

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ  
ΤΟΜΕΑΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ & ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΗΣ ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**

**Η ΠΡΟΠΑΛΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΩΣ ΕΝΔΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΓΙΑ ΨΥΧΩΣΗ: Η  
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ ΠΟΥ ΕΜΠΛΕΚΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ  
ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ, ΕΠΙ ΤΗΣ ΠΡΟΠΑΛΜΙΚΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ  
ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ ΡΟΥΣΣΟΣ  
ΙΑΤΡΟΣ, MSc ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2010**

---

It's awfully considerate of you to think of me here

And I'm much obliged to you for making it clear

That I'm not here.

And what exactly is a dream?

And what exactly is a joke?

Syd Barrett, "Jugband Blues" in "A Saucerful of Secrets" (1968).

His last song published for Pink Floyd.

Syd suffered from mental illness, most likely schizophrenia.

Η ολοκλήρωση της διατριβής αυτής αποτελεί προσπάθεια και εργασία ετών. Όμως, η προσπάθεια αυτή θα είχε μείνει ημιτελής χωρίς τη συμβολή κάποιων ανθρώπων, τους οποίους θέλω να ευχαριστήσω από καρδιάς.

Η αρχή γίνεται με τον καθηγητή, δάσκαλο και φίλο μου, κ. Παναγιώτη Μπίτσιο, Επίκουρο Καθηγητή Ψυχιατρικής, τον οποίο ευχαριστώ θερμά για την υποστήριξη, τη συμπαράσταση και την ενθάρρυνση που μου παρείχε, όχι μόνο στην παρούσα διατριβή αλλά σε όλη την πορεία και εξέλιξη μου ως άνθρωπος και επιστήμονας. Επίσης θέλω να ευχαριστήσω εξίσου τον άλλο δάσκαλο και συνεργάτη μου, την κ. Στέλλα Γιακουμάκη, Επίκουρο Καθηγήτρια Ψυχολογίας η οποία έβαλε τα θεμέλια του εργαστηρίου μας.

Η παρούσα διατριβή δεν θα είχε πραγματοποιηθεί χωρίς την συμβολή και βοήθεια του κ. Μπάμπη Σαββάκη, Καθηγητή Μοριακής Γενετικής, τον οποίο ευχαριστώ θερμά για την βοήθεια και συμπαράσταση του σε όλο το κομμάτι της γενετικής. Επίσης, ευχαριστώ θερμά την κ. Βενετία Ζαχαρίου, Επίκουρο Καθηγήτρια Φαρμακολογίας και μέλος της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής, που με χαρά είχε τη συνεπίβλεψη της διατριβής μου.

Ευχαριστώ θερμά και τα υπόλοιπα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής κ. κ. Ανδρέα Πλαϊτάκη, Καθηγητή Νευρολογίας, Αλέξανδρο Βγόντζα, Καθηγητή Ψυχιατρικής, Κική Θερού, Καθηγήτρια Φαρμακολογίας και Δόμνα Καραγωγέος, Καθηγήτρια Βιολογίας που δέχτηκαν να μοιραστούν μαζί μου και να σχολιάσουν τη δουλειά μου.

Ευχαριστώ θερμά τους εθελοντές που πήραν μέρος στις μελέτες για την υπομονή και την προθυμία που επέδειξαν. Χωρίς τη συμβολή τους η διατριβή αυτή δε θα είχε ολοκληρωθεί.

Πολύτιμη επίσης ήταν και η συμβολή των Clash, Manu Chao, Θανάση Παπακωνσταντίνου, Last Drive, Interpol και άλλων πολλών για την συντροφιά που μου κράτησαν κατά την διάρκεια της διατριβής μου.

Τέλος θέλω να ευχαριστήσω θερμά τον πατέρα μου Αντώνη, την μητέρα μου Ειρήνη, τον αδερφό μου Μανώλη και την σύντροφο μου Μαριλένα, που μου έχουν σταθεί σε όλες τις επιλογές μου, λανθασμένες και σωστές και είναι πάντα παρώντες στις χαρές, στις λύπες, στις αγωνίες, στις ελπίδες και στα όνειρά μου.

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2010

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

	Σελίδα
1. Εισαγωγή	
1.1. Το αντανακλαστικό αιφνιδιασμού	9
1.2. Η προπαλμική αναστολή του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού	12
1.2.1. Παραμετροι καθορισμού της προπαλμικής αναστολής	16
1.2.1.1. Η ένταση και η διάρκεια του προπαλμού	17
1.2.1.2. Το είδος του προπαλμού	17
1.2.1.3. Το διάστημα μεταξύ προπαλμού και παλμού	18
1.2.1.4. Το διάστημα μεταξύ δύο εκλυτικών ερεθισμάτων	18
1.2.1.5. Διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα	18
1.2.1.6. Ο ρόλος των μηχανισμών προσοχής	19
1.2.1.7. Υπολογισμός της προπαλμικής αναστολής	20
1.3. Διαταραχές της προπαλμικής αναστολής σε νευροψυχιατρικές νόσους	21
1.3.1. Σχιζοφρένια και συναφείς διαταραχές	22
1.3.2. Ψυναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή	28
1.3.3. Σύνδρομο Tourette, νυχτερινή ενούρηση και διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας	28
1.3.4. Μετα-τραυματική αγχώδης διαταραχή	30
1.4. Το νευροβιολογικό υπόστρωμα της προπαλμικής αναστολής	33
1.4.1. Το νευρωνικό υπόστρωμα της προπαλμικής αναστολής	33

1.4.1.1.	Ο ρόλος του ιπποκάμπου	39
1.4.1.2.	Ο ρόλος του έσω προμετωπιαίου φλοιού	46
1.4.1.3.	Ο ρόλος της αμυγδαλής	49
1.4.1.4.	Ο ρόλος του επικλινούς πυρήνα	51
1.4.1.5.	Ο ρόλος του ραβδωτού σώματος	59
1.4.1.6.	Ο ρόλος της κοιλιακής ωχράς σφαίρας	59
1.4.1.7.	Ο ρόλος του κάτω διδυμίου	62
1.4.1.8.	Ο ρόλος του άνω διδυμίου	63
1.4.1.9.	Ο ρόλος του σκελογεφυρικού και του έξω ραχιαίου πυρήνα της καλύπτρας	64
1.4.1.10.	Ο ρόλος της μέλαινας ουσίας	66
1.4.2.	Η φαρμακολογία της προπαλμικής αναστολής	68
1.4.2.1.	Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές/ανταγωνιστές	68
1.4.2.2.	Σεροτονινεργικοί αγωνιστές/ανταγωνιστές	76
1.4.2.3.	Ανταγωνιστές των NMDA/γλουταμινεργικών υποδοχέων	81
1.4.2.4.	Χολινεργικοί αγωνιστές/ανταγωνιστές	84
1.5.	Η προπαλμική αναστολή ως ενδοφαινότυπος	88
2.	Στόχος της μελέτης	93
3.	Εισαγωγή μελετών 1, 2 και 3	97
4.	Μελέτη 1: Η επίδραση του COMT Val158Met πολυμορφισμού στην ΠΠΑ σε υγιείς εθελοντές	

4.1. Συμμετέχοντες	102
4.2. Γενοτυπική ανάλυση	103
4.3. Καταγραφή του αντανακλαστικού	103
4.4. Στατιστική ανάλυση	106
4.5. Αποτελέσματα	106
5. Μελέτη 2: Η βελτιώση της ΠΠΑ και των εκτελεστικών λειτουργιών μετά την χορήγηση του COMT αναστολέα Τολκαπόνη εξαρτάται από τον COMT Val158Met πολυμορφισμό	111
5.1. Συμμετέχοντες	111
5.2. Σχεδιασμός και φάρμακα	112
5.3. Καταγραφή του αντανακλαστικού	112
5.4. Νευροψυχολογικές δοκιμασίες	113
5.5. Στατιστική ανάλυση	114
5.6. Αποτελέσματα	115
5.6.1. Δημογραφικές μεταβλητές	115
5.6.2. Συναισθηματική αξιολόγηση	116
5.6.3. Βασική ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα και λανθάνοντες χρόνοι, εύρος και εξοικείωση του ΑΑ	116
5.6.4. Προπαλμική αναστολή	117
5.6.5. Αύξηση του χρόνου εκδήλωσης της ΠΠΑ	118
5.6.6. Νευροψυχολογικές δοκιμασίες	118

6. Μελέτη 3: Η επίδραση της τολκαπόνης στον ηθμό, μνήμη εργασίας και συναίσθημα εξαρτάται από τον συνώνυμο COMT rs4818C/G πολυμορφισμό	
128	
6.1. Συμμετέχοντες	129
6.2. Σχεδιασμός και φάρμακα	129
6.3. Καταγραφή του αντανακλαστικού	129
6.4. Νευροψυχολογικές δοκιμασίες	129
6.5. Στατιστική ανάλυση	129
6.6. Αποτελέσματα	129
6.6.1. Δημογραφικές μεταβλητές	129
6.6.2. Συναισθηματική αξιολόγηση	129
6.6.3. Βασική ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα και χαρακτηριστικά του AA	130
6.6.4. Προπαλμική αναστολή	132
6.6.5. Νευροψυχολογικές δοκιμασίες	133
7. Συζήτηση μελετών 1, 2 και 3	143
8. Εισαγωγή μελέτης 4	158
9. Μελέτη 4: Ο ντοπαμινεργικός D3 υποδοχέας Ser9Gly πολυμορφισμός ρυθμίζει την ΠΠΑ του AA	
161	
9.1. Συμμετέχοντες	161
9.2. Γενοτυπική ανάλυση	162
9.3. Καταγραφή του αντανακλαστικού	162

9.4. Στατιστική ανάλυση	162
9.5. Αποτελέσματα	163
10. Συζήτηση μελέτης 4	166
11. Εισαγωγή μελέτης 5	174
12. Μελέτη 5: Ένας υψηλού κινδύνου για ψύχωση PRODH απλότυπος επηρεάζει τον σωματο-αισθητικό ηθμό, μνήμη, σχιζοτυπία και άγχος σε υγιείς άνδρες	177
12.1. Συμμετέχοντες	177
12.2. Γενοτυπική ανάλυση	178
12.3. Καταγραφή του αντανακλαστικού	179
12.4. Λεκτική μνήμη και μνήμη εργασίας	179
12.5. Κλινικά ερωτηματολόγια	180
12.6. Στατιστική ανάλυση	181
12.7. Αποτελέσματα	183
13. Συζήτηση μελέτης 5	186
14. Γενική συζήτηση – Συμπεράσματα	204
15. Περίληψη	213
16. Βιβλιογραφικές αναφορές	217



## 1. Εισαγωγή

### 1. 1. Το αντανακλαστικό αιφνιδιασμού

Το αντανακλαστικό αιφνιδιασμού (AA) είναι ένα πρωτόγονο αντανακλαστικό, κοινό σε ζώα και ανθρώπους και συνίσταται στην ταχύτατη (εντός 40-80 ms) σύσπαση των σκελετικών μυών και των μυών του προσώπου ως απάντηση σε ένα αιφνίδιο και σχετικά έντονο οπτικό, ακουστικό ή απτικό ερέθισμα. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα του AA είναι ότι μπορεί να μελετηθεί με αρκετά μεγάλη ομολογία τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα (Geyer & Braff 1987, Braff & Geyer 1990, Geyer και συν. 2001, Swerdlow και συν. 2001α).

Στο εργαστήριο εκλύεται κυρίως το ακουστικό AA, δηλαδή το AA μετά από ένα έντονο ακουστικό ερέθισμα, το οποίο συνήθως συνίσταται σε μικρής διάρκειας (πχ 20 ms), αλλά υψηλής έντασης (πχ 115 dB) αιφνίδια ριπή «λευκού θορύβου» (Παλμός). Στον άνθρωπο, το AA μετράται με ηλεκτρομυογραφική (ΗΜΓ) καταγραφή της σύσπασης του περιοφθαλμικού μυός (Graham 1975) (Εικόνα 1, πάνω μέρος), ενώ στα ζώα χρησιμοποιούνται ειδικά κατασκευασμένοι κλωβοί για την καταγραφή της σύσπασης των μυών ολόκληρου του σώματος (Εικόνα 1, κάτω μέρος). Σημαντικό είναι το γεγονός ότι το AA χαρακτηρίζεται από διάφορες μορφές πλαστικότητας, εμφανείς τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα. Πιο συγκεκριμένα, το AA μπορεί να τροποποιηθεί μέσω της Προπαλμικής Αναστολής (ΠΠΑ) (Graham 1975), της εξοικείωσης (habituation) (Hoffman & Searle 1968, Geyer & Braff 1987) και της εκ φόβου ενίσχυσης (fear-potentiation) (Brown και συν. 1951), φαινόμενα που διαμεσολαβούνται από δομές του

πρόσθιου εγκεφάλου. Η πλαστικότητα αυτή καθιστά το ΑΑ σε ένα ενδιαφέρον συμπεριφορικό μοντέλο μελέτης πολύπλοκων γνωστικών και συμπεριφορικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης της επεξεργασίας εξωτερικών γεγονότων με συναισθηματική αξία για τον οργανισμό (Davis 1992) και της «διήθησης» του πληροφοριακού θορύβου από άσχετα αισθητηριακά ερεθίσματα (Swerdlow και συν. 1992).





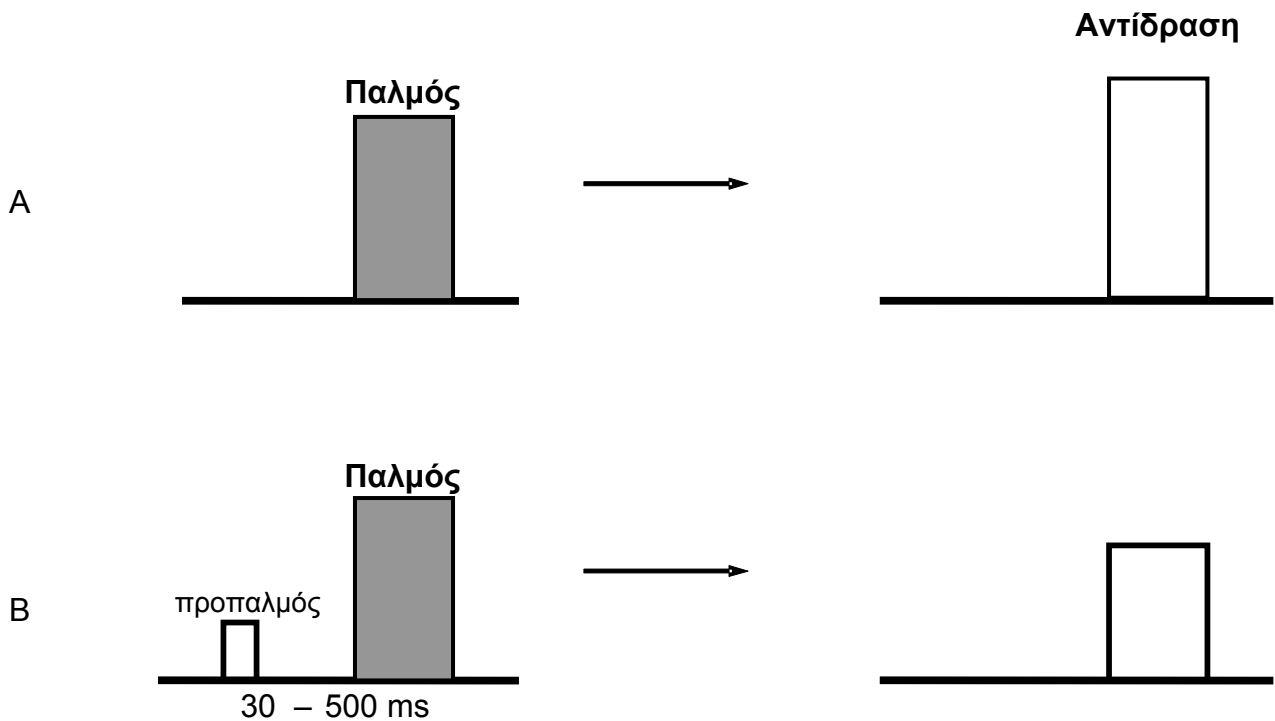
**Εικόνα 1.** Πάνω μέρος: Φωτογραφική αναπαράσταση ηλεκτρομυογραφικής καταγραφής του ΑΑ στον άνθρωπο. Κάτω μέρος: Φωτογραφική αναπαράσταση καταγραφής του ΑΑ στα τρωκτικά ([www.sandiegoinstruments.com](http://www.sandiegoinstruments.com)).

Ο σύντομος χρόνος εκδήλωσης του ΑΑ στους επίμυες υποδηλώνει ότι διαμεσολαβείται από ένα σύντομο νευρωνικό κύκλωμα. Ο Davis και συν. (1982) έδειξαν ότι το κύριο νευρωνικό υπόστρωμα του ΑΑ αποτελείται από το ακουστικό νεύρο, τον κοιλιακό κοχλιακό πυρήνα, το ραχιαίο πυρήνα του έξω λημνίσκου, το ραχιαίο δικτυωτό πυρήνα της γέφυρας και ενδονευρώνες και κινητικούς νευρώνες του νωτιαίου μυελού. Ευρήματα μεταγενέστερων μελετών οδήγησαν στην απλοποίηση του κυκλώματος αυτού. Έτσι, σήμερα, το κύριο νευρωνικό υπόστρωμα του ακουστικού ΑΑ συνοψίζεται στον κοχλιακό πυρήνα, το ραχιαίο δικτυωτό πυρήνα της γέφυρας και κινητικούς νευρώνες του νωτιαίου μυελού (Lee και συν. 1996, Koch 1999).

## **1. 2. Η Προπαλμική Αναστολή του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού**

Ο όρος Προπαλμική Αναστολή (ΠΠΑ) του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού αναφέρεται σε μία μείωση του εύρους του ΑΑ, όταν ένα σχετικά ασθενές ερέθισμα (προπαλμός) προηγείται του έντονου εκλυτικού ερεθίσματος (Παλμός) (Graham 1975). Ο προπαλμός ενεργοποιεί ανασταλτικούς μηχανισμούς που μειώνουν την επίδραση που μπορεί να έχει η άφιξη επερχόμενων ερεθισμάτων μέχρι να ολοκληρωθεί η επεξεργασία του προπαλμού και κατ'αυτόν τον τρόπο, ο οργανισμός προστατεύεται από «υπερφόρτωση» με πληροφορίες. Για να ανασταλεί αποτελεσματικά το ΑΑ, ο προπαλμός πρέπει να προηγείται του παλμού κατά 30-500 ms (Hoffman & Wible 1969, Graham 1975, Hoffman & Ison 1980, Ison & Hoffman 1983) (Εικόνα 2).

Η ΠΠΑ είναι ένα σαφές και εύρωστο πειραματικό φαινόμενο. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρείται όταν ο προπαλμός και ο Παλμός προέρχονται είτε από την ίδια είτε από διαφορετική αισθητηριακή οδό (Graham 1980, Hoffman & Ison 1980, Blumenthal & Gescheider 1987), παρατηρείται σε όλα τα θηλαστικά, δεν αποτελεί αποτέλεσμα μάθησης, καθώς συμβαίνει ήδη από την πρώτη έκθεση σε ένα σύμπλοκο προπαλμού-Παλμού (Blumenthal 1996) και δεν υπόκειται σε απόσβεση του φαινομένου μετά από έκθεση του οργανισμού σε επαναλαμβανόμενα σύμπλοκα ερεθισμάτων.



**Εικόνα 2.** Σχηματική αναπαράσταση του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (A) και της προπαλμικής αναστολής του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (B). Ο προπαλμός πρέπει να προηγείται κατά 30-500 ms του παλμού, για να έχει ανασταλτικό αποτέλεσμα.

Πιστεύεται ότι η ΠΠΑ εκφράζει την λειτουργία ενός κεντρικού μηχανισμού ο οποίος δρά εν είδει «αισθητικοκινητικού ηθμού», στα πρώιμα ήδη στάδια της εισόδου των πληροφοριών, βοηθώντας τον οργανισμό να διαχειριστεί ικανοποιητικά τα περιρρέοντα περιβαλλοντικά ερεθίσματα, και να στρέψει

επιλεκτικά την προσοχή του σε νέα (Swerdlow 1996, Braff 1999, Granholm και συν. 1999). Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του αισθητικοκινητικού ηθμού κάθε ατόμου θεωρούνται ότι διαθέτουν κάποιου βαθμού πλαστικότητα και καθορίζονται από ένα συνδυασμό περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Πράγματι, η ΠΠΑ που θεωρείται ότι είναι η έκφραση του αισθητικοκινητικού ηθμού σχετίζεται με στοιχεία του χαρακτήρα (Cadenhead και συν. 1993), και είναι ευαίσθητη σε αναπτυξιακούς παράγοντες, όπως οι εγκεφαλικές βλάβες (Lipska και συν. 1995) ή η κοινωνική απομόνωση (Geyer και συν. 1993) κατά την πρώιμη ηλικία, και η διαταραχή της βιοχημικής ισορροπίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (Swerdlow και συν. 2000β).

Το ενδιαφέρον των προκλινικών και κλινικών νευροεπιστημόνων εστιάστηκε στην ΠΠΑ κυρίως μετά το εύρημα ότι η τελευταία είναι μειωμένη στην σχιζοφρένια (Braff και συν. 1978) μία νόσο η οποία ως γνωστόν ήδη από την δεκαετία του 1960 χαρακτηρίζεται από διαταραχές στην επιλεκτική προσοχή και σε ανώτερες γνωστικές λειτουργίες (McGhie & Chapman 1961). Πράγματι, μετά την αρχική μελέτη του Braff και συν. (1978), μειωμένα επίπεδα ΠΠΑ έχουν βρεθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένια (Braff και συν. 1992, 1999, 2001α, Bolino και συν. 1994, Kumari και συν. 1999, 2000, Weike και συν. 2000) και σχιζότυπη διαταραχή προσωπικότητας (Cadenhead και συν. 1993). Σήμερα, η σχιζοφρένια και συναφείς διαταραχές εννοιοποιούνται ως καταστάσεις στις οποίες ο διαταραγμένος «ηθμός» οδηγεί σε υπερφόρτωση του ΚΝΣ και «γνωστική διάσπαση» που εμφανίζεται κλινικά με το γνωστό έλλειμα στις γνωστικές λειτουργίες (κεντρικό πρόβλημα της νόσου) αλλά και μία σειρά από κλινικά

συμπτώματα απο την σφαίρα της σκέψης (παραληρήματα), της αίσθησης (ψευδαισθήσεις) και κινητικής συμπεριφοράς (ακατανόητη ομιλία και συμπεριφορά). Η θεωρητική άποψη οτι η ΠΠΑ εκφράζει την λειτουργία ενός κεντρικού «ηθμού» ενισχύθηκε και απο άλλες μελέτες στις οποίες βρέθηκε οτι ασθενείς με γνωστή αδυναμία να αναστείλλουν σκέψεις, αισθήσεις και κινητική συμπεριφορά π.χ. ασθενείς με ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή (Swerdlow και συν. 1993β), χορεία του Huntington (Swerdlow και συν. 1995γ), διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας (Ornitz και συν. 1992), σύνδρομο Tourette (Castellanos και συν. 1996, Swerdlow και συν. 2001α), σύνδρομο Asperger (McAlonan και συν. 2002), ενεργό διπολική διαταραχή (Perry και συν. 2001), εμφανίζουν μειωμένη ΠΠΑ. Το γεγονός οτι οι διαταραχές αυτές χαρακτηρίζονται απο δυσλειτουργία του φλοιο-ραβδωτο-γεφυρικού κυκλώματος το οποίο διαμεσολαβεί και την ΠΠΑ (Swerdlow και συν. 1992), είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον και προσδίδει μεγαλύτερη εγκυρότητα στην θεωρία της ΠΠΑ ως φαινοτυπικού δείκτη ενός κεντρικού «αισθητικοκινητικού ηθμού».

Η ΠΠΑ μπορεί να μελετηθεί σε συνθήκες εργαστηρίου και χαρακτηρίζεται απο σταθερότητα, επαναληψιμότητα και αξιοπιστία. Η αξιοπιστία και η επαναληψιμότητα δυναμικών φαινοτυπικών δεικτών όπως η ΠΠΑ (Cadenhead και συν. 1993) σε υγιείς πληθυσμούς είναι σημαντική τόσο για τη σύγκριση με παθολογικούς πληθυσμούς, στους οποίους τέτοιου είδους χαρακτηρισμοί (trait) δείκτες επηρεάζονται από την κλινική κατάσταση, όσο και για τις μελέτες οικογενειών, στις οποίες ένας αξιόπιστος νευροβιολογικός δείκτης μπορεί να προσδώσει ισχύ σε γενετικές αναλύσεις (Young και συν. 1996). Έχουν διεξαχθεί

σχετικές μελέτες, στις οποίες μελετήθηκε η αξιοπιστία της ΠΠΑ σε υγιείς πληθυσμούς (Braff και συν. 1978, Schwarzkopf και συν. 1993α, 1993β, Cadenhead και συν. 1999). Ο Braff και συν. (1978) βρήκαν μέτρια αξιοπιστία του εύρους του AA τόσο σε ερεθίσματα-παλμούς όσο και σε ερεθίσματα-προπαλμούς/παλμούς αλλά δε μελέτησαν την αξιοπιστία της ΠΠΑ αυτής καθ'αυτής. Ο Schwarzkopf και συν. (1993α,β) και ο Abel και συν. (1998) ανέφεραν αξιοπιστία της ΠΠΑ μέσα σε μία συνεδρία καταγραφής (within-session) και υψηλή αξιοπιστία επαναλαμβανόμενων μετρήσεων (test-retest) σε μία περίοδο τριών εβδομάδων (Schwarzkopf και συν. 1993α,β) ενώ η Cadenhead και συν. (1999), επίσης, διαπίστωσαν υψηλή αξιοπιστία και εγκυρότητα της ΠΠΑ αλλά για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (δύο μήνες), προτείνοντας ότι η ΠΠΑ μπορεί να αποτελέσει ένα αξιόπιστο χαρακτηριστικό δείκτη. Επίσης, η Ludwig και συν. (2002) βρήκαν υψηλή αξιοπιστία της ΠΠΑ όχι μόνο σε υγιείς ανθρώπους, αλλά και σε σχιζοφρενείς ασθενείς σε χρονικό διάστημα τριών μηνών.

### *1. 2. 1. Παράμετροι καθορισμού της προπαλμικής αναστολής*

Σε σχετικές μελέτες έχει αναγνωρισθεί ένας αριθμός παραμέτρων που μπορεί να επηρεάσουν την ΠΠΑ. Οι παράμετροι αυτές αποτελούν κρίσιμους παράγοντες σε ό,τι αφορά το σχεδιασμό μελετών και την ερμηνεία ευρημάτων.



### **1. 2. 1. 1. Η ένταση και η διάρκεια του προπαλμού**

Συνήθως, ένας ακουστικός προπαλμός χορηγείται επί ενός συνεχούς βασικού θορύβου (background noise). Για το λόγο αυτό, η ένταση του προπαλμού κατά κάποιο τρόπο καθορίζεται από τη διαφορά ανάμεσα στην ένταση του βασικού θορύβου και στην πραγματική έντασή του (Mansbach και συν. 1988, Davis και συν. 1990, Swerdlow και συν. 1993β, Braff και συν. 1999, 2001α). Σε γενικές γραμμές, όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση καθώς και η διάρκεια του προπαλμού τόσο ισχυρότερη είναι και η ΠΠΑ (Hoffman & Wible 1970, Reiter & Ison 1977, Sanes & Ison 1979, Grillon και συν. 1992, Swerdlow και συν. 1993β, Reijmers & Peeters 1994, Blumenthal 1995, 1996, Dahmen & Corr 2004).

#### *1. 2. 1. 2. Το είδος του προπαλμού*

Οι προπαλμοί μπορεί να είναι είτε διακριτοί (δηλ. να έχουν συγκεκριμένη έναρξη και λήξη και να μεσολαβεί «κενό» μεταξύ προπαλμού και παλμού κατά το οποίο ενυπάρχει μόνο ο βασικός θόρυβος) είτε συνεχείς (δηλ. η ένταση του βασικού θορύβου αυξάνεται προοδευτικά μέχρι να χορηγηθεί ο παλμός, χωρίς να μεσολαβεί «κενό» διάστημα μεταξύ προπαλμού και παλμού). Οι προπαλμοί μπορεί, επίσης, να είναι είτε ριπές λευκού θορύβου είτε τόνοι συγκεκριμένης συχνότητας. Τα αποτελέσματα των μελετών διαρκώς επιβεβαιώνουν ότι προπαλμοί με την μορφή διακριτών ριπών λευκού θορύβου είναι πιο αποτελεσματικοί στην έκλυση της ΠΠΑ τόσο σε υγιείς πληθυσμούς (Wygn και συν. 2000) όσο και σε σχιζοφρενείς ασθενείς (Braff και συν. 2001α).

### *1. 2. 1. 3. Το διάστημα μεταξύ προπαλμού και Παλμού*

Στις μελέτες με ανθρώπους, το διάστημα μεταξύ της έναρξης του προπαλμού και της έναρξης του παλμού (interstimulus interval) συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 30 έως 240 ms. Διαστήματα της τάξεως των 1000 ms και άνω έχουν ως αποτέλεσμα όχι την αναστολή αλλά την αύξηση (facilitation) του εύρους του ΑΑ (Hoffman & Wible 1969, Graham 1975, Graham και συν. 1975, Braff και συν. 1978, Harbin & Berg 1983).

### *1. 2. 1. 4. Το διάστημα μεταξύ δύο εκλυτικών ερεθισμάτων*

Τα συνηθέστερα διαστήματα μεταξύ δύο εκλυτικών ερεθισμάτων (inter-trial intervals) κυμαίνονται μεταξύ 15 έως 20 sec (Braff και συν. 1978). Τα διαφορετικά διαστήματα σε μία συνεδρία καταγραφής του ΑΑ έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση της εξοικείωσης (habituation) του αντανακλαστικού και έτσι επιτρέπουν τον υπολογισμό της ΠΠΑ υπό συνθήκες που το εύρος του ΑΑ είναι πιο σταθερό.

### *1. 2. 1. 5. Διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα*

Υπάρχουν αρκετά και πειστικά δεδομένα ότι οι ενήλικες άνδρες έχουν υψηλότερα επίπεδα ΠΠΑ σε σχέση με τις ενήλικες γυναίκες (Blumenthal & Gescheider 1987, Swerdlow και συν. 1993α, Abel και συν. 1998, Della Casa και συν. 1998). Στις

γυναίκες, τα επίπεδα της ΠΠΑ ποικίλουν ανάλογα με την φάση του εμμηνορυσιακού κύκλου και σε μία μελέτη των Swerdlow και συν. (1997α) βρέθηκε ότι οι γυναίκες έχουν τα υψηλότερα επίπεδα ΠΠΑ όταν κατά τον εμμηνορυσιακό κύκλο τα επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης είναι αυξημένα. Βάσει της παρατήρησης αυτής, μπορεί να διαμορφωθεί η υπόθεση ότι τα μειωμένα επίπεδα ΠΠΑ ενδεχομένως σχετίζονται με άλλες γνωσιακές και ψυχοφυσιολογικές αλλαγές που παρατηρούνται στις γυναίκες σε διάφορες φάσεις του εμμηνορυσιακού κύκλου (Kimura & Hampson 1993). *Ανάλογα ευρήματα υπάρχουν και από μελέτες σε ζώα, οι οποίες μας έχουν δείξει ότι οι αρσενικοί αρουραίοι φαίνεται να έχουν υψηλότερα επίπεδα ΠΠΑ σε σχέση με τους θηλυκούς (Koch 1998, Lehmann και συν. 1999).*

#### *1. 2. 1. 6. Ο ρόλος των μηχανισμών προσοχής*

Πολλές ψυχοφυσιολογικές μελέτες της ΠΠΑ εστιάζουν στο διαχωρισμό ανάμεσα στην «ακούσια» σε σύγκριση με την «εκούσια» ή «ελεγχόμενη» απάντηση σε ένα ερέθισμα (Callaway & Naghdi 1982). Υπό συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες, η ΠΠΑ έχει βρεθεί ότι αυξάνεται όταν ο εξεταζόμενος έχει στραμμένη την προσοχή του στους προπαλμούς (Dawson και συν. 1993, Fillion και συν. 1993, McDowd και συν. 1993, Elden & Flaten 2002, 2003, Fillion & Poje 2003). Στους υγιείς πληθυσμούς, αυτή η αύξηση από την ενεργοποίηση των μηχανισμών προσοχής συμβαίνει μόνο όταν μεταξύ παλμού και προπαλμού μεσολαβούν μεγάλα χρονικά διαστήματα (> 120 ms) (Dawson και συν. 1993, Fillion και συν.

1993) και είναι πολύ πιθανό, οι εγκεφαλικοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την «εκούσια» σε σχέση με την «ακούσια» ΠΠΑ να διαφέρουν σημαντικά.

#### 1. 2. 1. 7. Υπολογισμός της προπαλμικής αναστολής

Τόσο στις μελέτες με ανθρώπους όσο και στις μελέτες με ζώα, η ΠΠΑ υπολογίζεται και ποσοτικοποιείται είτε ως αριθμητική διαφορά του εύρους του ΑΑ ανάμεσα στα εκλυτικά ερεθίσματα (παλμούς) και στα σύμπλοκα ερεθισμάτων (προπαλμούς/παλμούς) [ $ΠΠΑ = (Εύρος_{\text{παλμού}} - Εύρος_{\text{προπαλμού-παλμού}})$ ], είτε ως ποσοστιαία διαφορά [ $\%ΠΠΑ = (Εύρος_{\text{παλμού}} - Εύρος_{\text{προπαλμού-παλμού}}) / Εύρος_{\text{παλμού}} \times 100$ ] (Ison & Hoffman 1983, Davis 1988, Mansbach και συν. 1988, Davis και συν. 1990). Η %ΠΠΑ δεν επηρεάζεται όσο η ΠΠΑ ως αριθμητική διαφορά από το εύρος του αντανακλαστικού στα ερεθίσματα-παλμούς και ως εκ τούτου αποφεύγεται η επίδραση που μπορεί να έχει ο εκάστοτε πειραματικός χειρισμός μόνο στα ερεθίσματα αυτά.

Με όποιον τρόπο και αν υπολογιστεί η ΠΠΑ, μπορεί να αντανακλά αλλαγές στο εύρος του ΑΑ παρά μία τροποποίηση στη λειτουργία του αισθητικοκινητικού ηθμού. Η %ΠΠΑ δεν επηρεάζεται τόσο όσο η αριθμητική ΠΠΑ από το εύρος του ΑΑ στα εκλυτικά ερεθίσματα (παλμούς) και ως εκ τούτου χρησιμοποιείται περισσότερο, επειδή με την χρήση της %ΠΠΑ περιορίζεται η επίδραση που μπορεί να έχει η μείωση του ΑΑ απο τον εκάστοτε πειραματικό χειρισμό. Φαίνεται λοιπόν ότι η αλλαγή στα επίπεδα της ΠΠΑ δεν αντανακλά πάντα μία τροποποίηση στη λειτουργία του αισθητικοκινητικού ηθμού. Η

τροποποίηση αυτή μπορεί να συναχθεί με βεβαιότητα, μόνο όταν παρατηρείται μία μείωση στη δυνατότητα των προπαλμών να αναστέλλουν το ΑΑ στα σύμπλοκα ερεθίσματα προπαλμούς/παλμούς, χωρίς να παρατηρείται συγχρόνως κάποια αλλαγή στο εύρος του ΑΑ στα εκλυτικά ερεθίσματα παλμούς. Πιο συγκεκριμένα, αυτό συμβαίνει όταν το εύρος του ΑΑ αυξάνεται στα ερεθίσματα προπαλμούς/παλμούς, ενώ παραμένει σταθερό στα ερεθίσματα παλμούς (Swerdlow και συν. 2000α).

### **1. 3. Διαταραχές της προπαλμικής αναστολής σε νευροψυχιατρικές νόσους**

Το ενδιαφέρον στην ΠΠΑ, ως τρόπου προσέγγισης του αισθητικοκινητικού ηθμού, προήλθε κυρίως από το εύρημα ότι νευροψυχιατρικές νόσοι με γνωστή δυσλειτουργία εγκεφαλικών δομών, που ενέχονται και στο νευρωνικό υπόστρωμα της ΠΠΑ, συνοδεύονται από διαταραχή στις ανώτερες γνωστικές και κινητικές λειτουργίες. Μειωμένα επίπεδα ΠΠΑ έχουν βρεθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένια (Braff και συν. 1978, 1992, 1999, 2001α, Bolino και συν. 1994, Kumari και συν. 1999, 2000, Weike και συν. 2000), σχιζότυπη διαταραχή προσωπικότητας (Cadenhead και συν. 1993), ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή (Swerdlow και συν. 1993β), χορεία του Huntington (Swerdlow και συν. 1995γ), νυχτερινή ενούρηση και διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας (Ornitz και συν. 1992), σύνδρομο Tourette

(Castellanos και συν. 1996, Swerdlow και συν. 2001α), σύνδρομο Asperger (McAlonan και συν. 2002), βλεφαρόσπασμο (Gomez-Wong και συν. 1998), μη-επιληπτικές κρίσεις (Pouretmad και συν. 1998), διπολική διαταραχή (Perry και συν. 2001), μείζων κατάθλιψη (Perry και συν. 2004), διαταραχή πανικού (Ludewig και συν. 2002), και μετα-τραυματική αγχώδη διαταραχή (Grillon και συν. 1996). Οι διαταραχές αυτές χαρακτηρίζονται από μία απώλεια αισθητηριακών, κινητικών και γνωστικών λειτουργιών και σε κάποιες περιπτώσεις από δυσλειτουργία του κυκλώματος που περιλαμβάνει το φλοιό, το ραβδωτό σώμα, την ωχρά σφαίρα και τη γέφυρα (cortico-striato-pallido-rontine circuitry), και το οποίο διαμεσολαβεί και την ΠΠΑ (Swerdlow και συν. 1992).

### *1. 3. 1. Σχιζοφρένια και συναφείς διαταραχές*

Η ΠΠΑ έχει αποδειχθεί πολύτιμο εργαλείο στη μελέτη της σχιζοφρένιας αφενός λόγω της μεγάλης συνάφειας του νευρωνικού υποστρώματός τους και αφετέρου λόγω του ότι η διαταραγμένη επεξεργασία γνωστικών και κινητικών πληροφοριών αποτελεί κυρίαρχο κλινικό γνώρισμα της νόσου. Παρότι δεν είναι σαφές αν οι σχιζοφρενείς ασθενείς χαρακτηρίζονται από διαταραχές στην παρατεταμένη (sustained) προσοχή (Callaway & Naghdi 1982), κλινικά και υπό πειραματικές συνθήκες εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα στο να φιλτράρουν ή να «απωθούν» δευτερεύουσες σκέψεις ή ερεθίσματα από το να εισέρχονται στη συνείδηση (Venables 1960, McGhie & Chapman 1961, Braff και συν. 1978).

Διαταραχές της ΠΠΑ και συναφείς γνωσιακές διαταραχές έχουν αναφερθεί σε μεγάλο αριθμό μελετών σχιζοφρενών ασθενών και ασθενών με συναφείς διαταραχές (schizophrenia spectrum disorders) (Braff και συν. 1978, 1992, 1999, 2001, Grillon και συν. 1992, Cadenhead και συν. 1993, 2000, Bolino και συν. 1994, Karper και συν. 1996, Perry & Braff 1996, Perry και συν. 1998, 2002, Kumari και συν. 1999, 2000, Parwani και συν. 2000, Weike και συν. 2000, Ludewig & Vollenweider 2002, Mackeprang και συν. 2002, Duncan και συν. 2003, Ludewig και συν. 2003). Μέσα από τις μελέτες αυτές, έχει διαπιστωθεί ότι οι σχιζοφρενείς ασθενείς εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα ΠΠΑ είτε τα ερεθίσματα είναι ακουστικά είτε είναι απτικά (Braff και συν. 1978, 1992, 2001α, Grillon και συν. 1992, Bolino και συν. 1994, Kumari και συν. 1999, 2000, Weike και συν. 2000) ή ακόμη και όταν τόσο ο παλμός όσο και ο προπαλμός αφορούν στην ίδια (intra-modal) ή διαφορετική (cross-modal) αισθητηριακή οδό (Braff και συν. 1992). Διαταραχές στην ΠΠΑ σχιζοφρενών ασθενών έχουν, επίσης, βρεθεί και με συνεχείς και με διακριτούς προπαλμούς (Braff και συν. 1978, 2001α). Παρόμοιες διαταραχές της ΠΠΑ έχουν βρεθεί και σε ασθενείς με σχιζότυπη διαταραχή προσωπικότητας, οι οποίοι δεν είναι ψυχωσικοί, και δε λαμβάνουν αγωγή με αντιψυχωσικά φάρμακα (Cadenhead και συν. 1993), καθώς και σε μη ψυχωσικούς πρώτου βαθμού συγγενείς σχιζοφρενών ασθενών (Cadenhead και συν. 2000). Το εύρημα ότι τα επίπεδα της ΠΠΑ είναι σημαντικά μειωμένα σε μη ψυχωσικούς πρώτου βαθμού συγγενείς σχιζοφρενών ασθενών, καθιστά την ΠΠΑ ένα σημαντικό και έγκυρο ενδοφαινοτυπικό δείκτη για γενετικές μελέτες (Braff & Freedman 2001).

Σε πολλές μελέτες έχει διερευνηθεί η σχέση μεταξύ ΠΠΑ και γνωσιακών διαταραχών στη σχιζοφρένια. Για παράδειγμα, έχει βρεθεί ότι οι διαταραχές στην ΠΠΑ συσχετίζονται σημαντικά με τις διαταραχές της σκέψης (Perry & Braff 1994, Perry και συν. 1999) και τη διασπαστικότητα (Karper και συν. 1996) σε σχιζοφρενείς ασθενείς. Διαταραχές της ΠΠΑ παρατηρούνται, επίσης, και σε άτομα με συγκεκριμένες νευροψυχολογικές διαταραχές, όπως εκτιμήθηκαν με το Πολυδιάστατο Ερωτηματολόγιο Προσωπικότητας της Minnesota [Minnesota Multiphasic Personality Inventory – MMPI (Swerdlow και συν. 1995α)]. Δημογραφικοί παράγοντες και συμπτώματα που έχουν συσχετιστεί με μειωμένα επίπεδα ΠΠΑ στη σχιζοφρένια, περιλαμβάνουν την έναρξη της νόσου σε νεαρή ηλικία (Kumari και συν. 2000) και την αυξημένη παρουσία θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων (Braff και συν. 1999). Και για τις δύο αυτές περιπτώσεις, ωστόσο, αναφέρονται διττά αποτελέσματα στη σχετική βιβλιογραφία (Perry & Braff 1994, Braff και συν. 1999, Kumari και συν. 1999), και κάποιες από τις παρατηρούμενες συσχετίσεις αποδίδονται σε χαρακτηριστικά γνωρίσματα του συγκεκριμένου δείγματος των ασθενών (π.χ. περιορισμένο εύρος ηλικίας ή συμπτωμάτων, στάδιο της νόσου και ιστορικό θεραπείας), ή πειραματικές παρεμβάσεις. Ωστόσο, παρά τα πολλαπλά ευρήματα που στηρίζουν τη συχνότητα και τη σημασία των διαταραχών της ΠΠΑ σε σχιζοφρενείς ασθενείς, υπάρχουν και κάποιες μελέτες στις οποίες αναφέρεται μία έλλειψη σχετικών διαταραχών στους ασθενείς αυτούς. Στις μελέτες αυτές, βέβαια, χρησιμοποιήθηκαν πολύπλοκοι πειραματικοί σχεδιασμοί και η επιλογή του δείγματος δεν έγινε με αυστηρά κριτήρια (Dawson και συν. 1993, Ford και συν. 1999).



Στα ζώα μπορεί να προκληθεί διαταραχή της ΠΠΑ με μια ποικιλία φαρμακολογικών παρεμβάσεων στα νευροδιαβιβαστικά συστήματα, που έχουν βρεθεί ότι δυσλειτουργούν στη σχιζοφρένια. Η συστημική χορήγηση άμεσων και έμμεσων ντοπαμινεργικών αγωνιστών (απομορφίνη και αμφεταμίνη), σεροτονινεργικών αγωνιστών ή μη-συναγωνιστικών ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων (διζοσιλπίνη), καθώς και η πρόκληση καταστροφών που οδηγούν σε διαταραγμένη αλληλεπίδραση του ντοπαμινεργικού με το γλουταμινεργικό σύστημα έχουν ως αποτέλεσμα σημαντική μείωση των επιπέδων της ΠΠΑ (για ανασκόπηση βλ. Swerdlow & Geyer 1998). Σημαντικό είναι το γεγονός ότι η μείωση αυτή μπορεί να αντιστραφεί με τη χορήγηση αντιψυχωσικών φαρμάκων. Σύμφωνα με τα ευρήματα αυτά από τις μελέτες σε ζώα, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα θα πρέπει να αναστρέφουν και τη διαταραχή της ΠΠΑ στους σχιζοφρενείς ασθενείς.

Βασιζόμενοι σε αυτή την υπόθεση, ο Weike και συν. (2000) συνέκριναν τα επίπεδα της ΠΠΑ πέντε ασθενείς με οξεία επιδείνωση χωρίς φαρμακευτική αγωγή με τα επίπεδα της ΠΠΑ σε είκοσι σχιζοφρενείς ασθενείς υπό αγωγή. Ενώ οι χωρίς αγωγή ασθενείς εκδήλωσαν πλήρη έλλειψη της ΠΠΑ, οι υπό αγωγή ασθενείς εκδήλωσαν ΠΠΑ της τάξης του 50% σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Πρέπει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι τα επίπεδα της ΠΠΑ των σχιζοφρενών ασθενών εξακολουθούσαν να είναι χαμηλότερα, αν και χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά, από αυτά της ομάδας ελέγχου των υγιών. Επίσης, στην εν λόγω μελέτη βρέθηκε μία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της ΠΠΑ και στη σοβαρότητα των θετικών, αλλά όχι και των αρνητικών συμπτωμάτων και

της γενικότερης ψυχοπαθολογίας, αυτής της ομάδας των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς με έντονα θετικά συμπτώματα είχαν μειωμένα επίπεδα ΠΠΑ παρ'ότι βρισκόταν υπό φαρμακευτική αγωγή. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά, η απαλοιφή των διαταραχών της ΠΠΑ στη σχιζοφρένια μπορεί να σχετίζεται με τις κλινικές δυνατότητες των αντιψυχωσικών φαρμάκων.

Τα ευρήματα από μελέτες σε ζώα μας έχουν υποδείξει ότι οι διαφορετικές κατηγορίες αντιψυχωσικών φαρμάκων (κλασικά και άτυπα) δρουν μέσω διαφορετικών νευροδιαβιβαστικών συστημάτων. Για το λόγο αυτό, μπορεί να έχουν διαφορετική αποτελεσματικότητα στην αποκατάσταση των διαταραχών της ΠΠΑ. Πιο συγκεκριμένα, ενώ τα κλασικά αντιψυχωσικά (π.χ. αλοπεριδόλη) αντιστρέφουν τη μείωση της ΠΠΑ που προκαλείται από τη χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών (Mansbach και συν. 1988, Swerdlow και συν. 1994α), είναι αναποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της διαταραχής της ΠΠΑ από τη χορήγηση φαινκυκλιδίνης (Keith και συν. 1991). Αντιθέτως, τα άτυπα αντιψυχωσικά (π.χ. κλοζαπίνη), τα οποία χαρακτηρίζονται από ένα ευρύτερο φαρμακολογικό προφίλ, είναι αποτελεσματικά στην αντιστροφή της μείωσης της ΠΠΑ από τη χορήγηση αμφεταμίνης ή φαινκυκλιδίνης στα ζώα (Swerdlow και συν. 1991, Bakshi και συν. 1994).

Βάσει των δεδομένων αυτών, μελετήθηκε το ενδεχόμενο τα άτυπα αντιψυχωσικά να είναι πιο αποτελεσματικά από τα κλασικά αντιψυχωσικά στην αντιμετώπιση των διαταραχών της ΠΠΑ σε ασθενείς με σχιζοφρένια (Kumari και συν. 1999, 2000, 2002, Oranje και συν. 2002, Leumann και συν. 2002). Όλες αυτές οι μελέτες έδειξαν ότι τόσο τα άτυπα όσο και τα κλασικά αντιψυχωσικά

αποκατέστησαν την ΠΠΑ των ασθενών σε επίπεδα συγκρίσιμα με αυτά των υγιών πληθυσμών. Ωστόσο, στη βιβλιογραφία αναφέρονται και λιγοστά αρνητικά ευρήματα, σύμφωνα με τα οποία δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της ΠΠΑ μετά τη χορήγηση αντιψυχωσικών φαρμάκων (Mackeprang και συν. 2002, Duncan και συν. 2003). Και στις περιπτώσεις αυτές, ωστόσο, ο πειραματικός σχεδιασμός μπορεί να τεθεί υπό αμφισβήτηση.

Οι διαταραχές της ΠΠΑ στη σχιζοφρένια, δεν έχουν εντοπιστεί μόνο μέσα στα πλαίσια φαρμακολογικών μελετών. Ψυχοφυσιολογικές μελέτες εστιασμένες στο ρόλο της προσοχής ως προς τη ρύθμιση της ΠΠΑ στη νόσο, έχουν κάνει φανερό ένα διαφορετικό μοτίβο από αυτό που παρατηρείται στους υγιείς πληθυσμούς. Έτσι, ο Dawson και συν. (1993) βρήκαν αυξημένα επίπεδα ΠΠΑ σε υγιείς ανθρώπους, όταν τους έδωσαν την οδηγία να έχουν στραμμένη την προσοχή τους στους προπαλμούς, εύρημα που δεν επαληθεύτηκε και στην ομάδα των σχιζοφρενών ασθενών. Το αποτέλεσμα αυτό επαναλήφθηκε και σε μία επόμενη μελέτη της ίδιας ομάδας (Dawson και συν. 2000). Στη μελέτη αυτή βρέθηκε, επίσης, μία συσχέτιση μεταξύ της ανεπαρκούς αύξησης της ΠΠΑ όταν η προσοχή ήταν στραμμένη στους προπαλμούς και στη σοβαρότητα του παραληρήματος, της αποδιοργάνωσης και της καχυποψίας των ασθενών, όπως εκτιμήθηκαν με τη Βραχεία Κλίμακα Εκτίμησης Ψυχιατρικών Συμπτωμάτων (Brief Psychiatric Rating Scale - BPRS). Αυτή η ανεπαρκής αύξηση της ΠΠΑ με την ελλιπή ενεργοποίηση των μηχανισμών προσοχής στη σχιζοφρένια, συνοδεύεται από μειωμένη ενεργοποίηση του μετωπιαίου λοβού όπως έχει φανεί με την

*εφαρμογή της μεθόδου της Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography – PET) (Hazlett & Buchsbaum 2001).*

### *1. 3. 2. Ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή*

Ο Swerdlow και συν. (1993β, 1997β) συνέκριναν την ΠΠΑ ασθενών με ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή και υγιών μαρτύρων. Και στις δύο μελέτες βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα ΠΠΑ στους ασθενείς. Ανάλογα αποτελέσματα είχαν και οι Schall και συν. (1996), οι οποίοι, επίσης, ανέφεραν μία μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της ΠΠΑ σε ασθενείς με ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή.

### *1. 3. 3. Σύνδρομο Tourette, νυχτερινή ενούρηση και διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας.*

Διαταραχές της ΠΠΑ έχουν αναφερθεί και σε ασθενείς με σύνδρομο Tourette. Ο Castellanos και συν. (1996) συνέκριναν τα επίπεδα της ΠΠΑ μίας ομάδας αγοριών με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας (attention deficit hyperactivity disorder – ADHD) και σύνδρομο Tourette, μιας άλλης ομάδας αγοριών μόνο με ADHD και μιας ομάδας υγιών αγοριών. Η ομάδα με ADHD και συννοσηρότητα για σύνδρομο Tourette είχε στατιστικά σημαντικά μειωμένα επίπεδα ΠΠΑ σε σχέση με την ομάδα των υγιών και την ομάδα μόνο με ADHD. Ο Swerdlow και συν. (1994β) βρήκαν φυσιολογικά επίπεδα ΠΠΑ σε ενήλικες με

σύνδρομο Tourette, αλλά μειωμένα επίπεδα ΠΠΑ σε παιδιά με το σύνδρομο είτε τα ερεθίσματα ήταν ακουστικά (Swerdlow και συν. 1994β), είτε ήταν αππικά (Swerdlow και συν. 2001α).

Η διαταραχή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας συχνά εμφανίζει συννοσηρότητα και με άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές, εκτός από το σύνδρομο Tourette. Ο Ornitz και συν. (1992) μελέτησαν την ΠΠΑ σε 43 αγόρια με ADHD, εκ των οποίων τα 13 είχαν διάγνωση και για νυχτερινή ενούρηση, 17 αγόρια με ενούρηση και 42 υγιή αγόρια. Η ADHD δε βρέθηκε να παίζει ρόλο στη ρύθμιση της ΠΠΑ, σε αντίθεση με τη νυχτερινή ενούρηση (μείωση της ΠΠΑ, ανεξάρτητα από τη συννοσηρότητα για ADHD). Ο Ornitz και συν. (1999) μελέτησαν περαιτέρω τη σχέση ανάμεσα σε διαταραχές της ΠΠΑ και τη νυχτερινή ενούρηση με συννοσηρότητα για ADHD. Στη μελέτη αυτή, το 31% των ενουρητικών και το 36% των μη-ενουρητικών αγοριών είχαν διάγνωση και για ADHD. Βρέθηκε μία σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην ενούρηση και τη διαταραχή της ΠΠΑ, με τα αγόρια που είχαν και τις δύο διαταραχές να εμφανίζουν τα χαμηλότερα επίπεδα ΠΠΑ. Το εύρημα αυτό είναι σύμφωνο με εκείνο του Castellanos και συν. (1996), υποστηρίζοντας την άποψη ότι η ΠΠΑ δεν είναι διαταραγμένη στα αγόρια με ADHD, τα οποία δεν έχουν συννοσηρότητα για άλλη διαταραχή. Το εύρημα αυτό είναι, επίσης, σύμφωνο με τα αποτελέσματα μιας μελέτης της ΠΠΑ σε ενήλικες με ADHD, οι οποίοι φάνηκαν να έχουν αυξημένα επίπεδα ΠΠΑ σε σύγκριση με την υγιή ομάδα ελέγχου (Adler και συν. 1999).

### 1. 3. 4. Μετα-τραυματική αγχώδης διαταραχή

Ένα από τα διαγνωστικά κριτήρια της μετα-τραυματικής αγχώδους διαταραχής (post-traumatic stress disorder – PTSD) είναι η αυξημένη ευαισθησία του ΑΑ (APA 2000). Σε πολλές μελέτες έχει διερευνηθεί το εύρος του ΑΑ σε βετεράνους μαχών με PTSD (Butler και συν. 1990, Grillon και συν. 1996, 1998, Morgan και συν. 1996), σε παιδιά με τη διάγνωση αυτή (Ornitz & Rynoos 1989), ή σε γυναίκες διαγνωσμένες με PTSD μετά από σεξουαλική επίθεση (Morgan και συν. 1997). Τα αποτελέσματα δεν είναι σαφή, καθώς σε κάποιες μελέτες το εύρος του ΑΑ έχει βρεθεί ότι είναι μειωμένο (Ornitz & Rynoos 1989), φυσιολογικό (Grillon και συν. 1996) ή ακόμη και αυξημένο (Butler και συν. 1990, Morgan και συν. 1996) και τα επίπεδα της ΠΠΑ είτε φυσιολογικά (Butler και συν. 1990, Grillon και συν. 1998) είτε μειωμένα (Ornitz & Rynoos 1989, Grillon και συν. 1996). Οι Ornitz & Rynoos (1989) βρήκαν διαταραχές της ΠΠΑ σε έξι παιδιά με διάγνωση PTSD σε σχέση με έξι υγιή παιδιά. Ο Butler και συν. (1990) συνέκριναν τα επίπεδα της ΠΠΑ ανάμεσα σε 20 βετεράνους του Βιετνάμ με διάγνωση PTSD και σε 18 βετεράνους με ανάλογη εμπειρία σε μάχες χωρίς τη διάγνωση της εν λόγω διαταραχής, χρησιμοποιώντας ακουστικά και απτικά ερεθίσματα. Υπήρχε η υπόθεση ότι οι βετεράνοι με διάγνωση PTSD, θα εμφάνιζαν μεγαλύτερο εύρος και/ή μειωμένο ουδό του ΑΑ, σε σχέση με την υγιή ομάδα ελέγχου. Επιβεβαιώνοντας την τελευταία υπόθεση, τα άτομα με διάγνωση PTSD είχαν σημαντικά μειωμένο ουδό για την έκλυση του ακουστικού ΑΑ, αλλά δεν εμφάνισαν διαφορές στο εύρος του αντανακλαστικού είτε χρησιμοποιήθηκαν

ακουστικά είτε αππικά ερεθίσματα. Επίσης, οι δύο ομάδες δεν είχαν διαφορά στα επίπεδα της ΠΠΑ με ακουστικούς παλμούς και προπαλμούς ή με ακουστικούς παλμούς και αππικούς προπαλμούς. Ο Grillon και συν. (1996) συνέκριναν 21 βετεράνους του Βιετνάμ με τη διάγνωση της PTSD, οι οποίοι δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, με μία ομάδα βετεράνων του Βιετνάμ χωρίς διάγνωση και μία ομάδα απλών πολιτών. Όλες οι ομάδες είχαν συγκρίσιμο εύρος του AA. Η ομάδα με PTSD είχε μειωμένη ΠΠΑ σε σχέση με την ομάδα των απλών πολιτών αλλά όχι και σε σχέση με την άλλη ομάδα των βετεράνων. Ο Grillon και συν. (1998) μελέτησαν την επίδραση του σκοταδιού στο εύρος του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού και στην ΠΠΑ σε βετεράνους του Βιετνάμ με PTSD, σε βετεράνους χωρίς τη διαταραχή και σε υγιείς απλούς πολίτες. Σε αντίθεση με την προηγούμενη μελέτη της ίδιας ομάδας (Grillon και συν. 1996), το εύρος του AA ήταν υψηλότερο στην ομάδα με την αγχώδη διαταραχή σε σχέση με τις άλλες ομάδες αλλά η %ΠΠΑ δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων. Το σκοτάδι αύξησε το εύρος του AA σε όλες τις ομάδες, αλλά τη μεγαλύτερη αύξηση είχε η ομάδα με τη μετα-τραυματική αγχώδη διαταραχή. Αντιθέτως, το σκοτάδι δεν επηρέασε την ΠΠΑ.

Τα διαφορετικά αποτελέσματα των μελετών σχετικά με τα επίπεδα της ΠΠΑ στην PTSD μπορεί να οφείλονται στις διαφορετικές πειραματικές παραμέτρους, που υιοθετήθηκαν σε κάθε μελέτη. Για παράδειγμα, ο Butler και συν. (1990) είχαν ένα συνεχή βασικό θόρυβο έντασης 70 dB, ενώ στις δύο μελέτες του Grillon και συν., δεν αναφέρεται η ύπαρξη βασικού θορύβου. Στη μελέτη του Butler και συν. (1990), επίσης, χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερης

έντασης παλμοί και προπαλμοί σε σχέση με τις άλλες μελέτες που αναφέρθηκαν. Στη μελέτη των Ornitz & Rynoos, οι προπαλμοί ήταν τόνοι 1000 Hz, ενώ στη μελέτη του Butler και συν. (1990) οι προπαλμοί ήταν ριπές λευκού θορύβου. Τέλος, όταν οι ομάδες ανάμεσα στις οποίες γίνεται η σύγκριση διαφέρουν ως προς το μέγεθος του εύρους του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού στα ερεθίσματα-παλμούς, είναι σημαντικό να λαμβάνεται υπόψη αυτή η παράμετρος στον υπολογισμό της ΠΠΑ. Όπως προαναφέρθηκε, το εύρος του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού μειώθηκε, αυξήθηκε ή έμεινε αμετάβλητο στις διάφορες μελέτες. Ως εκ τούτου, αυτή η διαφοροποίηση στο εύρος του AA μπορεί να συνέβαλλε καθοριστικά στο αποτέλεσμα της ΠΠΑ, όπως παρατηρήθηκε.



## **1.4. Το νευροβιολογικό υπόστρωμα της Προπαλμικής Αναστολής**

Τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος ως προς την κατανόηση του εγκεφαλικού υποστρώματος που διαμεσολαβεί την ΠΠΑ. Η γνώση αυτή είναι σημαντική για διάφορους λόγους.

Η κατανόηση του νευροβιολογικού υποστρώματος της ΠΠΑ, πρώτον, προσθέτει πληροφορίες για την κατανόηση της νευροβιολογίας βασικών λειτουργιών του εγκεφάλου και δεύτερον, μπορεί να έχει και πρακτικές εφαρμογές. Για παράδειγμα, μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας διαταραχών όπως η σχιζοφρένια, οι οποίες χαρακτηρίζονται από ελλειμματική ΠΠΑ, ενώ μπορεί, επίσης, να φανεί χρήσιμη στη δημιουργία νέων φαρμάκων, κατάλληλων για την αντιμετώπιση ή τη βελτίωση των συμπτωμάτων αυτών των διαταραχών. Τρίτον, μπορεί να χρησιμεύσει και σε ένα πιο βασικό βιολογικό επίπεδο, για παράδειγμα στην κατανόηση της γενετικής της ανάπτυξης του εγκεφάλου. Η ΠΠΑ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας φαινοτυπικός δείκτης με γνωστό νευροβιολογικό υπόστρωμα σε γενετικές μελέτες οικογενειών, διευκολύνοντας με τον τρόπο αυτό την κατανόηση της επίδρασης των γονιδίων σε συγκεκριμένες διεργασίες του εγκεφάλου (Swerdlow και συν. 2001β).

### **1. 4. 1. Το νευρωνικό υπόστρωμα της προπαλμικής αναστολής**

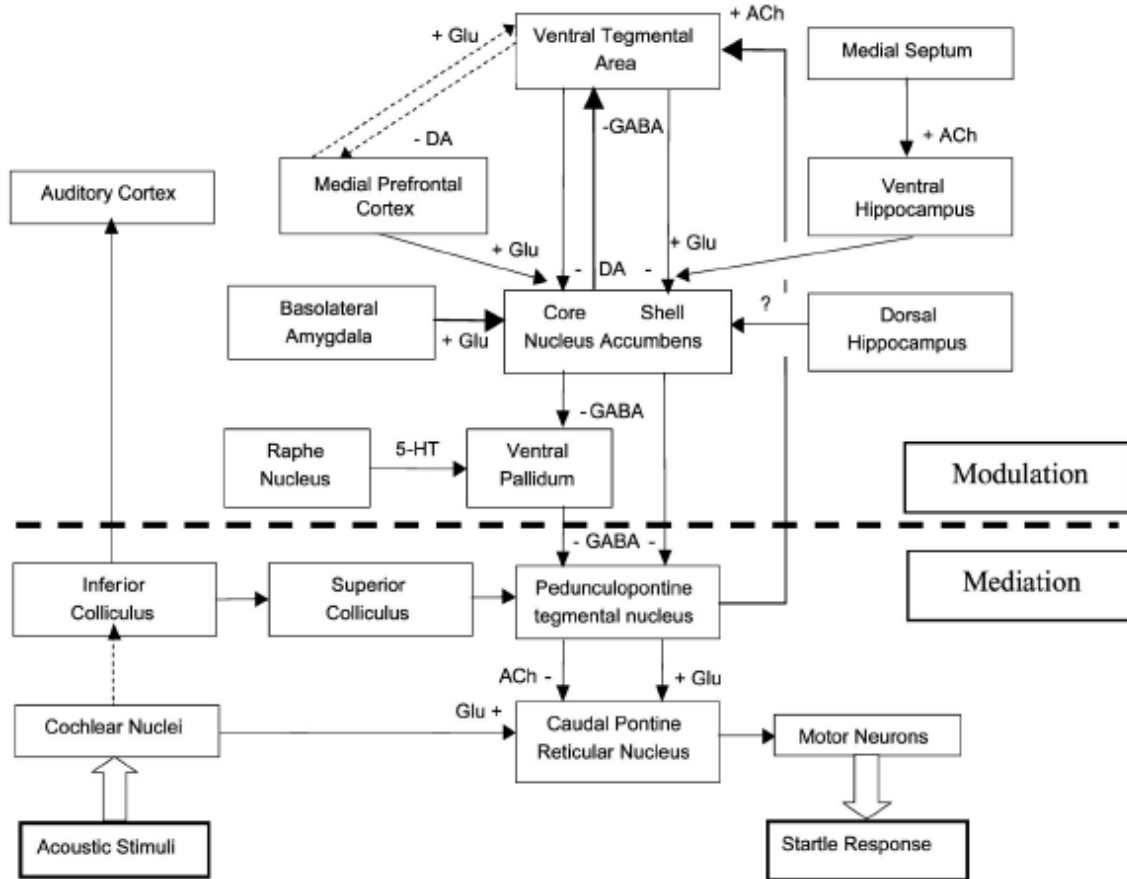
Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αλλαγές στην ΠΠΑ μετά από μια πλειάδα πειραματικών παρεμβάσεων, οι οποίες έχουν ερμηνευθεί ως αποδείξεις για τη

διαμεσολάβηση της ΠΠΑ από συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Οι πειραματικοί χειρισμοί στις μελέτες αυτές περιλαμβάνουν μεμονωμένες ή συνδυασμένες παρεμβάσεις, όπως η πρόκληση καταστροφών σε συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου (Swerdlow & Geyer 1993β, Decker και συν. 1995, Kretschmer & Koch 1998), η ενδο-εγκεφαλική έγχυση νευροδιαβιβαστών ή ουσιών με συγκεκριμένες φαρμακολογικές ιδιότητες (Reijmers και συν. 1995, Ellenbroek και συν. 1996, Feifel και συν. 1997α,β), ο ηλεκτρικός ερεθισμός του εγκεφάλου (Koch & Ebert 1998, Li & Yeomans 2000) και η συστημική χορήγηση νευροτοξινών (Kodsi & Swerdlow 1997α, Seaman 2000). Αυτές οι πειραματικές παρεμβάσεις συχνά συνδυάζονται με ανατομικές και νευροχημικές αναλύσεις, που εκτείνονται από ανακατασκευή του κατεστραμμένου ιστού, σε τεχνικές διαπίστωσης ανατομικών συνδέσεων (Kodsi & Swerdlow 1995α, 1997β, Klarner και συν. 1998, Halim & Swerdlow 2000), σε μικροδιαπίδυση (Feifel 1999, Zhang και συν. 2000α) και σε τεχνικές παρέμβασης στο γονιδίωμα (Wood και συν. 1998, Carter και συν. 1999). Οι γενετικές προσεγγίσεις, όπως η σύγκριση διαφορετικών ειδών (strain comparisons), η επιλεκτική «φαρμακογενετική» αναπαραγωγή (selective “pharmacogenetic” inbreeding) και η παραγωγή γενετικά τροποποιημένων ζώων, έχουν επίσης βοηθήσει στην κατανόηση του νευρωνικού υποστρώματος της ΠΠΑ (Swerdlow και συν. 2001α).

Έτσι, ευρήματα από μελέτες με τις προαναφερθείσες τεχνικές έχουν συμβάλει στη διαμόρφωση ενός αρχικού νευρωνικού «χάρτη» του υποστρώματος της ΠΠΑ στα ζώα και τον άνθρωπο. Το υπόστρωμα αυτό περιλαμβάνει δομές, νευροδιαβιβαστές και νευροπεπτιδία που εντοπίζονται σε

ένα μεγάλο εύρος του εγκεφάλου, το οποίο περιλαμβάνει δομές από το φλοιό μέχρι τη γέφυρα (Εικόνα 3).

Παρά το γεγονός ότι το ΑΑ και η ΠΠΑ μπορούν να καταγραφούν και να ποσοτικοποιηθούν τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα, και παρά τις ομοιότητες που ενυπάρχουν στο νευρωνικό έλεγχο της ΠΠΑ όπως παρουσιάζονται σε μελέτες διαταραχής της ΠΠΑ σε κλινικούς πληθυσμούς, σε επίμυες με καταστροφές δομών του εγκεφάλου και γενετικά τροποποιημένους μύες, είναι επικίνδυνο να θεωρηθεί ότι υπάρχει πλήρης ομολογία στο νευρωνικό υπόστρωμα της ΠΠΑ μεταξύ των ειδών. Για το λόγο αυτό, είναι σημαντικό να αναγνωριστεί ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ειδών ως προς τις νευρωνικές συνδέσεις που περιλαμβάνει το νευρωνικό υπόστρωμα της ΠΠΑ. Ίσως οι πιο σημαντικές διαφορές στο εγκεφαλικό κύκλωμα μεταξύ των ειδών εντοπίζονται στις πιο οπίσθιες και στις φυλογενετικά νεότερες εγκεφαλικές περιοχές. Έτσι, ενώ υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν τη διαμεσολάβηση της ΠΠΑ από τον έσω προμετωπιαίο φλοιό στους επίμυες (Koch & Bubser 1994, Ellenbroek και συν. 1996, Zavitsanou και συν. 1999), δε μπορούμε να θεωρήσουμε ότι η περιοχή αυτή έχει ομόλογο ρόλο στη διαμεσολάβηση της ΠΠΑ και στον άνθρωπο. Διαφορές ως προς τη διαμεσολάβηση του ΑΑ και της ΠΠΑ μεταξύ των ειδών είναι εμφανείς ακόμη και σε πιο «πρωτόγονες» περιοχές του εγκεφάλου.



**Εικόνα 3.** Σχηματική απλουστευμένη αναπαράσταση του νευρωνικού υποστρώματος της ΠΠΑ (τροποποίηση από Swerdlow και συν. 2001). Aud: Auditory cortex (ακουστικός φλοιός), BLA: BasoLateral Amygdala (πλάγιος βασικός πυρήνας της αμυγδαλής), Coch: Cochlea (κοχλιακοί πυρήνες), IC: Inferior Colliculus (κάτω διδύμιο), mPFC: medial PreFrontal Cortex (έσω προμετωπιαίος φλοιός), MS: Medial Septal nucleus (έσω πυρήνας του διαφράγματος), NAC: Nucleus Accumbens (επικλινής πυρήνας), HPC: HiPpoCampus (ιππόκαμπος), MD: MedioDorsal thalamus (έσω ραχιαίος πυρήνας του θαλάμου), PnC: nucleus reticularis Pontis Caudalis (οπίσθιος δικτυωτός πυρήνας της γέφυρας), PPTg: PedunculoPontine Tegmental nucleus

(σκελογεφυρικός πυρήνας της καλύπτρας), SC: Superior Colliculus (κάτω διδύμιο), VP: Ventral Pallidum (κοιλιακή ωχρά σφαίρα), VTA: Ventral Tegmental Area (κοιλιακή καλυπτρική περιοχή). S: Stimulus (ερέθισμα), R: Response (αντίδραση)

Για παράδειγμα, η «κατώτατη» περιοχή διαμεσολάβησης του AA, ο οπίσθιος δικτυωτός πυρήνας της γέφυρας, έχει κατιούσες προβολές σε κινητικούς νευρώνες και οι προβολές αυτές διαφέρουν σε αρκετό βαθμό στους επίμυες, τις γάτες, τα πρωτεύοντα θηλαστικά και τον άνθρωπο (Takeuchi και συν. 1979, Hinrichsen & Watson 1983, Panneton & Martin 1983, Holstege και συν. 1984). Για τους λόγους αυτούς, ενώ το νευρωνικό κύκλωμα διαμεσολάβησης της ΠΠΑ στους επίμυες μπορεί να αποτελέσει ένα μοντέλο μελέτης και κατανόησης του νευροανατομικού υποστρώματος του αισθητικοκινητικού ηθμού και μπορεί να χρησιμεύσει στη μελέτη πιθανών επιδράσεων διαφόρων φαρμάκων επί του κυκλώματος αυτού, θα ήταν εσφαλμένο να υποθέσουμε ότι έχει άμεση αναλογία με το νευρωνικό υπόστρωμα της ΠΠΑ στον άνθρωπο. Μία τέτοια υπόθεση απαιτεί συμπληρωματικές γνώσεις από μελέτες επίδρασης φαρμάκων στην ΠΠΑ και νευροαπεικονιστικές μελέτες στον άνθρωπο, καθώς και μελέτη του φαινομένου σε κλινικούς πληθυσμούς με καλά ορισμένες εγκεφαλικές βλάβες.

*Σε μία προσπάθεια να διασαφηνιστεί το νευρωνικό υπόστρωμα της ΠΠΑ στον άνθρωπο, η Hazlett και συν. (2001β) μελέτησαν αν το να έχει κάποιος στραμμένη την προσοχή τους στους προπαλμούς (attention-to-prepulse paradigm) ενεργοποιεί διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου σε σχέση με τις*

περιπτώσεις που δεν υπάρχει η συγκεκριμένη οδηγία (*passive attention paradigm*) εφαρμόζοντας τη νευροαπεικονιστική μέθοδο της λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (*functional Magnetic Resonance Imaging – fMRI*). Όταν η προσοχή ήταν στραμμένη στους προπαλμούς διαπίστωσαν αυξημένη ενεργοποίηση του δεξιού θαλάμου και αμφίπλευρα στον πρόσθιο και τον έσω ραχιαίο (*mediodorsal*) πυρήνα του θαλάμου, ενώ η χορήγηση μόνο παλμών είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της ενεργοποίησης των περιοχών αυτών. Ακόμη, βρέθηκε ότι στον μεταβατικό φλοιό (*transitional cortex*) (περιοχή 32 κατά *Brodmann*), ο οποίος ενεργοποιείται κατά την επεξεργασία δυσάρεστων ερεθισμάτων, προκλήθηκε μεγαλύτερη ενεργοποίηση με τη χορήγηση παλμών, λιγότερη ενεργοποίηση όταν η προσοχή δεν ήταν στραμμένη στους προπαλμούς και καθόλου ενεργοποίηση όταν η προσοχή ήταν στραμμένη στους προπαλμούς. Επίσης, η *Hazlett* και συν. (2001α), εφαρμόζοντας τη μέθοδο της Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (*PET*) και ζητώντας από τους συμμετέχοντες να έχουν στραμμένη την προσοχή τους στους προπαλμούς, παρατήρησαν μειωμένη ενεργοποίηση του μετωπιαίου σε σχέση με τον ινιακό φλοιό («*hyprofrontality*») σε μία ομάδα σχιζοφρενών ασθενών, οι οποίοι δεν είχαν λάβει φαρμακευτική αγωγή, σε σχέση με μία ομάδα υγιών ατόμων. Η μειωμένη ενεργοποίηση του μετωπιαίου φλοιού στη σχιζοφρένια υποστηρίζεται και από ευρήματα σχετικά με τη μεταβολική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Πιο συγκεκριμένα, η *Hazlett* και συν (1998) διαπίστωσαν ότι τα υψηλότερα επίπεδα ΠΠΑ σε μία ομάδα υγιών ατόμων συνοδεύονταν από αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα αμφίπλευρα στον προμετωπιαίο φλοιό (περιοχές 8, 9 και 10 κατά *Brodmann*), ενώ ανάλογη

ενεργοποίηση παρατηρήθηκε μόνο σε μικρότερο τμήμα του προμετωπιαίου φλοιού (περιοχή 10) σε μία ομάδα σχιζοφρενών ασθενών. Τέλος, η Kumari και συν. (2003α) συνέκριναν μία ομάδα υγιών ατόμων και μία ομάδα σχιζοφρενών ασθενών εφαρμόζοντας τη μέθοδο της fMRI και χρησιμοποιώντας απτικά ερεθίσματα, για την έκλυση του ΑΑ. Στην ομάδα των υγιών ατόμων, η ΠΠΑ συσχετίστηκε με αυξημένη αμφίπλευρη ενεργοποίηση του ραβδωτού σώματος, η οποία επεκτάθηκε στον ιππόκαμπο και το θάλαμο, τη δεξιά κάτω πρόσθια έλικα (*inferior frontal gyrus*) και αμφίπλευρα στο κατώτερο τμήμα του βρεγματικού λοβού και της υπερχείλιας έλικας (*supramarginal gyrus*) και με μειωμένη ενεργοποίηση του δεξιού ημισφαιρίου της παρεγκεφαλίδας και του αριστερού έσω ινιακού λοβού. Όλες οι προαναφερθείσες περιοχές παρουσίασαν σημαντικά αυξημένη ενεργοποίηση στην ομάδα των υγιών ατόμων σε σχέση με την ομάδα των σχιζοφρενών ασθενών.

#### 1. 4. 1. 1. Ο ρόλος του ιπποκάμπου

Δεδομένα από ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι ο ιππόκαμπος (*hippocampus*) διαμεσολαβεί την επεξεργασία της αισθητηριακής πληροφορίας (Freedman και συν. 1996), ενώ υπάρχουν και αρχικά αποτελέσματα για τη συμμετοχή του ιπποκάμπου στη ρύθμιση της ΠΠΑ στον άνθρωπο. Η ΠΠΑ είναι μειωμένη σε ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού και ψύχωση σε σχέση με ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού χωρίς ψύχωση (Morton και συν. 1994). Μειωμένη ΠΠΑ έχει, επίσης, βρεθεί και σε ασθενείς με διαταραχή μη-

επιληπτικών κρίσεων, που επίσης αντανακλά παθολογία του κροταφικού λοβού (Pouretamad και συν. 1998).

