognitive Assessment Interview. Τα σοβαρότερα γνωστικά ελλείμματα συσχετίστηκαν, επίσης, με τα αρνητικά συμπτώματα και τις υψηλότερες δόσεις των χορηγούμενων αντιψυχωτικών φαρμάκων. Σύμφωνα με τους ερευνητές, η υψηλή γνωστική μεταβλητότητα μπορεί να θεωρηθεί προβλεπτικός παράγοντας για τη γνωστική έκπτωση των ασθενών αλλά και για τον κίνδυνο εμφάνισης ψύχωσης ακόμη και σε εφήβους με καλή γνωστική λειτουργία. Το τελευταίο, άλλωστε, έχει προκύψει ως εύρημα από σχετικές μελέτες (Reichenberg et al., 2006; Bielak et al., 2010). Σε έρευνα της O' Connor et al. (2013) σε ομάδα ασθενών ΠΨΕ, η επίδοση στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες κατά την εισαγωγή τους στο Νοσοκομείο, συγκεκριμένα η επίδοση στη δοκιμασία Trails B που εκτιμά μνήμη εργασίας και εκτελεστικές λειτουργίες, συσχετίστηκε με τη βαρύτητα των αρνητικών συμπτωμάτων 12 μήνες μετά.

Η μετα-ανάλυση του Cai et al. (2024) πραγματοποιήθηκε σε κινέζικο πληθυσμό και περιέλαβε πολύ μεγάλο δείγμα (7394 άτομα στην ομάδα ελέγχου, 392 άτομα με κλινικά υψηλό κίνδυνο εμφάνισης ψύχωσης, 4922 ασθενείς ΠΨΕ και 1549 ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια).

Τα ευρήματά της συνοψίζονται ως εξής: 1) Οι ασθενείς με ΠΨΕ και οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν γνωστικά ελλείμματα γενικότερα, αλλά και σε συγκεκριμένες γνωστικές λειτουργίες, όπως προκύπτει από τις επιδόσεις στους στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, με την πλέον θιγόμενη και στις δύο ομάδες αυτήν της ταχύτητας επεξεργασίας, ακολουθούμενη από τη λειτουργία της προσοχής/εγρήγορσης για τους ασθενείς ΠΨΕ (τρίτη πιο επηρεασμένη στους χρόνιους ασθενείς). 2) Οι ασθενείς με χρόνια νόσο είχαν χειρότερες επιδόσεις από τους ασθενείς με ΠΨΕ σε 6 από τους 7 γνωστικούς τομείς που ελέγχθηκαν, αλλά στατιστική σημαντικότητα υπήρξε μόνο για τον τομέα του συλλογισμού/επίλυσης προβλημάτων που ανήκει στις εκτελεστικές λειτουργίες. 3) Τα άτομα με υψηλό κλινικό κίνδυνο για ψύχωση εμφάνιζαν μειωμένες επιδόσεις σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και στους 7 γνωστικούς τομείς που ελέγχθηκαν, με χειρότερη επίδοση στην ταχύτητα επεξεργασίας και καλύτερη στην κοινωνική νόηση. Τα ελλείμματά τους ήταν ηπιότερα από τα αντίστοιχα των ασθενών με ΠΨΕ και χρόνια νόσο. 4) Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές σε σχέση με το φύλο, την ηλικία ή το μορφωτικό επίπεδο σε καμιά από τις, υπό ανάλυση, ομάδες. Οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι τα γνωστικά/νευροψυχολογικά ελλείμματα προϋπάρχουν από την εκδήλωση του πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου και επιδεινώνονται στην πορεία της νόσου, μια που τα παρατηρούμενα ελλείμματα των ατόμων που βρίσκονται σε κλινικό κίνδυνο για ψύχωση είναι ηπιότερα από αυτά των ασθενών με ΠΨΕ και αυτών ηπιότερα από τα αντίστοιχα των χρονίων ασθενών.

Στη μετα-ανάλυση του Ding et al. (2024) ανευρίσκονται μειωμένες νευροψυχολογικές επιδόσεις σε ασθενείς με ΠΨΕ, σε όλους τους τομείς που εκτιμήθηκαν, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου με εξαίρεση τη λεκτική μάθηση που η διαφορά ήταν οριακά στατιστικά σημαντική. Ενδιαφέρον είναι ότι κατά την επανεκτίμηση (follow-up), συνήθως δύο χρόνια μετά την αρχική εκτίμηση, οι ασθενείς επέδειξαν βελτίωση σε όλες τις δοκιμασίες. Ο χρόνος κατά τον οποίο έγινε η επανεξέταση δε φαίνεται να επηρεάζει το αποτέλεσμα. Η βελτίωση των ασθενών ήταν στατιστικά σημαντική στον τομέα της οπτικοχωρικής μάθησης, λειτουργία που σχετίζεται με το βρεγματο-ιπποκάμπειο κύκλωμα. Προκύπτει το συμπέρασμα ότι οι

γνωστικές λειτουργίες παραμένουν σταθερές μετά το ΠΨΕ, τουλάχιστον για τα πρώτα χρόνια μετά τη νόσηση, υπάρχουν δε και μικρές βελτιώσεις. Κατ' αναλογία με τη σταθερότητα των γνωστικών ευρημάτων 1 έτος μετά τη θεραπεία, μελέτες στατικής απεικόνισης δεν ανευρίσκουν, στη διάρκεια 1-2 ετών μετά το ΠΨΕ, επιδείνωση στη μείωση του όγκου της λευκής ουσίας, του ιππόκαμπου και στο πάχος του φλοιού (Emsley et al., 2023).

Στη μετα-ανάλυση του Zhao et al. (2022) δεν ανευρίσκεται διαφορά στο πάχος του φλοιού μεταξύ ασθενών με ΠΨΕ και ομάδας υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση ψύχωσης, ενώ οι χρόνιοι ασθενείς με σχιζοφρένεια έχουν λεπτότερο πάχος μετωπιαίου και κροταφικού φλοιού και της νήσου του Reil, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΠΨΕ. Οι ασθενείς της μετα-ανάλυσης του Ding et al. είχαν τη μεγαλύτερη βελτίωση στην οπτικοχωρική μάθηση συγκριτικά με τους υγιείς, κάτι που δεν μπορεί να οφείλεται μόνο στο αποτέλεσμα της εξάσκησης. Υπέρ του ευρήματος αυτού που υποστηρίζει ο Ding et al., συνηγορούν τα απεικονιστικά ευρήματα MRI εγκεφάλου που δείχνουν αύξηση της λειτουργικής συνδεσιμότητας στο βρεγματικό λοβό και μείωση της εγκεφαλικής δραστηριότητας στον ιππόκαμπο, 1-2 χρόνια μετά την έναρξη του ΠΨΕ (Mc Hugo et al., 2022) που σηματοδοτούν την ομαλοποίηση της λειτουργίας των αντίστοιχων περιοχών, περιοχών οι οποίες εμπλέκονται στην οπτικοχωρική μάθηση.

Στη μελέτη της Jonas et al. (2022) εκτιμήθηκαν οι γνωστικές ικανότητες 428 ατόμων με ψυχωτικές διαταραχές για τα οποία υπήρχαν διαθέσιμες 1619 νευροψυχολογικές εκτιμήσεις από την παιδική ηλικία μέχρι το γήρας. Παρατηρήθηκαν τρεις φάσεις γνωστικής μεταβολής. Στην πρώτη φάση, οι γνωστικές επιδόσεις ήταν σταθερές. Δεκατέσσερα χρόνια πριν από την έναρξη της νόσου, οι ασθενείς που μετέπειτα εκδήλωσαν σχιζοφρένεια άρχισαν να εκπίπτουν γνωστικά με ρυθμό 0.35 μονάδες IQ ανά έτος, ρυθμός υψηλότερος από τα άτομα με άλλες ψυχωτικές διαταραχές. Είκοσι δύο χρόνια μετά την έναρξη της νόσου και οι δύο ομάδες εμφάνιζαν γνωστική έκπτωση με ρυθμό 0.59 μονάδες IQ ανά έτος. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια είχαν απώλεια 16 μονάδων IQ κατά την περίοδο που εκτιμήθηκαν. Οι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι η γνωστική έκπτωση αρχίζει πολλά χρόνια πριν την έναρξη της σχιζοφρένειας. Άρα η έγκαιρη παρέμβαση θα πρέπει να ξεκινήσει πολύ νωρίτερα απ' όσο σήμερα θεωρείται. Η δεύτερη γνωστική επιδείνωση προκύπτει για τα άτομα με σχιζοφρένεια και τις άλλες ψυχωτικές διαταραχές κατά την τρίτη δεκαετία της νόσου. Τα ευρήματά τους είναι συμβατά τόσο με το νευρο-αναπτυξιακό, όσο και με το

νευροεκφυλιστικό μοντέλο της νόσου. Το γνωστικό έλλειμμα εμφανίστηκε στους μελλοντικούς ασθενείς, τουλάχιστον, μία δεκαετία πριν από την έναρξη της νόσου και η έναρξή της δεν επηρέασε το ρυθμό επιδείνωσής του. Αυτό κατά τους ερευνητές σημαίνει ότι τα γνωστικά ελλείμματα αντιπροσωπεύουν πυρηνική συμπτωματολογία της νόσου, ενώ τα θετικά συμπτώματα αποτελούν επιφανόμενο. Η γνωστική επιδείνωση, δεκαετίες μετά την έναρξη της νόσου, μπορεί να σχετίζεται με συνέπειες του καπνίσματος και του μεταβολικού συνδρόμου και όχι με τη νόσο καθαυτήν, τουλάχιστον σε κάποιο βαθμό.

Η Fett et al. (2019), σε έρευνα που διήρκεσε 18 χρόνια, βρήκαν ότι οι γνωστικές λειτουργίες των ατόμων με σχιζοφρένεια χειροτέρευαν με την πάροδο των ετών στους τομείς της λεκτικής και οπτικής μνήμης, της προσοχής και της ταχύτητας επεξεργασίας και της αφαιρετικής ικανότητας/εκτελεστικών λειτουργιών. Τα ευρήματα αυτά υπενθυμίζουν την υπόθεση της «πρόωρης γήρανσης» των ατόμων με σχιζοφρένεια, δεδομένου ότι στο γενικό πληθυσμό οι γνωστικές ικανότητες είναι σταθερές ή και βελτιώνονται μέχρι την ηλικία των 50 ετών, με εξαίρεση την ταχύτητα επεξεργασίας. Τα νευροψυχολογικά ελλείμματα συσχετίζονταν με τα αρνητικά συμπτώματα και τη χαμηλή λειτουργικότητα. Σε άλλη, 10ετή μελέτη, των Zanelli et al. (2019) ανευρέθη σε ασθενείς ΠΨΕ, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, επιδείνωση στους τομείς της μνήμης (λεκτική μάθηση, άμεση και καθυστερημένη ανάκληση) και στο λεξιλόγιο. Δεν παρουσίασαν μεταβολές στις δοκιμασίες Digit Symbol Coding, Trail Making Test-A (ταχύτητα επεξεργασίας), Block Design Subtest (οπτικοχωρικές ικανότητες), Trail Making-B και Letter-number span test (εκτελεστικές λειτουργίες). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν πρώτη ή δεύτερης γενιάς αντιψυχωτικά. Οι ασθενείς ΠΨΕ παρουσίασαν, κατά την πρώτη εκτίμηση, σημαντικά νευροψυχολογικά ελλείμματα και υπολείπονταν σε σχέση με την ομάδα ελέγχου σε 11 από τις 14 νευροψυχολογικές δοκιμασίες που υποβλήθηκαν.

Η μετα-ανάλυση του Bora et al. (2014) συμπεριέλαβε αποκλειστικά μελέτες με ασθενείς ΠΨΕ, άτομα Ultra High Risk και αντίστοιχες ομάδες ελέγχου. Ένα από τα κριτήρια εισαγωγής ήταν ότι η νευροψυχολογική επαναξιολόγηση των ασθενών θα γινόταν σε χρονικό διάστημα 1-5 ετών από την πρώτη εκτίμηση, ώστε τα ευρήματα να αντικατοπτρίζουν την πορεία των ασθενών κατά τα πρώτα χρόνια από την έναρξη της νόσου. Οι γνωστικές/νευροψυχολογικές επιδόσεις και των τριών ομάδων φαίνεται να εμφανίζουν βελτίωση στην πορεία του χρόνου. Η βελτίωση της ομάδας των ασθενών

στους τομείς της λεκτικής μνήμης εργασίας και των εκτελεστικών λειτουργιών συσχετίστηκε με τη μείωση των αρνητικών συμπτωμάτων. Οι μελέτες σε ασθενείς με ΠΨΕ δεν έδειξαν γνωστική επιδείνωση στη διάρκεια της πενταετίας, παρομοίως και μελέτες που δεν συμπεριελήφθησαν στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση και επανεξέτασαν ασθενείς ΠΨΕ μέχρι μια δεκαετία από την έναρξη της νόσου. Η βελτίωση δεν αποκλείεται να οφείλεται στην ύφεση των ψυχωτικών συμπτωμάτων και τη σταθεροποίηση των ασθενών κατά την επανεκτίμηση, κάτι που ισχυροποιείται από τη συσχέτιση της βελτίωσης των αρνητικών συμπτωμάτων με τη βελτίωση των επιδόσεων στους τομείς της μνήμης εργασίας και των εκτελεστικών λειτουργιών και από τη βελτίωση της οπτικής μνήμης που συσχετίζεται με την αντίστοιχη των θετικών συμπτωμάτων. Ρόλο στη βελτίωση φαίνεται να παίζει και η εξάσκηση (practice effect), το γεγονός δηλαδή ότι έχουν υποβληθεί ξανά στην ίδια δοκιμασία. Στις δοκιμασίες που η επίδραση της εξάσκησης είναι πιο ισχυρή, όπως στο Wisconsin Card Sorting Test και στις δοκιμασίες που αφορούν τη μνήμη, η βελτίωση στις επιδόσεις όλων των ομάδων (και των υγιών) ήταν σημαντικότερη. Από την έρευνα αυτή συμπεραίνεται ότι δεν παρατηρείται προοδευτική γνωστική έκπτωση στα πρόδρομα στάδια ή σε ασθενείς ΠΨΕ, κατά την πρώτη τουλάχιστον πενταετία από την έναρξη της νόσου. Η απάντηση των ερευνητών στα ευρήματα στατικής απεικόνισης που δείχνουν προοδευτική επίταση των ευρημάτων αυτών είναι ότι θα μπορούσε να οφείλεται στα αντιψυχωτικά φάρμακα, των οποίων η μακρόχρονη χρήση έχει συσχετιστεί με μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας ή να οφείλεται σε μειωμένα ερεθίσματα του περιβάλλοντος λόγω της κοινωνικής απομόνωσης πολλών ασθενών. Βεβαίως, η μείωση του όγκου της φαιάς ουσίας αποτελεί, κατά την εφηβεία, φυσιολογικό φαινόμενο, απαραίτητο για την ωρίμανση του ΚΝΣ. Θα μπορούσε να υποθέσει κανείς, υποστηρίζουν οι συγγραφείς, ότι στα άτομα με σχιζοφρένεια επέρχεται καθυστερημένα για νευροαναπτυξιακούς λόγους, σχετιζόμενους με τη νόσο.

Σε σχέση με την επίδραση της χρήσης αντιψυχωτικών φαρμάκων στις νευροψυχολογικές επιδόσεις των ασθενών με ΠΨΕ, η μελέτη της Ayesa –Ariola et al. (2013) ανευρίσκει γνωστική βελτίωση μετά από τρία χρόνια αντιψυχωτικής θεραπείας, χωρίς διαφοροποίηση μεταξύ των χορηγούμενων αντιψυχωτικών (αλοπεριδόλης, ρισπεριδόνης, ολανζαπίνης). Οι συγγραφείς αποδίδουν τη βελτίωση στο αποτέλεσμα της εξάσκησης και όχι στην αντιψυχωτική θεραπεία, μια που αντίστοιχες βελτιώσεις παρατηρούνται και στην ομάδα ελέγχου. Βεβαίως, επισημαίνουμε εμείς, δεν προκύπτει

ότι τα αντιψυχωτικά σε μακροχρόνια χρήση επιδεινώνουν τις γνωστικές λειτουργίες. Αντιθέτως, ενδέχεται να συμβάλλουν στη σταθεροποίησή τους ή και να επιτρέπουν μικρές βελτιώσεις δια της επαναλήψεως της χορήγησης, όπως συμβαίνει και στους υγιείς. Στην έρευνα του Wang et al. (2013) εντάχθηκαν ασθενείς με ΠΨΕ που δεν είχαν λάβει, ακόμη, αντιψυχωτική αγωγή και μετά από τυχαιοποίηση έλαβαν ρισπεριδόνη, ολανζαπίνη ή αριπιπραζόλη. Συγκρίθηκαν οι νευροψυχολογικές επιδόσεις των ασθενών έξι μήνες μετά την αντιψυχωτική θεραπεία, με αυτές της αρχικής εκτίμησης (πριν την έναρξη της αντιψυχωτικής θεραπείας). Όσοι έλαβαν ρισπεριδόνη παρουσίασαν βελτίωση και στις πέντε γνωσιακές λειτουργίες που εξετάστηκαν (λεκτική μνήμη και μάθηση, οπτική μνήμη και μάθηση, μνήμη εργασίας, ταχύτητα επεξεργασίας και επιλεκτική προσοχή), όσοι έλαβαν ολανζαπίνη παρουσίασαν βελτίωση στην ταχύτητα επεξεργασίας και στην επιλεκτική προσοχή και όσοι έλαβαν αριπιπραζόλη στην οπτική μάθηση και μνήμη και στη μνήμη εργασίας. Στη μετα-ανάλυση του Desamericq et al. (2014), σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, η μακρά χορήγηση αντιψυχωτικών (για ένα χρόνο) έδειξε βελτίωση στις γνωστικές λειτουργίες συνολικά, με τους ασθενείς που έλαβαν κουετιαπίνη και ολανζαπίνη να καταγράφουν τη μεγαλύτερη βελτίωση και όσους έλαβαν αλοπεριδόλη τη μικρότερη.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει η μελέτη του Olivier et al. (2015) στην οποία η ομάδα των ερευνητών βρίσκει ότι οι ασθενείς με ΠΨΕ υπολείπονταν στατιστικά σημαντικά σε όλες τις γνωστικές λειτουργίες που εκτιμήθηκαν σε σχέση με την ομάδα ελέγχου κατά την αρχική εκτίμηση (ταχύτητα επεξεργασίας, προσοχή/εγρήγορση, μνήμη εργασίας, λεκτική μάθηση, οπτική μάθηση, συλλογισμός και επίλυση προβλημάτων) με εξαίρεση την κοινωνική νόηση, που δεν εμφάνιζε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων. Ενδιαφέρον είναι επίσης το γεγονός ότι το 60% των ασθενών κατά την αρχική εκτίμηση δεν είχαν λάβει αντιψυχωτική αγωγή. Έξι μήνες μετά την έναρξη της αντιψυχωτικής θεραπείας, η ομάδα των ασθενών εμφάνισε σημαντική βελτίωση σε όλες τις γνωστικές λειτουργίες, βελτίωση που παρέμεινε σταθερή στο τέλος του επόμενου εξαμήνου (ένα χρόνο μετά την έναρξη της αντιψυχωτικής αγωγής). Η ομάδα ελέγχου επέδειξε, επίσης, βελτίωση των επιδόσεων στους έξι μήνες που παρέμεινε αμετάβλητη στο ένα έτος, όπως και η αντίστοιχη των ασθενών. Η βελτίωση της ομάδας ελέγχου αφορούσε τη συνολική βαθμολογία και τους επιμέρους τομείς της προσοχής/εγρήγορσης και της ταχύτητας επεξεργασίας, ενώ, σε αντίθεση με τους ασθενείς, οι επιδόσεις στους

υπόλοιπους τομείς παρέμειναν αμετάβλητες. Παρά τη σημαντική βελτίωση που είχαν οι ασθενείς, τόσο η συνολική τους επίδοση, όσο και αυτή σε επιμέρους τομείς (συλλογισμός/επίλυση προβλημάτων, ταχύτητα επεξεργασίας, λεκτική μάθηση) παρέμεινε στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη από την αντίστοιχη της ομάδας ελέγχου. Τα συμπεράσματα της μελέτης συνηγορούν υπέρ της σταθερότητας των γνωστικών ελλειμμάτων στην πορεία του χρόνου, χωρίς να παρατηρείται επιπλέον βελτίωση μετά την αρχική στο πέρας του πρώτου εξαμήνου. Η παρατηρούμενη, στους ασθενείς, βελτίωση υπερέιχε σημαντικά από αυτήν των υγιών, εύρημα που σημαίνει ότι υπάρχει βελτίωση στις γνωστικές λειτουργίες πέρα από το αποτέλεσμα της εξάσκησης. Το ερώτημα εάν η βελτίωση οφείλεται σε ειδική δράση των αντιψυχωτικών φαρμάκων στα γνωστικά συμπτώματα ή είναι συνέπεια της γενικότερης κλινικής βελτίωσης δεν μπορεί να απαντηθεί με βεβαιότητα. Οι ισχυρές συσχετίσεις της έρευνας μεταξύ της βελτίωσης των νευροψυχολογικών επιδόσεων και των βελτιώσεων των συμπτωμάτων, όπως αυτά εκτιμήθηκαν με την κλίμακα PANSS, δείχνουν ότι η βελτίωση των γνωστικών ελλειμμάτων δεν είναι ανεξάρτητη από την ύφεση των συμπτωμάτων της νόσου. Οι συγγραφείς προτείνουν ως πιθανή εξήγηση των ευρημάτων τους, που τα διαφοροποιεί από αντίστοιχα άλλων ερευνών, που διαπιστώνουν γνωστική έκπτωση ήδη από τα αρχικά στάδια της νόσου, το γεγονός ότι το δείγμα τους αποτελείτο από οξέως πάσχοντες ασθενείς με υψηλή τη θετική υποκλίμακα της PANSS και ότι πάνω από τους μισούς ήταν άνευ αντιψυχωτικής θεραπείας κατά την πρώτη νευροψυχολογική εκτίμηση. Άλλωστε και ο χρόνος αθεράπευτης ψύχωσης (DUP) των ασθενών του δείγματος ήταν σχετικά μικρός (μέση τιμή 31.86 εβδομάδες), πράγμα που σημαίνει και καλύτερη ανταπόκριση των ασθενών στην αντιψυχωτική αγωγή και σημαντική κλινική βελτίωση.

1.4.5. Συσχετίσεις με συμπτώματα

Ενώ κάποιες μελέτες ανευρίσκουν συσχετίσεις μεταξύ των αρνητικών συμπτωμάτων και των γνωστικών ελλειμμάτων, ο Harvey et al. (2006) υποστηρίζει ότι τα αρνητικά και τα γνωστικά συμπτώματα αποτελούν ανεξάρτητες εκδηλώσεις της νόσου μεταξύ τους, αν και συμβάλλουν συνεργικά στην πρόγνωση της.

Στην μελέτη των Catalan et al. (2018) ερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση μεταξύ νευροψυχολογικών ευρημάτων, ψυχωτικών συμπτωμάτων και Κοινωνικής Νόησης σε ομάδα ασθενών ΠΨΕ, ενώ τα ευρήματα της ομάδα των ασθενών συγκρίθηκαν με αυτά

αντίστοιχης ομάδας ελέγχου. Η Κοινωνική Νόηση εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία MASK. Οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες που χορηγήθηκαν ήταν το Σύνθετο Σχέδιο Rey-Osterrieth (εκτιμά οπτικοχωρικές ικανότητες, μνήμη, σχεδιασμό), το Trail Making Test (εκτιμά προσοχή, ταχύτητα και νοητική ευελιξία), το Stroop (εκτιμά ικανότητα αναστολής της αυθόρμητης απάντησης, inhibitory/interference control) και το Wisconsin Card Sorting Test που αξιολογεί εκτελεστικές λειτουργίες. Σε όλες τις δοκιμασίες οι ασθενείς είχαν χειρότερες επιδόσεις σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και, σχεδόν, σε όλες οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές. Η οπτική μνήμη, οι εκτελεστικές λειτουργίες και η ταχύτητα επεξεργασίας συσχετίζονταν με την Κοινωνική Νόηση. Τα νευροψυχολογικά ελλείμματα δε συσχετίζονταν με τα θετικά ή τα αρνητικά συμπτώματα των ασθενών.

Ο Bilder et al. (2000) διερεύνησαν τις νευροψυχολογικές επιδόσεις ασθενών ΠΨΕ κατά τη φάση της σταθεροποίησης. Οι ασθενείς εμφάνιζαν ένα γενικευμένο έλλειμμα 1.5 σταθερής απόκλισης σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Περισσότερο επηρεασμένη ήταν η μνήμη, λιγότερο οι λεκτικές επιδόσεις και ενδιάμεσα οι εκτελεστικές και κινητικές λειτουργίες. Οι ερευνητές υποθέτουν ότι τα ελλείμματα που ανευρίσκουν οφείλονται είτε σε μία σχετικά γενικευμένη-μη ειδική δυσλειτουργία του εγκεφάλου, είτε σε διαταραχές συστημάτων που ασκούν επίδραση σε ευρύτερα νευρωνικά κυκλώματα (σε μεσεγκέφαλο, διεγκέφαλο, λιμβικό και μετωπιαίο λειτουργικό σύστημα). Δεδομένου του μειονεκτήματος ότι οι νευροψυχολογικές συναγωγές βασίζονται σε μελέτες ενηλίκων που είχαν εντοπισμένες εγκεφαλικές βλάβες, τα ευρήματα της μελέτης αυτής συνάδουν με τη θεώρηση των νευροψυχολογικών ευρημάτων είτε ως διάχυτων βλαβών (αφορούν φλοιϊκά κυκλώματα), είτε ως απότοκο διαταραχών στο μετωπο-μεταιχμιακό σύστημα. Τα ευρήματα είναι ανάλογα με αυτά άλλων μελετών ασθενών με χρόνια σχιζοφρένεια, με τη διαφορά ότι στους χρόνιους ασθενείς τα ελλείμματα είναι κατά 0.3 με 1 σταθερές αποκλίσεις βαρύτερα. Το ερώτημα αν τα ευρήματα επιδεινώνονται στην πορεία του χρόνου, τουλάχιστον σε ορισμένους ασθενείς, παραμένει ή αν το δείγμα ασθενών με ΠΨΕ περιλαμβάνει και ασθενείς που δε μεταπίπτουν σε σχιζοφρένεια.

Στους ασθενείς με καλές νευροψυχολογικές επιδόσεις τα ελλείμματα αφορούν μνήμη-μάθηση, ενώ όσοι έχουν χαμηλές επιδόσεις εμφανίζουν επιπλέον ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες. **Οι συγγραφείς θεωρούν ότι τα ευρήματά τους συνάδουν με την Υπόθεση μιας γενικευμένης μετωπο-κροταφικής δυσλειτουργίας**

που όσο μεγαλύτερη είναι, τόσο πιο έντονες είναι και οι διαταραχές στις εκτελεστικές λειτουργίες.

Οι νευροψυχολογικές επιδόσεις δε συσχετίζονται με τη συμπτωματολογία κατά την είσοδο στη μελέτη, συσχετίζονται, όμως, κυρίως με τα αρνητικά συμπτώματα στη φάση της σταθεροποίησης. Αυτό σημαίνει ότι η βαρύτητα των αρχικών συμπτωμάτων δεν καθορίζει την ένταση των γνωστικών ελλειμμάτων. Δεν παρατηρήθηκαν, επίσης, διαφορές μεταξύ των δύο φύλων.

1.4.6. Διαφορές μεταξύ των δύο φύλων

Στη μελέτη της Ayesa-Arriola et al. (2014) περιελήφθησαν 160 ασθενείς ΠΨΕ (86 άντρες, 74 γυναίκες) και αντίστοιχη ομάδα ελέγχου. Υποβλήθηκαν σε εκτενή νευροψυχολογικό έλεγχο με σκοπό τη διερεύνηση διαφορών ανάμεσα στα δύο φύλα σε σχέση με τις επιδόσεις τους στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Οι δοκιμασίες που τους χορηγήθηκαν περιελάμβαναν το Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), το WAIS-III digit symbol subtest, το Grooved Pegboard Test, το Zoo Map Test, το Tower of London test, το Rey Complex Figure Test, το Trail Making Test, τα WAIS-III digit forward and backward subtests, το Wais –III vocabulary subtest, το Stroop, το Letter and semantic Fluency test και το Continuous Performance Test. Η συστοιχία των δοκιμασιών ομαδοποιήθηκε ως προς τους ακόλουθους γνωστικούς τομείς: ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, κινητική δεξιότητα, μνήμη εργασίας, μακρόχρονη μνήμη, προσοχή, εκτελεστικές λειτουργίες και Θεωρία του Νου. Οι ασθενείς είχαν χειρότερες επιδόσεις από την ομάδα ελέγχου σε όλες τις δοκιμασίες, με εξαίρεση αυτών που εκτιμούσαν οπτική μνήμη, αναγνώριση, οπτικοχωρικές ικανότητες, μνήμη εργασίας και προγραμματισμό (Rey Complex Figure, Rey Auditory Verbal Learning Test-Recognition, Digit forward και Zoo Map Test). Οι γυναίκες υπερείχαν στις δοκιμασίες λεκτικής μνήμης, ενώ οι άντρες υπερείχαν στις εκτελεστικές λειτουργίες, την οπτική μνήμη και στους χρόνους απόκρισης. Σχετικό εύρημα αποτελεί αυτό του Bozikas et al. (2010), σύμφωνα με τη μελέτη του οποίου οι γυναίκες υπερέχουν από τους άντρες στις λεκτικές ικανότητες ενώ οι άντρες υπερτερούν στην οπτικοχωρική μνήμη και την οπτική επίλυση προβλημάτων.

1.4.7. Stress

Ο Allott et al. (2015) διερεύνησαν σε ασθενείς ΠΨΕ την επίδραση των νευροψυχολογικών επιδόσεων στο στρες. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε νευροψυχολογική συστοιχία που περιελάμβανε δοκιμασίες για την εκτίμηση της προσοχής (Digit Span forward), της μνήμης εργασίας (Digit Span backwards), της λεκτικής μάθησης και μνήμης, της λεκτικής ροής (COWAT and animal test), εκτελεστικές λειτουργίες (Delis-Kaplan Executive Function System-D-KEFS and COWAT-rule breaks), ταχύτητα επεξεργασίας και παρακολούθηση-monitoring (Golden Stroop Color and Word test και COWAT disinhibitions and repetitions). Οι ασθενείς είχαν στατιστικά χειρότερες επιδόσεις από την ομάδα ελέγχου στις δοκιμασίες που εκτιμούσαν μνήμη εργασίας, λεκτική μνήμη και μάθηση, ταχύτητα επεξεργασίας και παρακολούθηση (στη δοκιμασία Stroop) και στο COWAT-rule breaks (εκτελεστικές λειτουργίες). Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των νευροψυχολογικών επιδόσεων και της ψυχοπαθολογίας, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τις κλίμακες BPRS και SANS (Scale for the Assessment of Negative Symptoms). Καλύτερη νευροψυχολογική επίδοση στη μνήμη εργασίας και υψηλότερο IQ βρέθηκε να αποτελούν προβλεπτικούς παράγοντες για υψηλότερα επίπεδα στρες. Μια πιθανή εξήγηση που προτείνουν οι ερευνητές είναι ότι τα άτομα με χαμηλότερες επιδόσεις δεν αντιμετωπίζουν με στρες την ανεργία, που είναι συχνή μετά από ένα πρώτο επεισόδιο, σε αντίθεση με τους ασθενείς που έχουν καλύτερες επιδόσεις. Φαίνεται πιθανό να υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στις νευροψυχολογικές επιδόσεις και την κοινωνική λειτουργικότητα.

1.4.8. Νευροψυχολογικές δοκιμασίες και CBF

Ένας μεγάλος όγκος βιβλιογραφίας αναπτύσσεται για τις νευρωνικές συσχετίσεις των νευροψυχολογικών επιδόσεων. Οι λειτουργικές αλλαγές στον εγκέφαλο μπορεί να προηγούνται των δομικών μεταβολών (Wake et al., 2010) κι επομένως μπορεί να προσφέρουν ουσιαστικές πληροφορίες για την αιτιολογία των διαταραχών και τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται. Οι μελέτες που εξετάζουν λειτουργικές αλλαγές σε ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο και χωρίς προηγούμενο ιστορικό λήψης αντιψυχωτικής αγωγής είναι λίγες. Τα υπάρχοντα δεδομένα οδηγούν στη θεώρηση της σχιζοφρένειας ως μία νόσο που, από την έναρξή της, χαρακτηρίζεται από προμετωπιαία υποδραστηριότητα και από

υπερδραστηριότητα του ιππόκαμπου και υποφλοιωδώς (Gong et al., 2016). Πιο αναλυτικά, τα δεδομένα από λειτουργική απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (fMRI) σε κατάσταση ηρεμίας και δραστηριότητας αναφέρουν υποδραστηριότητα του μέσου προμετωπιαίου και του κογχομετωπιαίου φλοιού (Bastos-Leite et al., 2015; Guo et al., 2014; He et al., 2010; Ren et al., 2013). Μειωμένη δραστηριότητα στο μέσο προμετωπιαίο φλοιό έχει, επίσης, αναφερθεί και σε μελέτες με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET) (Goghari et al., 2010; Ragland et al., 2009). Από την άλλη μεριά, ο ιππόκαμπος (Tregellas, Olincy, et al., 2010, Tregellas, Smuncy, et al., 2014) και το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα (Ren et al., 2013) φαίνεται να έχουν αυξημένη δραστηριότητα.

Τα επίπεδα της τοπικής νευρωνικής δραστηριότητας και η εγκεφαλική αιματική ροή (CBF) συνδέονται στενά, εξαιτίας της νευροαγγειακής σύζευξης (Attwell et al., 2010, Hirano et al., 2011). Φυσιολογικά, μεταβολές στη CBF ηρεμίας συνδέονται με αλλαγές στον εγκεφαλικό μεταβολισμό γλυκόζης (rCMRglu) σε κατάσταση ηρεμίας, που αυξάνεται με τη συναπτική δραστηριότητα. Μόλις ανιχνευθούν μεταβολές στη συναπτική δραστηριότητα, η νευροαγγειακή μονάδα – ένα σύνολο κυττάρων, όπως αστροκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και νευρώνες που συντονίζονται μεταξύ τους, για να επιτύχουν αυτή τη σύζευξη – απαντά προκαλώντας αγγειοδιαστολή ή αγγειοσυστολή, για να ανταποκριθεί στις ανιχνευμένες ανάγκες της νευρωνικής δραστηριότητας (Muio et al., 2014). Επομένως η rCBF μπορεί να αποτελέσει ένα βιοδείκτη εγκεφαλικής δραστηριότητας που εντοπίζει εγκεφαλικές μεταβολές.

Το σπινθηρογράφημα rCBF με υπολογιστική τομογραφία μονήρους εκπομπής φωτονίου (SPECT) επιτρέπει την αξιολόγηση της τοπικής εγκεφαλικής αιματικής ροής (Holman, & Devous, 1992). Το SPECT παρουσιάστηκε ως ένα δυνητικό, πρόσθετο διαγνωστικό εργαλείο, για την καθημερινή κλινική πρακτική σε ασθενείς με νευρολογικές και ψυχιατρικές νόσους (Holman, & Devous, 1992) μέσα από την ανίχνευση καθορισμένων εγκεφαλικών περιοχών κι επομένως την εξατομίκευση του θεραπευτικού σχεδιασμού (Santra, & Kumar, 2014). Τελευταίες προσθήκες στο rCBF SPECT επιτρέπουν την ανίχνευση μεταβολών στην αιμάτωση ολόκληρου του εγκεφάλου κι όχι μόνο σε συγκεκριμένες περιοχές ενδιαφέροντος (ROIs) και την εκτίμηση της αιμάτωσης μεγαλύτερων και μικρότερων εγκεφαλικών περιοχών σε σύγκριση με μία βάση δεδομένων υγιών υποκειμένων, αντίστοιχης ηλικίας (Volotasiou, 2016).

Η έρευνα για συσχετίσεις μεταξύ της απόδοσης σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες και εγκεφαλικής αιματικής ροής είναι ακόμη πιο περιορισμένη. Το πιο σταθερό εύρημα είναι η υπολειτουργία μετωπιαία κατά τη διάρκεια μιας εκτελεστικής εργασίας (Andreasen, Reza, et al., 1992; Pardo et al., 2011). Οι εκτελεστικές δυσλειτουργίες σχετίζονται, ακόμη, με αυξημένη αιμάτωση στο ραβδωτό σώμα σε άτομα εξαιρετικά υψηλού κινδύνου για ψύχωση (UHR) (Broome et al., 2009; Fusar-Poli et al., 2010; Fusar-Poli et al., 2011; Hubl et al., 2018). Νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με σχιζοφρένεια, χωρίς προηγούμενη έκθεση σε αντιψυχωτικά φάρμακα, παρουσιάζουν σημαντικό έλλειμμα rCBF στην αριστερή κατώτερη προμετωπιαία περιοχή κατά την ενεργοποίηση με γνωστική δοκιμασία προμετωπιαίου φλοιού που συνοδεύεται από μειωμένη καταστολή του ραβδωτού σώματος αριστερά κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, οδηγώντας στο συμπέρασμα του ελλείμματος στη φλοιοραβδωτή ανατροφοδότηση στην ομάδα των ασθενών (Rubin et al., 1991). Σημαντικό είναι πως έχουν αναφερθεί διαφορετικά πρότυπα κροταφικών περιοχών με αυξημένη rCBF μεταξύ ασθενών με χρόνια νόσο σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (Busatto et al., 1994).

Οι περισσότερες μελέτες χρησιμοποιούν κάποιο πρωτόκολλο δραστηριότητας, ωστόσο είναι σημαντικό το αν οι ασθενείς βρίσκονται σε κατάσταση ηρεμίας ή αν εκτελούν κάποια γνωστική δοκιμασία κατά την πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου. Από τις μελέτες με fMRI, προκύπτει ότι οι μελέτες ηρεμίας υπερτερούν αυτών με δοκιμασίες, από την άποψη της απουσίας παρεμβολών κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Αυτό σημαίνει πως είναι περισσότερο εφικτό να εξεταστούν ασθενείς με σοβαρή ψυχωτική συμπτωματολογία, που δε θα μπορούσαν να εκτελέσουν μία απαιτητική γνωστική δοκιμασία (Fox, & Raiche, 2007; Greicius, 2008). Επιπροσθέτως, έχει αναφερθεί πως όταν μετριέται η εγκεφαλική δραστηριότητα σε κατάσταση ηρεμίας, όλα τα εγκεφαλικά δίκτυα είναι ενεργά και είναι πιθανό να εμπλέκονται λειτουργικά, ενώ σε απάντηση σε μία γνωστική δοκιμασία, η δραστηριότητα κάποιων περιοχών καταστέλλεται (Fox, & Raiche, 2007). Επίσης, τα προφίλ της CBF ηρεμίας σχετίζονται με τη φαινομενολογία της σχιζοφρένειας (Malaspina et al., 2004). Η αιμάτωση σε κατάσταση ηρεμίας συχνά χρησιμοποιείται ως κατάσταση ελέγχου, με την οποία συγκρίνεται μία κατάσταση δραστηριότητας (για παράδειγμα, Catafau et al., 1994; Parellada et al., 1994). Μελέτες που ερευνούν τη σχέση μεταξύ της νευροψυχολογικής λειτουργίας και της εγκεφαλικής αιματικής ροής σε κατάσταση ηρεμίας, ειδικότερα σε

ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο του φάσματος της σχιζοφρένειας, χωρίς ιστορικό λήψης αντιψυχωτικής αγωγής, κατά τη γνώση μας, απουσιάζουν.

1.5. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Στην παρούσα μελέτη, εξετάσαμε ένα δείγμα από ασθενείς με πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο του φάσματος της σχιζοφρένειας, χωρίς προηγούμενο ιστορικό λήψης αντιψυχωτικής αγωγής. Μελετώντας ασθενείς με πρώτη εκδήλωση διαταραχής του φάσματος της σχιζοφρένειας και χωρίς, προηγουμένως, να έχουν εκτεθεί σε αντιψυχωτική αγωγή, η πιθανή επίδραση της διάρκειας της νόσου (Geraud et al., 1987; Wiesel et al., 1987) και της αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής σε μεταβολές στην εγκεφαλική (Matsuda et al., 1991; Miller et al., 1997) και στη νευρογνωστική λειτουργία (Kravariti et al., 2003; Ramaekers et al., 1999; Saeedi et al., 2006; Vernaleken et al., 2006, Veselinovic et al., 2013) ελαχιστοποιείται. Η νευρογνωστική αξιολόγηση επικεντρώθηκε σε συναισθηματικά ουδέτερες, μη σχετιζόμενες προσωπικά δοκιμασίες ή, αλλιώς, σε «εν ψυχρώ» γνωστικές διαδικασίες (Harvey, & Penn, 2010) και, πιο σημαντικά, περιλαμβάνοντας την αξιολόγηση των πιο βασικών γνωστικών λειτουργιών, όταν ήταν εφικτό. Οι γνωστικοί τομείς που επηρεάζονται συχνότερα στη σχιζοφρένεια, όπως οι εκτελεστικές λειτουργίες, η οπτική και λεκτική μάθηση και μνήμη και η ταχύτητα επεξεργασίας αξιολογήθηκαν από μια σειρά από παραδοσιακά νευροψυχολογικά τεστ και υπολογιστικές δοκιμασίες.

Τα πρότυπα αιμάτωσης σε ασθενείς διαγνωσμένους με ΠΨΕ του φάσματος της σχιζοφρένειας εξετάστηκαν με σπινθηρογράφημα περιοχικής εγκεφαλικής αιματικής ροής (rCBF) υπολογιστικής τομογραφίας εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT), με τεχνήτιο-99m HMPAO, ενώ οι ασθενείς βρίσκονταν σε κατάσταση ηρεμίας. Οι μελέτες SPECT που εξετάζουν την εγκεφαλική αιματική ροή σε ασθενείς με ΠΨΕ, χωρίς προηγούμενη αντιψυχωτική αγωγή, είναι περιορισμένες, ιδιαίτερα αυτές που σχετίζονται με συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές, όπως οι κροταφικοί λοβοί. Τα περισσότερα ερευνητικά ευρήματα αφορούν μεγάλες εγκεφαλικές περιοχές που περιλαμβάνουν υποπεριοχές που μπορεί να είναι ξεχωριστές λειτουργικά. Για να αντιμετωπίσει αυτόν τον περιορισμό, η παρούσα μελέτη επικεντρώθηκε στην εξέταση της αιμάτωσης σε αμφότερους τους λοβούς του εγκεφάλου και στις περιοχές κατά Brodmann συγκεκριμένα. Η σημασία του rCBF SPECT έγκειται στην εξέταση της

υπόθεσης ότι λειτουργικές μεταβολές σε εγκεφαλικές περιοχές μπορεί να προηγούνται των δομικών (Wake et al., 2010).

