

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΤΗΣ
ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ Α. ΠΑΣΠΑΡΑΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ rs 4680
COMT, rs 1006737 CACNA1c και rs 1358278 FOXP2 ΣΤΟ
ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΚΑΙ ΣΕ ΥΓΙΗ
ΑΤΟΜΑ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.**

ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

27-01-2017

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- ❖ **Μπίτσιος Παναγιώτης** (Επιβλέπων Καθηγητής)
Καθηγητής Ψυχιατρικής του Τομέα Ψυχιατρικής και Επιστημών Συμπεριφοράς του Τμήματος Ιατρικής (Ιατρική Σχολή) του Πανεπιστημίου Κρήτης.
- ❖ **Γιακουμάκη Γ. Στέλλα**
Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Νευροψυχολογίας του Τμήματος Ψυχολογίας της Σχολής Κοινωνικών, Οικονομικών και Πολιτικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Κρήτης.
- ❖ **Δαλέζιος Ιωάννης**
Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας του Τομέα Βασικών Ιατρικών Επιστημών του Τμήματος Ιατρικής (Ιατρική Σχολή) του Πανεπιστημίου Κρήτης.
- ❖ **Καραγωγέως Δόμνα**
Καθηγήτρια Μοριακής Βιολογίας - Αναπτυξιακής Νευροβιολογίας του Τομέα Βασικών Ιατρικών Επιστημών του Τμήματος Ιατρικής (Ιατρική Σχολή) του Πανεπιστημίου Κρήτης.
- ❖ **Σίμος Παναγιώτης**
Καθηγητής Εξελικτικής Νευροψυχολογίας του Τομέα Ψυχιατρικής και Επιστημών Συμπεριφοράς του Τμήματος Ιατρικής (Ιατρική Σχολή) του Πανεπιστημίου Κρήτης.
- ❖ **Γουλιέλμος Γεώργιος**
Αναπληρωτής Καθηγητής Γενετικής (Μοριακή Γενετική του Ανθρώπου με έμφαση στην Παθολογία) του Τομέα Παθολογίας του Τμήματος Ιατρικής (Ιατρική Σχολή) του Πανεπιστημίου Κρήτης.
- ❖ **Χατζή Β. Λήδα**
Επίκουρη Καθηγήτρια Επιδημιολογίας - Διατροφής του Τομέα Κοινωνικής Ιατρικής του Τμήματος Ιατρικής (Ιατρική Σχολή) του Πανεπιστημίου Κρήτης.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπίτσιος Παναγιώτης (Επιβλέπων Καθηγητής)

Γιακουμάκη Γ. Στέλλα (Πρώτη Συνεπιβλέπουσα)

Δαλέζιος Ιωάννης (Δεύτερος Συνεπιβλέπων)

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί σημαντικό σταθμό της πορείας ετών, εκείνων που προηγήθηκαν και εκείνων που έπονται, με σκοπό τη μαθητεία μου στον επιστημονικό τομέα των Νευροεπιστημών. Η επίσημη έναρξη της πορείας αυτής προσδιορίζεται, εκ μέρους μου, στις 18 Νοεμβρίου 2006, ημέρα διεξαγωγής της συνέντευξης επιλογής στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών “Εγκέφαλος και Νους” της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης στην οποία συμμετείχα επιτυχώς.

Πρώτ’ απ’ όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τη συνάδελφό μου κα Κοίλιαρη Ερασμία, με την οποία συμμετείχαμε από κοινού στο ίδιο ευρύτερο ερευνητικό πρωτόκολλο. Την ευχαριστώ για το κοινό όραμα απόκτησης της γνώσης, για την από κοινού αντιμετώπιση κάθε δυσκολίας και για τον από κοινού σχεδιασμό και την επιτυχή πραγμάτωση της παρουσίασης των διδακτορικών μας διατριβών.

Θα ήθελα, επίσης, να ευχαριστήσω πολύ τον Καθηγητή Ψυχιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης και Επιβλέποντα Καθηγητή της Διδακτορικής μου Διατριβής κο Παναγιώτη Μπίτσιο, για την τιμή που μου έδωσε μέσω της επιλογής για το ρόλο του διδακτορικού φοιτητή του, καθώς και για την υποστήριξή του σε κάθε στάδιο εξέλιξης της διατριβής μου, έως την ημέρα παρουσίασης αυτής.

Επιπλέον, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον κο Παναγιώτη Ρούσσο, Assistant Professor in Psychiatry – Genetics and Genomic Sciences στη Νέα Υόρκη των Η.Π.Α. (Mount Sinai Hospital), για την πολύτιμη βοήθειά του και τη συνεργασία του, κατά την πορεία εξέλιξης των πειραματικών μελετών του δείγματος και κατά την προσπάθεια δημοσίευσης, με ευτυχή κατάληξη, των αποτελεσμάτων της έρευνάς μας σε έγκυρα διεθνή επιστημονικά περιοδικά.

Επίσης, ευχαριστώ πολύ τον Αναπληρωτή Καθηγητή Νευροχειρουργικής της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης κο Αντώνη Βάκη, για τις συστάσεις του προς τον κο Μπίτσιο, γεγονός το οποίο συνετέλεσε σημαντικά στην πρώτη συνάντησή με τον Επιβλέποντα Καθηγητή μου.

Επιπροσθέτως, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα καθένα από τα μέλη Δ.Ε.Π. της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής για τη συνεισφορά τους, καθώς και τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής για την αποδοχή της συμμετοχής τους στην παρουσίαση της παρούσας διατριβής και στην αξιολόγηση αυτής.

Ευχαριστώ, τέλος, θερμά τους Καθηγητές μου στο Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών “Εγκέφαλος και Νους”, κο Αντώνη Μοσχοβάκη, Καθηγητή Φυσιολογίας, κα Ελένη Σαββάκη, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, κο Χριστάκο Κωνσταντίνο, Καθηγητή Φυσιολογίας, κο Νικολακάκη Γεώργιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Κοινωνικής Ανθρωπολογίας, κο Αχιλλέα Γραβάνη, Καθηγητή Φαρμακολογίας, κο Λιαπάκη Γεώργιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Φαρμακολογίας, κο Κουγιουμουτζάκη Ιωάννη, Καθηγητή Αναπτυξιακής Ψυχολογίας και Επιστημολογίας της Ψυχολογίας, κα Βενιέρη Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φιλοσοφίας, κο Βασίλη Ράο, Επίκουρο Καθηγητή Φυσιολογίας. Τους ευχαριστώ για την εμπιστοσύνη την οποία επέδειξαν προς το πρόσωπό μου, αποτελώντας, παράλληλα, Πανεπιστημιακούς Διδασκάλους αναφοράς οι οποίοι επηρεάζουν τη διαμόρφωση της πορείας μου στον τομέα των Νευροεπιστημών, την οποία σταδιακά καθορίζω, βάσει των πεδίων έρευνας που προσωπικά με ενθουσιάζουν.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

(27.01.2017)

Γεννημένος στις 20 Φεβρουαρίου 1980 στο Ηράκλειο της Κρήτης. Ολοκλήρωσα τις εγκύκλιες σπουδές μου στο 2^ο Γυμνάσιο και στο 2^ο Γενικό Λύκειο Ηρακλείου. Στις 23 Ιουνίου 1997 έλαβα το απολυτήριό μου με βαθμό 19 & 8/11 (δεκαεννέα και οχτώ ενδέκατα). Στις 16 Σεπτεμβρίου 1998 εισήχθη στην Ιατρική Σχολή Πάρμας (Ιταλία) (Facolta di Medicina e Chirurgia, Universita' di Parma), καταλαμβάνοντας την πρώτη θέση στις γραπτές εξετάσεις εισαγωγής, μεταξύ Ιταλών υποψηφίων και υποψηφίων πολιτών από χώρες-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Στις 10 Οκτωβρίου 2000 έλαβα μετεγγραφή στην Ιατρική Σχολή Βολωνίας (Facolta' di Medicina e Chirurgia, Alma Mater Studiorum, Universita' degli Studi di Bologna), όπου ολοκλήρωσα τις προπτυχιακές μου σπουδές, στις 10 Μαρτίου του 2006, με βαθμό 97/110 εκπονώντας πτυχιακή διατριβή στον τομέα Ψυχιατρικής. Επιβλέποντας Καθηγητής μου ήταν ο Καθηγητής Ψυχιατρικής κος Paolo Scudellari. Κατά τα έτη των προπτυχιακών σπουδών μου έλαβα προπαιδευτική εκπαίδευση στην Ψυχιατρική, με την ιδιότητα του εκπαιδευόμενου εσωτερικού φοιτητή στο Ψυχιατρικό Τμήμα του Νοσοκομείου Maggiore της Βολωνίας, με επιβλέποντα τον Επιμελητή Ψυχιατρικής κο Carmine Petio. Στις 6 Δεκεμβρίου 2006 επελέγη, έπειτα από συνέντευξη επιλογής, η οποία διεξήχθη στις 18 Νοεμβρίου 2006, για το μεταπτυχιακό πρόγραμμα εξειδίκευσης “Εγκέφαλος και Νους” (Brain and Mind Sciences) της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης, με Διευθύντρια, κατά το πρώτο έτος σπουδών, την Καθηγήτρια Φυσιολογίας κα Ελένη Σαββάκη και με Διευθυντή, κατά το δεύτερο έτος σπουδών, τον Καθηγητή Φυσιολογίας κο Αντώνη Μοσχοβάκη. Αποφοίτησα, μεταξύ των πρωτευσάντων, στις 7 Απριλίου 2009 με βαθμό «άριστα» 9.05/10, λαμβάνοντας υποτροφία, βάσει αποδοτικότητας, κατά τη διάρκεια αμφότερων των ετών των μεταπτυχιακών μου σπουδών. Κατά το δεύτερο εξάμηνο του έτους 2010

και πιο συγκεκριμένα από τις 17 Μαΐου έως τις 16 Νοεμβρίου, πραγματοποίησα τμήμα της ειδικότητάς μου στην Ψυχιατρική, ως ειδικευόμενος στην Παθολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου του Αγίου Νικολάου Κρήτης, με Διευθύντρια την Παθολόγο κα Πατρωνίδου Αικατερίνη. Στις 2 Φεβρουαρίου 2010 ξεκίνησα τη Διδακτορική μου διατριβή στο Εργαστήριο Πειραματικής Ψυχοπαθολογίας του Τομέα Ψυχιατρικής και Επιστημών Συμπεριφοράς της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης (Bitsios' Lab), με επιβλέποντα τον Καθηγητή Ψυχιατρικής κο Μπίτσιο Παναγιώτη. Το αντικείμενο της παρούσας διδακτορικής διατριβής αφορά στη γενετική μελέτη των συναισθηματικών ψυχώσεων και στο συσχετισμό πολυμορφισμών, τριών γονιδίων κινδύνου για τις συναισθηματικές και μη συναισθηματικές ψυχώσεις, με το φαινότυπο της συναισθηματικής επεξεργασίας δεδομένων σε δείγμα υγιών αρρένων. Από τις 16 Απριλίου 2014, έως τον παρόντα χρόνο, εξειδικεύομαι στην ειδικότητα της Ψυχιατρικής, στην Ψυχιατρική κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου (Πα.Γ.Ν.Η.), με Διευθυντή τον Καθηγητή Ψυχιατρικής κο Αλέξανδρο Βγόντζα.

Abstract

The philosophy of my thesis is relative with the influence of selected polymorphisms of three genes which are associated with psychoses to the phenotype and to a selected endophenotype i.e. affective startle modulation in healthy males, a philosophy that will help us i) to understand schizophrenia and Bipolar Disease which are syndromes, ii) to improve the diagnosis more than just symptomatic categorization of DSM-V and iii) to design more personalized treatments. We selected young men healthy volunteers to construct our sample, because they are ideal study model of the functions of genes consequences because of lack of problematic factors which complicate the studies in patients, such as age and sex, medication, presence of symptoms and the effects of the disease in the brain. We followed the «Candidate gene approach» which is an appropriate and modern research strategy for discovering the mechanisms by which genes affect cerebral and mental functions and increase the risk for disease. In this thesis, the main psychosis we had in mind was the bipolar disorder and related affective disorders, which have the same basic problems with schizophrenia in understanding, diagnose and treat the disease. We know that bipolar disorder is at 80% heritable and that common and rare genetic polymorphisms increase the risk for it. We also know that both diseases i.e. schizophrenia and affective psychoses have significant overlap in the clinical, neuropsychological, epidemiological, pathophysiological and genetic level.

The members of our sample were analyzed with Affective Startle Modulation as regards the experimental control of this candidate endophenotype of affective psychoses. The sample was also analyzed with the Cantab battery for testing cognitive and executive functions, Iowa Gambling Task for testing decision making process in problems with the contribution of emotion and with psychometric scales which test Affective personality traits.

The three polymorphisms which are associated with the phenotype in this thesis are the sequent: i) *CACNA1C* rs1006737, ii) *FOXP2* rs1358278, iii) *COMT* rs4680.

The *CACNA1C* rs1006737 risk A allele has been associated with affective psychoses. Previous functional studies indicate that it is associated with increased hippocampal/amygdala activity during emotional face-processing. Relative to the other genotypes, risk A allele healthy homozygotes males appear to have marked contextual sensitivity, affective reactivity to anxiety, inefficient emotional appraisal and also a deficit in the verbal memory performance, a potential endophenotype for bipolar disorder which theoretically reflect deficient coding ability in hippocampal level. Our findings provide phenotypic detail of the *CACNA1C* AA genotype in non-symptomatic individuals, which suggest primary effects in emotional circuitry, consistent with previously documented alterations in hippocampal/amygdala processing.

FOXP2 encodes a transcription factor involved in speech and language and in the control of the corticobasal ganglia circuits. There is also evidence supporting a role for the *FOXP2* locus in schizophrenia, autism and ADHD. In this thesis we selected the rs1358278A/G *FOXP2* non-coding polymorphism which has been associated with schizophrenia. The GG homozygotes had more errors in a Spatial Working Memory task, an abnormal pattern in the Affective Startle paradigm, scored higher in Alexithymia, while they showed an alexithymic profile in the Iowa Gambling Task. Our results suggest that one way for this *FOXP2* polymorphism to increase risk for schizophrenia, may be through impairments in working memory and affective processes underlying response to linguistic, pictorial and reward stimuli.

Catechol-O-Methyltransferase (*COMT*) Val158Met and other dopamine regulating genes and polymorphisms affecting prefrontal cortex (PFC) modulates core cognitive processes and affect. We hypothesize that carriers of Met allele which increase vulnerability for affective disorders carriers present stressful

emotional profile and impaired decision making process compare to the Val/Val carriers. Although the allele Met leads to advantage in executive functions, our results show that the allele Met is associated with a mixed phenotype of reduced ability to adapt to stress, hyper-response to aversive stimuli and subsequent discomfort. Also showed that the Met allele associated with alexithymia and worst appropriate integration of emotion in decision making.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Σελίδα

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΠΡΩΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΜΕΡΟΣ Α

1.1 Γνωσιακή ψυχολογία. Προσδιορισμός της έννοιας του συγκεκριμένου τομέα της επιστήμης της ψυχολογίας	1
1.2 Η ιδέα της γνωσιακής αρχιτεκτονικής	2
1.3 Ατομικές διαφορές στη γνωσιακή αρχιτεκτονική	3
1.4 Μια σφαιρική θεώρηση της γνωσιακής αρχιτεκτονικής	5
1.5 Συστήματα εισροών και εκροών	7
1.6 Κεντρικά συστήματα	9
1.7 Φυσικά συμβολικά συστήματα	11
1.8 Καθολικές μηχανές	12
1.9 Ο υπολογισμός σε συμβολικά συστήματα	19

ΜΕΡΟΣ Β

ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΑ

1.2.1 Θεωρητικές και μεθοδολογικές θεωρήσεις	26
--	----

ΜΕΡΟΣ Γ

ΟΙ ΓΝΩΣΙΑΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

1.3.1 Εισαγωγή	40
----------------	----

1.3.2 Προσανατολισμός σε στόχους και ευελιξία των γνωσιακών διεργασιών	41
1.3.3 Βασικές γνωσιακές διεργασίες και ερμηνευτική επεξεργασία	46
1.3.4 Μνήμη	49
1.3.5 Νευρωνικό υπόδειγμα μνημονικού συστήματος	55
1.3.6 Μνήμη εργασίας και προσοχή	57
1.3.7 Η γλώσσα	65

ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΜΕΡΟΣ Α

ΤΟ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΟ ΑΙΦΝΙΔΙΑΣΜΟΥ (STARTLE) ΚΑΙ Η ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΒΑΣΕΙ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ.

2.1 Το αντανακλαστικό αιφνιδιασμού ή το αντανακλαστικό του περιοφθαλμικού μυός	71
2.2 Το αντανακλαστικό αιφνιδιασμού (startle) και η σχέση του με τα συναισθήματα	73
2.3 Η συναισθηματική τροποποίηση του startle	82
2.4 Δομές τροποποίησης: Νευρικές δομές που είναι υπεύθυνες για την τροποποίηση του startle	94

ΜΕΡΟΣ Β

ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΗΨΗ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ. ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΒΑΣΗ, ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΤΟΥ ΤΟΜΕΑ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

3.1 Συλλογιστική σκέψη, συναίσθημα και λήψη αποφάσεων. Κλινικές περιπτώσεις που προσδιορίζουν τη σχέση τους	98
---	----

3.2 Σωματισθητικός φλοιός και μεταχιακό σύστημα. Βλάβες που επιβεβαιώνουν την υπόθεση του Damasio	104
3.3 Ο οργανισμός ως ένα συνεχές του σώματος και του νου. Η άποψη του Damasio για την σχέση νου και σώματος	107
3.4 Συγκινήσεις. Ο ορισμός της έννοιας και ο διαχωρισμός τους από την έννοια των συναισθημάτων	109
3.5 Τα συναισθήματα	116
3.6 Η υπόθεση του σωματικού δείκτη	121
3.7 Ο Σωματικός δείκτης. Μια κλινική εμπειρία	125
3.8 Προμετωπιαίος λοβός. <i>Generator Of Diversity</i> (Περιοχή παραγωγής ποικίλων συνδυασμών)	127
3.9 Πειραματικός έλεγχος της υπόθεσης του σωματικού δείκτη	129
3.10 Τα πειράματα με τα “τυχερά παιχνίδια” (Iowa Gambling Test)	131

ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΩΤΗ ΕΝΟΤΗΤΑ

4.1 ΓΕΝΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	138
4.2 ΜΕΘΟΔΟΙ	
4.2.1 Συμμετέχοντες στη μελέτη	141
4.2.2 Αυτοαξιολόγηση της συναισθηματικής κατάστασης μέσω των κλιμάκων VAS, πριν και μετά την διαδικασία μέτρησης του ανακλαστικού startle	143
4.2.3 Αξιολόγηση της ενεργοποίησης του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού, βάσει συναισθήματος (“affective startle testing”)	144
4.2.4 Νευρογνωστική Εκτίμηση	146
4.2.4.1 Stockings of Cambridge (SOC-CANTAB)	146
4.2.4.2 Spatial Working Memory (SWM-CANTAB)	147
4.2.4.3 Rapid visual information processing (RVIP-CANTAB)	149

4.2.4.4 N-back Sequential Letter Task (ηλεκτρονική έκδοση)	149
4.2.4.5 Wisconsin Card Sorting Test (WCST-ηλεκτρονική έκδοση)	150
4.2.4.6 Iowa Gambling Task (IGT-ηλεκτρονική έκδοση)	151
4.2.4.7 Stroop Interference Test	152
4.2.4.8 Word Lists subtest of the Wechsler Memory Scale-Revised	153
4.2.5 Προσωπικότητα	154

ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΝΟΤΗΤΑ

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Α.ΠΡΩΤΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ: Ο ρόλος του πολυμορφισμού *CACNA1C* rs1006737 A/G επί της συναισθηματικής τροποποίησης του ακουστικού ανακλαστικού αιφνιδιασμού, της μνήμης και της μνήμης εργασίας σε υγιείς άρρενες.

1Α. Εισαγωγή	156
2Α Μέθοδοι	
2Α.1 Υποκείμενα και γονοτυπική ανάλυση	161
2Α.2 Διαδικασία	162
2Α.3 Αξιολόγηση του ακουστικού αντανάκλαστικού (startle testing) αιφνιδιασμού και της συναισθηματικής του τροποποίησης, (“affective startle testing”)	163
2Α.4 Στατιστικές αναλύσεις	163
3Α. Αποτελέσματα	
3Α.1 Αυτοαξιολόγηση της συναισθηματικής κατάστασης μέσω των κλιμάκων VAS, πριν και μετά την διαδικασία μέτρησης του αντανάκλαστικού αιφνιδιασμού	167
3Α.2 Τα αποτελέσματα ως προς το συναίσθημα που προκάλεσαν οι εικόνες IAPS	170
3Α.3 Το εύρος του βασικού ανακλαστικού αιφνιδιασμού	172
3Α.4 Συναισθηματική τροποποίηση του startle	173

4Α. Συζήτηση	177
ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	190
ΜΕΡΟΣ 2. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ rs1006737 CACNA1c ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	
2Α2.1 Εισαγωγή	192
2 Α2.2 Μέθοδος	194
2 Α2.3 Αποτελέσματα	
2 Α2.3.1 Γνωστικές λειτουργίες	195
2 Α2.3.2 Συναίσθημα	
2Α2.3.2.1 Διαχωρισμός σε ομάδες υψηλού κινδύνου για συναισθηματικές διαταραχές	198
2 Α2.3.3 Αποτελέσματα	
2 Α2.3.3.1 Γνωστικές Λειτουργίες	199
2 Α2.3.3.2 Συναίσθημα	
ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΗ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ STARTLE	199
IGT (Iowa Gambling Test)	199
2 Α2. 4 Συζήτηση	200
Β.ΔΕΥΤΕΡΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ: Η Επιρροή του πολυμορφισμού rs4680 COMT Val158Met επί της επεξεργασίας του συναισθήματος σε υγιείς άρρενες.	
1.Β Εισαγωγή	204
2Β Μέθοδοι	
2Β.1 Συμμετέχοντες στη μελέτη	208
2Β.2 Φαινοτυπική Εκτίμηση του συναισθήματος	208
2Β.3 Στατιστικές αναλύσεις	209

3B Αποτελέσματα	210
3B.1 Iowa Gambling Task	212
3B.2 Αυτοαξιολόγηση της συναισθηματικής κατάστασης μέσω των κλιμάκων VAS, πριν και μετά την διαδικασία μέτρησης του ανακλαστικού startle	213
3B.3 Τα αποτελέσματα ως προς το συναίσθημα που προκάλεσαν οι εικόνες IAPS	215
3B.4 Το εύρος του βασικού ανακλαστικού αιφνιδιασμού	218
3B.5 Συναισθηματική τροποποίηση του startle	218
4B. Συζήτηση	222
Γ. ΤΡΙΤΗ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ: Η Επιρροή του πολυμορφισμού rs1358278 <i>FOXP2</i> επί των γνωσιακών λειτουργιών και επί του συναισθήματος σε υγιείς άρρενες.	
1Γ. Εισαγωγή	233
2Γ. Μέθοδοι	235
2Γ.1 Στατιστικές αναλύσεις γονοτυπικών ομάδων	236
3Γ. Αποτελέσματα	237
3Γ.1 Γνωστικές Λειτουργίες	239
3Γ.2 Iowa Gambling Task	241
3Γ.3 Αλεξιθυμία	243
3Γ.4 Αυτοαξιολόγηση της συναισθηματικής κατάστασης μέσω των κλιμάκων VAS, πριν και μετά την διαδικασία μέτρησης του ανακλαστικού startle	245
3Γ.5 Τα αποτελέσματα ως προς το συναίσθημα που προκάλεσαν οι εικόνες IAPS	246
3Γ.6 Το εύρος του βασικού ανακλαστικού αιφνιδιασμού	248
3Γ.7 Συναισθηματική τροποποίηση του startle	248

4Γ. Συζήτηση	251
ΜΕΡΟΣ 2Γ. Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΟΥ rs1358278 <i>FOXP2</i> ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	
2Γ.1 Εισαγωγή	254
2Γ.2 Μέθοδος	255
3Γ.1 Αποτελέσματα	
3Γ.1.1 Γνωστικές Λειτουργίες	255
3Γ.1.2 Συναίσθημα	
3Γ.1.2.1 Αλεξιθυμία	258
3Γ.1.2.2 IGT (Iowa Gambling Test)	259
3Γ.1.2.3 Συναισθηματική τροποποίηση του ανακλαστικού αιφνιδιασμού	260
4.Γ Συζήτηση	261
<u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ</u>	265
<u>ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ</u>	294

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

ΠΡΩΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΜΕΡΟΣ Α

ΓΝΩΣΙΑΚΗ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑ: Η ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ ΤΗΣ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΔΙΑΝΟΙΑΣ

1.1 Γνωσιακή ψυχολογία. Προσδιορισμός της έννοιας του συγκεκριμένου τομέα της επιστήμης της ψυχολογίας.

Οι ψυχολόγοι διατυπώνουν και υποβάλλουν σε δοκιμασία θεωρίες με αντικείμενο την ανθρώπινη διάνοια και συμπεριφορά. Η γνωσιακή ψυχολογία αφορά στις ανθρώπινες γνωσιακές δυνατότητες, τις ικανότητές μας για κατ' αίσθηση αντίληψη, μνήμη, σκέψη, επίλυση προβλημάτων και μάθηση. Οι γνωσιακοί ψυχολόγοι γνωσιοεπιστημονικού προσανατολισμού θεωρούν την ανθρώπινη διάνοια ως ένα αξιοπρόσεκτο σύστημα επεξεργασίας πληροφοριών, εξαιρετικά ισχυρό, στις περισσότερες περιστάσεις, αλλά και εκπληκτικά περιορισμένο σε άλλες.

Στο πρώτο τμήμα της παρούσας διδακτορικής διατριβής προτάσσεται η γνωσιακή ψυχολογία για δύο λόγους. Πρώτον, διότι η γνωσιακή ψυχολογία εστιάζεται στην ανθρώπινη διάνοια και δεύτερον διότι στο πεδίο αυτής

αναπτύσσονται θεωρίες με σκοπό τον προσδιορισμό της ολικής σχεδίασης και της ολικής αρχιτεκτονικής της διάνοιας.

Η γνωσιακή ψυχολογία, εκτός από το διακριτικό γνώρισμά της, το ότι εστιάζεται δηλαδή στις γενικές ιδιότητες της ανθρώπινης διάνοιας, θέτει σε δοκιμασία θεωρίες κάνοντας συστηματικές και ακριβείς παρατηρήσεις της ανθρώπινης συμπεριφοράς, συχνά σε εργαστηριακές συνθήκες.

Η γνωσιακή ψυχολογία, επομένως, στηρίζεται στην αλληλεπίδραση θεωρίας και συστηματικών εμπειρικών τεκμηρίων.

1.2 Η ιδέα της γνωσιακής αρχιτεκτονικής

Θεμελιώδης γνωσιοεπιστημονική άποψη είναι ότι τα συστήματα τα προικισμένα με νοημοσύνη δεν είναι τελείως ομοιογενή. Τα συστήματα αυτά πρέπει να τα συγκροτούν αλληλοσυνεργαζόμενα λειτουργικά υποσυστήματα, οι σπόνδυλοι, ώστε να επιτυγχάνεται η επεξεργασία πληροφοριών και η συμπεριφορά.

Ο όρος γνωσιακή αρχιτεκτονική δηλώνει όσες ικανότητες και όσους μηχανισμούς επεξεργασίας πληροφοριών ενυπάρχουν εκ κατασκευής σε ένα σύστημα. Η αρχιτεκτονική ενός συστήματος ενδέχεται να του παρέχει -ή να μην του παρέχει- τη δυνατότητα να αποκτά ειδικές ικανότητες επεξεργασίας πληροφοριών που δεν ενυπάρχουν σ' αυτό εκ κατασκευής.

Η μεγάλη ευελιξία του ανθρώπινου γνωσιακού δυναμικού απαιτεί να θεωρούμε ότι, εν πολλοίς, η ανθρώπινη γνωσιακή αρχιτεκτονική δεν καθορίζει ειδικά κάθε επιμέρους σκέψη και συμπεριφορά, αλλά ότι αντιστοιχεί σε ένα αφηρημένο σύνολο από μηχανισμούς που δυνάμει στηρίζουν ευρύ φάσμα ικανοτήτων. Πρέπει να υπεισέλθουμε στα ενδότερα της ανθρώπινης συμπεριφοράς, σε διάφορες επιμέρους περιστάσεις, για να ανακαλύψουμε τις βασικές ικανότητες επεξεργασίας πληροφοριών που επιτρέπουν την ανάπτυξη μηχανισμών προσαρμογής σε μεγάλη κλίμακα καταστάσεων.

1.3 Ατομικές διαφορές στη γνωσιακή αρχιτεκτονική

Η απλουστευτική παραδοχή αντιστοιχεί στο ότι η ανθρώπινη γνωσιακή αρχιτεκτονική είναι ομοιόμορφη σε όλα τα άτομα. Στην πραγματικότητα, υπάρχει αρχιτεκτονική ποικιλία μεταξύ ατόμων. Το νευρικό σύστημα εμφανίζει διαφορές από άτομο σε άτομο οφειλόμενες σε γενετική ποικιλία: την αρχική ανάπτυξή του είναι δυνατόν να την αλλοιώσουν διάφορα είδη τροφικής ή βιοματικής στέρησης: εμφανίζει έκπτωση των λειτουργιών προϊούσης της ηλικίας, και είναι δυνατόν να υποστεί βλάβες ή κακώσεις. Κατ' αρχήν, οι διαφορές ενδέχεται να είναι ποιοτικές ή ποσοτικές. Ποιοτικώς διάφορες μεταξύ τους αρχιτεκτονικές έχουν διαφορετικές συνιστώσες ή δομές επεξεργασίας πληροφοριών. Επί παραδείγματι, τα ολικώς κωφά άτομα και όσα έχουν φυσιολογική ακοή δεν έχουν την ίδια γνωσιακή αρχιτεκτονική. Στη γνωσιακή αρχιτεκτονική όσων έχουν φυσιολογική ακοή

περιλαμβάνεται υποσύστημα που παρέχει ακουστικές εισροές. Στα κωφά άτομα το υποσύστημα αυτό λειτουργικώς απουσιάζει. Κατά τα άλλα, οι δομές γνωσιακής αρχιτεκτονικής ενδέχεται να είναι οι ίδιες. Στην πραγματικότητα, η ακουστική αρχιτεκτονική κωφών ατόμων ενδέχεται να είναι άθικτη τόσο ώστε να επιτρέπει αξιόλογες ακουστικές γνωσιακές λειτουργίες, έστω και αν δεν μπορούν τα άτομα αυτά να αποκριθούν σε ηχητική εισροή. Πιο λεπτό παράδειγμα δομικής διαφοράς είναι η λεγόμενη αχρωματοψία. Όσοι έχουν φυσιολογική χρωματική όραση έχουν τρεις οπτικούς διαύλους για την όραση στο φως της ημέρας, με μέγιστη ευαισθησία σε τρεις διαφορετικές περιοχές του ορατού φάσματος. Στους πάσχοντες από αχρωματοψία ενδεχομένως λείπει ένας από τους διαύλους εισροής και ως εκ τούτου δεν έχουν την ικανότητα να διακρίνουν τόσες αποχρώσεις όσες τα άτομα με τρεις διαύλους (Nathans 1989). Παράδειγμα ποσοτικής διαφοράς στη γνωσιακή αρχιτεκτονική είναι η υποβάθμιση της νυκτερινής όρασης προϊούσης της ηλικίας. Επειδή οι διεργασίες γήρανσης είναι καθολικές και επί του παρόντος μη αναστρέψιμες, οι ηλικιωμένοι δεν βλέπουν στο σκοτάδι τόσο καλά όσο οι νεώτεροι. Το μέρος της γνωσιακής αρχιτεκτονικής τους το υπεύθυνο για τη νυκτερινή όραση ποιοτικώς λειτουργεί όπως και εκείνο των νεότερων ατόμων, ωστόσο οι ηλικιωμένοι έχουν πολύ μικρότερη ευαισθησία σε χαμηλό φωτισμό και προσαρμόζονται βραδύτερα σε αιφνίδιες αλλαγές του φωτισμού.

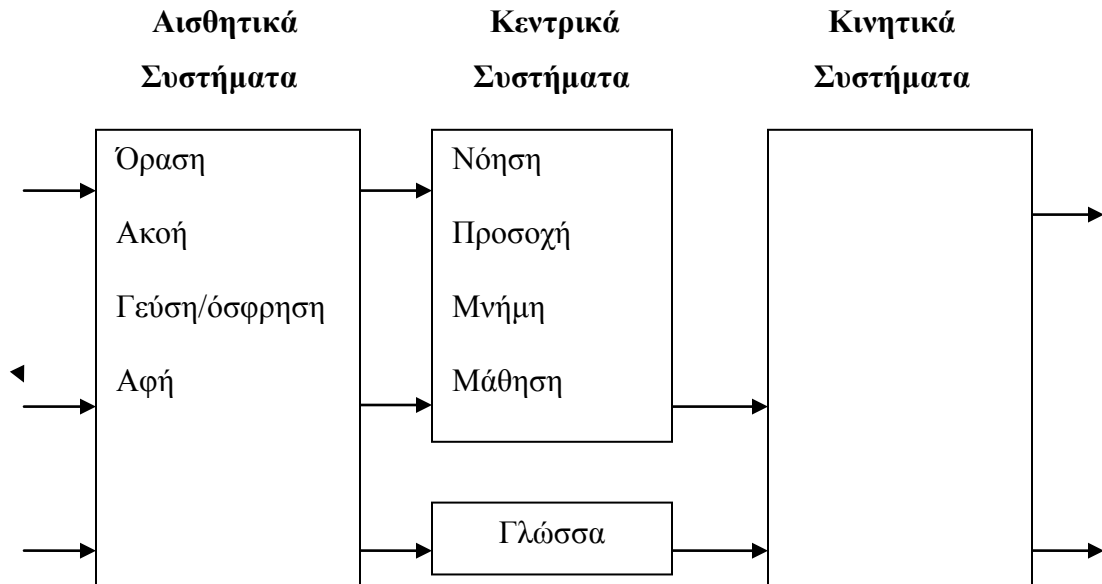
Οι διαφορές μεταξύ των ανθρώπων όσον αφορά τις γνωσιακές ικανότητες είναι ως επί το πλείστον αποτέλεσμα διαφορετικών στόχων και εμπειριών. Αναμφίβολα αληθεύει ότι, αν ήταν δυνατόν να διατηρηθούν σταθερά το

περιβάλλον και η εμπειρία, τα επιτεύγματα των ανθρώπων θα ποίκιλλαν εν μέρει εξαιτίας έμφυτων γνωσιακών διαφορών.

1.4 Μια σφαιρική θεώρηση της γνωσιακής αρχιτεκτονικής

Τεκμήρια σχετικά με τον εγκέφαλο και τεκμήρια από εργαστηριακές γνωσιοεπιστημονικές μελέτες συμφωνούν μεταξύ τους σε μεγάλο βαθμό όσον αφορά ορισμένες τουλάχιστον από τις μείζονες συνιστώσες του γνωσιακού συστήματος. Οι άνθρωποι είναι δυνατόν να δέχονται πληροφορίες μέσω των αισθήσεών τους, να σκέπτονται, να αναλαμβάνουν σωματική δράση με εκούσιες μυϊκές κινήσεις. Επομένως, όπως φαίνεται στην εικόνα 1-A, μπορούμε αρχικά να συλλάβουμε το ανθρώπινο σύστημα επεξεργασίας πληροφοριών ως αποτελούμενο από ένα κεντρικό νοητικό σύστημα ικανό να προσλαμβάνει από τα αισθητικά συστήματα πληροφορίες για τον κόσμο και να δίδει εντολές για κίνηση στο κινητικό σύστημα. Επιπροσθέτως, η γλώσσα έχει μεγάλο και βιολογικά μοναδικό ρόλο στο ανθρώπινο γνωσιακό σύστημα. Στην εικόνα 1-A, η γλώσσα εμφανίζεται ως εξειδικευμένο υποσύστημα του κεντρικού γνωσιακού επεξεργαστή.

Η ανάλυση του ανθρώπινου συστήματος επεξεργασίας πληροφοριών, όπως φαίνεται στην εικόνα 1-A, πρέπει εδώ να εκληφθεί ως απλώς διευκρινιστική και προσωρινή. Οι αισθήσεις (όραση, ακοή κ.λ.π.) θα μπορούσαν να παρασταθούν ως χωριστά υποσυστήματα, οπότε θα ανέκυπταν ερωτήματα για το κατά πόσο επικοινωνούν μεταξύ τους απευθείας ή μόνο μέσω του κεντρικού συστήματος



Εικόνα 1-Α. Σφαιρική θεώρηση της γνωσιακής αρχιτεκτονικής. Τα αισθητικά συστήματα δέχονται την αισθητική εισροή, ενώ τα κινητικά συστήματα αποδίδουν την κινητική εκροή.

Τεκμήρια ενδέχεται να μας οδηγήσουν να αναλύσουμε το κεντρικό σύστημα σε ένα αριθμό από συνιστώσες με διακριτούς διαύλους αλληλεπίδρασης. Από την άλλη, πρέπει να παραδεχτούμε ότι ίσως τα όρια ανάμεσα στους σπονδύλους δεν είναι τόσο απόλυτα ούτε και οι διάυλοι επικοινωνίας τόσο σαφείς. Επί παραδείγματι, ο διαχωρισμός ανάμεσα στις κεντρικές διεργασίες, στα αισθητικά και στα κινητικά συστήματα δεν είναι τόσο αυστηρός όσο φαίνεται στην εικόνα 1-Α. Η κατ' αίσθηση πληροφορία αρχικά καταγράφεται και ακολούθως υφίσταται διαδοχικά πράξεις και μετασχηματισμούς. Ως εκ τούτου, δεν είναι εύκολο να εντοπιστεί πού τελειώνει η κατ' αίσθηση ή αντιληπτική επεξεργασία και πού

αρχίζει η κεντρική, ή ποιο μέρος του μετασχηματισμού από την κατ' αίσθηση εισροή στην κινητική εκροή πρέπει να ονομάζεται κεντρικό. Παρομοίως, τα όρια ανάμεσα στο γλωσσικό σύστημα και στο αισθητικό, στο κινητικό και σε άλλα κεντρικά συστήματα δεν είναι τελείως σαφή.

1.5 Συστήματα εισροών και εκροών

Κάθε μείζων συνιστώσα της γνωσιακής αρχιτεκτονικής έχει τις δικές της ιδιαίτερες λειτουργίες. Η πρώτη λειτουργία ενός αισθητικού συστήματος είναι η μεταγωγή φυσικής ενέργειας που προσπίπτει στο σώμα με τη μία ή την άλλη μορφή σε μορφή τέτοια ώστε να είναι δυνατή η χρήση της από τις γνωσιακές διεργασίες. Στο επίπεδο της φυσικής ανάλυσης, η εισερχόμενη φυσική ενέργεια μετασχηματίζεται σε ηλεκτροχημική δραστηριότητα σε εξειδικευμένα νευρικά κύτταρα ονομαζόμενα υποδοχείς. Στο μορφοτυπικό επίπεδο ανάλυσης, αυτή η ηλεκτροχημική δραστηριότητα μπορεί να θεωρηθεί ως πολύπλοκο σήμα ή κώδικας που αναπαριστά πληροφορίες περιεχόμενες στην εισερχόμενη φυσική ενέργεια. Στην τυπική περίπτωση, η αρχική κωδίκευση πρέπει να μετασχηματιστεί κατά ποικίλους τρόπους ώστε να παράγει σαφή αναπαράσταση της πιο χρήσιμης πληροφορίας. Τα αισθητικά συστήματα έχουν πολυσύνθετη αρχιτεκτονική για να διεκπεραιώνουν την αρχική μεταγωγή και την περαιτέρω επεξεργασία των αισθητικών εισροών. Επί παραδείγματι, στο οπτικό σύστημα, ο αμφιβληστροειδής χιτών στην οπίσθια εσωτερική επιφάνεια των δύο οφθαλμών περιέχει

εκατομμύρια κύτταρα, τους φωτοϋποδοχείς. Οι φωτοϋποδοχείς παρέχουν την αρχική κωδίκευση και αυτή υφίσταται εκτεταμένη επεξεργασία σε πολλές άλλες στιβάδες κυττάρων του αμφιβληστροειδούς και σε πολλές εξειδικευμένες περιοχές του εγκεφάλου.

Η ειδίκευση των αισθητικών συστημάτων είναι πηγή τεκμηρίων υπέρ της θέσης ότι η γνωσιακή αρχιτεκτονική έχει σπονδυλωτό χαρακτήρα (Fodor 1983). Εξέχον χαρακτηριστικό της θέσης αυτής είναι ότι τα αισθητικά συστήματα είναι πληροφοριακώς ενθυλακωμένα (πληροφοριακώς στεγανά). Αυτό θα σήμαινε ότι κάθε αισθητικό σύστημα μετασχηματίζει μια κλάση περιβαλλοντικών εισροών σε εκροές χρήσιμες στις κεντρικές διεργασίες, αλλά τον υπολογισμό των εκροών του εκάστοτε αισθητικού συστήματος δεν τον επηρεάζουν οι κεντρικές διεργασίες. Τα συστήματα εισροών θεωρείται ότι έχουν εξελιχθεί για να παρέχουν με μεγάλη ταχύτητα αξιόπιστες πληροφορίες στις κεντρικές διεργασίες· υποστηρίζεται επίσης ότι η δομή και η λειτουργία τους είναι γενετικώς προσδιορισμένες και ότι δεν είναι ουσιωδώς τροποποιήσιμες. Η θέση για τον σπονδυλωτό χαρακτήρα ισοδυναμεί με τον ισχυρισμό ότι μερικά από τα όρια ανάμεσα στις μείζονες συνιστώσες της γνωσιακής αρχιτεκτονικής στην εικόνα 1-A είναι δυνατόν να χαραχθούν βάσει συστηματικών αρχών, χρησιμοποιώντας συνδυασμό υπολογιστικών και βιολογικών κριτηρίων.

Ο Fodor (1983) ισχυρίζεται ότι η αρχική επεξεργασία της προφορικής γλωσσικής εισροής είναι και αυτή σπονδυλωτή. Δεδομένου ότι έχουμε την αίσθηση πως υπάρχει στενή σύνδεση ανάμεσα στη γλώσσα και στη σκέψη,

μοιάζει εκ πρώτης όψεως παράξενο να θεωρείται η επεξεργασία της γλωσσικής εισροής πληροφοριακώς ενθυλακωμένη. Γνώσεις και προσδοκίες διαθέσιμες σε κεντρικό επίπεδο θα μπορούσαν κάλλιστα να επηρεάζουν το πώς αντιλαμβανόμαστε τη γλώσσα. Η γλώσσα έχει πολλά βιολογικώς και υπολογιστικώς ειδικά χαρακτηριστικά.

Παρόμοιες επισημάνσεις μπορούν να γίνουν για το κινητικό σύστημα. Και σ' αυτό το σύστημα συντελείται μεταγωγή. Για να γίνει μια κίνηση, νευρικοί κώδικες πρέπει να προκαλέσουν μυϊκή συστολή. Ο μετασχηματισμός αυτός συντελείται με νευροχημικά συμβάντα σε εξειδικευμένο τύπο σύνδεσης ανάμεσα σε κινητικά νευρικά κύτταρα και σε μυϊκά κύτταρα, στην αποκαλούμενη νευρομυϊκή σύνδεση. Όπως και στην περίπτωση των αισθητικών συστημάτων, αρκετά μέρη του εγκεφάλου εξειδικεύονται στον κινητικό έλεγχο.

1.6 Κεντρικά συστήματα

Για να χαρακτηρίσουμε την αρχιτεκτονική των κεντρικών διεργασιών επεξεργασίας πληροφοριών θα δεχτούμε ότι τα αισθητικά και τα γλωσσικά συστήματα μπορούν να δώσουν στις κεντρικές διεργασίες εισροές εφοδιασμένες με νόημα. Δεχόμαστε, π.χ., ότι το οπτικό σύστημα μπορεί με αξιόπιστο τρόπο να παράσχει πληροφορίες για τη χωρική θέση, το σχήμα, το χρώμα και την ταυτότητα των κοινών αντικειμένων μέσα στο οπτικό πεδίο. Δεχόμαστε, επίσης, ότι το γλωσσικό σύστημα μπορεί με αξιόπιστο τρόπο να προσδιορίσει την

ταυτότητα των λέξεων και τη γραμματική δομή των εισερχόμενων προτάσεων. Δεχόμαστε ότι το κινητικό σύστημα αποκρίνεται και αυτό με τρόπο αξιόπιστο σε ακολουθίες κινητικών εντολών που εκπορεύονται από κεντρικές διεργασίες, κινώντας το σώμα καταλλήλως. Η εκτέλεση των κινητικών εντολών περιλαμβάνει την κίνηση των μυών στο φωνητικό σύστημα προς παραγωγή έναρθρου λόγου. Εφόσον λοιπόν το κεντρικό σύστημα έχει κατάλληλες εισροές και εκροές, τίθεται το ερώτημα πώς είναι οργανωμένο ώστε να διεκπεραιώνει τις γνωσιακές διεργασίες όσες σχετίζουμε ειδικά μ' αυτό.

Στην εικόνα 1-Α καταγράφονται όροι για ορισμένες ικανότητες του κεντρικού γνωσιακού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, ως έλλογα όντα έχουμε τη δυνατότητα να οδηγούμαστε σε συνειρμούς και από γνωστά γεγονότα να συνάγουμε νέα συμπεράσματα. Έχουμε, επίσης, τη δυνατότητα να σχεδιάζουμε τη δράση μας, να αξιολογούμε εναλλακτικά σχέδια δράσης και να επιλύουμε προβλήματα. Η νοητική μας δραστηριότητα και πιο συγκεκριμένα η συλλογιστική σκέψη, εξαρτάται σημαντικά από τη λειτουργία εστίασης προσοχής. Η σκέψη δεν αντλεί στοιχεία μόνο από την εκάστοτε τρέχουσα αντιληπτική εισροή, δέχεται επίσης εισροές από τη μνήμη. Ως είδος, έχουμε, τέλος, την ικανότητα της μάθησης. Τη γνώση που ενυπάρχει στις μνήμες μας την αποκτούμε με μάθηση, και έχουμε την ικανότητα να αποκτούμε, σε βάθος χρόνου, πολλές γνωσιακές και αισθησιοκινητικές δεξιότητες.

Είναι φανερό ότι οι κεντρικές διεργασίες πρέπει να έχουν δική τους, αρκετά πολύπλοκη, αρχιτεκτονική. Στη δεκαετία του 1980, μετά από μακρά περίοδο

ανάπτυξης που άρχισε στην πραγματικότητα στη δεκαετία του 1950, έφτασε σε κάποια ωριμότητα μια άποψη για τη γνωσιακή αρχιτεκτονική. Η άποψη αυτή ονομάζεται κλασική (Fodor και Pylyshyn 1988).

1.7 Φυσικά συμβολικά συστήματα

Υπόθεση κλειδί της κλασικής άποψης για τη γνωσιακή αρχιτεκτονική είναι ότι οι κεντρικές διεργασίες της ανθρώπινης διάνοιας συγκροτούν, μεταξύ άλλων, ένα υπολογιστικό σύστημα γενικής χρήσης, ένα φυσικό συμβολικό σύστημα (Newell 1980· Newell, Rosenbloom και Laird 1989). Γίνεται δηλαδή η παραδοχή πως οι γνωσιακές διεργασίες είναι δυνατόν να αναλυθούν ως μορφοτυπικές διεργασίες χειρισμού συμβόλων· οι διεργασίες αυτές επιδέχονται σημασιολογική ερμηνεία που εξηγεί το ότι έχουν νόημα και προσαρμοστικότητα προς το περιβάλλον. Το συμβολικό σύστημα είναι φυσικό επειδή οι μορφοτυπικές διεργασίες εκτελούνται σε συγκεκριμένο φυσικό μέσο, στον εγκέφαλο. Η υπόθεση αφορά επίσης το φάσμα των συμβολικών διεργασιών όσων επιτρέπει η γνωσιακή αρχιτεκτονική. Η ιδέα είναι η εξής: η αρχιτεκτονική περιέχει εκ κατασκευής δομές και τελεστικές διεργασίες τέτοιες ώστε οι κεντρικές γνωσιακές διεργασίες να είναι δυνατόν να λάβουν τη μορφή προγράμματος ηλεκτρονικού υπολογιστή. Η αρχιτεκτονική περιέχει εκ κατασκευής ένα σύνολο από λειτουργίες επεξεργασίας πληροφοριών που την καθιστούν δυνάμει ικανή να αποκτήσει απεριόριστο φάσμα από άλλες διεργασίες επεξεργασίας πληροφοριών.

1.8 Καθολικές μηχανές

Με βάση την έρευνα στο πεδίο της επιστήμης των ηλεκτρονικών υπολογιστών και στα συγγενή μαθηματικά πεδία, έχουμε καταλήξει στο είδος των ιδιοτήτων, των απαραίτητων για τη λειτουργία των ευέλικτων προγραμματιζόμενων συστημάτων. Ένα ευέλικτο προγραμματισμένο σύστημα πρέπει να έχει μνήμη στην οποία θα μπορούν να αποθηκεύονται σύμβολα και από την οποία θα είναι δυνατόν να ανακαλούνται. Το μέγεθος της μνήμης πρέπει να είναι αυθαιρέτως επεκτάσιμο. Η αποθηκευτική χωρητικότητα του ανθρώπινου εγκεφάλου είναι, επίσης, εξαιρετικά μεγάλη έτσι ώστε, για πολλές εργασίες, τα όριά της να μην εξαντλούνται.