Πιο άμεσες ενδείξεις για τη συμμετοχή του ιπποκάμπτου στη ρύθμιση της ΠΠΑ προέρχονται από μελέτες σε ζώα. Η ΠΠΑ μειώνεται μετά από έγχυση του χολινεργικού αγωνιστή καρβαχόλη στον ιππόκαμπο όταν χρησιμοποιούνται τόσο ακουστικά όσο και απτικά ερεθίσματα, αλλά όχι και μετά από έγχυση της καρβαχόλης στον περιβάλλοντα βρεγματικό φλοιό (Caine και συν. 1991). Η μείωση αυτή είναι, πιθανότατα, αποτέλεσμα ενεργοποίησης των μουσκαρινικών υποδοχέων, καθώς αντιστρέφεται με τη συγχορήγηση του αντιμουσκαρινικού ατροπίνη (Caine και συν. 1991). Η χολινεργική ρύθμιση της ΠΠΑ στον ιππόκαμπο ίσως οφείλεται στην προβολή του ιπποκάμπτου στο διάφραγμα, καθώς η ΠΠΑ μειώνεται μετά από ενεργοποίηση των AMPA υποδοχέων του διαφράγματος, και το αποτέλεσμα αυτό αντιστρέφεται μετά από την έγχυση σκοπολαμίνης στον ιππόκαμπο (Koch 1996).

Εκτός από τη χολινεργική, η γλουταμινεργική, η GABAεργική και η ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση στον ιππόκαμπο φαίνεται να συμμετέχουν στη ρύθμιση της ΠΠΑ. Πιο συγκεκριμένα, η έγχυση του γλουταμινεργικού αγωνιστή NMDA στον κοιλιακό ιππόκαμπο μειώνει σημαντικά την ΠΠΑ στους επίμυες και το αποτέλεσμα αυτό αντιστρέφεται με τη συγχορήγηση του ανταγωνιστή των NMDA υποδοχέων, AP5 (Wan και συν. 1996α, β). *Επίσης, η έγχυση του NMDA όχι μόνο στον κοιλιακό ιππόκαμπο, αλλά και στο κοιλιακό τμήμα του υποθέματος του ιπποκάμπτου ή τον ενδορινικό φλοιό έχει, επίσης, βρεθεί ότι μειώνει την ΠΠΑ (Bast και συν. 2001, Swerdlow και συν. 2001γ, Zhang και συν. 2002α, Swerdlow*



και συν. 2004). Σε μία άλλη μελέτη παρατηρήθηκε μείωση της ΠΠΑ και αύξηση του εύρους του AA μετά από έγχυση του ανταγωνιστή των NMDA υποδοχέων διζοσιλπίνη στο ραχιαίο ιπποκάμπε (Bakshi & Geyer 1998). Όσον αφορά τη GABAεργική νευροδιαβίβαση, ο Bast και συν. (2001), και ο Zhang και συν. (2002β) βρήκαν ότι η άρση της αναστολής (disinhibition) του κοιλιακού ιπποκάμπε με τους ανταγωνιστές των GABA<sub>A</sub> υποδοχέων, πικροτοξίνη και μουσκιμόλη, μειώνει την ΠΠΑ. Μείωση της ΠΠΑ έχει βρεθεί και μετά από έγχυση αμφεταμίνης και του D<sub>1</sub> αγωνιστή SKF81297, στο ραχιαίο τμήμα της περιοχής CA1 του ιπποκάμπε (Ellenbroek και συν. 2002) ενώ κυτταρικές καταστροφές του κοιλιακού (αλλά όχι και του ραχιαίου) τμήματος του υποθέματος του ιπποκάμπε επίσης μειώνουν την ΠΠΑ, παρότι το φαινόμενο αυτό είναι κάπως προσωρινό και εξαλείφεται με την πάροδο του χρόνου (Swerdlow και συν. 2000γ) ή μετά από επαναλαμβανόμενη εξέταση (Caine και συν. 2001). Η πρόκληση καταστροφών του κοιλιακού ιπποκάμπε έχει, επίσης, βρεθεί ότι μειώνει την ΠΠΑ και η μείωση αυτή αντιστρέφεται με τη χορήγηση άτυπων αλλά όχι και κλασικών αντιψυχωσικών φαρμάκων (Le Pen & Moreau 2002, Rueter και συν. 2004).

Ο Caine και συν. (1991) ανέφεραν ότι η μείωση της ΠΠΑ από την ενεργοποίηση των χολινεργικών υποδοχέων του ιπποκάμπε δεν αντιστράφηκε με τη χορήγηση του D<sub>2</sub> ανταγωνιστή ρακλοπρίδη. Ο Wan και συν. (1996α) ομοίως ανέφεραν ότι το κλασικό αντιψυχωσικό αλοπεριδόλη δεν αποκατέστησε τα επίπεδα της ΠΠΑ μετά από έγχυση NMDA στο κοιλιακό υπόθεμα του ιπποκάμπε. Ο Zhang και συν. (2000β), επίσης, διαπίστωσαν ότι η μείωση της ΠΠΑ από την έγχυση NMDA στο κοιλιακό υπόθεμα αντιστράφηκε με το άτυπο

αντιψυχωσικό κλοζαπίνη, αλλά όχι και με το κλασικό αντιψυχωσικό αλοπεριδόλη. Ωστόσο, μία μελέτη του Bast και συν. (2001) αμφισβητεί την αξιοπιστία του παραπάνω αποτελέσματος καθώς ούτε η κλοζαπίνη ούτε η αλοπεριδόλη βρέθηκαν να αναστρέφουν τη μείωση της ΠΠΑ μετά από την έγχυση NMDA στον ιππόκαμπο.

Είναι σαφές ότι ο ιππόκαμπος απέχει πολύ από το πρωτογενές κύκλωμα του AA και δεν είναι ακόμη ξεκάθαρο πώς κάποιες αλλαγές στη βασική δραστηριότητα του ιπποκάμπου μεταδίδονται σε κατώτερες εγκεφαλικές δομές και τελικά αποδυναμώνουν την ικανότητα του προπαλμού να αναστείλει το AA. Υπάρχουν διάφορα ευρήματα που προτείνουν μία λειτουργική σύνδεση του ιπποκάμπου με το κοιλιακό ραβδωτό σώμα ως προς τη ρύθμιση της ΠΠΑ. Τα ευρήματα συνίστανται στο ότι α) η έγχυση καρβαχόλης στον ιππόκαμπο προκαλεί συμπεριφορική ενεργοποίηση, που μειώνεται με την έγχυση γλουταμινεργικών ανταγωνιστών στον επικλινή πυρήνα (Mogenson & Nielsen 1984), β) η ΠΠΑ μειώνεται μετά από έγχυση γλουταμινικού οξέος (Swerdlow και συν. 1992α,β) ή των γλουταμινεργικών αγωνιστών NMDA (Reijmers και συν. 1995) ή AMPA (Wan και συν. 1995, Wan & Swerdlow 1996α,β) στον επικλινή πυρήνα, γ) η έγχυση NMDA στο κοιλιακό ραβδωτό μειώνει την ΠΠΑ και ταυτόχρονα ενεργοποιεί το cFos στον επικλινή πυρήνα (Klärner και συν. 1998), δ) *ο ηλεκτρικός ερεθισμός του κοιλιακού ιπποκάμπου μειώνει την ΠΠΑ και αυξάνει την απελευθέρωση ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα (Howland και συν. 2004).* Τα ευρήματα αυτά αποτελούν, βεβαίως, έμμεσες αποδείξεις για τη ρύθμιση της ΠΠΑ στον ιππόκαμπο μέσω των προβολών του στον επικλινή

πυρήνα ενώ και άλλες περιοχές του πρόσθιου εγκεφάλου φαίνεται να συμμετέχουν στη διαμεσολάβηση της ΠΠΑ από τον ιππόκαμπο. Για παράδειγμα, ο Koch και συν. (1999) ανέφεραν μακράς διάρκειας (carry-over) μείωση της ΠΠΑ μετά από έγχυση του NMDA στο κοιλιακό τμήμα του υποθέματος του ιπποκάμπου. Αυτή η μακράς διάρκειας μείωση (αλλά όχι και η μείωση της ΠΠΑ μετά από οξεία έγχυση NMDA) αντιστράφηκε με την πρόκληση καταστροφών του απιοειδούς (rigiform) φλοιού. Εκτός από τα ευρήματα φαρμακολογικών μελετών, υπάρχουν ευρήματα που υποδεικνύουν ότι και η πρόκληση καταστροφών στον ιππόκαμπο μπορεί να «τροποποιήσει» την επίδραση ντοπαμινεργικών αγωνιστών στην ΠΠΑ. Πιο συγκεκριμένα, η πρόκληση καταστροφών με ιβοτενικό οξύ στον ιππόκαμπο (αλλά όχι και στο κοιλιακό υπόθεμα) σε ενήλικα ζώα έχει ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη ανάπτυξη «υπερ-ευαισθητοποίησης» (supersensitivity) στη μείωση της ΠΠΑ από το ντοπαμινεργικό αγωνιστή απομορφίνη, η οποία γίνεται εμφανής μετά από τέσσερις αλλά όχι και δύο εβδομάδες μετά την πρόκληση των καταστροφών (Swerdlow και συν. 1995β, 2000γ). Επίσης, κυτταρικές βλάβες του κοιλιακού υποθέματος σε ενήλικα ζώα αυξάνουν την ευαισθητοποίηση στη μείωση της ΠΠΑ από τον έμμεσο ντοπαμινεργικό αγωνιστή αμφεταμίνη (Caine και συν. 2001). Όταν οι βλάβες προκαλούνται σε νεογέννητους επίμυες, η υπερ-ευαισθητοποίηση στη δράση της απομορφίνης δεν είναι εμφανής πριν την ενηλικίωση και είναι σύμφωνη με τα υπάρχοντα αναπτυξιακά μοντέλα «καθυστερημένης εμφάνισης» της παθοφυσιολογίας της σχιζοφρένειας (Weinberger 1987, Lipska και συν. 1995).

Η κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων η πρόκληση βλαβών στον κοιλιακό ιππόκαμπο έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη καθυστερημένης ευαισθητοποίησης στη μείωση της ΠΠΑ από ντοπαμινεργικούς αγωνιστές, μπορεί να έχει εξαιρετική σημασία για την κατανόηση της διαταραχής της ΠΠΑ στη σχιζοφρένια, βάσει της θεωρητικής και εμπειρικής σύνδεσης ανάμεσα στη δυσλειτουργία του ιπποκάμπου και στην αυξημένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα του μεσομεταιχμιακού συστήματος, που παρατηρείται στην εν λόγω νόσο (για ανασκόπηση βλ. Csernansky & Bardgett 1998). Δεν έχει γίνει σαφές αν αυτή η καθυστέρηση στην ανάπτυξη ευαισθητοποίησης στους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές απαιτεί καταστροφή του κοιλιακού ιπποκάμπου, ή απλώς «αποσύνδεση» του ιπποκάμπου από τις υποφλοιικές δομές και τις δομές του πρόσθιου εγκεφάλου στις οποίες προβάλλει. Ο Rouzet και συν. (1999) ανέφεραν ότι επτά μήνες μετά από διατομή της παρυφής του ιπποκάμπου, μία δόση απομορφίνης που οριακά μείωσε την ΠΠΑ σε επίμυες που είχαν υποστεί εικονική διατομή προκάλεσε μία σημαντική μείωση της ΠΠΑ σε επίμυες με διατομή της παρυφής του ιπποκάμπου. Αν και τα ζώα αυτά είχαν εξεταστεί κατ'επανάληψη πριν από τη χορήγηση αυτής της δόσης απομορφίνης και το μετεγχειρητικό διάστημα ήταν αρκετά μεγάλο, τα ευρήματα αυτά στηρίζουν την πιθανότητα η απλή αποσύνδεση του πρόσθιου εγκεφάλου από τον κοιλιακό ιππόκαμπο να αρκεί για την αύξηση της ευαισθητοποίησης της μείωσης της ΠΠΑ από ντοπαμινεργικούς αγωνιστές.

Σχετικά πρόσφατες μελέτες προτείνουν μία πιθανή εξήγηση για την καθυστερημένη ανάπτυξη ευαισθητοποίησης στη μείωση της ΠΠΑ από τη

χορήγηση απομορφίνης μετά από καταστροφές του κοιλιακού ιπποκάμπου (Halim & Swerdlow 2000, Swerdlow και συν. 2002δ). Στις μελέτες αυτές παρατηρήθηκαν εκτεταμένες νευροεκφυλιστικές αλλαγές στο διάστημα των τεσσάρων εβδομάδων μετά την πρόκληση των βλαβών, όπως η απώλεια ανοσοδραστικότητας της υδροξυλάσης της τυροσίνης σε ντοπαμινεργικά τελικά κομβία (υποδεικνύοντας απώλεια της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας), σε περιοχές όπως ο έσω προμετωπιαίος φλοιός, ο επικλινής πυρήνας, το οσφρητικό φύμα και ο ενδορινικός φλοιός.

Η προσοχή των σχετικών ερευνητών έχει στραφεί και στην ανάπτυξη του ιπποκάμπου και τη συσχέτιση της με τα μειωμένα επίπεδα ΠΠΑ σε ενήλικα ζώα. Σε δύο σειρές μελετών, οι Lipska και συν. (1995) και Le Pen και συν. (2000) ανέφεραν ότι η ΠΠΑ μειώθηκε μετά, αλλά όχι και πριν, την ενηλικίωση σε ζώα με εκτεταμένες βλάβες του ιπποκάμπου κατά τη νεογνική περίοδο. Σε άλλες μελέτες έχει αναφερθεί ότι η ανατροφή των ζώων σε περιβάλλον κοινωνικής απομόνωσης, η οποία προκαλεί μείωση της ΠΠΑ στα ενήλικα ζώα, έχει ως αποτέλεσμα και μία σημαντική μείωση της πρωτεΐνης συναπτοφυσίνη κατά κύριο λόγο στη μοριώδη στιβάδα της οδοντωτής έλικας και λιγότερο στις περιοχές CA1 και CA3 του ιπποκάμπου (Varty και συν. 1999β).

#### 1. 4. 1. 2. Ο ρόλος του έσω προμετωπιαίου φλοιού

Στα ζώα, ο έσω προμετωπιαίος φλοιός (medial prefrontal cortex – mPFC) ρυθμίζει την ΠΠΑ με τρόπο ανάλογο με τον προτεινόμενο ρόλο της μειωμένης ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης της περιοχής αυτής στη σχιζοφρένια (Csernansky και συν. 1993, Koch & Bubser 1994). Έτσι, η ΠΠΑ μειώνεται με πειραματικές παρεμβάσεις που μειώνουν τη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση, όπως η κένωση της ντοπαμίνης με τη χορήγηση 6-υδροξυντοπαμίνης (6-OHDA) (Koch & Bubser 1994) ή με έγχυση ανταγωνιστών των D<sub>1</sub> ή D<sub>2</sub> ντοπαμινεργικών υποδοχέων (Ellenbroek και συν. 1996). Έχει προταθεί ότι η μειωμένη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση στον mPFC μειώνει την ΠΠΑ μέσω άρσης της αναστολής (disinhibition) των κατιουσών γλουταμινεργικών προβολών, με αποτέλεσμα την αύξηση της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στον επικλινή πυρήνα. Το μοντέλο αυτό υποστηρίζεται από το εύρημα ότι η μείωση των επιπέδων της ΠΠΑ μετά από την πρόκληση καταστροφών με 6-OHDA στον mPFC αντιστρέφεται με τη συστηματική χορήγηση αλοπεριδόλης (Koch & Bubser 1994).

Η Zavitsanou και συν. (1999) ανέφεραν ότι η έγχυση ανταγωνιστών των D<sub>1</sub> ή D<sub>2</sub> ντοπαμινεργικών υποδοχέων στον κογχομετωπιαίο φλοιό μειώνει την ΠΠΑ. Το θέμα περιπλέκεται ακόμη περισσότερο με ένα εύρημα του Broersen και συν. (1999), οι οποίοι διαπίστωσαν ότι η ΠΠΑ μειώνεται και μετά από έγχυση του ντοπαμινεργικού αγωνιστή απομορφίνη στον mPFC. Το αποτέλεσμα αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η απομορφίνη διαχέεται ταχέως στον

εγκεφαλικό ιστό, και μετά από έγχυση στον κορχομετωπιαίο φλοιό, μπορεί εύκολα να ενεργοποιήσει ντοπαμινεργικούς υποδοχείς στο μεσομεταιχμιακό σύστημα, οι οποίοι συμμετέχουν στη ρύθμιση της ΠΠΑ. Επίσης, τα ζώα που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη είχαν προηγουμένως λάβει μέρος και σε μελέτη πλάγιας αναστολής (latent inhibition) και τους είχαν γίνει και άλλες εγχύσεις απομορφίνης στον mPFC. Ακόμη, επειδή ο mPFC διαμεσολαβεί και συμπεριφορές σχετιζόμενες με καταστάσεις άγχους (Deutch και συν. 1990), είναι πιθανό η προηγούμενη αποστέρηση τροφής και η έκθεση σε αγχογόνα ερεθίσματα (κατά τη μελέτη της πλάγιας αναστολής) να επηρέασε την ενεργοποίηση του mPFC, όσον αφορά την ΠΠΑ. Οποιοσδήποτε από τους παράγοντες αυτούς μπορεί να επηρέασε τα αποτελέσματα, τα οποία βρίσκονται σε προφανή αντίθεση με εκείνα του Ellenbroek και συν. (1996), οι οποίοι, όπως προαναφέρθηκε, διαπίστωσαν μείωση της ΠΠΑ μετά από μία «αντίθετη» φαρμακολογική παρέμβαση (τον αποκλεισμό των ντοπαμινεργικών υποδοχέων). Βέβαια, μέχρι να συμπληρωθεί η γνώση γύρω από το θέμα αυτό με συμπληρωματικά αποτελέσματα, δε μπορεί να αποκλειστεί το γεγονός ότι τόσο ο αποκλεισμός όσο και η ενεργοποίηση των υποδοχέων ντοπαμίνης στον mPFC μπορεί να μειώσει την ΠΠΑ.

Η ενεργοποίηση του mPFC με την έγχυση του GABAεργικού ανταγωνιστή πικροτοξίνη, επίσης, μειώνει την ΠΠΑ, και το αποτέλεσμα αυτό αντιστρέφεται με τη συστηματική χορήγηση του D<sub>2</sub> ντοπαμινεργικού ανταγωνιστή αλοπεριδόλη (Japha & Koch 1999). Ωστόσο, η έγχυση πικροτοξίνης στον έξω προμετωπιαίο φλοιό (lateral prefrontal cortex – IPFC) ή τον ιππόκαμπο δεν έχει ανάλογα

αποτελέσματα. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την άποψη ότι η ρύθμιση της ΠΠΑ στον mPFC διαμεσολαβείται, τουλάχιστον εν μέρη, από ντοπαμινεργικούς μηχανισμούς και αποτελεί ένα καλό μοντέλο ερμηνείας του πώς ο μειωμένος GABAεργικός «τόνος» του mPFC στη σχιζοφρένεια (Benes και συν. 1991) μπορεί να συμβάλλει στη διαταραχή του αισθητικοκινητικού ηθμού στη νόσο αυτή.

Κυτταροτοξικές καταστροφές του mPFC έχουν, επίσης, αναφερθεί ότι είτε μειώνουν (Yee 2000) είτε αυξάνουν (Swerdlow και συν. 1995β, Lacroix και συν. 2000) τα επίπεδα της ΠΠΑ. Το εύρος και ο ακριβής εντοπισμός των καταστροφών διέφεραν στις μελέτες αυτές, καθώς και η κατάσταση των ζώων πριν πάρουν μέρος στη μελέτη [π.χ. αποστέρηση τροφής για τη διερεύνηση της μερικής απόσβεσης της ενίσχυσης στη μελέτη του Yee (2000), αλλά όχι και στις μελέτες των Swerdlow και συν. (1995β) ή Lacroix και συν. (2000)].

Όπως συμβαίνει και με τις καταστροφές του κοιλιακού ιπποκάμπτου, οι κυτταροτοξικές καταστροφές του mPFC μπορεί να έχουν μία έμμεση επίδραση στην ΠΠΑ, καθώς έχει αναφερθεί ότι προκαλούν μία καθυστέρηση στην εκδήλωση ευαισθητοποίησης στη μείωση της ΠΠΑ από απομορφίνη. Αυτή η «δευτερεύουσα» επίδραση μπορεί να αντικατοπτρίζει μία αυξημένη ευαισθησία των ντοπαμινεργικών υποδοχέων, ως επακόλουθο της απώλειας μίας κατιούσας τονικής ευοδωτικής επίδρασης στη ντοπαμινεργική δραστηριότητα υποφλοιικών δομών του εγκεφάλου (Csernansky και συν. 1993). Ο μηχανισμός αυτός είναι αντίθετος από αυτόν που προτείνεται ότι διαμεσολαβεί τη μείωση της ΠΠΑ από καταστροφές του mPFC με 6-OHDA. Είναι, όμως, ανάλογος με αυτόν που παρατηρείται μετά από κυτταροτοξικές καταστροφές του κοιλιακού ιπποκάμπτου,



οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα την απώλεια ανοσοδραστικότητας υδροξυλάσης της τυροσίνης σε υποφλοιικές δομές, καθώς και στον mPFC και στον ενδορινικό φλοιό (Halim & Swerdlow 2000).

#### 1. 4. 1. 3. Ο ρόλος της αμυγδαλής

Ο Decker και συν. (1995) διαπίστωσαν ότι εκτεταμένες καταστροφές της αμυγδαλής (amygdala) μείωσαν σημαντικά την ΠΠΑ. Οι Wan & Swerdlow (1996β) και η Shoemaker και συν. (2003) επιβεβαίωσαν και συμπλήρωσαν το εύρημα αυτό, διαπιστώνοντας ότι καταστροφές του πλάγιου βασικού πυρήνα της αμυγδαλής (basolateral amygdala – BLA) μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα της ΠΠΑ. Και άλλες πειραματικές παρεμβάσεις στην αμυγδαλή, όπως ο ηλεκτρικός ερεθισμός (Koch & Ebert 1998), η έγχυση πικροτοξίνης ή των *ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων* διζοσιλπίνη ή *SDZ EAB-515*, (Bakshi & Geyer 1998, Bakshi και συν. 1999, Fendt και συν. 2000) στον BLA πυρήνα, μείωσαν την ΠΠΑ. Η μείωση της ΠΠΑ από την έγχυση πικροτοξίνης ή διζοσιλπίνης στον BLA αντιστρέφεται με τη χορήγηση αλοπεριδόλης (Fendt και συν. 2000) και για το λόγο αυτό, φαίνεται να εξαρτάται από ντοπαμινεργικούς μηχανισμούς. Επίσης, ομοιάζει με τη μείωση της ΠΠΑ από αποκλεισμό των GABAεργικών υποδοχέων (Japha & Koch 1999) ή κένωση ντοπαμίνης (Koch & Bubser 1994) του mPFC, αλλά όχι και με τη μείωση της ΠΠΑ από ενεργοποίηση του ιπποκάμπτου μέσω της καρβαχόλης (Caine και συν. 1991) ή του NMDA (Wan και συν. 1996α). Μία απλουστευμένη ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων συνίσταται στο ότι οι

παρεμβάσεις στον mPFC ή το BLA μειώνουν την ΠΠΑ μέσω επιδράσεων στη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση υποφλοιικών δομών [π.χ. στην περιοχή του πυρήνα του NAC, η οποία εννερώνεται τόσο από τον mPFC όσο και το BLA (για ανασκόπηση βλ. Groenewegen και συν. 1991)], ενώ η μείωση της ΠΠΑ μετά από ενεργοποίηση του ιπποκάμπου, κυρίως του κοιλιακού τμήματος του υποθέματος, αντικατοπτρίζει πιο πολύπλοκες διεργασίες που δεν αφορούν μία απλή αύξηση στη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση υποφλοιικών δομών (Swerdlow και συν. 2001β). Αυτές οι πολύπλοκες διεργασίες αφορούν, εν μέρει, αλλαγές στη νευροδιαβίβαση του κελύφους του επικλινούς πυρήνα, το οποίο εννερώνεται από το κοιλιακό υπόθεμα (Groenewegen και συν. 1987) και συμβάλλει στη ρύθμιση της ΠΠΑ μέσω γλουταμινεργικών και όχι ντοπαμινεργικών μηχανισμών (Wan & Swerdlow 1996α).

*Σε μία πρόσφατη μελέτη, οι Stevenson & Gratton (2004) διερεύνησαν τη συμμετοχή των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στον BLA σε ό,τι αφορά το φαινόμενο της ΠΠΑ. Πιο συγκεκριμένα, διαπίστωσαν ότι η τοπική έγχυση του ανταγωνιστή των  $D_1$  ντοπαμινεργικών υποδοχέων SCH23390 αύξησε τα επίπεδα της ΠΠΑ σε αντίθεση με το μεικτό ανταγωνιστή των  $D_2/D_3$  υποδοχέων ρακλοπρίδη, ο οποίος βρέθηκε να μειώνει την ΠΠΑ. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι οι διαφορετικοί ντοπαμινεργικοί υποδοχείς στον εν λόγω πυρήνα μπορούν να επηρεάσουν την ΠΠΑ με διαφορετικό τρόπο, αλλά ασφαλώς απαιτείται και περαιτέρω επαλήθευσή τους προκειμένου να εξαχθούν σαφέστερα συμπεράσματα.*

#### 1. 4. 1. 4. Ο ρόλος του επικλινούς πυρήνα

Ο ιππόκαμπος, η αμυγδαλή και ο προμετωπιαίος φλοιός επηρεάζουν τη συμπεριφορά μέσω των υποφλοιικών προβολών τους στον επικλινή πυρήνα (nucleus accumbens – NAC) και στην κοιλιακή καλυπτική περιοχή (ventral tegmental area – VTA), η οποία προβάλλει ντοπαμινεργικές απολήξεις στο NAC (για ανασκόπηση βλ. Groenewegen και συν. 1991). Έτσι, στο NAC υπάρχει μία σύγκλιση γλουταμινεργικών ινών από τον ιππόκαμπο, τον mPFC, την αμυγδαλή και την έλικα του προσαγωγίου (cingulate gyrus) και ντοπαμινεργικών ινών από την VTA. Για το λόγο αυτό, ο NAC φαίνεται να κατέχει μία «θέση κλειδί» στη σύνδεση περιοχών του πρόσθιου εγκεφάλου και του μεταιχμιακού συστήματος, οι οποίες ρυθμίζουν τις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες και τη συμπεριφορά.

Υπάρχουν αρκετά δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία τουλάχιστον ένα μέρος της επίδρασης των ντοπαμινεργικών αγωνιστών στην ΠΠΑ οφείλονται σε αυξημένη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση στο NAC. Πρώτον, μικρές δόσεις απομορφίνης, οι οποίες δεν επηρεάζουν την ΠΠΑ σε ζώα μάρτυρες (control), μειώνουν σημαντικά τα επίπεδα της ΠΠΑ σε ζώα που μετά από χειρουργική επέμβαση απέκτησαν «υπερευαίσθητους» ντοπαμινεργικούς υποδοχείς στο NAC (Swerdlow και συν. 1986). Δεύτερον, η ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση στο NAC αυξάνεται μετά τη χορήγηση του έμμεσου ντοπαμινεργικού αγωνιστή αμφεταμίνη, και το εύρος και η χρονική πορεία αυτού του αποτελέσματος είναι ευθέως ανάλογα με την απώλεια της ΠΠΑ στα ζώα αυτά (Zhang και συν. 2000α). Συμπληρωματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η απώλεια της ΠΠΑ από

αμφεταμίνη αντιστρέφεται με κένωση ντοπαμίνης στο NAC (Swerdlow και συν. 1990). Τρίτον, η ΠΠΑ μειώνεται σε ζώα μετά την έγχυση του D<sub>2</sub> ντοπαμινεργικού αγωνιστή κουινπιρόλη στο NAC ή στο πρόσθιο έσω ραβδωτό σώμα (anteromedial striatum) (Swerdlow και συν. 1992, Wan & Swerdlow 1994, Wan και συν. 1994, Reijmers και συν. 1995, Kretchmer & Koch 1998). Η μείωση της ΠΠΑ από την έγχυση κουινπιρόλης, αμφεταμίνης ή ντοπαμίνης στο NAC αντιστρέφεται με τη συστημακή χορήγηση ανταγωνιστών των D<sub>2</sub> υποδοχέων (Swerdlow και συν. 1994α, Wan & Swerdlow 1994, Wan και συν. 1995). Τέλος, έχει διαπιστωθεί μία σημαντική αντίστροφη σχέση ανάμεσα στα επίπεδα ντοπαμίνης στο NAC και στα επίπεδα της ΠΠΑ σε επίμυες, η οποία θεωρείται ότι αντικατοπτρίζει διαφορές στην ευαισθησία αυτοϋποδοχέων, σχετικών με την απελευθέρωση ντοπαμίνης στο NAC (Feifel 1999).

Εκτός από τη συμμετοχή στη ρύθμιση της ΠΠΑ, η ντοπαμινεργική δραστηριότητα στο NAC έχει βρεθεί ότι είναι ευαίσθητη και στη μεμονωμένη επίδραση των παλμών και των προπαλμών. Συγκεκριμένα, με τη μέθοδο της εγκεφαλικής μικροδιαπίδησης βρέθηκαν μειωμένα επίπεδα ντοπαμίνης στο NAC σε μία χρονική περίοδο διάρκειας 5 λεπτών, κατά την οποία τα ζώα εκτέθηκαν σε 20 ακουστικά ερεθίσματα-παλμούς. Είναι ενδιαφέρον, ότι αυτή η φυσιολογική απάντηση στους παλμούς δεν παρατηρήθηκε όταν τα ίδια ζώα σε μία χρονική περίοδο διάρκειας 5 λεπτών, εκτέθηκαν σε 20 όμοια ακουστικά ερεθίσματα-παλμούς, των οποίων προηγούνταν κατά 100 ms ερεθίσματα-προπαλμοί διάρκειας 30 ms και έντασης 8 dB πάνω από βασικό θόρυβο (Humby και συν. 1996).

Είναι γνωστό ότι η αύξηση της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στο NAC έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ΠΠΑ. Το γεγονός αυτό δε σημαίνει απαραίτητως ότι η μείωση της ΠΠΑ από συστηματική χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών, οφείλεται αποκλειστικά στη δράση τους στο NAC. Οι Kretschmer & Koch (1998) διαπίστωσαν ότι η μείωση της ΠΠΑ είτε μετά από συστηματική χορήγηση απομορφίνης είτε μετά από έγχυση ντοπαμίνης στο NAC, εμποδίστηκε από καταστροφές της κοιλιακής ωχράς σφαίρας (ventral pallidum – VP), περιοχή η οποία αποτελεί τον κύριο στόχο GABAεργικών προβολών του NAC. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι ο NAC και οι προβολές του στη VP, αποτελούν σημαντικό νευρωνικό υπόστρωμα για τη μείωση της ΠΠΑ από απομορφίνη. Ωστόσο, υπάρχουν δεδομένα από άλλες μελέτες, που βρίσκονται σε αντιπαράθεση με μία τέτοια ερμηνεία. Για παράδειγμα, ο Broerson και συν. (1999) διαπίστωσαν μείωση της ΠΠΑ μετά από την έγχυση απομορφίνης στον mPFC, προτείνοντας ότι η μείωση της ΠΠΑ μετά από συστηματική χορήγηση απομορφίνης οφείλεται στη δράση της ουσίας στους ντοπαμινεργικούς υποδοχείς του mPFC. Επίσης, ο Swerdlow και συν. (1992β) ανέφεραν μία μείωση της ΠΠΑ μετά από έγχυση ντοπαμίνης στο BLA, αλλά σημείωσαν ότι το αποτέλεσμα αυτό αποδυναμώνεται σημαντικά από μία ταυτόχρονη μείωση του εύρους του AA στα ερεθίσματα-παλμούς, όπως παρατηρήθηκε στην ίδια μελέτη. Το εύρημα αυτό, βέβαια, δεν αποκλείει την πιθανότητα οι ντοπαμινεργικοί υποδοχείς στο BLA να συμβάλλουν στη ρύθμιση της ΠΠΑ, ή την πιθανότητα η μείωση της ΠΠΑ μετά από συστηματική χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών να

προέρχεται, τουλάχιστον εν μέρει, από τη δράση τους σε ντοπαμινεργικούς υποδοχείς του πυρήνα αυτού.

Μία άμεση απόδειξη ότι οι ντοπαμινεργικοί υποδοχείς του NAC, αποκλειστικά, δεν ευθύνονται για τη μείωση της ΠΠΑ από ντοπαμινεργικούς αγωνιστές προήλθε από μία μελέτη του Hart και συν. (1998). Στη μελέτη αυτή, παρατηρήθηκε μία πλήρης αντιστροφή της μείωσης της ΠΠΑ από απομορφίνη, συγκρίσιμη με αυτή που επιτεύχθηκε με τη συστηματική χορήγηση του D<sub>2</sub> ανταγωνιστή αλοπεριδόλης, μετά από έγχυση αλοπεριδόλης όχι μόνο στο NAC αλλά και στο ραχιαίο τμήμα του οπίσθιου ραβδωτού σώματος. Η έγχυση αλοπεριδόλης μεμονωμένα στον πυρήνα ή στο κέλυφος του NAC, στον mPFC, στο κοιλιακό υπόθεμα του ιπποκάμπου ή στη VTA ανέστρεψε τη δράση της απομορφίνης με ένα ED<sub>50</sub> συγκρίσιμο με το ED<sub>50</sub> της συστηματικής χορήγησης αλοπεριδόλης. Μετά από συνδυασμένη έγχυση στον πυρήνα του NAC και στο οπίσθιο ραβδωτό σώμα, ωστόσο, το ED<sub>50</sub> για τη δράση της αλοπεριδόλης ήταν πέντε φορές μικρότερο από αυτό της συστηματικής (υποδόριας) χορήγησης. Βάσει όλων αυτών, η μείωση της ΠΠΑ από απομορφίνη αντιστρέφεται με τη συστηματική χορήγηση αλοπεριδόλης μέσω της δράσης του ανταγωνιστή σε ντοπαμινεργικούς υποδοχείς όχι μόνο του NAC αλλά και του ραβδωτού σώματος, τουλάχιστον.

Η σύγκλιση μέσα στο NAC κατιουσών φλοιικών γλουταμινεργικών ινών και ανιουσών ντοπαμινεργικών προβολών από το μεσεγκέφαλο, δημιουργεί ένα μηχανισμό μέσω του οποίου, η ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση στον πρόσθιο εγκέφαλο μπορεί να ρυθμίσει τη ροή πληροφοριών από το φλοιό σε ένα

κύκλωμα που περιλαμβάνει το ραβδωτό σώμα, την ωχρά σφαίρα και το θάλαμο (Cortico-Striato-Pallido-Thalamic circuitry – CSPT) (Swerdlow & Koob 1987). Ωστόσο, ο NAC είναι μία λειτουργικά ετερογενής δομή, με τις υπο-περιοχές του πυρήνα και του κελύφους να χαρακτηρίζονται από διακριτές νευροχημικές και ανατομικές ιδιότητες και διαφορετική επίδραση στη συμπεριφορά (για ανασκόπηση βλ. Groenewegen και συν. 1991). Η πολυπλοκότητα αυτού του πυρήνα μεγαλώνει από την παρουσία πολλαπλών υποτύπων ντοπαμινεργικών και γλουταμινεργικών υποδοχέων, σε συνδυασμό με την ύπαρξη και άλλων νευροδιαβιβαστών και νευροπεπτιδίων. Ο *Jongen-Rêlo και συν. (2002)* προσπάθησαν να διαχωρίσουν τη συμβολή του πυρήνα και του κελύφους του NAC, όσον αφορά τη ρύθμιση της ΠΠΑ. Αυτό που διαπίστωσαν ήταν ότι επιλεκτικές καταστροφές μόνο στο κέλυφος είχαν ως αποτέλεσμα μία σημαντική μείωση των επιπέδων της ΠΠΑ.

Η ντοπαμινεργική συνιστώσα της ρύθμισης της ΠΠΑ στο NAC, επίσης διαφοροποιείται στις διάφορες υπο-περιοχές του. Για παράδειγμα, η ΠΠΑ μειώνεται από την έγχυση κουινπιρόλης σε διάφορα σημεία του NAC, με το πλάγιο τμήμα του πυρήνα και το έσω τμήμα του κελύφους να υπερέχουν σε κάποιο βαθμό (Wan και συν. 1994). Το ίδιο ισχύει και για τη ρύθμιση της ΠΠΑ από γλουταμινεργικούς υποδοχείς στο NAC καθώς η έγχυση AMPA είτε στον πυρήνα είτε στο κέλυφος μειώνει την ΠΠΑ (Wan & Swerdlow 1996α). Αντιθέτως, η αλληλεπίδραση του ντοπαμινεργικού με το γλουταμινεργικό νευροδιαβιβαστικό σύστημα, όσον αφορά τη ρύθμιση της ΠΠΑ, εντοπίζεται μόνο στην περιοχή του πυρήνα, αλλά όχι και στην περιοχή του κελύφους. Στον πυρήνα, η μείωση της

ΠΠΑ από την έγχυση AMPA φαίνεται να εξαρτάται από ντοπαμινεργικούς μηχανισμούς, καθώς παρεμποδίζεται από καταστροφές με 6-OHDA ή τη συστηματική χορήγηση αλοπεριδόλης. Αντιθέτως, η μείωση της ΠΠΑ από έγχυση AMPA στην περιοχή του κελύφους δεν αντιστρέφεται με ανταγωνισμό των ντοπαμινεργικών υποδοχέων (Wan & Swerdlow 1996α). Τα ευρήματα αυτά προτείνουν ότι, μέσα στον πυρήνα του NAC, η ενεργοποίηση γλουταμινεργικών υποδοχέων προκαλεί μείωση της ΠΠΑ μέσω μίας ευοδωτικής επίδρασης στην προσυναπτική απελευθέρωση ντοπαμίνης. Ένας τέτοιος μηχανισμός είναι σύμφωνος με ευρήματα, κατά τα οποία ο αποκλεισμός των γλουταμινεργικών (μη-NMDA) υποδοχέων στον πυρήνα του NAC με τον ανταγωνιστή CNQX, εμποδίζει τη μείωση της ΠΠΑ μετά από έγχυση αμφεταμίνης στην περιοχή αυτή. Το αποτέλεσμα αυτό περιορίζεται στην περιοχή του πυρήνα του NAC, καθώς η έγχυση αμφεταμίνης στην περιοχή του κελύφους μειώνει την ΠΠΑ αλλά η μείωση αυτή δεν αντιστρέφεται με την έγχυση CNQX (Wan & Swerdlow 1996α). Σύμφωνα με όλα αυτά, η ντοπαμινεργική και η γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση στο κέλυφος, σε αντίθεση με τον πυρήνα του NAC, διαμεσολαβούν με τρόπο ανεξάρτητο η μία από την άλλη το φαινόμενο της ΠΠΑ.

Ακόλουθες μελέτες προτείνουν ένα διαχωρισμό ανάμεσα στη ντοπαμινεργική και τη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση στο επίπεδο του κυκλώματος της ΠΠΑ, που έπεται του επικλινούς πυρήνα. Όπως προαναφέρθηκε, οι Kretschmer & Koch (1998) διαπίστωσαν ότι η μείωση της ΠΠΑ μέσω της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης του NAC, εξαρτάται από την αρτιότητα μίας περιοχής στην οποία προβάλλει ο NAC, της VP. Είναι σημαντικό,



ωστόσο, ότι στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι καταστροφές στην περιοχή της VP δεν επηρέασαν τη μείωση της ΠΠΑ από τη συστημική χορήγηση του ανταγωνιστή των NMDA υποδοχέων διζοσιλπίνη, ή από την έγχυση 7-χλωροκαΐνουρενικού οξέος, ανταγωνιστή της περιοχής πρόσδεσης γλυκίνης στους NMDA υποδοχείς, στο NAC. Η ερμηνεία που προτάθηκε από τους Kretschmer & Koch (1998) συνίστατο σε μία πιθανή διαφοροποίηση των απαγωγών συνδέσεων του NAC: οι προβολές που διαμεσολαβούν τη ντοπαμινεργική ρύθμιση της ΠΠΑ καταλήγουν στη VP, ενώ οι προβολές που ευθύνονται για τη γλουταμινεργική ρύθμιση της ΠΠΑ παρακάμπτουν τη VP και προβάλλουν ευθέως στο σκελογεφυρικό πυρήνα της καλύπτρας (pedunculorontine tegmental nucleus – PPTg).

Πολλά νευροπεπτίδια εντοπίζονται στο μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα, και έχει ο ρόλος αρκετών από αυτά έχει διερευνηθεί στα πλαίσια της ΠΠΑ. Αν και υπάρχουν κενά όσον αφορά την κατανόηση των συγκεκριμένων μηχανισμών δράσης της χολοκυστοκινίνης (cholecystokinin - CCK), της νευροτενσίνης (neurotensin - NT), της σωματοστατίνης (somatostatin - SS) και στη οξυτοκίνης (oxytocin - OX) στο μεσομεταιχμιακό σύστημα, είναι σαφές ότι οι αλλαγές που παρατηρούνται στη συμπεριφορά μετά από παρεμβάσεις στα συστήματα αυτά, υποδεικνύουν μία πολύπλοκη ρυθμιστική επίδραση, η οποία μπορεί να αλληλεπιδρά ή να επιτρέπει την εκδήλωση κύριων συμπεριφορικών επιδράσεων του ντοπαμινεργικού ή του γλουταμινεργικού συστήματος (για ανασκόπηση βλ. McGinty 1999). Ένας τέτοιος τρόπος δράσης προτείνεται σε σχέση με την επίδραση των νευροπεπτιδίων του μεσομεταιχμιακού συστήματος επί της ΠΠΑ. Έτσι, η έγχυση CCK στο NAC έχει μικρή άμεση επίδραση στην

ΠΠΑ, αλλά επαυξάνει τη μείωση της ΠΠΑ από απομορφίνη (Feifel & Swerdlow 1997). Επίσης, η ΠΠΑ δε μεταβάλλεται στατιστικά σημαντικά μετά από κένωση της SS με συστεαμίνη ή μετά από συστημική χορήγηση με ΟΧ, αλλά και τα δύο αυτά νευροπεπτίδια αντιστρέφουν τη μείωση της ΠΠΑ από αμφεταμίνη και η ΟΧ, επίσης, αντιστρέφει τη μείωση της ΠΠΑ από διζοσιλπίνη (Feifel & Reza 1999α). Ωστόσο, δεν έχει ακόμη διαμορφωθεί μία κοινής αποδοχής θεωρία, που να εξηγεί βάσει κάποιου μηχανισμού αυτές τις αλληλεπιδράσεις των νευροπεπτιδίων με άλλα νευροδιαβιβαστικά συστήματα, ως προς τη ρύθμιση της ΠΠΑ.

Ίσως οι πιο ενδιαφέρουσες μελέτες για τη ρύθμιση της ΠΠΑ από ένα νευροπεπτίδιο του μεσομεταιχμιακού συστήματος αφορούν την NT. Η έγχυση NT στο NAC, επίσης δεν έχει καμία άμεση επίδραση στην ΠΠΑ, αλλά έχουν αναφερθεί πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις του εν λόγω νευροπεπτιδίου με ουσίες που μειώνουν την ΠΠΑ. Πιο συγκεκριμένα, η έγχυση μικρών δόσεων NT στο NAC αντιτίθενται τη μείωση της ΠΠΑ από αμφεταμίνη, ενώ η έγχυση μεγαλύτερων δόσεων NT είτε δεν έχει καμία επίδραση είτε ενισχύει τη μείωση της ΠΠΑ από αμφεταμίνη (Feifel και συν. 1997α,β). Η έγχυση NT στη VTA δεν έχει καμία επίδραση επί της ΠΠΑ, ακόμη και σε δόσεις που αυξάνουν σημαντικά την κινητική δραστηριότητα (Feifel & Reza 1999β). Επίσης, η συστημική χορήγηση του αγωνιστή της NT, PD149163, αντιστρέφει τη μείωση της ΠΠΑ τόσο από αμφεταμίνη όσο και από διζοσιλπίνη (Feifel και συν. 1999β). Τέλος, έχει αναφερθεί ότι η NT διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αντιστροφή με αντιψυχωσικά φάρμακα της μείωσης της ΠΠΑ από κοινωνική απομόνωση (Kinkead και συν. 2000).

#### *1. 4. 1. 5. Ο ρόλος του ραβδωτού σώματος*

Η ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση και σε άλλες περιοχές του πρόσθιου εγκεφάλου, εκτός από το NAC, εμπλέκεται στη διαμεσολάβηση της ΠΠΑ. Για παράδειγμα, η ΠΠΑ μειώνεται με τη χορήγηση μικρών δόσεων απομορφίνης σε επίμυες χειρουργικά προκαλούμενη «υπερευαισθησία» των ντοπαμινεργικών υποδοχέων στο ραβδωτό σώμα (striatum) (Swerdlow και συν. 1986), ανάλογα ίσως με τη μείωση της ΠΠΑ από τη χορήγηση απομορφίνης σε ασθενείς με νόσο του Parkinson (Morton και συν. 1995). Σε ασθενείς με χορεία του Huntington έχει βρεθεί μία απώλεια GABAεργικών νευρώνων σε προβολές του ραβδωτού σώματος και της ωχράς σφαίρας (Roos και συν. 1985, Reynolds & Pearson 1990), και διαταραχή της ΠΠΑ όταν χρησιμοποιούνται τόσο ακουστικά όσο και απτικά ερεθίσματα (Swerdlow και συν. 1995γ). Το ίδιο παρατηρείται και σε επίμυες με καταστροφές από την έγχυση κουινολινικού οξέος στο ραχιαίο τμήμα του οπίσθιου ραβδωτού σώματος (Kodsi & Swerdlow 1995α) ή με τη συστηματική χορήγηση της νευροτοξίνης των μιτοχονδρίων 3NP (Kodsi & Swerdlow 1997β, Seaman 2000), αλλά και σε μύες που φέρουν το γονίδιο για τη χορεία του Huntington (Carter και συν. 1999).

#### *1. 4. 1. 6. Ο ρόλος της κοιλιακής ωχράς σφαίρας*

Η μείωση της ΠΠΑ μετά από αύξηση της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στο NAC αντανακλά, ενδεχομένως, τη μείωση της GABAεργικής νευροδιαβίβασης σε

προβολές του NAC σε υποφλοιικές περιοχές, που περιλαμβάνουν και την κοιλιακή ωχρά σφαίρα (ventral pallidum - VP). Αυτή η προβολή από το ραβδωτό σώμα στη VP αποτελεί τμήμα ενός νευρωνικού κυκλώματος, που ρυθμίζει κεντρικούς ανασταλτικούς μηχανισμούς στα θηλαστικά (Mogenson 1987). Σε κάποιες μελέτες έχει, επίσης, διαπιστωθεί διαταραχή στο μεταβολισμό (Early και συν. 1987) και τον όγκο (Bogerts και συν. 1985) της VP ή της έσω μοίρας της ωχράς σφαίρας (internal pallidum) στη σχιζοφρένεια. Η μείωση της ΠΠΑ από έγχυση ντοπαμίνης ή καταστροφή νευρώνων στο NAC αντιστρέφεται με την έγχυση του GABAεργικού αγωνιστή μουσκιμόλη (Swerdlow και συν. 1991α, Kodsi & Swerdlow 1994) ή με την πρόκληση καταστροφών με ιβοτενικό οξύ (Kretschmer & Koch 1998) στη VP, και αναπαράγεται (και μάλιστα σε μεγαλύτερο βαθμό) με έγχυση του ανταγωνιστή των GABAεργικών υποδοχέων πικροτοξίνη (Swerdlow και συν. 1991α, Kodsi & Swerdlow 1995α). Η GABAεργική προβολή του NAC στη VP αποτελεί το νευρωνικό υπόστρωμα για άλλες συμπεριφορικές επιδράσεις της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στο NAC, και πιθανώς αφορά και τη μεταφορά πληροφορίας από τον ιππόκαμπο σε ένα κατώτερο κινητικό σύστημα (Mogensen & Nielsen 1984). Όπως προαναφέρθηκε, η έλλειψη μείωσης της ΠΠΑ από έγχυση διζοσιλπίνης ή 7-χλωροκαϊνουρινικού οξέος στο NAC μετά από την πρόκληση καταστροφών στη VP (Kretschmer & Koch 1998), ερμηνεύθηκε με την πρόταση ότι η GABAεργική προβολή του NAC στη VP, δεν είναι απαραίτητη α) για την πρόκληση μείωσης της ΠΠΑ από τη γλουταμινεργική νευροδιαβίβαση στο NAC, ή β) για τους μηχανισμούς που ευθύνονται για τη

μείωση της ΠΠΑ από συστημακή χορήγηση ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων.

Παράλληλα με τη GABAεργική προβολή του NAC στη VP, υπάρχει και μία GABAεργική προβολή από το ραχιαίο τμήμα του οπίσθιου κερκοφόρου πυρήνα (caudate nucleus - CN) προς το ραχιαίο τμήμα της οπίσθιας ωχράς σφαίρας (globus pallidus - GP) που φαίνεται να συμμετέχει στη ρύθμιση της ΠΠΑ. Καταστροφές στο ραχιαίο τμήμα του οπίσθιου CN μειώνουν τα επίπεδα της ΠΠΑ, και το αποτέλεσμα αυτό αντιστρέφεται με την έγχυση μουσκιμόλης στο ραχιαίο τμήμα της οπίσθιας GP (Kodsi & Swerdlow 1995α). Η προβολή αυτή, και όχι τόσο η GABAεργική προβολή του NAC στη VP, φαίνεται να ευθύνεται κατά κύριο λόγο για τη μείωση της ΠΠΑ από τη χορήγηση 3NP στα ζώα (Kodsi & Swerdlow 1997β) και υποθετικά ευθύνεται και για την απώλεια της ΠΠΑ σε ασθενείς με χορεία του Huntington (Roos και συν. 1985, Reynolds & Pearson 1990).

Ένας επιπρόσθετος ρόλος για τη συμμετοχή της VP στη ρύθμιση της ΠΠΑ προέρχεται από ευρήματα μελετών στις οποίες η ΠΠΑ μειώθηκε μετά από έγχυση του αγωνιστή των 5-HT<sub>2</sub> σεροτονινεργικών υποδοχέων DOI στη VP, αλλά όχι και μετά από έγχυση στο NAC (Sipes & Geyer 1997). Ο ακριβής εντοπισμός της επίδρασης αυτής δεν έχει ακόμη επιτευχθεί, καθώς ανάλογα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και μετά από έγχυση του DOI στον CN. Ομοίως, η έγχυση του ανταγωνιστή των 5-HT<sub>2A</sub> σεροτονινεργικών υποδοχέων, M100907, στη VP ή στο ραβδωτό σώμα, αύξησε τα επίπεδα της ΠΠΑ και ανέστρεψε τη μείωση από το συστημακά χορηγούμενο DOI (Sipes & Geyer 1997). Ως εκ τούτου, η μείωση της ΠΠΑ από το DOI ίσως διαμεσολαβείται από 5-HT<sub>2A</sub>

σεροτονινεργικούς υποδοχείς, που εντοπίζονται προσυναπτικά σε GABAεργικές απολήξεις της VP και/ή του ραβδωτού σώματος (Palacios και συν. 1990).

#### *1. 4. 1. 7. Ο ρόλος του κάτω διδύμιου*

Εκτεταμένες καταστροφές του κάτω διδύμιου (inferior colliculus - IC) αυξάνουν το εύρος του AA και απαλείφουν πλήρως την ΠΠΑ όταν χρησιμοποιούνται ακουστικοί αλλά όχι και οπτικοί προπαλμοί (Leitner & Cohen 1985). Για το λόγο αυτό, ο Saitoh και συν. (1987) πρότειναν ότι «το IC ενεργοποιείται τελικά από τον (ακουστικό) προπαλμό και προκαλεί ένα φαινόμενο αναστολής». Μικρές μονόπλευρες καταστροφές του IC μειώνουν την ακουστική ΠΠΑ (Li και συν. 1998α). Επίσης, ηλεκτρικός ερεθισμός του IC πριν τη χορήγηση ενός ακουστικού παλμού, μιμείται τη δράση των ακουστικών προπαλμών και αναστέλλει το AA (Li και συν. 1998β, Li & Yeomans 2000).

Το IC φαίνεται, λοιπόν, να αποτελεί ένα σημαντικό τμήμα της ακουστικής οδού, που διαμεσολαβεί την ακουστική ΠΠΑ. Ο κεντρικός πυρήνας του δέχεται ακουστικές πληροφορίες, οι οποίες μεταφέρονται στον εξωτερικό πυρήνα (external nucleus) πριν φθάσουν στις εσωτερικές στιβάδες του άνω διδύμιου. Με τον τρόπο αυτό, το IC μεταδίδει πληροφορίες από το ακουστικό σύστημα στο νευρωνικό κύκλωμα που διαμεσολαβεί την ΠΠΑ (Leitner και συν. 1981, Leitner & Cohen 1985).

#### 1. 4. 1. 8. Ο ρόλος του άνω διδύμιου

Επειδή η ΠΠΑ προκαλείται τόσο από ακουστικά όσο και από απτικά ή οπτικά ερεθίσματα, είναι πιθανό κάποιες περιοχές του εγκεφάλου, στις οποίες γίνεται επεξεργασία ερεθισμάτων από διάφορες αισθητηριακές οδούς να συμμετέχουν στο νευρωνικό υπόστρωμα της ΠΠΑ. Το άνω διδύμιο (superior colliculus - SC) δέχεται πληροφορίες από ακουστικές, σωματοαισθητικές και οπτικές περιοχές (Meredith και συν. 1992), όπως ο εξωτερικός πυρήνας του IC, ο έσω λημνίσκος και ο αμφιβληστροειδής χιτώνας. Το SC έχει κατιούσες προβολές στον οπίσθιο εγκέφαλο, οι οποίες εμπλέκονται σε συμπεριφορές προσανατολισμού προς κάποιο ερέθισμα ή συμπεριφορές αποφυγής ερεθισμάτων (Dean και συν. 1989) ενώ προβάλλει και στον PPTg (Redgrave και συν. 1987, Semba & Fibiger 1992, Steiniger και συν. 1992), ένα σημαντικό πυρήνα στο κύκλωμα διαμεσολάβησης της ΠΠΑ. Επίσης, το SC δέχεται μαζικές GABAεργικές προβολές από τη δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (substantia nigra pars reticulata) (Chevalier και συν. 1981), η οποία επίσης εμπλέκεται στη διαμεσολάβηση της ΠΠΑ.

Η πρόκληση καταστροφών του SC έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ΠΠΑ περίπου κατά 45% (Fendt και συν. 1994). Επίσης, φαρμακολογικές παρεμβάσεις στο SC με αποκλεισμό των GABAεργικών υποδοχέων αυξάνουν τα επίπεδα της ΠΠΑ (Fendt 1999). Ο ηλεκτρικός ερεθισμός του SC πριν τη χορήγηση παλμών βρέθηκε ότι έχει ανάλογα αποτελέσματα με τον ηλεκτρικό ερεθισμό του IC, δηλαδή μείωση του εύρους του AA κατά 80% περίπου (Li &

Yeomans 2000). Μέχρι στιγμής δεν έχουμε αποδείξεις για το αν το SC εμπλέκεται στην επεξεργασία και οπτικών ή απτικών προπαλμών.

Ο ερεθισμός κάποιων περιοχών των εν τω βάθει πυρήνων του μεσεγκεφάλου αναστέλλει το AA (Saitoh και συν. 1987). Επειδή το SC βρίσκεται κοντά στους εν τω βάθει πυρήνες του μεσεγκεφάλου και κατά κύριο λόγο κατιούσες οδοί από το SC περνούν μέσα από τους πυρήνες αυτούς, η ΠΠΑ που προκαλείται από ερεθισμό των πυρήνων αυτών μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης των προβολών του SC.

Συνοπτικά, το SC φαίνεται να διαθέτει τις φυσιολογικές και ανατομικές ιδιότητες, για να λειτουργήσει ως ένας μεταβατικός σταθμός αναμετάδοσης των διαφόρων (δηλ. ακουστικών, οπτικών, απτικών) προπαλμών προς τον PPTg.

#### *1. 4. 1. 9. Ο ρόλος του σκελογεφυρικού και του έξω ραχιαίου πυρήνα της καλύπτρας*

Τόσο ο σκελογεφυρικός (pedunculopontine tegmental nucleus - PPTg) όσο και ο έξω ραχιαίος πυρήνας (laterodorsal tegmental nucleus - LDTg) της καλύπτρας αποτελούν μέρος του δικτυωτού σχηματισμού (reticular formation) του μεσεγκεφάλου, ο οποίος έχει πολλαπλές λειτουργίες όσον αφορά τη ρύθμιση της συμπεριφοράς (για ανασκόπηση βλ. Inglis & Winn 1995, Yeomans 1995, Scarnati & Florio 1997). Οι πρώτες ενδείξεις ότι ο PPTg μπορεί να εμπλέκεται στη ρύθμιση της ΠΠΑ, προήλθαν από μία μελέτη του Saitoh και συν. (1987), στην οποία βρέθηκε ότι ο ηλεκτρικός ερεθισμός της πλάγιας καλυπτρικής



περιοχής (lateral tegmental area – LTA), συμπεριλαμβανομένου του σφηνοειδούς πυρήνα (cuneiform nucleus), του IC και του παραβραχιόνιου πυρήνα (parabrachial nucleus), αλλά και του PPTg και του LTDg, μείωσε το εύρος του AA. Λίγα χρόνια αργότερα, οι Ebert & Ostwald (1991) διαπίστωσαν ότι η πρόκληση ακουστικών δυναμικών στον PPTg συμβαίνει από κοινού με το AA. Αυτή η βραχύχρονη ενεργοποίηση των νευρώνων του PPTg από ακουστικά ερεθίσματα έχει ένα χρόνο εκδήλωσης (latency) 13 ms. Η Garcia-Rill και συν. (1996) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το ακουστικό προκλητό δυναμικό που καταγράφηκε από την επιφάνεια του φλοιού, και ονομάστηκε P13, προήλθε από ενεργοποίηση των χολινεργικών νευρώνων του PPTg και του LTDg και ότι η αισθητηριακή επεξεργασία των δύο ακουστικών ερεθισμάτων εξαρτάται από τον PPTg (Reese και συν. 1995, Garcia-Rill και συν. 1996). Τόσο η εκδήλωση του P13 όσο και της ΠΠΑ, μπορεί να παρεμποδιστεί μέσω της συστημικής χορήγησης του ανταγωνιστή των μουςκαρινικών υποδοχέων σκοπολαμίνη, ή μέσω της έγχυσης φαρμάκων που αναστέλλουν τους νευρώνες του PPTg (Miyazato και συν. 1999α, β, 2000).

Ευρήματα και από μελέτες πρόκλησης καταστροφών υποστηρίζουν την υπόθεση ότι ο PPTg και ο LTDg εμπλέκονται στη ρύθμιση της ΠΠΑ. Καταστροφές της LTA (συμπεριλαμβανομένου του PPTg και του LTDg) μείωσαν τα επίπεδα της ΠΠΑ κατά 50% περίπου (Leitner και συν. 1981). Καταστροφές εστιασμένες στον LTDg μείωσαν την ΠΠΑ κατά περίπου 40% χωρίς να επηρεάσουν το εύρος του βασικού AA (baseline startle) (Jones & Shannon 1998). Καταστροφές εστιασμένες στον PPTg μείωσαν τα επίπεδα της ΠΠΑ αλλά

το εύρος του βασικού AA αυξήθηκε (Swerdlow & Geyer 1993β, Kodsi & Swerdlow 1997α) αν και στις μελέτες αυτές, είχε καταστραφεί λιγότερο από το μισό τμήμα του PPTg. Φαρμακολογικός αποκλεισμός του PPTg με μικροεγχύσεις ενός αγωνιστή των GABA<sub>A</sub> υποδοχέων, είχε ανάλογα αποτελέσματα με την πρόκληση καταστροφών του πυρήνα αυτού (Kodsi & Swerdlow 1997α). Επίσης, ο ηλεκτρικός ερεθισμός του PPTg πριν τη χορήγηση παλμών ανέστειλε το AA, όπως και οι προπαλμοί (Li & Yeomans 2000).

Σε μελέτες στις οποίες εφαρμόστηκαν ανατομικές τεχνικές διαπιστώθηκε η ύπαρξη μίας κατιούσας χολινεργικής προβολής από τον PPTg στον LDTg και στο πρωτογενές κύκλωμα του AA (Semba και συν. 1990, Koch και συν. 1993). Καταστροφές εστιασμένες στους χολινεργικούς νευρώνες του PPTg ανέστειλαν την ΠΠΑ κατά 65% περίπου, χωρίς να επηρεάσουν το βασικό AA (Koch και συν. 1993). Ο LDTg αποτελείται από ακόμη μεγαλύτερες συγκεντρώσεις (70%) χολινεργικών νευρώνων και καταστροφές του πυρήνα αυτού μείωσαν την ΠΠΑ περίπου κατά 40%, χωρίς να επηρεάσουν το βασικό AA (Jones & Shannon 1998).

#### *1. 4. 1. 10. Ο ρόλος της μέλαινας ουσίας*

Η δικτυωτή μοίρα της μέλαινας ουσίας (substantia nigra pars reticulata - SNR) διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στον ανασταλτικό έλεγχο της κινητικής συμπεριφοράς (Chevalier & Deniau 1990). Ο Koch και συν. (2000) βρήκαν μία μείωση της τάξης του 60% στα επίπεδα της ΠΠΑ, μετά από καταστροφές στην

SNR. Τα ζώα που είχαν υποστεί τις καταστροφές δεν εκδήλωσαν περαιτέρω μείωση της ΠΠΑ μετά τη χορήγηση αμφεταμίνης ή διζοσιλπίνης και για το λόγο αυτό, ο Koch και συν. (2000) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η SNR, όπως και ο PPTg, αποτελούν μέρος του νευρωνικού υποστρώματος της ΠΠΑ. Επίσης, οι καταστροφές της SNR ανέστειλαν την αύξηση του εύρους του AA, που παρατηρήθηκε μετά από τη χορήγηση αγωνιστών των D<sub>1</sub> ντοπαμινεργικών υποδοχέων (Meloni & Davis 1997).

Οι νευρώνες της SNR είναι κατά κύριο λόγο GABAεργικοί και προβάλλουν στον PnC (Yasui και συν. 1992) και όπως προαναφέρθηκε, το GABA στον PnC εμπλέκεται στη ρύθμιση της ΠΠΑ. Για το λόγο αυτό, ο Koch και συν. (2000) πρότειναν ότι μία GABAεργική προβολή από την SNR στον PnC αποτελεί μέρος του νευρωνικού κυκλώματος της ΠΠΑ.

## **1. 4. 2. Η φαρμακολογία της προπαλμικής αναστολής**

### *1. 4. 2. 1. Ντοπαμινεργικοί αγωνιστές/ανταγωνιστές*

Το πιο παλιό και καλύτερα μελετημένο μοντέλο διαταραχής της ΠΠΑ είναι το ντοπαμινεργικό μοντέλο, αντικατοπτρίζοντας την έμφαση που δόθηκε εξ αρχής στη ντοπαμινεργική υπερ-δραστηριότητα στη σχιζοφρένια. Αν και οι διαταραχές της ΠΠΑ σε σχιζοφρενείς ασθενείς αναφέρθηκαν για πρώτη φορά στη σχετική βιβλιογραφία το 1978 (Braff και συν. 1978), χρειάστηκαν περίπου δέκα χρόνια για να γίνει γνωστό από τον Swerdlow και συν. (1986) ότι η μέσω περιοχικών καταστροφών αύξηση της ευαισθησίας του ντοπαμινεργικού μεσομεταιχμιακού συστήματος, έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της ΠΠΑ μετά από τη χορήγηση μίας ελάχιστης δόσης απομορφίνης σε επίμυες. Μετά από αυτό το πρώτο στοιχείο για ένα πιθανό μοντέλο μελέτης των διαταραχών του αισθητικοκινητικού ηθμού, που χαρακτηρίζει τη σχιζοφρένια, στα ζώα, ο Mansbach και συν. (1988) παρουσίασαν τα πρώτα αποτελέσματα για μείωση των επιπέδων της ΠΠΑ με τη συστηματική χορήγηση των ντοπαμινεργικών αγωνιστών απομορφίνη και αμφεταμίνη σε ζώα, με ανέπαφο εγκέφαλο. Στη μελέτη αυτή, επίσης, βρέθηκε για πρώτη φορά ότι το αντιψυχωσικό αλοπεριδόλη μπορεί να αντιστρέψει τη μείωση από τους αγωνιστές ντοπαμίνης. Η μείωση της ΠΠΑ στα ζώα από ντοπαμινεργικούς αγωνιστές, άμεσους και έμμεσους, έχει επιβεβαιωθεί και διερευνηθεί σε βάθος σε πολυάριθμες μελέτες από τότε μέχρι και σήμερα (π.χ. Druhan και συν. 1998, Weiss και συν. 1999, Sills 1999, Tenn και συν. 2003, Bortolato και συν. 2004, van den Buuse 2004, Lind και συν. 2004). Το

μεγαλύτερο μέρος της έρευνας σχετικά με την επίδραση των ντοπαμινεργικών αγωνιστών στην ΠΠΑ έχει εστιάσει στον άμεσο ντοπαμινεργικό αγωνιστή απομορφίνη και, σε λιγότερο βαθμό, στην αμφεταμίνη, η οποία αυξάνει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης. Η έμφαση αυτή οφείλεται, σε κάποιο βαθμό, στο γεγονός ότι οι μηχανισμοί της ΠΠΑ είναι πολύ ευαίσθητοι στις δράσεις των άμεσων ντοπαμινεργικών αγωνιστών, όπως η απομορφίνη ή η κουινπιρόλη, και λιγότερο ευαίσθητοι στις δράσεις ουσιών, όπως η αμφεταμίνη. Επίσης, οι ελάχιστες δόσεις απομορφίνης που μπορούν να προκαλέσουν μείωση των επιπέδων της ΠΠΑ δεν επηρεάζουν την κινητική δραστηριότητα, ενώ στην περίπτωση της αμφεταμίνης ισχύει το αντίθετο (Geyer και συν. 1987, Mansbach και συν. 1988).

Αν και οι προαναφερθέντες ντοπαμινεργικοί αγωνιστές έχουν βρεθεί ότι μειώνουν σταθερά την ΠΠΑ, η επίδραση της απομορφίνης έχει βρεθεί ότι διαφέρει σε ισχύ μεταξύ επιμύων διαφορετικών ειδών. Για παράδειγμα, τα επίπεδα της ΠΠΑ μειώνονται περισσότερο σε Sprague-Dawley σε σχέση με Wistar και Lister επίμυες με τη χορήγηση απομορφίνης (Swerdlow και συν. 1998β, 2000γ, Weiss και συν. 2000), ενώ διαφορές στην απάντηση έχουν βρεθεί και σε επίμυες του ίδιου είδους αλλά από διαφορετικούς προμηθευτές (Swerdlow και συν. 2000γ). Η απομορφίνη μειώνει τα επίπεδα της ΠΠΑ στα ζώα είτε όταν τόσο οι παλμοί όσο και οι προπαλμοί είναι ακουστικοί, είτε όταν οι παλμοί είναι ακουστικοί αλλά οι προπαλμοί είναι αππικοί ή οπτικοί (Geyer και συν. 1990, Campeau & Davis 1995, Taylor και συν. 1995). Τα αρνητικά ευρήματα λίγων μελετών για την επίδραση της απομορφίνης στην ΠΠΑ σε ζώα, έχουν αποδοθεί

στην επιλογή ερεθισμάτων, που μειώνουν την ευαισθησία του μοντέλου, όπως για παράδειγμα η ένταση του βασικού θορύβου να είναι 30 dB και όχι 65-70 dB όπως είναι το σύνηθες (Davis 1988, Davis και συν. 1990). Τα αποτελέσματα της επίδρασης των ντοπαμινεργικών αγωνιστών σε μύες είναι ανάλογα με εκείνα στους επίμυες. Οι Dulawa & Geyer (1996) ανέφεραν ότι η απομορφίνη μειώνει την ΠΠΑ σε μύες και άλλες ομάδες ερευνητών έχουν επιβεβαιώσει το εύρημα αυτό (Curzon & Decker 1998) ενώ και η αμφεταμίνη έχει βρεθεί ότι μειώνει την ΠΠΑ στους μύες, όπως και στους επίμυες (Dulawa & Geyer 1996, Ralph και συν. 1999, 2001β). Επίσης, γενετικά τροποποιημένοι μύες με μειωμένη έκφραση του φορέα επαναπρόσληψης ντοπαμίνης εμφανίζουν σημαντικά και δια βίου αυξημένα επίπεδα ντοπαμίνης στη συναπτική σχισμή (Giros και συν. 1996) και σημαντική μείωση στα επίπεδα της ΠΠΑ (Ralph και συν. 2001α). *Η μείωση της ΠΠΑ από αμφεταμίνη και απομορφίνη έχει βρεθεί ότι αντιστρέφεται με τη χορήγηση τόσο κλασικών (Varty & Higgins 1995, Curzon & Decker 1998, Feifel και συν. 1999α, Ellenbroek και συν. 2001, Paabol-Andersen & Pouzet 2001, Martinez και συν. 2001, Martin και συν. 2003, Russig και συν. 2004) όσο και άτυπων αντιψυχωσικών φαρμάκων (Swerdlow και συν. 1994γ, Rasmussen και συν. 1997, Yamada και συν. 1999, Ellenbroek και συν. 2001, Paabol-Andersen & Pouzet 2001, Martinez και συν. 2001, Martin και συν. 2003).*

Στις περισσότερες μελέτες δεν παρατηρήθηκε ούτε ανοχή ούτε ευαισθητοποίηση στη μείωση της ΠΠΑ από τη χρόνια χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών. Ο Mansbach και συν. (1988) έκαναν φανερό για πρώτη φορά την έλλειψη ανοχής ή ευαισθητοποίησης στη μείωση της ΠΠΑ μετά

από χρόνια χορήγηση αμφεταμίνης. Και άλλες ερευνητικές ομάδες είχαν ανάλογα αποτελέσματα, αν και από τη βιβλιογραφία δε λείπουν αναφορές σύμφωνα με τις οποίες η μείωση της ΠΠΑ βρέθηκε να είναι επιρρεπής στο φαινόμενο της ευαισθητοποίησης μετά από χρόνια χορήγηση αμφεταμίνης (Zhang και συν. 1998). Ομοίως, οι επιδράσεις της χρόνιας χορήγησης απομορφίνης ή κοκαΐνης δεν έχουν βρεθεί να υπόκεινται σε ευαισθητοποίηση ή αντοχή (Taylor και συν. 1995, Druhan και συν. 1998, Martinez και συν. 1999, Byrnes & Hammer 2000). Η έλλειψη εκδήλωσης αντοχής είναι σύμφωνη με ένα μοντέλο σχιζοφρένειας, καθώς πρόκειται για μία χρόνια νόσο. Αντίθετα, η έλλειψη εκδήλωσης ευαισθητοποίησης δεν είναι σύμφωνη με το ντοπαμινεργικό μοντέλο της σχιζοφρένειας, καθώς υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις ότι κάτι αντίστοιχο με την ευαισθητοποίηση του ντοπαμινεργικού συστήματος συμβαίνει στους σχιζοφρενείς ασθενείς (Geyer και συν. 2001).

Οι εκλεκτικοί αγωνιστές των D<sub>2</sub> ντοπαμινεργικών υποδοχέων, επίσης, μειώνουν την ΠΠΑ, όπως η απομορφίνη και η αμφεταμίνη. Σε μία μελέτη των Peng και συν. (1990) για πρώτη φορά βρέθηκε ότι η κουινπιρόλη μειώνει την ΠΠΑ, εύρημα που επαληθεύτηκε και συμπληρώθηκε και με άλλους αγωνιστές των D<sub>2</sub> υποδοχέων από άλλες ερευνητικές ομάδες (7-OHDPAT: Caine και συν. 1995, Varty & Higgins 1998, Ellenbroek και συν. 1999, βρωμοκρυπτίνη: Varty & Higgins 1998, Swerdlow και συν. 1998α, ροπινιρόλη: Swerdlow και συν. 1998α, περγολίδη: Swerdlow και συν. 1998α, κουινελοράνη: Varty & Higgins 1998, (-)-3-PPP: Johansson και συν. 1995). Οι αγωνιστές των D<sub>1</sub> ντοπαμινεργικών υποδοχέων δε φαίνονται να επηρεάζουν άμεσα την ΠΠΑ στους επίμυες, καθώς

σε μία μόνο μελέτη αναφέρεται ότι ένας D<sub>1</sub> αγωνιστής, το SKF38393, μείωσε την ΠΠΑ, αν και η ουσία αυτή έχει μεγαλύτερη ευαισθησία για τους D<sub>2</sub> από ότι για τους D<sub>1</sub> υποδοχείς (Wan και συν. 1996β). Η μείωση της ΠΠΑ από απομορφίνη βρέθηκε ότι αντιστρέφεται σε ικανοποιητικό βαθμό με τη χορήγηση ανταγωνιστών των D<sub>2</sub> υποδοχέων, και από μία σχετικά μεγάλη δόση (0.05 mg/kg) του D<sub>1</sub> ανταγωνιστή SCH23390 (Hoffman & Donovan 1994, Wan και συν. 1996β). Ομοίως, η μείωση της ΠΠΑ σε γενετικά τροποποιημένους μύες με ελλειμματική έκφραση της αντλίας επαναπρόσληψης ντοπαμίνης αντιστρέφεται με τον D<sub>2</sub> ντοπαμινεργικό ανταγωνιστή ρακλοπρίδη αλλά όχι με τον D<sub>1</sub> ανταγωνιστή SCH23390, ακόμη και όταν χορηγηθεί υψηλότερη δόση (1.0 mg/kg) από αυτή που απαιτείται για να αντιστραφεί η κινητική υπερδραστηριότητα (0.01 mg/kg), που επίσης χαρακτηρίζει αυτά τα ζώα (Ralph και συν. 2001α). Τα ευρήματα αυτά, τόσο στους επίμυες όσο και στους μύες, υποδεικνύουν ότι η μη-εκλεκτική ενεργοποίηση των ντοπαμινεργικών υποδοχέων με τη χορήγηση ουσιών όπως η απομορφίνη ή η αμφεταμίνη, μειώνει τα επίπεδα της ΠΠΑ κατά κύριο λόγο μέσω της δράσης των ουσιών αυτών στους D<sub>2</sub> αλλά όχι και στους D<sub>1</sub> υποδοχείς ντοπαμίνης. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις για συνεργική δράση των D<sub>1</sub> και των D<sub>2</sub> υποδοχέων στη ρύθμιση της ΠΠΑ. Για παράδειγμα, η συγχορήγηση μιας αναποτελεσματικής δόσης του D<sub>2</sub> αγωνιστή κουινπιρόλη σε συνδυασμό με ένα D<sub>1</sub> αγωνιστή, ο οποίος επίσης δεν είχε καμία επίδραση όταν χορηγήθηκε μόνος του, μείωσε σημαντικά την ΠΠΑ (Peng και συν. 1990, Wan και συν. 1996β). Έτσι, η ενεργοποίηση των D<sub>1</sub> υποδοχέων φαίνεται να ενισχύει τα



αποτελέσματα της ενεργοποίησης των D<sub>2</sub> υποδοχέων όσον αφορά τη μείωση της ΠΠΑ.

Τα ευρήματα για μία αξιόλογη συμμετοχή των D<sub>3</sub> και D<sub>4</sub> υποδοχέων ντοπαμίνης στη διαμεσολάβηση του φαινομένου της ΠΠΑ είναι λίγα. Αν και υπάρχουν μελέτες στις οποίες αναφέρεται ότι οι D<sub>3</sub> αγωνιστές μειώνουν την ΠΠΑ (Bristow και συν. 1996, Varty & Higgins 1998), είναι πιθανό οι δόσεις των φαρμάκων, που χορηγήθηκαν, να ενεργοποίησαν και τους D<sub>2</sub> υποδοχείς. Πράγματι, ο εκλεκτικός D<sub>3</sub> ανταγωνιστής SB-277011-A, που βρέθηκε ότι μπορεί να αντιστρέψει τη μείωση της ΠΠΑ σε ζώα που μεγάλωσαν σε κοινωνική απομόνωση, δεν είχε κανένα αποτέλεσμα όταν η ΠΠΑ μειώθηκε με τη χορήγηση απομορφίνης ή κουινπιρόλης (Reavill και συν. 2000). Ευρήματα που στηρίζουν την έλλειψη συμμετοχής των D<sub>3</sub> και D<sub>4</sub> υποδοχέων στη ρύθμιση της ΠΠΑ προέρχονται και από μελέτες με γενετικά τροποποιημένους μύες, οι οποίοι δεν εκφράζουν τους D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub> ή D<sub>4</sub> υποδοχείς ντοπαμίνης. Αν και δεν υπήρχαν φαινοτυπικές διαφορές ανάμεσα σε αυτές τις ομάδες ζώων, η ικανότητα της αμφεταμίνης να μειώνει τα επίπεδα της ΠΠΑ βρέθηκε να είναι μειωμένη σε D<sub>2</sub><sup>-/-</sup>, αλλά όχι και σε D<sub>3</sub><sup>-/-</sup> ή D<sub>4</sub><sup>-/-</sup> μύες (Ralph και συν. 1999). Αντιθέτως, υπάρχουν μελέτες στις οποίες αναφέρεται ότι οι D<sub>4</sub> ανταγωνιστές μπορούν να μειώσουν την επίδραση της απομορφίνης επί της ΠΠΑ (CP-293,019: Mansbach και συν. 1998, L-745,870: Mansbach και συν. 1998, U-101,387: Mansbach και συν. 1998, NRA0160: Okuyama και συν. 1999). Βέβαια, επειδή αυτές οι ουσίες δεν είναι πλήρως εκλεκτικοί ανταγωνιστές των D<sub>4</sub> ντοπαμινεργικών υποδοχέων, οι

δοσολογίες που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες αυτές μπορεί, επίσης, να άσκησαν κάποια δράση και μέσω των D<sub>2</sub> υποδοχέων.