Τελικά, εξετάσαμε τις συσχετίσεις μεταξύ νευροψυχολογικών ελλειμμάτων και περιοχών με παθολογική υποαιμάτωση σε επίπεδο εγκεφαλικών λοβών και συγκεκριμένων περιοχών κατά Brodmann. Προσπαθήσαμε να ελέγξουμε πιθανούς, συγχυτικούς παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, το επίπεδο της εκπαίδευσης. Η έρευνα πάνω σε λειτουργικές μεταβολές του εγκεφάλου, όπως η παθολογική αιμάτωση, και η σχέση τους με γνωστικά ελλείμματα σε διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας είναι απαραίτητη, καθώς μπορεί να συνεισφέρει στην κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών αυτών των κλινικών συμπτωμάτων. Υποθέσαμε ότι οι ασθενείς ΠΨΕ θα παρουσιάζουν πολλαπλά γνωστικά ελλείμματα και μειωμένες τιμές rCBF σε εγκεφαλικές περιοχές, κυρίως μετωπιαία, και ότι η μειωμένη απόδοση σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες θα συσχετίζεται με αυτές τις παθολογικές τιμές rCBF.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1. ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΕΣ

Οι ασθενείς, για να συμπεριληφθούν στη μελέτη έπρεπε να πληρούν τα κριτήρια για πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο (ΠΨΕ) του φάσματος της σχιζοφρένειας, να είναι άνω των 18 ετών και να ομιλούν την ελληνική γλώσσα ως μητρική για την εκτέλεση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν το ιστορικό σωματικής νόσου και η διαταραχή χρήσης ουσιών.

80 ασθενείς έλαβαν, τελικά, μέρος στην αξιολόγηση με SPECT, εκ των οποίων 53 πραγματοποίησαν και νευροψυχολογικό έλεγχο, πριν την έναρξη αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής. 6 συμμετέχοντες αποκλείστηκαν από την παρούσα μελέτη επειδή διαγνώστηκαν με συναισθηματική ψύχωση, 7 αποκλείστηκαν από τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, 6 επειδή τα ελληνικά δεν ήταν η μητρική τους γλώσσα και ένας διότι δεν ολοκλήρωσε το νευροψυχολογικό έλεγχο. Ένα έτος μετά την αρχική αξιολόγηση και την έναρξη αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής, 51 ασθενείς επανέλαβαν το SPECT και 47 το νευροψυχολογικό έλεγχο. Επομένως, 80 ενήλικοι (άνω των 18 ετών) ασθενείς υπεβλήθησαν σε SPECT αρχικά και 51 επανέλαβαν την

εξέταση 1 έτος μετά την έναρξη αντιψυχωτικής αγωγής και 53 πραγματοποίησαν νευροψυχολογικό έλεγχο αρχικά και 47 ένα έτος μετά.

Οι συμμετέχοντες ήταν ασθενείς της Ψυχιατρικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, που βρίσκονταν είτε σε εξωτερική παρακολούθηση, είτε νοσηλεύτηκαν σε αυτή. Οι διαγνώσεις του πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου έγιναν μέσω συνέντευξης από 2 ψυχιάτρους, βασιζόμενες στα κριτήρια του DSM-5 (APA, 2013). Οι ασθενείς ενημερώθηκαν για τη μελέτη, έδωσαν τη συγκατάθεσή τους και ολοκλήρωσαν τις αξιολογήσεις τους, είτε κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, είτε στα προγραμματισμένα ραντεβού τους στα εξωτερικά Ιατρεία της Κλινικής. Κανένας από τους συμμετέχοντες δεν είχε λάβει προηγουμένως αντιψυχωτική αγωγή, παρά μόνο βενζοδιαζεπίνες για λιγότερο από μία εβδομάδα. Ένα δείγμα από 37 υγιείς μάρτυρες, με αντιστοίχιση στην ηλικία και στα έτη εκπαίδευσης, χρησιμοποιήθηκε ως ομάδα σύγκρισης για την αξιολόγηση της απόδοσης των ασθενών σε συγκεκριμένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες (NIH-EXAMINER indexes), που δεν υπάρχουν διαθέσιμα κανονιστικά δεδομένα.

Αναφορικά με κοινωνικά, δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά από τους 53 ασθενείς που πραγματοποίησαν SPECT και νευροψυχολογικό έλεγχο, 34 ήταν άντρες (64,2%), και ο μέσος όρος εκπαίδευσης τα 12,47 έτη (+/- 2,08). Κατά το χρόνο της εκτίμησης, μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 31,8 έτη (+/- 9,52). Ο μέσος χρόνος αθεράπευτης ψύχωσης (DUP) ήταν 18,26 εβδομάδες (+/- 10,14) και η μέση βαθμολογία στην Κλίμακα Θετικού και Αρνητικού Συνδρόμου (PANSS; Kay et al., 1987) ήταν 77,96 (+/- 6,08). Όσον αφορά τα κοινωνικά και δημογραφικά χαρακτηριστικά της ομάδας των υγιών υποκειμένων, 32 από τα 37 υποκείμενα ήταν άντρες (86,5%), με μέσο όρο ετών εκπαίδευσης τα 13,2 (+/- 1,8) και μέση ηλικία τα 33,5 έτη (+/- 8,2). Κοινωνικές, δημογραφικές και κλινικές πληροφορίες από τους ασθενείς πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου, τόσο του συνόλου των 80 όσο και του υποσυνόλου των 53, και των υγιών μαρτύρων παρουσιάζονται πιο αναλυτικά στον **Πίνακα 1Α** και **1Β** του Παραρτήματος.

2.2. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΕΙΣ

2.2.1. Κλινική εκτίμηση

Οι πληροφορίες για την ψυχοπαθολογία συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της κλινικής συνέντευξης. Ο «χρόνος της αθεράπευτης ψύχωσης» (Duration of Untreated Psychosis)(Norman, & Malla, 2001) ορίστηκε ως η περίοδος από την έναρξη των ψυχωτικών συμπτωμάτων έως την έναρξη της θεραπείας. Η εκτίμηση της ψυχοπαθολογίας έγινε από έναν έμπειρο Ψυχίατρο με τη χρήση της Κλίμακας του Θετικού και του Αρνητικού Συνδρόμου (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS, Kay et al., 1987). Η PANSS είναι μία δομημένη, κλινική συνέντευξη, που αποτελείται από 30 θέματα, με εύρος βαθμολόγησης 7 πόντων το καθένα, αντιπροσωπεύοντας την παρουσία και τη βαρύτητα συμπτωμάτων (1 = απόν, 7 = μέγιστο). Αποτελείται από 3 υποκλίμακες, PANSS θετικών συμπτωμάτων, βαθμολογώντας την παρουσία και τη βαρύτητα (7 είδη, εύρος βαθμολόγησης 7-49), PANSS αρνητικών συμπτωμάτων, βαθμολογώντας την παρουσία και τη βαρύτητα (7 είδη, εύρος βαθμολόγησης 7-49), PANSS συμπτωμάτων γενικής ψυχοπαθολογίας (16 είδη, εύρος βαθμολόγησης 16-112). Η συνολική βαθμολογία της PANSS προκύπτει από την πρόσθεση της βαθμολόγησης των 3 υποκλιμάκων (30 είδη, εύρος 30-210) (Kay et al., 1987).

2.2.2. Γνωστική εκτίμηση

10 κλινικές και πειραματικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες - 5 έντυπες και 5 ηλεκτρονικές - χορηγήθηκαν για την αξιολόγηση της βραχύχρονης και μακροπρόθεσμης λεκτικής και οπτικής μνήμης, της καθυστέρησης στην απόκριση, της ταχύτητας επεξεργασίας, της εργαζόμενης μνήμης καθώς και της νευρογνωστικής ευελιξίας και της ικανότητας αναστολής. 5 δοκιμασίες αξιολόγησης των τομέων της οπτικοχωρικής ικανότητας και της οπτικής μνήμης (Taylor Complex Figure test), της λεκτικής μνήμης (Words Learning test; Story Memory test) και της μνήμης εργασίας (Digit Span test), της ταχύτητας επεξεργασίας (Verbal Fluency test) (Kosmidis et al., 2012) περιλαμβάνονται στη Νευροψυχολογική συστοιχία του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ) (Kosmidis et al., 2012). Επιπροσθέτως, 5 ηλεκτρονικές δοκιμασίες, τμήμα του NIH Executive Abilities: Measures and Instruments for Neurobehavioural Evaluation and Research (NIH-Examiner) battery (Kramer et al., 2014) συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα μελέτη για την αξιολόγηση της

μνήμης εργασίας/ενημερωτικής ικανότητας (Dot Counting; N-back), την αξιολόγηση της ικανότητας αναστολής (Flanker; Continuous Performance Test) και 1 δοκιμασία νευρογνωστικής ευελιξίας (Set Shifting) (Kramer et al., 2014).

10 νευροψυχολογικές δοκιμασίες -τεστ-, πέντε εκ των οποίων συμπληρώθηκαν με μολύβι και πέντε ηλεκτρονικά, χορηγήθηκαν για την εκτίμηση βραχύχρονης και μακρόχρονης οπτικής μνήμης, χρόνου απάντησης (response latencies), ταχύτητα επεξεργασίας, μνήμη εργασίας/updating, εναλλαγής και ικανότητας αναστολής. Πέντε από τις δοκιμασίες περιλαμβάνονται στη Νευροψυχολογική Συστοιχία του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης και πέντε στη Συστοιχία Εκτελεστικές Λειτουργίες NIH: Εργαλεία και μέτρα για την Νευρο-συμπεριφορική Αξιολόγηση και Έρευνα (NIH-EXAMINER).

Η Νευροψυχολογική Συστοιχία του ΑΠΘ αναπτύχθηκε για χρήση σε ελληνικό πληθυσμό στο Εργαστήριο Γνωστικής Νευροεπιστήμης του Τμήματος Ψυχολογίας του ΑΠΘ. Περιλαμβάνει 13 δοκιμασίες που εκτιμούν ανώτερες γνωστικές λειτουργίες (προσοχή, μνήμη, λόγο, οπτικοχωρικές ικανότητες και εκτελεστικές λειτουργίες). Στην παρούσα μελέτη, επιλέξαμε να χρησιμοποιήσουμε 5 από τις 13 δοκιμασίες, αυτές που εκτιμούν οπτικοχωρικές ικανότητες και οπτική μνήμη (Taylor Complex Figure Test), λεκτική μνήμη (Word Learning Test, Story Memory Test), μνήμη εργασίας (Digit Span Test) και ταχύτητα επεξεργασίας (Verbal Fluency test).

Η συστοιχία NIH-EXAMINER βασίστηκε στο μοντέλο του Miyake, σύμφωνα με τον οποίο οι εκτελεστικές λειτουργίες αφορούν πρωτίστως τον έλεγχο της αναστολής, την εναλλαγή και την ευελιξία, την παρακολούθηση και ενημέρωση της πληροφορίας. Η συστοιχία εκτιμά 7 τομείς γνωστικών λειτουργιών: Μνήμη εργασίας, αναστολή, εναλλαγή/ευελιξία, λεκτική ροή, σχεδιασμό, κοινωνική νόηση και συμπεριφορά. Επιλέξαμε να εκτιμήσουμε 3 γνωστικές λειτουργίες στην ομάδα των ασθενών μας από τις ανωτέρω, τις εξής: 2 δοκιμασίες (Dot Counting, N-back) χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της μνήμης εργασίας/ενημερωτικής ικανότητας, 2 για την εκτίμηση της αναστολής (Flanker test, Continuous Performance test) και 1 για την εκτίμηση νευρογνωστικής ευελιξίας (Set-Shifting test).

Αναλυτικά οι δοκιμασίες που χρησιμοποιήσαμε έχουν ως εξής:

1. Taylor Complex Figure Test (Taylor, 1959): η Δοκιμασία αυτή διαμορφώθηκε ως εναλλακτική του Rey-Osterrieth Complex Figure Test. Στοχεύει στην εκτίμηση

οπτικοχωρικών ικανοτήτων, αντιληπτικής οργάνωσης και οπτικής βραχύχρονης και μακρόχρονης μνήμης. Ο εξεταζόμενος καλείται να αντιγράψει ένα σύνθετο σχέδιο, ανακαλώντας το άμεσα αφού το έχει δει και μετά από κάποιο χρονικό διάστημα, ανακαλώντας το στη μνήμη του. Στη διάρκεια του τεστ, ο εξεταζόμενος βλέπει το σύνθετο σχέδιο και λαμβάνει την οδηγία να το αντιγράψει όσο πιο πιστά μπορεί. Ο εξεταστής στη συνέχεια αποσύρει το σχέδιο, και χωρίς προειδοποίηση, ο εξεταζόμενος καλείται να αναπαραγάγει το σχέδιο αμέσως μετά την απόσυρσή του (άμεση ανάκληση) και μετά από 40 λεπτά της ώρας (καθυστερημένη ανάκληση). Ακολουθώντας, και τόσο το Σχέδιο όσο και άλλα παραπλανητικά σχέδια (distracting elements) παρουσιάζονται στον εξεταζόμενο και του ζητείται να αναγνωρίσει αν αποτελούν στοιχεία του Σύνθετου Σχεδίου που είδε αρχικά ή όχι (αναγνώριση). Και οι τρεις συνθήκες (αντιγραφή, άμεση ανάκληση, καθυστερημένη ανάκληση) χρονομετρούνται και ο μέγιστος χορηγούμενος χρόνος για κάθε υπο-δοκιμασία είναι 5 λεπτά.

Η συνολική βαθμολογία για κάθε αναπαραγωγή του σχεδίου κυμαίνεται από 0-36 ανάλογα με την ακρίβεια και τη χωροθέτηση των 18 στοιχείων του σχεδίου. Η βαθμολογία της Αναγνώρισης κυμαίνεται από 0-24. Καλύτερη επίδοση συνεπάγεται και υψηλότερη βαθμολογία.

2. Λεκτική Μνήμη

A) Words Learning Test (Kosmidis et al., 2012)

Η δοκιμασία αυτή εκτιμά λεκτική μνήμη επεισοδίων (βραχύχρονη και μακρόχρονη) και αναγνώριση λεκτικού υλικού. Ο εξεταστής κατά τη δοκιμασία διαβάσει έναν κατάλογο με 10 διαφορετικές λέξεις δυνατά και αμέσως μετά ο εξεταζόμενος καλείται να επαναλάβει όσο περισσότερες λέξεις μπορεί. Αυτό επαναλαμβάνεται 4 φορές και υπολογίζεται ο αριθμός των λέξεων που ανακλήθηκαν κάθε φορά και συνολικά (άμεση ανάκληση). Μετά από 30 λεπτά, ο εξεταζόμενος καλείται να ανακαλέσει τις 10 λέξεις (καθυστερημένη ανάκληση) και μετά να τις αναγνωρίσει μεταξύ άλλων που εκφωνούνται δυνατά από τον εξεταστή και αποτελούν τα παραπλανητικά στοιχεία-distracting elements (αναγνώριση). Η βαθμολογία κυμαίνεται από 0-40 για την άμεση ανάκληση (το σύνολο των λέξεων που ανακλήθηκαν σωστά από τον εξεταζόμενο στις 4 υπο-δοκιμασίες), από 0-10 βαθμολογείται το τμήμα της καθυστερημένης ανάκλησης και από 0-20 η δοκιμασία αναγνώρισης. Οι υψηλότερες βαθμολογίες σημαίνουν καλύτερες επιδόσεις. Στην

παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκαν μόνο οι βαθμολογίες για τις υπο-δοκιμασίες της άμεσης και καθυστερημένης ανάκλησης.

B) Story Memory Test (Kosmidis et al., 2012).

Η δοκιμασία αυτή εκτιμά επίσης λεκτική, βραχύχρονη και μακρόχρονη, μνήμη επεισοδίων, με τη διαφορά σε σχέση με την προηγούμενη ότι στοχεύει στην εκτίμηση άμεσης και καθυστερημένης ανάκλησης σημασιολογικά σχετιζόμενης λεκτικής πληροφορίας διαμορφωμένης σε μικρή ιστορία 16 τμημάτων. Δύο υπο-δοκιμασίες αφορούν στην άμεση ανάκληση, όπου ο εξεταζόμενος καλείται να ανακαλέσει άμεσα μετά από κάθε παρουσίαση. Μετά από 30 λεπτά εξεταζόμενος καλείται να ανακαλέσει την ιστορία ξανά όσο ακριβέστερα μπορεί (καθυστερημένη ανάκληση). Η βαθμολογία κυμαίνεται από 0-32 για το τμήμα της άμεσης ανάκλησης (τα τμήματα της ιστορίας που ανακλήθηκαν σωστά στις δύο υπο-δοκιμασίες άμεσης ανάκλησης) και από 0-16 για το τμήμα της καθυστερημένης ανάκλησης.

3. Εκτελεστικές Λειτουργίες

Μνήμη Εργασίας/Ενημερότητα

Η δοκιμασία Digit Span περιλαμβάνει δύο μέρη -εμπροσθοδρομικό και οπισθοδρομικό- (forward & backward). Στο Forward Digit Span ο εξεταζόμενος ακούει από τον εξεταστή μία κλιμακωτά αύξουσα σειρά από αριθμούς (3-9) και επαναλαμβάνει όλα τα νούμερα με τη σειρά που εκφωνήθηκαν. Στο Backward Digit Span ο εξεταζόμενος καλείται να αναπαραγάγει τα νούμερα με την ακριβώς αντίθετη σειρά σε σχέση με αυτήν που εκφωνήθηκαν. Και οι δύο δοκιμασίες απαιτούν ακουστική προσοχή και ικανότητα βραχύχρονης αποθήκευσης. Παρ' όλα αυτά, το εμπροσθοδρομικό τμήμα εξετάζει κυρίως την προσοχή και τη βραχύχρονη λεκτική μνήμη ενώ το οπισθοδρομικό τη μνήμη εργασίας και την ικανότητα ενημερότητας -updating. Έχουμε δύο βαθμολογίες, μία για το εμπροσθοδρομικό κομμάτι της δοκιμασίας (0-14) και μία για το οπισθοδρομικό (0-14). Η συνολική βαθμολογία προκύπτει από το άθροισμα των σωστών απαντήσεων στην κάθε συνθήκη.

Dot-Counting task (Kramer et al., 2014)

Η δοκιμασία DOT εκτιμά λεκτική μνήμη εργασίας που απαιτεί ευελιξία ενημερότητας. Ο εξεταζόμενος καλείται, κοιτάζοντας την οθόνη του υπολογιστή, να μετρήσει τους μπλε κύκλους, έναν κάθε φορά, ενώ στην οθόνη προβάλλονται ταυτόχρονα μπλε κύκλοι, πράσινοι κύκλοι και μπλε τετράγωνα. Όταν η προβολή

τελειώσει, ο εξεταστής περνά στην επόμενη προβολή που περιλαμβάνει διαφορετική κατανομή μπλε και πράσινων κύκλων και μπλε τετραγώνων και ο εξεταζόμενος καλείται και πάλι να μετρήσει τους μπλε κύκλους. Αφού ο εξεταζόμενος μετρήσει τους μπλε κύκλους σε όλες τις προβολές στην οθόνη καλείται να ανακαλέσει τον συνολικό αριθμό μπλε κύκλων που μέτρησε σε κάθε προβολή με τη σειρά κατά την οποία προβλήθηκαν. Ακολουθώντας, ο εξεταστής περνά στο δεύτερο μέρος της δοκιμασίας - σειρά προβολών. Όλες οι απαντήσεις καταγράφονται από τον εξεταστή. Υπάρχουν 6 υπο-δοκιμασίες, που συνίστανται σε αυξανόμενο αριθμό προβολών, από 2 σε 7. Η συνολική βαθμολογία προκύπτει από το άθροισμα των σωστών απαντήσεων σε κάθε μια από τις 6 υπο-δοκιμασίες και κυμαίνεται από 0-27.

N-back test

Η δοκιμασία αποτελείται από δύο ξεχωριστά τμήματα (1-back test και 2-back test) και αξιολογεί χωρική οπτική μνήμη που απαιτεί ικανότητες διατήρησης και ενημέρωσης. Στη διάρκεια της δοκιμασίας, μια σειρά από λευκά τετράγωνα διαστάσεων 2.4 εκατοστών εμφανίζονται για 1000 msec σε 15 διαφορετικές θέσεις σε ίση απόσταση από το κέντρο της μαύρης οθόνης του υπολογιστή. Στο 1-back test ζητείται από τον εξεταζόμενο να πατήσει όσο το δυνατόν πιο γρήγορα και με τη μέγιστη ακρίβεια το αριστερό βέλος σε περίπτωση που το τετράγωνο παρουσιάζεται στην ίδια με το προηγούμενο θέση και το δεξί βέλος σε περίπτωση που εμφανίζεται σε διαφορετική θέση. Στο 2-back test, ζητείται από τον εξεταζόμενο να πατήσει το αριστερό βέλος αν το τετράγωνο εμφανίζεται στην ίδια θέση με το προ-προηγούμενο και το δεξί βέλος στην αντίθετη περίπτωση. Μετά από κάθε απάντηση και πριν την εμφάνιση του επόμενου τετραγώνου, ο εξεταζόμενος καλείται να πει μεγαλόφωνα έναν αριθμό (από το 1-9) που εμφανίζεται στην οθόνη για 1000ms, ώστε να μην προσέχει τη θέση του τετραγώνου που εμφανίστηκε προηγουμένως. Υπολογίζονται οι σωστές απαντήσεις αλλά και ο χρόνος απάντησης (time response). Στην παρούσα εξέταση μετρήθηκαν ο συνολικός αριθμός των σωστών απαντήσεων στις δύο υπο-δοκιμασίες (1 back test, 1-30, 2 back test, 1-90) καθώς και ο μέσος χρόνος απάντησης για τις σωστές απαντήσεις στις δύο υπο-δοκιμασίες.

Αναστολή

Flanker test (Kramer et al., 2014)

Αποτελεί δοκιμασία αξιολόγησης γνωστικού ελέγχου και συγκεκριμένα της αναστολής της αυθόρμητης απάντησης. Αφού εμφανιστεί στο κέντρο της οθόνης ένας μικρός σταυρός και ο εξεταζόμενος κληθεί να εστιάσει σε αυτόν για 1000-3000 msec, μια σειρά από 5 βέλη εμφανίζονται πάνω ή κάτω από το χώρο που προηγουμένως είχε εμφανιστεί ο σταυρός για 1000 msec. Ο εξεταζόμενος καλείται να πατήσει το δεξί ή αριστερό βελάκι στον υπολογιστή, ανάλογα με τη θέση του κεντρικού βέλους της οθόνης, όσο γρηγορότερα και ακριβέστερα μπορεί. Αυτό συμβαίνει στη διάρκεια δοκιμασιών που το βέλος-στόχος έχει την ίδια φορά με τα υπόλοιπα και στη διάρκεια δοκιμασιών που το βέλος-στόχος έχει αντίθετη φορά από τα υπόλοιπα της οθόνης. Καταγράφονται η ακρίβεια και χρόνος απόκρισης και βαθμολογούνται η συνολική ακρίβεια και ο μέσος χρόνος απόκρισης. Για την παρούσα μελέτη, περιελήφθησαν στην ανάλυση ο συνολικός αριθμός σωστών απαντήσεων (εύρος βαθμολογίας: 0-48) και ο μέσος χρόνος απόκρισης για τις σωστές απαντήσεις.

Continuous Performance Test (Kramer et al., 2014)

Εκτιμά, όπως και το Flanker, την αναστολή της αυθόρμητης απάντησης. Ο εξεταζόμενος κοιτά μια εικόνα στο κέντρο της οθόνης (ένα λευκό αστέρι) και πρέπει να αντιδράσει στο ερέθισμα-στόχο πατώντας το αριστερό βελάκι στον υπολογιστή όσο γρηγορότερα και ακριβέστερα μπορεί, αναστέλλοντας ταυτόχρονα την απάντησή του σε ερεθίσματα που δεν αποτελούν στόχους. Στην ανάλυση βαθμολογήθηκε ο συνολικός αριθμός των ερεθισμάτων που δεν αποτελούσαν στόχους και στα οποία ο εξεταζόμενος -σωστά- δεν αντέδρασε (εύρος βαθμολογίας: 0-20).

Νευρογνωστική ευελιξία

Set-Shifting

Η δοκιμασία Set-Shifting εκτιμά την ικανότητα του εξεταζόμενου να εναλλάξει, να περάσει από τον κανόνα μιας δοκιμασίας στον επόμενο. Ο εξεταζόμενος πατά το δεξί ή το αριστερό βελάκι στον υπολογιστή επιλέγοντας ένα από τα δύο ερεθίσματα που εμφανίζονται στο κάτω μέρος της οθόνης σε σχέση με το ερέθισμα που εμφανίζεται στην κορυφή της οθόνης και το τι ζητά η δοκιμασία.

Από τις ομογενείς δοκιμασίες, εκτελείται είτε η Δοκιμασία Α (ταιριάζετε το σχήμα- ένα παραλληλόγραμμο ή ένα τρίγωνο), είτε η Δοκιμασία Β (ταιριάζετε το χρώμα, μπλε ή κόκκινο).

Στις ετερογενείς δοκιμασίες, οι υπο-δοκιμασίες Α και Β εναλλάσσονται με ψευδο-τυχαίο τρόπο. Εφαρμόζονται συνολικά 4 υπο-δοκιμασίες, ομογενείς Α και Β και ετερογενείς Α και Β. Οι ομογενείς υπο-δοκιμασίες (κατά την Α συνδυάζεται μόνο το σχήμα, κατά τη Β μόνο το χρώμα) έχουν 20 σκέλη η καθεμία. Οι ετερογενείς υπο-δοκιμασίες περιλαμβάνουν 64 σκέλη (32 με χρώμα, 32 με σχήμα) και ο εξεταζόμενος πρέπει να εναλλάσσει το ταίριασμα σύμφωνα με το χρώμα ή με το σχήμα, που εναλλάσσονται κατά δήθεν τυχαίο τρόπο. Μετρήθηκε ο αριθμός των συνολικών σωστών απαντήσεων και ο μέσος χρόνος απόκρισης για τις σωστές απαντήσεις σε κάθε υπο-δοκιμασία.

Μία περίληψη των νευροψυχολογικών δοκιμασιών που χορηγήθηκαν για την αξιολόγηση καθένα από τους γνωστικούς τομείς και των μεταβλητών που χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των δεδομένων, παρουσιάζεται στον **Πίνακα 2** του Παραρτήματος.

2.2.3. Εκτίμηση της αιματικής εγκεφαλικής ροής

Τα πρότυπα αιμάτωσης των διαγνωσμένων ασθενών με πρώτο επεισόδιο του φάσματος της σχιζοφρένειας εκτιμήθηκαν με υπολογιστική τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT) σπινθηρογράφημα περιοχικής εγκεφαλικής αιματικής ροής (rCBF). Το SPECT rCBF σπινθηρογράφημα είναι μία πυρηνική απεικόνιση, μη επεμβατική, που εφαρμόζοντάς την στον εγκέφαλο, επιτρέπει την αξιολόγηση της περιοχικής εγκεφαλικής αιματικής ροής (Holman, & Devous, 1992) ή άλλων λειτουργιών, όπως τη λειτουργία των συνάψεων (απεικονίζοντας δέκτες ή μεταφορείς) (Warwick, 2004). Συνδυάζει τομογραφικές λήψεις του εγκεφάλου σε συνδυασμό με την τρισδιάστατη κατανομή του χρησιμοποιούμενου ραδιοφαρμάκου (Warwick, 2004). Η εξέταση με SPECT πραγματοποιήθηκε ενώ οι ασθενείς βρίσκονταν σε κατάσταση ηρεμίας.

2.2.3.1. Ραδιοφάρμακα

Τα ραδιοφάρμακα πρέπει να έχουν 3 φυσιολογικές ιδιότητες, προκειμένου να χρησιμοποιηθούν ως rCBF SPECT ιχνηθέτες. Πρώτον, να μπορούν να διέλθουν του Αιματοεγκεφαλικού Φραγμού (ΑΕΦ). Δεύτερον, η εκχύλιση του παράγοντα θα πρέπει

να είναι ενιαία και ανεξάρτητη από την αιματική ροή, έτσι ώστε η αρχική κατανομή του μέσα στον εγκέφαλο να είναι ανάλογη της rCBF. Τέλος, οι ιχνηθέτες θα πρέπει να μπορούν να παραμείνουν μέσα στα εγκεφαλικά κύτταρα μέχρι να ολοκληρωθούν οι τομογραφικές λήψεις (Reba et al., 1990; In Kapucu, 2009). Ο μηχανισμός «παγίδευσης» του ραδιοφαρμάκου μπορεί να περιλαμβάνει ενζυμικές επιδράσεις, ιοντισμό του ραδιοφαρμάκου στο μικρότερο Ph του εγκεφάλου (σε σχέση με το Ph του αίματος), χημικές αντιδράσεις που κάνουν τη σύνδεση του ραδιοφαρμάκου με τα κυτταρικά στοιχεία, μη παροδική ή μη ειδική (Vallabhajosula et al., 2010). Το ραδιοφάρμακο που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μελέτη ήταν το hexamethylpropyleneamine oxime (HMPAO), μία λιπόφιλη, ραδιενεργή ουσία που σημαίνεται με Technique-99m (99mTc) (99mTc-HMPAO, Ceretec) (Kapuru et al., 2009). Διέρχεται, ελεύθερα, μέσω απλής διάχυσης, ολόκληρου του ΑΕΦ, επειδή είναι λιπόφιλο και διατηρείται στον εγκέφαλο χάρη της μετατροπής του σε υδρόφιλο (Koyama et al., 1997).

2.2.3.2. Προετοιμασία των ασθενών.

Πριν από τη διενέργεια της εξέτασης, ζητήθηκε από τους ασθενείς να αποφύγουν την καφεΐνη, αλκοόλ ή άλλες ουσίες που θα μπορούσαν να επηρεάσουν την αιμάτωση του εγκεφάλου. Το ραδιοφάρμακο χορηγήθηκε με ένεση ενδοφλεβίως, σ' ένα ήσυχο δωμάτιο κι αποφεύχθηκε κάθε αλληλεπίδραση με τον ασθενή, έτσι ώστε να μην επηρεαστεί η CBF από νευρωνική δραστηριότητα που θα προκαλούσαν εξωτερικά ερεθίσματα, αισθητηριακά ή γνωστικά. Τα υποκείμενα έπρεπε να είναι ήρεμα, σε άνετη θέση, ώστε να ελαχιστοποιούνταν η κίνηση της κεφαλής κατά τη διάρκεια της εξέτασης. Οι ασθενείς έπρεπε να βρίσκονται σε τέτοια θέση, ώστε οι παραμετροποιητές να βρίσκονταν κοντά στο κεφάλι τους κι ολόκληρος ο εγκέφαλος στο κέντρο του πεδίου σάρωσης (Catafau et al, 2021; Juni et al., 1998).

2.2.3.3. Στατιστική ανάλυση των λήψεων SPECT

Για την παρούσα μελέτη, η ανάλυση των SPECT rCBF απεικονίσεων και η αξιολόγηση της αιμάτωσης του εγκεφάλου πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του NeuroGam TM scanning data analysis automated program (Segami-Corporation, Columbia, South Carolina, USA, www.segamicorp.com). Με τη χρήση αυτού του λογισμικού υπολογίζεται αυτόματα η μέση και η τυπική απόκλιση του επιπέδου αιμάτωσης κάθε φλοιϊκής περιοχής. Επίσης, επιτρέπεται η σύγκριση με υγιείς

μάρτυρες, με αντιστοίχιση στην ηλικία, από μια βάση δεδομένων γενικού πληθυσμού και παρέχεται η στατιστική παραμετρική χαρτογράφηση (Catafau et al., 2001; Juni et al., 1998). Οι απεικονίσεις ευθυγραμμίστηκαν στον ίδιο στερεότυπο χώρο αναφοράς (Talairach's atlas), καθιστώντας δυνατή τη σύγκριση μεταξύ rCBF SPECT μελετών διαφορετικών ατόμων, ανεξαρτήτου σχήματος, μεγέθους ή τοποθέτησης του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της εξέτασης (Lancaster et al., 2000; Talairach & Tournoux, 1988). Περιοχές με διαταραχή της αιμάτωσης θεωρήθηκαν αυτές με rCBF τιμές κάτω από 2 τυπικές αποκλίσεις από την κανονική μέση πρόσληψη σε περιοχή μεγαλύτερη από 50% pixels.

Εκτιμήσαμε την rCBF σε όλους τους εγκεφαλικούς λοβούς αμφοτερόπλευρα, δηλαδή στους μετωπιαίους, βρεγματικούς, ινιακούς και κροταφικούς λοβούς και στις περιοχές κατά Brodmann (BAs) (Brodmann, 1910 in Judas et al., 2012) σε δεξί (R) και αριστερό (L) ημισφαίριο. Πιο συγκεκριμένα, η BA rCBF εκτίμηση περιελάμβανε τις δεξιές και αριστερές BAs 4-12, 17-25, 28, 31-32, 36-40 και 44-47 (για το χάρτη των περιοχών κατά Brodmann, βλέπε την **Εικόνα 1** του Παραρτήματος).

2.3. ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ

Μετά τη διάγνωση των ασθενών και την ενημέρωσή τους για τη μελέτη, όσοι έδωσαν τη συγκατάθεσή τους, εισήχθησαν στη διαδικασία της μελέτης. Η Νευροψυχολογική αξιολόγηση διενεργήθηκε σε μία συνεδρία, περίπου, 2 ωρών. Η συνεδρία περιελάμβανε τη χορήγηση της έντυπης και της ηλεκτρονικής συστοιχίας, με τη μεσολάβηση ενός μικρού διαλείμματος. Η εκτίμηση με SPECT διενεργήθηκε σε ένα ωριαίο χρονικό διάστημα. Αμφότερες οι αξιολογήσεις έλαβαν χώρα κατά την 1^η εβδομάδα της χορήγησης βενζοδιαζεπινών κατά τη νοσηλεία, πριν το εξιτήριο.

2.4. ΑΝΑΛΥΣΗ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του προγράμματος Statistical Package for Social Sciences (SPSS), έκδοση 25.0 για Windows. Τα δημογραφικά (ηλικία, έτη εκπαίδευσης και φύλο) και κλινικά χαρακτηριστικά (DUP, PANSS Positive, PANSS Negative, PANSS General Psychopathology, PANSS total) των ασθενών ΠΨΕ εμφανίστηκαν ως μέσες τυπικές αποκλίσεις ή ποσοστά. Οι επιδόσεις των ασθενών αυτών σε όλες τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες παρουσιάστηκαν ως μέσες τυπικές αποκλίσεις. Στη Νευροψυχολογική συστοιχία των δοκιμασιών του ΑΠΘ, τα δεδομένα τυποποιήθηκαν σε Z-scores (με μέσο όρο 0 και

τυπική απόκλιση 1) χρησιμοποιώντας δεδομένα από υγιή πληθυσμό ως αναφορά και υπολογίστηκε ο μέσος όρος των Z-scores για κάθε δοκιμασία. Για την αξιολόγηση της επίδοσης στη συστοιχία NIH-EXAMINER, διενεργήθησαν ανεξάρτητα t-tests, ώστε να συγκριθούν οι μέσοι όροι των συνόλων μεταξύ των ασθενών ΠΨΕ και των υγιών μαρτύρων, για κάθε μεταβλητή υποδοκιμασίας. Τα μεγέθη επίδρασης (effect sizes, ES) υπολογίστηκαν, ώστε να εξεταστεί πόσο καλά διαχώριζε τα δύο σύνολα η μεταβλητή της NIH-Examiner δοκιμασίας. Τα ES υπολογίστηκαν από τη διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών των δύο συνόλων, διαιρώντας με την τυπική απόκλιση του πληθυσμού, πολλαπλασιάζοντας, έπειτα, με ένα συντελεστή διόρθωσης για μικρά δείγματα. Τα μεγέθη επίδρασης ορίστηκαν, σύμφωνα με τον Cohen (1988), ως «μικρά=0,2», «μεσαία=0,5» ή «μεγάλα=0,8».

Σχετικά με την αξιολόγηση των διαταραχών της εγκεφαλικής αιμάτωσης, το ποσοστό (%) των ασθενών με διαταραγμένη αιμάτωση (2 τυπικές αποκλίσεις κάτω από τη φυσιολογική πρόσληψη) υπολογίστηκε για αμφότερους τους εγκεφαλικούς λοβούς και τις συγκεκριμένες περιοχές κατά Brodmann αμφοτερόπλευρα. Επίσης, υπολογίσαμε τις μέσες τυπικές αποκλίσεις της φυσιολογικής πρόσληψης για κάθε εγκεφαλικό λοβό και για κάθε συγκεκριμένη περιοχή κατά Brodmann αμφοτερόπλευρα, για να εξετάσουμε το μέγεθος της υποαιμάτωσης των εγκεφαλικών περιοχών.

Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson (r) χρησιμοποιήθηκε, για να υπολογιστεί η σχέση μεταξύ της έκπτωσης των νευροψυχολογικών λειτουργιών και της αιμάτωσης σε όλους τους εγκεφαλικούς λοβούς. Οι νευροψυχολογικές λειτουργίες θεωρήθηκαν εκπτωτικές εάν το z-score ήταν πάνω από 1,5 τυπική απόκλιση κάτω από το μέσο όρο των μετρήσεων των έντυπων νευροψυχολογικών δοκιμασιών ή εάν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων στις ηλεκτρονικές μετρήσεις των εκτελεστικών λειτουργιών. Επιπροσθέτως, δεδομένου του μεγάλου αριθμού περιοχών κατά Brodmann που διερευνήθηκαν, ο υπολογισμός του συντελεστή συσχέτισης κατά Pearson επικεντρώθηκε στην αναζήτηση της σχέσης μεταξύ νευροψυχολογικών ελλειμμάτων και των συγκεκριμένων περιοχών κατά Brodmann, στις οποίες πάνω από το 50% των ασθενών είχαν μη φυσιολογική αιμάτωση και σε αυτές με μέση τιμή αιμάτωσης κάτω από 2 τυπικές αποκλίσεις από τη φυσιολογική. Όλες οι αναλύσεις χρησιμοποίησαν μία τιμή σημαντικότητας του 0,05 και εφαρμόστηκε αμφίπλευρος έλεγχος.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1. ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Ο Πίνακας 3 του Παραρτήματος συνοψίζει τις μέσες επιδόσεις, τις τυπικές αποκλίσεις (SD) και τις μέσες τυπικές τιμές (Z-scores) από την έντυπη νευροψυχολογική συστοιχία των ασθενών με ΠΨΕ **πριν** τη θεραπεία. Οι ασθενείς παρουσίασαν τη μεγαλύτερη δυσκολία στην καθυστερημένη ανάκληση της δοκιμασίας Story Memory, καθώς σκόραραν 1,58 τυπικές αποκλίσεις κάτω από το μέσο όρο ($M=9,2$, $SD=3,8$), ακολουθώντας η καθυστερημένη ανάκληση της δοκιμασίας Words Learning, με επίδοση της τάξης των $-1,57$ SD ($M=5,1$, $SD=3,2$). Η επίδοση των ασθενών ήταν κάτω από το μέσο όρο, αλλά εντός φυσιολογικού εύρους στις υπόλοιπες νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Η επίδοσή τους ήταν περισσότερο από μία τυπική απόκλιση κάτω από το μέσο πληθυσμό στην άμεση ανάκληση της δοκιμασίας Story Memory test ($-1,25$ SD, $M=17$, $SD=5,84$) και πλησίον της μίας τυπικής απόκλισης κάτω από το μέσο όρο στο οπισθοδρομικό ($-0,83$ SD, $M=5,6$, $SD=2,1$) και στο εμπροσθοδρομικό σκέλος ($-0,77$ SD, $M=6,5$, $SD=1,6$) της δοκιμασίας Digit Span. Ακολούθως, με αύξουσα σειρά επίδοσης, οι ασθενείς σκόραραν $-0,76$ SD στην άμεση ανάκληση της TCFT ($M=18,6$, $SD=7,9$), $-0,72$ SD στην άμεση ανάκληση της δοκιμασίας Words Learning ($M=29,6$, $SD=4,6$), $-0,69$ SD στην αναγνώριση του TCFT ($M=19,1$, $SD=1,9$) και $-0,58$ SD στην καθυστερημένη ανάκληση της TCFT ($M=19,4$, $SD=8$). Η επίδοση των ασθενών ήταν εντός φυσιολογικού εύρους στην αντιγραφή της TCFT (Πίνακας 3).

Σημαντικές διαφορές, μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων, αναδείχθηκαν σε όλες τις μεταβλητές των δοκιμασιών NIH-EXAMINER, εκτός από τη συνολική βαθμολογία σωστών απαντήσεων της δοκιμασίας Flanker, $t(88)=-0,07$, $p=0,94$ και τη συνολική βαθμολογία σωστών απαντήσεων στη δοκιμασία 1-back. Στην τελευταία, ωστόσο, υπήρξε η τάση για στατιστική σημαντικότητα, $t(70,086)=-1,94$, $p=0,06$, με τους ασθενείς να σκοράρουν χειρότερα ($M=25,5$, $SD=4,8$) σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες ($M=26,9$, $SD=1,8$) (Πίνακας 4 του Παραρτήματος). Τοιουτοτρόπως, διαφορές στην επίδοση παρατηρήθηκαν στη δοκιμασία DOT [$t(87,501)=-2,66$, $p=0,009$, ασθενείς: $M=15,4$, $SD=6,6$, υγιείς μάρτυρες: $M=18,6$, $SD=5$], στη CPT [$t(72,204)=-2,35$, $p=0,02$, ασθενείς: $M=18,2$, $SD=2,3$, υγιείς μάρτυρες: $M=19$, $SD=0,9$] και στη δοκιμασία Set Shifting [$t(80,894)=8,01$, $p<0,001$]. Πιο συγκεκριμένα, στη δοκιμασία Set Shifting, οι ασθενείς παρουσίασαν μεγαλύτερο χρόνο απόκρισης

στις εναλλασσόμενες δοκιμασίες ($M=1,4$, $SD=0,5$), ($M=0,8$, $SD=0,3$) και είχαν λιγότερες σωστές αποκρίσεις σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες [$t(87,933)=-3,87$, $p<0,001$, ασθενείς: $M=29,9$, $SD=3,4$, υγιείς μάρτυρες: $M=32,1$, $SD=2,3$]. Στη δοκιμασία 2-back, οι ασθενείς πραγματοποίησαν περισσότερα λάθη [$t(80,696)=-2,36$, $p=0,0$, ασθενείς: $M=57,4$, $SD=13,6$, υγιείς μάρτυρες: $M=64,1$, $SD=12,6$], με μεγαλύτερο χρόνο απόκρισης ($M=1,5$, $SD=0,7$) σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες ($M=1,1$, $SD=0,4$) [$t(78,766)=3,79$, $p<0,001$]. Σχετικά με αμφότερες τις δοκιμασίες 1-back και Flanker, τα δύο σύνολα δε διέφεραν, σημαντικά, στο σύνολο των σωστών απαντήσεων. Ωστόσο, και στις δύο δοκιμασίες οι ασθενείς χρειάστηκαν σημαντικά περισσότερο χρόνο, στο μέσο όρο, για να αποκριθούν σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες [Μέσος χρόνος απόκρισης στη δοκιμασία 1-back: ασθενείς $M=1,3$, $SD=0,9$, υγιείς μάρτυρες: $M=0,8$, $SD=0,3$, $t(63,311)=3,58$, $p=0,001$]. Μέσος χρόνος απόκρισης στη δοκιμασία Flanker: ασθενείς $M=1,1$, $SD=0,5$, υγιείς μάρτυρες: $M=0,7$, $SD=0,1$, $t(62,448)=5,64$, $p<0,001$].