Ο επεξεργαστής πρέπει να έχει την ικανότητα να αποθηκεύει σύμβολα στη μνήμη και να τα ανακτά. Επιπλέον, η συμβολική επεξεργασία απαιτεί ό,τι αποθηκεύεται στη μνήμη να μπορεί να εξαρτάται από ό,τι έχει προσφάτως ανακτηθεί. Αυτό επιτρέπει στον υπολογιστή να παράγει συστηματικά νέες συμβολικές δομές ανταποκρινόμενος σε δομές ήδη αποθηκευμένες στη μνήμη, ή να μετασχηματίζει δομές ήδη αποθηκευμένες στη μνήμη.

Ένα όντως ευέλικτο σύστημα είναι ικανό να αποκτά νέες διεργασίες επεξεργασίας πληροφοριών. Στα συμβατικά προγραμματιζόμενα συστήματα, μέρος των όσων ανακαλούνται από τη μνήμη λειτουργεί ως σύνολο εντολών για την τέλεση ορισμένων πράξεων και όχι απλώς ως σύνολο δεδομένων επί του οποίου τελούνται πράξεις. Επί παραδείγματι, μια προγραμματιζόμενη

αριθμομηχανή θα είχε την ικανότητα να ανακαλεί από τη μνήμη τριάδα συμβόλων και να εκλαμβάνει το πρώτο σύμβολο ως εντολή να τελέσει μια αριθμητική πράξη επί των δύο επομένων. Στην επιστήμη των ηλεκτρονικών υπολογιστών, η διεργασία που μ' αυτήν πληροφορίες αποθηκευμένες στη μνήμη εκλαμβάνονται ως εντολές συχνά ονομάζεται ερμηνεία, αφού, κατά μία έννοια, το σύστημα ερμηνεύει την πληροφορία ως σύνολο εντολών. Η συνάρτηση ερμηνείας μέσα στη μηχανή εγκαθιδρύει μια σχέση ανάμεσα σε μορφοτυπικά σύμβολα και σε μορφοτυπικές πράξεις, ενώ η σημασιολογική ερμηνεία εγκαθιδρύει μια σχέση ανάμεσα σε μορφοτυπικά σύμβολα και πράξεις αφενός, και σε ένα σημαντικό πεδίο εξωτερικό ως προς το σύστημα αφετέρου.

Στη δεκαετία του 1930, ο Turing (1937), ένας από τους πρώτους θεωρητικούς στο πεδίο του υπολογισμού, έδωσε έναν απ' τους πρώτους γενικούς χαρακτηρισμούς της κλάσης των συμβολικών μετασχηματισμών που είναι δυνατόν να υπολογιστούν με μορφοτυπικές διεργασίες. Όρισε μια τάξη διατάξεων, γνωστών σήμερα με το όνομα μηχανές Turing, που καθεμιά υπολόγιζε μια συνάρτηση εισροών-εκροών. Την κλάση όλων των συναρτήσεων όσων είναι δυνατόν να υπολογιστούν με μηχανές Turing τις ονόμαζε υπολογίσιμες συναρτήσεις. Το επιχείρημα (γνωστό ως θέση του Church, θέση του Turing, ή θέση των Church/Turing) ότι οι υπολογίσιμες συναρτήσεις αποτελούν φυσική κλάση άντεξε στη δοκιμασία του χρόνου, με την εξής έννοια: έχουν προταθεί και άλλοι καθολικοί χαρακτηρισμοί της ιδέας του υπολογισμού, έχει όμως αποδειχθεί ότι όλοι ορίζουν την ίδια κλάση συναρτήσεων. Μια διάταξη ικανή να υπολογίσει

οιασδήποτε υπολογίσιμη συνάρτηση φέρεται με το όνομα καθολική μηχανή. Ο Turing όρισε, π.χ., μια καθολική μηχανή Turing ικανή να απομιμείται τους υπολογισμούς οιασδήποτε άλλης μηχανής Turing. Η απομίμηση μιας άλλης μηχανής επιτυγχανόταν με την αποθήκευση μιας περιγραφής της στην ταινία μνήμης της καθολικής μηχανής και με την ερμηνεία της περιγραφής. Η περιγραφή της άλλης μηχανής είναι κατ' ουσίαν ένα πρόγραμμα. Συνέπεια των πορισμάτων του Turing είναι ότι, αν ένα σύστημα έχει μνήμη και την ικανότητα να ερμηνεύει τα περιεχόμενα της μνήμης του ως εντολές για να τελεί πράξεις, το σύνολο των πράξεων που ενυπάρχουν εκ κατασκευής και χρειάζονται για να προσδώσουν στη μηχανή καθολικό χαρακτήρα είναι εξαιρετικά απλό.

Η καθολική μηχανή Turing, αν και είναι μια βολική πλασματική μαθηματική κατασκευή, δεν προσφέρεται για την έμπρακτη εκτέλεση υπολογισμών και ως εκ τούτου δεν κατασκευάστηκε ποτέ. Το εξαιρετικά μικρής αποδοτικότητας σχήμα ανάκλησης από τη μνήμη απαιτεί σειραϊκή σάρωση αυθαιρέτως μεγάλων τμημάτων της ταινίας μνήμης για να εντοπιστεί η αναγκαία πληροφορία ή για να εξευρεθούν τα ορθά τμήματα προς εγγραφή. Οι βασικές πράξεις της μηχανής είναι τόσο απλές ώστε απαιτείται σημαντική προσπάθεια προγραμματισμού για να οικοδομηθούν πράξεις όπως η πρόσθεση ή για να συγκριθούν μεταξύ τους δύο ακολουθίες συμβόλων ως προς την ισότητα. Επειδή η αποθήκευση στη μνήμη και η ανάκληση από αυτήν είναι μικρής αποδοτικότητας, αυτές οι σχετικώς στοιχειώδεις πράξεις θα ήταν εξίσου μικρής αποδοτικότητας, και συνεπώς η

εκτέλεση πολύπλοκων προγραμμάτων που εξαρτώνται από αυτές θα είχε ένα μοιραίο μειονέκτημα: θα ήταν πολύ βραδεία.

Από το τέλος της δεκαετίας του 1940 έως σήμερα, η αρχιτεκτονική von Neumann (ονομάστηκε έτσι προς τιμήν του μαθηματικού John von Neumann) χρησιμοποιείται στους περισσότερους πρακτικώς βιώσιμους υπολογιστές γενικής χρήσης. Διακριτικό γνώρισμα των μηχανών του von Neumann είναι η μεγάλη μνήμη τυχαίας προσπέλασης. Κάθε κελί στη μνήμη έχει μία και μοναδική αριθμητική διεύθυνση που μπορεί να χρησιμοποιηθεί ώστε να γίνουν προσπελάσιμα ή να αντικατασταθούν τα περιεχόμενα του εκάστοτε κελιού σε ένα βήμα. Εκτός από την ικανότητα άμεσης προσπέλασης θέσεων της μνήμης, οι μηχανές von Neumann έχουν και μία κεντρική μονάδα επεξεργασίας (central processing unit –CPU) εφοδιασμένη με ειδική μνήμη εργασίας (register memory – μνήμη καταχώρησης) που συγκρατεί τα δεδομένα επί των οποίων τελούνται πράξεις. Οι μηχανές von Neumann είναι εφοδιασμένες εκ κατασκευής με ένα πλούσιο (σε σύγκριση με τη μηχανή Turing) σύνολο πράξεων. Το πώς ακριβώς είναι σχεδιασμένος ο κεντρικός επεξεργαστής ποικίλλει σημαντικά, στην τυπική, όμως, περίπτωση η σχεδίαση περιλαμβάνει πράξεις, όπως πρόσθεση δύο δυαδικών ακεραίων, ή διακλάδωση σε άλλο μέρος προγράμματος, αν ο δυαδικός ακέραιος σε ορισμένο καταχωρητή ισούται με το μηδέν (διακλάδωση υπό συνθήκη). Η κεντρική μονάδα επεξεργασίας (CPU) μπορεί να ερμηνεύει πληροφορίες ανακαλούμενες από τη μνήμη είτε ως εντολές για την τέλεση πράξεων ή ως δεδομένα επί των οποίων εφαρμόζεται η εκάστοτε τρέχουσα πράξη.

Έτσι ένα μέρος της μνήμης μπορεί να περιέχει ακολουθία εντολών, το ονομαζόμενο πρόγραμμα, και ένα άλλο μέρος της μπορεί να περιέχει τα δεδομένα επί των οποίων εκτελείται το πρόγραμμα. Η μονάδα κεντρικής επεξεργασίας επανειλημμένα εκτελεί κύκλους προσκόμισης-εκτέλεσης, όπου η εκάστοτε επόμενη πράξη και τα ορίσματά της ανακαλούνται από τη μνήμη και η πράξη εφαρμόζεται στα ορίσματα. Παρότι υπολογίζουν την ίδια κλάση συναρτήσεων όπως οι καθολικές μηχανές Turing, οι μηχανές von Neumann λειτουργούν αποδοτικά χάρη στη μνήμη τυχαίας προσπέλασης και επειδή η αρχιτεκτονική τους είναι δυνατόν να πραγματωθεί σε ηλεκτρονικά κυκλώματα που καθιστούν τις βασικές λειτουργίες τους εξαιρετικά ταχείες (με τα σημερινά δεδομένα, στους συνήθεις προσωπικούς υπολογιστές εκτελούνται εκατομμύρια έως εκατοντάδες ή και χιλιάδες εκατομμύρια εντολές ανά δευτερόλεπτο).

Οι μηχανές von Neumann έχουν τεράστιες πρακτικές δυνατότητες, ωστόσο θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν, όπως η καθολική μηχανή Turing, άψογες καθολικές διατάξεις. Δυνάμει επιτελούν οιαδήποτε λειτουργία, αν και στην πραγματικότητα έτσι ως έχουν μετά την αποσυσκευασία δεν μπορούν να κάνουν το παραμικρό, έως ότου φορτωθεί στη μνήμη τους ένα πρόγραμμα. Η ευελιξία ωστόσο των μηχανών von Neumann επιτυγχάνεται στην πράξη μόνο χάρη στους νοήμονες προγραμματιστές. Πρόκειται για εργαλείο τέλεια προσαρμοσμένο σε ένα περιβάλλον προγραμματιστών, όμως, χωρίς την παραμικρή ενδιάθετη αυτονομία. Ο σαφής διαχωρισμός του υλικού από το λογισμικό, με το υλικό να εξασφαλίζει πρακτικώς αποδοτικές και οικονομικώς συμφέρουσες υπολογιστικές

δυνατότητες χάρη στη δυνατότητα προγραμματισμού, ήταν μια θεαματικά επιτυχής τεχνολογική στρατηγική.

Η στρατηγική αυτή προφανώς δεν θα ήταν ικανή να εξασφαλίσει τη βιολογική επιτυχία. Οι έμβιοι οργανισμοί πρέπει να είναι εμφύτως εφοδιασμένοι με ειδικές υπολογιστικές ικανότητες αφιερωμένες στην επιτέλεση έργων αναγκαίων για την επιβίωση. Επιπροσθέτως, πιο νοήμονες οργανισμοί συμπεριλαμβανομένων και των ανθρώπων είναι δυνατόν να αποκτήσουν νέες ικανότητες επεξεργασίας πληροφοριών αλληλεπιδρώντας με το περιβάλλον τους. Κατά μία έννοια, είναι δυνατόν να προγραμματιστούν με μια σειρά από εμπειρίες προσανατολισμένες σε στόχους μέσα στο εκάστοτε περιβάλλον τους. Η υπολογιστική ικανότητα η αποκλειστικώς αφιερωμένη σε ορισμένα έργα και η μάθηση με την εμπειρία δεν είναι τυπικά χαρακτηριστικά των φυσικών συμβολικών συστημάτων έτσι όπως έχουν τεχνολογικώς αναπτυχθεί. Το γεγονός ότι τα φυσικά συμβολικά συστήματα δεν χρειάζεται να έχουν εκ κατασκευής ενεργούς μηχανισμούς επιβίωσης δείχνει ότι το να είναι ένα σύστημα συμβολικό δεν αποτελεί ικανή συνθήκη για να έχει νοημοσύνη. Ωστόσο, σύμφωνα με την κλασική άποψη, το να είναι ένα σύστημα φυσικό συμβολικό σύστημα αποτελεί αναγκαία συνθήκη για την κατοχή νοημοσύνης στο ανθρώπινο επίπεδο. Στο κέντρο του ισχυρισμού αυτού βρίσκεται η ιδέα ότι την εξαιρετική συμπεριφορική ευελιξία που επιδεικνύουν οι άνθρωποι μπορεί να την επιτύχει μόνο ένα φυσικό συμβολικό σύστημα.

Μοιάζει σαφές ότι νευρικά συστήματα που λειτουργούν ως πλήρη συμβολικά συστήματα δεν είναι ευρέως διαδεδομένα στον έμβιο κόσμο. Στην εξέλιξη των

ειδών αφθονούν λύσεις σε ειδικά υπολογιστικά συστήματα, π.χ., το οπτικό σύστημα εντοπισμού τροφής στον βάτραχο, το σύστημα ηχοεντοπισμού στη νυχτερίδα, το σύστημα ηλεκτρικών σημάτων στα ψάρια του είδους νάρκη, στο σύστημα ελέγχου πτήσης της κοινής μύγας, ή στους μηχανισμούς απόκτησης κελαϊδίσματος στα διάφορα είδη ωδικών πτηνών, όμως μόνο το ανθρώπινο νευρικό σύστημα μοιάζει να είναι πλήρες συμβολικό σύστημα. Ο Newell (1990) ονομάζει μεγάλο βήμα τη μετάβαση από το υλικό (hardware) το αφιερωμένο σε ειδικές υπολογιστικές λειτουργίες, σε ένα φυσικό συμβολικό σύστημα γενικής χρήσης. Δεν είναι σαφές γιατί οι άνθρωποι επιδεικνύουν γνωσιακή ευελιξία τόσο πολύ μεγαλύτερη από τα άλλα νοήμονα ζώα, π.χ., τα άλλα πρωτεύοντα θηλαστικά. Οι γνωσιακές αρχιτεκτονικές τους κατά πάσα πιθανότητα είναι ποιοτικά και ποσοτικά διαφορετικές από τη δική μας, οι λεπτομέρειες, όμως, των διαφορών επί του παρόντος δεν είναι διόλου σαφείς. Ούτε είναι σαφές πώς ακριβώς αναδύθηκε η γνωσιακή ευελιξία των ανθρώπων από τους εν γένει πιο εστιασμένους τρόπους της εξέλιξης. Δεδομένου ότι υπάρχουν επίσης διαφορές ανάμεσα στη βιολογική επεξεργασία πληροφοριών και στην υπολογιστική τεχνολογία, όπως έχει αναπτυχθεί έως τώρα, δεν μπορούμε να αναζητήσουμε στις λεπτομέρειες της αρχιτεκτονικής von Neumann εννοήσεις για την αρχιτεκτονική του ανθρώπινου κεντρικού επεξεργαστή. Δεν υπάρχουν, π.χ., τεκμήρια ότι η ανθρώπινη μνήμη συνίσταται σε διακριτές, αριθμητικώς προσπελάσιμες θέσεις ή ότι οι πρωταρχικές τελεστικές διεργασίες όσες ενυπάρχουν εκ κατασκευής στην ανθρώπινη νόηση είναι οι ίδιες με εκείνες των μηχανών von Neumann. Η

ανακάλυψη του πώς εκτελείται στην ανθρώπινη διάνοια και στον ανθρώπινο εγκέφαλο ένα φυσικό συμβολικό σύστημα είναι ζήτημα εμπειρικής έρευνας. Η υπόθεση του φυσικού συμβολικού συστήματος δεν δεσμεύει εκ των προτέρων όσον αφορά τις λεπτομέρειες.

1.9 Ο υπολογισμός σε συμβολικά συστήματα

Η υπόθεση ότι η διάνοια είναι (εκτός των άλλων) φυσικό συμβολικό σύστημα είναι πολύ αφηρημένη. Έχουν γίνει εκτεταμένες συζητήσεις για το πώς ακριβώς η υπόθεση αυτή περιορίζει τις γνωσιακές θεωρίες. Βασική εν προκειμένω είναι η απαίτηση να έχει το γνωσιακό σύστημα την ικανότητα να συνθέτει νέες συναρτήσεις ή μετασχηματισμούς επί των αναπαραστάσεών του. Ο Newell (1990) έχει επισημάνει ότι η ικανότητα αυτή θα ήταν δυνατόν να εκτελείται κατά πολλούς τρόπους. Η λύση von Neumann, να χρησιμοποιείται δηλαδή το ίδιο μέσο για να αναπαρίστανται και τα δεδομένα και οι εντολές, είναι κοινή αλλά δεν είναι η μόνη επιλογή. Μια άλλη επιλογή θα ήταν να εκτελούνται νέες συναρτήσεις κατά τρόπο άμεσο σε ένα αναδιευθετήσιμο υλικό (hardware), κατ' ουσίαν οικοδομώντας υποσυστήματα ειδικών χρήσεων προς υπολογισμό νέων συναρτήσεων ανάλογα με τις ανάγκες. Σε ένα τέτοιο σύστημα, η ιδέα της ερμηνείας θα άλλαζε ριζικά. Θα χρειάζονταν, κατά μία έννοια, εντολές για να οικοδομηθεί ένα υποσύστημα γενικής χρήσης, από τη στιγμή όμως που θα

κατασκευάζονταν, το υποσύστημα θα μπορούσε να λειτουργήσει άμεσα, χωρίς την ερμηνεία εντολών που ανακαλούνται από τη μνήμη.

Σε ένα συμβολικό σύστημα, οι διεργασίες ανάκλησης από τη μνήμη επιτρέπουν ό, τι ο Newell (1990) ονομάζει εξ αποστάσεως πρόσβαση σε σύμβολα. Από τυπική σκοπιά, αυτό σημαίνει ότι η επεξεργασία ενός συμβόλου ή μιας συμβολικής δομής μπορεί να καλεί αξιόπιστα την επεξεργασία άλλων συμβολικών δομών που χρειάζονται στον εκάστοτε υπό εκτέλεση υπολογισμό. Κοινό παράδειγμα, εν προκειμένω, είναι να χρησιμεύει ένα μεμονωμένο σύμβολο ως δείκτης προς μια ευρύτερη συμβολική δομή με την οποία σχετίζεται και η οποία μπορεί να εισαχθεί στον υπολογισμό. Στις συνήθεις γλώσσες προγραμματισμού, το όνομα μιάς διαδικασίας (υπορουτίνας) όταν εμφανιστεί κατά τη διάρκεια υπολογισμού, ενεργοποιεί την εφαρμογή ολόκληρης της υπορουτίνας. Στο πεδίο της κατανόησης της ανθρώπινης γλώσσας, η εμφάνιση οιασδήποτε λέξης με γνωστό περιεχόμενο είναι δυνατόν να ενεργοποιήσει την επεξεργασία εκτεταμένων συμβολικών δομών που αναπαριστούν το νόημα της λέξης. Κατά τον Newell, η ανάγκη για πρόσβαση εξ αποστάσεως αντικατοπτρίζει έναν περιορισμό στη φυσική συγκρότηση των υπολογιστικών διατάξεων. Η φυσική εκτέλεση οιασδήποτε συστήματος επεξεργασίας πληροφοριών επιβάλλει ένα όριο στην ποσότητα πληροφοριών που εμπλέκονται σε έναν υπολογισμό ανά πάσα στιγμή. Το όριο είναι δυνατόν να ξεπεραστεί, αν μεγάλες ποσότητες συμβολικής δομής αποθηκευτούν παθητικά σε περιοχές του συστήματος που διακρίνονται φυσικώς από όσες περιοχές στηρίζουν ενεργά τον υπολογισμό, και

αν προβλεφθεί μηχανισμός που να επιτρέπει να εισάγονται οι παθητικές δομές στον υπολογισμό, όταν απαιτείται.

Κρίσιμη όσον αφορά την ευελιξία ενός συμβολικού συστήματος είναι η ικανότητά του να διατηρεί εσωτερικές αναπαραστάσεις του κόσμου, να έχει πρόσβαση σ' αυτές, και να τις μετασχηματίζει με διεργασίες που δεν οδηγούνται άμεσα από τις αισθητικές εισροές ούτε συνδέονται άμεσα με τις κινητικές εκροές. Η υπόθεση του φυσικού συμβολικού συστήματος εμπνέεται εν μέρει από τις ανθρώπινες ικανότητες για σχεδιασμό της δράσης, για επίλυση προβλημάτων και για συναγωγή συμπερασμάτων· οι ικανότητες αυτές δεν οδηγούνται από τις άμεσες αισθητικές εισροές και κάνουν καινοφανείς χρήσεις μεγάλων ποσοτήτων αποθηκευμένης γνώσης.

Η ικανότητα των συμβολικών συστημάτων να επεξεργάζονται συντακτικώς δομημένα σύμβολα θεωρείται, επίσης, ευρέως ως κρίσιμη για την ευελιξία και την ισχύ τους. Οι ικανότητες για χειρισμό πολύπλοκων συντακτικών δομών δεν ενυπάρχουν εκ κατασκευής με τρόπο διαφανή στις απλούστατες καθολικές αρχιτεκτονικές, όπως στη μηχανή Turing, ή και στους συνήθεις υπολογιστές von Neumann. Ωστόσο, με τις βασικές πράξεις μέσα σε τέτοιου είδους αρχιτεκτονικές, είναι δυνατόν να κατασκευαστούν προγράμματα για σχηματισμό, αναγνώριση και μετασχηματισμό συμβολικών δομών. Η καθολική υπολογιστική ικανότητα μοιάζει να απαιτεί τέτοιου είδους ευκολίες. Οι Fodor και Pylyshyn (1988) υποστηρίζουν ότι τα δομημένα σύμβολα και ο υπολογισμός ο ευαίσθητος στη δομή, ως χαρακτηριστικά, ορίζουν τις ανθρώπινες γνωσιακές διεργασίες.

Ισχυρίζονται ότι η ανθρώπινη γνωσιακή αρχιτεκτονική έχει την εγγενή ικανότητα να σχηματίζει πολύπλοκα σύμβολα από απλούστερα, να ταυτίζει τα μέρη πολύπλοκων συμβόλων και τη δομική οργάνωσή τους, και να εκτελεί υπολογισμούς εξαρτώμενους από τη δομή των συμβόλων. Οι ικανότητες αυτές είναι ολοφάνερες στις φυσικές γλώσσες. Οι ονοματικές φράσεις της αγγλικής, όπως *The old man*, είναι πρόσφορο παράδειγμα. Η ίδια φράση *The old man* είναι σύνθετο σύμβολο, όπως φαίνεται και από συναφείς δομές, π.χ., *the man* ή *the young man*. Είναι επίσης δυνατόν να χρησιμεύσει ως ενιαίο συστατικό μέρος ευρύτερων δομών, π.χ., *The old man kicked the uncooperative donkey*, όπως φαίνεται από συναφείς δομές, π.χ., *Irving kicked the uncooperative donkey*, *The uncooperative donkey kicked the old man* ή *The donkey who kicked the old man was uncooperative*. Η ευαισθησία προς τη δομή κατά την επεξεργασία των φυσικών γλωσσών αναδεικνύεται στα παραδείγματα αυτά από το γεγονός ότι είναι αδύνατον να προσδιοριστεί ποιος λακτίζει και ποιος λακτίζεται χωρίς να προσδιοριστεί η γραμματική δομή των προτάσεων. Οι λέξεις *kick*, *man* και *donkey* εμφανίζονται και στις τρεις προτάσεις, ο λακτίζων όμως και ο λακτιζόμενος δεν είναι σε όλες ο ίδιος.

Οι υπολογισμοί οι βασισμένοι στη δομή καθιστούν εφικτή την παραγωγικότητα και τη συστηματικότητα των συμβολικών υπολογισμών. Τα σύνθετα σύμβολα σχηματίζονται και υφίστανται επεξεργασία σύμφωνα με σύνολα κανόνων ή περιορισμών. Οι κανόνες είναι δυνατόν να εφαρμόζονται επανειλημμένα για να παράγουν ή να αναλύουν ολόένα πιο σύνθετες συμβολικές

δομές. Για παράδειγμα, ένα σύστημα με κανόνες χειρισμού αριθμητικών εκφράσεων μπορεί να χειριστεί όχι μόνο εκφράσεις όπως $3+2$, αλλά και αυθαιρέτως πολύπλοκες εκφράσεις, όπως, π.χ., $(3 \cdot (5+7)) + (6 \cdot 9)$, όπου η σειρά εφαρμογής των αριθμητικών πράξεων εξαρτάται από τη δομή της έκφρασης. Παρομοίως, στις φυσικές γλώσσες, όσοι κανόνες διέπουν το σχηματισμό ονομαστικών φράσεων και το συνδυασμό τους με άλλους τύπους φράσεων επιτρέπουν να παραχθεί και να υποβληθεί σε επεξεργασία απεριόριστο πλήθος νέων προτάσεων, που μπορεί να είναι αυθαιρέτως μεγάλης πολυπλοκότητας. Οι ισχυρισμοί για την απεριόριστη παραγωγικότητα των συμβολικών συστημάτων είναι κάπως αφηρημένοι: στην πραγματικότητα, την ικανότητα ενός συστήματος να εφαρμόζει ένα σύνολο από κανόνες ή περιορισμούς την περιορίζουν οι πεπερασμένοι υπολογιστικοί πόροι του. Για παράδειγμα, μια αριθμομηχανή με 64.000 κελιά μνήμης, χωρίς βοηθητική αποθήκευση, δεν θα ήταν ικανή να επεξεργαστεί αριθμητικές εκφράσεις με 100.000 σύμβολα. Παρομοίως, οι γραμματικοί κανόνες της αγγλικής επιτρέπουν προτάσεις τόσο μεγάλου μήκους ώστε θα ήταν αδύνατον να παραχθούν ή να υποστούν επεξεργασία κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ατόμου. Εξάλλου ακόμη και μερικές σχετικά βραχείες προτάσεις, όπως *The old man who the uncooperative donkey that the circus trainer sold kicked died*, θέτουν ενδιαφέροντα ερωτήματα για τα όρια της ικανότητας προς επεξεργασία φυσικών γλωσσών. Τα όρια αυτά είναι υπαρκτά, μπορεί όμως κανείς να υποστηρίξει ότι σε πεδία όπως η φυσική γλώσσα ή η σύνθεση μουσικής ορισμένου ύφους, η ανθρώπινη γνωσιακή ικανότητα είναι θεαματικά παραγωγική.

Οι υπολογισμοί οι βασισμένοι στη δομή είναι επίσης συστηματικοί. Οι διεργασίες επεξεργασίας πληροφοριών τελούνται επί αναπαραστάσεων βάσει της δομής τους· αυτό εγγυάται ότι αναπαραστάσεις με παρόμοια δομή υφίστανται επεξεργασία με τον ίδιο τρόπο. Επί παραδείγματι, δεν είναι δυνατόν ένα σύστημα που χρησιμοποιεί τους κανόνες της αριθμητικής, από τη μια να υπολογίσει ορθά την παράσταση $3 \cdot (5+7)$, και από την άλλη «να κολλήσει» μπροστά στην παράσταση $7 \cdot (5+3)$ ή στην παράσταση $(3+2) \cdot (5+7)$. Παρομοίως, όποιος γνωρίζει το λεξιλόγιο και τη γραμματική της αγγλικής εύκολα κατανοεί προτάσεις που δεν έχει ξανασυναντήσει, όπως *John kissed the skunk* (Ο Γιάννης φίλησε τη νυφίτσα), και αν έχει κατανοήσει μια πρόταση ορισμένης δομής σπανίως θα αποτύχει να κατανοήσει άλλα εκφωνήματα με την ίδια συντακτική μορφή, όπως *The skunk kissed John* (Η νυφίτσα φίλησε τον Γιάννη). Ακόμη και εκφωνήματα στερημένα νοήματος, που περιέχουν όμως σήματα σχετικά με τη γραμματική δομή, όπως *The wug scrogged the blar* (σαν να λέγαμε, Το ρέμινο φλάπισε την κύρμα!), υφίστανται αξιοσημείωτη επεξεργασία σε σύγκριση με συντακτικώς αδόμητες ακολουθίες όπως *wug scrog blar* (ρέμινο φλάπισε κύρμα.)

Το νόημα των δομημένων αναπαραστάσεων είναι δυνατόν να προσδιοριστεί με αναφορά στη συντακτική δομή τους. Η σημασιολογική απεικόνιση από την πρόταση, π.χ., *John kissed the skunk* απαιτεί το πρόσωπο που προσδιορίζεται από το γραμματικό υποκείμενο της πρότασης να έχει ορισμένη σχέση με ό, τι κι αν είναι *skunk* στον κόσμο. Η απαιτούμενη σχέση αντιστρέφεται στην πρόταση *The*

skunk kissed John. Αυτό το είδος σημασιολογίας εκ συνθέσεως υποτίθεται ότι είναι χαρακτηριστικό της ανθρώπινης γλώσσας και νόησης.

Τα τελευταία χρόνια, η υπόθεση του φυσικού συμβολικού συστήματος τέθηκε υπό αμφισβήτηση στη γνωσιοεπιστήμη. Ειδικότερα, στο στόχαστρο των επικρίσεων βρέθηκε ο ισχυρισμός ότι κεντρική θέση στις ανθρώπινες γνωσιακές δραστηριότητες κατέχει η επεξεργασία συντακτικώς δομημένων αναπαραστάσεων, που διέπεται από κανόνες.

ΜΕΡΟΣ Β

Η ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΑ

1.2.1 Θεωρητικές και μεθοδολογικές θεωρήσεις

Η μελέτη του υλικού υποστρώματος των ανώτερων γνωσιακών λειτουργιών, όπως η μνήμη, η γλώσσα ή η συνείδηση, συχνά φέρεται με το περιληπτικό όνομα *νευροψυχολογία*. Κατά παράδοση, οι νευροψυχολόγοι μελετούν πώς πραγματώνονται στο φυσικό επίπεδο οι γνωσιακές λειτουργίες, μελετώντας ανθρώπους ή ζώα με εγκεφαλικές βλάβες. Η επίδοση ενός ατόμου που έχει υποστεί βλάβη σε γνωστή περιοχή του εγκεφάλου είναι δυνατόν να συγκριθεί με την επίδοση ανθρώπων με άθικτο εγκέφαλο ή με βλάβη σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου. Οι διαφορές στην επίδοση είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για να παραχθούν ή για να υποβληθούν σε δοκιμασία θεωρίες σχετικές με το ρόλο διαφόρων εγκεφαλικών περιοχών στις γνωσιακές λειτουργίες. Αυτή η ερευνητική οδός έχει διερευνηθεί εντατικά σε γνωσιοεπιστημονικό πλαίσιο, και αυτό για πολλούς λόγους. Πρώτον, οι νευρολογικοί ασθενείς ενίοτε εμφανίζουν εντυπωσιακά επιλεκτικές γνωσιακές βλάβες, κι αυτό υποβάλλει την ιδέα ότι μερικές από τις λεπτομερείς αναπαραστάσεις και διεργασίες που έχουν τεθεί στο γνωσιακό επίπεδο ανάλυσης, στο φυσικό επίπεδο εκτελούνται σε εντοπισμένες περιοχές του εγκεφάλου. Δεύτερον, μεθοδολογικές πρόσοδοι στη γνωσιακή

ψυχολογία επιτρέπουν να αποτιμηθούν πολύ λεπτομερέστερα οι γνωσιακές διαταραχές σε νευρολογικούς ασθενείς. Τρίτον, οι σύγχρονες γνωσιοεπιστημονικές θεωρίες έχουν παραγάγει πλήθος από νέες νευροψυχολογικές θεωρίες. Η άνθηση της νευροψυχολογικής έρευνας σε γνωσιοεπιστημονικό πλαίσιο έχει επίσης επιταχυνθεί καθώς αναπτύχθηκαν νέες μέθοδοι παρατήρησης της εγκεφαλικής λειτουργίας. Εντοπισμένα σχήματα δραστηριότητας, κατά τη διάρκεια γνωσιακών λειτουργιών, είναι δυνατόν να παρατηρηθούν στον άθικτο εγκέφαλο ή στον εγκέφαλο με βλάβη, χρησιμοποιώντας μεθόδους, όπως η απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (magnetic resonance imaging – MRI), η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography – PET), ή η καταγραφή προκλητών δυναμικών (event-related evoked-response potentials – ERP). Οι μέθοδοι αυτές έχουν περιορισμένη χωρική και χρονική διακριτική ικανότητα, ωστόσο επιτρέπουν στους ερευνητές να παρατηρούν με τρόπο άμεσο μερικά από όσα κατ' ανάγκη απλώς συνάγουν ως υποθετικό συμπέρασμα, όταν χρησιμοποιούν την παραδοσιακή μέθοδο συσχέτισης της γνωσιακής επίδοσης με τη θέση των εγκεφαλικών βλαβών.

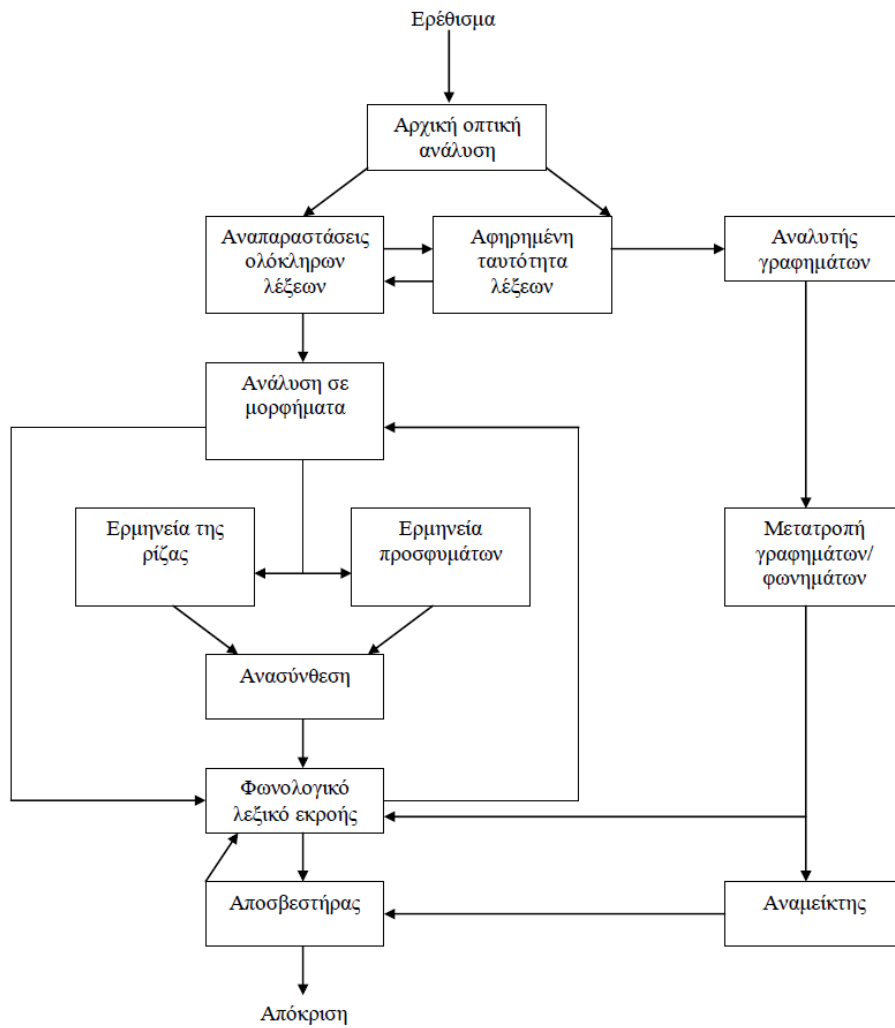
Η παραδοσιακή, αλλά εν πολλοίς και η σύγχρονη νευροψυχολογία, είναι ένα αναλυτικό εγχείρημα «εκ των άνω προς τα κάτω». Αυτό σημαίνει ότι θεωρίες διατυπωμένες στο γνωσιακό επίπεδο ανάλυσης συσχετίζονται με τα νευροψυχολογικά εμπειρικά δεδομένα. Ωστόσο, καθώς προοδεύει η γνώση σχετικά με τα νευρωνικά κυκλώματα και αναπτύσσονται συνδεδεσμένα υποδείγματα

και υποδείγματα με νευρωνικά δίκτυα, αρχίζουν να αναδεικνύονται, στο νευροψυχολογικό πεδίο, συνθετικές θεωρήσεις «εκ των κάτω προς τα άνω». Οι ερευνητές νευροψυχολόγοι πρέπει τώρα να αποδίδουν τη δέουσα προσοχή σε δεδομένα σχετικά με τα νευρωνικά κυκλώματα και πρέπει να λαμβάνουν υπόψη δικτυακά υποδείγματα, επιπλέον των πιο κλασικών γνωσιακών υποδειγμάτων. Τα κλασσικά υποδείγματα συνήθως διατυπώνονται σε υψηλότερο επίπεδο ανάλυσης και χρησιμοποιούν πολύ δομημένες αναπαραστάσεις και κανόνες. Σήμερα, είναι έντονη η συζήτηση, σε νευροψυχολογικό πλαίσιο, όσον αφορά το σχετικό βάρος που πρέπει να αποδίδεται στα παραδοσιακά γνωσιακά υποδείγματα και τα νευροβιολογικά δεδομένα. Πολλά παραδοσιακά γνωσιακά υποδείγματα, βεβαίως, δεν είχαν σχεδιαστεί με οιαδήποτε γενική θεωρία νευρωνικού υπολογισμού κατά νουν, και τα αδρά ανατομικά δεδομένα για τις εγκεφαλικές βλάβες, όσα κατά παράδοση συσχετίζονται με τη νευροψυχολογία, δεν αποκαλύπτουν πολλά για την οργάνωση των νευρωνικών κυκλωμάτων. Όσοι θεωρητικοί είναι προσανατολισμένοι στην αναγωγή των γνωσιακών λειτουργιών σε νευρωνικά υποδείγματα (Churchland 1986· Sejnowski 1986) έχουν την τάση να υποστηρίζουν ότι όλες οι νευροψυχολογικές θεωρίες θα πρέπει να βασίζονται, τουλάχιστον εν μέρει, σε καλώς τεκμηριωμένα χαρακτηριστικά του νευρωνικού υπολογισμού και, όπου αυτό είναι εφικτό, σε μικροδομικά νευροεπιστημονικά δεδομένα.

Η λεπτομερής μελέτη της *επίκτητης δυσλεξίας* (της απώλειας αναγνωστικών δεξιοτήτων εξαιτίας εγκεφαλικής βλάβης) αποτελεί ένα από τα πιο επιτυχή

παραδείγματα της αναλυτικής προσέγγισης «εκ των άνω προς τα κάτω» στη νευροψυχολογική έρευνα (Coltheart 1985). Οι ερευνητές έχουν αναλύσει συστηματικά τα σχήματα αναγνωστικών σφαλμάτων που παράγουν δυσλεξικού ασθενείς. Η ανάλυση αυτή επιτρέπει στους ερευνητές να αποκτήσουν κάποιες εννοήσεις σχετικές με το πώς δομείται το αναγνωστικό σύστημα. Η ολική δομή ενός θεωρητικού υποδείγματος σύμφωνα με αυτήν την ερευνητική κατεύθυνση είναι δυνατόν, στην τυπική περίπτωση, να αναπαρασταθεί ως διάγραμμα ροής, όπως στην εικόνα 1-B. Κάθε «κουτί» στο διάγραμμα ροής αντιπροσωπεύει έναν υπολογιστικό σπόνδυλο, δηλαδή μιά υπολογιστική συνιστώσα που δέχεται μία ή περισσότερες αναπαραστάσεις ως εισροή και απεικονίζει την εισροή αυτή πάνω σε μιά αναπαράσταση εκροής. Ο χαρακτηρισμός (η «ετικέτα») σε κάθε κουτί περιγράφει την αναπαράσταση εκροής όποιαν υπολογίζει ο εκάστοτε σπόνδυλος. Τα βέλη στο διάγραμμα αναπαριστούν τη ροή πληροφορίας μεταξύ των σπονδύλων. Η εικόνα 1-B παριστά ένα υπόδειγμα που πρότειναν ο Marshall και οι συνεργάτες του (Marshall και Newcombe 1981). Για την ανάγνωση μεμονωμένων λέξεων υπάρχουν, κατά το υπόδειγμα, δύο παράλληλες οδοί επεξεργασίας των πληροφοριών. Η μία οδός βασίζεται στο οπτικό λεξιλόγιο και είναι γνωστή ως *λεξική* ή *άμεση* οδός. Η άλλη οδός, η ονομαζόμενη *φωνολογική*, βασίζεται σε κανονικότητες στην αντιστοίχιση ανάμεσα στην ορθογραφία και στους φθόγγους, καθώς και στη μορφολογική και τη φωνολογική δομή της ομιλούμενης γλώσσας. Η οδός αυτή είναι ικανή να αναπληρώσει φωνολογικά μια λέξη όταν απουσιάζει άμεση οδός επεξεργασίας.

Στο εν λόγω υπόδειγμα, η αναγνώριση των λέξεων αρχίζει με ανάλυση των οπτικών γνωρισμάτων που παρέχουν πληροφορίες για την αναγνώριση των γραμμάτων ή ολόκληρων λέξεων. Στη φωνολογική οδό, τα γράμματα ομαδοποιούνται ή αναλύονται μαζί σε συλλαβικές μονάδες, και στη συνέχεια μετατρέπονται στα ορθά φωνήματα. Η διεργασία μετατροπής βασίζεται σε κανόνες ή κανονικότητες που αποκτώνται μέσω της ορθογραφικής εμπειρίας (Venezky 1970). Στη συνέχεια, οι φωνολογικές εκροές της διεργασίας μετατροπής διαβιβάζονται σε μια περαιτέρω διεργασία που τις ανασυνθέτει για να αναπαράγει ολόκληρη τη λέξη. Τα αρχικά αναπτυξιακά στάδια της φωνολογικής οδού είναι προφανή, όταν οι νέοι αναγνώστες εκφωνούν τις λέξεις. Στη λεξική οδό, στα αρχικά στάδια οι λέξεις αναλύονται ώστε να εντοπιστεί η ρίζα της εκάστοτε λέξης (π.χ., λέξη *αντισηπτικός* γίνεται *αντι/σηπ/ικός*). Στη συνέχεια, ενεργοποιείται η λεξική μνήμη για να ανακληθεί το νόημα και η ορθή προφορά της ρίζας και των προθεμάτων και επιθεμάτων, αν υπάρχουν. Τα μέρη της λέξης, στη συνέχεια, ανασυντίθενται σύμφωνα με την ορθή προφορά. Υποτίθεται ότι οι δύο οδοί λειτουργούν εν παραλλήλω έτσι ώστε όποιο υποσύστημα συμπληρώσει πρώτο τη διεργασία αναγνώρισης της λέξης ελέγχει την προφορά της λέξης. Το υπόδειγμα αυτό σημείωσε αρκετή επιτυχία όσον αφορά την εξήγηση των διαφορών στην αναγνωστική επίδοση ασθενών με επίκτητη δυσλεξία. Για παράδειγμα, ασθενείς με *φωνολογική δυσλεξία* δυσκολεύονται να προφέρουν ανοίκειες λέξεις, έστω και απλές πλαστές λέξεις, π.χ. *τράμα*, κατά τα άλλα όμως δεν έχουν αναγνωστικές δυσκολίες.



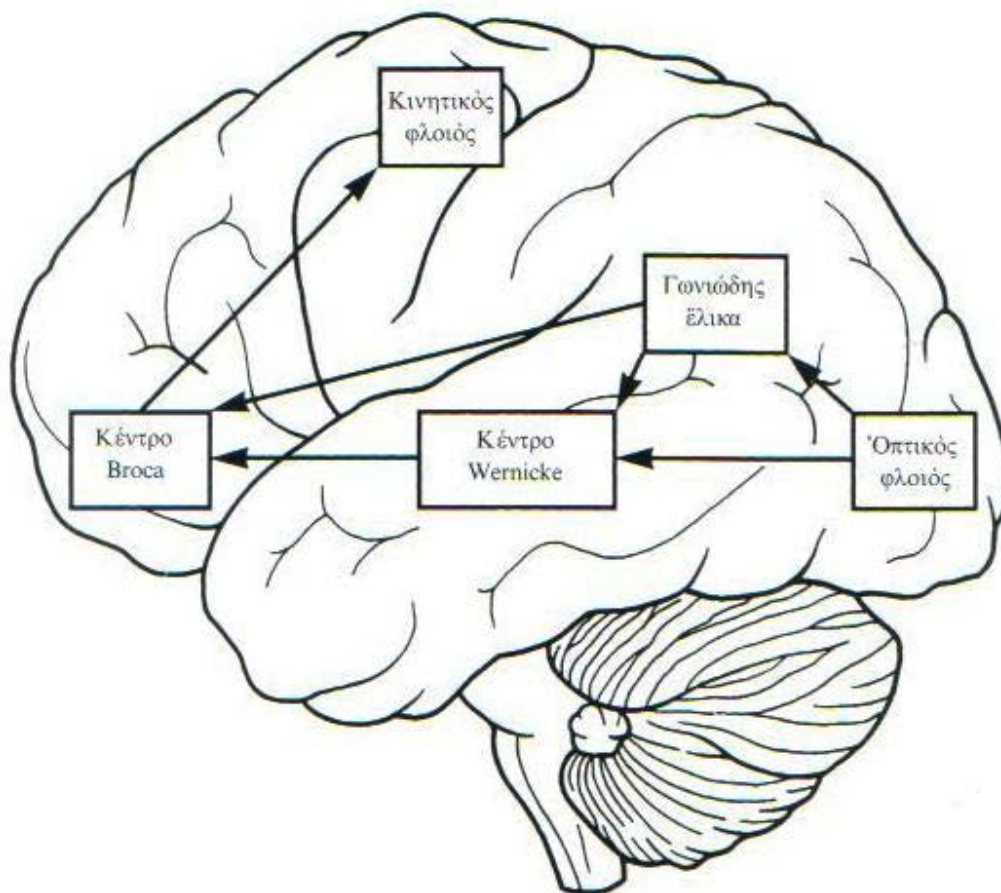
Εικόνα 1-B. Συμβολικό υπόδειγμα της ανάγνωσης

Στην περίπτωση αυτή, θεωρείται ότι η φωνολογική οδός έχει υποστεί βλάβη, ενώ έχει μείνει άθικτη η λεξική οδός και η πρόσβασή της σε ήδη γνωστό αναγνωστικό λεξιλόγιο. Το αντίστροφο πρόβλημα θεωρείται ότι υπάρχει στην πάθηση την ονομαζόμενη *επιφανειακή δυσλεξία*. Στην περίπτωση αυτή, ο ασθενής

αδυνατεί να προσπελάσει λεξικές πληροφορίες, και ως εκ τούτου αναγκάζεται να προφέρει κάθε λέξη διαβάζοντάς την μέσω της φωνολογικής οδού. Επειδή η φωνολογική οδός ακολουθεί ορθογραφικούς κανόνες για τη συναγωγή της προφοράς, όσοι πάσχουν από επιφανειακή δυσλεξία συχνά προφέρουν εσφαλμένα λέξεις με ιδιάζουσα προφορά, π.χ., την αγγλική λέξη «yacht» [γιοτ] ή λέξεις με κάποια ανωμαλία, π.χ., στην αγγλική γλώσσα προφέρουν εσφαλμένα τις λέξεις *come* ή *have* (κατά τον κανόνα, η κατάληξη *e* θα πρέπει να κάνει το φωνήεν μακρό). Όσοι πάσχουν από επιφανειακή δυσλεξία δυσκολεύονται επίσης να κατανοήσουν τι διαβάζουν, επειδή έχει υποστεί βλάβη η πρόσβαση στη λεξική μνήμη.

Τα υποδείγματα αυτού του είδους έχουν απεικονιστεί χαρτογραφικά στον εγκέφαλο (βλ. εικόνα 2-B) έτσι ώστε η θέση της εγκεφαλικής βλάβης και τα οργανωμένα σχήματα της αναγνωστικής διαταραχής να συσχετίζονται με τις επεξεργασιακές συνιστώσες των υποδειγμάτων (Benson και Geschwind 1982). Η οπτική εισροή υφίσταται επεξεργασία σε δύο παράλληλες οδούς από την ινιακή προς τη βρεγματική, την κροταφική και μετά στη μετωπιαία περιοχή. Στη φωνολογική οδό, οι οπτικές πληροφορίες μετατρέπονται σε ακουστικό κώδικα, καθώς η μορφή της λέξης διέρχεται από γλωσσικές περιοχές στο αριστερό ημισφαίριο του εγκεφάλου. Έχει προσδιοριστεί ότι η μετατροπή αυτή συντελείται στη γωνιώδη έλικα του βρεγματικού λοβού, δεδομένου ότι όσοι ασθενείς έχουν υποστεί βλάβη στην περιοχή αυτή χάνουν την ικανότητα να προφέρουν λέξεις. Υποτίθεται ότι η λεξική οδός παρακάμπτει τη γωνιώδη έλικα και έχει απευθείας

πρόσβαση σε σημασιολογικές πληροφορίες στον κροταφικό λοβό, με βάση την οπτική μορφή των λέξεων. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι τα κινητικά προγράμματα για τον έλεγχο της προφορικής εκροής εντοπίζονται στην περιοχή του Broca στον μετωπιαίο φλοιό.



Εικόνα 2-B. Το υπόδειγμα της ανάγνωσης κατά Wernicke-Geschwind όπως αντιπροσωπεύεται σε διάφορες φλοιώδεις περιοχές.

Ο νευροψυχολόγος αντιμετωπίζει τρία είδη μεθοδολογικών προβλημάτων.

Το πρώτο, είναι κοινό πρόβλημα όλων των γνωσιοεπιστημόνων. Όπως όλοι οι γνωσιοεπιστήμονες, ο νευροψυχολόγος, στην τυπική περίπτωση, έχει μια υπολογιστική θεωρία για την εκάστοτε υπό μελέτη γνωσιακή διεργασία. Είτε πρόκειται για παραδοσιακή συμβολική θεωρία ή για μια πιο μικροδομική συνδεσιακή θεωρία, η θεωρία ενδέχεται να είναι εσφαλμένη. Οι προτεινόμενες αναπαραστάσεις, οι συνιστώσες, ή οι υπολογιστικές διεργασίες ενδέχεται να μην είναι ορθές.