Παρόλο που μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι χορήγηση αγωνιστών της ντοπαμινεργικής διαβίβασης ελατώνει την ΠΠΑ (Mansbach και συν. 1988; Swerdlow και συν. 1998, 2001, 2002b, 2003; Geyer και συν. 2001), παρόμοιες μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν αμφίβολα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, ο D2 αγωνιστής περγολίδη δεν προκαλεί σημαντικό αποτέλεσμα σε ανθρώπους (Swerdlow και συν. 2002a). Αντιθέτως, στα ζώα ενισχύει την ΠΠΑ με ασθενείς προπαλμούς σε μεγάλα μεσοδιαστήματα ή ισχυρούς προπαλμούς με μικρά μεσοδιαστήματα (<20 ms) και μειώνει την ΠΠΑ στους ισχυρούς προπαλμούς με μεγάλα (>60 ms) μεσοδιαστήματα (Swerdlow και συν. 2001). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρούνται με τους NMDA ανταγωνιστές, όπως κεταμίνη και φαινκυκλιδίνη [phencyclidine (PCP)], οι οποίοι μειώνουν την ΠΠΑ στα πειραματόζωα (Geyer και συν. 2001), ενώ στους ανθρώπους ενισχύουν την ΠΠΑ ή δεν έχουν καμία επίδραση (Braff και συν. 2001). Χορήγηση αμανταδίνης, ενός έμμεσου ντοπαμινεργικού αγωνιστή και NMDA ανταγωνιστή (Heimans και συν. 1972), επιφέρει μείωση της ΠΠΑ στα μεγάλα μεσοδιαστήματα στους αρουραίους (Swerdlow και συν. 2002b), ενώ στους ανθρώπους αυξάνει την ΠΠΑ (Swerdlow και συν. 2002a,b).

Bitsios και συν (2005) έδειξαν ότι η επίδραση των ντοπαμινεργικών αγωνιστών στην ΠΠΑ εξαρτάται από τα βασικά επίπεδα της ΠΠΑ. Άτομα με χαμηλή βασική ΠΠΑ βελτιώνουν την ΠΠΑ, ενώ το αντίθετο αποτέλεσμα παρατηρείται σε άτομα με υψηλή ΠΠΑ. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν βρεθεί και από άλλες ομάδες σε

άρρνες (Csomor και συν. 2008) και γυναίκες (Talledo και συν. 2009). Bitsios και συν (2005) υποστηρίζουν ότι άτομα με υψηλή ΠΠΑ μπορεί να έχουν υψηλότερη βασική ντοπαμινεργική δραστηριότητα και περαιτέρω αύξηση της ντοπαμίνης από τους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές «σπρώχνει» τα άτομα στο κατιών σκέλος της κωδονοειδούς καμπύλης επιφέροντας μείωση της ΠΠΑ. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν οι Mattay και συν (2003) οι οποίοι βρήκαν ότι εθελοντές με καλή επίδοση σε δοκιμασίες εξαρτώμενες από τον προμετωπιαίο φλοιό «χάλασαν» την επίδοσή τους μετά από χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών. Bitsios και συν (2005) βρήκε παρόμοια επίδραση των ντοπαμινεργικών αγωνιστών στην ΠΠΑ με τις δοκιμασίες εξαρτώμενες από τον προμετωπιαίο φλοιό και πρότειναν ότι η προμετωπιαία ντοπαμίνη ελέγχει την ΠΠΑ μια ανεστραμμένη «U» συσχέτιση. Συνεπώς λίγη ή πολύ ντοπαμίνη ελατώνουν την ΠΠΑ.

Bitsios και συν έδειξαν στην συνέχεια ότι τα βασικά επίπεδα της ΠΠΑ σχετίζονται με την προμετωπιαία λειτουργία. Πιο συγκεκριμένα, έδειξαν ότι η βασική ΠΠΑ σχετίζεται με καλύτερη επίδοση σε δοκιμασίες εξαρτώμενες από τον προμετωπιαίο φλοιό (Bitsios και συν. 2006, Giakoumaki και συν. 2006). Επίσης πρότειναν ότι η αλληλεπίδραση της βασικής ΠΠΑ με τους ντοπαμινεργικούς αγωνιστές απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση. Ένας πιθανός τρόπος είναι να μελετηθεί η επίδραση του κατεχολ-Ο-μεθυλ-τρανσφεραση [catechol-Omethyltransferase (COMT)] πολυμορφισμού [val(108/158) met] στην ΠΠΑ τόσο στην baseline όσο και μετά από χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών. Τα

παραπάνω σχημάτισαν την βάση για κάποιες μελέτες της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

#### *1. 4. 2. 2. Σεροτονινεργικοί αγωνιστές/ανταγωνιστές*

Εκτός από τις διαταραχές του ντοπαμινεργικού νευροδιαβιβαστικού συστήματος, έτσι και εκείνες του σεροτονινεργικού έχουν βρεθεί ότι εμπλέκονται στη νευροβιολογία της σχιζοφρένειας. Στο μοντέλο ζώων της ΠΠΑ για την απώλεια του αισθητικοκινητικού ηθμού που παρατηρείται σε σχιζοφρενείς ασθενείς, ο Mansbach και συν. (1989) πρώτοι ανέφεραν ότι η 3,4-μέθυλ-διόξυ-έθυλ-αμφεταμίνη (3,4-methylenedioxyethylamphetamine – MDEA) και η 3,4-μέθυλ-διόξυ-μεθαμφεταμίνη (3,4-methylenedioxymethamphetamine – MDMA, «Ecstasy»), ουσίες που αυξάνουν την απελευθέρωση της σεροτονίνης (5-HT), μειώνουν τα επίπεδα της ΠΠΑ. Έκτοτε, και άλλες ερευνητικές ομάδες έχουν επαληθεύσει και συμπληρώσει το εύρημα αυτό και με ουσίες από άλλες χημικές κατηγορίες, οι οποίες επίσης αυξάνουν την απελευθέρωση σεροτονίνης, όπως η φενφλουραμίνη και η α-εθυλτροπταμίνη (AET) (Padich και συν. 1996, Kehne και συν. 1996, Martinez & Geyer 1997, Vollenweider και συν. 1999). Οι επιδράσεις αυτών των ουσιών στην ΠΠΑ μπορούν να αντιστραφούν με τη συγχορήγηση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors - SSRIs) (Kehne και συν. 1996, Martinez & Geyer 1997). Για παράδειγμα, η συγχορήγηση του SSRI φλουοξετίνη αντιστρέφει σχεδόν πλήρως

τη μείωση της ΠΠΑ από ουσίες που αυξάνουν την απελευθέρωση σεροτονίνης, ακόμη και σε δόσεις που η φλουοξετίνη από μόνη της δεν επηρεάζει την ΠΠΑ (Kehne και συν. 1996, Martinez & Geyer 1997). Επιπροσθέτως, ο εκλεκτικός 5-HT<sub>2A</sub> σεροτονεργικός ανταγωνιστής M100907 αντέστρεψε τη μείωση της ΠΠΑ από MDMA και φενφλουραμίνη (Padich και συν. 1996).

Επειδή η απελευθέρωση σεροτονίνης ενεργοποιεί αδιαφοροποίητα όλες τις ομάδες σεροτονινεργικών υποδοχέων, έχουν χρησιμοποιηθεί εκλεκτικοί αγωνιστές για να εντοπιστεί με μεγαλύτερη ακρίβεια ο μηχανισμός δράσης μέσω του οποίου η σεροτονίνη μειώνει την ΠΠΑ. Όπως έδειξαν για πρώτη φορά οι Rigdon & Weatherspoon (1992), οι αγωνιστές των 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέων μειώνουν την ΠΠΑ σε Wistar επίμους. Άλλες ερευνητικές ομάδες έχουν καταλήξει σε ανάλογα αποτελέσματα με Sprague-Dawley, αλλά όχι και με Fischer F344 επίμους (Nanry & Tilson 1989, Sipes & Geyer 1995α, Johansson και συν. 1995, Zhang και συν. 1997, Kinney και συν. 1999, Sipos και συν. 2000). Η μείωση της ΠΠΑ από τον 5-HT<sub>1A</sub> αγωνιστή 8-OHDPAT αντιστρέφεται με τη συγχορήγηση μη-εκλεκτικών 5-HT<sub>1</sub> (Rigdon & Weatherspoon 1992) ή εκλεκτικών 5-HT<sub>1A</sub> ανταγωνιστών (Sipes & Geyer 1995α), αλλά όχι και με ανταγωνιστές άλλων σεροτονινεργικών υποδοχέων (Rigdon & Weatherspoon 1992). Το εύρημα ότι και ο ντοπαμινεργικός ανταγωνιστής αλοπεριδόλη μείωσε την επίδραση του 8-OHDPAT στην ΠΠΑ μπορεί να οφείλεται στη χορήγηση υψηλών δόσεων αλοπεριδόλης (0.7-1.0 mg/kg), η οποία συνήθως συνοδεύεται από μη-ειδικές δράσεις (Rigdon & Weatherspoon 1992). Ο 5-HT<sub>1A/1B</sub> αγωνιστής RU24969 επίσης βρέθηκε ότι μειώνει την ΠΠΑ (Sipes & Geyer 1994, 1996), αποτέλεσμα

που έχει αποδοθεί κυρίως στη δράση του στους 5-HT<sub>1B</sub> και όχι στους 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχείς (Dulawa και συν. 1997, 1998). Βάσει όλων αυτών, αγωνιστές διαφόρων σεροτονινεργικών υποδοχέων μπορούν να προκαλέσουν μείωση της ΠΠΑ. Με εξαίρεση τους 5-HT<sub>1A</sub> αγωνιστές 8-OHDPAT και φλεσινοξάνη, οι ουσίες αυτές έχουν παρόμοια επίδραση στην ΠΠΑ στους επίμυες και τους μύες. Ωστόσο, η ενεργοποίηση των 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέων με τη χορήγηση 8-OHDPAT ή φλεσινοξάνης στους μύες αυξάνει (Dulawa και συν. 1997, 1998, 2000) αλλά στους επίμυες μειώνει την ΠΠΑ. Και στα δύο είδη, η επίδραση των σεροτονινεργικών αγωνιστών αντιστρέφεται με 5-HT<sub>1A</sub> ανταγωνιστές, όπως το WAY100,635 (Sipes & Geyer 1995α).

Οι Sipes & Geyer (1994) πρώτοι βρήκαν ότι το ψευδαισθησιογόνο 2,5-διμεθόξυ-4-ιοδοαμφεταμίνη (2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine – DOI), ένας αγωνιστής των 5-HT<sub>2</sub> υποδοχέων με δομή παρόμοια με αυτή της μεσκαλίνης, μειώνει την ΠΠΑ στα ζώα. Το εύρημα αυτό είναι σύμφωνο με το αρχικό μοντέλο ψύχωσης που βασίστηκε στη δράση των ψυχοσεομιμητικών ουσιών (για ανασκόπηση βλ. Geyer & Markou 1995). Και άλλοι 5-HT<sub>2A/C</sub> αγωνιστές έχουν βρεθεί ότι μειώνουν την ΠΠΑ στα ζώα (Nanry & Tilson 1989, Rigdon & Viik 1991, Rigdon & Weatherspoon 1992), ενώ ο εκλεκτικός 5-HT<sub>2C</sub> αγωνιστής mCPP δεν είχε καμία επίδραση στην ΠΠΑ (Sipes & Geyer 1994). Υπάρχουν μελέτες σύμφωνα με τις οποίες, η επίδραση του DOI ήταν λιγότερο ισχυρή όταν η ΠΠΑ εκλύθηκε με συνδυασμό ακουστικών και οπτικών ερεθισμάτων, σε σχέση με την ΠΠΑ που εκλύθηκε μόνο με ακουστικά ερεθίσματα (Padich και συν. 1996). Το αποτέλεσμα του DOI στην ΠΠΑ αποδόθηκε στην αγωνιστική δράση του στους 5-

HT<sub>2A</sub> υποδοχείς, καθώς αντιστράφηκε με τον εκλεκτικό 5-HT<sub>2A</sub> ανταγωνιστή M100907, αλλά όχι και με ένα εκλεκτικό 5-HT<sub>2C</sub> ανταγωνιστή ή ένα μη εκλεκτικό 5-HT<sub>1</sub> ανταγωνιστή (Sipes & Geyer 1994, 1995β).

Η προγνωστική εγκυρότητα του σεροτονεργικού μοντέλου διαταραχής της ΠΠΑ αποδυναμώνεται από τα ευρήματα μελετών σε ανθρώπους. Η Gouzoulis-Mayfrank και συν. (1998) μελέτησαν την ΠΠΑ σε υγιή άτομα μετά τη χορήγηση του ψευδαισθησιογόνου ψιλοκυμβίνη (0.2 mg/kg), ενός μικτού 5-HT<sub>1</sub> και άμεσου 5-HT<sub>2</sub> αγωνιστή, που προκαλεί ένα αρκετά μεγάλο εύρος θετικών ψυχωσικών συμπτωμάτων (π.χ. ψευδαισθήσεις, παραλήρημα). Η ΠΠΑ αυξήθηκε, αντί να μειωθεί, όπως συμβαίνει στη σχιζοφρένια. Η ερμηνεία που δόθηκε συνίστατο στο ότι η δόση της ψιλοκυμβίνης που χορηγήθηκε ίσως προκάλεσε μία ήπια προ-ψυχωτική κατάσταση με μία «αντισταθμιστική» αύξηση στην ΠΠΑ.

Ο Vollenweider και συν. (1999) συνέκριναν τις δράσεις του MDMA στα ζώα και στον υγιή άνθρωπο. Στην ομάδα των ανθρώπων έγινε από του στόματος χορήγηση μίας «συνήθους» δόσης MDMA (1.7 mg/kg) και στους επίμυες έγινε συστηματική χορήγηση διαφορετικών δόσεων (1.7-17.0 mg/kg) της ουσίας. Η καταγραφή της ΠΠΑ έγινε στο χρόνο της μέγιστης δράσης της ουσίας σε κάθε ομάδα. Το MDMA μείωσε την ΠΠΑ με δοσοεξαρτώμενο τρόπο στα ζώα αλλά την αύξησε στους ανθρώπους και η επίδραση του MDMA στην ΠΠΑ ήταν η ίδια είτε η ΠΠΑ υπολογίστηκε ως ποσοστιαία ή ως αριθμητική διαφορά. Για το λόγο αυτό, το αποτέλεσμα στην ΠΠΑ δε φαίνεται να επηρεάστηκε από οποιαδήποτε επίδραση είχε η ουσία στο εύρος του AA. Έτσι, η ερμηνεία που δόθηκε για τη διαφορετική επίδραση του MDMA στα ζώα και στον άνθρωπο, συνίστατο στο ότι

ο μηχανισμός δράσης της ουσίας διαφέρει ανάμεσα στα δύο είδη ή στο ότι η ίδια φαρμακολογική παρέμβαση επηρεάζει διαφορετικά τη συμπεριφορά στα δύο είδη ή και τα δύο.

Στους επίμυες, ο κύριος μηχανισμός δράσης του MDMA, που ευθύνεται για τη μείωση της ΠΠΑ, έχει αποδοθεί στην απελευθέρωση σεροτονίνης σε προσυναπτικό επίπεδο και στην ακόλουθη δράση της σε πολλούς υπότυπους μετασυναπτικών σεροτονινεργικών υποδοχέων (Geyer & Callaway 1994). Το πιο σημαντικό εύρημα, που στηρίζει το μηχανισμό αυτό, προέρχεται από μελέτες στις οποίες βρέθηκε ότι οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης, όπως η φλουοξετίνη και η σιταλοπράμη, αντιστρέφουν τόσο την αυξημένη απελευθέρωση σεροτονίνης από τη χορήγηση MDMA όσο και τις συμπεριφορικές επιδράσεις που ακολουθούν (για ανασκόπηση βλ. Geyer και συν. 2001). Για το λόγο αυτό, σε μία ακόλουθη μελέτη (Liechti και συν. 2001) διερευνήθηκε η υπόθεση ότι η αύξηση της ΠΠΑ από το MDMA στον άνθρωπο οφείλεται στην απελευθέρωση σεροτονίνης, όπως συμβαίνει και στα ζώα. Όπως και στη μελέτη του Vollenweider και συν. (1999), το MDMA αύξησε τα επίπεδα της ΠΠΑ. Η σιταλοπράμη, η κετανσερίνη και η αλοπεριδόλη δεν είχαν καμία επίδραση στην ΠΠΑ, όταν χορηγήθηκαν μεμονωμένα, αν και σε μία άλλη μελέτη (Graham και συν. 2002) η κετανσερίνη έχει βρεθεί ότι μειώνει τα επίπεδα της ΠΠΑ. Η συγχορήγηση σιταλοπράμης και MDMA αντέστρεψε την αύξηση της ΠΠΑ, ενώ η συγχορήγηση κετανσερίνης ή αλοπεριδόλης με MDMA ήταν αναποτελεσματική. Ως εκ τούτου, τα διαφορετικά αποτελέσματα του MDMA στον άνθρωπο και στα ζώα δε μπορούν να αποδοθούν σε διαφορετικό μηχανισμό



δράσης της ουσίας στα δύο είδη, ενώ πιο βάσιμο φαίνεται το συμπέρασμα ότι υπάρχει διαφορά στις συμπεριφορικές επιδράσεις της ουσίας ανάμεσα στα δύο είδη. Ο Liechti και συν. (2001), επίσης, πρότειναν ότι αυτή η διαφορά μπορεί να οφείλεται σε διαφορετικές λειτουργίες των 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέων, λόγω της παρατήρησης ότι η επίδραση των 5-HT<sub>1A</sub> αγωνιστών στην ΠΠΑ διαφέρει ανάμεσα στους μύες και τους επίμυες (Dulawa και συν. 2000α). Βάσει της ερμηνείας αυτής, στις μελέτες που προαναφέρθηκαν, το MDMA μπορεί να άσκησε τη δράση του μέσω μετασυναπτικών 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχέων και με τον τρόπο αυτό να αύξησε τα επίπεδα της ΠΠΑ. Πράγματι, σε γενετικά τροποποιημένους μύες με ελλιπή έκφραση των 5-HT<sub>1B</sub> υποδοχέων, η ενεργοποίηση των οποίων φυσιολογικά μειώνει την ΠΠΑ, το MDMA αύξησε την ΠΠΑ, όπως και στους ανθρώπους (Dulawa και συν. 2000β). Αυτή η ερμηνεία της διαφορετικής επίδρασης του MDMA στην ΠΠΑ μεταξύ των ειδών είναι σύμφωνη με την υπόθεση ότι η αύξηση στα επίπεδα της ΠΠΑ από τη χορήγηση φιλοκυμβίνης στον άνθρωπο οφείλεται στην αγωνιστική δράση της ουσίας στους 5-HT<sub>1A</sub> υποδοχείς.

#### *1. 4. 2. 3. Ανταγωνιστές των NMDA/γλουταμινεργικών υποδοχέων*

Η φαινκυκλιδίνη (phencyclidine - PCP) είναι μία εθιστική ουσία με ευρεία ψυχοσεομιμική δράση στον άνθρωπο (Luby και συν. 1959, 1962). Όχι μόνο η PCP αλλά και άλλοι μη-συναγωνιστικοί ανταγωνιστές των υποδοχέων του N-μέθυλ-D-ασπαρτικού οξέος (N-methyl-D-aspartate – NMDA), όπως η κεταμίνη

και η διζοσιλπίνη, μιμούνται πολλά από τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας (Luby και συν. 1959, 1962, Garey 1979, Domino & Luby 1981, Snyder 1988, Javitt & Zukin 1991α, β, Mansbach & Geyer 1991, Moghaddam 1994).

Οι Mansbach & Geyer (1989) για πρώτη φορά βρήκαν ότι οι μη συναγωνιστικοί αναγωνιστές των NMDA υποδοχέων φαινκυκλιδίνη και διζοσιλπίνη μειώνουν την ΠΠΑ στα ζώα. Έκτοτε, πολλές άλλες ερευνητικές ομάδες έχουν επιβεβαιώσει το εύρημα αυτό (Keith και συν. 1991, Mansbach 1991, Hoffman και συν. 1993, Clissold και συν. 1993, Wiley 1994, 1998, Bakshi & Geyer 1995, Al-Amin & Schwarzkopf 1996, Furuya & Ogura 1997, Baron και συν. 1997, Johansson και συν. 1997,1999, Pietraszek & Ossowska 1998, Depoortere και συν. 1999, Karcz-Kubicha και συν. 1999, Feifel & Reza 1999, Bast και συν. 2000, Sills και συν. 2001, Shilling & Feifel 2002, Van den Buuse 2003, Martin και συν. 2003, Shilling και συν. 2003, Yee και συν. 2004, Ma και συν. 2004). Και οι δύο ουσίες μείωσαν την ΠΠΑ όταν χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός ερεθισμάτων (ακουστικά – απτικά) ή μόνο ακουστικά ερεθίσματα (Mansbach & Geyer 1989), όπως συμβαίνει και στη σχιζοφρένια (Braff και συν. 1992). Η μείωση της ΠΠΑ από αυτή την ομάδα ανταγωνιστών ήταν αρκετά μεγάλη και χρειάστηκαν πολύ μικρότερες δόσεις για να φανεί το αποτέλεσμα αυτό σε σχέση με εκείνες που επηρέασαν την κινητική δραστηριότητα (Mansbach & Geyer 1989, Lehmann-Masten & Geyer 1991). Στις πρώτες μελέτες με ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων, η κεταμίνη δε βρέθηκε να μειώνει την ΠΠΑ υπό τις ίδιες συνθήκες που η PCP και η διζοσιλπίνη ήταν αποτελεσματικές (Mansbach & Geyer 1989). Σε μεταγενέστερες μελέτες, στις οποίες

χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά ερεθίσματα, δοσολογίες και χρόνοι καταγραφής της ΠΠΑ μετά τη χορήγηση της ουσίας, βρέθηκε ότι η κεταμίνη επίσης μειώνει την ΠΠΑ (Mansbach & Geyer 1991, De Bruin και συν. 1999, Mansbach και συν. 2001). Η μείωση της ΠΠΑ από τη χορήγηση PCP, διζοσιλπίνης και κεταμίνης έχει παρατηρηθεί τόσο υπό την παρουσία όσο και υπό την απουσία αλλαγών στο εύρος του AA, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει σχέση αιτίου – αιτιατού ανάμεσα στις αλλαγές στο εύρος του AA και στην ΠΠΑ.

Εκτός από τους μη-συναγωνιστικούς, και οι συναγωνιστικοί ανταγωνιστές των NMDA υποδοχέων μειώνουν την ΠΠΑ (Furuya & Ogura 1997, Depoortere και συν. 1999). Τα πρώτα αρνητικά ευρήματα μελετών με συναγωνιστικούς αγωνιστές (Fletcher και συν. 1992, Wedzony και συν. 1994) οφείλονται πιθανώς στην επιλογή ουσιών που δεν περνούν εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (Bakshi και συν. 1999). Η επίδραση των ουσιών αυτών στην ΠΠΑ σε μύες (Dulawa & Geyer 1996, Curzon & Decker 1998, Sallinen και συν. 1998, Furuya και συν. 1999, Klamer και συν. 2001, 2004, Wang και συν. 2003, Spoooren και συν. 2004) και σε πρωτεύοντα θηλαστικά (Linn και συν. 1999, Linn & Javitt 2001, Javitt & Lindsley 2001) είναι ανάλογη με αυτή στους επίμυες. Μέχρι σήμερα, δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς άλλοι υποδοχείς του γλουταμινεργικού νευροδιαβιβαστικού συστήματος, αλλά σε μελέτες που έγινε συστηματική χορήγηση ανταγωνιστών των υποδοχέων γλυκίνης δεν έγινε φανερή κάποια σημαντική επίδραση στην ΠΠΑ (Baron και συν. 1997, Kretschmer και συν. 1997, Furuya και συν. 1998, Karcz-Kubicha και συν. 1999).

Η προγνωστική εγκυρότητα και του γλουταμινεργικού μοντέλου διαταραχής της ΠΠΑ αποδυναμώνεται από τα ευρήματα μελετών σε ανθρώπους. Σε μία πρώτη μελέτη αναφέρθηκε ότι η κεταμίνη μειώνει την ΠΠΑ στον άνθρωπο (Karper και συν. 1994), αλλά το εύρημα αυτό δεν επαληθεύτηκε μεταγενέστερα από τους van Bergckel και συν. (1998) και Oganje και συν. (2002). Επίσης, στη βιβλιογραφία αναφέρονται και δύο άλλες σχετικές μελέτες, στις οποίες η κεταμίνη βρέθηκε να αυξάνει και όχι να μειώνει την ΠΠΑ στον άνθρωπο (Duncan και συν. 2001, Abel και συν. 2003). Όπως συνέβη και στις μελέτες στα ζώα, αυτά τα αρνητικά ευρήματα επίδρασης της κεταμίνης στην ΠΠΑ στον άνθρωπο μπορεί να οφείλονται στην επιλογή ακατάλληλων ερεθισμάτων, δοσολογιών ή χρόνων καταγραφής της ΠΠΑ, μειώνοντας τις ενδείξεις για ομολογία του φαινομένου ανάμεσα στον άνθρωπο και τα ζώα.

#### *1. 4. 2. 4. Χολινεργικοί αγωνιστές/ανταγωνιστές*

Σε ένα αρκετά μεγάλο αριθμό μελετών έχει διερευνηθεί η επίδραση της νικοτίνης στην ΠΠΑ. Η νικοτίνη έχει βρεθεί ότι επηρεάζει τόσο το ντοπαμινεργικό όσο και το χολινεργικό νευροδιαβιβαστικό σύστημα (Clark και συν. 1984, Gray και συν. 1994), τα οποία διαμεσολαβούν την ΠΠΑ, όπως έχει βρεθεί από σχετικές μελέτες σε ζώα (για ανασκόπηση βλ. Geyer και συν. 2001, Swerdlow και συν. 2001β). Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η χορήγηση νικοτίνης αυξάνει την ΠΠΑ (Acri και συν. 1994, Curzon και συν. 1994) και βάσει αυτής της διαπίστωσης προτάθηκαν διάφορες θεωρητικές θέσεις, οι οποίες συνδέουν το υψηλό ποσοστό

καπνίσματος των σχιζοφρενών ασθενών με μία προσπάθεια να βελτιώσουν τις διαταραχές του αισθητικοκινητικού ηθμού που τους χαρακτηρίζουν (Forchuk και συν. 1997, Markou και συν. 1998).

Στα πλαίσια αυτά, η Kumari και συν. (1996α) μελέτησαν την επίδραση του καπνίσματος στην ΠΠΑ σε μία ομάδα υγιών ατόμων, που τους είχε γίνει αποστέρηση νικοτίνης το προηγούμενο βράδυ και βρήκαν ότι το κάπνισμα αύξησε τα επίπεδα της ΠΠΑ. Ομοίως, ο Della Casa και συν. (1998) συνέκριναν μία ομάδα μη καπνιστών, μία ομάδα καπνιστών που τους είχε γίνει αποστέρηση νικοτίνης και μία ομάδα καπνιστών που κάπνισαν κατά την καταγραφή και είτε τους γίνει αποστέρηση είτε είχαν καπνίσει κατά βούληση προηγουμένως. Και στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της καταγραφής αύξησε την ΠΠΑ αλλά δεν επηρέασε το εύρος ή την εξοικείωση (habituation) του ΑΑ. Στη μελέτη αυτή, επίσης, παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στο δύο φύλα. Πιο συγκεκριμένα, το κατά βούληση κάπνισμα αύξησε τα επίπεδα της ΠΠΑ σε σύγκριση με την ομάδα των μη καπνιστών στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες η αποστέρηση νικοτίνης μείωσε την ΠΠΑ και το κάπνισμα ακολούθως την επανέφερε σε επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα των μη καπνιστών. Η Kumari και συν. (1997) μελέτησαν την επίδραση της οξείας χορήγησης νικοτίνης (6 και 12 μg/kg υποδόριας χορήγησης) στην ΠΠΑ υγιών μη καπνιστών ανδρών. Η υψηλότερη δόση νικοτίνης αύξησε την %ΠΠΑ αλλά όχι και την ΠΠΑ ως αριθμητική διαφορά. Συνολικά, τα ευρήματα αυτά στηρίζουν την άποψη ότι η ενεργοποίηση των νικοτινικών υποδοχέων αυξάνει την ΠΠΑ.

Ωστόσο, ο Hutchison και συν. (2000) βρήκαν ότι το κάπνισμα τσιγάρων με υψηλή ποσότητα νικοτίνης μείωσε την ΠΠΑ, ενώ ο Duncan και συν. (2001) προσπάθησαν να διαλευκάνουν περαιτέρω την επίδραση του καπνίσματος και της αποστέρησης νικοτίνης στην ΠΠΑ. Το κύριο εύρημά τους ήταν ότι οι καπνιστές έχουν αυξημένα επίπεδα ΠΠΑ αμέσως μετά το κάπνισμα ενός τσιγάρου σε σύγκριση με τα επίπεδα της ΠΠΑ σε μία περίοδο που κάπνιζαν κατά βούληση και σε σύγκριση με τα επίπεδα της ΠΠΑ μη καπνιστών. Τέλος, η Kumari και συν. (2001a) βρήκαν ότι μία ομάδα σχιζοφρενών ασθενών, που κάπνισαν ένα τσιγάρο πριν την καταγραφή του ΑΑ, είχαν υψηλότερα επίπεδα ΠΠΑ σε σχέση με μη καπνιστές ασθενείς ή με ασθενείς που δεν κάπνισαν πριν την καταγραφή. Το εύρημα αυτό στηρίζει την άποψη ότι οι σχιζοφρενείς ασθενείς βοηθούνται από το κάπνισμα στη βελτίωση των διεργασιών του αισθητικοκινητικού ηθμού τους. Τα αποτελέσματα όλων αυτών των μελετών σε ανθρώπους είναι σύμφωνα με τα ευρήματα αυξημένης ΠΠΑ μετά από οξεία χορήγηση νικοτίνης σε μελέτες με ζώα (Curzon και συν. 1994).

Οι μελέτες σχετικά με την επίδραση άλλων ουσιών που επιδρούν στο χολινεργικό σύστημα επί της ΠΠΑ είναι λιγοστές. Η Kumari και συν. (2001β) αναφέρουν ότι το αντιχολινεργικό προσυκλιδίνη μείωσε τα επίπεδα της ΠΠΑ σε υγιείς ανθρώπους, όπως αναφέρεται και σε σχετικές μελέτες με ζώα (Jones & Shannon 2000α, Stanhope και συν. 2001, Sipos και συν. 2001). Η προσυκλιδίνη βρέθηκε, επίσης, ότι μειώνει την ΠΠΑ και σε σχιζοφρενείς ασθενείς (Kumari και συν. 2003β), υποδεικνύοντας ότι πρέπει να γίνεται προσεκτικός έλεγχος της επίδρασης των αντιχολινεργικών φαρμάκων σε μελέτες της ΠΠΑ με αυτή την

---

ομάδα ασθενών. Τέλος, η σκοπολαμίνη, ένας χολινεργικός ανταγωνιστής έχει βρεθεί ότι μειώνει την ΠΠΑ στα ζώα (Wu και συν. 1993, Jones & Shannon 2000β).

## 1.5 Η προπαλμική αναστολή ως ενδοφαινότυπος

Πολύχρονη έρευνα για τους γενετικούς παράγοντες που σχετίζονται με την αιτιοπαθογένεση της σχιζοφρένειας δεν έχει αποφέρει την αναγνώριση μιας συγκεκριμένης γενετικής περιοχής. Έτσι, η γενετική αιτιολογία της πολυγονιδιακής και πολυπαραγοντικής αυτής νόσου που προσβάλλει το 1% του πληθυσμού, συνεχίζει να μας ξεφεύγει, παρά το ότι είναι βέβαιο ότι παίζει τεράστιο ρόλο στην αιτιολογία της νόσου με την κληρομονησιμότητα να ξεπερνάει το 80% (Cardno και συν. 2000; Sullivan και συν. 2003). Μια πρόσφατα αναδυθείσα και ολοένα και πιο υποσχόμενη στρατηγική είναι η κατανόηση της πολυγονιδιακής αυτής νόσου με την βοήθεια ενδοφαινοτύπων (ΕΦ) (Gottesman & Gould 2003). Η έρευνα με ΕΦ είναι μια απλή, καλά χαρακτηρισμένη και ποσοτικοποιητική μέθοδος, κατά την οποία εμπλέκονται λιγότερα και άρα πιο εύκολα ανιχνεύσιμα γονίδια. Έτσι, στόχος είναι η γενετική ανάλυση του ενδοφαινοτύπου στην νόσο μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο την πολυπλοκότητα και θόρυβο που υπάρχει στην προσπάθεια γενετικής ανάλυσης της νόσου στο σύνολο της.

Αντί δηλαδή να αρχίσουμε ερευνώντας την γενετική του πολυγονιδιακού και φαινοτυπικά ετερογενούς σχιζοφρενικού συνδρόμου, ξεκινάμε από την μελέτη ειδικών φυσιολογικών χαρακτηριστικών της σχιζοφρένειας και των μη νοσούντων 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενών τους. Αυτά τα χαρακτηριστικά-που προκαλούνται από δυσλειτουργία νευρωνικών κυκλωμάτων-θα χρησιμοποιηθούν σε 2<sup>ο</sup> στάδιο για να προσδιορίσουν τις πολύπλοκες γενετικές ανωμαλίες που τα προκαλούν.



Ξεκινούμε δηλαδή απο την γενετική έρευνα νευρολογικού ή (ψυχο)φυσιολογικού τύπου ανωμαλιών που συμβαίνουν στη σχιζοφρένεια. Αυτή η στρατηγική έχει χρησιμοποιηθεί για ανακάλυψη γονιδίων που ευθύνονται για άλλες πολύπλοκες παθήσεις. Για παράδειγμα, σε μιά μορφή καρκίνου του παχέος εντέρου, οι ερευνητές αποκάλυψαν ένα γονίδιο που προκαλεί πολλαπλούς πολύποδες οι οποίοι οδηγούν σε καρκίνο, αντί να βρούν ένα γονίδιο που προκαλεί αυτό το ίδιο καρκίνο του παχέος εντέρου (Leppert και συν. 1990).

Στην σχιζοφρένεια, το κλειδί για την αποκρυπτογράφηση της γενετικής της, είναι η έρευνα της γενετικής ειδικών ανωμαλιών στην επεξεργασία πληροφοριών οι οποίες μπορούν να χαρτογραφηθούν με μεγαλύτερη ακρίβεια απότι τα κλινικά συμπτώματα, πάνω σε (δυσλειτουργούντα) νευρωνικά κυκλώματα. Οι ειδικές αυτές ανωμαλίες της επεξεργασίας πληροφοριών πρέπει, για να αξίζει η έρευνά τους τον κόπο, να ανευρίσκονται όχι μόνο σε ασθενείς εν πλήρη υφέσει (να μην εξαρτώνται δηλαδή απλώς απο την παρουσία κλινικών συμπτωμάτων), αλλά και στους μή νοσούντες 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενείς τους. Τότε είμαστε βέβαιοι οτι οι ανωμαλίες αυτές της επεξεργασίας πληροφοριών αντανακλούν γενετική δυσλειτουργία.

Μία τέτοια διαθέσιμη σήμερα για έρευνα, ειδική πλευρα της επεξεργασίας πληροφοριών, που πληρεί τις παραπάνω προϋποθέσεις είναι η Προπαλμική Αναστολή.

## ΓΙΑΤΙ Η ΠΡΟΠΑΛΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΕΙΝΑΙ ΣΗΜΑΝΤΙΚΟΣ ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΕΝΔΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

Στη βάση των ανώτερων γνωστικών λειτουργιών στον άνθρωπο βρίσκεται μια θεμελιώδης λειτουργία του εγκεφάλου, που αποκαλείται αισθητικοκινητικός ηθμός. Ο αισθητικοκινητικός ηθμός κάνει φανερή την παρουσία του με τη μέθοδο της Προπαλμικής Αναστολής (ΠΠΑ) του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού το οποίο καταγράφεται αξιόπιστα και αντικειμενικά με ηλεκτρομυογράφημα του περιοφθαλμικού μυός.

Η λειτουργία του μηχανισμού αυτού γίνεται φανερή ήδη μέσα σε 30 ms από την παρουσίαση ενός αισθητικού ερεθίσματος (του προπαλμού) και άρα θεωρείται ότι προηγείται της έναρξης των μηχανισμών προσοχής. Ο μηχανισμός χρησιμεύει στη διήθηση της πληροφορίας στα πρώιμα στάδια της επεξεργασίας της, έτσι ώστε να μην επιβαρύνεται το ΚΝΣ με άσχετα ερεθίσματα (sensory overload) και η προσοχή να μπορεί να επικεντρωθεί στις πιο σημαντικές για τον οργανισμό περιβαλλοντικές πληροφορίες (Braff και συν 1978, Braff & Geyer 1990). Είναι ελλειμματική στη σχιζοφρένεια και αυτό δείχνει ότι το φίλτρο των πληροφοριών σε αυτή τη νόσο δε λειτουργεί, με αποτέλεσμα την υπερφόρτωση του ΚΝΣ με πληροφορίες και διάσπαση των γνωστικών λειτουργιών (Braff και συν 1978, Braff & Geyer 1990). Πιστεύεται ότι η διαταραχή του αισθητικοκινητικού ηθμού στη σχιζοφρένεια είναι ένα **θεμελιώδες** έλλειμμα στη νόσο αυτή, που δίνει γένεση σε πολλά γνωστά συμπτώματα της νόσου, όπως διαταραχή της επιλεκτικής προσοχής, της εστίασης της προσοχής, χάλαση και

διάσπαση του συνειρμού, υπερπεριεκτικός (overinclusive) και ακατάληπτος λόγος, ψευδαισθήσεις, κλπ.

Το φαινόμενο της ΠΠΑ παρατηρείται σε ζώα και σε ανθρώπους, και επειδή η μεθοδολογία είναι παρόμοια, κάνει το μοντέλο μοναδικό στην ικανότητά του για πολύτιμη μεταφραστική έρευνα (translational research). Ως εκ τούτου, το νευρωνικό κύκλωμα που διαμεσολαβεί την ΠΠΑ έχει προσδιορισθεί με μεγάλη ακρίβεια στα ζώα και εμπλέκει ένα δίκτυο στο οποίο οι σημαντικοί κόμβοι είναι μετωπιαίες περιοχές-βασικά γάγγλια-ωχρά σφαίρα-γέφυρα (Swerdlow 1991, 2001). Στον άνθρωπο, νευροαπεικονιστικές μελέτες έχουν δείξει εμπλοκή των ιδίων περιοχών (Hazlett και συν 1998, Kumari και συν 2003, 2007), ενώ φαίνεται ότι ο ρόλος του προμετωπιαίου φλοιού είναι σημαντικότερος απότι στα ζώα (Bitsios και συν 2005, Giakoumaki και συν 2006, Bitsios και συν 2006, Csomor και συν 2008). Η ΠΠΑ αποτελεί σήμερα μείζον παράδειγμα για την μελέτη των ψυχώσεων και την ανακάλυψη αντιψυχωτικών φαρμάκων. Ο κεντρικός στόχος των ερευνών της τελευταίας δεκαπενταετίας ήταν να κατανοηθεί καλύτερα το φαινόμενο, πιστεύοντας ότι έτσι θα κατανοήσουμε καλύτερα τους βασικούς παθολογικούς μηχανισμούς της ψύχωσης.

Ο στόχος αυτός εν πολλοίς απέδωσε πολλούς καρπούς και το φαινόμενο έχει κατανοηθεί σε αρκετά μεγάλο βαθμό στον άνθρωπο (πολύ περισσότερο από άλλες νοητικές λειτουργίες που θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν ως ενδοφαινότυποι για σχιζοφρένεια) και σε μεγαλύτερο στα ζώα. Η Προπαλμική Αναστολή (ΠΠΑ) αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους υποψήφιους Ενδοφαινότυπους (ΕΦ), αφού είναι διαταραγμένη και στους μη πάσχοντες

πρώτου βαθμού συγγενείς των σχιζοφρενών (Cadenhead και συν. 2000, Kumari και συν 2005) και μανιοκαταθλιπτικών (Giakoumaki και συν 2007) ασθενών, ενώ μελέτες σε διδύμους έχουν δείξει ότι το 50% της διακύμανσης της ΠΠΑ είναι κληρονομικά εξαρτώμενο (Anokhin και συν. 2003, Greenwood και συν. 2007, Aukes και συν. 2008).

## 2. Στόχος της μελέτης

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει κανένας γενετικά χαρακτηρισμένος ενδοφαινότυπος για σχιζοφρένεια. Το επόμενο βήμα, και γενικός στόχος του παρόντος ερευνητικού προγράμματος είναι να βρεθούν γενετικοί τόποι που καθορίζουν τα επίπεδα της ΠΠΑ και να διευκρινιστεί σε μεγαλύτερο βαθμό το βιολογικό υπόβαθρο της ΠΠΑ ώστε γίνει εργαλείο για την γονιδιακή μελέτη των ψυχώσεων (σχιζοφρένεια και διπολική διαταραχή).

Η διευκρίνηση της γενετικής του εν λόγω ενδοφαινοτύπου και της επίδρασης που ασκούν διάφοροι πολυμορφισμοί που επηρεάζουν την δομή ή την λειτουργία των νευρωνικών συστημάτων που εμπλέκονται στην φυσιολογική διαμεσολάβησή του, θα επιτρέψει την διεξαγωγή μελετών με βάση πολύ πιο εκλεπτυσμένες υποθέσεις στο μέλλον σε ομάδες ασθενών και στους μή νοσούντες πρώτου βαθμού συγγενείς τους, που όπως προαναφέρθηκε έχουν διαταραγμένη ΠΠΑ. Προβλέπουμε ότι οι υγιείς με ΠΠΑ στην ανώτερη ποσοστιαία κατανομή σε σχέση με υγιείς που έχουν ΠΠΑ στην κατώτερη ποσοστιαία κατανομή θα διαφέρουν σε γονίδια που είναι σημαντικά για ρίσκο για σχιζοφρένεια ή για διπολική διαταραχή.

### *Στρατηγική ερευνητική μεθοδολογία 1:*

Μελετώντας την επίδραση επί της ΠΠΑ γονιδιακών πολυμορφισμών με γνωστή λειτουργία σε ανατομικές δομές και νευροχημικά μονοπάτια, γίνεται

δυνατόν να καθορισθεί ο φυσιολογικός ρόλος αυτών των δομών και νευροχημικών μονοπατιών στην ανθρώπινη ΠΠΑ, κάτι που μέχρι σήμερα γινόταν μόνο με μελέτες ερεθισμού-καταστροφής σε ζώα. Γνωρίζοντας απο μελέτες σε ζώα τα μονοπάτια που φυσιολογικά διαμεσολαβούν την ΠΠΑ, και μελετώντας γονίδια που επηρεάζουν αυτές τις δομές και μονοπάτια, είναι δυνατόν να αποκαλυφθεί με λεπτομέρεια, η φυσιολογία της ΠΠΑ στον άνθρωπο και να καθοριστούν οι διαφορές της απο την ΠΠΑ των ζώων. Μέχρι σήμερα, οι μελέτες της ανθρώπινης ΠΠΑ βασίζονταν στην φυσιολογία της ΠΠΑ στα ζώα, η οποία δέν είναι απαραίτητα ίδια στους ανθρώπους (πχ στους ανθρώπους η συμμετοχή του προμετωπιαίου φλοιού στην ρύθμιση της ΠΠΑ είναι σημαντικότερη απο ότι στα ζώα όπως έδειξαν οι μελέτες απο το εργαστήριό μας). Αν γίνει γνωστή η φυσιολογία της ΠΠΑ στους ανθρώπους, τότε α) θα κατανοηθεί καλύτερα η σημασία του φαινομένου για την λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφάλου και β) θα μπορέσει να μελετηθεί το φαινόμενο και η παθοφυσιολογία του ασθενείς με ψύχωση και σε πληθυσμούς υψηλού ρίσκου (πχ συγγενείς 1ου βαθμού) με πολύ πιά εκλεπτυσμένες υποθέσεις που θα οδηγήσουν σε βαθύτερη κατανόηση α) της παθοφυσιολογίας της ΠΠΑ στην ψύχωση και β) της ψύχωσης αυτής καθαυτής.

#### *Στρατηγική ερευνητική μεθοδολογία 2:*

Μια άλλη γενετική προσέγγιση, με εργαλείο την ΠΠΑ (ως υποτιθέμενο ενδοφαινότυπο) αποτελεί την χαρακτηρισμό μεγάλης ομάδας υγιών για τα επίπεδα ΠΠΑ τους και την ανίχνευση γονιδιακών διαφορών σε αυτούς με πολύ

υψηλή και σε αυτούς με πολύ χαμηλή ΠΠΑ. Πιστεύουμε ότι η έρευνα αυτή μπορεί να αποκαλύψει καινούργια γονίδια, τα οποία μπορεί να συνδέονται με ρίσκο για ψύχωση (στον βαθμό που η πολύ χαμηλή ΠΠΑ είναι κακό για την ικανότητα του εγκεφάλου να διαχειρίζεται πληροφορίες με αποτελεσματικό τρόπο). Το επόμενο βήμα θα είναι η μελέτη της συχνότητας αυτών των γονιδίων σε ασθενείς και τους συγγενείς τους και η διερεύνηση του πώς σχετίζονται με γνωστικές και συναισθηματικές λειτουργίες, κλινικά και νοσολογικά χαρακτηριστικά καθώς και εγκεφαλική κατασκευή και ενεργοποίηση σε δομικές και λειτουργικές νευροαπεικονιστικές μελέτες αντιστοίχως.

### *Στρατηγική ερευνητική μεθοδολογία 3:*

Ο πιο βασικός προγνωστικός παράγων της ποιότητας ζωής των σχιζοφρενών είναι τα γνωστικά και αρνητικά συμπτώματα που και τα δύο οφείλονται σε αναποτελεσματική προμετωπιαία λειτουργία. Προς το παρόν όμως, παρόλο που ξέρουμε ότι οι διαφορές στην πρόοδο των αρνητικών και γνωστικών συμπτωμάτων με την αντιψυχωτική θεραπεία είναι μεγάλες από ασθενή σε ασθενή, δεν μπορούμε ακόμα να γνωρίζουμε εκ των προτέρων ποιό αντιψυχωτικό πρέπει να χορηγηθεί και σε ποιόν ασθενή, έτσι ώστε να επιτευχθεί το συντομότερο δυνατόν, η μεγαλύτερη δυνατή βελτίωση των γνωστικών και αρνητικών του συμπτωμάτων. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι να δείξει αν ο διαφορετικός γενότυπος είναι καθοριστικός παράγοντας στον τρόπο που η φαρμακευτική αγωγή επηρεάζει τον φαινότυπο μας (ΠΠΑ). Αυτή η προσέγγιση

---

χρησιμοποιεί μεθόδους από τον τομέα της φαρμακογενετικής και αποτελεί το πρώτο βήμα για την ανάπτυξη της εξατομικευμένης θεραπείας με το μέγιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα και τις λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στον κάθε ασθενή.



### 3. Εισαγωγή μελετών 1, 2 και 3

Το ένζυμο κατεχόλ-Ο-μέθυλ-τρανσφεράση (catechol-O-methyltransferase, COMT) είναι το κύριο καταβολικό μονοπάτι μέσω του οποίου απομακρύνεται η ντοπαμίνη από την συναπτική σχισμή στους ανθρώπους (Karoum και συν, 1994). Το COMT ένζυμο βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στον προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο, από όπου απουσιάζει ο λειτουργικός μεταφορέας της ντοπαμίνης (Mazei και συν, 2002 Matsumoto και συν, 2003) . Ο Val158Met πολυμορφισμός στο γονίδιο της COMT οδηγεί στην αλλαγή ενός αμινοξέος (βαλίνη, valine (Val) σε μεθειονίνη, methionine (Met)) και έχει ως αποτέλεσμα ομόζυγα άτομα για το Met αλληλίο να έχουν 40% λιγότερη ενζυματική δραστηριότητα σε σχέση με τους Val/Val (Chen και συν, 2004). Υπάρχει ισχυρή πλέον ένδειξη (ανασκόπηση: Harrison and Weinberger, 2005; Tunbridge και συν, 2006) ότι το Met158 αλληλίο σχετίζεται με ανώτερη επίδοση σε διάφορα νευροψυχολογικά τεστ που μελετούν επιτελικές λειτουργίες (executive functions), καθώς και στην φυσιολογία του προμετωπιαίου φλοιού όπως αυτή αναφάινεται μέσω της λειτουργικής νευροαπεικόνισης. Η λειτουργία της ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό είναι να ενισχύει την «εστίαση και σταθεροποίηση» της δραστηριότητας των προμετωπιαίων νευρωνικών δικτύων κατά την εκτέλεση επιτελικών διεργασιών, με το να ενισχύει την προμετωπιαία φυσιολογική αποτελεσματικότητα μειώνοντας τον προμετωπιαίο θόρυβο (Cools και συν, 2002; Mattay και συν, 2002, 2003). Επιπλέον, η υψηλότερη COMT δραστηριότητα,

όπως καθορίζεται από το Val158 αλληλίο, σχετίζεται με αυξημένη μεσεγκεφαλική σύνθεση ντοπαμίνης (Meyer-Lindenberg και συν. 2005).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η ΠΠΑ αντικατοπτρίζει έναν «αισθητικοκινητικό ηθμό», που στα τρωκτικά ρυθμίζεται από ένα πολύ καλά καθορισμένο φλοίο-ραβδωτό-ωχρο-γεφυρικό κύκλωμα (cortico-striato-pallido-rontine circuitry) (Swerdlow και συν, 1992, 2001), το οποίο έχει επιβεβαιωθεί και στον άνθρωπο μέσω λειτουργικών απεικονιστικών μεθόδων (Kumari και συν, 2003, 2007; Postma και συν, 2006; Campbell και συν, 2007). Το επίπεδο της ΠΠΑ σχετίζεται με τον όγκο της φαιάς ουσίας στον μετωπιαίο φλοίο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Kumari και συν, 2008), ενώ σε υγιείς εθελοντές η σχέση αυτή επεκτείνεται και στον ιππόκαμπο, ραβδωτό σώμα, θάλαμο και κροταφικό λοβό (Kumari και συν, 2005). Σύμφωνα με τα νευροαπεικονιστικά ευρήματα και με την θεωρία ότι ο αισθητικοκινητικό ηθμός είναι σημαντικός στις ανθρώπινες γνωστικές λειτουργίες (Geyer και συν, 1990), η ομάδα μας έδειξε πρόσφατα ότι υψηλά επίπεδα ΠΠΑ σχετίζονται με καλύτερη επίδοση σε δοκιμασίες που εξαρτώνται από την ακεραιότητα και αποτελεσματικότητα της προμετωπιαίας λειτουργίας (Bitsios and Giakoumaki, 2005; Bitsios και συν, 2006; Giakoumaki και συν, 2006) και πιο πρόσφατα αυτό επιβεβαιώθηκε και από άλλες ερευνητικές ομάδες (Csomor και συν, 2008).

Στην πρώτη μελέτη αναλύσαμε τον COMT Val158Met γονότυπο σε 93 υγιείς εθελοντές και μελετήσαμε την επίδραση του πολυμορφισμού στην ΠΠΑ. Υποθέσαμε ότι το Val158 αλληλίο (χαμηλή προμετωπιαία – υψηλή μεσεγκεφαλική διαθεσιμότητα ντοπαμίνης) θα σχετίζεται με χαμηλά επίπεδα

ΠΠΑ, ως αποτέλεσμα της μειωμένης ικανότητας επεξεργασίας πληροφορίας από τον φλοιό. Αν η αρχική μας υπόθεση επαληθευόταν τότε θα προχωρούσαμε στο επόμενο στάδιο της δεύτερης μελέτης.

Στην δεύτερη μελέτη, εκτός απο επαλήθευση των αρχικών αποτελεσμάτων θέλαμε και να μελετήσουμε την σχέση μεταξύ COMT, ΠΠΑ, και επιτελικών λειτουργιών. Χρησιμοποιήσαμε τον COMT αναστολέα, τολκαπόνη για να μελετήσουμε την επίδραση της εκ τολκαπόνης αυξήσεως της φλοιϊκής ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στην ΠΠΑ και στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες σε άτομα είτε Val/Val είτε Met/Met. Η τολκαπόνη αποτελεί ένα μη διεγερτικό φάρμακο, που διαπερνά τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό (Ceranolo και συν, 2002) και αναστέλει την COMT δραστηριότητα *in vivo* (Da Prada και συν, 1991). Η αναστολή του COMT ενζύμου έχει ως αποτέλεσμα σχετικά εκλεκτική αύξηση της προμετωπιαίας ντοπαμινεργικής συγκέντρωσης, καθώς α) λείπουν τοπικά οι λειτουργικοί μεταφορείς ντοπαμίνης ενώ β) το ένζυμο COMT έχει μικρή επίδραση στα επίπεδα της νορεπινεφρίνης του προμετωπιαίου φλοιού, πιθανών λόγω της τοπικής αφθονίας των λειτουργικών μεταφορέων της νορεπινεφρίνης (Gogos και συν, 1998; Tunbridge και συν, 2004). Σε μια προηγούμενη μελέτη απο άλλη ερευνητική ομάδα βρέθηκε ότι η τολκαπόνη είχε βελτιώσει τις εκτελεστικές λειτουργίες σε υγιείς Val158 ομοζυγώτες, οι οποίοι έχουν χαμηλότερη συγκέντρωση προμετωπιαίας ντοπαμίνης πριν την χορήγηση του φαρμάκου και είχε επιδεινώσει την επίδοση των Met/Met ατόμων, οι οποίοι έχουν υψηλές συγκεντρώσεις προμετωπιαίας ντοπαμίνης και λειτουργούν κοντά ή πάνω στο ανώτατο γνωστικό επίπεδο ήδη πριν την χορήγηση του φαρμάκου

(Arud και συν, 2007). Αυτές οι μεταβολές είναι συμβατές με το όλο και πιο αποδεκτό μοντέλο της ανεστραμμένης U-σχήματος συσχέτισης μεταξύ της προμετωπιαίας ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης και προμετωπιαίας λειτουργίας (Goldman-Rakic, 1998, Williams and Goldman-Rakic, 1995), για το οποίο οι Bitsios και συν (2005) έχουν ήδη ενδείξεις και έχουν υποθέσει ότι ισχύει και για την προμετωπιαία ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση και την ΠΠΑ. Με βάση όλα τα παραπάνω, υποθέσαμε ότι η τολκαπρόνη θα μπορούσε να βελτιώσει την τόσο την ΠΠΑ όσο και την προμετωπιαία λειτουργία όπως αυτή εκφράζεται από ένα προμετωπιαίο τέστ (πχ μνήμη εργασίας) στους Val/Val εθελοντές. Στους ομοζυγώτες για το Met158 αλληλίο που ήδη λειτουργούν στα ανώτατα όρια της ανεστραμμένης U καμπύλης, υποθέσαμε ότι περαιτέρω αύξηση της προμετωπιαίας ντοπαμίνης από την τολκαπρόνη δεν θα είχε επίδραση ή ακόμα και θα μείωνε την ΠΠΑ και την προμετωπιαία λειτουργία.

Στην τρίτη μελέτη εξετάσαμε την επίδραση ενός μη-λειτουργικού πολυμορφισμού του COMT γονιδίου. Υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις ότι οι συνώνυμοι, σιωπηλοί πολυμορφισμοί μπορεί να εμφανίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση των επιπέδων έκφρασης της COMT πρωτεΐνης στον προμετωπιαίο φλοιό. Ο rs4818 C/G είναι ένας συνώνυμος πολυμορφισμός που «μαρκάρει» έναν απλότυπο που επηρεάζει την σταθερότητα του mRNA, επηρεάζοντας κατά 18 φορές παραπάνω την ποσότητα και δραστηριότητα της πρωτεΐνης. Οι συχνότητες των C και G αλληλίων ποικίλουν από 52-58% και 42-48% αντιστοίχως σε Καυκάσιους (Perlegen Human Genome Resources και Harmap Project). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση του COMT γονιδίου στην SZGene

database

(<http://www.schizophreniaforum.org/res/sczgene/meta.asp?geneID=420>) έδειξε ότι ο rs4818 είναι ο COMT πολυμορφισμός που σχετίζεται πιο ισχυρά με την σχιζοφρένεια, ενώ δεν βρέθηκε σημαντική επίδραση για τον rs4680 πολυμορφισμό (Allen και συν. 2008). Εφόσον αυτή η μεγάλη διαφορά δεν οφείλεται στο κοινό publication bias (rs4818: 4 μελέτες, rs4680: 30 μελέτες), ίσως μπορεί να είναι αποτέλεσμα του γεγονότος ότι ο rs4818 πολυμορφισμός αντιπροσωπεύει υψηλότερη διαφορά της COMT δραστηριότητας σε σχέση με τον rs4680 (Nackley και συν. 2006). Στην τρίτη μελέτη εξετάσαμε την επίδραση του συνώνυμου rs4818 COMT πολυμορφισμού στην ΠΠΑ και μνήμη εργασίας σε υγιείς εθελοντές μετά την χορήγηση placebo ή τολκαπόνης. Προβλέψαμε ότι η τολκαπόνη θα βελτιώνει την ΠΠΑ και την μνήμη εργασίας στους G/G ομοζυγώτες (υψηλή εκφραζόμενη δραστηριότητα του ενζύμου που σχετίζεται με χαμηλή τονική ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση στον προμετωπιαίο φλοιό), ενώ θα μείωνε ή δεν θα είχε καμία επίδραση σε αυτές τις δοκιμασίες στους C/C ομοζυγώτες (χαμηλή εκφραζόμενη δραστηριότητα του ενζύμου που σχετίζεται με υψηλή τονική ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση στον προμετωπιαίο φλοιό).

#### **4. Μελέτη 1: Η επίδραση του COMT Val158Met πολυμορφισμού στην ΠΠΑ σε υγιείς εθελοντές. (Psychological Medicine 2008, 38(11):1651-8)**

##### *4. 1. Συμμετέχοντες*

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης και όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους πριν ξεκινήσει η πειραματική διαδικασία. Εκατόν-δεκαπέντε υγιείς άνδρες, προπτυχιακοί και μεταπτυχιακοί φοιτητές Ιατρικής στο Πανεπιστήμιο Κρήτης δήλωσαν εθελοντική συμμετοχή στη μελέτη. Περιορίσαμε το δείγμα μας σε άνδρες για να αποφύγουμε την μεταβλητότητα της ΠΠΑ που σχετίζεται με το φύλο (Swerdlow και συν. 1993; Aasen και συν. 2005) και την έμμηνο ρύση (Swerdlow και συν. 1997) και για να αποφύγουμε το ρυθμιστικό ρόλο που έχουν τα οιστρογόνα στα επίπεδα έκφρασης του COMT ενζύμου στις γυναίκες (Salama και συν. 2006). Η επιλογή των συμμετεχόντων έγινε βάσει των ακόλουθων κριτηρίων: άνδρες, δεξιόχειρες, απουσία ιστορικού παθολογικής ή νευρολογικής διαταραχής, απουσία προσωπικού ή οικογενειακού ιστορικού ψυχιατρικής διαταραχής στον άξονα I όπως ορίζεται από το DSM-IV, απουσία ιστορικού τραυματισμού της κεφαλής, εθιστικών ουσιών ή συνταγογραφούμενων φαρμάκων και ακουστικός ουδός στο 1kHz > 20 dB. Όλοι οι συμμετέχοντες υπεβλήθησαν σε ψυχιατρική συνέντευξη με το Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (Sheehan και συν. 1998) και φυσική εξέταση, που περιελάμβανε τοξικολογική ανάλυση ούρων και ακούγραμμα με την

χρήση ενός Kamplex AC30 κλινικού ακοομέτρου (PC Werth Ltd, London, UK). Οκτώ εθελοντές αποκλείστηκαν λόγω οικογενειακού ιστορικού ψυχιατρικής ασθένειας και 10 άτομα δεν εμφάνιζαν το αντανακλαστικό αιφνιδιασμού. Ενενήντα-τρεις υγιείς εθελοντές, ηλικίας 18–35 χρονών (μέσος όρος  $\pm$  σταθερά απόκλισης,  $26.2 \pm 4.0$ ) τελείωσαν την μελέτη. Οι εθελοντές εξετάστηκαν σε μία συνεδρία.

#### *4. 2. Γενοτυπική ανάλυση*

Η εξαγωγή γενομικού DNA έγινε από το φλεβικό αίμα των εθελοντών. Ο COMT Val158Met πολυμορφισμός αναλύθηκε με restriction fragment length polymorphism (RFLP) μετά από πολλαπλασιασμό με polymerase chain reaction (PCR) και πέψη με Nla III, παρομοίως με προηγούμενη μεθοδολογία (Lachman και συν. 1996).

#### *4. 3. Καταγραφή του αντανακλαστικού*

Χρησιμοποιήθηκε ένα εμπορικό ηλεκτρομυογραφικό σύστημα καταγραφής του ακουστικού ΑΑ (EMG SR-LAB, San Diego Instruments, San Diego, Calif, USA). Το σύστημα αυτό χρησιμοποιήθηκε για τη χορήγηση των ακουστικών ερεθισμάτων και την ηλεκτρομυογραφική καταγραφή του ΑΑ για 250 ms από το στιγμή έναρξης του ερεθίσματος με δειγματοληψία (sample interval) κάθε 1 ms. Τα ακουστικά ερεθίσματα χορηγήθηκαν και από τα δύο αυτιά με ακουστικά

(μοντέλο TDH-39-P, Maico Minneapolis, MN). Η ηλεκτρομυογραφική καταγραφή έγινε με τους συμμετέχοντες να κάθονται άνετα σε μία πολυθρόνα, αφού τους είχε δοθεί η οδηγία να χαλαρώσουν αλλά να μείνουν ξύπνιοι. Το εύρος του ΑΑ αναδείχθηκε με ηλεκτρομυογραφική καταγραφή της δραστηριότητας του περιφθαλμικού μυός, τοποθετώντας δύο ηλεκτρόδια χλωριούχου αργύρου ( $R < 10 \text{ k}\Omega$ ) γεμάτα με ηλεκτρολυτική γέλη (Parker Laboratories, inc, New Jersey USA) επί του δεξιού περιφθαλμικού μυός. Η γείωση των ηλεκτροδίων τοποθετήθηκε στη μαστοειδή απόφυση πίσω από το δεξί αυτί. Η ΗΜΓραφική δραστηριότητα φιλτραρίστηκε έτσι ώστε να περιλαμβάνει συχνότητες από 100-1000 Hz και χρησιμοποιήθηκε ένα φίλτρο 50-Hz για να απαλείψει τις εξωτερικές παρεμβολές στα 50 Hz.

Σε όλη τη διάρκεια της περιόδου καταγραφής υπήρχε ένας βασικός λευκός θόρυβος έντασης 70 dB. Οι παλμοί συνίσταντο σε ακουστικά ερεθίσματα λευκού θορύβου διάρκειας 40 ms και έντασης 115 dB και οι προπαλμοί σε ακουστικά ερεθίσματα λευκού θορύβου διάρκειας 20 ms και έντασης 75 ή 85 dB (5 ή 15 dB πάνω από τον βασικό θόρυβο). Η περίοδος καταγραφής ξεκίνησε με μία περίοδο εγκλιματισμού διάρκειας 3 min, κατά το οποίο ακουγόταν μόνο ο βασικός θόρυβος. Ακολούθησε η χορήγηση ενός ακουστικού παλμού, η απάντηση στον οποίο απορρίφθηκε. Το υπόλοιπο της περιόδου καταγραφής αποτελούνταν από 36 ερεθίσματα, που περιλάμβαναν: 12 παλμούς και 24 σύμπλοκα προπαλμού\_παλμού. Από αυτά, στα μισά (12) χρησιμοποιήθηκε προπαλμός έντασης 75 dB και στα άλλα μισά προπαλμός έντασης 85 dB. Για κάθε προπαλμό, Τα μισά σύμπλοκα με προπαλμό 75 dB (6) είχαν 60 msec



μεσοδιάστημα μεταξύ προπαλμού και παλμού ενώ τα άλλα μισά είχαν 120 msec. Το ίδιο ακριβώς ίσχυε και για τα σύμπλοκα με προπαλμό έντασης 85 dB Τα ερεθίσματα (παλμοί και σύμπλοκα προπαλμού\_παλμού) χορηγήθηκαν σε ψευδοτυχαία σειρά, με τον περιορισμό ότι δε χορηγούνταν διαδοχικά δύο ίδια ερεθίσματα. Το διάστημα μεταξύ δύο διαδοχικών ερεθισμάτων (inter-trial interval) κυμάνθηκε από 9 έως 23 sec (μέσος όρος 15 sec). Ο συνολικός χρόνος της συνεδρίας ήταν 15 λεπτά.

Ως χρόνος έναρξης της αντίδρασης (onset latency) ορίστηκε ο χρόνος στον οποίο παρατηρήθηκε μία ηλεκτρομυογραφική μεταβολή εύρους 20 ψηφιακών μονάδων από την βασική ηλεκτρομυογραφική γραμμή, εφόσον συνέβη σε διάστημα 21-100 ms από το χρόνο έναρξης του ερεθίσματος. Ως χρόνος κορύφωσης της αντίδρασης (peak latency) ορίστηκε ο χρόνος στον οποίο παρατηρήθηκε η μέγιστη μεταβολή του εύρους του AA και συνέβη μέσα σε διάστημα 150 ms από το χρόνο έναρξης του ερεθίσματος. Έγινε έλεγχος όλων των καταγραφών πριν την ανάλυση των δεδομένων, για να αποκλειστεί η αυθόρμητη βλεφαρική δραστηριότητα. Περίπου 3% των καταγραφών αποκλείστηκαν από την ανάλυση είτε επειδή παρατηρήθηκε μεγάλου βαθμού ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα κατά τα πρώτα 20 ms της καταγραφής, είτε επειδή ο χρόνος έναρξης και ο χρόνος κορύφωσης της αντίδρασης διέφεραν περισσότερο από 95 ms, όπως έχει περιγραφεί από τον Braff και συν. (1992, 1999).

#### 4. 4. Στατιστική ανάλυση

Η ποσοστιαία ΠΠΑ υπολογίστηκε με τον τύπο  $[(\text{Εύρος}_{\text{Παλμού}} - \text{Εύρος}_{\text{Προπαλμού-παλμού}}) / \text{Εύρος}_{\text{παλμού}}] \times 100$ . Αναλύσεις Kolmogorov–Smirnov έδειξαν κανονική κατανομή της ΠΠΑ και του εύρους και των χρόνων έναρξης και κορύφωσης του ΑΑ. ANOVA επαναλαμβανόμενων μετρήσεων με τον γονότυπο (Val/Val, Val/Met ή Met/Met) ως τον μεταξύ-ατόμων παράγοντα ομαδοποίησης και τον προπαλμό (75 ή 85 dB) και το μεσοδιάστημα (60 ή 120 ms) ως τους εντός-ατόμων παράγοντες χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της %ΠΠΑ και των λανθανόντων χρόνων έναρξης και κορύφωσης. Τα επιμέρους μεγέθη αποτελέσματος αναφέρονται ως  $\eta^2$  τιμές απο την ANOVA.

#### 4. 5. Αποτελέσματα

Τριάντα εθελοντές ήταν ομόζυγοι για το Val αλληλίο, 48 ήταν ετερόζυγοι και 15 ήταν Met/Met, κατανομή σύμφωνη με την εξίσωση Hardy–Weinberg ( $\chi^2=0.33$ ,  $df=2$ ,  $p=0.85$ ). Δεν υπήρχαν διαφορές στις δημογραφικές μεταβλητές και στο ΑΑ μεταξύ των 3 γενοτυπικών ομάδων (Πίνακας 1.1) και πολυώνυμη αντίθεση απέτυχε να δείξει σημαντική γραμμική τάση στο baseline εύρος του ΑΑ από το Val/Val στο Met/Met group. Το γράφημα 1.1 δείχνει την %ΠΠΑ στις 3 γενοτυπικές ομάδες. Η ANOVA έδειξε σημαντική κύρια επίδραση του γενότυπου [ $F(2, 90)=14.95$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.25$ ], έντασης του προπαλμού [ $F(1,90)=143.1$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.61$ ] και μεσοδιαστήματος [ $F(1, 90)=38.1$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.30$ ] αλλά

όχι αλληλεπιδράσεις ( $F's < 2.1$ ,  $p > 0.1$ ). Τα αποτελέσματα αυτά παρέμειναν σημαντικά (όλες οι  $p$  τιμές  $< 0.001$ ) μετά από ανάλυση συνδιακύμανσης που συνυπολόγισαν το βασικό εύρος του AA και το κάπνισμα (καπνιστές/μή καπνιστές) σαν συνδιακυμαινόμενες μεταβλητές. Post-hoc συγκρίσεις κατα Bonferroni έδειξαν ότι η ΠΠΑ των Met/Met ατόμων ήταν υψηλότερη από την ΠΠΑ των Val/Met ( $p < 0.01$ ) και της Val/Val ομάδας ( $p < 0.001$ ). Επίσης, η ΠΠΑ των Val/Met ήταν υψηλότερη από την ΠΠΑ των Val/Val ατόμων ( $p < 0.003$ ). Δεν υπήρξαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του βασικού εύρους του AA και της ΠΠΑ για όλο το δείγμα ή για την κάθε ομάδα ξεχωριστά (όλες οι  $p$  τιμές  $> 0.1$ ). ANOVAs για τα δεδομένα των λανθανόντων χρόνων (Πίνακας 1.2) έδειξαν σημαντική κύρια επίδραση του προπαλμού και μεσοδιαστήματος αλλά όχι του γενότυπου ή αλληλεπιδράσεις ( $F$  τιμές  $< 2.8$ ,  $p > 0.08$ ).

**Πίνακας 1.1** Δημογραφικά και χαρακτηριστικά του AA για την κάθε γενοτυπική ομάδα και το συνολικό δείγμα (Μέση τιμή  $\pm$  σταθερά απόκλισης).

	<b>Val/Val</b> <b>(n=30)</b>	<b>Val/Met</b> <b>(n=48)</b>	<b>Met/Met</b> <b>(n=15)</b>	<b>F/<math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>	<b>Συνολικό δείγμα</b>
<b>Ηλικία (έτη)<sup>1</sup></b>	25.9 $\pm$ 3.9	26.4 $\pm$ 4.2	26.3 $\pm$ 3.8	<1	>0.8	26.2 $\pm$ 4.0
<b>Εκπαίδευση (έτη)<sup>1</sup></b>	16.8 $\pm$ 2.2	17.3 $\pm$ 2.7	16.6 $\pm$ 2.2	<1	>0.6	17.0 $\pm$ 2.5
<b>Καπνιστές/Μη- καπνιστές<sup>2</sup></b>	12/18	23/25	5/10	1.1	>0.5	40/53
<b>Καπνιστές:τσιγάρα/μέρα</b>	19.5 $\pm$ 6.9	16.9 $\pm$ 6.6	12.2 $\pm$ 7.2	2.0	>0.1	17.1 $\pm$ 6.9
<b>Βασικό εύρος AA (<math>\square V</math>)</b>	274.9 $\pm$ 246	349.6 $\pm$ 189	405.6 $\pm$ 292	2.1	>0.1	332.6 $\pm$ 228
<b>Λανθάνων χρόνος Έναρξης, ms</b>	45.4 $\pm$ 7.6	43.3 $\pm$ 8.2	42.7 $\pm$ 4.4	<1	>0.3	43.9 $\pm$ 7.5
<b>Λανθάνων χρόνος Κορύφωσης, ms</b>	60.6 $\pm$ 4.5	59.6 $\pm$ 4.0	59.9 $\pm$ 3.5	<1	>0.6	59.9 $\pm$ 4.1

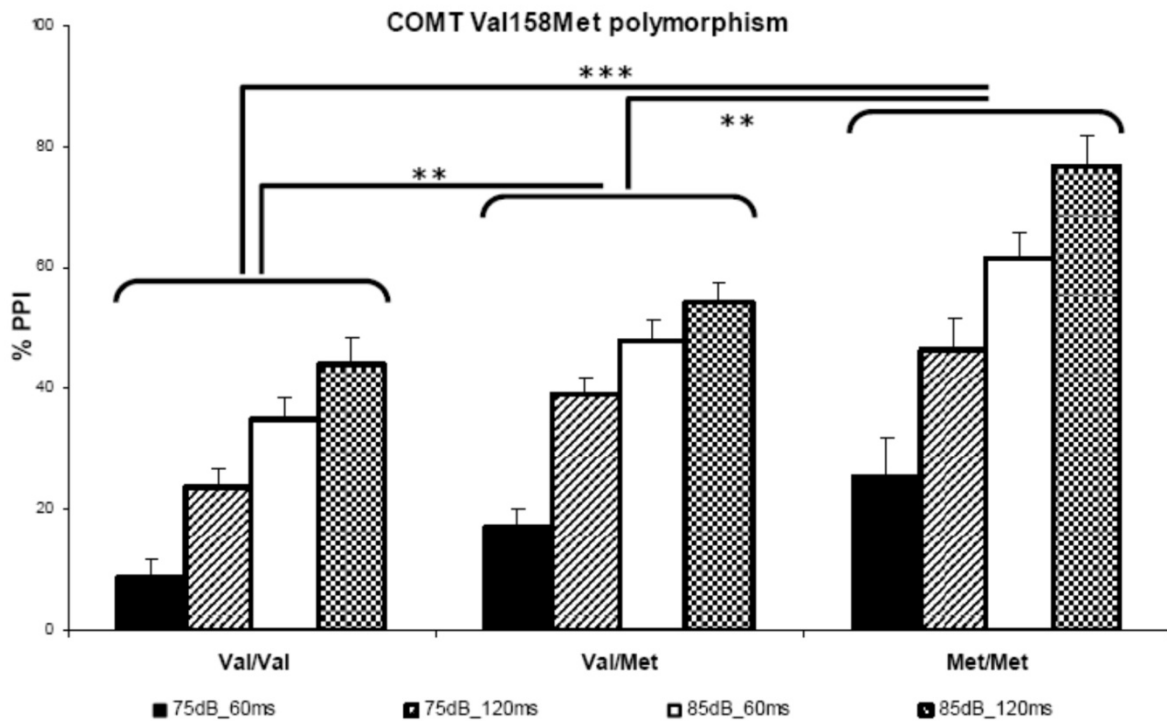
<sup>1</sup> Για την μέτρηση αυτή, η συνολική κατανομή δεν ήταν κανονική και η ισοδύναμη μη-παραμετρική Kruskal-Wallis ανάλυση χρησιμοποιήθηκε. <sup>2</sup>  $\chi^2$  σύγκριση.

**Πίνακας 1.2** Δεδομένα λανθάνοντος χρόνου έναρξης και κορύφωσης (Μέση τιμή $\pm$ σταθερά απόκλισης) για κάθε τύπο ερεθισμού στις τρεις γενοτυπικές ομάδες

	<b>Val/Val</b>	<b>Val/Met</b>	<b>Met/Met</b>
--	----------------	----------------	----------------

<b>Έναρξη</b>	<b>pp75_60</b>	43.5±7.6	39.1±6.3	40.6±5.9
	<b>pp75_120</b>	45.0±7.2	43.6±7.2	45.8±5.7
	<b>pp85_60</b>	41.3±8.1	40.0±9.7	43.6±6.6
	<b>pp85_120</b>	45.9±8.4	43.1±10.6	48.2±5.8
<b>Κορύφωση</b>	<b>pp75_60</b>	58.4±4.4	57.1±5.2	56.6±4.7
	<b>pp75_120</b>	60.0±5.4	60.0±3.1	61.2±3.5
	<b>pp85_60</b>	54.1±6.1	54.8±5.2	54.5±5.5
	<b>pp85_120</b>	58.4±4.6	58.3±4.8	58.2±4.8

**Γράφημα 1.1** Μέση τιμή και SEM για την %ΠΠΑ στις τρεις γενοτυπικές ομάδες με 75-dB και 85-dB προπαλμό, στα 60, και 120 ms προπαλμό-παλμό μεσοδιάστημα. \*\*p<0.01; \*\*\*p<0.001



**5. Μελέτη 2: Η βελτίωση της ΠΠΑ και των εκτελεστικών λειτουργιών μετά την χορήγηση του COMT αναστολέα Τολκαπρόνη εξαρτάται από τον COMT**

**Val158Met πολυμορφισμό (*Neuropsychopharmacology* 2008, 33(13):3058-68).**

### *5. 1. Συμμετέχοντες*

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης και όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους πριν ξεκινήσει η πειραματική διαδικασία. Είκοσι-τέσσερις υγιείς άνδρες, προπτυχιακοί και μεταπτυχιακοί φοιτητές ιατρικής στο Πανεπιστήμιο Κρήτης από την ομάδα των 93 εθελοντών της πρώτης μελέτης, δήλωσαν εθελοντική συμμετοχή στη παρούσα μελέτη. Οι εθελοντές επιλέχθηκαν ώστε να σχηματίζουν 2 ισάριθμες ομοζυγωτικές ομάδες (Val/Val, n=12 και Met/Met, n=12). Η επιλογή αυτή ήταν τυχαία και εξαρτώμενη από την διαθεσιμότητα των εθελοντών. Σε όλους τους εθελοντές είχε γίνει γενοτυπική ανάλυση από την πρώτη μελέτη, εκτεταμένη ψυχιατρική και ιατρική εκτίμηση, περιλαμβάνοντας τοξικολογική εξέταση ούρων και ακοομετρία, αλλά επαναλάβαμε την τοξικολογική εξέταση πριν την συνεδρία. Επίσης εκτιμήθηκε ο δείκτης νοημοσύνης (IQ) με το test Raven's progressive matrices (Raven και συν, 1977).