Τα ES μεγέθη για όλες τις μετρήσεις στη συστοιχία NIH-EXAMINER είχαν εύρος από μικρό έως μεγάλο. Μεγάλα ES ανευρέθησαν σε μεταβλητές χρόνου, πιο συγκεκριμένα, στο μέσο χρόνο απόκρισης των ορθών εναλλασσόμενων δοκιμών στο Shifting Block της δοκιμασίας Set Shifting ($d=1,49$), στο μέσο χρόνο απόκρισης των ορθών δοκιμών στη δοκιμασία Flanker ($d=1,07$) και στο μέσο χρόνο απόκρισης στη δοκιμασία 2-back ($d=0,87$). Μεσαία ES μεγέθη ανευρέθησαν, κατά φθίνουσα σειρά, στο συνολικό αριθμό ορθών εναλλασσόμενων δοκιμών στο Shifting Block της δοκιμασίας Set Shifting ($d=-0,7$), στο μέσο χρόνο απόκρισης στη δοκιμασία 1-back ($d=-0,61$), στη συνολική ακρίβεια στη δοκιμασία 2-back ($d=-0,6$) και στη CPT ($d=-0,58$). Μικρά ES ανευρέθησαν στη δοκιμασία DOT ($d=-0,48$).

3.2. rCBF SPECT

Τα αποτελέσματα του SPECT στους 53 από τους 80 ασθενείς, όσους δηλαδή υποβλήθηκαν παράλληλα και σε νευροψυχολογικό έλεγχο, στην πρώτη φάση της μελέτης, **πριν** λάβουν αντιψυχωτική θεραπεία, έχουν ως εξής:

Το ποσοστό των ασθενών με μη φυσιολογικές τιμές rCBF, μέσες τιμές rCBF και τυπικές αποκλίσεις (SD), σε επίπεδο εγκεφαλικού λοβού, παρουσιάζονται στον **Πίνακα 5** του Παραρτήματος. Μεταξύ όλων των εγκεφαλικών λοβών, οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν παθολογική αιμάτωση στο μεταιχμιακό σύστημα,

αμφοτερόπλευρα, με το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών να παρουσιάζουν παθολογική αιμάτωση στο Δεξιό μεταχιακό σύστημα (94,3%) σε σχέση με το Αριστερό (90,6%). Επιπροσθέτως, το μεταχιακό σύστημα βρέθηκε να παρουσιάζει τις χαμηλότερες τιμές rCBF, με χαμηλότερη μέση τιμή rCBF να παρατηρείται στο Δεξιό ημισφαίριο ($M=-2,9$, $SD=0,5$) συγκριτικά με το Αριστερό ($M=-2,8$, $SD=0,5$). Παθολογική αιμάτωση ανευρέθη στους περισσότερους ασθενείς στον Αριστερό κροταφικό λοβό (64,2%) ($M=-2,2$, $SD=0,8$), ενώ η αιμάτωση στο Δεξιό ημισφαίριο ανευρέθη μη φυσιολογική στο 32,1% των ασθενών ($M=-1,4$, $SD=0,9$). Σε σχέση με τους υπόλοιπους λοβούς, αρκετά λιγότεροι ασθενείς παρουσίασαν παθολογικά επίπεδα αιμάτωσης. Μη φυσιολογικές τιμές rCBF εντοπίστηκαν στο 24,5% και στο 17% των ασθενών στο Δεξιό και στον Αριστερό βρεγματικό λοβό αντίστοιχα. Οι μέσες τιμές rCBF για τους βρεγματικούς λοβούς βρίσκονταν εντός του ορίου του -2, σε αμφοτέρους τον Αριστερό ($M=-1,3$, $SD=0,8$) και τον Δεξιό ($M=-1,1$, $SD=0,9$) βρεγματικό λοβό. Σχετικά με τους μετωπιαίους λοβούς, μόλις το 13,2% των ασθενών παρουσίασε παθολογικές τιμές rCBF στο Αριστερό ($M=-1,2$, $SD=0,7$) κι ακόμη λιγότεροι (7,5%) στο Δεξιό ημισφαίριο ($M=-0,8$, $SD=0,7$). Οι ινιακοί λοβοί φάνηκε να παραμένουν ανεπηρέαστοι, αφού μόλις ένας ασθενής (1,9%) παρουσίασε υποαιμάτωση κι αυτή μόνο στο Αριστερό ημισφαίριο ($M=-0,1$, $SD=0,8$).

Τα αποτελέσματα, σε επίπεδο περιοχών κατά Brodmann (BA), παρουσιάζονται στον **Πίνακα 6** του Παραρτήματος ως ποσοστό ασθενών με μη φυσιολογικές τιμές rCBF, όπου περιλαμβάνονται μόνο οι περιοχές με υποαιμάτωση για την πλειοψηφία (>50%) των ασθενών, μαζί με τις μέσες τιμές rCBF και τις τυπικές αποκλίσεις τους. Όλοι οι ασθενείς (100%) παρουσίασαν μη φυσιολογική αιμάτωση στις περιοχές BA 25 και BA 28, αμφοτερόπλευρα. Οι χαμηλότερες τιμές rCBF παρατηρήθηκαν στην BA 25, όπου η μέση αιμάτωση βρέθηκε 4 τυπικές αποκλίσεις κάτω από το μέσο όρο, και στο Αριστερό ($M=-4,6$, $SD=0,2$) και στο Δεξιό ($M=-4,6$, $SD=0,3$) ημισφαίριο. Η μέση αιμάτωση στην BA 28 ήταν, επίσης, αρκετά χαμηλή, αφού βρέθηκε, σχεδόν, 4 αποκλίσεις κάτω από το μέσο όρο, αμφοτερόπλευρα ($M=-3,9$, $SD=0,6$ Αριστερά και $M=-3,8$, $SD=0,6$ Δεξιά). Σχεδόν όλοι οι ασθενείς (98,1%) παρουσίασαν διαταραχές στην αιμάτωση στην Αριστερή BA 36, με τη μέση τιμή rCBF να φτάνει τις 4 τυπικές αποκλίσεις κάτω από το μέσο όρο ($M=-4$, $SD=0,7$). Παρομοίως, η μεγάλη πλειονότητα των ασθενών (86,8%) παρουσίασαν παθολογική αιμάτωση στη Δεξιά BA 36, όπου η μέση rCBF δεν έφτανε την υποαιμάτωση του Αριστερού ημισφαιρίου, αλλά

εξακολουθούσε να βρίσκεται αρκετά χαμηλότερα από 2 τυπικές αποκλίσεις κάτω από τη φυσιολογική μέση τιμή ($M=-3,2$, $SD=0,9$). Η BA 23 ανευρέθη με μη φυσιολογική αιμάτωση στο 92,5% των ασθενών και στα δύο ημισφαίρια. Οι μέσες τιμές rCBF ήταν παραπάνω από 3 τυπικές αποκλίσεις χαμηλότερες από τη φυσιολογική αιμάτωση ($M=-3,3$, $SD=0,9$ για τη Δεξιά BA 23 , $M=-3,2$, $SD=0,8$ για την Αριστερή BA23). Ξεκάθαρη διαφορά παρατηρήθηκε στην αιμάτωση της BA 20 μεταξύ των 2 ημισφαιρίων. Ενώ στην Αριστερή BA 20, 92,5% των ασθενών παρουσίασε μη φυσιολογικές τιμές rCBF, λίγο περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς (58,5%) είχαν παθολογική rCBF στη Δεξιά BA 20. Ακόμη, η μέση rCBF διέφερε, κατά προσέγγιση, κατά 1 τυπική απόκλιση μεταξύ των 2 ημισφαιρίων στην BA 20 ($M=-3,1$, $SD=0,9$ στην Αριστερή BA 20, $M=-2,1$, $SD=0,8$ στη Δεξιά BA 20). Ακολούθως της Αριστερής BA 20, 86,8% των ασθενών παρουσίασαν μη φυσιολογικές τιμές rCBF στη Δεξιά BA 24 ($M=-2,7$, $SD=0,6$). Η BA 38, επίσης, παρουσίαζε υποαιμάτωση, αμφοτερόπλευρα, στην πλειοψηφία των ασθενών. 83% είχαν παθολογικές τιμές rCBF στην Αριστερή ($M=-2,9$, $SD=1$) και 71,7% στη Δεξιά BA 38 ($M=-2,6$, $SD=0,9$). Οι υπόλοιπες περιοχές BA με παθολογική αιμάτωση αφορούσαν, στους περισσότερους ασθενείς, το Αριστερό ημισφαίριο. Πιο συγκεκριμένα, η Αριστερή BA 44 ($M=-2,7$, $SD=0,9$), η Αριστερή BA 22 ($M=-2,4$, $SD=1$) και η Αριστερή BA 21 ($M=-2,2$, $SD=1$) παρουσίασαν παθολογική αιμάτωση στο 75,5%, 66% και 58,5% των ασθενών αντίστοιχα. Τέλος, σχεδόν πάνω από τους μισούς ασθενείς παρουσίασαν μη φυσιολογική αιμάτωση στην Αριστερή BA 45 (54,7%, $M=-2,3$, $SD=1,1$) και στην Αριστερή BA 31 (50,9%, $M=-1,9$, $SD=0,9$).

3.3. SPECT ΠΡΟ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΤΩΝ 80 ΑΣΘΕΝΩΝ

Τιμές rCBF

Με βάση τις μέσες τιμές rCBF, παθολογική υποαιμάτωση ($> -2SD$) παρουσίασε το **αριστερό μεταιχμιακό σύστημα** ($M = -2.7$, $SD = 0.5$), το **δεξιό μεταιχμιακό σύστημα** ($M = -2.9$, $SD = 0.6$) και ο **αριστερός κροταφικός λοβός** ($M = -2.1$, $SD = 0.8$), (Πίνακας 10Α του Παραρτήματος).

Σε επίπεδο περιοχών κατά Brodmann, παθολογική υποαιμάτωση παρουσιάστηκε αμφοτερόπλευρα στην **BA 25** ($M = -4.6$, $SD = 0.2$, αριστερά, $M = -4.5$, $SD = 0.2$, δεξιά), **BA 36** ($M = -4$, $SD = 0.6$, αριστερά, $M = -3.1$, $SD = 0.8$, δεξιά), **BA 28** ($M = -3.8$, $SD = 0.5$ αριστερά, $M = -3.7$, $SD = 0.6$, δεξιά), **BA 20** ($M = -3$, $SD = 0.9$,

αριστερά, $M = -2$, $SD = 0.8$, δεξιά), **BA 23** ($M = -3.1$, $SD = 0.8$, αριστερά, $M = -3.3$, $SD = 0.9$, δεξιά), **BA 38** ($M = -2.8$, $SD = 0.9$, αριστερά, $M = -2.5$, $SD = 0.9$, δεξιά), με πιο έντονη υποαιμάτωση στο αριστερό ημισφαίριο σε σχέση με το δεξιό σε όλες τις παραπάνω περιοχές κατά Brodmann, με εξαίρεση την **BA 23**. Η **BA 44** ($M = -2.6$, $SD = 0.9$), η **BA 22** ($M = -2.4$, $SD = 0.9$), η **BA 45** ($M = -2.3$, $SD = 1.2$) και η **BA 21** ($M = -2.1$, $SD = 1$) παρουσίασαν υποαιμάτωση μόνο στο αριστερό ημισφαίριο, ενώ η **BA 24** ($M = -2.8$, $SD = 0.6$) παρουσίασε υποαιμάτωση μόνο στο δεξιό (Πίνακας 10B του Παραρτήματος).

Συσχετίσεις μεταξύ κλινικών χαρακτηριστικών (PANSS, DUP) κι αιμάτωσης στους λοβούς του εγκεφάλου

Ανευρέθη θετική συσχέτιση μεταξύ της υποκλίμακας της Γενικής Ψυχοπαθολογίας PANSS και της αιμάτωσης στον αριστερό κροταφικό λοβό ($r = .226$, $p = .043$). Το Γενικό Σύνολο της PANSS συσχετίστηκε, θετικά, με την αιμάτωση στον αριστερό μετωπιαίο ($r = .25$, $p = .026$), αριστερό βρεγματικό ($r = .225$, $p = .045$) και δεξιό ινιακό λοβό ($r = .236$, $p = .035$).

Συσχετίσεις μεταξύ κλινικών χαρακτηριστικών (PANSS, DUP) κι αιμάτωσης στις περιοχές κατά Brodmann

Ανευρέθη **θετική συσχέτιση** μεταξύ της **Θετικής** υποκλίμακας PANSS και της αιμάτωσης στη δεξιά **BA 45** ($r = .239$, $p = .033$), μεταξύ της υποκλίμακας της Γενικής Ψυχοπαθολογίας PANSS και της αιμάτωσης στην αριστερή **BA 5** ($r = .242$, $p = .03$), την αριστερή **BA 7** ($r = .246$, $p = .028$) και την αριστερή **BA 18** ($r = .236$, $p = .35$). Αντίθετα, **αρνητική συσχέτιση** παρουσίασε η **Αρνητική** υποκλίμακα PANSS κι η αιμάτωση στη δεξιά **BA 20** ($r = -.249$, $p = .026$). Τέλος, το Γενικό Σύνολο PANSS συσχετίστηκε θετικά με την αριστερή **BA 10** ($r = .246$, $p = .028$), τη δεξιά **BA 18** ($r = .238$, $p = .034$), την αριστερή **BA 24** ($r = .226$, $p = .044$), την αριστερή **BA 32** ($r = .23$, $p = .04$), την αριστερή **BA 45** ($r = .234$, $p = .036$), τη δεξιά **BA 45** ($r = .225$, $p = .045$) και την αριστερή **BA 46** ($r = .251$, $p = .024$).

Ο χρόνος της αθεράπευτης ψύχωσης (DUP) συσχετίστηκε αρνητικά με την αριστερή **BA 20** ($r = -.284$, $p = .011$), τη δεξιά **BA 20** ($r = -.262$, $p = .019$) και την αριστερή **BA 28** ($r = -.253$, $p = .024$).

3.4. SPECT ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τιμές rCBF

Μετά από έναν χρόνο υπό αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή, οι 51 ασθενείς που επανέλαβαν το SPECT (**Πίνακας 11** του Παραρτήματος) παρουσίασαν υποαιμάτωση στο **αριστερό** ($M = -2.8$, $SD = 0.7$) και το **δεξιό** ($M = -2.9$, $SD = 0.7$) **μεταιχμιακό σύστημα** και στον **αριστερό κροταφικό λοβό** ($M = -2$, $SD = 0.8$).

Σε επίπεδο περιοχών κατά Brodmann, υποαιμάτωση παρουσιάστηκε αμφοτερόπλευρα στην **BA 25** ($M = -4.6$, $SD = 0.3$, αριστερά, $M = -4.5$, $SD = 0.3$, δεξιά), στην **BA 36** ($M = -3.7$, $SD = 0.9$, αριστερά, $M = -2.7$, $SD = 1$, δεξιά), στην **BA 28** ($M = M = -3.6$, $SD = 0.7$, αριστερά, $M = -3.4$, $SD = 0.7$, δεξιά), στην **BA 23** ($M = -3.1$, $SD = 1$, αριστερά $M = -3.3$, $SD = 1.1$, δεξιά), στην **BA 38** ($M = -2.8$, $SD = 1$, αριστερά, $M = -2.5$, $SD = 1.2$, δεξιά), στην **BA 24** ($M = -2$, $SD = 0.7$, αριστερά, $M = -2.9$, $SD = 0.7$, δεξιά), και στην **BA 12** ($M = -2$, $SD = 1.2$, αριστερά, $M = -2.1$, $SD = 1.1$, δεξιά), με πιο έντονη υποαιμάτωση στις περισσότερες περιοχές κατά Brodmann στο **αριστερό** ημισφαίριο, εκτός από τις **BA 23**, **BA 24** and **BA 12**, που παρουσίασαν πιο έντονη υποαιμάτωση στο **δεξιό** ημισφαίριο. Η **BA 20** ($M = -2.9$, $SD = 1.1$), η **BA 44** ($M = -2.7$, $SD = 1.1$), η **BA 45** ($M = -2.5$, $SD = 1.3$), η **BA 22** ($M = -2.4$, $SD = 1$), η **BA 21** ($M = -2.2$, $SD = -1.2$) και η **BA 32** ($M = -2$, $SD = 1$) παρουσίασαν υποαιμάτωση **μόνο** στο **αριστερό** ημισφαίριο.

Συσχετίσεις μεταξύ κλινικών χαρακτηριστικών και υποαιμάτωσης σε επίπεδο λοβών εγκεφάλου

Δεν ανευρέθησαν συσχετίσεις μεταξύ κλινικών χαρακτηριστικών (PANSS, DUP) και υποαιμάτωσης στους λοβούς του εγκεφάλου (**Πίνακας 13** του Παραρτήματος).

Συσχετίσεις μεταξύ κλινικών χαρακτηριστικών και υποαιμάτωσης στις περιοχές κατά Brodmann

Θετική συσχέτιση παρουσίασε η **Θετική** υποκλίμακα της PANSS και η αιμάτωση στις **BA 10** ($r = .298$, $p = .036$), **BA 44** ($r = .335$, $p = .017$), **BA 46** ($r = .285$, $p = .044$), και **BA 47** ($r = .283$, $p = .046$) στο **αριστερό** ημισφαίριο.

Επιπροσθέτως, η ηλικία των ασθενών **συσχετίστηκε αρνητικά** με την αιμάτωση στην **BA 10** στο δεξιό ημισφαίριο ($r = -.347, p = .013$) και **θετικά** με την αιμάτωση στην **BA 25** ($r = .281, p = .046$) και στην **BA 28** ($r = .292, p = .037$) στο αριστερό ημισφαίριο.

Δεν παρουσιάστηκαν διαφορές στην αιμάτωση μεταξύ των ασθενών με βάση το είδος της αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής, συγκρίνοντας τη ρισπεριδόνη (σε 20 ασθενείς), την ολανζαπίνη (σε 19 ασθενείς), την αριπιπραζόλη (σε 4 ασθενείς) και την κλοζαπίνη (σε 8 ασθενείς).

3.5. ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Διαφορές στην αιμάτωση πριν και μετά τη θεραπεία

Παρουσιάστηκε, σημαντική **επιδείνωση** της υποαιμάτωσης στον **αριστερό μετωπιαίο λοβό** ($t = 2.28, p = .03$) ένα χρόνο μετά την έναρξη αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής (**Πίνακας 14Α** του Παραρτήματος).

Σε επίπεδο περιοχών κατά Brodmann, παρουσιάστηκαν σημαντικά **χαμηλότερες τιμές rCBF** στις **BA 10** ($t = 2.071, p = .04, \text{Mean}_{\text{baseline}} = -.23 / \text{SD}_{\text{baseline}} = .99, \text{Mean}_{\text{followup}} = -.49 / \text{SD}_{\text{followup}} = 1.03$), **BA 11** ($t = 2.285, p = .027, \text{Mean}_{\text{baseline}} = -.7 / \text{SD}_{\text{baseline}} = .96, \text{Mean}_{\text{followup}} = -1.11 / \text{SD}_{\text{followup}} = 1.31$), **BA 24** ($t = 2.152, p = .036, \text{Mean}_{\text{baseline}} = -1.93 / \text{SD}_{\text{baseline}} = .51, \text{Mean}_{\text{followup}} = -2.14 / \text{SD}_{\text{followup}} = .7$) και **BA 47** ($t = 2.212, p = .032, \text{Mean}_{\text{baseline}} = -1.23 / \text{SD}_{\text{baseline}} = .83, \text{Mean}_{\text{followup}} = -1.48 / \text{SD}_{\text{followup}} = .95$) στο **αριστερό ημισφαίριο** και στις **BA 10** ($t = 3.447, p = .001, \text{Mean}_{\text{baseline}} = .08 / \text{SD}_{\text{baseline}} = .96, \text{Mean}_{\text{followup}} = -.35 / \text{SD}_{\text{followup}} = 1.11$), **BA 45** ($t = 2.182, p = .034, \text{Mean}_{\text{baseline}} = -1 / \text{SD}_{\text{baseline}} = 1.14, \text{Mean}_{\text{followup}} = -1.4 / \text{SD}_{\text{followup}} = 1.25$) και **BA 47** ($t = 2.832, p = .007, \text{Mean}_{\text{baseline}} = -.47 / \text{SD}_{\text{baseline}} = .78, \text{Mean}_{\text{followup}} = -.82 / \text{SD}_{\text{followup}} = .97$) στο **δεξιό ημισφαίριο**. Η **BA 28** ($t = -2.338, p = .023, \text{Mean}_{\text{baseline}} = -3.7 / \text{SD}_{\text{baseline}} = .57, \text{Mean}_{\text{followup}} = -3.46 / \text{SD}_{\text{followup}} = .8$), η **BA 36** ($t = -2.290, p = .026, \text{Mean}_{\text{baseline}} = -3.09 / \text{SD}_{\text{baseline}} = .85, \text{Mean}_{\text{followup}} = -2.75 / \text{SD}_{\text{followup}} = 1.07$) και η **BA 37** ($t = -2.615, p = .012, \text{Mean}_{\text{baseline}} = -.42 / \text{SD}_{\text{baseline}} = 1, \text{Mean}_{\text{followup}} = -.03 / \text{SD}_{\text{followup}} = 1.17$) στο **δεξιό ημισφαίριο**, παρουσίασαν σημαντικά **υψηλότερες τιμές rCBF** ένα χρόνο μετά την έναρξη αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής (**Πίνακας 14Β** του Παραρτήματος).

Διαφορές στη βαθμολογία της PANSS πριν και μετά τη θεραπεία

Όλες οι βαθμολογίες της PANSS παρουσιάστηκαν, σημαντικά, μειωμένες μετά τη θεραπεία με αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή σε σχέση με πριν από αυτή (Πίνακας 15 του Παραρτήματος).

3.6. Η ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΚΑΙ ΤΗΣ CBF ΠΡΙΝ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν ανευρέθη συσχέτιση μεταξύ εγκεφαλικών λοβών και της έκπτωσης νευροψυχολογικών λειτουργιών, με εξαίρεση τη σημαντική σύνδεση της αιμάτωσης στον Αριστερό μετωπιαίο λοβό και της επίδοσης στη δοκιμασία Story Memory. Πιο συγκεκριμένα, αρνητική συσχέτιση εντοπίστηκε μεταξύ της αιμάτωσης στον Αριστερό μετωπιαίο λοβό και της επίδοσης στην καθυστερημένη ανάκληση της δοκιμασίας Story Memory ($r=-0,29$, $p=0,03$). Οι περιοχές BA του Δεξιού ημισφαιρίου δε συσχετίστηκαν με κάποια μέτρηση των νευροψυχολογικών δοκιμασιών που επιλέχθηκαν. Οι πιο σημαντικές συσχετίσεις εντοπίστηκαν μεταξύ της επίδοσης στην καθυστερημένη ανάκληση της δοκιμασίας Words Learning και της παθολογικής αιμάτωσης σε περιοχές BA του Αριστερού ημισφαιρίου. Λιγότερες ανακληθείσες λέξεις στη δοκιμασία Words Learning, στην καθυστερημένη ανάκληση, συσχετίστηκαν με μειωμένη rCBF στην Αριστερή BA 28 ($r=0,28$, $p=0,046$), στην Αριστερή BA 36 ($r=0,31$, $p=0,025$) και στην Αριστερή BA 20 ($r=0,33$, $p=0,014$). Επιπλέον, μειωμένη rCBF στην Αριστερή BA 38 συσχετίστηκε με χειρότερη επίδοση στη δοκιμασία CPT ($r=0,28$, $p=0,04$) και, τέλος, ανευρέθη αρνητική συσχέτιση μεταξύ της Αριστερής BA 25 και των σωστών απαντήσεων στη δοκιμασία 2-back ($r=-0,31$, $p=0,03$) (Πίνακες 7 και 8 του Παραρτήματος).

3.7. Η ΣΧΕΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μετά τη θεραπεία, υπήρξε σημαντική βελτίωση της επίδοσης στη δοκιμασία **1-back correct** ($t = -2.116$, $p = .043$, $\text{Mean}_{\text{baseline}} = 25.68$ / $\text{SD}_{\text{baseline}} = 5.54$, $\text{Mean}_{\text{followup}} = 27.52$ / $\text{SD}_{\text{followup}} = 1.73$) και **SS correct** ($t = -2.616$, $p = .014$, $\text{Mean}_{\text{baseline}} = 29.06$ / $\text{SD}_{\text{baseline}} = 5$, $\text{Mean}_{\text{followup}} = 30.97$ / $\text{SD}_{\text{followup}} = 4.31$). Επίσης, οι ασθενείς, μετά τη θεραπεία, ήταν πιο γρήγοροι στη δοκιμασία **2-back test (2-back mean: t = 2.061, $p = .049$, $\text{Mean}_{\text{baseline}} = 1.59$ / $\text{SD}_{\text{baseline}} = 0.72$, $\text{Mean}_{\text{followup}} = 1.33$ / $\text{SD}_{\text{followup}} = 0.52$).**

Επιπροσθέτως, παρουσίασαν βελτιωμένη επίδοση στις δοκιμασίες **TCFT Immediate** ($t = -5.049$, $p = .000$, $\text{Mean}_{\text{baseline}} = 18.46$ / $\text{SD}_{\text{baseline}} = 7.6$, $\text{Mean}_{\text{followup}} = 22.64$ / $\text{SD}_{\text{followup}} = 6.47$), **TCFT Delayed** ($t = -4.899$, $p = .000$, $\text{Mean}_{\text{baseline}} = 19.27$ / $\text{SD}_{\text{baseline}} = 7.69$, $\text{Mean}_{\text{followup}} = 22.49$ / $\text{SD}_{\text{followup}} = 6.9$), **TCFT Recognition** ($t = -2.886$, $p = .007$, $\text{Mean}_{\text{baseline}} = 19.15$ / $\text{SD}_{\text{baseline}} = 1.68$, $\text{Mean}_{\text{followup}} = 20.09$ / $\text{SD}_{\text{followup}} = 1.55$), **Words Immediate** ($t = -2.898$, $p = .007$, $\text{Mean}_{\text{baseline}} = 28.48$ / $\text{SD}_{\text{baseline}} = 5.27$, $\text{Mean}_{\text{followup}} = 30.55$ / $\text{SD}_{\text{followup}} = 4.93$), **Words Delayed** ($t = -3.046$, $p = .005$, $\text{Mean}_{\text{baseline}} = 4.73$ / $\text{SD}_{\text{baseline}} = 3.09$, $\text{Mean}_{\text{followup}} = 6.09$ / $\text{SD}_{\text{followup}} = 2.57$), 1 έτος μετά την έναρξη αντιψυχωτικής αγωγής σε σχέση με την αρχική φάση. Από την άλλη μεριά, παρουσιάστηκε πτωχότερη επίδοση στη δοκιμασία **VF Letter** ($t = 2.516$, $p = .017$, $\text{Mean}_{\text{baseline}} = 9.15$ / $\text{SD}_{\text{baseline}} = 3.78$, $\text{Mean}_{\text{followup}} = 7.58$ / $\text{SD}_{\text{followup}} = 2.94$) σε σχέση με την αρχική (Πίνακας 16 του Παραρτήματος).

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1. ΝΕΥΡΟΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΠΡΙΝ ΚΑΙ 1 ΕΤΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στη δική μας μελέτη, η λεκτική μνήμη παρουσιάστηκε ως το πιο εκτεθειμένο γνωστικό πεδίο (δοκιμασία Words Learning, δοκιμασία Story Memory) με προεξέχοντα ελλείμματα στην καθυστερημένη ανάκληση λεκτικού υλικού, ιδιαίτερα στην καθυστερημένη ανάκληση της λίστας των λέξεων που δε συνδέονται σημασιολογικά μεταξύ τους (δοκιμασία Words Learning). Η μετα-ανάλυση των Fatouros-Bergman et al. (2014) παρείχε δεδομένα για μεγαλύτερα ελλείμματα στην πρόσφατη μνήμη, σε σχέση με τη μακρόχρονη, σε ασθενείς με ΠΨΕ, χωρίς πρότερη αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, ωστόσο η λεκτική μνήμη υπήρξε, όντως, μία από τις γνωστικές λειτουργίες με το μεγαλύτερο μέγεθος επίδρασης. Ελλείμματα στη λεκτική μνήμη αναφέρονται συχνά σε ασθενείς με σχιζοφρένεια σε όλα τα στάδια της νόσου (Heinrichs, & Zachanis, 1998; Saykin et al., 1994) και φαίνεται να έχουν αντίκτυπο στο πτωχό κλινικό αποτέλεσμα (Green et al., 2000), γι' αυτό είναι ζωτικής σημασίας να κατανοήσουμε, επακριβώς, τη φύση τους. Για παράδειγμα, δεν είναι ξεκάθαρο αν το έλλειμμα στην καθυστερημένη ανάκληση του λεκτικού υλικού συνδέεται με έλλειμμα στην αποθήκευση ή με αποτυχημένη διαδικασία ανάκτησης. Η δυσχέρεια τόσο στην κωδικοποίηση, όσο και στη διατήρηση αναφέρονται πως είναι παρούσες με την έναρξη της σχιζοφρένειας και η

κωδικοποίηση, ανάκτηση και η διατήρηση φαίνεται να επιδρούν, ανεξάρτητα, στα μνημονικά ελλείμματα (Leeson et al., 2009).

Στη μελέτη μας, παρατηρώντας τα z-scores, φαίνεται πως η επίδοση στην καθυστερημένη ανάκληση της δοκιμασίας Story Memory ήταν, ελαφρώς, λιγότερο ελλειμματική σε σχέση με αυτή της δοκιμασίας Words Learning. Αυτό μπορεί, πιθανά, να υποδεικνύει ότι η πρόσδοση περιεχομένου στη λεκτική πληροφορία που έπρεπε να ανακληθεί, διευκόλυνε την ανάκτησή της. Οι ασθενείς ΠΨΕ φαίνεται να δυσκολεύονται στη σημασιολογική αναπαράσταση της λεκτικής πληροφορίας. Όταν η πληροφορία δεν είναι σημασιολογικά οργανωμένη, ώστε να αποθηκεύεται με τρόπο που να διευκολύνεται η διατήρηση και η ανάκτησή της, μπορεί να χειροτερεύει η επίδοση σε δοκιμασίες τόσο πρόσφατης, όσο και μακρόχρονης μνήμης.

Συγχρόνως, σύμφωνα με άλλες μελέτες (Fatouros-Bergman et al., 2014; Hu et al., 2011), ασθενείς ΠΨΕ παρουσίασαν ελλειμματικό γνωστικό έλεγχο με μέτριο μέγεθος επίδρασης. Οι ασθενείς είχαν δυσκολία στην εναλλαγή μεταξύ των κανόνων των δοκιμασιών (SS) και στην αναστολή της απόκρισής τους σε ερεθίσματα εκτός στόχου, κατά τη διατήρηση της προσοχής τους σε μία ακολουθία ερεθισμάτων (CPT) (ελλειμματική CPT επίδοση αναφέρεται, επίσης, από τους Chan et al., 2006; Fatouros-Bergman et al., 2014; Wang et al., 2007).

Αν και παραδοσιακές δοκιμασίες λεκτικής εργαζόμενης μνήμης (Digit Span forward, Digit Span backwards από τη Νευροψυχολογική συστοιχία του ΑΠΘ) δεν ανέδειξαν ελλείμματα, οι ηλεκτρονικές δοκιμασίες ανέδειξαν, σημαντικά, χειρότερη επίδοση στους ασθενείς ΠΨΕ συγκριτικά με τους μάρτυρες τόσο στη χωρική (2-back), όσο και στη λεκτική (DOT) εργαζόμενη μνήμη (παρόμοια ευρήματα από τους Chen et al., 2014; Fatouros-Bergman et al., 2014; Hu et al., 2011).

Τέλος, η σύγκριση των επιδόσεων στην ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών που εκτιμήθηκαν με τις χρονομετρημένες εκτελεστικές δοκιμασίες της νευρογνωστικής ευελιξίας (SS), της αναστολής (δοκιμασία Flanker) και της χωρικής εργαζόμενης μνήμης (2-back test) παρήγαγε μεγάλα μεγέθη επίδοσης, μεγαλύτερα από τα αποτελέσματα του υπολοίπου NIH-EXAMINER. Ακόμη και σε δοκιμασίες (όπως π.χ. η 1-back και η Flanker), όπου οι ασθενείς δε διέφεραν από τους υγιείς μάρτυρες ως προς την ακρίβεια (σωστές αποκρίσεις), διέφεραν, όμως, στους χρόνους απόκρισης. Αυτή η καθυστέρηση στην απόκριση δεν μπορεί να αποδοθεί στην αντιψυχωτική

αγωγή, καθώς οι ασθενείς δεν είχαν ιστορικό λήψης τέτοιας. Αυτό το εύρημα υποδεικνύει ότι η ταχύτητα επεξεργασίας μπορεί, εν μέρει, να αποτελεί έναν παράγοντα για τη μειωμένη απόδοση στις γνωστικές δοκιμασίες, ως εκ τούτου, η ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών θα πρέπει να μελετηθεί εκτενέστερα ως προς την επίδρασή της στις εκτελεστικές λειτουργίες ή σε άλλα γνωστικά πεδία, σε ασθενείς με ΠΨΕ (Andersen et al., 2013).

Στη μελέτη μας, αν και υπήρχε η τάση για χαμηλότερη του αναμενόμενου επίδοση στην οπτική μάθηση και σε δοκιμασίες μνήμης του κλινικού δείγματός μας, συγκριτικά με τα φυσιολογικά δεδομένα αντιστοιχισμένα σε ηλικία κι εκπαίδευση, οι επιδόσεις αυτές δεν πληρούσαν το κριτήριο της 1,5 τυπικής απόκλισης κάτω από φυσιολογική μέση επίδοση. Αυτό το εύρημα έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των Fatouros-Bergman και λοιπών (2014), που ανέφεραν ελλείμματα της τάξης του μέτριου μεγέθους επίδρασης στην οπτική μνήμη σε ασθενείς ΠΨΕ.

Λαμβάνοντάς τα συνολικά υπόψη, ένας συνδυασμός ελλειμάτων στη λεκτική μνήμη και την εκτελεστική λειτουργία είναι εμφανής στο δείγμα των ασθενών μας. Αυτά τα αποτελέσματα μπορεί να αντανakλούν κοινά/γενικευμένα ελλείμματα στην επεξεργασία της πληροφορίας αντί συγκεκριμένων ανωμαλιών σε διακριτές γνωστικές λειτουργίες. Η ασυνέπεια στη βιβλιογραφία μπορεί να προκύπτει λόγω των παραλλαγών στην ταξινόμηση και τον ορισμό ορισμένων γνωστικών πεδίων, π.χ. των εκτελεστικών λειτουργιών, ή εξαιτίας διαφορών στη μεθοδολογία μεταξύ των μελετών. Παρ' όλα αυτά, υπάρχουν ζητήματα τα οποία θα μπορούσαν να εξεταστούν περαιτέρω, για παράδειγμα ο βαθμός στον οποίο είναι οι γνωστικές μεταβλητές ανεξάρτητες, συσχετιζόμενες ή επικαλυπτόμενες (Dickinson, & Harvey, 2009; Dickinson et al., 2007; Nuechterlein et al., 2004; Silverstein, 2008).

Σε σχέση με τις νευροψυχολογικές επιδόσεις των ασθενών πριν και μετά τη θεραπεία, καλύτερες επιδόσεις μετά τη θεραπεία είχαν οι ασθενείς στις δοκιμασίες **1-back correct** και **SS correct**. Επίσης, οι ασθενείς ολοκλήρωσαν γρηγορότερα τη **δοκιμασία**. Επιπλέον, οι ασθενείς είχαν καλύτερη επίδοση στο **TCFT Immediate**, **TCFT Delayed**, **TCFT Recognition**, **Words Immediate**, **Words Delayed**. Χειρότερη επίδοση, μετά τη θεραπεία, παρουσίασαν στη δοκιμασία λεκτικής ευχέρειας (**VF Lettter**). Τα ευρήματά μας είναι σε συμφωνία με αυτά της μετα-ανάλυσης του Ding et

al. (2024) που ανευρίσκει κατά την επανεκτίμηση (follow-up), συνήθως δύο χρόνια μετά, βελτίωση σε όλες τις δοκιμασίες. Σύμφωνα με τους ερευνητές, οι γνωστικές λειτουργίες παραμένουν σταθερές μετά το ΠΨΕ, τουλάχιστον για τα πρώτα χρόνια μετά την έναρξη της νόσου, υπάρχουν δε και μικρές βελτιώσεις. Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγει και η έρευνα των Cuesta et al. (2024), εφόσον σε ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου και με ύφεση των συμπτωμάτων δεν ανευρίσκουν γνωστική έκπτωση, μάλιστα κάποιοι από αυτούς εμφανίζουν βελτιωμένη εικόνα κατά τα πρώτα χρόνια. Στην ίδια έρευνα, ασθενείς ΠΨΕ, με επιδείνωση της κλινικής τους πορείας κατά τα 2 πρώτα έτη νόσησης, είχαν στο follow-up χειρότερη επίδοση στην ταχύτητα επεξεργασίας, ενώ όσων η κλινική πορεία επιδεινώθηκε μεταξύ 2^{ου} και 5^{ου} έτους από την έναρξη της νόσου εμφάνιζαν επιδείνωση του νευροψυχολογικού τους προφίλ σε περισσότερους τομείς. Ομοίως, στη μετα-ανάλυση του Bora et al. (2014) που συμπεριέλαβε αποκλειστικά μελέτες με ασθενείς ΠΨΕ, άτομα Ultra High Risk και αντίστοιχες ομάδες ελέγχου. Οι γνωστικές/νευροψυχολογικές επιδόσεις και των τριών ομάδων φαίνεται να εμφανίζουν βελτίωση στην πορεία του χρόνου. Η βελτίωση της ομάδας των ασθενών στους τομείς της λεκτικής μνήμης εργασίας και των εκτελεστικών λειτουργιών συσχετίστηκε με τη μείωση των αρνητικών συμπτωμάτων. Οι μελέτες σε ασθενείς με ΠΨΕ δεν έδειξαν γνωστική επιδείνωση στη διάρκεια της πενταετίας, παρομοίως και μελέτες που δεν περιελήφθησαν στη συγκεκριμένη μετα-ανάλυση και επανεξέτασαν ασθενείς ΠΨΕ μέχρι μια δεκαετία από την έναρξη της νόσου. Η βελτίωση δεν αποκλείεται να οφείλεται στην ύφεση των ψυχωτικών συμπτωμάτων και τη σταθεροποίηση των ασθενών κατά την επανεκτίμηση, κάτι που ισχυροποιείται από τη συσχέτιση της βελτίωσης των αρνητικών συμπτωμάτων με τη βελτίωση των επιδόσεων στους τομείς της μνήμης εργασίας και των εκτελεστικών λειτουργιών και από τη βελτίωση της οπτικής μνήμης που συσχετίζεται με την αντίστοιχη των θετικών συμπτωμάτων. Ρόλο στη βελτίωση φαίνεται να παίζει και η εξάσκηση (practice effect), το γεγονός δηλαδή ότι έχουν υποβληθεί ξανά στην ίδια δοκιμασία. Στις δοκιμασίες που η επίδραση της εξάσκησης είναι πιο ισχυρή, όπως στο Wisconsin Card Sorting Test και στις δοκιμασίες που αφορούν τη μνήμη, η βελτίωση στις επιδόσεις όλων των ομάδων (και των υγιών) ήταν σημαντικότερη. Από την έρευνα αυτή συμπεραίνεται ότι δεν παρατηρείται προοδευτική γνωστική έκπτωση στα πρόδρομα στάδια ή σε ασθενείς ΠΨΕ, κατά την πρώτη τουλάχιστον πενταετία από την έναρξη της νόσου. Επίσης, η μελέτη της Ayasa –Ariola et al. (2013) ανευρίσκει γνωστική βελτίωση σε ασθενείς ΠΨΕ μετά από τρία χρόνια αντιψυχωτικής θεραπείας, χωρίς διαφοροποίηση μεταξύ

των χορηγούμενων αντιψυχωτικών (αλοπεριδόλης, ρισπεριδόνης, ολανζαπίνης) με τους συγγραφείς να αποδίδουν τη βελτίωση στο αποτέλεσμα της εξάσκησης και όχι στην αντιψυχωτική θεραπεία, μια που αντίστοιχες βελτιώσεις παρατηρούνται και στην ομάδα ελέγχου. Στη μετα-ανάλυση του Desamericq et al. (2014), σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και πρώτο ψυχωτικό επεισόδιο, η μακρά χορήγηση αντιψυχωτικών (για ένα χρόνο) έδειξε βελτίωση στις γνωστικές λειτουργίες συνολικά, με τους ασθενείς που έλαβαν κουετιαπίνη και ολανζαπίνη να καταγράφουν τη μεγαλύτερη βελτίωση και όσους έλαβαν αλοπεριδόλη τη μικρότερη.

4.2. rCBF SPECT ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΠΡΙΝ ΚΑΙ 1 ΕΤΟΣ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΨΥΧΩΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Αξιολογώντας τις διαφορές στα πρότυπα της εγκεφαλικής αιμάτωσης μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων πριν την έκθεση σε αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή, μπορούμε να διαχωρίσουμε τις μεταβολές στην rCBF που προϋπάρχουν της διαταραχής από αυτές που προκύπτουν από τη θεραπεία.