Το δεύτερο πρόβλημα το αντιμετωπίζουν όλοι οι γνωσιοεπιστήμονες όσοι ενδιαφέρονται για τον εγκέφαλο. Εκτός από μια υπολογιστική θεωρία σχετική με μερικές γνωσιακές διεργασίες, ο νευροψυχολόγος πρέπει να έχει μια θεωρία για το πώς το υπολογιστικό υπόδειγμα πραγματώνεται στον εγκέφαλο. Η υπολογιστική θεωρία δεν υπαγορεύει τη θεωρία τη σχετική με την πραγμάτωση στο φυσικό επίπεδο. Με δεδομένη την τρέχουσα κατάσταση των γνώσεων, υπάρχουν σχεδόν πάντοτε περισσότερες της μίας δυνατότητες για τη χαρτογραφική απεικόνιση της υπολογιστικής θεωρίας στον εγκέφαλο. Μια απλή χαρτογραφική απεικόνιση που συσχετίζει τμήματα του υπολογιστικού υποδείγματος με διακριτά μέρη του εγκεφάλου θα ήταν εσφαλμένη, αν μια υπολογιστική συνιστώσα δεν πραγματωνόταν σε ένα εγκεφαλικό «κέντρο» αλλά σε αρκετές, ανατομικώς διακριτές, περιοχές του εγκεφάλου.

Έτσι, ο γνωσιακός νευροεπιστήμονας χειρίζεται δύο θεωρίες, που καθεμιά τους είναι δυνατόν να αστοχεί ποικιλοτρόπως, δυσχεραίνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο την ερμηνεία των φαινομένων και τον καταλογισμό της ευθύνης για την αποτυχία, όταν τα δεδομένα υποβάλλουν την ιδέα αναθεώρησης των θεωριών. Πολλοί ερευνητές ελπίζουν ότι αυτή η διπλή δυσκολία της γνωσιακής νευροεπιστήμης θα γίνει πλεονέκτημα, όσο προάγεται η γνώση. Τα υπολογιστικά και τα νευρωνικά υποδείγματα, στηριγμένα σε συμπεριφορικά και νευροβιολογικά δεδομένα, θα πρέπει εντέλει να αλληλοπεριορίζονται, η έρευνα σε ένα επίπεδο ανάλυσης θα πρέπει να στηρίζει ή να αποκλείει κατηγορηματικά δυνατότητες στα άλλα επίπεδα. Αν παραμερίσουμε διάφορα επιχειρήματα σχετικά με την αξία των υποδειγμάτων γνωσιακής εμπνεύσεως έναντι των υποδειγμάτων νευρωνικής εμπνεύσεως, το ενδεχόμενο να συγκλίνουν τα τεκμήρια από διαφορετικά επίπεδα ανάλυσης υποβάλλει την ιδέα ότι όλα τα επίπεδα θα πρέπει να διερευνώνται ταυτοχρόνως και με τη μεγαλύτερη δυνατή συνεργασία. Κάτι τέτοιο έχει κατά νουν η Patricia Churchland (1986) όταν κάνει λόγο για συνεξελικτική ερευνητική στρατηγική. Σε σχέση με μερικές ανώτερες γνωσιακές διεργασίες, το πρόβλημα σήμερα είναι ότι δεν υπάρχει αρκετή αξιόπιστη γνώση σε κατώτερα επίπεδα ανάλυσης ώστε να περιορίζονται αυστηρά τα ανώτερα επίπεδα, και αυτό αναστέλλει τη δυναμική της συνεξελικτικής έρευνας.

Το τρίτο πρόβλημα για τη νευροψυχολογία αφορά ειδικά την εργασία με υποκείμενα που έχουν υποστεί εγκεφαλική βλάβη ή έχουν άλλα είδη νευρολογικών ανωμαλιών. Η απόπειρα να γίνουν κατανοητές οι λειτουργίες ενός

εξαιρετικά πολύπλοκου συστήματος, με παρατήρηση της συμπεριφοράς του, όταν διάφορα μέρη του έχουν υποστεί ιδιότυπες βλάβες, προφανώς είναι δυσκολότατο εγχείρημα. Πρώτα πρώτα, ο νευροψυχολόγος είναι αναγκασμένος, συν τοις άλλοις, να αναπτύξει μια θεωρία για το πώς λειτουργεί το υπολογιστικό υπόδειγμα της φυσιολογικής γνωσιακής δραστηριότητας όταν «υφίσταται βλάβη» και να απεικονίσει χαρτογραφικά τις γνωσιακές βλάβες σε βλάβες στο φυσικό επίπεδο. Η γενική εμπειρική στρατηγική των νευροψυχολόγων ήταν να δείχνουν ότι μια βλάβη σε συγκεκριμένη εγκεφαλική περιοχή παραβιάζει επιλεκτικά μια πτυχή της επίδοσης ενώ αφήνει άθικτες άλλες πτυχές (που με τη σειρά τους ενδέχεται να διαταράσσονται ως αποτέλεσμα βλάβης σε άλλη εγκεφαλική περιοχή). Όταν διάφορες πτυχές της φυσιολογικής γνωσιακής επίδοσης *διασχίζονται* η μία από την άλλη, εξαιτίας εγκεφαλικής κάκωσης, όσες εγκεφαλικές περιοχές έχουν υποστεί τη βλάβη είναι δυνατόν να απεικονιστούν χαρτογραφικά σε συνιστώσες των γνωσιακών υποδειγμάτων που είναι υπεύθυνες για τις διαταραγμένες και, αντιστοίχως, για τις άθικτες πτυχές της επίδοσης. Ωστόσο, ακόμη και όταν η διάσχιση είναι πλήρης, οι προτεινόμενες χαρτογραφικές απεικονίσεις δεν είναι λογικώς αναγκαίες (Shallice 1988). Επί παραδείγματι, οι Churchland και Sejnowski (1992) υποστηρίζουν ότι τα συνδεδεμένα υποδείγματα όταν «υφίστανται βλάβη» είναι δυνατόν να εμφανίζουν διασχιστική επίδοση έστω και αν δεν αποτελούνται από διακριτούς σπονδύλους διασυνδεδεμένους με οδούς μεταφοράς διαφορετικών αναπαραστάσεων. Αυτό μπορεί να συμβεί ως εξής: καθώς οι συντελεστές στάθμισης σε αφανείς μονάδες προσαρμόζονται κατά τη διάρκεια της

μάθησης, οι μονάδες είναι δυνατόν να εξειδικεύονται στη μία ή στην άλλη πτυχή της δομής του εκάστοτε πεδίου (π.χ., στα φωνήεντα σε αντιδιαστολή προς τα σύμφωνα). Αν οι μονάδες με παρόμοια εξειδίκευση συγκεντρώνονται στο φυσικό επίπεδο σε μια περιοχή, θα ήταν δυνατόν να υφίστανται επιλεκτικά βλάβη, με αποτέλεσμα την επιλεκτική διαταραχή της επίδοσης.

Επιπλέον παράγοντες περιπλέκουν περαιτέρω τα προβλήματα ερμηνείας των νευροψυχολογικών δεδομένων. Οι εγκεφαλικές βλάβες, όσες επισυμβαίνουν με τρόπο φυσικό (στην τυπική περίπτωση, το αίτιο είναι εγκεφαλική προσβολή, κρανιακός τραυματισμός ή λοίμωξη), δεν σέβονται υπολογιστικές κατηγορίες και συνήθως είναι αρκετά διάχυτες και εμπλέκουν αρκετές μείζονες περιοχές. Οι εντοπισμένες βλάβες είναι σπάνιες. Όταν, για τους σκοπούς της μελέτης, ομαδοποιούνται οι ασθενείς με παρόμοια γνωσιακή επίδοση, οι ομάδες ποτέ δεν είναι ομοιογενείς. Τα υποκείμενα, συνήθως, έχουν ποικίλες βλάβες διαφορετικής έκτασης και σε κάπως διαφορετικές θέσεις. Ακόμη και σε μια σχετικώς ομοιογενή ομάδα, ενδέχεται να εξακολουθούν να υπάρχουν σημαντικές ατομικές διαφορές σε ό,τι αφορά την οργάνωση των φλοιωδών χαρτών. Οι τεχνικές απεικόνισης όσες χρησιμοποιούνται για να προσδιοριστεί η ταυτότητα των εγκεφαλικών κακώσεων έχουν και αυτές περιορισμούς. Η αξονική τομογραφία (CT), η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη τομογραφία του εγκεφάλου, δεν μπορεί να απεικονίσει βλάβη μικρότερη από ένα έως δύο εκατοστά και δεν αποδίδει κατά την προσπάθεια ταυτοποίησης υποφλοιωδούς βλάβης. Ένας άλλος παράγοντας που πρέπει να συνυπολογίζεται είναι το αίτιο της βλάβης. Η ομαδοποίηση ασθενών με

διαφορετικούς τύπους βλάβης είναι προβληματική. Κρανιακοί τραυματισμοί σχεδόν πάντοτε παράγουν διάχυτη βλάβη· οι όγκοι είναι δυνατόν να παράγουν ηλεκτρικές ανωμαλίες· την εγκεφαλική λειτουργία είναι δυνατόν να την επηρεάσουν σχετικές γενικές παθήσεις, όπως η κυανωτική καρδιοπάθεια που μπορεί να επιβραδύνει τη μεταβολική δραστηριότητα μειώνοντας την παροχή οξυγόνου. Πολλοί ασθενείς με εγκεφαλικές βλάβες λαμβάνουν επίσης ψυχοτρόπα φάρμακα, όπως το προληπτικό επιληπτικών κρίσεων Tegretol (δραστική ουσία: Carbamazepine), ωστόσο η επίδραση των φαρμάκων αυτών στις γνωσιακές λειτουργίες επί του παρόντος δεν είναι καλά κατανοητή. Τέλος, η ηλικία του ασθενούς κατά τον χρόνο της βλάβης και ο χρόνος αποκατάστασης (δηλαδή το χρονικό διάστημα ανάμεσα στην κάκωση και στη διαγνωστική δοκιμασία του) είναι δυνατόν να αποτελούν σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν την επίδοση. Λαμβανόμενα ομού, αυτά τα προβλήματα συνιστούν τρομερή πρόκληση για τους νευροψυχολόγους. Καμιά μελέτη μιας ομάδας ασθενών με εγκεφαλική βλάβη δεν ελέγχει όλους τους παράγοντες, επειδή πάρα πολλοί ασθενείς θα αποκλείονταν από την ομάδα.

Μια προσέγγιση στο πρόβλημα αυτό ήταν να αποφεύγονται όσες μελέτες έχουν ως αντικείμενο ομάδες ασθενών, και αντ' αυτού να γίνονται λεπτομερείς περιπτωσιολογικές μελέτες ατόμων με εγκεφαλική βλάβη. Οι μελέτες του ιστορικού επιμέρους περιπτώσεων στοχεύουν είτε την περιεκτική αξιολόγηση των γνωσιακών λειτουργιών ενός ατόμου (πρωτοπόρος στην προσέγγιση ήταν ο Luria στην πρώην Σοβιετική Ένωση) ή τη λεπτομερή ανάλυση συγκεκριμένης

γνωσιακής λειτουργίας (αυτή είναι η βρετανική προσέγγιση, με βασικό υποστηρικτή στις Η.Π.Α. τον Caramazza). Υπάρχει διχογνωμία σχετικά με τη σχετική αξία των ομαδικών έναντι των περιπτωσιολογικών μελετών στη νευροψυχολογία (Caramazza και McCloskey 1988).

ΜΕΡΟΣ Γ

ΟΙ ΓΝΩΣΙΑΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

1.3.1 Εισαγωγή

Η συνειρμική ενεργοποίηση έχει προταθεί ως διεργασία ανάκλησης των προτασιακών σχηματικών αναπαραστάσεων. Όσον αφορά τον σχετικό μηχανισμό της αρχιτεκτονικής, ένα πληροφοριακό στοιχείο λογίζεται ότι έχει ανακληθεί, αν η ενεργοποίησή του είναι μεγαλύτερη από έναν ουδό. Όσες προτάσεις ανακαλούνται είναι διαθέσιμες για περαιτέρω επεξεργασία ή για κινητική εκροή και είναι διαθέσιμες στη συνείδηση.

Ο μηχανισμός ανάκλησης προφανώς δεν αρκεί αφ' εαυτού για να εξηγηθούν οι σκέψεις ή οι πράξεις μας. Ο μηχανισμός αυτός απλώς παρέχει μια συνειρμική ροή πληροφοριών. Πρέπει να υπάρχουν επιπλέον μηχανισμοί ικανοί να αξιολογούν την ανακαλούμενη πληροφορία, ως προς το αν σχετίζεται καθοριστικά με τους εκάστοτε τρέχοντες σκοπούς. Οι μηχανισμοί πρέπει επίσης να είναι ικανοί να συγκολλούν ανακαλούμενες πληροφορίες τη μία με την άλλη σε συνεπείς ειρμούς σκέψεων που οδηγούν σε συμπεράσματα, αποφάσεις ή λύσεις προβλημάτων.

1.3.2 Προσανατολισμός σε στόχους και ευελιξία των γνωσιακών διεργασιών

Εκτός λοιπόν από τη συνειρμική διεργασία ανάκλησης, πρέπει να υποθέσουμε ότι υπάρχουν και άλλες διεργασίες που εξυπηρετούν το μετασχηματισμό των πληροφοριών που είναι ενεργές σε δεδομένη στιγμή. Στην τυπική περίπτωση, οι πληροφορίες αυτές περιλαμβάνουν όχι μόνο πληροφορίες από τη μακρόχρονη μνήμη αλλά και πληροφορίες από τα αισθητικά συστήματα, καθώς και πληροφορίες για τους εκάστοτε τρέχοντες στόχους. Οι απαιτούμενες διεργασίες είναι ο συλλογισμός, ο σχεδιασμός της δράσης, οι διεργασίες επίλυσης προβλημάτων. Οι διεργασίες αυτές είναι δυνατόν να λαμβάνουν ως εισροή διαθέσιμες πληροφορίες και να παράγουν ως εκροή συμπεράσματα, αποφάσεις ή εντολές για δράση.

Έστω ότι ο Α έχει ως στόχο να περάσει λίγη ώρα διαβάζοντας ένα βιβλίο, και ότι η τρέχουσα οπτική εισροή δίνει την πληροφορία ότι είναι πολύ σκοτεινά για να διαβάσει. Μια απλή συλλογιστική διεργασία θα μπορούσε να συνδυάσει τα δύο πληροφοριακά στοιχεία και να δώσει ως *υποστόχο* την αύξηση του φωτισμού. Ο στόχος αυτός θα εκκινούσε ενδεχομένως την οπτική αναζήτηση πηγής ηλεκτρικού φωτός: αποτέλεσμα της αναζήτησης θα ήταν η οπτική πληροφορία ότι δηλαδή υπάρχει φωτιστικό κοντά στο κάθισμα του Α. Με τη σειρά της, η πληροφορία αυτή θα οδηγούσε ίσως στο στόχο του ενεργοποίησης του φωτιστικού, και θα εκκινούσε την οπτική αναζήτηση του διακόπτη. Έστω ότι στο σημείο αυτό ο λαμπτήρας δεν ανάβει. Η πληροφορία αυτή θα αποτελούσε ενδεχομένως έναυσμα

για να αναιρεθεί ο κορυφαίος στόχος, δηλαδή η μελέτη. Αυτό θα οδηγούσε ίσως στην ανάκληση της πληροφορίας ότι ο Α οφείλει να παραδώσει στο άμεσο μέλλον ένα δοκίμιο σχετικό με το προς ανάγνωση υλικό, οδηγώντας ενδεχομένως στην αποκατάσταση του αρχικού στόχου, της ανάγνωσης δηλαδή του βιβλίου. Ο στόχος αυτός θα οδηγούσε ενδεχομένως στην ανάκτηση ενός σχήματος σχετικού με τις ηλεκτρικές συσκευές. Το σχήμα θα περιελάμβανε το γεγονός ότι συνήθως οι συσκευές πρέπει να συνδέονται με ρευματοδότη. Εξ' αυτού θα ήταν δυνατόν να εκκινήσει η κατασκευή ενός νέου υποστόχου για να ελεγχθεί αν το φωτιστικό «είναι στην πρίζα». Ο νέος στόχος θα ενεργοποιούσε, ενδεχομένως, την οπτική αναζήτηση προκειμένου να συνδεθεί το φωτιστικό με ρευματοδότη. Ίσως πάλι να οδηγούσε στην παραγωγή παράκλησης προς παρευρισκόμενο φίλο, π.χ., «Μπορείς να δεις αν το φωτιστικό είναι στην πρίζα;». Αν αποδειχτεί ότι το φωτιστικό «είναι στην πρίζα», το σχήμα για τις ηλεκτρικές συσκευές θα μπορούσε και να ενεργοποιηθεί εκ νέου, οδηγώντας σε νέα σχέδια δράσης για να ανακαλυφθεί το αίτιο της βλάβης.

Αυτού του είδους η καθημερινή σκέψη συνυφαίνεται με άφθονη συλλογιστική δραστηριότητα που συντονίζει μεταξύ τους στόχους, αισθητές εισροές και πληροφορίες ανακαλούμενες από τη μνήμη. Πρέπει εδώ να παρουσιάσουμε αδρομερώς μερικά ακόμη χαρακτηριστικά της γνωσιακής αρχιτεκτονικής. Το ως άνω παράδειγμα του φωτιστικού διευκρινίζει την παραδοχή της εικόνας 1-Α ότι τα αισθητικά συστήματα πρέπει να έχουν ως εκροές ενεργές αναπαραστάσεις ικανές να χρησιμεύουν ως εισροές στην κεντρική επεξεργασία, μαζί με

αναπαραστάσεις που ανακαλούνται από τη μακρόχρονη μνήμη. Η κατ' αίσθηση αντίληψη, π.χ., ενός φωτιστικού στο άμεσο περιβάλλον πρέπει να τροφοδοτηθεί με κατάλληλη αναπαραστατική μορφή στις συλλογιστικές διεργασίες. Παρομοίως, ενεργές κεντρικές αναπαραστάσεις πρέπει να μπορούν να λειτουργήσουν ως εισροές σε κινητικά συστήματα έτσι ώστε να είναι δυνατόν να τελεστούν κινήσεις, π.χ., οι κινήσεις των βραχιόνων όσες απαιτούνται για να φτάσει ο Α το διακόπτη ή οι κινήσεις των οφθαλμών όσες απαιτούνται για την οπτική αναζήτηση. Η προφανής παραδοχή εδώ είναι ότι οι σχετικές αντιληπτικές εισροές και οι αντίστοιχες κινητικές εκροές έχουν προτασιακή σχηματική μορφή.

Ο προσανατολισμός σε στόχους είναι κεντρικό χαρακτηριστικό στο παράδειγμα του φωτιστικού και σε οιαδήποτε παρόμοια περίπτωση καθημερινής σκέψης. Είναι εύλογη η παραδοχή ότι οι στόχοι αναπαρίστανται με προτασιακή σχηματική μορφή. Είναι εύκολο να μεταφραστούν στόχοι, όπως: *Επιθυμώ να ανάψει το φωτιστικό* (ο προτασιακός κόμβος της πρότασης ΝΑ ΑΝΑΨΕΙ χρησιμεύει ως αντικείμενο της πρότασης ΕΠΙΘΥΜΩ). Στο άμεσο πλαίσιο της γνωσιακής επεξεργασίας οι στόχοι έχουν ποικίλη προέλευση. Είναι δυνατόν να ανακαλούνται από τη μνήμη (ανάμνηση της πρόθεσης για μελέτη βιβλιογραφίας)· είναι δυνατόν να τους παράγουν γνωσιακές διεργασίες που οδηγούνται από άλλους πρότερους ή υψηλότερους στόχους (που παράγουν την πρόθεση για άναμμα του φωτιστικού)· ενίοτε τους παρέχουν σχετικά άμεσα οι αισθητικές εισροές (όταν, π.χ., ένας φίλος μας ζητεί να ανάψουμε ένα φωτιστικό). (Το ερώτημα ποια είναι η έσχατη πηγή των στόχων ενός ατόμου είναι ευρύτερο). Το

ότι οι στόχοι είναι δυνατόν να κατευθύνουν την επεξεργασία μπορεί να εξηγηθεί με αναφορά στις προηγούμενες παραδοχές τις σχετικές με τη δυναμική της ενεργοποίησης και στην παραδοχή ότι οι γνωσιακές διεργασίες έχουν την τάση να απαιτούν ένα στόχο ως μία από τις εισροές τους. η αναπαράσταση ενός άμεσου στόχου διατηρείται ενεργή όσο εμπλέκεται στην επεξεργασία. Η ενεργοποίηση ανανεώνεται επανειλημμένα, καθώς επιλέγεται ως εισροή στις εκάστοτε τρέχουσες διεργασίες. Άλλες ενεργές αναπαραστάσεις που προκύπτουν από τη μνήμη, τις αισθητικές εισροές ή πρότερες διεργασίες, χρησιμοποιούνται ως αποτελεσματικές εισροές στην εκάστοτε τρέχουσα επεξεργασία μόνο αν αποδειχτεί ότι έχουν καθοριστική σχέση με τον άμεσο στόχο, και η ενεργοποίησή τους υφίσταται ταχεία απόσβεση αν δεν έχουν τέτοιου είδους καθοριστική σχέση.

Η γνωσιακή επεξεργασία που μπορεί να συσχετίζεται μια άμεση απόκριση σε κατ' αίσθηση εισροή και να συνδυάζει αυτήν την εισροή με σκοπούς και με ανακλημένες μνήμες κατακτά μεγάλη ευελιξία. Η ευελιξία αυτή είναι εν μέρει αποτέλεσμα της ικανότητας των γνωστικών διεργασιών να παράγουν αλυσίδες υποστόχων. Ως εκ τούτου, μια απλή πράξη, π.χ., η ενεργοποίηση του διακόπτη του φωτιστικού, είναι δυνατόν να έχει ως έναυσμα απεριόριστη ποικιλία ανώτερων στόχων. Για παράδειγμα, ο αμέσως ανώτερος στόχος θα μπορούσε να είναι η ενεργοποίηση του φωτιστικού ή η απενεργοποίησή του, το άγγιγμα ενός μικρού πλαστικού αντικειμένου, η παραγωγή ήχου, η παραγωγή δικαιολογίας για έγερση από το κάθισμα. Σε ανώτερες βαθμίδες της ιεραρχίας των στόχων, πάμπολλοι στόχοι μπορούν να εξυπηρετηθούν με αύξηση ή μείωση του φωτισμού

σε ένα δωμάτιο. Άλλη πτυχή της ευελιξίας αυτής είναι οι καινοφανείς συνδυασμοί στόχων με τις αισθητικές εισροές ή με άλλα στοιχεία ανακαλούμενα από τη μακρόχρονη μνήμη. Επί παραδείγματι, ως στόχος, η ενεργοποίηση ενός φωτιστικού που αρνείται να ανάψει στο διαμέρισμα ενός φίλου μπορεί να συνδυαστεί επωφελώς με την οπτική πληροφορία ότι ο φίλος είναι παρών (οδηγώντας στην παράκληση να ελέγξει ο φίλος το ρευματολήπτη), ή με την ανάμνηση ότι το πρωί είχαμε δει λαμπτήρες σε συγκεκριμένο ράφι στην κουζίνα (με αποτέλεσμα να πάμε στην κουζίνα για να πάρουμε νέο λαμπτήρα). Αυτοί οι νέοι συνδυασμοί παράγουν μεγάλη ποικιλία στη χρήση της εννοιολογικής ή σχηματικής γνώσης της αποθηκευμένης στη μακρόχρονη μνήμη. Ένα μικρό καφεόχρωμο εξάρτημα κυκλικής διατομής που προβάλλει σε ορθή γωνία από τη χαλκόχρωμη επιφάνεια της βάσης του φωτιστικού γενικά εμπίπτει στην έννοια «ηλεκτρικός διακόπτης», στο κατάλληλο όμως πλαίσιο ενδέχεται επίσης να συμπίπτει στην έννοια «πλαστικό πράγμα» ή στην έννοια «πράγμα που παράγει ήχο σαν κροτάλισμα». Παρομοίως, όσες πληροφορίες περιέχονται σε δεδομένο σχήμα δεν επηρεάζουν τις γνωσιακές διεργασίες με τρόπο άκαμπτο και ομοιόμορφο σε όλες τις περιστάσεις. Το τυπικό σενάριο επίσκεψης σε εστιατόριο δεν υπαγορεύει με απόλυτη αυστηρότητα τη συμπεριφορά μας, π.χ., στο εστιατόριο· Η γενική επισήμανση είναι η εξής: α) ότι η κατ' αίσθηση εισροή δεν προσδιορίζει με τρόπο άκαμπτο ποια σχήματα επηρεάζουν την εκάστοτε εν εξελίξει γνωσιακή επεξεργασία, και β) ότι τα ενεργά σχήματα δεν επηρεάζουν πάντοτε τη γνωσιακή επεξεργασία με τον ίδιο ακριβώς τρόπο.

1.3.3 Βασικές γνωσιακές διεργασίες και ερμηνευτική επεξεργασία

Μερικές διεργασίες πρέπει να ενυπάρχουν εκ κατασκευής στη γνωσιακή αρχιτεκτονική. Οι πληροφορίες στη μακρόχρονη μνήμη θα ήταν τελείως αδρανείς χωρίς μερικές διεργασίες ενυπάρχουσες εκ κατασκευής: επίσης, αφ' εαυτής, η συνειρμική διεργασία ανάκλησης δεν αρκεί για να οδηγήσει τη γνωσιακή δραστηριότητα σε στόχους. Ό,τι ισχύει για τις ηλεκτρονικές αριθμομηχανές ή τους ηλεκτρονικούς υπολογιστές, ό,τι δηλαδή πρέπει να περιέχουν εκ κατασκευής μερικές μαθηματικές πράξεις, π.χ., πρόσθεση, πρέπει να ισχύει και για την ανθρώπινη γνωσιακή αρχιτεκτονική. Για να διακρίνουμε τι θα μπορούσε να απαιτείται εν προκειμένω, ας επιστρέψουμε στο παράδειγμα του φωτιστικού που δεν ανάβει. Έστω ότι ο τρέχων ενεργός στόχος είναι να ανάψει το φωτιστικό. Μέσα από τη συνειρμική διεργασία ανάκλησης ο στόχος αυτός θα μπορούσε να ενεργοποιήσει μια δομή περίπου της ακόλουθης μορφής: *Το να τεθεί σε θέση «εντός» ο διακόπτης απενεργοποιημένου φωτιστικού είναι συνήθως αίτιο να ανάψει ο λαμπτήρας.* Με λίγη προσπάθεια θα μπορούσαμε να επεκτείνουμε τον μορφοτυπικό συμβολισμό των προτασιακών αναπραστάσεων, ώστε να καλύπτεται και αυτό το είδος δομής και θα δεχτούμε ότι τέτοιου είδους δομές είναι δυνατόν να αναπαρίστανται στη μνήμη και να ενεργοποιούνται την κατάλληλη στιγμή. Η επισήμανση εδώ είναι ότι, αφ' εαυτής, η απλή ενεργοποίηση της δομής δεν αρκεί. Πρέπει να υπάρχει μια πρόσθετη διεργασία που να έχει ως εισροή τη δομή και τον τρέχοντα σκοπό και να παράγει ως υποσκοπό την ενεργοποίηση του διακόπτη. Η

διεργασία αυτή είναι συνιστώσα ευρύτερης κοινωνικής ικανότητας που ονομάζεται *ανάλυση σκοπών-μέσων*, και μπορεί κάλλιστα να ενυπάρχει εκ κατασκευής στη γνωσιακή αρχιτεκτονική. Η γενική μορφή της εν λόγω διεργασίας είναι: α) να σημειώνει συνδυασμούς σκοπών (δηλαδή στόχων) και αναπαραστάσεων που προσδιορίζουν μέσα για την επίτευξη του εκάστοτε σκοπού, και β) να επιλέγει μετά, ως υποστόχο, τη χρήση των μέσων. Εδώ αποδίδεται ένα συγκεκριμένο παράδειγμα για το είδος στοιχειωδών διεργασιών που ενδέχεται να ενυπάρχουν εκ κατασκευής στη γνωσιακή αρχιτεκτονική. Από τα πιο στριφνά προβλήματα της γνωσιακής ψυχολογίας είναι ακριβώς η ανάπτυξη μιας καλά τεκμηριωμένης θεωρίας σχετικής με τις θεμελιώδεις διεργασίες όσες επιτρέπει η γνωσιακή αρχιτεκτονική.

Όπως έχει καταγραφεί προηγουμένως για τις καθολικές μηχανές, όταν σε ένα νοήμον σύστημα ενυπάρχει εκ κατασκευής σχετικά μικρό απόθεμα διεργασιών, οι διεργασίες του συστήματος είναι δυνατόν να επεκταθούν απεριόριστα, αν τα δεδομένα της μνήμης ερμηνευθούν ως εντολές. Οι άνθρωποι, προφανώς, έχουν την ικανότητα αυτή. Η επίλυση προβλημάτων με χρήση της ανάλυσης σκοπών-μέσων είναι δυνατόν να θεωρηθεί και αυτή ως ερμηνευτική διεργασία, όπου η σειρά που μ' αυτήν ανακαλούνται διάφορα μέσα ποικίλλει σημαντικά, ανάλογα με τους τρέχοντες σκοπούς και τις συνθήκες της κατάστασης.

Πρέπει τέλος να επισημανθεί ότι στην αρχιτεκτονική πρέπει να ενυπάρχουν εκ κατασκευής διεργασίες για την αποθήκευση νέων αναπαραστάσεων στη μακρόχρονη μνήμη. Με πολύ απλά λόγια, είναι θεμιτή η παραδοχή ότι οιαδήποτε

νέα αναπαράσταση κατασκευάζεται με κεντρικές διεργασίες ή προκύπτει από κατ' αίσθηση διεργασίες έχει μια πιθανότητα να αποθηκευθεί στη μνήμη. Εύλογη περαιτέρω παραδοχή είναι ότι όσο μεγαλύτερος ο χρόνος κατά τον οποίο η νέα αναπαράσταση μένει ενεργή στην εν εξελίξει γνωσιακή επεξεργασία, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα να αποθηκευτεί. Οι συνειρμικοί δεσμοί της νέας αναπαράστασης θα είναι συνάρτηση του τυπικού περιεχομένου της. Παρόμοιες παραδοχές βρίσκονται στο κέντρο των περισσότερων κλασικών θεωριών για την αποθήκευση στη μακρόχρονη μνήμη, και εξηγούν ευρύ φάσμα δεδομένων. Μπορούμε να δώσουμε ουσιαστικό περιεχόμενο στις παραδοχές κατά ποικίλους τρόπους. Για παράδειγμα, η σχέση ανάμεσα στο χρόνο επεξεργασίας και στην πιθανότητα αποθήκευσης είναι δυνατόν να λάβει επακριβή μαθηματική μορφή. Είναι επίσης δυνατόν να γίνει η παραδοχή ότι οι κόμβοι και οι δεσμοί των νέων αναπαραστάσεων έχουν ανεξάρτητες πιθανότητες αποθήκευσης: αυτό θα επέτρεπε να αποθηκεύονται ατελείς αναπαραστάσεις που δεν περιέχουν πλήρεις πληροφορίες ούτε πλήρεις συνειρμικές οδούς.

Η αποθήκευση νέων σχημάτων εγείρει δυσκολότερα ερωτήματα. Ένα σχήμα είναι δυνατόν να προσδιοριστεί με τρόπο άμεσο, ωστόσο τα περισσότερα σχήματα μαθαίνουμε από τα παραδείγματα που περιέχουν άσχετες λεπτομέρειες. Μια διεργασία αφαίρεσης επιτρέπει σε αναπαραστάσεις ειδικών περιπτώσεων να συμβάλλουν στην ανοικοδόμηση, στη μεταβολή και στην ενίσχυση γενικών σχημάτων. Η εκμάθηση νέων σχημάτων είναι από τις πιο δραστήριες περιοχές γνωσιοεπιστημονικής έρευνας. Οι ιδέες για την εκμάθηση των σχημάτων έχουν

συνέπειες σε ό, τι αφορά την αναπαράσταση των σχημάτων. Τα σχήματα πρέπει να αναπαρίστανται έτσι ώστε να είναι εύκολη η εκμάθησή τους με παραδείγματα.

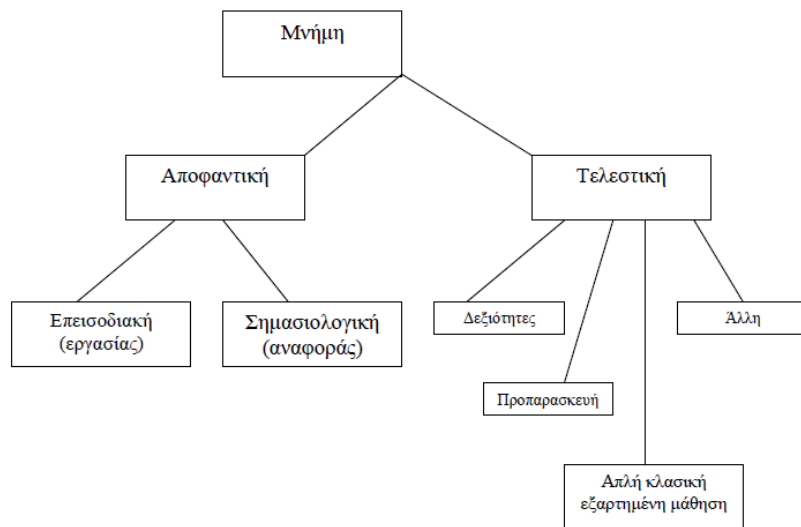
1.3.4 Μνήμη

Η μελέτη της μνήμης είναι καλό διαφωτιστικό παράδειγμα μελέτης γνωσιακής ικανότητας για την οποία η γνωσιακή και η νευροβιολογική θεωρία καθώς και τα σχετικά εμπειρικά δεδομένα δεν είναι εξίσου λεπτομερή και ασφαλή συγκεκριμένα με όσα αφορούν τη χρωματική όραση. Η σύγχρονη νευροψυχολογική μελέτη της ανθρώπινης μνήμης άρχισε με τη μελέτη του HM. Ο ασθενής αυτός υποβλήθηκε σε ριζική χειρουργική επέμβαση προκειμένου να τεθούν υπό έλεγχο οι συνεχείς επιληπτικές κρίσεις του. Η φαρμακευτική αγωγή είχε αποδειχτεί αναποτελεσματική και γι' αυτό αφαιρέθηκαν τα μέρη του εγκεφάλου του HM που παρήγαν την επιληπτική δραστηριότητα (Scoville και Milner 1957). Προς γενική κατάπληξη, ο HM, όταν ανένηψε από την επέμβαση, έπασχε από βαθιά αμνησία και δεν μπορούσε να θυμηθεί συμβάντα που είχαν συμβεί μετά την επέμβαση. Από την άλλη, ο HM δεν δυσκολευόταν να ανακαλέσει συμβάντα της παιδικής ηλικίας του ή να χρησιμοποιήσει πληροφορίες που είχε μάθει πριν από την επέμβαση. Οι βραχύχρονες μνημονικές δεξιότητές του ήταν φυσιολογικές. Επομένως, η επέμβαση είχε επηρεάσει την ικανότητά του να αποθηκεύει ή να ανακαλεί νέες μακροχρόνες μνήμες. Ο HM πάσχει από *πρόδρομη αμνησία*, αδυνατεί δηλαδή να ανακαλέσει συμβάντα που συμβαίνουν

μετά από το χρονικό σημείο έναρξης της αμνησίας. (*Ανάδρομη αμνησία* είναι η απώλεια μνήμης σχετικής με συμβάντα που συνέβησαν πριν από το χρονικό σημείο έναρξης της αμνησίας.) Στην περίπτωση του HM, η αμνησία είναι τόσο βαθιά ώστε να μπορεί να θυμηθεί τι έκανε ακόμη και πριν από λίγα λεπτά. Είναι μονίμως προσκολλημένος στο παρόν, ή όπως ο ίδιος περιγράφει «Κάθε μέρα είναι απομονωμένη από τις άλλες, ό,τι και να έχω βιώσει, χαρά ή λύπη... Είναι σαν να ξυπνώ από όνειρο. Απλά, δεν θυμάμαι» (Nilner, Corkin και Teuber 1968, 216).

Η περίπτωση του HM αναπροσανατόλισε την προσοχή στη μελέτη των διεργασιών αποθήκευσης και ανάκλησης και σε διάφορες πτυχές της μακρόχρονης μνήμης. Ο HM και άλλοι αμνησιακοί ασθενείς σαν τον HM έχουν δυσκολίες αναφορικά με τη σημασιολογική και την επεισοδιακή μνήμη. Η σημασιολογική μνήμη αναφέρεται στη μνήμη τη σχετική με γεγονότα, όπως το νόημα των λέξεων ή η ημερομηνία γενεθλίων ενός εγγονού· η επεισοδιακή μνήμη αφορά την ανάκληση συγκεκριμένων αυτοβιογραφικών συμβάντων, όπως μια εκδρομή την ημέρα της εθνικής επετείου ή το πρόγευμα της προηγούμενης ημέρας (Squire 1987). Στο σχεδιάσμα της γνωσιακής αρχιτεκτονικής ταξινομήθηκαν και τα δύο αυτά είδη μνήμης στην κατηγορία της αποφαντικής μνήμης, στο είδος μνήμης που είναι δυνατόν να μάθουμε με μία μόνο δοκιμή ή βιωματική εμπειρία, και η πρόσβασή μας σ' αυτό μπορεί να είναι εκούσια και συνειδητή, συνήθως με περισσότερα από ένα αισθητικά συστήματα. Την αποφαντική μνήμη την έχουμε αντιπαραβάλει με τις τελεστικές μνήμες, που οικοδομούνται με επανειλημμένη έκθεση, και εκδηλώνονται ως μεταβολές στην

επίδοση και όχι ως συνειδητή ανάμνηση, και είναι εξειδικευμένες κατά αισθητικό σύστημα. Στην εικόνα 1-Γ παρουσιάζεται ένα ταξινομητικό σχήμα των τύπων μνήμης.



Εικόνα 1-Γ. Υπόδειγμα των μνημονικών συστημάτων.

Ορισμένες μελέτες υποβάλλουν την ιδέα ότι στους αμνησιακούς ασθενείς το σύστημα τελεστικής μνήμης είναι άθικτο. Πρώτος ο Milner (1965) έδειξε ότι ο HM είναι ικανός να μαθαίνει νέες δεξιότητες. Επί παραδείγματι, μετά από ημερήσια πρακτική εξάσκηση σε μίαν άσκηση παρακολούθησης σε καθρέφτη, η επίδοση του HM βελτιωνόταν, μολονότι κάθε φορά που ο HM ακολουθούσε το πρόγραμμα εξάσκησης, δεν είχε ανάμνηση ότι είχε εκτελέσει και άλλοτε την ίδια άσκηση. Από την εποχή αυτής της πρώτης μελέτης, έχει δείχτει ότι είναι δυνατόν

να βελτιωθεί η μάθηση σε πολλούς άλλους συμπεριφορικούς τομείς, όπως η μάθηση λαβυρίνθων, η παρακολούθηση με το βλέμμα και με το χέρι, η κατοπτρική ανάγνωση, το πρόβλημα του Πύργου του Ανόι και τα παζλ (Squire 1987). Μια μελέτη επίσης ανέφερε ότι αναμνησιακοί ασθενείς ήταν δυνατόν να μάθουν φυσιολογικώς εξαρτημένα ανακλαστικά· σύμφωνα με το μεθοδολογικό παράδειγμα της μελέτης, οι ασθενείς μάθαιναν να κλείνουν τους οφθαλμούς όταν μάθαιναν ένα μουσικό τόνο (Weiskrantz και Warrington 1979).

Ο ΗΜ και άλλοι αμνησιακοί ασθενείς δείχνουν επίσης φαινόμενα προπαρασκευής με επανάληψη σε ασκήσεις, όπως η δοκιμασία συμπλήρωσης της ρίζας λέξεων. Στην άσκηση αυτή, το υποκείμενο εκτίθεται πρώτα σε ένα κατάλογο λέξεων, όπως ΚΑΤΟΙΚΙΑ ή ΠΑΡΑΓΩΓΗ. Αργότερα, το υποκείμενο βλέπει κατάλογο με τμήματα λέξεων, όπως ΚΑΤΟΙΚ-, ΠΑΡΑΓ-, ή ΚΗΠ-, και καλείται να πει την πρώτη λέξη που του έρχεται στο νου και αρχίζει με τα γράμματα αυτά. Με τις ρίζες του δεύτερου καταλόγου ήταν δυνατόν να κατασκευαστούν δέκα τουλάχιστον διαφορετικές λέξεις, άρα αν τα υποκείμενα μάντευαν τυχαία θα ήταν δυνατόν να κατασκευάσουν την προπαρασκευαζόμενη λέξη το πολύ στο 10% των περιπτώσεων. Τόσο οι αμνησιακοί ασθενείς όσο και τα υποκείμενα ελέγχου έχουν καλή επίδοση, πάνω από το ποσοστό τυχαίας πρόβλεψης, και δείχνουν παρόμοια φαινόμενα προπαρασκευής ανταποκρινόμενοι σε λέξεις από τον κατάλογο προπαρασκευής στο 60% έως 70% των περιπτώσεων, ακόμη και όταν αποθαρρύνονται να απομνημονεύσουν τον πρώτο κατάλογο (Graf, Squire και Mandler 1984). Όταν η άσκηση είναι η συνήθης δοκιμασία

αποφαντικής μνήμης, κατά την οποία δίδεται στα υποκείμενα η οδηγία να χρησιμοποιήσουν τα τμήματα λέξεων ως σήματα για όσες λέξεις έχουν παρουσιαστεί προσφάτως, τα αμνησιακά υποκείμενα είναι ανίκανα να χρησιμοποιήσουν τα σήματα. Τέτοιου είδους προπαρασκευή είναι πρόσκαιρη και απαλείφεται αν υπάρξει καθυστέρηση, διάρκειας μερικών ωρών έως ολίγων ημερών, πριν να εμφανισθούν στα υποκείμενα τα αποσπάσματα λέξεων.

Η εκσεσημασμένη διαφορά στην αμνησιακή επίδοση ανάμεσα σε ασκήσεις αποφαντικής και τελεστικής μνήμης στηρίζει την άποψη ότι αυτοί οι δύο τύποι γνώσης είναι οργανωμένοι σε διαφορετικά νευροβιολογικά συστήματα. Ο Squire (1987) έχει περιγράψει την τελεστική μνήμη ως τη διανοητική ιστορία συσσωρευμένης εμπειρίας που «συνδέεται και εκφράζεται με την ενεργοποίηση συγκεκριμένων δομών επεξεργασίας συνυφασμένων με τις μαθησιακές εργασίες. [Η τελεστική μνήμη] αποκτάται και διατηρείται δυνάμει της εγγενούς πλαστικότητας των δομών αυτών». Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι η τελεστική μάθηση περιέχεται στα εξειδικευμένα νευρωνικά κυκλώματα που χρησιμοποιούνται για να διεκπεραιωθεί η τελεστική εργασία. Η επανειλημμένη χρήση επιφέρει στους νευρώνες δομικές και νευροχημικές αλλαγές (π.χ., στις δενδριτικές ακίδες ή στους πόρους ιόντων ασβεστίου, αντιστοίχως). Οι εν λόγω μεταβολές διευκολύνουν τις συναπτικές συνδέσεις και παράγουν ένα λειτουργικό νευρωνικό κύκλωμα ικανό να υπολογίζει την επιθυμητή συμπεριφορική απόκριση. Γίνεται επίσης δεκτή η υπόθεση ότι αυτός ο μαθησιακός μηχανισμός είναι παρών σε νευρικά κυκλώματα σε ολόκληρο το ΚΝΣ. Η θεωρία ότι η

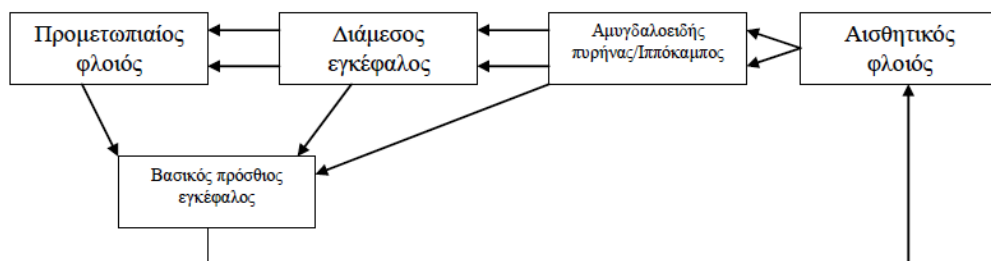
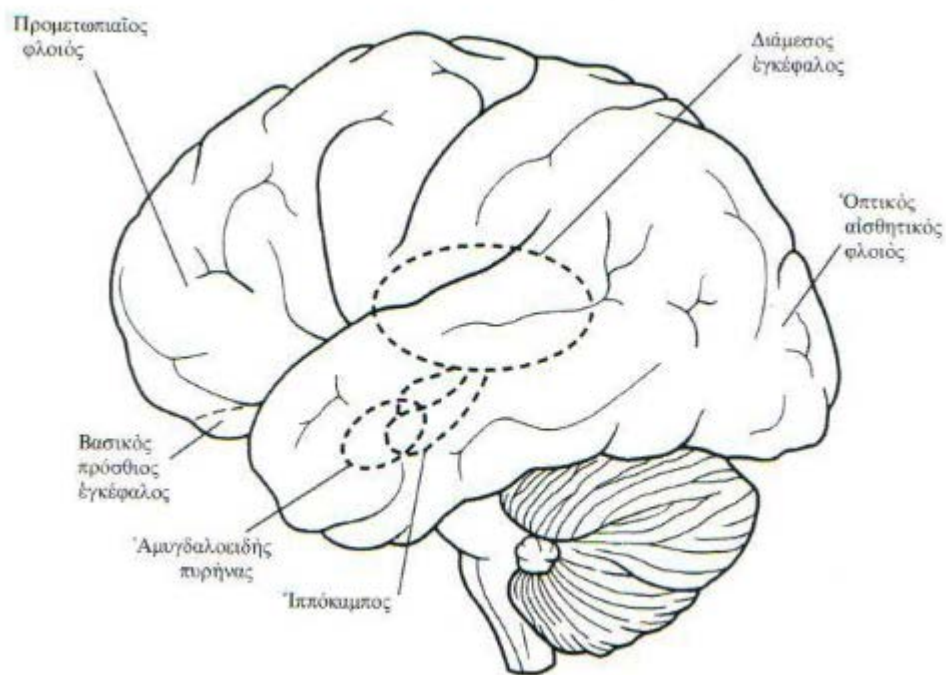
τελεστική μάθηση συνυφαίνεται με τοπικές μεταβολές στην αποδοτικότητα νευρωνικών κυκλωμάτων ενδεχομένως εξηγεί και γιατί η τελεστική μνήμη έχει την τάση να είναι πολύ εξειδικευμένη. Επί παραδείγματι, οι τελεστικές μνήμες, στην τυπική περίπτωση, δεν μεταφέρονται καλά από ένα αισθητικό σύστημα σε άλλο. Απλό παράδειγμα είναι η ως άνω διεργασία προπαρασκευής. Το φαινόμενο της προπαρασκευής μειώνεται, όταν η αρχική παράσταση των προπαρασκευαζόμενων λέξεων δεν είναι οπτική αλλά ακουστική. Ωστόσο, οι αποφαντικές μνήμες οργανώνονται, αποθηκεύονται και ανακαλούνται μαζί από πολλά διαφορετικά αισθητικά συστήματα. Για παράδειγμα, η μελωδία παλιάς μουσικής επιτυχίας ενδέχεται να ενεργοποιήσουν μνήμες από την παιδική ηλικία σχετικές με τον εορτασμό της εθνικής επετείου πολλά χρόνια πριν. Για να παγιωθεί η μνήμη ενός μεμονωμένου συμβάντος, φαίνεται ότι απαιτείται μια κεντρική δομή, λειτουργία της οποίας είναι να συσχετίζει πληροφορίες από διαφορετικά αισθητικά συστήματα. Οι δομές του ιππόκαμπου και του αμυγδαλοειδούς πυρήνα θεωρείται ότι εξυπηρετούν τη λειτουργία αυτή. Η διεργασία παγίωσης πρέπει να περιέχεται σε νευροανατομικές δομές χωριστές, στο φυσικό επίπεδο, από όσες δομές χρησιμεύουν για να αποθηκεύονται μακρόχρονες μνήμες, δεδομένου ότι ο HM μπορούσε να ανακαλεί αποφαντικές πληροφορίες που είχε αποκτήσει πριν από τη χειρουργική επέμβαση.

1.3.5 Νευρωνικό υπόδειγμα μνημονικού συστήματος

Αρκετές διαφορετικές εγκεφαλικές δομές έχει θεωρηθεί ότι εμπλέκονται στη μνημονική λειτουργία. Στον ΗΜ, είχε αφαιρεθεί χειρουργικά ο ιππόκαμπος και από τα δύο ημισφαίρια, μαζί με τους δύο αμυγδαλοειδείς πυρήνες και με μέρη και των δύο κροταφικών λοβών. Ως εκ τούτου, έντονο ενδιαφέρον εστιάστηκε στον ιππόκαμπο και στον αμυγδαλοειδή πυρήνα ως τόπο όπου παγιώνεται η μακρόχρονη αποφαντική μνήμη (Amaral 1987). Ωστόσο, έχει θεωρηθεί ότι στην αμνησία εμπλέκονται και άλλες φλοιώδεις περιοχές. Χρόνιος αλκοολισμός, συνοδευόμενος από έλλειψη θειαμίνης είναι δυνατόν να παραγάγει το νευρολογικό σύνδρομο το γνωστό με το όνομα Korsakoff. Οι ασθενείς με σύνδρομο Korsakoff πάσχουν από βλάβη στο θάλαμο (στους μεσαίους και στους πρόσθιους θαλαμιαίους πυρήνες) και ενίοτε στα μαστοειδή σώματα του υποθαλάμου, αν και οι ερευνητές σήμερα πιστεύουν ότι την απώλεια της μνήμης κατά πάσα πιθανότητα την προκαλεί η θαλαμική βλάβη (Zola-Morgan και Squire 1985).