### *5. 2. Σχεδιασμός και φάρμακα*

Όλοι οι εθελοντές συμμετείχαν σε δύο εβδομαδιαίες συνεδρίες που έλαβαν είτε μια και μοναδική δόση τολκαπόνης (200 mg) ή placebo σε πανομοιότυπες κάψουλες. Σε κάθε ξεχωριστή γενοτυπική ομάδα, οι εθελοντές κατανεμήθηκαν σε συνεδρίες και θεραπείες σύμφωνα με ένα Latin square design στα πλαίσια ενός ισορροπημένου, χιαστί, διπλού τυφλού σχεδιασμού. Μετά τη baseline καταγραφή της συναισθηματικής κατάστασης με το αυτοσυμπλούμενο ερωτηματολόγιο POMS (Profile of Mood States) (McNair and Lorr, 1981), το POMS χορήγηθηκε ξανά μετά από 1.8 ώρες από την χορήγηση του φαρμάκου, χρόνος που η τολκαπόνη έχει το μέγιστο αποτέλεσμα (Hardman και συν, 2001) για να μελετήσουμε τυχόν μεταβολές στο συναίσθημα ή στην εγρήγορση/ενεργοποίηση από την τολκαπόνη. Στην συνέχεια ακολούθησε η εκτίμηση της ΠΠΑ και των νευροψυχολογικών δοκιμασιών.

### *5. 3. Καταγραφή του αντανακλαστικού*

Ο εξοπλισμός, οι συνθήκες και διαδικασίες της ηλεκτρομυογραφικής καταγραφής του AA ήταν πανομοιότυπες με αυτές της μελέτης 1. Η μόνη διαφορά συνίστατο στο ότι συμπεριλάβαμε και σύμπλοκα προπαλμού-παλμού με μεσοδιάστημα 30 msec καθώς και 6 περιόδους χωρίς κανέναν ερεθισμό για την εκτίμηση της επίδρασης του φαρμάκου στην βασική ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα. Έτσι, η καταγραφή αποτελούνταν από 36 συνολικά τύπους ερεθίσματος, που περιλάμβαναν: 12 παλμούς, 6 χωρίς ερεθισμό και 36 σύμπλοκα προπαλμού\_παλμού (75-dB \_30ms, 75-dB\_60ms, 75-dB\_120ms 85-



dB\_30ms, 85-dB\_60ms και 85-dB\_120ms) απο 6 φορές το καθένα. Ο συνολικός χρόνος της συνεδρίας ήταν 15 λεπτά.

#### 5. 4. Νευροψυχολογικές δοκιμασίες

Οι νευροψυχολογικές δοκιμασίες διεξήχθησαν αμέσως μετά την μέτρηση του ΑΑ. Χρησιμοποιήθηκαν οι παρακάτω δοκιμασίες επειδή επιστρατεύουν τον προμετωπιαίο φλοιό και έχουν δείξει ευαισθησία στον COMT γονότυπο: (1) n-back sequential letter δοκιμασία, η οποία απαρτίζεται από 4 συνθήκες (0-, 1-, 2-, και 3-πίσω), όπου οι εθελοντές πρέπει να ανταποκριθούν πιέζοντας ένα κουμπί όποτε έβλεπαν ένα γράμμα-στόχο [οποιοδήποτε γράμμα που ήταν ίδιο με αυτό που είχε παρουσιαστεί στην αμέσως προηγούμενη δοκιμασία (1-πίσω), ή στην προ-προηγούμενη δοκιμασία (2-πίσω), ή τέλος, 3 δοκιμασίες πίσω (3-πίσω)]. Ως μεταβλητές χρησιμοποιούνται ο αριθμός των σωστών απαντήσεων και ο χρόνος αντίδρασης. Το n-back είναι μια δοκιμασία της μνήμης εργασίας, που επιτρέπει την συνεχή επεξεργασία της πληροφορίας και περιλαμβάνει την ενεργοποίηση ενός εκτεταμένου νευρωνικού δικτύου, όπου η ενεργοποίηση του ραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού αποτελεί το πιο σταθερό εύρημα (Fletcher and Henson, 2001). (2) Letter–number sequencing (LNS; Wechsler, 1997), όπου οι εθελοντές ζητούνται να αποθηκεύουν και να επαναταξινομούν (απαγγέλουν σε αριθμητική και αλφαβητική σειρά) ανακατεμένες αλληλουχίες γραμμάτων και αριθμών με αυξανόμενη δυσκολία. Η μεταβλητή εδώ είναι συνολικός αριθμός των σωστών αλληλουχιών. Αποτελεί δοκιμασία της μνήμης εργασίας και συνολικής

διαχείρισης της πληροφορίας, που απαιτεί από τους εθελοντές να αποθηκεύουν και να επαναταξινομούν της πληροφορία, βάσει των κανόνων. Οι περιοχές ενεργοποίησης περιλαμβάνουν τον ρυγχαίο μετωπιαίο φλοιό, ραχιαίο-πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό και τον οπίσθιο βρεγματικό λοβό (Haut και συν, 2000).

## 5. 5. Στατιστική ανάλυση

Τα δημογραφικά δεδομένα (ηλικία, χρόνια εκπαίδευσης, IQ) συγκρίθηκαν μεταξύ των ομάδων με την χρήση ANOVA. Υπολογίσθηκαν οι διαφορές στην κλίμακα POMS πριν και μετά την θεραπεία με placebo και πριν και μετά την θεραπεία με τολκαπόνη και συγκρίθηκαν με την χρήση ξεχωριστών (για κάθε ερώτημα της κλίμακας) 2 x 2 (γονότυπος x θεραπεία) ANOVAs. Η μέσης τιμές της βασικής ηλεκτρομυογραφικής δραστηριότητας από τις 6 δοκιμασίες χωρίς ερέθισμα στην θεραπεία με placebo και στη θεραπεία με τολκαπόνη συγκρίθηκαν με χρήση 2 x 2 (γονότυπος x θεραπεία) ANOVA. Το AA που προέκυψε από τους 12 απλούς παλμούς χωρίστηκε σε 4 blocks από 3 ερεθισμούς το κάθε ένα και η μέση τιμή του AA στο κάθε block αναλύθηκε με 2 x 2 x 4 (γονότυπος x θεραπεία x block) ANOVA για να εξετάσουμε την επίδραση του γονότυπου και της θεραπείας στο εύρος του AA και στο ρυθμό εξοικείωσής του (habituation). Για κάθε ένα απο τα 6 σύμπλοκα προπαλμού-παλμού υπολογίσθηκε ο μέσος όρος απο τις 6 καταγραφές του συμπλόκου. Ακολούθως, υπολογίστηκε η ποσοστιαία ΠΠΑ για κάθε σύμπλοκο με τον τύπο  $[(\text{Εύρος}_{\text{Παλμού}} - \text{Εύρος}_{\text{Προπαλμού-παλμού}}) / \text{Εύρος}_{\text{Παλμού}}] \times 100$ . Η ΠΠΑ και τα δεδομένα της λανθανόντων χρόνων έναρξης και κορύφωσης

αναλύθηκαν με ξεχωριστές ANOVAs επαναλαμβανόμενων μετρήσεων [2 x 2 x 2 x 3 (γονότυπος x θεραπεία x προπαλμός x μεσοδιάστημα)]. Οι μεταβλητές της επίδοσης από τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες αναλύθηκαν με ANOVA επαναλαμβανόμενων μετρήσεων με τον γονότυπο ως τον μεταξύ-υποκειμένων παράγοντα ομαδοποίησης και την θεραπεία, επίπεδο δυσκολίας και αλληλουχία (τολκαπρόνη και μετά placebo ή placebo και μετά τολκαπρόνη) ως τους εντός-υποκειμένων παράγοντες. Σε όλες οι επαναλαμβανόμενες μετρήσεις με περισσότερα από δύο επίπεδα (ή πάνω από ένα βαθμό ελευθερίας) εφαρμόστηκε η διόρθωση Greenhouse–Geisser. Σε αυτή την περίπτωση, αναφέρονται οι μη διορθωμένοι βαθμοί ελευθερίας με τις εψιλον τιμές και τις διορθωμένες p τιμές. Οι επιμέρους  $\eta^2$  τιμές για το μέγεθος αποτελέσματος αναφέρονται επίσης.

## 5. 6. Αποτελέσματα

### 5.6.1 Δημογραφικές μεταβλητές

Ένας Met/Met εθελοντής απέτυχε να ολοκληρώσει την μελέτη και εξαιρέθηκε από την ανάλυση. Η ηλικία, χρόνια εκπαίδευσης και το IQ της Val/Val ομάδας (n=12) ήταν (μέση τιμή ± σταθερά απόκλισης) 26.6±3.9, 17.9±2.8, και 108.3±9.1, αντιστοίχως και για την Met/Met ομάδα (n=11) ήταν 24.6±2.8, 16.8±2.1, και 116.4±11.6, αντιστοίχως. ANOVA συγκρίσεις δεν έδειξαν διαφορές ανάμεσα στις

2 γενοτυπικές ομάδες (ηλικία:  $F(1, 21)=1.8, p>0.2$ ; εκπαίδευση:  $F(1, 21)=1.1, p>0.3$ ; IQ:  $F(1, 21)=3.4, p>0.08$ ). Οι καπνίζοντες/μη-καπνίζοντες ήταν 6/6 για τους Val/Val και 2/9 για τους Met/Met ( $\chi^2=2.6, p>0.1$ ).

### 5.6.2 Συναισθηματική αξιολόγηση

Η εικόνα 2.1 δείχνει τις πριν και μετά την θεραπεία μεταβολές στα 7 στοιχεία της POMS κλίμακας στις 2 γενοτυπικές ομάδες και 2 θεραπευτικές συνθήκες.

Ξεχωριστές 2 x 2 ANOVAs των πριν και μετά την θεραπεία μεταβολών της POMS κλίμακας δεν έδειξαν σημαντικό αποτέλεσμα της θεραπείας, του γονότυπου ή των αλληλεπιδράσεων σε κανένα από τα POMS στοιχεία (όλες οι p-τιμές  $>0.18$ ).

### 5.6.3 Βασική ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα και λανθάνοντες χρόνοι, εύρος και εξοικείωση του AA

Ο πίνακας 2.1 δείχνει την βασική ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα και τα χαρακτηριστικά του AA στις 2 γενοτυπικές ομάδες για τις 2 θεραπευτικές συνθήκες. Δεν βρέθηκε κύρια επίδραση του γονότυπου ή της θεραπείας ή σημαντικές αλληλεπιδράσεις στην βασική ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα ή στον λανθάνοντα χρόνο έναρξης και κορύφωσης του AA (όλες οι p τιμές  $> 0.16$ ). Δεν υπήρχε επίδραση του καπνίσματος σε αυτές τις μεταβλητές. Μια 2 x 2 x 4 (θεραπεία x γονότυπο x block) ANOVA του AA στους ερεθισμούς με παλμό μόνο

έδειξαν σημαντική κύρια επίδραση του block υποδεικνύοντας εξοικείωση ( $F(3, 63)=7.6$ ,  $p<0.001$ ,  $\epsilon=0.789$ , γραμμική τάση:  $F(1, 21)=21.4$ ,  $p<0.001$ ), αλλά όχι της θεραπείας ( $F(1, 21)=2.9$ ,  $p>0.1$ ) ή του γενοτύπου ( $F(1, 21)=3.7$ ,  $p=0.07$ ). Η αλληλεπίδραση του γενοτύπου με την θεραπεία ήταν σημαντική ( $F(1, 21)=5.0$ ,  $p<0.037$ ). Κανένα από τα παραπάνω αποτελέσματα δεν τροποποιήθηκε όταν εισήγαμε το κάπνισμα ως επιπλέον παράγοντα ομαδοποίησης (κύρια επίδραση καπνίσματος:  $F<1$ ; χωρίς αλληλεπιδράσεις). Ακόλουθες ANOVAs για κάθε γενοτυπική ομάδα έδειξαν μια τάση για αύξηση του AA από την τολκαπώνη στους Met/Met (θεραπευτικό κύριο αποτέλεσμα:  $F(1, 10)=3.9$ ,  $p=0.076$ ), αλλά όχι για την Val/Val ομάδα (θεραπευτικό κύριο αποτέλεσμα:  $F<1$ ).

#### 5.6.4 Προπαλμική αναστολή

Το γράφημα 2.2 δείχνει ότι σε σύγκριση με το placebo, η τολκαπώνη είχε αντίθετο αποτέλεσμα στην %ΠΠΑ στις 2 γενοτυπικές ομάδες. Μια συνολική  $2 \times 2 \times 2 \times 3$  (γονότυπος  $\times$  θεραπεία  $\times$  προπαλμός  $\times$  μεσοδιάστημα) ANOVA έδειξε σημαντική αλληλεπίδραση θεραπείας  $\times$  γενοτύπου ( $F(1, 21)=16.1$ ,  $p=0.001$ ,  $\eta^2=0.434$ ), αντικατοπτρίζοντας το αντίθετο αποτέλεσμα της τολκαπώνης στις 2 γενοτυπικές ομάδες. Παρατηρήθηκε επίσης σημαντική επίδραση του προπαλμού ( $F(1, 21)=64.1$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.753$ ) και του μεσοδιαστήματος ( $F(2, 42)=40.6$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.659$ ,  $\epsilon=0.721$ ) (όλες οι υπόλοιπες  $p$  τιμές  $>0.1$ ). Λόγω της τάσης για σημαντικό αποτέλεσμα του γενοτύπου στο βασικό εύρος του AA και στο IQ και της θεραπείας στο βασικό εύρος του AA, επαναλάβαμε την ανάλυση με το

βασικό εύρος του AA και το IQ ως συνδιακυμαινόμενες μεταβλητές. Η ANCOVA έδειξε ότι η αλληλεπίδραση του γενότυπου με την θεραπεία παρέμεινε σημαντική ( $F(1, 18)=15.2, p<0.001, \eta^2=0.457$ ). Καμία από τις παραπάνω επιδράσεις δεν μεταβλήθηκε όταν η μεταβλητή «κάπνισμα» εισήλθε ως επιπρόσθετος παράγοντας ομαδοποίησης (κύριο αποτέλεσμα καπνίσματος:  $F<1$ ; χωρίς αλληλεπιδράσεις). Η σημαντική αλληλεπίδραση θεραπείας x γενότυπου διερευνήθηκε με  $2 \times 2 \times 3$  (θεραπεία x προπαλμός x μεσοδιάστημα) ANOVAs για την κάθε γενοτυπική ομάδα χωριστά; Αυτό έδειξε ότι η τολκαπώνη βελτιώνει σημαντικά την ΠΠΑ στους Val/Val (κύρια επίδραση θεραπείας:  $F(1, 11)=14.1, p<0.003$ ), ενώ στους Met/Met, η τολκαπώνη μείωσε την ΠΠΑ σε οριακά επίπεδα σημαντικότητας ( $F(1, 10)=3.7, p=0.082$ ). Τα επίπεδα της ΠΠΑ ήταν υψηλότερα στην συνθήκη placebo για τους Met/Met σε σχέση με τους Val/Val, όπως φαίνεται από  $2 \times 2 \times 3$  (γονότυπος x προπαλμός x μεσοδιάστημα) ANOVA για τα placebo δεδομένα μόνο (Εικόνα 2.2). Αυτή η ανάλυση έδειξε σημαντική επίδραση του προπαλμού ( $F(1, 21)=74.2, p<0.001, \eta^2=0.779$ ), μεσοδιαστήματος ( $F(2, 42)=23.0, p<0.001, \epsilon=0.8, \eta^2=0.522$ ), και γενότυπου ( $F(1, 21)=6.2, p<0.02, \eta^2=0.229$ ). Δεν βρέθηκαν διαφορές στο εύρος του AA στην placebo συνθήκη μεταξύ των 2 γενοτυπικών ομάδων ( $F(1, 21)=1.9, p>0.18$ ).

#### 5.6.5 Αύξηση του χρόνου εκδήλωσης της ΠΠΑ

Η εικόνα 2.3 δείχνει την κορύφωση του χρόνου εκδήλωσης των 2 γενοτυπικών ομάδων σε κάθε θεραπεία. Η συνολική 2 x 2 x 3 (θεραπεία x προπαλμό x μεσοδιάστημα) ANOVA της κορύφωσης του χρόνου εκδήλωσης, έδειξε σημαντική επίδραση του προπαλμού ( $F(1, 21)=45.5, p<0.001, \eta^2=0.684$ ) και του μεσοδιαστήματος ( $F(2, 42)=11.8, p<0.001, \epsilon=0.699, \eta^2=0.359$ ) αλλά όχι του γενότυπου ( $F_s<1$ ). Βρέθηκε σημαντική θεραπεία x γονότυπος αλληλεπίδραση ( $F(1, 21)=6.7, p<0.02, \epsilon=0.242$ ). Ακόλουθες αναλύσεις των αλληλεπιδράσεων με ξεχωριστές ANOVAs σε κάθε γενοτυπική ομάδα έδειξε μία σημαντική επίδραση της θεραπείας στους Val/Val ( $F(1, 11)= 5.9, p<0.033$ ) αλλά όχι στους Met/Met ( $F(1, 10)=1.8, p>0.2$ ).

#### 5.6.6 Νευροψυχολογικές δοκιμασίες

N-back. Χρόνοι αντίδρασης: Η εικόνα 2.4 (άνω) δείχνει τους χρόνους αντίδρασης στους 2 πληθυσμούς υπό τις 2 θεραπευτικές συνθήκες. Η συνολική 2 x 2 x 2 x 3 (γονότυπος x θεραπεία x αλληλουχία x βαθμό δυσκολίας) ANOVA έδειξε σημαντική κύρια επίδραση της θεραπείας ( $F(1, 19)=7.5, p<0.013, \eta^2=0.284$ ) και βαθμού δυσκολίας ( $F(2, 38)=5.2, p<0.017, \epsilon=0.78, \eta^2=0.216$ ) και σημαντική αλληλεπίδραση θεραπείας x γονότυπου ( $F(1, 19)=5.2, p<0.034, \eta^2=0.216$ ), αλλά όχι κύρια επίδραση του γονότυπου ή της αλληλουχίας ( $F_s<1$ ). Λόγω της τάσης για σημαντική επίδραση του γονότυπου στο IQ, επαναλάβαμε την ανάλυση με το IQ ως συνδιακυμαινόμενη μεταβλητή. Ακολουθώντας αυτή την ANCOVA, η αλληλεπίδραση θεραπείας με τον γονότυπο παρέμεινε στο επίπεδο της οριακής

σημαντικότητας ( $F(1, 18)=3.8, p=0.06, \eta^2=0.175$ ). Η αλληλεπίδραση θεραπείας με τον γονότυπο διερευνήθηκε με ANOVAs για το κάθε γενοτυπικό πληθυσμό ξεχωριστά. Στους Val/Val, βρέθηκε σημαντικό αποτέλεσμα της θεραπείας ( $F(1, 10)=10.6, p<0.009$ ) και του βαθμού δυσκολίας ( $F(2, 20, 10)=4.96, p<0.042$ ) και σημαντική αλληλεπίδραση θεραπείας x βαθμό δυσκολίας ( $F(1, 10)=3.9, p<0.04$ ), δείχνοντας σημαντική βελτίωση στην επίδοση με την τολκαπόνη, ιδιαίτερα στα πιο απαιτητικά 2- και 3-back επίπεδα δυσκολίας. Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκε σημαντική επίδραση ή αλληλεπίδραση στους Met/Met.

Σωστές απαντήσεις: Συνολική ANOVA έδειξε μόνο ένα αναμενόμενο σημαντικό αποτέλεσμα για το επίπεδο δυσκολίας ( $F(2, 42)=7.2, p<0.008, \epsilon=0.626$ ) (όλες οι υπόλοιπες  $p$  τιμές  $>0.16$ ; Γράφημα 2.4, μέσαίο μέρος).

Letter–number sequencing. Το γράφημα 2.4 (κάτω μέρος) δείχνει τις σωστές αποκρίσεις στις 2 ομάδες στις 2 θεραπευτικές συνθήκες. Η καθολική  $2 \times 2 \times 2 \times 7$  (γονότυπος x θεραπεία x αλληλουχία x βαθμός δυσκολίας) ANOVA έδειξε σημαντική κύρια επίδραση της θεραπείας ( $F(1, 19)=7.1, p<0.016, \eta^2= 0.271$ ) και του βαθμού δυσκολίας ( $F(6, 114)=178.9, \epsilon=0.4, p<0.0001, \eta^2=0.904$ ) και σημαντικές αλληλεπιδράσεις θεραπείας x γονότυπο ( $F(1, 19)=4.4, p<0.05, \eta^2=0.189$ ) και θεραπείας x αλληλουχία ( $F(1, 19)=7.1, p<0.016, \eta^2=0.271$ ) αλλά όχι κύρια επίδραση του γονότυπου ( $F=1.15$ ) ή της αλληλουχίας ( $F<1$ ). Η θεραπεία x γονότυπο αλληλεπίδραση ήταν στο όριο σημαντικότητας ( $F(1, 18)=3.9, p=0.06, \eta^2=0.178$ ) όταν η μεταβλητή IQ εισήλθε ως συνμεταβλητή. Η αλληλεπίδραση θεραπείας x γονότυπο διερευνήθηκε με ξεχωριστές ANOVAs για την κάθε ομάδα. Αυτές οι ANOVAs δείχνουν σημαντική επίδραση της θεραπείας



στους Val/Val ( $F(1, 10)=8.5, p<0.015$ ) αλλά όχι στους Met/Met ( $F<1$ ; Γράφημα 2.4, κάτω μέρος).

Ως επιπρόσθετη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ τολκαπόνης με ΠΠΑ και γνωστικές λειτουργίες, διεξάγαμε μια σειρά από πολλαπλές γραμμικές παλινδρομήσεις για να μελετήσουμε αν η επαγόμενη μεταβολή του AA και της ΠΠΑ από την τολκαπόνη εξαρτάται (ή όχι) από την μεταβολή που επάγει η τολκαπόνη στις γνωστικές λειτουργίες. Οι τιμές στα αποτελέσματα του χρόνου αντίδρασης στο nback και των συνολικών σωστών αλληλουχιών στο LNS από την διαφορά [Δέλτα ( $\Delta$ )] Placebo–τολκαπόνης χρησιμοποιήθηκαν ως εξαρτημένες μεταβλητές. Η επαγόμενη μεταβολή της ΠΠΑ από την τολκαπόνη (ΔΠΠΑ) για κάθε τύπο ερεθισμού, χρησιμοποιήθηκε ως ανεξάρτητη μεταβλητή. Αυτές οι αναλύσεις έδειξαν ότι στους Val/Val, η ΔΠΠΑ στις δοκιμασίες 85 dB-60ms εξηγεί σημαντικά ( $F(1, 10)=8.4, p<0.016$ ) το 45.6% της διακύμανσης στην ΔLNS, ενώ το 53.6% της διακύμανσης στο Δn-back εξηγήθηκε σημαντικά ( $F(3, 8)=6.5, p<0.02$ ) από την ΔΠΠΑ στις δοκιμασίες 85 dB\_60ms, 85 dB\_30ms, και 75 dB\_30ms απο κοινού. Ο πίνακας 2.2 δείχνει τις τιμές συσχέτισης Pearson's μεταξύ των  $\Delta$ -τιμών στις 2 δοκιμασίες της μνήμης εργασίας και των ΔΠΠΑ σε όλες τις δοκιμασίες προπαλμού\_παλμού καθώς και στις δοκιμασίες «μόνο-παλμός» σε όλο το δείγμα.

**Πίνακας 2.1.** Χαρακτηριστικά του AA (μέση τιμή±σταθερά απόκλισης) στις 2 γενοτυπικές ομάδες ύπο τις 2 θεραπευτικές συνθήκες.

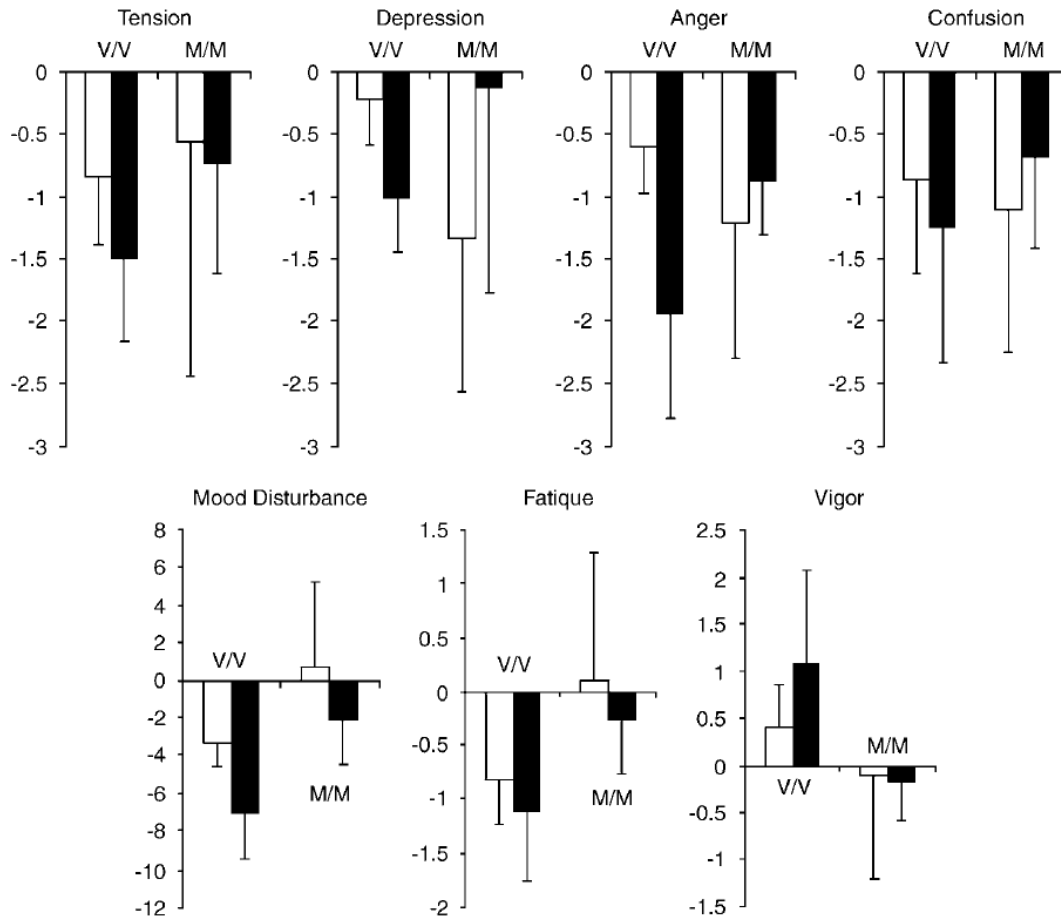
	<b>Val/Val</b>		<b>Met/Met</b>	
	<i>Placebo</i>	<i>Τολκαπόνη</i>	<i>Placebo</i>	<i>Τολκαπόνη</i>
<b>Βασική ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα (μV)</b>	11.9±7.8	11.5±2.8	12.9±3.2	11.4±2.4
<b>Απλός παλμός για το AA (μV)</b>	248.3±151	239.6±155	355.2±219	422.6±219
<b>Χρόνος εκδήλωσης του AA (ms)</b>	44.4±4.3	45.6±6.7	41.8±6.1	42.1±4.8
<b>Χρόνος κορύφωσης του AA (ms)</b>	62.6±3.1	62.4±2.5	61.9±3.4	62.9±3.0

**Πίνακας 2.2.** Πίνακας συσχέτισης μεταξύ της διαφοράς ( $\Delta$ ) placebo-τολκαπόνης για τα αποτελέσματα και των δύο δοκιμασιών της μνήμης εργασίας και της ΔΠΠΑ για τους 6 διαφορετικούς ερεθισμούς, συμπεριλαμβάνοντας και την ΔΑΑ στις δοκιμασίες μόνο παλμού για τους Val/Val.

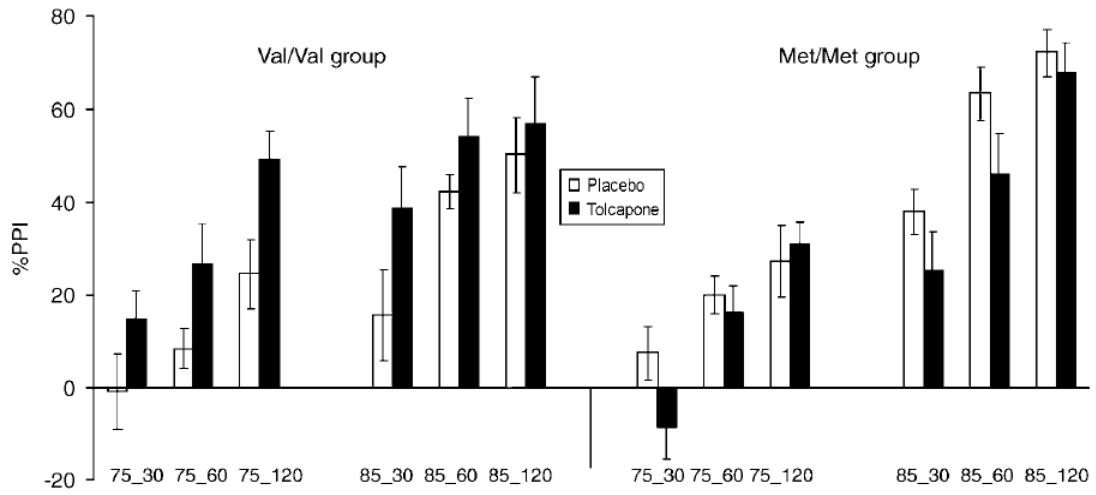
	75_30	75_60	75_120	85_30	85_60	85_120	<i>pulse- alone</i>
LNS	.246	.552*	.159	.615*	<b>.676<sup>a</sup></b>	.581*	-.149
nBackXA	-.290	-.344	-.257	-.580*	<b>-.680<sup>a</sup></b>	.021	.072

LNS αναφέρεται στο Letter Number Sequencing (συνολικές σωστές αλληλουχίες); nBackXA αναφέρεται σε nBack συνολικός χρόνος αντίδρασης. Οι τιμές αντιπροσωπεύουν Pearson's correlation coefficients; \* $p < 0.05$ ; Bold: τιμές που παραμένουν σημαντικές μετά από διορθώση για πολλαπλές συγκρίσεις [άλφα (0.05:7) = 0.00714].

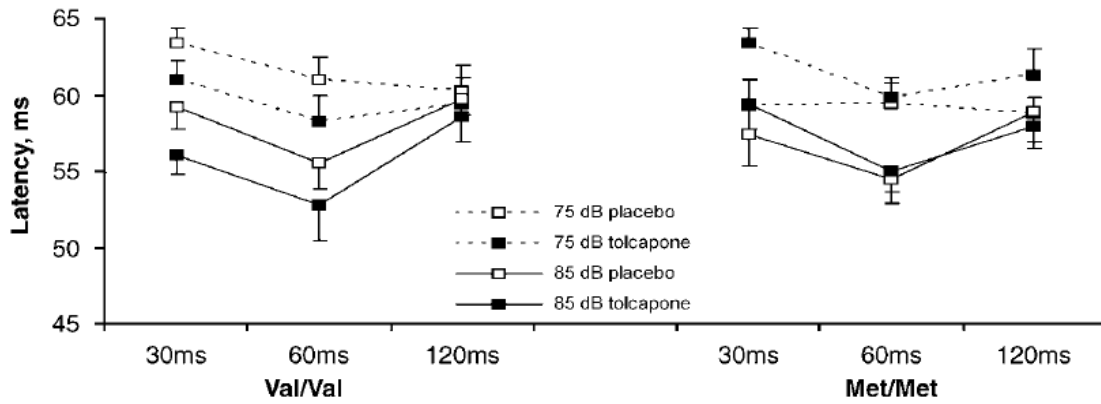
**Εικόνα 2.1:** Μετά και προ- την θεραπεία αλλαγές στην αξιολόγηση της POMS κλίμακας για τις 2 γενοτυπικές ομάδες, ύπο τις 2 θεραπευτικές συνθήκες. Οι μπάρες δείχνουν το SEM.



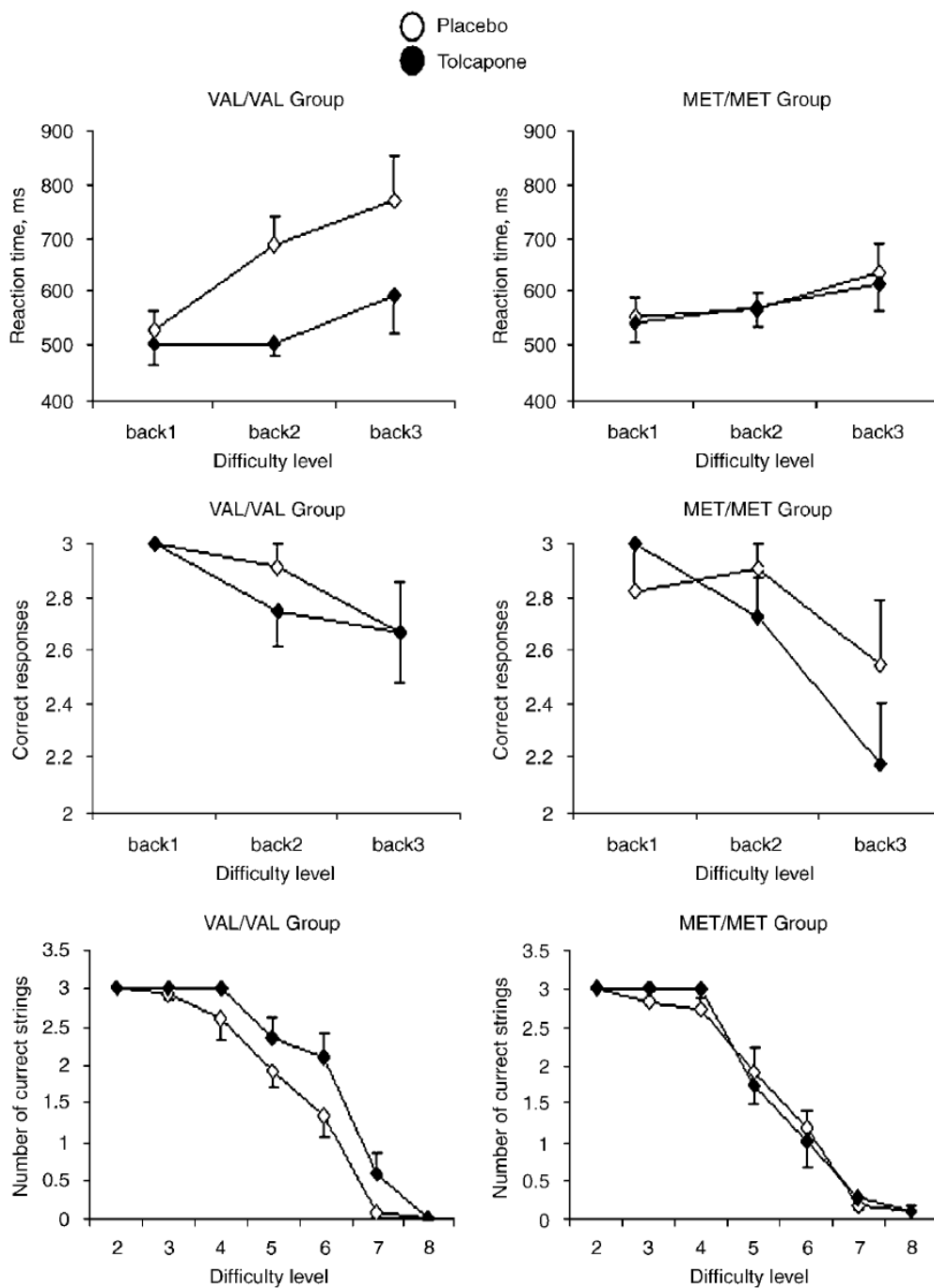
**Εικόνα 2.2:** %ΠΠΑ για τις 2 γενοτυπικές ομάδες, ύπο τις 2 θεραπευτικές συνθήκες. Οι μπάρες δείχνουν το SEM.



**Εικόνα 2.3:** Χρόνος κορύφωσης των προπαλμού-παλμού ερεθισμών για τις 2 γενεοτυπικές ομάδες, υπό τις 2 θεραπευτικές συνθήκες. Οι μπάρες δείχνουν το SEM.



**Εικόνα 2.4:** Χρόνος αντίδρασης (άνω) και σωστές απαντήσεις (μέσο) για το n-back και σωστές απαντήσεις για το LNS (κάτω) για τις 2 γενεοτυπικές ομάδες, ύπο τις 2 θεραπευτικές συνθήκες. Οι μπάρες δείχνουν το SEM.



**6. Μελέτη 3: Η επίδραση της τολκαπόνης στον ηθμό, μνήμη εργασίας και συναίσθημα εξαρτάται από τον συνώνυμο COMT rs4818C/G πολυμορφισμό (Biol Psychiatry. 2009, 1;66(11):997-1004).**

### *6. 1. Συμμετέχοντες*

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης και όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους πριν ξεκινήσει η πειραματική διαδικασία. Είκοσι-οκτώ υγιείς άνδρες, προπτυχιακοί και μεταπτυχιακοί φοιτητές ιατρικής στο Πανεπιστήμιο Κρήτης από μια προηγούμενη ομάδα που είχε συμμετάσχει στην μελέτη της επίδρασης του COMT rs4818 πολυμορφισμού στις γνωστικές λειτουργίες και η οποία ήταν ανεξάρτητη από τον πληθυσμό της πρώτης και δεύτερης μελέτης, δήλωσαν εθελοντική συμμετοχή στη μελέτη. Οι εθελοντές επιλέχθηκαν έτσι ώστε να σχηματίζουν 2 ισάριθμες ομοζυγωτικές ομάδες (C/C n=14 και G/G n=14). Η επιλογή αυτή ήταν τυχαία και εξαρτώμενη από την διαθεσιμότητα των εθελοντών. Σε όλους τους εθελοντές είχε γίνει γενοτυπική ανάλυση από την πρώτη μελέτη, εκτεταμένη ψυχιατρική και ιατρική εκτίμηση, περιλαμβάνοντας τοξικολογική εξέταση ούρων και ακοομετρία, αλλά επαναλάβαμε την τοξικολογική εξέταση πριν την συνεδρία και το IQ επίσης εκτιμήθηκε με το Raven's progressive matrices (Raven και συν, 1977).



6. 2. Σχεδιασμός και φάρμακα Όπως και στη προηγούμενη μελέτη

6. 3. Καταγραφή του αντανακλαστικού Όπως και στη προηγούμενη μελέτη

6. 4. Νευροψυχολογικές δοκιμασίες Όπως και στην προηγούμενη μελέτη

6. 5. Στατιστική ανάλυση Όπως και στην προηγούμενη μελέτη

6. 6. Αποτελέσματα

6.6.1 Δημογραφικές μεταβλητές

Ένας G/G και δύο C/C εθελοντές απέτυχαν να ολοκληρώσουν την μελέτη και εξαιρέθηκαν από την ανάλυση. Δεν υπήρχε διαφορά στην ηλικία, χρόνια εκπαίδευσης, IQ και κάπνισμα μεταξύ των δύο γενοτυπικών ομάδων (Πίνακας 3.1).

6.6.2 Συναισθηματική αξιολόγηση

Η εικόνα 3.1 δείχνει τις μεταβολές στα 7 στοιχεία της POMS κλίμακας πριν και μετά την χορήγηση θεραπείας στις 2 γενοτυπικές ομάδες. Οι C/C παρουσίασαν υψηλότερη «κόπωση» (“fatigue”) [ $F_{\text{group}}(1,23)=4.89, p<0.05$ ], «τάση» (“tension”)

[ $F_{\text{group}}(1,23)=4.7, p<0.05$ ], «σύγχυση» (“confusion”) [ $F_{\text{group}}(1,23)=5.61, p<0.05$ ] και συναισθηματική διαταραχή [ $F_{\text{group}}(1,23)=3.94, p=0.058$ ] σε σχέση με τους G/G ομοζυγώτες. Ξεχωριστές 2x2 (θεραπεία x γονότυπος) ANOVAs των  $\square$  scores στην βαθμολόγηση της POMS δεν έδειξε σημαντική κύρια επίδραση της θεραπείας, γονοτύπου ή αλληλεπιδράσεις ( $p>0.06$ ) παρόλο που η τολκαπόνη έδειξε να αυξάνει τον «θυμό» (“anger”) στους C/C με αντίθετο αποτέλεσμα στους G/G [θεραπεία x γονότυπος αλληλεπίδραση:  $F(1,23)=3.23, p=0.086$ ].

### 6.6.3 Βασική ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα και χαρακτηριστικά του AA

Δεν παρατηρήθηκαν κύριες επιδράσεις του γονότυπου ή θεραπείας ή αλληλεπιδράσεις στην βασική ηλεκτρομυογραφική δραστηριότητα, έναρξη ή κορύφωση της AA λανθάνουσας περιόδου ( $p>0.1$ ) (Πίνακας 3.2). Η 2x2x4 (θεραπεία x γονότυπο x block) ANOVA του AA στις δοκιμασίες απλών παλμών έδειξε σημαντική κύρια επίδραση του block πιθανών λόγω εξοικείωσης (habituation) [ $F(3,66)=4.99, p<0.01, \epsilon=0.716, \eta^2=0.18$ ] και γονοτύπου [ $F(1,22)=5.1, p<0.05, \eta^2=0.187$ ] με τους C/C να έχουν υψηλότερο εύρος του AA (Πίνακας 3.2) (όλα τα υπόλοιπα  $p>0.2$ ). Τα παραπάνω αποτελέσματα δεν διαφοροποιήθηκαν όταν εισήλθε η μεταβλητή «κάπνισμα» ως επιπλέον between-subject παράγοντας ή όταν το anger score εισήλθε ως συνμεταβλητή. Εντούτοις, η επίδραση του γονότυπου στο AA δεν παρέμεινε σημαντική [ $F(1,20)=3.4, p=0.08, \eta^2=0.146$ ] όταν τα προ-θεραπείας επίπεδα κούρασης (fatigue) εισήλθαν

ως συνμεταβλητή, προτείνοντας ότι υψηλότερο AA στους C/C μπορεί να οφείλεται σε μεγαλύτερη κόπωση.

Επειδή είχαμε προηγουμένως υποθέσει ότι η επαγόμενη από την τολκαπώνη αύξηση του AA στους Met158 ομοζυγώτες μπορεί να οφείλονται στην επαγόμενη από την τολκαπώνη αύξηση του δυσφορικού συναισθήματος σε αυτούς τους εθελοντές (26), εκτελέσαμε μια σειρά από αναλύσεις παλινδρόμησης για την διερεύνηση αν η μεταβολή του συναισθήματος λόγω τολκαπώνης συνεισφέρει ανεξαρτήτως στην μεταβολή λόγω τολκαπώνης του AA. Για κάθε ξεχωριστή γενοτυπική ομάδα, εισάγαμε το  $\Delta$ pulse-alone score ως την εξαρτώμενη μεταβλητή και το «καθαρό»  $\Delta$  αποτέλεσμα της τολκαπώνης [ορίζεται ως η διαφορά placebo-τολκαπώνης της  $\Delta$  (πριν-μετά θεραπεία) scores] στην κάθε POMS μέτρηση σε μια forward ανάλυση παλινδρόμησης. Αυτή η ανάλυση έδειξε ότι μόνο στους C/C, η επίδραση της τολκαπώνης στην «τάση» (“Tension”) πρόβλεψε σημαντικώς ( $t=2.9$ ,  $p<0.02$ ) το 46.1% της μεταβολής στην επαγόμενη από την τολκαπώνη αύξηση του AA, ενώ η επίδραση της τολκαπώνης στην τάση, κόπωση και σύγχυση πρόβλεψαν μαζί το 64% της επαγόμενης από την τολκαπώνη αύξησης του AA. Ο πίνακας 3.3 δείχνει τις Pearson’s συσχετίσεις μεταξύ των καθαρών  $\Delta$ scores σε κάθε POMS μέτρηση και  $\Delta$ pulse-alone στους C/C και G/G. Το εύρος του βασικού AA στην συνθήκη placebo ή τολκαπώνη δεν συσχετίστηκε σημαντικώς με καμία από τις πριν- και μετά-θεραπεία POMS μετρήσεις σε κάθε γενοτυπική ομάδα ξεχωριστά ή σε όλο το δείγμα μας (όλες οι  $p>0.1$ ).

#### 6.6.4 Προπαλμική αναστολή

Το γράφημα 3.2 δείχνει ότι σε σύγκριση με το placebo, η τολκαπρόνη είχε αντίθετο αποτέλεσμα στην %ΠΠΑ στις 2 γενοτυπικές ομάδες. Μια συνολική 2 x 2 x 2 x 3 (γονότυπος x θεραπεία x προπαλμός x μεσοδιάστημα) ANOVA έδειξε σημαντική θεραπεία x γονότυπο αλληλεπίδραση ( $F(1,23):6.9, p<0.05, \eta^2=0.23$ ), αντικατοπτρίζοντας το αντίθετο αποτέλεσμα της τολκαπρόνης στις 2 γενοτυπικές ομάδες. Παρατηρήθηκε επίσης σημαντική επίδραση του προπαλμού ( $F(1,23):38.1, p<0.001, \eta^2=0.624$ ) και του μεσοδιαστήματος ( $F(2,46):40.1, p<0.001; \epsilon=0.791, \eta^2=0.636$ ) (όλες οι υπόλοιπες p τιμές  $>0.2$ ). Καμία από τις παραπάνω επιδράσεις δεν άλλαξε όταν το κάπνισμα εισήλθε ως επιπλέον between-subject παράγοντας, ή όταν η προ-θεραπείας κόπωση ή  $\square$ anger scores εισήλθαν ως συνμεταβλητές. Η σημαντική θεραπεία x γονότυπος αλληλεπίδραση ακολουθήθηκε από 2 x 2 x 3 (θεραπεία x προπαλμός x μεσοδιάστημα) ANOVAs για την κάθε γενοτυπική ομάδα; Αυτό έδειξε ότι η τολκαπρόνη βελτιώνει σημαντικά την ΠΠΑ στους G/G (κύρια επίδραση θεραπείας:  $F(1, 12)=5.43, p<0.05, \eta^2=0.311$ ), ενώ δεν παρατηρήθηκε επίδραση στους C/C ( $F(1, 11)=1.8, p>0.2$ ). Τα επίπεδα της ΠΠΑ ήταν υψηλότερα στην συνθήκη placebo για τους C/C σε σχέση με τους G/G, όπως φαίνεται από 2 x 2 x 3 (γονότυπος x προπαλμός x μεσοδιάστημα) ANOVA για τα placebo δεδομένα μόνο ( $F(1, 23)=5.47, p<0.05, \eta^2=0.192$ ) (Εικόνα 3.2). Το γράφημα 3.3 δείχνει υψηλότερη ΠΠΑ σε μια υπο-ομάδα από C/C εθελοντές που έγιναν matched για το βασικό εύρος του AA με τους G/G.

### 6.6.6 Νευροψυχολογικές δοκιμασίες

N-back. Χρόνοι αντίδρασης: Η εικόνα 3.4 (άνω) δείχνει τους χρόνους αντίδρασης στους 2 πληθυσμούς υπό τις 2 θεραπευτικές συνθήκες. Η συνολική 2 x 2 x 2 x 3 (γονότυπος x θεραπεία x αλληλουχία x βαθμό δυσκολίας) ANOVA έδειξε σημαντική κύρια επίδραση της θεραπείας ( $F(1,21)=10.0$ ,  $p<0.01$ ,  $\eta^2=0.323$ ) και βαθμού δυσκολίας ( $F(2,42)=3.6$ ,  $p<0.05$ ,  $\epsilon=0.917$ ,  $\eta^2=0.148$ ) και σημαντική θεραπεία x γονότυπο αλληλεπίδραση ( $F(1,21)=4.6$ ,  $p<0.05$ ,  $\eta^2=0.179$ ), που παρέμεινε σημαντική μετά την εισαγωγή του IQ ως συνμεταβλητή ( $F(1,20)=4.4$ ,  $p<0.05$ ) αλλά όχι για τα προ-θεραπεία επίπεδα κόπωσης ( $F(1,19)=1.9$ ,  $p>0.1$ ) (όλες οι υπόλοιπες  $p$  τιμές  $>0.1$ ). Η αλληλέπιδραση θεραπείας με τον γονότυπο ακολουθήθηκε με ANOVAs για το κάθε γενοτυπικό πληθυσμό ξεχωριστά. Στους G/G, βρέθηκε σημαντικό αποτέλεσμα της θεραπείας ( $F(1,11)=10.9$ ,  $p<0.01$ ,  $\eta^2=0.498$ ) αλλά όχι στους C/C ( $F<1$ ), στους οποίους βρέθηκε μια σημαντική θεραπεία x βαθμό δυσκολίας αλληλεπίδραση επιβεβαιώνοντας κάποιου βαθμού βελτίωσης στην επίδοση στην 3-back κατάσταση με την τολκαπόνη. Επίσης, παρατηρήθηκε μία τάση για βραχύτερο χρόνο αντίδρασης στους C/C ( $p=0.07$ ).

Σωστές απαντήσεις: Συνολική ANOVA έδειξε μόνο ένα αναμενόμενο σημαντικό αποτέλεσμα για το επίπεδο δυσκολίας ( $F(2,42)=5.0$ ,  $p<0.05$ ,  $\epsilon=0.734$ ,  $\eta^2=0.193$ ) (όλες οι υπόλοιπες  $p$  τιμές  $>0.08$ ; Γράφημα 3.4, μέσαίο μέρος). Ο αριθμός των σωστών απαντήσεων δεν διέφερε μεταξύ των δύο γενοτυπικών ομάδων στην placebo κατάσταση.

Letter–number sequencing. Το γράφημα 2.4 (κάτω μέρος) δείχνει τις σωστές αποκρίσεις στις 2 ομάδες στις 2 θεραπευτικές συνθήκες. Η καθολική 2 x 2 x 2 x 7 (γονότυπος x θεραπεία x αλληλουχία x βαθμός δυσκολίας) ANOVA έδειξε σημαντική κύρια επίδραση της θεραπείας ( $F(1,21)=4.62$ ,  $p<0.05$ ,  $\eta^2=0.180$ ) και του βαθμού δυσκολίας ( $F(6,126)=217.27$ ,  $p<0.000$ ,  $\epsilon=0.462$ ,  $\eta^2=0.912$ ) και σημαντικές αλληλεπιδράσεις θεραπείας x γονότυπο ( $F(1,21)=5.43$ ,  $p<0.05$ ,  $\eta^2=0.206$ ), που παρέμεινε σημαντική μετά την εισαγωγή του IQ ως συνμεταβλητή [ $F(1,20)=7.4$ ,  $p<0.02$ ] αλλά όχι για τα προ-θεραπεία επίπεδα κόπωσης [ $F(1,19)=2.6$ ,  $p>0.1$ ] (all other  $p>0.1$ ). Η αλληλεπίδραση θεραπεία x γονότυπο ακολουθήθηκε με ξεχωριστές ANOVAs για την κάθε ομάδα. Αυτές οι ANOVAs δείχνουν σημαντική επίδραση της θεραπείας στους G/G ( $F(1,11)=6.83$ ,  $p<0.05$ ,  $\eta^2=0.383$ ) αλλά όχι στους C/C ( $F<1$ ; Γράφημα 3.4, κάτω μέρος). Ο αριθμός των σωστών απαντήσεων δεν διέφερε μεταξύ των δύο γενοτυπικών ομάδων στην placebo κατάσταση ( $F=1.1$ ,  $p >0.3$ ).

Ως επιπρόσθετη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ τολκαπόνης με ΠΠΑ και γνωστικές λειτουργίες, διεξάγαμε μια σειρά από πολλαπλές αναλύσεις παλινδρόμησης για να μελετήσουμε αν η επαγόμενη μεταβολή του AA και της ΠΠΑ από την τολκαπόνη μεταβάλλεται ανεξαρτήτως από την μεταβολή που επάγει η τολκαπόνη στις γνωστικές λειτουργίες. Οι τιμές στα αποτελέσματα (D) του χρόνου αντίδρασης στο nback και των συνολικών σωστών αλληλουχιών στο LNS από την διαφορά Placebo–τολκαπόνης χρησιμοποιήθηκαν ως εξαρτώμενες μεταβλητές. Η επαγόμενη μεταβολή της ΠΠΑ από την τολκαπόνη (DΠΠΑ) για κάθε τύπο ερεθισμού, χρησιμοποιήθηκε ως ανεξάρτητη μεταβλητή. Αυτές οι

αναλύσεις έδειξαν ότι στους Val/Val, η ΔΠΠΑ στα 85 dB με 60ms εξηγεί με σημαντικότητα ( $F(1, 10)=8.4, p<0.016$ ) το 45.6% της μεταβλητότητας στην DLNS (συνολικές σωστές αλληλουχίες), ενώ το 53.6% της μεταβλητότητας στο Dn-back (συνολικός χρόνος αντίδρασης) εξηγήθηκε σημαντικά ( $F(3, 8)=6.5, p<0.02$ ) από την ΔΠΠΑ στα 85 dB με 60ms, 85 dB με 30ms, και 75 dB με 30ms. Ο πίνακας 2.2 δείχνει τις τιμές συσχέτισης Pearson's μεταξύ των D-τιμών στις 2 δοκιμασίες της μνήμης εργασίας και των ΔΠΠΑ and D-μόνο παλμός σε όλο το δείγμα.

**Πίνακας 3.1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά για τις δύο γενοτυπικές (Μέση τιμή  $\pm$  σταθερά απόκλισης).

	<u>G/G (n=13)</u>	<u>C/C (n=12)</u>	<u>F</u>	<u>P</u>
<b>Ηλικία (έτη)</b>	24.6 $\pm$ 4.1	24.6 $\pm$ 2.9	<1	>0.1
<b>Εκπαίδευση (έτη)</b>	16.9 $\pm$ 2.6	17.3 $\pm$ 1.9	<1	>0.1
<b>IQ</b>	107.7 $\pm$ 8.3	110.4 $\pm$ 8.1	<1	>0.1
<b>Καπνιστές/Μη-καπνιστές</b>	7/6	6/6	$\chi^2=0.04$	>0.1



**Πίνακας 3.2.** Χαρακτηριστικά του AA για τις δύο γενοτυπικές στις δύο διαφορετικές θεραπευτικές συνθήκες (Μέση τιμή  $\pm$  σταθερά απόκλισης).

	<u>G/G</u>		<u>C/C</u>	
	<i>Placebo</i>	<i>Τολκαπόνη</i>	<i>Placebo</i>	<i>Τολκαπόνη</i>
<b>Βασική EMG δραστηριότητα (<math>\mu\text{V}</math>)</b>	13.6 $\pm$ 5.5	14.0 $\pm$ 3.4	13.9 $\pm$ 5.7	12.3 $\pm$ 3.9
<b>Βασικό εύρος AA (<math>\square\text{V}</math>)</b>	214.4 $\pm$ 125	243.5 $\pm$ 120	402.5 $\pm$ 237*	409.9 $\pm$ 234*
<b>Έναρξη λανθάνουσας περιόδου, ms</b>	44.4 $\pm$ 4.9	44.6 $\pm$ 4.9	41.9 $\pm$ 5.2	41.7 $\pm$ 5.3
<b>Κορύφωση λανθάνουσας περιόδου, ms</b>	61.4 $\pm$ 3.9	61.5 $\pm$ 2.9	61.9 $\pm$ 3.7	62.3 $\pm$ 3.9

\* σημαντική διαφορά από την G/G ομάδα  $p < 0.05$

**Πίνακας 3.3.** Πίνακας συσχέτισης μεταξύ της διαφοράς ( $\Delta$ ) placebo-τολκαπόνης για τα πριν και μετά την θεραπεία POMS αποτελέσματα και την  $\Delta$ ΑΑ στις δοκιμασίες μόνο παλμού.

	<i>Τάση</i>	<i>Κατάθλιψη</i>	<i>Οργή</i>	<i>Διαταραχή συναίσθηματος</i>	<i>Κόπωση</i>	<i>Σύγχυση</i>	<i>Δυναμισμός</i>
C/C	.679*	.626*	.623*	.602*	.320	.138	-.122
G/G	-.471	.166	.291	-.132	.117	-.134	-.154

Οι τιμές αντιπροσωπεύουν Pearson's correlation coefficients; C/C ομάδα: df=12;

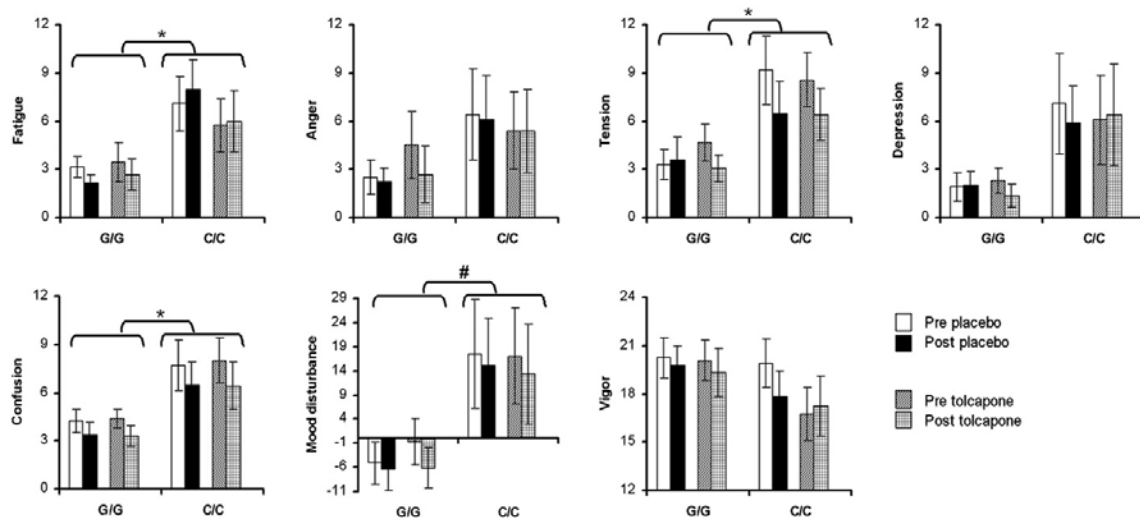
G/G ομάδα: df=13; \*p<0.05.

**Πίνακας 3.4.** Πίνακας συσχέτισης μεταξύ της διαφοράς ( $\Delta$ ) placebo-τολκαπόνης για τα αποτελέσματα και των δύο δοκιμασιών της μνήμης εργασίας και της ΔΠΠΑ για τους 6 διαφορετικούς ερεθισμούς, συμπεριλαμβάνοντας και την ΔΑΑ στις δοκιμασίες μόνο παλμού για την G/G γενοτυπική ομάδα.

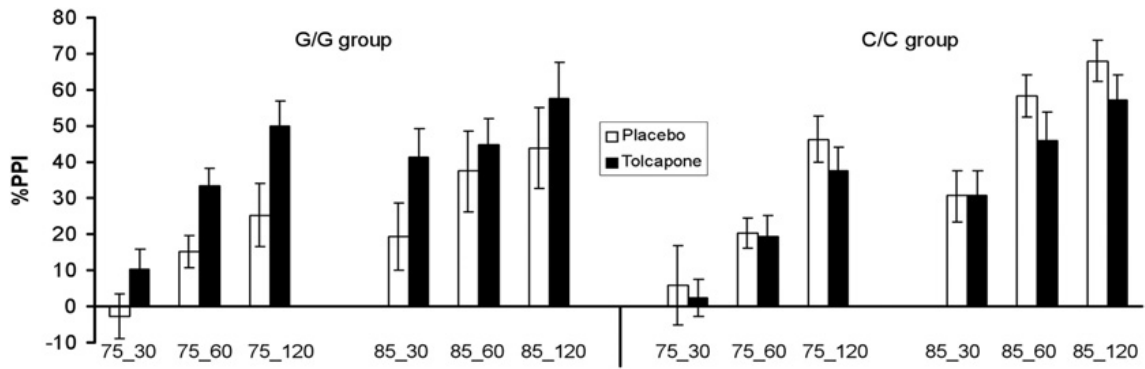
	75_30	75_60	75_120	85_30	85_60	85_120	<i>pulse-alone</i>
LNS	.224	.515*	.306	.637**		.371	.044
nBackRT	-.050	-.252	-.262	-.148	-.196	-.147	.037

LNS αναφέρεται στο Letter Number Sequencing (συνολικές σωστές αλληλουχίες); nBackΧΑ αναφέρεται σε nBack συνολικός χρόνος αντίδρασης. Οι τιμές αντιπροσωπεύουν Pearson's correlation coefficients; \* $p < 0.008$ ; \*\* $p < 0.003$  [ $r$  διορθώσεις για συνολικό  $\alpha$  σφάλμα (0.05:7)=0.00714].

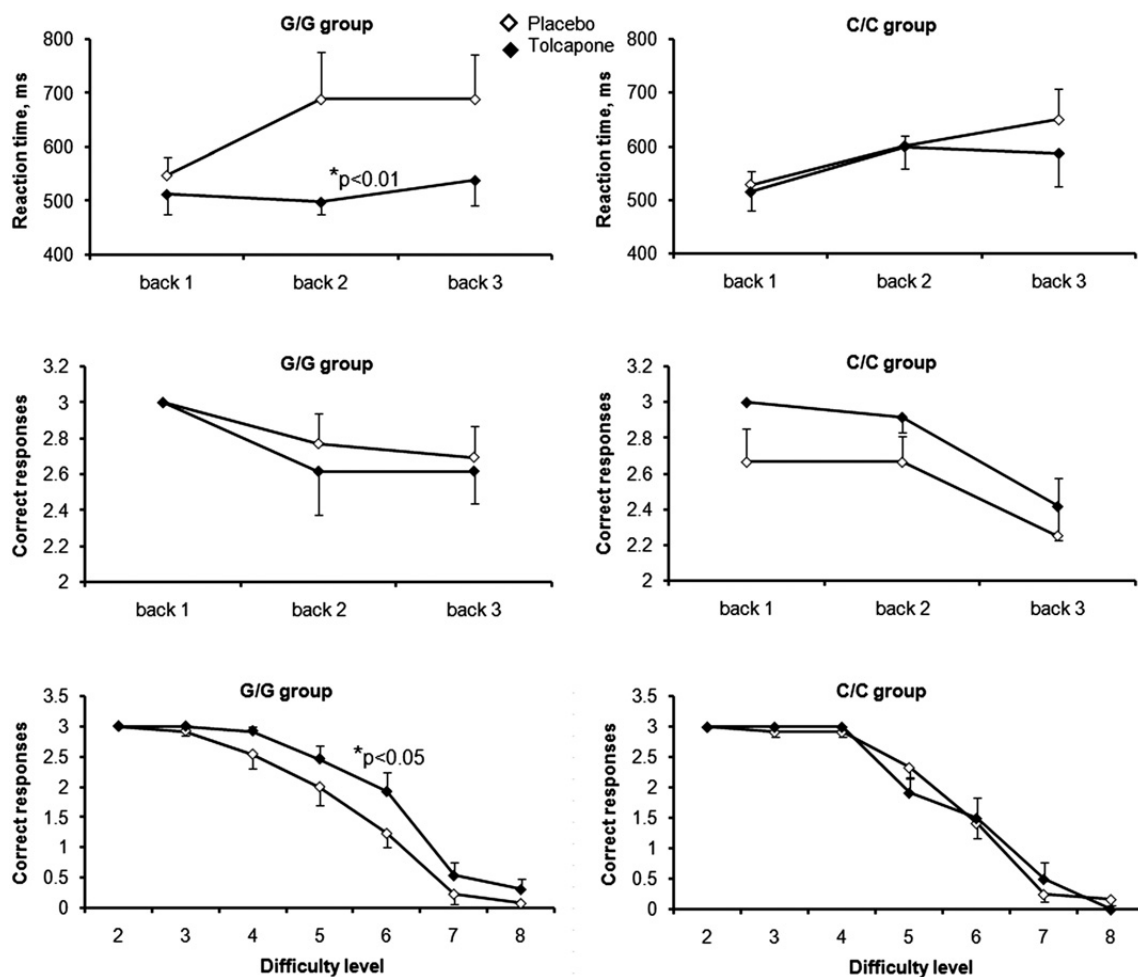
**Εικόνα 3.1:** Μετά και προ- την θεραπεία αλλαγές στην αξιολόγηση της POMS κλίμακας για τις 2 γενοτυπικές ομάδες, ύπο τις 2 θεραπευτικές συνθήκες. Οι μπάρες δείχνουν το SEM. Φαίνεται η διαφορά στην «διαταραχή συναισθήματος» και «δυναμισμό». \* $p < 0.05$  μετά από 2x2 [ομάδα (CC, GG) x θεραπεία (placebo, τολκαπόνη) x συνθήκη (πριν, μετά)] ANOVA συγκρίσεις.



**Εικόνα 3.2:** %ΠΠΑ για τις 2 γενοτυπικές ομάδες, ύπο τις 2 θεραπευτικές συνθήκες. Οι μπάρες δείχνουν το SEM.



**Εικόνα 3.3:** Χρόνος αντίδρασης (άνω) και σωστές απαντήσεις (μέσο) για το n-back και σωστές απαντήσεις για το LNS (κάτω) για τις 2 γενεοτυπικές ομάδες, ύπο τις 2 θεραπευτικές συνθήκες. Οι μπάρες δείχνουν το SEM.



## 7. Συζήτηση μελετών 1, 2 και 3

Στην πρώτη μελέτη βρήκαμε μια συσχέτιση της ΠΠΑ με τον COMT Val158Met πολυμορφισμό σε υγιείς άνδρες. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήσαμε μια γραμμική σχέση μεταξύ της ΠΠΑ και της φόρτωσης (δόσης) του αλληλίου της βαλίνης. Οι Val/Val είχαν την χαμηλότερη ΠΠΑ, οι Met ομοζυγώτες την υψηλότερη και οι ετεροζυγώτες ήταν στο ενδιάμεσο για όλους τους ερεθισμούς της ΠΠΑ. Τα δεδομένα μας προήλθαν από έναν ομοιογενή πληθυσμό υγιών ανδρών, ελαχιστοποιώντας την πιθανότητα, τα αποτελέσματα που βρήκαμε να οφείλονται σε διαφορές είτε των δημογραφικών χαρακτηριστικών είτε σε γενετική ανομοιογένεια (Πίνακες 1.1 και 1.2). Οι παρατηρήσεις μας είναι σύμφωνες με πρόσφατα ευρήματα από μελέτες με λειτουργικές νευροαπεικονιστικές μεθόδους, που δείχνουν ότι σε σχέση με τους φορείς του Met αλληλίου, οι Val/Val εμφανίζουν χειρότερη επίδοση σε δοκιμασίες του προμετωπιαίου φλοιού ή/και προμετωπιαία υπερ-ενεργοποίηση (Egan και συν. 2001; Bilder και συν. 2002; Malhotra και συν. 2002; Mattay και συν. 2003; Bertolino και συν. 2004; Winterer και συν. 2006). Η χαμηλότερη ΠΠΑ στους Val/Val είναι ένδειξη μη αποτελεσματικής επεξεργασίας της πληροφορίας και αυξημένου προμετωπιαίου θορύβου (Egan και συν. 2001; Winterer & Goldman, 2003; Winterer και συν. 2006).

Η ΠΠΑ στα τρωκτικά ρυθμίζεται από την ενεργοποίηση του φλοιο-ραβδωτού-ώχρο-γεφυρικού κυκλώματος (Swerdlow και συν. 1991, 2001a) στο οποίο ο προμετωπιαίος φλοιός αποτελεί σημαντικό κόμβο (Koch & Bubser, 1994;

Swerdlow και συν. 1995; Ellenbroek και συν. 1996; Broersen και συν. 1999; Japha & Koch, 1999; Zavitsanou και συν. 1999; Lacroix και συν. 2000; Yee, 2000). Τα ευρήματα μας προτείνουν ότι ενδεχομένως η προμετωπιαία ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση μπορεί να αποτελεί έναν σημαντικό νευρωνικό μηχανισμό που ελέγχει την ΠΠΑ στον άνθρωπο.

Η Graham (1975) πρότεινε ότι το φαινόμενο της ΠΠΑ αντανακλά την ενεργοποίηση και τη λειτουργία αυτόματων και πρώιμων (preattentive) μηχανισμών προσοχής, με αποτέλεσμα την προστασία της επεξεργασίας του προπαλμού από παρελκόμενα διασπαστικά ερεθίσματα, όπως ο παλμός, αλλά πρόσφατες ενδείξεις προτείνουν ότι ακόμα και σε αυτά τα πρώιμα στάδια της επεξεργασίας της πληροφορίας, η ΠΠΑ σχετίζεται με γνωστικές διεργασίες που ελέγχονται από «άνωθεν και προς τα κάτω» επιρροές εκπορευόμενες από τον προμετωπιαίο φλοιό (Hazlett και συν. 2001). Μελέτες με λειτουργική νευροαπεικόνιση σε υγιείς εθελοντές στηρίζουν την παραπάνω άποψη, δείχνοντας ενεργοποίηση του μετωπιαίου και βρεγματικού λοβού κατά την διάρκεια ΠΠΑ συνεδρίας, είτε στα πλαίσια του κλασσικού παθητικού παραδείγματος (Kumari και συν. 2003, 2007; Postma και συν. 2006; Campbell και συν. 2007), είτε στα πλαίσια οδηγιών που κατευθύνουν το υποκείμενο να προσέχει ενεργητικά τους προπαλμούς (ενεργητικό παράδειγμα) (Hazlett και συν. 1998). Μελέτες σε πειραματόζωα στηρίζουν επίσης την στενή σύνδεση μεταξύ ΠΠΑ και προμετωπιαίας ντοπαμινεργικής λειτουργίας. Μείωση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας στον προμετωπιαίο φλοιό είτε από τοπική έγχυση εκλεκτικών D2 ή D1 ανταγωνιστών είτε από βλάβες με 6-



υδροξυνοτοπαμίνη, οδηγούν σε σημαντική μείωση της ΠΠΑ (Bubser & Koch, 1994; Ellenbroek και συν. 1996; Zavitsanou και συν. 1999). Από την άλλη, αύξηση της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας στον προμετωπιαίο φλοιό μετά από τοπική έγχυση απομορφίνης επίσης διαταράσσει την ΠΠΑ (Broersen και συν. 1999; Lacroix και συν. 2000).

Τα αποτελέσματα μας ενδυναμώνουν το μοντέλο της αλληλεπίδρασης μεταξύ των προμετωπιαίων επιπέδων ντοπαμίνης και ΠΠΑ σύμφωνα με την ανεστραμμένη κωδονοειδή καμπύλη (Bitsios και συν. 2005) και στηρίζουν προηγούμενα ευρήματα ότι ο προμετωπιαίος φλοιός επηρεάζει την ΠΠΑ, και ακολούθως την ενεργοποίηση των μηχανισμών προσοχής σε πρώιμα στάδια (Bitsios και συν. 2006; Giakoumaki και συν. 2006). Το ένζυμο COMT βέβαια εκφράζεται επίσης και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται στην ρύθμιση της ΠΠΑ, κυρίως στον ιππόκαμπο (Swerdlow και συν. 2001a; Matsumoto και συν. 2003). Ετσι δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι η αύξηση της ντοπαμινεργικής διαβίβασης ΚΑΙ μέσα στον ιπποκάμπειο φλοιό μπορεί να συμβάλλει στα αποτελέσματά μας. Αυτό θα μπορούσε να αξιολογηθεί καλύτερα σε μελλοντική έρευνα με την χρήση ενός καθαρά ιπποκάμπειου τέστ όπως το Paired Associate Learning (CANTAB). Επεκτείνοντας την επίδραση του COMT γονοτύπου στην ΠΠΑ σε υγιείς εθελοντές, η παρούσα μελέτη συνεισφέρει στην κατανόηση της γενετικής αρχιτεκτονικής της ΠΠΑ ως ενδοφαινοτύπου.

Η επίδραση του COMT πολυμορφισμού στην ΠΠΑ μπορεί να επηρεάζεται από το φύλο, επειδή σε μια πρόσφατη μελέτη της ΠΠΑ σε 96 γυναίκες Γερμανικής καταγωγής δεν βρέθηκε σημαντικό αποτέλεσμα (Montag και συν.

2008). Δυστυχώς, η παραπάνω μελέτη δεν είναι άμεσα συγκρίσιμη με την παρούσα, διότι για την έκλυση του AA χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικοί παράμετροι του ερεθισμού. Εμείς χρησιμοποιήσαμε ερεθισμούς με ένα 40-ms, 115-dB παλμό με ακαριαίο χρόνο ανόδου (<1 ms) και δύο 20-ms προπαλμούς, 5-dB και 15-dB πάνω από τον βασικό θόρυβο, ενώ ο Montag και συν. (2008) χρησιμοποίησε πιο αδύνατο παλμό (106-dB, 35-ms, 5-ms χρόνο ανόδου) και ένα προπαλμό, 19 dB πάνω του βασικού θορύβου. Για έναν δεδομένο προπαλμό, η ΠΠΑ αυξάνει όσο πιο αδύναμος είναι ο παλμός (Csomor και συν. 2006), οπότε είναι πιθανόν ότι μικρές διαφορές μεταξύ των πληθυσμών στην ΠΠΑ μπορεί να μην μπορούσαν να ανιχνευθούν εξαιτίας ενός ceiling effect προερχόμενο από τη χρήση αδύναμων παλμών (όλες οι γυναίκες είχαν ΠΠΑ κοντά στο μέγιστο). Επίσης, προπαλμοί με ένταση κοντά σε αυτήν του βασικού θορύβου, όπως αυτοί που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη, αυξάνουν την ευαισθησία της ΠΠΑ σε φαρμακευτικούς χειρισμούς της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης, όπως για παράδειγμα, την ελλάτωσή της από τον ντοπαμινεργικό αγωνιστή απομορφίνη (Davis και συν. 1990) ή την ευαισθησία της ΠΠΑ σε ψυχολογικούς χειρισμούς της προσοχή (Gewirtz & Davis, 1995).

Προχωρώντας ένα βήμα παραπέρα στην 2<sup>η</sup> μελέτη, δείξαμε ότι φυσιολογικοί COMT Val158 ομοζυγώτες παρουσιάζουν βελτίωση της μνήμης εργασίας και της ΠΠΑ στα μικρά και μεγάλα μεσοδιαστήματα μετά την αύξηση της ντοπαμινεργικής προμετωπιαίας νευροδιαβίβασης από την τολκαπόνη. Πιο συγκεκριμένα, δείξαμε ότι η τολκαπόνη αυξάνει σημαντικά την ΠΠΑ στους Val158 ομοζυγώτες, που έχουν χαμηλότερη συγκέντρωση ντοπαμίνης στον

προμετωπιαίο φλοιό και χαμηλότερη ΠΠΑ σε σύγκριση με τους Met/Met. Επίσης βρήκαμε ότι στους Met/Met η τολκαπόνη είχε τάση για να δίνει τα αντίθετα αποτελέσματα. Συγκρίσεις της ΠΠΑ μεταξύ των 2 γενοτυπικών ομάδων στην placebo συνθήκη, επιβεβαίωσε τις γενοτυπικές διαφορές που είδαμε στο προηγούμενο πείραμα 1 (Roussos και συν, 2008a) επεκτείνοντάς τες αυτή τη φορά και στο πολύ βραχύ 30ms μεσοδιάστημα. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν την σημασία του βασικού επιπέδου της ΠΠΑ για την δράση των ντοπαμινεργικών φαρμάκων, το οποίο έχει αναφερθεί από διαφορετικές ερευνητικές ομάδες (Swerdlow και συν, 2003; Bitsios και συν, 2005; Csomor και συν, 2008) και ενδυναμώνει την διατύπωσή μας περι αλληλεπίδρασης μεταξύ ΠΠΑ και επιπέδων ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό σύμφωνα με την ανεστραμμένη κωδονοειδή καμπύλη (Bitsios και συν, 2005). Επίσης, αυτά τα αποτελέσματα ενδυναμώνουν επίσης την προηγούμενή μας διατύπωση ότι ο προμετωπιαίος φλοιός επηρεάζει την ΠΠΑ, άρα και τα πρώιμα στάδια των μηχανισμών προσοχής (Giakoumaki και συν, 2006; Bitsios και συν, 2006; Roussos και συν, 2008).

Με αντίστοιχο τρόπο με τα αποτελέσματα της ΠΠΑ, η τολκαπόνη επίσης βελτίωσε την επίδοση των δοκιμασιών της μνήμης εργασίας μόνο στους Val158 αλλά όχι στους Met158 ομοζυγώτες. Στο LNS όπου η αλληλουχία των αριθμών και γραμμάτων προχωρά με εναλλαγές, βρήκαμε ότι οι Val158 ομοζυγώτες είχαν περισσότερες σωστές απαντήσεις μετά την χορήγηση τολκαπόνης. Αναπαράγοντας προηγούμενα αποτελέσματα (Arud και συν, 2007), βρήκαμε ότι μετά την χορήγηση τολκαπόνης, οι Val158 αλλά όχι οι Met158 ομοζυγώτες είχαν

πιο γρήγορη, σωστή απόκριση στο n-back, ιδιαίτερα στις πιο δύσκολες 2- και 3-πίσω δοκιμασίες, όπου η ενημέρωση της μνήμης εργασίας είναι σχεδόν συνεχής. Αυτά τα αποτελέσματα επεκτείνουν πρόσφατα ευρήματα που δείχνουν ότι ντοπαμινεργικοί αγωνιστές όπως αμφεταμίνη (Mattay και συν, 2003) ή μια επιλεκτική αύξηση της προμετωπιαίας ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης από την τολκαπόνη (Arud και συν, 2007) μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση της επίδοσης στην μνήμη εργασίας σε Val ομοζυγώτες, οι οποίοι εμφανίζουν υποβέλτιστα επίπεδα ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό. Αντιθέτως, η επίδοση στους Met ομοζυγώτες, οι οποίοι έχουν τα βέλτιστα επίπεδα ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό και βρίσκονται κοντά ή στην κορυφή της κωδονοειδούς καμπύλης, παραμένει είτε σταθερή είτε επιδεινώνεται.