Ένα μείζον εύρημα στη μελέτη μας ήταν ότι το μεταιχμιακό σύστημα επηρεάζεται σημαντικά και αμφοτερόπλευρα σχεδόν σε όλους τους ασθενείς του δείγματός μας (αρχικά για τους 53 που πραγματοποίησαν παράλληλα και το νευρογνωστικό έλεγχο διαπιστώθηκε υποαιμάτωση στο 94,3% αυτών στο Δεξιό και 90,6% στο Αριστερό ημισφαίριο). Οι περιοχές BA με τη μεγαλύτερη υποαιμάτωση, σε όλους ή σχεδόν όλους τους ασθενείς, βρέθηκαν σε δομές του μεταιχμιακού συστήματος, ιδιαίτερα στην υπογονάτια περιοχή (BA 25) και σε ιπποκάμπειες περιοχές (BA 28 και BA 36). Ένα μεγάλο μέρος των ασθενών παρουσίασε, επίσης, παθολογική αιμάτωση και σε άλλες δομές του μεταιχμιακού συστήματος, όπως στον οπίσθιο φλοιό του προσαγωγίου (BA 23 και λιγότερο στην BA 31). Αυτό δεν βρίσκεται σε αντιστοιχία με τα περισσότερα ευρήματα των μελετών ως τώρα, στις οποίες παρουσιαζόταν αυξημένη αιμάτωση στις δομές του μεταιχμιακού συστήματος (Kindler, Jahn et al., 2015; Sabri et al., 1997). Η ομάδα των ασθενών μας δεν είχε ιστορικό λήψης αντιψυχωτικής αγωγής, ενώ η αυξημένη αιμάτωση στο μεταιχμιακό σύστημα μπορεί να οφείλεται στη λήψη αυτής (O' Connell, 1995). Παρ' όλα αυτά, περαιτέρω ανάλυση μεταξύ της σχέσης των τιμών της rCBF και κλινικών συμπτωμάτων θα μπορούσε, επίσης, να δια φωτίσει περισσότερο τα πρότυπα αιμάτωσης των ασθενών ΠΨΕ και να αποσαφηνίσει την ετερογένειά τους (Kawasaki, Maeda, et al., 1996; Yuasa et al., 1995),

καθώς ένα μικρό υποσύνολο των ασθενών ΠΨΕ, χωρίς προηγούμενη λήψη αντιψυχωτικής αγωγής, παρουσίασαν αυξημένη rCBF στη μελέτη των Sabri et al., 1997.

Ακολούθως του μεταιχμιακού συστήματος, ο Αριστερός κροταφικός λοβός αποτέλεσε την περιοχή με υποαιμάτωση στην πλειοψηφία των ασθενών (64,2% των ασθενών), ένα εύρημα σε συμφωνία με κάποιες μελέτες (Erkwoh et al., 1997; Sharafi et al., 2005; Wake et al., 2010), σε αντίθεση με το 32,1% των ασθενών που παρουσίασαν παθολογική αιμάτωση στον Δεξιό κροταφικό λοβό. Πιο συγκεκριμένα, περιοχές με παθολογική αιμάτωση στην πλειοψηφία των ασθενών, μέσα στους κροταφικούς λοβούς, ήταν η κάτω κροταφική έλικα (BA 20), η αριστερή μέση (BA 21) και η άνω κροταφική έλικα (BA 22) και κροταφικός πόλος (BA 38). Άλλες μελέτες δεν παρουσιάζουν καμία διαφοροποίηση, μεταξύ ασθενών ΠΨΕ και υγιών μαρτύρων, στην αιμάτωση των κροταφικών περιοχών (π.χ. Sabri et al., 1997). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι Αριστερές κροταφικές περιοχές βρέθηκαν να παρουσιάζουν, με συνέπεια, χαμηλότερες τιμές rCBF από τις αντίστοιχες Δεξιές (Catafau et al., 1994, Steinberg et al., 1995). Αυτό το πρότυπο χαμηλότερων τιμών rCBF στο Αριστερό ημισφαίριο παρατηρήθηκε, επίσης, και στη μελέτη μας τόσο σε επίπεδο κροταφικών λοβών, όσο και πιο συγκεκριμένων περιοχών BA.

Στη μελέτη μας, οι μέσες τιμές rCBF στις μετωπιαίες περιοχές δεν υπέδειξαν παθολογικά χαμηλή αιμάτωση, η οποία παρατηρήθηκε μόνο σε πολύ λίγους ασθενείς Αριστερά (13,2%) και σε ακόμη λιγότερους (7,5%) στο Δεξιό μετωπιαίο λοβό. Οι συγκεκριμένες περιοχές BA που, στην πλειοψηφία των ασθενών, παρουσίασαν παθολογική αιμάτωση ήταν τμήματα της άνω μετωπιαίας έλικας και της περιοχής του Broca (BA 44 και BA 45), καθώς και ο Δεξιός πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου (BA 24). Μελέτες για τη μετωπιαία αιμάτωση αναφέρουν ποικιλία αποτελεσμάτων, κυρίως, όσον αφορά προμετωπιαίες, μέσες και κογχικές περιοχές σε ασθενείς με ψύχωση. Τόσο υποαιμάτωση μετωπιαίου λοβού (Andreasen et al., 1992; Catafau et al., 1994; Erkwoh et al., 1997; Kim et al., 2000; Pardo et al., 2011; Parellada et al., 1994; Scheef et al., 2010; Steinberg et al., 1995; Vita et al., 1995), όσο και υπεραιμάτωση (Catafau et al., 1994; Ebmeier et al., 1993; Parellada et al., 1994) έχουν αναφερθεί. Σύμφωνα με την επιλεκτική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση των Goose et al., (2014), οι μελέτες που ανέφεραν υπεραιμάτωση μετωπιαίων λοβών εξέταζαν συνήθως, μόνο ασθενείς χωρίς προηγούμενη λήψη αντιψυχωτικής αγωγής, ενώ οι μελέτες με ευρήματα μειωμένης

rCBF στις μετωπιαίες περιοχές αποτελούνταν συχνά από ανάμεικτο σύνολο ασθενών. Η υποαιμάτωση των μετωπιαίων λοβών μπορεί να μην αποτελεί πρωτογενή αλλαγή σχετιζόμενη με το φάσμα της σχιζοφρένειας, αλλά αντιθέτως ένα δευτερογενές αποτέλεσμα της χρονιότητας της νόσου, της χρήσης φαρμακευτικής αγωγής ή αρνητικών συμπτωμάτων (Catafau et al., 1994).

Οι περισσότερες βρεγματικές περιοχές χαρακτηρίζονται από υποαιμάτωση σε ασθενείς ΠΨΕ, χωρίς πρότερη λήψη αντιψυχωτικής αγωγής (Cui et al., 2017; Scheef et al., 2010; Sharafi et al., 2005). Παρομοίως, στην παρούσα μελέτη, αμφότεροι οι βρεγματικοί λοβοί παρουσίασαν χαμηλότερες τιμές rCBF, ωστόσο όχι στην πλειοψηφία των ασθενών, καθώς το 24,5% και 17% αυτών παρουσίασαν παθολογική αιμάτωση στον Αριστερό και στον Δεξιό βρεγματικό λοβό, αντίστοιχα. Οι ινιακοί λοβοί παρέμειναν ανεπηρέαστοι, όπως στη μελέτη των Sabri κ.α. (1997), με μόνο 1 ασθενή να παρουσιάζει παθολογική αιμάτωση και μόνο στον Αριστερό ινιακό λοβό.

Είναι ξεκάθαρο πως υπάρχει ένα πρότυπο εντονότερης υποαιμάτωσης στο Αριστερό ημισφαίριο συγκριτικά με το Δεξιό, τόσο σε επίπεδο εγκεφαλικών λοβών, όσο και περιοχών BA. Μόνο η BA 24 (τμήμα του πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου) παρουσίασε παθολογική αιμάτωση στο Δεξιό ημισφαίριο, αλλά όχι στο Αριστερό. Διαταραχές της αιμάτωσης αναφέρονται, με συνέπεια, για το Αριστερό ημισφαίριο ασθενών με σχιζοφρένεια, και κυρίως στις μέσες κροταφικές δομές (Kawasaki, Suzuki et al., 1992) και στην παραϊπποκάμπεια έλικα (Friston et al., 1992). Οι μεταιχμιακές δομές του Αριστερού ημισφαιρίου φαίνονται, επίσης, να επηρεάζονται και σε νευροβιολογικό επίπεδο, καθώς μεταβολές σε ντοπαμινεργικούς, GABAεργικούς και γλουταμινεργικούς μηχανισμούς παρατηρούνται, κυρίως, σε αυτές τις δομές (Deakin et al., 1989; Kerwin et al., 1988, 1992; Reynolds et al., 1990).

Οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των μελετών θα μπορούσαν να εξηγηθούν από την ποικιλία των μεθόδων που εφαρμόζονται για την εκτίμηση της αιμάτωσης του εγκεφάλου, αφού οι τεχνικές απεικόνισης της εγκεφαλικής αιμάτωσης ποικίλουν σε κάλυψη του εγκεφάλου, χωρική ανάλυση, ποσοτική ακρίβεια και στο χρησιμοποιούμενο ανιχνευτή (Wintermark et al., 2005). Επιπροσθέτως, τα δείγματα ασθενών των μελετών μπορεί να διαφέρουν σε επίπεδο προεξάρχουσας συμπτωματολογίας ή την ακριβή διαταραχή του φάσματος της σχιζοφρένειας, επηρεάζοντας τα πρότυπα αιμάτωσης (Dousse et al., 1998; Mathew, Duncan, et al.,

1982; Mathew, Wilson et al., 1988). Το ιστορικό λήψης αντιψυχωτικής αγωγής, ακόμη και μετά από περίοδο έκπλυσής της και η ελεύθερη κατάσταση από αντιψυχωτική αγωγή κατά την πραγματοποίηση της μελέτης, θα μπορούσαν, επίσης, να επηρεάζουν τα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, όταν ένα σύνολο ασθενών διαχωρίστηκε σε όσους δεν είχαν ιστορικό λήψης αντιψυχωτικής αγωγής (antipsychotic-naïve) και σε όσους η αγωγή είχε αποσυρθεί για τουλάχιστον 3 εβδομάδες (antipsychotic free), διαφορές σε μετωπιαίες, κροταφικές και υποφλοιώδεις περιοχές ανευρέθησαν μεταξύ του υγιούς συνόλου σύγκρισης και των antipsychotic-naïve ασθενών, αλλά όχι με τους antipsychotic-free ασθενείς (Vita et al., 1995).

Στο συνολικό δείγμα των 80 ασθενών, προ της θεραπείας με αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή, παθολογική υποαιμάτωση με βάση τις μέσες τιμές rCBF παρουσίασε το **μεταιχμιακό σύστημα αμφοτερόπλευρα** και ο **αριστερός κροταφικός λοβός**. Σε επίπεδο περιοχών κατά Brodmann, παθολογική υποαιμάτωση παρουσιάστηκε αμφοτερόπλευρα στην **BA 25, BA 36, BA 28, BA 20, BA 23, BA 38**, με πιο έντονη υποαιμάτωση στο αριστερό ημισφαίριο σε σχέση με το δεξιό σε όλες τις παραπάνω περιοχές κατά Brodmann, με εξαίρεση την **BA 23**. Η **BA 44**, η **BA 22**, η **BA 45** και η **BA 21** που παρουσίασαν υποαιμάτωση μόνο στο αριστερό ημισφαίριο, ενώ η **BA 24** παρουσίασε υποαιμάτωση μόνο στο δεξιό.

Τα ευρήματα της μελέτης μας συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι οι όποιες αλλοιώσεις στον εγκέφαλο των ασθενών με ΠΨΕ, θίγουν κυρίως το μεταιχμιακό σύστημα και τον κροταφικό λοβό, ιδιαίτερα αριστερά και λιγότερο περιοχές του μετωπιαίου λοβού. Θα μπορούσε κανείς να διατυπώσει την υπόθεση ότι οι αλλοιώσεις που παρατηρούνται εκκινούν από τις περιοχές αυτές και στην πορεία της νόσου επεκτείνονται μετωπιαία, σε συμφωνία με τη μελέτη των Wake et al. (2010) και σε αντίθεση με μελέτες που ανευρίσκουν μειωμένη υποαιμάτωση πρωτίστως στους μετωπιαίους λοβούς (Kanahara et al., 2009). Άλλωστε και η Andreasen et al. (1997) καταλήγει στην άποψη ότι ο όρος hypofrontality δεν είναι ακριβής, γιατί η παρατηρούμενη υποαιμάτωση δεν αφορά ως σύνολο τον μετωπιαίο λοβό, τουλάχιστον σε ασθενείς με ΠΨΕ, αλλά επιμέρους περιοχές του.

Μετά από έναν χρόνο υπό αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή, οι ασθενείς παρουσίασαν υποαιμάτωση στον αριστερό μετωπιαίο λοβό. Στο δείγμα των 51 ασθενών που εξετάστηκαν και ένα χρόνο μετά την έναρξη της αντιψυχωτικής

θεραπείας παρατηρήσαμε σημαντικά πιο έντονη υποαιμάτωση στον αριστερό μετωπιαίο λοβό.

Σε επίπεδο περιοχών κατά Brodmann, παρουσιάστηκαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές rCBF στις **BA 10, BA 11, BA 24** και **BA 47** στο **αριστερό ημισφαίριο** και στις **BA 10** ($t = 3.447$), **BA 45** και **BA 47** στο **δεξιό ημισφαίριο**.

Μόνη εξαίρεση, οι περιοχές **BA 28, BA 36** και **BA 37** στο **δεξιό ημισφαίριο**, οι οποίες παρουσίασαν σημαντικά **υψηλότερες τιμές rCBF** ένα χρόνο μετά την έναρξη αντιψυχωτικής φαρμακευτικής αγωγής.

Συνολικά, φαίνεται ότι η υποαιμάτωση επιδεινώνεται στην πορεία του χρόνου, συγκεκριμένα σε ασθενείς που βρίσκονται υπό αντιψυχωτική θεραπεία επί ένα έτος, ιδιαίτερα στο μετωπιαίο λοβό. Το εύρημα αυτό, αν επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες με τη συμμετοχή μεγαλύτερης ομάδας ασθενών ΠΨΕ υπό θεραπεία, δεν είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικό για την πορεία της νόσου. Η υποαιμάτωση φαίνεται να εξελίσσεται και σε ασθενείς που λαμβάνουν αντιψυχωτική θεραπεία και έχουν ανταποκριθεί κλινικά σε αυτήν. Στη μετα-ανάλυση των Gozée et al. (2014) γίνεται αναφορά σε εφτά μελέτες που συνέκριναν περιοχική αιματική ροή σε ασθενείς υπό και σε ασθενείς χωρίς αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή. Δύο από τις μελέτες αυτές ανευρίσκουν καλύτερη αιμάτωση στο δεξιό πρόσθιο ημισφαίριο και στις οπίσθιες περιοχές αμφοτερόπλευρα στους ασθενείς υπό αγωγή, με τις γυναίκες να εμφανίζουν καλύτερη αιμάτωση σε σχέση με τους άνδρες ενώ σε πέντε από τις μελέτες αυτές δεν αναφέρονται διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Μειονεκτήματα των μελετών αυτών ήταν η ετερογένεια των ασθενών που μελετήθηκαν ως προς τη διάρκεια της νόσου και την περίοδο του wash-out. Κυριότερο όμως μειονέκτημα είναι ότι δε συνέκριναν προοπτικά την ίδια ομάδα ασθενών (πριν και μετά τη θεραπεία), αλλά διαφορετικές και ετερογενείς ομάδες ασθενών.

Σε μελέτες λειτουργικής απεικόνισης, τα αρνητικά συμπτώματα συσχετίστηκαν με μειωμένη περιοχική αιματική ροή στην άνω κροταφική έλικα, το μεσοκοιλιακό προμετωπιαίο φλοιό, το κοιλιακό ραβδωτό σώμα, τον κογχομετωπιαίο φλοιό και την παρεγκεφαλίδα (Metzak et al., 2020). Τα αρνητικά συμπτώματα συσχετίστηκαν, επίσης, με μειωμένη αιματική ροή στο πρόσθιο προσαγωγίο (Bersani et al., 2014).

Τα θετικά συμπτώματα συσχετίζονται θετικά με την υποαιμάτωση στον αριστερό κροταφικό λοβό σε αρκετές μελέτες (Parellada et al, 1998; Puri et al, 2001;

Wake et al, 2010). Στη δική μας μελέτη ανευρέθη θετική συσχέτιση μεταξύ της υποκλίμακας της Γενικής Ψυχοπαθολογίας (PANSS-G) και της αιμάτωσης στον αριστερό κροταφικό λοβό και η συνολική PANSS συσχετίστηκε θετικά με την αιμάτωση στον αριστερό μετωπιαίο, αριστερό βρεγματικό και δεξιό ινιακό λοβό.

Σε επίπεδο περιοχών Brodmann, ανευρέθη θετική συσχέτιση μεταξύ της Θετικής υποκλίμακας PANSS (PANSS-P) και της αιμάτωσης στη δεξιά BA 45, μεταξύ της υποκλίμακας της Γενικής Ψυχοπαθολογίας PANSS και της αιμάτωσης στην αριστερή BA 5, την αριστερή BA 7 και την αριστερή BA 18. Αντίθετα, αρνητική συσχέτιση παρουσίασε η Αρνητική υποκλίμακα PANSS (PANSS-N) και η αιμάτωση στη δεξιά BA 20. Τέλος, η συνολική PANSS συσχετίστηκε θετικά με την αριστερή BA 10, τη δεξιά BA 18, την αριστερή BA 24, την αριστερή BA 32, την αριστερή BA 45, τη δεξιά BA 45 και την αριστερή BA 46. Αντιθέτως, μετά τη θεραπεία, δεν ανευρέθησαν συσχετίσεις μεταξύ κλινικών χαρακτηριστικών (PANSS, DUP) και υποαιμάτωσης στους λοβούς του εγκεφάλου, ούτε και με το χορηγούμενο αντιψυχωτικό.

Ο τρόπος που η διάρκεια της αθεράπευτης ψύχωσης (DUP) μπορεί να επηρεάζει δυσμενώς τον εγκέφαλο δεν είναι με σαφήνεια γνωστός. Υπάρχει η υπόθεση του Wyatt (1991) σύμφωνα με την οποία η ψύχωση είναι νευρο-τοξική, υπόθεση που ενισχύθηκε τις κατοπινές δεκαετίες από την ανοσολογική υπόθεση της σχιζοφρένειας, όπου εμπλέκεται και η νευρογλοία. Μια διαφορετική υπόθεση διατυπώθηκε από τον McGlashan (2006), σύμφωνα με την οποία η ψύχωση δε σχετίζεται με νευρωνικό θάνατο, αλλά με μειωμένη συναπτική συνδεσιμότητα. Ο χρόνος που η ψύχωση παραμένει χωρίς θεραπεία μπορεί να επιδρά στον εγκέφαλο αρνητικά είτε νευροτοξικά, είτε με περαιτέρω μείωση των συναπτικών συνδέσεων. Η νευροφλεγμονή θα μπορούσε να αποτελεί το συνδετικό κρίκο μεταξύ των δύο υποθέσεων. Ο Chou et al. (2014) βρήκαν σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία συσχετίσεις μεταξύ DUP και μειωμένης δραστηριότητας στην αριστερή μέση και κάτω μετωπιαία έλικα, δεξιά προκεντρική έλικα, άνω κροταφική έλικα και μέση κροταφική έλικα αμφοτερόπλευρα. Ανάλογες συσχετίσεις δεν παρατηρήθηκαν στην υπο-ομάδα των ασθενών που βρίσκονταν υπό θεραπεία για διάστημα μικρότερο από έξι μήνες.

Στη δική μας μελέτη, ο χρόνος της αθεράπευτης ψύχωσης (DUP) συσχετίστηκε αρνητικά με την αριστερή και τη δεξιά BA 20 και την αριστερή BA 28.

4.3. ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ rCBF ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΩΝ

Η υποαιμάτωση του εγκεφάλου σχετίζεται με γνωστικά ελλείμματα στις επιδόσεις των δοκιμασιών Words Learning, Story Memory, CPT και 2-back.

Παρόλο που δεν υπήρξαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της αιμάτωσης του μεταιχμιακού συστήματος, των κροταφικών λοβών και των γνωστικών ελλειμμάτων, η μειωμένη αιμάτωση στην Αριστερή BA 20 σχετίστηκε σημαντικά με χειρότερη επίδοση στην καθυστερημένη ανάκληση της δοκιμασίας Words Learning. Η περιοχή BA 20 περιλαμβάνει την κάτω κροταφική έλικα. Τα αποτελέσματά μας δεν ήταν μη αναμενόμενα, λαμβάνοντας υπόψη ότι μία προσβολή του Αριστερού ημισφαιρίου σχετίζεται με ελλείμματα στην ανάκληση λεκτικού υλικού (Kolb, & Whishaw, 2018). Επιπροσθέτως, υποαιμάτωση στις περιοχές BA 28 και BA 36 συσχετίστηκε με γνωστικά ελλείμματα στις επιδόσεις. Οι περιοχές BA 28 και BA 36 αποτελούν μέρη του ενδορρινικού και περιρινικού φλοιού αντίστοιχα (Brodmann, & Garey, 2006; Garcia et al., 2020), εμπλέκονται στο σχηματισμό του ιππόκαμπου κι επιτρέπουν την επικοινωνία μεταξύ αυτού και του νεοφλοιού, διασυνδέοντάς τους (Garcia et al., 2020). Στη μελέτη μας, η αριστερή ιπποκάμπεια περιοχή (αμφότερες οι περιοχές BA 28 και BA 36) συσχετίστηκε με την ικανότητα μακρόχρονης, ελεύθερης ανάκλησης λέξεων (δοκιμασία Words Learning). Ασθενείς με χρόνια σχιζοφρένεια παρουσιάζουν μειωμένο όγκο σε διάφορες υποπεριοχές του ιππόκαμπου (Ho et al., 2017, Kawano et al., 2015). Σε αντίθεση, ασθενείς ΠΨΕ που έλαβαν αγωγή δεν παρουσίασαν μείωση του όγκου σε αυτές τις περιοχές (Haukvik et al., 2015; Kawano et al., 2015). Στη δική μας μελέτη, οι antipsychotic-naïve ασθενείς παρουσίασαν παθολογικά μειωμένη αιμάτωση στις περιοχές BA 28 και BA 36. Δεδομένου ότι σε χρόνιους ασθενείς ανευρέθη μειωμένος όγκος σε υποπεριοχές του ιππόκαμπου σε αντίθεση με ασθενείς ΠΨΕ (π.χ. Kawano et al., 2015), τα αποτελέσματά μας μπορεί να υποδεικνύουν ότι ανωμαλίες στον ιππόκαμπο εμφανίζονται ακόμη και πριν το ΠΨΕ (επίσης βλέπε Hasan et al., 2014; Vargas et al., 2018). Ακόμη, τα αποτελέσματά μας μπορεί να προτείνουν ότι οι μεταβολές στην αιματική ροή μπορεί να προηγούνται των μόνιμων ανατομικών αλλαγών που μπορεί να επισυμβαίνουν σε μεταγενέστερα στάδια της νόσου, επηρεάζοντας τη γνωστική λειτουργία στις επιδόσεις. Ωστόσο, μία μεγάλης διάρκειας έρευνα θα πρέπει να εξετάσει αυτή την υπόθεση.

Ο ενδορρινικός φλοιός, επίσης, υποδέχεται πληροφορίες από μετωπιαίες περιοχές, όπως κογχομετωπιαίες, μεσοκοιλιακές και ραχιαιοπλάγιες μετωπιαίες περιοχές και περιοχές του προσαγωγίου (Insausti, & Amaral, 2008; Insausti et al., 1987; Witter et al., 1989). Ο κογχομετωπιαίος φλοιός σχετίζεται στενά με τη μάθηση μέσω ανταμοιβής και τη λήψη αποφάσεων με βάση την αξία (Setogawa et al., 2019), ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου με τη σύνθετη εμπλαιομένη μάθηση (Walton, & Mars, 2007) και ο οπίσθιος φλοιός του προσαγωγίου έχει σχετιστεί με την αλλοκεντρική πλοήγηση (Chen et al., 1994; Clark et al., 2010). Προμετωπιαίες περιοχές σχετίζονται με φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές δεδομένης της λειτουργίας ενσωμάτωσής τους και υποστηρίζουν ανώτερες γνωστικές διαδικασίες, όπως η προσοχή, η μνήμη εργασίας και η λήψη αποφάσεων (Carlen, 2017). Συνδέσεις μεταξύ του προμετωπιαίου φλοιού και του υποθέματος του ιππόκαμπου μπορεί να παίζουν ρόλο στην ανάκληση των αναμνήσεων που αποθηκεύονται στον ιππόκαμπο (Goldman-Rakic et al., 1984).

Λαμβάνοντάς τα υπόψη, η καθυστερημένη ανάκληση της δοκιμασίας Words Learning προβλεπόταν από την αιμάτωση στην αριστερή περιοχή BA 28, την αριστερή BA 36 και την αριστερή BA 20. Αυτά τα ευρήματα μπορεί να υποδεικνύουν ότι τα ελλείμματα στην καθυστερημένη ανάκληση μίας λίστας λέξεων μπορούν να αποδοθούν σε μία διαταραχή της επικοινωνίας μεταξύ προμετωπιαίου φλοιού και ιππόκαμπου, επηρεάζοντας τη διαδικασία ανάκτησης (από τον προμετωπιαίο φλοιό), της πληροφορίας που αποθηκεύεται στον ιππόκαμπο. Οι μνημονικές λειτουργίες του ιππόκαμπου είναι κρίσιμες για την ενθύμηση του «πού» και του «πότε» ενός αντικειμένου που απαντήθηκε, ενώ οι περιρινικές περιοχές θεωρείται ότι αποτελούν τη βάση της αναγνώρισης ενός προηγηθέντος απαντημένου ερεθίσματος που βασίζεται στην εξοικείωση, χωρίς την ανάμνηση των συναφών λεπτομερειών της συνάντησης (Eichenbraun et al., 2007; Sauvage et al., 2008). Ωστόσο, προτείνεται επίσης ότι αμφότερες οι περιοχές αυτές συμμετέχουν στην αναγνώριση ενός αντικειμένου μέσω της εξοικείωσης και της ενθύμησης (Smith et al., 2011; Squire, & Wixted, 2011; Wixted, & Squire, 2010, 2011). Επιπλέον, δεδομένου ότι η περιοχή BA 20 προβάλλει στους έσω κροταφικούς λοβούς, πρέπει να ληφθεί υπόψη η πιθανότητα να επηρεάζεται η διαδικασία σχηματισμού νέας αυτοβιογραφικής και σημασιολογικής μακροπρόθεσμης μνήμης (Meunier et al., 1993; Murray, & Bussey, 1999; Murray, & Richmond, 2001). Βασιζόμενοι στο γεγονός πως, στα αποτελέσματά μας, η άμεση

ανάκληση της λίστας των λέξεων δεν παρουσίασε ελλείμματα, θα μπορούσαμε να υποθέσουμε ότι στην απόδοση της καθυστερημένης ανάκληση της λίστας των λέξεων θα μπορούσαν να αποδοθούν περισσότερο τα ελλείμματα στη διαδικασία αναθύμησης και στη διαταραγμένη επικοινωνία μεταξύ υπόκαμπου και προμετωπιαίων περιοχών.

Η αιμάτωση στην περιοχή BA 38 (κροταφικός πόλος) συσχετίστηκε θετικά με την απόδοση στη δοκιμασία CPT. Μία πιθανή σύνδεση αυτού του ευρήματος με τη λειτουργία του κροταφικού πόλου θα μπορούσε να είναι η Υπόθεση του σημασιολογικού κέντρου (semantic hub Hypothesis). Ως μέρος της οπτικοκοιλιακής ροής, οι κροταφικοί πόλοι συμμετέχουν στην οπτική γνωστική λειτουργία, πρωταρχικά στην αναγνώριση του προσώπου, την οπτική μνήμη και τη σύνθετη οπτική ανάλυση πεδίου (Herlin et al., 2021). Ενεργοποίηση του αριστερού κροταφικού πόλου έχει εντοπιστεί κατά τη διάρκεια μνημονικών διεργασιών, όπως η ανάκληση αυτοβιογραφικών συμβάντων, γεγονότων και γενικών γνώσεων (Maguire, & Mummery, 1999). Οι κροταφικοί πόλοι, επίσης, συμμετέχουν σε γλωσσικές διεργασίες και στη λεκτική σημασιολογική μνήμη (Jouen et al., 2018; Pelletier et al., 2017; Pobric et al., 2010) και σε κοινωνικές γνωστικές λειτουργίες (Reniers et al., 2014). Η Υπόθεση του σημασιολογικού κέντρου, σχετικά με τη λειτουργία των κροταφικών πόλων, προτείνει ότι ο κροταφικός λοβός αποτελεί, βασικά, έναν κόμβο σύνδεσης για τη σημασιολογική γνώση, συνδέοντας την αναπαράσταση του ερεθίσματος με την ονομασία του, ανεξάρτητα από τον τρόπο διέγερσης (Mesulam et al., 2014). Τα οπτικά ερεθίσματα στη δοκιμασία CPT θα πρέπει να αναγνωρισθούν και να ερμηνευθούν ως στόχοι ή μη-στόχοι, πριν το άτομο αποφασίσει να ανταποκριθεί σε αυτά ή όχι αντίστοιχα.

Ανωμαλίες στον κροταφικό πόλο έχουν συνδεθεί με τη σχιζοφρένεια (Herlin et al., 2021). Ωστόσο, κάποιες μελέτες δε βρήκαν κάποια διαφοροποίηση σε μορφομετρικές μεταβλητές κροταφικών πόλων, μεταξύ ασθενών ΠΨΕ και υγιών μαρτύρων (Crespo-Facorro et al., 2004). Στη δική μας μελέτη, αμφότεροι οι κροταφικοί πόλοι (BA 38) παρουσίασαν παθολογικά χαμηλή αιμάτωση στην πλειοψηφία των ασθενών (83% για τον Αριστερή, 71,7% για τη Δεξιά περιοχή BA 38). Μία υπόθεση θα μπορούσε να είναι ότι διαταραχές στην αιμάτωση προηγούνται των μεταβολών στη μορφολογία, επηρεάζοντας τις επιδόσεις σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες, αν και πιο μακροχρόνια δεδομένα θα πρέπει να ανευρεθούν, για να επιβεβαιωθεί αυτή η υπόθεση.

Όσον αφορά την επίδοση στη δοκιμασία CPT, ανευρέθησαν θετικές συσχετίσεις με την αιμάτωση στην Αριστερή BA 38. Δεδομένου ότι ο προμετωπιαίος φλοιός εμπλέκεται στην προσοχή (Carlen, 2017), η χαμηλότερη επίδοση θα μπορούσε να αποδοθεί σε πιθανή διαταραχή του κροταφοϊνιακο-ραχιαιοκοιλιακού μονοπατιού εξαιτίας της παθολογικής αιμάτωσης στην περιοχή BA 20, καθώς και σε πιθανή διαταραχή των συνδέσεων μεταξύ της υποκάμπειας περιοχής και του έσω προμετωπιαίου φλοιού, δεδομένης της παθολογικής αιμάτωσης στην περιοχή BA 36.

Με ενδιαφέρον βρήκαμε δύο αρνητικές συσχετίσεις στα αποτελέσματά μας. Σε επίπεδο λοβών, αναδείχτηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ της αιμάτωσης στον Αριστερό μετωπιαίο λοβό και της επίδοσης στην καθυστερημένη ανάκληση της δοκιμασίας Story Memory. Αυτό το εύρημα θα μπορούσε να αποδοθεί στο μικρό ποσοστό μετωπιαίας υποαιμάτωσης που παρουσίασαν οι ασθενείς. Σε επίπεδο περιοχών BA, υπήρξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ αιμάτωσης στην Αριστερή BA 25 και στη δοκιμασία 2-back.

Γενικά, οι μεταβολές αιμάτωσης σε μεταιχμιακές και κροταφικές περιοχές βρέθηκαν πιο εκτεταμένες και μεγάλες, προηγούμενες, πιθανώς, πιο εκτεταμένων μετωπιαίων αλλαγών. Οι περισσότεροι ασθενείς παρουσίασαν παθολογική αιμάτωση σε περιοχές του εγκεφάλου που ανήκουν στον κροταφομεταιχμιακό και μετωπιαίο φλοιό, με τη μεγαλύτερη επίπτωση να παρουσιάζεται σε μεταιχμιακές περιοχές.

Οι ανωμαλίες στον κροταφικό λοβό έχουν συνδεθεί με δυσλειτουργία σε ακουστικές και γλωσσικές διεργασίες. Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, πιο συγκεκριμένα, παίζουν ρόλο στις ακουστικές ψευδαισθήσεις και στις διαταραχές της σκέψης (Allen, Laroi et al., 2008; Moseley et al., 2013; Shenton et al., 2001). Σχιζοφρενικόμορφα συμπτώματα έχουν συνδεθεί, εδώ και καιρό, με αλλοιώσεις σε μεταιχμιακές και παραμεταιχμιακές περιοχές (Mulder, & Daley, 1952; Torrey, & Peterson, 1974). Στην περίπτωση αλλοιώσεων που επηρεάζουν τον έσω κροταφικό λοβό, εμφανίζονται συμπτώματα, όπως φόβος, επιθετικότητα, ευερεθιστότητα, αυξημένη προσοχή σε εξωτερικά ερεθίσματα ή παρανοειδή συμπτώματα και ψευδαισθήσεις (Greenwood et al., 1974). Ακόμη, λεκτικές αναμνήσεις και ακουστικές ψευδαισθήσεις συνδέονται με ηλεκτρική διέγερση των πρόσθιων τμημάτων της άνω κροταφικής έλικας (STG) (Penfield, & Roberts, 1959 in John, 2009) και διαταραχές της σκέψης έχουν εκδηλωθεί μετά από διέγερση οπίσθιων τμημάτων της STG (Haglund et al., 1992). Ακόμη και

οπτικές ψευδαισθήσεις συνδέονται με την ενεργοποίηση ανώτερων οπτικών περιοχών που εξαρτώνται από τον τύπο των ψευδαισθητικών εικόνων (σκιηνές, πρόσωπα, σώματα) και την ενεργοποίηση του ιππόκαμπου, υποθέτοντας ότι αυτός εμπλέκεται στις οπτικές ψευδαισθήσεις μέσω της ανάκλησης εικόνων από τη μνήμη (Oertel et al., 2007).

Η δυσλειτουργία δεν περιορίζεται σε κροταφομεταιχμιακές περιοχές, με τη σχιζοφρένεια να συνδέεται περισσότερο με μετωποκροταφική δυσλειτουργία (John et al., 2009). Ο προμετωπιαίος φλοιός διασυνδέεται ευρέως με τον υπόλοιπο εγκεφαλικό φλοιό, έχοντας μία ενοποιητική λειτουργία, για παράδειγμα αναστέλλοντας εξωτερικές ή εσωτερικές παρεμβολές μέσω αυτών των συνδέσεων (Fuster, 1997 in Suzuki et al., 2005; Mesulam, 2000 in Suzuki et al., 2005). Επομένως, είναι πιθανό, τα ελλείμματα στην ανασταλτική λειτουργία να σχετίζονται με ανωμαλίες κροταφικών περιοχών κι έτσι να επιτρέπεται η εκδήλωση ψυχωτικών συμπτωμάτων (Frith et al., 2000; Kurachi, 2003; Suzuki et al., 2005). Παράλληλα, μελέτες ζώων έχουν αποκαλύψει πως διεγερτοτοξικές αλλοιώσεις στον έσω κροταφικό λοβό προκαλούν ανωμαλίες στον προμετωπιαίο φλοιό (Bertolino, Roffman, et al., 2002; Bertolino, Saunderson, et al., 1997) και δυσανάλογη μετάδοση ντοπαμινεργικών σημάτων μετά την εφηβεία (Lipska et al.; Saunders et al., 1998; Uehara et al., 2000).

Παρομοίως, όπως δύναται να υποτεθεί από τα αποτελέσματά μας, τα γνωστικά ελλείμματα στους ασθενείς ΠΨΕ, χωρίς πρότερο ιστορικό λήψης αντιψυχωτικής αγωγής, μπορεί να σχετίζονται με μεταβολές της λειτουργίας του ανασταλτικού ελέγχου των προμετωπιαίων περιοχών στις κροταφομεταιχμιακές. Μία πρόσφατη ανασκόπηση (2021) των Jobson και λοιπών ανέδειξε το ρυθμιστικό ρόλο του έσω προμετωπιαίου φλοιού στη γνωστική λειτουργία, όπως η προσοχή, ο έλεγχος της αναστολής, η εργαζόμενη μνήμη, η χωρική ή μακροπρόθεσμη μνήμη και άλλες γνωστικές λειτουργίες (Jobson et al., 2021). Ο έσω προμετωπιαίος φλοιός συνδέεται με την αμυγδαλή, τον ιππόκαμπο και κροταφικές περιοχές, ενοποιώντας πληροφορίες από περιβαλλοντικά ερεθίσματα (Chao et al., 2020), ενώ οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί του πλευρικού προμετωπιαίου φλοιού για τα περιβαλλοντικά ερεθίσματα εκτελούνται μέσω των συνδέσεων με τα βασικά γάγγλια, το φλοιό του προσγωγίου και βρεγματικών περιοχών (Wood, & Grafman, 2003). Οι κροταφομεταιχμιακές περιοχές που παρουσίασαν παθολογική αιμάτωση στα αποτελέσματά μας συνδέονται ισχυρά με περιοχές του έσω και πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού. Ως εκ τούτου, μία υπόθεση θα

μπορούσε να είναι πως ένα ενοποιητικό έλλειμμα που επιφέρει γνωστικά ελλείμματα σε ασθενείς ΠΨΕ αποτελεί μία διαταραχή ρυθμιστικών μηχανισμών. Ωστόσο, αυτή η υπόθεση θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω με σταδιακή ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, έτσι ώστε να μπορέσει να αναπτυχθεί η προγνωστική δυνατότητα της αναλογίας της rCBF.

Όπως παρατηρήθηκε μέσα από τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μας με μελέτες που διερευνούσαν μεταβολές σε μορφολογικές μεταβλητές, μελετώντας τις μεταβολές στην εγκεφαλική αιματική ροή, είναι δυνατή η εντόπιση πρώιμων διαταραχών της εγκεφαλικής λειτουργίας που μπορεί να τον επηρεάζουν σε γνωστικό και λειτουργικό επίπεδο στο παρόν ή στο μέλλον, καταλήγοντας σε μορφολογικές διαταραχές. Επιπλέον, με τη μελέτη μας ξετυλίγεται το νευρωνικό υπόστρωμα γνωστικών ελλειμμάτων με την αναζήτηση των εγκεφαλικών περιοχών με παθολογική αιμάτωση και τη συσχέτισή τους με τη γνωστική επίδοση, κι επομένως διευκολύνεται η εξαγωγή συμπερασμάτων για τις ακριβείς γνωστικές διαδικασίες και τους νευρωνικούς μηχανισμούς που διαταράσσονται. Ωστόσο, οι συσχετίσεις που ανευρέθησαν θα πρέπει να αναλυθούν περαιτέρω, ώστε να ελαχιστοποιηθεί η επίδραση δημογραφικών και κλινικών συγχυτικών παραγόντων στα αποτελέσματα.

4.4. ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Ένας πρώτος περιορισμός της παρούσας μελέτης είναι το γεγονός ότι το δείγμα των ασθενών ΠΨΕ περιελάμβανε τρεις διαφορετικές διαγνώσεις του φάσματος της σχιζοφρένειας (βραχεία ψυχωτική διαταραχή, σχιζεφρενικόμορφη διαταραχή, σχιζοφρένεια). Δεν επιλέχθηκε ο διαχωρισμός του δείγματος για την παρούσα μελέτη, καθώς σ' αυτή την περίπτωση τα υποσύνολα θα ήταν μικρά και άνισα. Ένας άλλος περιορισμός είναι ότι οι συσχετίσεις ερευνήθηκαν επικεντρώνοντας στα γνωστικά ελλείμματα και την παθολογική αιμάτωση των περιοχών BA. Ως αποτέλεσμα, η διερεύνηση των συσχετίσεων μεταξύ των υπολοίπων περιοχών BA και των λοιπών γνωστικών λειτουργιών παραγνωρίστηκε, ενώ θα μπορούσε να παρουσιάζονται πρότυπα συσχετίσεων σε ασθενείς ΠΨΕ του φάσματος της σχιζοφρένειας που δεν παρατηρούνται στον υγιή πληθυσμό. Ένας τρίτος περιορισμός της μελέτης είναι το γεγονός ότι παρόλο που καταβλήθηκε προσπάθεια να αποφευχθεί η επίδραση της αντιψυχωτικής αγωγής και της χρονιότητας της νόσου, άλλοι παράγοντες θα μπορούσαν να συμβάλλουν στα αποτελέσματα. Η έναρξη ψύχωσης και η πρώτη

νοσηλεία σε Νοσοκομείο μπορεί λειτουργούν ως σημαντικά ψυχοπιεστικά γεγονότα για ένα άτομο. Ως εκ τούτου, η αξιολόγηση κατά την οξεία φάση της ψύχωσης μπορεί να τεθεί σε κίνδυνο από συνέπειες του stress, όπως οι διαταραχές ύπνου, συγκέντρωσης ή κινήτρου κατά τη διάρκεια γνωστικών δοκιμασιών. Επιπλέον, σε επίπεδο νευροψυχολογικής εκτίμησης, οι επιδόσεις στις παραδοσιακές, έντυπες δοκιμασίες που χορηγήθηκαν συγκρίθηκαν με κανονιστικά δεδομένα, ενώ αυτές στις δοκιμασίες ηλεκτρονικής μορφής με τις επιδόσεις ενός υγιούς συνόλου σύγκρισης. Μία ένδειξη πως αυτό θα μπορούσε να παρεμβαίνει στα αποτελέσματά μας είναι πως η λεκτική εργαζόμενη μνήμη ανευρέθη ελλειμματική μόνο όταν αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία DOT και όχι με τη δοκιμασία Digit Span.

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Στο συνολικό δείγμα των 80 ασθενών προ της θεραπείας με αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή, παθολογική υποαιμάτωση, με βάση τις μέσες τιμές rCBF, παρουσίασε ιδίως το μεταιχμιακό σύστημα αμφοτερόπλευρα και ο αριστερός κροταφικός λοβός. Στην υπο-ομάδα των 53 ασθενών που υποβλήθηκαν σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικά ελλείμματα στη μακρόχρονη λεκτική μνήμη, την ταχύτητα επεξεργασίας / χρόνο απόκρισης και στην εκτελεστική λειτουργία (εργαζόμενη μνήμη). Ένα χρόνο μετά, υπό αντιψυχωτική φαρμακευτική αγωγή, οι ίδιοι ασθενείς εμφάνισαν βελτιωμένες επιδόσεις στις περισσότερες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, με εξαίρεση αυτήν της λεκτικής ευχέρειας στην οποία εμφάνισαν επιδείνωση. Η υποαιμάτωση παρέμεινε σχετικά αμετάβλητη, με επιδείνωση στο μετωπιαίο λοβό. Συσχετίσεις μεταξύ της υποαιμάτωσης, της ψυχοπαθολογίας (PANSS), του χρόνου αθεράπευτης ψύχωσης (DUP), του φύλου και του είδους της αντιψυχωτικής αγωγής δεν ανευρέθηκαν (**Πίνακας 9Α και Β, Πίνακας 12Α και 12Β** του Παραρτήματος).