Ο Mishkin και οι συνάδελφοί του έχουν προτείνει ένα υπόδειγμα κατά το οποίο η μέση κροταφική περιοχή και η περιοχή του διάμεσου εγκέφαλου (ο ιππόκαμπος και ο αμυγδαλοειδής πυρήνας, τα μαστοειδή σώματα και ο θάλαμος, αντιστοίχως) λειτουργούν μαζί ως μνημονικό σύστημα (Mishkin και Appenzeller 1987). Το υπόδειγμα κατά Mishkin περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικές όχι μόνο με τις δομές αυτές αλλά και με εγκεφαλικές περιοχές που συνδέονται μ' αυτές,

όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, ο βασικός πρόσθιος εγκέφαλος, οι κροταφικές και οι βρεγματικές δομές (βλ. εικόνα 2-Γ). Στο εν λόγω υπόδειγμα, κάθε περιοχή εξυπηρετεί διαφορετικό ρόλο στη μνημονική διεργασία. Οι αισθητικές πληροφορίες κινούνται από τις πρωτεύουσες αισθητικές φλοιώδεις περιοχές προς τον συνειρμικό φλοιό· εκεί σταθεροποιούνται μακρόχρονες μνήμες με ταυτόχρονη δραστηριότητα ανάδρασης από τον ιππόκαμπο και τον αμυγδαλοειδή πυρήνα. Αυτό το σύστημα ανάδρασης έχει δυο βρόχους. Υπάρχει μια έμμεση οδός διερχόμενη από δομές του διάμεσου εγκεφάλου, μέσα από τον προμετωπιαίο φλοιό και στη συνέχεια από τον βασικό πρόσθιο εγκέφαλο. Υπάρχει και μια άλλη οδός που συνδέει αμεσότερα τις πρωτεύουσες αισθητικές φλοιώδεις περιοχές με τον συνειρμικό φλοιό, μέσα από τον βασικό πρόσθιο εγκέφαλο. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση ότι ο προμετωπιαίος φλοιός οργανώνει και συσχετίζει συμπεριφορικές αποκρίσεις βασισμένες στην εκάστοτε τρέχουσα αισθητική εισροή. Ο ιππόκαμπος και ο αμυγδαλοειδής πυρήνας θεωρείται ότι λειτουργούν ως σύστημα μνήμης εργασίας και βοηθούν να παγιωθούν νέες αντιλήψεις από τη βραχύχρονη έως τη μακρόχρονη μνήμη, και επίσης ότι στηρίζουν τη μνημονική ανάκληση, συσχετίζοντας μεταξύ τους τα πολλά γνωρίσματα μιας επεισοδιακής μνήμης από διάφορα αισθητικά συστήματα. Βλάβη σε οιοδήποτε μέρος του συστήματος διαταράσσει τη λειτουργία, αλλά όχι στον ίδιο βαθμό.



Εικόνα 2-Γ. Το διάγραμμα ροής και οι ανατομικές θέσεις ενός υποδείγματος για τις λειτουργίες της οπτικής μνήμης.

1.3.6 Μνήμη εργασίας και προσοχή

Βάσει επικρατούσας υπόθεσης, υπάρχει όριο στην ποσότητα των πληροφοριών της μακρόχρονης μνήμης των οποίων η ενεργοποίηση υπερβαίνει έναν ουδό σε δεδομένη χρονική στιγμή. Το όριο αυτό, κατά την προαναφερθείσα

υπόθεση, ανακύπτει επειδή η ενεργοποίηση υφίσταται ταχεία απόσβεση και ενδεχομένως επειδή η ενεργοποίηση διαιρείται και κατανέμεται στις ενεργές συνειρμικές οδούς. Υπάρχουν επίσης όρια στο ρυθμό με τον οποίο τα αισθητικά συστήματα μπορούν να παρέχουν αναπαραστάσεις στις κεντρικές διεργασίες. Πολλά από τα όρια αυτά έχουν μελετηθεί εν εκτάσει. Για παράδειγμα, για να αναγνωρισθεί ένα οπτικό αντικείμενο, υπό τις καλύτερες συνθήκες, απαιτείται περίπου ένα δέκατο του δευτερολέπτου, ενώ χρειάζεται ένα τέταρτο του δευτερολέπτου για να γίνουν οι κινήσεις των οφθαλμών όσες απαιτούνται ώστε να έλθει ένα προς αναγνώριση αντικείμενο στο κέντρο του οπτικού πεδίου, όπου οι λεπτομέρειές του είναι δυνατόν να υποβληθούν σε επεξεργασία. Μια γενική παραδοχή εν προκειμένω είναι ότι οι αναπαραστάσεις, όσες προκύπτουν από την κατ' αίσθηση αντίληψη, καθώς και όσες προέρχονται από τη μνήμη, παύουν ταχέως να είναι ενεργές, αν δεν χρησιμοποιηθούν από τις εν εξελίξει γνωσιακές διεργασίες. Τέλος, μια παραδοχή είναι ότι η ενεργοποίηση νέων στόχων και άλλων αναπαραστάσεων που παράγονται από τις εν εξελίξει γνωσιακές διεργασίες μειώνεται και αυτή ταχέως.

Αυτοί οι περιορισμοί στην ενεργοποίηση θέτουν όρια στην ποσότητα των πληροφοριών που είναι διαθέσιμη προς επεξεργασία ανά πάσα στιγμή. Η διαφορική διαθεσιμότητα περιορισμένης ποσότητας πληροφοριών προς άμεση επεξεργασία συνιστά στην πραγματικότητα βραχύχρονη μνήμη. Τα περιεχόμενα της μνήμης αυτής υφίστανται ταχεία απόσβεση και αναδημιουργούνται από στιγμή σε στιγμή, είναι όμως αμέσως προσπελάσιμα. Οι ιδιότητες της

μακρόχρονης μνήμης είναι εν προκειμένω συμπληρωματικές: πολύ μεγάλη ποσότητα πληροφοριών είναι δυνατόν να αποθηκευτεί σχετικά μόνιμα, σχεδόν όμως όλη βρίσκεται σε λανθάνουσα κατάσταση, και μόνο δυνάμει είναι διαθέσιμη προς επεξεργασία. Ο όρος *μνήμη εργασίας* δηλώνει εδώ το σύνολο των ενεργών αναπαραστάσεων.

Όταν πρόκειται για τη σχεδίαση νοημόνων συστημάτων, η διάκριση ανάμεσα σε μνήμη εργασίας και σε μακρόχρονη μνήμη είναι φυσική. Ποτέ δεν θα συμβεί να χρειάζεται ολόκληρη η γνώση ενός συστήματος στον εκάστοτε τρέχοντα υπολογισμό· ως εκ τούτου, το μεγαλύτερο μέρος της πληροφορίας πρέπει να διατηρείται σε λανθάνουσα κατάσταση δυνητικής διαθεσιμότητας. Σε αντιδιαστολή, έχει νόημα να διατηρείται διαφορικός διαθέσιμο κάποιο απόθεμα γνώσης που ενδέχεται να έχει καθοριστική σχέση με το εκάστοτε εν εξελίξει έργο. Οι σύγχρονοι υπολογιστές δεν χρειάζεται να είναι τόσο ευέλικτοι όσο ένας νοήμων οργανισμός, ωστόσο, στην τυπική περίπτωση, έχουν αρκετούς μνημονικούς χώρους ποικίλης προσπελασιμότητας. Έχουν, π.χ., μνήμη καταχώρησης, κρυφή μνήμη, πρωτεύουσα μνήμη και μνήμη σκληρού δίσκου. Οι μνήμες εύκολης προσπέλασης ενδεχομένως συνεπάγονται αυξημένο κόστος σε ότι αφορά τα φυσικά υλικά κατασκευής. Πρόσθετο κόστος συνεπάγεται και το γεγονός ότι δεν είναι ασφαλής η πρόγνωση σχετικά με το ποια πληροφορία είναι πιθανότερο να χρειάζεται σε έναν υπολογισμό. Το κόστος αυξάνει όσο αυξάνει το μέγεθος της μνήμης, έτσι ώστε, για δεδομένο φάσμα υπολογιστικών έργων, να υπάρχει ένα βέλτιστο μέγεθος μνήμης.

Το πιο εντυπωσιακό ίσως γνώρισμα της ανθρώπινης μνήμης εργασίας είναι η πολύ περιορισμένη χωρητικότητά της. Αν οι υποστόχοι και τα ενδιάμεσα αποτελέσματα ενός υπολογισμού υπερβαίνουν έναν μικρό αριθμό, τότε μερικοί υποστόχοι και μερικά αποτελέσματα παύουν να είναι ενεργά, και γίνονται απροσπέλαστα. Αν προσπαθήσει, π.χ., κάποιος να πολλαπλασιάσει νοερά διψήφιους ή τριψήφιους αριθμούς με τον κοινό αλγόριθμο που μ' αυτόν κάνει τον πολλαπλασιασμό με μολύβι και χαρτί, ο αριθμός των ενδιάμεσων αποτελεσμάτων που πρέπει να μείνει στο νου κατά τον υπολογισμό, συνήθως, υπερβαίνει τη χωρητικότητα της μνήμης εργασίας. Δύσκολα προβλήματα, όπως, λ.χ. η απόφαση σχετικά με μια κίνηση σε μια σκακιστική παρτίδα ή ο προγραμματισμός μιας μεγάλης γιορτής, συχνά υπερβαίνουν και αυτά τη χωρητικότητα της μνήμης εργασίας, γιατί παράγουν πολλούς υποστόχους και εναλλακτικά ενδεχόμενα που πρέπει να διατηρηθούν στη μνήμη επί αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα προκειμένου να γίνει σύγκριση του ενός με το άλλο. Η περιορισμένη χωρητικότητα της μνήμης εργασίας έχει βαθιά επίδραση στις ανθρώπινες γνωσιακές δραστηριότητες. Επηρεάζει το πώς προσεγγίζουμε οιαδήποτε πολύπλοκη γνωσιακή εργασία.

Τα όρια της μνήμης εργασίας είναι δυνατόν να υπερκεραστούν, τουλάχιστον εν μέρει, με πολλούς τρόπους. Ένας είναι να σχεδιαστεί εκ νέου το προς επίτευξη έργο έτσι ώστε να περιοριστεί ο φόρτος της μνήμης εργασίας. Υπάρχουν, π.χ., αλγόριθμοι νοερής αριθμητικής με πολύ λιγότερα ενδιάμεσα αποτελέσματα απ' ό,τι οι συνήθεις αλγόριθμοι. Μια δεύτερη προσέγγιση είναι να

χρησιμοποιείται εξωτερικό αποθηκευτικό μέσο, όπως όταν καταγράφονται στο χαρτί υποστόχοι, εναλλακτικά ενδεχόμενα, ενδιάμεσα αποτελέσματα. Μια τρίτη δυνατότητα, γνωστή ως *κατάτμηση σε ενιαία τεμάχια* (chunking), θα ήταν να λειτουργεί μια πολύπλοκη αναπαράσταση στη μακρόχρονη μνήμη ως μεμονωμένο ενιαίο στοιχείο της μνήμης εργασίας. Για παράδειγμα, η μνήμη εργασίας, στην τυπική περίπτωση, υπερκαλύπτεται με ένα νέο δεκαψηφίο αριθμό τηλεφώνου, αν πρέπει να αναπαρασταθεί ως δέκα διακριτά στοιχεία συν τη σειραϊκή τάξη τους. Αν όμως ο αριθμός είναι 617-500-1776, είναι δυνατόν να κωδικευτεί ως ο αριθμός κλήσεως της περιοχής της Βοστώνης, ακολουθούμενος από το 500 και από το έτος της ανεξαρτησίας των ΗΠΑ. Για όσους έχουν εξοικείωση με αυτά, καθένα από τα τρία στοιχεία έχει μια καλά ολοκληρωμένη σχηματική αναπαράσταση στην ανθρώπινη μνήμη και ως εκ τούτου ενεργοποιείται ως ενιαία δομή. Έχει έως τώρα τεκμηριωθεί πολλαπλά το συμπέρασμα ότι στη μνήμη εργασίας είναι δυνατόν να διατηρηθούν μόνο τρία έως τέσσερα τεμάχια πληροφορίας τη φορά (Broadbent 1975).

Επειδή η χωρητικότητα της μνήμης εργασίας είναι περιορισμένη, όσες γνωσιακές δραστηριότητες κατατείνουν σε στόχους κατ' ανάγκη συσχετίζονται με ένα σημείο που σ' αυτό εστιάζεται η προσοχή. Από υπολογιστική σκοπιά, η απλούστερη ιδέα όσον αφορά την εστία της προσοχής είναι ότι πολλές αναπαραστάσεις, ενώ έχουν αρκετή ενεργοποίηση ώστε να είναι διαθέσιμες προς επεξεργασία, στην πραγματικότητα υφίστανται ελάχιστη ή καθόλου επεξεργασία. Οι αισθήσεις, η συνειρμική ανάκτηση από τη μακρόχρονη μνήμη και οι

γνωσιακές διεργασίες αυτές καθαυτές παράγουν σταθερή ροή ενεργών αναπαραστάσεων. Μερικές από τις ενεργές πληροφορίες δεν σχετίζονται με τους τρέχοντες στόχους και, ως εκ τούτου, υφίστανται απόσβεση χωρίς περαιτέρω επεξεργασία. Είναι δυνατόν να λεχθεί ότι οι στόχοι, με την ευρύτερη έννοια, «φιλτράρουν» τις ενεργές πληροφορίες. Στόχοι τόσο συγκεκριμένοι όσο το να κοιτάζουμε συγκεκριμένη περιοχή του χώρου και τόσο αφηρημένοι όπως η επιθυμία να κερδίσουμε πολλά χρήματα είναι δυνατόν να λειτουργήσουν, σε αρμονία με τις εκ κατασκευής ενδιάθετες γνωσιακές διεργασίες και με τα περιεχόμενα της μακρόχρονης μνήμης για να επιλεγούν ενεργές πληροφορίες προς περαιτέρω επεξεργασία. Φυσικό είναι εν προκειμένω το ερώτημα κατά πόσο η επιλογή δια της προσοχής μπορεί να λειτουργήσει με τρόπο άμεσο για να εμποδίσει να σχηματιστούν αναπαραστάσεις που δεν ικανοποιούν το α ή το β κριτήριο. Το αν υπάρχει ή όχι *φιλτράρισμα στα πρώτα στάδια* είναι ζήτημα αμφιλεγόμενο, εδώ όμως η παραδοχή είναι ότι τα αντιληπτά συστήματα παράγουν αναπαραστάσεις υψηλού επιπέδου, ανεξάρτητα από τους τρέχοντες στόχους, και ότι το φιλτράρισμα επακολουθεί αφού έχουν παραχθεί οι αναπαραστάσεις. Υπάρχουν προφανώς εξαιρέσεις: τις κινήσεις, π.χ., των οφθαλμών εν πολλοίς τις ελέγχει ο προσανατολισμός σε στόχους. Παρομοίως, η συνειρμική μνημονική ανάκληση επηρεάζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό από το εκάστοτε τρέχον ενεργό υλικό, οι τρέχοντες στόχοι όμως δεν είναι δυνατόν να θέσουν επιλεκτικά εκτός λειτουργίας άσχετες συνειρμικές οδούς.

Το περιεχόμενο της μνήμης εργασίας και η εστίαση της προσοχής περίπου συμπίπτουν με το εκάστοτε περιεχόμενο της συνείδησης. Τα περισσότερα από όσα έχουν αναφερθεί στο σημείο αυτό αντιπροσωπεύουν το συνειδητό βίωμά μας. Έχουμε επίγνωση πότε είναι αναγκαίο να εστιάσουμε την προσοχή μας. Προσπαθούμε να εστιάσουμε την προσοχή μας. Προσπαθούμε να αποφύγουμε τη διάσπαση της προσοχής όταν ασχολούμαστε με σπουδαίες εργασίες και προσπαθούμε να επιτελέσουμε δύο ή περισσότερες δύσκολες εργασίες ταυτοχρόνως. Γνωρίζουμε ότι η μνήμη εργασίας υπερφορτώνεται αρκετά εύκολα και προσπαθούμε να οργανώσουμε τις καθημερινές ασχολίες μας έτσι ώστε να περιορίζουμε ή να αποφεύγουμε την υπερφόρτωση. Ωστόσο, πέρα από όσα βιώνουμε καθημερινά, οι θεωρίες της μνήμης και της προσοχής πρέπει τελικά να βασίζονται σε εργαστηριακά αποτελέσματα, αφού στο εργαστήριο είναι δυνατόν να γίνουν πολύ ευαίσθητες μετρήσεις για να διαπιστωθεί αν μια συγκεκριμένη πληροφορία έχει επηρεάσει τη γνωσιακή επεξεργασία. Ενδέχεται να μην μπορούμε να αναφέρουμε λεκτικά ότι ένα πληροφοριακό στοιχείο ήταν παρόν στη μνήμη εργασίας. Κι αυτό για πολλούς και ποικίλους λόγους. Ο πρώτος λόγος είναι ότι αν προσπαθήσουμε να θυμηθούμε τι ήταν παρόν στη μνήμη εργασίας έστω και πριν λίγες στιγμές, μεγάλο μέρος από το περιεχόμενό της θα έχει χάσει την ενεργοποίησή του και, ως εκ τούτου, δεν θα είναι ανακλήσιμο με τρόπο άμεσο. Από την άλλη, αν προσπαθήσουμε, όσο εκδιπλώνεται η γνωσιακή δραστηριότητα, να παρακολουθήσουμε ενδοσκοπικά και να αναφέρουμε λεκτικά τα περιεχόμενα

της μνήμης εργασίας, το πρόσθετο έργο παρακολούθησης επηρεάζει την επίδοσή μας στο κύριο γνωσιακό έργο.

Η αυστηρά περιορισμένη χωρητικότητα της ανθρώπινης μνήμης εργασίας συνιστά πρόβλημα στο πλαίσιο της σύγχρονης ζωής, καθώς πολύ συχνά στο πλαίσιο αυτό ανακύπτουν περιστάσεις που θέτουν σε δοκιμασία τα όρια της μνήμης εργασίας. Αφού η επέκταση της μνήμης εργασίας κατ' ανάγκη συσχετίζεται με αυξημένο φυσικό κόστος (πολυπλοκότητα συνδεσμολογίας, ανάλωση ενέργειας κ.λπ.), μια τέτοια μνήμη εργασίας ίσως να εξασφάλιζε βέλτιστη προσαρμοστικότητα για το μεγαλύτερο διάστημα της ανθρώπινης εξέλιξης, όταν οι εργασίες που συνδέονταν με την επιβίωση ήταν ίσως απλούστερες ενδεχομένως όμως εξίσου απαιτητικές, με το δικό τους τρόπο). Από την άλλη, η χωρητικότητα της μνήμης εργασίας είναι ίσως βέλτιστη σε μια ευρύτερη προοπτική. Αν η μνήμη εργασίας ήταν μεγαλύτερη, πιθανώς να περιείχε πολλές άσχετες πληροφορίες και ασύμβατους στόχους. Κάτι τέτοιο θα απαιτούσε πολύπλοκες διαχειριστικές διεργασίες για να αποτραπεί η διάσπαση της προσοχής και για «να φιλτραριστούν» αντιφατικά αποτελέσματα (λ.χ., αποφάσεις να κινηθούμε ταυτοχρόνως προς τα αριστερά και προς τα δεξιά). Το ζήτημα καθίσταται ακόμη πολυπλοκότερο εκ του ότι, όταν βρεθούμε κατ' επανάληψη σε μια κατάσταση ορισμένου τύπου, είναι δυνατόν να υπερνικήσουμε τους περιορισμούς της μνήμης εργασίας με το μηχανισμό της κατάτμησης σε τεμάχια και με τη δημιουργία δεξιοτήτων.

1.3.7 Η γλώσσα

Όπως είναι γνωστό, διαφορετικά τμήματα του εγκεφάλου εξειδικεύονται σε επιμέρους γνωσιακές λειτουργίες. Το 1861, δύο Γάλλοι γιατροί, οι Auburtin (1825-1893) και Broca (1824-1880), περιέγραψαν ασθενή που είχε υποστεί απώλεια του έναρθρου λόγου, διαταραχή γνωστή επίσης και ως *αφασία*, ως αποτέλεσμα βλάβης σε μια μοίρα του μετωπιαίου λοβού. Ο Broca εξέτασε συνολικά 23 άτομα με γλωσσικές διαταραχές και κατέληξε στο συμπέρασμα ότι σε όλες τις περιπτώσεις είχε υποστεί βλάβη ο μετωπιαίος λοβός του αριστερού ημισφαιρίου. Περαιτέρω, παρατήρησε ότι είχε υποστεί βλάβη μόνο η παραγωγή λόγου ενώ η κατανόηση παρέμεινε άθικτη. Σήμερα, αυτή η μοίρα του μετωπιαίου φλοιού ονομάζεται *περιοχή Broca* και όσοι ασθενείς πάσχουν από απώλεια του έναρθρου λόγου λόγω βλάβης στην περιοχή αυτή λέγεται ότι πάσχουν από *αφασία Broca*.

Τους πάσχοντες από αφασία Broca τους χαρακτηρίζει βραδεία και επίπονη ομιλία. Είναι δυνατόν να απαιτούνται αρκετά δευτερόλεπτα για να παραχθεί κάθε λέξη και οι φθόγγοι είναι ασαφείς ή αναδιαταγμένοι.

Μια δεκαετία περίπου μετά την αναφορά του Broca, ο Wernicke περιέγραψε ένα δεύτερο γλωσσικό κέντρο στον κροταφικό λοβό. Ενώ οι πάσχοντες από αφασία Broca ομιλούν με βραδύτητα και προσπάθεια, χρησιμοποιώντας απλές γραμματικές δομές, όσοι πάσχουν από αφασία Wernicke έχουν αδυναμία στην κατανόηση του λόγου, και παρότι ομιλούν ευχερώς, συχνά συγχέουν τους

φθόγγους των λέξεων και αναμειγνύουν τις συλλαβές, δημιουργώντας νεολογισμούς, ή πάλι αναμειγνύουν φράσεις μεταξύ τους και παράγουν μια «λεκτική σαλάτα».

Επιπλέον η ικανότητα γραφής όσων πάσχουν από αφασία Wernicke συνήθως έχει υποστεί βλάβη.

Από την εποχή του Wernicke, η προσέγγιση των νευρολόγων και των νευροψυχολόγων στη μελέτη της νευρογλωσσολογίας είναι λειτουργιστική. Η μέθοδος συνίσταται στην προσεκτική εξέταση των γλωσσικών δεξιοτήτων ασθενών με εγκεφαλική βλάβη, προκειμένου να συσχετιστούν οι διαταραχές του άρθρου λόγου με τη θέση του εγκεφαλικού τραύματος. Οι Goodglass και Kaplan (1972) είναι οι δημιουργοί ταξινομητικού συστήματος που χρησιμοποιείται ευρέως στην ανάλυση γλωσσικών λειτουργιών. Το σύστημα περιλαμβάνει δύο τύπους διαταραχών στην κατανόηση, την οπτική και την ακουστική και οκτώ τύπους διαταραχών στην έκφραση (εκπομπή), που καλύπτουν περιοχές όπως η άρθρωση, η γραμματική, η ευχέρεια στην εκφορά του λόγου και η γραφή. Οι περισσότεροι αφασικοί ασθενείς έχουν διαταραχή σε πολλές από αυτές τις κατηγορίες, τόσο στις λειτουργίες έκφρασης όσο και στις λειτουργίες πρόσληψης. Πολλοί νευροψυχολόγοι από όσους μελετούν την αφασία ελπίζουν και αναμένουν ότι κάποτε καθεμιά από τις λειτουργίες αυτές θα εντοπιστεί σε διακριτές ανατομικές θέσεις, ωστόσο έως σήμερα ο στόχος αυτός δεν έχει επιτευχθεί. Ένας λόγος ίσως είναι η έκταση της εγκεφαλικής βλάβης στους περισσότερους ασθενείς. Την αφασία συνήθως την προκαλούν εγκεφαλικά

αγγειακά επεισόδια. Ένα από τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου, η μέση εγκεφαλική αρτηρία, τροφοδοτεί τις γλωσσικές περιοχές και είναι ιδιαίτερος ευαίσθητη στην αρτηριοσκληρίωση, μια νόσο που, προϋούσης της ηλικίας, επιφέρει πάχυνση των τοιχωμάτων και μείωση της αντοχής των αιμοφόρων αγγείων. Όταν ένα αιμοφόρο αγγείο υποστεί απόφραξη ή ρήξη, νεκρώνονται μεγάλες περιοχές του εγκεφαλικού ιστού· στην τυπική περίπτωση, το αποτέλεσμα είναι βλάβη που δεν εντοπίζεται σε συγκεκριμένη λειτουργική περιοχή.

Το ότι είναι δύσκολο να εντοπιστούν οι γλωσσικές λειτουργίες θα επιδεχόταν και άλλες εξηγήσεις. Ίσως ο εγκέφαλος να μην οργανώνει τις γλωσσικές διεργασίες σύμφωνα με τις κατηγορίες των Goodglass και Kaplan (Marshall 1986)· ίσως πάλι τέτοιου είδους λειτουργίες να μην είναι εντοπισμένες, αλλά κατανεμημένες ευρύτερα. Στην πράξη, μόνο το 60% των αφασικών ασθενών εμφανίζουν σχήματα γλωσσικής βλάβης που ταιριάζουν στα υφιστάμενα σήμερα ταξινομητικά σχήματα.

Η γλωσσική αφασιολογία προσεγγίζει τις γλωσσικές λειτουργίες από τη σκοπιά της θεωρίας επεξεργασίας πληροφοριών για να επιτύχει μια πολύ πιο λεπτομερή περιγραφή τους (Carlan 1987). Οι αφασιολόγοι, χρησιμοποιώντας θεωρητικές έννοιες από τη γλωσσολογία και τη γνωσιακή ψυχολογία, έχουν μελετήσει την ελλειμματική γλωσσική επίδοση αφασικών ασθενών για να απεικονίσουν τις διαταραχές τους σε υποσυνειστώσες ενός συστήματος γλωσσικής επεξεργασίας. Από τις εργασίες αυτές έχουν προκύψει πολύ ενδιαφέρουσες εκλεπτύνσεις της γλωσσολογικής θεωρίας. Για παράδειγμα,

αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει το ρόλο των συντακτικών δομών στην κατανόηση των προτάσεων. Ας πάρουμε τις ακόλουθες προτάσεις:

- 1) Το κορίτσι κυνηγάει το μεγάλο σκυλί.
- 2) Το σκυλί κυνηγάει το κορίτσι είναι μεγάλο.
- 3) Το σκυλί που κυνηγά το κορίτσι γαβγίζει.

Οι προτάσεις (1) και (2) αποδίδουν το ίδιο νόημα, ωστόσο η σειρά των ουσιαστικών στην πρόταση (2) έχει αντιστραφεί, και αυτό απαιτεί από τον αναγνώστη να χρησιμοποιήσει συντακτικές πληροφορίες για να αποδώσει τους ορθούς θεματικούς ρόλους στο σκυλί και στο κορίτσι προκειμένου να προσδιορίσει ποιος κυνηγάει ποιον. Συντακτικές πληροφορίες είναι χρήσιμες επίσης και στην πρόταση (3), αν και είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν λεξικές-πραγματολογικές πληροφορίες για να καθοριστούν οι θεματικοί ρόλοι, αφού τα κορίτσι δε γαβγίζουν. Οι ασθενείς με αφασία Broca, όταν τους δίδονται τέτοιες προτάσεις, δυσκολεύονται πολύ να κατανοήσουν την πρόταση (2) ενώ δυσκολεύονται να κατανοήσουν την (1) ή την (3), και αυτό υποβάλλει την ιδέα ότι η γλωσσική κατανόηση συνυφάνεται με την παρουσία αρκετών διαφορετικών συστημάτων (Caramazza και Zurif 1976). Ωστόσο, ασθενείς με αφασία Broca δεν έχουν πλήρη βλάβη όσον αφορά τη γραμματική κρίση τους. οι Linebarger, Schwartz και Saffran (1983) ανέφεραν ότι ασθενείς με αφασία Broca που εμφάνιζαν βαριά βλάβη όσον αφορά τη συντακτική κατανόηση, είχαν την ικανότητα να διατυπώνουν αρκετά καλές κρίσεις σχετικά με τη γραμματική ορθότητα διαφόρων προτάσεων. Το εύρημα αυτό υποβάλλει την ιδέα ότι τα

γραμματικά συστήματα πρέπει να αναλυθούν περαιτέρω σε πράξεις συντακτικής ανάλυσης που καθορίζουν τα συντακτικά συστατικά και σε ένα χωριστό στάδιο ερμηνείας της προτασιακής δομής όπως την παράγει το σύστημα συντακτικής ανάλυσης.

Το σύστημα της εντόπισης των γλωσσικών λειτουργιών σε επιμέρους εγκεφαλικές περιοχές είναι προβληματικό. Σημαντικά τεκμήρια υποβάλλουν την αρχή ότι οι μείζονες γλωσσικές λειτουργίες είναι αδρομερώς εντοπισμένες. Ωστόσο, πιο στοιχειώδη στάδια της γλωσσικής επεξεργασίας φαίνεται να είναι κατανεμημένα και να ποικίλουν από άτομο σε άτομο. Μερικά από τα πιο προβληματικά τεκμήρια προέρχονται από μελέτες που έκαναν ο Ojemann και οι συνεργάτες του (Ojemann 1983). Οι ερευνητές αυτοί προσπάθησαν να χαρτογραφήσουν ζώνες του έναρθρου λόγου κατά τη διάρκεια νευροχειρουργικής επέμβασης. Ο Ojemann χρησιμοποίησε ασθενές ηλεκτρικό ρεύμα για να διεγείρει επιλεγμένες επιφανειακές περιοχές του φλοιού, ενώ οι ασθενείς επιτελούσαν λεκτικές εργασίες. Οι ασθενείς, κατά τη διεργασία, παρέμεναν εν εγρηγόρσει, καθώς δεν υπάρχουν αισθητήρες πόνου στην επιφάνεια του εγκεφάλου. Αν η επίδοσή τους είχε διαταραχτεί, τότε η θέση του ηλεκτροδίου έδειχνε μια ζώνη έναρθρου λόγου. Τα αποτελέσματα αυτά στήριζαν τη γενική έννοια γλωσσικών ζωνών κατά Broca και Wernicke, ο ερεθισμός όμως και των δύο περιοχών είχε πολύ όμοια αποτελέσματα, καθώς διαταράσσονταν τόσο οι λειτουργίες έκφρασης όσο και οι λειτουργίες πρόσληψης. Επιπλέον, τα όρια ποίκιλλαν σημαντικά μεταξύ των ατόμων και πολλές άλλες περιοχές εκτός από τις ζώνες αυτές επηρέαζαν τις

γλωσσικές λειτουργίες. Επιπλέον, πολλές διαφορετικές ασκήσεις, όπως η αντίληψη φωνημάτων (η διάκριση του φθόγγου *ba* από τον φθόγγο *da*) ή η μίμηση στοματικοπροσωπικών κινήσεων (π.χ., η εξαγωγή της γλώσσας) ήταν δυνατόν να διαταραχθούν από την ίδια θέση.

Άλλες εγκεφαλικές δομές, εκτός από το φλοιό, συχνά δεν λαμβάνονταν υπόψη κατά τη συζήτηση των γλωσσικών λειτουργιών. Το 1866, ο Hughlings-Jackson (1932) πρώτος πρότεινε ότι υποφλοιώδεις δομές είναι σημαντικές για τη φυσιολογική γλωσσική λειτουργία. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει γλωσσικές διαταραχές σε ασθενείς με θαλαμικές κακώσεις (Ojemann 1975) και σε ασθενείς με σύνδρομο Πάρκινσον που έχουν βλάβη στα βασικά γάγγλια (Lieberman, Friedman και Feldman 1990). Τα δεδομένα αυτά λαμβανόμενα ομού, υποβάλλουν την ιδέα ότι το γλωσσικό σύστημα είναι αρκετά πολύπλοκο και συνυφαίνεται με πολλές φλοιώδεις και υποφλοιώδεις δομές.

ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

ΜΕΡΟΣ Α

ΤΟ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΟ ΑΙΦΝΙΔΙΑΣΜΟΥ (STARTLE) ΚΑΙ Η ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΒΑΣΕΙ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΟΣ

2.1 Το αντανακλαστικό αιφνιδιασμού ή το αντανακλαστικό του περιοφθαλμικού μυός

Το αντανακλαστικό αιφνιδιασμού είναι ένα πρωτόγονο αντανακλαστικό, κοινό τόσο στον ανθρώπινο οργανισμό, όσο και σε ζώα και συνίσταται στην αιφνίδια σύσπαση των μυών του σκελετού και των μυών του προσώπου. Διαρκεί σύντομα (40-80 ms) και προκύπτει ως απάντηση σε ένα, επίσης, αιφνίδιο και έντονο οπτικό, ακουστικό ή απτικό ερέθισμα. Το αντανακλαστικό αιφνιδιασμού είναι δυνατόν να μελετηθεί με αρκετά μεγάλη ομολογία τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα (Geyer & Braff 1987; Braff & Geyer 1990; Geyer et al., 2001; Swerdlow et al., 2001a).

Στο εργαστήριο εκλύεται, κυρίως, το ακουστικό ΑΑ (αντανακλαστικό αιφνιδιασμού), δηλαδή το ΑΑ μετά από έντονο ακουστικό ερέθισμα, το οποίο συνήθως συνίσταται σε μικρής διάρκειας (π.χ. 20msec), αλλά υψηλής έντασης (π.χ. 115 dB) αιφνίδια ριπή «λευκού θορύβου» (Παλμός). Το ΑΑ χαρακτηρίζεται

από διάφορες μορφές πλαστικότητας, εμφανείς τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα. Πιο συγκεκριμένα, το ΑΑ είναι δυνατόν να τροποποιηθεί μέσω της Προπαλμικής Αναστολής (PPI) (Graham 1975), της εξοικείωσης (habituation) (Hoffman & Searle 1968, Geyer & Braff 1987) και της εκ φόβου ενίσχυσης (fear-potentiation) (Brown et al. 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 et al. 1992).

Οι Davis και οι συνεργάτες (1992) απέδειξαν 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. 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 et al. 1996, Koch 1999).

2.2 Το αντανακλαστικό αιφνιδιασμού (startle) και η σχέση του με τα συναισθήματα

Η σχέση ανάμεσα στο startle και στα συναισθήματα τέθηκε υπό μελέτη από τα τέλη της δεκαετίας του '80. Από τότε έως τώρα, αποτελεί βασικό ερευνητικό ενδιαφέρον του Peter J. Lang και των συνεργατών του, με σκοπό την ανεύρεση ενός ωφέλιμου δείκτη, σε επίπεδο ψυχοφυσιολογίας, για τη διάκριση του χροιάς (valence) των συναισθηματικών ερεθισμάτων, όταν αυτό ορίζεται ως η ποιοτική διάσταση του συναισθηματικού βιώματος (απαντήσεις που δηλώνουν ενδιαφέρον για το ερέθισμα εναντίον απαντήσεων που δηλώνουν αποστροφή). Η προσπάθεια αυτή είναι ανάλογη της προσπάθειας, βάσει της οποίας, η συναισθηματική διέγερση, δηλαδή η ποσοτική διάσταση του συναισθηματικού βιώματος (ένταση) χαρακτηρίζεται από μία ικανοποιητική, θετική, συσχέτιση με τις απαντήσεις σε επίπεδο αγωγιμότητας του δέρματος (Bradley Greenwald & Hamm 1993, Manning & Melchiori 1974, Winton Putnam & Krauss 1984).

Οι προηγούμενες προσπάθειες ελάμβαναν υπόψη το καρδιαγγειακό σύστημα και τις ηλεκτρομυογραφικές καταγραφές του προσώπου, όμως προέκυψαν προβλήματα δίχως λύση, κατά τη μελέτη του συναισθήματος, σε συνάρτηση με την μία και με την άλλη παράμετρο. Στην περίπτωση κατά την οποία τίθεται υπό μελέτη η καρδιακή συχνότητα και η αρτηριακή πίεση, τότε καταγράφεται μία αύξηση των παραμέτρων αυτών στην περίπτωση που στον εξεταζόμενο, παρουσιάζονται δυσάρεστα ερεθίσματα. Το πρόβλημα, όμως, είναι ότι οι συγκεκριμένοι παράμετροι επηρεάζονται από άλλους παράγοντες, όπως είναι η

ενεργοποίηση, σε επίπεδο φυσιολογίας, λόγω φυσικής άσκησης, καθώς και λόγω γνωσιακής επεξεργασίας των δεδομένων (Obrist, Webb, Sutterer & Howard 1970, Vrana, Cuthbert & Lang 1986), αλλά και η σύγκριση με την θεωρία του intake/rejection των εξωτερικών ερεθισμάτων των Lacey (Lacey & Lacey 1970). Για παράδειγμα, πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι στις περιπτώσεις στις οποίες το υποκείμενο φαντάζεται ένα ερέθισμα που προκαλεί αποστροφή, τότε προκαλείται μία αύξηση της συχνότητας της καρδιάς (Cuthbert, Vrana & Bradley 1991), ενώ άλλες μελέτες, με την ίδια ισχύ, απέδειξαν το αντίθετο, δηλαδή μία επιβράδυνση της συχνότητας της καρδιάς. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η καρδιακή συχνότητα μπορεί να διακρίνει τη χροιά (την ποιότητα του συναισθήματος), όμως το πρόσημο (η κατεύθυνση), δηλαδή το αν αυξάνεται ή το αν μειώνεται, εξαρτάται από το σύνολο των συνθηκών.

Στην περίπτωση μελέτης των εκφράσεων του προσώπου, το πρόβλημα ξεκινά από το ότι αυτές μπορούν να προκληθούν υπό την καθοδήγηση της θέλησης του ατόμου. Η έκφραση του προσώπου, επομένως, μπορεί να επηρεαστεί από τη γνώση που έχει το άτομο αναφορικά με το ποια απάντηση είναι η κατάλληλη για τις συνθήκες που χαρακτηρίζουν, κάθε φορά, το πείραμα. Οι Tassinari και Cacioppo (1989) προσπάθησαν να εξακριβώσουν εάν, μέσω του ΗΕΓ, είναι δυνατόν να διακρίνουμε τις αυθόρμητες από τις εκούσιες προκλητές εκφράσεις του προσώπου. Μια τέτοια προσπάθεια, όμως, χαρακτηρίζεται από την

αυξανόμενη πολυπλοκότητα κατά τις μετρήσεις, ειδικά στην περίπτωση των κλινικών εφαρμογών.

Ο Lang και οι συνεργάτες του προτείνουν το startle ως ερέθισμα-test, για μια κατάλληλη μέτρηση της χροιάς του συναισθήματος (Lang, Bradley & Cuthbert 1990, Vrana, Spence & Lang 1988). Κατά κανόνα, το αντανακλαστικό του αιφνίδιου εγκλεισμού των βλεφάρων, αυξάνεται σε πλάτος (σε εύρος) όταν τα πρωτογενή ερεθίσματα είναι εικόνες που φορτίζουν αρνητικά. Κατά συνέπεια, βάσει αυτής της θεωρίας, όταν στο άτομο επιδεικνύονται ερεθίσματα που προκαλούν αποστροφή, με αρνητική χροιά, τότε υπάρχει μια πιο ταχεία και πιο ευρεία αντίδραση του startle, ως προς τα (σε σύγκριση με τα) ευχάριστα ερεθίσματα, τα οποία έχουν θετική χροιά. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε πολλές περιπτώσεις πειραμάτων, τόσο στο εργαστήριο του Lang, όσο και σε άλλα εργαστήρια.

Ο Lang αποδίδει το αποτέλεσμα αυτό στη συνεισφορά της συναισθηματικής χροιάς του προ-ερεθίσματος και της χροιάς του ερεθίσματος – test (το ερέθισμα που γεννά το startle γίνεται αντιληπτό, από την πλευρά του ατόμου, ως ένα ερέθισμα που προκαλεί την αποστροφή). Η χροιά προδιαθέτει για μια σειρά από συμπεριφορές, οι οποίες αποτελούν την απάντηση του οργανισμού. Αυτές μπορεί να είναι συμπεριφορές που αντιστοιχούν σε “πρόκληση ενδιαφέροντος” (για παράδειγμα, προσέγκυση, προσκόλληση) ή σε αποστροφή (αποφυγή, άμυνα, φυγή). Έτσι, για παράδειγμα, όταν το πρωτογενές ερέθισμα είναι ένα ερέθισμα

που γεννά την αποστροφή (για παράδειγμα, μία εικόνα με δυσάρεστο περιεχόμενο) και χορηγείται σε συνδυασμό με ένα ερέθισμα-test το οποίο, επίσης, γεννά την αποστροφή, όπως είναι ένα ισχυρό ακουστικό ερέθισμα που μπορεί να προκαλέσει την αντίδραση του startle, τότε η συναισθηματική αντίδραση είναι η ίδια και για τις δύο περιπτώσεις ερεθισμάτων. Αμφότερα τα ερεθίσματα είναι δυσάρεστα και αλληλεπιδρούν προκαλώντας, το ένα στο άλλο μια αύξηση.

Η άποψη που εστιάζει στην προσοχή και εκείνη που εστιάζει στο συναίσθημα, έχουν τεθεί σε σύγκριση, μέσω ενός πειράματος των Bradley, Cythbert και Lang, το 1990. Τα ερεθίσματα που προκαλούσαν συναισθήματα στους εξεταζόμενους ήταν, όπως συνήθως, εικόνες, ενώ για τη γέννεση του startle χρησιμοποιήθηκαν τόσο ακουστικά, όσο και φωτεινά ερεθίσματα. Αναφορικά με αυτόν τον τελευταίο τρόπο πρόκλησης, οι δύο διαφορετικές απόψεις επιφέρουν αντίθετα αποτελέσματα. Κατά την άποψη που εστιάζει στη σημασία της προσοχής, βάσει της οποίας ερεθίσματα που προκαλούν την αποστροφή, δεν προκαλούν το ενδιαφέρον, ένα αρνητικό πρωτογενές ερέθισμα θα έπρεπε να μειώνει την ευαισθησία της υποδεκτικής ικανότητας της αντίστοιχης αισθητηριακής οδού. Εικόνες με δυσάρεστο περιεχόμενο θα έπρεπε, κατά συνέπεια, να παρεμποδίζουν την εστίαση της προσοχής, μέσω της οπτικής οδού, με αποτέλεσμα το αντανακλαστικό του startle, το οποίο γεννάται βάσει αυτού του τρόπου (οπτικού), να θεωρείται ότι θα είναι μειωμένο. Εικόνες με ευχάριστο περιεχόμενο, αντιστρόφως, θα έπρεπε να προσελκύουν την προσοχή της οπτικής οδού και ως εκ

τούτου η αντίδραση του startle, εξαιτίας του οπτικού ερεθίσματος, θα πρέπει να είναι αυξημένη. Αντιστρόφως, εάν είναι η συναισθηματική χροιά που τροποποιεί το αντανακλαστικό, η ίδια σχέση ανάμεσα στο μέγεθος του αντανακλαστικού και της συναισθηματικής χροιάς θα έπρεπε να παρατηρείται τόσο με ερεθίσματα – test οπτικά, όσο και με ερεθίσματα-test ακουστικά.

Τα αποτελέσματα της Bradley ήταν σαφή. Οι δύο τεχνικές πρόκλησης οδηγούσαν στην ίδια πορεία εξέλιξης: Το startle αυξανόταν σε συνάρτηση με το πόσο δυσάρεστη ήταν η εικόνα, όπως είχε βρεθεί και στις υπόλοιπες μελέτες στις οποίες τα ερεθίσματα-test ήταν μόνο ακουστικά.

Άλλες αποδείξεις που ενίσχυαν την θεωρία του συναισθήματος προκύπτουν από μελέτες της πλευρικότητας των ημισφαιρίων, καθώς όταν το startle που προκαλείτο από ακουστικά ερεθίσματα που παρουσιάζονταν είτε μόνο στο δεξί, είτε μόνο στο αριστερό αυτί, ενώ το άτομο παρατηρούσε εικόνες που προκαλούσαν συναισθηματική φόρτιση, ήταν σημαντικά διαφορετικού εύρους. Η συναισθηματική τροποποίηση είναι εμφανής και πιο ευρεία για ερεθίσματα που παρουσιάζονται στο αριστερό αυτί, υποδεικνύοντας τη σημασία του δεξιού ημισφαιρίου (τα 2/3 των νευρικών ινών του ακουστικού συστήματος) για την επεξεργασία του συναισθήματος (Bradley, Cuthbert & Lang 1991). Το συμπέρασμα αυτό είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες (Ley & Bryden 1982, Heilman, Watson & Bowers 1983). Το αποτέλεσμα αυτό εμφανίζεται ακριβώς με τον ίδιο τρόπο ανεξάρτητα από τον δεξιό ή τον αριστερό οφθαλμό.

Το έτος 1993 οι Bradley, Cuthbert και Lang, αντιμετώπισαν εκ νέου το συγκεκριμένο πρόβλημα, υποστηρίζοντας ότι η αντίθεση ανάμεσα στις εξηγήσεις που εστιάζουν είτε στην προσοχή είτε στο συναίσθημα υπάρχει στην πραγματικότητα μόνο κατά τα φαινόμενα, καθώς τα δύο φαινόμενα παρουσιάζονται σε διαφορετικές χρονικές στιγμές. Ο παρεμποδισμός που οφείλεται στην προσοχή ως προς το πρωτογενές ερέθισμα βρέθηκε με χρόνους ανάμεσα στην εμφάνιση του προ-ερεθίσματος (prepulse) και στην εμφάνιση του ερεθίσματος που άγει το startle (probe) πολύ μικρότερους σε σχέση με το δεύτερο (Hackley & Graham 1991). Αντιθέτως η συναισθηματική τροποποίηση του startle εμφανίζεται πολύ αργότερα, τουλάχιστον δύο ή τρία δευτερόλεπτα, μετά την εμφάνιση της εικόνας (Bradley, Cuthbert & Lang 1990). Μεταβάλλοντας συστηματικά τον χρόνο εμφάνισης του ερεθίσματος-test, οι ερευνητές προσδιόρισαν μέχρι σε ποιο σημείο δρα το στοιχείο της προσοχής και πότε ξεκινά εκείνο του συναίσθηματος. Η εμφάνιση ενός σύνθετου οπτικού ερεθίσματος, όπως είναι μία φωτογραφία, παρεμποδίζει σημαντικά την απάντηση του αντανακλαστικού startle και αυξάνει τον χρόνο εκδήλωσης της αντίδρασης. Με την αύξηση του διαστήματος ανάμεσα στην παρουσίαση μιας εικόνας και του ερεθίσματος-test, το startle αυξάνει προοδευτικά. Αυτό συμβαίνει ανεξαρτήτως του συναισθηματικού περιεχομένου της εικόνας. Λαμβάνοντας υπόψη τη χροιά (valence) είναι δυνατόν να διακρίνουμε ότι για χρονικά διαστήματα εντός του 1 δευτερολέπτου, το αντανακλαστικό είναι σημαντικά μεγαλύτερο για τις ουδέτερες εικόνες ως προς εκείνες που μπορούν να οδηγήσουν σε συναισθηματική φόρτιση,

είτε ευχάριστη, είτε δυσάρεστη (είναι αρκετά σημαντική η επίδραση της προσοχής). Αντιθέτως, για χρονικά διαστήματα μεγαλύτερα του δευτερολέπτου, το startle μεταβάλλεται βάσει του συναισθήματος που προκαλεί η εικόνα με την ακολουθία: ευχάριστες εικόνες < ουδέτερες < δυσάρεστες. Το startle είναι συνολικά μεγαλύτερου εύρους ως προς αυτό που εμφανίζεται για χρονικά διαστήματα μικρότερα του δευτερολέπτου.

Συνοψίζοντας, υπάρχει ένας ισχυρός παρεμποδισμός της απαντητικότητας του startle κατά την διάρκεια των πρώτων περιόδων επεξεργασίας των εικόνων είτε αυτές είναι ευχάριστες, είτε είναι δυσάρεστες, σε σύγκριση με ουδέτερες εικόνες και αυτό είναι δυνατόν να εξηγηθεί μέσω της προσέγγισης που εστιάζει στην προσοχή, θεωρώντας ότι οι εικόνες που προκαλούν ενεργοποίηση, ανεξαρτήτως της χροιάς, κρίνονται ως εκείνες με το μεγαλύτερο ενδιαφέρον, ως πιο σύνθετες, ενώ τα υποκείμενα τις κοιτούν για ένα μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (Bradley et al. 1990). Ξεκινώντας από τα 800ms έως περίπου τα 6s, μετά την παρουσίαση της εικόνας, τα αποτελέσματα της χροιάς γίνονται όλο και πιο εμφανή. Ως εκ τούτου, εμφανίζεται παρεμποδισμός για τις ευχάριστες εικόνες και αύξηση του startle για τις δυσάρεστες σε σχέση με τις ουδέτερες εικόνες. Δεδομένου αυτού, η μελέτη, μέσω της μεθοδολογίας του startle, μπορεί να εφαρμοστεί τόσο για την ανάλυση των διαδικασιών που αφορούν στην προσοχή, όσο και για την ανάλυση των διαδικασιών που αφορούν στο συναίσθημα, καθώς και για την μελέτη των αποτελεσμάτων που επιφέρουν οι νευρολογικές βλάβες και οι φαρμακευτικές

ουσίες. Η μεθοδολογία του startle, τέλος, είναι δυνατόν να εφαρμοστεί και στη μελέτη ψυχικών νοσημάτων.