Το παρόμοιο pattern αλλαγών που επέφερε η τολκαπόνη στην ΠΠΑ και τη μνήμη εργασίας προτείνει: (1) ότι η ΠΠΑ και η μνήμη εργασίας είναι στενά συνδεδεμένες λειτουργίες και (2) μια λειτουργία με κοινό μηχανισμό. Το ισχυρό αποτέλεσμα της τολκαπόνης ανάλογα με το γονότυπο (ισχυρές στατιστικές αλληλεπιδράσεις τολκαπόνης-γονοτύπου), που παρατηρήθηκε στην ΠΠΑ και στην μνήμη εργασίας είναι σύμφωνο με με την χαμηλότερη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση στον προμετωπιαίο φλοιό στους Val/Val και προεικάζει όφελος από την αύξηση των επιπέδων ντοπαμίνης σε αυτές τα άτομα (Weinberger και συν, 2001; Egan και συν, 2001; Mattay και συν, 2003; Winterer and Goldman, 2003; Winterer και συν, 2006). Η βελτίωση της ΠΠΑ από την τολκαπόνη στους Val/Val, ιδιαίτερα στα μικρότερα μεσοδιαστήματα, βρέθηκε να εξηγεί σημαντικό

μέρος της διακύμανσης της βελτίωσης απο την τολκαπώνη της επίδοσης στις δοκιμασίες της μνήμης εργασίας.

Στην συνέχεια δείξαμε παρόμοια αποτελέσματα για τον rs4818 COMT πολυμορφισμό. Πιο συγκεκριμένα, βρήκαμε ότι οι G/G, οι οποίοι παρουσιάζουν χαμηλά επίπεδα προμετωπιαίας ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης, έχουν χαμηλότερη επίσης ΠΠΑ σε σχέση με τους C/C στην placebo συνθήκη. Ανταγωνισμός του COMT ενζύμου από την τολκαπώνη αυξάνει σημαντικώς την ΠΠΑ στην πρώτη ομάδα και τείνει να έχει το αντίθετο αποτέλεσμα στους C/C. Αυτά τα αποτελέσματα συμφωνούν απολύτως με αυτά της μελέτης 1 και 2. Επίσης μετά την χορήγηση τολκαπώνης βελτιώθηκε η επίδοση των G/G και στις 2 δοκιμασίες της μνήμης εργασίας αλλά όχι στους C/C, σε τέλεια συμμετρία με την επίδραση στην ΠΠΑ. Οι παλινδρομήσεις έδειξαν ότι η επαγόμενη από την τολκαπώνη βελτίωση στην ΠΠΑ στους G/G συσχετίστηκε σημαντικώς με βελτίωση στην μνήμη εργασίας, όπως δείξαμε και στην μελέτη 2 για τους val/val.

Στην placebo συνθήκη οι C/C ήταν καλύτεροι στο n-back σε σχέση με τους G/G αφού ήταν πιο γρήγοροι για αποκρίσεις που δεν διέφεραν ως προς την ακρίβεια. Παρόλο που αυτή η επίδραση ήταν ασθενής, παραμένει προς την σωστή κατεύθυνση, εκτείνοντας την επίδραση του πολυμορφισμού από την επίλυση προβλημάτων και λήψη αποφάσεων που βρήκαμε σε άλλη εργασία μας που δεν περιγράφουμε εδώ (Roussos και συν. 2008) στην μνήμη εργασίας. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι συνώνυμοι πολυμορφισμοί μπορεί να έχουν σημαντική επίδραση σε πολύπλοκες γνωστικές λειτουργίες και επιβεβαιώνουν την σημαντικότητα υψηλής προμετωπιαίας ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης

στην μνήμη εργασίας (Arud και συν. 2007, Egan και συν. 2001, Winterer και συν. 2006). Η ακρίβεια της απόκρισης στο n-back δεν φαίνεται να είναι το ίδιο ευαίσθητη στον γονότυπο όσο ο χρόνος αντίδρασης ή η ΠΠΑ (rs4818 [μελέτη 3] ή val158met [μελέτη 1 και 2]), παρόλο που η επίδραση του γονοτύπου στην προμετωπιαία αποτελεσματικότητα είναι ευρέως αποδεδειγμένη (Egan και συν. 2001, Winterer και συν. 2006). Αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενη μελέτη (Arud και συν. 2007) και μπορεί να οφείλεται σε ενδογενές ceiling effect της επίδοσης, αφού συμμετείχαν υψηλά λειτουργικοί υγιείς εθελοντές.

Παρά τις παραπάνω παρατηρήσεις αλλά και προηγούμενα δεδομένα που στηρίζουν ότι η ΠΠΑ μπορεί να είναι σημαντική για τις ανθρώπινες γνωστικές λειτουργίες (Geyer και συν, 1990), τα παραπάνω αποτελέσματα μπορεί να αντικατοπτρίζουν απλώς ένα μερικώς αλληλεπικαλυπτόμενο νευρωνικό κύκλωμα παρά μια αιτιολογική σύνδεση μεταξύ της ΠΠΑ και των γνωστικών λειτουργιών. Παρά την ύπαρξη στενής σύνδεσης μεταξύ προμετωπιαίας ντοπαμινεργικής δραστηριότητας και ΠΠΑ στα τρωκτικά (Bubser and Koch, 1994; Ellenbroek και συν, 1996; Zavitsanou και συν, 1999; Broersen και συν, 1999; Lacroix και συν, 2000) και της σημαντικότητας του προμετωπιαίου στην ρύθμιση της ΠΠΑ στον άνθρωπο (κοίτα εισαγωγή μελετών 1 και 2), η ΠΠΑ ρυθμίζεται από ένα πολύπλοκο φλοιο-ραβδωτο-ωχρο-γεφυρικό κύκλωμα (Swerdlow και συν, 1992, 2001), στο οποίο ο προμετωπιαίος φλοιός αποτελεί έναν μόνο απο πολλούς σημαντικούς κόμβους. Για παράδειγμα, το COMT ένζυμο εκφράζεται επίσης στον ιππόκαμπο (Matsumoto και συν, 2003), ο οποίος παίζει σημαντικό στην ρύθμιση της ΠΠΑ (Swerdlow και συν, 2001) και δεν είναι γνωστός ο τρόπος με τον οποίο

η αναστολή του COMT από την τολκαπόνη εντός του ιπποκάμπου μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα μας. Επιπλέον, παρόλο που ο COMT Val158Met πολυμορφισμός καθορίζει τα βασικά επίπεδα της προμετωπιαίας ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης, μπορεί να ρυθμίζει και την ντοπαμινεργική διαβίβαση στο ραβδωτό σώμα. Έχει βρεθεί ότι υψηλότερη COMT δραστηριότητα, όπως παρατηρείται στο Val158 αλληλίο, σχετίζεται με αυξημένη μεσεγκεφαλική σύνθεση ντοπαμίνης (Meyer-Lindenberg και συν, 2005) και έκφραση της υδροξυλάσης της τυροσίνης σε νευρώνες που προβάλλουν στο ραβδωτό σώμα (Akil και συν, 2003). Αυτό σημαίνει ότι πέρα από την άμεση μείωση της φλοιϊκής επεξεργασίας της πληροφορίας που οδηγεί σε λιγότερο αποδοτική γνωστική λειτουργία (π.χ. μνήμη εργασίας), το Val158 αλληλίο μπορεί επιπλέον να αυξάνει έμμεσα την ντοπαμινεργική διαβίβαση στο ραβδωτό σώμα, οδηγώντας σε μείωση της ΠΠΑ. Από την άλλη, η διαθέσιμη βιβλιογραφία (π.χ. από COMT knockout ποντίκια) (Gogos και συν, 1998; Huotari και συν, 2002) συζητούν για έναν καθοριστικό ρόλο του προμετωπιαίου vs ραβδωτού σώματος, στηρίζοντας την άποψη ότι η φλοιϊκή ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση έχει μεγαλύτερη επίδραση εν συγκρίσει με αυτή του ραβδωτού σώματος. Στους Val158 ομοζυγώτες, η βελτίωση της ΠΠΑ από την τολκαπόνη στα μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα (120 ms), που είναι περισσότερα εξαρτώμενα από τον μετωπιαίο φλοιό (Filion και συν, 1993), είναι σύμφωνη με την γνωστή μείωση της COMT δραστηριότητας από το φάρμακο, κυρίως στον προμετωπιαίο φλοιό, που συμπερασματικά οδηγεί σε αύξηση της προμετωπιαίας ντοπαμίνης και λειτουργίας. Όμως, η βελτίωση της ΠΠΑ στα μικρότερα «προ-της-προσοχής»

μεσοδιαστήματα (30 ms) δεν μπορεί εύκολα να αποδοθεί σε άμεση επίδραση του φαρμάκου στον προμετωπιαίο φλοιό, καθώς η ΠΠΑ φλοιός σε αυτά τα μικρά μεσοδιαστήματα πιστεύεται να είναι αυτόματη και όχι επαρκής δείκτης της προμετωπιαίας λειτουργίας (Schell και συν, 2000). Εκτός βέβαια, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, υψηλή COMT δραστηριότητα, όπως καθορίζεται από το Val158 αλληλίο, σχετίζεται με έμμεση αύξηση της ντοπαμινεργικής νευροδιαβίβασης στο ραβδωτό σώμα (Akil και συν, 2003; Meyer-Lindenberg και συν, 2005), και πιθανό επακόλουθο η ελάττωση της COMT δραστηριότητας από την τολκαπόνη να οδηγεί σε μείωση των επιπέδων ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα και βελτίωση της ΠΠΑ στα μικρότερα μεσοδιαστήματα στους Val158 ομοζυγώτες.

Ένας πιο λεπτομερής μηχανισμός εξάγεται από το πρότυπο που περιέγραψε πρώτος ο Grace (1993) και Bilder και συν (2004). Το μοντέλο αυτό διατυπώνει ότι χαμηλή τονική προμετωπιαία ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση (Val/Val άτομα) μπορεί να οδηγεί σε υψηλότερη φασική ντοπαμινεργική απόκριση στο επικλινή πυρήνα και αντιστοίχως υψηλή τονική ντοπαμινεργική διαβίβαση στον προμετωπιαίο φλοιό (Met/Met άτομα) μπορεί να σχετίζεται με χαμηλή φασική ντοπαμινεργική απόκριση στο επικλινή πυρήνα (Grace, 1993; Bilder και συν, 2004). Χαμηλή φασική (π.χ. ως απάντηση σε προπαλμό) ντοπαμινεργική απόκριση στον επικλινή πυρήνα των Met/Met θα έχει ως αποτέλεσμα υψηλότερη δραστηριότητα του AA, αναστέλοντας τον σκελογεφυρικό πυρήνα της καλύπτρας (Swerdlow και συν, 2001) και υψηλότερα επίπεδα ΠΠΑ. Το αντίθετο θα ισχύει για τους Val/Val. Ενισχύοντας τα τονικά



επίπεδα της προμετωπιαίας ντοπαμίνης, η τολκαπρόνη βελτιώνει τις γνωστικές λειτουργίες και την ΠΠΑ για όλα τα μεσοδιαστήματα στους Val/Val. Παρόλο που τα παραπάνω παραμένουν υποθετικά, πιστεύουμε ότι στην παρούσα χρονική στιγμή αυτο το μοντέλο εξηγεί καλύτερα τα αποτελέσματα μας, καθώς διατηρεί τον προμετωπιαίο φλοιό ως την κύρια περιοχή-στόχος της τολκαπρόνης αλλά ταυτόχρονα επιτρέπει κατανοητές αλληλεπιδράσεις μεταξύ προμετωπιαίου φλοιού και μεσολιμβικού συστήματος, που ως γνωστόν ρυθμίζει την ΠΠΑ. Μελλοντική έρευνα θα μπορεί να εξετάσει την απελευθέρωση της ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα κατά την διάρκεια παθητικής ΠΠΑ σε συνθήκη placebo και μετά από χορήγηση τολκαπρόνης σε Val158 και Met158 ομοζυγώτες. Είναι πιθανή η ύπαρξη κοινών μηχανισμών και νευρωνικών περιοχών που εμπλέκονται στα μικρά και μεγάλα μεσοδιαστήματα της ΠΠΑ, καθώς η ΠΠΑ σε διάφορα μικρά και μεγάλα μεσοδιαστήματα σχετίζεται σημαντικώς θετικά (Kumari και συν, 2005, a, 2008). Χρειάζεται περισσότερη έρευνα πάνω στην επίδραση της τολκαπρόνης στις γνωστικές λειτουργίες και στην ΠΠΑ με τη χρήση μεγαλύτερης ποικιλίας μεσοδιαστημάτων σε παθητικές και ενεργοποίηση προσοχής συνθήκες μαζί με την απλοτυπική ανάλυση του COMT γονιδίου.

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό ότι τα αποτελέσματα μας προέρχονται από ομογενή πληθυσμό υγιών ανδρών και δεν μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές στο φύλο, ηλικία, εκπαίδευση ή χαρακτηριστικά του AA. Το μέγεθος της επίδρασης της τολκαπρόνης στην μνήμη εργασίας ήταν σχετικά μικρό και παρέμεινε οριακά επίπεδα σημαντικότητας μετά από covarying για το IQ, κάτι που παρουσίασε σχετικά μεγάλη διαφορά ανάμεσα στις γενετυπικές ομάδες μας.

Είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι οι εθελοντές μας ήταν φυσιολογικά άτομα χωρίς ελλείψεις στις παραπάνω δοκιμασίες και παρατηρείται ένα 'ceiling effect' στην επίδοση τους κάνοντας τα θετικά ευρήματα ακόμη πιο βαρυσήμαντα. Επίσης τα αποτελέσματα μας δεν μπορούν να αποδοθούν στην δράση της τολκαπόνης στο συναίσθημα και ενεργοποίηση, αφού δεν βρέθηκαν σημαντικές επιδράσεις σε καμία από τις POMS μετρήσεις. Το ευεργετικό αποτέλεσμα της τολκαπόνης στην ΠΠΑ και μνήμη εργασίας στους Val158 ομοζυγώτες δεν συνοδεύτηκε από αλλαγές στο συναίσθημα και ενεργοποίηση, προτείνοντας ότι η τολκαπόνη δεν επιφέρει σημαντική επίδραση στο μεσολιμβικό ή μεσοραβδωτό ντοπαμινεργικό σύστημα. Αυτό είναι σύμφωνο με ενδείξεις ότι το COMT δεν επηρεάζει σημαντικώς τα εξωκυττάρια επίπεδα ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα του αρουραίου (Gogos και συν, 1998; Li και συν, 1998; Mazei και συν, 2002; Tunbridge και συν, 2004) και προτείνει ότι το ευεργετικό αποτέλεσμα της τολκαπόνης στην ΠΠΑ και γνωστικές λειτουργίες πραγματοποιείται στην απουσία ψυχοδιεγερτικής επίδρασης και δυνητικής κατάχρησης. Το COMT ένζυμο των Val158 ομοζυγωτών μπορεί να έχει παραπάνω χωρητικότητα για πρόσδεση με την τολκαπόνη λόγω της μεγαλύτερης σταθερότητας της πρωτεΐνης (Chen και συν, 2004). Έτσι μπορούμε να εκφράσουμε την άποψη ότι η παρατηρούμενη θεραπεία x γονότυπος επίδραση ήταν αποτέλεσμα της υψηλότερης ευαισθησίας των Val/Val στην τολκαπόνη. Παρόλο που αυτή η πιθανότητα δεν μπορεί να αποκλειστεί τελείως αναφορικά στην επίδραση της τολκαπόνης στην μνήμη εργασίας, είναι απίθανο ότι ευθύνεται για τα ευρήματα μας στην ΠΠΑ, καθώς η τολκαπόνη βελτίωσε την ΠΠΑ στους Val/Val και επηρέασε με αντίθετο τρόπο

τους Met/Met. Παρόλο που το τελευταίο αποτέλεσμα δεν έφτασε τα επίπεδα σημαντικότητας, παραμένει σύμφωνο με την παραπάνω ερμηνεία. Είναι πιθανών ότι σε μεγαλύτερο δείγμα Met/Met ατόμων θα μπορούσε η μείωση της ΠΠΑ από την τολκαπρόνη να φτάσει σε σημαντικά στατιστικά επίπεδα. Επίσης βρήκαμε σημαντική επίδραση της τολκαπρόνης στην bioactivity στους Met/Met όπως φαίνεται από την αύξηση του AA από το φάρμακο στους Met158 και όχι στους Val158 ομοζυγώτες.

Η αύξηση του AA από την τολκαπρόνη στους Met158 αλλά όχι τους Val158 ομοζυγώτες ήταν μη αναμενόμενο και δεν έχουμε μια συγκεκριμένη εξήγηση για αυτό. Ενεργοποίηση του νοραδρενεργικού ή/και ντοπαμινεργικού συστήματος στα τρωκτικά και στον άνθρωπο είναι γνωστό ότι αυξάνει το AA (Davis και συν, 1979; Davis, 1985; Morgan και συν, 1993). Παρόλα ταύτα, μία φερόμενη επίδραση της τολκαπρόνης στην νοραδρενεργική ή/και ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση εντός των νευρωνικών κυκλωμάτων του στελέχους που εξυπηρετούν το AA, δεν θα μπορούσε να εξηγήσει εύκολα την εκλεκτική αύξηση του AA μόνο στους Met/Met. Το AA αυξάνεται με το αρνητικό συναίσθημα (see Lang and Davis, 2006 for review), και οι Met ομοζυγώτες έχουν μειωμένη προσαρμοστικότητα ενάντια σε αρνητικές συναισθηματικές καταστάσεις (Smolka και συν, 2005; Drabant και συν, 2006; Weiss και συν, 2007). Είναι πιθανών ότι η αύξηση του AA από την τολκαπρόνη στους Met/Met σχετίζεται με την επαγόμενη από το φάρμακο δυσφορία σε αυτά τα άτομα. Παρόλο που κάτι τέτοιο δεν επιβεβαιώνεται από τα δεδομένα μας, είναι πιθανών ότι το AA, μία αυτόματη αντανακλαστική απόκριση είναι πιο ακριβής και ευαίσθητη μέτρηση της

δυσφορίας, ανεξάρτητο από τις υποκειμενικές μεθόδους αξιολόγησης του συναισθήματος (Lang και συν, 2000). Σίγουρα χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση η αλληλεπίδραση της τολκαπόνης και του COMT γονότυπου στην συναισθηματική διεργασία εγρήγορσης και affective processing, χρησιμοποιώντας αντικειμενικές μεθόδους όπως είναι η ρύθμιση του AA μέσω affective εικόνων (Lang και συν, 1999).

Η ΠΠΑ αποτελεί μια ευρεία μέθοδος μελέτης της ψύχωσης στα πειραματόζωα (Swerdlow και συν, 1994). Επίσης θεωρείται υποψήφιος ενδοφαινότυπος για την σχιζοφρένεια (Braff and Light, 2005; Calkins και συν, 2007) λόγω της υψηλής κληρονομικότητας (Anokhin και συν, 2003; Greenwood και συν, 2007) και της παρουσίας ελλείψεων της ΠΠΑ στους υγιείς πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με σχιζοφρένεια (Cadenhead και συν, 2000; Kumari και συν, 2005b). Όμως, η γενετική διερεύνηση της ΠΠΑ βρίσκεται ακόμη σε πολύ αρχικά στάδια. Αυτή η εργασία αποτελεί την πρώτη μελέτη της ενίσχυσης της ΠΠΑ και των γνωστικών λειτουργιών με ένα μη-διεγερτικό φάρμακο, την τολκαπόνη. Μέσω συγκεκριμένων μεταβολών της προμετωπιαίας ντοπαμίνης, η τολκαπόνη αποτελεί μια νέα προσέγγιση της «κατευθυνόμενης» φαρμακολογίας για την βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών και της ΠΠΑ, προφανώς μέσω της υποβοηθούμενης από την ντοπαμίνη αύξησης του λόγου: σήμα προς θόρυβο στον προμετωπιαίο φλοιό (Arud and Weinberger, 2007). Η παρούσα μελέτη προτείνει επίσης ότι αυτή η καινοτόμος φαρμακολογική στρατηγική μπορεί να είναι συγκεκριμένη για τον γονότυπο, αφού οι επιδράσεις της διέφεραν μεταξύ των διαφορετικών COMT γενοτυπικών ομάδων. Τα ευρήματά μας μπορούν να

---

έχουν σημαντικότερη κλινική εφαρμογή για την θεραπεία νοσημάτων, όπως η σχιζοφρένεια που χαρακτηρίζονται από δυσλειτουργίες στον προμετωπιαίο φλοιό, όπως π.χ. μειωμένες γνωστικές λειτουργίες και ΠΠΑ.

## 8. Εισαγωγή μελετης 4

Η οικογένεια των D2 υποδοχέων επλέκεται στην ρύθμιση της ΠΠΑ στους αρουραίους (Peng και συν, 1990), όπου ο ντοπαμινεργικός D2 υποδοχέας (DRD2) είναι απαραίτητος (Caine και συν, 1995; Ralph και συν, 1999). Ενδείξεις από μελέτες με αγωνιστή-ανταγωνιστή σε αρουραίους προτείνουν επίσης έναν ρόλο του ντοπαμινεργικού D3 υποδοχέας (DRD3), (Bristow και συν, 1996; Varty και συν, 1998; Swerdlow και συν, 1998; Reavill και συν, 2000; Park και συν, 2005), αλλά η έλλειψη εκλεκτικών DRD3 αγωνιστών δεν επιτρέπει περαιτέρω διερεύνηση. Έτσι, η εμπλοκή του DRD3 στην ρύθμιση της ΠΠΑ παραμένει αναπάντητο πεδίο, ειδικά σήμερα αφού μελέτες έδειξαν ότι οι προτιμητέοι D3 ανταγωνιστές δεν έχουν καμία επίδραση ή απαιτούν υψηλότερες δόσεις για να αντιστρέψουν τις συγκεκριμένες για το είδος ελλείψεις της ΠΠΑ στα DBA/2J ποντίκια (Zhang και συν, 2006). Στον ανθρώπινο εγκέφαλο, η υψηλότερη έκφραση του D3 υποδοχέα είναι στο κοιλιακό ραβδωτό σώμα (Murray at al, 1994; Meador-Woodruff και συν, 1996; Morissette και συν, 1998; Gurevich και συν, 1999). Ο Gurevich (Gurevich και συν, 1999) έχει αναφέρει μια επικάλυψη στην έκφραση των D3 και D2 υποδοχέων, καθώς το D3 mRNA εκφράζεται σε περισσότερο από 30% των νευρώνων του κοιλιακού ραβδωτού και το D2 mRNA σε πάνω από το 75% των νευρώνων. Σύμφωνα με την παραπάνω υπόθεση εμπλοκής του DRD3 στην ρύθμιση της ΠΠΑ, είναι και τα πρόσφατα αποτελέσματα από την ερευνητική ομάδα μας, όπου δείξαμε ότι η ροπινιρόλη ελλατώνει την ΠΠΑ σε υγιείς άρρενες (Giakoumaki και συν, 2007) αλλά η έλλειψη

εκλεκτικότητας δεν μας επιτρέπει να εξάγουμε οριστικά αποτελέσματα. Η ροπινιρόλη είναι ένας επιλεκτικός D3/2 αγωνιστής (Gerlach και συν, 2003) με 20 φορές παραπάνω εκλεκτικότητα για τους D3 σε σχέση με τους D2 υποδοχείς (Reavill και συν, 2002) και επιπλέον συγγένεια με τον ντοπαμινεργικό D4 υποδοχέα (DRD4) (Newman-Tancredi και συν, 2002). Είναι επίσης πιθανόν να παίζει και ο DRD4 σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ΠΠΑ (Mansbach και συν, 1998; Okuyama και συν, 1999; Boeckler και συν, 2004). Έτσι δεν μπορεί να αποκλειστεί η συνεισφορά από την δράση ενός πιθανού μηχανισμού ενεργοποίησης των D2 και D4 υποδοχέων.

Βάσει αυτών των δυσκολιών με τις μελέτες αγωνιστών-ανταγωνιστών, μια εναλλακτική στρατηγική είναι να μελετήσουμε τον πιθανό ρόλο του DRD3 στην ΠΠΑ μέσω του χαρακτηρισμού του DRD3 Ser9Gly πολυμορφισμού. Αυτός ο πολυμορφισμός αποτελεί μια κοινή παραλλαγή του DRD3 γονιδίου, που εντοπίζεται στο 3q13.3 χρωμόσωμα, και καθορίζει την αυξημένη λειτουργία του D3 υποδοχέα. Πράγματι, ο DRD3 υποδοχέας των Gly-9 ομοζυγωτών έχει πάνω από 4 φορές αύξηση στην συγγένεια σύνδεσης της ντοπαμίνης και στην απόκριση του σήματος (signaling response) όπως είναι η υποβοηθούμενη από την ντοπαμίνη κυκλική μονοφωσφορική αδενοκυκλάση (cAMP) και το σήμα της mitogen-associated protein kinase (MAPK) σε σχέση με το Ser-9 έκδοχο (Jeanneteau και συν, 2006). Υπάρχει ολοένα και αυξανόμενη απόδειξη που στηρίζει τον ρόλο του DRD3 υποδοχέα στην παθοφυσιολογία και θεραπεία της σχιζοφρένειας (Joyce και συν, 1999; Sokoloff και συν, 2006). Μια πιο

λεπτομερής κατανόηση του συγκεκριμένου ρόλου του DRD3 υποδοχέα στην ρύθμιση της ΠΠΑ στον άνθρωπο, μπορεί να βοηθήσει στην διευκρίνηση σημαντικών στοιχείων για την παθοφυσιολογία νευροψυχιατρικών νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από έλλειμμα στον αισθητικοκινητικό ηθμό. Στην παρούσα μελέτη μας ενδιέφερε η σχέση της ΠΠΑ με τον DRD3 Ser9Gly πολυμορφισμό. Υποθέσαμε ότι εθελοντές που έφεραν το Gly αλληλίο (αυξημένη D3 λειτουργία) θα έχουν χαμηλό εύρος ΠΠΑ σε σχέση με τους ομόζυγους για το Ser αλληλίο (χαμηλή D3 λειτουργία). Χρησιμοποιήσαμε μια σειρά από διαφορετικούς ερεθισμούς για την περίπτωση που η επίδραση του DRD3 Ser9Gly πολυμορφισμού στην ΠΠΑ εξαρτάται από τον ερεθισμό.



## **9. Μελέτη 5: Ο ντοπαμινεργικός D3 υποδοχέας Ser9Gly πολυμορφισμός ρυθμίζει την ΠΠΑ του ΑΑ (Biol Psychiatry. 2008, 1;64(3):235-40)**

### *9. 1. Συμμετέχοντες*

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης και όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους πριν ξεκινήσει η πειραματική διαδικασία. Εκατόν είκοσι-ένα υγιείς άνδρες, προπτυχιακοί και μεταπτυχιακοί φοιτητές ιατρικής στο Πανεπιστήμιο Κρήτης δήλωσαν εθελοντική συμμετοχή στη μελέτη. Περιορίσαμε το δείγμα μας σε άνδρες για να αποφύγουμε την μεταβλητότητα της ΠΠΑ που σχετίζεται με το φύλο (Swerdlow και συν. 1993; Aasen και συν. 2005) και την έμμηνο ρύση (Swerdlow και συν. 1997). Τα κριτήρια επιλογής/αποκλεισμού και οι διαδικασίες είναι πανομοιότυπες με αυτές των προηγούμενων μελετών. Επτά εθελοντές αποκλείστηκαν λόγω οικογενειακού ιστορικού ψυχιατρικής ασθένειας, 11 άτομα ήταν μη ανταποκρινόμενοι στο αντανακλαστικό αιφνιδιασμού (μέσος εύρος του αντανακλαστική δοκιμασία και 2 άτομα είχαν θετική τοξικολογική ανάλυση. Εκατόν-ένα υγιείς εθελοντές, ηλικίας 18–35 χρονών (μέσος όρος  $\pm$  σταθερά απόκλισης,  $26.0 \pm 4.1$ ) τελείωσαν την μελέτη. Οι εθελοντές εξετάστηκαν σε μία συνεδρία.

## 9. 2. Γενοτυπική ανάλυση

Η εξαγωγή γενομικού DNA έγινε από το φλεβικό αίμα των εθελοντών με την χρήση του Flexigene DNA kit (Qiagen, Hilden, Germany). Ο DRD3 Ser9Gly πολυμορφισμός αναλύθηκε με restriction fragment length polymorphism (RFLP) μετά από πολλαπλασιασμό με polymerase chain reaction (PCR) και πέψη με Hae III (New England Biolabs, Frankfurt/Main, Germany), παρομοίως με προηγούμενη μεθοδολογία (Lannfelt και συν. 1992).

## 9. 3. Καταγραφή του αντανεκλαστικού

Όπως και στην προηγούμενη μελέτη

## 9. 4. Στατιστική ανάλυση

Η ποσοστιαία ΠΠΑ υπολογίστηκε με τον τύπο  $[(\text{Εύρος}_{\text{Παλμού}} - \text{Εύρος}_{\text{Προπαλμού-Παλμού}}) / \text{Εύρος}_{\text{Παλμού}}] \times 100$ . Συγκρίσεις μεταξύ των γενοτυπικών ομάδων για τις δημογραφικές μεταβλητές και το baseline AA έγινε με την εφαρμογή ξεχωριστών ANOVA ή το μη-παραμετρικό Kruskal-Wallis test όταν οι κατανομές απέκλιναν από την κανονικότητα. ANOVA επαναλαμβανόμενων μετρήσεων με τον γονότυπο ως τον μεταξύ-υποκειμένων παράγοντα ομαδοποίησης και τον προπαλμό και το μεσοδιάστημα ως το εντός-υποκειμένων παράγοντα χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση της %ΠΠΑ και των δεδομένων του

λανθάνοντος χρόνου. Εφαρμόσαμε Bonferroni διορθώσεις σε όλες τις στατιστικά σημαντικές τιμές.

#### 9. 5. Αποτελέσματα

Σαράντα-τρεις εθελοντές ήταν ομόζυγοι για το Ser αλληλίο, 43 ήταν ετερόζυγοι και 15 ήταν Gly/Gly, κατανομή σύμφωνη με την εξίσωση Hardy–Weinberg ( $\chi^2=0.61$ ,  $df=2$ ,  $p=0.74$ ). Δεν υπήρχαν διαφορές στις δημογραφικές και AA μεταβλητές μεταξύ των 3 γενοτυπικών ομάδων (Πίνακας 4.1).

Το γράφημα 4.1 δείχνει την %ΠΠΑ στις 3 γενοτυπικές ομάδες. Η ANOVA έδειξε σημαντική κύρια επίδραση του γενότυπου [ $F(2, 98)=5.13$ ,  $p<0.008$ ,  $\eta^2=0.10$ ], έντασης του προπαλμού [ $F(1,98)=108.2$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.51$ ] και μεσοδιαστήματος [ $F(2,196)=63.6$ ,  $p<0.001$ ,  $g^2=0.39$ ] αλλά όχι αλληλεπιδράσεις ( $F's<2.1$ ,  $p>0.1$ ). Τα αποτελέσματα αυτά παρέμειναν σημαντικά (όλες οι  $p$  τιμές  $<0.001$ ) μετά από συνδιακύμανση για τα βασικό εύρος του AA και του στάτους καπνίσματος. Post-hoc Bonferroni συγκρίσεις έδειξαν ότι η ΠΠΑ των Ser/Ser ατόμων ήταν υψηλότερη από την ΠΠΑ των Gly/Gly ( $p<0.01$ ) και της Ser/Gly ομάδας (trend  $p<0.09$ ).

Στο γράφημα 4.2 φαίνεται ο λανθάνων χρόνος έναρξης στις δοκιμασίες απλού παλμού και η εκ του προπαλμού μείωση του λανθάνοντος χρόνου έναρξης από τους 75-dB (Αριστερά) και 85-dB προπαλμούς (Δεξιά) για τα 3 μεσοδιαστήματα, στις 3 διαφορετικές γενοτυπικές ομάδες. Μια 3 x 4 (γονότυπος x τύπος ερεθισμού) ANOVA για την 75-dB ένταση προπαλμού έδειξε ένα σημαντικό

αποτέλεσμα του γονότυπου [ $F(2,98)= 3.2, p<0.05, \eta^2 =0.06$ ] και τύπου ερεθισμού [ $F(3,294)=15.4, p<0.001, \eta^2=0.14$ ] αλλά μη σημαντικές αλληλεπιδράσεις [ $F<1$ ].

Bonferroni post hoc tests έδειξαν σημαντικές διαφορές στην εκ του προπαλμού μείωση του λανθάνοντος χρόνου έναρξης μεταξύ των Ser/Ser και Gly/Gly ομάδων ( $p<0.044$ ). Μια παρόμοια ANOVA για τον 85-dB προπαλμό έδειξε σημαντική κύρια επίδραση του γονότυπου [ $F(2,98)= 4.6, p<0.012, \eta^2=0.09$ ] και τύπου ερεθισμού [ $F(3,294)=20.7, p<0.001, \eta^2=0.17$ ] αλλά μη σημαντικές αλληλεπιδράσεις [ $F=1.2; p>0.3$ ]. Bonferroni post hoc tests έδειξαν σημαντικές διαφορές στην εκ του προπαλμού μείωση του λανθάνοντος χρόνου έναρξης μεταξύ των Ser/Ser και Gly/Gly ομάδων ( $p<0.012$ ). Το γράφημα 4.2 δείχνει σαφή διαφορά στην εκ του προπαλμού μείωση του λανθάνοντος χρόνου έναρξης μεταξύ των δύο προπαλμών στο μεσοδιάστημα των 30-msec. Πράγματι, αυτό επιβεβαιώθηκε με μια συνολική  $3 \times 2 \times 3$  (γονότυπος  $\times$  προπαλμός  $\times$  μεσοδιάστημα) ANOVA, που έδειξε σημαντική προπαλμός  $\times$  μεσοδιάστημα αλληλεπίδραση [ $F(2,196)=11.9, p<0.001, \eta^2=0.11$ ]. Τα δεδομένα του λανθάνοντος χρόνου κορύφωσης φαίνονται στον Πίνακα 4.2. Παρόμοιες ANOVA όπως και για τον λανθάνοντα χρόνο έναρξης, απέτυχαν να δείξουν κάποιο σημαντικό αποτέλεσμα ( $p >0.05$ ). Όπως φαίνεται στον πίνακα 4.2, ενώ οι χρόνοι κορύφωσης των Ser/Ser και Ser/Gly ομάδων ακολούθησαν το ίδιο πρότυπο όπως στον χρόνο έναρξης, οι χρόνοι κορύφωσης των Gly/Gly ήταν στα επίπεδα των Ser/Ser. Δεδομένου ότι οι Gly/Gly είχαν την χαμηλότερη ΠΠΑ και επομένως το υψηλότερο εύρος του AA σε όλους τους ερεθισμούς, ελέγξαμε την πιθανότητα

αν ο μεγαλύτερος χρόνος κορύφωσης σε αυτήν την ομάδα ήταν το αποτέλεσμα υψηλότερου AA. Πράγματι, ελέγχοντας την επίδραση του εύρους του AA με αναλύσεις συνδιακύμανσης (ANCOVAs), η επίδραση του γονότυπου στον χρόνο κορύφωσης έγινε σημαντική. Ο Πίνακας 4.3 δείχνει τις τιμές Cohen's d για τις δύο ομοζυγωτικές ομάδες (Ser/Ser vs. Gly/Gly) της ΠΠΑ και έκδηλου χρόνου ενίσχυσης για όλους τους τύπους ερεθισμού.

## 10. Συζήτηση μελέτης 4

Σε αυτήν την μελέτη δείξαμε μια γραμμική συσχέτιση μεταξύ ΠΠΑ και φορτίου («της δόσης») του αλληλίου που κωδικοποιεί για γλυκίνη. Οι Gly9 ομοζυγώτες είχαν την χαμηλότερη ΠΠΑ, οι Ser9 ομοζυγώτες την υψηλότερη και οι ετεροζυγώτες ενδιάμεση. Ένα 10% της μεταβλητότητας της ΠΠΑ εξηγείται από τον DRD3 γονότυπο. Παράλληλα, βρήκαμε μια γραμμική συσχέτιση ανάμεσα στον λανθάνοντα χρόνο έναρξης, με τους Gly9 να εμφανίζουν πιο γρήγορη ανίχνευση του προπαλμού, όπως φάνηκε από την μεγαλύτερη μείωση του λανθάνοντος χρόνου έναρξης στις δοκιμασίες που υπήρχε προπαλμός, αλλά χειρότερη επεξεργασία της πληροφορίας, όπως φάνηκε από την χειρότερη ΠΠΑ τους..

Παρόλο που η παρούσα μελέτη δείχνει μια σημαντική επίδραση του D3 υποδοχέα στην ρύθμιση της ΠΠΑ, δεν μπορεί να εντοπίσει τις περιοχές που ευθύνονται για αυτήν την επίδραση. Η κατανομή του D3 υποδοχέα προτείνει ότι η λειτουργία του σχετίζεται με το μεσολιμβικό παρά με το μαλανωτοραβδωτό ντοπαμινεργικό σύστημα (Sokoloff και συν. 1990). Οι D3 υποδοχείς εκφράζονται σε υποφλοιϊκές περιοχές, όπως βασικά γάγγλια και λιμβικές δομές (Sokoloff και συν. 1990, Jackson and Westlind-Danielsson 1994, Schwartz και συν. 2000), οι οποίες αλληλοεπικαλύπτονται με το νευρωνικό δίκτυο που ρυθμίζει την ΠΠΑ (Swerdlow and Geyer 1998, Swerdlow και συν. 2001). Επίσης σχετίζονται λειτουργικώς και με την ρύθμιση της προμετωπιαίας λειτουργίας (Morissette και συν. 1998), μέσω της ντοπαμινεργικής προβολής στον προμετωπιαίο φλοιό

(Sesack and Carr 2002). Ο προμετωπιαίος φλοιός αποτελεί σημαντικό κόμβο στην ρύθμιση της ΠΠΑ στα ζώα (Koch and Bubser 1994, Swerdlow και συν. 1995, Ellenbroek και συν. 1996, Broersen και συν. 1999, Japha and Koch 1999, Zavitsanou και συν. 1999, Lacroix και συν. 2000, Yee 2000), και στον άνθρωπο, όπως φαίνεται από PET scan (Hazlett και συν. 1998) και δομικές (Kumari και συν. 2005) και λειτουργικές MRI μελέτες (Kumari και συν. 2003, Kumari και συν. 2007). Είναι πιθανόν ότι οι Gly9 εθελοντές εμφανίζουν χαμηλή ΠΠΑ λόγω υψηλής λειτουργίας υποφλοιϊκών προσυναπτικών D3 αυτο-υποδοχέων. Οι παραπάνω υποδοχείς μειώνουν τον τόνο των ντοπαμινεργικών νευρώνων του κοιλιακού καλυπτρικού πεδίου, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό (Lejeune and Millan 1995, Gobert και συν. 1996). Είναι πιθανόν επομένως, ότι η χαμηλή ΠΠΑ των Gly9 ατόμων να οφείλεται τουλάχιστον εν μέρει, στα μειωμένα επίπεδα ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό. Άλλη εξήγηση για την χαμηλή ΠΠΑ των Gly9 ατόμων είναι η υψηλή λειτουργία των D3 υποδοχέων σε περιοχές όπως η CA1 περιοχή του ραχιαίου ιπποκάμπτου, αφού έχει φανεί από μελέτες σε αρουραίους ότι ο D3 αγωνιστής quipirole, μειώνει την ΠΠΑ όταν εγχυθεί τοπικά στον ραχιαίο ιππόκαμπο (Ellenbroek και συν. 2002).

Μεγαλύτεροι λανθάνοντες χρόνοι έναρξης συμβαδίζουν πάντα με υψηλότερη ΠΠΑ, αλλά μικρότερη onset latency facilitation (Graham 1975, Braff και συν. 1978, Braff και συν. 1992, Parwani και συν. 2000), και αυτό παρατηρήθηκε και στις τρεις γενοτυπικές ομάδες. Ατομα με χαμηλή λειτουργία του DRD3 υποδοχέα όπως οι Ser/Ser ομοζυγώτες πράγματι έχουν μεγαλύτερους

χρόνους έναρξης και καλύτερη ΠΠΑ. Αυτό είναι σε απόλυτη συμφωνία με τα D3 μεταλλαγμένα ποντίκια που σε δοκιμασίες προσοχής παρουσιάζουν μεγαλύτερο χρόνο απόκρισης και βελτιωμένη επίδοση (Glickstein και συν. 2005). Ίσως ο ρόλος του D3 υποδοχέα να είναι στην επιτάχυνση της αντίδρασης με κόστος την χειρότερη επίδοση. Μια υπόθεση λοιπόν είναι ότι ο D3 υποδοχέας επιταχύνει την ανίχνευση του προπαλμού (increased onset latency facilitation) με κόστος την χειρότερη επεξεργασία του προπαλμού (χαμηλή ΠΠΑ). Το Gly9 αλληλίο είχε σημαντικότερη επίδραση στον χρόνο έναρξης σε σχέση με την ΠΠΑ, ειδικότερα στα «προ-προσοχής» 30-msec διαστήματα και στους 2 προπαλμούς (Πίνακας 4.3). Ενδεχομένως οι διαταραχές της ΠΠΑ που παρατηρούνται στο Gly9 αλληλίο μπορεί να οφείλονται μερικώς στην ταχεία ανίχνευση του ερεθίσματος σε πρώιμα στάδια επεξεργασίας της πληροφορίας. Γρήγορη ανίχνευση και είσοδος πληροφορίας σε πραγματικές συνθήκες μπορεί να οδηγεί σε υπερφόρτωση ερεθισμάτων. Αυτό θα μπορούσε θεωρητικά να επιβαρύνει την επεξεργασία εισερχομένων ερεθισμάτων σε μετέπειτα στάδιο, με το να παρεμποδίζει την προτεραιοποίηση και διαλογή τους από την προσοχή, αφού η τελευταία κατακλύζεται τόσο από σχετικά/σημαντικά (salient) όσο και από αφιλτράριστα δευτερεύουσας σημασίας ερεθίσματα. Η παρούσα μελέτη δείχνει τον ρόλο του DRD3 υποδοχέα στην ΠΠΑ. Περαιτέρω μελέτες με εκλεκτικούς για τον υποδοχέα φαρμακευτικούς παράγοντες κατάλληλους για χρήση σε ανθρώπους θα μας δώσουν περισσότερες πληροφορίες για τον ρόλο του DRD3 στην ΠΠΑ, και πιθανώς φαρμακευτικό στόχο, αφού ο ανταγωνισμός του υποδοχέα μπορεί να βελτιώνει την συμπτωματολογία που παρατηρείται στην σχιζοφρένεια.



**Πίνακας 4.1** Δημογραφικά στοιχεία και χαρακτηριστικά του AA για την κάθε DRD3 γενοτυπική ομάδα (μέση τιμή±σταθερά απόκλιση).

	<b>Ser/Ser</b>	<b>Ser/Gly</b>	<b>Gly/Gly</b>	<b>F (or</b>	<b>P</b>
				<b>x<sup>2</sup>)</b>	
<b>Μέγεθος πληθυσμού</b>	<b>43</b>	<b>43</b>	<b>15</b>		
<b>Ηλικία (έτη) <sup>1</sup></b>	<b>25.8±4.4</b>	<b>26.5±4.1</b>	<b>25.7±2.9</b>	<b>&lt;1</b>	<b>&gt;0.6</b>
<b>Εκπαίδευση (έτη) <sup>1</sup></b>	<b>17.1±2.9</b>	<b>17.1±2.4</b>	<b>16.8±2.1</b>	<b>&lt;1</b>	<b>&gt;0.8</b>
<b>Καπνιστές/Μη-Καπνιστές <sup>2</sup></b>	<b>16/27</b>	<b>20/23</b>	<b>8/7</b>	<b>1.4</b>	<b>&gt;0.4</b>
<b>Τσιγάρα/μέρα</b>	<b>6.5±10.3</b>	<b>7.9±10.0</b>	<b>7.5±8.2</b>	<b>&lt;1</b>	<b>&gt;0.6</b>
<b>Βασικά επίπεδα AA (DU)</b>	<b>147.1±99.2</b>	<b>125.1±87.1</b>	<b>152.8±86.3</b>	<b>&lt;1</b>	<b>&gt;0.4</b>
<b>Χρόνος εκδήλωσης του AA (ms)</b>	<b>45.5±6.4</b>	<b>44.9±8.3</b>	<b>41.3±8.6</b>	<b>1.7</b>	<b>&gt;0.1</b>
<b>Χρόνος κορύφωσης του AA (ms)</b>	<b>60.4±4.3</b>	<b>59.3±3.9</b>	<b>61.2±3.8</b>	<b>1.5</b>	<b>&gt;0.2</b>

<sup>1</sup> Για την μέτρηση αυτή, η συνολική κατανομή δεν ήταν κανονική και η ισοδύναμη μη-παραμετρική Kruskal-Wallis ανάλυση χρησιμοποιήθηκε. <sup>2</sup> χ<sup>2</sup> σύγκριση.

DU: Ψηφιακές μονάδες (Digital Units)

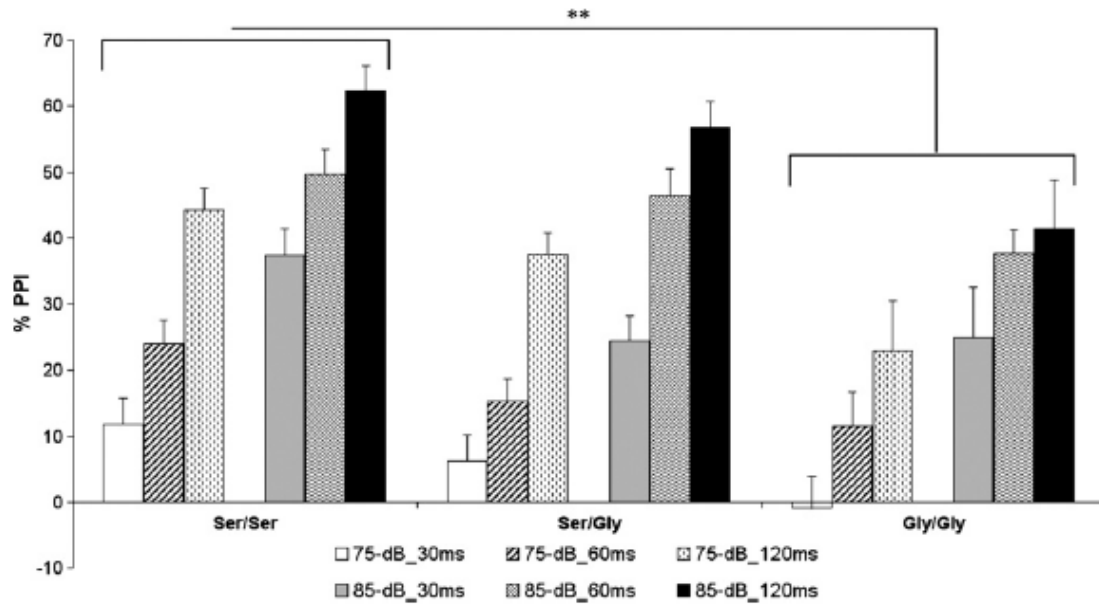
**Πίνακας 4.2** Δεδομένα του λανθάνοντος χρόνου κορύφωσης (Μέση τιμή±σταθερά απόκλισης) για τον κάθε ερεθισμό στις τρεις διαφορετικές γενοτυπικές ομάδες.

		Ser/Ser	Ser/Gly	Gly/Gly
<b>75-dB</b>	<b>30 ms</b>	<b>60.8±3.</b>	<b>58.9±4.2</b>	<b>61.2±3.5</b>
		<b>5</b>		
	<b>60 ms</b>	<b>57.6±4.</b>	<b>57.1±5.3</b>	<b>57.9±3.7</b>
		<b>7</b>		
	<b>120 ms</b>	<b>60.5±4.</b>	<b>59.0±4.4</b>	<b>61.6±3.9</b>
		<b>2</b>		
<b>85-dB</b>	<b>30 ms</b>	<b>56.2±4.</b>	<b>53.8±5.3</b>	<b>56.2±5.8</b>
		<b>3</b>		
	<b>60 ms</b>	<b>55.3±4.</b>	<b>53.8±6.0</b>	<b>55.9±6.0</b>
		<b>9</b>		
	<b>120 ms</b>	<b>59.2±5.</b>	<b>57.7±4.6</b>	<b>58.1±6.2</b>
		<b>5</b>		

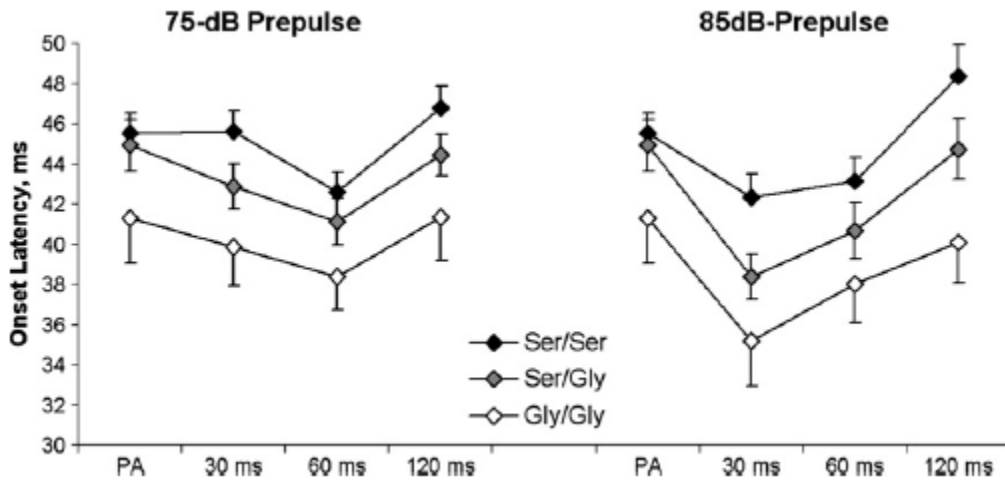
**Πίνακας 4.3.** Effect Size (Cohen's d τιμές) για τις διαφορές στην %ΠΠΑ και στην ενίσχυση του χρόνου εκδήλωσης μεταξύ των 2 ομοζυγωτικών ομάδων (Ser/Ser vs. Gly/Gly) για κάθε τύπο δοκιμασίας.

<b>Προπαλμός</b>	<b>Μεσοδιάστημα</b>	<b>%ΠΠΑ</b>	<b>Χρόνος εκδήλωσης</b>
75 dB	30 msec	0.36	0.80
	60 msec	0.30	0.64
	120 msec	1.01	0.70
85 dB	30 msec	0.54	0.87
	60 msec	0.45	0.66
	120 msec	1.06	0.90

**Γράφημα 4.1** Μέση τιμή και SEM της %ΠΠΑ για τις τρεις διαφορετικές γενοτυπικές ομάδες με τους 75-dB και 85-dB προπαλμούς, στα 30, 60, και 120 ms μεσοδιαστήματα.



**Γράφημα 4.2** Μέση τιμή και SEM για την ενίσχυση του χρόνου έναρξης στις 3 διαφορετικές γενοτυπικές ομάδες με τους 75-dB (αριστερό μέρος) και 85-dB προπαλμούς (δεξιό μέρος), στα 30, 60, και 120 ms μεσοδιαστήματα. PA: Δοκιμασίες απλού παλμού.



## 11. Εισαγωγή μελέτης 5

Το 22q11.2 σύνδρομο απαλειφής (22q11.2DS), είναι μια ημίζυγη μικρο-απαλοιφή στο χρωμόσωμα 22q11.2 μεγέθους 3Mb, που περιλαμβάνει περίπου 30 γονίδια. Τα πιο συχνά συμπτώματα περιλαμβάνουν γνωστικές δυσλειτουργίες με ήπια νοητική καθυστέρηση, συμπεριφορικές διαταραχές και αύξηση κατά 30 φορές της πιθανότητας για εκδήλωση σχιζοφρένειας (Karayiorgou and Gogos 2004). Οι σχιζοφρενείς ασθενείς έχουν υψηλότερη συχνότητα μικροαπαλοιφών του 22q11.2 χρωμοσώματος (Karayiorgou and Gogos 2004, Xu και συν. 2008, ISC 2008) και γενετικές μελέτες συσχέτισης δείχνουν το τμήμα 22q11.2 ως πιθανό γενετικό παράγοντα που παίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της σχιζοφρένειας.

Το γονίδιο για την αφυδρογονάση της προλίνης (οξειδάση 1) (*PRODH*) (MIM: 606810) εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 22q11.2, εντός του μικρότερου 1.5 Mb “κρίσιμου για την εκδήλωση ψυχιατρικής νόσου” του 22q11.2DS, και εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στον εγκέφαλο και σε άλλους ιστούς (Gogos και συν. 1999). Η οξειδάση της προλίνης εντοπίζεται εντός των μιτοχονδρίων όπου καταλύει την μετατροπή της προλίνης σε D-1-pyrroline-5-carboxylate (P5C). Το P5C στην συνέχεια μετατρέπεται σε γλουταμικό ή γ-αμινοβουτυρικό οξύ, δύο νευροδιαβιβαστές που σχετίζεται σημαντικά με την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας (Pearlson 2000). Πρόσφατες μέλετες υποστηρίζουν έναν πιθανό ρόλο των *PRODH* πολυμορφισμών, που εντοπίζονται στο 3' άκρο του γονιδίου, στην αιτιοπαθογένεση της σχιζοφρένειας (Liu και συν. 2002a, Liu και συν. 2002b,

Li και συν. 2004). Πιο συγκεκριμένα, έχουν βρεθεί σημαντικές συσχετίσεις με απλότυπους που περιέχουν τρεις πολυμορφισμούς, ονομαστικά τον rs372055 (1945T>C), rs450046 (1766A>G) και rs385440 (1852G>A), όπου τα αλληλία 1945C, 1766G και 1852A έχουν βρεθεί σε υψηλότερη συχνότητα στους σχιζοφρενείς ασθενείς (Liu και συν. 2002b, Li και συν. 2004). Επιπλέον, ο *PRODH* 1945C–1852A απλότυπος ήταν καθοριστικός για τις ανώτερες επιτελικές (executive) λειτουργίες στους ασθενείς με σχιζοφρένεια (Li και συν. 2009). Παρόλα ταύτα, αρκετές μελέτες έχουν αποτύχει να επιβεβαιώσουν τα παραπάνω αποτελέσματα (Fan και συν. 2003, Williams και συν. 2003, Glaser και συν. 2006). Διαγονιδιακά ποντίκια με έλλειψη του *PRODH* γονιδίου παρουσιάζουν ελλειματική ΠΠΑ (Gogos και συν. 1999), μάθηση και μνήμη (Paterlini και συν. 2005), που αποτελούν χαρακτηριστικά γνωρίσματα της σχιζοφρένειας (Braff and Geyer 1990, Sitskoorn και συν. 2004). Επίσης, σε παιδιά με 22q11.2DS έχει βρεθεί μειωμένη ΠΠΑ (Sobin και συν. 2005).

Σε αυτήν την μελέτη το ενδιαφέρον μας επικεντρώθηκε στην σχέση της ΠΠΑ με τους 1945T/C, 1766A/G και 1852G/A *PRODH* πολυμορφισμούς που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη σχιζοφρένειας. Υπόθεσαμε ότι υγιή άτομα που έχουν τα *PRODH* αλληλία που σχετίζονται με ψύχωση, θα εμφανίζουν χαμηλή ΠΠΑ. Για τον καλύτερο χαρακτηρισμό των παραπάνω γονοτύπων στον φαινότυπο, μετρήσαμε επιπλέον άλλους σχετικούς με ψύχωση ενδοφαινότυπους, όπως λεκτική μνήμη και μνήμη εργασίας (Sitskoorn και συν. 2004, Snitz και συν. 2006). Επιπλέον, μετρήσαμε την σχιζοτυπία, ένα ποσοτικοποιούμενο χαρακτηριστικό που δείχνει την τάση για ψύχωση (Fanous

and Kendler 2004) και τα επίπεδα άγχους επειδή σχετίζονται με σχιζοτυπία (Lewandowski και συν. 2006) και πιστεύεται ότι αυξάνουν την ευπάθεια για ψύχωση (Yung και συν. 2003). Μια πιο λεπτομερής κατανόηση του ρόλου των παραπάνω *PRODH* πολυμορφισμών στον φαινότυπο θα βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της σχιζοφρένειας και του φάσματος της σχιζοταξίας.



**12. Μελέτη 5: Ένας υψηλού κινδύνου για ψύχωση PRODH απλότυπος επηρεάζει τον σωματο-αισθητικό ηθμό, μνήμη, σχιζοτυπία και άγχος σε υγιείς άνδρες (Biol Psychiatry. 2009, 15;65(12):1063-70)**

*12. 1. Συμμετέχοντες*

Η μελέτη εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης και όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν τη γραπτή συγκατάθεσή τους πριν ξεκινήσει η πειραματική διαδικασία. Διακόσι-εξήντα υγιείς Έλληνες/Καυκάσιοι άνδρες, ηλικίας 18-35, προπτυχιακοί και μεταπτυχιακοί φοιτητές ιατρικής στο Πανεπιστήμιο Κρήτης δήλωσαν εθελοντική συμμετοχή στη μελέτη. Οι εθελοντές είχαν νοτιο-ανατολική ευρωπαϊκή γενετική προέλευση, όπως αναφέρανε οι ίδιοι κάτι που επιβεβαίωσαμε περαιτέρω με την ανάλυση STRUCTURE (Pritchard και συν. 2000), χρησιμοποιώντας 52 ειδικούς για την ένδειξη της καταγωγής, πολυμορφισμούς. Κανένας από τους εθελοντές δεν απόκλινε γενετικά, περιορίζοντας στο ελάχιστο την πιθανότητα γενετικής ανομοιογένειας στον πληθυσμό μας. Τα κριτήρια επιλογής/αποκλεισμού και οι διαδικασίες ήταν πανομοιότυπες με αυτές των προγουμένων μελετών. Έξι εθελοντές αποκλείστηκαν λόγω οικογενειακού ιστορικού ψυχιατρικής ασθένειας, 22 άτομα ήταν μη ανταποκρινόμενοι στο αντανακλαστικό αιφνιδιασμού (μέσος εύρος του αντανακλαστική δοκιμασία και 15 άτομα είχαν θετική τοξικολογική ανάλυση. Διακόσι-δέκα-επτά εθελοντές (μέσος όρος  $\pm$  σταθερά απόκλισης,  $26.1 \pm 4.4$ ) τελείωσαν την μελέτη. Οι εθελοντές εξετάστηκαν σε μία συνεδρία.

## 12. 2. Γενοτυπική ανάλυση

Η εξαγωγή γενομικού DNA έγινε από το φλεβικό αίμα των εθελοντών με την χρήση του Flexigene DNA kit (Qiagen, Hilden, Germany). Οι PRODH πολυμορφισμοί αναλύθηκαν με restriction fragment length polymorphism (RFLP) μετά από πολλαπλασιασμό με polymerase chain reaction (PCR) και πέψη με ενδονουκλεάσες (New England Biolabs, Frankfurt/Main, Germany). Πιο συγκεκριμένα, μετά την εξαγωγή DNA, χρησιμοποιήσαμε ένα NanoDrop Spectrophotometer, για την ποσοτικοποίηση του DNA. Ο λόγος DNA/πρωτεΐνη ήταν >1.8. Τρέξαμε όλα τα DNA δείγματα σε 0.8% gel αγαρόζης για να αποκλείσουμε πιθανή DNA κατάτμηση. Τα DNA δείγματα αραιώθηκαν σε τελική συγκέντρωση 50ng/μl. Πήραμε ένα 472-base-pair PCR προϊόν μετά από 30 κύκλους, χρησιμοποιώντας τους εξής primers: GGTGTGCTGGCGGGTGCTAG [Forward] και CTGGGATGGCAGGACAGGCTC [Reverse]. Στείλαμε το PCR προϊόν 18 τυχαίων δειγμάτων για sequencing, ώστε να σχηματίσουμε έναν πληθυσμό ελέγχου. Η γενομική περιοχή ενδιαφέροντος, πολλαπλασιάστηκε σε όγκο αντίδρασης 75μl. Τρέξαμε 5μl από κάθε αρχική PCR αντίδραση σε 1% gel αγαρόζης για να ελέγξουμε αν η PCR ήταν επιτυχής. Για την ανάλυση του κάθε πολυμορφισμού, χρησιμοποιήσαμε 20μl από την αρχική αντίδραση και κόψαμε με ενδονουκλεάσες. Για τους 1945, 1766 και 1852 πολυμορφισμούς χρησιμοποιήσαμε αντιστοίχως τα PvuII, SexAI και BsaJI ένζυμα της New England Biolabs, και στην συνέχεια τρέξαμε τις πέψεις σε 2-3% gel αγαρόζης,

μαζί με pUC19/Hpa II marker. Χρησιμοποιήσαμε τον πληθυσμού ελέγχου για την μέτρηση της αποτελεσματικότητας της RFLP ανάλυσης. Η συνταύτιση ήταν 98.14% (53 από τους 54 πολυμορφισμούς που ελέκσαμε]. Επιπλέον, αναλύσαμε την αλληλουχία όλων των 32 CGA+ εθελοντών και τα αποτελέσματα ήταν ταυτόσημα με την RFLP ανάλυση. Τέλος, ξανα-αναλύσαμε 27 τυχαία δείγματα [81 συνολικά πολυμορφισμούς] χρησιμοποιώντας την RFLP τεχνική και η συνταύτιση μεταξύ των παρόμοιων δειγμάτων ήταν 97.53%. Θέσαμε το όριο για την Hardy-Weinberg ισορροπία στο  $p=0.05$  και όλοι οι πολυμορφισμοί μας ήταν σύμφωνοι με την εξίσωση (όλα τα  $p>0.19$ ).

### *12. 3. Καταγραφή του αντανακλαστικού*

Αυτή έγινε με τρόπο πανομοιότυπο με αυτόν των προηγούμενων μελετών.

### *12. 4. Λεκτική μνήμη και μνήμη εργασίας*

Χρησιμοποιήσαμε την Word Lists δοκιμασία του Weschler Memory Scale (WMS-III) από το WAIS-R (Wechsler 1997), για να μελετήσουμε την λεκτική μάθηση και μνήμη. Μια λίστα από 12 λέξεις διαβάστηκε στους εθελοντές και κατόπιν τους ζητήθηκε να ανακαλέσουν τις λέξεις σε οποιαδήποτε σειρά (άμεση ανάκληση). Επαναλάβαμε 4 φορές την δοκιμασία και μετά την τέταρτη φορά παρουσιάσαμε μια δεύτερη λίστα με λέξεις και κατόπιν ζητήθηκε από τους εθελοντές να

ανακαλέσουν όσες περισσότερες λέξεις από την πρώτη λίστα (ανάκληση μικρής καθυστέρησης). Τριάντα λεπτά αργότερα, ζητήθηκε από τους εθελοντές να ανακαλέσουν λέξεις από την πρώτη λίστα (ανάκληση μακράς καθυστέρησης). Η δοκιμασία τελείωσε με την μνήμη αναγνώρισης όπου μια λίστα από λέξεις διαβάστηκε και ζητήθηκε από τους εθελοντές να αναγνωρίσουν αν οι λέξεις συμπεριλαμβάνονταν στην πρώτη λίστα (αναγνώριση). Οι μεταβλητές μας ήταν ο αριθμός των σωστών αποκρίσεων για κάθε συνθήκη ανάκλησης (άμμεση – 4 δοκιμασίες, βραχύς και μακρύς λανθάνων χρόνος) και λάθη λεκτικών παρεισφύσεων (intrusion errors) δηλαδή λέξεις που έδιναν οι εθελοντές οι οποίες δεν υπήρχαν στην λίστα. Εξετάσαμε την μνήμη εργασίας με το N-Back Sequential Letter Task. Οι μεταβλητές ήταν ο αριθμός των σωστών αποκρίσεων και ο χρόνος αντίδρασης.

## 12.5 Κλινικά ερωτηματολόγια

Όλες οι εθελοντές συμπλήρωσαν την κλίμακα σχιζοτυπικών χαρακτηριστικών (Shizotypal Trait Questionnaire - STQ) (Claridge and Broks 1984) και την κλίμακα άγχους (State-Trait Anxiety Inventory—Trait Scale) (STAI-T) (Spielberger 1983). Η STQ κλίμακα είναι ένα ερωτηματολόγιο με 37 ερωτήσεις που καλύπτουν τα κριτήρια για την σχιζοτυπική διαταραχή προσωπικότητας σύμφωνα με το Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιο των Ψυχικών Διαταραχών και είναι γενικώς παραδεκτό ότι η κλίμακα αποτελεί την καλύτερη μέτρηση του φάσματος σχιζοτυπίας (Kelley 1992). Το χαρακτηριστικό άγχος αναφέρεται σε σχετικά

σταθερές ατομικές διαφορές στην τάση για άγχος. Το STAI-T είναι μια κλίμακα με 20 ερωτήσεις, με υψηλή εσωτερική συνέπεια, υψηλή σταθερότητα και επαρκή εγκυρότητα (Spielberger 1983).

## 12.6 Στατιστική ανάλυση

Σύγκριση των γενοτυπικών ομάδων για τον κάθε πολυμορφισμό ξεχωριστά (1945T/C: 3 ομάδες; 1766A/G: 2 ομάδες και 1852G/A: 3 ομάδες) μεταξύ των δημογραφικών χαρακτηριστικών και του baseline AA έγινε με την χρήση ANOVAs ή το μη παραμετρικό Kruskal-Wallis test όταν υπήρχε απόκλιση από την κανονικότητα. Ελέγξαμε την Hardy-Weinberg εξίσωση για τους PRODH πολυμορφισμούς με το Harpview version 4.0 (Barrett και συν. 2005). Για την ανάλυση συσχέτισης των απλοτυπικών δεδομένων χρησιμοποιήσαμε το QTPHASE ([http://](http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/personal/frank/software/unphased/)

[www.mrc-bsu.cam.ac.uk/personal/frank/software/unphased/](http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/personal/frank/software/unphased/)) από το UNPHASED πακέτο (Dudbridge 2003). Το QTPHASE χρησιμοποιεί ένα γενικευμένο γραμμικό μοντέλο για ποσοτικά χαρακτηριστικά, έχοντας ως παραδοχή ότι τα χαρακτηριστικά έχουν κανονική κατανομή. Η μέση τιμή των χαρακτηριστικών βάσει των γενοτυπικών δεδομένων του κάθε εθελοντή βασίζεται σε αθροιστικό μοντέλο των απλοτύπων. Απλότυποι με συχνότητα < 1% σε όλο μας το δείγμα εξαιρέθηκαν. Χρησιμοποιήσαμε μια προσέγγιση 2 βημάτων για διόρθωση πολλαπλών αναλύσεων. Καταρχήν, χρησιμοποιήσαμε την αντιμετάθεση (permutation) στο QTPHASE για να αποφύγουμε τύπου I

στατιστικά λάθη. Η πιο σημαντική στατιστικά  $p$  τιμή στην απλοτυπική ανάλυση ελέγχθηκε για τύπου I λάθος τρέχοντας 1000 αντιμεταθέσεις των δεδομένων. Σε κάθε αντιμετάθεση, οι τιμές των χαρακτηριστικών ανακατεύονται με τυχαίο τρόπο ανάμεσα στα δείγματα και η πιο σημαντική  $p$  τιμή αποθηκεύεται για την ανακατασκευή μιας εμπειρικής κατανομής συχνοτήτων. Στην συνέχεια γίνεται σύγκριση της ελάχιστης  $p$  τιμής με την ελάχιστη  $p$  τιμή από τα αρχικά δεδομένα. Αυτό επιτρέπει διόρθωση πολλαπλών testing όλων των αναλύσεων ταυτόχρονα. Κατόπιν, χρησιμοποιήσαμε το false discovery rate (FDR) ως επιπλέον μέθοδο για διόρθωση πολλαπλών testing (Benjamini and Hochberg 1995), ξεχωριστά για την ανάλυση SNPs και απλοτύπων. Η FDR διόρθωση ελέγχει την αναλογία των ψευδώς θετικών ανάμεσα στα σημαντικά αποτελέσματα. Η αντιμετάθεση μαζί με την FDR διαδικασία ελέγχουν για πολλαπλά testing και μαζί μπορεί να λειτουργούν ως καλύτερη προσέγγιση για πολύπλοκες ασθένειες όπως τα ψυχιατρικά νοσήματα, όπου εμπλέκονται πολλαπλά γονίδια. Αυτές οι μέθοδοι είναι λιγότερο συντηρητικές σε σχέση με τις διορθώσεις Bonferroni, η οποία είναι κατάλληλη για ανεξάρτητες μεταβλητές, όπως οι μη συνδεδεμένοι πολυμορφισμοί και όχι για συνδεδεμένους πολυμορφισμούς όπως αυτοί της παρούσας μελέτης. Καθορίσαμε το επίπεδο σημαντικότητας του FDR στο 0.05. Βάσει του πληθυσμού μας, μπορούσαμε να ανιχνεύσουμε ένα προσδόκιμο αποτέλεσμα [anticipated effect ( $F^2$ )] .051 με 80% power και  $\alpha$  στο 0.05.

## 12.7 Αποτελέσματα

Ο πίνακας 5.1 συνοψίζει τον PRODH γονότυπο και τις συχνότητες των αλληλίων στο δείγμα μας. Το linkage disequilibrium ήταν ισχυρότερο μεταξύ του 1766 – 1852 ( $r^2=0.88$ ) και ασθενέστερο μεταξύ 1945 – 1766 και 1945 – 1852 ( $r^2=0.216$  και  $0.245$ , αντιστοίχως. Όλες οι  $D'$  τιμές ήταν 1). Δεν υπήρχε διαφορά στις δημογραφικές και AA μεταβλητές ανάμεσα στον κάθε PRODH πολυμορφισμό ξεχωριστά (Πίνακας 5.2).

Ο πίνακας 5.3 δείχνει την συσχέτιση των φαινοτυπικών μετρήσεων όπως αναλύθηκαν μέσω του QTPHASE. Τα αλληλία C, G και A των πολυμορφισμών 1945, 1766 και 1862 αντιστοίχως συσχετίστηκαν με χαμηλότερη ΠΠΑ, χαμηλότερο αριθμό σωστών ανακλήσεων σε μικρή και μακρά καθυστέρηση και αυξημένη βαθμολογία στις STQ και STAI κλίμακες. Ο πίνακας 5.4 δείχνει την απλοτυπική ανάλυση για την ΠΠΑ, λεκτική και μνήμη εργασίας και χαρακτηριστικά προσωπικότητας για τις τρεις PRODH απλοτυπικές ομάδες (TAG [73%], CAG [18.7%] και CGA [7.4%]), όπως φαίνεται μέσω της QTPHASE ανάλυσης. Συνολικά, ο TAG απλότυπος σχετίστηκε με υψηλότερη ΠΠΑ, καλύτερη λεκτική μνήμη και χαμηλότερη βαθμολογία στην STQ και STAI κλίμακα, ενώ βρήκαμε το αντίστροφο για τον επικίνδυνο για ψύχωση CGA απλότυπο.

Χωρίσαμε το δείγμα μας σε φορείς (CGA+,  $n=32$ ) και μη-φορείς (CGA-,  $n=185$ ) σύμφωνα με τον επικίνδυνο για ψύχωση CGA απλότυπο (Πίνακας 5.5). Οι CGA+ είχαν βαθμολογία  $40 \pm 9.1$  στο STAI-T και  $11.2 \pm 7.3$  στο STQ, ενώ οι CGA- είχαν  $35.2 \pm 7.4$  και  $8.1 \pm 5.6$ , αντιστοίχως. Σύγκριση με ANOVA έδειξε

υψηλότερο STQ [ $F(1,215) = 7.3, p=0.008$ ; Cohen's  $d=0.5$ ] και STAI-T [ $F(1,215) = 8.3, p=0.004$ ; Cohen's  $d=0.6$ ] scores στους CGA+. Ανάλυση μετά απο διαχωρισμό του συνολικού πληθυσμού γύρω απο τον median (Median stratification) έδειξε μεγαλύτερο ποσοστό CGA+ με υψηλότερη σχιζοτυπία ( $23/32=72\%$ ) και άγχος ( $20/32=62.5\%$ ) σε σχέση με τους CGA- ( $84/185=45.7\%$  και  $86/185=46.7\%$ , αντιστοίχως, με  $\chi^2$  σχιζοτυπίας ( $df:1$ ) = 7.22,  $p=0.007$  και  $\chi^2$  άγχους ( $df:1$ ) = 4.04,  $p=0.045$ ). Το STAI-T score συσχετίστηκε με το STQ σε όλο το δείγμα ( $r=0.375, p<0.001$ ) και στους CGA- ( $r=0.4, p<0.001$ ), αλλά όχι στους CGA+ ( $r=0.21, p>0.26$ ). Το STQ συσχετίστηκε αρνητικώς με την ΠΠΑ μόνο για τον 85 db/120 msec ερεθισμό (συνολικό δείγμα:  $r = -.266, df = 216, p < .001$ ; CGA+  $r = -.496, df = 31, p = .005$  και CGA-  $r = -.146, df = 185, p = .047$ ), και αυτές οι συσχετίσεις παρέμειναν σημαντικές ακόμα και μετά partial correlations για τον αποκλεισμό της επίδρασης του άγχους ( $r$  τιμές:  $-.268, -.512$ , και  $-.178$ , αντιστοίχως). Ένα Fisher's Z test έδειξε σημαντική διαφορά στον τρόπο που συσχετίζονταν το STQ με την ΠΠΑ στο 85 dB/120 msec στις CGA+ και CGA- ομάδες ( $Z = 1.985; p < .05$ ). Όλες οι υπόλοιπες συσχετίσεις ήταν μη σημαντικές.

Το Γράφημα 5.1 δείχνει ότι οι CGA+ είχαν σημαντικά χαμηλότερη ΠΠΑ σε σχέση με τους CGA-. Ένα  $2 \times 2 \times 3$  (CGA στάτους  $\times$  προπαλμός  $\times$  μεσοδιάστημα) μεικτό μοντέλο ANOVA της ΠΠΑ έδειξε σημαντική επίδραση του CGA στάτους [ $F(1,214) = 15.18, p < .001$ ] καθώς και την αναμενόμενη κύρια επίδραση του προπαλμού και μεσοδιαστήματος [ $p < .001$ ] αλλά δεν έδειξε αλληλεπιδράσεις.



Το Γράφημα 5.2 (αριστερά) δείχνει ότι περισσότερες λέξεις ανακλήθηκαν με επαναλαμβανόμενες δοκιμασίες (δοκιμασίες 1–4), αλλά οι CGA+ ανακάλεσαν λιγότερες λέξεις σε σχέση με τους CGA-. Ένα  $2 \times 4$  (CGA στάτους  $\times$  δοκιμασία) μικτό μοντέλο ANOVA έδειξε σημαντική κύρια επίδραση της δοκιμασίας [ $F(1,215) = 221.1, p < .001$ ] και του CGA στάτους [ $F(1,215) = 11.18, p < .001$ ] αλλά όχι αλληλεπιδράσεις ( $F < 1$ ). Το γράφημα 9.2 (δεξιά) επίσης δείχνει ότι οι CGA+, σε σχέση με τους CGA-, είχαν λιγότερες σωστές ανακλήσεις σε μικρό και μεγάλο λανθάνοντα χρόνο [One-way ANOVAs:  $F(1,215) = 5.3, p < .023$  και  $F(1,215) = 10.1, p < .002$ , αντιστοίχως]. Δεν βρέθηκε επίδραση του CGA στάτους στην λεκτική παρείσφρυση σε άμεσο ή μικρό και μεγάλο λανθάνοντα χρόνο [ (όλες οι  $F_s < 1$ ).

Όλες οι επιδράσεις παρέμειναν σημαντικές σε  $p < .001$  όταν το κάπνισμα εισήλθε ως επιπλέον μεταξύ-υποκειμένων παράγοντας ή όταν το άγχος και η ηλικία συμπεριλήφθηκαν ως συνδιακειμενόμενες μεταβλητές. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ακρίβεια ή στον χρόνο αντίδρασης (συνολικές σωστές αποκρίσεις) στην N-Back δοκιμασία (Mann-Whitney  $U = 2815.5; p = .9$  και  $F < 1$  αντιστοίχως).