Οι συσχετίσεις μεταξύ γνωστικών ελλειμμάτων και παθολογικής αιμάτωσης ανέδειξαν πρότυπα συσχέτισης που υποστηρίζουν την Υπόθεση αποσύνδεσης για την παθολογία της σχιζοφρένειας και την άποψη ότι τα γνωστικά ελλείμματα μπορεί να αντανακλούν τη δυσλειτουργία στους μηχανισμούς ρύθμισης των γνωστικών διαδικασιών.

Τα παρατηρούμενα νευροψυχολογικά ελλείμματα μπορεί να υποδεικνύουν κάποιους τρόπους βελτίωσης της ζωής των ασθενών ΠΨΕ. Για παράδειγμα, η

σημασιολογική οργάνωση της πληροφορίας που πρέπει να ανακληθεί μπορεί να διευκολύνει την καθημερινότητα των ασθενών. Επίσης, ένα όφελος για την κλινική πράξη μπορεί να είναι το εύρημα ότι μεταξύ των γνωστικών πεδίων που εξετάστηκαν, τα γνωστικά ελλείμματα που συσχετίστηκαν με παθολογική εγκεφαλική αιμάτωση αφορούσαν τη μακρόχρονη λεκτική μνήμη και την αναστολή. Για παράδειγμα, αυτά τα γνωστικά πεδία και οι υποκείμενες διεργασίες τους θα μπορούσαν να αποτελέσουν έναν πρώιμο στόχο γνωστικών προγραμμάτων αποκατάστασης.

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών, έχει πραγματοποιηθεί μεγάλη πρόοδος στη νευροαπεικόνιση και στις τεχνικές ανάλυσης των λήψεων, συμβάλλοντας στην κατανόηση της υποκείμενης παθολογίας των διαταραχών του φάσματος της σχιζοφρένειας. Η συσχέτιση αυτών των πληροφοριών με κλινικά χαρακτηριστικά θα μπορούσε να αποσαφηνίσει την ετερογένεια της διαταραχής και να οδηγήσει σε βέλτιστες κλινικές αποφάσεις. Στην παρούσα μελέτη, το αυτοματοποιημένο πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση των rCBF SPECT λήψεων επιτρέπει την αμερόληπτη χαρτογράφηση του εγκεφάλου περιλαμβάνοντας περιοχές που θα μπορούσαν να παραβλεφθούν με τη χρήση μεθόδου ανάλυσης που επικεντρώνεται μόνο σε περιοχές ενδιαφέροντος (regions of interest, ROI's). Συγκεκριμένα, επιτρέπει τον εντοπισμό των περιοχών υποαιμάτωσης διατρέχοντας όλο τον εγκεφαλικό ιστό και όχι μόνο σε συγκεκριμένες περιοχές (Valotasios, 2016). Με αυτή την προσέγγιση αναδείχτηκε υποαιμάτωση σε μη αναμενόμενες εγκεφαλικές περιοχές. Το αυτοματοποιημένο πρόγραμμα για την ανάλυση των rCBF SPECT λήψεων, επίσης, μπορούσε να εκτιμήσει την υποαιμάτωση σε μεγαλύτερες (εγκεφαλικοί λοβοί) και μικρότερες (περιοχές BA) περιοχές σε σχέση με μία βάση δεδομένων υγιούς πληθυσμού. Αυτές οι πληροφορίες δε θα μπορούσαν να ληφθούν με παλαιότερες τεχνικές rCBF SPECT. Η σύγκριση της εγκεφαλικής αιμάτωσης ασθενών με μία βάση δεδομένων υγιούς πληθυσμού, με αντιστοιχισμένα ηλικιακά υγιή υποκείμενα και η ευθυγράμμιση των λήψεων στον άτλα του Talairach, κάνει εφικτή τη σύγκριση μεταξύ μελετών rCBF SPECT διαφορετικών ατόμων, ανεξαρτήτου σχήματος, μεγέθους ή τοποθέτησης του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της απεικονιστικής εξέτασης (Valotasios, 2016).

Αυτά τα ευρήματα συμβάλλουν στην κατανόηση των κλινικών και γνωστικών συμπτωμάτων των ασθενών ΠΨΕ και συνεισφέρουν στη διερεύνηση της υποκείμενης παθολογίας των διαταραχών του φάσματος της σχιζοφρένειας. Ωστόσο, υπενθυμίζεται

πως η παρούσα μελέτη είναι διερευνητική και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων βασίζεται στην προϋπάρχουσα βιβλιογραφία και είναι υποθετική, ως εκ τούτου περαιτέρω έρευνα απαιτείται, για να αναπαράγει τα ευρήματα και να εξάγει αξιόπιστα συμπεράσματα.

Μελλοντικά, θα μπορούσε να διερευνηθεί ο συνδυασμός rCBF SPECT με Απεικόνιση του Τανυστή Διάχυσης (DTI) ή με τεχνικές λειτουργικής Απεικόνισης Μαγνητικού Συντονισμού (fMRI), ώστε να εντοπιστούν ανωμαλίες στη λευκή ουσία και διαταραχές των συνδεσιμότητας. Αυτού του τύπου η έρευνα θα μπορούσε να εξετάσει τις υποθέσεις των αποτελεσμάτων μας σχετικά με διαταραχές στις συνδέσεις και να εισάγει περισσότερες πληροφορίες για το ξετύλιγμα της σύνθετης υποκείμενης παθολογίας των διαταραχών του φάσματος της σχιζοφρένειας.

6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα ελλείμματα στις νοητικές λειτουργίες αποτελούν ένα εξέχον χαρακτηριστικό στις πρωτοπαθείς ψυχωτικές διαταραχές και μπορεί να είναι παρόντα αρκετά πριν την εκδήλωση του πρώτου ψυχωτικού επεισοδίου (ΠΨΕ/FEP). Παρόλο που οι λειτουργικές μεταβολές του εγκεφάλου μπορεί να προηγούνται των δομικών, η κατανόηση των προτύπων της εγκεφαλικής αιμάτωσης σε ένα ΠΨΕ και, πιο σημαντικά, η συσχέτισή τους με τις νοητικές λειτουργίες παραμένει πτωχή. Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήσαμε σε 80 ασθενείς, με τη διάγνωση ενός ΠΨΕ, την περιοχική εγκεφαλική αιματική ροή (rCBF). Σε υπο-ομάδα 53 εκ των ασθενών αυτών αξιολογήσαμε τις νευρογνωστικές λειτουργίες με τη χρήση νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στην αξιολόγηση βασικών εκτελεστικών λειτουργιών. Τα πρότυπα της εγκεφαλικής αιμάτωσης αξιολογήθηκαν με σπινθηρογράφημα εγκεφάλου (SPECT rCBF) τόσο σε επίπεδο λοβών αμφοτερόπλευρα, όσο και σε επίπεδο περιοχών κατά Brodmann (BAs).

Οι ασθενείς παρουσίασαν ελλείμματα στη μακρόχρονη λεκτική μνήμη, την ταχύτητα επεξεργασίας/χρόνο απόκρισης και στην εκτελεστική λειτουργία. Έντονα παθολογική αιμάτωση παρουσίασε το μεταιχμιακό σύστημα αμφοτερόπλευρα και ακολούθως ο αριστερός κροταφικός λοβός. Οι περιοχές κατά Brodmann που παρουσίασαν την εντονότερη υποαιμάτωση ήταν η υπογονάτια περιοχή (BA25) και περιοχές του ιππόκαμπου (BA 28 και 36). Ο αριστερός κροταφικός λοβός παρουσίασε, επίσης, υποαιμάτωση και πιο συγκεκριμένα, η κάτω (BA 20), η αριστερή μέση (BA

21) και η άνω (BA 22) κροταφική έλικα, καθώς και ο κροταφικός πόλος (BA 38). Ανευρέθη περιορισμένη υποαιμάτωση στις μετωπιαίες περιοχές, αν και συγκεκριμένες περιοχές κατά Brodmann παρουσίασαν παθολογική αιμάτωση (π.χ. BA 24). Η εγκεφαλική αιμάτωση στους λοβούς δε συσχετίστηκε με τις θιγόμενες γνωστικές ικανότητες.

Στο δείγμα των 51 ασθενών που εξετάστηκαν και ένα χρόνο μετά την έναρξη της αντιψυχωτικής θεραπείας παρατηρήσαμε σημαντικά πιο έντονη υποαιμάτωση στον αριστερό μετωπιαίο λοβό, ενώ η υποαιμάτωση στους άλλους λοβούς παρέμεινε αμετάβλητη. Σε επίπεδο περιοχών κατά Brodmann, παρουσιάστηκαν σημαντικά χαμηλότερες τιμές αιμάτωσης στις περιοχές BA 10, BA 11, BA 24 και BA 47 στο αριστερό ημισφαίριο και στις BA 10, BA 45 και BA 47 στο δεξιό ημισφαίριο. Μόνη εξαίρεση, οι περιοχές BA 28, BA 36 και η BA 37 στο δεξιό ημισφαίριο, οι οποίες παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερες τιμές rCBF ένα χρόνο μετά την έναρξη αντιψυχωτικής αγωγής. Μετά τη θεραπεία, δεν ανευρέθησαν συσχετίσεις μεταξύ κλινικών χαρακτηριστικών (PANSS, DUP), του φύλου ή της αντιψυχωτικής αγωγής και της υποαιμάτωσης στους λοβούς του εγκεφάλου. Σε σχέση με τις νευροψυχολογικές επιδόσεις των ασθενών, πριν και μετά τη θεραπεία, καλύτερες επιδόσεις μετά τη θεραπεία είχαν οι ασθενείς στις δοκιμασίες 1-back correct, SS correct, 2-back, TCFT Immediate, TCFT Delayed, TCFT Recognition, Words Immediate, Words Delayed. Χειρότερη επίδοση μετά τη θεραπεία είχαν στη δοκιμασία λεκτικής ευχέρειας.

7. SUMMARY

Abnormalities in cognition are a pronounced feature in primary psychotic disorders and may appear long before the manifestation of the first-episode psychosis (FEP). Although brain functional changes may precede structural alterations, brain perfusion patterns in FEP and most importantly their correlations with cognition remain poorly understood. In the present study, we assessed regional cerebral blood flow (rCBF) in 80 patients with a diagnosis of FEP. A subgroup of 53 of those patients was submitted to neuropsychological tests to assess neurocognitive functions. A special emphasis was placed on the assessment of basic executive functions. Cerebral perfusion patterns were measured by SPECT rCBF scintigraphy in cerebral lobes bilaterally and Brodmann Areas (BAs).

Patients showed impairments in long-term verbal memory, processing speed/response latency and executive cognition. Pathological perfusion was prominent in the limbic system bilaterally, followed by the left temporal lobe. BAs with the largest hypoperfusion were the subgenual area (BA 25) and hippocampal areas (BA 28 and 36). The left temporal lobe was also hypoperfused and specifically the inferior temporal gyrus (BA 20), the left middle (BA 21) and superior (BA 22) temporal gyrus and the temporal pole (BA 38). Hypoperfusion was limited in the frontal areas regions, although specific BAs displayed pathological perfusion (i.e. BA 24). Cerebral lobe perfusion was not correlated with compromised cognitive abilities.

The sample of 51 patients who were reassessed one year after the initiation of antipsychotic medication exhibited significantly more severe hypoperfusion in the left frontal lobe, while hypoperfusion in the other lobes remained unchanged. Regarding Brodmann areas, there were significantly decreased perfusion values in BA10, BA11, BA 24 and BA47 of the left hemisphere and in BA 10, BA 45 and BA 47 of the right hemisphere. With an exception in BA28, BA 36 and BA 37 of the right hemisphere, which exhibited significantly increased values of rCBF one year after the initiation of antipsychotic medication. There were no correlations found between clinical characteristics (PANSS, DUP), sex or type of antipsychotic medication and hypoperfusion in the lobes. Regarding patient's neurocognitive performances, an improvement was noted in the following tasks: 1-back correct, SS correct, 2-back, TCFT Immediate, TCFT Delayed, TCFT Recognition, Words Immediate, Words Delayed, one year after treatment. On the other hand, worse performance was observed in Verbal Fluency test, one year after treatment.

8. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Baseline

Table 1.

A. Περιγραφικά στοιχεία δείγματος (80 ασθενείς, SPECT, πριν τη θεραπεία)

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Age	80	18	50	31,32	8,943
Education Years	80	6	18	12,55	2,164
Duration of Untreated Psychosis (Weeks)	80	1	36	16,25	9,725
PANSS Positive Scale	80	8	36	30,14	3,507
PANSS Negative Scale	80	15	34	21,86	3,971
PANSS General Psychopathology Scale	80	20	32	26,12	2,758
PANSS Total Score	80	27	96	77,71	8,311
Valid N (listwise)	80				

Gender

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Male	52	65,0	65,0	65,0
Female	28	35,0	35,0	100,0
Total	80	100,0	100,0	

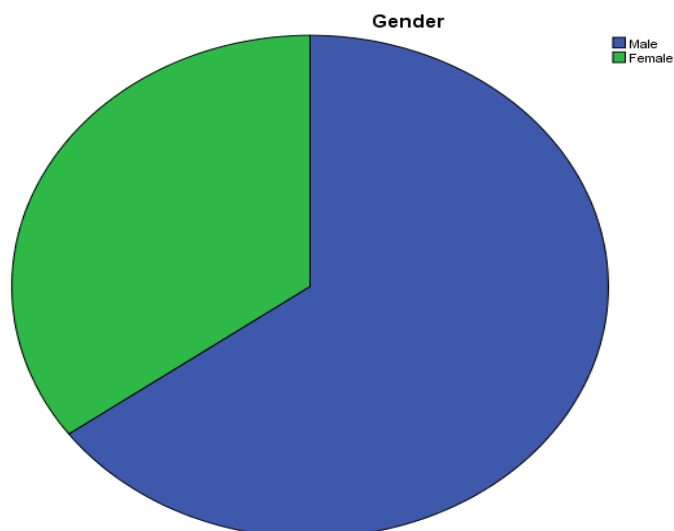


Table 1B. Socio-demographic and clinical characteristics of the FEP patients (N=53)
(SPECT and neurocognitive control **before** treatment)

	Mean (SD) or frequency (%)	Minimum	Maximum
Age (<i>years</i>)	31.81 (9.52)	18	50
Education level	12.47 (2.08)	6	16
Gender (<i>Male/Female</i>)	34/19 (64.2%/35.8%)		
DUP (<i>weeks</i>)	18.26 (10.14)	1	36
PANSS Positive Scale	30.42 (2.2)	25	35
PANSS Negative Scale	21.72(3.65)	15	34
PANSS General Psychopathology Scale	25.77 (2.57)	21	30
PANSS TotalScore	77.96 (6.08)	63	96

Note. Data are shown as M = mean, SD = standard deviation or as frequency in %; DUP, duration of untreated psychosis; PANSS, Positive and Negative Symptom Scale.

Table 2. Summary of neuropsychological tests administered in each cognitive domain and test variables.

Cognitive Domain	Tests	Variables
<i>Visuospatial Ability and Visual Memory</i>	1.Taylor Complex Figure Test	Copy total score; Immediate Recall total score; Delayed Recall total score; Recognition total score (Taylor, 1959)
<i>Verbal Memory</i>	1.Word Learning Test	Immediate Recall total score; Delayed Recall total score (Kosmidis et al., 2012)
	2.Story Memory Test	Immediate Recall total score; Delayed Recall total score (Kosmidis et al., 2012)
<i>Working Memory/Updating</i>	1.Digit Span Test	Number of digits recalled, Forward; Number of digits recalled, Backward (Kosmidis et al., 2012; Weschler, 1997)
	2.N-back Test	Total accuracy score, 1-Back; Total accuracy score, 2-Back (Kramer et al., 2014) Total recall score (Kramer et al., 2014)
	3.Dot Counting	
<i>Set-shifting</i>	1. Set Shifting Test	Total number of correct trials, Shifting Block;

Switching cost (Kramer et al., 2014)

Inhibition

1. Continuous
Performance Test

Accuracy score, non-target stimuli (Kramer et al., 2014)

2. Flanker Test

Total accuracy score (Kramer et al., 2014)

Processing speed

1. Verbal Fluency Test

Number of correct words, Animals;

Number of correct words, Letter “Chi”
(Kosmidis et al., 2012)

2. N-back Test

Mean response time, 1-Back;

Mean response time, 2-Back (Kramer et al.,
2014)

3. Flanker Test

Mean response time of correct trials, total
(Kramer et al., 2014)

4. Set shifting Test

Mean response time of the correct trials,
Shifting Block (Kramer et al., 2014)

Table 3. Summary of neuropsychological test performances of FEP patients (N=53) **before** treatment

	Raw scores	z-scores mean
	Mean (SD)	
Paper and Pencil		
Story Delayed	9.17 (3.75)	-1.58
Words Delayed	5.06 (3.18)	-1.57
Story Immediate	17 (5.84)	-1.25
Digit Span Backwards	5.57 (2.11)	-0.83
Digit Span Forward	6.53 (1.56)	-0.77
Taylor Immediate	18.59 (7.89)	-0.76
Words Immediate	29.55 (4.55)	-0.72
Taylor Recognition	19.06 (1.92)	-0.69
Taylor Delayed	19.36 (8)	-0.58
Taylor Copy	32.93 (3.73)	0.44

Note. DS= Digit Span; NB= N-back; CPT= Continuous Performance Test; FL= Flanker; SS= Set-Shifting; rt, reaction time;

Table 4 Summary of the NIH-EXAMINER battery performances of *antipsychotic-naïve* patients with FEP ($n_1 = 53$) and healthy controls ($n_2 = 37$).

Outcome measure	FEP	Controls	$t(72)$	p -value	Cohen's d
	Mean (SD)	Mean (SD)			
Dot Counting**	15.4 (6.6)	18.6 (5)	-2.658	.009	
1-back test, total score	25.5 (4.8)	26.9 (1.8)	-1.940	.056	
1-back test, mean***	1.3 (0.9)	0.8 (0.3)	3.576	.001	
2-back test, total score**	57.4 (13.6)	64.1 (12.6)	-2.359	.021	
2-back test, mean***	1.5 (0.7)	1.1 (0.4)	3.790	.000	
Continuous Performance Test*	18.2 (2.3)	19 (0.9)	-2.352	.021	
Flanker test, total correct	47.5 (0.9)	47.5 (0.8)	-0.07	.944	
Flanker test, total mean***	1.1 (0.5)	0.7 (0.1)	5.639	.000	
Set-shifting correct***	29.9 (3.4)	32.1 (2.3)	-3.865	.000	
Set-shifting mean***	1.4 (0.5)	0.8 (0.3)	8.009	.000	

Note. Results are shown as Mean, SD = standard deviation; 1-back test, mean = mean response time in the 1-back testing block; 2-back test, mean = mean response time in the 2-back testing block; Continuous Performance Test = total number of non-target condition trials where the subject correctly did not respond; Flanker test, total correct = Flanker number of correct trials for all conditions; Flanker test, total mean = Flanker mean response time of the correct trials for all conditions; Set-shifting correct = Set-shifting correct responses in the shifted trials of the shifting block; Set-shifting mean = Set-shifting mean response time in the correct shifted trials in the shifting block;

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .005$.

Table 5. Percentages of FEP patients with SPECT perfusion below -2 per lobe (N=53) **before** treatment. Mean cerebral lobe perfusion in FEP patients.

Cerebral Lobe	Percentage	Mean (SD)	Minimum	Maximum
Limbic Lobe Right	94.3%	- 2.87 (0.53)	-3.8	-1.7
Limbic Lobe Left	90.6%	- 2.77 (0.51)	-3.7	-1.7
Temporal Lobe Left	64.2%	- 2.17 (0.79)	-3.5	0.1
Temporal Lobe Right	32.1%	- 1.36 (0.85)	-3.1	0.4
Parietal Lobe Left	24.5%	- 1.34 (0.81)	-3.1	0.5
Parietal Lobe Right	17%	- 1.06 (0.88)	-3.0	0.9
Frontal Lobe Left	13.2%	-1.19 (0.73)	-3.1	0.2
Frontal Lobe Right	7.5%	- 0.83 (0.68)	-2.5	0.4
Occipital Lobe Left	1.9%	0.08 (0.76)	-2.0	1.5
Occipital Lobe Right	0%	0.11 (0.73)	-1.6	1.6

Note. Data are shown in frequency in %, M = mean, SD = standard deviation.

Table 6. Percentage of FEP patients with pathological Brodmann Areas perfusion, expressed in standard deviation (more than -2 standard deviations below mean) in FEP patients(N=53). Mean Brodmann Areas perfusion.

BA	Frequency (%)	Mean (SD)	Minimum	Maximum
25L	100%	- 4.59 (0.23)	-4.9	-4.1
25R	100%	- 4.56 (0.26)	-5.0	-4.0
28L	100%	- 3.86 (0.56)	-4.8	-2.7

28R	100%	- 3.77 (0.57)	-4.6	-2.6
36L	98.1%	- 3.96 (0.67)	-5.0	-1.7
23R	92.5%	- 3.3 (0.86)	-4.8	-1.1
23L	92.5%	- 3.19 (0.78)	-4.5	-1.6
20L	92.5%	- 3.13 (0.85)	-4.5	-1.1
36R	86.8%	- 3.17 (0.86)	-4.6	-1.0
24R	86.8%	- 2.71 (0.58)	-4.0	-1.5
38L	83.0%	- 2.88 (0.96)	-4.7	-0.6
44L	75.5%	- 2.66(0.87)	-4.4	-0.7
38R	71.7%	- 2.56 (0.94)	-4.7	-0.7
22L	66.0%	- 2.42 (0.96)	-4.1	0.3
21L	58.5%	- 2.24 (1.03)	-4.5	0.5
20R	58.5%	- 2.09 (0.82)	-3.8	-0.4
45L	54.7%	- 2.27 (1.14)	-4.6	1.1
31L	50.9%	- 1.88 (0.93)	-4.1	0.0

Table 7 *Pearson's correlation coefficients between neuropsychological deficits and rCBF values in all cerebral lobes (N = 53).*

Neuropsychological measures	Cerebral Lobes									
	Limbic left	Limbic right	Temporal left	Temporal right	Parietal left	Parietal right	Frontal left	Frontal right	Occipital left	Occipital right
Words Delayed	0.056	0.151	0.239	0.160	0.085	0.122	-0.045	-0.016	0.052	0.066
Story Immediate	-0.036	0.004	0.134	0.023	0.080	0.110	-0.098	-0.068	0.130	0.095
Story Delayed	-0.197	-0.094	0.012	-0.081	-0.063	-0.037	-0.293*	-0.208	0.032	-0.043
1-back mean	-0.108	-0.087	0.058	0.047	-0.135	-0.128	-0.068	-0.134	0.064	0.087
2-back correct	-0.116	-0.046	0.005	0.012	-0.041	0.003	-0.182	-0.088	0.036	-0.042
2-back mean	-0.024	-0.017	0.107	0.107	-0.066	-0.135	-0.008	0.002	0.119	0.052
Dot Counting	-0.130	-0.039	-0.025	-0.007	-0.192	-0.094	-0.248	-0.188	-0.097	-0.030
CPT nontarget correct	0.108	0.076	0.162	0.153	-0.036	0.084	0.072	0.117	0.087	0.056
FL total mean	-0.053	-0.114	0.016	-0.048	-0.151	-0.147	-0.076	-0.105	-0.036	-0.015
SS shifted correct	0.026	0.080	0.044	-0.008	0.060	0.089	-0.022	0.084	0.185	0.205
SS shifted mean	-0.105	-0.219	-0.084	-0.142	-0.113	-0.217	-0.069	-0.130	-0.026	-0.150

Note. Words Delayed = Words Learning test, delayed recall; Story Immediate = Story Memory test, immediate recall; Story Delayed = Story Memory test, delayed recall; 1-back mean = the mean response time of correct trials in 1-back testing block; 2-back correct = the total number of correct trials in the 2-back testing block; 2-back mean = the mean response time of the correct trials in the 2-back testing block; CPT = Continuous Performance test correct responses on non target stimuli. Flanker total mean = Flanker test mean response time of the correct trials for all conditions. SS correct = Set-shifting correct responses in the shifted trials of the shifting block; SS mean = Set-shifting mean response time in the correct shifted trials in the shifting block; Correlations that remained significant after controlling for the demographic factors are shown in boldface.

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .005$.

Table 8 *Pearson's correlation coefficients between neuropsychological deficits and rCBF values in hypoperfused BAs (N = 53).*

Neuropsychological measures	Brodmann Areas																	
	25L	25R	28L	28R	36L	23R	23L	20L	36R	24R	38L	44L	38R	22L	21L	20R	45L	31L
Words Delayed	.11	.21	.28*	.26	.31*	.13	.03	.33*	.16	-.07	.13	-.01	.11	.18	.24	.19	-.12	.09
Story Immediate	.08	.03	-.07	.07	.01	-.04	-.04	.16	-.06	-.05	.02	.01	-.02	.11	.15	.09	-.07	.2
Story Delayed	-.07	.1	-.04	.06	.00	-.15	-.21	.13	-.12	-.14	-.05	-.15	-.12	-.07	.01	.03	-.23	.01
1-back mean	.12	-.13	-.06	.00	.02	-.12	-.1	.07	.13	-.04	.04	-.1	.01	.02	.1	.09	-.11	-.08
2-back correct	-.31*	-.07	-.1	.05	-.06	.06	-.02	.02	-.09	-.21	.1	-.16	.03	-.13	-.02	.01	-.07	-.06
2-back mean	.11	.13	.08	.14	.13	-.12	-.16	.2	.17	-.05	.27	-.04	.08	-.04	.06	.16	-.08	-.04
Dot counting	-.13	.05	.08	.1	.13	-.02	-.14	.07	-.04	-.13	-.05	-.12	-.03	-.13	-.01	.03	-.16	-.1
CPT	.03	.12	.05	.15	.02	.03	-.01	.18	.13	-.01	.28*	.13	.16	.01	.17	.07	.17	-.01
Flanker total mean	.23	-.12	-.09	.02	-.12	-.16	-.06	-.11	-.02	.02	.08	.04	-.09	.06	.02	-.12	.06	-.09
SS correct	-.1	.1	-.04	.04	.01	.04	-.01	.11	-.07	-.01	.05	.01	-.04	-.07	.02	-.03	.01	.11
SS mean	.16	-.14	-.13	-.09	-.23	-.27	-.1	-.2	-.1	-.04	-.08	.02	-.15	.01	-.07	-.1	.01	-.11

Note. Words Delayed = Words Learning test, delayed recall; Story Immediate = Story Memory test, Immediate Recall; Story Delayed = Story Memory test, delayed recall; 1-back mean = the mean response time of correct trials in 1-back testing block; 2-back correct = the total number of correct trials in the 2-back testing block; 2-back mean = the mean response time of the correct trials in the 2-back testing block; CPT = Continuous Performance test correct responses on non target stimuli. Flanker total mean = Flanker test mean response time of the correct trials for all conditions. SS correct = Set-shifting correct responses in the shifted trials of the shifting block; SS mean = Set-shifting mean response time in the correct shifted trials in the shifting block; Correlations that remained significant after controlling for the demographic factors are shown in boldface.

* $p < .05$, ** $p < .01$, *** $p < .005$.

Πίνακας 9Α. Διαφορές φύλου στην αιμάτωση – Επίπεδο λοβών (**ΠΡΙΝ** τη θεραπεία), (δεν υπάρχουν)**Group Statistics**

	Gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
FrontalLobe_Left.roi	Male	52	-1,240	,6658	,0923
	Female	28	-,982	1,0114	,1911
FrontalLobe_Right.roi	Male	52	-,850	,6185	,0858
	Female	28	-,668	,9206	,1740
LimbicLobe_Left.roi	Male	52	-2,815	,4936	,0685
	Female	28	-2,568	,5932	,1121
LimbicLobe_Right.roi	Male	52	-2,969	,5051	,0700
	Female	28	-2,679	,5990	,1132
OccipitalLobe_Left.roi	Male	52	,046	,7283	,1010
	Female	28	,279	,8672	,1639
OccipitalLobe_Right.roi	Male	52	-,025	,6987	,0969
	Female	28	,186	,8931	,1688
ParietalLobe_Left.roi	Male	52	-1,352	,8028	,1113
	Female	28	-1,225	,9705	,1834
ParietalLobe_Right.roi	Male	52	-1,112	,8043	,1115
	Female	28	-,875	1,1708	,2213
TemporalLobe_Left.roi	Male	52	-2,240	,7426	,1030
	Female	28	-1,829	,8123	,1535
TemporalLobe_Right.roi	Male	52	-1,454	,6893	,0956
	Female	28	-1,086	,8997	,1700

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	T	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
FrontalLobe_Left.roi	Equal variances assumed	8,292	,005	-1,373	78	,174	-,2582	,1881	-,6327	,1162
	Equal variances not assumed			-1,217	39,918	,231	-,2582	,2123	-,6873	,1708
FrontalLobe_Right.roi	Equal variances assumed	9,790	,002	-1,054	78	,295	-,1821	,1728	-,5262	,1619
	Equal variances not assumed			-,939	40,456	,353	-,1821	,1940	-,5740	,2097
LimbicLobe_Left.roi	Equal variances assumed	1,659	,202	-1,992	78	,050	-,2475	,1243	-,4950	-,0001
	Equal variances not assumed			-1,884	47,400	,066	-,2475	,1314	-,5117	,0167
LimbicLobe_Right.roi	Equal variances assumed	2,227	,140	-2,299	78	,024	-,2907	,1264	-,5424	-,0389
	Equal variances not assumed			-2,184	47,915	,034	-,2907	,1331	-,5583	-,0230
OccipitalLobe_Left.roi	Equal variances assumed	,810	,371	-1,273	78	,207	-,2324	,1826	-,5960	,1312
	Equal variances not assumed			-1,207	47,752	,233	-,2324	,1925	-,6195	,1547

OccipitalLobe_Right.roi	Equal variances assumed	1,673	,200	-1,165	78	,248	-,2107	,1809	-,5708	,1493
	Equal variances not assumed			-1,083	45,135	,285	-,2107	,1946	-,6026	,1812
ParietalLobe_Left.roi	Equal variances assumed	3,295	,073	-,626	78	,533	-,1269	,2027	-,5304	,2765
	Equal variances not assumed			-,592	47,170	,557	-,1269	,2146	-,5585	,3047
ParietalLobe_Right.roi	Equal variances assumed	9,458	,003	-1,065	78	,290	-,2365	,2221	-,6786	,2056
	Equal variances not assumed			-,955	41,062	,345	-,2365	,2478	-,7369	,2639
TemporalLobe_Left.roi	Equal variances assumed	,551	,460	-2,289	78	,025	-,4118	,1799	-,7700	-,0537
	Equal variances not assumed			-2,228	51,271	,030	-,4118	,1849	-,7829	-,0407
TemporalLobe_Right.roi	Equal variances assumed	1,765	,188	-2,043	78	,044	-,3681	,1802	-,7268	-,0094
	Equal variances not assumed			-1,887	44,415	,066	-,3681	,1950	-,7611	,0249

Πίνακας 9B. Διαφορές φύλου στην αιμάτωση – Επίπεδο περιοχών του Brodmann (*ΠΡΙΝ* τη θεραπεία),
(δεν υπάρχουν)

Group Statistics

	Gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Area4_Left.roi	Male	52	-1,554	1,0222	,1418
	Female	28	-1,314	1,1217	,2120
Area4_Right.roi	Male	52	-1,619	1,0949	,1518
	Female	28	-1,286	1,3933	,2633
Area5_Left.roi	Male	52	-1,254	,9743	,1351
	Female	28	-,982	1,0975	,2074
Area5_Right.roi	Male	52	-1,073	1,0273	,1425
	Female	28	-,736	1,4873	,2811
Area6_Left.roi	Male	52	-1,685	,7762	,1076
	Female	28	-1,636	,9077	,1715
Area6_Right.roi	Male	52	-1,517	,8191	,1136
	Female	28	-1,364	1,0429	,1971
Area7_Left.roi	Male	52	-,254	,9438	,1309
	Female	28	-,193	1,0495	,1983
Area7_Right.roi	Male	52	-,067	,8403	,1165
	Female	28	,079	1,2084	,2284
Area8_Left.roi	Male	52	-1,281	,7295	,1012
	Female	28	-1,229	,9988	,1888
Area8_Right.roi	Male	52	-1,235	,7351	,1019
	Female	28	-1,107	1,0360	,1958
Area9_Left.roi	Male	52	-1,263	,7468	,1036
	Female	28	-1,189	1,1580	,2188
Area9_Right.roi	Male	52	-,787	,7043	,0977
	Female	28	-,750	,9252	,1748
Area10_Left.roi	Male	52	-,360	,7554	,1048
	Female	28	,018	1,2135	,2293
Area10_Right.roi	Male	52	,052	,7974	,1106
	Female	28	,114	1,0960	,2071
Area11_Left.roi	Male	52	-,771	,9878	,1370
	Female	28	-,457	1,0050	,1899
Area11_Right.roi	Male	52	-,777	,6879	,0954
	Female	28	-,214	,9128	,1725
Area12_Left.roi	Male	52	-1,898	,8788	,1219
	Female	28	-1,371	,9092	,1718
Area12_Right.roi	Male	52	-2,104	,7577	,1051
	Female	28	-1,596	,8626	,1630

Area17_Left.roi	Male	52	,490	,8294	,1150
	Female	28	,632	1,0019	,1893
Area17_Right.roi	Male	52	,463	1,0127	,1404
	Female	28	,532	1,0805	,2042
Area18_Left.roi	Male	52	,412	,7213	,1000
	Female	28	,675	,8968	,1695
Area18_Right.roi	Male	52	,331	,7374	,1023
	Female	28	,582	,9169	,1733
Area19_Left.roi	Male	52	-,169	,8507	,1180
	Female	28	,089	,9531	,1801
Area19_Right.roi	Male	52	-,198	,8096	,1123
	Female	28	,054	,9939	,1878
Area20_Left.roi	Male	52	-3,217	,8097	,1123
	Female	28	-2,700	,8865	,1675
Area20_Right.roi	Male	52	-2,165	,6579	,0912
	Female	28	-1,796	,9094	,1719
Area21_Left.roi	Male	52	-2,254	1,0404	,1443
	Female	28	-1,832	,9922	,1875
Area21_Right.roi	Male	52	-,802	,9700	,1345
	Female	28	-,321	1,0079	,1905
Area22_Left.roi	Male	52	-2,508	,9036	,1253
	Female	28	-2,164	,9322	,1762
Area22_Right.roi	Male	52	-1,438	,9520	,1320
	Female	28	-1,136	1,0640	,2011
Area23_Left.roi	Male	52	-3,171	,7691	,1067
	Female	28	-2,907	,8309	,1570
Area23_Right.roi	Male	52	-3,369	,8759	,1215
	Female	28	-3,043	,8796	,1662
Area24_Left.roi	Male	52	-1,935	,5505	,0763
	Female	28	-1,896	,5029	,0950
Area24_Right.roi	Male	52	-2,844	,5248	,0728
	Female	28	-2,625	,6404	,1210
Area25_Left.roi	Male	52	-4,638	,2116	,0293
	Female	28	-4,439	,2378	,0449
Area25_Right.roi	Male	52	-4,558	,2396	,0332
	Female	28	-4,514	,2415	,0456
Area28_Left.roi	Male	52	-3,919	,5258	,0729
	Female	28	-3,693	,5084	,0961
Area28_Right.roi	Male	52	-3,825	,4922	,0683
	Female	28	-3,579	,6344	,1199
Area31_Left.roi	Male	52	-1,971	,9398	,1303
	Female	28	-1,754	1,0127	,1914

Area31_Right.roi	Male	52	-2,027	,9343	,1296
	Female	28	-1,625	,9778	,1848
Area32_Left.roi	Male	52	-1,900	,7197	,0998
	Female	28	-1,825	,8422	,1592
Area32_Right.roi	Male	52	-1,954	,5707	,0791
	Female	28	-1,689	,7490	,1415
Area36_Left.roi	Male	52	-4,029	,6188	,0858
	Female	28	-3,789	,6680	,1262
Area36_Right.roi	Male	52	-3,208	,7300	,1012
	Female	28	-2,961	,9739	,1840
Area37_Left.roi	Male	52	-,858	,9965	,1382
	Female	28	-,279	1,1983	,2264
Area37_Right.roi	Male	52	-,521	1,0154	,1408
	Female	28	-,054	1,1007	,2080
Area38_Left.roi	Male	52	-2,919	,9358	,1298
	Female	28	-2,596	,8979	,1697
Area38_Right.roi	Male	52	-2,569	,8240	,1143
	Female	28	-2,361	1,0090	,1907
Area39_Left.roi	Male	52	-,358	,9807	,1360
	Female	28	-,100	1,0808	,2043
Area39_Right.roi	Male	52	,079	1,0800	,1498
	Female	28	,507	1,3673	,2584
Area40_Left.roi	Male	52	-1,229	1,1316	,1569
	Female	28	-1,057	1,0654	,2013
Area40_Right.roi	Male	52	,025	1,1880	,1647
	Female	28	,114	1,3145	,2484
Area44_Left.roi	Male	52	-2,762	,8411	,1166
	Female	28	-2,225	1,0280	,1943
Area44_Right.roi	Male	52	-1,640	,7979	,1106
	Female	28	-1,389	,8672	,1639
Area45_Left.roi	Male	52	-2,504	1,1179	,1550
	Female	28	-1,843	1,2444	,2352
Area45_Right.roi	Male	52	-1,146	,9465	,1313
	Female	28	-,618	1,4283	,2699
Area46_Left.roi	Male	52	-1,487	,7976	,1106
	Female	28	-1,236	1,0894	,2059
Area46_Right.roi	Male	52	-,431	,8323	,1154
	Female	28	-,364	1,1608	,2194
Area47_Left.roi	Male	52	-1,392	,6871	,0953
	Female	28	-,993	,8494	,1605
Area47_Right.roi	Male	52	-,512	,6870	,0953
	Female	28	-,268	,9298	,1757

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means				
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
Area4_Left.roi	Equal variances assumed	,242	,624	-,966	78	,337	-,2396	,2479
	Equal variances not assumed			-,939	51,131	,352	-,2396	,2550
Area4_Right.roi	Equal variances assumed	3,668	,059	-1,179	78	,242	-,3335	,2828
	Equal variances not assumed			-1,097	45,291	,278	-,3335	,3040
Area5_Left.roi	Equal variances assumed	2,041	,157	-1,138	78	,259	-,2717	,2388
	Equal variances not assumed			-1,098	50,009	,278	-,2717	,2475
Area5_Right.roi	Equal variances assumed	8,538	,005	-1,193	78	,237	-,3374	,2828
	Equal variances not assumed			-1,071	41,214	,291	-,3374	,3151
Area6_Left.roi	Equal variances assumed	1,441	,234	-,253	78	,801	-,0489	,1932
	Equal variances not assumed			-,241	48,472	,810	-,0489	,2025
Area6_Right.roi	Equal variances assumed	2,982	,088	-,723	78	,472	-,1530	,2116
	Equal variances not assumed			-,673	45,271	,505	-,1530	,2275
Area7_Left.roi	Equal variances assumed	1,604	,209	-,265	78	,792	-,0610	,2301
	Equal variances not assumed			-,257	50,560	,798	-,0610	,2376
Area7_Right.roi	Equal variances assumed	4,959	,029	-,633	78	,529	-,1459	,2305
	Equal variances not assumed			-,569	41,406	,572	-,1459	,2564
Area8_Left.roi	Equal variances assumed	7,725	,007	-,267	78	,790	-,0522	,1952
	Equal variances not assumed			-,244	42,865	,809	-,0522	,2142
Area8_Right.roi	Equal variances assumed	6,311	,014	-,639	78	,525	-,1275	,1996
	Equal variances not assumed			-,577	41,989	,567	-,1275	,2207
Area9_Left.roi	Equal variances assumed	9,572	,003	-,348	78	,729	-,0742	,2134
	Equal variances not assumed			-,306	39,400	,761	-,0742	,2421
Area9_Right.roi	Equal variances assumed	4,659	,034	-,198	78	,844	-,0365	,1847

	Equal variances not assumed			-,182	44,203	,856	-,0365	,2003
Area10_Left.roi	Equal variances assumed	11,008	,001	-1,714	78	,091	-,3775	,2203
	Equal variances not assumed			-1,497	38,555	,142	-,3775	,2521
Area10_Right.roi	Equal variances assumed	3,777	,056	-,292	78	,771	-,0624	,2138
	Equal variances not assumed			-,266	42,747	,792	-,0624	,2348
Area11_Left.roi	Equal variances assumed	,291	,591	-1,348	78	,182	-,3140	,2329
	Equal variances not assumed			-1,341	54,581	,185	-,3140	,2342
Area11_Right.roi	Equal variances assumed	1,088	,300	-3,105	78	,003	-,5626	,1812
	Equal variances not assumed			-2,854	43,868	,007	-,5626	,1971
Area12_Left.roi	Equal variances assumed	,202	,655	-2,526	78	,014	-,5266	,2085
	Equal variances not assumed			-2,500	53,795	,015	-,5266	,2106
Area12_Right.roi	Equal variances assumed	,509	,478	-2,721	78	,008	-,5074	,1865
	Equal variances not assumed			-2,616	49,566	,012	-,5074	,1939
Area17_Left.roi	Equal variances assumed	,355	,553	-,677	78	,500	-,1418	,2093
	Equal variances not assumed			-,640	47,203	,525	-,1418	,2215
Area17_Right.roi	Equal variances assumed	,209	,649	-,283	78	,778	-,0687	,2430
	Equal variances not assumed			-,277	52,378	,783	-,0687	,2478
Area18_Left.roi	Equal variances assumed	2,085	,153	-1,429	78	,157	-,2635	,1844
	Equal variances not assumed			-1,339	46,125	,187	-,2635	,1968
Area18_Right.roi	Equal variances assumed	1,169	,283	-1,334	78	,186	-,2514	,1885
	Equal variances not assumed			-1,249	46,118	,218	-,2514	,2012
Area19_Left.roi	Equal variances assumed	,627	,431	-1,243	78	,218	-,2585	,2080
	Equal variances not assumed			-1,201	50,240	,236	-,2585	,2153
Area19_Right.roi	Equal variances assumed	1,350	,249	-1,223	78	,225	-,2516	,2058
	Equal variances not assumed			-1,150	46,593	,256	-,2516	,2188
Area20_Left.roi	Equal variances assumed	,540	,465	-2,636	78	,010	-,5173	,1962
	Equal variances not assumed			-2,565	51,230	,013	-,5173	,2017