Οι έρευνες που έχουν ως αντικείμενο μελέτης τη σχέση ανάμεσα στο startle και στα συναισθήματα, δεν περιορίζονται μόνο στην προβολή εικόνων μέσω προβολέα και στην εντολή δημιουργίας νοητικών εικόνων, μέσω της φαντασίας, από την πλευρά των υποκειμένων. Στις έρευνες αυτές τίθεται υπό ενεργοποίηση μία εκ των αισθήσεων, που συνδέεται σημαντικά με τις βιωματικές εμπειρίες. Η αίσθηση αυτή είναι η όσφρηση (Ehrlichman & Bastone 1992). Οι οσμές αποτελούν, σίγουρα, ερεθίσματα που σχετίζονται με το συναίσθημα, εφόσον κατατάσσονται βάσει του αν προκαλούν ή όχι ευχαρίστηση (Engen 1982), αν και βασικό μειονέκτημα αποτελεί η εξοικείωση με αυτές. Η σχέση ανάμεσα στην ευχαρίστηση/μη ευχαρίστηση και στην τροποποίηση του startle απετέλεσε αντικείμενο δύο ερευνών στα μέσα της δεκαετίας του '90 (Ehrlichman, Brown, Zhu & Warrenburg 1995, Miltner, Matjak, Braun, Diekmann & Brody 1994). Και στις δύο μελέτες, εβρέθη μία ενίσχυση του αντανακλαστικού για τις δυσάρεστες οσμές (οσμή του τσιγάρου, τυρί σε αποσύνθεση, θρυμματισμένα δισκία φαρμάκων με συμπλέγματα της βιταμίνης A, βουτιρικό οξύ κ.α.) ως προς τη συνθήκη της απουσίας οσμής, ενώ δεν παρατηρήθηκε μία μείωση του αντανακλαστικού για τις ευχάριστες οσμές (αιθέρια έλαια πορτοκαλαίας, καρύδας, σκόνης από καρύδα).

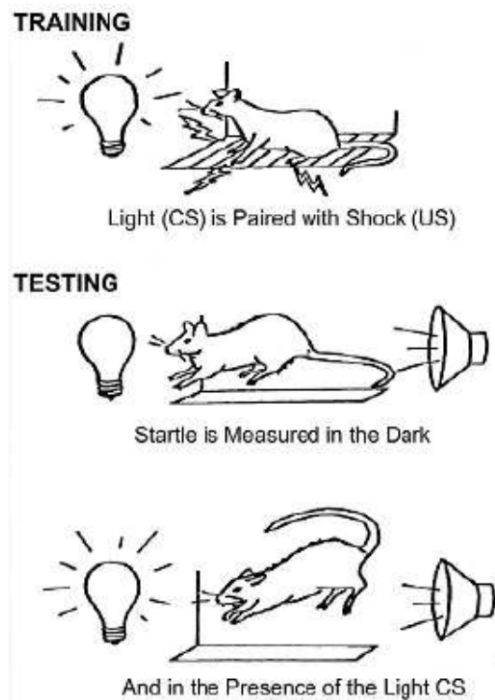
Αυτό το αποτέλεσμα, το οποίο έρχεται σε αντίθεση με άλλα δεδομένα, βρίσκει αναλογίες με άλλες έρευνες, στις οποίες δεν παρατηρήθηκε μείωση του startle, κατά τη διάρκεια έκθεσης σε θετικού τύπου ερεθίσματα και με την υποχρέωση, από την πλευρά των υποκειμένων, να σχηματίζουν νοητικές εικόνες με τη φαντασία τους (Badley, Lang & Cuthbert 1991, Cuthbert, Bradley, York & Lang 1990, Greenwald, Bradley, Cuthbert & Lang 1990, Patrick, Berthot & Erickson 1992). Πιθανότατα η τροποποίηση του συγκεκριμένου αντανακλαστικού δεν εξαρτάται μόνο από τη χροιά, αλλά και από τη συναισθηματική διέγερση (Lang, Bradley, Cuthbert & Patrick 1993, Lang, Bradley & Cuthbert 1992). Η επιρροή της συναισθηματικής χροιάς είναι πιο ισχυρή για τις εικόνες που έχουν κριθεί ως εικόνες υψηλής ενεργοποίησης, σε σχέση με εκείνες που έχουν αξιολογηθεί ως μεσαίου ή χαμηλού επιπέδου ενεργοποίησης. Είναι πιθανό το ότι οι ευχάριστες οσμές δεν προκαλούν την υπέρβαση ως προς τον κατάλληλο ουδό ενεργοποίησης. Η χροιά μιας οσμής, πράγματι, εξαρτάται από τις ενδογενείς ιδιότητες αυτής, όμως, η δυνατότητα παραγωγής συναισθηματικής διέγερσης είναι πιθανότατα συνδεδεμένη με τη σημασία που το άτομο αποδίδει στην οσμή, όσον αφορά τις ευχάριστες οσμές. Αντίθετα, για τις δυσάρεστες οσμές, υπάρχει μια ασθενέστερη σχέση εξάρτησης από το σύνολο των συνθηκών (context). Οι δυσάρεστες οσμές προκαλούν, επίσης, ένα πιο υψηλό βασικό επίπεδο, κατά τις ηλεκτρομυογραφικές καταγραφές του περιοφθαλμικού μυός και τούτο λαμβάνεται υπόψη ως δείκτης διέγερσης (Bradley et al. 1990). Ενίσχυση της μελέτης αυτής, αποτελεί το συμπέρασμα της έρευνας των Harver, Katkin, Bott, Ehrlichman και

Warrenburg (1989), το οποίο είναι το εξής: Το επίπεδο της αγωγιμότητας του δέρματος αυξάνεται περισσότερο, όταν τα υποκείμενα οσφραίνονταν δυσάρεστες οσμές (piridina) σε σχέση με τις περιπτώσεις στις οποίες οσφραίνονταν αρώματα (άρωμα καρύδας).

2.3 Η συναισθηματική τροποποίηση του startle

Το φαινόμενο της τροποποίησης του startle, αποτελεί έναν σημαντικό βιολογικό δείκτη για την μελέτη των συναισθημάτων. Επιπλέον, αποτελεί την απόδειξη των δυνατοτήτων απαντητικότητας του οργανισμού στο επίπεδο του συγκεκριμένου αντανακλαστικού, εφόσον προκαλείται αύξηση του εύρους του αντανακλαστικού, όταν στον οργανισμό επιδρά ένα ερέθισμα που γεννά τον φόβο. Η αύξηση του πλάτους του startle, έπειτα από την εμφάνιση ενός ερεθίσματος ή ενός γεγονότος που προκαλεί τον φόβο, είναι ένα φαινόμενο γνωστό ως fear-potentiated startle, δηλαδή το αντανακλαστικό αιφνιδιασμού που ενισχύεται από τον φόβο. Αυτό το φαινόμενο, αναφέρεται στην βιβλιογραφία, ως μία διαδικασία εκτίμησης του συναισθήματος του φόβου (Agnoli, Dondi, Franchin & Stoppa 2009). Το πειραματικό παράδειγμα που αποτελεί την πρώτη πρόταση, από την πλευρά επιστημόνων, ανέρχεται στις αρχές της δεκαετίας του '50 (Brown, Kalish & Farber 1951) και προβλέπει την πρόκληση του startle, από ερέθισμα που γεννά τον φόβο. Ο φόβος προκαλείται πειραματικά (συνήθως σε επίμυες) μέσω της συσχέτισης ενός ουδέτερου ερεθίσματος (για παράδειγμα ενός φωτεινού flash ή

ενός βραχύχρονου ήχου) με ένα ερέθισμα που προκαλεί την αποστροφή, όπως είναι μια ηλεκτρική εκφόρτιση. Το αποτέλεσμα του συγκεκριμένου συσχετισμού, είναι η εκδήλωση του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (startle), το οποίο χαρακτηρίζεται από ένα ευρύτερο πλάτος ως προς την απάντηση που προκύπτει υπό την απουσία του εξαρτημένου ερεθίσματος (ηλεκτρική εκφόρτιση) (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Αναπαράσταση του φαινομένου που ονομάζεται fear-potentiated startle σε επίμυ. Έπειτα από μία πρώτη περίοδο training, κατά την οποία συσχετίζεται ένα ουδέτερο ερέθισμα (φως) με ένα ερέθισμα που γεννά την αποστροφή (ηλεκτρική εκφόρτιση), μπορούμε να παρατηρήσουμε ότι έχει αυξηθεί το πλάτος της απάντησης του startle, υπό την παρουσία του εξαρτημένου ερεθίσματος ως προς την απάντηση που προκαλείται, όταν το ερέθισμα αυτό απουσιάζει (από M. Davis, 1992, Trends in pharmacological sciences, 13, 35-41).

Ο Michael Davis, χάρη στο συγκεκριμένο πειραματικό παράδειγμα, κατάφερε να εντοπίσει τις δομές του νευρικού συστήματος που είναι υπεύθυνες για το φαινόμενο, συνεισφέροντας σημαντικά στην κατανόηση του νευρωνικού υποστρώματος που οδηγεί στο συναίσθημα του φόβου (Davis 1984, Davis & Astrachan 1978, Davis, Gendelman, Tischler & Gendelman 1982, Davis et al. 1987, Davis, Yang, Shi, Zhao 2004). Μέσω της αφαίρεσης συγκεκριμένων τμημάτων του νευρικού ιστού, καθώς και της συστηματικής βλάβης δομών του νευρικού συστήματος και νευρικών οδών, της έγχυσης χημικών ουσιών και της χορήγησης ουσιών που επιφέρουν την ενίσχυση ή τον παρεμποδισμό του φαινομένου, ο συγκεκριμένος ερευνητής προσδιόρισε τις νευρικές οδούς που είναι υπεύθυνες για το αντανακλαστικό, καθώς και για την μεταβολή του. Παρά το ότι οι συγκεκριμένες έρευνες είχαν ως υποκείμενα κυρίως επίμυες, το φαινόμενο του fear-potentiated startle εμφανίζεται και στους ανθρώπους. Έχει μελετηθεί σε σημαντικό βαθμό και αποτελεί σήμερα έναν αξιόπιστο δείκτη μελέτης του συναισθήματος του φόβου (Davis 2006, LeDoux 1996).

Εξαιτίας του ότι οι μελέτες ερευνητών, όπως είναι ο Davis και ο Peter Lang, απέδωσαν και έχουν δώσει σημαντικά αποτελέσματα, αναφορικά με την μελέτη του συναισθήματος σε ενήλικες (Davis 1984, Davis et al. 1987, Davis 2006, Lang 1995, Lang & Davis 2006, Lang, Greenwald, Bradley & Hamm 1993, Lang et al. 2000), καθώς και του Frances Graham, αναφορικά με τη μελέτη της προσοχής (Anthony & Graham 1983, 1985, Graham 1997), το ενδιαφέρον των ερευνητών

μετατοπίστηκε, κατά τα τελευταία χρόνια, στην εμβάθυνση δύο φαινομένων που είναι γνωστά στην βιβλιογραφία ως *συναισθηματική τροποποίηση του startle* και *τροποποίηση της προσοχής* της απάντησης του startle. Η μελέτη των φαινομένων αυτών βασίζεται στη χορήγηση ενός προπαλμού, όμως σε αυτήν την περίπτωση τα ερεθίσματα είναι πολύ πιο σύνθετα σε σχέση με αυτά που χορηγούνται συστηματικά για την μελέτη των αποτελεσμάτων ενός προπαλμού. Τα φαινόμενα αυτά είναι σε θέση να αναδείξουν ορισμένες διεργασίες που αφορούν στην συλλογιστική, στο συναίσθημα και στην προσοχή.

Όπως η χρήση της απάντησης του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (startle) έδωσε σημαντικά αποτελέσματα κατά την μελέτη του φόβου, κυρίως σε επίμυες, από την πλευρά του Davis, έτσι και οι ηλεκτρομυογραφικές καταγραφές του αυθόρμητου εγκλεισμού των βλεφάρων (blink) και γενικότερα της απάντησης του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (startle) στους ανθρώπους, κατέχουν κεντρικό ρόλο στην θεωρία του Lang για το συναίσθημα (Lang 1995). Στον συγκεκριμένο ερευνητή και στην παραγωγικότητα της ερευνητικής του ομάδας οφείλεται η γνωστοποίηση και η διάδοση του πειραματικού παραδείγματος που ονομάζεται startle probe paradigm (Bradley, Codispoti, Cuthbert & Lang 2001, Bradley, Codispoti & Lang 2006, Bradley, Cuthbert & Lang 1993, Codispoti, Bradley & Lang 2001, Cuthbert et al. 1996, Lang 1995). Ο Lang και οι συνεργάτες του (Bradley et al. 1993, Cuthbert et al. 1996, Lang, Bradley & Cuthbert 1998); έχουν προτείνει ότι τα συναισθήματα αντανακλούν την ενεργοποίηση δομών και

νευρικών οδών που ελέγχουν δύο συστήματα κινήτρων: το σύστημα πρόκλησης ενδιαφέροντος (με το οποίο συνδέονται συμπεριφορές όπως η λήψη της τροφής, η ερωτική ζωή και η αναπαραγωγή) και το σύστημα αποστροφής (με το οποίο συνδέονται συμπεριφορές προστατευτικότητας, φυγής και άμυνας). Κατά την άποψη του Lang οι συσχετισμοί, οι αναπαραστάσεις και τα προγράμματα δράσης που συνδέονται με το ενεργοποιημένο σύστημα κινήτρων (για παράδειγμα το σχετικό με την αποστροφή) θα μπορούσαν να έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ενεργοποίησης (όπως είναι η φυγή και η αποφυγή). Αντιθέτως, οι νοητικές διεργασίες και τα σχετικά με το κινητικό σύστημα προγράμματα που συνδέονται με το μη ενεργό σύστημα (για παράδειγμα οι συμπεριφορές που σχετίζονται με την ερωτική ζωή) θα μπορούσαν να έχουν μία μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης και μία μικρότερη δύναμη ενεργοποίησης.

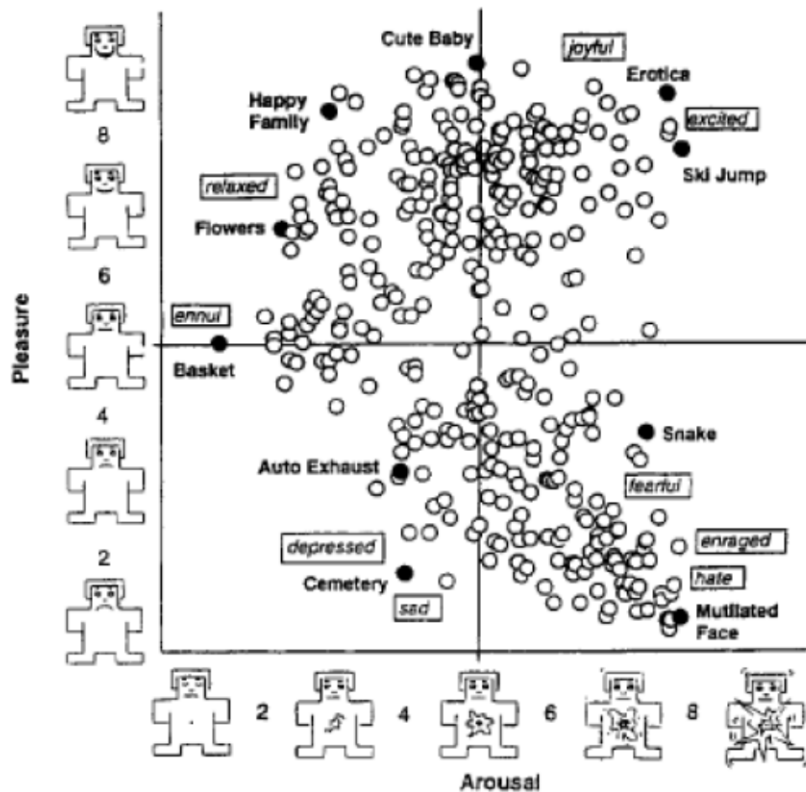
Η συγκεκριμένη υπόθεση είναι γνωστή στην βιβλιογραφία ως Motivational Priming Hypothesis (Lang 1995, Lang et al. 1998, Lang et al. 2000) και βασίζεται κυρίως σε δεδομένα που αποδεικνύουν έναν ρυθμιστικό ρόλο των συναισθημάτων επί του αιφνίδιου εγκλεισμού των βλεφάρων. Ο Lang (1995), πράγματι, απέδειξε πως το συγκεκριμένο είδος priming σε επίπεδο κινήτρων, το οποίο ο ίδιος υποστηρίζει, περιλαμβάνει σκέψεις, αισθήσεις και δράσεις και γίνεται εύκολα ορατό στο πρωτογενές επίπεδο των μη εξαρτημένων αντανακλαστικών. Εφόσον η απάντηση του startle αποτελεί ένα αντανακλαστικό του αμυντικού συστήματος που έχει σαν σκοπό την προστασία των αισθητηριακών οργάνων, ο Lang και οι

συνεργάτες του υπέθεσαν πρώτα και απέδειξαν στην συνέχεια (Lang 1995, Lang et al. 1998, Lang et al. 2000) ότι αυτό εκδηλώνεται πιο γρήγορα, δηλαδή με μικρότερο χρόνο αναμονής έως την εκδήλωση (latency) και με μεγαλύτερη ένταση, όταν είναι ενεργοποιημένο το σύστημα της αποστροφής (όπως συμβαίνει στον φόβο ή πιο γενικά, όταν το συναισθηματικό στάτους του ατόμου χαρακτηρίζεται από έναν αρνητικό τόνο ηδονής), ενώ παρεμποδίζεται ή παρουσιάζεται με μειωμένο πλάτος, όταν είναι ενεργοποιημένο το σύστημα πρόκλησης ενδιαφέροντος (όταν δηλαδή το συναισθηματικό στάτους του ατόμου χαρακτηρίζεται από έναν θετικό τόνο ηδονής). Θέλοντας να εστιάσουμε στον προσαρμοστικό ρόλο της τροποποίησης του startle ως συμπεριφορά άμυνας, φαίνεται πως είναι σημαντικό, για την επιβίωση του οργανισμού, το γεγονός του ότι οι άμυνές του είναι περισσότερο ενεργοποιημένες τη στιγμή κατά την οποία αυτός είναι αρνητικά προδιατεθειμένος ως προς το περιβάλλον, όπως συμβαίνει στην περίπτωση κατά την οποία απειλείται από έναν κίνδυνο (στην περίπτωση, για παράδειγμα, που βρισκόμαστε αιφνιδίως στο σκοτάδι, οι αισθήσεις μας χαρακτηρίζονται από αύξηση της οξύτητάς τους, ενώ ο οργανισμός αντιδρά έντονα στον ελάχιστο θόρυβο). Κατά τον ίδιο τρόπο φαίνεται ότι λειτουργούν οι άμυνές μας, οι οποίες, για βραχύ χρονικό διάστημα, αναστέλλονται τη στιγμή κατά την οποία ο ανθρώπινος οργανισμός είναι θετικά προδιατεθειμένος ως προς το περιβάλλον. Στην περίπτωση αυτή ενδεχομένως να είναι πιο αποδοτική η ενεργοποίηση συμπεριφορών που στοχεύουν στην διατήρηση της θετικά προδιατεθειμένης διάδρασης με το περιβάλλον (στην περίπτωση, για παράδειγμα,

κατά την οποία ένας άνδρας βρίσκεται αιφνιδίως στο σκοτάδι με μία γυναίκα που τον ενδιαφέρει συναισθηματικά, τότε η αντίδρασή του ως προς τον παραμικρό θόρυβο, δεν θα ήταν η πιο “λειτουργική συμπεριφορά”). Η πειραματική χρήση του startle προβλέπει γι’ αυτό την υιοθέτηση ενός παραδείγματος, βάσει του οποίου το startle χρησιμοποιείται ως probe ή δείκτη, ικανό για την αποτύπωση του αρνητικού ή του θετικού συναισθηματικού στάτους το οποίο χαρακτηρίζει μια δεδομένη στιγμή το υπό εξέταση υποκείμενο (κατά την άποψη του Lang, το αρνητικό ή το θετικό συναισθηματικό στάτους συσχετίζεται με το στάτους των συστημάτων κινήτρου – απώθησης ή πρόκλησης ενδιαφέροντος – που επικρατούν την δεδομένη στιγμή στο άτομο -).

Για να είναι δυνατή η συναισθηματική αφύπνιση του υποκειμένου, κατά την εξέταση ή πιο συγκεκριμένα για να ενεργοποιηθεί είτε το ένα είτε το άλλο σύστημα κινήτρου, κατά τη θεωρία του Lang (1995), οι ερευνητές οι οποίοι βασίζονται στη συγκεκριμένη θεωρία, χρησιμοποίησαν μια σταθμισμένη σειρά εικόνων (τοπία, σώματα δίχως ενδυμασία, ακρωτηριασμοί, χειρουργικές επεμβάσεις), οι οποίες κατηγοριοποιούνται βάσει του περιεχομένου τους, βάσει της συναισθηματικής χροιάς (ευχάριστη ή δυσάρεστη), καθώς και βάσει της συναισθηματικής διέγερσης που προκαλούν (υψηλή ή χαμηλή διέγερση). Ο Lang, μάλιστα, επεξεργάστηκε μια σταθμισμένη σειρά εικόνων, που ονομάζεται International Affective Picture system (IAPS) και περιέχει 1000 εικόνες, καθεμία από τις οποίες αξιολογείται και κατηγοριοποιείται με βάσει την ποιότητα

συναισθήματος (χροιά) και τη διέγερση (arousal) (Lang 1995). Για τις αξιολογήσεις των εικόνων, ο Lang, δόμησε το Self-Assessment Manikin (Lang & Bradley 1994), μία κλίμακα 9 βαθμών, στην οποία η χροιά και η διέγερση αναπαρίστανται σχηματικά από τις αλλαγές έκφρασης ενός κόμικ. Ανάλογα με τη θέση που καταλαμβάνει καθεμία από αυτές τις εικόνες στο εσωτερικό της κατηγοριοποίησης, αποδεικνύεται, μέσω πολλών πειραμάτων, ότι η απάντηση του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (startle) μεταβάλλεται ως προς τον χρόνο που παρεμβάλλεται ανάμεσα στην προβολή της εικόνας και στην εκδήλωση του αντανακλαστικού, καθώς και ως προς το πλάτος (εύρος). Ένας κεντρικός, επίσης, παράγοντας από τον οποίο εξαρτάται η απάντηση του startle, είναι το επίπεδο της συναισθηματικής διέγερσης του οργανισμού. Ο Cuthbert και οι συνεργάτες του (1996) απέδειξαν, για παράδειγμα, ότι η χορήγηση ερεθισμάτων που προκαλούν χαμηλού επιπέδου διέγερση (όπως είναι η εικόνα που αναπαριστά ένα καλάθι) δεν προκαλούσε καμία μεταβολή στην απάντηση, ανεξάρτητα από τη χροιά του συναισθήματος που θα μπορούσε να προκαλέσει η εικόνα. Η χροιά και η διέγερση, επομένως, δρώντας συνεργικά διαμορφώνουν το φαινόμενο εκείνο που είναι γνωστό ως συναισθηματική τροποποίηση του startle (Σχήμα 2).



Σχήμα 2. Κατανομή των εικόνων του International Affective Picture System (IAPS) ως προς τις διαστάσεις της συναισθηματικής χροιάς (ευχαρίστηση) και της συναισθηματικής διέγερσης. Για την εκτίμηση των εικόνων πραγματοποιήθηκε η χορήγηση του Self-Assessment Manikin, ενός κόμικ το οποίο αναπαρίσταται σε διαφορετικές μορφές, με βάση τον βαθμό διέγερσης (από χαμηλά έως υψηλά επίπεδα) και της συναισθηματικής χροιάς (από θετικό έως αρνητικό πρόσημο) (Από P.Lang, 1995, American Psychologist, 50, p.374)

Το θεωρητικό μοντέλο, το οποίο προτείνει ο Lang, δεν είναι εντελώς ξένο ως προς το θεωρητικό πανόραμα με αντικείμενο τα συναισθήματα. Αποτελεί τμήμα μιας προσέγγισης, που έχει ως κεντρική της ιδέα την έννοια της διάστασης και έχει ως σκοπό τη μελέτη της συμπεριφοράς με βάση το συναίσθημα (Russell 1979, 1980, 2003, Watson, Wiese, Vaidya & Tellegen 1999, Watson & Tellegen 1985). Η θεωρητική αυτή προσέγγιση θεωρεί ότι το συναίσθημα (affect)

ενδεχομένως να δομείται βάσει συγκεκριμένων βασικών διαστάσεων. Αν και μερικά μοντέλα, αρχικά, θεωρούσαν ότι είναι τρεις οι βασικές διαστάσεις (Engen, Levy & Schlosberg 1958), σήμερα, οι ερευνητές συμφωνούν ως προς μία δομή δύο διαστάσεων για το συναίσθημα (Russell 2003, Watson et al. 1999). Πιο συγκεκριμένα, συστηματικές έρευνες που είχαν ως αντικείμενο τη μελέτη των συναισθηματικών εκφράσεων του προσώπου και της φωνής, των ψυχοφυσιολογικών δεικτών, την κρίση αναφορικά με τις ομοιότητες που παρουσιάζουν λέξεις με συναισθηματικό περιεχόμενο, τις διαφορές ως προς τη σημασία που έχουν ορισμένες έννοιες που προσδιορίζουν συναισθήματα (Watson et al. 1999), απέδειξαν ότι το συναίσθημα δομείται βάση δύο γενικών διαστάσεων: 1) Αίσθηση ευχαρίστησης εναντίον αίσθησης δυσαρέσκειας, 2) Συναισθηματική διέγερση (ή Arousal). Αν και η δομή δύο διαστάσεων του “συναισθηματικού κόσμου” φαίνεται να είναι μία άποψη σχεδόν αποδεκτή από την παγκόσμια επιστημονική κοινότητα, δεν μπορεί κάποιος να ισχυριστεί το ίδιο για τους τρόπους με τους οποίους οι δύο διαστάσεις αλληλεπιδρούν, με αποτέλεσμα να γεννούν την υψηλή μεταβλητότητα που παρατηρείται στον “κόσμο” αυτόν. Κατά την άποψη ορισμένων ερευνητών (μεταξύ αυτών και ο Lang) είναι δυνατή η αναπαράσταση των δύο διαστάσεων σε ένα καρτεσιανό σύστημα (Σχήμα 2). Ο κατακόρυφος άξονας αναπαριστά τη συναισθηματική χροιά, από το θετικό έως το αρνητικό, ενώ ο οριζόντιος άξονας αναπαριστά τη διέγερση, από τα υψηλά επίπεδα ενεργοποίησης έως τα χαμηλά. Μία συναισθηματικού τύπου συμπεριφορά, μπορεί, επομένως, να κατηγοριοποιηθεί

βάσει της θέσης που αυτή καταλαμβάνει στο συνεχές (continuum) της συναισθηματικής χροιάς και στο συνεχές της διέγερσης, ακριβώς έτσι όπως έπραξε ο Lang κατά την κατηγοριοποίηση των εικόνων του IAPS. Μία διαφορετική θεώρηση της σχέσης ανάμεσα στις δύο βασικές διαστάσεις του συναισθήματος προβλέπει ότι οι δύο άξονες έχουν περιστραφεί κατά 45° ως προς εκείνους της χροιάς και της διέγερσης, για να μπορέσει να υπάρξει περιγραφή του πλαισίου που αναπαριστά το συναίσθημα, με τις διαστάσεις του Positive Affect (PA) και του Negative affect (NA) (Burgdoff & Panksepp 2006, Watson et al. 1999, Witvliet & Vrana 1995). Βάσει του συγκεκριμένου μοντέλου, το οποίο έχουν προτείνει οι Watson και Tellegen το 1985 (παραλλαγή του μοντέλου που είχε προταθεί από τον Russell το 1980), η διάσταση Positive Affect (θετικό συναίσθημα) και η διάσταση Negative Affect (αρνητικό συναίσθημα) θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως ανεξάρτητες, όπως συμβαίνει στην αναπαράσταση ενός καρτεσιανού συστήματος (Heroniemi, Ravaja, Elovainio, Naatanen & Keltikangas-Jarvinen 2006, Watson et al. 1999). Το μοντέλο αυτό προβλέπει, επίσης, ότι αυτές οι δύο διαστάσεις σχηματίζουν μία κυκλική σύνθετη δομή, δηλαδή ένα μοντέλο βάσει του οποίου οι βασικοί περιγραφικοί παράγοντες του συναισθηματικού κόσμου, μπορούν να τοποθετηθούν συστηματικά γύρω από την περίμετρο ενός κύκλου, ο οποίος περιβάλλει τους δύο άξονες (Heroniemi et al. 2006, Watson & Tellegen 1985).

Υπάρχει πλήθος πειραματικών δεδομένων που επιβεβαιώνουν τη δομή των δύο διαστάσεων του συναισθηματικού πεδίου. Το γεγονός αυτό προβλημάτισε τους ερευνητές αναφορικά με τη γέννεση της συγκεκριμένης δομής. Η ανάλυση των βασικών συναρτήσεων, καθώς και της σημασίας που είχαν οι διαστάσεις αυτές για την εξέλιξη του είδους οδήγησε πολλούς επιστήμονες (μεταξύ των οποίων και το Lang) να διαμορφώσουν την άποψη ότι το συναίσθημα (affect) είναι το αποτέλεσμα (η συνισταμένη) της δραστηριότητας των βασικών βιοσυμπεριφοριστικών συστημάτων (Watson et al. 1999). Πιο συγκεκριμένα, οι διακυμάνσεις των συγκεκριμένων διαστάσεων είναι πιθανόν ότι αντανακλούν τη λειτουργία των δύο συστημάτων που αφορούν στα κίνητρα, τα οποία μέσω μιας μακράς εξελικτικής πορείας είναι πιθανόν ότι ελέγχουν το ένα συμπεριφορές προσέλκυσης και το άλλο συμπεριφορές αποφυγής (Schneirla 1959). Βασιζόμενος στα συγκεκριμένα θεωρητικά μοντέλα, ο Lang σχημάτισε μία υπόθεση (τη λεγόμενη *Motivational Priming Hypothesis*) η οποία ξεκινώντας από μία πιο γενική προσέγγιση του συναισθηματικού κόσμου, είναι σε θέση να εξηγήσει, κατά την άποψη του ερευνητή, τη σύνθετη συμπεριφορά του ανθρώπου, βάσει των δεδομένων που προκύπτουν από την συναισθηματική τροποποίηση του startle.

2.4 Δομές τροποποίησης: Νευρικές δομές που είναι υπεύθυνες για την τροποποίηση του startle.

Η έρευνα στον τομέα της Νευρολογίας και πιο ειδικά στο αντικείμενο της τροποποίησης του startle επέτρεψε, τα τελευταία χρόνια, να κατανοήσουμε με μεγαλύτερη ακρίβεια τις διεργασίες και τον τρόπο λειτουργίας ορισμένων νευρωνικών δομών, οι οποίες θεωρούνται βασικές για τη συμπεριφορά βάσει συναισθήματος. Η νευρωνική δομή στην οποία έχει εστιάσει περισσότερο η έρευνα για τη μελέτη της τροποποίησης της απάντησης είναι ο Ουραίος Δικτυωτός Πυρήνας της Γέφυρας (Nucleus reticularis Pontis caudalis). Η συγκεκριμένη δομή, αποτελεί το βασικό στοιχείο του πρωτοταγούς νευρωνικού κυκλώματος του startle, διότι μεσολαβεί για την απάντηση, ενώ παράλληλα δέχεται τα input τροποποίησης τα οποία προέρχονται από διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου (Koch 1999).

Η ενίσχυση της απάντησης του startle έχει αποτελέσει αντικείμενο μελέτης πολλών ερευνών. Πολυάριθμα, πράγματι, είναι τα ερεθίσματα ή τα γεγονότα που μπορούν να προκαλέσουν την ενίσχυση της απάντησης και κατά συνέπεια πολυάριθμες είναι οι νευρωνικές δομές που μπορούν να μεσολαβήσουν ώστε το φαινόμενο να εκδηλωθεί. Το startle είναι δυνατόν να ενισχυθεί μέσω του εξαρτημένου ερεθίσματος του φόβου (Davis 2006), μέσω μιας εκτεταμένης έκθεσης του επίμυ στο έντονο φως (Walker & Davis 1997) ή μέσω μιας εκτεταμένης έκθεσης του ανθρώπου στο σκοτάδι (Grillon & Baas 2003), μέσω

βλάβης ή διέγερσης ορισμένων περιοχών του εγκεφάλου (Koch 1999), ή μέσω συστηματικής ή ενδοεγκεφαλικής χορήγησης φαρμάκων (Davis 1980). Αν και η μελέτη των βασικών νευρωνικών δομών, οι οποίες ελέγχουν τις διαφορετικές μορφές ενίσχυσης της απάντησης, έχει διεξαχθεί, κυρίως, σε επίμυες, είναι πιθανόν ότι το φαινόμενο αυτό ελέγχεται από παρόμοιους μηχανισμούς του εγκεφάλου στον άνθρωπο (Angrilli, Mauri, Palomba, Flor, Birbaumer, Sartori, et al. 1996, Lang 1995).

Παρά το ότι είναι πολυποίκιλα τα φαινόμενα τα οποία μπορούν να ενισχύσουν το startle, η δομή που θεωρείται ότι αποτελεί το νευρωνικό κέντρο ελέγχου για την τροποποίηση της απάντησης είναι το αμυγδαλοειδές σύμπλεγμα. Αν και οι νευρωνικοί πυρήνες που είναι υπεύθυνοι για τα φαινόμενα που χαρακτηρίζονται από μία ενίσχυση της απάντησης του startle (όπως είναι για παράδειγμα ο bed nucleus της stria terminalis, βασικός πυρήνας για την ενίσχυση της απάντησης έπειτα από μια κατάσταση αυξημένου άγχους) (Davis et al. 1986), είναι πολλοί αυτοί που σχηματίζουν συνάψεις με την αμυγδαλή, η οποία άμεσα ή έμμεσα διαμεσολαβεί το σήμα. Η ανακάλυψη της σημασίας του ρόλου της αμυγδαλής για την τροποποίηση της απάντησης του startle οφείλεται στη μελέτη του fear-potentiated startle. Πράγματι, έχει αποδειχθεί ότι το αμυγδαλοειδές σύμπλεγμα κατέχει έναν βασικό ρόλο για την βιωματική εμπειρία και για την έκφραση του εξαρτημένου φόβου (Davis 2006). Βλάβες στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής παρεμποδίζουν, πράγματι, την έκφραση του αισθήματος του φόβου κατά το fear-

potentiated startle (Davis et al. 1993). Η συσχέτιση ανάμεσα στο ουδέτερο ερέθισμα και στο ερέθισμα αποστροφής πραγματοποιείται, πράγματι, στον πλευρικό και στον κεντρικό πυρήνα της αμυγδαλής, όπου συγκλίνουν τόσο τα input που προέρχονται από αισθητικές ζώνες του φλοιού και του θαλάμου, αλλά και input που προέρχονται από πυρήνες που αντιλαμβάνονται τον πόνο στον εγκέφαλο και από, οπίσθιους πυρήνες του θαλάμου (Koch 1999). Ο κεντρικός πυρήνας της αμυγδαλής είναι πιθανό ότι μεταδίδει, στη συνέχεια, το συσχετισμό προς τον ουραίο δικτυωτό πυρήνα της γέφυρας.

Όσον αφορά την έννοια του παρεμποδισμού ή της μείωσης της απάντησης του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (startle), θα πρέπει να ειπωθεί ότι οι γνώσεις, σχετικά με τα νευρωνικά υποστρώματα που συμβάλλουν στην εξέλιξη του φαινομένου, βρίσκονται σε ένα πρώιμο στάδιο, εάν τις συγκρίνουμε με την ακριβή χαρτογράφηση των νευρωνικών κέντρων που εμπλέκονται στην ενίσχυση της απάντησης. Αυτό το κενό γνώσης, είναι δυνατόν να οφείλεται σε διαφορετικούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων ο πιο εμφανής συνδέεται με το γεγονός του ότι η ενίσχυση της απάντησης είναι ένα φαινόμενο πιο σταθερό και πιο έντονο ως προς τον παρεμποδισμό (Grillon & Baas 2003), αναπαράγεται πιο εύκολα και ως εκ τούτου μπορεί εύκολα να τεθεί υπό εξέταση. Δεν είναι αποδεδειγμένος ακόμα ο τρόπος με τον οποίο εμπλέκονται περιοχές του εγκεφάλου στις διεργασίες των θετικών συναισθημάτων και πώς αλληλεπιδρούν με το νευρωνικό δίκτυο του startle. Σήμερα, το μόνο που γνωρίζουμε είναι ότι

τμήμα του νευρωνικού δικτύου που ενυπάρχει ανάμεσα στον επικλινή πυρήνα (nucleus accumbens) και στο globus pallidus (που ελέγχουν τις συμπεριφορές οι οποίες συνδέονται με την ανταμοιβή) είναι σημαντικό για τη μείωση της απάντησης του startle, υπό την ενός ερεθίσματος το οποίο προβλέπει μία ανταμοιβή (Koch 1999).

ΜΕΡΟΣ Β

ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΗΨΗ ΑΠΟΦΑΣΕΩΝ

ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΒΑΣΗ, ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΡΕΥΝΑ ΤΟΥ ΤΟΜΕΑ ΝΕΥΡΟΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

3.1 Συλλογιστική σκέψη, συναίσθημα και λήψη αποφάσεων. Κλινικές περιπτώσεις που προσδιορίζουν τη σχέση τους.

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται επιστημονικές αποδείξεις, βάσει των οποίων, «ελλείμματα» των συγκινήσεων και των συναισθημάτων, οφειλόμενα σε μια βλάβη νευρολογικής φύσεως, θα μπορούσαν να επηρεάζουν αρνητικά την ικανότητα λήψης αποφάσεων. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι η συνειρμική συλλογιστική σκέψη δεν είναι τελικά τόσο "ψυχρή" στον άνθρωπο. Αυτή ακριβώς η πρόταση αποτελεί βασική άποψη του Antonio Damasio.

Ο Damasio, καθηγητής Νευρολογίας, Νευροεπιστημών και Ψυχολογίας στο *University of Southern California*, υποστηρίζει την άποψη αυτή (Damasio 1994), βασιζόμενος σε επιστημονικά δεδομένα, παραθέτοντας συγκεκριμένα παραδείγματα ασθενών.

Ο Elliot¹ ήταν ένας εκ των ασθενών του Damasio. Έπειτα απ' τη διάγνωση μηνιγγιώματος υποβλήθηκε σε χειρουργική επέμβαση, μετά το πέρας της οποίας η συμπεριφορά και η στάση ζωής του διαφοροποιήθηκαν. Ο όγκος είχε προσδιοριστεί στο επίπεδο αμφοτέρων των μετωπιαίων λοβών, επάνω ακριβώς απ' τους οφθαλμικούς κόγχους και με φορά ανάπτυξης από κάτω προς τα επάνω. Μέσω της επέμβασης έγινε αφαίρεση τμήματος υγιούς ιστού, εκτός του όγκου. Εξαιτίας αυτού, αλλά και λόγω της επέμβασης, αριστερός και δεξιός λοβός είχαν υποστεί βλάβη και ιδιαίτερα ο δεύτερος, με αποτέλεσμα να μειωθεί σημαντικά η λειτουργικότητα τους. Έτσι ενώ πριν από την ασθένεια ο Elliot ήταν υπόδειγμα στην προσωπική, επαγγελματική και κοινωνική του ζωή, έχοντας τα γνωρίσματα ενός χαρισματικού ατόμου, μετά την επέμβαση άρχισε να συμπεριφέρεται με έναν εντελώς διαφορετικό τρόπο. Αυτό είχε συνέπειες σε όλα τα επίπεδα της ζωής του. Ο συγκεκριμένος ασθενής, καθώς και άλλοι δώδεκα με την ίδια ή παρόμοια συμπτωματολογία, εξετάστηκαν με πολλές δοκιμασίες και κατάλληλα τεστ.

Η περίπτωση του Elliot, παρουσίαζε ομοιότητες με την περίπτωση που παρατίθεται στην βιβλιογραφία (Damasio 1994), εκείνη του Phineas Gage. Ο P. Gage έζησε στις Η.Π.Α. τον 19^ο αιώνα και έως το ατύχημα που άλλαξε την ζωή του εργαζόταν ως επικεφαλής ομάδας εργατών μιας αμερικανικής εταιρείας η οποία κατασκεύαζε σιδηροδρομικές γραμμές. Υπήρξε υπόδειγμα σε όλους τους τομείς της ζωής του, έως την στιγμή που υπέστη ένα σοβαρό εγκεφαλικό τραύμα,

¹ Το όνομα Elliot αποτελεί ψευδώνυμο, καθώς ο Damasio προστατεύει με τον τρόπο αυτό, στα συγγράμματά του, τα προσωπικά δεδομένα του ασθενούς του.

κατά την διάρκεια της εργασίας του (1848). Μια ράβδος σιδήρου εισήχθη απ' την αριστερή πλευρά του προσώπου, με φορά προς τα επάνω, πλήττοντας το οπίσθιο τμήμα του οφθαλμικού κόγχου και καταλήγοντας πρώτα στον αριστερό και στη συνέχεια στον δεξιό μετωπιαίο λοβό. Το αρχικό σημείο του τραύματος ήταν η περιοχή του αριστερού μετωπιαίου λοβού, πάνω απ' τους οφθαλμικούς κόγχους. Το τραύμα φαίνεται ότι αφορούσε στην εσωτερική και στη ραχιαία επιφάνεια των μετωπιαίων λοβών.

Οι δύο παραπάνω περιπτώσεις είναι όμοιες. Κι αυτό, γιατί κι οι δύο ασθενείς εμφάνιζαν αποκλίσεις της κοινωνικής συμπεριφοράς, σε σχέση με το παρελθόν τους και ανικανότητα στο να αποφασίζουν με σκοπό το προσωπικό όφελος, παρά το ότι διατηρούσαν γνώση της κοινωνικής πραγματικότητας. Οι νευροψυχολογικές λειτουργίες ανώτερης τάξεως είχαν διατηρηθεί, όπως η μνήμη, η ομιλία, η προσοχή κι η συλλογιστική σκέψη. Όσον αφορά στον Elliot υπήρχε η βεβαιότητα ότι η νευρολογική βλάβη συνοδευόταν από ελάττωση της συγκινησιακής και συναισθηματικής αντίδρασης του ασθενούς ως προς την γύρω του πραγματικότητα. Υπήρχε βέβαια η πεποίθηση ότι κάτι ανάλογο θα συνέβαινε και με τον P. Gage. Ο Damasio (1994) υποθέτει ότι η «ελλειμματική ικανότητα» στο να βιώνει κάποιος την συγκίνηση και το συναίσθημα δεν μπορεί να αποτελεί έναν αδιάφορο παράγοντα για την κοινωνική του συμπεριφορά. Ο Elliot παρουσίαζε μία χαρακτηριστική "ψυχρή λογική", η οποία τον παρεμπόδιζε να

αποδίδει διαφορετική αξία στις διαφορετικές επιλογές, μετατρέποντας σε άχρωμο το τοπίο της λήψης αποφάσεων.

Οι παραπάνω περιπτώσεις οδηγούν στον εξής συλλογισμό:

Η συγκίνηση, κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες, μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη συλλογιστική σκέψη. Όταν δηλαδή μια συγκινησιακή κατάσταση δεν ελέγχεται ή είναι λάθος κατευθυνόμενη, μπορεί να αποτελέσει πηγή μη “λογικών συμπεριφορών”. Ένα «έλλειμμα» των συγκινήσεων, επίσης, μπορεί να αποτελέσει μία εξίσου σημαντική πηγή μη “λογικής” συμπεριφοράς, όπως αποδεικνύουν οι περιπτώσεις του Elliot και του Gage. Η σχέση, επομένως, ανάμεσα στην «ελλειμματική» συγκίνηση και στην παρεκκλίνουσα συμπεριφορά σημαίνει πολλά για τον βιολογικό μηχανισμό της συλλογικής σκέψης.

Εκτός των προαναφερθέντων κλινικών περιπτώσεων, στη βιβλιογραφία (Damasio 1994), αναφέρονται και άλλες. Αυτές είναι οι εξής:

Η πρώτη περίπτωση ήταν εκείνη του "ασθενούς A" την οποία μελέτησε, στα μισά του περασμένου αιώνα, ο Νευρολόγος R. M. Brickner (1932), στο Columbia University. Στον ασθενή αυτό διεγνώσθη μηνιγγίωμα, το οποίο είχε πολλές ομοιότητες με την περίπτωση του Elliot, κυρίως όσον αφορά στην περιοχή του εγκεφαλικού φλοιού που υπέστη την βλάβη (είχε προσβληθεί ο προμετωπιαίος φλοιός αμφοτέρων των λοβών). Μετά την χειρουργική επέμβαση και την αφαίρεση του όγκου, η προσωπικότητά του άλλαξε εντελώς. Παρά το ότι ο

προσανατολισμός του στο χώρο και στο χρόνο, η μνήμη, οι κινητικές ικανότητες, η ομιλία και το νοητικό επίπεδο διατηρήθηκαν, έχασε την ικανότητα επεξεργασίας και εφαρμογής προγραμμάτων και αποφάσεων που αφορούσαν στην προσωπική και στην επαγγελματική ζωή. Ο «ασθενής Α» είχε όμοια χαρακτηριστικά με τις δύο πρώτες περιπτώσεις, τόσο όσον αφορά στην περιοχή της νευρολογικής βλάβης, καθώς και όσον αφορά στο γεγονός ότι τα γνωσιακά και τα συμπεριφορικά του χαρακτηριστικά είχαν διαφοροποιηθεί. Η κοινωνική του συμπεριφορά διαβρώθηκε, οι συγκινήσεις και τα συναισθήματά του απέκτησαν αμβλύτητα ή/και επιπέδωση, ενώ δεν ήταν σε θέση να οδηγηθεί σε μια επωφελή επιλογή, για τον ίδιο.

Η δεύτερη περίπτωση, αφορά σε έναν ασθενή των Donald Hebb και Wilder Penfield (McGill University, 1940). Ο ασθενής αυτός, στην ηλικία των δεκαέξι ετών, υπέστη σοβαρό κρανιακό κάταγμα, το οποίο είχε σαν αποτέλεσμα να προσβληθεί η περιοχή αμφοτέρων των μετωπιαίων λοβών. Μία άλλη περίπτωση, ήταν εκείνη ενός ασθενούς των S. S. Ackerly και A. L. Bentos το 1948, ο οποίος υπέστη βλάβη στον μετωπιαίο λοβό, κατά την γέννησή του. Και οι δύο αυτοί ασθενείς είχαν κοινά χαρακτηριστικά. Ήταν κι οι δύο ανίκανοι να οργανώνουν μια μελλοντική δραστηριότητα προς όφελός τους και να διατηρούν μία σταθερή εργασία. Δεν είχαν δημιουργικότητα, είχαν τρόπους στερεότυπους, ενώ οι συγκινήσεις και τα συναισθήματά τους χαρακτηρίζονταν από αμβλύτητα και

επιπέδωση. Αντίθετα, οι κινητικές και αισθητικές λειτουργίες, η ικανότητα επικοινωνίας και το νοητικό τους επίπεδο δεν είχαν επηρεαστεί.

Η τέταρτη πηγή δεδομένων, προήλθε απ' τη μέθοδο της προμετωπιαίας λοβοτομής, η οποία αναπτύχθηκε το 1936 απ' τον Πορτογάλο Νευρολόγο Egas Moniz. Η βασική ιδέα της μεθόδου αυτής ήταν πως σε ασθενείς με άγχος και υπερκινητικότητα, η λευκή ουσία του μετωπιαίου λοβού, πιθανότατα, χαρακτηρίζεται από κυκλώματα υπερενεργά. Αυτή η υπερ-λειτουργικότητα δεν αντιστοιχεί στον φυσιολογικό τρόπο λειτουργίας. Άρα, κατά την άποψη του Moniz, η τομή αυτών των κυκλωμάτων, μέσω χειρουργικής επέμβασης, θα μπορούσε να οδηγήσει σε θεραπεία. Πράγματι, μετά τις πρώτες χειρουργικές επεμβάσεις, οι ασθενείς δεν εμφάνιζαν πλέον άγχος και υπερκινητικότητα, ενώ λειτουργίες όπως η ομιλία και η μνήμη διατηρούνταν.

Βάσει όλων των παραπάνω κλινικών περιπτώσεων ο Damasio (1994) καταλήγει στα εξής συμπεράσματα:

1) Εάν η νευρολογική βλάβη αφορά στη μέσο-κοιλιακή περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού, αμφότερων των ημισφαιρίων, αυτή *συνδέεται πάντα* με μείωση της ικανότητας στην συλλογιστική σκέψη, στη λήψη αποφάσεων, ενώ επηρεάζει παράλληλα τον τρόπο που το άτομο βιώνει τις συγκινησιακές καταστάσεις και τα συναισθήματα.

2) Όταν εμφανίζονται τα παραπάνω χαρακτηριστικά, εντός ενός νευροψυχολογικού πλαισίου κατά τα άλλα φυσιολογικού, η βλάβη εκτείνεται περισσότερο στην μεσοκοιλιακή χώρα. Πλήττεται δε, κυρίως, ο τομέας της προσωπικής/κοινωνικής ζωής.

3) Στις περιπτώσεις εκείνες κατά τις οποίες οι βλάβες του προμετωπιαίου λοβού αφορούν στο ραχιαίο και πλευρικό τμήμα, κατά την ίδια έκταση της μέσοκοιλιακής, τότε η μείωση της ικανότητας συλλογισμού και λήψης αποφάσεων δεν εστιάζεται πλέον στον τομέα της προσωπικής και κοινωνικής ζωής. Το «έλλειμμα», μάλιστα, των συγκινήσεων και των συναισθημάτων συνοδεύεται από μείωση της προσοχής και της μνήμης εργασίας.