### 13. Συζήτηση Μελέτης 5

Αυτή η μελέτη αποτελεί την πρώτη απόπειρα φαινοτυπικού χαρακτηρισμού του CGA *PRODH* απλότυπου, ο οποίος πιθανώς αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ψύχωση (Liu και συν. 2002b, Li και συν. 2004). Βρήκαμε ότι αυτός ο απλότυπος σχετίζεται με χαμηλή ΠΠΑ σε δημογραφικώς και γενετικώς ομοιογενή πληθυσμό υγιών αρρένων. Παρόλο που οι CGA+ είχαν χαμηλότερη ΠΠΑ σε όλους τους ερεθισμούς, μεγαλύτερες διαφορές παρατηρήθηκαν στους ενδιάμεσους ερεθισμούς, ίσως λόγω της λειτουργίας floor and ceiling effects στους 75-dB/30-msec και 85-dB/120-msec ερεθισμούς αντιστοίχως, επειδή το AA είναι γνωστό ότι αναστέλεται λιγότερο αποτελεσματικά με τον πρώτο 75-dB/30ms) και περισσότερο αποτελεσματικά με τον δεύτερο (85-dB/120ms) ερεθισμό (Γράφημα 5.1). Η λεκτική μνήμη αποτελεί δείκτη του ρίσκου για σχιζοφρένεια, επειδή είναι διαταραγμένη σε άτομα υψηλού κινδύνου για ψύχωση (Brewer et al. 2005). Οι CGA+ ανακάλεσαν λιγότερες λέξεις στην άμεση, μικρή και μεγάλη λανθάνουσα περίοδο, δείχνοντας μια δυσκολία στην μνήμη/μάθηση. Παρόλο που τα χαρακτηριστικά άγχους και σχιζοτυπίας δεν επέζησαν τις διορθώσεις για πολλαπλές μετρήσεις κατά την QTPHASE ανάλυση, ήταν και οι δύο σημαντικώς υψηλότερες στους CGA+ με ενδιάμεσα effect sizes. Το άγχος συσχετίστηκε με την σχιζοτυπία σε όλο το δείγμα και στους CGA-, σύμφωνα με προηγούμενες αναφορές για συσχέτιση μεταξύ των δύο (Lewandowski και συν. 2006). Όμως αυτή η σχέση δεν υπήρχε στους CGA+, υποδεικνύοντας έτσι, ότι διαφορετικοί μηχανισμοί μπορεί να οδηγούν στο αυξημένο άγχος και σχιζοτυπία σε αυτόν τον

πληθυσμό. Η έλλειψη σχέσης μεταξύ του άγχους και των υπόλοιπων μετρήσεων, και η απουσία ενδοσυσχετίσεων, προτείνουν ότι ο CGA απλότυπος επηρεάζει τους ενδοφαινοτύπους μεταβάλλοντας το λειτουργικό αποτέλεσμα πιθανώς ξεχωριστών και απαραίτητων νευρωνικών κυκλωμάτων.

Η σχιζοτυπία πιστεύεται ότι αποτελεί μη-κλινική εκδήλωση των ίδιων βιολογικών παραγόντων που ευθύνονται για την σχιζοφρένεια και τις διαταραχές σε αυτό το φάσμα νοσημάτων (Claridge 1997), και υποτίθεται ότι είναι το αποτέλεσμα διαταραγμένης νευρωνικής ωρίμανσης (Andreasen 1999). Το άγχος αποτελεί συννοσηρή κατάσταση με την σχιζοφρένεια και το φάσμα ψυχωσικών νοσημάτων (Lewandowski και συν. 2006, Huppert and Smith 2005), και είναι γνωστό ότι πριν από ψυχωσικά επεισόδια εμφανίζεται αγχώδης υπερδιέγερση (Hazlett και συν. 1997), ενώ η παρουσία άγχους σε πρόδρομη σχιζοτυπία αυξάνει το ρίσκο μετάβασης σε ψύχωση (Yung και συν. 2003[http://eresources.library.mssm.edu:2080/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6T4S-4VNCC5K-2&\\_user=30742&\\_coverDate=06%2F15%2F2009&\\_alid=952459654&\\_rdoc=1&\\_fmt=full&\\_orig=search&\\_cdi=4982&\\_sort=r&\\_docanchor=&\\_view=c&\\_ct=3&\\_acct=C000000333&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=30742&md5=17b085bfa6aa8b854b4178b6b8a86ce5 - bib26](http://eresources.library.mssm.edu:2080/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T4S-4VNCC5K-2&_user=30742&_coverDate=06%2F15%2F2009&_alid=952459654&_rdoc=1&_fmt=full&_orig=search&_cdi=4982&_sort=r&_docanchor=&_view=c&_ct=3&_acct=C000000333&_version=1&_urlVersion=0&_userid=30742&md5=17b085bfa6aa8b854b4178b6b8a86ce5 - bib26)), υποστηρίζοντας έτσι μια αλληλεπίδραση μεταξύ άγχους και σχιζοτυπίας.

Βάσει της παραπάνω σχέσης σχιζοτυπίας, άγχους και σχιζοφρένειας, η συσχέτιση του CGA+ *PRODH* απλοτύπου με υψηλότερο άγχος και σχιζοτυπία σε υγιείς

φορείς επιφέρει εγκυρότητα (face validity) στο εύρημα της ελλειματικής ΠΠΑ σε αυτά τα άτομα και έχει σημαντικές θεωρητικές προεκτάσεις. Η ικανότητα για «διήθηση», όπως μετράται μέσω της ΠΠΑ, προβλέπει την καλή ποιότητα των γνωστικών λειτουργιών σε υγιείς εθελοντές (Giakoumaki και συν. 2006, Bitsios και συν. 2006, Light και συν. 2007) απο την άλλη, ελλειπής διήθηση εξωγενών ερεθισμών μπορεί να οδηγήσει σε γνωστική δυσλειτουργία (Braff and Geyer 1990), ενώ ελλειπής διήθηση ενδογενών ερεθισμών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη αντίληψη προσυνειδητού υλικού (Braff and Geyer 1990), κάτι που αυξάνει το ρίσκο για ψευδαισθήσεις και παραλήρημα (Venables 1964, Frith 1979). Μια υπόθεση βάσει των παραπάνω είναι ότι στους CGA+ ένας τουλάχιστον πιθανός δρόμος για το «πέραςμα» στην ψύχωση είναι η επιδείνωση της δυσλειτουργίας του ηθμού πέρα από ένα συγκεκριμένο ουδό, μετά απο φαυλοκυκλικές αλληλεπιδράσεις με το άγχος και την σχιζοτυπία. Πράγματι, το άγχος κατευθύνει την προσοχή προς αρνητικά-απειλητικά ερεθίσματα (Bishop 2007), τα οποία έχει βρεθεί ότι προκαλούν ανεξαρτήτως διάσπαση των διαδικασιών της προσοχής (Mohanty και συν. 2008) και συλλογιστικά λάθη (Mujica-Parodi και συν. 2000) σε άτομα με σχιζοτυπία. Θα πρέπει βέβαια επίσης να τονιστεί ότι διαταραχές της ΠΠΑ είναι κοινές σε νοσήματα (Geyer 2006) όπου είτε το άγχος και η σχιζοτυπία είναι κοινές κλινικές εκδηλώσεις (σύνδρομο Tourette και Fragile X, νόσος Huntington) (Cavanna και συν. 2007, Sobesky et al. 1994, Marshall και συν. 2007) είτε παρατηρείται επικάλυψη με σχιζοφρένεια (ψυχαναγκαστική καταναγκαστική διαταραχή) (Sobin και συν. 2000, Einstein και συν. 2004, Lee και συν. 2005, Royumovsky και συν. 2005) είτε η σοβαρότητα της συμπτωματολογίας

είναι συνάρτηση της σχιζοτυπίας (μετα-τραυματική αγχώδης διαταραχή) (Holmes and Steel 2004, Marzillier and Steel 2007, Steel και συν. 2008). Μελλοντικές μελέτες λοιπόν θα πρέπει να εξετάσουν την εμπλοκή του PRODH απλοτύπου με το φάσμα των συνδρόμων που χαρακτηρίζονται από υψηλό άγχος και σχιζοτυπία, πέρα από την στενά οριζόμενη σχιζοφρένεια.

Η ύπαρξη διαφοράς στην ΠΠΑ στον «φυσιολογικό» πληθυσμό, στην σχιζοτυπική διαταραχή προσωπικότητας, και σχιζοφρένεια υποδηλώνει όχι μόνο ένα εύρος ηθμικής ικανότητας αλλά και διαφορετικά επίπεδα δυσλειτουργίας εντός του ίδιου νευρωνικού δικτύου. Αυτή η ανωμαλία φαίνεται να περιλαμβάνει γενετικούς παράγοντες και είναι ενδιαφέρον ότι η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ σχιζοτυπίας και ΠΠΑ στα 120-msec ήταν πολύ πιο ισχυρή στους CGA+, οι οποίοι εμφάνισαν και υψηλότερη βαθμολογία στην σχιζοτυπία. Αυτή η συσχέτιση είναι ενδιαφέρουσα, επειδή η ΠΠΑ στα μακρά 120-msec μεσοδιαστήματα πιστεύεται ότι βασίζεται λιγότερο σε υποφλοιώδεις προ-προσοχής μηχανισμούς και μεσολαβείται περισσότερο από «μετωπιαίες» περιοχές (Filion και συν. 1993), κάτι το οποίο είναι σύμφωνο με πρόσφατα ευρήματα (Kumari και συν. 2008). Προηγούμενη βιβλιογραφία δείχνει ελλειμματική ΠΠΑ σε υγιείς εθελοντές με υψηλή βαθμολογία σε ψυχομετρικές δοκιμασίες που δείχνουν «τάση» για ψύχωση (Swerdlow και συν. 1995, Simon and Giardina 1992, Kumari και συν. 1997, Evans και συν. 2005), χωρίς να λείπουν και αρνητικές μελέτες (Blumenthal and Creps 1994, Lipp και συν. 1994, Cadenhead και συν. 1996). Αυτές οι μελέτες όμως δεν διαστρωμάτωναν τον πληθυσμό με βάση τον CGA απλότυπο, και

όπως φαίνεται από τα ευρήματα μας, μιά τέτοια διαστρωμάτωση του γενικού πληθυσμού κατα CGA+ μπορεί να αναδείξει πολύ πιο ισχυρές και σταθερές συσχετίσεις μεταξύ ΠΠΑ και διαταραχών της σκέψης. Αυτή η σχέση ενδυναμώνει την άποψη ότι ο ηθμός είναι ουσιώδης για την δομή και συνεκτικότητα της σκέψης (Swerdlow και συν. 2001, Geyer και συν. 1990, Perry and Braff 1994, Perry και συν. 1999, Karper και συν. 1996) και μπορεί να αντανάκλα αιτιακές σχέσεις μεταξύ ηθμού και γνωστικής διαδικασίας ή ένα κοινό νευρωνικό δίκτυο. Ο προμετωπιαίος φλοιός και το σύμπλοκο ιπποκάμπου-αμυγδαλής είναι οι πιο πιθανές και προφανείς περιοχές για την αλληλοσυσχέτιση μεταξύ ΠΠΑ, λεκτικής μνήμης, άγχους και διεργασιών σκέψης. Οι παραπάνω εγκεφαλικές περιοχές αποτελούν κοινά νευρωνικά δίκτυα του προσεγκεφάλου που εξυπηρετούν την ΠΠΑ, λεκτική μνήμη, και άγχος, και σχετίζονται ισχυρά με την αιτιοπαθογένεση της σχιζοφρένειας (Goldman-Rakic and Selemon 1997, Bast and Feldon 2003) όπου διαταραχές στον ηθμό, μνήμη και μάθηση, και μηχανισμούς σκέψης αποτελούν βασικά και αλληλοσυνδεδεμένα χαρακτηριστικά της ασθένειας. Βάσει του κεντρικού ρόλου του προμετωπιαίου φλοιού στην μνήμη εργασίας και της σχέσης μεταξύ ΠΠΑ και μνήμης εργασίας μέσω ενός προμετωπιαίου «link», αποτελεί έκπληξη που ο CGA *PRODH* απλότυπος δεν επηρέασε την μνήμη εργασίας, μια λειτουργία χαρακτηριστικά διαταραγμένη στην σχιζοφρένεια. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο ότι η επίδοση στο N-Back δεν είναι ευαίσθητη μέτρηση της επίδρασης του *PRODH* απλοτύπου, τουλάχιστον σε υγιείς εθελοντές. Μια άλλη πιθανότητα είναι ότι η ανεπηρέαστη μνήμη εργασίας μπορεί να αντανάκλα έναν προστατευτικό μηχανισμό στους υψηλά λειτουργικούς μας CGA+. Άλλη

πιθανότητα είναι ότι διαταραχές στην μνήμη εργασίας απαιτούν την επιπρόσθετη επίδραση και άλλων επικίνδυνων απλοτύπων ή περιβαλλοντικού στρες (π.χ., κατάχρηση αλκοόλ/ναρκωτικών ουσιών, χρόνιο στρες) και να μην είναι έκδηλες μέχρι την εμφάνιση πρόδρομης συμπτωματολογίας ή μη-ειδικής πτώσης στην λειτουργικότητα. Σίγουρα απαιτείται πιο λεπτομερής ανάλυση της επίδρασης του απλοτύπου σε γνωστικές λειτουργίες, αλλά από την άλλη είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι οι εθελοντές μας ήταν υψηλά-λειτουργικά άτομα και ένα ceiling effect στην επίδοση τους είναι ενγενές στη μελέτη μας και κάνει τα θετικά μας αποτελέσματα ακόμη πιο σημαντικά. Ένα προσωρινό αλλά πιθανό συμπέρασμα είναι ότι η χαμηλή ΠΠΑ και μνήμη/μάθηση σε συνδυασμό με υψηλή σχιζοτυπία και άγχος στους CGA+ αντανakλά ανωμαλίες στο κύκλωμα προμετωπιαίου φλοιού – ιπποκάμπου οι οποίες διαμεσολαβούνται από έναν *PRODH-εξαρτώμενο* μηχανισμό. Δεδομένου ότι ο CGA απλότυπος μπορεί να σχετίζεται με υψηλό γλουταμικό στο ΚΝΣ (δες παρακάτω), τα αποτελέσματά μας είναι σύμφωνα με μελέτες σε αρουραίους, όπου διαταραχές της γλουταμικής νευροδιαβίβασης προκαλούν άγχος και μειωμένη ΠΠΑ και μνήμη/μάθηση, αλλά δεν επηρεάζουν την μνήμη εργασίας (Wedzony και συν. 2008).

Ο CGA απλότυπος σχετίζεται με POX/PRODH υπερλειτουργία. Πράγματι, ο 1766 πολυμορφισμός είναι ο μόνος λειτουργικός πολυμορφισμός στον CGA απλότυπο και οδηγεί σε αλλαγή γλουταμίνης σε αργινίνη στην θέση 521 (Q521R) της πρωτεΐνης με 20% παραπάνω δραστηριότητα σε σχέση με το πιο κοινό αμινοξύ (γλουταμίνη) (Bender και συν. 2005). Το POX/PRODH είναι το πρώτο ένζυμο στον καταβολισμό της προλίνης, μετατρέποντας την προλίνη σε D-1-

pyrroline-5-carboxylate (P5C) (Phang και συν. 2008). Η προλίνη λειτουργεί ως ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής-νευρορυθμιστής, ή/και σαν μεταβολικός πρόδρομος του γλουταμικού σε γλουταμινεργικούς νευρώνες (Phang και συν. 2008), ή και τα δύο. Συνεπώς, η Q521R μετάθεση και η επακόλουθη POX/PRODH υπερλειτουργία σχετίζεται με μειωμένα επίπεδα προλίνης και αυξημένη διαθεσιμότητα γλουταμικού/P5C (Phang και συν. 2008). Τα αποτελέσματα μας μπορεί να οφείλονται είτε στην POX/PRODH υπερλειτουργία, μειωμένη προλίνη, αυξημένη διαθεσιμότητα γλουταμικού/P5C, ή σε όλους αυτούς τους παράγοντες. Όμως δεν μπορούμε να αποκλείσουμε μια πιθανή επίδραση από τους σιωπηλούς 1945 και 1852 πολυμορφισμούς. Πράγματι, υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την διαφοροποίηση της ποσότητας ή λειτουργίας μιας πρωτεΐνης λόγω συνόνυμων μεταλλάξεων (Sauna και συν. 2007).

Ο ρόλος του γλουταμικού στην νευρο-τοξικότητα, απόπτωση, αποκλίνουσα νευροανάπτυξη και υπο-θανατηφόρο συναπτική απόπτωση και η σχέση του με αυξημένο ρίσκο για σχιζοφρένεια είναι καλά μελετημένα (Choi 1988, Ghiani και συν. 2007, Tibbo και συν. 2004, Ohmann και συν. 2007, Purdon και συν. 2008, Glantz και συν. 2006). Βάσει των ανωτέρω είναι πιθανόν ότι η διαταραχή της ΠΠΑ και μνήμη/μάθηση στους CGA+ μπορεί να οφείλεται σε αυξημένα επίπεδα γλουταμικού/γλουταμίνης. Παρόλο υποθετική, η παραπάνω εξήγηση συμφωνεί με τις υπόλοιπες διαθέσιμες μελέτες, επειδή επαγωγή της απελευθέρωσης γλουταμικού σε ποντίκια σχετίζεται με διαταραχές στην ΠΠΑ και αυξημένο αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο στον προμετωπιαίο φλοιό (Wang και συν. 2001,



Wang και συν. 2003, Abekawa και συν. 2008) και ιππόκαμπο (Harris και συν. 2003). Επιπλέον, σειρές ποντικών με χαμηλή ΠΠΑ παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση προ-αποπτωτικών γονιδίων (Grottick και συν. 2005). Επίσης, ο αποκλεισμός του NMDA υποδοχέα από κεταμίνη σχετίζεται με διαταραχές σε άμεση και καθυστερημένη λεκτική ανάκληση επεισοδιακής μνήμης σε ανθρώπους (Morgan and Curran 2006) και διαταραχές μνήμης σε αρουραίους κατά την Morris water maze δοκιμασία (Bubenikova-Valesova και συν. 2008), κάτι που μπορεί να σχετίζεται με αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο (Wang και συν. 2001). Θα είναι ενδιαφέρον σε μελλοντικές μελέτες να εξεταστεί το επίπεδο του γλουταμικού με φασματογραφία μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance spectroscopy) στον CGA φαινότυπο. Το υψηλό άγχος στους CGA+ είναι επίσης ενδιαφέρον βάσει 1) του προτεινόμενου ρόλου της προλίνης ως ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή (Phang και συν. 2008), ο οποίος στους CGA+ μειώνεται αφού το POX/PRODH ένζυμο είναι σε αυτούς υπερλειτουργικό, 2) πρόσφατης συσχέτισης μεταξύ άγχους και οξειδωτικού στρες στα ποντίκια (Hovatta και συν. 2005),

[3http://eresources.library.mssm.edu:2080/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6T4S-4VNCC5K-2&\\_user=30742&\\_coverDate=06%2F15%2F2009&\\_rdoc=1&\\_fmt=full&\\_orig=search&\\_cdi=4982&\\_sort=d&\\_docanchor=&\\_view=c&\\_acct=C000000333&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=30742&md5=f76bd809950be79eb340fd29b8f6a3c9](http://eresources.library.mssm.edu:2080/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T4S-4VNCC5K-2&_user=30742&_coverDate=06%2F15%2F2009&_rdoc=1&_fmt=full&_orig=search&_cdi=4982&_sort=d&_docanchor=&_view=c&_acct=C000000333&_version=1&_urlVersion=0&_userid=30742&md5=f76bd809950be79eb340fd29b8f6a3c9) - bib3)

αυξανόμενα δεδομένα για τον παθογενετικό ρόλο του υψηλού γλουταμικού στο άγχος (Mathew και συν. 2008), και πιο συγκεκριμένα στο κοινωνικό άγχος (Phan

και συν. 2005), το οποίο αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της σχιζοτυπίας. Τέλος, βάσει του αποδεδειγμένου ρόλου στην απόπτωση και στο οξειδωτικό στρες (Phang και συν. 2008), είναι πιθανόν τα ευρήματα μας να οφείλονται σε άμεση συνέπεια της POX/PRODH υπερλειτουργίας. Τα αποτελέσματα μας παραμένουν φαινομενολογικά και χρειάζονται επαλήθευση σε μελλοντικές μελέτες με άμεση μέτρηση της PRODH δραστηριότητας, του γλουταμικού επιπέδου και της απόπτωσης. Τέλος μια πρόσφατη μελέτη, βρήκε ότι ο 1766 πολυμορφισμός σχετίζεται με σχιζοφρένεια σε οικογένειες και καθόρισε χειρότερη επίδοση του προμετωπιαίου φλοιού κατά την διάρκεια δοκιμασίας της μνήμης εργασίας (Kempf και συν. 2008).

Συνοψίζοντας, ο PRODH απλότυπος που σχετίζεται με σχιζοφρένεια, καθόρισε μειωμένη ΠΠΑ και λεκτική μνήμη και υψηλό άγχος και σχιζοτυπία σε υγιείς άρρενες εθελοντές. Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζουν την έννοια της υποψηφιότητας (ή τάσης) για ψύχωση στον γενικό πληθυσμό, της ψύχωσης νοουμένης ως φάσμα παρά (απλώς) σε διχοτομική οντότητα. Τα ευρήματά μας επίσης υπογραμμίζουν την σημασία της ανάλυσης απλοτύπων παρά απλών πολυμορφισμών και την μελέτη της επίδρασής τους (των απλοτύπων) σε πολλούς συμπεριφορικούς δείκτες μαζί, παρα σε μία μόνο συμπεριφορά. Η στρατηγική της μελέτης γονιδίων, στον γενικό πληθυσμό και σε άτομα με υψηλό και εξαιρετικά-υψηλό ρίσκο για ψύχωση, που καθορίζουν την επίδοση διαφόρων ενδοφαινοτύπων μπορεί να βελτιώσει την κατανόηση μας για τα αίτια της μετάβασης στην ψύχωση.

**Πίνακας 5.1** Γονότυπος, αλληλία και Ελάχιστη συχνότητα αλληλίων [Minor Allele Frequencies (MAFs)] των *PRODH* ομάδων

Δείκτης	Γονότυπος			Αλληλίο		MAF	HWE <i>p</i> Value
	TT	CT	CC	T	C		
1945						.27	.19
(rs372055)	120	77	20	317	117		
1766	AA	AG	GG	A	G	.074	.58
(rs450046)	185	32	0	402	32		
1852	GG	AG	AA	G	A	.083	.33

Δείκτης	Γονότυπος			Αλληλίο		MAF	HWE <i>p</i> Value
	184	30	3	398	36		
(rs385440)							

Η κατανομή των αλληλίων είναι σύμφωνη με την Hardy-Weinberg εξίσωση (HWE).

**Πίνακας 5.2** Δημογραφικά και ΑΑ χαρακτηριστικά στις *PRODH* ομάδες

	<b>1945</b>	<b>1766</b>	<b>1852</b>
Ηλικία (έτη) <sup>a</sup>	1.0 (0.5)	1.4 (.2)	1.5 (.4)
Εκπαίδευση (έτη) <sup>a</sup>	.6 (.7)	< .1 (.7)	.5 (.7)
IQ	.4 (.6)	.7 (.3)	.6 (.5)
Καπνιστές/μη-καπνιστές <sup>b</sup>	< .1 (.9)	.6 (.4)	2.1 (.3)

	<b>1945</b>	<b>1766</b>	<b>1852</b>
Τσιγάρα/Μέρα <sup>a</sup>	.2 (.8)	1.9 (.1)	2.8 (.2)
Baseline AA (μV) <sup>a</sup>	1.5 (.4)	.7 (.3)	1.0 (.6)
Χρόνος εκδήλωσης του AA (msec)	.6 (.5)	1.2 (.2)	.6 (.5)
Χρόνος κορύφωσης του AA (msec)	< .1 (.9)	.7 (.3)	.4 (.6)

<sup>a</sup> Χρησιμοποιήθηκε το μη-παραμετρικό Kruskal-Wallis.

<sup>b</sup> Chi-square σύγκριση. Οι αριθμοί αντιπροσωπεύουν  $F$  ή  $\chi^2$  score; οι αριθμοί σε παρενθέσεις δείχνουν τις  $p$  τιμές.

**Πίνακας 5.3** Συσχέτιση της ΠΠΑ, μνήμης και χαρακτηριστικών προσωπικότητας για τις τρεις *PRODH* ομάδες

	<b>1945</b>	<b>1766</b>	<b>1852</b>
ΠΠΑ 75_30	.91	.059	<b>.043</b>
ΠΠΑ 75_60	<b>.034</b>	<b><u>.003</u></b>	<b><u>.001</u></b>

	<b>1945</b>	<b>1766</b>	<b>1852</b>
ΠΠΑ 75_120	<b>.019</b>	<b>.001</b>	<b><u>.0002</u></b>
ΠΠΑ 85_30	.07	<b><u>.002</u></b>	<b><u>.002</u></b>
ΠΠΑ 85_60	<b>.04</b>	.09	.08
ΠΠΑ 85_120	<b>.006</b>	<b>.01</b>	<b><u>.003</u></b>
STQ	<b><u>.002</u></b>	<b>.01</b>	<b>.01</b>
STAI-T	<b>.006</b>	<b>.007</b>	<b>.006</b>
ΛΛ Σύνολο σωστών ανακλήσεων (άμεση)	.45	<b><u>.0009</u></b>	<b><u>.0001</u></b>
ΛΛ Σύνολο σωστών ανακλήσεων (μικρή καθυστέρηση)	.24	<b>.03</b>	<b>.01</b>
ΛΛ Σύνολο σωστών ανακλήσεων (μακρά καθυστέρηση)	.46	<b><u>.003</u></b>	<b><u>.001</u></b>
ΛΛ Σύνολο εισβολών (άμεση)	.17	.51	.37
ΛΛ Σύνολο εισβολών (μικρή καθυστέρηση)	.71	.63	.74
ΛΛ Σύνολο εισβολών (μακρά καθυστέρηση)	.16	.32	.19
N-Back Σύνολο σωστών αποκρίσεων	.27	.58	.66
N-Back Χρόνος αντίδρασης	.25	.75	.67

$p$  τιμές  $< .05$  είναι έντονες.  $p$  τιμές που είναι  $< .05$  και επέζησαν διορθώσεις για πολλαπλές δοκιμασίες με την χρήση false discovery rate είναι έντονες και υπογραμμισμένες.

ΛΛ: λίστα λέξεων

**Πίνακας 5.4** Απλοτυπική ανάλυση για τις τρεις *PRODH* ομάδες

	<b>Global</b>	<b>TAG<sup>a</sup> (<math>n</math></b>	<b>CAG<sup>a</sup> (<math>n =</math></b>	<b>CGA<sup>a</sup> (<math>n = 32</math>)</b>
	<b>P</b>	<b>= 317)</b>	<b>81)</b>	

	Global P	TAG <sup>a</sup> (n = 317)	CAG <sup>a</sup> (n = 81)	CGA <sup>a</sup> (n = 32)
ΠΠΑ 75_30	.07	.91	.12	.06 (-1.4%)
ΠΠΑ 75_60	.009	.03	.84	<b>.004</b> (-2.8%)
ΠΠΑ 75_120	.003	.02	.9	<b>.001</b> (-2.9%)
ΠΠΑ 85_30	.01	.07	.92	<b>.002</b> (-2.2%)
ΠΠΑ 85_60	.09	.04	.27	.09 (-1.4%)
ΠΠΑ 85_120	.01	.006	.33	.01 (-1.8%)
STQ	.004	<b>.001</b>	.06 (5.0%)	<b>.01</b> (8.2%)
STAI-T	.007	<b>.005</b>	.24	<b>.006</b> (2.2%)
ΛΛ Σύνολο σωστών ανακλήσεων (άμεση)	.0008	.45	<b>.04</b> (5.5%)	<b>.0009</b> (-14.8%)
ΛΛ Σύνολο σωστών ανακλήσεων (μικρή καθυστέρηση)	.09	.23	.64	<b>.03</b> (-26.7%)
ΛΛ Σύνολο σωστών ανακλήσεων (μακρά καθυστέρηση)	.005	.45	.1	<b>.003</b> (-28.5%)



	<b>Global P</b>	<b>TAG<sup>a</sup> (n = 317)</b>	<b>CAG<sup>a</sup> (n = 81)</b>	<b>CGA<sup>a</sup> (n = 32)</b>
ΛΛ Σύνολο εισβολών (άμεση)	.45	.19	.36	.53
ΛΛ Σύνολο εισβολών (μικρή καθυστέρηση)	.87	.70	.84	.61
ΛΛ Σύνολο εισβολών (μακρά καθυστέρηση)	.42	.15	.54	.28
N-Back Σύνολο σωστών αποκρίσεων	.26	.28	.13	.57
N-Back Χρόνος αντίδρασης	.53	.26	.32	.75

ΛΛ: λίστα λέξεων

<sup>a</sup> Διαφορές στο ρίσκο μεταξύ ενός απλότυπου σε σχέση με όλους τους άλλους ομαδοποιημένους μαζί.  $p$  τιμές  $< .05$  είναι έντονες.  $p$  τιμές που είναι  $< .05$  και επέζησαν διορθώσεις για πολλαπλές δοκιμασίες με την χρήση false discovery rate είναι έντονες και υπογραμμισμένες. Οι αριθμοί σε παρενθέσεις είναι η υπολογιζόμενη επιπλέον γενετική τιμή για αυτόν τον απλότυπο σε σχέση με τον TAG.

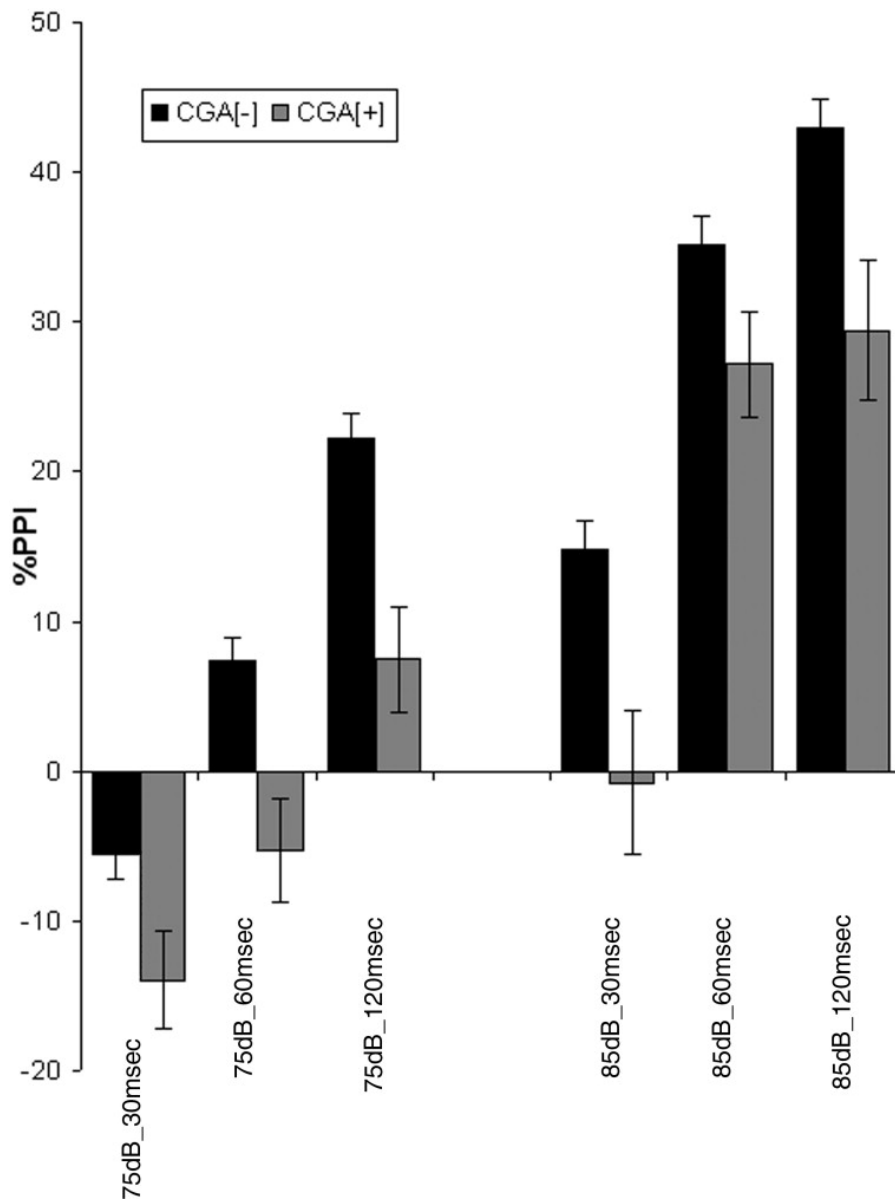
**Πίνακας 5.5** Δημογραφικά και AA χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο CGA απλοτυπικών ομάδων

	CGA+ (n = 32)	CGA- (n = 185)	p Value
Ηλικία (έτη) <sup>a</sup>	26.8 ± 4.1	26.1 ± 4.5	> .3
Εκπαίδευση (έτη) <sup>a</sup>	17.6 ± 3.5	17.0 ± 2.5	> .7
IQ	112.0 ± 13.5	113.3 ± 12.4	> .5
Καπνιστές/μη-καπνιστές <sup>b</sup>	18/14	84/101	> .2
Τσιγάρα/Μέρα <sup>a</sup>	19.5 ± 9.5	17.2 ± 8.7	> .2
Baseline AA (μV) <sup>b</sup>	165.6 ± 101.4	150.7 ± 95.1	> .4
Χρόνος εκδήλωσης του AA (msec)	42.1 ± 6.3	43.6 ± 7.3	> .2
Χρόνος κορύφωσης του AA (msec)	60.5 ± 4.5	59.8 ± 4.1	> .3

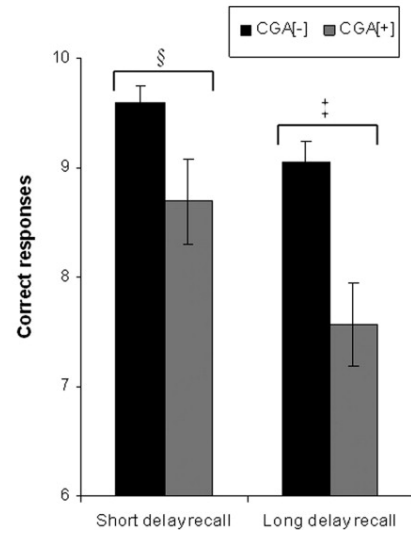
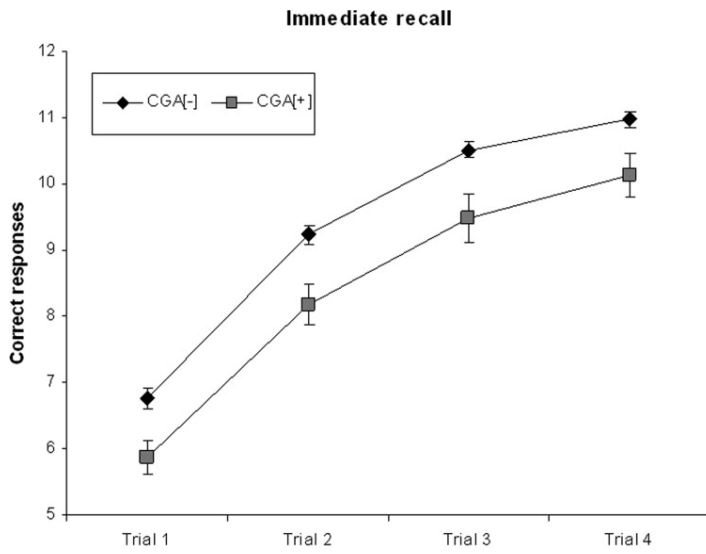
<sup>a</sup> Για αυτή την σύγκριση χρησιμοποιήθηκε το μη-παραμετρικό Mann-Whitney.

<sup>b</sup> Chi-square σύγκριση. Η κατανομή της ηλικίας ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων (Levene's test  $F = .0$ ,  $p > .99$ ).

**Γράφημα 5.1** ΠΠΑ για τους CGA+ και CGA-.



**Γράφημα 5.2** Λεκτική μνήμη για τους CGA+ και CGA-.  $\xi p < .05$ ;  $\ddagger p < .002$ .



**14. Γενική συζήτηση - Συμπεράσματα**

Στην παρούσα διδακτορική διατριβή έγινε προσπάθεια αποκωδικοποίησης της γενετικής αρχιτεκτονικής της προπαλμικής αναστολής (ΠΠΑ), μιά μέτρηση του αισθητικοκινητικού ήθμου και της πρώιμης επεξεργασίας πληροφοριών. Η ΠΠΑ είναι ένα ποσοτικοποιημένο αξιόπιστο και επαναλήψιμο στο εργαστήριο φαινόμενο που αναφέρεται στην δραστική μείωση του ακουστικού αντακλαστικού αιφνιδιασμού (acoustic startle) όταν 30-500 ms πριν απο το εκλυτικό ερέθισμα προηγείται ένα ασθενές ερέθισμα (ο προπαλμός) που απο μόνο του δέν έχει κανένα αποτέλεσμα στο ανακλαστικό αιφνιδιασμού. Το φαινόμενο ΠΠΑ υποδηλώνει την προστασία της επεξεργασίας του προπαλμού ήδη απο τα πρώιμα στάδια της εισόδου του στο ΚΝΣ (30-500 ms) απο άλλα εισερχόμενα ερεθίσματα, στην περίπτωση μας του δυνατού εκλυτικού ερεθίσματος (κρότος 115 dB) που φυσιολογικά εκλύει το ανακλαστικό αιφνιδιασμού. Το φαινόμενο ΠΠΑ αντανακλά την λειτουργία ενός «ηθμου» (gate) ο οποίος διηθεί τις εισερχόμενες πληροφορίες στον εγκέφαλο, και παρεμβαίνει ήδη σε πολύ πρώιμα στάδια επεξεργασίας της πληροφορίας (30 ms) βοηθώντας φυσιολογικά την προσοχή να εστιάζει στις απαραίτητες πληροφορίες ώστε να αποφεύγεται η πληροφοριακή υπερφόρτωση. Απο το 1978 που το φαινόμενο βρέθηκε να είναι διαταραγμένο σε ασθενείς με σχιζοφρένεια [ελλιπής αναστολή του ανακλαστικού αιφνιδιασμού απο έναν προπαλμό (ελλειματική ΠΠΑ)], προσήλκυσε την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας και έκτοτε, έχει μελετηθεί με μεγάλη λεπτομέρεια στα ζώα και έχει προσδιορισθεί το κύκλωμα που την διαμεσολαβεί. Σήμερα η ΠΠΑ αποτελεί το κύριο παράδειγμα επεξεργασίας πληροφοριών στην σχιζοφρένεια με υψηλή μεταφραστική αξία και δομική εγκυρότητα και είναι το κατ'

εξοχήν παράδειγμα για την ανακάλυψη αντιψυχωτικών φαρμάκων που χρησιμοποιεί η φαρμακοβιομηχανία. Η διαταραχή του ηθμού, όπως φαίνεται από την ελλειπή ΠΠΑ, βρίσκεται στον πυρήνα της σχιζοφρένειας αφού σχετίζεται με την διάσπαση των ανώτερων γνωστικών λειτουργιών στη νόσο, ενώ σε φυσιολογικά άτομα, όσο η καλύτερη λειτουργία του ηθμού (όπως φαίνεται από την ΠΠΑ) προβλέπει και καλύτερη γνωστική λειτουργία.

Επειδή η ΠΠΑ είναι διαταραγμένη και στους πρώτου βαθμού συγγενείς τους αλλά και σε άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου για ψύχωση, και έχει υψηλή κληρονομησιμότητα (heritability) έχει χαρακτηριστεί ως ενδοφαινότυπος για τη σχιζοφρένεια και συναφείς ψυχωτικές διαταραχές. Ως εκ τούτου η μελέτη της γενετικής αρχιτεκτονικής της, αναμένεται να προσφέρει πολλά στην κατανόηση της γενετικής και της παθοφυσιολογίας της σχιζοφρένειας. Στην παρούσα διατριβή που είναι μέρος ενός μεγαλύτερου και συνεχιζόμενου ερευνητικού προγράμματος, εστίασαμε στον ρόλο των πολυμορφισμών Val158Met και rs4818 C/G της COMT. Το ένζυμο αυτό καταβολίζει την ντοπαμίνη αποκλειστικά στον προμετωπιαίο λοβό και οι παραπάνω πολυμορφισμοί μειώνουν την δραστηριότητά του ή την αποτελεσματικότητά της μεταγραφής του RNA αντιστοίχως, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα προμετωπιαίας ντοπαμίνης. Αύξηση των επιπέδων προμετωπιαίας ντοπαμίνης εντός συγκεκριμένων ορίων σχετίζεται με ανώτερες επιδόσεις στις ανώτερες εκτελεστικές προμετωπιαίες λειτουργίες σε φυσιολογικά άτομα, ενώ επίπεδα προμετωπιαίας ντοπαμίνης κάτω ή πάνω από αυτά τα όρια δέν ευνοούν την εύρυθμη λειτουργία του προμετωπιαίου λοβού. Οι πολυμορφισμοί αυτοί (ιδίως ο λιγώτερο μελετημένος

σιωπηρός συνώνυμος rs4818C/G) ενέχονται στην σχιζοφρένεια, μάλλον διότι συμβάλλουν στην αύξηση των επιπέδων της COMT, και άρα την μείωση της προμετωπιαίας ντοπαμίνης και ως εκ τούτου την μείωση της προμετωπιαίας λειτουργίας και των αντιστοίχων εκτελεστικών λειτουργιών. Στις πρώτη μελέτη δείξαμε για πρώτη φορά ότι ο πολυμορφισμός Val158Met καθορίζει τα επίπεδα της ΠΠΑ και μάλιστα με τρόπο εξαρτώμενο από την «δόση» του (επικίνδυνου) Val αλληλίου. Οι ομοζυγώτες για το επικίνδυνο Val αλληλίο (ψηλή δραστηριότητα του ενζύμου και ως εκ τούτου λιγότερη προμετωπιαία ντοπαμίνη) είχαν την χειρότερη ΠΠΑ, οι Met ομοζυγώτες, την καλύτερη ενώ οι ετεροζυγώτες ενδιάμεση. Στα επόμενο πείραμα επαναλάβαμε τα αποτελέσματά μας και επιπλέον δείξαμε ότι η φαρμακοπροκλητή αύξηση της προμετωπιαίας ντοπαμίνης (με χορήγηση του κεντρικού αναστολέα της COMT τολκαπόνη) σε άτομα ομοζυγωτικά ή ετεροζυγωτικά για το επικίνδυνο Val αλληλίο βελτίωσε επιλεκτικά την ΠΠΑ και μαζί με αυτήν και τις ανώτερες προμετωπιαίες τους λειτουργίες. Η τολκαπόνη όχι μόνον δεν βελτίωσε τις επιδόσεις και την ΠΠΑ των ομοζυγωτών για το Met αλληλίο (που έχοντας την μικρότερη δραστηριότητα του ενζύμου είχαν τα υψηλότερα επίπεδα ντοπαμίνης και ήδη λειτουργούσαν καλύτερα από όλους) αλλά έτεινε και να τις χειροτερέψει, επιβεβαιώνοντας έτσι την σχέση ανεστραμμένου U που διέπει τα επίπεδα προμετωπιαίας ντοπαμίνης και προμετωπιαίας λειτουργίας. Στην 3<sup>η</sup> μελέτη εξετάσαμε την επίδραση του πολυμορφισμού rs4818C/G που επηρεάζει ακόμα πιο σημαντικά την προμετωπιαία ντοπαμίνη μέσα από την αύξηση ή την μείωση του μεταγραφικού RNA της COMT και . Βρήκαμε και πάλι ότι η τολκαπόνη επιλεκτικά την ΠΠΑ και

τις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες του προμετωπιαίου λοβού στους G/G ομοζυγώτες, ενώ έτεινε να τις χειροτερέψει στους C/C ομοζυγώτες (που βρίσκονται όπως και οι αντίστοιχοι Met/Met) με τους ετεροζυγώτες να εμφανίζουν ενδιάμεσο αποτέλεσμα. Τα πειράματα αυτά όλα μαζί έδειξαν εν κατακλείδι ότι α) υψηλά επίπεδα προμετωπιαίας ντοπαμίνης συνδέονται με καλύτερη ΠΠΑ και μνήμη εργασίας β) κάτω από συνθήκες αναστολής του ενζύμου COMT τόσο η ΠΠΑ όσο και η μνήμη εργασίας των ατόμων με υπολλειπόμενη προμετωπιαία ντοπαμίνη βελτιώθηκαν ενώ σε άτομα με υψηλή προμετωπιαία ντοπαμίνη έτειναν να χειροτερεύουν υποστηρίζοντας γ) σαφώς την σχέση ανεστραμμένου U μεταξύ προμετωπιαίας ντοπαμίνης και μνήμης εργασίας από την μία και προμετωπιαίας ντοπαμίνης και ΠΠΑ από την άλλη. δ) Το προηγούμενο μπορεί να εξηγήσει και το γιατί τα βασικά επίπεδα της ΠΠΑ είναι σημαντικά για το αν θα την μειώσουν ή θα την ανεβάσουν τα ντοπαμινεργικά φάρμακα όπως έχει δείξει πρώτο το δικό μας και κατόπιν διάφορα ερευνητικά γκρούπς. ε) ο μηχανισμός για την βελτίωση της μνήμης εργασίας από την προμετωπιαία ντοπαμίνη (και την τολκαπόνη στα άτομα με χαμηλή ντοπαμίνη) έχει διατυπωθεί από άλλους πως είναι η βελτίωση της σχέσεως σήματος-προς-θόρυβο μέσα στον προμετωπιαίο φλοιό ενώ τα παρόντα πειράματά μας δείχνουν ότι f) ο μηχανισμός βελτίωσης της ΠΠΑ, που είναι ένα φαινόμενο διαμεσολαβούμενο από υποφλοιώδεις μεσολιμβικές δομές πρέπει να αναχθεί σε όρους «downstream» αποτελεσμάτων της βελτιωμένης προμετωπιαίας λειτουργίας από τα υψηλά τονικώς επίπεδα ντοπαμίνης, τα οποία εν τέλει οδηγούν στην χαμηλή φασική έκλυση ντοπαμίνης στον επικλινή πυρήνα, κάτι που είναι γνωστό ότι αυξάνει την ΠΠΑ. Ειδικά αυτό το



μάλλον αναπόφευκτο συμπέρασμα είναι η μέχρι σήμερα πιά καλή επιβεβαίωση του γνωστού «αξιώματος»-θεωρίας «ψηλά τονικά επίπεδα προμετωπιαίας ντοπαμίνης = χαμηλά επίπεδα φασικής έκλυσης ντοπαμίνης στο κοιλιακό ραβδωτό σώμα των Grace/Bilder. Παρόλα αυτά, η) η βελτίωση της ΠΠΑ και της μνήμης εργασίας φαίνεται ότι συμβαδίζουν πιθανά λόγω μερικώς αλληλοεπικαλυπτόμενων κυκλωμάτων με ποιά προφανές κοινό κόμβο, τον προμετωπιαίο φλοιό. θ) όλα τα παραπάνω υποστηρίζουν προηγούμενα ευρήματα και δηλώσεις της ερευνητικής μας ομάδας ότι ο προμετωπιαίος φλοιός επηρεάζει την ΠΠΑ και ως εκ τούτου την πολύ πρώιμη επεξεργασία των πληροφοριών ι) αν και, η αντίστροφη πιθανότητα παραμένει (οτι δηλαδή η αποτελεσματική πρώιμη επεξεργασία των πληροφοριών σε pre-attentive αισθητηριακό επίπεδο, όπως αντανακλάται μέσα απο αποτελεσματικό gating (βελτιωμένη ΠΠΑ) μπορεί να διευκολύνει την άνωθεν (προμετωπιαίως) κατανομή της προσοχής στα αισθητηριακά inputs και ως εκ τούτου να βελτιστοποιεί την προμετωπιαία λειτουργία πχ την μνήμη εργασίας. Αυτή η τελευταία πιθανότητα απηχεί και τις κλασσικές απόψεις περι ΠΠΑ, ότι δηλαδή η ελλειματική λειτουργία του ηθμού προκαλεί αισθητηριακή υπερφόρτωση και διάσπαση των ανώτερων λειτουργιών.

Ασχέτως προς τους εμπλεκόμενους μηχανισμούς, στην κατανόηση, συζήτηση και διερεύνηση των οποίων, τα παραπάνω πειράματα συνέβαλαν ιδιαίτερος, τα αποτελέσματα αυτά έχουν δυνητικά τεράστια εφαρμογή σε καταστάσεις χαρακτηριζόμενες απο ελλειματική ΠΠΑ και μνήμη εργασίας όπως η σχιζοφρένεια, ιδίως σε ασθενείς με χαμηλή προμετωπιαία ντοπαμίνη (πχ

ομοζυγώτες για τον G-Val απλότυπο). Με αυτά τα λόγια χαρακτήρισε την δουλειά μας στην τολκαπόνη το editorial στο Neuropsychopharmacology του Nature Publishers Group (Lachman 2008).

Εχοντας συμβάλλει στην πληρέστερη κατανόηση της φυσιολογίας της ΠΠΑ στον άνθρωπο και έχοντας ολοκληρώσει το πρώτο βήμα στην κατανόηση της γενετικής της (που είναι ακόμα σε νηπιακό στάδιο) και με την πεποίθηση ότι η κατανόηση αυτού του ενδοφαινοτύπου θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας, προχωρήσαμε στην προσπάθεια για την επί του υγιούς ανθρώπου κατανόηση της λειτουργίας πολυμορφισμών που ενέχονται στην σχιζοφρένεια. Για μάζ ο υγιής άνθρωπος αποτελεί το καλύτερο πειραματικό πρότυπο (μοντέλλο), αφού αποφεύγονται πηγές σφάλματος όπως η επίδραση της αντιψυχωτικής αγωγής, των ενεργών συμπτωμάτων και της πορείας της νόσου επί των λειτουργιών που μας ενδιαφέρει να μελετήσουμε (πολλαπλοί ενδοφαινότυποι).

Ετσι, παρουσιάζουμε δύο ακόμα απο πολλές περισσότερες εργασίες που έχουν ήδη δημοσιευθεί. Η πρώτη αναφέρεται στον ρόλο του πολυμορφισμού Ser9Gly του ντοπαμινεργικού υποδοχέα DRD3, ο οποίος έχει ενοχοποιηθεί ότι εμπλέκεται στην σχιζοφρένεια, ιδίως αυτήν που συνοδεύεται απο χρήση αλκοόλ και ουσιών αλλά και στην απόκριση στην κλοζαπίνη. Βρήκαμε ότι το επικίνδυνο αλληλίο Gly το οποίο δημιουργεί έναν υπερλειτουργούντα D3 υποδοχέα, συνδέεται με ελλείματα στην ΠΠΑ με τρόπο «δοσοεξαρτώμενο» (ΠΠΑ: Gly/Gly < Ser/Gly < Ser/Ser). Αυτό το αποτέλεσμα επιβεβαιώνει την ΠΠΑ ως ευαίσθητο ενδοφαινότυπο για σχιζοφρένεια και επί πλέον, τα ευρήματά μας μας οδηγούν να

υποθέτουμε ότι τα άτομα Gly/Gly (υπερβολική λειτουργία του υποδοχέα) έχουν ταχεία αντίληψη των εξωτερικών αισθητηριακών ερεθισμάτων (ακουστικοί προπαλμοί) αλλά κακή επεξεργασία αυτών. Φαίνεται να εμφανίζουν υπερ-απαντητικότητα στο ερέθισμα αλλά όχι καλή επεξεργασία του και αυτό το εύρημα ταιριάζει με ευρήματα σε ζώα. Αν ισχύει, το εύρημα αυτό, ίσως να εξηγεί εν μέρει την τάση για κατανάλωση αλκοόλ και ουσιών από αυτούς τους ασθενείς – ενδεχομένως ως να αυτοθεραπεία του άγχους/εκνευρισμού που προκαλείται από την υπεραπόκρισή τους σε ερεθίσματα τα οποία επί πλέον δεν απεξεργάζονται καλά. Αξίζει να σημειωθεί ότι το εύρημά μας επιβεβαιώθηκε και φαρμακολογικά με βελτίωση της ΠΠΑ στα άτομα Gly/Gly (υπερβολική λειτουργία του D3 υποδοχέα) με το κατά προτίμησιν D3 (έναντι D2) ανταγωνιστή αμισουλπιρίδη, το οποίο έχει ευρεία χρήση ως αντιψυχωτικό.

Τέλος, εξετάσαμε τον ρόλο ενός επικίνδυνου για σχιζοφρένεια απλοτύπου (CGA) του ενζύμου δευδρογενάση της προλίνης (PRODH) σε διάφορες εγκεφαλικές λειτουργίες που κατέχουν ενδοφαινοτυπικό στάτους πχ ΠΠΑ, μνήμη εργασίας και μια σειρά από άλλες προμετωπιαίες λειτουργίες, λεκτική μνήμη ή απλώς συνδέονται με ρίσκο για ψύχωση όπως σχιζοτυπία και χαρακτηριστικό άγχος. Βρήκαμε ότι τα άτομα με τον επικίνδυνο απλότυπο (15% του πληθυσμού), έχουν ελλειμματική ΠΠΑ, και λεκτική μνήμη και αυξημένη σχιζοτυπία και άγχος, χωρίς διαταραχή των προμετωπιαίων τους λειτουργιών. Βρήκαμε ότι η σχιζοτυπία τους συσχετίστηκε αρνητικά κυρίως με την ΠΠΑ κατά την οποία ο προπαλμός απέχει 120 ms από τον παλμό, κάτι που δείχνει και πάλι την επίδραση του προμετωπιαίου φλοιού, αφού σε αυτό το χρονικό διάστημα είναι

γνωστό ότι προμετωπιαίες εκ των άνω προς τα κάτω διεργασίες «προλαβαίνουν» να υπεισέλθουν και να επηρεάσουν (αυξήσουν) την ΠΠΑ. Η αρνητική σχέση δείχνει ότι στους πύο σχιζότυπους φορείς του CGA απλοτύπου, η «προμετωπιαία» ΠΠΑ τους ήταν χειρότερη. Επειδή όμως δέν βρέθηκε κακή μνήμη εργασίας (σαφώς προμετωπιαία λειτουργία) αλλά κακή λεκτική μνήμη (μια ιπποκάμπειος λειτουργία) συμπεραίνουμε ότι είναι κυρίως οι προμετωπιαιο-ιπποκάμπειος συνδέσεις που ευθύνονται για τα ευρήματά μας (σχιζοτυπία, άγχος, κακή μνήμη και ΠΠΑ) και θεωρούμε α) ότι οι υγιείς μας αυτοί «σχιζότυποι» έχουν άλλους προστατευτικούς ή αναπληρωματικούς μηχανισμούς ή ότι β) η μνήμη εργασίας τους για να μειωθεί απαιτεί και το αθροιστικό αποτέλεσμα και άλλων επικίνδυνων πολυμορφισμών ή περιβαλλοντικών παραγόντων (πχ κατάχρηση ουσιών κλπ) ή γ) τέλος ότι δέν μειώνεται παρά μόνον πρίν λίγο περάσουν στην ψύχωση πχ κατα το πρόδρομο στάδιο.

Παρότι τα αποτελέσματά μας παραμένουν «φαινομενολογικές» παρατηρήσεις, είναι πολύ σημαντικό που δείχνουν ότι ένας επικίνδυνος για σχιζοφρένια απλότυπος που οδηγεί σε αύξηση της λειτουργίας ενός ενζύμου (PRODH) που με τη σειρά του οδηγεί στην αυξημένη παραγωγή γλουταμικού (εμπλεκόμενο σε αποκλίνουσα νευροανάπτυξη, απόπτωση, οξειδωτικό στρές και εξωτυταροτοξικότητα) απο την προλίνη (ανασταλτικός διαβιβαστής της οποίας τα επίπεδα μειώνονται), εμπλέκεται σε τόσες σχετικές με σχιζοφρένια διεργασίες και μάλιστα με τρόπο που συμφωνεί όχι μόνο με κλινικές παρατηρήσεις αλλά και με τα ευρήματα σε ζώα.

Υποστηρίζουμε την έννοια της ψύχωσης ως «συνεχές φάσμα» στον γενικό πληθυσμό και καταδεικνύουμε για πρώτη φορά διεθνώς την σημασία του να εξετάζει κανείς απλότυπο παρά απλούς πολυμορφισμούς στο πλαίσιο λεπτομερέστατης φαινοτυπικής ανάλυσης. Εάν αυτή η στρατηγική εφαρμοσθεί στον γενικό πληθυσμό και σε ομάδες υψηλού (πχ α βαθμού συγγενείς ψυχωτικών) και πολύ υψηλού κινδύνου (πχ εφηβεία με πρόσφατη έναρξη δυσλειτουργικότητας και κοινωνική απομόνωση επί οικογενειακού ιστορικού για ψύχωση) μπορεί να εξιχνιάσει ιδιαίτερος τόσο την αιτιολογία όσο και τις διαδικασίες του «περάσματος» στην ψύχωση. Επί πλέον η στρατηγική μας ανοίγει τον δρόμο για πρώιμη ταυτοποίηση των ατόμων υψηλού κινδύνου, και του πότε αυτοί μπαίνουν σε πρόδρομο στάδιο καθώς και (το σπουδαιότερο) ποιές είναι οι καταλληλότερες προφυλακτικές θεραπείες, θέματα που είναι σήμερα στο επίκεντρο της διεθνούς κοινότητας. Για παράδειγμα, θεωρούμε πολύ σημαντικό το εύρημα-συνέχεια της παρούσας μελέτης (μή παρουσιαζόμενο εδώ) ότι οι φορείς του επικίνδυνου απλοτύπου βελτιώνουν τις λειτουργίες ΠΠΑ και μνήμη με ρισπεριδόνη αλλά ΟΧΙ με ολανζαπίνη, τα δύο κοινότερα χρησιμοποιούμενα άτυπα αντιψυχωτικά.

## **15. Περίληψη**

Η προπαλμική αναστολή (ΠΠΑ) αναφέρεται στο φαινόμενο της δραστηκής μείωσης του ακουστικού αντακλαστικού αιφνιδιασμού (acoustic startle) όταν 30-500 ms πριν από το εκλυτικό ερέθισμα προηγείται ένα ασθενές ερέθισμα (ο προπαλμός) που από μόνο του δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στο ανακλαστικό αιφνιδιασμού. Το φαινόμενο ΠΠΑ υποδηλώνει την προστασία της επεξεργασίας του προπαλμού ήδη από τα πρώιμα στάδια της εισόδου του στο ΚΝΣ (30-500 ms) από άλλα εισερχόμενα ερεθίσματα, στην περίπτωση μας του δυνατού εκλυτικού ερεθίσματος (κρότος 115 dB) που φυσιολογικά εκκλύει το ανακλαστικό αιφνιδιασμού. Το φαινόμενο ΠΠΑ αντανakλά την λειτουργία ενός «ηθμού» (gate) ο οποίος διηθεί τις εισερχόμενες πληροφορίες στον εγκέφαλο, και παρεμβαίνει ήδη σε πολύ πρώιμα στάδια επεξεργασίας της πληροφορίας (30 ms) βοηθώντας φυσιολογικά την προσοχή να εστιάζει στις απαραίτητες πληροφορίες ώστε να αποφεύγεται η πληροφοριακή υπερφόρτωση. Η ΠΠΑ είναι διαταραγμένη σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, αποτελώντας το κύριο παράδειγμα επεξεργασίας πληροφοριών στην σχιζοφρένεια με υψηλή μεταφραστική αξία και δομική εγκυρότητα και είναι το κατ' εξοχήν παράδειγμα για την ανακάλυψη αντιψυχωτικών φαρμάκων που χρησιμοποιεί η φαρμακοβιομηχανία. Η διαταραχή του ηθμού σχετίζεται με την διάσπαση των ανώτερων γνωστικών λειτουργιών στη σχιζοφρένεια και επιπλέον, σε φυσιολογικά άτομα, καλύτερη λειτουργία του ηθμού προβλέπει και ανώτερη γνωστική λειτουργία.

Επειδή η ΠΠΑ είναι διαταραγμένη και στους πρώτου βαθμού συγγενείς τους αλλά και σε άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου για ψύχωση, και έχει υψηλή κληρονομησιμότητα (heritability) έχει χαρακτηριστεί ως ενδοφαινότυπος για τη

σχιζοφρένεια και συναφείς ψυχωτικές διαταραχές. Ως εκ τούτου η μελέτη της γενετικής αρχιτεκτονικής της, αναμένεται να προσφέρει πολλά στην κατανόηση της γενετικής και της παθοφυσιολογίας της σχιζοφρένειας. Στην παρούσα διατριβή που είναι μέρος ενός μεγαλύτερου και συνεχιζόμενου ερευνητικού προγράμματος, εστιάσαμε στον ρόλο των πολυμορφισμών Val158Met και rs4818 C/G του κατεχολ-Ο-μεθυλοτρανσφεράσης [catechol-O-methyl-transferase (COMT)]. Το ένζυμο αυτό καταβολίζει την ντοπαμίνη αποκλειστικά στον προμετωπιαίο λοβό και οι παραπάνω πολυμορφισμοί μειώνουν την δραστικότητα του ή την αποτελεσματικότητα της μεταγραφής του RNA αντιστοίχως, με αποτέλεσμα αυξημένα επίπεδα προμετωπιαίας ντοπαμίνης. Αύξηση των επιπέδων προμετωπιαίας ντοπαμίνης εντός συγκεκριμένων ορίων σχετίζεται με ανώτερες επιδόσεις στις ανώτερες εκτελεστικές προμετωπιαίες λειτουργίες σε φυσιολογικά άτομα, ενώ επίπεδα προμετωπιαίας ντοπαμίνης κάτω ή πάνω από αυτά τα όρια δέν ευνοούν την εύρυθμη λειτουργία του προμετωπιαίου λοβού. Στην πρώτη μελέτη δείξαμε για πρώτη φορά ότι ο πολυμορφισμός Val158Met καθορίζει τα επίπεδα της ΠΠΑ και μάλιστα με τρόπο εξαρτώμενο από την «δόση» του Val αλληλίου. Οι ομοζυγώτες για το Val αλληλίο (ψηλή δραστικότητα του ενζύμου και ως εκ τούτου λιγώτερη προμετωπιαία ντοπαμίνη) είχαν την χειρότερη ΠΠΑ, οι Met ομοζυγώτες, την καλύτερη ενώ οι ετεροζυγώτες ενδιάμεση. Στα επόμενο πείραμα επαναλάβαμε τα αποτελέσματά μας και επι πλέον δείξαμε ότι η φαρμακοπροκλητή αύξηση της προμετωπιαίας ντοπαμίνης (με χορήγηση του κεντρικού αναστολέα της COMT τολκαπόνη) σε άτομα ομοζυγωτικά ή ετεροζυγωτικά για το επικίνδυνο Val αλληλίο βελτίωσε

επιλεκτικά την ΠΠΑ και μαζί με αυτήν και τις ανώτερες προμετωπιαίες τους λειτουργίες. Η τολκαπόνη όχι μόνον δεν βελτίωσε τις επιδόσεις και την ΠΠΑ των ομοζυγών για το Met αλληλίο (που έχοντας την μικρότερη δραστικότητα του ενζύμου είχαν τα υψηλότερα επίπεδα ντοπαμίνης και ήδη λειτουργούσαν καλύτερα από όλους) αλλά έτεινε και να τις χειροτερέψει, επιβεβαιώνοντας έτσι την σχέση ανεστραμμένου U που διέπει τα επίπεδα προμετωπιαίας ντοπαμίνης και προμετωπιαίας λειτουργίας. Στην Τρίτη μελέτη εξετάσαμε την επίδραση του πολυμορφισμού rs4818C/G που επηρεάζει ακόμα πιο σημαντικά την προμετωπιαία ντοπαμίνη μέσα από την αύξηση ή την μείωση του μεταγραφικού RNA της COMT. Βρήκαμε και πάλι ότι η τολκαπόνη βελτιώνει επιλεκτικά την ΠΠΑ και τις ανώτερες γνωστικές λειτουργίες του προμετωπιαίου λοβού στους G/G ομοζυγώτες, ενώ έτεινε να τις χειροτερέψει στους C/C ομοζυγώτες (που βρίσκονται όπως και οι αντίστοιχοι Met/Met). Τα πειράματα αυτά όλα μαζί έδειξαν εν κατακλείδι ότι α) ψηλά επίπεδα προμετωπιαίας ντοπαμίνης συνδέονται με καλύτερη ΠΠΑ και μνήμη εργασίας β) κάτω από συνθήκες αναστολής του ενζύμου COMT τόσο η ΠΠΑ όσο και η μνήμη εργασίας των ατόμων με υπολειπόμενη προμετωπιαία ντοπαμίνη βελτιώθηκαν ενώ σε άτομα με υψηλή προμετωπιαία ντοπαμίνη έτειναν να χειροτερεύουν υποστηρίζοντας γ) σαφώς την σχέση ανεστραμμένου U μεταξύ προμετωπιαίας ντοπαμίνης και μνήμης εργασίας από την μία και προμετωπιαίας ντοπαμίνης και ΠΠΑ από την άλλη.

Έχοντας συμβάλει στην πληρέστερη κατανόηση της φυσιολογίας της ΠΠΑ στον άνθρωπο και έχοντας ολοκληρώσει το πρώτο βήμα στην κατανόηση της γενετικής της (που είναι ακόμα σε νηπιακό στάδιο) και με την πεποίθηση ότι



η κατανόηση αυτού του ενδοφαινοτύπου θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας, προχωρήσαμε στην προσπάθεια για την επί του υγιούς ανθρώπου κατανόηση της λειτουργίας πολυμορφισμών που ενέχονται στην σχιζοφρένεια. Για μας ο υγιής άνθρωπος αποτελεί το καλύτερο πειραματικό πρότυπο (μοντέλλο), αφού αποφεύγονται πηγές σφάλματος όπως η επίδραση της αντιψυχωτικής αγωγής, των ενεργών συμπτωμάτων και της πορείας της νόσου επί των λειτουργιών που μας ενδιαφέρει να μελετήσουμε (πολλαπλοί ενδοφαινότυποι). Επιπλέον, η επαγόμενη από την τολκαπρόνη βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών βάσει του COMT απλότυπου προσφέρει μία πρωτοποριακή φαρμακογενετική προσέγγιση για την θεραπεία των γνωστικών διαταραχών και αρνητικών συμπτωμάτων που παρατηρούνται στην σχιζοφρένεια και σε άλλες καταστάσεις που επηρεάζουν την προμετωπιαία λειτουργία.

## 16. Βιβλιογραφικές αναφορές

Aasen I, Kollis L, Kumari V (2005). Sex effects in prepulse inhibition and facilitation of the acoustic startle response: implications for pharmacological and treatment studies. *Journal of Psychopharmacology* 19, 39–45.

- Abduljawad KAJ, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E (1997): Effects of clonidine and diazepam on the acoustic startle response and on its inhibition by “prepulses“ in man. *J Psychopharmacol* 11: 29-34.
- Abduljawad KAJ, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E (1998): Effects of bromocriptine and haloperidol on prepulse inhibition of the acoustic startle response in man. *J Psychopharmacol* 12: 239-245.
- Abduljawad KAJ, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E (1999): Effects of bromocriptine and haloperidol on prepulse inhibition: comparison of the acoustic startle eyeblink response and the N1/P2 auditory-evoked response in man. *J Psychopharmacol* 13: 3-9.
- Abekawa T, Ito K, Nakagawa S, Nakato Y, Koyama T (2008): Olanzapine and risperidone block a high dose of methamphetamine-induced schizophrenia-like behavioral abnormalities and accompanied apoptosis in the medial prefrontal cortex. *Schizophr Res* 101:84 –94.
- Abel K, Waikar M, Pedro B, Hemsley D, Geyer M (1998): Repeated testing of prepulse inhibition and habituation of the startle reflex: a study in healthy human controls. *J Psychopharmacol* 12: 330-337.
- Abel KM, Allin MPG, Hemsley DR, Geyer MA (2003): Low dose ketamine increases prepulse inhibition in healthy men. *Neuropharmacology* 44: 729-737.
- Abi-Dargham A, Mawlawi O, Lombardo I, Gil R, Martinez D, Huang Y, Hwang DR, Keilp J, Kochan L, Van Heertum R, Gorman JM, Laruelle M (2002): Prefrontal dopamine D1 receptors and working memory in schizophrenia. *J Neurosci* 22: 3708-3719.
- Acri JB, David EM, Popke EJ, Grunberg NE (1994): Nicotine increases sensory gating measured as inhibition of the acoustic startle reflex in rats. *Psychopharmacology* 114: 369-374.
- Adleman NE, Menon V, Blasey CM, White CD, Warsofsky IS, Glover GH, Reiss AI (2002): A developmental fMRI Study of the Stroop Color-Word task. *NeuroImage* 16: 61-75.
- Adler LA, Duncan E, Parwani A και συν (1999): Acoustic startle and prepulse inhibition in attention deficit disorder. Proceedings, New Clinical Drug Evaluation Unit, Boca Raton, Fla., p 28.
- Akil M, Kolachana BS, rothmond DA, Hyde TM, Weinberger DR, Kleinman JE (2003): Catechol O-methyltransferase genotype and dopamine regulation in the human brain. *J Neurosci* 23: 2008-2013.
- Al-Amin HA, Schwarzkopf SB (1996): Effects of the PCP analog dizocilpine on sensory gating: potential relevance to clinical subtypes of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 40: 744-754.
- Alain C, McNeely HE, he Y, Christensen BK, West R (2002): Neurophysiological evidence of error-monitoring deficits in patients with schizophrenia. *Cerebral Cortex* 12: 840-846.
- Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JP, Kavvoura FK, Khoury MJ, και συν. (2008): Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: The SzGene database. *Nat Genet* 40:827– 834.

- American Psychiatric Association (2000): Diagnostic and statistical manual of mental disorders (IV-TR). APA Press, Washington, D.C.
- Amieva H, Lafont S, Rouch-Leroyer I, Rainville C, Dartigues JF, Orgogozo JM, Fabrigoule C (2004): Evidencing inhibitory deficits in Alzheimer's disease through interference effects and shifting abilities in the Stroop test. *Arch Clin Neuropsychol* 19: 791-803.
- Andreasen NC (1999): A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 56:781-787.
- Anney RJ, Rees MI, Bryan E, Spurlock G, Williams N, Norton N, Williams H, Cardno A, Zammit S, Jones S, Jones G, Hoogendoorn B, Smith K, Hamshere ML, Coleman S, Guy C, O'Donovan MC, Owen MJ, Buckland PR (2002): Characterisation, mutation detection, and association analysis of alternative promoters and 5' UTRs of the human dopamine D3 receptor gene in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 7: 493-502.
- Anokhin AP, Heath AC, Myers E, Ralano A, Wood S (2003): Genetic influences on prepulse inhibition of startle reflex in humans. *Neurosci Lett* 353: 45-8.
- Anthony BJ (1985): In the blink of an eye: implications of reflex modification for information processing. In Ackles PK, Jennings JR, Coles MGH (Eds.) *Advances in Psychophysiology*, vol. 1, JAI Press, Greenwich, CT, pp. 167-218.
- Apud JA, Mattay V, Chen J, Kolachana BS, Callicott JH, Rasetti R και συν (2007): Tolcapone improves cognition and cortical information processing in normal human subjects. *Neuropsychopharmacology* 32: 1011-1020.
- Apud JA, Weinberger DR (2007). Treatment of cognitive deficits associated with schizophrenia: potential role of catechol-Omethyltransferase inhibitors. *CNS Drugs* 21: 535-557.
- Aukes MF, Alizadeh BZ, Sitskoorn MM, Seltén JP, Sinke RJ, Kemner C, Ophoff RA, Kahn RS (2008): Finding suitable phenotypes for genetic studies of schizophrenia: heritability and segregation analysis. *Biol Psychiatry* 64: 128-36.
- Baker SC, Rogers RD, Owen AM, Frith CD, Dolan RJ, Frackowiak RJS, Robbins TW (1996): Neural systems engaged by planning: A pet study of the Tower of London task. *Neuropsychologia* 34: 515-526.
- Bakshi VP, Geyer MA (1995): Antagonism of phencyclidine-induced deficits in prepulse inhibition by the putative atypical antipsychotic olanzapine. *Psychopharmacology* 122: 198-201.
- Bakshi VP, Geyer MA (1998): Multiple limbic regions mediate the disruption of prepulse inhibition produced in rats by the non-competitive NMDA antagonist dizocilpine. *J Neurosci* 18: 8394-8401.
- Bakshi VP, Geyer MA (1999): Ontogeny of isolation rearing-induced deficits in sensorimotor gating in rats. *Physiol Behav* 67: 385-392.

- Bakshi VP, Geyer MA, Taaid N, Swerdlow NR (1995): A comparison of the effects of amphetamine, strychnine and caffeine on prepulse inhibition and latent inhibition. *Behav Pharmacol* 6: 801-809.
- Bakshi VP, Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA (1998): Reversal of isolation rearing-induced deficits in prepulse inhibition by seroquel and olanzapine. *Biol Psychiatry* 43: 436-445.
- Bakshi VP, Swerdlow NR, Geyer MA (1994): Clozapine antagonizes phencyclidine-induced deficits in sensorimotor gating of the startle response. *J Pharmacol Exp Ther* 271: 787-794.
- Bakshi VP, Tricklebank MD, Neijt HC, Lehmann-Masten V, Geyer MA (1999): Disruption of prepulse inhibition and increases in locomotor activity by competitive N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 288: 643-652.
- Bamford KA, Caine ED, Kido DK, Plassche WM, Shoulson I (1989): Clinical-pathologic correlation in Huntington's disease. *Neurology* 39: 796-801.
- Banich MT, Milham MP, Atchley RA, Cohen NJ, Webb A, Wszalek T, Kramer AF, Liang ZP, Barad V, Gullett D, Shah C, Brown C (2000): Prefrontal regions play a predominant role in imposing an attentional "set": evidence from fMRI. *Cogn Brain Res* 10: 1-9.
- Barch DM, Braver TS, Akbudak E, Conturo T, Ollinger J, Snyder A (2001): Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of response modality and processing domain. *Cereb Cortex* 11: 837-848.
- Barch DM, Sheline YI, Csernansky JG, Snyder AZ (2003): Working memory and prefrontal cortex dysfunction: specificity to schizophrenia compared with major depression. *Biol Psychiatry* 53: 376-384.
- Baron BM, Harrison BL, Kehne JH, Schmidt CJ, van Giersbergen PL, White HS, Siegel BW, Senyah Y, McCloskey TC, Faradayel GM, Taylor VL, Murawsky MK, Nyce P, Salituro FG (1997): Pharmacological characterization of MDL 105,519, an NMDA receptor glycine site antagonist. *Eur J Pharmacol* 323: 181-192.
- Barrett SL, Bell R, Watson D, King DJ (2004): Effects of amisulpride, risperidone and chlorpromazine on auditory and visual latent inhibition, prepulse inhibition and executive function and eye movements in healthy volunteers. *J Psychopharmacol* 18: 156-172.
- Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ (2005): Haploview: Analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 21:263–265.
- Basile VS, Masellis M, Badri F, Paterson AD, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Macciardi F, Kennedy JL (1999): Association of the *Msc I* polymorphism of the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 21: 7-27.
- Bast T, Feldon J (2003): Hippocampal modulation of sensorimotor processes. *Progr Neurobiol* 70:319 –345.

- Bast T, Zhang WN, Feldon J (2001): Hyperactivity, decreased startle reactivity and disrupted prepulse inhibition following disinhibition of the rat ventral hippocampus by the GABA<sub>A</sub> receptor antagonist picrotoxin. *Psychopharmacology* 156: 225-233.
- Bast T, Zhang WN, Feldon J, White IM (2000): Effects of MK801 and neuroleptics on prepulse inhibition: re-examination in two strains of rats. *Pharmacol Biochem Behav* 67: 647-658.
- Bast T, Zhang WN, Heidbreder C, Feldon J (2001): Hyperactivity and disruption of prepulse inhibition Induced by N-methyl-D-aspartate stimulation of the ventral hippocampus and the effects of pretreatment with haloperidol and clozapine. *Neuroscience* 103: 325-335.
- Baxter RD, Liddle PF (1998): Neuropsychological deficits associated with schizophrenic syndromes. *Schizophrenia Res* 30: 239-249.
- Bender HU, Almashanu S, Steel G, Hu CA, Lin WW, Willis A, και συν. (2005): Functional consequences of PRODH missense mutations. *Am J Hum Genet* 76:409–420.
- Benes FM, McSparren J, Bird ED, San Giovanni JP, Vincent SL (1991): Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenia and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* 48: 996-1001.
- Benjamini Y, Hochberg Y (1995): Controlling the false discovery rate: A practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc* 57: 289–300.
- Bertolino A, Caforio G, Blasi G, De Candia M, Latorre V, Petruzzella V, Altamura M, Nappi G, Papa S, Callicott JH, Mattay VS, Bellomo A, Scarabino T, Weinberger DR, Nardini M (2004). Interaction of COMT (Val(108/158)Met) genotype and olanzapine treatment on prefrontal cortical function in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 161, 1798–1805.
- Bertolino A, Esposito G, Callicott JH, Mattay VS, Van Horn JD, Frank JA, Berman KF, Weinberger DR (2000): Specific relationship between prefrontal neuronal N-acetylaspartate and activation of the working memory cortical network in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 157: 26-33.
- Bertolino A, Knable MB, Saunders RC, Callicott JH, Kolachana B, Mattay VS, Bachevalier J, Frank JA, Egan M, Weinberger DR (1999): The relationship between dorsolateral prefrontal N-acetylaspartate measures and striatal dopamine activity in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 45: 660-667.
- Bertolino A, Sciota D, brudaglio F, Altamura M, Blasi G, Bellomo A, Antonucci N, Callicott JH, Goldberg TE, Scarabino T, Weinberger DR, Nardini M (2003): Working memory deficits and levels of N-acetylaspartate in patients with schizophreniform disorder. *Am J Psychiatry* 160: 483-489.
- Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X, Golgman RS, Hoptman MJ, Sheitman B, Lindenmayer JP, Citrome L, McEnvoy JP, Kunz M, Chakos M, Cooper TB,

- Lieberman JA (2002). Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biological Psychiatry* 52, 701–707.
- Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace AA (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic–phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 29: 1943–1961.
- Bishop SJ (2007): Neurocognitive mechanisms of anxiety: An integrative account. *Trends Cogn Sci* 11:307–316.
- Bitsios P, Giakoumaki SG, Frangou S (2005): The effects of dopamine agonists on prepulse inhibition in healthy men depend on baseline PPI values. *Psychopharmacology (Berl)* 182: 144-52.
- Bitsios P, Giakoumaki SG, Theou K, Frangou S (2006): Increased prepulse inhibition of the acoustic startle response is associated with better strategy formation and execution times in healthy males. *Neuropsychologia* 44: 2494-9.
- Blumenthal TD (1995): prepulse inhibition of the startle eyeblink as an indicator of temporal summation. *Percept Psychophys* 57: 487-494.
- Blumenthal TD (1996): Inhibition of the human startle response is affected by both prepulse intensity and eliciting stimulus intensity. *Biol Psychol* 44: 85-104.
- Blumenthal TD (1997): Prepulse inhibition decreases as startle reactivity habituates. *Psychophysiology* 34: 446-450.
- Blumenthal TD (1999): Short lead interval startle modification. In Dawson ME, Schell AM, Böhmelt AH (Eds), *Startle modification: implications for neuroscience, cognitive science and clinical science*. Cambridge: Cambridge University Press, pp. 51-71.
- Blumenthal TD, Creps CL (1994): Normal startle responding in psychosis-prone college students. *Pers Individ Dif* 17:345–355.
- Blumenthal TD, Geischnieder GA (1987): Modification of the acoustic startle response by a tactile prepulse: effects of stimulus onset asynchrony and prepulse intensity. *Psychophysiology* 24: 320-327.
- Bodfish JW, Powell SB, Golden RN, Lewis MH (1995): Blink rate as an index of dopamine function in adult males with mental retardation and repetitive disorders. *Am J Ment Retard* 99: 335-344.
- Boeckler F, Russig H, Zhang W, Lober S, Schetz J, Hubner H, και συν. (2004): FAUC213, a highly selectivedopamineD4receptor full antagonist, exhibits atypical antipsychotic properties in behavioural and neurochemical models of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 175:7–17.
- Bogerts B, Meertz E, Schonfeldt-Bausch R (1985): Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia. A morphometric study of brain volume and shrinkage. *Arch Gen Psychiatry* 42: 784-791.