Area20_Right.roi	Equal variances assumed	3,318	,072	-2,086	78	,040	-,3690	,1769
	Equal variances not assumed			-1,896	42,574	,065	-,3690	,1946
Area21_Left.roi	Equal variances assumed	,188	,666	-1,757	78	,083	-,4217	,2400
	Equal variances not assumed			-1,782	57,725	,080	-,4217	,2366
Area21_Right.roi	Equal variances assumed	,044	,835	-2,085	78	,040	-,4805	,2305
	Equal variances not assumed			-2,061	53,593	,044	-,4805	,2332
Area22_Left.roi	Equal variances assumed	,008	,928	-1,604	78	,113	-,3434	,2141
	Equal variances not assumed			-1,588	53,920	,118	-,3434	,2162
Area22_Right.roi	Equal variances assumed	,036	,850	-1,302	78	,197	-,3027	,2326
	Equal variances not assumed			-1,259	50,345	,214	-,3027	,2405
Area23_Left.roi	Equal variances assumed	,511	,477	-1,424	78	,158	-,2640	,1854
	Equal variances not assumed			-1,391	51,822	,170	-,2640	,1898
Area23_Right.roi	Equal variances assumed	,198	,657	-1,587	78	,116	-,3264	,2056
	Equal variances not assumed			-1,585	55,203	,119	-,3264	,2059
Area24_Left.roi	Equal variances assumed	,394	,532	-,305	78	,761	-,0382	,1253
	Equal variances not assumed			-,313	59,883	,755	-,0382	,1219
Area24_Right.roi	Equal variances assumed	2,029	,158	-1,648	78	,103	-,2192	,1330
	Equal variances not assumed			-1,552	46,820	,127	-,2192	,1412
Area25_Left.roi	Equal variances assumed	,732	,395	-3,845	78	,000	-,1992	,0518
	Equal variances not assumed			-3,711	50,105	,001	-,1992	,0537
Area25_Right.roi	Equal variances assumed	,453	,503	-,771	78	,443	-,0434	,0563
	Equal variances not assumed			-,769	55,022	,445	-,0434	,0564
Area28_Left.roi	Equal variances assumed	,128	,722	-1,858	78	,067	-,2264	,1219
	Equal variances not assumed			-1,877	57,043	,066	-,2264	,1206
Area28_Right.roi	Equal variances assumed	2,294	,134	-1,927	78	,058	-,2464	,1279
	Equal variances not assumed			-1,786	44,847	,081	-,2464	,1380
Area31_Left.roi	Equal variances assumed	,489	,487	-,961	78	,339	-,2176	,2264

	Equal variances not assumed			-,940	51,936	,352	-,2176	,2315
Area31_Right.roi	Equal variances assumed	,591	,444	-1,806	78	,075	-,4019	,2226
	Equal variances not assumed			-1,781	53,262	,081	-,4019	,2257
Area32_Left.roi	Equal variances assumed	1,420	,237	-,419	78	,677	-,0750	,1792
	Equal variances not assumed			-,399	48,444	,691	-,0750	,1879
Area32_Right.roi	Equal variances assumed	2,976	,088	-1,769	78	,081	-,2646	,1496
	Equal variances not assumed			-1,631	44,230	,110	-,2646	,1622
Area36_Left.roi	Equal variances assumed	,284	,596	-1,606	78	,112	-,2396	,1491
	Equal variances not assumed			-1,569	51,855	,123	-,2396	,1526
Area36_Right.roi	Equal variances assumed	3,486	,066	-1,281	78	,204	-,2470	,1928
	Equal variances not assumed			-1,176	43,692	,246	-,2470	,2100
Area37_Left.roi	Equal variances assumed	,936	,336	-2,308	78	,024	-,5791	,2510
	Equal variances not assumed			-2,183	47,377	,034	-,5791	,2653
Area37_Right.roi	Equal variances assumed	,318	,575	-1,908	78	,060	-,4676	,2451
	Equal variances not assumed			-1,861	51,673	,068	-,4676	,2512
Area38_Left.roi	Equal variances assumed	,132	,717	-1,492	78	,140	-,3228	,2163
	Equal variances not assumed			-1,511	57,418	,136	-,3228	,2136
Area38_Right.roi	Equal variances assumed	1,438	,234	-,997	78	,322	-,2085	,2092
	Equal variances not assumed			-,938	46,689	,353	-,2085	,2223
Area39_Left.roi	Equal variances assumed	,639	,427	-1,082	78	,283	-,2577	,2383
	Equal variances not assumed			-1,050	50,944	,299	-,2577	,2454
Area39_Right.roi	Equal variances assumed	2,835	,096	-1,539	78	,128	-,4283	,2783
	Equal variances not assumed			-1,434	45,471	,158	-,4283	,2987
Area40_Left.roi	Equal variances assumed	,049	,825	-,660	78	,511	-,1717	,2600
	Equal variances not assumed			-,673	58,363	,504	-,1717	,2553
Area40_Right.roi	Equal variances assumed	,560	,456	-,309	78	,758	-,0893	,2891
	Equal variances not assumed			-,300	50,772	,766	-,0893	,2981

Area44_Left.roi	Equal variances assumed	,904	,345	-2,515	78	,014	-,5365	,2133
	Equal variances not assumed			-2,368	46,759	,022	-,5365	,2266
Area44_Right.roi	Equal variances assumed	,395	,531	-1,302	78	,197	-,2511	,1928
	Equal variances not assumed			-1,270	51,550	,210	-,2511	,1977
Area45_Left.roi	Equal variances assumed	,032	,858	-2,424	78	,018	-,6610	,2727
	Equal variances not assumed			-2,347	50,517	,023	-,6610	,2817
Area45_Right.roi	Equal variances assumed	5,883	,018	-1,983	78	,051	-,5283	,2664
	Equal variances not assumed			-1,760	40,092	,086	-,5283	,3001
Area46_Left.roi	Equal variances assumed	5,108	,027	-1,177	78	,243	-,2508	,2131
	Equal variances not assumed			-1,073	42,939	,289	-,2508	,2337
Area46_Right.roi	Equal variances assumed	6,046	,016	-,296	78	,768	-,0665	,2248
	Equal variances not assumed			-,268	42,301	,790	-,0665	,2479
Area47_Left.roi	Equal variances assumed	1,826	,180	-2,280	78	,025	-,3995	,1752
	Equal variances not assumed			-2,140	46,334	,038	-,3995	,1867
Area47_Right.roi	Equal variances assumed	4,129	,046	-1,333	78	,186	-,2437	,1828
	Equal variances not assumed			-1,219	43,232	,229	-,2437	,1999

Πίνακας 10Α. Περιγραφικά αποτελέσματα αιμάτωσης σε επίπεδο λοβών (ΣΥΝΟΛΟ 80 ασθενών ΠΡΙΝ τη θεραπεία)

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
FrontalLobe_Left.roi	80	-3,1	,8	-1,150	,8069
FrontalLobe_Right.roi	80	-2,5	1,0	-,786	,7377
LimbicLobe_Left.roi	80	-3,8	-1,6	-2,729	,5401
LimbicLobe_Right.roi	80	-4,0	-1,7	-2,867	,5539
OccipitalLobe_Left.roi	80	-2,0	1,8	,127	,7822
OccipitalLobe_Right.roi	80	-2,0	1,6	,049	,7733
ParietalLobe_Left.roi	80	-3,1	,7	-1,307	,8612
ParietalLobe_Right.roi	80	-3,0	,9	-1,029	,9482
TemporalLobe_Left.roi	80	-3,5	,1	-2,096	,7878
TemporalLobe_Right.roi	80	-3,1	,4	-1,325	,7839
Valid N (listwise)	80				

Πίνακας 10B. Περιγραφικά αποτελέσματα αιμάτωσης σε επίπεδο **BA_s** (ΣΥΝΟΛΟ 80 ασθενών ΠΡΙΝ τη θεραπεία)

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Area4_Left.roi	80	-3,7	,7	-1,470	1,0573
Area4_Right.roi	80	-4,1	1,2	-1,503	1,2096
Area5_Left.roi	80	-3,4	1,0	-1,159	1,0205
Area5_Right.roi	80	-3,4	1,5	-,955	1,2098
Area6_Left.roi	80	-3,3	,3	-1,668	,8192
Area6_Right.roi	80	-3,5	,6	-1,464	,9001
Area7_Left.roi	80	-2,1	1,7	-,232	,9759
Area7_Right.roi	80	-2,4	2,0	-,016	,9797
Area8_Left.roi	80	-3,2	,4	-1,262	,8277
Area8_Right.roi	80	-3,2	,9	-1,190	,8482
Area9_Left.roi	80	-3,3	1,1	-1,237	,9053
Area9_Right.roi	80	-2,4	1,0	-,774	,7830
Area10_Left.roi	80	-2,8	2,4	-,228	,9511
Area10_Right.roi	80	-2,3	2,6	,074	,9066
Area11_Left.roi	80	-3,5	1,4	-,661	,9989
Area11_Right.roi	80	-2,5	1,2	-,580	,8143
Area12_Left.roi	80	-4,3	,4	-1,714	,9192
Area12_Right.roi	80	-3,7	-,2	-1,926	,8272
Area17_Left.roi	80	-1,6	2,5	,540	,8898
Area17_Right.roi	80	-2,0	2,3	,487	1,0306
Area18_Left.roi	80	-1,8	2,1	,504	,7916
Area18_Right.roi	80	-1,7	2,3	,419	,8080
Area19_Left.roi	80	-2,1	2,0	-,079	,8906

Area19_Right.roi	80	-2,0	1,7	-,110	,8805
Area20_Left.roi	80	-4,5	-,9	-3,036	,8680
Area20_Right.roi	80	-3,8	-,1	-2,036	,7704
Area21_Left.roi	80	-4,5	,9	-2,106	1,0374
Area21_Right.roi	80	-3,5	1,3	-,634	1,0039
Area22_Left.roi	80	-4,1	,3	-2,388	,9226
Area22_Right.roi	80	-3,6	1,1	-1,332	,9965
Area23_Left.roi	80	-4,5	-1,2	-3,079	,7961
Area23_Right.roi	80	-4,8	-1,1	-3,255	,8856
Area24_Left.roi	80	-3,0	-,8	-1,921	,5315
Area24_Right.roi	80	-4,1	-1,5	-2,767	,5736
Area25_Left.roi	80	-5,0	-4,0	-4,569	,2395
Area25_Right.roi	80	-5,0	-4,0	-4,543	,2396
Area28_Left.roi	80	-4,8	-2,7	-3,840	,5279
Area28_Right.roi	80	-4,6	-2,6	-3,739	,5550
Area31_Left.roi	80	-4,5	,0	-1,895	,9652
Area31_Right.roi	80	-4,3	,6	-1,886	,9631
Area32_Left.roi	80	-3,7	-,3	-1,874	,7604
Area32_Right.roi	80	-3,5	-,2	-1,861	,6466
Area36_Left.roi	80	-5,0	-1,7	-3,945	,6426
Area36_Right.roi	80	-4,6	-,9	-3,121	,8260
Area37_Left.roi	80	-3,1	1,8	-,655	1,0996
Area37_Right.roi	80	-2,7	2,2	-,358	1,0630
Area38_Left.roi	80	-4,7	-,2	-2,806	,9300
Area38_Right.roi	80	-4,7	-,3	-2,496	,8924
Area39_Left.roi	80	-2,6	1,5	-,267	1,0175
Area39_Right.roi	80	-2,6	3,1	,229	1,1976

Area40_Left.roi	80	-4,1	,6	-1,169	1,1052
Area40_Right.roi	80	-3,8	2,6	,056	1,2262
Area44_Left.roi	80	-4,6	,2	-2,574	,9403
Area44_Right.roi	80	-3,3	,2	-1,553	,8262
Area45_Left.roi	80	-4,9	1,2	-2,273	1,1986
Area45_Right.roi	80	-3,7	2,5	-,961	1,1575
Area46_Left.roi	80	-3,5	,9	-1,399	,9115
Area46_Right.roi	80	-2,6	2,0	-,408	,9533
Area47_Left.roi	80	-3,1	,6	-1,253	,7669
Area47_Right.roi	80	-2,3	1,3	-,426	,7835
Valid N (listwise)	80				

Followup

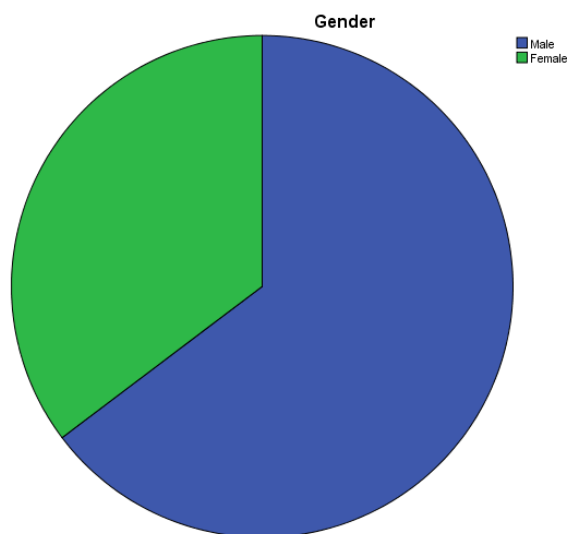
Πίνακας 11. Περιγραφικά στοιχεία δείγματος (51 ασθενείς **META** τη θεραπεία)

Descriptive Statistics

	N	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Age	51	19	49	31,71	8,135
Education Years	51	6	18	12,80	2,289
Duration of Untreated Psychosis (Weeks)	51	1	35	14,43	9,441
PANSS Positive Scale	50	7	10	7,82	1,224
PANSS Negative Scale	50	8	30	16,48	5,963
PANSS General Psychopathology Scale	50	16	28	20,46	3,085
PANSS Total Score	50	32	66	44,64	9,253
Valid N (listwise)	50				

Gender

	Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid Male	33	64,7	64,7	64,7
Female	18	35,3	35,3	100,0
Total	51	100,0	100,0	



Group Statistics

	Gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
FrontalLobe_Left.roi	Male	33	-1,467	,7924	,1379
	Female	18	-1,117	1,1184	,2636
FrontalLobe_Right.roi	Male	33	-1,021	,7631	,1328
	Female	18	-,778	1,0350	,2440
LimbicLobe_Left.roi	Male	33	-2,885	,5568	,0969
	Female	18	-2,517	,7928	,1869
LimbicLobe_Right.roi	Male	33	-2,970	,5844	,1017
	Female	18	-2,667	,7670	,1808
OccipitalLobe_Left.roi	Male	33	,242	,5820	,1013
	Female	18	,317	,8002	,1886
OccipitalLobe_Right.roi	Male	33	,082	,7338	,1277
	Female	18	,222	1,0333	,2436
ParietalLobe_Left.roi	Male	33	-1,276	,8120	,1414
	Female	18	-1,083	,9005	,2122
ParietalLobe_Right.roi	Male	33	-1,085	,8393	,1461
	Female	18	-,911	1,0437	,2460
TemporalLobe_Left.roi	Male	33	-2,191	,7409	,1290
	Female	18	-1,767	,8885	,2094
TemporalLobe_Right.roi	Male	33	-1,342	,7870	,1370
	Female	18	-,967	,9549	,2251

Πίνακας 12Α. Διαφορές φύλου στην αιμάτωση – Επίπεδο λοβών (ΜΕΤΑ τη θεραπεία), (δεν υπάρχουν)

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
FrontalLobe_Left.roi	Equal variances assumed	2,886	,096	-1,300	49	,200	-,3500	,2692	-,8910	,1910
	Equal variances not assumed			-1,176	26,527	,250	-,3500	,2975	-,9610	,2610
FrontalLobe_Right.roi	Equal variances assumed	2,647	,110	-,958	49	,343	-,2434	,2541	-,7541	,2672
	Equal variances not assumed			-,876	27,301	,388	-,2434	,2778	-,8131	,3262
LimbicLobe_Left.roi	Equal variances assumed	2,437	,125	-1,938	49	,058	-,3682	,1900	-,7500	,0137
	Equal variances not assumed			-1,749	26,366	,092	-,3682	,2105	-,8006	,0642
LimbicLobe_Right.roi	Equal variances assumed	1,725	,195	-1,582	49	,120	-,3030	,1915	-,6879	,0818
	Equal variances not assumed			-1,461	27,982	,155	-,3030	,2074	-,7280	,1219
OccipitalLobe_Left.roi	Equal variances assumed	2,982	,090	-,381	49	,705	-,0742	,1951	-,4663	,3178
	Equal variances not assumed			-,347	27,032	,731	-,0742	,2141	-,5135	,3650
OccipitalLobe_Right.roi	Equal variances assumed	3,851	,055	-,564	49	,575	-,1404	,2490	-,6408	,3600

	Equal variances not assumed			-,511	26,570	,614	-,1404	,2750	-,7051	,4243
ParietalLobe_Left.roi	Equal variances assumed	,617	,436	-,778	49	,440	-,1924	,2472	-,6893	,3044
	Equal variances not assumed			-,755	32,073	,456	-,1924	,2550	-,7118	,3270
ParietalLobe_Right.roi	Equal variances assumed	1,512	,225	-,648	49	,520	-,1737	,2682	-,7128	,3653
	Equal variances not assumed			-,607	29,180	,548	-,1737	,2861	-,7588	,4113
TemporalLobe_Left.roi	Equal variances assumed	,580	,450	-1,821	49	,075	-,4242	,2330	-,8925	,0440
	Equal variances not assumed			-1,725	30,046	,095	-,4242	,2460	-,9265	,0780
TemporalLobe_Right.roi	Equal variances assumed	1,877	,177	-1,510	49	,137	-,3758	,2488	-,8757	,1242
	Equal variances not assumed			-1,426	29,762	,164	-,3758	,2635	-,9140	,1625

Πίνακας 12B. Διαφορές φύλου – Επίπεδο **BAs** (**META** τη θεραπεία), (δεν υπάρχουν)**Group Statistics**

	Gender	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Area4_Left.roi	Male	33	-1,488	1,0258	,1786
	Female	18	-1,117	1,0722	,2527
Area4_Right.roi	Male	33	-1,630	1,1072	,1927
	Female	18	-1,417	1,3161	,3102
Area5_Left.roi	Male	33	-1,124	1,0217	,1778
	Female	18	-,811	1,1334	,2671
Area5_Right.roi	Male	33	-1,061	,8778	,1528
	Female	18	-,672	1,3199	,3111
Area6_Left.roi	Male	33	-1,612	,8336	,1451
	Female	18	-1,550	1,0072	,2374
Area6_Right.roi	Male	33	-1,488	,9433	,1642
	Female	18	-1,361	1,0353	,2440
Area7_Left.roi	Male	33	-,179	,8706	,1516
	Female	18	-,106	,9440	,2225
Area7_Right.roi	Male	33	-,009	,7464	,1299
	Female	18	,006	1,1919	,2809
Area8_Left.roi	Male	33	-1,385	,7319	,1274
	Female	18	-1,378	1,0979	,2588
Area8_Right.roi	Male	33	-1,245	,9364	,1630
	Female	18	-1,111	1,1995	,2827
Area9_Left.roi	Male	33	-1,370	,8741	,1522
	Female	18	-1,356	1,2697	,2993
Area9_Right.roi	Male	33	-,839	1,0096	,1758
	Female	18	-,872	1,1276	,2658
Area10_Left.roi	Male	33	-,627	,8541	,1487
	Female	18	-,356	1,2157	,2865
Area10_Right.roi	Male	33	-,361	,9994	,1740
	Female	18	-,078	1,2735	,3002
Area11_Left.roi	Male	33	-1,430	1,1757	,2047
	Female	18	-,422	1,3550	,3194
Area11_Right.roi	Male	33	-,803	,9005	,1568
	Female	18	-,278	,9723	,2292
Area12_Left.roi	Male	33	-2,421	1,0307	,1794
	Female	18	-1,594	1,2808	,3019
Area12_Right.roi	Male	33	-2,333	1,0328	,1798
	Female	18	-1,622	1,1254	,2653
Area17_Left.roi	Male	33	,452	,7746	,1348
	Female	18	,494	,8242	,1943

Area17_Right.roi	Male	33	,300	1,0296	,1792
	Female	18	,467	1,3827	,3259
Area18_Left.roi	Male	33	,636	,6077	,1058
	Female	18	,789	,7356	,1734
Area18_Right.roi	Male	33	,397	,7614	,1325
	Female	18	,606	1,0491	,2473
Area19_Left.roi	Male	33	,112	,6702	,1167
	Female	18	,117	,9793	,2308
Area19_Right.roi	Male	33	,048	,7957	,1385
	Female	18	,156	1,0037	,2366
Area20_Left.roi	Male	33	-3,106	,8909	,1551
	Female	18	-2,461	1,2118	,2856
Area20_Right.roi	Male	33	-2,024	,8562	,1491
	Female	18	-1,706	,9045	,2132
Area21_Left.roi	Male	33	-2,324	1,0747	,1871
	Female	18	-1,894	1,2758	,3007
Area21_Right.roi	Male	33	-,815	1,0013	,1743
	Female	18	-,533	1,0901	,2569
Area22_Left.roi	Male	33	-2,521	,9337	,1625
	Female	18	-2,211	,9797	,2309
Area22_Right.roi	Male	33	-1,391	1,0704	,1863
	Female	18	-1,106	1,1604	,2735
Area23_Left.roi	Male	33	-3,139	1,0271	,1788
	Female	18	-2,961	,8719	,2055
Area23_Right.roi	Male	33	-3,345	1,1167	,1944
	Female	18	-3,200	,9941	,2343
Area24_Left.roi	Male	33	-2,127	,5708	,0994
	Female	18	-1,883	,7740	,1824
Area24_Right.roi	Male	33	-2,942	,6596	,1148
	Female	18	-2,772	,8252	,1945
Area25_Left.roi	Male	33	-4,621	,2147	,0374
	Female	18	-4,439	,3500	,0825
Area25_Right.roi	Male	33	-4,591	,2638	,0459
	Female	18	-4,400	,3395	,0800
Area28_Left.roi	Male	33	-3,791	,4933	,0859
	Female	18	-3,222	,8755	,2064
Area28_Right.roi	Male	33	-3,515	,6797	,1183
	Female	18	-3,211	,7251	,1709
Area31_Left.roi	Male	33	-1,991	,9875	,1719
	Female	18	-1,656	,9363	,2207
Area31_Right.roi	Male	33	-1,982	,9910	,1725
	Female	18	-1,578	,9897	,2333

Area32_Left.roi	Male	33	-2,152	,8948	,1558
	Female	18	-1,806	1,1538	,2719
Area32_Right.roi	Male	33	-2,048	,8074	,1406
	Female	18	-1,811	1,0035	,2365
Area36_Left.roi	Male	33	-3,894	,6451	,1123
	Female	18	-3,289	1,2208	,2878
Area36_Right.roi	Male	33	-2,842	,9513	,1656
	Female	18	-2,483	1,1184	,2636
Area37_Left.roi	Male	33	-,570	,9469	,1648
	Female	18	-,389	1,0266	,2420
Area37_Right.roi	Male	33	-,085	,9308	,1620
	Female	18	,144	1,2743	,3004
Area38_Left.roi	Male	33	-2,958	,9724	,1693
	Female	18	-2,428	1,1119	,2621
Area38_Right.roi	Male	33	-2,645	1,1085	,1930
	Female	18	-2,161	1,2176	,2870
Area39_Left.roi	Male	33	-,458	,8962	,1560
	Female	18	-,328	,9928	,2340
Area39_Right.roi	Male	33	,291	1,0507	,1829
	Female	18	,333	1,3088	,3085
Area40_Left.roi	Male	33	-1,248	1,0450	,1819
	Female	18	-1,183	1,1121	,2621
Area40_Right.roi	Male	33	,067	1,3539	,2357
	Female	18	,117	1,2515	,2950
Area44_Left.roi	Male	33	-2,915	,8913	,1552
	Female	18	-2,344	1,2894	,3039
Area44_Right.roi	Male	33	-1,918	,7638	,1330
	Female	18	-1,478	,9843	,2320
Area45_Left.roi	Male	33	-2,712	1,1847	,2062
	Female	18	-2,000	1,4520	,3422
Area45_Right.roi	Male	33	-1,464	1,1305	,1968
	Female	18	-1,044	1,1470	,2703
Area46_Left.roi	Male	33	-1,797	,9570	,1666
	Female	18	-1,206	1,0887	,2566
Area46_Right.roi	Male	33	-,639	,8674	,1510
	Female	18	-,506	,9378	,2210
Area47_Left.roi	Male	33	-1,667	,8517	,1483
	Female	18	-1,044	1,0048	,2368
Area47_Right.roi	Male	33	-,894	,8753	,1524
	Female	18	-,500	,9899	,2333

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
									Lower	Upper
Area4_Left.roi	Equal variances assumed	,535	,468	-1,216	49	,230	-,3712	,3054	-,9849	,2425
	Equal variances not assumed			-1,200	33,744		-,3712	,3095	-1,0003	,2579
Area4_Right.roi	Equal variances assumed	,364	,549	-,616	49	,541	-,2136	,3469	-,9107	,4835
	Equal variances not assumed			-,585	30,264		-,2136	,3652	-,9592	,5319
Area5_Left.roi	Equal variances assumed	,861	,358	-1,006	49	,319	-,3131	,3111	-,9383	,3121
	Equal variances not assumed			-,976	32,062		-,3131	,3209	-,9668	,3405
Area5_Right.roi	Equal variances assumed	1,914	,173	-1,259	49	,214	-,3884	,3084	-1,0081	,2313
	Equal variances not assumed			-1,121	25,407		-,3884	,3466	-1,1017	,3249
Area6_Left.roi	Equal variances assumed	,907	,346	-,236	49	,814	-,0621	,2630	-,5907	,4664
	Equal variances not assumed			-,223	29,862		-,0621	,2782	-,6305	,5062
Area6_Right.roi	Equal variances assumed	,402	,529	-,443	49	,660	-,1268	,2861	-,7016	,4481
	Equal variances not assumed			-,431	32,356		-,1268	,2941	-,7256	,4721
Area7_Left.roi	Equal variances assumed	,002	,963	-,279	49	,782	-,0732	,2628	-,6013	,4548
	Equal variances not assumed			-,272	32,695		-,0732	,2692	-,6211	,4747

Area7_Right.roi	Equal variances assumed	3,876	,055	-,054	49	,957	-,0146	,2712	-,5597	,5304
	Equal variances not assumed			-,047	24,456	,963	-,0146	,3095	-,6528	,6235
Area8_Left.roi	Equal variances assumed	2,551	,117	-,028	49	,978	-,0071	,2568	-,5231	,5090
	Equal variances not assumed			-,025	25,447	,981	-,0071	,2884	-,6006	,5865
Area8_Right.roi	Equal variances assumed	1,376	,246	-,443	49	,660	-,1343	,3034	-,7440	,4753
	Equal variances not assumed			-,412	28,509	,684	-,1343	,3263	-,8023	,5336
Area9_Left.roi	Equal variances assumed	2,837	,098	-,047	49	,963	-,0141	,3014	-,6199	,5916
	Equal variances not assumed			-,042	26,003	,967	-,0141	,3357	-,7042	,6759
Area9_Right.roi	Equal variances assumed	,759	,388	,106	49	,916	,0328	,3083	-,5867	,6523
	Equal variances not assumed			,103	31,879	,919	,0328	,3186	-,6163	,6820
Area10_Left.roi	Equal variances assumed	4,507	,039	-,932	49	,356	-,2717	,2914	-,8574	,3139
	Equal variances not assumed			-,842	26,371	,408	-,2717	,3228	-,9348	,3914
Area10_Right.roi	Equal variances assumed	1,868	,178	-,876	49	,385	-,2828	,3230	-,9319	,3662
	Equal variances not assumed			-,815	28,623	,422	-,2828	,3469	-,9928	,4271
Area11_Left.roi	Equal variances assumed	,489	,488	-2,773	49	,008	-1,0081	,3636	-1,7387	-,2774
	Equal variances not assumed			-2,658	31,047	,012	-1,0081	,3793	-1,7817	-,2345
Area11_Right.roi	Equal variances assumed	,098	,756	-1,936	49	,059	-,5253	,2713	-1,0705	,0200
	Equal variances not assumed			-1,892	32,814	,067	-,5253	,2777	-1,0903	,0398
Area12_Left.roi	Equal variances assumed	2,154	,149	-2,511	49	,015	-,8268	,3293	-1,4885	-,1650

	Equal variances not assumed			-2,354	29,195	,025	-,8268	,3512	-1,5448	-,1087
Area12_Right.roi	Equal variances assumed	,560	,458	-2,277	49	,027	-,7111	,3123	-1,3387	-,0835
	Equal variances not assumed			-2,219	32,556	,034	-,7111	,3204	-1,3634	-,0588
Area17_Left.roi	Equal variances assumed	,147	,703	-,185	49	,854	-,0429	,2321	-,5094	,4236
	Equal variances not assumed			-,182	33,229	,857	-,0429	,2365	-,5239	,4381
Area17_Right.roi	Equal variances assumed	2,234	,141	-,489	49	,627	-,1667	,3411	-,8522	,5189
	Equal variances not assumed			-,448	27,501	,658	-,1667	,3719	-,9291	,5958
Area18_Left.roi	Equal variances assumed	2,000	,164	-,795	49	,431	-,1525	,1919	-,5381	,2331
	Equal variances not assumed			-,751	29,818	,459	-,1525	,2031	-,5674	,2624
Area18_Right.roi	Equal variances assumed	3,930	,053	-,816	49	,418	-,2086	,2555	-,7221	,3049
	Equal variances not assumed			-,743	26,988	,464	-,2086	,2805	-,7842	,3671
Area19_Left.roi	Equal variances assumed	4,057	,050	-,020	49	,984	-,0045	,2319	-,4705	,4614
	Equal variances not assumed			-,018	25,898	,986	-,0045	,2586	-,5363	,5272
Area19_Right.roi	Equal variances assumed	2,146	,149	-,418	49	,678	-,1071	,2559	-,6214	,4073
	Equal variances not assumed			-,391	28,854	,699	-,1071	,2741	-,6679	,4537
Area20_Left.roi	Equal variances assumed	3,835	,056	-2,171	49	,035	-,6449	,2971	-1,2419	-,0480
	Equal variances not assumed			-1,984	27,244	,057	-,6449	,3250	-1,3115	,0216
Area20_Right.roi	Equal variances assumed	,507	,480	-1,245	49	,219	-,3187	,2559	-,8329	,1955

	Equal variances not assumed			-1,225	33,435	,229	-,3187	,2601	-,8477	,2103
Area21_Left.roi	Equal variances assumed	,366	,548	-1,277	49	,208	-,4298	,3365	-1,1061	,2465
	Equal variances not assumed			-1,214	30,296	,234	-,4298	,3542	-1,1528	,2932
Area21_Right.roi	Equal variances assumed	,048	,828	-,931	49	,356	-,2818	,3027	-,8901	,3264
	Equal variances not assumed			-,908	32,582	,371	-,2818	,3105	-,9138	,3502
Area22_Left.roi	Equal variances assumed	,066	,798	-1,114	49	,271	-,3101	,2783	-,8694	,2492
	Equal variances not assumed			-1,098	33,630	,280	-,3101	,2824	-,8842	,2640
Area22_Right.roi	Equal variances assumed	,108	,743	-,883	49	,381	-,2854	,3230	-,9345	,3638
	Equal variances not assumed			-,862	32,702	,395	-,2854	,3309	-,9589	,3882
Area23_Left.roi	Equal variances assumed	1,784	,188	-,623	49	,536	-,1783	,2860	-,7530	,3965
	Equal variances not assumed			-,654	40,232	,517	-,1783	,2724	-,7287	,3722
Area23_Right.roi	Equal variances assumed	,759	,388	-,461	49	,647	-,1455	,3152	-,7789	,4880
	Equal variances not assumed			-,478	38,711	,636	-,1455	,3044	-,7614	,4705
Area24_Left.roi	Equal variances assumed	2,216	,143	-1,284	49	,205	-,2439	,1900	-,6258	,1380
	Equal variances not assumed			-1,174	27,304	,250	-,2439	,2077	-,6700	,1821
Area24_Right.roi	Equal variances assumed	,925	,341	-,805	49	,425	-,1702	,2114	-,5950	,2546
	Equal variances not assumed			-,754	29,039	,457	-,1702	,2259	-,6321	,2917
Area25_Left.roi	Equal variances assumed	5,234	,027	-2,309	49	,025	-,1823	,0790	-,3410	-,0237

	Equal variances not assumed			-2,013	24,154	,055	-,1823	,0906	-,3692	,0045
Area25_Right.roi	Equal variances assumed	1,955	,168	-2,229	49	,030	-,1909	,0857	-,3630	-,0188
	Equal variances not assumed			-2,069	28,403	,048	-,1909	,0923	-,3798	-,0020
Area28_Left.roi	Equal variances assumed	7,856	,007	-2,978	49	,005	-,5687	,1910	-,9525	-,1849
	Equal variances not assumed			-2,544	23,031	,018	-,5687	,2235	-1,0310	-,1063
Area28_Right.roi	Equal variances assumed	,328	,569	-1,491	49	,142	-,3040	,2039	-,7137	,1057
	Equal variances not assumed			-1,463	33,154	,153	-,3040	,2079	-,7269	,1188
Area31_Left.roi	Equal variances assumed	,000	,994	-1,180	49	,244	-,3354	,2842	-,9066	,2359
	Equal variances not assumed			-1,199	36,708	,238	-,3354	,2797	-,9023	,2316
Area31_Right.roi	Equal variances assumed	,035	,852	-1,392	49	,170	-,4040	,2903	-,9873	,1792
	Equal variances not assumed			-1,393	35,103	,172	-,4040	,2901	-,9930	,1849
Area32_Left.roi	Equal variances assumed	1,264	,266	-1,190	49	,240	-,3460	,2908	-,9303	,2384
	Equal variances not assumed			-1,104	28,363	,279	-,3460	,3134	-,9875	,2956
Area32_Right.roi	Equal variances assumed	,094	,760	-,920	49	,362	-,2374	,2580	-,7558	,2810
	Equal variances not assumed			-,863	29,193	,395	-,2374	,2751	-,7999	,3252
Area36_Left.roi	Equal variances assumed	8,405	,006	-2,325	49	,024	-,6051	,2603	-1,1281	-,0820
	Equal variances not assumed			-1,959	22,298	,063	-,6051	,3089	-1,2452	,0351
Area36_Right.roi	Equal variances assumed	1,645	,206	-1,210	49	,232	-,3591	,2967	-,9552	,2371

	Equal variances not assumed			-1,153	30,539	,258	-,3591	,3113	-,9944	,2762
Area37_Left.roi	Equal variances assumed	,125	,726	-,633	49	,530	-,1808	,2858	-,7551	,3935
	Equal variances not assumed			-,618	32,696	,541	-,1808	,2928	-,7767	,4151
Area37_Right.roi	Equal variances assumed	2,337	,133	-,736	49	,465	-,2293	,3114	-,8550	,3964
	Equal variances not assumed			-,672	27,114	,507	-,2293	,3413	-,9294	,4708
Area38_Left.roi	Equal variances assumed	,812	,372	-1,767	49	,083	-,5298	,2997	-1,1322	,0726
	Equal variances not assumed			-1,698	31,255	,099	-,5298	,3120	-1,1659	,1063
Area38_Right.roi	Equal variances assumed	,114	,737	-1,440	49	,156	-,4843	,3362	-1,1601	,1914
	Equal variances not assumed			-1,401	32,335	,171	-,4843	,3458	-1,1885	,2198
Area39_Left.roi	Equal variances assumed	,153	,698	-,476	49	,636	-,1298	,2728	-,6779	,4183
	Equal variances not assumed			-,462	32,101	,648	-,1298	,2812	-,7026	,4430
Area39_Right.roi	Equal variances assumed	1,623	,209	-,126	49	,900	-,0424	,3360	-,7177	,6329
	Equal variances not assumed			-,118	29,140	,907	-,0424	,3586	-,7758	,6909
Area40_Left.roi	Equal variances assumed	,133	,717	-,208	49	,836	-,0652	,3132	-,6945	,5642
	Equal variances not assumed			-,204	33,223	,839	-,0652	,3191	-,7141	,5838
Area40_Right.roi	Equal variances assumed	,462	,500	-,129	49	,898	-,0500	,3866	-,8268	,7268
	Equal variances not assumed			-,132	37,511	,895	-,0500	,3776	-,8147	,7147
Area44_Left.roi	Equal variances assumed	2,920	,094	-1,861	49	,069	-,5707	,3067	-1,1871	,0456

	Equal variances not assumed			-1,672	26,075	,106	-,5707	,3412	-1,2720	,1306
Area44_Right.roi	Equal variances assumed	1,351	,251	-1,775	49	,082	-,4404	,2481	-,9391	,0583
	Equal variances not assumed			-1,647	28,375	,111	-,4404	,2674	-,9878	,1070
Area45_Left.roi	Equal variances assumed	1,939	,170	-1,893	49	,064	-,7121	,3762	-1,4681	,0438
	Equal variances not assumed			-1,782	29,521	,085	-,7121	,3996	-1,5287	,1045
Area45_Right.roi	Equal variances assumed	,170	,682	-1,259	49	,214	-,4192	,3329	-1,0883	,2499
	Equal variances not assumed			-1,254	34,625	,218	-,4192	,3344	-1,0983	,2599
Area46_Left.roi	Equal variances assumed	,205	,652	-2,009	49	,050	-,5914	,2944	-1,1830	,0002
	Equal variances not assumed			-1,933	31,389	,062	-,5914	,3059	-1,2151	,0323
Area46_Right.roi	Equal variances assumed	,249	,620	-,512	49	,611	-,1338	,2615	-,6594	,3917
	Equal variances not assumed			-,500	32,779	,620	-,1338	,2677	-,6786	,4109
Area47_Left.roi	Equal variances assumed	,522	,473	-2,339	49	,023	-,6222	,2660	-1,1567	-,0877
	Equal variances not assumed			-2,227	30,451	,033	-,6222	,2794	-1,1925	-,0519
Area47_Right.roi	Equal variances assumed	,611	,438	-1,467	49	,149	-,3939	,2686	-,9337	,1459
	Equal variances not assumed			-1,414	31,544	,167	-,3939	,2787	-,9619	,1740

Πίνακας 13. Συσχέτιση αιμάτωσης στους λοβούς με τιμές PANSS, DUP, Ηλικία, Εκπαιδευτικό υπόβαθρο (δεν υπάρχει), (META τη θεραπεία)

		Age	Education Years	Duration of Untreated Psychosis (Weeks)	PANSS Positive Scale	PANSS Negative Scale	PANSS General Psychopatholog y Scale	PANSS Total Score
FrontalLobe_Left.roi	Pearson Correlation	-,139	-,051	,093	,254	,164	,147	,199
	Sig. (2-tailed)	,330	,721	,517	,075	,254	,308	,165
	N	51	51	51	50	50	50	50
FrontalLobe_Right.roi	Pearson Correlation	-,237	,030	-,012	,160	,072	,003	,080
	Sig. (2-tailed)	,094	,836	,933	,266	,618	,985	,581
	N	51	51	51	50	50	50	50
LimbicLobe_Left.roi	Pearson Correlation	,080	,064	,084	,122	,099	,104	,119
	Sig. (2-tailed)	,577	,657	,559	,397	,492	,474	,409
	N	51	51	51	50	50	50	50
LimbicLobe_Right.roi	Pearson Correlation	,089	,083	,056	,119	,033	,032	,058
	Sig. (2-tailed)	,535	,564	,694	,411	,822	,827	,690
	N	51	51	51	50	50	50	50
OccipitalLobe_Left.roi	Pearson Correlation	,200	,081	,083	-,007	-,001	,158	,046
	Sig. (2-tailed)	,158	,574	,562	,964	,995	,272	,753
	N	51	51	51	50	50	50	50
OccipitalLobe_Right.roi	Pearson Correlation	,264	-,001	,048	,023	-,117	,040	-,049
	Sig. (2-tailed)	,062	,995	,739	,873	,419	,782	,738
	N	51	51	51	50	50	50	50
ParietalLobe_Left.roi	Pearson Correlation	-,037	,046	,077	,082	,031	,133	,080
	Sig. (2-tailed)	,795	,749	,591	,571	,830	,357	,583
	N	51	51	51	50	50	50	50

ParietalLobe_Right.roi	Pearson Correlation	,046	,055	,138	,016	-,068	,097	-,001
	Sig. (2-tailed)	,751	,700	,333	,911	,640	,501	,994
	N	51	51	51	50	50	50	50
TemporalLobe_Left.roi	Pearson Correlation	,076	,132	-,127	,166	,018	,001	,033
	Sig. (2-tailed)	,596	,356	,374	,250	,903	,994	,822
	N	51	51	51	50	50	50	50
TemporalLobe_Right.roi	Pearson Correlation	,084	,059	,007	,137	-,114	-,027	-,048
	Sig. (2-tailed)	,558	,681	,960	,344	,430	,851	,738
	N	51	51	51	50	50	50	50

Πίνακας 14Α. Σύγκριση SPECT *baseline* και *follow-up* – Σε επίπεδο εγκεφαλικών λοβών

Παρατηρείται στατιστικώς σημαντική διαφορά μόνο στον αριστερό μετωπιαίο λοβό ($t = 2.28$, $p = .03$) και συγκεκριμένα μείωση της αιμάτωσης/ αύξηση της υποαιμάτωσης στο followup.