3.2 Σωματισθητικός φλοιός και μεταιχμιακό σύστημα. Βλάβες που επιβεβαιώνουν την υπόθεση του Damasio.

Η εμφάνιση ελλειμμάτων στην ικανότητα συλλογιστικής σκέψης, λήψης αποφάσεων, καθώς και στον τρόπο μέσω του οποίου το άτομο βιώνει τις συγκινησιακές καταστάσεις και τα συναισθήματα, σχετίζεται με βλάβες και σε άλλες περιοχές του εγκεφάλου, εκτός από αυτήν του προμετωπιαίου η οποία αναφέρθηκε προηγουμένως. Στη βιβλιογραφία (Damasio 1994), αναφέρονται περιπτώσεις ανοσοαγνωσίας, κατά τις οποίες ο ασθενής δεν έχει επίγνωση της ασθένειάς του. Η κατάσταση αυτή οφείλεται σε αποπληξία του δεξιού ημισφαιρίου και συγκεκριμένα του συστήματος του σωματισθητικού φλοιού, ο

οποίος δέχεται και επεξεργάζεται τα αισθητικά ερεθίσματα από το εξωτερικό και το εσωτερικό περιβάλλον του οργανισμού. Η βλάβη περιλαμβάνει, επίσης, τις περιοχές επικοινωνίας του συστήματος αυτού με άλλες περιοχές του Κεντρικού νευρικού συστήματος [με τον θάλαμο, τα βασικά γάγγλια, τον κινητικό και τον προμετωπιαίο φλοιό], ενώ συνοδεύεται από παράλυση της αριστερής πλευράς του σώματος. Ο Damasio (1994) ισχυρίζεται ότι οι περιοχές αυτές και οι μεταξύ τους σχέσεις, δημιουργούν τον πληρέστερο χάρτη της κατάστασης του οργανισμού, ο οποίος είναι διαθέσιμος στον εγκέφαλο, την κάθε στιγμή. Οι ασθενείς αυτοί δεν παρουσιάζουν προβληματισμό για την κατάσταση της υγείας τους, τα συναισθήματά τους χαρακτηρίζονται από επιπέδωση, ενώ η ικανότητά τους να προγραμματίζουν και να παίρνουν αποφάσεις για το μέλλον έχει σημαντικά ελαττωθεί. Οι περιπτώσεις, επομένως, ασθενών με βλάβη στον προμετωπιαίο φλοιό και οι περιπτώσεις ανοσοαγνωσίας εμφανίζουν ομοιότητες.

Τα ερεθίσματα που προέρχονται από τα σπλάχνα και από το μυοσκελετικό σύστημα, μεταφέρονται κυρίως στο σύστημα του δεξιού σωματισθητικού φλοιού. Ίσως είναι σημαντικό, ότι το δεξί ημισφαίριο είναι επικρατές έναντι του αριστερού, όσον αφορά στην αναπαράσταση των τμημάτων αυτών του σώματος και στην επεξεργασία των συγκινησιακών καταστάσεων και των συναισθημάτων (Damasio 1994).

Ασθενείς με αμφοτερόπλευρη βλάβη στην αμυγδαλή είναι λιγοστοί. Σε μία κλινική περίπτωση (Damasio 1994), η ασθενής παρουσίαζε μια παρόμοια

συμπεριφορά με τον P. Gage ή με τους ασθενείς με ανοσογνωσία, στον προσωπικό και κοινωνικό τομέα. Τα συναισθήματά της εμφάνιζαν χαρακτηριστική επιπέδωση, ενώ το νοητικό της επίπεδο ήταν φυσιολογικό.

Βάσει των ανωτέρω, συλλογική και συναίσθημα “συναντώνται” στην μεσοκοιλιακή περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού, καθώς και στην αμυγδαλή. Η βλάβη, επίσης, στο σύστημα των σωματ αισθητικών φλοιών του δεξιού ημισφαιρίου παρεμποδίζει τη συλλογική και τη λήψη αποφάσεων. Φαίνεται, επομένως, ότι στον ανθρώπινο εγκέφαλο υπάρχει μία συλλογή από συστήματα τα οποία είναι υπεύθυνα για το συλλογισμό και τη λήψη αποφάσεων, ενώ ένα υποσύνολό τους είναι υπεύθυνο για τον τομέα της προσωπικής και κοινωνικής ζωής. Η ίδια συλλογή συστημάτων ελέγχει τις συγκινήσεις και το συναίσθημα, ενώ ένα τμήμα της, σχετίζεται με την επεξεργασία των αισθητικών ερεθισμάτων που προέρχονται απ’ το σώμα. Τα συστήματα αυτά, τέλος, είναι απαραίτητα για να διατηρούν στην μνήμη και για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα, την εικόνα ενός αντικειμένου που δεν είναι πλέον αντιληπτό με τις αισθήσεις.

3.3 Ο οργανισμός ως ένα συνεχές του σώματος και του νου. Η άποψη του Damasio για την σχέση νου και σώματος.

Η προοπτική του Damasio αναφορικά με την σχέση νου και σώματος, ακολουθεί την αρχή βάσει της οποίας το σώμα είναι ιδιαιτέρως σημαντικό – και όχι μόνο ο εγκέφαλος – για την ύπαρξή του νου. Εγκέφαλος και σώμα είναι άρρηκτα συνδεδεμένα, μέσω νευρικών και βιοχημικών κυκλωμάτων, τα οποία έχοντας ως αρχή το ένα, στοχεύουν στο άλλο και αντιστρόφως (Damasio 1994). Ο εγκέφαλος είναι, κατά στενό τρόπο, συνδεδεμένος με όλο το σώμα. Η σύνδεση αυτή πραγματοποιείται μέσω δύο διαφορετικών οδών: α) την οδό των περιφερικών νεύρων, β) την οδό των χημικών σημάτων (χημικά σήματα: ορμόνες, νευροδιαβιβαστές, ρυθμιστές. Μεταφέρονται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος).

Το σώμα και ο εγκέφαλος σχηματίζουν έναν στενά συνδεδεμένο οργανισμό. Ο εγκέφαλος δέχεται σήματα όχι μόνο απ' το σώμα, αλλά από κάποια τμήματά του, τα οποία με την σειρά τους δέχονται σήματα απ' το σώμα. Ο οργανισμός βασίζεται στη στενή σχέση σώματος – εγκεφάλου και αλληλεπιδρά με το περιβάλλον σαν μία ενιαία οντότητα (Damasio 1994). Η συνεισφορά του σώματος φαίνεται πως είναι σημαντική για την ύπαρξη ενός νου, ο οποίος δεν είναι ενεργός μόνο στο γνωσιακό επίπεδο, αλλά έχει συνείδηση και συναίσθημα. Το σώμα, στο σύνολό του, είναι σημαντικό για την ύπαρξη του νου, εξαιτίας των συγκινήσεων, τις οποίες γεννά και μεταφέρει.

Νους και σώμα, αποτελούν εκδηλώσεις, εμφανώς, πολύ διαφορετικές ενός μοναδικού και χωρίς κενά στη δομή του, ανθρώπινου οργανισμού (Damasio 2003). Ο νους πηγάζει από έναν εγκέφαλο που βρίσκεται στο σώμα, με το οποίο αλληλεπιδρά. Διαμέσου του εγκεφάλου ο νους εισάγει τις ρίζες του στο σώμα (Damasio 2003). Ο νους, πιθανότατα, διατηρήθηκε, κατά την εξέλιξη, διότι συνεισφέρει στην διατήρηση του σώματος. Αναδύεται από έναν βιολογικό ιστό – τα νευρικά κύτταρα– ο οποίος μοιράζεται τα ίδια χαρακτηριστικά με τους υπόλοιπους ιστούς του σώματος.

Ο ρόλος του εγκεφάλου στην οικονομία ολόκληρου του οργανισμού, είναι, κυρίως ρυθμιστικός. Η δραστηριότητα του εγκεφάλου έχει σαν σκοπό την ρύθμιση, κυρίως, των ζωτικών λειτουργιών του οργανισμού, τόσο μέσω του συντονισμού των εσωτερικών λειτουργιών του σώματος, όσο και μέσω του συντονισμού των αλληλεπιδράσεων του οργανισμού, στο σύνολό του, με το φυσικό και το κοινωνικό περιβάλλον (Damasio 2003).

Εφόσον ο νους πηγάζει από τον εγκέφαλο, ο οποίος είναι τμήμα του οργανισμού, τότε μπορούμε να πούμε ότι ο πρώτος αποτελεί τμήμα αυτού του καλά οργανωμένου συστήματος. Κατά συνέπεια, σώμα, εγκέφαλος και νους είναι εκδηλώσεις ενός μοναδικού οργανισμού (Damasio 2003).

3.4 Συγκινήσεις. Ο ορισμός της έννοιας και ο διαχωρισμός τους από την έννοια των συναισθημάτων.

Η στενή σχέση του σώματος, του εγκεφάλου και του νου (ολιστική θεώρηση του Damasio), φέρνει στο προσκήνιο, όπως έχει αναφερθεί προηγουμένως, το σημαντικό ρόλο του σώματος στη γέννηση των συγκινησιακών καταστάσεων και των συναισθημάτων. Οι δύο έννοιες διαχωρίζονται και εμφανίζονται με μία συγκεκριμένη ακολουθία στο σώμα, στον εγκέφαλο και ως εκ τούτου στο νου (Damasio 1994).

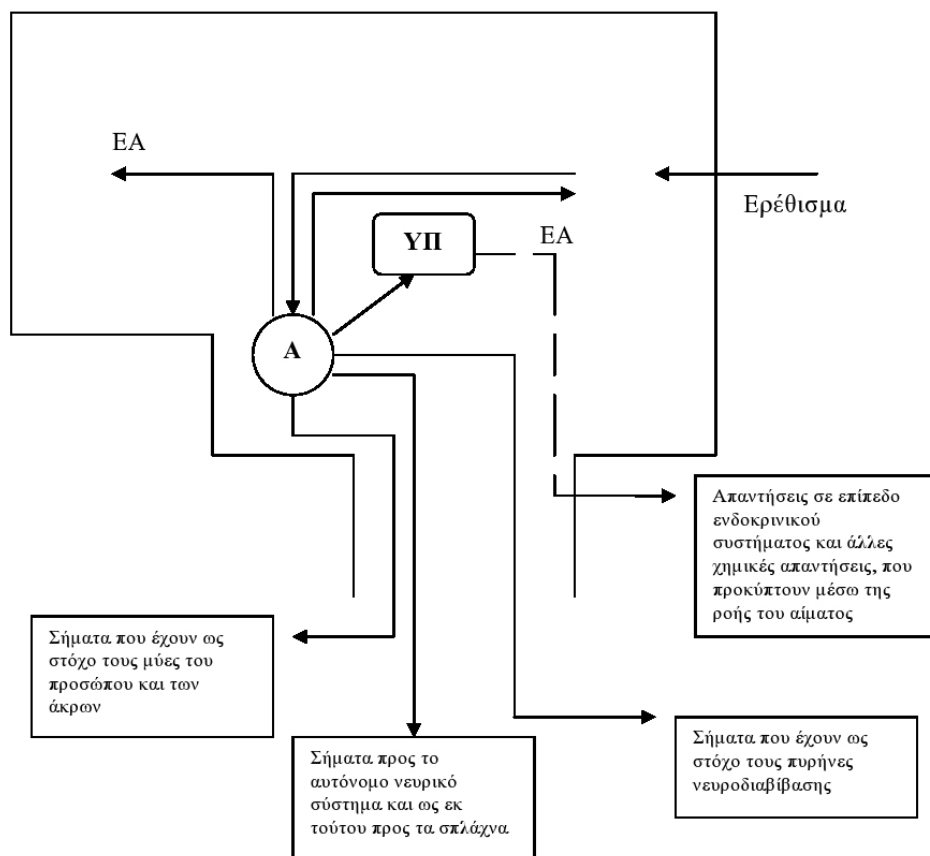
Βάσει της άποψης του Damasio, όταν ο οργανισμός μας δέχεται ένα ερέθισμα, τότε ο εγκέφαλός μας επεξεργάζεται το ερέθισμα αυτό και συνθέτει μια νοητική εικόνα. Η νοητική αυτή εικόνα, εξαιτίας της έμφυτης προδιάθεσής μας ή/και της εμπειρίας μας, προκαλεί μια σειρά από μεταβολές στο σώμα μας, μέσω της δράσης εξειδικευμένων ανατομικών δομών του εγκεφάλου. Στις μεταβολές αυτές ο Damasio αποδίδει τον όρο συγκίνηση. Η συγκίνηση (emotion), με άλλα λόγια, είναι το σύνολο των μεταβολών της κατάστασης του σώματος, οι οποίες προκαλούνται απ' την επίδραση των απολήξεων των νευρικών κυττάρων στο σύνολο των οργάνων μας, υπό τον έλεγχο ενός κατάλληλου συστήματος του εγκεφάλου, το οποίο αποκρίνεται στο περιεχόμενο των σκέψεών μας, ανάλογα με τη συγκεκριμένη κατάσταση ή το γεγονός που βιώνουμε. Το σύνολο των μεταβολών που προκαλούνται μ' αυτό τον τρόπο, ορίζουν την “συγκινησιακή κατάσταση του σώματος”, η οποία γίνεται αντιληπτή απ' το μεταιχμιακό

σύστημα και από τον σωματισθητικό φλοιό. Η αίσθηση των συγκινήσεων, λόγω της εξειδικευμένης λειτουργίας των συγκεκριμένων εγκεφαλικών δομών, γεννά στη συνέχεια το συναίσθημα.

Οι συγκινήσεις είναι σημαντικές για την επικοινωνία με τους άλλους (Damasio 1994), ενώ μπορούν να έχουν τον ρόλο του “καθοδηγητή” των γνωσιακών λειτουργιών (της συλλογικής σκέψης). Κατά τον Damasio, υπάρχει διαφορά ανάμεσα στις συγκινήσεις που βιώνουμε ως ενήλικες και σ’ αυτές που βιώνουμε στην αρχή της ζωής μας (μηχανισμός προσχεδιασμένος). Οι συγκινήσεις που βιώνουμε ως ενήλικες, έχουν ως βάση της δόμησής τους τις συγκινήσεις που βιώνουμε στα πρώιμα στάδια της ζωής μας. Τις συγκινήσεις που βιώνουμε κατά την ενήλικη ζωή μας τις ονομάζει δευτερογενείς, ενώ τις συγκινήσεις που βιώνουμε στην αρχή της ζωής μας τις ονομάζει πρωτογενείς.

Ο Damasio (1994) υποστηρίζει ότι στη ζωή, ερχόμαστε, πιθανότατα, *ήδη με την προδιάθεση*, βάσει της οποίας απαντούμε με μια συγκεκριμένη συγκινησιακή κατάσταση, ως προς τα χαρακτηριστικά των ερεθισμάτων που προέρχονται απ’ τον εξωτερικό ή τον εσωτερικό μας κόσμο (όπως είναι το μέγεθος, η έκταση, ο τύπος της κίνησης αντικειμένων ή άλλων οργανισμών και οι καταστάσεις του σώματος, όπως είναι ο πόνος). Τα χαρακτηριστικά αυτά δέχονται επεξεργασία απ’ το μεταιχμιακό σύστημα (από την *αμυγδαλή* και την *έλικα του προσαγωγίου*). Οι πυρήνες του μεταιχμιακού κατέχουν μία συγκεκριμένη “διαθέσιμη” (ανα)παράσταση, η οποία είναι ανάλογη του ερεθίσματος. Η αναπαράσταση αυτή

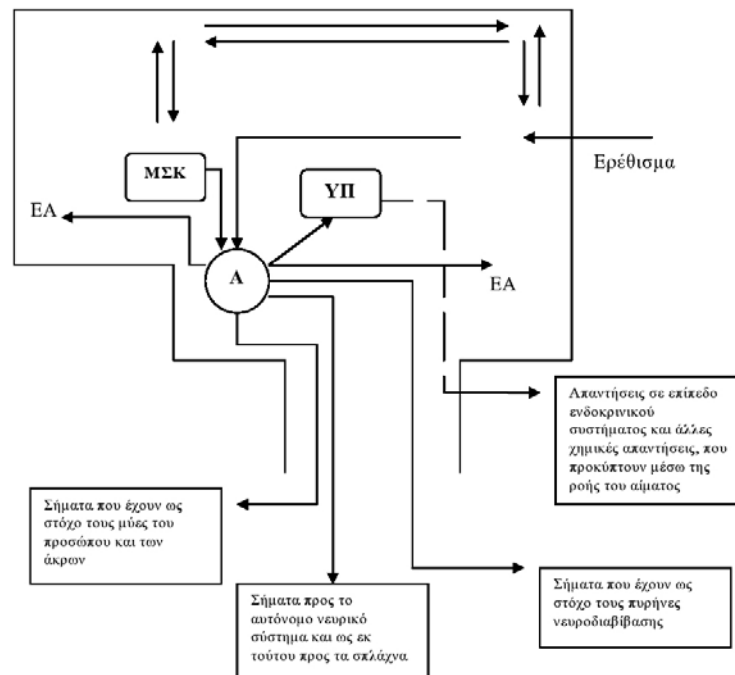
δίνει το έναυσμα για την απαρχή μιας τέτοιας κατάστασης στο σώμα και μεταβάλλει τη γνωσιακή επεξεργασία κατά τέτοιο τρόπο, ώστε η τελευταία να προσαρμόζεται στην συγκεκριμένη κατάσταση. Στην περίπτωση αυτή μιλάμε για τις λεγόμενες πρωτογενείς συγκινήσεις (Σχήμα 1). Οι πρωτογενείς συγκινήσεις δεν εκφράζουν το σύνολο των συγκινησιακών συμπεριφορών. Αποτελούν τον μηχανισμό της βάσης. Οι πρωτογενείς συγκινήσεις αντιστοιχούν σε εκείνες που ονομάζουμε θεμελιώδεις. Αυτές είναι οι ακόλουθες έξι: *η χαρά, ο πόνος, ο θυμός, ο φόβος, η έκπληξη, η απέχθεια*. Συναντώνται σε όλους τους ανθρώπους, καθώς και σε πολλά άλλα είδη του ζωικού βασιλείου, όπως αποδεικνύεται απ' τις μελέτες του Δαρβίνου.



Σχήμα 1. Πρωτογενείς συγκινήσεις.

Οι πρωτογενείς συγκινήσεις είναι οι εξής έξη: η χαρά, ο πόνος, ο θυμός, ο φόβος, η έκπληξη, η απέχθεια. Στο σχήμα αναπαρίσταται ο εγκέφαλος και ο προμήκης μυελός. Η εμφάνιση ενός συγκεκριμένου ερεθίσματος, ενεργοποιεί την αμυγδαλή. Η ενεργοποίησή της προκαλεί μία σειρά από απαντήσεις: Απαντήσεις εσωτερικές (ΕΑ), απαντήσεις στο επίπεδο των μυών, απαντήσεις στα σπλάγχνα (σήματα προς το αυτόνομο νευρικό σύστημα), απαντήσεις που στοχεύουν στους πυρήνες νευροδιαβίβασης και στον υποθάλαμο (ΥΠ). Ο υποθάλαμος είναι εκείνη η ανατομική δομή που αποτελεί την πηγή των απαντήσεων σε επίπεδο ενδοκρινικού συστήματος, καθώς και άλλων χημικών απαντήσεων, οι οποίες προκύπτουν και μεταδίδονται μέσω της ροής του αίματος. Το σχήμα δεν περιλαμβάνει ανατομικές δομές του εγκεφάλου, όπως είναι τα βασικά γάγγλια, τα οποία αποτελούν την απαραίτητη ανατομική δομή για τη γέννηση των απαντήσεων σε επίπεδο μυών με σκοπό την αποτύπωση της συγκινησιακής κατάστασης, μέσω της στάσης του σώματος (σχήμα προσαρμοσμένο στα ελληνικά αντιστοίχου σχήματος του Damasio, το οποίο περιλαμβάνεται στο βιβλίο του Descartes' Error. Emotion, Reason, and the human Brain, 1994).

Ο Damasio (1994) θεωρεί ότι στην πορεία και κατά την εξέλιξη του ατόμου, εμφανίζονται οι δευτερογενείς συγκινήσεις, αφού πρώτα το άτομο μαθαίνει να βιώνει συναισθήματα (να έχει αίσθηση των συγκινησιακών καταστάσεων) και να συσχετίζει τις κατηγορίες οντοτήτων ή καταστάσεων με τις πρωτογενείς συγκινήσεις. Οι δευτερογενείς, όμως, συγκινήσεις δεν βασίζονται μονάχα στις δομές του μεταιχμιακού συστήματος. Σ' αυτές συμμετέχουν ο φλοιός του προμετωπιαίου λοβού και το σύστημα των σωματαιοσθητικών φλοιών (περίπτωση Elliot). Είναι συγκινήσεις που έχουν αποδεσμευτεί σημαντικά από αυτοματισμούς (Σχήμα 2).



Σχήμα 2 (προηγούμενη σελίδα). **Δευτερογενείς συγκινήσεις.**

Παραδείγματα δευτερογενών ή κοινωνικών συγκινήσεων είναι η λύπη, η ντροπή, η αμηχανία, η ενοχή, η υπερηφάνεια, η ζήλεια, ο φθόνος, η ευγνωμοσύνη, ο θαυμασμός, η περιφρόνηση, η αγανάκτηση. Η επεξεργασία του ερεθίσματος είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί απευθείας, μέσω της αμυγδαλής. Στην περίπτωση, όμως, των δευτερογενών συγκινήσεων το ερέθισμα υφίσταται, επιπλέον, την επεξεργασία της συλλογιστικής σκέψης, μέσω της ενεργοποίησης του μετωπιαίου φλοιού (μεσο-κοιλιακού/ ΜΣΚ). Το μεσο-κοιλιακό τμήμα του προμετωπιαίου δρα μέσω της αμυγδαλής. Με άλλα λόγια, οι δευτερογενείς συγκινήσεις χρησιμοποιούν το σύστημα των πρωτογενών συγκινήσεων. Το σχήμα αποδίδει τη βασική ιδέα λειτουργίας του μηχανισμού.

Η γέννεση της **(δευτερογενούς)** συγκίνησης, έχει ως εξής, χρησιμοποιώντας ειδικούς όρους:

Κάθε φορά που βιώνουμε μια κατάσταση, σχηματίζονται οι νοητικές εικόνες των βασικών όψεων της σκηνής. Στο σώμα μας συμβαίνουν αλλαγές σε διαφορετικές περιοχές και όργανα (καρδιά, πνεύμονες, δέρμα, μυοσκελετικό, ενδοκρινείς αδένες). Το σύνολο των μεταβολών αυτών (μεταβολή στο ρυθμό του καρδιακού παλμού, στην κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα, στην έκφραση του προσώπου, στη διάμετρο της κόρης του οφθαλμού του, στην αρτηριακή πίεση) καθορίζει τη νέα κατάσταση λειτουργικής ισορροπίας (ομοιόσταση), κατά την οποία ο οργανισμός τείνει να καταναλώσει την λιγότερη ενέργεια και να προσαρμοστεί με ταχύτητα. Πιο αναλυτικά, σε κάθε περίπτωση, η όλη διαδικασία αρχίζει με συνειδητές αξιολογήσεις οι οποίες εκφράζονται ως νοητικές εικόνες οργανωμένες σε μία διαδικασία συλλογιστικής σκέψης. Στην ουσία, δηλαδή, συμβαίνει μια γνωσιακή αξιολόγηση του περιεχομένου της κατάστασης. Σ' ένα επίπεδο μη συνειδητό, στον προμετωπιαίο φλοιό, υπάρχουν δίκτυα που απαντούν αυτόματα, χωρίς την θέλησή μας στα σήματα που

προέρχονται απ' την επεξεργασία αυτών των εικόνων. Οι απαντήσεις αυτές προέρχονται από διαθέσιμες (ανα)παραστάσεις που περιέχουν τη γνώση σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο, *ανάλογα με την εμπειρία μας*, ορισμένες καταστάσεις συνδυάζονται με συγκεκριμένες συγκινήσεις.

Οι δευτερογενείς συγκινήσεις “χρησιμοποιούν” το σύστημα των πρωτογενών συγκινήσεων. Παραδείγματα δευτερογενών (κοινωνικών) συγκινήσεων είναι η λύπη, η ντροπή, η αμηχανία, η ενοχή, η υπερηφάνεια, η ζήλεια, ο φθόνος, η ευγνωμοσύνη, ο θαυμασμός, η περιφρόνηση, η αγανάκτηση. Η υποκειμενικότητα παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στον τρόπο με τον οποίο βιώνουμε αυτές τις συγκινήσεις, καθώς επίσης η κουλτούρα ή η κοινωνία στην οποία ζει το κάθε άτομο.

Οι ασθενείς με νευρολογική βλάβη στον *προμετωπιαίο φλοιό*, δεν είναι σε θέση να επεξεργαστούν τις δευτερογενείς συγκινήσεις. Δεν μπορούν να βιώσουν συγκινήσεις σχετικές με τις νοητικές εικόνες που σχηματίζονται βάσει καταστάσεων ή ερεθισμάτων και κατά συνέπεια δεν έχουν τα αντίστοιχα συναισθήματα. Παρ' όλ' αυτά οι ασθενείς αυτοί βιώνουν πρωτογενείς συγκινήσεις. Αντίθετα οι ασθενείς με βλάβη στο *μεταιχμιακό*, στην *αμυγδαλή* και στο *πρόσθιο τμήμα της έλικας του προσαγωγίου* εκδηλώνουν μείωση της ικανότητας να βιώνουν και τις πρωτογενείς και τις δευτερογενείς συγκινήσεις (Damasio 1994).

3.5 Τα συναισθήματα

Το συναίσθημα, κατά τον Damasio, ορίζεται ως η αίσθηση μιας συγκίνησης (1994). Αντιστοιχεί στην εμπειρία των μεταβολών του σώματος σε σχέση με τις νοητικές εικόνες που έδωσαν αφετηρία στην όλη διαδικασία.

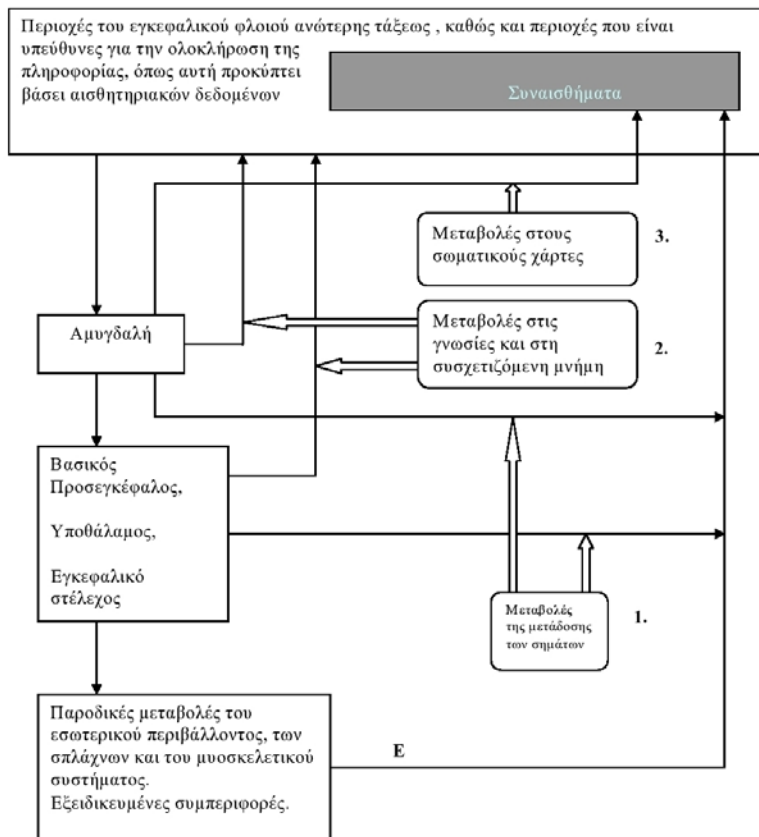
Τα συναισθήματα (Damasio 1994) διαχωρίζονται στα *συναισθήματα των συγκινήσεων* και στα *θεμελιώδη συναισθήματα*.

Όσον αφορά στα πρώτα, θα πρέπει να αναφερθεί το εξής: Κάθε φορά που βιώνουμε μια συγκινησιακή κατάσταση εμφανίζονται μεταβολές στο σώμα μας. Μερικές από αυτές είναι δυνατόν να παρατηρηθούν από έναν εξωτερικό παρατηρητή, ενώ άλλες βιώνονται εσωτερικά (όπως είναι αύξηση του καρδιακού παλμού και η σύσπαση του τοιχώματος του εντέρου). Ο εγκέφαλος ενημερώνεται, συνεχώς, (στους σωματισθητικούς φλοιούς) για όλες τις μεταβολές που συμβαίνουν στο δέρμα, στα αγγεία, στα σπλάχνα, στις αρθρώσεις, μέσω των νευρικών απολήξεων που καταλήγουν σε αυτόν.

Το κάθε συναίσθημα εξαρτάται απ' την παράθεση μιας εικόνας του σώματος σε μια άλλη εικόνα η οποία ήταν και η αρχική αιτία των μεταβολών του σώματος. Στη σύνθεση της ποιότητας ενός συναισθήματος συμβάλλουν οι μεταβολές των γνωσιακών λειτουργιών που επάγονται ταυτοχρόνως εξαιτίας της επίδρασης νευροχημικών ουσιών.

Η εικόνα του σώματος εμφανίζεται μετά τον σχηματισμό της νοητικής εικόνας, ενώ οι δύο εικόνες (του νου και του σώματος) παραμένουν διαχωρισμένες στο επίπεδο των νευρικών κυκλωμάτων (*παράθεση/επάλληλη τοποθέτηση*), κατά τον σχηματισμό τους (Damasio 1994). Οι δύο εικόνες συνδυάζονται, δεν συγχωνεύονται. Η θλίψη ή η χαρά, για παράδειγμα, προκύπτουν απ' τον *συνδυασμό* της αντίληψης ορισμένων καταστάσεων του σώματος (συγκινήσεις) και των σκέψεων που τις προκάλεσαν. Οι τελευταίες παρατίθενται σε *επάλληλη τοποθέτηση* με τις σωματικές καταστάσεις, ενώ στη γέννεση της θλίψης ή της χαράς συμβάλλει η μεταβολή της συλλογιστικής σκέψης.

Για να βιώσουμε μία τυπολογία συναισθήματος, είναι απαραίτητα τα εξής: α) Ο εγκέφαλός μας θα πρέπει να δεχθεί το σύνολο των πληροφοριών για την κατάσταση του σώματος και β) Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ο *συσχετισμός* της νευρικής αναπαράστασης της κατάστασης αυτής με τις νευρικές αναπαραστάσεις, που στο σύνολό τους δομούν την υποκειμενική συνείδηση. Το συναίσθημα που προκύπτει εξαιτίας ενός συγκεκριμένου ερεθίσματος βασίζεται α) στην υποκειμενική αντίληψη του συγκεκριμένου ερεθίσματος, β) στην αντίληψη της κατάστασης του σώματος που γεννάται εξαιτίας του ερεθίσματος και γ) στην αντίληψη των μεταβολών του τρόπου και της απόδοσης της συλλογιστικής σκέψης οι οποίες αποτελούν τη συνέχεια της ακολουθίας ερέθισμα-μεταβολές σώματος (Σχήμα 3).



Σχήμα 3. Στο διάγραμμα αναπαρίσταται η διαδικασία στο σύνολό της, έως τη γέννηση των συναισθημάτων που σχετίζονται με το φόβο. Η μετάδοση των σημάτων από το σώμα στον εγκέφαλο (από το E στο F) επηρεάζεται από τις δομές έναρξης (ενεργοποίησης) και διαμεσολάβησης (βλ.1, Μεταβολές της μετάδοσης σημάτων). Οι δομές έναρξης και διαμεσολάβησης επηρεάζουν τη διαδικασία προκαλώντας Μεταβολές στις γνώσεις και στη συσχετιζόμενη μνήμη (βλ. 2), καθώς και Μεταβολές στους σωματικούς χάρτες (βλ. 3), άμεσες μεταβολές, οι οποίες αποτελούν το νευροβιολογικό υπόστρωμα των συναισθημάτων. Είναι σημαντικό ότι τόσο το στάδιο εκτίμησης του ερεθίσματος, όσο και εκείνο που αντιστοιχεί στη γέννηση του συναισθήματος, διεξάγονται στις περιοχές του εγκεφαλικού φλοιού ανώτερης τάξεως (Απόδοση στα ελληνικά αντιστοιχίου σχήματος του Damasio, το οποίο περιλαμβάνεται στο βιβλίο του Looking for Spinoza.Joy, Sorrow and the Feeling Brain, 2003).

Τα συναισθήματα των συγκινήσεων, κατά τον Damasio, μπορούν να διαχωριστούν στα συναισθήματα της ευτυχίας, της θλίψης, της οργής, του φόβου

και της απέχθειας. Κάθε μία από αυτές της τυπολογίες, μπορεί να παρουσιάζει διαβαθμίσεις, καθώς βάσει της εμπειρία μας, είναι δυνατόν να πραγματοποιείται ο συσχετισμός, ακόμη και μιας ελάχιστης μεταβολής της κατάστασης του σώματος με την αντίστοιχη ελάχιστη μεταβολή της γνωσιακής μας κατάστασης.

Υπάρχει μια ακόμη κατηγορία συναισθημάτων, κατά τον Damasio (1994). Τα συναισθήματα της κατηγορίας αυτής ο ίδιος τα ονομάζει *θεμελιώδη*, διότι προέρχονται από θεμελιώδη στάτους του σώματος και όχι από στάτους συγκινησιακών καταστάσεων. Αντιστοιχούν στην αίσθηση του ότι υπάρχουμε, του ότι ζούμε. Δεν έχουν ούτε θετικό, ούτε αρνητικό χαρακτήρα. Όταν είμαστε ευτυχείς ή εξοργισμένοι, τα θεμελιώδη συναισθήματα έχουν αντικατασταθεί από συναισθήματα συγκίνησης. Ένα θεμελιώδες συναίσθημα είναι η εικόνα που έχουμε για το τοπίο του σώματός μας, όταν αυτό δεν διαταράσσεται από συγκινήσεις. Όταν τα θεμελιώδη συναισθήματα παραμένουν σταθερά για ώρες ή μέρες και δεν μεταβάλλονται από την ροή των σκέψεών μας, τότε στο σύνολό τους, πιθανότατα, συμβάλλουν στην διάθεσή μας. Κατά τον Damasio, δίχως αυτά τα συναισθήματα, δεν θα ήταν δυνατή η αναπαράσταση της υποκειμενικής συνείδησης.

Ως είδος, έχουμε, κάθε στιγμή, συνείδηση της κατάστασης του σώματός μας, εφ' όσον οι αναπαραστάσεις γεγονότων που συμβαίνουν στο εξωτερικό περιβάλλον (μέσω την όρασης, της ακοής, της αφής), όπως και των εικόνων που γεννώνται ενδογενώς, καταφέρνουν να μας αποσπούν, από τη συνεχή

αναπαράσταση του σωματικού στάτους (Damasio 1994). Το ότι η προσοχή μας είναι επικεντρωμένη στην απαραίτητη συμπεριφορά για την προσαρμογή, δεν σημαίνει ότι η αναπαράσταση του σώματος είναι απύσχα. Μπορεί άλλωστε αυτό να επιβεβαιωθεί, όταν με την εμφάνιση πόνου, εστιάζουμε αμέσως την προσοχή μας σε αυτήν. Η αίσθηση του σώματος, είναι κατά βάση, συνεχώς παρούσα, αν και είναι δυνατόν να μην το αντιλαμβανόμαστε, απ' την στιγμή που παριστά το συνολικό στάτους του ο, τιδήποτε συμβαίνει στο εσωτερικό του.

Τα συναισθήματα, με βάση την παραπάνω θέση, μας δίνουν την αίσθηση του τί συμβαίνει στο σώμα, όταν μία στιγμιαία εικόνα του, συνοδεύει νοητικές εικόνες που αφορούν καταστάσεις, πρόσωπα ή αντικείμενα. Διαμέσου της παράθεσης, οι εικόνες του σώματος αποδίδουν *ποιότητα* (θετική ή αρνητική, της απόλαυσης ή του πόνου) στις νοητικές εικόνες, απ' τις οποίες ξεκίνησε ο κύκλος.

Ο Damasio (1994), επομένως, θεωρεί ότι τα συναισθήματα έχουν ένα ιδιαίτερο σημαντικό ρόλο. Για να τα βιώσουμε, εμπλέκονται πολλά επίπεδα του νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένου και του νεοφλοιού. Εξαιτίας της πολύπλοκης σχέσης τους με το σώμα, αυτά εμφανίζονται στην αρχή της ανάπτυξης και διατηρούν το πρωτείο στη νοητική μας ζωή. Απ' την στιγμή που ο εγκέφαλος αποτελεί το “ακροατήριο” του σώματος, τα συναισθήματα έχουν περίλαμπρη θέση. Τέλος, εφ' όσον εκείνο που εμφανίζεται πρώτο, αποτελεί το πλαίσιο αναφοράς, γι' αυτό που θα έλθει στη συνέχεια, τα συναισθήματα

επηρεάζουν σημαντικά τον τρόπο με τον οποίο ο εγκέφαλος και οι γνωσιακές διαδικασίες λειτουργούν.

3.6 Η υπόθεση του σωματικού δείκτη

Ο σκοπός της συλλογιστικής μας σκέψης είναι η λήψη αποφάσεων. Το να αποφασίζουμε σημαίνει ότι επιλέγουμε μία πιθανή απάντηση, μία δράση, ανάμεσα στις τόσες διαθέσιμες, μια δεδομένη χρονική στιγμή και σε σχέση με μία συγκεκριμένη κατάσταση. Αυτός που αποφασίζει πρέπει να γνωρίζει την κατάσταση για την οποία απαιτείται μία απόφαση, τις διαφορετικές επιλογές δράσης και τις συνέπειες κάθε μίας απ' αυτές τις επιλογές. Η γνώση, στην περίπτωση αυτή, είναι αποθηκευμένη, υπό μορφή διαθέσιμης (ανα)παράστασης. Μπορεί να γίνει προσιτή στη συνείδηση, τόσο στην λεκτική όσο και στην μη λεκτική μορφή, σχεδόν ταυτόχρονα.

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι για να μπορεί κάποιος να αποφασίζει, θα πρέπει να κατέχει μία έλλογη στρατηγική, ώστε να βγάζει ικανά συμπεράσματα. Βάσει αυτών οδηγείται στις κατάλληλες, ανά περίπτωση, επιλογές και δράσεις. Για τη διεξαγωγή της όλης διαδικασίας είναι απαραίτητη η προσοχή και η μνήμη εργασίας (Damasio 1994)².

² **Προσοχή:** Επιλεκτική εστίαση σε ένα συγκεκριμένο πρόσωπο, αντικείμενο ή συμβάν και αποκλεισμός άλλων άσχετων ερεθισμάτων. Αποτελεί τη βάση της συνειδήσεως. **Μνήμη εργασίας ή ενεργός:** Η πρόσκαιρη αποθήκευση πληροφοριών που χρησιμοποιούνται για την καθοδήγηση μελλοντικών ενεργειών.

Στην περίπτωση κατά την οποία κινούμαστε αιφνιδίως, με σκοπό να αποφύγουμε ένα αντικείμενο το οποίο κατευθύνεται προς εμάς από ύψος, υπάρχει μία κατάσταση η οποία απαιτεί μία άμεση δράση. Υπάρχουν επιλογές δράσης, καθεμία απ' τις οποίες επιφέρει διαφορετικές συνέπειες. Το να επιλέξουμε μία συγκεκριμένη δράση δε σημαίνει ότι το κάνουμε συνειδητά, ούτε ότι εφαρμόζεται μία συνειδητή στρατηγική συλλογισμού. Η απαιτούμενη γνώση έγινε συνειδητή, την πρώτη φορά που έγινε αντιληπτό, εκ μέρους μας, ότι όταν ένα αντικείμενο οδηγείται σε πτώση από ύψος, είναι σε θέση να προκαλέσει τραυματισμό. Το να το αποφύγουμε είναι προτιμότερο από το να μας τραυματίσει. Στη συνέχεια, με τη γνώση που συσσωρεύει ο εγκέφαλός μας, μέσω παρόμοιων εμπειριών, αποκτάται η ικανότητα συσχετισμού, κατά τρόπο σταθερό, του ερεθίσματος με την πιο ευνοϊκή επιλογή. Η ενεργοποίηση της επιλογής αυτής γίνεται κατά τρόπο ταχύ και αυτόματο, κάθε φορά που βιώνουμε την ίδια ή παρόμοια εμπειρία (ακόμη και αν προσπαθήσουμε να την προετοιμάσουμε με την θέλησή μας) (Damasio 1994).

Ο Damasio (1994) εισάγει ένα σύστημα αυτόματης ταξινόμησης των προβλέψεων, το οποίο λειτουργεί αξιολογώντας τα διαφορετικά σενάρια ενός προβλεπόμενου μέλλοντος. Υποστηρίζει την υπόθεση του σωματικού δείκτη. *Οι σωματικοί δείκτες αποτελούν ειδικά παραδείγματα συναισθημάτων που οφείλονται σε δευτερογενείς συγκινήσεις.* Οι συγκινήσεις αυτές και τα αντίστοιχα συναισθήματα συσχετίζονται μέσω της μάθησης, με προβλεπόμενες εκβάσεις

ορισμένων σεναρίων. Όταν ένας σωματικός δείκτης είναι αρνητικός και παρατίθεται με μία συγκεκριμένη έκβαση, ο συνδυασμός αυτός λειτουργεί ως προειδοποίηση. Όταν αντίθετα παρεμβαίνει ένας θετικός δείκτης, αυτός αποτελεί ένα σηματοδότη κινήτρου.

Οι σωματικοί δείκτες συνεισφέρουν στη διαδικασία διαφωτίζοντας ορισμένες επιλογές-επικίνδυνες ή ελπιδοφόρες-αποκλείοντας τις από την ακόλουθη ανάλυση. Μπορούν, επομένως, να θεωρηθούν ως ένα σύστημα αυτόματης ταξινόμησης των προβλέψεων. Μπορούμε να τους φανταστούμε ως μηχανισμούς που στέλνουν ένα “σήμα”. Ας δούμε ένα παράδειγμα:

Ας υποθέσουμε ότι μας προτείνουν μία επένδυση με μεγάλο ρίσκο, η οποία θα μπορούσε να επιφέρει ένα τεράστιο οικονομικό κέρδος. Θα πρέπει να την δεχτούμε ή να την απορρίψουμε, σε μικρό χρονικό διάστημα. Εάν η σκέψη της αποδοχής αυτής της επένδυσης, συνοδεύεται από ένα αρνητικό στάτους στο σώμα μας, αυτό θα συνεισφέρει στο να απωθήσουμε την επένδυση και στο να αναλύσουμε με προσοχή τις επιζήμιες συνέπειες της.

Οι σωματικοί δείκτες βοηθούν στην διαδικασία επιλογής από μία μεγάλη σειρά εναλλακτικών επιλογών. Με άλλα λόγια μειώνουν την ανάγκη επιλογής, διότι προσφέρουν την αυτόματη προβολή των αξιόλογων στοιχείων του σεναρίου. Μέσω των σωματικών δεικτών, επομένως, θα μπορούσε να γίνει εμφανής ο συσχετισμός ανάμεσα στις γνωσιακές λειτουργίες και στο συναίσθημα.

Ο Damasio (1994) βρίσκει αναλογίες ανάμεσα στην υπόθεση του σωματικού δείκτη και στις απόψεις άλλων επιστημόνων, όπως του μαθηματικού Poincarè, του φυσικού Szilard και του βακτηριολόγου Jonas Salk.

Ο Poincarè υποστήριζε ότι η δημιουργία μιας νέας θεωρίας στα μαθηματικά δεν συνίσταται στο να συνδυάζουμε μαθηματικές έννοιες ήδη γνωστές, οι οποίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε άπειρους συνδυασμούς, ενδεχομένως, χωρίς νόημα. Το να δημιουργείς, στα μαθηματικά, σημαίνει να παράγεις μόνο χρήσιμους συνδυασμούς, μετά από κρίση κι επιλογή. Υπάρχουν δεδομένα, τα οποία εάν συσχετιστούν κατάλληλα, μας οδηγούν σε συμπεράσματα που μέχρι εκείνη την στιγμή δεν είχαμε φανταστεί. Οι συνδυασμοί που επιλέγουμε, μπορεί να κριθούν τελικά ως γόνιμοι, ακόμη και αν τα συστατικά τους στοιχεία, κατά τα φαινόμενα, δεν έχουν καμία σχέση μεταξύ τους. Δεν εξετάζουμε, όμως, έναν, έναν τους δυνατούς συνδυασμούς. Οι ασήμαντες επιλογές δεν έρχονται στο νου του ερευνητή, παρά μόνο οι χρήσιμες. Έτσι, αυτός που τελικά εφεύρει ομοιάζει με έναν κριτή δεύτερου βαθμού, ο οποίος έχει την υποχρέωση να επιλέξει ανάμεσα στους υποψηφίους που έχουν ήδη πετύχει στην πρώτη εξέταση.

Ο Leo Szilard, με τη σειρά του, υποστήριζε ότι ο δημιουργικός ερευνητής έχει κοινά με τον καλλιτέχνη και τον ποιητή. Η ικανότητα λογικής και αναλυτικής σκέψης είναι απαραίτητες, αλλά δεν αρκούν για ένα δημιουργικό έργο. Στην επιστήμη, οι ανακαλύψεις που έφεραν πρόοδο, δεν προέκυψαν απ' την συλλογιστική σκέψη πάνω σε προϋπάρχουσες θέσεις, αλλά απ' το

“υποσυνείδητο” του ερευνητή. Κατά ανάλογο τρόπο, ο Jonas Salk θεωρούσε ότι η δημιουργικότητα βασίζεται σ’ ένα αμάγαλμα διαίσθησης και λογικής.

Ο Damasio (1994) θεωρεί ότι δεν είναι απαραίτητο να εφαρμόσουμε την συλλογιστική σκέψη επί του συνόλου των δυνατών επιλογών, για να κάνουμε μια προ-επιλογή. Υπάρχει, κατά την άποψή του, ένας βιολογικός μηχανισμός που προ-επιλέγει, που εξετάζει τις δυνατές επιλογές και επιτρέπει μόνο σε κάποιες απ’ αυτές να παρουσιαστούν στο τελικό στάδιο επιλογής. Αυτός ο μηχανισμός αφορά, κατά την εμπειρία του, κυρίως στον τομέα της κοινωνικής και της προσωπικής ζωής.

3.7 Ο Σωματικός δείκτης. Μια κλινική εμπειρία

Ο Damasio (1994) παίρνει αφορμή απ’ το παράδειγμα της κλινικής περίπτωσης ενός ασθενούς, στον οποίο είχε θέσει το ερώτημα της επιλογής του επόμενου ραντεβού τους. Στον ασθενή έδινε τη δυνατότητα επιλογής μεταξύ δύο διαφορετικών ημερομηνιών. Ο ασθενής του, έπειτα από μια εκτενή ανάλυση, σχετική με τα υπέρ και τα κατά της μίας ή της άλλης ημερομηνίας, δεν ήταν σε θέση να αποφασίσει. Η επιλογή έγινε μετά την υπόδειξη του Damasio. Αυτό αποτελεί ένα παράδειγμα των ορίων της “ψυχρής λογικής” και των επιβλαβών συνεπειών που επιφέρει η απουσία αυτόματων μηχανισμών απόφασης. Ένας αυτόματος μηχανισμός σωματικού δείκτη θα μπορούσε σίγουρα να συνεισφέρει σημαντικά. Ο ασθενής θα είχε μια καλύτερη θεώρηση της γενικής εικόνας του

προβλήματος, δεν θα είχε καταναλώσει τον χρόνο που αφιέρωσε για τις τόσες αναλύσεις και θα είχε συνειδητοποιήσει, ενδεχομένως, ότι ο συνομιλητής του είχε ήδη ενοχληθεί.

Η ύπαρξη ενός σωματικού δείκτη θα τον βοηθούσε να συνειδητοποιήσει ότι σε τελευταία ανάλυση θα μπορούσε να επιλέξει με βάση την αίσθηση της στιγμής. Με λίγα λόγια, θα είχε φανταστεί τον χρόνο που χάθηκε και ένας δείκτης θα είχε δώσει μία αρνητική αίσθηση. Θα είχε φανταστεί τη γνώμη του άλλου και θα είχε αισθανθεί αμήχανα. Ο Damasio (1994) θεωρεί ότι ο ασθενής αυτός, ενδεχομένως, να είχε σχηματίσει κάποια απ' αυτές τις εικόνες, αλλά η έλλειψη ενός σωματικού δείκτη τον εμπόδιζε να δώσει την ανάλογη προσοχή σε αυτές.

Μία υπόθεση σαν κι αυτή, είναι σε θέση να προβάλλει το ρόλο του σώματος και του περιβάλλοντος στη δόμηση του νου. Κατά συνέπεια, καθώς «συνδιαλέγεται» το υποκείμενο -ο νους- και το αντικείμενο, θα πρέπει πάντα να θεωρούμε το πρώτο ως ενιαία οντότητα, δηλαδή ως εγκέφαλο, σώμα, κόσμος. Το σώμα κατέχει την αναπαράσταση του κόσμου. Ολόκληρος ο οργανισμός είναι εκείνος που «αγκαλιάζει» το αντικείμενο, μπαίνει σε μία σχέση μαζί του και κατ' αυτή την σχέση, συμβαίνουν οι μεταβολές εκείνες του σώματος που οδηγούν στην ενεργοποίηση των σωματικών δεικτών.

3.8 Προμετωπιαίος λοβός. *Generator Of Diversity* (Περιοχή παραγωγής ποικίλων συνδυασμών)

Η σημασία του προμετωπιαίου λοβού για την λήψη αποφάσεων είναι ιδιαίτερα σημαντική (Damasio 1994).