- Bolino F, DiMichele V, DiCicco L, Manna V, Daneluzzo E, Casachia M (1994): Sensorimotor gating and habituation evoked by electro-cutaneous stimulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 36: 670-679.
- Bond AJ, Lader MH (1974): The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol* 47: 211-218.
- Bondi MW, Chan AS, Delis DC, Serody AB, Shumate SC, Hansen LA, Salmon DP (2002): Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop color-word test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 16: 335-343.
- Bortolato M, Aru GN, Frau R, Orrù M, Luckey GC, Boi G, Gessa GL (2005): The CB receptor agonist WIN 55,212-2 fails to elicit disruption of prepulse inhibition of the startle in Sprague-Dawley rats. *Psychopharmacology* 177: 264-271.
- Bortolato M, Frau R, Aru GN, Orru M, Gessa GL (2004): Baclophen reverses the reduction in prepulse inhibition of the acoustic startle response induced by dizocilpine, but not by apomorphine. *Psychopharmacology* 171: 322-330.
- Boucart M, Mobarek N, Cuervo C, Danion JM (1999): What is the nature of increased Stroop interference in schizophrenia? *Acta Psychol* 101: 3-25.
- Bowen WP, Coldwell MC, Hicks FR, Riley GJ, Fears R (1993): Ropinirole, a novel dopaminergic agent for the treatment of Parkinson's disease, with selectivity for cloned dopamine D<sub>3</sub> receptors. *Br J Pharmacol* 110: 93P.
- Braff DL (1999): Psychophysiological and information processing approaches to schizophrenia. In: Charney DS, Nestler E, Bunney BD (eds.) *Neurobiology of mental illness*. Oxford University Press, New York, pp 285-271.
- Braff DL, Freedman R (2001): The importance of endophenotypes in studies of the genetics of schizophrenia. In: *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, Md.
- Braff DL, Geyer MA (1990): Sensorimotor gating and schizophrenia: human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 47: 181-188.
- Braff DL, Grillon C, Geyer MA (1992): Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 49: 206-215.
- Braff DL, Geyer MA, Light GA, Sprock J, Perry W, Cadenhead KS, Swerdlow NR (2001 $\alpha$ ): Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 49: 173-180.
- Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR (2001 $\beta$ ): Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patients groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology* 156: 234-258.
- Braff DL, Stone C, Callaway E, Geyer MA, Glick I, Bali L (1978): Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 15: 339-343.

- Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA (1999): Symptom correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 156: 596-602.
- Brewer WJ, Francey SM, Wood SJ, Jackson HJ, Pantelis C, Phillips LJ, και συν. (2005): Memory impairments identified in people at ultra-high risk for psychosis who later develop first-episode psychosis. *Am J Psychiatry* 162:71–78.
- Bristow LJ, Cook GP, Gay JC, Kulagowski JJ, Landon L, Murray F, Saywell KL, Young L, Hutson PH (1996): The behavioural and neurochemical profile of the putative dopamine D<sub>3</sub> receptor agonist, +PD 128907, in the rat. *Neuropharmacology* 35: 285-294.
- British National Formulary (2005): Number 49. Ed. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain
- Broersen LM, Feldon J, Weiner I (1999): Dissociative effects of apomorphine infusions into the medial prefrontal cortex of rats on latent inhibition, prepulse inhibition and amphetamine-induced locomotion. *Neuroscience* 94: 39-46.
- Brown JH, Kalish HI, Farber IE (1951): Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. *J Exp Psychol* 41: 317-328.
- Bruck A, Portin R, Lindell A, Laihinén A, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Rinne JO (2001): Positron emission tomography shows that impaired frontal lobe functioning in Parkinson's disease is related to dopaminergic hypofunction in the caudate nucleus. *Neurosci Lett* 311: 81-84.
- Bruyn GW (1968): Huntington's chorea: historical, clinical and laboratory synopsis. In: Vinken P, Bruyn GW (eds) *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam, pp 298-378.
- Bubeniková V, Votava M, Horáček J, Páleníček T (2005): Relation of sex and estrous phase to deficits in prepulse inhibition of the startle response induced by ecstasy (MDMA). *Behav Pharmacol* 16: 127-130.
- Bubenikova-Valesova V, Horacek J, Vrajova M, Hoschl C (2008): Models of schizophrenia in humans and animals based on inhibition of NMDA receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 32:1014 –1023.
- Bubser M, Koch M (1994): Prepulse inhibition of the acoustic startle response of rats is reduced by 6-hydroxydopamine lesions in the medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 113: 487-492.
- Butler RW, Braff DL, Rausch J, Jenkins MA, Sprock J, Geyer MA (1990): Physiological evidence of exaggerated startle response in a subgroup of Vietnam veterans with combat-related post-traumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 147: 1308-1312.
- Byrnes JJ, Hammer RP (2000): The disruptive effect of cocaine on prepulse inhibition is prevented by repeated administration in rats. *Neuropsychopharmacol* 22: 551-554.



- Cadenhead KS, Carasso BS, Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL (1999): Prepulse inhibition and habituation of the startle response are stable neurobiological measures in a normal male population. *Biol Psychiatry* 45: 360-364
- Cadenhead KS, Geyer MA, Braff DL (1993): Impaired startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 150: 1862-1867.
- Cadenhead K, Kumar C, Braff D (1996): Clinical and experimental characteristics of "hypothetically psychosis prone" college students. *J Psychiatr Res* 30:331-340.
- Cadenhead KS, Swerdlow NR, Shafer KM, Diaz M, Braff DL (2000): Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenia patients and schizotypal personality disordered subjects: evidence of inhibitory deficits. *Am J Psychiatry* 157: 1660-1668.
- Caine SB, Geyer MA, Swerdlow NR (1991): Carbachol infusion into the dentate gyrus disrupts sensorimotor gating of the startle reflex in rats. *Psychopharmacology* 105: 347-354.
- Caine SB, Geyer MA, Swerdlow NR (1995): Effects of D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub> dopamine receptor agonists and antagonists on prepulse inhibition of acoustic startle in the rat. *Neuropsychopharmacol* 12: 139-145.
- Caine SB, Humby T, Robbins TW, Everitt BJ (2001): Behavioral effects of psychomotor stimulants in rats with dorsal or ventral subiculum lesions: locomotion, self-administration and prepulse inhibition of startle. *Behav Neurosci* 115: 880-894.
- Calderon J, Perry RJ, Erzinclioglu SW, Berrios GE, Denning TR, Hodges JR (2001): Perception, attention and working memory are disproportionately impaired in dementia with Lewy bodies compared with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 157-164.
- Callaway E, Naghdi S (1982): An information processing model for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 39: 339-347.
- Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJ, Duyn J, Coppola R, Goldberg TE, Weinberger DR (2000): Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex* 10: 1078-1092.
- Callicott JH, Mattay VS, Bertolino A, Finn K, Coppola R, Frank JA, Goldberg TE, Weinberger DR (1999): Physiological characteristics of capacity constraints in working memory as revealed by functional MRI. *Cerebral Cortex* 9: 20-26.
- Callicott JH, Ramsey NF, Tallent K, Bertolino A, Knable MB, Coppola R, Goldberg TE, van Gelderen P, Mattay VS, Frank JA, Moonen CT, Weinberger DR (1998): Functional magnetic resonance imaging brain mapping in psychiatry: methodological issues illustrated in a study of working memory in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 18: 186-196.
- Camozzato A, Chaves MLF (2002): Schizophrenia in males of cognitive performance: discriminative and diagnostic values. *Rev Saude Publica* 36: 743-748.

- Campbell LE, Hughes M, Budd TW, Cooper G, Fulham WR, Karayanidis F και συν (2007): Primary and secondary neural networks of auditory prepulse inhibition: a functional magnetic resonance imaging study of sensorimotor gating of the human acoustic startle response. *Eur J Neurosci* 26: 2327–2333.
- Campeau S, Davis M (1995): Prepulse inhibition of the acoustic startle reflex using visual and auditory prepulses: disruption by apomorphine. *Psychopharmacology* 117: 267-274.
- Carasso BS, Bakshi VP, Geyer MA (1998): Disruption in prepulse inhibition after alpha-1 adrenoceptor stimulation in rats. *Neuropharmacology* 37: 401-404.
- Cardno AG, Gottesman II (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am J Med Genet* 97:12–17.
- Carlsson A (1988): The current status of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1: 179-186.
- Carter CS, Mintun M, Cohen JD (1995): Interference and facilitation effects during selective attention: An H215O PET study of Stroop task performance. *Neuroimage* 2: 264-272.
- Carter CS, Perlstein W, Ganguli R, Brar J, Mintun M, Cohen JD (1998): Functional hypofrontality and working memory dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 155: 1285-1287.
- Carter RJ, Lione LA, Humby T, Mangiarini L, Mahal A, Bates GP, Dunnett SB, Morton AJ (1999): Characterization of progressive motor deficits in mice transgenic for the human Huntington's disease mutation. *J Neurosci* 19: 3248-3257.
- Castellanos FX, Fine EJ, Kaysen D, Marsh WL, Rapoport JL, Hallet M (1996): Sensorimotor gating in boys with Tourette's syndrome and ADHD: preliminary results. *Biol Psychiatry* 39: 33-41.
- Cavanna AE, Robertson MM, Critchley HD (2007): Schizotypal personality traits in Gilles de la Tourette syndrome. *Acta Neurol Scand* 116:385–391.
- Cazalis F, Valabregue R, Pelegrini-Issac M, Asloun S, Robbins TW, Granon S (2003): Individual differences in prefrontal cortical activation on the Tower of London planning task: implication for effortful processing. *Eur J Neurosci* 17: 2219-2225.
- Ceravolo R, Piccini P, Bailey DL, Jorga KM, Bryson H, Brooks DJ (2002): 18F-dopa PET evidence that tolcapone acts as a central COMT inhibitor in Parkinson's disease. *Synapse* 43: 201–207.
- Chan RCK, Chen EYH, Cheung EFC, Cheung HK (2004): Executive dysfunctions in schizophrenia. Relationships to clinical manifestation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 254: 256-262.
- Chapman LJ, Chapman JP, Kwapil TR, Eckblad M, Zinser MC (1994): Putatively psychosis-prone subjects 10 years later. *J Abnorm Psychol* 103:171–183.

- Chaudry IB, Soni SD, Hellewell JSE, Deakin JFW (2002): Effects of the 5HT antagonist cyproheptadine on neuropsychological function in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Res* 53: 17-24.
- Chen EY, Lam RC, Chen RY, Nguyen DG (1996): Blink rate, neurocognitive impairments, and symptoms in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 40: 597-603.
- Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Herman MM, Apud J, Egan MF, Kleinman JF, Weinberger DR (2004): Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *American Journal of Human Genetics* 75: 807–821.
- Chevalier G, Deniau JM (1990): Disinhibition as a basic process in the expression of striatal functions. *Trends Neurosci* 13: 277-280.
- Chevalier G, Thierry AM, Shibasaki T, Feger J (1981): Evidence for a GABAergic inhibitory nigroreticular pathway in the rat. *Neurosci Lett* 21: 67-70.
- Chio CL, Lajiness ME, Huff RM (1993): Activation of heterologously expressed D<sub>3</sub> dopamine receptors: comparison with D<sub>2</sub> dopamine receptors. *Mol Pharmacol* 45: 51-60.
- Choi DW (1988): Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1:623–634.
- Christakou A, Robbins TW, Everitt BJ (2001): Functional disconnection of a prefrontal cortical-dorsal striatal system disrupts choice reaction time performance: implications for attentional function. *Behav Neurosci* 115: 812-825.
- Cilia J, Reavill C, Hagan JJ, Jones DNC (2001): Long-term evaluation of isolation rearing-induced prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacology* 156: 327-337.
- Claridge G (1997): Theoretical background issues. In: Claridge G, editor. *Schizotypy: Implications for Illness and Health*. Oxford: Oxford University Press, 3–18.
- Claridge GS, Broks P (1984): Schizotypy and hemisphere function: I. Theoretical considerations and the measurement of schizotypy. *Pers Individ Diff* 5:633– 648.
- Clark PB, Pert CB, Pert A (1984): Autoradiographic distribution of nicotine receptors in rat brain. *Brain Res* 323: 390-395.
- Clissold DB, Pontecorvo MJ, Jones BE, Abreu ME, Karbon EW, Erickson RH, Natalie KJ, Borosky S, Hartman T, Mansbach RS (1993): NPC 16377, a potent and selective sigma-ligand. II. Behavioral and neuroprotective profile. *J Pharmacol Exp Ther* 265: 876-886.
- Cohen JD, Perlstein WM, Braver TS, Nystrom LE, Noll DC, Jonides J, Smith EE (1997): Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 386: 604-608.

- Cools R, Barker RA, Sahakian BJ, Robbins TW (2000): Enhanced or impaired cognitive function in Parkinson's disease as a function of dopaminergic medication and task demands. *Cereb Cortex* 11: 1136-1143.
- Cools R, Stefanova E, Barker RA, Robbins TW, Owen AM (2002): Dopaminergic modulation of high-level cognition in Parkinson's disease: the role of the prefrontal cortex revealed by PET. *Brain* 125: 584-594.
- Crocq MA, Mant R, Asherson P, Williams J, Hode Y, Mayerova A, Collier D, Lannfelt L, Sokoloff P, Schwartz JC και συν (1992): Association between schizophrenia and homozygosity at the dopamine D3 receptor gene. *J Med Genet* 29: 858-860.
- Csernansky JG, Bardgett ME (1998): Limbic-cortical neuronal damage and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr Bull* 24: 231-248.
- Csernansky JG, Murphy GM, Faustman WO (1993): Limbic/mesolimbic connections and the pathogenesis of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 30: 383-400.
- Csomor PA, Stadler RR, Feldon J, Yee BK, Geyer MA, Vollenweider FX (2008). Haloperidol differentially modulates prepulse inhibition and p50 suppression in healthy humans stratified for low and high gating levels. *Neuropsychopharmacology* 33: 497-512.
- Csomor PA, Yee BK, Quednowa BB, Stadler RS, Feldon J, Vollenweider FX (2006). The monotonic dependency of prepulse inhibition of the acoustic startle reflex on the intensity of the startle-eliciting stimulus. *Behavioural Brain Research* 174, 143-150.
- Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A (2001): Effects of olanzapine and other antipsychotics on cognitive function in chronic schizophrenia: A longitudinal study. *Schizophrenia Res* 48: 17-28.
- Curtis-Prior PB (1996): Computerized methods of neuropsychological assessment. *Br J Hosp Med* 56: 445-449.
- Curzon P, Decker MW (1998): Effects of phencyclidine (PCP) and +MK-801 on sensorimotor gating in CD-1 mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 22: 129-246.
- Curzon P, Kim DJ, Decker MW (1994): Effects of nicotine, lobeline and mecamylamine on sensory gating in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 49: 877-882.
- Da Prada M, Zurcher G, Kettler R, Colzi A (1991): New Therapeutic Strategies in Parkinson's Disease: Inhibition of MAO-B by Ro 19- 6327 and of COMT by Ro 40-7592. Plenum Press: New York.
- Dagher A, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ (1999): Mapping the network for planning: A correlational PET activation study with the Tower of London task. *Brain* 122: 1973-1987.
- Dagher A, Owen AM, Boecker H, Brooks DJ (2001): The role of the striatum and hippocampus in planning. A PET activation study in Parkinson's disease. *Brain* 124: 1020-1032.
- Dahmen JC, Corr PJ (2004): Prepulse-elicited startle in prepulse inhibition. *Biol Psychiatry* 55: 98-101.

- Dai H, Okuda H, Iwabuchi K, Sakurai E, Chen Z, Kato M, Iinuma K, Yanai K (2004): Social isolation stress significantly enhanced the disruption of prepulse inhibition in mice repeatedly treated with methamphetamine. *Ann NY Acad Sci* 1025: 257-266.
- Daly SA, Waddington JL (1993): Behavioural effects of the putative D<sub>3</sub> dopamine receptor agonist 7-Oh-DPAT in relation to other "D<sub>2</sub>-like" agonists. *Neuropharmacology* 32: 509-510.
- Daniel DG, Weinberger DR, Jones DW, Zigun JR, Coppola R, Handel S, Bigelow LB, Goldberg TE, Berman KF, Kleinman JE (1991): The effect of amphetamine on regional cerebral blood flow during cognitive activation in schizophrenia. *J Neurosci* 11: 1907-1917.
- Davis M (1988): Apomorphine, d-amphetamine, strychnine and yohimbine do not alter prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *Psychopharmacology* 95: 151-156.
- Davis M (1992): The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 15: 353-375.
- Davis M, Cederbaum JM, Aghajanian GK, Gendelman DS (1977): Effects of clonidine on habituation and sensitization of the acoustic startle in normal, decerebrate and locus coeruleus lesioned rats. *Psychopharmacology* 51: 243-253.
- Davis M, Falls WA, Campeau S, Kim M (1993): Fear-potentiated startle: a neural and pharmacological analysis. *Behav Brain Res* 58: 175-198.
- Davis M, Gendelman DS, Tischler MD, Gendelman PM (1982): A primary acoustic startle circuit: lesions and stimulation studies. *J Neurosci* 2: 791-805.
- Davis M, Mansbach RS, Swerdlow NR, Campeau S, Braff DL, Geyer MA (1990): Apomorphine disrupts the inhibition of acoustic startle induced by weak prepulses in rats. *Psychopharmacology* 91: 549-563.
- Dawson ME, Schell AM, Hazlett EA, Nuechterlein KH, Filion DL (2000): On the clinical and cognitive meaning of impaired sensorimotor gating in schizophrenia. *Psychiatr Res* 96: 187-197.
- Dawson ME, Hazlett EA, Filion DL, Nuechterlein KH, Schell AM (1993): Attention and schizophrenia: impaired modulation of the startle reflex. *J Abnorm Psychol* 104: 633-641.
- Dean P, Redgrave P, Westby GWM (1989): Event or emergency? Two response systems in the mammalian superior colliculus. *Trends Neurosci* 12: 137-147.
- De Bruin NMWJ, Ellenbroek BA, Cools AR, Coenen AML, van Luitelaar (1999): Differential effects of ketamine on gating of auditory evoked potentials and prepulse inhibition in rats. *Psychopharmacology* 142: 9-17.
- Decker MW, Curzon P, Brioni JD (1995): Influence of separate and combined septal and amygdala lesions on memory, acoustic startle, anxiety and locomotor activity in rats. *Neurobiol Learn Mem* 64: 156-168.
- Delamillieure P, Constans JM, Fernandez J, Brazo P, Dollfus S (2004): Relationship between performance on the Stroop test and N-acetylaspartate in the medial prefrontal cortex in

- deficit and nondéficit schizophrenia: preliminary results. *Psychiatry Res Neuroimaging* 132: 87-89.
- Della Casa V, Höfer I, Weiner I, Feldon J (1998): The effects of smoking on acoustic prepulse inhibition in healthy men and women. *Psychopharmacology* 137: 362-368.
- Depoortere R, Perrault G, Sanger DJ (1997a): Some, but not all, antipsychotic drugs potentiate a low level of prepulse inhibition shown by rats of the Wistar strain. *Behav Pharmacol* 8: 364-372.
- Depoortere R, Perrault G, Sanger DJ (1999): Prepulse inhibition of the startle reflex in rats: effects of compounds acting at various sites on the NMDA receptor complex. *Behav Pharmacol* 10: 51-62.
- Deutch AY (1993): Prefrontal cortical dopamine systems and the elaboration of functional corticostriatal circuits: implications for schizophrenia and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 91: 197-221.
- Deutch AY, Clark WA, Roth RH (1990): Prefrontal cortical dopamine depletion enhances the responsiveness of mesolimbic dopamine neurons to stress. *Brain Res* 521: 311-315.
- Deutch JA, Deutch D (1964): Attention: Some theoretical considerations. *Psychol Rev* 70, 80-90.
- Diaz J, Lévesque D, Lammers CH, Griffon N, Martres MP, Schwartz JC, Sokoloff P (1995): Phenotypical characterization of neurons expressing the dopamine D<sub>3</sub> receptor in the rat brain. *Neuroscience* 65: 731-745.
- Dollfus S, Lombardo C, Benali K, Halbecq I, Abadie P, Marie RM, Brazo P (2002): Executive/attentional cognitive functions in schizophrenic patients and their parents: A preliminary study. *Schizophr Res* 53: 93-99.
- Domeney A, Feldon J (1998): The disruption of prepulse inhibition by social isolation in the Wistar rat: how robust is the effect?. *Pharmacol Biochem Behav* 59: 883-890.
- Domino EF, Luby ED (1981): Abnormal mental states induced by phencyclidine as a model of schizophrenia. In: Domino EF (ed) PCP (phencyclidine): historical and current perspectives. NPP Books, Ann Arbor, Mich., pp 400-418.
- Dozois DJA, Dobson KS (2001a): Information processing and cognitive organization in unipolar depression: specificity and comorbidity issues. *J Abnorm Psychol* 110: 236-246.
- Dozois DJA, Dobson KS (2001b): A longitudinal investigation of information processing and cognitive organization in clinical depression: stability of schematic interconnectedness. *J Consult Clin Psychol* 69: 914-925.
- Drabant EM, Hariri AR, Meyer-Lindenberg A, Munoz KE, Mattay VS, Weinberger DR και συν (2006). Catechol-O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Arch Gen Psychiatry* 63: 1396-1406.

- Druhan JP, Geyer MA, Valentino RJ (1998): Lack of sensitization to the effects of d-amphetamine and apomorphine on sensorimotor gating in rats. *Psychopharmacology* 135: 269-304.
- Dubertret C, Gorwood P, Ades J, Feingold J, Schwartz JC, Sokoloff P (1998): Meta-analysis of DRD3 gene and schizophrenia: Ethnic heterogeneity and significant association in Caucasians. *Am J Med Genet* 81: 318-322.
- Dudbridge F (2003): Pedigree disequilibrium tests for multilocus haplotypes. *Genet Epidemiol* 25:115–121.
- Dulawa SC, Geyer MA (1996): Psychopharmacology of prepulse inhibition in mice. *Chin J Physiol* 39: 139-146.
- Dulawa SC, Gross C, Stark KL, Hen R, Geyer MA (2000 $\alpha$ ): Knockout mice reveal opposite roles for serotonin 1A and 1B receptors in prepulse inhibition. *Neuropsychopharmacol* 22: 650-659.
- Dulawa SC, Hen R, Scearce-Levie K, Geyer MA (1997): Serotonin<sub>1B</sub> receptor modulation of startle reactivity, habituation and prepulse inhibition in wild-type and serotonin<sub>1B</sub> knockout mice. *Psychopharmacology* 132: 125-134.
- Dulawa SC, Hen R, Scearce-Levie K, Geyer MA (1998): 5-HT<sub>1B</sub> receptor modulation of prepulse inhibition: recent findings in wild type and 5-HT<sub>1B</sub> knockout mice. *Ann NY Acad Sci* 861: 79-84.
- Dulawa SC, Scearce-Levie K, Hen A, Geyer MA (2000 $\beta$ ): Serotonin releasers increase prepulse inhibition in serotonin 1B knockout mice. *Psychopharmacology* 149: 306-312.
- Duncan E, Madonick SH, Parwani A, Angrist B, Rajan R, Chakravorty S, Efferen T, Szilagyi S, Stephanides M, Chappel PB, Gonzenbach S, Ko GN, Rotrosen JP (2002): Clinical and sensorimotor gating effects of ketamine in normals. *Neuropsychopharmacol* 25: 72-83.
- Duncan E, Szilagyi S, Schwartz M, Kunzova A, Negi S, Efferen T, Peselow E, Chakravorty S, Stephanides M, Harmon J, Bugarski-Kirole D, Gonzenbach S, Rotrosen J (2003): Prepulse inhibition of acoustic startle in subjects with schizophrenia treated with olanzapine or haloperidol. *Psychiatr Res* 120: 1-12.
- Duncan EJ, Madonick S, Chakravorty S, Parwani A, Szilagyi S, Efferen T, Gonzenbach S, Angrist B, Rotrosen J (2001): Effects of smoking on acoustic startle and prepulse inhibition in humans. *Psychopharmacology* 156: 266-272.
- Durlach PJ (1998): The effects of a low dose of caffeine on cognitive performance. *Psychopharmacology* 140: 116-119.
- Early TS, Relman EM, Raichle ME, Spitzmagel EL (1987): Left globus pallidus abnormality in newly medicated patients with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 84: 561.
- Ebert U, Ostwald J (1991): The Mesencephalic locomotor region is activated during the auditory startle response of the unrestrained rat. *Brain Res* 565: 209-217.

- Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR (2001). Effect of COMT Val108/158 Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 98, 6917–6922.
- Einon DF, Morgan MJ (1977): A critical period for social isolation in the rat. *Dev Psychobiol* 10: 123-132.
- Einstein DA, Menzies RG (2004): Role of magical thinking in obsessive-compulsive symptoms in an undergraduate sample. *Depress Anxiety* 19:174 –179.
- Elden A, Flatten MA (2002): The relationship of automatic and controlled processing to prepulse inhibition. *J Psychophysiol* 16: 46-55.
- Elden A, Flatten MA (2003): Similar effects of attention directed to acoustic and tactile stimuli on prepulse inhibition of acoustic startle. *Scand J Psychol* 44: 363-372.
- Ellenbroek BA, Budde S, Cools AR (1996): Prepulse inhibition and latent inhibition: the role of dopamine in the medial prefrontal cortex. *Neuroscience* 75: 535-542.
- Ellenbroek BA, Cools AR (2000): The long-term effects of maternal deprivation depend on the genetic background. *Neuropsychopharmacol* 23: 99-106.
- Ellenbroek BA, Cools AR (2002): Early maternal deprivation and prepulse inhibition. The role of the post deprivation environment. *Pharmacol Biochem Behav* 73: 177-184.
- Ellenbroek BA, Liegeois JF, Bruhwyler J, Cools AR (2001): Effects of J113, a pyridobenzoxazepine with potential atypical antipsychotic activity, in animal models of schizophrenia. *J Pharmacol Exp Ther* 298: 386-391.
- Ellenbroek BA, Lubbers LJ, Cools AR (2002): The role of hippocampal dopamine receptors in prepulse inhibition. *Eur J Neurosci* 15: 1237-1243.
- Ellenbroek BA, van den Kroonenberg PT, Cools AR (1998): The effects of an early stressful life event on sensorimotor gating in adult rats. *Schizophr Res* 30: 251-260.
- Ellenbroek BA, van Lujtelaar G, Frenken M, Cools AR (1999): Sensory gating in rats: lack of correlation between auditory evoked potential gating and prepulse inhibition. *Schizophr Bull* 25: 777-788.
- Evans LH, Gray NS, Snowden RJ (2005): Prepulse inhibition of startle and its moderation by schizotypy and smoking. *Psychophysiology* 42:223–231.
- Factor SA (1999): Dopamine agonists. *Med Clin N Am* 83: 415-443.
- Fan JB, Ma J, Zhang CS, Tang JX, Gu NF, Feng GY, και συν. (2003): A family-based association study of T1945C polymorphism in the proline dehydrogenase gene and schizophrenia in the Chinese population. *Neurosci Lett* 338:252–254.
- Fanous AH, Kendler KS (2004): The genetic relationship of personality to major depression and schizophrenia. *Neurotoxicity Res* 6:43–50.



- Farde L, Wiesel FA, Nordström AL, Sedvall G (1989): D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub>-dopamine receptor occupancy during treatment with conventional and atypical antipsychotics. *Psychopharmacology* 99: S28-S31.
- Feldon J, Lehmann J, Pryce C, Weiss I (2000): rat latent inhibition and prepulse inhibition are sensitive to different manipulations of the social environment: a comprehensive study of the environmental approach to neurodevelopmental models of schizophrenia. In: Myslobodsky MS, Weiner I (eds) Contemporary issues in modeling psychopathology. Kluwer, Boston, pp 231-245.
- Feifel D (1999): Individual differences in prepulse inhibition of startle as a measure of individual dopamine function. *Behav Neurosci* 113: 1020-1029.
- Feifel D, Minor KL, Dulawa S, Swerdlow NR (1997 $\alpha$ ): The effects of intra-accumbens neurotensin on sensorimotor gating. *Brain Res* 760: 80-84.
- Feifel D, Reza TL (1999 $\alpha$ ): Oxytocin modulates psychotomimetic-induced deficits in sensorimotor gating. *Psychopharmacology* 141: 93-98.
- Feifel D, Reza TL (1999 $\beta$ ): Effects of neurotensin administered into the ventral tegmental area on prepulse inhibition of startle. *Behav Brain Res* 106: 189-193.
- Feifel D, Reza TL, Robeck SL (1997 $\beta$ ): Pro-dopamine effects of neurotensin on sensorimotor gating deficits. *Peptides* 18: 1457-1460.
- Feifel D, Reza T, Robeck S (1999 $\alpha$ ): Antipsychotic potential of CCK-based treatments: an assessment using the prepulse inhibition model of psychosis. *Neuropsychopharmacol* 20: 141-149.
- Feifel D, Reza T, Wustrow DJ, Davis MD (1999 $\beta$ ): Novel antipsychotic-like effects on prepulse inhibition of startle produced by a neurotensin agonist. *J Pharmacol Exp Ther* 288: 710-713.
- Feifel D, Swerdlow NR (1997): The modulation of sensorimotor gating deficits by mesolimbic cholecystokinin. *Neurosci Lett* 229: 5-8.
- Feiwel RJ, Black KJ, McGee-Minnich LA, Snyder AZ, MacLeod AM, Perlmutter JS (1999): Diminished regional cerebral blood flow response to vibration in patients with blepharospasm. *Neurology* 52: 291-297.
- Fendt M (1999): Enhancement of prepulse inhibition after blockade of GABA activity within the superior colliculus. *Brain Res* 833: 81-85.
- Fendt M, Koch M, Schnitzler HU (1994): Sensorimotor gating deficits after lesions of the superior colliculus. *NeuroReport* 5: 1725-1728.
- Fendt M, Schwienbacher I, Koch M (2000): Amygdaloid N-methyl-D-aspartate and gamma-aminobutyric acid (A) receptors regulate sensorimotor gating in a dopamine-dependent way in rats. *Neuroscience* 98: 55-60.

- Fernandez-Espejo E, Galan-Rodriguez B (2004): Sensorimotor gating in mice is disrupted after AM404, an anandamide reuptake and degradation inhibitor. *Psychopharmacology* 175:220-2244.
- Filion DL, Dawson ME, Schell AM (1993): Modification of the acoustic startle reflex eyeblink: a tool for investigating early and late attentional processes. *Biol Psychiatry* 35: 185-200.
- Filion DL, Dawson ME, Schell AM (1994): Probing the orienting response with startle modification and secondary reaction time. *Psychophysiology* 31: 68-78.
- Filion DL, Poje AB (2003): Selective and nonselective attention effects on prepulse inhibition of startle: a comparison of task and no-task protocols. *Biol Psychol* 64: 283-296.
- Finamore TL, Port RL (2000): Developmental stress disrupts habituation but spares prepulse inhibition in young rats. *Physiol Behav* 69: 527-530.
- Flaten MA, Elden A (1999): Caffeine and prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *Psychopharmacology* 147: 322-330.
- Fletcher A, Bill DJ, Cliffe IA, Forster EA, Hartley J, Dourish CT (1992): Behavioral profile of the enantiomers of the selective 5-HT<sub>1A</sub> antagonist WAY 100135. 2<sup>nd</sup> International Symposium on Serotonin, p. 30.
- Fletcher PC, Henson RN (2001): Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 124: 849–881.
- Forchuk C, Norman R, Malla A, Vos S, Martin ML (1997): Smoking and schizophrenia. *J Psychiatr Ment Health Nursing* 4: 355-359.
- Ford JM, Roth WT, Menon V, Pfefferbaum A (1999): Failures of automatic and strategic processing in schizophrenia: comparisons of event-related brain potential and startle blink modification. *Schizophr Res* 37: 149-163.
- Fredholm BB, Abbracchio MP, Burnstock G, Daly JW, Harden TK, Jacobson KA, Leff P, Williams M (1994): VI. Nomenclature and classification of purinoceptors. *Pharmacol Rev* 46: 143-156.
- Freedman R, Adler LE, Myles-Worsley M, Nagamoto HT, Miller C, Kisley M, McRae K, Cawthra E, Waldo M (1996): Inhibitory gating of an evoked response to repeated auditory stimuli in schizophrenic and control subjects. Human recordings, computer simulation, and an animal model. *Arch Gen Psychiatry* 53: 1114-1121.
- Frith CD (1979): Consciousness, information processing and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 134:225–235.
- Frith CD (1995): The cognitive neuropsychology of schizophrenia. UK: Erlbaum Taylor & Francis Publishers.
- Furuya Y, Kagaya T, Nishizawa Y, Ogura H (1998): Differential effects of the strychnine-insensitive glycine site antagonist (+)-HA-966 on the hyperactivity and the disruption of prepulse inhibition induced by phencyclidine in rats. *Brain Res* 781: 227-235.

- Furuya Y, Kagaya T, Ogura H, Nishizawa Y (1999): Competitive NMDA receptor antagonists disrupt prepulse inhibition without reduction of startle amplitude in a dopamine receptor-independent manner in mice. *Eur J Pharmacol* 364: 133-140.
- Furuya Y, Ogura H (1997): Competitive NMDA and strychnine-insensitive glycine-site antagonists disrupt prepulse inhibition. *Pharmacol Biochem Behav* 57: 909-913.
- Garcia-Rill E, Reese NB, Skinner RD (1996): Arousal and locomotion: from schizophrenia to narcolepsy. In: Holstege G, Bandler R, Saper CD (eds) *The emotional motor system*. Elsevier, Amsterdam, pp 417-434.
- Garey RE (1979): PCP (phencyclidine): an update. *J Psychedelic Drugs* 11: 265-275.
- Gasparini M, Fabrizio E, Bonifati V, Meco G (1997): Cognitive improvement during tolcapone treatment in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 104: 887-94.
- Gerlach M, Double K, Arzberger T, Leblhuber F, Tatschner T, Riederer P (2003): Dopamine receptor agonists in current clinical use: Comparative dopamine receptor binding profiles defined in the human striatum. *J Neural Transm* 11010:1119-1127.
- Gewirtz JC, Davis M (1995): Habituation of prepulse inhibition of the startle reflex using an auditory prepulse close to background noise. *Behav Neurosci* 109: 388-395.
- Geyer MA, Braff DL (1987): Startle habituation and sensorimotor gating in schizophrenia and related animal models. *Schizophr Bull* 13: 643-668.
- Geyer MA, Callaway CW (1994): Behavioral pharmacology of ring substituted amphetamine analogs. In Cho AK, Segal DS (eds) *Amphetamine and its analogs: neuropsychopharmacology, toxicology and abuse*. Academic Press, New York, pp 177-208.
- Geyer MA, Krebs-Thompson K, Braff DL, Swerdlow NR (2001): Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology* 156: 117-154.
- Geyer MA, Markou A (1995): Animal models relevant to schizophrenia disorders. In; Bloom FE, Kupfer D (eds) *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. Raven Press, New York, pp. 787-798.
- Geyer MA, Russo P, Segal DS, Kuczenski R (1987): Effects of apomorphine and amphetamine on patterns of locomotor and investigatory behavior in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 28: 393-399.
- Geyer MA, Swerdlow NR, Lehmann-Masten V, Teschendorf HJ, Traut M, Gross G (1999): Effects of LU-111995 in three models of prepulse inhibition in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 290: 716-724.
- Geyer MA, Swerdlow NR, Mansbach RS, Braff DL (1990): Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia. *Brain Res Bull* 25: 485-498.

- Geyer MA, Wilkinson LS, Humby T, Robbins TW (1993): Isolation-rearing of rats produces a deficit in prepulse inhibition of acoustic startle similar to that in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 34: 361-372.
- Ghiani CA, Beltran-Parrazal L, Sforza DM, Malvar JS, Seksenyan A, Cole R, και συν. (2007): Genetic program of neuronal differentiation and growth induced by specific activation of NMDA receptors. *Neurochem Res* 32:363–376.
- Giakoumaki SG, Bitsios P, Frangou S (2006): The level of prepulse inhibition in healthy individuals may index cortical modulation of early information processing. *Brain Res* 1078: 168-70.
- Giakoumaki SG, Roussos P, Frangou S, Bitsios P (2007): Disruption of prepulse inhibition of the startle reflex by the preferential D<sub>3</sub> agonist ropinirole in healthy males. *Psychopharmacology (Berl)* 194:289 –295.
- Giakoumaki SG, Roussos P, Rogdaki M, Karli C, Bitsios P, Frangou S (2007): Evidence of disrupted prepulse inhibition in unaffected siblings of bipolar disorder patients. *Biol Psychiatry* 62: 1418-22.
- Gilbert DB, Cooper SJ (1995): 7-OH-DPAT injected into the accumbens reduces locomotion and sucrose ingestion: D<sub>3</sub> autoreceptor-mediated effects? *Pharmacol Biochem Behav* 52: 275-280.
- Gilbert DB, Millar J, Cooper CJ (1995): The putative dopamine D<sub>3</sub> agonist, 7-OH-DPAT, reduces dopamine release in the nucleus accumbens and electrical self-stimulation to the ventral tegmentum. *Brain Res* 681: 1-7.
- Giros B, Jabber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG (1996): Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 379: 606-612.
- Glantz LA, Gilmore JH, Lieberman JA, Jarskog LF (2006): Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophr Res* 81:47– 63.
- Glaser B, Moskvina V, Kirov G, Murphy KC, Williams H, Williams N, και συν. (2006): Analysis of ProDH, COMT and ZDHHC8 risk variants does not support individual or interactive effects on schizophrenia susceptibility. *Schizophr Res* 87:21–27.
- Glickstein SB, Desteno DA, Hof PR, Schmauss C (2005): Mice lacking dopamine D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> receptors exhibit differential activation of prefrontal cortical neurons during tasks requiring attention. *Cereb Cortex* 15:1016 –1024.
- Gobert A, Rivet JM, Audinot V, Girardon S, Chaput C, Jacques V και συν (1994): Modulation of mesolimbic, mesocortical and nigrostriatal dopamine synthesis by the dopamine D<sub>3</sub> autoreceptors: influence of the novel, selective D<sub>3</sub> antagonist S 14297. In: Louilot A, Durkin T, Spampinato U, Cador M (eds) Monitoring molecules in neuroscience, Proceedings of the 6<sup>th</sup> International Conference on in vivo methods.

- Goethals I, Audenaert K, Jacobs F, Lanoo E, Van de Wiele C, Ham H, Otte A, Oostra K, Dierck R (2004): Cognitive neuroactivation using SPECT and the Stroop colored word test in patients with diffuse brain injury. *J Neurotrauma* 21: 1059-1069.
- Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S, Pfaff D, Karayiorgou M (1998): Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 9991-9996.
- Gogos JA, Santha M, Takacs Z, Beck KD, Luine V, Lucas LR, και συν. (1999): The gene encoding proline dehydrogenase modulates sensorimotor gating in mice. *Nat Genet* 21:434–439.
- Golden C (1978): *Stroop color and word test manual* (Cat. 30150M). Chicago: Stoelting Co.
- Goldman-Rakic PS (1998): The cortical dopamine system: role in memory and cognition. *Adv Pharmacol* 42: 707–711.
- Goldman-Rakic PS (1999): The physiological approach: functional architecture of working memory and disordered cognition in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 46: 650-661.
- Goldman-Rakic PS, Selemon LD (1997): Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull* 23:437–458.
- Gomez-Wong E, Marti MJ, Tolosa E, Valls-Sole J (1998): Sensory modulation of the blink reflex in patients with blepharospasm. *Arch Neurol* 55: 1233-1237.
- Gottesman II, Gould TD (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160:636-645.
- Gould TJ, Rukstalis M, Lewis MC (2005): Atomoxetine and nicotine enhance prepulse inhibition of acoustic startle in C57BL/6 mice. *Neurosci Lett* 377: 85-90.
- Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Thelen B, Lindenblatt H, Kovar KA, Sass H, Geyer MA (1998): Effects of the hallucinogen psilocybin on habituation and prepulse inhibition of the startle reflex in humans. *Behav Pharmacol* 9: 561-566.
- Grace AA (1991): Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience* 41: 1-24.
- Grace AA (1993). Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *J Neural Transm* 91: 111–134.
- Graham F (1975): The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 12: 238-248.
- Graham FK (1980): Control of reflex excitability. In: Thompson RF, Hicks LH, Shrykov VB (eds.) *Neural mechanisms of goal-directed behavior and learning*. Academic press, New York, pp 511-519.
- Graham FK, Putnam LE, Leavitt LA (1975): Lead-stimulation effects on human cardiac orienting and blink reflexes. *J Exp Psychol: Hum Percept Perform* 1: 108-114.

- Graham FK, Strock BD, Zeigler BL (1981): Excitatory and inhibitory influences on reflex responsiveness. In Collins WA (ed) Aspects of the development of competence. The Minnesota Symposia on Child Psychology, Erlbaum, Hillsdale, N.J., pp 1-37.
- Graham SJ, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E (2002): Effects of ketanserin and haloperidol on prepulse inhibition of the acoustic startle (eyeblink) response and the N1/P2 auditory evoked response in man. *J Psychopharmacol* 16: 15-22.
- Graham SJ, Scaife JC, Balboa Verduzco AM, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E (2004): Effects of quetiapine and haloperidol on prepulse inhibition of the acoustic startle (eyeblink) response and the N1/P2 auditory evoked response in man. *J Psychopharmacol* 18: 173-180.
- Granholt E, Perry W, Filoteo JV, Braff D (1999): Hemispheric and attentional contributions to perceptual organization deficits on the global-local task in schizophrenia. *Neuropsychology* 13: 271-271.
- Gray JA, Mitchell SN, Joseph MH, Grigory AN, Dawe S, Hodges H (1994): Neurochemical mechanisms mediating the behavioral and cognitive effects of nicotine. *Drug Dev Res* 31: 3-17.
- Green JRT, Kerkhoff JE, Totterdell S (2001): Structural and functional abnormalities of the hippocampal formation in rats with environmentally reared reductions in prepulse inhibition of acoustic startle. *Neuroscience* 103: 315-323.
- Greenwood TA, Braff DL, Light GA, Cadenhead KS, Calkins ME, Dobie DJ, Freedman R, Green MF, Gur RE, Gur RC, Mintz J, Nuechterlein KH, Olincy A, Radant AD, Seidman LJ, Siever LJ, Silverman JM, Stone WS, Swerdlow NR, Tsuang DW, Tsuang MT, Turetsky BI, Schork NJ (2007): Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64: 1242-50.
- Griffon N, Crocq MA, Pilon C, Martres MP, Mayerova A, Tamminga CA, Schwartz JC, Sokoloff P (1995α): The human D<sub>3</sub> receptor gene: organization, transcript variants and polymorphism associated with schizophrenia. *Am J Med Genet*, 67: 63-70.
- Griffon N, Diaz J, Lévesque D, Sautel F, Schwartz JC, Sokoloff P και συν (1995β): Localization, regulation and the role of dopamine D<sub>3</sub> receptor are distinct from those of the D<sub>2</sub> receptor. *Clin Neuropharmacol* 18: S130-S142.
- Griffon N, Sokoloff P, Diaz J, Lévesque D, Sautel F, Schwartz JC, Simon P, Costentin J, Garrido F, Mann A, Wermuth C (1995γ): The dopamine D<sub>3</sub> receptor and schizophrenia: pharmacological, anatomical and genetic approaches. *Eur Neuropsychopharmacol* supplement: 3-9.
- Grillon C, Ameli R, Charney DS, Krystal J, Braff DL (1992): Startle gating deficits occur across prepulse intensities in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 32: 939-943.

- Grillon C, Morgan CA, Davis M, Southwick SM (1998): Effect of darkness on acoustic startle in Vietnam veterans with PTSD. *Am J Psychiatry* 155: 812-817.
- Grillon C, Morgan CA, Southwick SM, Davis M, Charney DS (1996): Baseline startle amplitude and prepulse inhibition in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Res* 64: 169-178.
- Grillon C, Sinha R, O'Malley S (1994): Effects of ethanol on the acoustic startle reflex in humans. *Psychopharmacology* 114: 167-171.
- Groenewegen HJ, Berendse HW, Meredith GE, και συν (1991): Functional anatomy of the ventral, limbic system-innervated striatum. In: Willner P, Scheel-Kruger J (eds) *The mesolimbic dopamine system: from motivation to action*. Wiley, West Sussex, UK, pp. 19-59.
- Groenewegen HJ, Vermeulen-Van der Zee E, Te Kortschot A, Witter MP (1987): Organization of the projections from the subiculum to the ventral striatum in the rat. A study using anterograde transport of Phaseolus vulgaris leucoagglutinin. *Neuroscience* 23: 103-120.
- Grottick AJ, Bagnol D, Phillips S, McDonald J, Behan DP, Chalmers DT, και συν. (2005): Neurotransmission- and cellular stress-related gene expression associated with prepulse inhibition in mice. *Brain Res* 139:153–162.
- Gruber SA, Rogowska J, Holcomb P, Soraci S, Yurgelun-Todd D (2002): Stroop performance in normal control subjects: an fMRI study. *Neuroimage* 16: 349-360.
- Gruber SA, Rogowska J, Yurgelun-Todd D (2004): Decreased activation of the anterior cingulate in bipolar patients: an fMRI study. *J Affective Disord* 82: 191-201.
- Gur RE, Chin S (1999): Laterality in functional brain imaging studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 25: 141-145.
- Gurden H, Tassin JP, Jay TM (1999): Integrity of the mesocortical dopaminergic system is necessary for complete expression of in vivo hippocampal-prefrontal cortex long-term potentiation. *Neuroscience* 94: 1019-1027.
- Gurevich EV, Bordelin Y, Shapiro RM, Arnold SE, Gur RE, Joyce JN (1997): Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A post-mortem study. *Arch. Gen. Psychiatry* 54: 225-232.
- Gurevich EV, Joyce JN (1999): Distribution of dopamine D3 receptor expressing neurons in the human forebrain: Comparison with D2 receptor expressing neurons. *Neuropsychopharmacology* 20:60–80.
- Hager JC, Ekman P (1985): The asymmetry of facial actions is inconsistent with models of hemispheric specialization. *Psychophysiology* 22: 307-318.
- Halim ND, Swerdlow NR (2000): Distributed neurodegenerative changes 2-28 days after ventral hippocampal excitotoxic lesions in rats. *Brain Res* 873: 60-74.

- Hall H, Halldin C, Dijkstra D, Wilkstrom H, Wise LD, Pugsley TA, Sokoloff P, Pauli S, Farde L, Sedvall G (1996): Autoradiographic localization of D<sub>3</sub> dopamine receptors in human brain using the selective receptor agonist (+)-[<sup>3</sup>H]PD 128907. *Psychopharmacology* 128: 240-247.
- Hamm AO, Weike AI, Schuoo HT (2001): The effect of neuroleptic medication on prepulse inhibition in schizophrenia patients: current status and future issues. *Psychopharmacology* 156: 259-265.
- Harbin TJ, Berg WK (1983): The effects of age and prestimulus duration upon reflex inhibition. *Psychophysiology* 20: 603-610.
- Hardman JG, Limbird LE, Goodman Gilman A (2001): The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10<sup>th</sup> edition, USA, McGraw-Hill.
- Harris LW, Sharp T, Gartlon J, Jones DN, Harrison PJ (2003): Long-term behavioural, molecular and morphological effects of neonatal NMDA receptor antagonism. *Eur J Neurosci* 18:1706 – 1710.
- Harrison PJ, Weinberger DR (2005): Schizophrenia genes, gene expression and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 10: 40-68.
- Hart S, Zreik M, Carper R, Swerdlow NR (1998): Localizing haloperidol effects on sensorimotor gating in a predictive model of antipsychotic potency. *Pharmacol Biochem Behav* 61: 113-119.
- Hauser J, Rudolph U, Keist R, Mohler H, Feldon J, Yee BK (2005): Hippocampal alpha5 subunit-containing GABAA receptors modulate the expression of prepulse inhibition. *Mol Psychiatry* 10(2), 201-207.
- Haut MW, Kuwabara H, Leach S, Arias RG (2000): Neural activation during performance of number-letter sequencing. *Appl Neuropsychol* 7: 237–242.
- Hayward G, Goodwin GM, Harmer CJ (2004): The role of the anterior cingulate cortex in the counting Stroop task. *Exp Brain Res* 154: 355-358.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS (2001): Sensorimotor gating deficits and hypofrontality in schizophrenia. *Front Biosci* 6: 1069-1072.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Haznedar MM, Singer MB, Germans MK, Schnur DB, Jimenez EA, Buchsbaum BR, Troyer BT (1998): Prefrontal cortex glucose metabolism and startle eyeblink modification abnormalities in unmedicated schizophrenia patients. *Psychophysiology* 35: 186-198.
- Hazlett EA, Buchsbaum MS, Tang CY, Fleischman MB, Wei TC, Byne W, Haznedar MM (2001a): Thalamic activation during an attention-to-prepulse startle modification paradigm: a functional MRI study. *Biol Psychiatry* 50: 281-291.
- Hazlett H, Dawson ME, Schell AM, Nuechterlein KH (1997): Electrodermal activity as a prodromal sign in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 41:111–113.



- Hazlett EA, Dawson ME, Schell AM, Nuechterlein KH (2001β): Attentional stages of information processing during a continuous performance test: A startle modification analysis. *Psychophysiology* 38: 669-677.
- Heidbreder CA, Weiss IC, Domeney AM, Pryce C, Homberg J, Hedou G, Feldon J, Moran MC, Nelson P (2000): Behavioral, neurochemical and endocrinological characterization of the early social isolation syndrome. *Neuroscience* 100: 749-768.
- Heimans RL, Rand MJ, Fennesy MR (1972) Effects of amantadine on uptake and release of dopamine by a particulate fraction of rat basal ganglia. *J Pharm Pharmacol* 24:875-879
- Hinrichsen CFL, Watson CD (1983): Brain stem projections to the facial nucleus of the rat. *Behav Brain Evol* 22: 153-163.
- Hoffman DC, Donovan H (1994): D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> dopamine receptor antagonists reverse prepulse inhibition deficits in an animal model of schizophrenia. *Psychopharmacology* 115: 447-453.
- Hoffman DC, Donovan H, Cassella JV (1993): The effects of haloperidol and clozapine on the disruption of sensorimotor gating induced by the noncompetitive glutamate antagonist MK-801. *Psychopharmacology* 111: 339-344.
- Hoffman HS, Ison JR (1980): Reflex modification in the domain of startle. I: Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychol Rev* 2: 175-189.
- Hoffman HS, Marsh RR, Stein N (1969): Persistence of background acoustic stimulation in controlling startle. *J Comp Physiol Psychol* 68:280-283.
- Hoffman HS, Searle JL (1968): Acoustic and temporal factors in the evocation of startle. *J Acoust Soc Am* 43: 269-282.
- Hoffman HS, Wible BL (1969): Temporal parameters in startle facilitation by steady background levels. *J Acoust Soc Am* 45: 7-12.
- Hoffman HS, Wible BL (1970): Role of weak signals in acoustic startle. *J Acoust Soc Am* 47: 489-497.
- Holmes EA, Steel C (2004): Schizotypy: A vulnerability factor for traumatic intrusions. *J Nerv Ment Dis* 192:28 –34.
- Holstege G, Tan J, Van Ham J, Bos A (1984): Mesencephalic projections to the facial nucleus in the cat. An autoradiographic tracing study. *Brain Res* 311: 7-22.
- Hovatta I, Tennant RS, Helton R, Marr RA, Singer O, Redwine JM, και συν. (2005): Glyoxalase 1 and glutathione reductase 1 regulate anxiety in mice. *Nature* 438:662– 666.
- Howland JG, Mackenzie EM, Yim TT, Taepavaraprak P, Phillips AG (2004): Electrical stimulation of the hippocampus disrupts prepulse inhibition in rats: frequency- and site-dependent effects. *Behav Brain Res* 152: 187-197.
- Humby T, Wilkinson LS, Robbins TW, Geyer MA (1996): Prepulses inhibit startle-induced reductions of extracellular dopamine in the nucleus accumbens of the rat. *J Neurosci* 16: 2149-2156.

- Huotari M, Gogos JA, Karayiorgou M, Koponen O, Forsberg M, Raasmaja A και συν (2002). Brain catecholamine metabolism in catechol-O-methyltransferase (COMT)-deficient mice. *Eur J Neurosci* 15: 246–256.
- Huppert JD, Smith TE (2005): Anxiety and schizophrenia: The interaction of subtypes of anxiety and psychotic symptoms. *CNS Spectrums* 10:721–731.
- Husum H, Termeer E, Mathe AA, Bolwig TG, Ellenbroek BA (2002): Early maternal deprivation alters hippocampal levels of neuropeptide Y and calcitonin-gene related peptide in adult rats. *Neuropharmacology* 42: 798-806.
- Hutchison KE, Niaura R, Swift R (2000): The effects of smoking high nicotine cigarettes on prepulse inhibition, startle latency and subjective responses. *Psychopharmacology* 150: 244-252.
- Hutchison KE, Rohsenow D, Monti P, Palvai T, Swift R (1997): Prepulse inhibition of the startle reflex: preliminary study of the effects of a low dose of alcohol in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 21: 1312-1319.
- Hutchison KE, Swift R (1999): Effect of d-amphetamine on prepulse inhibition of the startle reflex in humans. *Psychopharmacology* 143: 394-400.
- Hutchison KE, Wood MD, Swift R (1999): Personality factors moderate subjective and psychophysiological responses to d-amphetamine in humans. *Exp Clin Psychopharmacol* 7: 493-501.
- Inglis FM, Winn P (1995): The pedunculo-pontine tegmental nucleus: where the striatum meets the reticular formation. *Prog Neurobiol* 47: 1-29.
- The International Schizophrenia Consortium (2008): Rare chromosomal deletions and duplications increase risk of schizophrenia. *Nature* 455:237–241.
- Ishiguro H, Okuyama Y, Toru M, Arinami T (2000): Mutation and association analysis of the 5' region of the dopamine D3 receptor gene in schizophrenia patients: Identification of the Ala38Thr polymorphism and suggested association between DRD3 haplotypes and schizophrenia. *Mol Psychiatry* 5: 433-438.
- Ison JR, Hammond GR, Krauter EE (1973): Effects of experience on stimulus-produced reflex inhibition in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 83: 324-336.
- Ison JR, Hoffman HS (1983): Reflex modification in the domain of startle. II. The anomalous history of a robust and ubiquitous phenomenon. *Psychol Bull* 94: 3-17.
- Jackson DM, Westlind-Danielsson A (1994): Dopamine receptors: Molecular biology, biochemistry and behavioural aspects. *Pharmacol Ther* 64:291–370.
- Jacobsen LK, Hommer DW, Hong WL, Castellanos FX, Frazier JA, Giedd JN, Rapoport JL (1996): Blink rate in childhood onset schizophrenia: comparison with normal and attention-deficit hyperactivity disorder controls. *Biol Psychiatry* 40: 1222-1229.
- Japha K, Koch M (1999): Picrotoxin in the medial prefrontal cortex impairs sensorimotor gating in rats: reversal by haloperidol. *Psychopharmacology* 144: 347-354.

- Javaid (1994): Clinical pharmacokinetics of antipsychotics. *J Clin Pharmacol* 34: 286-295.
- Javitt DC, Lindsley RW (2001): Effects of phencyclidine on prepulse inhibition of acoustic startle response in the macaque. *Psychopharmacology* 156: 165-168.
- Javitt DC, Zukin SR (1991 $\alpha$ ): Mechanisms of phencyclidine (PCP)-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor interaction: implications for schizophrenia. In; Tamminga CA, Schulz SC (eds) *Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology*, vol. 1: schizophrenia research. Raven press, New York, pp 13-19.
- Javitt DC, Zukin SR (1991 $\beta$ ): Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 10: 1301-1308.
- Jeanneteau F, Funalot B, Jankovic J, Deng H, Lagarde JP, Lucotte G, Sokoloff P (2006): A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:10753–10758.
- Jennings PD, Schell AM, Filion DL, Dawson ME (1996): Tracking early and late stages of information processing: Contributions of startle eyeblink reflex modification. *Psychophysiology* 33: 148-155.
- Johansson C, Deveney AM, Reif D, Jackson DM (1999): The neuronal selective nitric oxide inhibitor AR-R 17477, blocks some effects of phencyclidine, while having no observable behavioural effects when given alone. *Pharmacol Toxicol* 84: 226-233.
- Johansson C, Jackson DM, Svensson L (1997): Nitric oxide synthase inhibition blocks phencyclidine-induced behavioural effects on prepulse inhibition and locomotor activity in the rat. *Psychopharmacology* 131: 167-173.
- Johansson C, Jackson DM, Zhang J, Svensson L (1995): Prepulse inhibition of acoustic startle, a measure of sensorimotor gating: effects of antipsychotics and other agents in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 52: 649-654.
- Jones CK, Lutz Eberle E, Shaw DB, McKinzie DL, Shannon HE (2005): Pharmacologic interactions between the muscarinic cholinergic and dopaminergic systems in the modulation of prepulse inhibition in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 312: 1055-1063.
- Jones CK, Shannon HE (1998): Bilateral lesions of the laterodorsal tegmental nucleus disrupt prepulse inhibition of acoustic startle in rats. *Schizophr Res* 29: 199.
- Jones CK, Shannon HE (2000 $\alpha$ ): Muscarinic cholinergic modulation of prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *J Pharmacol Exp Ther* 294: 1017-1023.
- Jones CK, Shannon HE (2000 $\beta$ ): Effects of scopolamine in comparison with apomorphine and phencyclidine on prepulse inhibition in rats. *Eur J Pharmacol* 391: 105-112.
- Jones GMM, Sahakian BJ, Levy R, Warburton DM, Gray JA (1992): Effects of acute subcutaneous nicotine on attention, information processing and short-term memory in Alzheimer's disease. *Psychopharmacology* 108: 485-494.

- Jongen-Rêlo AL, Kaufmann S, Feldon J (2002): A differential involvement of the shell and core subterritories of the nucleus accumbens of rats in attentional processes. *Neuroscience* 111: 95-109.
- Joober R, Zarate JM, Rouleau GA, Skamene E, Boksa P (2002): Provisional mapping of quantitative trait loci modulating the acoustic startle response and prepulse inhibition of acoustic startle. *Neuropsychopharmacol* 27: 765-871.
- Joyce JN, Gurevich EV (1999): D3 receptors and the actions of neuroleptics in the ventral striatopallidal system of schizophrenics. *Ann NY Acad Sci* 877:595– 613.
- Joyce E, Hutton S, Mutsatsa S, Gibbins H, Webb E, Paul S, Robbins T, Barnes T (2002): Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: The West London Study. *Br J Psychiatry* 181: S38-S44.
- Karayorgou M, Gogos JA (2004): The molecular genetics of the 22q11- associated schizophrenia. *Brain Res* 132:95–104.
- Karcz-Kubicha M, Wedzony K, Zajackowski W, Danysz W (1999): NMDA receptor antagonists acting at the glycine<sub>B</sub> site in rat models for antipsychotic-like activity. *J Neural Transm* 106: 1189-1204.
- Karoum F, Chrapusta SJ, Egan MF (1994): 3-methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *J Neurochem* 63: 972-979.
- Karper LP, Grillon C, Charney DS, Krystal JH (1994): The effect of ketamine on pre-pulse inhibition and attention. *Proc Am Coll Neuropsychopharmacol* 124.
- Karper LP, Freeman GK, Grillon C, Morgan CA, Charney DS, Krystal HL (1996): Preliminary evidence of an association between sensorimotor gating and distractibility in psychosis. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 8: 60-66.
- Karson CN, Cykman RA, Paige SR (1990): Blink rates in schizophrenia. *Schizophr Bull* 16: 345-354.
- Kehne JH, Padich RA, McCloskey TC, Taylor VL, Schmidt CJ (1996): 5-HT modulation of auditory and visual sensorimotor gating: I. Effects of 5-HT releasers on sound and light prepulse inhibition in Wistar rats. *Psychopharmacology* 124: 95-106.
- Keith VA, Mansbach RS, Geyer MA (1991): Failure of haloperidol to block the effects of phencyclidine and dizocilpine on prepulse inhibition in startle. *Biol Psychiatry* 30: 557-566.
- Kelley MP, Coursey RD (1992): Factor structure of schizotypy scales. *Pers Individ Diff* 13:723–731.

- Kempf L, Nicodemus KK, Kolachana B, Vakkalanka R, Verchinski BA, Egan MF, και συν. (2008): Functional polymorphisms in PRODH are associated with risk and protection for schizophrenia and fronto-striatal structure and function. *PLoS Genet*, in Press.
- Khromova I, Voronina T, Kraineva VA, Zolotov N, Mannisto PT (1997): Effects of selective catechol-O-methyltransferase inhibitors on single-trial passive avoidance retention in male rats. *Behav Brain Res* 86: 49-57.
- Kimura D, Hampson E (1993): Neural and hormonal mechanisms mediating sex differences in cognition. In: Vernon PA (ed) Biological approaches to the study of human intelligence. Able, N.J., pp 375-397.
- Kinkead B, Binder E, Owens MJ, Nemeroff CB (2000): The role of neurotensin neurotransmission in the effects of antipsychotic drugs on prepulse inhibition in isolation reared rats. *Abstr Soc Neurosci* 26: 1772.
- Kinney GG, Wilkinson LO, Saywell KL, Tricklebank MD (1999): Rat strain differences in the ability to disrupt sensorimotor gating are limited to the dopaminergic system, specific to prepulse inhibition, and unrelated to changes in startle amplitude or nucleus accumbens dopamine receptor sensitivity. *J Neurosci* 19: 5644-5653.
- Klamer D, Engel JA, Svensson L (2001): The nitric oxide synthase inhibitor L-NAME, blocks phencyclidine-induced disruption of prepulse inhibition in mice. *Psychopharmacology* 156: 182-186.
- Klamer D, Engel JA, Svensson L (2004): The neuronal selective nitric oxide synthase inhibitor, N<sup>ω</sup>-propyl-L-arginine, blocks the effects of phencyclidine on prepulse inhibition and locomotor activity in mice. *Eur J Pharmacol* 503: 103-107.
- Klarner A, Koch M, Schnitzler HU (1998): Induction of fos-protein in the forebrain and disruption of sensorimotor gating following N-methyl-D-aspartate infusion into the ventral hippocampus of the rat. *Neuroscience* 84: 443-452.
- Koch M (1996): The septohippocampal system is involved in prepulse inhibition of the acoustic startle response in rats. *Behav Neurosci* 110: 468-477.
- Koch M (1998): Sensorimotor gating changes across the estrous cycle in female rats. *Physiol Behav* 64: 625-628.
- Koch M (1999): The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol* 79: 107-128.
- Koch M, Bubser M (1994): Deficient sensorimotor gating after 6-hydroxydopamine lesion of the rat medial prefrontal cortex is reversed by haloperidol. *Eur J Neurosci* 6: 1837-1845.
- Koch M, Ebert U (1998): Deficient sensorimotor gating following seizures in amygdala-kindled rats. *Biol Psychiatry* 44: 290-297.

- Koch M, Fendt M, Kretschmer BD (2000): Role of the substantia nigra pars reticulata in sensorimotor gating, measured by prepulse inhibition of startle in rats. *Behav Brain Res* 117: 153-162.
- Koch M, Friauf E (1995): Glycine receptors in the caudal pontine reticular formation: are they important for the inhibition of the acoustic startle response? *Brain Res* 671: 63-72.
- Koch M, Hauber W (1998): regulation of sensor motor gating by interactions of dopamine and adenosine in the rat. *Behav Pharmacol* 9: 23-29.
- Koch M, Klarner A, Schnitzler HU (1999): Lesions of the rat piriform cortex prevent long-lasting sensorimotor gating deficits induced by stimulation of the ventral hippocampus. *Neurosci Lett* 275: 195-198.
- Koch M, Kungel M, Herbert H (1993): Cholinergic neurons in the pedunculopontine tegmental nucleus are involved in the mediation of prepulse inhibition of the acoustic startle response in the rat. *Exp Brain Res* 97: 71-82.
- Koch M, Schnitzler HU (1997): The acoustic startle response, in rats – circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behav Brain Res* 89: 35-49.
- Kodsi MH, Swerdlow NR (1994): Quinolinic acid lesions of the ventral striatum reduce sensorimotor gating of acoustic startle in rats. *Behav Brain Res* 117: 153-162.
- Kodsi MH, Swerdlow NR (1995a): Prepulse inhibition in the rat is regulated by ventral and caudodorsal striato-pallidal circuitry. *Behav Neurosci* 109: 912-928.
- Kodsi MH, Swerdlow NR (1995b): Ventral pallidal GABA-A receptors regulate prepulse inhibition of acoustic startle. *Brain Res* 684: 26-35.
- Kodsi MH, Swerdlow NR (1997a): Regulation of prepulse inhibition by ventral pallidal projections. *Brain Res Bull* 43: 219-228.
- Kodsi MH, Swerdlow NR (1997b): Mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid produces startle reflex abnormalities and striatal damage in rats that model some features of Huntington's disease. *Neurosci Lett* 231: 1-5.
- Kretschmer BD, Koch M (1998): The ventral pallidum mediates disruption of prepulse inhibition of the acoustic startle response induced by dopamine agonists, but not by NMDA antagonists. *Brain Res* 798: 204-210.
- Kretschmer BD, Kratzer U, Breithecker K, Koch M (1997): ACEA 1021, a glycine site antagonist with minor psychotomimetic and amnesic effects in rats. *Eur J Pharmacol* 331: 109-116.
- Kumari V, Antonova E, Geyer MA, Ffytche D, Williams SC, Sharma T (2007): A fMRI investigation of startle gating deficits in schizophrenia patients treated with typical or atypical antipsychotics. *Int J Neuropsychopharmacol* 10: 463-77.
- Kumari V, Antonova E, Zachariah E, Galea A, Aasen I, Ettinger U και συν (2005): Structural brain correlates of prepulse inhibition of the acoustic startle response in healthy humans. *NeuroImage* 26: 1052–1058.

- Kumari V, Checkley SA, Gray JA (1996 $\alpha$ ): Effect of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in healthy male smokers. *Psychopharmacology* 128: 54-60.
- Kumari V, Cotter PA, Checkley SA, Gray JA (1997): Effect of acute subcutaneous nicotine on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in healthy male nonsmokers. *Psychopharmacology* 132: 389-395.
- Kumari V, Cotter PA, Corr PJ, Gray JA, Checkley SA (1996 $\beta$ ): Effect of clonidine on the human acoustic startle reflex. *Psychopharmacology* 132: 352-360.
- Kumari V, Das M, Hodgins S, Zachariah E, Barkataki I, Howlett M, Sharma T (2005): Association between violent behaviour and impaired prepulse inhibition of the startle response in antisocial personality disorder and schizophrenia. *Behav. Brain Res.* 158: 159-166.
- Kumari V, Das M, Zachariah E, Ettinger U, Sharma T (2005): Reduced prepulse inhibition in unaffected siblings of schizophrenia patients. *Psychophysiology* 42: 588-94.
- Kumari V, Fannon D, Geyer MA, Preethi Premkumar P, Simmons A, Kuipers E (2008). Cortical grey matter availability and sensorimotor gating in schizophrenia. *Cortex* 44(9):1206-14.
- Kumari V, Gray JA (1999): Smoking withdrawal, nicotine dependence and prepulse inhibition of the acoustic startle reflex. *Psychopharmacology* 141: 11-15.
- Kumari V, Gray JA, Geyer MA, Ffytche D, Soni W, Mitterschiffthaler MT, Vythelingum GN, Simmons A, Williams SCR, Sharma T (2003 $\alpha$ ): Neural correlates of tactile prepulse inhibition: a functional MRI study in normal and schizophrenic subjects. *Psychiatry Res* 122: 99-113.
- Kumari V, Mulligan OF, Cotter PA, Poon L, Toone BK, Checkley SA, Gray JA (1998): Effects of single oral administration of haloperidol and d-amphetamine on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in healthy male volunteers. *Behav Pharmacol* 9: 567-576.
- Kumari V, Soni W, Matthew VM, Sharma T (2000): Prepulse inhibition of the startle response in men with schizophrenia: effects of age of onset of illness, symptoms and medication. *Arch Gen Psychiatry* 57: 609-614.
- Kumari V, Soni W, Sharma T (1999): Normalization of information processing deficits in schizophrenia with clozapine. *Am J Psychiatry* 156: 1046-1051.
- Kumari V, Soni W, Sharma T (2001 $\alpha$ ): Influence of cigarette smoking on prepulse inhibition of the acoustic startle response in schizophrenia. *Hum Psychopharmacol* 16: 321-326.
- Kumari V, Soni W, Sharma T (2002): Prepulse inhibition of the startle response in risperidone-treated patients: comparison with typical antipsychotics. *Schizophr Res* 55: 139-146.
- Kumari V, Zachariah E, Galea A, Jones HC, Das M, Mehrotra R, Taylor D, Sharma T, (2003 $\beta$ ): Effects of acute procyclidine administration on prepulse inhibition of the startle response in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol* 17: 89-95.
- Kumari V, Zachariah E, Galea A, Mehrotra R, Taylor D, Sharma T (2001 $\beta$ ): Effects of procyclidine on prepulse inhibition of the acoustic startle response in healthy human volunteers. *Psychopharmacology* 154: 221-229.

- Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM (1996): Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 6: 243–250.
- Lacroix L, Spinelli S, White W, Feldon J (2000): The effects of ibotenic acid lesions of the medial and lateral prefrontal cortex on latent inhibition, prepulse inhibition and amphetamine-induced hyperlocomotion. *Neuroscience* 97: 459-468.
- Landwehrmeyer B, Mengod G, Palacios JM (1993): Differential visualization of dopamine D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> receptor sites in rat brain: a comparative study using in situ hybridization histochemistry and ligand binding autoradiography. *Eur J Neurosci* 5: 145-153.
- Lang PJ, Davis M (2006). Emotion, motivation, and the brain: reflex foundations in animal and human research. *Prog Brain Res* 156: 3–29.
- Lang PJ, Davis M, Ohman A (2000). Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *J Affect Disord* 61: 137–159.
- Lange KW, Sahakian BJ, Quinn NP, Marsden CD, Robbins TW (1995): Comparison of executive and visuospatial memory function in Huntington's disease and dementia of Alzheimer type matched for degree of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 598-606.
- Langenecker SA, Nielson KA, Rao SM (2004): fMRI of healthy older adults during Stroop interference. *NeuroImage* 21: 192-200.
- Langtry HD, Clissold SP (1990): Pergolide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in Parkinson's disease. *Drugs* 39:491-506.
- Lannfelt L, Sokoloff P, Martres M-P, Pilon C, Giros B, Jonsson E, και σ.υ. (1992): Amino acid substitution in the dopamine D3 receptor as a useful polymorphism for investigating psychiatric disorders. *Psychiatr Genet* 2:249 –258.
- Laplante L, Everett J, Thomas J (1992): Inhibition through negative priming with Stroop stimuli in schizophrenia. *Br J Clin Psychol* 31: 207-326.
- Lavy E, van Oppen P, van den Hout M (1994): Selective processing of emotional information in obsessive compulsive disorder. *Behav Res Ther* 32: 243-246.
- Lawrence AD, Hodges JR, Rosser AE, Kershaw A, Constant C, Rubinsztein DC, Robbins TW, Sahakian BJ (1998α): Evidence for specific cognitive deficits in preclinical Huntington's disease. *Brain* 121: 1329-1341.
- Lawrence AD, Watkins HA, Sahakian BJ, Hodges JR, Robbins TW (2000): Visual object and visuospatial cognition in Huntington's disease: implications for information processing in corticostriatal circuits. *Brain* 123: 1349-1364.
- Lawrence AD, Weeks RA, Brooks DJ, Andrews TC, Watkins HA, Harding AE, Robbins TW, Sahakian BJ (1998β): The relationship between striatal dopamine receptor binding and cognitive performance in Huntington's disease. *Brain* 121: 1343-1355.



- Lazeron RHC, Rombouts ARB, Machielsen WCM, Scheltens P, Witter MP, Uylings HBM, Barkhof F (2000): Visualizing brain activation during planning: The Tower of London test adapted for functional MRI imaging. *American Journal Neuroradiol* 21: 1407-1414.
- Lee HJ, Cogle JR, Telch MJ (2005): Thought-action fusion and its relationship to schizotypy and OCD symptoms. *Behav Res Ther* 43:29-41.
- Lee Y, Lopez DE, Meloni EG, Davis M (1996): A primary acoustic startle pathway: obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *J Neurosci* 16: 3775-3789.
- Lehmann J, Feldon J (2000α): Long-term biobehavioral effects of maternal separation in the rat: consistent or confusing? *Rev Neurosci* 11: 383-408.
- Lehmann J, Pryce CR, Feldon J (1999): Sex differences in the acoustic startle response and prepulse inhibition in Wistar rats. *Behav Brain Res* 104: 113-117.
- Lehmann J, Pryce CR, Feldon J (2000β): Lack of effect of an early stressful life event on sensorimotor gating in adult rats. *Schizophr Res* 41: 365-371.
- Lehmann-Masten VD, Geyer MA (1991): Spatial and temporal patterning distinguishes the locomotor activating effects of dizocilpine and phencyclidine in rats. *Neuropharmacology* 30: 629-636.
- Leitner DS (1989): Multisensory deficits in rats produced by acute exposure to cold swim stress. *Behav Neurosci* 103: 151-157.
- Leitner DS, Cohen ME (1985): Role of the inferior colliculus in the inhibition of acoustic startle in the rat. *Physiol Behav* 34: 65-70.
- Leitner DS, Powers AS, Stitt CL, Hoffman HS (1981): Midbrain reticular formation involvement in the inhibition of acoustic startle. *Physiol Behav* 26: 259-268.
- Lejeune F, Millan MJ (1995): Activation of dopamine D<sub>3</sub> autoreceptors inhibits firing of ventral tegmental dopaminergic neurons in vivo. *Eur J Pharmacol* 275: R7-R9.
- Lemiere J, Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Vandnbusche E, Dom R (2004): Cognitive changes in patients with Huntington's disease and asymptomatic carriers of the HD mutation. A longitudinal follow-up study. *J Neurol* 251: 935-942.
- Leppert M, Burt R, Hughes JP, και συν.(1990): Genetic analysis of an inherited predisposition to colon cancer in a family with a variable number of adenomatous polyps. *N Engl J Med* 322:904-908.
- Le Pen G, Grottick AJ, Higgins GA, Martin JR, Jenck F, Moreau JL (2000): Spatial and associative learning deficits induced by neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats: further evaluation of an animal model of schizophrenia. *Behav Pharmacol* 11: 257-268.
- Le Pen G, Moreau JL (2002): Disruption of prepulse inhibition of startle reflex in a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine, olanzapine and risperidone but not by haloperidol. *Neuropsychopharmacol* 27: 1-11.