Paired Samples Statistics					
		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	FrontalLobe_Left.roi	-1,159	51	,8324	,1166
	FrontalLobe_Left.roi_Followup	-1,394	51	,9778	,1369
Pair 2	FrontalLobe_Right.roi	-,829	51	,7611	,1066
	FrontalLobe_Right.roi_Followup	-,925	51	,8515	,1192
Pair 3	LimbicLobe_Left.roi	-2,731	51	,5764	,0807
	LimbicLobe_Left.roi_Followup	-2,786	51	,7681	,1076
Pair 4	LimbicLobe_Right.roi	-2,904	51	,5926	,0830
	LimbicLobe_Right.roi_Followup	-2,896	51	,8134	,1139
Pair 5	OccipitalLobe_Left.roi	,151	51	,7385	,1034
	OccipitalLobe_Left.roi_Followup	,263	51	,8222	,1151
Pair 6	OccipitalLobe_Right.roi	,043	51	,7885	,1104
	OccipitalLobe_Right.roi_Followup	,108	51	,8770	,1228
Pair 7	ParietalLobe_Left.roi	-1,363	51	,8964	,1255
	ParietalLobe_Left.roi_Followup	-1,225	51	,8953	,1254
Pair 8	ParietalLobe_Right.roi	-1,124	51	,9324	,1306
	ParietalLobe_Right.roi_Followup	-1,016	51	,9864	,1381
Pair 9	TemporalLobe_Left.roi	-2,096	51	,8273	,1158
	TemporalLobe_Left.roi_Followup	-2,059	51	,8568	,1200
Pair 10	TemporalLobe_Right.roi	-1,376	51	,7657	,1072
	TemporalLobe_Right.roi_Followup	-1,286	51	,9579	,1341

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	FrontalLobe_Left.roi - FrontalLobe_Left.roi_Followup	,2353	,7381	,1033	,0277	,4429	2,277	50	,027
Pair 2	FrontalLobe_Right.roi - FrontalLobe_Right.roi_Followup	,0961	,6642	,0930	-,0907	,2829	1,033	50	,307
Pair 3	LimbicLobe_Left.roi - LimbicLobe_Left.roi_Followup	,0549	,6423	,0899	-,1257	,2355	,610	50	,544
Pair 4	LimbicLobe_Right.roi - LimbicLobe_Right.roi_Followup	-,0078	,7071	,0990	-,2067	,1910	-,079	50	,937
Pair 5	OccipitalLobe_Left.roi - OccipitalLobe_Left.roi_Followup	-,1118	,9081	,1272	-,3672	,1436	-,879	50	,384
Pair 6	OccipitalLobe_Right.roi - OccipitalLobe_Right.roi_Followup	-,0647	,8717	,1221	-,3099	,1805	-,530	50	,598
Pair 7	ParietalLobe_Left.roi - ParietalLobe_Left.roi_Followup	-,1373	,8146	,1141	-,3664	,0919	-1,203	50	,235
Pair 8	ParietalLobe_Right.roi - ParietalLobe_Right.roi_Followup	-,1078	,7494	,1049	-,3186	,1029	-1,028	50	,309
Pair 9	TemporalLobe_Left.roi - TemporalLobe_Left.roi_Followup	-,0373	,7102	,0994	-,2370	,1625	-,375	50	,710
Pair 10	TemporalLobe_Right.roi - TemporalLobe_Right.roi_Followup	-,0902	,7463	,1045	-,3001	,1197	-,863	50	,392

Πίνακας 14B. Σύγκριση SPECT baseline και follow-up – Σε επίπεδο BAs

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	Area4_Left.roi	-1,541	51	1,1195	,1568
	Area4_Left.roi_Followup	-1,359	51	1,0971	,1536
Pair 2	Area4_Right.roi	-1,643	51	1,1969	,1676
	Area4_Right.roi_Followup	-1,590	51	1,2755	,1786
Pair 3	Area5_Left.roi	-1,224	51	1,0554	,1478
	Area5_Left.roi_Followup	-1,029	51	1,1595	,1624
Pair 4	Area5_Right.roi	-1,088	51	1,1639	,1630
	Area5_Right.roi_Followup	-1,016	51	1,0655	,1492
Pair 5	Area6_Left.roi	-1,729	51	,8491	,1189
	Area6_Left.roi_Followup	-1,622	51	,8773	,1229
Pair 6	Area6_Right.roi	-1,524	51	,9077	,1271
	Area6_Right.roi_Followup	-1,524	51	,9620	,1347
Pair 7	Area7_Left.roi	-,241	51	,9940	,1392
	Area7_Left.roi_Followup	-,125	51	,9781	,1370
Pair 8	Area7_Right.roi	-,065	51	,8991	,1259
	Area7_Right.roi_Followup	-,006	51	1,0154	,1422
Pair 9	Area8_Left.roi	-1,265	51	,8180	,1145
	Area8_Left.roi_Followup	-1,461	51	,8784	,1230
Pair 10	Area8_Right.roi	-1,233	51	,8939	,1252
	Area8_Right.roi_Followup	-1,229	51	1,0653	,1492
Pair 11	Area9_Left.roi	-1,237	51	,9523	,1333
	Area9_Left.roi_Followup	-1,373	51	1,0367	,1452
Pair 12	Area9_Right.roi	-,808	51	,8173	,1144
	Area9_Right.roi_Followup	-,890	51	1,1098	,1554
Pair 13	Area10_Left.roi	-,225	51	,9935	,1391
	Area10_Left.roi_Followup	-,490	51	1,0339	,1448
Pair 14	Area10_Right.roi	,075	51	,9564	,1339
	Area10_Right.roi_Followup	-,351	51	1,1055	,1548
Pair 15	Area11_Left.roi	-,696	51	,9633	,1349
	Area11_Left.roi_Followup	-1,112	51	1,3065	,1830
Pair 16	Area11_Right.roi	-,578	51	,7857	,1100
	Area11_Right.roi_Followup	-,682	51	,9806	,1373
Pair 17	Area12_Left.roi	-1,771	51	,9580	,1341
	Area12_Left.roi_Followup	-2,094	51	1,2279	,1719
Pair 18	Area12_Right.roi	-1,973	51	,8403	,1177
	Area12_Right.roi_Followup	-2,090	51	1,2131	,1699
Pair 19	Area17_Left.roi	,573	51	,8716	,1220
	Area17_Left.roi_Followup	,484	51	,9039	,1266
Pair 20	Area17_Right.roi	,520	51	1,1562	,1619
	Area17_Right.roi_Followup	,375	51	1,2737	,1784
Pair 21	Area18_Left.roi	,543	51	,7422	,1039

	Area18_Left.roi_Followup	,714	51	,7046	,0987
Pair 22	Area18_Right.roi	,412	51	,7855	,1100
	Area18_Right.roi_Followup	,437	51	,9623	,1347
Pair 23	Area19_Left.roi	-,045	51	,8580	,1201
	Area19_Left.roi_Followup	,157	51	,8575	,1201
Pair 24	Area19_Right.roi	-,122	51	,8730	,1222
	Area19_Right.roi_Followup	,112	51	,9606	,1345
Pair 25	Area20_Left.roi	-2,963	51	,9344	,1308
	Area20_Left.roi_Followup	-3,014	51	1,0718	,1501
Pair 26	Area20_Right.roi	-2,018	51	,7339	,1028
	Area20_Right.roi_Followup	-1,935	51	,9806	,1373
Pair 27	Area21_Left.roi	-2,035	51	1,0943	,1532
	Area21_Left.roi_Followup	-2,216	51	1,1724	,1642
Pair 28	Area21_Right.roi	-,692	51	1,0411	,1458
	Area21_Right.roi_Followup	-,751	51	1,0294	,1442
Pair 29	Area22_Left.roi	-2,443	51	,9735	,1363
	Area22_Left.roi_Followup	-2,420	51	1,0419	,1459
Pair 30	Area22_Right.roi	-1,478	51	,9399	,1316
	Area22_Right.roi_Followup	-1,380	51	1,1947	,1673
Pair 31	Area23_Left.roi	-3,053	51	,8334	,1167
	Area23_Left.roi_Followup	-3,151	51	1,0485	,1468
Pair 32	Area23_Right.roi	-3,322	51	,9268	,1298
	Area23_Right.roi_Followup	-3,316	51	1,1281	,1580
Pair 33	Area24_Left.roi	-1,927	51	,5052	,0707
	Area24_Left.roi_Followup	-2,135	51	,6919	,0969
Pair 34	Area24_Right.roi	-2,786	51	,6000	,0840
	Area24_Right.roi_Followup	-2,916	51	,7695	,1078
Pair 35	Area25_Left.roi	-4,588	51	,2511	,0352
	Area25_Left.roi_Followup	-4,686	51	,4472	,0626
Pair 36	Area25_Right.roi	-4,563	51	,2425	,0340
	Area25_Right.roi_Followup	-4,669	51	,4554	,0638
Pair 37	Area28_Left.roi	-3,841	51	,5738	,0804
	Area28_Left.roi_Followup	-3,665	51	,7924	,1110
Pair 38	Area28_Right.roi	-3,710	51	,5651	,0791
	Area28_Right.roi_Followup	-3,457	51	,7945	,1113
Pair 39	Area31_Left.roi	-1,931	51	1,0156	,1422
	Area31_Left.roi_Followup	-1,986	51	,9646	,1351
Pair 40	Area31_Right.roi	-1,986	51	1,0014	,1402
	Area31_Right.roi_Followup	-1,918	51	,9955	,1394
Pair 41	Area32_Left.roi	-1,871	51	,7998	,1120
	Area32_Left.roi_Followup	-2,067	51	1,0160	,1423
Pair 42	Area32_Right.roi	-1,884	51	,7140	,1000
	Area32_Right.roi_Followup	-2,067	51	,8842	,1238
Pair 43	Area36_Left.roi	-3,906	51	,7276	,1019

	Area36_Left.roi_Followup	-3,771	51	1,0321	,1445
Pair 44	Area36_Right.roi	-3,092	51	,8501	,1190
	Area36_Right.roi_Followup	-2,751	51	1,0719	,1501
Pair 45	Area37_Left.roi	-,629	51	1,0508	,1471
	Area37_Left.roi_Followup	-,492	51	1,0409	,1458
Pair 46	Area37_Right.roi	-,418	51	,9993	,1399
	Area37_Right.roi_Followup	-,031	51	1,1652	,1632
Pair 47	Area38_Left.roi	-2,843	51	,9435	,1321
	Area38_Left.roi_Followup	-2,873	51	1,1065	,1549
Pair 48	Area38_Right.roi	-2,565	51	,9156	,1282
	Area38_Right.roi_Followup	-2,561	51	1,1770	,1648
Pair 49	Area39_Left.roi	-,271	51	1,0439	,1462
	Area39_Left.roi_Followup	-,408	51	1,0268	,1438
Pair 50	Area39_Right.roi	,192	51	1,1162	,1563
	Area39_Right.roi_Followup	,310	51	1,1980	,1678
Pair 51	Area40_Left.roi	-1,225	51	1,1981	,1678
	Area40_Left.roi_Followup	-1,333	51	1,0862	,1521
Pair 52	Area40_Right.roi	,039	51	1,2654	,1772
	Area40_Right.roi_Followup	,094	51	1,4403	,2017
Pair 53	Area44_Left.roi	-2,555	51	1,0257	,1436
	Area44_Left.roi_Followup	-2,773	51	1,1042	,1546
Pair 54	Area44_Right.roi	-1,616	51	,8118	,1137
	Area44_Right.roi_Followup	-1,769	51	,9079	,1271
Pair 55	Area45_Left.roi	-2,231	51	1,2925	,1810
	Area45_Left.roi_Followup	-2,525	51	1,3620	,1907
Pair 56	Area45_Right.roi	-1,000	51	1,1368	,1592
	Area45_Right.roi_Followup	-1,398	51	1,2452	,1744
Pair 57	Area46_Left.roi	-1,357	51	,9702	,1359
	Area46_Left.roi_Followup	-1,588	51	1,0877	,1523
Pair 58	Area46_Right.roi	-,461	51	,9163	,1283
	Area46_Right.roi_Followup	-,586	51	,9368	,1312
Pair 59	Area47_Left.roi	-1,233	51	,8270	,1158
	Area47_Left.roi_Followup	-1,482	51	,9543	,1336
Pair 60	Area47_Right.roi	-,475	51	,7753	,1086
	Area47_Right.roi_Followup	-,818	51	,9662	,1353

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	Area4_Left.roi - Area4_Left.roi_Followup	-,1824	,9649	,1351	-,4537	,0890	-1,350	50	,183
Pair 2	Area4_Right.roi - Area4_Right.roi_Followup	-,0529	,9651	,1351	-,3244	,2185	-,392	50	,697
Pair 3	Area5_Left.roi - Area5_Left.roi_Followup	-,1941	1,0110	,1416	-,4785	,0902	-1,371	50	,176
Pair 4	Area5_Right.roi - Area5_Right.roi_Followup	-,0725	,8376	,1173	-,3081	,1630	-,619	50	,539
Pair 5	Area6_Left.roi - Area6_Left.roi_Followup	-,1078	,7975	,1117	-,3321	,1164	-,966	50	,339
Pair 6	Area6_Right.roi - Area6_Right.roi_Followup	,0000	,7955	,1114	-,2237	,2237	,000	50	1,000
Pair 7	Area7_Left.roi - Area7_Left.roi_Followup	-,1157	1,0397	,1456	-,4081	,1767	-,795	50	,431
Pair 8	Area7_Right.roi - Area7_Right.roi_Followup	-,0588	,9494	,1329	-,3258	,2082	-,442	50	,660
Pair 9	Area8_Left.roi - Area8_Left.roi_Followup	,1961	,7790	,1091	-,0230	,4152	1,798	50	,078
Pair 10	Area8_Right.roi - Area8_Right.roi_Followup	-,0039	,7597	,1064	-,2176	,2098	-,037	50	,971
Pair 11	Area9_Left.roi - Area9_Left.roi_Followup	,1353	,8800	,1232	-,1122	,3828	1,098	50	,277
Pair 12	Area9_Right.roi - Area9_Right.roi_Followup	,0824	,8964	,1255	-,1698	,3345	,656	50	,515

Pair 13	Area10_Left.roi - Area10_Left.roi_Followup	,2647	,9128	,1278	,0080	,5214	2,071	50	,044
Pair 14	Area10_Right.roi - Area10_Right.roi_Followup	,4255	,8816	,1234	,1775	,6734	3,447	50	,001
Pair 15	Area11_Left.roi - Area11_Left.roi_Followup	,4157	1,2994	,1820	,0502	,7812	2,285	50	,027
Pair 16	Area11_Right.roi - Area11_Right.roi_Followup	,1039	,9033	,1265	-,1501	,3580	,822	50	,415
Pair 17	Area12_Left.roi - Area12_Left.roi_Followup	,3235	1,1774	,1649	-,0076	,6547	1,962	50	,055
Pair 18	Area12_Right.roi - Area12_Right.roi_Followup	,1176	1,0706	,1499	-,1835	,4188	,785	50	,436
Pair 19	Area17_Left.roi - Area17_Left.roi_Followup	,0882	1,1223	,1571	-,2274	,4039	,561	50	,577
Pair 20	Area17_Right.roi - Area17_Right.roi_Followup	,1451	1,3487	,1889	-,2342	,5244	,768	50	,446
Pair 21	Area18_Left.roi - Area18_Left.roi_Followup	-,1706	,8776	,1229	-,4174	,0762	-1,388	50	,171
Pair 22	Area18_Right.roi - Area18_Right.roi_Followup	-,0255	,8843	,1238	-,2742	,2232	-,206	50	,838
Pair 23	Area19_Left.roi - Area19_Left.roi_Followup	-,2020	,9401	,1316	-,4664	,0624	-1,534	50	,131
Pair 24	Area19_Right.roi - Area19_Right.roi_Followup	-,2333	,9333	,1307	-,4958	,0292	-1,785	50	,080
Pair 25	Area20_Left.roi - Area20_Left.roi_Followup	,0510	,8477	,1187	-,1874	,2894	,429	50	,669
Pair 26	Area20_Right.roi - Area20_Right.roi_Followup	-,0824	,7696	,1078	-,2988	,1341	-,764	50	,448
Pair 27	Area21_Left.roi - Area21_Left.roi_Followup	,1804	,8690	,1217	-,0640	,4248	1,482	50	,145

Pair 28	Area21_Right.roi - Area21_Right.roi_Followup	,0588	,9203	,1289	-,2000	,3176	,456	50	,650
Pair 29	Area22_Left.roi - Area22_Left.roi_Followup	-,0235	,7672	,1074	-,2393	,1923	-,219	50	,828
Pair 30	Area22_Right.roi - Area22_Right.roi_Followup	-,0980	1,0364	,1451	-,3895	,1935	-,676	50	,502
Pair 31	Area23_Left.roi - Area23_Left.roi_Followup	,0980	,7916	,1108	-,1246	,3207	,884	50	,381
Pair 32	Area23_Right.roi - Area23_Right.roi_Followup	-,0059	,9874	,1383	-,2836	,2718	-,043	50	,966
Pair 33	Area24_Left.roi - Area24_Left.roi_Followup	,2078	,6899	,0966	,0138	,4019	2,152	50	,036
Pair 34	Area24_Right.roi - Area24_Right.roi_Followup	,1294	,7757	,1086	-,0888	,3476	1,191	50	,239
Pair 35	Area25_Left.roi - Area25_Left.roi_Followup	,0980	,4593	,0643	-,0312	,2272	1,524	50	,134
Pair 36	Area25_Right.roi - Area25_Right.roi_Followup	,1059	,4106	,0575	-,0096	,2214	1,842	50	,071
Pair 37	Area28_Left.roi - Area28_Left.roi_Followup	-,1765	,7257	,1016	-,3806	,0276	-1,737	50	,089
Pair 38	Area28_Right.roi - Area28_Right.roi_Followup	-,2529	,7726	,1082	-,4702	-,0356	-2,338	50	,023
Pair 39	Area31_Left.roi - Area31_Left.roi_Followup	,0549	,8164	,1143	-,1747	,2845	,480	50	,633
Pair 40	Area31_Right.roi - Area31_Right.roi_Followup	-,0686	,9212	,1290	-,3277	,1905	-,532	50	,597
Pair 41	Area32_Left.roi - Area32_Left.roi_Followup	,1961	,7665	,1073	-,0195	,4117	1,827	50	,074
Pair 42	Area32_Right.roi - Area32_Right.roi_Followup	,1824	,7699	,1078	-,0342	,3989	1,692	50	,097

Pair 43	Area36_Left.roi - Area36_Left.roi_Followup	-,1353	,8579	,1201	-,3766	,1060	-1,126	50	,265
Pair 44	Area36_Right.roi - Area36_Right.roi_Followup	-,3412	1,0640	,1490	-,6404	-,0419	-2,290	50	,026
Pair 45	Area37_Left.roi - Area37_Left.roi_Followup	-,1373	1,0989	,1539	-,4463	,1718	-,892	50	,377
Pair 46	Area37_Right.roi - Area37_Right.roi_Followup	-,3863	1,0551	,1477	-,6830	-,0895	-2,615	50	,012
Pair 47	Area38_Left.roi - Area38_Left.roi_Followup	,0294	,9358	,1310	-,2338	,2926	,224	50	,823
Pair 48	Area38_Right.roi - Area38_Right.roi_Followup	-,0039	1,0133	,1419	-,2889	,2811	-,028	50	,978
Pair 49	Area39_Left.roi - Area39_Left.roi_Followup	,1373	1,0763	,1507	-,1655	,4400	,911	50	,367
Pair 50	Area39_Right.roi - Area39_Right.roi_Followup	-,1176	1,2925	,1810	-,4812	,2459	-,650	50	,519
Pair 51	Area40_Left.roi - Area40_Left.roi_Followup	,1078	1,3606	,1905	-,2748	,4905	,566	50	,574
Pair 52	Area40_Right.roi - Area40_Right.roi_Followup	-,0549	1,3153	,1842	-,4248	,3150	-,298	50	,767
Pair 53	Area44_Left.roi - Area44_Left.roi_Followup	,2176	,9553	,1338	-,0510	,4863	1,627	50	,110
Pair 54	Area44_Right.roi - Area44_Right.roi_Followup	,1529	,7996	,1120	-,0719	,3778	1,366	50	,178
Pair 55	Area45_Left.roi - Area45_Left.roi_Followup	,2941	1,1779	,1649	-,0372	,6254	1,783	50	,081
Pair 56	Area45_Right.roi - Area45_Right.roi_Followup	,3980	1,3025	,1824	,0317	,7644	2,182	50	,034
Pair 57	Area46_Left.roi - Area46_Left.roi_Followup	,2314	,9260	,1297	-,0291	,4918	1,784	50	,080

Pair 58	Area46_Right.roi - Area46_Right.roi_Followup	,1255	,8597	,1204	-,1163	,3673	1,042	50	,302
Pair 59	Area47_Left.roi - Area47_Left.roi_Followup	,2490	,8038	,1126	,0229	,4751	2,212	50	,032
Pair 60	Area47_Right.roi - Area47_Right.roi_Followup	,3431	,8654	,1212	,0997	,5865	2,832	50	,007

Πίνακας 15. Σύγκριση τιμών στις κλίμακες **PANSS ΠΡΙΝ** και **META** τη θεραπεία

Παρατηρείται στατιστικώς σημαντική μείωση στις τιμές της PANSS σε όλες τις υποκλίμακες και στο συνολικό σκορ.

Paired Samples Statistics

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	PANSS Positive Scale	29,88	50	4,134	,585
	PANSS Positive Scale	7,82	50	1,224	,173
Pair 2	PANSS Negative Scale	21,96	50	4,314	,610
	PANSS Negative Scale	16,48	50	5,963	,843
Pair 3	PANSS General	25,86	50	3,071	,434
	Psychopathology Scale				
	PANSS General	20,46	50	3,085	,436
Pair 4	Psychopathology Scale				
	PANSS Total Score	76,98	50	9,838	1,391
	PANSS Total Score	44,64	50	9,253	1,309

Paired Samples Test

		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
			Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	PANSS Positive Scale - PANSS Positive Scale	22,060	4,113	,582	20,891	23,229	37,928	49	,000
Pair 2	PANSS Negative Scale - PANSS Negative Scale	5,480	4,970	,703	4,067	6,893	7,796	49	,000
Pair 3	PANSS General Psychopathology Scale - PANSS General Psychopathology Scale	5,400	3,676	,520	4,355	6,445	10,388	49	,000
Pair 4	PANSS Total Score - PANSS Total Score	32,340	11,208	1,585	29,155	35,525	20,403	49	,000

Πίνακας 16. Σύγκριση νευροψυχολογικών δοκιμασιών *ΠΡΙΝ* και *META* τη θεραπεία

		Mean	N	Std. Deviation	Std. Error Mean
Pair 1	The total number of nontarget condition trials where the subject did not respond	17,69	32	3,074	,543
	CPTnontarget_corr_Followup	18,19	32	2,416	,427
Pair 2	The total number of trials for all conditions where the subject response was correct.	47,53	32	,761	,135
	FLtotal_corr_Followup	47,28	32	1,301	,230
Pair 3	The mean response time of the correct trials for all conditions.	1.0483	32	.45051	.07964
	FLtotal_mean_Followup	,9849	32	,34312	,06066
Pair 4	The total number of correct trials in the 1-Back testing block	25,68	31	5,540	,995
	NBnb1_corr_Followup	27,52	31	1,730	,311
Pair 5	The mean response time of the correct 1-Back testing trials	1.1282	30	.54205	.09896
	NBnb1_mean_Followup	,9567	30	,44276	,08084
Pair 6	The total number of correct trials in the 2-Back testing block	55,87	31	18,319	3,290
	NBnb2_corr_Followup	55,87	31	21,404	3,844
Pair 7	The mean response time of the correct 2-Back testing trials	1.5857	27	.72348	.13923
	NBnb2_mean_Followup	1,3281	27	,52016	,10011
Pair 8	The total number of correct shifted trials in the shift block	29,06	32	4,996	,883
	SSshifted_corr_Followup	30,97	32	4,314	,763
Pair 9	The mean response time of the correct shifted trials in the shift block	1.4199	32	.55201	.09758
	SSshifted_mean_Followup	1,3609	32	,51294	,09068
Pair 10	Dot Counting - EXAMINER	15,375	32	6,5881	1,1646
	DotCounting_total_Followup	15,281	32	5,6411	,9972
Pair 11	Taylor Copy	32,924	33	3,6787	,6404
	Taylor_C_Followup	33,030	33	2,9526	,5140
Pair 12	Taylor Immediate Recall	18,455	33	7,6397	1,3299
	Taylor_IR_Followup	22,636	33	6,4702	1,1263
Pair 13	Taylor Late Recall	19,273	33	7,6873	1,3382
	Taylor_LR_Followup	22,485	33	6,9016	1,2014
Pair 14	Taylor Recognition Total Corrects	19,15	33	1,679	,292
	Taylor_R_T_Followup	20,09	33	1,548	,270
Pair 15	Words Immediate Recall	28,48	33	5,274	,918
	Word_IR_Followup	30,55	33	4,925	,857
Pair 16	Words Late Recall	4,73	33	3,085	,537
	Word_LR_Followup	6,09	33	2,566	,447

Pair 17	Story Immediate Recall	16,52	33	6,379	1,110
	Story_IR_Followup	18,12	33	5,878	1,023
Pair 18	Story Late Recall	8,97	33	3,477	,605
	Story_LR_Followup	10,09	33	3,234	,563
Pair 19	Digit Span Forward	6,64	33	1,220	,212
	DigitSp_F_Followup	6,48	33	1,679	,292
Pair 20	Digit Span Backward	5,48	33	2,123	,370
	DigitSp_B_Followup	5,45	33	1,970	,343
Pair 21	Verbal Fluency Semantic Total	15,82	33	4,620	,804
	VerbalFluency_S_T_Followup	15,30	33	4,902	,853
Pair 22	Verbal Fluency Phonological Total	9,15	33	3,776	,657
	VerbalFluency_Ph_T_Followup	7,58	33	2,937	,511

Paired Samples Correlations

		N	Correlation	Sig.
Pair 1	The total number of nontarget condition trials where the subject did not respond & CPTnontarget_corr_Followup	32	,438	,012
Pair 2	The total number of trials for all conditions where the subject response was correct. & FLtotal_corr_Followup	32	,235	,195
Pair 3	The mean response time of the correct trials for all conditions. & FLtotal_mean_Followup	32	,525	,002
Pair 4	The total number of correct trials in the 1-Back testing block & NBnb1_corr_Followup	31	,536	,002
Pair 5	The mean response time of the correct 1-Back testing trials & NBnb1_mean_Followup	30	,530	,003
Pair 6	The total number of correct trials in the 2-Back testing block & NBnb2_corr_Followup	31	,617	,000
Pair 7	The mean response time of the correct 2-Back testing trials & NBnb2_mean_Followup	27	,495	,009
Pair 8	The total number of correct shifted trials in the shift block & SSshifted_corr_Followup	32	,617	,000
Pair 9	The mean response time of the correct shifted trials in the shift block & SSshifted_mean_Followup	32	,776	,000
Pair 10	Dot Counting - EXAMINER & DotCounting_total_Followup	32	,698	,000
Pair 11	Taylor Copy & Taylor_C_Followup	33	,650	,000
Pair 12	Taylor Immediate Recall & Taylor_IR_Followup	33	,785	,000
Pair 13	Taylor Late Recall & Taylor_LR_Followup	33	,872	,000
Pair 14	Taylor Recognition Total Corrects & Taylor_R_T_Followup	33	,331	,060
Pair 15	Words Immediate Recall & Word_IR_Followup	33	,681	,000
Pair 16	Words Late Recall & Word_LR_Followup	33	,599	,000
Pair 17	Story Immediate Recall & Story_IR_Followup	33	,534	,001
Pair 18	Story Late Recall & Story_LR_Followup	33	,542	,001
Pair 19	Digit Span Forward & DigitSp_F_Followup	33	,241	,176
Pair 20	Digit Span Backward & DigitSp_B_Followup	33	,663	,000
Pair 21	Verbal Fluency Semantic Total & VerbalFluency_S_T_Followup	33	,679	,000
Pair 22	Verbal Fluency Phonological Total & VerbalFluency_Ph_T_Followup	33	,448	,009

Paired Samples Test

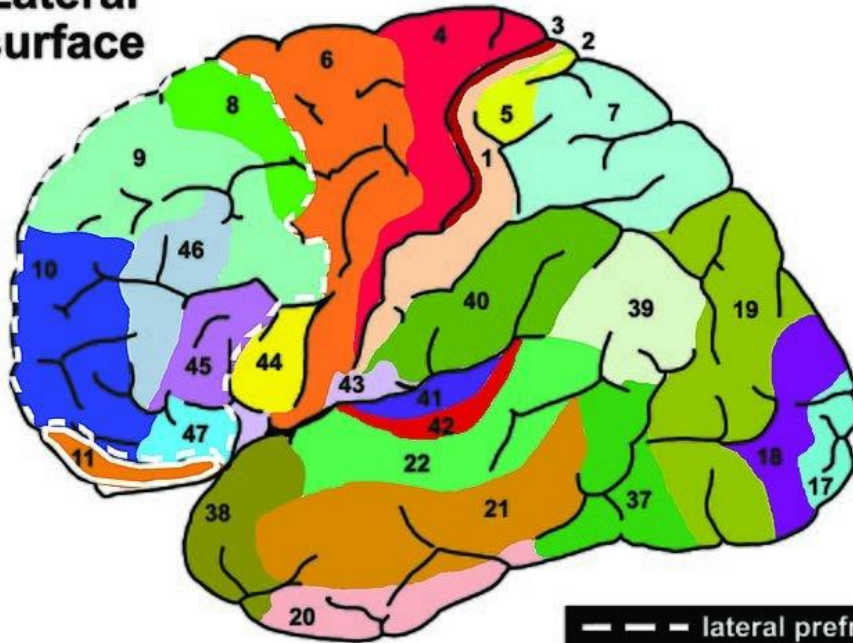
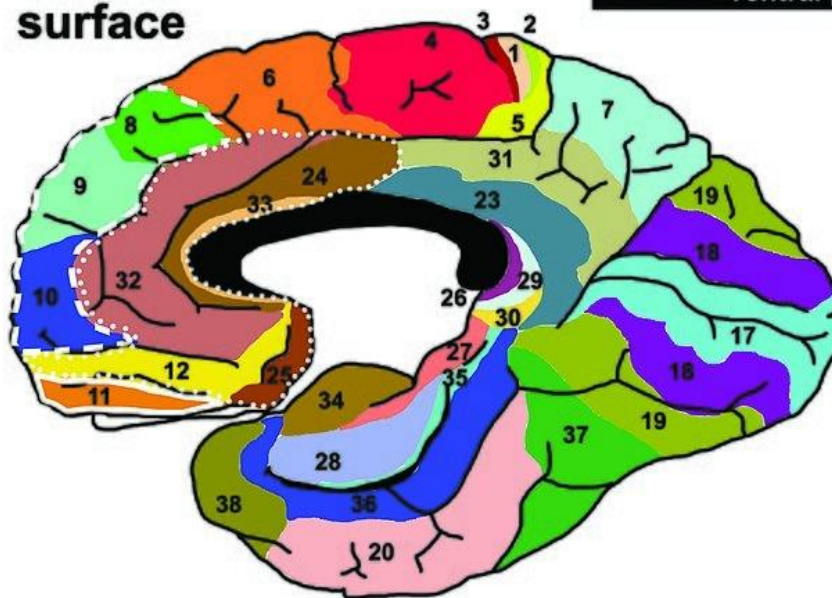
		Paired Differences					t	df	Sig. (2-tailed)
		Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	95% Confidence Interval of the Difference				
					Lower	Upper			
Pair 1	The total number of nontarget condition trials where the subject did not respond - CPTnontarget_corr_Followup	-,500	2,962	,524	-1,568	,568	-,955	31	,347
Pair 2	The total number of trials for all conditions where the subject response was correct. - FLtotal_corr_Followup	,250	1,344	,238	-,235	,735	1,052	31	,301
Pair 3	The mean response time of the correct trials for all conditions. - FLtotal_mean_Followup	,06337	,39794	,07035	-,08011	,20684	,901	31	,375
Pair 4	The total number of correct trials in the 1-Back testing block - NBnb1_corr_Followup	-1,839	4,838	,869	-3,613	-,064	-2,116	30	,043
Pair 5	The mean response time of the correct 1-Back testing trials - NBnb1_mean_Followup	,17147	,48536	,08861	-,00977	,35270	1,935	29	,063
Pair 6	The total number of correct trials in the 2-Back testing block - NBnb2_corr_Followup	,000	17,599	3,161	-6,455	6,455	,000	30	1,000
Pair 7	The mean response time of the correct 2-Back testing trials - NBnb2_mean_Followup	,25760	,64940	,12498	,00071	,51450	2,061	26	,049

Pair 8	The total number of correct shifted trials in the shift block - SSshifted_corr_Followup	-1,906	4,122	,729	-3,392	-,420	-2,616	31	,014
Pair 9	The mean response time of the correct shifted trials in the shift block - SSshifted_mean_Followup	,05901	,35866	,06340	-,07030	,18832	,931	31	,359
Pair 10	Dot Counting - EXAMINER - DotCounting_total_Followup	,0938	4,8284	,8535	-1,6471	1,8346	,110	31	,913
Pair 11	Taylor Copy - Taylor_C_Followup	-,1061	2,8498	,4961	-1,1165	,9044	-,214	32	,832
Pair 12	Taylor Immediate Recall - Taylor_IR_Followup	-4,1818	4,7579	,8282	-5,8689	-2,4947	-5,049	32	,000
Pair 13	Taylor Late Recall - Taylor_LR_Followup	-3,2121	3,7667	,6557	-4,5477	-1,8765	-4,899	32	,000
Pair 14	Taylor Recognition Total Corrects - Taylor_R_T_Followup	-,939	1,870	,325	-1,602	-,276	-2,886	32	,007
Pair 15	Words Immediate Recall - Word_IR_Followup	-2,061	4,085	,711	-3,509	-,612	-2,898	32	,007
Pair 16	Words Late Recall - Word_LR_Followup	-1,364	2,572	,448	-2,276	-,452	-3,046	32	,005
Pair 17	Story Immediate Recall - Story_IR_Followup	-1,606	5,932	1,033	-3,709	,497	-1,555	32	,130
Pair 18	Story Late Recall - Story_LR_Followup	-1,121	3,219	,560	-2,263	,020	-2,001	32	,054
Pair 19	Digit Span Forward - DigitSp_F_Followup	,152	1,822	,317	-,495	,798	,478	32	,636
Pair 20	Digit Span Backward - DigitSp_B_Followup	,030	1,686	,294	-,568	,628	,103	32	,918

Pair 21	Verbal Fluency Semantic Total - VerbalFluency_S_T_Followup	,515	3,825	,666	-,841	1,872	,774	32	,445
Pair 22	Verbal Fluency Phonological Total - VerbalFluency_Ph_T_Followup	1,576	3,597	,626	,300	2,851	2,516	32	,017

Εικόνα 1

wikimedia commons

Lateral surface**Medial surface**

- - - lateral prefrontal cortex
 medial prefrontal cortex
 ——— ventral prefrontal cortex

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, et al. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry*. 1998;155(6):761-7. doi: 10.1176/ajp.155.6.761.
2. Allen P, Luigjes J, Howes OD, Egerton A, Hirao K, Valli I, et al. Transition to psychosis associated with prefrontal and subcortical dysfunction in ultra high-risk individuals. *Schizophr Bull*. 2012 ;38(6):1268-76. doi: 10.1093/schbul/sbr194.
3. Allen P, Matilda Azis, Gemma Modinos, Matthijs G Bossong, Ilaria Bonoldi, Carly Samson, et al. Increased Resting Hippocampal and Basal Ganglia Perfusion in People at Ultra High Risk for Psychosis: Replication in a Second Cohort, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 44, Issue 6, November 2018, Pages 1323–1331, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx169>
4. Allott KA, Rapado-Castro M, Proffitt TM, Bendall S, Garner B, Butselaar F, et al. The impact of neuropsychological functioning and coping style on perceived stress in individuals with first-episode psychosis and healthy controls. *Psychiatry Res*. 2015; 226(1):128-35. doi: 10.1016/j.psychres.2014.12.032.
5. Alptekin K, Akvardar Y, Kivircik Akdede BB, Dumlu K, İşik D, Pirinçci F et al., Is quality of life associated with cognitive impairment in schizophrenia? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Feb;29(2):239-44. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.11.006
6. Andersen, R., Fagerlund, B., Rasmussen, H., Ebdrup, B. H., Aggernaes, B., Gade, A., et al., 2013. The influence of impaired processing speed on cognition in first-episode antipsychotic-naïve schizophrenic patients. *Eur. Psychiatry* 28(6), 332-339. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2012.06.003>.
7. André S, Cappucciati M, Radua J, Rutigliano G, Rocchetti M, Dell’Osso L, et al. Improving Prognostic Accuracy in Subjects at Clinical High Risk for Psychosis: Systematic Review of Predictive Models and Meta-analytical Sequential Testing Simulation, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 43, Issue 2, 1 March 2017, Pages 375–388, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw098>
8. Andreasen NC, Rezai K, Alliger R, Swayze VW 2nd, Flaum M, Kirchner P, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(12):943-58. doi: 10.1001/archpsyc.1992.01820120031006.
9. Andreasen NC, O’Leary DS, Flaum M, Nopoulos P, Watkins GL, Boles Ponto LL, et al. Hypofrontality in schizophrenia: distributed dysfunctional circuits in

- neuroleptic-naïve patients. *Lancet*. 1997 Jun 14;349(9067):1730-4. doi: [10.1016/s0140-6736\(96\)08258-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)08258-x).
10. Andreasen NC, Liu D, Ziebell S, Vora A, Ho BC. Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal MRI study. *Am J Psychiatry*. 2013 Jun;170(6):609-15. doi: [10.1176/appi.ajp.2013.12050674](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.12050674).
 11. Arbuthnott, K., & Frank, J. (2000). Trail Making Test, Part B as a measure of executive control: Validation using a set-switching paradigm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 22(4), 518–528. doi.org/10.1076/1380-3395(200008)22:4;1-0;FT518
 12. Ashton L, Barnes A, Livingston M, Wyper D; Scottish Schizophrenia Research Group. Cingulate abnormalities associated with PANSS negative scores in first episode schizophrenia. *Behav Neurol*. 2000;12(1-2):93-101. doi:10.1155/2000/913731.
 13. Awad AG, Voruganti LN, Heslegrave RJ. A conceptual model of quality of life in schizophrenia: description and preliminary clinical validation. *Qual Life Res*. 1997 Jan;6(1):21-6. doi: [10.1023/a:1026409326690](https://doi.org/10.1023/a:1026409326690).
 14. Ayesa-Arriola R, Rodriguez-Sanchez JM, Gomez-Ruiz E, Roiz-Santiáñez R, Reeves LL, & Crespo-Facorro B (2014). No sex differences in neuropsychological performance in first episode psychosis patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 48, 149–154. doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.09.009
 15. Ayesa-Arriola R, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, Roiz-Santiáñez R, Martínez-García O, Sánchez-Moreno J, et al. Long-term (3-year) neurocognitive effectiveness of antipsychotic medications in first-episode non-affective psychosis: a randomized comparison of haloperidol, olanzapine, and risperidone. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013 ;227(4):615-25. doi: [10.1007/s00213-013-2994-z](https://doi.org/10.1007/s00213-013-2994-z).
 16. Barker R, Cichetti F, Neal M, Νευροανατομία και Νευροεπιστήμη με μια ματιά, εκδόσεις Παρισσιανού, 4^η έκδοση 2021, σελ 45-46
 17. Baumstarck K, Boyer L, Boucekine M, Michel P, Pelletier J, Auquier P. Measuring the quality of life in patients with multiple sclerosis in clinical practice: a necessary challenge. *Mult Scler Int*. 2013;2013:524894. doi: [10.1155/2013/524894](https://doi.org/10.1155/2013/524894).
 18. Bechara A, Tranel D, Damasio H. Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain*. 2000 Nov;123 (Pt 11):2189-202. doi: [10.1093/brain/123.11.2189](https://doi.org/10.1093/brain/123.11.2189).

19. Bersani FS, Minichino A, Fojanesi M, Gallo M, Maglio G, Valeriani G, et al. Cingulate Cortex in Schizophrenia: its relation with negative symptoms and psychotic onset. A review study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014 Nov;18(22):3354-67.
20. Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry*. 2000;157(4):549-59. doi: [10.1176/appi.ajp.157.4.549](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.4.549).
21. Bora E, Eyuboglu MS, Cesim E, Demir M, Yalincetin B, Ermis C et al. Social cognition and neurocognition in first-episode bipolar disorder and psychosis. *J Affective Dis*. 2024; 351:356-363.
22. Bora E, Murray RM. Meta-analysis of cognitive deficits in ultra-high risk to psychosis and first-episode psychosis: do the cognitive deficits progress over, or after, the onset of psychosis? *Schizophr Bull*. 2014;40(4):744-55. doi: [10.1093/schbul/sbt085](https://doi.org/10.1093/schbul/sbt085).
23. Borgwardt SJ, McGuire PK, Aston J, Berger G, Dazzan P, Gschwandtner U, et al. Structural brain abnormalities in individuals with an at-risk mental state who later develop psychosis. *Br J Psychiatry Suppl*. 2007 Dec;51:s69-75. doi: [10.1192/bjp.191.51.s69](https://doi.org/10.1192/bjp.191.51.s69).
24. Boyer L, Millier A, Perthame E. *et al*. Quality of life is predictive of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 13, 15 (2013). doi.org/10.1186/1471-244X-13-15
25. Bozikas VP, Kosmidis MH, Peltekis A, Giannakou M, Nimatoudis I, Karavatos A, et al. Sex differences in neuropsychological functioning among schizophrenia patients. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010;44(4):333-41. doi: [10.3109/00048670903489833](https://doi.org/10.3109/00048670903489833).
26. Brans RG, van Haren NE, van Baal GC, Schnack HG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Heritability of changes in brain volume over time in twin pairs discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 Nov;65(11):1259-68. doi: [10.1001/archpsyc.65.11.1259](https://doi.org/10.1001/archpsyc.65.11.1259).
27. Brühl AB, Delsignore A, Komossa K, Weidt S. Neuroimaging in social anxiety disorder—a meta-analytic review resulting in a new neurofunctional model. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014 Nov;47:260-80. doi: [10.1016/j.neubiorev.2014.08.003](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.08.003).
28. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. 2000 Jun;4(6):215-222. doi: [10.1016/s1364-6613\(00\)01483-2](https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01483-2).

29. Byne W, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Kemether E. The thalamus and schizophrenia: current status of research. *Acta Neuropathol.* 2009 Apr;117(4):347-68. doi: [10.1007/s00401-008-0404-0](https://doi.org/10.1007/s00401-008-0404-0).
30. Cahn W, Hulshoff Pol HE, Lems EB, van Haren NE, Schnack HG, van der Linden JA, et al. Brain volume changes in first-episode schizophrenia: a 1-year follow-up study. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 Nov;59(11):1002-10. doi: [10.1001/archpsyc.59.11.1002](https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.11.1002).
31. Cai B, Zhu Y, Liu D, Li Y, Bueber M, Yang X, et al. Use of the Chinese version of the MATRICS Consensus Cognitive Battery to assess cognitive functioning in individuals with high risk for psychosis, first-episode schizophrenia and chronic schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Reg Health West Pac.* 2024;45:101016. doi: [10.1016/j.lanwpc.2024.101016](https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2024.101016).
32. Catalan A, Angosto V, Díaz A, Martínez N, Guede D, Pereda M, et al. The relationship between theory of mind deficits and neurocognition in first episode-psychosis. *Psychiatry Res.* ;268:361-367. doi: [10.1016/j.psychres.2018.06.066](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.06.066).
33. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain.* 2006 Mar;129(Pt 3):564-83. doi: [10.1093/brain/awl004](https://doi.org/10.1093/brain/awl004).
34. Chien WT, Yip AL. Current approaches to treatments for schizophrenia spectrum disorders, part I: an overview and medical treatments. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:1311-32. doi: [10.2147/NDT.S37485](https://doi.org/10.2147/NDT.S37485).
35. Chou PH, Koike S, Nishimura Y, Kawasaki S, Satomura Y, Kinoshita A, et al. Distinct effects of duration of untreated psychosis on brain cortical activities in different treatment phases of schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;49:63-9. doi: [10.1016/j.pnpbp.2013.11.009](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.11.009)
36. Chou PH, Lin WH, Lin CC. *et al.* Duration of Untreated Psychosis and BrainFunction during Verbal Fluency Testing in First-Episode Schizophrenia: A Near-Infrared Spectroscopy Study. *Sci Rep* 5, 18069 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep18069>
37. Chudasama Y, Robbins TW. Functions of frontostriatal systems in cognition: comparative neuropsychopharmacological studies in rats, monkeys and humans. *Biol Psychol.* 2006 Jul;73(1):19-38. doi: [10.1016/j.biopsycho.2006.01.005](https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2006.01.005).
38. Conrad K. Die beginnende Schizophrenie. Versuch einer Gestaltanalyse des Wahns. Thime Verlag, Stuttgart, 2013.