Όταν βρισκόμαστε μπροστά στο δίλημμα μιας απόφασης, αυτό που κυριαρχεί στο τοπίο του νου μας είναι μια εκτενής ανάλυση των συνεπειών της. Ενεργοποιούνται, συνεχώς, εικόνες που αντιστοιχούν στο πλήθος των επιλογών και των πιθανών αποτελεσμάτων. Η διαδικασία αυτή, βασίζεται σ' ένα συνεχή συνδυασμό καταστάσεων και χαρακτηρίζεται από μία πολυάριθμη και πλούσια παράθεση εικόνων, σε συμφωνία με την γνώση που έχουμε κατηγοριοποιήσει στο παρελθόν. Οι περιοχές του προμετωπιαίου λοβού, ονομάστηκαν **Generators Of Diversity**, από τον Jean-Pierre Changeux (Damasio 1994), γιατί, πιθανότατα, επιτελούν την συγκεκριμένη λειτουργία και καθοδηγούν τον σχηματισμό εικόνων στο επίπεδο άλλων περιοχών του εγκεφάλου.

Η λειτουργία αυτή του προμετωπιαίου φλοιού (*generator of diversity*), απαιτεί μια ευρεία παρακαταθήκη γνώσης *ως προς την τάξη πραγμάτων*. Δηλαδή, ως προς τις καταστάσεις με τις οποίες είναι δυνατόν να έλθουμε αντιμέτωποι, ως προς τους παράγοντες που παρεμβάλλονται και ως προς τον τρόπο με τον οποίον αυτοί επηρεάζουν, αλλά και ως προς τα αποτελέσματα των διαφορετικών επιλογών. Η γνώση κατηγοριοποιείται κι η κατηγοριοποίηση συνεισφέρει στην λήψη της

απόφασης, ταξινομώντας τυπολογίες επιλογών, τυπολογίες αποτελεσμάτων, καθώς και τις μεταξύ τους σχέσεις. Μπροστά σε μία κατάσταση, η κατηγοριοποίηση μας επιτρέπει να κρίνουμε, χωρίς καθυστέρηση, α) εάν μία συγκεκριμένη επιλογή και ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα έχουν επωφελή σχέση ή β) με ποιο τρόπο, διαφορετικές περιστάσεις είναι σε θέση να επηρεάσουν, ώστε τελικά να προκύψει όφελος.

Η κατηγοριοποίηση της γνώσης είναι δυνατή, μόνο εάν ικανοποιούνται δύο συνθήκες. Πρώτον, θα πρέπει να είναι ενεργός ο μηχανισμός της προσοχής, ώστε να είναι δυνατή η διατήρηση μιας συγκεκριμένης νοητικής εικόνας στην συνείδηση μας και όχι μιας άλλης. Αυτό εξαρτάται, πιθανότατα, απ' τη διέγερση του σχήματος νευρικής δραστηριότητας που αντιστοιχεί σε μία συγκεκριμένη εικόνα. Δεύτερον, θα πρέπει να είναι ενεργός ο μηχανισμός της μνήμης εργασίας που διατηρεί τις εικόνες διαχωρισμένες για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα. Αυτό σημαίνει ότι ο εγκέφαλος επαναλαμβάνει, στον χρόνο, τις τοπογραφικά οργανωμένες αναπαραστάσεις, πάνω στις οποίες βασίζονται οι διαφορετικές εικόνες. Και οι δύο μηχανισμοί καθοδηγούνται απ' το σύνολο των προτιμήσεών μας, οι οποίες έχουν ενσωματωθεί στην βιολογική ρύθμιση (Damasio 1994).

3.9 Πειραματικός έλεγχος της υπόθεσης του σωματικού δείκτη

Η επιστημονική ομάδα του Damasio (1994) πραγματοποίησε μια σειρά παρατηρήσεων, μέσου πειράματος, με σκοπό να διαπιστώσει την ισχύ της υπόθεσης του σωματικού δείκτη.

Οι ερευνητές συγκέντρωσαν έναν αριθμό ατόμων, τα οποία απετέλεσαν το δείγμα του πειράματος. Κάποια από τα άτομα του δείγματος, δεν είχαν βλάβη στο μετωπιαίο λοβό, ενώ άλλα παρουσίαζαν νευρολογική βλάβη στη συγκεκριμένη περιοχή.

Τα άτομα τα οποία δεν είχαν νευρολογική βλάβη στον μετωπιαίο λοβό, παρουσίαζαν μία έντονη απάντηση δερματικής αγωγιμότητας³, κάθε φορά που σε αυτά προβάλλονταν εικόνες, οι οποίες μπορούσαν να ενοχλήσουν. Όταν σε αυτά τα άτομα προβάλλονταν εικόνες με ουδέτερο περιεχόμενο, δεν καταγραφόταν έντονη απάντηση της αγωγιμότητας του δέρματος. Αντίθετα, όσοι είχαν βλάβη στην περιοχή του μετωπιαίου λοβού, δεν εμφάνιζαν καμία ανταπόκριση. Οι

³ Η δερμική αγωγιμότητα είναι μια μέτρηση της ικανότητας του δέρματος να άγει ηλεκτρισμό. Είναι το αποτέλεσμα της συμπαθητικής ενεργοποίησης των ιδρωτοποιών αδένων του δέρματος. Κάθε διαφορά στη δερμική αγωγιμότητα απολήγει κατά τρόπο ανάλογο σε διαφορά αγωγιμότητας του δέρματος σε εφαρμοζόμενο ηλεκτρικό ρεύμα. Η δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος (ΣΝΣ, τμήμα του αυτόνομου νευρικού συστήματος) συνδέεται με συγκινησιακές και γνωσιακές καταστάσεις. Η δερμική αγωγιμότητα χρησιμοποιείται ευρύτατα ως ένας ευαίσθητος δείκτης της ενεργοποίησης του ΣΝΣ. Ας σημειωθεί ότι οι ιδρωτοποιοί αδένες δέχονται μόνο συμπαθητική νευρώση. Η δερματική γαλβανική απάντηση, όρος ισοδύναμος με την ηλεκτροδερμική απάντηση και με την απάντηση δερμικής αγωγιμότητας, είναι ένας προσιτός και ευαίσθητος δείκτης της περιφερικής νευρικής δραστηριότητας, που αντανακλά περιφερική αυτόνομη αλλαγή. Η δερμική αγωγιμότητα αυξάνεται ή μειώνεται αναλογικά με τα επίπεδα ενεργοποίησης. Οι καταγραφές της αγωγιμότητας του δέρματος μας προσφέρουν μία μετρήσιμη πηγή, στο επίπεδο της φυσιολογίας του σώματος, αναφορικά με την ελάττωση της συγκινησιακής ανταπόκρισης και του ελλείμματος των συναισθημάτων στους ασθενείς με βλάβη στον μετωπιαίο λοβό.

ασθενείς ήταν ικανοί να περιγράψουν με το λόγο τους τη θλίψη ή την απέχθεια ως προς τις εικόνες που έβλεπαν, είχαν ενεργοποιημένη την προσοχή τους, ενώ ήταν βέβαιο πως είχαν κατανοήσει το περιεχόμενο των εικόνων. Ένα συγκεκριμένο ερέθισμα, επομένως, είχε μεν προκαλέσει μία πλούσια επίκληση γνώσεων σχετικές με αυτό, όμως οι ασθενείς δεν παρουσίαζαν καμία απάντηση αγωγιμότητας στο επίπεδο του δέρματος.

Στα πλαίσια της ίδιας έρευνας, ένας εκ των ασθενών επιβεβαίωσε στα μέλη της ομάδας του Damasio (1994) ότι εκτός από την έλλειψη της απάντησης στο δέρμα του, ο ίδιος παρατήρησε πως το περιεχόμενο των εικόνων δεν τον διατάρασσε συγκινησιακά. Ο ίδιος κατανοούσε ότι το περιεχόμενό τους, θα έπρεπε να προκαλέσει τη συγκίνηση. Ο ασθενής αυτός, είχε γνώση του περιεχομένου των εικόνων, αλλά και επίγνωση για το ότι δεν “αισθανόταν”, παρά το ότι αντιλαμβανόταν πως θα έπρεπε να αισθανθεί με έναν συγκεκριμένο τρόπο. Ο ίδιος ανέφερε πως η σάρκα του δεν ανταποκρινόταν, όπως μια φορά. Το να γνωρίζουμε δεν σημαίνει απαραίτητως ότι αισθανόμαστε.

Το γεγονός της συνεχόμενης έλλειψης μιας απάντησης, στο επίπεδο της αγωγιμότητας στο δέρμα, συνδυασμένη με την απουσία συναισθημάτων (συναισθηματική επιπέδωση) στους ασθενείς με βλάβη στον μετωπιαίο λοβό, έπεισε τον Damasio (1994) και την επιστημονική του ομάδα, ότι η ιδέα του σωματικού δείκτη είχε βάση και νόημα. Οι ασθενείς με βλάβη στον μετωπιαίο λοβό, ήταν σε θέση να ανακαλούν τη γνώση για την τάξη πραγμάτων, αλλά δεν

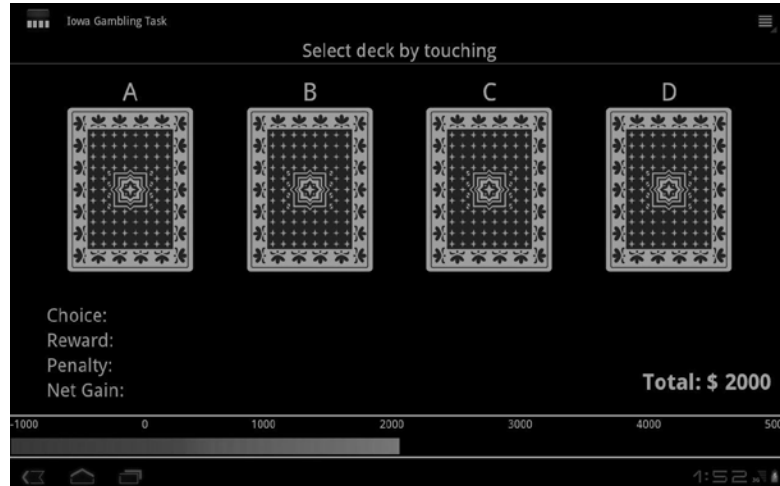
είχαν την δυνατότητα να παράγουν ένα σωματικό στάτους που αντιστοιχούσε σ' αυτήν.

3.10 Τα πειράματα με τα ‘ τυχερά παιχνίδια ’ (Iowa Gambling Test)

Ο Antoine Bechara (1994), συνεργάτης του Damasio, ανέπτυξε μία ρεαλιστική μέθοδο, με σκοπό να αξιολογήσει την ικανότητα λήψης αποφάσεων, μέσω των πειραμάτων με τυχερά παιχνίδια.

Το πείραμα βασίζεται στο ότι το άτομο (“ο παίχτης”), αρχικά, κατέχει ένα κεφάλαιο των 2000 δολαρίων, ενώ βρίσκεται μπροστά από τέσσερις τράπουλες Α, Β, Γ, Δ (Εικόνα 3.4). Ο σκοπός του παιχνιδιού είναι ο εξής: Ο παίχτης πρέπει να χάσει το λιγότερο δυνατόν από το αρχικό κεφάλαιο και να κερδίσει επιπλέον, όσα περισσότερα χρήματα μπορεί. Το παιχνίδι συνίσταται στο ότι ο συμμετέχων επιλέγει, κάθε φορά, ένα χαρτί από μία τράπουλα, μέχρι την παύση του πειράματος, την οποία και καθορίζει ο ερευνητής. Ο παίχτης γνωρίζει ότι κάθε χαρτί θα του αποδώσει κέρδος, αλλά μετά από ένα ορισμένο χρόνο θα πρέπει να επιστρέψει κάποιο ποσό. Δε γνωρίζει, όμως, ούτε ποιο είναι το κέρδος ή το έλλειμμα που αντιστοιχεί σε κάθε κάρτα. Δε γνωρίζει, επίσης, ούτε τη σειρά που θα πρέπει να επιλέξει τα χαρτιά, ούτε πόσο έχει κερδίσει ή έχει χάσει την κάθε στιγμή. Αν επιλέξει χαρτί απ’ την τράπουλα Α, Β θα κερδίσει 100 δολάρια, ενώ απ’ τις τράπουλες Γ, Δ, θα κερδίσει 50 δολάρια. Ορισμένες κάρτες από την Α, Β, εντελώς αναπάντεχα, υποχρεώνουν τον παίχτη να επιστρέψει ένα ποσό, το οποίο

μπορεί να αγγίξει τα 1250 δολάρια. Αντίστοιχα, κάποιες κάρτες από τις τράπουλες Γ, Δ απαιτούν την επιστροφή ποσών της τάξης των 100 δολαρίων.



Εικόνα 3.4. Iowa Gambling Test. Εικονική αναπαράσταση στην οθόνη του υπολογιστή

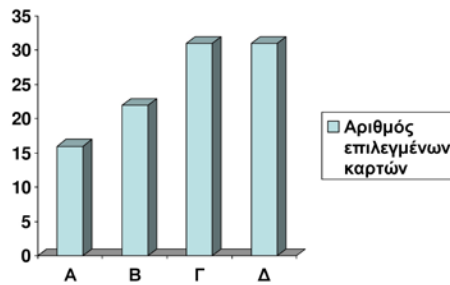
Στο πείραμα αυτό, ο παίχτης δεν μπορεί, αρχικά, να προβλέψει τί μπορεί να συμβεί, δεν μπορεί να συγκρατήσει μία ακριβή εικόνα του κέρδους ή του ελλείμματος, όπως συμβαίνει και στην πραγματικότητα. Η γνώση μας, στην καθημερινή ζωή, με την οποία κατασκευάζουμε το μέλλον, αποκτάται με φειδώ, σιγά, σιγά, κι ενώ η εμπειρία αυξάνεται, η αβεβαιότητα επικρατεί. Η γνώση μας κι οι επιλογές μας διαμορφώνονται τόσο απ' τον τρόπο με τον οποίο αντιδρούμε συλλογιστικά, όσο και απ' τις “εντολές” που προέρχονται απ' το εσωτερικό του οργανισμού μας.

Τα φυσιολογικά άτομα συμπεριφέρονται με τον εξής τρόπο κατά το πείραμα: Με την παρέλευση χρόνου, προτιμούν να επιλέγουν τα χαρτιά που μακροπρόθεσμα θα δώσουν ένα σταθερό κέρδος, έστω κι αν η κάθε επιλογή,

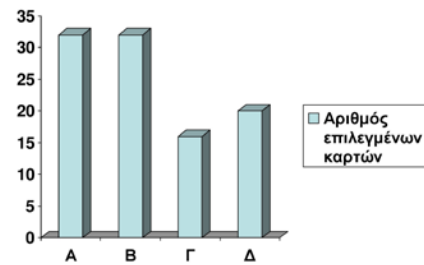
ξεχωριστά, αποδίδει μικρότερα χρηματικά ποσά. Θεωρούν, επομένως, ως επικίνδυνα τα χαρτιά που βρίσκονται στις τράπουλες A, B.

Τα πειράματα αυτά, οδήγησαν τον Damasio (1994) στο παρακάτω συμπέρασμα: Αρχικώς και κάτω απ' τη συνειδητή εντύπωση για τα πράγματα, υπάρχει μια υποσυνείδητη επεξεργασία, που βαθμιαία σχηματίζει μια πρόβλεψη για το αποτέλεσμα της κάθε επιλογής μας. Όταν ένας υγιής εγκέφαλος αποφασίζει, είναι λειτουργικές και οι δύο τυπολογίες επεξεργασίας του προβλήματος.

Η συμπεριφορά των ασθενών με βλάβες στον μετωπιαίο λοβό (όπως ο Elliot) κατά τη διάρκεια του πειράματος, ήταν χαρακτηριστική και όμοια με την συμπεριφορά τους στην καθημερινότητα. Αυτοί επέλεξαν περισσότερο τις τράπουλες A, B, είχαν απώλειες χρημάτων, αλλά συνέχιζαν να ρισκάρουν. Παρά το ότι μετά την ολοκλήρωση του παιχνιδιού γνώριζαν ποια χαρτιά επέφεραν το έλλειμμα, εξακολουθούσαν να συμπεριφέρονται με λανθασμένο τρόπο κατά την επανάληψη του πειράματος (**Εικόνα 3.5**).



Φυσιολογικά άτομα



Ασθενείς με βλάβη στους μετωπιαίους λοβούς

Εικόνα 3.5. Ιστογράμματα που παρουσιάζουν τα αποτελέσματα του Iowa Gambling Test. Τα φυσιολογικά άτομα, τα οποία αποτελούν το λεγόμενο δείγμα ελέγχου, προτιμούν τις τράπουλες Γ και Δ. Αντιθέτως, οι ασθενείς με βλάβη στους μετωπιαίους λοβούς προτιμούν τις τράπουλες Α και Β. Οι διαφορές στην απόδοση των δύο ομάδων είναι στατιστικά σημαντικές. Το κάθε άτομο που συμμετείχε επέλεξε συνολικό αριθμό 100 καρτών.

Οι ασθενείς με βλάβη σε άλλα σημεία του εγκεφάλου, παρουσίαζαν παρόμοια συμπεριφορά με εκείνη των φυσιολογικών ατόμων.

Το ερώτημα που απασχόλησε την ερευνητική ομάδα του Damasio ήταν: Τί τελικά συμβαίνει στον εγκέφαλο των ασθενών με βλάβη στον μετωπιαίο λοβό;

Οι ασθενείς αυτοί δεν είναι πλέον ευαίσθητοι στην τιμωρία, αλλά ενεργοποιούνται μόνο απ' το όφελος; Είναι τόσο ευαίσθητοι ως προς το κέρδος και μόνο αυτό αρκεί για να μην λαμβάνουν υπόψη την τιμωρία; Είναι ευαίσθητοι τόσο στο κέρδος όσο και στην τιμωρία, αλλά δεν ενεργοποιείται σ' αυτούς ένας αυτόματος δείκτης ή η κατηγοριοποίηση των προβλέψεων για το μελλοντικό αποτέλεσμα; Ποια από τις παραπάνω ερμηνείες, εξηγεί ότι ο εγκέφαλος των ασθενών ευνοεί τις επιλογές που οδηγούν στο άμεσο κέρδος;

Η συνέχιση της έρευνας, μέσω των ίδιων πειραμάτων, έδωσε ενδείξεις βάσει των οποίων οι ασθενείς με βλάβη στον μετωπιαίο λοβό, είναι ευαίσθητοι στην τιμωρία. Παρ' όλ' αυτά η τιμωρία δεν έχει μακροπρόθεσμα αποτελέσματα. Αυτό συμβαίνει, γιατί η αποτυχία, πιθανότατα, δε συσχετίζεται με το σύνολο των στοιχείων πρόβλεψης που αφορούν στα μελλοντικά ενδεχόμενα.

Οι ασθενείς αυτοί δείχνουν να έχουν προτίμηση για κινήσεις και επιλογές που αφορούν το παρόν, χωρίς να ενδιαφέρονται για το μέλλον. Τα φυσιολογικά άτομα, με ομαλή κοινωνικοποίηση, λαμβάνουν υπόψη το αποτέλεσμα που θα έχουν οι κινήσεις τους στο μέλλον. Αυτό μας κάνει να καταλήξουμε στο συμπέρασμα, ότι μία βλάβη στον μετωπιαίο λοβό, προκαλεί την μείωση της ικανότητας επιλογής με βάσει την μελλοντική προοπτική (σε αντίθεση με την τακτική που αποσκοπεί στο άμεσο αποτέλεσμα). Μία τακτική την οποία μαθαίνουμε από μικρά παιδιά (Damasio 1994).

Στην προσπάθεια εξήγησης, μπροστά στο δίλημμα, του αν τελικά ευθύνεται η προσοχή/μνήμη εργασίας ή οι σωματικοί δείκτες, ο Damasio (1994) προσπαθεί να συνδυάσει και τα δύο ενδεχόμενα. Ο καθοριστικός παράγοντας, κατά την γνώμη του, είναι η ενεργοποίηση των κατάλληλων σωματικών στάτους. Πιστεύει πως ο μηχανισμός του σωματικού δείκτη λειτουργεί ως ενισχυτής για να διατηρηθούν ενεργοποιημένες η μνήμη εργασίας και η προσοχή, οι οποίες συνδέονται με τα μελλοντικά σενάρια. Εάν υπάρχει κάποιο πρόβλημα στον σωματικό δείκτη, τότε

οι συνέπειες είναι αυτές που παρατηρούνται στους ασθενείς με βλάβη στον μετωπιαίο λοβό.

Η έρευνα της ομάδας του Damasio (1994), μελετώντας την αγωγιμότητα του δέρματος ατόμων κατά τη συμμετοχή τους στα “τυχερά παιχνίδια”, αποκόμισε σημαντικά αποτελέσματα. Τα συμπεράσματα ήταν τα εξής: Ο εγκέφαλος των φυσιολογικών ατόμων, με την πάροδο του χρόνου κατά το πείραμα, είχε την ικανότητα να προβλέπει το αρνητικό αποτέλεσμα και έδινε το “σήμα” του αποτελέσματος της επιλογής, πριν από την επιλογή. Αντίθετα, οι ασθενείς με βλάβη στον προμετωπιαίο λοβό δεν έδειχναν να έχουν μία προκαταβολική απάντηση. Ο εγκέφαλός τους, δηλαδή, δεν μπορούσε να προβλέψει το αρνητικό αποτέλεσμα.

Με βάση την υπόθεση του σωματικού δείκτη, είναι πιθανόν να υπάρχει μια απόκρυφη και υποσυνείδητη αξιολόγηση, η οποία προηγείται της οποιασδήποτε γνωσιακής λειτουργίας. Τα νευρωνικά δίκτυα, στο επίπεδο του προμετωπιαίου φλοιού, δημιουργούν έναν συσχετισμό, ανάμεσα στη θετική ή την αρνητική έκβαση της επιλογής και στα χαρτιά της τράπουλας. Ο συσχετισμός αυτός δομείται βάσει της συχνότητας των αρνητικών ή των θετικών στάτους του σώματος, κατά τη διαδικασία που έχει προηγηθεί, έπειτα από τις επιτυχημένες ή τις αποτυχημένες επιλογές. Ένας τέτοιος μηχανισμός, ο οποίος βασίζεται στο σώμα, θα μπορούσε να προετοιμάσει την οποιαδήποτε συνειδητή γνωσιακή

λειτουργία. Εάν απουσιάζει, τότε δύσκολα το κάθε άτομο μπορεί να κρίνει τι είναι σωστό και τι είναι λάθος.

ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΡΩΤΗ ΕΝΟΤΗΤΑ

4.1 ΓΕΝΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Στην σημερινή μετα-GWAS (μετα-γονιδιωματική) εποχή είναι σημαντικό να ανακαλύψουμε τον τρόπο επίδρασης των κοινών γονιδίων-κινδύνου που ανευρέθησαν με τις μεγάλες GWAS μελέτες επί των λειτουργιών του εγκεφάλου σε διάφορα επίπεδα απαρτίωσης από το μοριακό και νευρωνικό, στο επίπεδο ολοκληρωμένων νευρωνικών δικτύων (π.χ. με δομική και λειτουργική νευροαπεικόνιση ή με εκτίμηση λειτουργιών που εκφράζονται από καλά προσδιορισμένα νευρωνικά δίκτυα όπως η προπαλμική αναστολή), στο επίπεδο ολοκλήρωσης πολλών νευρωνικών δικτύων μαζί (π.χ. με την εκτίμηση των ανώτερων γνωστικών/επιτελικών λειτουργιών), στο τελικό επίπεδο συνολικής οργάνωσης του εγκεφάλου που διαμορφώνει την συμπεριφορά (π.χ. με την εκτίμηση των χαρακτηριστικών και της οργάνωσης της προσωπικότητας). Η διασαφήνιση της επίδρασης των κοινών γονιδίων κινδύνου σε όλα τα ανωτέρω επίπεδα οργάνωσης και λειτουργίας του εγκεφάλου, αποτελεί ταυτόχρονα και διασαφήνιση του μηχανισμού με τον οποίο τα γονίδια αυτά αυξάνουν το ρίσκο για ψυχική νόσο. Αυτό θα δώσει γένεση σε καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας των ψυχικών νόσων, που με τη σειρά του θα βελτιώσει τη διάγνωσή τους και τη θεραπεία τους που ως σήμερα γίνονται εμπειρικά και με

βάση μόνο τα ορατά φαινομενολογικά συμπτώματα χωρίς αντιστοιχία με την βιολογία.

Το εναρκτήριο βήμα για την επίτευξη των παραπάνω είναι η μελέτη της επίδρασης των πολυμορφισμών των γονιδίων κινδύνου επί λειτουργιών/συμπεριφορών υγιών ατόμων από τον γενικό πληθυσμό ή από μη νοσούντες συγγενείς ψυχιατρικών ασθενών. Ειδικά οι μελέτες της επίδρασης κοινών γονιδίων κινδύνου επί των εγκεφαλικών λειτουργιών υγιών ατόμων από τον γενικό πληθυσμό αποφεύγουν διάφορα μεθοδολογικά προβλήματα που συγχέουν έντονα και ποικιλοτρόπως τα ευρήματα από αντίστοιχες μελέτες σε ασθενείς όπως: η βαρύτερη συγχυτική επίδραση των συμπτωμάτων της νόσου επί των μετρούμενων εγκεφαλικών λειτουργιών συμπεριφορών, η βαρύτερη συγχυτική επίδραση της θεραπείας που λαμβάνουν οι ασθενείς επί των μετρούμενων εγκεφαλικών λειτουργιών και συμπεριφορών και το σοβαρό συγχυτικό αποτέλεσμα που προέρχεται από την αλλαγμένη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου στους ασθενείς ως επακόλουθο της χρόνιας παρουσίας της νόσου τους.

Έτσι, στην παρούσα διατριβή εξετάσαμε το ρόλο των γενετικών πολυμορφισμών τριών γονιδίων που συσχετίζονται με σοβαρή ψυχική νόσο σε υγιή άτομα από τον γενικό πληθυσμό. Για τις γενετικές μελέτες μας επιλέξαμε τον πολυμορφισμό rs1006737 A/G του γονιδίου *CACNA1c* που έχει χαρακτηριστεί ως παράγοντας κινδύνου για συναισθηματικές και μη συναισθηματικές ψυχώσεις,

τον πολυμορφισμό rs4680 Val158Met του γονιδίου *COMT*, του οποίου ο ρόλος στην φυσιολογική λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού έχει μελετηθεί διεξοδικά, ενώ ο ρόλος του στο συναίσθημα και ο μηχανισμός με τον οποίον αυξάνει τον κίνδυνο για ψυχιατρικές διαταραχές δεν έχουν ακόμα διευκρινισθεί επαρκώς, και τον πολυμορφισμό rs1358278 A/G του γονιδίου *FOXP2*, το οποίο γονίδιο είναι κεντρικό στην ομαλή ανάπτυξη της γλωσσικής ικανότητας, η οποία είναι ουσιαστική στην παθοφυσιολογία σοβαρών ψυχικών νόσων όπως η σχιζοφρένεια και ο αυτισμός, στις οποίες υπάρχουν ενδείξεις ότι εμπλέκεται ο πολυμορφισμός αυτός. Οι φαινότυποι επί των οποίων μελετήσαμε την επίδραση των ανωτέρω γενετικών πολυμορφισμών ήταν η συναισθηματική τροποποίηση του αντανεκλαστικού αιφνιδιασμού, η λήψη αποφάσεων με βάση συναισθηματικό feedback και μερικά συναισθηματικά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας αλλά όπου κρίναμε απαραίτητο με βάση υπόθεση, ελέγξαμε και την γενική γνωστική ικανότητα και επιτελικές λειτουργίες.

4.2 ΜΕΘΟΔΟΙ

4.2.1 Συμμετέχοντες στη μελέτη

Τα υποκείμενα της έρευνας προήλθαν από το πρώτο κύμα της κοόρτης LOGOS (Learning On Genetics Of Schizophrenia Spectrum). Στην κοόρτη LOGOS εξετάστηκαν 1149 νέοι άνδρες (μέση ηλικία 21.95 ± 3.5 ; Εύρος : 18-29), κληρωτοί από τον Ελληνικό Στρατό, οι οποίοι επελέγησαν με τυχαίο τρόπο κατά το χρονική περίοδο από τον Ιούνιο του 2008 έως το Φεβρουάριο του 2010 και οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης / αποκλεισμού (βλ. παρακάτω). Η μελέτη λάμβανε χώρα κατά τις πρωινές ώρες, μεταξύ του διαστήματος από 9:00 έως 15:00, στις ιατρικές εγκαταστάσεις του Στρατιωτικού στρατοπέδου εκπαίδευσης των υποψηφίων της Σχολής Εφέδρων Αξιωματικών Πεζικού (ΣΕΑΠ) του Ηρακλείου Κρήτης. Για τη διευκόλυνση πραγματοποίησης της έρευνας, παραχωρήθηκαν δύο χώροι, παρακείμενοι των ιατρικών εγκαταστάσεων, οι οποίοι μετατράπηκαν, καταλλήλως, σε ερευνητικές αίθουσες διεξαγωγής δοκιμασιών. Μετά από κάθε δημόσια παρουσίαση των μεθόδων και των στόχων της μελέτης στην εκάστοτε διαδοχική σειρά των νέων κληρωτών, όλοι οι συμμετέχοντες, οι οποίοι προθυμοποιούνταν να εργαστούν εθελοντικά, λάμβαναν ένα λεπτομερές ενημερωτικό δελτίο και υποχρεούνταν να συγκατατεθούν γραπτώς και ενυπογράφως πριν από την εξέταση. Κάθε υποκείμενο υποβλήθηκε σε μία και μοναδική εξέταση μια τυχαία χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της δίμηνης στρατιωτικής του εκπαίδευσης στην εν λόγω εγκατάσταση. Η μελέτη εγκρίθηκε

από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης, το Ανώτατο Επιτελείο του Στρατού και το Γραφείο για την Προστασία των Προσωπικών και Ευαίσθητων Δεδομένων του Ελληνικού Κράτους, και διεξήχθη σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι. Όλοι οι συμμετέχοντες είχαν πρόσφατα ελεγχθεί για την τρέχουσα σωματική και ψυχική κατάσταση της υγείας τους από τις ιατρικές αρχές του στρατού και ήταν σωματικά υγιείς και απαλλαγμένοι από σοβαρές ψυχικές ασθένειες. Ωστόσο, όλα τα υποκείμενα υποβλήθηκαν σε συνέντευξη για τη λήψη του ιατρικού ιστορικού τους, σε σύντομη δομημένη Νευροψυχιατρική συνέντευξη κατά SCID-I με το Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.; Sheehan et al. 1998), σε τοξικολογική ανάλυση ούρων για την εκτίμηση της φυσικής τους κατάστασης, καθώς και σε αξιολόγηση του Δείκτη Ευφυΐας (IQ) με το Raven's Progressive Matrices. Τα κριτήρια ένταξης ήταν: (i) Υγιείς άνδρες, προσφάτως, κληρωτοί, (ii) δεξιόχειρες, (iii) συγκατατιθέμενοι ενυπογράφως κατόπιν ενημέρωσης (πληρούνταν από 1254 άτομα). Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: (i) Προσωπικό ιστορικό τραυματισμού της κεφαλής και σοβαρών ενεργών σωματικών ή νευρολογικών νόσων, (ii) τρέχουσα χρήση συνταγογραφούμενων φαρμάκων ή εθιστικών ουσιών, (iii) προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό ψυχιατρικής διαταραχής στον Άξονα I, όπως ορίζεται από το DSM - IV. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν Καυκάσιοι, βάσει αυτοαναφοράς και βάσει ανάλυσης STRUCTURE (Pritchard et al. 2000), με τη χρήση ενός πάνελ γονιδιακών markers καταγωγής, (Roussos et al. 2009b).

4.2.2 Αυτοαξιολόγηση της συναισθηματικής κατάστασης μέσω των κλιμάκων VAS, πριν και μετά την διαδικασία μέτρησης του ανακλαστικού startle.

Τα υποκείμενα, κατά την άφιξή τους στο εργαστήριο (στο χώρο εξέτασης), αξιολογούνταν για τη συναισθηματική κατάσταση (εγρήγορση, άγχος και δυσφορία) μέσω του συστήματος αξιολόγησης 10-cm της κλίμακας VAS (visual analogue scales) (Bond & Lader 1974). Η διαδικασία ξεκινούσε με μία περίοδο προσαρμογής 4 λεπτών, η οποία ακολουθείτο από την περίοδο προετοιμασίας των υποκειμένων για την αξιολόγηση της αντανακλαστικής σύσπασης του περιοφθαλμικού μυός (startle testing), κατά την οποία ανακοινωνόταν οι οδηγίες για την όλη διαδικασία -κατ' επανάληψη βάσει αναγκών κατά περίπτωση-. Αμέσως μετά την ανακοίνωση των οδηγιών (πριν από την αξιολόγηση του λεγόμενου «startle reflex», κατά την εκδοχή στην αγγλική), όπως και μετά την αξιολόγηση του αντανακλαστικού, τα υποκείμενα αξιολογούσαν εκ νέου το ψυχικό τους στάτους, μέσω της κλίμακας VAS. Επιπλέον, τα υποκείμενα αξιολογούσαν, κατά τρόπο υποκειμενικό και μάλιστα αμέσως μετά τη διεξαγωγή αξιολόγησης του αντανακλαστικού, τόσο την ποιότητα του συναισθήματος, όσο και τη συναισθηματική διέγερση των εικόνων IAPS, μέσω του συστήματος υποκειμενικής αξιολόγησης Self-Assessment Manikin (SAM; Lang et al. 1980).

4.2.3 Αξιολόγηση της ενεργοποίησης του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού, βάσει συναισθήματος (“affective startle testing”).

Η αξιολόγηση της αντανακλαστικής σύσπασης του περιοφθαλμικού μυός (startle testing) και η βαθμολόγησή της (scoring) διεξάγονταν ανεξάρτητα από τη γονοτυπική ανάλυση. Πενήντα τέσσερις (54) εικόνες του συστήματος IAPS⁴ προβάλλονταν, σε κάθε υποκείμενο, για 6 δευτερόλεπτα (καθεμία από αυτές τις 18 ευχάριστες, 18 δυσάρεστες και 18 ουδέτερες εικόνες). Τις τριάντα έξι (36) εικόνες (δώδεκα για κάθε συναισθηματική χροιά) διαδεχόταν ένα ακουστικό ερέθισμα, ο παλμός (probe), κατά τον οποίον χορηγούνταν ένας λευκός ήχος (white noise) έντασης 104-dB επί ενός συνεχούς ακουστικού θορύβου 70-dB, ο οποίος, με τη σειρά του, λειτουργούσε ως υπόβαθρο. Από τους 12 ακουστικούς παλμούς, για κάθε κατηγορία συναισθηματικής χροιάς, οι έξι χορηγούνταν κατά 3000-ms και έξι κατά 4500-ms, μετά την εμφάνιση της εικόνας, με σκοπό να προκαλέσουν την αντανακλαστική σύσπαση του περιοφθαλμικού μυός. Παράλληλα, έξι εικόνες από κάθε χροιά δεν συνοδεύονταν από παλμό (οι λεγόμενες εικόνες NOSTIM). Κάθε εικόνα ακολουθείτο από μία προβολή λευκής εικόνας, η οποία διαρκούσε 3-12 δευτερόλεπτα (μέσος όρος 9 δευτερόλεπτα) και λειτουργούσε ως μεσο-διάστημα, μεταξύ των δύο εικόνων. Τα υποκείμενα

⁴ Οι αριθμοί των ουδέτερων εικόνων IAPS που χρησιμοποιήθηκαν στο πείραμα ήταν οι εξής: 2200, 5500, 5510, 7000, 7002, 7009, 7010, 7020, 7040, 7050, 7060, 7080, 7090, 7100, 7150, 7170, 7175, 7500. Για τις ευχάριστες εικόνες, οι αριθμοί ήταν οι εξής: 1650, 2040, 2050, 2057, 2080, 2150, 2160, 4002, 4180, 4210, 4232, 4650, 4660, 7330, 8030, 8080, 8502, 8540. Για τις δυσάρεστες εικόνες, οι αριθμοί ήταν οι εξής: 1030, 1111, 1270, 2120, 3051, 3062, 3063, 3064, 3100, 3102, 3140, 3150, 3210, 6242, 6570, 9050, 9405, 9810.

δέχονταν τη χορήγηση δεκαπέντε (15) επιπλέον ακουστικών παλμών, κατά τη διάρκεια προβολής της λευκής εικόνας, με σκοπό να δομηθεί μία κατάσταση ελέγχου, ώστε να υπολογιστεί το εύρος του ανακλαστικού σε κατάσταση ηρεμίας (baseline startle). Το πείραμα διαρκούσε περίπου 35 λεπτά. Το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) αποτύπωσε τη δραστηριότητα του αριστερού περιοφθαλμικού μύος. Τα κριτήρια αποκλεισμού και βαθμολόγησης (trial exclusion and scoring) ήσαν όμοια με εκείνα που έχουν καθοριστεί σε προηγούμενες έρευνες του εργαστηρίου (Giakoumaki et al. 2010, Roussos et al. 2009b). Η βαθμολόγηση/εκτίμηση των αποτελεσμάτων πραγματοποιείτο πάντοτε από τον ίδιο ερευνητή (κα Στέλλα Γιακουμάκη) τυφλά ως προς το δείγμα. Οι μεταβλητές του παρατηρούμενου αποτελέσματος (outcome variables) ήταν οι εξής:

1. Το εύρος του βασικού αντανακλαστικού, το οποίο ορίστηκε ως ο μέσος όρος του εύρους σύσπασης του περιοφθαλμικού μύος μετά τους ακουστικούς παλμούς κατά την διάρκεια των κενών εικόνων.

2. Ο μέσος όρος του εύρους του αντανακλαστικού κατά τη διάρκεια των συναισθηματικά θετικών εικόνων υπολογίστηκε και εισήλθε στις αναλύσεις και το ίδιο έγινε και για το εύρος του αντανακλαστικού στις αρνητικές και ουδέτερες εικόνες. Επίσης υπολογίστηκε η διαφορά στο εύρος του αντανακλαστικού μεταξύ θετικών-ουδέτερων και αρνητικών-ουδέτερων εικόνων και οι διαφορές αυτές εισήλθαν σε επιπρόσθετες αναλύσεις.

4.2.4 Νευρογνωστική Εκτίμηση

Για την εκτίμηση των εκτελεστικών λειτουργιών χρησιμοποιήθηκε η Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), η οποία περιλαμβάνει μη λεκτικές δοκιμασίες (Stockings of Cambridge, Spatial Working Memory, Rapid Visual Information Processing), χορηγούμενες με τη βοήθεια μιας οθόνης αφής υψηλής ανάλυσης (Advantech) και/ή μίας καίριας απάντησης (απάντηση-κλειδί). Επίσης χρησιμοποιήθηκαν και μία σειρά άλλα τέστ που χορηγούνταν από ηλεκτρονικό υπολογιστή (n-Back Sequential Letter task, Wisconsin Card Sorting Test, Iowa Gambling Task), ενώ το Stroop Color/Word Interference Test και το Word Lists subtest of the Wechsler Memory Scale-Revised χορηγήθηκαν με κλασικό pencil and paper τρόπο. Όλα τα υποκείμενα υποβλήθηκαν σε όλα τα τέστ με την ίδια σειρά. Παρακάτω ακολουθεί λεπτομερής επεξήγηση του κάθε τέστ χωριστά.

4.2.4.1 Stockings of Cambridge (SOC-CANTAB) για την αξιολόγηση της ικανότητας για σχεδιασμό επίλυσης (αφηρημένων) προβλημάτων (Owen et al. 1990).

Τα υποκείμενα καλούνται να αναδιατάξουν με τον ελάχιστο δυνατό αριθμό κινήσεων, «μπάλες» που παρουσιάζονταν σε ειδικά διαμορφωμένες θήκες στο κάτω μισό της οθόνης, έτσι ώστε οι θέσεις τους να ταιριάζουν με τις «θέσεις στόχος» στις οποίες βρίσκονται οι αντίστοιχες χρωματικά μπάλες στο άνω ήμισυ της οθόνης. Η δοκιμασία ξεκινάει για το υποκείμενο με 2 και 3 δυνατές

κινήσεις, όπου καλείται να επιλύσει ευκολότερα προβλήματα και συνεχίζεται με 4 και 5 δυνατές κινήσεις, όπου τα προβλήματα γίνονται δυσκολότερα. Τα υποκείμενα καλούνται να σχεδιάσουν νοητικά την πλήρη ακολουθία των κινήσεων που απαιτούνται για την επίλυση του προβλήματος, προτού προβούν στην πρώτη τους κίνηση. Ο αρχικός χρόνος σκέψης (ITT) πριν από την εκτέλεση της πρώτης κίνησης, ο ακόλουθος χρόνος σκέψης (STT) για την εκτέλεση όλων των μετέπειτα κινήσεων, και τα προβλήματα που επιλύονται στον ελάχιστο αριθμό κινήσεων καταγράφονται. Η ελλιπής απόδοση στο τεστ αυτό μεταφράζεται σε βραχύτερο ITT (λιγότερο χρονικό προγραμματισμό), ή / και μακρύτερο STT (περισσότερο χρόνο για την εκτέλεση των κινήσεων που θα δώσουν τη λύση) με λιγότερες άριστες λύσεις.

4.2.4.2 Spatial Working Memory (SWM-CANTAB) για την αξιολόγηση της χωρικής μνήμης εργασίας και την ανάπτυξη στρατηγικής (Owen et al. 1990).

Η Δοκιμασία SWM ελέγχει τη χωρική μνήμη εργασίας και χωροταξικής στρατηγικής. Τα υποκείμενα καλούνται να αναζητούν μέσα από έναν αυξανόμενο σταδιακά αριθμό (δύο, τρεις, τέσσερις, έξι και οκτώ) κουτιών-τετραγώνων, που εμφανίζονται τυχαία σε διάφορα σημεία της οθόνης, έως ότου ανακαλύψουν ένα μόνο σύμβολο που, ανά πάσα στιγμή, είναι κρυμμένο σε ένα από τα κουτιά αυτά. Το κλειδί των οδηγιών, που δίνονται εξ αρχής, είναι ότι το σύμβολο μπορεί να βρεθεί εντός ενός συγκεκριμένου κουτιού μόνο μια φορά, με αποτέλεσμα το εν

λόγω κουτί να μην πρέπει να επαναχρησιμοποιηθεί, καθώς δεν επρόκειτο ποτέ ξανά να περιέχει το σύμβολο. Σε κάθε δοκιμασία, κάθε κουτί χρησιμοποιείται μια φορά ως αποδέκτης του συμβόλου, έτσι ώστε ο συνολικός αριθμός των συμβόλων που πρέπει να ανακαλυφθούν να αντιστοιχεί στον αριθμό των κουτιών που εμφανίζονται στην οθόνη. Τα λάθη βαθμολογούνται σύμφωνα με τον αριθμό των περιπτώσεων κατά τις οποίες το υποκείμενο επιστρέφει για να ανοίξει ένα κουτί στο οποίο έχει, ήδη, βρεθεί το σύμβολο που αναζητείται. Μια αποτελεσματική στρατηγική για την ολοκλήρωση του συγκεκριμένου έργου είναι να ακολουθούν μια προκαθορισμένη σειρά αναζήτησης. Αυτό σημαίνει πως η αποτελεσματικότητα ενέχεται στο εξής: Η έναρξη της διαδικασίας πρέπει να πραγματοποιείται πάντα από ένα συγκεκριμένο κουτί, ώστε κάθε φορά που εντοπίζεται το σύμβολο, να επιστρέφουν και να ξεκινούν την διαδικασία αναζήτησης για κάθε νέα σειρά με το ίδιο κουτί. Ο βαθμός στον οποίο το εν λόγω επαναλαμβανόμενο μοτίβο αναζήτησης χρησιμοποιείται ως στρατηγική, προκειμένου να δοθεί λύση στο πρόβλημα, εκτιμάται από τον αριθμό των σειρών αναζήτησης κατά τις οποίες ξεκινούν με το ίδιο κουτί, στο κάθε ένα από τα πιο δύσκολα 6 - και 8-κουτιά προβλήματα. Το σύνολο αυτών των αποτελεσμάτων παρέχει ένα ενιαίο μέτρο στρατηγικής για κάθε υποκείμενο, με την υψηλή βαθμολογία (έναρξη πολλών σειρών με ένα διαφορετικό κουτί) να είναι αντιπροσωπευτική της χαμηλής χρήσης της στρατηγικής και το αντίστροφο.

4.2.4.3 Rapid visual information processing (RVIP-CANTAB) για την αξιολόγηση της εστιασμένης/παρατεταμένης προσοχής και της επαγρύπνησης (Park et al. 1994).

Τα άτομα καλούνται να εντοπίσουν διαδοχικές ακολουθίες «ψηφίων στόχων» που παρουσιάζονται σε ποσοστό 100 ψηφία ανά λεπτό για 4 λεπτά. Οι απαντήσεις καταγράφονται μέσω της πίεσης ενός κουμπιού. Τα κύρια μέτρα επίδοσης που λαμβάνονται υπόψη είναι: άθροισμα επιτυχιών (total hits) (ο αριθμός των στόχων που εντοπίστηκαν σωστά), άθροισμα απωλειών (total misses) (ο αριθμός των στόχων που δεν εντοπίστηκαν), άθροισμα ψευδών απαντήσεων (total false alarms) (ο αριθμός των απαντήσεων που δόθηκαν εν απουσία στόχων). Από αυτά, οι υπολογισμοί της ευαισθησίας (A' : τάση προς αντίχνευση ακολουθιών στόχων) και της προκατειλημμένης απάντησης (B' : η τάση να απαντούν ανεξάρτητα από τις ακολουθίες στόχους) είναι επιτεύξιμοι μέσω της θεωρίας αντίχνευσης σημάτων (1, 2), η οποία λαμβάνει υπόψη τόσο την πιθανότητα επιτυχών απαντήσεων (hits) όσο και ψευδών απαντήσεων (false alarms).

4.2.4.4 N-back Sequential Letter Task (ηλεκτρονική έκδοση) για την αξιολόγηση της οπτικής μνήμης εργασίας (Braver et al. 1997).

Η διαδικασία n-back είναι ένα τεστ μνήμης εργασίας, το οποίο επιτρέπει τον άμεσο χειρισμό της πληροφορίας. Κατά την συγκεκριμένη διαδικασία, φαίνεται να συμμετάσχει ένα ευρύ δίκτυο περιοχών του εγκεφάλου με την ραχιαία ενεργοποίηση του προμετωπιαίου φλοιού να είναι το πιο σταθερό εύρημα. Η

διαδικασία περιλαμβάνει τέσσερις συνθήκες (0 -, 1 -, 2 - και 3-back), όπου τα υποκείμενα καλούνται να απαντήσουν, μέσω της πίεσης ενός κουμπιού, κατά την χρονική στιγμή που βλέπουν ένα γράμμα-στόχο (π.χ. το γράμμα «X» για την συνθήκη 0- back και κάθε γράμμα το οποίο είναι ταυτόσημο με κάθε μια από τις αντίστοιχες συνθήκες που ακολουθούν 1-back, 2- back, 3- back). Οι μεταβλητές, τις οποίες λαμβάνουμε ως αποτέλεσμα είναι ο αριθμός των σωστών απαντήσεων και ο χρόνος αντίδρασης.

4.2.4.5 Wisconsin Card Sorting Test (WCST-ηλεκτρονική έκδοση) για την αξιολόγηση της ικανότητας για γνωστική ευελιξία (προσαρμογή της στρατηγικής εις απάντηση των μεταβολών του περιβάλλοντος) και εκμάθηση κανόνων (Birkett et al. 2008).

Χρησιμοποιήθηκε μια ηλεκτρονική έκδοση του WCST. Η διαδικασία περιλαμβάνει τέσσερις κάρτες-ερεθίσματα, οι οποίες ποικίλλουν μεταξύ τριών παραμέτρων (χρώμα, σχήμα, αριθμός). Στους συμμετέχοντες δίνονταν 36 κάρτες, που κυμαινόταν μεταξύ των ίδιων παραμέτρων και καλούνταν να συνταιριάσουν τα φύλλα της τράπουλας με μία κάρτα ερέθισμα. Στην οθόνη του υπολογιστή εμφανιζόταν η ένδειξη «Right» για τις σωστές αντιστοιχίες και η ένδειξη «Wrong» για τις λανθασμένες, χωρίς όμως να αποκαλύπτεται η στρατηγική διαλογής. Μόλις, κατηγοριοποιούνταν σωστά 6 συνεχόμενα φύλλα, ο κανόνας στον οποίο βασιζόταν η διαλογή του υποκειμένου, άλλαζε. Χρησιμοποιήθηκε, μάλιστα, μια τροποποιημένη έκδοση του τεστ, όπως προτεινόταν από τον Νέλσον

(5), σύμφωνα με την οποία ο εξεταστής είχε την υποχρέωση να ενημερώνει το υποκείμενο κάθε φορά που ο κανόνας της αντιστοιχίας έπρεπε να μεταβληθεί. Η επιλογή της εν λόγω εκδοχής έγινε, χάρη στα επιχειρήματα του Nelson, ότι η συγκεκριμένη τροποποίηση καθιστά σαφέστερο αυτό που μετριέται από την διαδικασία, και μειώνει την πιθανότητα παρανόησης. Μεταβλητές έκβασης ήταν ο συνολικός αριθμός των κατηγοριών που επιτυγχάνονταν, Milner-type επίμονα λάθη [λάθη που λάμβαναν χώρα στο αμέσως προηγούμενο στάδιο του τεστ], Nelson-type επίμονα λάθη [όλα τα άλλα επίμονα λάθη], και ο συνολικός αριθμός λαθών.

4.2.4.6 Iowa Gambling Task (IGT-ηλεκτρονική έκδοση) προκειμένου να αξιολογηθεί η λήψη αποφάσεων σε προβλήματα υπό συναισθηματική φόρτιση / ικανότητα για κατάλληλη συναισθηματικής επεξεργασίας του ερεθίσματος (Bechara et al. 1994).