- Lerer B, Segman RH, Fangerau H, Daly AK, Basile VS, Cavallaro R, Aschauer HN, McCreddie RG, Ohlraun S, Ferrier N, Masellis M, Verga M, Scharfetter J, Rietschel M, Lovlie R, Levy UH, Meltzer HK, Kennedy JL, Steen VM, Macciardi F (2002): Pharmacogenetics of tardive dyskinesia. Combined analysis of 780 patients supports association with dopamine D3 receptor gene Ser9Gly polymorphism. *Neuropsychopharmacology* 27: 105-119.
- Leumann L, Feldon J, Vollenweider FX, Ludewig J (2002): Effects of typical and atypical antipsychotics on prepulse inhibition and latent inhibition in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 52: 729-739.
- Lévesque D, Diaz J, Pilon C, Martres MP, Giros B, Souil E, Schott D, Morgat JL, Schwartz JC, Sokoloff P (1992): Identification, characterization and localization of the dopamine D<sub>3</sub> receptor in rat brain using 7-[<sup>3</sup>H]hydroxyl-N,N-di-n-propyl-2-aminotetralin. *Proc Natl Acad Sci USA* 89: 507-514.
- Lewandowski KE, Barrantes-Vidal N, Nelson-Gray RO, Clancy C, Kepley HO, Kwapil TR (2006): Anxiety and depression symptoms in psychometrically identified schizotypy. *Schizophr Res* 83:225–235.
- Li L, Korngut LM, Frost BJ, Beninger RL (1998α): Prepulse inhibition following lesions of the inferior colliculus: prepulse intensity functions. *Physiol Behav* 65: 133-139.
- Li T, Ma X, Hu X, Wang Y, Yan C, Meng H, και συν. (2008): PRODH gene is associated with executive function in schizophrenic families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:654–657.
- Li T, Ma X, Sham PC, Sun X, Hu X, Wang Q, και συν. (2004): Evidence for association between novel polymorphisms in the PRODH gene and schizophrenia in a Chinese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 129B:13–15.
- Li L, Priebe PM, Yeomans JS (1998β): Prepulse inhibition of acoustic or trigeminal startle of rats by unilateral electrical stimulation of the inferior colliculus. *Behav Neurosci* 112: 1187-1198.
- Li L, Yeomans JS (2000): Using intracranial electrical stimulation to study the timing of prepulse inhibition of the startle reflex. *Brain Res Prot* 5: 67-74.
- Lidow MS, Williams GV, Goldman-Rakic PS (1998): The cerebral cortex: a case for a common site of action of antipsychotics. *Trends Pharmacol Sci* 19: 136-140.
- Liechti ME, Geyer MA, Hell D, Vollenweider FX (2001): Effects of MDMA (Ecstasy) on prepulse inhibition and habituation of startle in humans after pretreatments with citalopram, haloperidol or ketanserin. *Neuropsychopharmacol* 122: 513-521.
- Light GA, Braff DL, Sprock J, Cadenhead KS, Swerdlow NR (2007): Prepulse inhibition of startle is positively associated with higher order cognition in women. *Abstr Soc Neurosciences* 806.17.

- Liljequist R, Haapalinna A, Ahlander M, Li YH, Mannisto PT (1997): Catechol-O-methyltransferase inhibitor tolcapone has minor influence on performance in experimental memory models in rats. *Behav Brain Res* 82: 195-202.
- Lind NM, Arnfred SM, Hemmingsen RP, Hansen AK (2004): Prepulse inhibition of the acoustic startle reflex in pigs and its disruption by d-amphetamine. *Behav Brain Res* 155: 217-222.
- Linn GS, Javitt DC (2001): Phencyclidine (PCP)-induced deficits of prepulse inhibition in monkeys. *Neuroreport* 12: 117-120.
- Linn GS, O'Keeffe RT, Schroeder CE, Lifshitz K, Javitt DC (1999): Behavioral effects of chronic phencyclidine in monkeys. *Neuroreport* 10: 2789-2793.
- Lipp OV, Krinitzky SP (1998): The effect of repeated prepulse and reflex stimulus presentations on startle prepulse inhibition. *Biol Psychol* 47: 65-76.
- Lipp OV, Siddle DAT, Arnold SL (1994): Psychosis proneness in a nonclinical sample II: A multi-experimental study of "attentional malfunctioning." *Pers Individ Dif* 17:405– 424.
- Lipska B, Swerdlow NR, Geyer MA, Jaskiw GE, Braff DL, Weinberger DR (1995): Neonatal excitotoxic hippocampal damage in rats causes post-pubertal changes in prepulse inhibition of startle and its disruption by apomorphine. *Psychopharmacology* 122: 35-43.
- Liu H, Abecasis GR, Heath SC, Knowles A, Demars S, Chen YJ, και συν. (2002): Genetic variation in the 22q11 locus and susceptibility to schizophrenia. *PNAS* 99:16859 –16864.
- Liu X, Banich MT, Jacobson BL, Tanabe JL (2004): Common and distinct neural substrates of attentional control in an integrated Simon and spatial Stroop task as assessed by event-related fMRI. *NeuroImage* 22: 1097-1106.
- Liu H, Heath SC, Sobin C, Roos JL, Galke BL, Blundell ML, και συν. (2002): Genetic variation at the 22q11 PRODH2/DGCR6 locus presents an unusual pattern and increases susceptibility to schizophrenia. *PNAS* 99: 3717–3722.
- Lovich V, Fleming AS (2004): Artificially-reared female rats show reduced prepulse inhibition and deficits in the attentional set shifting-task-reversal of effects with maternal-like licking stimulation. *Behav Brain Res* 148: 209-219.
- Luby ED, Cohen BD, Rosenbaum G, Gottlieb JS, Kelly R (1959): Study of a new schizophrenomimetic drug-Sernyl. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 81: 363-369.
- Luby ED, Gottlieb JS, Cohen BD, Rosenbaum G, Domino EF (1962): Model psychoses and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 119: 61-65.
- Ludewig K, Geyer MA, Etzensberger M, Vollenweider FX (2002): Stability of the acoustic startle reflex, prepulse inhibition and habituation in schizophrenia. *Schizophr Res* 55: 129-137.
- Ludewig K, Geyer MA, Vollenweider FX (2003): Deficits in prepulse inhibition and habituation in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Biol Psychiatry* 54: 121-128.
- Ludewig K, Vollenweider FX (2002): Impaired sensorimotor gating in schizophrenia with deficit and with nondeficit syndrome. *Swiss Med Wkly* 132: 159-165.

- Ludewig S, Geyer MA, Ramseier M, Vollenweider FX, Rechsteiner E, Cattapan-Ludewig K (2005): Information-processing deficits and cognitive dysfunction in panic disorder. *J Psychiatry Neurosci* 30: 37-43.
- Ludewig S, Ludewig K, Geyer MA, Hell D, Vollenweider FX (2002): Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 15: 55-60.
- Ma J, Shen B, Rajakumar N, Leung LS (2004): The medial septum mediates impairment of prepulse inhibition of acoustic startle induced by a hippocampal seizure or phencyclidine. *Behav Brain Res* 155: 153-166.
- MacDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS (2000): Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 288: 1835-1838.
- Mackeprang T, Kristiansen KT, Glenthøj BY (2002): Effects of antipsychotics on prepulse inhibition of the startle response in drug-naïve schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 52: 863-873.
- Mahurin RK, Velligan DI, Miller AL (1998): Executive-frontal lobe cognitive dysfunction in schizophrenia: A symptom subtype analysis. *Psychiatry Res* 79: 139-149.
- Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D (2002). A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *American Journal of Psychiatry* 159, 652–654.
- Manoach DS (2003): Prefrontal cortex dysfunction during working memory performance in schizophrenia: reconciling discrepant findings. *Schizophr Res* 60: 285-298.
- Manoach DS, Press DZ, Thangaraj V, Searl MM, Goff DC, Halpern E, Saper CB, Warach S (1999): Schizophrenic subjects activate dorsolateral prefrontal cortex during a working memory task, as measured by fMRI. *Biol Psychiatry* 45: 1128-1137.
- Mansbach RS (1991): Effects of NMDA receptor ligands on sensorimotor gating in the rat. *Eur J Pharmacol* 202: 61-66.
- Mansbach RS, Braff DL, Geyer MA (1989): Prepulse inhibition of the acoustic startle response is disrupted by N-ethyl-3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDEA) in the rat. *Eur J Pharmacol* 167: 49-55.
- Mansbach RS, Brooks EW, Sanner MA, Zorn SH (1998): Selective dopamine D4 receptor antagonists reverse apomorphine-induced blockade of prepulse inhibition. *Psychopharmacology* 135: 194-200.
- Mansbach RS, Carver J, Zorn SH (2001): Blockade of drug-induced deficits in prepulse inhibition of acoustic startle by ziprasidone. *Pharmacol Biochem Behav* 69: 535-542.
- Mansbach RS, Geyer MA (1989): Effects of phencyclidine and phencyclidine biologs on sensorimotor gating in the rat. *Neuropsychopharmacol* 2: 299-308.

- Mansbach RS, Geyer MA (1991): Parametric determinants in prestimulus modification of acoustic startle: interaction with ketamine. *Psychopharmacology* 105: 162-168.
- Mansbach RS, Geyer MA, Braff DL (1988): Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. *Psychopharmacology* 94: 507-514.
- Markou A, Kosten TR, Koob GF (1998): Neurobiological similarities in depression and drug dependence: a self-medication hypothesis. *Neuropsychopharmacol* 18: 135-174.
- Marshall J, White K, Weaver M, Flury Wetherill L, Hui S, και συν. (2007); Specific psychiatric manifestations among preclinical Huntington disease mutation carriers. *Arch Neurol* 64:116 –121.
- Martin RS, Secchi RL, Sung E, Lemaire M, Bonhaus DW, Hedley LR, Lowe DA (2003): Effects of cannabinoid receptor ligands on psychosis-relevant behavior models in the rat. *Psychopharmacology* 165: 128-135.
- Martinez DL, Geyer MA (1997): Characterization of the disruptions of prepulse inhibition and habituation of startle induced by alpha-ethyltryptamine. *Neuropsychopharmacol* 16: 246-255.
- Martinez ZA, Ellison GD, Geyer MA, Swerdlow NR (1999): Effects of sustained cocaine exposure on sensorimotor gating of startle in rats. *Psychopharmacology* 142: 253-260.
- Martinez ZA, Platten A, Pollack E, Shoemaker J, Ro H, Pitcher L, Geyer MA, Swerdlow NR (2001): “Typical” but not “atypical” antipsychotic effects on startle gating deficits in prepubertal rats. *Psychopharmacology* 161: 38-46.
- Marzillier SL, Steel C (2007): Positive schizotypy and trauma-related intrusions. *J Nerv Ment Dis* 195:60–64.
- Mathew SJ, Price RB, Charney DS (2008): Recent advances in the neurobiology of anxiety disorders: Implications for novel therapeutics. *Am J Med Genet* 148:89 –98.
- Matsumoto M, Weickert CS, Akil M, Lipska BK, Hyde TM, Herman MM, Kleinman JE, Weinberger DR (2003): Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience* 116: 127–137.
- Mattay VS, Berman KF, Ostrem JL, Esposito G, Van Horn JD, Bigelow LB, Weinberger DR (1996): Dextroamphetamine enhances “neural network-specific” physiological signals: a positron-emission tomography rCBF study. *J Neurosci* 16: 4816-4822.
- Mattay VS, Callicott JH, Bertolino A, Heaton I, Frank JA, Coppola R, Berman KF, Goldberg TE, Weinberger DR (2000): Effects of dextroamphetamine on cognitive performance and cortical activation. *Neuroimage* 12: 268-275.
- Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, Hariri AR, Tessitore A, Egan MF (2003): Catechol- o-methyltranspherase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 6186-6191.

- Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, Bertolino A, Goldberg TE, Chase TN και συν (2002): Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 51: 156–164.
- Matthews SC, Paulus MP, Simmons AN, Nelesen RA, Dimsdale JE (2004): Functional subdivisions within anterior cingulate cortex and their relationship to autonomic nervous system function. *Neuroimage* 22: 1151-1156.
- Maxwell ME (1992): Manual for the FIGS. Bethesda, MD: National Institute of Mental Health.
- Maynard TM, Haskell GT, Peters AZ, Sikich L, Lieberman JA, LaMantia AS (2003): A comprehensive analysis of 22q11 gene expression in the developing and adult brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:14433–14438.
- Mazei MS, Pluto CP, Kirkbride B, Pehek EA (2002): Effects of catecholamine uptake blockers in the caudate-putamen and subregions of the medial prefrontal cortex of the rat. *Brain Res* 936: 58-67.
- McAlonan GM, Daly E, Kumari V, Critchley AD, van Amelsvoort T, Suckling J, Simmons A, Singmudsson T, Greenwood K, Russell A, Schmitz N, Happe F, Howlin P, Murphy DG (2002): Brain anatomy and sensorimotor gating in Asperger's syndrome. *Brain* 125: 1594-1606.
- McDowd JM, Filion DL, Harris J, Braff DL (1993): Sensory gating and inhibitory function in late-life schizophrenia. *Schizophr Bull* 19: 733-746.
- McGhie A (1969): *Pathology of Attention*. Penguin Books Ltd, Middlesex, UK.
- McGhie A, Chapman J (1961): Disorders of attention and perception in early schizophrenia. *Br J Med Psychol* 34: 103-116.
- McGinty JF (1999): Regulation of neurotransmitter interactions in the ventral striatum. *Ann NY Acad Sci* 877: 129-139.
- McGrath J, Scheldt S, Welham J, Clair A (1997): Performance on tests sensitive to impaired executive ability in schizophrenia, mania and well controls: acute and subacute phases. *Schizophr Res* 26: 127-137.
- McLeod CM (1991): Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull* 109: 163-203.
- McNair D, Lorr M (1981): ITS Manual for the Profile of Mood States. San Diego: Multi-health System, Inc.
- Mead LA, Mayer AR, Bobholz JA, Woodley SJ, Cunningham JM, Hammeke TA, Rao SM (2002): Neural basis of the Stroop interference task: response competition or selective attention? *J Intern Neuropsychol Soc* 8: 735-742.
- Meador-Woodruff JH, Grandy DK, Van Tol HHM, Damask SP, Little KY, Civelli O, Watson SJ (1994): Dopamine receptor gene expression in the human medial temporal lobe. *Neuropsychopharmacol* 10: 239-248.

- Mehta MA, Owen AM, Sahakian BJ, Mavaddat N, Pickard JD, Robbins TW (2000): Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *J Neurosci* 20: RC65.
- Mehta MA, Sahakian BJ, McKenna PJ, Robbins TW (1999): Systemic sulpiride in young adult volunteers simulates the profile of cognitive deficits in Parkinson's disease. *Psychopharmacology* 146: 162-174.
- Meller E, Bohmaker K, Goldstein M, Basham DA (1993): Evidence that striatal synthesis-inhibiting autoreceptors are dopamine D<sub>3</sub> receptors. *Eur J Pharmacol* 249: R5-R6.
- Meloni EG, Davis M (1997): Involvement of the substantia nigra pars reticulata in D<sub>1</sub> dopamine receptor agonist facilitation of the acoustic startle response in rats. *Soc Neurosci Abstr* 23: 1856.
- Menon V, Anagnoson RT, Mathalon DH, Glover GH, Pfefferbaum A (2001): Functional neuroanatomy of auditory working memory in schizophrenia: relation to positive and negative symptoms. *Neuroimage* 13: 433-446.
- Meredith MA, Wallace MT, Stein BE (1992): Visual, auditory and somatosensory convergence in output neurons of the cat superior colliculus: multisensory properties of the tecto-reticulospinal projection. *Exp Brain Res* 88: 181-186.
- Mesulam MM (1985): Principles of Behavioral Neurology. Davis, Philadelphia.
- Meyer-Lindenberg A, Kohn PD, Kolachana B, Kippenhan S, McInerney-Leo A, Nussbaum R και σουν (2005). Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *Nat Neurosci* 8: 594-596.
- Middleton HC, Sharma A, Agouzoul D, Sahakian BJ, Robbins TW (1999): Idazoxan potentiates rather than antagonizes some of the cognitive effects of clonidine. *Psychopharmacology* 145: 401-411.
- Milham MP, Banich MT, Webb A, Barad V, Cohen NJ, Wszalek T, Kramer AF (2001): The relative involvement of anterior cingulate and prefrontal cortex in attentional control depends on nature of conflict. *Brain Res Cogn Brain Res* 12: 467-473.
- Milham MP, Erickson KI, Banich MT, Kramer AF, Webb A, Wszalek T, Cohen NJ (2002): Attentional control in the aging brain: insights from an fMRI study of the Stroop task. *Brain Cogn* 49: 277-296.
- Miyazato H, Skinner RD, Garcia-Rill E (1999α): Neurochemical modulation of the P13 midlatency auditory evoked potential in the rat. *Neuroscience* 92: 911-920.
- Miyazato H, Skinner RD, Garcia-Rill E (1999β): Sensory gating of the P13 midlatency auditory evoked potential and the startle response in the rat. *Brain Res* 822: 60-71.
- Miyazato H, Skinner RD, Crews T, Williams K, Garcia-Rill E (2000): Serotonergic modulation of the P13 midlatency auditory evoked potential in the rat. *Brain Res Bull* 51: 387-391.

- Mogenson GJ (1987): Limbic-motor integration. In: progress in psychobiology and physiological psychology, vol 12. Academic Press, New York, pp 117-170.
- Mogenson GJ, Nielsen M (1984): A study of the contribution of hippocampal-accumbens-subpallidal projections to locomotor activity. *Behav Neural Biol* 42: 38-51.
- Moghaddam B (1994): Recent basic findings in support of excitatory amino acid hypotheses of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 18: 859-870.
- Mohanty A, Heller W, Koven NS, Fisher JE, Herrington JD, Miller GA (2008): Specificity of emotion-related effects on attentional processing in schizotypy. *Schizophrenia Res* 103:129 –137.
- Morgan CJ, Curran HV (2006): Acute and chronic effects of ketamine upon human memory: A review. *Psychopharmacology* 188:408–424.
- Morgan CA, Grillon C, Lubin H, Southwick SM (1997): Startle reflex abnormalities in women with sexual assault – related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 154: 1076-1080.
- Morgan CA, Grillon C, Southwick SM, Davis M, Charney DS (1996): Exaggerated acoustic startle reflex in Gulf War veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 153: 64-68.
- Morgan CA, Southwick SM, Grillon C, Davis M, Krystal JH, Charney DS (1993). Yohimbine-facilitated acoustic startle reflex in humans. *Psychopharmacology* 110: 342–346.
- Morris RG, Evenden JL, Sahakian BJ, Robbins TW (1986) Computer-aided assessment of dementia: comparative studied of neuropsychological deficits in Alzheimer-type dementia and Parkinson's disease. In: Stahl SM, Iversen SD, Goodman EC (eds) *Cognitive Neurochemistry*, OUP, Oxford, 21-36.
- Morissette M, Goulet M, Grondin R, Blanchet P, Bedard PJ, Di Paolo T, Levesque D (1998): Associative and limbic regions of monkey striatum express high levels of dopamine D3 receptors: Effects of MPTP and dopamine agonist replacement therapies. *Eur J Neurosci* 10:2565–2573.
- Morton N, Ellis C, Gray NS, Toone BK, Leigh PN, Chaudri KR (1995): The effects of apomorphine and L-dopa challenge on prepulse inhibition in patients with Parkinson's disease. *Schizophr Res* 15: 181.
- Morton N, Gray NS, Mellers J, Toone B, Lishman WA, Gray JA (1994): Prepulse inhibition in temporal lobe epilepsy. *Proc EBPS*, p 191.
- Muñoz E, Cervera A, Valls-Sole J (2003): Neurophysiological study of facial chorea in patients with Huntington's disease. *Clin Neurophysiol* 114: 1246-1252.
- Montag C, Hartmann P, Merz M, Burk C, Reuter M (2008). D2 receptor density and prepulse inhibition in humans: negative findings from a molecular genetic approach. *Behavioural Brain Research* 187, 428–432.



- Mujica-Parodi LR, Malaspina D, Sackeim HA (2000): Logical processing, affect, and delusional thought in schizophrenia. *Harv Rev Psychiatry* 8:73– 83.
- Murray AM, Ryoo HL, Gurevich E, Joyce JN (1994): Localization of dopamine D<sub>3</sub> receptors to Mesolimbic and D<sub>2</sub> receptors to mesostriatal regions of human forebrain. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 11271-11275.
- Nackley AG, Shabalina SA, Tchivileva IE, Satterfield K, Korchynskyi O, Makarov SS, και συν. (2006): Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure. *Science* 314:1930 –1933.
- Nanry KP, Tilson HA (1989): The role of 5-HT<sub>1A</sub> receptors in the modulation of the acoustic startle reflex in rats. *Psychopharmacology* 97: 507-513.
- Neumann D L (2002): Effect of varying levels of mental workload on startle eyeblink modulation. *Ergonomics* 45: 583-602.
- Newman SD, Carpenter PA, Varma S, Just MA (2003): Frontal and parietal participation in problem solving in the Tower of London: fMRI and computational modeling of planning and high-level perception. *Neuropsychologia* 41: 1668-1682.
- Newman-Tancredi A, Cussac D, Audinot V, Nicolas JP, De Ceuninck F, Boutin JA, Millan MJ (2002): Differential actions of antiparkinson agents at multiple classes of monoaminergic receptor. II. Agonist and antagonist properties at subtypes of dopamine D(2)-like receptor and alpha(1)/ alpha(2)-adrenoceptor. *J Pharmacol Exp Ther* 303:805– 814.
- Nomikos GG, Iurlo M, Andersson JL, Kimura K, Svensson TH. (1994): Systemic administration of amperozide, a new atypical antipsychotic drug, preferentially increases dopamine release in the rat medial prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 115:147-56.
- Nordahl TE, Carter CS, Salo RE, Kraft L, Baldo J, Salamat S, Robertson L, Kusubov N (2001): Anterior cingulate metabolism correlates with Stroop errors in paranoid schizophrenia patients. *Neuropsychopharmacol* 25: 139-148.
- Norris H (1971): The action of sedation on brain-stem oculomotor systems in man. *Neuropharmacology* 10: 181-191.
- Ohrmann P, Siegmund A, Suslow T, Pedersen A, Spitzberg K, Kersting A, και συν. (2007): Cognitive impairment and in vivo metabolites in first-episode neuroleptic-naive and chronic medicated schizophrenic patients: A proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Psychiat Res* 4:625–634.
- Okuyama S, Kawashima N, Chaki S, Yoshikawa R, Funakoshi T, Ogawa S, Suzuki Y, Ikeda Y, Kumagai T, Nakazato A, Negamine M, Tomisawa K (1999): A selective dopamine D<sub>4</sub> receptor antagonist, NRA0160: a preclinical neuropharmacological profile. *Life Sci* 65: 2109-2125.
- Oranje B, Gisped-de Wied C, Verbaten MN, Kahn RS (2002) : Modulating sensory gating in healthy volunteers : the effects of ketamine and haloperidol. *Biol Psychiatry* 52: 887-895.

- Oranje B, van Oel CJ, Gispen-de Wied CC, Verbaten MN, Kahn RS (2002): Effects of typical and atypical antipsychotics on the prepulse inhibition of the startle reflex in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol* 22: 359-365.
- Ornitz EM, Guthrie D, Sadeghpour M, Sugiyama T (1991): Maturation of prestimulation-induced startle modification in girls. *Psychophysiology* 29: 437-451.
- Ornitz EM, Hanna GL, de Traversay Y (1992): Prestimulation-induced startle modulation in attention-deficit hyperactivity disorder and nocturnal enuresis. *Psychophysiology* 29: 437-451.
- Ornitz EM, Pynoos RS (1989): Startle modulation in children with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry* 146: 866-870.
- Ornitz EM, Russell AT, Hanna GL, Gabikian JG, Song D, Guthrie D (1999): Prepulse inhibition of startle and the neurobiology of primary nocturnal enuresis. *Biol Psychiatry* 45: 1455-1466.
- Ouagazzal AM, Jenck F, Moreau JL (2001): Drug-induced potentiation of prepulse inhibition of acoustic startle reflex in mice: a model for detecting antipsychotic activity. *Psychopharmacology* 156: 273-283.
- Owen AM, Downes JJ, Sahakian BJ, Polkey CE, Robbins TW (1990): Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 28: 1021-1034.
- Owen AM, Evans AC, Petrides MP (1996): Evidence for a two-stage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: a positron emission tomography study. *Cerebral Cortex* 6: 31-38.
- Owen AM, Roberts AC, Polkey CE, Sahakian BJ, Robbins TW (1991): Extra-dimensional versus intra-dimensional set shifting performance following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia* 29: 993-1006.
- Owen AM, Sahakian BJ, Semple JM, Polkey CE, Robbins TW (1995): Visuo-spatial short-term recognition memory and learning after temporal lobe excisions, frontal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Neuropsychologia* 13: 1-24.
- Paabol-Andersen M, Pouzet B (2001): Effects of acute versus chronic treatment with typical or atypical antipsychotics on d-amphetamine-induced sensorimotor gating deficits in rats. *Psychopharmacology* 156: 291-304.
- Padich RA, McCloskey TC, Kehne JH (1996): 5-HT modulation of auditory and visual sensor motor gating: II. Effects of the 5-HT<sub>2A</sub> antagonist MDL 100,907 on disruption of sound and light prepulse inhibition produced by 5-HT agonists in Wistar rats. *Psychopharmacology* 124: 107-116.
- Palacios JM, Waeber C, Hoyer D, Mengod G (1990): Distribution of serotonin receptors. *Ann NY Acad Sci* 600: 36-52.

- Panneton WM, Martin GF (1983): Brainstem projections to the facial nucleus of the opossum. A study using axonal transport techniques. *Brain Res* 267: 19-33.
- Pardo JV, Pardo PJ, Janer KW, Raichle ME (1990): The anterior cingulate cortex mediates processing selection in the Stroop attentional conflict paradigm. *Proc Natl Acad Sci USA* 87: 256-259.
- Park SB, Coull JT, McShane RH, Young AH, Sahakian BJ, Robbins TW, Cowen PK (1994): Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory. *Neuropharmacology* 33: 575-588.
- Park WK, Jeong D, Cho H, Lee SJ, Cha MY, Pae AN, και συν. (2005): KKHA-761, a potent D3 receptor antagonist with high 5-HT1A receptor affinity, exhibits antipsychotic properties in animal models of schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav* 82:361–372.
- Parwani A, Duncan EJ, Bartlett E, Madonick SH, Efferen TR, Rajan R, Sanfilipo M, Chappell PB, Chakravorty S, Gonzenbach S, Ko GN, Rotrosen JP (2000): Impaired prepulse inhibition of acoustic startle in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 47: 662-669.
- Paterlini M, Zakharenko SS, Lai WS, Qin J, Zhang H, Mukai J, και συν. (2005): Transcriptional and behavioral interaction between 22q11.2 orthologs modulates schizophrenia-related phenotypes in mice. *Nat Neurosci* 8:1586 –1594.
- Pearlson GD (2000): Neurobiology of schizophrenia. *Ann Neurol* 48: 556–566.
- Peng RY, Mansbach RS, Braff DL, Geyer MA (1990): A D<sub>2</sub> dopamine receptor agonist disrupts sensorimotor gating in rats. Implications for dopaminergic abnormalities in schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 3: 211-218.
- Perlstein WM, Dixit NK, Carter CS, Noll DC, Cohen JD (2003): Prefrontal cortex dysfunction mediates deficits in working memory and prepotent responding in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 53: 25-38.
- Perry W, Braff DL (1994): Information processing deficits and thought disorder in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 151: 363-367.
- Perry W, Braff DL (1996): Disturbed thought and information processing deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 39: 549.
- Perry W, Geyer MA, Braff DL (1999): Sensorimotor gating and thought disturbance measured in close temporal proximity in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 56: 277-281.
- Perry W, Feifel D, Minassian A, Bhattarchajie I, Braff DL (2002): Information processing deficits in acutely psychotic schizophrenia patients medicated and unmedicated at the time of admission. *Am J Psychiatry* 159: 1375-1381.
- Perry W, Minassian A, Feifel D (2004): Prepulse inhibition in patients with non-psychotic major depressive disorder. *J Affect Disord* 81: 179-184.
- Perry W, Minassian A, Feifel D, Braff DL (2001): Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. *Biol Psychiatry* 50: 418-424.

- Perry W, Swerdlow NR, McDowell JE, Braff DL (1998): Schizophrenia and frontal lobe functioning: evidence from neuropsychology, cognitive neuroscience and psychophysiology. In: Cummings J, Miller B (eds) *The frontal lobes*. Guilford Press, New York, pp 509-521.
- Peterson BS, Kane MJ, Alexander GM, Lacadie C, Skudlarski P, Leung HC, May J, Gore JC (2002): An event-related functional MRI study comparing interference effects in the Simon and Stroop tasks. *Cogn Brain Res* 13: 427-440.
- Phan KL, Fitzgerald DA, Cortese BM, Seraji-Bozorgzad N, Tancer ME, Moore GJ (2005): Anterior cingulate neurochemistry in social anxiety disorder: 1H-MRS at 4 Tesla. *Neuroreport* 16:183-186.
- Phang JM, Donald SP, Pandhare J, Liu Y (2008): The metabolism of proline, a stress substrate, modulates carcinogenic pathways. *Amino Acids* 35:681- 690.
- Phillips MA, Langley RW, Bradshaw CM, Szabadi E (2000): The effects of some antidepressant drugs on prepulse inhibition of the acoustic startle (eyeblick) response and the N1/P2 auditory evoked response in man. *J Psychopharmacol* 14: 40-45.
- Piercey ME, Hoffmann WE, Smith MW, Hyslop DK (1996): Inhibition of dopamine neuron firing by pramipexole, a dopamine D<sub>3</sub> receptor-preferring agonist: comparison to other dopamine receptor agonists. *Eur J Pharmacol* 312: 35-44.
- Pietraszek M, Ossowska K (1998): Chronic treatment with haloperidol diminishes the phencyclidine-induced sensor motor gating deficit in the rat. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 357: 466-471.
- Postma P, Gray JA, Sharma T, Geyer M, Mehrotra R, Das M και σuv (2006): A behavioural and functional neuroimaging investigation into the effects of nicotine on sensorimotor gating in healthy subjects and persons with schizophrenia. *Psychopharmacology* 184: 589-599.
- Pouretmad HR, Thompson PJ, Fenwick PBC (1998): Impaired sensorimotor gating in patients with non-epileptic seizures. *Epilepsy Res* 31: 1-12.
- Pouzet B, Feldon J, Veenman CL, Yee BK, Richmond M, Nicholas J, Rawlins P, Weiner I (1999): The effects of hippocampal and fimbria-fornix lesions on prepulse inhibition. *Behav Neurosci* 113: 968-981.
- Pouzet B, Paabøbl Andersen M, Hogg S (2005): Effects of acute treatment with antidepressant drugs on sensorimotor gating deficits in rats. *Psychopharmacology* 178: 9-16.
- Poyurovsky M, Koran LM (2005): Obsessive-compulsive disorder (OCD) with schizotypy vs. schizophrenia with OCD: Diagnostic dilemmas and therapeutic implications. *J Psychiatr Res* 39:399-408.
- Pritchard JK, Stephens M, Donnelly P (2000a): Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics* 155:945-959.

- Purdon SE, Valiakalayil A, Hanstock CC, Seres P, Tibbo P (2008): Elevated 3T proton MRS glutamate levels associated with poor Continuous Performance Test (CPT-0X) scores and genetic risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 99:218 –224.
- Quintana J, Wong T, Ortiz-Portillo E, Kovalik E, Davidson T, Marder SR, Mazziotto JC (2003): Prefrontal-posterior parietal networks in schizophrenia: primary dysfunctions and secondary compensations. *Biol Psychiatry* 53: 12-24.
- Rabbitt P, Lowe C (2000): Patterns of cognitive ageing. *Psychol Res* 63: 308-316.
- Ralph RJ, Caine SB (2005): Dopamine D1 and D2 agonist effects on prepulse inhibition and locomotion: Comparison of Sprague-Dawley rats to Swiss-Webster, 129X1/SvJ, C57BL/6J, and DBA/2J mice. *J Pharmacol Exp Ther* 312: 733-741.
- Ralph RJ, Paulus MP, Fumagali F, Caron MG, Geyer MA (2001 $\alpha$ ): Prepulse inhibition deficits and perseverative motor patterns in dopamine transporter knock-out mice: differential effects of D<sub>1</sub> and D<sub>2</sub> receptor antagonists. *J Neurosci* 21: 305-313.
- Ralph RJ, Paulus MP, Geyer MA (2001 $\beta$ ): Strain-specific effects of amphetamine on prepulse inhibition and patterns of locomotor behavior in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 298: 148-155.
- Ralph RJ, Varty GB, Kelly MA, Wang YM, Caron MG, Rubinstein M, Grandy DK, Low MJ, Geyer MA (1999): The dopamine D<sub>2</sub> but not D<sub>3</sub> or D<sub>4</sub> receptor subtype is essential for the disruption of prepulse inhibition produced by amphetamine in mice. *J Neurosci* 21: 305-313.
- Rasmussen K, Gates MR, Burger JE, Czachura JF (1997): The novel atypical antipsychotic olanzapine, but not the CCK-B antagonist LY288513, blocks apomorphine-induced disruption of prepulse inhibition. *Neurosci Lett* 222: 61-64.
- Raven JC, Court JH, Raven J. (1977). Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales. HK Lewis: London.
- Reavill C, Boyfield I, Coldwell M, Nelson P (2000): Comparative pharmacological study of ropinirole (SKF-101468) and its metabolites in rats. *J Pharm Pharmacol* 52:1129 –1135.
- Reavill C, Taylor SG, Wood MD, Ashmeade T, Austin NE, Avenell KY, Boyfield I, Branch CL, Cilia J, Coldwell MC, Hadley MS, Hunter AJ, Jeffrey P, Jewitt F, Johnson CN, Jones DN, Medhurst AD, Middlemiss DN, Nash DJ, Riley GJ, Routledge C, Stemp G, Thewlis KM, Trail B, Vong AK, Hagan JJ (2000): Pharmacological actions of a novel, high-affinity, and selective human dopamine D(3) receptor antagonist, SB-277011-A. *J Pharmacol Exp Ther* 294: 1154-1165.
- Redgrave P, Mitchell IJ, Dean P (1987): Descending projections from the superior colliculus in rat: a study using orthograde transport of wheatgerm-agglutinin conjugated horseradish peroxidase. *Exp Brain Res* 68: 147-167.

- Reese NB, Garcia-Rill E, Skinner RD (1995): Auditory input to the pedunculo-pontine nucleus: I. Evoked potentials. *Brain Res Bull* 37: 257-264.
- Reijmers LGJE, Peeters BWMM (1994): Effects of acoustic prepulses on the startle reflex in rats: a parametric analysis. *Brain Res* 661: 174-180.
- Reijmers LGJE, Vanderheyden PM, Peeters BW (1995): Changes in prepulse inhibition after local administration of NMDA receptor ligands in the core region of the rat nucleus accumbens. *Eur J Pharmacol* 272: 131-138.
- Reiter LA, Ison JR (1977): Inhibition of the human eyeblink reflex: An evaluation of the sensitivity of the Wendt-Yerkes method for threshold detection. *J Exp Psychol: Hum Percept Perform* 3: 325-336.
- Reynolds GP, Pearson SJ (1990): Brain GABA levels in asymptomatic Huntington's disease. *N Engl J Med* 323: 682.
- Richtand NM, Kelsoe JR, Segal DS, Kuczenski R (1995): Regional quantification of D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> and D<sub>3</sub> dopamine receptor mRNA in rat brain using a ribonuclease protection assay. *Mol Brain Res* 33: 97-103.
- Rigdon GC, Viik K (1991): Prepulse inhibition as a screening test for potential antipsychotics. *Drug Dev Res* 23: 91-99.
- Rigdon GC, Weatherspoon JK (1992): 5-hydroxytryptamine 1A receptor agonists block prepulse inhibition of acoustic startle reflex. *J Pharmacol Exp Ther* 263: 486-493.
- Riley EM, McGovern D, Mockler D, Doku VCK, O'Ceallaigh S, Fannon DG, Tennakoon L, Santamaria M, Soni W, Morris RG, Sharma T (2000): Neuropsychological functioning in first-episode psychosis-evidence of specific deficits. *Schizophr Res* 43: 47-55.
- Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, Lawrence AD, McInnes L, Rabbitt PMA (1998): A study of performance on tests from the CANTAB battery sensitive to frontal lobe dysfunction in a large sample of normal volunteers: Implications for theories of executive functioning and cognitive aging. *J Int Neuropsychol Soc* 4: 474-490.
- Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbitt P (1994): Cambridge neuropsychological test automated battery (CANTAB): A factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia* 5: 266-281.
- Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbitt P (1996): A neural systems approach to the cognitive psychology of ageing: studies with CANTAB on large samples of the normal elderly population. In P. Rabbitt (Ed.) *Methodology of frontal and executive function*, Hove, East Sussex: L. Erlbaum Associates.
- Roberts GW (1991): Schizophrenia: a neuropathological perspective. *Br J Psychiatry* 158: 8-17.
- Rogers RD, Blackshaw AJ, Middleton HC, Matthews K, Hawtin K, Crowley C, Hopwood A, Wallace C, Deakin JF, Sahakian BJ, Robbins TW (1999): Tryptophan depletion impairs stimulus-reward learning while methylphenidate disrupts attentional control in healthy young adults:

- implications for the monoaminergic basis of impulsive behaviour. *Psychopharmacology* 146: 482-491.
- Roos RA, Pruyt JF, de Vries J, Bots GT (1985): Neuronal distribution in the putamen in Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 48: 422-425.
- Ross CA, Pearlson GD (1996): Schizophrenia, the heteromodal association neocortex and development: potential for a neurogenetic approach. *TINS* 19: 717-726.
- Rossi A, Daneluzzo E, Mattei P, Bustini M, Casacchia M, Stratta P (1997): Wisconsin card sorting test and Stroop test performance in schizophrenia: A shared construct. *Neurosci Lett* 226: 87-90.
- Rueter LE, Ballard ME, Gallagher KB, Basso AM, Curzon P, Kohlhaas KL (2004): Chronic low dose risperidone and clozapine alleviate positive but not negative symptoms in the rat neonatal ventral hippocampal lesion model of schizophrenia. *Psychopharmacology* 176: 312-319.
- Ruff CC, Woodward TS, Laurens KR, Liddle PF (2001): The role of the anterior cingulate cortex in conflict processing: Evidence from reverse Stroop interference. *Neuroimage* 14: 1150-1158.
- Russig H, Spooren W, Durkin S, Feldon J, Yee BK (2004): Apomorphine-induced disruption of prepulse inhibition that can be normalized by systemic haloperidol is insensitive to clozapine pretreatment. *Psychopharmacology* 175: 143-147.
- Russo JM, Reiter LA, Ison JR (1975): Repetitive exposure does not attenuate the sensory impact of the habituated stimulus. *J Comp Physiol Psychol* 88: 665-669.
- Sahakian BJ, Coull JT (1993): THA in Alzheimer's disease: An assessment of attentional and mnemonic function using CANTAB. *Acta Neurol Scand suppl.* 149: 29-35.
- Sahakian BJ, Jones G, Levy R, Gay J, Warburton D (1989): The effects of nicotine on attention, information processing and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *Br J Psychiatry* 154: 797-800.
- Sahakian BJ, Morris R, Evenden JL, Heald A, Levy R, Philpot M, Robbins TW (1988): A comparative study of visuospatial memory and learning in Alzheimer type dementia and Parkinson's disease. *Brain* 111: 695-718.
- Sahakian BJ, Owen AM, Morant NJ, Eagger SA, Boddington S, Crayton L, Crookford HA, Crooks M, Hill K, Levy R (1993): Further analysis of the cognitive effects of tetrahydroaminoacridine (THA) in Alzheimer's disease: assessment of attentional and mnemonic function using CANTAB. *Psychopharmacology* 110: 395-401.
- Sahgal A (1987) Some limitations of indices derived from Signal Detection Theory: Evaluation of an alternative index for measuring bias in memory tasks. *Psychopharmacology* 91: 517-520.

- Saitoh K, Tilson HA, Shaw S, Dyer RS (1987): Possible role of the brainstem in the mediation of prepulse inhibition in the rat. *Neurosci Lett* 75: 216-222.
- Salama SA, Ho SL, Wang HQ, Tenhunen J, Tilgmann C, Al-Hendy A (2006): Hormonal regulation of catechol-Omethyl transferase activity in women with uterine leiomyomas. *Fertility and Sterility* 86: 259–262.
- Sallinen J, Haapalinna A, Viitamaa T, Kobilka BK, Scheinin M (1998): Adrenergic  $\alpha_{2C}$ -receptors modulate the acoustic startle reflex, prepulse inhibition, and aggression in mice. *J Neurosci* 18: 3035-3042.
- Sanes JN, Ison JR (1979) Conditioning auditory stimuli and the cutaneous eyeblink reflex in humans: differential effects according to oligosynaptic or polysynaptic central pathways. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 47: 546-555.
- Sauna ZE, Kimchi-Sarfaty C, Ambudkar SV, Gottesman MM (2007): Silent polymorphisms speak: How they affect pharmacogenomics and the treatment of cancer. *Cancer Res* 67:9609 – 9612.
- Scarnati E, Florio T (1997): The pedunculo-pontine nucleus and related structures. Functional organization. In: Obeso JA, DeLong MR, Ohye C, Marsden CD (eds) *The basal ganglia and new surgical approaches for Parkinson's disease*. Advances in Neurobiology. Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 97-110.
- Schächinger H, Müller BU, Strobel W, Langewitz W, Ritz R (1999): Midazolam effects on prepulse inhibition of the acoustic blink reflex. *Br J Clin Pharmacol* 47: 421-426.
- Schall U, Schon A, Zerbin D, Eggers C, Oades RD (1996): Event-related potentials during an auditory discrimination with prepulse inhibition in patients with schizophrenia, obsessive compulsive disorder and healthy subjects. *Int J Neurosci* 84: 15-33.
- Schell AM, Dawson ME, Hazlett EA, Filion DL (1995): Attentional modulation of startle in psychosis-prone college students. *Psychophysiology* 32: 266-273.
- Schell AM, Wynn JK, Dawson ME, Sinaii N, Niebala CB (2000): Automatic and controlled attentional processes in startle eyeblink modification: Effects of habituation of the prepulse. *Psychophysiol* 37: 409-417.
- Schicatano EJ, Blumenthal TD (1994): Caffeine delays habituation of the human acoustic startle reflex. *Psychobiology* 22: 117-122.
- Schicatano EJ, Blumenthal TD (1995): The effects of different doses of caffeine on habituation of the human acoustic startle reflex. *Pharmacol Biochem Behav* 52: 231-236.
- Schroeter ML, Zysset S, Wahl M, van Cramon DY (2004): Prefrontal activation due to Stroop interference increases during development – an event-related fNIRS study. *Neuroimage* 23: 1317-1325.



- Schultz W, Apicella P, Ljungberg T (1993): Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. *J Neurosci* 13: 900-913.
- Schultz W, Dickinson A (2000): Neuronal coding of prediction errors. *Annu Rev Neurosci* 23: 473-500.
- Schwabe K, Brosda J, Wegener N, Koch M (2005): Clozapine enhances disruption of prepulse inhibition after sub-chronic dizocilpine- or phencyclidine-treatment in Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav* 80: 213-219.
- Schwartz JC, Diaz J, Pilon C, Sokoloff P (2000): Possible implications of the dopamine D(3) receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions. *Brain Res Brain Res Rev* 31:277–287.
- Schwarzkopf SB, McCoy L, Smith D, Boutros N (1993 $\alpha$ ): Test-retest reliability of prepulse inhibition of the acoustic startle response. *Biol Psychiatry* 34: 896-900.
- Schwarzkopf SB, Lamberti J, Smith DA (1993 $\beta$ ): Concurrent assessment of acoustic startle and P50 evoked potential measures of sensory inhibition. *Biol Psychiatry* 33: 815-828.
- Seaman RL (2000): Effects of acute systemic 3-nitropropionic acid administration on rat activity and acoustic startle. *Neurosci Lett* 280: 183-186.
- Seamans JK, Gorelova N, Durstewitz D, Yang CR (2001): Bidirectional dopamine modulation of GABAergic inhibition in prefrontal cortical pyramidal neurons. *J Neurosci* 21: 3628-3638.
- Semba K, Fibiger HC (1992): Afferent connections of the laterodorsal and the pedunculo-pontine tegmental nucleus in the rat: a retro- and anterograde transport and immunohistochemical study. *J Comp Neurol* 323: 387-410.
- Semba K, Reiner PB, Fibiger HC (1990): Single cholinergic mesopontine tegmental neurons project to both the pontine reticular formation and the thalamus in the rat. *Neuroscience* 38: 643-654.
- Sesack SR, Carr DB (2002): Selective prefrontal cortex inputs to dopamine cells: Implications for schizophrenia. *Physiol Behav* 77:513–517.
- Sesack SR, Hawrylak VA, Matus C, Guido MA, Levey AI (1998): Dopamine axon varicosities in the prelimbic division of the rat prefrontal cortex exhibit sparse immunoreactivity for the dopamine transporter. *J Neurosci* 18: 2697-2708.
- Shaikh S, Collier DA, Sham P, Ball D, Aitchison K, Vallada H, Smith I, Gill M, Kerwin RW (1996): Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Hum. Genet.* 97: 714-719.
- Shallice T (1982): Specific impairments of planning. *Phil Trans R Soc Lond* 298: 199–209.
- Shallice T (1988): From neuropsychology to mental structure. Cambridge: Cambridge University Press.

- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E και συν. (1998): The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59: 22–33.
- Shilling PD, Feifel D (2002): SR14131, a cholekystokinin-A receptor agonist, antagonizes prepulse inhibition deficits produced by dizocilpine and DOI. *Psychopharmacology* 164: 285-293.
- Shilling PD, Richelson E, Feifel D (2003): The effects of systemic NT69L, a neurotensin agonist, on baseline and drug-disrupted prepulse inhibition. *Behav Brain Res* 143: 7-14.
- Shoemaker JM, Pitcher L, Noh HR, Swerdlow NR (2003): Quetiapine produces a prolonged reversal of the sensorimotor gating-disruptive effects of basolateral amygdala lesions in rats. *Behav Neurosci* 117: 136-143.
- Simons RF, Giardina BD (1992): Reflex modification in psychosis-prone young adults. *Psychophysiology* 29:8 –16.
- Sills TL (1999): Amphetamine dose-dependently disrupts prepulse inhibition of the acoustic startle response in rats within a narrow time window. *Brain Res Bull* 48: 445-448.
- Sills TL, Azampanah A, Fletcher PJ (2001): The adenosine<sub>A2A</sub> agonist CGS 21680 reverses the reduction in prepulse inhibition of the acoustic startle response induced by phencyclidine, but not by apomorphine and amphetamine. *Psychopharmacology* 156: 187-193.
- Sipes TE, Geyer MA (1994): Multiple serotonin receptor subtypes modulate prepulse inhibition of the startle response in rats. *Neuropharmacology* 33: 441-448.
- Sipes TE, Geyer MA (1995α): 8-OH-DPAT disruption of prepulse inhibition in rats: reversal with (+)WAY 100,135 and localization of site of action. *Psychopharmacology* 117: 41-48.
- Sipes TE, Geyer MA (1995β): DOI disruption of prepulse inhibition of startle in the rat is mediated by 5-HT<sub>2A</sub> and not by 5-HT<sub>2C</sub> receptors. *Behav Pharmacol* 6: 839-842.
- Sipes TE, Geyer MA (1996): Functional behavioral homology between rat 5-HT<sub>1B</sub> and guinea pig 5-HT<sub>1D</sub> receptors in the modulation of prepulse inhibition of startle. *Psychopharmacology* 125: 231-237.
- Sipes TE, Geyer MA (1997): DOI disrupts prepulse inhibition of startle in rats via 5-HT<sub>2A</sub> receptors in the ventral pallidum. *Brain Res* 761: 97-104.
- Sipos ML, Bauman RA, Widholm JJ, Kant GJ (2000): Behavioral effects of 8-OH-DPAT in chronically stressed male and female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 66: 403-411.
- Sipos ML, Burchnell V, Galbicka G (2001): Effects of selected anticholinergics on acoustic startle response in rats. *J Applied Toxicol* 21: S95-S101.
- Sitskoorn MM, Aleman A, Ebisch SJ, Appels MC, Kahn RS (2004): Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophr Res* 71:285–295.

- Smolka MN, Schumann G, Wrase J, Grusser SM, Flor H, Heinz A και συν (2005). Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *J Neurosci* 25: 836–842.
- Snitz BE, Macdonald AW, Carter CS (2006): Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: A meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 32:179–194.
- Snyder SH (1988): Psychotogenic drugs as models for schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 1: 197-199.
- So HC, Chen RY, Chen EY, Cheung EF, Li T, Sham PC (2008): An association study of RGS4 polymorphisms with clinical phenotypes of schizophrenia in a Chinese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B:77–85.
- Sobesky WE, Hull CE, Hagerman RJ (1994): Symptoms of schizotypal personality disorder in fragile X women. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 33:247–255.
- Sobin C, Blundell ML, Weiller F, Gavigan C, Haiman C, Karayiorgou M (2000): Evidence of a schizotypy subtype in OCD. *J Psychiatr Res* 34:15–24.
- Sobin C, Kiley-Brabeck K, Karayiorgou M (2005): Associations between prepulse inhibition and executive visual attention in children with the 22q11 deletion syndrome. *Mol Psychiatry* 10:553–562.
- Sokoloff P, Diaz J, Le Foll B, Guillin O, Leriche L, Bezard E, Gross C (2006): The dopamine D3 receptor: A therapeutic target for the treatment of neuropsychiatric disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 5:25–43.
- Sokoloff P, Giros B, Martres MP, Bouthenet ML, Schwartz JC (1990): Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D<sub>3</sub>) as a target for neuroleptics. *Nature* 347: 146-151.
- Spielberger CD (1983): Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto CA, Consulting Psychologists Press.
- Spooren W, Mombereau C, Maco M, Gill R, Kemp JA, Ozmen L, Nakanishi S, Higgins GA (2004): Pharmacological and genetic evidence indicates that combined inhibition of NR2A and NR2B subunit containing NMDA receptors is required to disrupt prepulse inhibition. *Psychopharmacology* 175: 99-105.
- Stanhope KJ, Mirza NR, Bickerdike MJ, Bright JL, Harrington NR, Hesselink MB, Kennett GA, Lightowler S, Sheardown MJ, Syed R, Upton RL, Wadsworth G, Weiss SM, Wyatt A (2001): The muscarinic receptor agonist xanomeline has an antipsychotic-like profile in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 299: 182-792.
- Steel C, Mahmood M, Holmes EA (2008): Positive schizotypy and trait dissociation as vulnerability factors for post-traumatic distress. *Br J Clin Psychol* 47(Pt 2):245–249.

- Stevenson CW, Gratton A (2004): Role of basolateral amygdala dopamine in modulating prepulse inhibition and latent inhibition in the rat. *Psychopharmacology* 176: 139-145.
- Stoof JC, Booij J, Drukarch B (1992) Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist. New possibilities for therapeutic application? *Clin Neurol Neurosurg* 94(suppl):S4-S6
- Stuss DT, Floden D, Alexander MP, Levine B, Katz D (2001): Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia* 39: 771-786.
- Steininger TL, Rye DB, Wainer BH (1992): Afferent projections to the cholinergic pedunculo-pontine tegmental nucleus and adjacent midbrain extrapyramidal area in the albino rat. *J Comp Neurol* 321: 515-543.
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale, MC (2003): Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 60:1187-1192.
- Suzuki M, Hurd YL, Hall H, Sokoloff P, Schwartz JC, Sedvall G (1998): D<sub>3</sub> dopamine receptor mRNA is widely expressed in the human brain. *Brain Res* 779: 58-74.
- Svensson K, Carlsson A, Waters N (1994): Locomotor inhibition by the D<sub>3</sub> ligand R-(+)-7-OH-DPAT is independent of changes in dopamine release. *J Neural Transmission* 95: 71-74.
- Sweeney JA, Kmiec JA, Kupfer DJ (2000): Neuropsychologic impairments in bipolar and unipolar mood disorders on the CANTAB neurocognitive battery. *Biol Psychiatry* 48: 674-685.
- Swerdlow NR (1996): Cortico-striatal substrates of cognitive, motor and sensory gating: speculations and implications for psychological function and dysfunction. In: Panksepp J (ed.) *Advances in biological psychiatry*, vol. 2. JAI Press, Greenwich, Conn., pp. 179-208.
- Swerdlow NR, Auerbach P, Monroe SM, Harston H, Geyer MA, Braff DL (1993α): Men are more inhibited than women by weak prepulses. *Biol Psychiatry* 34: 253-260.
- Swerdlow NR, Benbow CH, Zisook S, Geyer MA, Braff DL (1993β): A preliminary assessment of sensorimotor gating in patients with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 33: 298-301.
- Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA (1991α): GABAergic projection from the nucleus accumbens to ventral pallidum mediates dopamine-induced sensorimotor gating deficits of acoustic startle in rats. *Brain Res* 146-150.
- Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA (2000α): Animal models of deficient sensorimotor gating: what we know, what we think we know, and what we hope to know soon. *Behav Pharmacol* 11: 185-204.
- Swerdlow NR, Braff DL, Geyer MA, Koob GF (1986): Central dopamine hyperactivity in rats mimics abnormal acoustic startle response in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 21: 23-33.
- Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N, Geyer MA (1994α): Assessing the validity of an animal model of deficient sensory gating in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 51: 139-154.

- Swerdlow NR, Caine SB, Braff DL, Geyer MA (1992 $\alpha$ ): Neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: a review of recent findings and their implications. *J Psychopharmacol* 6: 176-190.
- Swerdlow NR, Caine SB, Geyer MA (1992): Regionally selective effects of intracerebral dopamine infusion on sensorimotor gating of the startle reflex in rats. *Psychopharmacology* 108: 189-195.
- Swerdlow NR, Caine SB, Geyer MA (1991 $\beta$ ): Opiate-dopamine interactions in the neural substrates of acoustic startle gating in the rat. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 15: 415-426.
- Swerdlow NR, Eastvold A, Gerbranda T, Uyan KM, Hartman P, Doan Q, Auerbach P (2000 $\beta$ ): Effects of caffeine on sensorimotor gating of the startle reflex in normal control subjects: impact of caffeine intake and withdrawal. *Psychopharmacology* 151: 368-378.
- Swerdlow NR, Eastvold A, Karban B, Ploum Y, Stephany N, Geyer MA, Cadenhead K, Auerbach PP (2002 $\alpha$ ): Dopamine agonist effects on startle and sensorimotor gating in normal male subjects: time course studies. *Psychopharmacology* 161: 189-201.
- Swerdlow NR, Eastvold A, Ploum Y, Sharp R, Karban B, Geyer MA, Braff DL, Auerbach P (2001 $\alpha$ ): Tactile pre-puff inhibition and acoustic prepulse inhibition of startle in children: in search for an "fMRI-friendly" startle paradigm. *Biol Psychiatry* 50: 578-585.
- Swerdlow NR, Filion D, Geyer MA, Braff DL (1995 $\alpha$ ): "Normal" personality correlates of sensorimotor, cognitive and visuospatial gating. *Biol Psychiatry* 37: 286-299.
- Swerdlow NR, Geyer MA (1993 $\alpha$ ): Clozapine and haloperidol in an animal model of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav* 44: 741-744.
- Swerdlow NR, Geyer MA (1993 $\beta$ ): Prepulse inhibition of acoustic startle in rats after lesions of the pedunculo-pontine nucleus. *Behav Neurosci* 107: 104-117.
- Swerdlow NR, Geyer MA (1998): Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophr Bull* 24: 285-301.
- Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL (2001 $\beta$ ): Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology* 156:194-215.
- Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL, Koob GF (1986): Central dopamine hyperactivity in rats mimics abnormal acoustic startle in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 21: 23-33.
- Swerdlow NR, Geyer MA, Mansbach R, Braff DL, Pulvirenti L (1990): Amphetamine disrupts prepulse inhibition of acoustic startle in rats: reversal by nucleus accumbens dopamine lesion. *Psychopharmacology* 100: 413-416.
- Swerdlow NR, Hanlon FM, Henning L, Kim YK, Gaudet I, Halim ND (2001 $\gamma$ ): Regulation of sensorimotor gating in rats by hippocampal NMDA: anatomical localization. *Brain Res* 898: 195-203.

- Swerdlow NR, Hartman PL, Auerbach PP (1997 $\alpha$ ): Changes in sensorimotor inhibition across the menstrual cycle: implications for neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 4: 452-460.
- Swerdlow NR, Hartston HJ, Zinner S (1997 $\beta$ ): Sensorimotor gating deficits in obsessive compulsive disorder (OCD): lateralised findings. *Biol Psychiatry* 41: 83S.
- Swerdlow NR, Keith VA, Braff DL, Geyer MA (1991 $\beta$ ): Effects of spiperone, raclopride, SCH 23390, and clozapine on apomorphine inhibition of sensorimotor gating of the startle response in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 256: 530-536.
- Swerdlow NR, Koob GF (1987): Dopamine, schizophrenia, mania and depression: toward a unified hypothesis of cortico-striato-pallido-thalamic function. *Behav Brain Sci* 10: 197-245.
- Swerdlow NR, Kuczenski R, Goins JC, Crain SK, Ma LT, Bongiovanni MJ, Shoemaker JM (2005): Neurochemical analysis of rat strain differences in the startle gating-disruptive effects of dopamine agonists. *Pharmacol Biochem Behav* 80: 203-211.
- Swerdlow NR, Lipska BK, Weinberger DR, Braff DL, Jaskiw GE, Geyer MA (1995 $\beta$ ): Increased sensitivity to the gating-disruptive effects of apomorphine after lesions of the medial prefrontal cortex or ventral hippocampus in adult rats. *Psychopharmacology* 122: 27-34.
- Swerdlow NR, Martinez ZA, Hanlon F, Platten A, Farid M, Auerbach P, Braff DL, Geyer MA (2000 $\gamma$ ): Toward understanding the biology of a complex phenotype: rat strain and substrain differences in the sensorimotor gating-disruptive effects of dopamine agonists. *J Neurosci* 20: 4325-4336.
- Swerdlow NR, Paulsen J, Braff DL, Butters N, Geyer MA, Swenson MR (1995 $\gamma$ ): Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58: 192-200.
- Swerdlow NR, Pitcher L, Noh HR, Auerbach P, Shoemaker JM (2002 $\beta$ ): Startle gating in rats is disrupted by chemical inactivation but not D2 stimulation of the dorsolateral thalamus. *Biol Psychiatry* 51: 63S.
- Swerdlow NR, Platten A, Shoemaker J, Pitcher L, Auerbach P (2001 $\delta$ ): Effects of pergolide on sensorimotor gating of the startle reflex in rats. *Psychopharmacology* 158: 230-240.
- Swerdlow NR, Shoemaker JM, Auerbach PP, Pitcher L, Goins J, Platten A (2004): Heritable differences in the dopaminergic regulation of sensorimotor gating. II. Temporal, pharmacologic and generational analyses of apomorphine effects on prepulse inhibition. *Psychopharmacology* 174(4): 452-462.
- Swerdlow NR, Shoemaker JM, Noh HR, Ma L, Gaudet I, Munson M, Crain S, Auerbach PP (2004): The ventral hippocampal regulation of prepulse inhibition and its disruption by apomorphine in rats are not mediated via the fornix. *Neuroscience* 675-685.

- Swerdlow NR, Stephany N, Shoemaker JM, Ross L, Wasserman L C, Talledo J, Auerbach PP (2002γ): Effects of amantadine and bromocriptine on startle and sensorimotor gating: parametric studies and cross-species comparisons. *Psychopharmacology* 164: 82-92.
- Swerdlow NR, Stephany N, Wasserman LC, Talledo J, Shoemaker J, Auerbach PP (2003): Amphetamine effects on prepulse inhibition across-species: replication and parametric extension. *Neuropsychopharmacol* 28: 640-650.
- Swerdlow NR, Taaid N, Halim N, Randolph E, Kim YK, Auerbach P (2002δ): Hippocampal lesions enhance startle gating disruptive effects of apomorphine in rats: a parametric assessment. *Neuroscience* 96: 523-536.
- Swerdlow NR, Taaid N, Oostwegel JL, Randolph E, Geyer MA (1998α) Towards a cross-species pharmacology of sensorimotor gating: effects of amantadine, bromocriptine, pergolide and ropinirole on prepulse inhibition of acoustic startle in rats. *Behav Pharmacol* 9: 389-396.
- Swerdlow NR, Varty GB, Geyer MA (1998β): Discrepant findings of clozapine effects on prepulse inhibition of startle: is it the route or the rat? *Neuropsychopharmacology* 18: 50-56.
- Swerdlow NR, Zinner S, Harston H, Filion D, Magulac M (1994β): Central inhibitory deficits in OCD and Tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 35: 664S.
- Swerdlow NR, Zisook D, Taaid N (1994γ): Seroquel (ICI 204,636) restores prepulse inhibition of acoustic startle in apomorphine-treated rats: similarities to clozapine. *Psychopharmacology* 114: 675-678.
- Swets JA (1996): *Signal Detection Theory and ROC Analysis in Psychology and Diagnosis*. LEA: Hove.
- Swick D, Jovanovic J (2002): Anterior cingulate cortex and the Stroop task: neuropsychological evidence for topographic specificity. *Neuropsychologia* 40: 1240-1253.
- Takeuchi Y, Nakano K, Uemura M, Kojyuro M, Matsushima R, Mizuno N (1979): Mesencephalic and pontine afferent fiber system to the facial nucleus in the cat: study using horseradish peroxidase and silver impregnation techniques. *Exp Neurol* 66: 330-342.
- Townsend LA, Malla AK, Norman RMG (2001): Cognitive functioning in stabilized first-episode psychosis patients. *Psychiatry Res* 104: 119-131.
- Taylor MK, Ison JR, Schwarzkopf SB (1995): Effects of single and repeated exposure to apomorphine on the acoustic startle reflex and its inhibition by a visual prepulse. *Psychopharmacology* 120: 117-127.
- Tenn CC, Fletcher PJ, Kapur S (2003): Amphetamine-sensitized animals show a sensorimotor gating and neurochemical abnormality similar to that of schizophrenia. *Schizophr Res* 64: 103-114.
- Tenn CC, Fletcher PJ, Kapur S (2003): A putative animal model of the "prodromal" state of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 57: 586-593.

- Tibbo P, Hanstock C, Valiakalayil A, Allen P (2004): 3-T proton MRS investigation of glutamate and glutamine in adolescents at high genetic risk for schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161:1116–1118.
- Tunbridge EM, Bannerman DM, Sharp T, Harrison PJ (2004): Catechol-O-methyltransferase inhibition improves set-shifting performance and elevates stimulated dopamine release in the rat prefrontal cortex. *J Neurosci* 24: 5331–5335.
- Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR (2006): Catechol-O-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val158Met and beyond. *Biological Psychiatry* 60: 141–151.
- Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, Sahakian BJ (2003): Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 165: 260-269.
- Ukai S, Shinoshaki K, Ishii R, Ogawa A, Mizuno-Matsumoto Y, Inouye T, Hirabuki N, Yoshimine T, Robinson SE, Takeda M (2002): Parallel distributed processing neuroimaging in the Stroop task using spatially filtered magnetoencephalography analysis. *Neurosci Lett* 334: 9-12.
- Van Berckel BNM, Oranje B, van Ree JM, Verbaten MN, Kahn RS (1998): The effects of low dose ketamine on sensory gating, neuroendocrine secretion and behaviour in healthy human subjects. *Psychopharmacology* 137: 271-281.
- Van den Buuse M (2003): Deficient prepulse inhibition of acoustic startle in hooded-Wistar rats compared with Sprague-Dawley rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 30, 254-261.
- Van den Buuse M (2004): Prepulse inhibition of acoustic startle in spontaneously hypertensive rats. *Behav Brain Res* 154: 331-337.
- Van den Buuse M, van Driel IR, Samuelson LC, Pijnappel M, Martin S (2005): Reduced effects of amphetamine on prepulse inhibition of startle in gastrin-deficient mice. *Neurosci Lett* 373: 237-242.
- Van Tol HHM, Bunzow JR, Guan HC, Sunahara RK, Seeman P, Niznik HB, Civelli O (1991): Cloning of the gene for a human dopamine D<sub>4</sub> receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine. *Nature* 350: 610-614.
- Van Veen V, Holroyd CB, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS (2004): Errors without conflict: Implications for performance monitoring theories of anterior cingulate cortex. *Brain Cogn* 56: 267-276.
- Varty GB, Bakshi VP, Geyer MA (1999a): M100907, a serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonist and putative antipsychotic, blocks dizocilpine-induced prepulse inhibition deficits in Sprague-Dawley and Wistar rats. *Neuropsychopharmacol* 20: 311-321.
- Varty GB, Higgins GA (1995): Examination of drug-induced disruptions of prepulse inhibition as models to screen antipsychotic drugs. *Psychopharmacology* 122: 15-26.
- Varty GB, Higgins GA (1998): Dopamine agonist-induced hypothermia and disruption of prepulse inhibition: evidence for a role of D<sub>3</sub> receptors? *Behav Pharmacol* 9: 445-455.



- Varty GB, Marsden CA, Higgins GA (1999 $\beta$ ): Reduced synaptophysin immunoreactivity in the dentate gyrus of prepulse inhibition-impaired isolation-reared rats. *Brain Res* 824: 197-203.
- Varty GB, Paulus MP, Braff DL, Geyer MA (2000): Environmental enrichment and isolation rearing in the rat: effects on locomotor behavior and startle response plasticity. *Biol Psychiatry* 47: 864-873.
- Velligan DI, Newcomer J, Pultz J, Csernansky J, Hoff AL, Mahurin R, Miller AL (2002): Does cognitive function improve with quetiapine in comparison to haloperidol? *Schizophrenia Res* 53: 239-248.
- Venables PH (1960): The effect of auditory and visual stimulation on the skin potential responses of schizophrenics. *Brain* 83: 77-92.
- Venables P (1964): Input dysfunction in schizophrenia. In: Maher BA, editor. *Progress in Experimental Personality Research*. Orlando, FL: Academic Press.
- Verdoux H, Magnin E, Bourgeois M (1995): Neuroleptic effects on neuropsychological test performance in schizophrenia. *Schizophrenia Res* 14: 133-139.
- Vollenweider FX, Remesberger S, Hell D, Geyer MA (1999): Opposite effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) on sensorimotor gating in rats versus healthy humans. *Psychopharmacology* 143: 365-372.
- Vreugdenhill H, Broowers P, Wolters P, Bakker D, Moss H (1997): Spontaneous eye blinking, a measure of dopaminergic function in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 151: 1025-1032.
- Wan FJ, Caine SB, Swerdlow NR (1996 $\alpha$ ): The ventral subiculum modulation of prepulse inhibition is not mediated via D<sub>2</sub> dopamine or nucleus accumbens non-NMDA glutamate activity. *Eur J Pharmacol* 314: 9-18.
- Wan FJ, Geyer MA, Swerdlow NR (1994): Accumbens D<sub>2</sub> substrates of sensorimotor gating: assessing anatomical localization. *Pharmacol Biochem Behav* 49: 155-263.
- Wan FJ, Geyer MA, Swerdlow NR (1995): Presynaptic dopamine-glutamate interactions in the nucleus accumbens regulate sensorimotor gating. *Psychopharmacology* 120: 433-441.
- Wan FJ, Swerdlow NR (1994): Intra-accumbens infusion of quinpirole impairs sensorimotor gating of acoustic startle in rats. *Psychopharmacology* 113: 103-109.
- Wan FJ, Swerdlow NR (1996 $\alpha$ ): Sensorimotor gating in rats is regulated by different dopamine-glutamate interactions in the nucleus accumbens core and shell subregions. *Brain Res* 722: 168-176.
- Wan FJ, Swerdlow NR (1996 $\beta$ ): The basolateral amygdala regulates sensorimotor gating of acoustic startle in rats. *Neuroscience* 76: 715-724.
- Wan FJ, Taaid N, Swerdlow NR (1996 $\beta$ ): Do D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub> interactions regulate prepulse inhibition in rats? *Neuropsychopharmacol* 14: 265-274.

- Wang C, McInnis J, Ross-Sanchez M, Shinnick-Gallagher P, Wiley JL, Johnson KM (2001): Long-term behavioral and neurodegenerative effects of perinatal phencyclidine administration: Implications for schizophrenia. *Neurosci* 107:535–550.
- Wang C, McInnis J, West JB, Bao J, Anastasio N, Guidry JA, και συν. (2003): Blockade of phencyclidine-induced cortical apoptosis and deficits in prepulse inhibition by M40403, a superoxide dismutase mimetic. *J Pharmacol Exp Ther* 304:266–271.
- Wang JH, Short J, Ledent C, Lawrence AJ, van den Buuse M (2003): reduced startle habituation and prepulse inhibition in mice lacking the adenosine<sub>A2A</sub> receptor. *Behav Brain Res* 143: 201-207.
- Wechsler D (1997): Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Revision (WAISIII). Psychological Corporation: San Antonio, TX.
- Wedzony K, Fijal K, Mackowiak M, Chocyk A, Zajackowski W (2008): Impact of postnatal blockade of N-methyl-d-aspartate receptors on rat behavior: A search for a new developmental model of schizophrenia. *Neurosci* 153:1370–1379.
- Wedzony K, Golembiowska K, Zarula M (1994): Differential effects of CPG 37849 and MK-801, competitive and noncompetitive NMDA antagonists, with respect to the modulation of sensor motor gating and dopamine outflow in the prefrontal cortex of rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 350: 555-562.
- Weickert TW, Goldberg TE, Gold JM, Bigelow LB, Egan MF, Weinberger DR (2000): Cognitive impairments in patients with schizophrenia displaying preserved and compromised intellect. *Arch Gen Psychiatry* 57: 907-913.
- Weike AI, Bauer U, Hamm AO (2000): Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 47: 61-70.
- Weinberger DR (1987): Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 44: 660-669.
- Weinberger DR, Berman KF, Zec RF (1986): Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia I: regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 43: 114-124.
- Weiss EM, Golaszewski S, Mottahgy FM, Hofer A, Hausmann A, Kemmler G, Kremser C, Brinkhoff C, Felber SR, Wolfgang Fleischhacker W (2003): Brain activation patterns during a selective attention test-a functional MRI study in healthy volunteers and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res: Neuroimaging* 123: 1-15.
- Weiss IC, Di Iorio L, Feldon J, Domeney A (2000): Strain differences in the isolation-induced effects on prepulse inhibition of the acoustic startle response and on locomotor activity. *Behav Neurosci* 114: 364-373.

- Weiss IC, Domeney AM, Moreau JL, Russig H, Feldon J (2001): Dissociation between the effects of pre-weaning and/or post-weaning social isolation on prepulse inhibition and latent inhibition in adult Sprague-Dawley rats. *Behav Brain Res* 121: 207-218.
- Weiss IC, Feldon J (2001): Environmental animal models for sensorimotor gating deficiencies in schizophrenia: a review. *Psychopharmacology* 156: 305-326.
- Weiss IC, Feldon J, Domeney AM (1999): Circadian time does not modify the prepulse inhibition response or its attenuation by apomorphine. *Pharmacol Biochem Behav* 64: 501-505.
- Weiss EM, Stadelmann E, Kohler CG, Brensinger CM, Nolan KA, Marksteiner J και συν (2007). Differential effect of catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype on emotional recognition abilities in healthy men and women. *J Int Neuropsychol Soc* 18: 1-7.
- Wilder J (1976): The "Law of Initial Values", a neglected biological law and its significance for research and practice. In Porges, S.W., Coles, M.G.H. (Eds.), *Psychophysiology*, Stroudsburg, PA: Dowden, Hutchinson & Ross, pp. 38-46.
- Wiley JL (1994): Clozapine's effects on phencyclidine-induced disruption of prepulse inhibition of the acoustic startle response. *Pharmacol Biochem Behav* 49: 1025-1028.
- Wiley JL (1998): Nitric oxide synthase inhibitors attenuate phencyclidine-induced disruption of prepulse inhibition. *Neuropsychopharmacol* 19: 86-94.
- Wiley JL, Golden KM, Bowen SE (1997): Effects of modulation of nitric oxide on acoustic startle responding and prepulse inhibition in rats. *Eur J Pharmacol* 328: 125-130.
- Williams J, Spurlock G, Holmans P, Mant R, Murphy K, Jones L, Cardno A, Asherson P, Blackwood D, Muir W, Meszaros K, Aschauer H, Mallet J, Laurent C, Pekkarinen P, Seppala J, Stefanis CN, Papadimitriou GN, Macciardi F, Verga M, Pato C, Azevedo H, Crocq MA, Gurling H, Owen MJ, και συν (1998): A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Mol. Psychiatry* 3: 141-149.
- Williams GV, Goldman-Rakic PS (1995): Modulation of memory fields by dopamine D1 receptors in prefrontal cortex. *Nature* 376: 572-575.
- Williams HJ, Williams N, Spurlock G, Norton N, Ivanov D, McCreadie RG, και συν. (2003): Association between PROD1 and schizophrenia is not confirmed. *Mol Psychiatry* 8:644-645.
- Winterer G, Egan MF, Kolachana BS, Goldberg TE, Coppola R, Weinberger DR (2006). Prefrontal electrophysiologic 'noise' and catechol-O-methyl transferase genotype in schizophrenia. *Biological Psychiatry* 60, 578-584.
- Winterer G, Goldman D (2003). Genetics of human prefrontal function. *Brain Research. Brain Research Reviews* 43, 134-163.
- Wong AHC, Buckle CE, Van Tol HHM (2000): Polymorphisms in dopamine receptors: What do they us? *Eur. J. Pharmacol.* 410: 183-203.

- Wood GK, Tomasiewicz H, Rutishauser U, Magnuson T, Quirion R, Rochford J, Srivastava LK (1998): NCAM-180 knockout mice display increased lateral ventricular size and reduced prepulse inhibition of startle. *NeuroReport* 9: 461-466.
- Woodward TS, Ruff CC, Thornton AE, Moritz S, Liddle PF (2003): Methodological considerations regarding the association of Stroop and verbal fluency performance with the symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Res* 61: 207-214.
- Wu MF, Jenden DJ, Fairchild MD, Siegel JM (1993): Cholinergic mechanisms in startle and prepulse inhibition: effects of the false cholinergic precursor N-aminodeanol. *Behav Neurosci* 107: 306-316.
- Wu MF, Krueger J, Ison JR, Gerrard RL (1984): Startle reflex inhibition in the rat: Its persistence after extended repetition of the inhibitory stimulus. *J Exp Psychol Anim Behav Process* 10: 221-228.
- Wynn JK, Dawson ME, Schell AM (2000): Discrete and continuous prepulses have differential effects on startle prepulse inhibition and skin conductance orienting. *Psychophysiology* 37: 224-230.
- Xu B, Roos JL, Levy S, van Rensburg EJ, Gogos JA, Karayiorgou M (2008): Strong association of de novo copy number mutations with sporadic schizophrenia. *Nat Genet* 40:880–885.
- Yamada S, Harano M, Annoh N, Nakamura K, Tanaka M (1999): Involvement of serotonin 2A receptors in phencyclidine-induced disruptions of prepulse inhibition of the acoustic startle in rats. *Biol Psychiatry* 46: 832-838.
- Yasui Y, Nakamoto K, Nakagawa Y, Kayahara T, Shiroyama T, Mizuno N (1992): Non-dopaminergic neurons in the substantia nigra project to the reticular formation around the trigeminal motor nucleus in the rat. *Brain Res* 585: 361-366.
- Yee BK (2000): Cytotoxic lesion of the medial prefrontal cortex abolishes the partial reinforcement extinction effect, attenuates prepulse inhibition of the acoustic startle reflex and induces transient hyperlocomotion, while sparing spontaneous object recognition memory in the rat. *Neuroscience* 95: 675-689.
- Yee BK, Tilly Chang DL, Feldon J (2004): The effects of dizocilpine and phencyclidine on prepulse inhibition of the acoustic startle reflex and on prepulse-elicited reactivity in C57BL6 mice. *Neuropsychopharmacol* 29: 1865-1877.
- Yeomans JS (1995): Role of tegmental cholinergic neurons in dopaminergic activation, antimuscarinic psychosis and schizophrenia. *Neuropsychopharmacol* 12: 3-16.
- Young DMW, Rutledge JL, Freedman R (1996): Heritability of inhibitory gating of the P50 auditory-evoked potential in monozygotic and dizygotic twins. *Neuropsychobiol* 33: 113-117.
- Yucel M, Pantelis C, Stuart G, Wood SJ, Maruff P, Velakoulis D, Pipingas A, Crowe SF, Tochon-Danguy HJ, Egan GF (2002): Anterior cingulate activation during Stroop task

- performance: A PET to MRI coregistration study of individual patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 159: 251-254.
- Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, Hallgren M, και συν. (2003): Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (“prodromal”) group. *Schizophr Res* 60:21–32.
- Zalla T, Joyce C, Szoke A, Schurhoff F, Pillon B, Komano O, Perez-Diaz F, Bellivier F, Alter C, Dubois B, Rouillon F, Houde O, Leboyer M (2004): Executive dysfunctions as potential markers of familial vulnerability to bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 121: 207-217.
- Zavitsanou K, Cranney J, Richardson R (1999): Dopamine antagonists in the orbital prefrontal cortex reduce prepulse inhibition of the acoustic startle response in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 63: 55-61.
- Zhang M, Ballard ME, Kohlhaas KL, Browman KE, Jongen-Relo AL, Unger LV, και συν. (2006): Effect of dopamine D3 antagonists on PPI in DBA/2J mice or PPI deficit induced by neonatal ventral hippocampal lesions in rats. *Neuropsychopharmacology* 31:1382–1392.
- Zhang WN, Bast T, Feldon J (2002α): Effects of hippocampal N-methyl-D-aspartate infusion on locomotor activity and prepulse inhibition: differences between the dorsal and ventral hippocampus. *Behav Neurosci* 116: 72-84.
- Zhang WN, Bast T, Feldon J (2002β): Prepulse inhibition in rats with temporary inhibition/inactivation of ventral of dorsal hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav* 73: 929-940.
- Zhang J, Engel JA, Jackson DM, Johansson C, Svensson L (1997): (-)Alprenolol potentiates the disrupting effects of dizocilpine on sensorimotor function in the rat. *Psychopharmacology* 132: 281-288.
- Zhang J, Forkstam C, Engel JA, Svensson L (2000α): Role of dopamine in prepulse inhibition of acoustic startle. *Psychopharmacology* 135: 401-406.
- Zhang J, Pouzet B, Jongen-Relo AL, Weiner I, Feldon J (2000β): Disruption of prepulse inhibition following N-methyl-D-aspartate infusion into the ventral hippocampus is antagonized by clozapine but not by haloperidol: a possible model for the screening of atypical antipsychotics. *NeuroReport* 10: 2533-2538.
- Zhu JH, Stadlin A (2000): Prenatal heroin exposure effects on development, acoustic startle response, and locomotion in weanling rats. *Neurotoxicol Teratol* 22: 193-203.
- Zysset S, Muller K, Lohmann G, von Cramon DY (2001): Color-word matching Stroop task: separating interference and response conflict. *NeuroImage* 13: 29-36.