39. Conway MA, Pleydell-Pearce CW. The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychol Rev.* 2000 Apr;107(2):261-88. [doi: 10.1037/0033-295x.107.2.261.](https://doi.org/10.1037/0033-295x.107.2.261)
40. Corripio I, Escartí MJ, Portella MJ, Pérez V, Grasa E, Sauras RB, et al. Density of striatal D2 receptors in untreated first-episode psychosis: an I123-IBZM SPECT study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011 Dec;21(12):861-6. [doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.03.004.](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.03.004)
41. Crossman A R, Neary D. Νευροανατομία, έγχρωμο εικονογραφημένο εγχειρίδιο, εκδόσεις Παρισσιανού, 4^η έκδοση 2014, σελ. 159-169
42. Cuesta MJ, Sanchez-Torres AM, Moreno-Izco L, Garcia de Jalon E, Gil-Berrozpe GJ, Peralta V, et al. 2024. Long-term trajectories of clinical staging in first-episode psychosis and their associated cognitive outcome: A 21-year follow-up. *STJPMH*
43. Dandash O, Fornito A, Lee J, Keefe RS, Chee MW, Adcock RA, et al. Altered striatal functional connectivity in subjects with an at-risk mental state for psychosis. *Schizophr Bull.* 2014 Jul;40(4):904-13. [doi: 10.1093/schbul/sbt093.](https://doi.org/10.1093/schbul/sbt093)
44. de Achával D, Villarreal MF, Costanzo EY, Douer J, Castro MN, Mora MC, et al. Decreased activity in right-hemisphere structures involved in social cognition in siblings discordant for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012 Feb;134(2-3):171-9. [doi: 10.1016/j.schres.2011.11.010.](https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.11.010)
45. Degreef G, Ashtari M, Wu HW, Borenstein M, Geisler S, Lieberman J. Follow up MRI study in first episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 1991 Oct;5(3):204-6. [doi: 10.1016/0920-9964\(91\)90075-3.](https://doi.org/10.1016/0920-9964(91)90075-3)
46. DeLisi LE, Tew W, Xie S, Hoff AL, Sakuma M, Kushner M, et al. A prospective follow-up study of brain morphology and cognition in first-episode schizophrenic patients: preliminary findings. *Biol Psychiatry.* 1995 Sep 15;38(6):349-60. [doi: 10.1016/0006-3223\(94\)00376-e.](https://doi.org/10.1016/0006-3223(94)00376-e)
47. DeLisi LE. The concept of progressive brain change in schizophrenia: implications for understanding schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2008 Mar;34(2):312-21. [doi: 10.1093/schbul/sbm164.](https://doi.org/10.1093/schbul/sbm164)
48. DeLisi LE, Sakuma M, Maurizio AM, Relja M, Hoff AL. Cerebral ventricular change over the first 10 years after the onset of schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2004 Jan 15;130(1):57-70. [doi: 10.1016/j.psychresns.2003.08.004.](https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2003.08.004)
49. Désaméricq G, Schurhoff F, Meary A, Szöke A, Macquin-Mavier I, Bachoud-Lévi AC, et al. Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(2):127-34. [doi: 10.1007/s00228-013-1600-y.](https://doi.org/10.1007/s00228-013-1600-y)

50. Desco M, Gispert JD, Reig S, Sanz J, Pascau J, Sarramea F, et al. Cerebral metabolic patterns in chronic and recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2003 Feb 15;122(2):125-35. doi: [10.1016/s0925-4927\(02\)00124-5](https://doi.org/10.1016/s0925-4927(02)00124-5).
51. Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious: a meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2007;64(5):532-42. doi: [10.1001/archpsyc.64.5.532](https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.5.532).
52. Ding Y, Hou W, Wang C, Sha S, Dong F, Li X et al., Longitudinal changes in cognitive function in early psychosis: a meta-analysis with the MATRICS consensus cognitive battery (MCCB), *Schizophrenia Research*, Volume 270, 2024, Pages 349-357, <https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.06.048>.
53. Dodell-Feder D, Delisi LE, Hooker CI. The relationship between default mode network connectivity and social functioning in individuals at familial high-risk for schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014 Jun;156(1):87-95. doi: [10.1016/j.schres.2014.03.031](https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.031).
54. Emsley R, du Plessis S, Phahladira L, Luckhoff HK, Scheffler F, Kilian S, et al. Antipsychotic treatment effects and structural MRI brain changes in schizophrenia. *Psychol Med.* 2023 Apr;53(5):2050-2059. doi: [10.1017/S0033291721003809](https://doi.org/10.1017/S0033291721003809).
55. Faget-Agius C, Vincenti A, Guedj E, Michel P, Richieri R, Alessandrini M, et al. Defining functioning levels in patients with schizophrenia: A combination of a novel clustering method and brain SPECT analysis. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 2017 Dec 30;270:32-38. doi: [10.1016/j.psychresns.2017.09.005](https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2017.09.005).
56. Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, Edman G, Farde L. Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2014 Sep;158(1-3):156-62. doi: [10.1016/j.schres.2014.06.034](https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.034).
57. Fett AJ, Velthorst E, Reichenberg A, Ruggero CJ, Callahan JL, Fochtmann LJ, et al. Long-term Changes in Cognitive Functioning in Individuals With Psychotic Disorders: Findings From the Suffolk County Mental Health Project. *JAMA Psychiatry.* 2020;77(4):387-396. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2019.3993](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3993).
58. Fletcher Paul, Christian Büchel, Oliver Josephs, Karl Friston, Raymond Dolan, Learning-related Neuronal Responses in Prefrontal Cortex Studied with Functional Neuroimaging, *Cerebral Cortex*, Volume 9, Issue 2, March 1999, Pages 168–178, <https://doi.org/10.1093/cercor/9.2.168>
59. Fornito A, Harrison BJ, Goodby E, Dean A, Ooi C, Nathan PJ, et al. Functional dysconnectivity of corticostriatal circuitry as a risk phenotype for psychosis. *JAMA Psychiatry.* 2013 Nov;70(11):1143-51. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2013.1976](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1976).

60. Fornito A, Bullmore ET. Reconciling abnormalities of brain network structure and function in schizophrenia. *Curr Opin Neurobiol.* 2015 Feb;30:44-50. [doi: 10.1016/j.conb.2014.08.006](https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.08.006).
61. Fountoulakis K, Το νευρωνικό δίκτυο του ανθρώπου: Πώς λειτουργεί ο εγκέφαλος, εκδόσεις Ποτόντα 2021, σελ. 160-161
62. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, et al. Predicting Psychosis: Meta-analysis of Transition Outcomes in Individuals at High Clinical Risk. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(3):220–229. [doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472)
63. Gennart M. Corporéité et presence. Jalons pour une approche du corps dans la psychose. Le Cercle Herméneutique, Argenteuil, 2011. P. 284-350.
64. Green, M. F., & Nuechterlein, K. H. (1999). Should schizophrenia be treated as a neurocognitive disorder? *Schizophrenia Bulletin*, 25(2), 309–319. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033380>.
65. Goozée R, Handley R, Kempton MJ, Dazzan P. A systematic review and meta-analysis of the effects of antipsychotic medications on regional cerebral blood flow (rCBF) in schizophrenia: association with response to treatment. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Jun;43:118-36. [doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.014](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.014).
66. Gur RE, Cowell P, Turetsky BI, Gallacher F, Cannon T, Bilker W, et al. A follow-up magnetic resonance imaging study of schizophrenia. Relationship of neuroanatomical changes to clinical and neurobehavioral measures. *Arch Gen Psychiatry.* 1998 Feb;55(2):145-52. [doi: 10.1001/archpsyc.55.2.145](https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.2.145).
67. Hafizi S, Tseng HH, Rao N, Selvanathan T, Kenk M, Bazinet RP, et al. Imaging Microglial Activation in Untreated First-Episode Psychosis: A PET Study With [¹⁸F]FEPPA. *Am J Psychiatry.* 2017 Feb 1;174(2):118-124. [doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16020171](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16020171).
68. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A, Bowie CR, Negative Symptoms and Cognitive Deficits: What Is the Nature of Their Relationship?, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 32, Issue 2, April 2006, Pages 250–258, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj011>.
69. Heinrichs RW, Zakzanis KK. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology.* 1998 Jul;12(3):426-45. [doi: 10.1037//0894-4105.12.3.426](https://doi.org/10.1037//0894-4105.12.3.426).
70. Herold CJ, Lässer MM, Schmid LA, Seidl U, Kong L, Fellhauer I, et al. Hippocampal volume reduction and autobiographical memory deficits in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2013 Mar 30;211(3):189-94. [doi: 10.1016/j.psychresns.2012.04.002](https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.04.002).

71. Ho BC, Andreasen NC, Nopoulos P, Arndt S, Magnotta V, Flaum M. Progressive structural brain abnormalities and their relationship to clinical outcome: a longitudinal magnetic resonance imaging study early in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun;60(6):585-94. doi: [10.1001/archpsyc.60.6.585](https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.6.585).
72. Hofer A, Mizuno Y, Wartelsteiner F, Wolfgang Fleischhacker W, Frajo-Apor B, Kemmler G, et al. Quality of life in schizophrenia and bipolar disorder: The impact of symptomatic remission and resilience. *Eur Psychiatry*. 2017 Oct;46:42-47. doi: [10.1016/j.eurpsy.2017.08.005](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2017.08.005).
73. Howes OD, Montgomery AJ, Asselin MC, Murray RM, Valli I, Tabraham P, et al. Elevated striatal dopamine function linked to prodromal signs of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jan;66(1):13-20. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2008.514](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2008.514).
74. Hu, M., Chen, J., Li, L., Zheng, Y., Wang, J., Guo, X., Wu, R., & Zhao, J., 2011. Semantic fluency and executive functions as candidate endophenotypes for the early diagnosis of schizophrenia in Han Chinese. *Neurosci, Lett.* 502(3), 173-177. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.07.037>.
75. Hubl D, Schultze-Lutter F, Hauf M, Dierks T, Federspiel A, Kaess M, et al. Striatal cerebral blood flow, executive functioning, and fronto-striatal functional connectivity in clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*. 2018 Nov;201:231-236. doi: [10.1016/j.schres.2018.06.018](https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.06.018).
76. Ingvar DH, Franzén G. Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand*. 1974;50(4):425-62. doi: [10.1111/j.1600-0447.1974.tb09707.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1974.tb09707.x).
77. Ishai A, Ungerleider LG, Martin A, Schouten JL, Haxby JV. Distributed representation of objects in the human ventral visual pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Aug 3;96(16):9379-84. doi: [10.1073/pnas.96.16.9379](https://doi.org/10.1073/pnas.96.16.9379).
78. Job DE, Whalley HC, Johnstone EC, Lawrie SM. Grey matter changes over time in high risk subjects developing schizophrenia. *Neuroimage*. 2005 May 1;25(4):1023-30. doi: [10.1016/j.neuroimage.2005.01.006](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.01.006).
79. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet*. 1976 Oct 30;2(7992):924-6. doi: [10.1016/s0140-6736\(76\)90890-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(76)90890-4).
80. Jonas K, Lian W, Callahan J, Ruggero CJ, Clouston S, Reichenberg A, et al. The Course of General Cognitive Ability in Individuals With Psychotic Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2022 Jul 1;79(7):659-666. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2022.1142](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.1142).

81. Kahn RS, Keefe RS. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*. 2013 Oct;70(10):1107-12. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2013.155](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.155).
82. Kanahara N, Shimizu E, Sekine Y, Uchida Y, Shibuya T, Yamanaka H, et al. Does hypofrontality expand to global brain area in progression of schizophrenia?: a cross-sectional study between first-episode and chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Apr 30;33(3):410-5. doi: [10.1016/j.pnpbp.2008.12.017](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.12.017).
83. Kapur S. How antipsychotics become anti-"psychotic"--from dopamine to salience to psychosis. *Trends Pharmacol Sci*. 2004 Aug;25(8):402-6. doi: [10.1016/j.tips.2004.06.005](https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.06.005).
84. Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):13-23. doi: [10.1176/appi.ajp.160.1.13](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13).
85. Kasai K, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Lee CU, Ciszewski AA, et al. Progressive decrease of left superior temporal gyrus gray matter volume in patients with first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2003 Jan;160(1):156-64. doi: [10.1176/appi.ajp.160.1.156](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.156).
86. Kawasaki, Y., Maeda, Y., Urata, K. *et al.* A quantitative magnetic resonance imaging study of patients with schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 242, 268–272 (1993). doi.org/10.1007/BF02190385
87. Kegeles LS, Abi-Dargham A, Frankle WG, Gil R, Cooper TB, Slifstein M, et al. Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Mar;67(3):231-9. doi: [10.1001/archgenpsychiatry.2010.10](https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.10).
88. Kempton MJ, Stahl D, Williams SC, DeLisi LE. Progressive lateral ventricular enlargement in schizophrenia: a meta-analysis of longitudinal MRI studies. *Schizophr Res*. 2010 Jul;120(1-3):54-62. doi: [10.1016/j.schres.2010.03.036](https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.03.036).
89. Kindler J, Frauke SL, Martinus H, Dierks T, Federspiel A, Walther S, et al. Increased Striatal and Reduced Prefrontal Cerebral Blood Flow in Clinical High Risk for Psychosis, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 44, Issue 1, January 2018, Pages 182–192, <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx070>
90. Kindler J, Homan P, Jann K, Federspiel A, Flury R, Hauf M, et al. Reduced neuronal activity in language-related regions after transcranial magnetic stimulation therapy for auditory verbal hallucinations. *Biol Psychiatry*. 2013 Mar 15;73(6):518-24. doi: [10.1016/j.biopsych.2012.06.019](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.06.019).

91. Kramer, J. H., Mungas, D., Possin, K. L., Rankin, K. P., Boxer, A. L., & Rosen, H. J., et al., 2014. NIH Examiner: Conceptualization and development of an executive function battery. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20(1), 11–19. <https://doi.org/10.1017/S1355617713001094>.
92. Kremen WS, Seidman LJ, Faraone SV, Toomey R, Tsuang MT. The paradox of normal neuropsychological function in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, 2000; 109(4): 743–752. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.109.4.743>
93. Lahti A, Weiler M, Holcomb H. *et al.* Correlations Between rCBF and Symptoms in Two Independent Cohorts of Drug-Free Patients with Schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 31, 221–230 (2006). <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300837>
94. Lambert M, Karow A, Leucht S, Schimmelmann BG, Naber D. Remission in schizophrenia: validity, frequency, predictors, and patients' perspective 5 years later. *Dialogues Clin Neurosci*. 2010;12(3):393-407. [doi: 10.31887/DCNS.2010.12.3/mlambert](https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3/mlambert).
95. Lawrie SM, McIntosh AM, Hall J, Owens DG, Johnstone EC. Brain structure and function changes during the development of schizophrenia: the evidence from studies of subjects at increased genetic risk. *Schizophr Bull*. 2008 Mar;34(2):330-40. [doi: 10.1093/schbul/sbm158](https://doi.org/10.1093/schbul/sbm158).
96. Leube D, Straube B, Green A, Blümel I, Prinz S, Schlotterbeck P, et al. A possible brain network for representation of cooperative behavior and its implications for the psychopathology of schizophrenia. *Neuropsychobiology*. 2012;66(1):24-32. [doi: 10.1159/000337131](https://doi.org/10.1159/000337131).
97. Liu F, Zhuo C, Yu C. Altered Cerebral Blood Flow Covariance Network in Schizophrenia. *Front Neurosci*. 2016 Jun 30;10:308. [doi: 10.3389/fnins.2016.00308](https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00308).
98. Liu J, Min L, Liu R, Zhang X, Wu M, Di Q, et al. The effect of exercise on cerebral blood flow and executive function among young adults: a double-blinded randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2023 May 22;13(1):8269. [doi: 10.1038/s41598-023-33063-9](https://doi.org/10.1038/s41598-023-33063-9).
99. Liu Y, Wang G, Jin H, Lyu H, Liu Y, Guo W, et al. Cognitive deficits in subjects at risk for psychosis, first-episode and chronic schizophrenia patients. *Psychiatry Res*. 2019; 274:235-242. [doi: 10.1016/j.psychres.2019.01.089](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.01.089).
100. Lyall AE, Pasternak O, Robinson DG, Newell D, Trampush JW, Gallego JA, et al. Greater extracellular free-water in first-episode psychosis predicts better neurocognitive functioning. *Mol Psychiatry*. 2018 Mar;23(3):701-707. [doi: 10.1038/mp.2017.43](https://doi.org/10.1038/mp.2017.43).

101. Malaspina D, Harkavy-Friedman J, Corcoran C, Mujica-Parodi L, Printz D, Gorman JM, et al. Resting neural activity distinguishes subgroups of schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*. 2004 Dec 15;56(12):931-7. doi: [10.1016/j.biopsych.2004.09.013](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.09.013).
102. Manoliu A, Meng C, Brandl F, Doll A, Tahmasian M, Scherr M, et al. Insular dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder. *Front Hum Neurosci*. 2014 Jan 21;7:930. doi: [10.3389/fnhum.2013.00930](https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00930).
103. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, Croudace T. Association Between Duration of Untreated Psychosis and Outcome in Cohorts of First-Episode Patients: A Systematic Review. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(9):975–983. doi:[10.1001/archpsyc.62.9.975](https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.9.975)
104. Mathalon DH, Sullivan EV, Lim KO, Pfefferbaum A. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. 2001 Feb;58(2):148-57. doi: [10.1001/archpsyc.58.2.148](https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.2.148).
105. McCleery A, Nuechterlein KH. Cognitive impairment in psychotic illness: prevalence, profile of impairment, developmental course, and treatment considerations^[PSEP]. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019 Sep;21(3):239-248. doi: [10.31887/DCNS.2019.21.3/amccleery](https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.3/amccleery)
106. McGlashan TH. Is active psychosis neurotoxic? *Schizophr Bull*. 2006 Oct;32(4):609-13. doi: [10.1093/schbul/sbl032](https://doi.org/10.1093/schbul/sbl032).
107. McHugo M, Armstrong K, Roeske MJ, Woodward ND, Blackford JU, Heckers S. Hippocampal volume in early psychosis: a 2-year longitudinal study. *Transl Psychiatry*. 2020 Sep 1;10(1):306. doi: [10.1038/s41398-020-00985-1](https://doi.org/10.1038/s41398-020-00985-1).
108. McHugo M, Rogers BP, Avery SN, Armstrong K, Blackford JU, Vandekar SN, et al. Increased amplitude of hippocampal low frequency fluctuations in early psychosis: A two-year follow-up study. *Schizophr Res*. 2022 Mar;241:260-266. doi: [10.1016/j.schres.2022.02.003](https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.02.003).
109. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*. 2011 Oct;15(10):483-506. doi: [10.1016/j.tics.2011.08.003](https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003).
110. Menon V, Uddin LQ. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct Funct*. 2010 Jun;214(5-6):655-67. doi: [10.1007/s00429-010-0262-0](https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0).

111. Mesholam-Gately RI, Giuliano AJ, Goff KP, Faraone SV, Seidman L J (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315–336. <https://doi.org/10.1037/a0014708>
112. Mesulam MM. From sensation to cognition. *Brain*. 1998 Jun;121 (Pt 6):1013-52. doi: 10.1093/brain/121.6.1013.
113. Metzack PD, Devoe DJ, Iwaschuk A, Braun A, Addington J. Brain changes associated with negative symptoms in clinical high risk for psychosis: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Nov;118:367-383. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.07.041.
114. Meyer-Lindenberg A, Miletich RS, Kohn PD, Esposito G, Carson RE, Quarantelli M, et al. Reduced prefrontal activity predicts exaggerated striatal dopaminergic function in schizophrenia. *Nat Neurosci*. 2002 Mar;5(3):267-71. doi: 10.1038/nn804.
115. Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD, Brown T, Egan MF, Weinberger DR, et al. Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 2005 Apr;62(4):379-86. doi: 10.1001/archpsyc.62.4.379.
116. Miller, G. A., Galanter, E., & Pribram, K. H. (1960). *Plans and the structure of behavior*. Henry Holt and Co. <https://doi.org/10.1037/10039-000>
117. Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., Wager, T. D., 2000. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cogn. Psychol.* 41(1), 49-100. <https://doi.org/10.1006/cogp.1999.0734>.
118. Miyanohara J, Kakae M, Nagayasu K, Nakagawa T, Mori Y, Arai K, Shirakawa H, Kaneko S. TRPM2 Channel Aggravates CNS Inflammation and Cognitive Impairment via Activation of Microglia in Chronic Cerebral Hypoperfusion. *J Neurosci*. 2018 Apr 4;38(14):3520-3533. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2451-17.2018.
119. Molina V, Reig S, Sanz J, Palomo T, Benito C, Sánchez J, et al. Increase in gray matter and decrease in white matter volumes in the cortex during treatment with atypical neuroleptics in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005 Dec 1;80(1):61-71. doi: 10.1016/j.schres.2005.07.031.
120. Monchi O, Petrides M, Strafella AP, Worsley KJ, Doyon J. Functional role of the basal ganglia in the planning and execution of actions. *Ann Neurol*. 2006 Feb;59(2):257-64. doi: 10.1002/ana.20742.
121. Morales-Muñoz I, Jurado-Barba R, Fernández-Guinea S, Álvarez-Alonso MJ, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, et al. Cognitive impairments in

- patients with first episode psychosis: The relationship between neurophysiological and neuropsychological assessments. *J Clin Neurosci.* 2017;36:80-87. doi: [10.1016/j.jocn.2016.10.023](https://doi.org/10.1016/j.jocn.2016.10.023).
122. Nakajima S, Takeuchi H, Plitman E, Fervaha G, Gerretsen P, Caravaggio F, et al. Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia: A systematic review: Lack of neuroimaging correlates of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res.* 2015 May;164(1-3):164-75. doi: [10.1016/j.schres.2015.01.043](https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.043).
123. Nelson BD, Bjorkquist OA, Olsen EK, Herbener ES. Schizophrenia symptom and functional correlates of anterior cingulate cortex activation to emotion stimuli: An fMRI investigation. *Psychiatry Res.* 2015 Dec 30;234(3):285-91. doi: [10.1016/j.psychres.2015.11.001](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.11.001).
124. O'Connor J, Wiffen B, Diforti M, Ferraro L, Candice J, Kolliakou A, et al. Neuropsychological, clinical and cognitive insight predictors of outcome in a first episode psychosis study *Schizophrenia Res* 2013 doi:[10.1016/j.schres.2013.06.005](https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.005).
125. Ohtani T, Bouix S, Hosokawa T, Saito Y, Eckbo R, Ballinger T, et al. Abnormalities in white matter connections between orbitofrontal cortex and anterior cingulate cortex and their associations with negative symptoms in schizophrenia: a DTI study. *Schizophr Res.* 2014 Aug;157(1-3):190-7. doi: [10.1016/j.schres.2014.05.016](https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.05.016).
126. Ohtani T, Del Re E, Levitt JJ, Niznikiewicz M, Konishi J, Asami T, et al. Progressive symptom-associated prefrontal volume loss occurs in first-episode schizophrenia but not in affective psychosis. *Brain Struct Funct.* 2018 Jul;223(6):2879-2892. doi: [10.1007/s00429-018-1634-0](https://doi.org/10.1007/s00429-018-1634-0).
127. Olivier MR, Killian S, Chiliza B, Asmal L, Schoeman R, Oosthuizen PP, et al. Cognitive performance during the first year of treatment in first-episode schizophrenia: a case-control study. *Psychol Med.* 2015;45(13):2873-83. doi: [10.1017/S0033291715000860](https://doi.org/10.1017/S0033291715000860).
128. Onitsuka T, Shenton ME, Salisbury DF, Dickey CC, Kasai K, Toner SK et al. Middle and inferior temporal gyrus gray matter volume abnormalities in chronic schizophrenia: an MRI study. *Am J Psychiatry.* 2004 Sep;161(9):1603-11. doi: [10.1176/appi.ajp.161.9.1603](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1603)
129. Palmer, Barton W, and Robert K Heaton, 'Executive Dysfunction in Schizophrenia', in Tonmoy Sharma, and Philip Harvey (eds), *Cognition in*

Schizophrenia: Impairments, Importance, and Treatment Strategies (New York, NY, 2000; online edn, Oxford Academic, 31 Oct. 2023) doi.org/10.1093/oso/9780192629937.003.0003

130. Palmer BW, Dawes SE, Heaton RK. What do we know about neuropsychological aspects of schizophrenia? *Neuropsychol Rev.* 2009;19(3):365-84. [doi: 10.1007/s11065-009-9109-y](https://doi.org/10.1007/s11065-009-9109-y).
131. Palmer BW, Heaton RK, Gladsjo JA, Evans JD, Patterson TL, Golshan S, et al. Heterogeneity in functional status among older outpatients with schizophrenia: employment history, living situation, and driving. *Schizophr Res.* 2002 Jun 1;55(3):205-15. [doi: 10.1016/s0920-9964\(01\)00218-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00218-3).
132. Pantelis C, Velakoulis D, McGorry PD, Wood SJ, Suckling J, Phillips LJ, et al. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet.* 2003 Jan 25;361(9354):281-8. [doi: 10.1016/S0140-6736\(03\)12323-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12323-9).
133. Parellada E, Catafau AM, Bernardo M, Lomeña F, Catarineu S, González-Monclús E. The resting and activation issue of hypofrontality: a single photon emission computed tomography study in neuroleptic-naive and neuroleptic-free schizophrenic female patients. *Biol Psychiatry.* 1998 Oct 15;44(8):787-90. [doi: 10.1016/s0006-3223\(98\)00057-2](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00057-2).
134. Park Sohee, Natasha Matthews, Crystal Gibson, Imitation, Simulation, and Schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, Volume 34, Issue 4, July 2008, Pages 698–707, doi.org/10.1093/schbul/sbn048
135. Paus T. Primate anterior cingulate cortex: where motor control, drive and cognition interface. *Nat Rev Neurosci.* 2001 Jun;2(6):417-24. [doi: 10.1038/35077500](https://doi.org/10.1038/35077500).
136. Penades, R., Franck, N., Gonzalez-Vallespi, L., Dekerle, M., 2019. Neuroimaging studies of cognitive function in schizophrenia. In P. C. Guest (Ed.), *Reviews on biomarker studies in psychiatric and neurodegenerative disorders.* (pp. 117-134). Springer. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-05542-4>.
137. Perez-Costas E, Melendez-Ferro M, Roberts RC. Basal ganglia pathology in schizophrenia: dopamine connections and anomalies. *J Neurochem.* 2010 Apr;113(2):287-302. [doi: 10.1111/j.1471-4159.2010.06604.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06604.x).

138. Peters BD, Blaas J, de Haan L. Diffusion tensor imaging in the early phase of schizophrenia: what have we learned? *J Psychiatr Res.* 2010 Nov;44(15):993-1004. doi: [10.1016/j.jpsychires.2010.05.003](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2010.05.003).
139. Petersen SE, Posner MI. The attention system of the human brain: 20 years after. *Annu Rev Neurosci.* 2012;35:73-89. doi: [10.1146/annurev-neuro-062111-150525](https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525).
140. Pinkham A, Loughead J, Ruparel K, Wu WC, Overton E, Gur R. Resting quantitative cerebral blood flow in schizophrenia measured by pulsed arterial spin labeling perfusion MRI. *Psychiatry Res.* 2011 Oct 31;194(1):64-72. doi: [10.1016/j.psychresns.2011.06.013](https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.06.013).
141. Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci.* 1990;13:25-42. doi: [10.1146/annurev.ne.13.030190.000325](https://doi.org/10.1146/annurev.ne.13.030190.000325).
142. Pu S, Nakagome K, Yamada T, Yokoyama K, Itakura M, Satake T, et al. Association between subjective well-being and prefrontal function during a cognitive task in schizophrenia: a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res.* 2013 Sep;149(1-3):180-5. doi: [10.1016/j.schres.2013.06.036](https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.06.036).
143. Puri BK, Lekh SK, Nijran KS, Bagary MS, Richardson AJ. SPECT neuroimaging in schizophrenia with religious delusions. *Int J Psychophysiol.* 2001 Mar;40(2):143-8. doi: [10.1016/s0167-8760\(00\)00159-8](https://doi.org/10.1016/s0167-8760(00)00159-8).
144. Radua J, Borgwardt S, Crescini A, Mataix-Cols D, Meyer-Lindenberg A, McGuirk PK, et al. Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. *Neurosci Biobehav Rev.* 2012 Nov;36(10):2325-33. doi: [10.1016/j.neubiorev.2012.07.012](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.07.012).
145. Reichenberg A. The assessment of neuropsychological functioning in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010; 12(3):383-92. doi: [10.31887/DCNS.2010.12.3](https://doi.org/10.31887/DCNS.2010.12.3)
146. Ribolsi M, Koch G, Magni V, Di Lorenzo G, Rubino IA, Siracusano A, et al. "Abnormal brain lateralization and connectivity in Schizophrenia" *Reviews in the Neurosciences*, vol. 20, no. 1, 2009, pp. 61-70. doi.org/10.1515/REVNEURO.2009.20.1.61
147. Ridderinkhof KR, Ullsperger M, Crone EA, Nieuwenhuis S. The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science.* 2004 Oct 15;306(5695):443-7. doi: [10.1126/science.1100301](https://doi.org/10.1126/science.1100301).

148. Roiser JP, Howes OD, Chaddock CA, Joyce EM, McGuire P. Neural and behavioral correlates of aberrant salience in individuals at risk for psychosis. *Schizophr Bull.* 2013 Nov;39(6):1328-36. doi: 10.1093/schbul/sbs147. Epub 2012 Dec 12. Erratum in: *Schizophr Bull.* 2016 Sep;42(5):1303. doi: [10.1093/schbul/sbw025](https://doi.org/10.1093/schbul/sbw025).
149. Rubin P, Holm S, Madsen PL, Friberg L, Videbech P, Andersen HS, et al. Regional cerebral blood flow distribution in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder. *Psychiatry Res.* 1994 Jul;53(1):57-75. doi: [10.1016/0165-1781\(94\)90095-7](https://doi.org/10.1016/0165-1781(94)90095-7).
150. Sabri O, Erkwow R, Schreckenberger M, Cremerius U, Schulz G, Dickmann C, et al. Regional cerebral blood flow and negative/positive symptoms in 24 drug-naive schizophrenics. *J Nucl Med.* 1997 Feb;38(2):181-8.
151. Sánchez-Torres AM, García de Jalón E, Gil-Berrozpe GJ, Peralta V, Cuesta MJ; PEPsNA Group. Cognitive intraindividual variability, cognitive impairment and psychosocial functioning in first-episode psychosis patients. *Psychiatry Res.* 2023 ;328:115473. doi: [10.1016/j.psychres.2023.115473](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115473).
152. Sánchez-Torres AM, Peralta V, Gil-Berrozpe GJ, Mezquida G, Ribeiro M, Molina-García M, et al. The network structure of cognitive deficits in first episode psychosis patients. *Schizophr Res.* 2022;244:46-54. doi: [10.1016/j.schres.2022.05.005](https://doi.org/10.1016/j.schres.2022.05.005).
153. Sander CY, Hooker JM, Catana C, Normandin MD, Alpert NM, Knudsen GM, et al. Neurovascular coupling to D2/D3 dopamine receptor occupancy using simultaneous PET/functional MRI. 2013 *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 11169–11174. doi:[10.1073/pnas.1220512110](https://doi.org/10.1073/pnas.1220512110)
154. Sarpal DK, Robinson DG, Lencz T, Argyelan M, Ikuta T, Karlsgodt K, et al. Antipsychotic treatment and functional connectivity of the striatum in first-episode schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2015 Jan;72(1):5-13. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2014.1734](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.1734).
155. Scheef L, Manka C, Daamen M, Kühn KU, Maier W, Schild HH, et al. Resting-state perfusion in nonmedicated schizophrenic patients: a continuous arterial spin-labeling 3.0-T MR study. *Radiology.* 2010 Jul;256(1):253-60. doi: [10.1148/radiol.10091224](https://doi.org/10.1148/radiol.10091224).
156. Schroder J, Buchsbaum MS, Siegel BV, Geider FJ, Lohr J, Tang C, et al. Cerebral metabolic activity correlates of subsyndromes in chronic schizophrenia. *Schizophr Res.* 1996 Mar;19(1):41-53. doi: [10.1016/0920-9964\(95\)00043-7](https://doi.org/10.1016/0920-9964(95)00043-7).
157. Schultze-Lutter F, Ruhrmann S, Berning J, Maier W, Klosterkötter J. Basic symptoms and ultrahigh risk criteria: symptom development in the initial

- prodromal state. *Schizophr Bull.* 2010 Jan;36(1):182-91. doi: [10.1093/schbul/sbn072](https://doi.org/10.1093/schbul/sbn072).
158. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci.* 2007 Feb 28;27(9):2349-56. doi: [10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007).
 159. Seidman LJ, Mirsky AF. Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017 Oct;23(9-10):881-892. doi: [10.1017/S1355617717001114](https://doi.org/10.1017/S1355617717001114).
 160. Seghier ML. The angular gyrus: multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist.* 2013 Feb;19(1):43-61. doi: [10.1177/1073858412440596](https://doi.org/10.1177/1073858412440596).
 161. Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001 Apr 15;49(1-2):1-52. doi: [10.1016/s0920-9964\(01\)00163-3](https://doi.org/10.1016/s0920-9964(01)00163-3).
 162. Simpson EH, Kellendonk C, Kandel E. A possible role for the striatum in the pathogenesis of the cognitive symptoms of schizophrenia. *Neuron.* 2010 Mar 11;65(5):585-96. doi: [10.1016/j.neuron.2010.02.014](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.014).
 163. Silfstein M, van de Giessen E, Van Snellenberg J, Thompson JL, Narendran R, Gil R, et al. Deficits in prefrontal cortical and extrastriatal dopamine release in schizophrenia: a positron emission tomographic functional magnetic resonance imaging study. *JAMA Psychiatry.* 2015 Apr;72(4):316-24. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2014.2414](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2414).
 164. Sota TL, Heinrichs RW. (2004). Demographic, clinical, and neurocognitive predictors of quality of life in schizophrenia patients receiving conventional neuroleptics. *Comprehensive Psychiatry*, 45(5), 415–421. doi.org/10.1016/j.comppsy.2004.06.010
 165. Sun D, Stuart G, Jenkinson M. *et al.* Brain surface contraction mapped in first-episode schizophrenia: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Mol Psychiatry* 14, 976–986 (2009). doi.org/10.1038/mp.2008.34
 166. Tang YY, Yang L, Leve LD, Harold GT. Improving Executive Function and its Neurobiological Mechanisms through a Mindfulness-Based Intervention: Advances within the Field of Developmental Neuroscience. *Child Dev Perspect.* 2012 Dec;6(4):361-366. doi: [10.1111/j.1750-8606.2012.00250.x](https://doi.org/10.1111/j.1750-8606.2012.00250.x).

167. Thakkar KN, Peterman JS, Park S. Altered brain activation during action imitation and observation in schizophrenia: a translational approach to investigating social dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2014 May;171(5):539-48. doi: [10.1176/appi.ajp.2013.13040498](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2013.13040498).
168. Thimm M, Weidner R, Fink GR, Sturm W. Neural mechanisms underlying freedom to choose an object. *Hum Brain Mapp*. 2012 Nov;33(11):2686-93. doi: [10.1002/hbm.21393](https://doi.org/10.1002/hbm.21393).
169. Tully LM, Lincoln SH, Liyanage-Don N, Hooker CI. Impaired cognitive control mediates the relationship between cortical thickness of the superior frontal gyrus and role functioning in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2014 Feb;152(2-3):358-64. doi: [10.1016/j.schres.2013.12.005](https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.12.005).
170. Ubukata S, Miyata J, Yoshizumi M, Uwatoko T, Hirao K, Fujiwara H, et al. Regional gray matter reduction correlates with subjective quality of life in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2013 Apr;47(4):548-54. doi: [10.1016/j.jpsychires.2013.01.002](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.01.002).
171. Urbanowitsch N, Gorenc L, Herold CJ, Schröder J. Autobiographical memory: a clinical perspective. *Front Behav Neurosci*. 2013 Dec 10;7:194. doi: [10.3389/fnbeh.2013.00194](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00194).
172. Van Haren NE, Hulshoff Pol HE, Schnack HG, Cahn W, Mandl RC, Collins DL, et al. Focal gray matter changes in schizophrenia across the course of the illness: a 5-year follow-up study. *Neuropsychopharmacology*. 2007 Oct;32(10):2057-66. doi: [10.1038/sj.npp.1301347](https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301347).
173. Van Laere K, Vonck K, Boon P, Versijpt J, Dierckx R. Perfusion SPECT changes after acute and chronic vagus nerve stimulation in relation to prestimulus condition and long-term clinical efficacy. *J Nucl Med*. 2002 Jun;43(6):733-44.
174. Vogt BA. Pain and emotion interactions in subregions of the cingulate gyrus. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Jul;6(7):533-44. doi: [10.1038/nrn1704](https://doi.org/10.1038/nrn1704)
175. Wake R, Miyaoka T, Kawakami K, Tsuchie K, Inagaki T, Horiguchi J, et al. Characteristic brain hypoperfusion by 99mTc-ECD single photon emission computed tomography (SPECT) in patients with the first-episode schizophrenia. *Eur Psychiatry*. 2010 Oct;25(6):361-5. doi: [10.1016/j.eurpsy.2009.12.005](https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2009.12.005).

176. Walther S, Federspiel A, Horn H, Razavi N, Wiest R, Dierks T, et al. Resting state cerebral blood flow and objective motor activity reveal basal ganglia dysfunction in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2011 May 31;192(2):117-24. doi: [10.1016/j.psychres.2010.12.002](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.12.002).
177. Waltz JA, Gold JM. Probabilistic reversal learning impairments in schizophrenia: further evidence of orbitofrontal dysfunction. *Schizophr Res.* 2007 Jul;93(1-3):296-303. doi: [10.1016/j.schres.2007.03.010](https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.03.010).
178. Wang J, Hu M, Guo X, Wu R, Li L, Zhao J. Cognitive effects of atypical antipsychotic drugs in first-episode drug-naïve schizophrenic patients. *Neural Regen Res.* 2013;8(3):277-86. doi: [10.3969/j.issn.1673-5374.2013.03.011](https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5374.2013.03.011).
179. Weinberger DR, Torrey EF, Neophytides AN, Wyatt RJ. Lateral cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 1979 Jul;36(7):735-9. doi: [10.1001/archpsyc.1979.01780070013001](https://doi.org/10.1001/archpsyc.1979.01780070013001).
180. Wexler BE, Zhu H, Bell MD, Nicholls SS, Fulbright RK, Gore JC, et al. Neuropsychological near normality and brain structure abnormality in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2009 Feb;166(2):189-95. doi: [10.1176/appi.ajp.2008.08020258](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020258).
181. Whitworth AB, Kemmler G, Honeder M, Kremser C, Felber S, Hausmann A, et al. Longitudinal volumetric MRI study in first- and multiple-episode male schizophrenia patients. *Psychiatry Res.* 2005 Dec 30;140(3):225-37. doi: [10.1016/j.psychres.2005.07.006](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.07.006).
182. Wintermark M, Sesay M, Barbier E, Borbély K, Dillon W. P., Eastwood J. D., et al., 2005 Comparative overview of brain perfusion imaging techniques. *Stroke* 36(9), e-83-99. <https://doi.org/10.1161/01.str.0000177884.72657.8b>.
183. Wyatt RJ. Neuroleptics and the natural course of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1991;17(2):325-51. doi: [10.1093/schbul/17.2.325](https://doi.org/10.1093/schbul/17.2.325).
184. Wylie KP, Tregellas JR. The role of the insula in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010 Nov;123(2-3):93-104. doi: [10.1016/j.schres.2010.08.027](https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.08.027).

185. Xu L, Qin W, Zhuo C, *et al.* Combination of volume and perfusion parameters reveals different types of grey matter changes in schizophrenia. *Sci Rep* 7, 435 (2017). doi.org/10.1038/s41598-017-00352-z
186. Yan SQ, Sun JZ, Yan YQ, Wang H, Lou M (2012) Evaluation of Brain Iron Content Based on Magnetic Resonance Imaging (MRI): Comparison among Phase Value, R2* and Magnitude Signal Intensity. *PLoS ONE* 7(2): e31748. doi.org/10.1371/journal.pone.0031748
187. Yushen Ding, Wen-peng Hou, Chenxi Wang, Sha Sha, Fang Dong, Xianbin Li, *et al.* Longitudinal changes in cognitive function in early psychosis: a meta-analysis with the MATRICS consensus cognitive battery (MCCB). *Schizophrenia Res* 2024 [doi:10.1016/j.schres.2024.06.048](https://doi.org/10.1016/j.schres.2024.06.048).
188. Zanelli J, Mollon J, Sandin S, Morgan C, Dazzan P, Pilecka I, *et al.* Cognitive Change in Schizophrenia and Other Psychoses in the Decade Following the First Episode. *Am J Psychiatry*. 2019;176(10):811-819. [doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18091088](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091088).
189. Zaytseva Y, Gurovich I, Sarkisyan G, Sarkisyan V. Neurocognitive functioning in drug-naïve patients with first episode of psychosis before and after treatment. *Psychiatr Danub*. 2011 Sep;23 Suppl 1:S155-7. PMID: 21894125.
190. Zhang Z, Wei YY, Cui H, Tang X, Xu L, Hu Y, *et al.* 2023. Association between age and neurocognition in individuals at clinical high risk and first-episode psychosis. *Psychiatry Res*. 2023; 327:115385.
191. Zhao Y, Zhang Q, Shah C, Li Q, Sweeney JA, Li F, *et al.* Cortical Thickness Abnormalities at Different Stages of the Illness Course in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2022 Jun 1;79(6):560-570. [doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.0799](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0799).
192. Zhu J, Zhuo C, Liu F, *et al.* Neural substrates underlying delusions in schizophrenia. *Sci Rep* 6, 33857 (2016). <https://doi.org/10.1038/srep33857>
193. Zhu J, Zhuo C, Qin W, Xu Y, Xu L, Liu X, *et al.* Altered resting-state cerebral blood flow and its connectivity in schizophrenia. *J Psychiatr Res*. 2015 Apr;63:28-35. [doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.03.002](https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.03.002).
194. Zhu J, Zhuo C, Xu L, Liu F, Qin W, Yu C. Altered Coupling Between Resting-State Cerebral Blood Flow and Functional Connectivity in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2017 Oct 21;43(6):1363-1374. [doi: 10.1093/schbul/sbx051](https://doi.org/10.1093/schbul/sbx051).