Οι συμμετέχοντες λαμβάνουν την εντολή να επιλέγουν κάθε φορά από μια κάρτα εκ των τεσσάρων στοιβών από κάρτες (Α, Β, Γ, Δ) που εμφανίζονται στην οθόνη, με σκοπό να κερδίσουν εικονικά χρήματα. Τα υποκείμενα, δεν γνωρίζουν ότι οι στοιβές Α και Β συνδέονται με υψηλή χρηματική αμοιβή, αλλά και υψηλά πρόστιμα (νομισματικές απώλειες), ενώ οι στοιβές Γ και Δ έχουν χαμηλότερες ανταμοιβές, αλλά και μικρότερες ποινές. Η νίκη ή η απώλεια που συνδέεται με την επιλογή μιας κάρτας εμφανίζεται οπτικά με συγκεκριμένη ένδειξη στην οθόνη. Ως προς τις 100 συνολικά δυνατότητες επιλογής, όταν οι περισσότερες επιλογές αφορούν στην στοιβή Γ και Δ οδηγούν σε καθαρό κέρδος, ενώ αντιθέτως

οι επιλογές που αφορούν στις άλλες δύο στοίβες οδηγούν σε μεγαλύτερη απώλεια. Η διαίρεση των δυνατών επιλογών καρτών σε 5 ομάδες των 20 μας επιτρέπει να καθορίζουμε το ποσοστό της μάθησης κατά τη διάρκεια του έργου. Τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν (α) τον συνολικό αριθμό των καρτών που επιλέγονται από τις πλεονεκτικές στοίβες Γ και Δ μείον το συνολικό αριθμό των καρτών που επιλέγονται από τις "επικίνδυνες" στοίβες Α και Β, με την υψηλότερη βαθμολογία που δείχνει ανώτερη απόδοση (β) το συνολικό χρηματικό ποσό που κερδίζει το υποκείμενο και (γ) την σφαιρική μάθηση, η οποία καθορίζεται από την διαφορά μεταξύ της ομάδας 5 και της ομάδας 1, του αριθμού των πλεονεκτικών επιλογών καρτών μείον του αριθμού των μειονεκτικών επιλογών καρτών.

4.2.4.7 Stroop Interference Test (pencil and paper) για τον έλεγχο της επιλογής της κατάλληλης απάντησης και την αντίσταση στη παρεμβολή (Golden et al. 1978).

Χρησιμοποιήθηκε η έντυπη έκδοση της δοκιμασίας αυτής. Τα υποκείμενα καλούνταν να εξεταστούν σε τρεις συνεχόμενες ενότητες του τεστ, όπου η καθεμία διαρκούσε 45sec. Κατά την πρώτη, είχαν την υποχρέωση να διαβάσουν τα ονόματα των χρωμάτων που ήταν γραμμένα με μαύρο μελάνι, κατά την δεύτερη, καλούνταν να ονοματίσουν το χρώμα των προτύπων και κατά την τρίτη και τελευταία ενότητα έπρεπε να προσδιορίσουν το χρώμα της μελάνης με το οποίο ήταν τυπωμένη η λέξη, αλλά δεν ταυτιζόταν με αυτό που ανέγραφε η λέξη (π.χ. η λέξη «κόκκινο», τυπωμένη με μπλε μελάνι έπρεπε να χαρακτηριστεί ως

μπλε). Αυτές οι διαδικασίες κατέληγαν στην λήψη τριών βαθμολογιών: α) Word (W)/Λέξη, β) Colour (C) / Χρώμα και γ) Colour -Word (CW)/ Χρώμα-Λέξη score. Η παρεμβολή υπολογιζόταν με τον τύπο $CW-CW'$. Όπου CW' ήταν ο "προβλεπόμενος αριθμός των λέξεων", τις οποίες το υποκείμενο θα μπορούσε ονοματίσει στην CW κατάσταση και προερχόταν από τον τύπο $(W \times C)/(W+C) = CW'$ (7).

4.2.4.8 Word Lists subtest of the Wechsler Memory Scale-Revised (pencil and paper) για την αξιολόγηση της ικανότητας για λεκτική μάθηση και μνήμη (Wechsler et al. 1997).

Μια λίστα 12 λέξεων διαβάζεται, και τα υποκείμενα καλούνται να θυμηθούν όσες περισσότερες λέξεις μπορούν από την εν λόγω λίστα με οποιαδήποτε σειρά επιθυμούν (άμεση ανάκληση). Η εν λόγω διαδικασία επαναλαμβάνεται τέσσερις φορές. Μετά την τέταρτη φορά, παρεμβάλλεται μια δοκιμασία με μια νέα λίστα λέξεων, όπου τα υποκείμενα καλούνται και πάλι να θυμηθούν όσες περισσότερες λέξεις είναι δυνατόν από την καινούργια λίστα. Μετά το πέρας της συγκεκριμένης δοκιμασίας, ζητείται από τους εκάστοτε συμμετέχοντες να επανακαλέσουν όσες περισσότερες λέξεις μπορούν από την πρώτη λίστα λέξεων (μικρή καθυστέρηση στην ανάκληση). Τριάντα λεπτά αργότερα, τα υποκείμενα καλούνται και πάλι να θυμηθούν τον μεγαλύτερο δυνατό αριθμό λέξεων από την πρώτη λίστα (μεγάλη καθυστέρηση στην ανάκληση). Το τεστ ολοκληρώνεται με

μια δοκιμασία αναγνώρισης – μνήμης, που είναι η εξής: μια λίστα από λέξεις διαβάζεται, και τα υποκείμενα καλούνται να προσδιορίσουν μέσω των μονολεκτικών απαντήσεων «ΝΑΙ» και «ΟΧΙ», εκείνες τις λέξεις που περιλαμβάνονται στον πρώτο κατάλογο λέξεων (αναγνώριση). Μεταβλητές έκβασης είναι ο αριθμός των σωστών απαντήσεων ανά συνθήκη ανάκλησης (άμεση ανάκληση - τέσσερις δοκιμές, μικρή καθυστέρηση, μεγάλη καθυστέρηση) και τα λάθη παρείσφρησης (λέξεις που εντοπίστηκαν από τα υποκείμενα, αλλά δεν συμπεριλαμβάνονταν στην λίστα).

4.2.5 Προσωπικότητα

Η εκτίμηση των «Συναισθηματικών και μη Συναισθηματικών Χαρακτηριστικών της Προσωπικότητας» έλαβε χώρα μέσω της χορήγησης των ακόλουθων ερωτηματολογίων: α) Το ερωτηματολόγιο των *Carver and White's* για το σύστημα αναστολή συμπεριφοράς/ενεργοποίηση συμπεριφοράς (BIS/BAS) (Carver C & White T 1994), με το οποίο μετρώνται οι προδιαθεσικές ευαισθησίες των δύο ανωτέρω κινητικών συστημάτων, β) Το *Ερωτηματολόγιο Απογραφής της Ιδιοσυγκρασίας και του χαρακτήρα του Cloninger* (TCI) (Cloninger et al. 1993), το οποίο εξετάζει τέσσερις διαστάσεις της ιδιοσυγκρασίας: Την αποφυγή βλάβης, την αναζήτηση καινοτομίας, την εξάρτηση από την επιβράβευση και την εμμονή. Επιπλέον, μέσω του εν λόγω ερωτηματολογίου εκτιμώνται τρεις διαφορετικές διαστάσεις χαρακτήρων, οι οποίες δεν συσχετίζονται με τις διαστάσεις της

ιδιοσυγκρασίας: Η αυτο-κατευθυνσημότητα, η συνεργασιμότητα και η αυθυπέρβαση. γ) Το Ερωτηματολόγιο Προσωπικότητας του Eysenck (EPQ) (Hans Jürgen Eysenck & Sybil BG Eysenck 1975), το οποίο αποτελείται από 3 κλίμακες, μέσω των οποίων αξιολογείται η εξωστρέφεια, ο νευρωτισμός, και ο ψυχωτισμός.

δ) Το Ερωτηματολόγιο Σχιζοτυπικών χαρακτηριστικών (STQ) (Claridge & Broks 1984), το οποίο παρέχει το καλύτερο μέτρο της υποκείμενης σχιζοτυπικής διάστασης και είναι το μοναδικό, συγκρινόμενο με τα ανωτέρω, που αφορά σε μη συναισθηματικά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας. Ερωτηματολόγιο TAS-20 (Toronto Alexithymia Scale) για την αξιολόγηση του χαρακτηριστικού της αλεξιθυμίας (ως στοιχείο της ιδιοσυγκρασίας/personality trait) (Bagby RM, Parker JDA & Taylor GJ 1994). Η κλίμακα αποτελείται από 20 ερωτήματα και αντιστοιχεί σε μία από τις μεθόδους οι οποίες τίθενται σε εφαρμογή ευρέως με σκοπό την εκτίμηση του χαρακτηριστικού της αλεξιθυμίας. Η αλεξιθυμία, όρος ο οποίος εισήχθη από τον Ψυχίατρο Πέτρο Σιφναίο (1972), αποτελεί χαρακτηριστικό (της ιδιοσυγκρασίας) ατόμων οι οποίοι παρουσιάζουν δυσκολία στο να εντοπίσουν και στο να περιγράψουν τα συναισθήματά τους και οι οποίοι τείνουν να υποβαθμίζουν (να ελαχιστοποιούν) την αξία των συναισθημάτων, ενεργοποιώντας, ως αντισταθμιστικό μηχανισμό την εστίαση προσοχής προς το εξωτερικό περιβάλλον του οργανισμού.

ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΝΟΤΗΤΑ

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

A. Πρώτη Πειραματική Μελέτη

Ο ρόλος του πολυμορφισμού *CACNA1C* rs1006737 A/G επί της συναισθηματικής τροποποίησης του ακουστικού ανακλαστικού αιφνιδιασμού, της μνήμης και της μνήμης εργασίας σε υγιείς άρρενες.

1A. Εισαγωγή

Το γονίδιο *CACNA1C* κωδικοποιεί την υπομονάδα αλφα-1, η οποία σχηματοποιεί τον “voltage-gated” αυλό του διαύλου ασβεστίου τύπου L, ο οποίος συνδέει την παροδική ενεργοποίηση του εντός του νευρώνα εισερχομένου ρεύματος ασβεστίου με τη ρύθμιση της μεταγραφής, διαδραματίζοντας κατά τον τρόπο αυτό σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των δενδριτών, στην κυτταρική επιβίωση, στην πλαστικότητα των συνάψεων, στην παγίωση της μνήμης, στη μάθηση και στη συμπεριφορά (Bhat et al. 2012). Το αλληλίο κινδύνου A του πολυμορφισμού rs1006737 του γονιδίου *CACNA1C*, το οποίο βρίσκεται σε μη κωδικοποιούσα περιοχή, έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για την εκδήλωση διπολικής διαταραχής (Ferreira et al. 2008), μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (Green et al. 2010), σχιζοφρένειας (Green et al. 2010, Nyegaard et al. 2010, Ripke et al. 2013) και σχιζότυπης διαταραχής της προσωπικότητας (Roussos et al. 2013). Εξαιτίας του ότι ο στατιστικός αυτός συσχετισμός, ανάμεσα στο προαναφερθέν αλληλίο και στην κλινική διάγνωση δεν οδηγεί με βεβαιότητα

σε βιολογικό συσχετισμό, αλλά ούτε και στην εξήγηση του μηχανισμού που προκαλεί την εαυλωτότητα, η ανάγκη για εμπλουτισμό της παραπάνω στατιστικής σχέσης με βιολογικά δεδομένα, έχει αποκτήσει ιδιαίτερη σημασία. Μία προσέγγιση στο ζήτημα της κατανόησης των μηχανισμών διαμέσου των οποίων τα γονίδια επηρεάζουν τις λειτουργίες του εγκεφάλου και αυξάνουν την ευαλωτότητα έχει ως επίκεντρο την υιοθέτηση ενδοφαινοτύπων (Meyer-Lindenberg & Weinberger 2006). Μελέτες που αναζητούν την επίδραση του γονιδίου επί των εγκεφαλικών λειτουργιών σε υγιή άτομα, δείχνουν ότι το συγκεκριμένο αλληλίο συσχετίζεται α) με μείζονα ψυχοπαθολογία (νευρωτισμό, ευερεθιστότητα στις διαπροσωπικές σχέσεις, κατάθλιψη, άγχος, σκέψεις ιδεοψυχαναγκαστικού χαρακτήρα) (Erk et al. 2010), καθώς και β) προσωπικότητα με αγχώδη/καταθλιπτικά/παρanoiδή στοιχεία (Roussos et al. 2011), γ) με αυξημένη δραστηριότητα ιπποκάμπου και αμυγδαλής (Bigos et al. 2010, Jogia et al. 2011, Wessa et al. 2010), και με ελλειμματική λειτουργική φλοιο-μεταιχμιακή και μετωπο-κροταφική συνδεσιμότητα κατά τη διάρκεια θέασης και επεξεργασίας εικόνων που δείχνουν πρόσωπα με συναισθηματικές εκφράσεις (Wang et al. 2011). Το γονίδιο αυτό έχει, πιθανότατα, πλειοτροπική επίδραση η οποία, ίσως, οφείλεται στην επίδρασή του επί του ιπποκάμπου, της αμυγδαλής, καθώς και επί των κυκλωμάτων του προμετωπιαίου λοβού (Bigos et al. 2010), δομές που γνωρίζουμε ότι συνδέονται με αυξημένη γενετική προδιάθεση τόσο για συναισθηματικές διαταραχές (Almeida et al. 2010, Whalley et al. 2009) όσο και για σχιζοφρένεια (Callicott et al. 2003).

Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί την πρώτη προσπάθεια εξέτασης των επιδράσεων του αλληλίου Α επί της συναισθηματικής τροποποίησης του ακουστικού αντανακλαστικού αιφνιδιασμού κατά την θέαση εικόνων με συναισθηματικό περιεχόμενο από το International Affective Pictures System (IAPS) (Lang et al. 1990). Η συναισθηματική τροποποίηση του αντανακλαστικού αυτού είναι ένας αντικειμενικός ψυχοφυσιολογικός τρόπος εξέτασης της αποκρισιμότητας του οργανισμού σε θετικά και αρνητικά συναισθήματα που προκαλούνται από εικόνες με ευχάριστο και δυσάρεστο περιεχόμενο αντιστοίχως. Το ακουστικό αντανακλαστικό αιφνιδιασμού είναι ένα αμυντικό αντανακλαστικό το εύρος του οποίου αυξάνεται κατά τη θέαση εικόνων με αρνητικό συναισθηματικό περιεχόμενο ή μειώνεται με την θέαση εικόνων με θετικό συναισθηματικό περιεχόμενο (Bradley et al. 1990, Cook et al. 1992). Ως εκ τούτου, η συναισθηματική τροποποίηση του ακουστικού αντανακλαστικού αιφνιδιασμού, κατά την θέαση IAPS εικόνων αποτελεί ένα ωφέλιμο εργαλείο για την εξέταση i) των ατομικών διαφορών στην συναισθηματική αποκρισιμότητα σε μή κλινικούς πληθυσμούς (Benning et al. 2005, Cook et al. 1992, Cook et al. 1991, Corr et al. 1997, Patrick et al. 1993) ή ii) των μεταβολών της συναισθηματικής αποκρισιμότητας σε ασθενείς με διαταραχές του συναισθήματος (Grillon et al. 2003).

Ενώ η τροποποίηση του αντανακλαστικού από συναισθηματικές IAPS εικόνες φαίνεται να είναι φυσιολογική σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και στους συγγενείς

αυτών (Curtis et al. 1999, Schlenker et al. 1995, Volz et al. 2003), μελέτες σε βαριά καταθλιπτικούς και ανηδονικούς ασθενείς συμπτωματικούς (Allen et al. 1999, Kaviani et al. 2004), ή ακόμα και σε ύφεση (O'Brien-Simpson et al. 2009), διπολικούς ασθενείς σε ύφεση και σε μη νοσούντες πρώτου βαθμού συγγενείς τους (Giakoumaki et al. 2010), ή βαριά αγχώδεις ασθενείς (απο όλο το φάσμα των διαγνώσιμων αγχωδών διαταραχών) με χρόνια δυσλειτουργία (McTeague & Lang 2012) δείχνουν ένα σχεδόν επιπεδωμένο αντανακλαστικό που δεν μεταβάλλεται κατά τη θέαση των συναισθηματικών εικόνων. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι η επιπέδωση του αντανακλαστικού είναι σταθερό βιολογικό χαρακτηριστικό (trait feature) των σοβαρών αυτών συναισθηματικών ψυχιατρικών φαινοτύπων. Σε μη κλινικούς πληθυσμούς, μειωμένο ή μη ανιχνεύσιμο ακουστικό ανακλαστικό αιφνιδιασμού, έχει συσχετισθεί με χαρακτηριστικά προσωπικότητας (Giakoumaki et al. 2013) ή με πολυμορφισμούς (Pauli et al. 2010, Roussos et al. 2009a) που έχουν άμεση σύνδεση με συναισθηματικές διαταραχές. Δεδομένου του ότι το υπό εξέταση γονίδιο αυξάνει τον κίνδυνο για την εκδήλωση διπολικής διαταραχής και μείζονος κατάθλιψης, υποθέσαμε ότι υγιή άτομα που φέρουν το αλληλίο κινδύνου A του γονιδίου *CACNA1C*, θα έχουν σχετικά μειωμένο εύρος του βασικού αντανακλαστικού αιφνιδιασμού και ελλειμματική συναισθηματική τροποποίηση του συγκεκριμένου αντανακλαστικού με τη χρήση εικόνων με συναισθηματικό περιεχόμενο.

Εκτός από την προαναφερθείσα συσχέτιση του *CACNA1c* με τη διπολική διαταραχή και με ελλειμματική λειτουργία της αμυγδαλής και του ιπποκάμπου, κατά τη επεξεργασία συναισθηματικών δεδομένων, το γονίδιο *CACNA1C* έχει συσχετισθεί με κίνδυνο για σχιζοφρένεια (Green et al. 2010, Nyegaard et al. 2010), σχιζότυπη διαταραχή της προσωπικότητας (Roussos et al. 2013), καθώς και με ελλειμματική μνήμη εργασίας σε υγιή άτομα (Bigos et al. 2012). Σε μία προσπάθεια να καθορίσουμε τους νευροψυχολογικούς δείκτες που προβλέπουν την συναισθηματική τροποποίηση του startle, σε γονοτυπικές ομάδες του *CACNA1C* και δεδομένης της πλειοτροπικής δράσης του γονιδίου, συμπεριλάβαμε μία δοκιμασία ελέγχου λεκτικής μνήμης και μνήμης εργασίας, που συσχετίζονται με νευρωνικά κυκλώματα του ιπποκάμπου και του προμετωπιαίου αντίστοιχα. Άλλωστε, μελέτες λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας (fMRI) έχουν εντοπίσει ιπποκάμπεια νευρωνικά κυκλώματα ως δυνητικούς ενδοφαινοτύπους γενετικής εαυλωτότητας για τη διπολική διαταραχή (Whalley et al. 2009, Almeida et al. 2010) και κυκλώματα του προμετωπιαίου λοβού, ως δυνητικούς ενδοφαινοτύπους γενετικής εαυλωτότητας για τη σχιζοφρένεια (Callicot et al. 2003). Δεδομένου του μη ειδικού ρόλου που φαίνεται να έχει το γονίδιο αυτό για την ψυχοπαθολογία, η εξέταση της επίδρασής του σε λειτουργίες που στοχεύουν στα κυκλώματα ιπποκάμπου/αμυγδαλοειδούς (συναισθηματική τροποποίηση του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού) στα κυκλώματα του ιπποκάμπου κυρίως (λεκτική μνήμη) και στα κυκλώματα του προμετωπιαίου (μνήμη εργασίας) μπορεί να μας δώσει διαφωτιστικές πληροφορίες περί

βιολογικών μηχανισμών στον εγκέφαλο (και πρόκλησης ψυχοπαθολογίας) που υπερβαίνουν την φαινομενολογική διάγνωση.

2A Μέθοδοι

2A. 1 Υποκείμενα και γονοτυπική ανάλυση

Εστίασαμε στους άρρενες έτσι ώστε να αποφευχθεί η επίδραση του καταμήνιου κύκλου των γυναικών (Epperson et al. 2007), καθώς και η πιθανή επίδραση του φύλου επί του γονιδίου *CACNA1C* (Strohmaier et al. 2013). Διακόσοι είκοσι δεξιόχειρες άρρενες στρατολογήθηκαν και συμμετείχαν στην έρευνα. Όλα τα άτομα υπεβλήθησαν σε εξέταση του ιατρικού τους ιστορικού, σε εξέταση M.I.N.I. (Mini-International Neuropsychiatric Interview; Sheehan et al. 1998), σε τοξικολογική εξέταση, σε εξέταση ακοής, καθώς και σε εξέταση IQ μέσω της δοκιμασίας Raven's Progressive Matrices. Τα κριτήρια αποκλεισμού ήταν: i) Η πλήρης απουσία του ακουστικού αντανακλαστικού αιφνιδιασμού, ii) Ουδός ακουστικής αντίληψης μεγαλύτερος από 40dB, iii) ιστορικό κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης ή ιατρικές καταστάσεις, όπως η παρουσία οποιαδήποτε σωματικής νόσου ή ειδικά, κάποιας νευρολογικής νόσου, iv) τρέχουσα χρήση αλκοόλ και ουσιών και παρόμοιου ιστορικού το τελευταίο τρίμηνο, v) ιστορικό ή παρουσία κάποιας ψυχικής διαταραχής στον άξονα I του DSM-IV. Με βάσει τα συγκεκριμένα κριτήρια 26 άτομα αποκλείστηκαν λόγω πλήρους απουσίας ακουστικού αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (non-responders). Τα εναπομείναντα 194 υποκείμενα, εισήχθησαν και συμμετείχαν στη μελέτη.

Όλοι τους ήταν Καυκάσιοι, βάσει αυτο-αναφοράς, καθώς και βάσει της ανάλυσης STRUCTURE (Pritchard et al. 2000), με χρήση ενός πίνακα απο γονιδιακούς markers καταγωγής, όπως και σε προηγούμενη έρευνα του εργαστηρίου μας (Roussos et al. 2009b). Επί του δείγματος, διεξήχθη γονοτυπική ανάλυση από την K-Biosciences. Το κλάσμα απόδοσης ήταν ίσο με 0.985. Η γονοτυπική ανάλυση διαχώρισε το δείγμα ως εξής: GG: 111, GA: 67, AA: 16, A/G (allele counts: 99/289, minor allele frequency (MAF, συχνότητα του ελάσσονος αλληλίου): 0.255). Δεν παρατηρήθηκε απόκλιση από την ισορροπία κατά Hardy-Weinberg (HWE) ($\chi^2=2.36$, $p=0.13$).

2A. 2 Διαδικασία

Τα υποκείμενα (όπως αναφέρεται, προηγουμένως, στο σημείο της διατριβής «ΜΕΘΟΔΟΙ»), κατά την άφιξή τους στο εργαστήριο (στο χώρο εξέτασης), αξιολογούνταν για τη συναισθηματική τους κατάσταση (άγχος, εγρήγορση, δυσφορία) μέσω του συστήματος αξιολόγησης 10-cm της κλίμακας VAS (visual analogue scales) (αυτοαξιολόγηση της συναισθηματικής κατάστασης μέσω των κλιμάκων VAS) (Bond & Later 1974). Η διαδικασία ξεκινούσε με μία περίοδο προσαρμογής 4 λεπτών, η οποία ακολουθείτο από την περίοδο προετοιμασίας των υποκειμένων για την έκλυση του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού από δυνατό ακουστικό ερέθισμα και την ηλεκτρομυογραφική καταγραφή του απο τον περιοφθαλμικό μύ (startle testing), κατά την οποία ανακοινώνονταν οι οδηγίες για την όλη διαδικασία- κατ' επανάληψη βάσει αναγκών κατά περίπτωση-. Αμέσως

μετά την ανακοίνωση των οδηγιών (πριν από το κυρίως «startle testing»), όπως και μετά το «startle testing», τα υποκείμενα αξιολογούσαν εκ νέου τη συναισθηματική τους κατάσταση, μέσω της κλίμακας VAS. Επιπλέον, αμέσως μετά το «startle testing», τα υποκείμενα αξιολογούσαν, μέσω του συστήματος υποκειμενικής αξιολόγησης Self-Assessment Manikin (SAM; Lang et al. 1980) τη συναισθηματική χροιά (ποιότητα συναισθήματος) και τη συναισθηματική εγρήγορση που τους προκάλεσαν οι εικόνες IAPS.

2Α. 3 Αξιολόγηση του ακουστικού αντανακλαστικού (startle testing) αιφνιδιασμού και της συναισθηματικής του τροποποίησης, (“affective startle testing”).

Αυτή διεξήχθη τυφλά από τη γονοτυπική ανάλυση (βλ. αναλυτικά «ΜΕΘΟΔΟΙ»).

2Α. 4 Στατιστικές αναλύσεις

Η σύγκριση των γονοτυπικών ομάδων ως προς όλες τις δημογραφικές μεταβλητές, την αυτοαξιολόγηση της συναισθηματικής κατάστασης μέσω των κλιμάκων VAS, πριν και μετά την διαδικασία μέτρησης του ανακλαστικού startle, τις κλίμακες προσωπικότητας, την επίδοση στα νευροψυχολογικά τεστ και το βασικό ακουστικό ανακλαστικό αιφνιδιασμού (που εκλύθηκε κατά την θέαση οθόνης κενής περιεχομένου), πραγματοποιήθηκε με παραμετρικά ή μη παραμετρικά τεστ ανάλογα με την κανονικότητα της κατανομής. Η υποκειμενική αυτοαξιολόγηση του άγχους, δυσαρέσκειας και εγρήγορσης, με τις κλίμακες VAS,

πρίν και μετά την ψυχοφυσιολογική καταγραφή του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού, αναλύθηκε με χωριστές επαναλαμβανόμενες 3x2 (γονοτυπική ομάδα X χρονική στιγμή) αναλύσεις της διακύμανσης (ANOVAs). Η τροποποίηση του ανακλαστικού αιφνιδιασμού από τις συναισθηματικές εικόνες (ευχάριστης, ουδέτερης και δυσάρεστης χροιάς) αναλύθηκε με επαναλαμβανόμενη μεικτού τύπου 3x3 (γονοτυπική ομάδα X χροιά) ανάλυση της διακύμανσης (ANOVA). Η ανάλυση της υποκειμενικής αξιολόγησης (μέσω των κλιμάκων SAM που χορηγήθηκαν μετά το ψυχοφυσιολογικό πείραμα) των συναισθηματικών εικόνων IAPS ως προς το θετικό/αρνητικό συναίσθημα και τον βαθμό εγρήγορσης που προκαλούσαν έγινε με ξεχωριστές επαναλαμβανόμενες μεικτού τύπου 3x3 (γονοτυπική ομάδα X χροιά) αναλύσεις της διακύμανσης. Κάναμε διορθώσεις Greenhouse-Geisser σε κάθε περίπτωση που υπήρχαν μεταβλητές με πάνω από δύο επίπεδα. Για όλα τα σημαντικά ευρήματα που αφορούσαν τον γονότυπο, υπολογίσαμε το effect size (partial η^2), καθώς και την παρατηρηθείσα ισχύ (observed power). Εφόσον όλες οι συγκρίσεις ήταν βασισμένες σε υπόθεση, δε λάβαμε υπόψη τη συντηρητική διόρθωση Bonferroni. Εντούτοις, το α (άλφα) προσδιορίστηκε στο επίπεδο του 0.025 για τις κλίμακες VAS και SAM (για τις οποίες δεν είχαμε υπόθεση). Τέλος, κάναμε διερευνητικές αναλύσεις συσχετισμού με παραμετρικά ή μη παραμετρικά tests, κατά περίπτωση.

3Α. Αποτελέσματα

Οι γονοτυπικές ομάδες δε διέφεραν μεταξύ τους ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το βασικό ανακλαστικό αιφνιδιασμού ή την βασική συναισθηματική κατάσταση (άγχος, δυσφορία, εγρήγορση) όπως αυτοαξιολογήθηκε μέσω VAS κατά την άφιξη στο χώρο εξέτασης, ως προς το IQ ή ως προς τη μνήμη εργασίας, όμως, οι ομοζυγώτες AA έχουν ελλειμματική απόδοση, ως προς τη λεκτική μνήμη, σε σχέση με τις άλλες γονοτυπικές ομάδες σύγκρισης. Επιπλέον, οι ομοζυγώτες AA, κατά τη μελέτη μας, παρουσίασαν ένα σημαντικό υψηλό σκορ ως προς το χαρακτηριστικό της ιδιοσυγκρασίας (personality trait) “Τάση αποφυγής των στρεσογόνων καταστάσεων” (Harm Avoidance) και χαμηλό σκορ στο αντίστοιχο χαρακτηριστικό της “Εξωστρέφειας” (Extraversion), σε σχέση με τις άλλες δύο γονοτυπικές ομάδες και μία ισχυρή τάση για παρανοειδή ιδεασμό (Πίνακας 1).

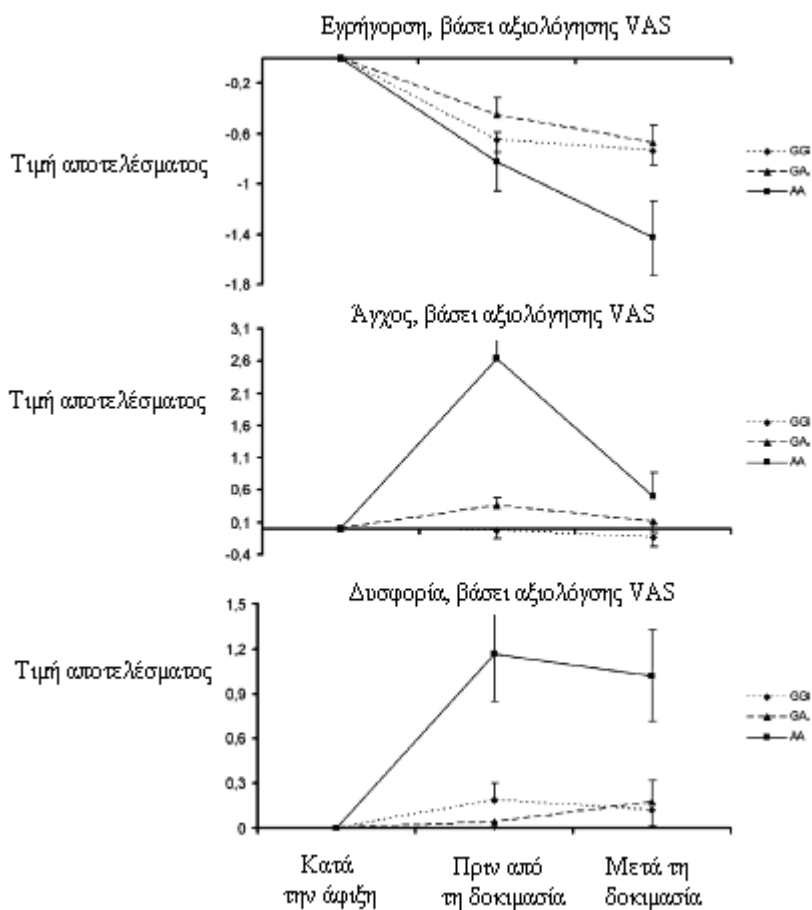
Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία, επίδοση στα νευροψυχολογικά τεστ και αυτοαξιολόγηση της συναισθηματικής κατάστασης, μέσω των κλιμάκων VAS, κατά την άφιξη στο χώρο εξέτασης (βασική συναισθηματική κατάσταση/baseline) των τριών γονοτυπικών ομάδων (μέσος όρος ± τυπική απόκλιση).

		GG	GA	AA	P value
Δημογραφικά στοιχεία	Μέγεθος δείγματος	111	67	16	
	Ηλικία (έτη) ^a	22.2±4.0	23.3 ±4.5	23.6±4.6	>0.1
	Γενική γνωστική ικανότητα (IQ), Raven's raw score ^a	50.9±9.8	50.7± 7.5	50.1±8.5	>0.7
	Καπνιστές/Μη καπνιστές ^b	44/67	23/44	8/8	>0.5
	Καπνιστές: Τσιγάρα/ημέρα	14.4±7.0	14.3±5.8	17.8±4.7	>0.3
Βασική συναισθηματική κατάσταση ηρεμίας κατά την άφιξη στο εργαστήριο αξιολογούμενη από την κλίμακα VAS	Άγχος	2.67±1.5	2.21±1.7	2.52±1.8	>0.5
	Δυσφορία	2.16±1.1	1.96±1.3	2.12±0.8	>0.6
	Εγρήγορση	4.92±1.0	4.96±1.4	4.96±1.0	>0.9
Μνήμη	VM: σωστές απαντήσεις κατά την αναγνώριση	23.06±1.4	22.94±1.4	21.87±0.8	<0.001
	VM: δοκιμασία 1 ^{ης} ανάκλησης-ανάκληση λίστας B	0.75±1.8	1.32±2.1	2.13±1.3	<0.006
	VM: σωστές απαντήσεις στη λίστα απόσπασης	5.97±1.5	5.55±1.7	5.19±1.4	<0.05
Μνήμη Εργασίας	N-Back Ακρίβεια	13.47±1.7	13.46±1.9	13.62±1.5	>0.9
	N-Back Χρόνος αντίδρασης	0.61±0.1	0.56±0.1	0.58±0.1	<0.05
Προσωπικότητα	TCI Αποφυγή στρεσογόνων καταστάσεων ^a	7.38±4.5	8.14±4.7	10.14±5.0	<0.05
	EPQ Εξωστρέφεια ^a	16.37±4.4	14.81±5.0	14.00±3.7	<0.05
	STQ Παρανοειδής ιδεασμός	3.59±2.9	3.98±3.0	5.61±4.1	<0.09

^aΜη-παραμετρική Kruskal-Wallis ανάλυση (μη κανονική κατανομή, ^bχ² σύγκριση, ^cone-way ANOVA, VM: Λεκτική μνήμη, WM: Μνήμη εργασίας.

3Α. 1 Αυτοαξιολόγηση της συναισθηματικής κατάστασης μέσω των κλιμάκων VAS, πριν και μετά την διαδικασία μέτρησης του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού.

Οι τρεις διαστάσεις της συναισθηματικής κατάστασης (άγχος, εγρήγορση, δυσφορία) όπως αυτοαξιολογήθηκαν μέσω των κλιμάκων VAS, αμέσως μετά από την ανακοίνωση των οδηγιών, καθώς και μετά από την ολοκλήρωση της μέτρησης του ανακλαστικού, εκφραζόμενες ως Δ σκόρ για κάθε γονοτυπική ομάδα (διαφορά από την βασική συναισθηματική κατάσταση ηρεμίας κατά την άφιξη στο εργαστήριο), φαίνονται στο **Σχήμα 1**.



Σχήμα 1 (προηγούμενη σελίδα). Συναισθηματική κατάσταση (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση), βάσει των κλιμάκων VAS, μετά τη χορήγηση των οδηγιών (πριν από τη μέτρηση), καθώς και μετά τη μέτρηση του ανακλαστικού, για τις τρεις γονοτυπικές ομάδες. Τα δεδομένα αναπαριστούν τη διαφορά από τη βασική συναισθηματική κατάσταση κατά την άφιξη στο εργαστήριο. *** $P < 0.001$

Οι 2X3 [περίσταση – (πρίν και μετά) X γονότυπος] αναλύσεις ANOVA οδήγησαν σε κύρια αποτελέσματα της περιστασης (εντονότερα πρίν και ασθενέστερα μετά το πείραμα) για το Άγχος και την Εγρήγορση [$F(1,191)=37.9$, $p<0.001$ και $F(1,191)=18.3$, $p<0.001$ αντιστοίχως], αλλά όχι για τη Δυσφορία ($F<1$). Η εγρήγορση παρουσίασε μεγαλύτερο εύρος για την ομάδα ρίσκου AA, σε σχέση με τις άλλες δύο ομάδες, όπως επιβεβαιώνεται από τη σημαντική αλληλεπίδραση γονοτυπικής ομάδος X περίσταση [$F(2,191)=3.7$, $p<0.05$]. Η ομάδα ρίσκου, δηλαδή η ομάδα των ατόμων με γονότυπο AA, συγκρινόμενη με τις άλλες δύο ομάδες, παρουσίασε υψηλά επίπεδα άγχους και ειδικά στην περίπτωση εκείνη, αμέσως μετά τη χορήγηση των οδηγιών (πριν από την καταγραφή σύσπασης του περιοφθαλμικού μυός) γεγονός το οποίο οδήγησε σε μία αλληλεπίδραση γονοτύπου X περίσταση [$F(2,191)=15.3$, $p<0.001$], καθώς και ένα κύριο αποτέλεσμα του γονοτύπου [$F(2,191)=7.3$, $p<0.001$], το οποίο επιβεβαιώνεται μέσω Bonferroni test (post hoc). Η Δυσφορία, επίσης, χαρακτηριζόταν από υψηλά επίπεδα σκόρ για τα άτομα της ομάδας ρίσκου AA γεγονός το οποίο οδήγησε σε ένα κύριο αποτέλεσμα του γονοτύπου [$F(2,191)=3.16$, $p<0.05$]. Κανένα από τα ανωτέρω αποτελέσματα δεν

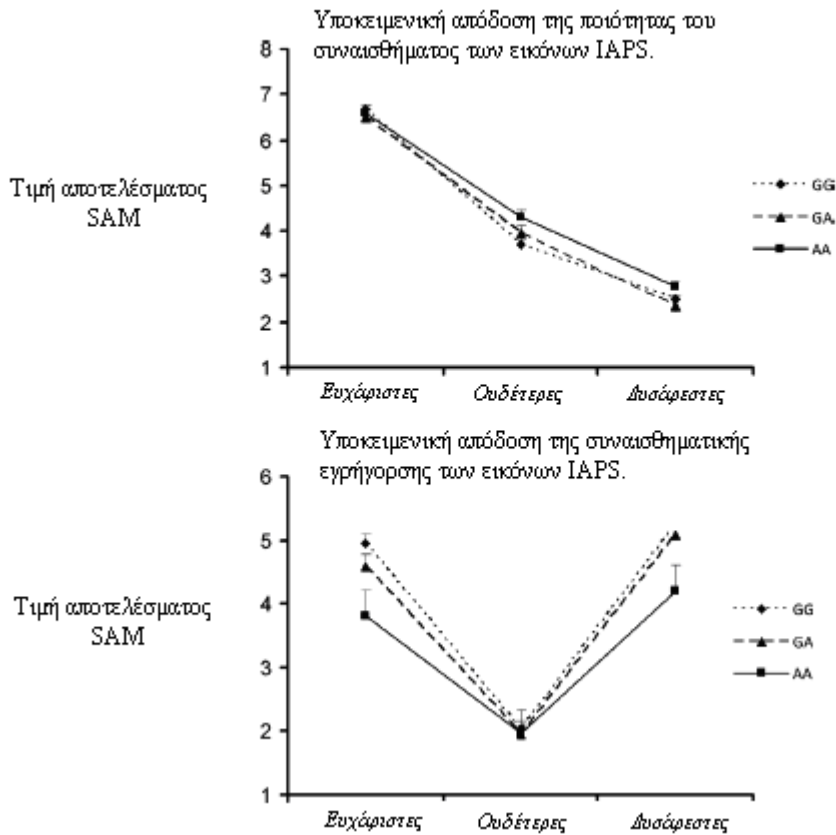
τροποποιήθηκε όταν η ηλικία, η χρήση νικοτίνης (αριθμός/ημέρα) ή ο δείκτης νοημοσύνης ελήφθησαν υπόψη ως συν-μεταβλητές.

Το μοτίβο των συσχετισμών ανάμεσα στις διαστάσεις της συναισθηματικής κατάστασης, όπως προσδιορίζονται από την αυτοαξιολόγηση μέσω του συστήματος VAS (των κλιμάκων VAS), εμφανίζεται στο συμπληρωματικό πίνακα 1. Εν συντομία, στο κείμενο, αναφέρουμε ότι η εγρήγορση και το άγχος, πριν από την καταγραφή της σύσπασης του περιοφθαλμικού μυός συσχετίζονταν αρνητικά στις ομάδες χαμηλού ρίσκου και θετικά στην ομάδα ρίσκου AA, που σημαίνει μή αγχώδη και αγχώδη εγρήγορση αντιστοίχως. Στην ομάδα AA το προ-του πειράματος άγχος, δε συσχετίστηκε με την προ-του πειράματος δυσφορία, γεγονός που υποδεικνύει πιθανό διαχωρισμό των υποκείμενων διεργασιών για το “contextual” άγχος και την αρνητική διάθεση (δυσφορίας). Το μετά-το πείραμα άγχος, σε αυτή την ομάδα (AA), συσχετίστηκε με την πρό- και μετά-του πειράματος δυσφορία (αλλά όχι με το άγχος) και κατά συνέπεια ίσως εννοιολογικά να είναι πιο σωστό να το δούμε ως την έκφραση αρνητικού συναισθήματος που βίωσαν οι AA ομοζυγώτες. Η πρό-του πειράματος εγρήγορση συσχετίστηκε θετικά με την μετά-το πείραμα εγρήγορση στις γονοτυπικές ομάδες GG και GA, αλλά όχι στη ομάδα AA, γεγονός το οποίο υποδεικνύει ότι η σημαντική πτώση της εγρήγορσης μετά τη διεξαγωγή του πειράματος, στην τελευταία γονοτυπική ομάδα, ενδέχεται να είναι διαφορετικής φύσης απ’ ότι στις άλλες δύο γονοτυπικές ομάδες.

3A.2 Τα αποτελέσματα ως προς το συναίσθημα που προκάλεσαν οι εικόνες IAPS.

Η βαθμολογία των συναισθηματικών εικόνων ως προς την ποιότητα του συναισθήματος που προκάλεσαν (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση), ήταν 6.6 ± 1.0 (ευχάριστες), 3.9 ± 1.4 (ουδέτερες), 2.5 ± 1.1 (δυσάρεστες), για ολόκληρο το δείγμα και επιβεβαιώνουν την κατηγοριοποίηση των εικόνων ως ευχάριστες, ουδέτερες, και δυσάρεστες. Η βαθμολογία των εικόνων ως προς την συναισθηματική διέγερση που προκάλεσαν (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) ήταν 4.7 ± 1.7 (ευχάριστες), 2.0 ± 1.2 (ουδέτερες) και 5.1 ± 1.7 (δυσάρεστες) και επιβεβαιώνουν το σύνθημα V, βάσει του οποίου οι ευχάριστες και οι δυσάρεστες εικόνες εμφανίζονται ως πιο διεγερτικές συναισθηματικά σε σχέση με τις ουδέτερες. Το σχήμα 2 παρουσιάζει τη βαθμολογία των συναισθηματικών εικόνων ως προς τις δύο αυτές διαστάσεις (ποιότητα του συναισθήματος και συναισθηματική διέγερση) για κάθε γονοτυπική ομάδα. Η ANOVA για τα δεδομένα της ποιότητας του συναισθήματος των εικόνων έδειξε την αναμενόμενο κύριο αποτέλεσμα της χροιάς [$F(2,382)=349.9, p<0.001$], αλλά όχι του γονοτύπου [$F(1,191)=2.4, p>0.1$] ή της αλληλεπίδρασής τους [$F(4,382)=1.85, p>0.1$].

Σχήμα 2. Σκόρ (μέσος όρος \pm SEM) για: i) ποιότητα συναισθήματος και ii) συναισθηματική διέγερση των εικόνων IAPS, όπως αυτοβαθμολογήθηκαν μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας, μέσω SAM για τις τρεις γονοτυπικές ομάδες.



Η ανάλυση ANOVA για τα δεδομένα της συναισθηματικής διέγερσης που προκάλεσαν οι εικόνες έδειξε το αναμενόμενο κύριο αποτέλεσμα της χροιάς [$F(2.382) = 198.3, P < 0.001$], αλλά όχι αλληλεπίδραση [$F(4.382) = 1.99, P > 0.1$]. Το κύριο αποτέλεσμα του γονοτύπου ήταν σημαντικό [$F(1.191) = 2.95, P = 0.05, n^2 = 0.028, \text{ισχύς} = 0.70$] και οφείλεται σε μειωμένη συναισθηματική διέγερση, βάσει της αυτοαξιολόγησης SAM, για αμφότερες τις εικόνες με ευχάριστη και δυσάρεστη συναισθηματική χροιά στους ομοζυγώτες AA. Το αποτέλεσμα αυτό έγινε μη σημαντικό ($P > 0.07$) όταν ελήφθη υπόψη (ως συν-μεταβλητή) είτε η μετά-το πείραμα δυσφορία, είτε η μετά-το πείραμα εγρήγορση. Τα test

διαμεσολάβησης Preacher και Heys αποδεικνύουν ότι αμφότερες οι μεταβλητές είναι σημαντικοί διαμεσολαβητές του κύριου αποτελέσματος του γονοτύπου (δυσφορία: $t = - 2.01$, $P < 0.05$; εγρήγορση: $t = 2.23$, $P < 0.05$) υποδεικνύοντας ότι η μειωμένη υποκειμενική συναισθηματική εγρήγορση που προκάλεσαν οι ευχάριστες και οι δυσάρεστες εικόνες IAPS, στην ομάδα των ομοζυγωτών AA, οφείλεται στην αρνητική τους διάθεση και στην χαμηλού επιπέδου γενική εγρήγορση που είχαν μετά το πείραμα.

3A.3 Το εύρος του βασικού ανακλαστικού αιφνιδιασμού

Το εύρος του βασικού ανακλαστικού που εκλύθηκε κατά τις κενές οθόνες (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) ήταν 90.3 ± 52.8 , 82.5 ± 50.0 και 88.2 ± 60.0 για τις ομάδες GG, GA, και AA αντιστοίχως. Η ανάλυση Kruskal-Wallis ANOVA απέδειξε ότι δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των γονοτυπικών ομάδων ($P > 0.5$). Δεν υπήρξε επιρροή του καπνίσματος στο εύρος της βασικής δραστηριότητας (Mann-Whitney $P > 0.4$). Οι συσχετισμοί ανάμεσα στο εύρος του βασικού αντανακλαστικού και στις διαστάσεις της συναισθηματικής κατάστασης, όπως αυτή αξιολογείται μέσω των κλιμάκων VAS ήταν σημαντικοί μόνο εντός της ομάδας AA (Συμπληρωματικός Πίνακας 2). Η εγρήγορση και το άγχος πριν από το πείραμα, προβλέπουν υψηλότερα επίπεδα εύρους του βασικού αντανακλαστικού αιφνιδιασμού, όμως, τόσο η πρίν- και μετά- το πείραμα δυσφορία, όσο και το μετά-το πείραμα άγχος, προβλέπουν χαμηλότερο εύρος του

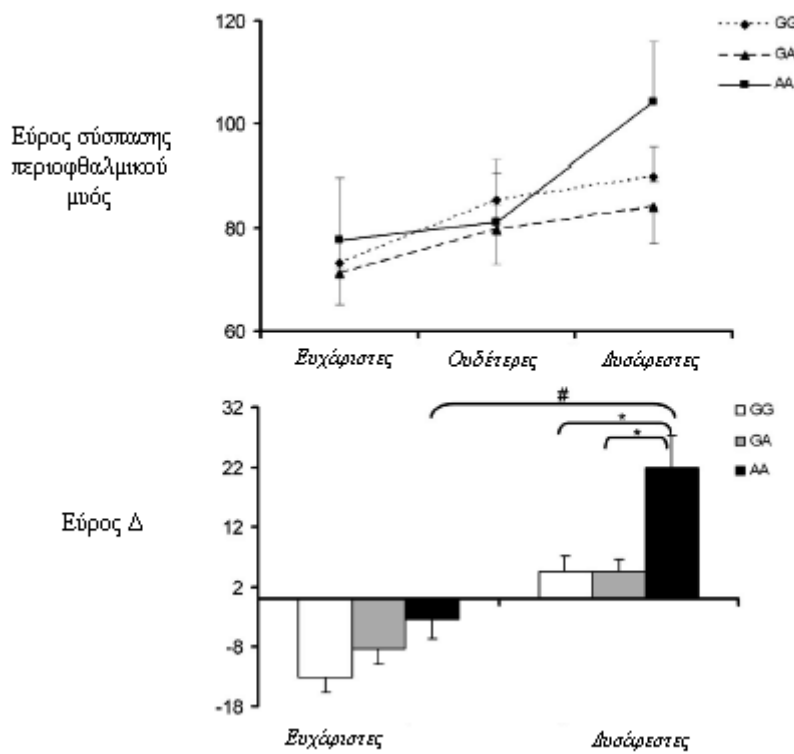
βασικού αντανακλαστικού αιφνιδιασμού. Τα ανωτέρω, στο σύνολό τους, υποδεικνύουν ότι στη γονοτυπική ομάδα AA, το επίμονο και συνεχές αρνητικό συναίσθημα και το υφιστάμενο stress, εκφραζόμενα μέσω υψηλής μετα-το πείραμα δυσφορίας και άγχους, ενδέχεται να λειτουργούν με τρόπο που μειώνει την αποκρισιμότητα του startle, σε ατομικό επίπεδο.

3A.4 Συναισθηματική τροποποίηση του startle

Στην εικόνα 3 εμφανίζεται το εύρος του ακουστικού αντανακλαστικού αιφνιδιασμού όπως καταγράφεται από την σύσπαση του περιοφθαλμικού μυός (eyeblink component of whole body acoustic startle) για τις τρεις διαφορετικές συνθήκες συναισθηματικής χροιάς, στους τρεις διαφορετικούς γονοτύπους. Το εύρος του ανακλαστικού αυξήθηκε γραμμικά, στην παρούσα μελέτη, από τις εικόνες με ευχάριστο περιεχόμενο, στις εικόνες με ουδέτερο, έως τις εικόνες με δυσάρεστο περιεχόμενο, ενώ φαίνεται ότι οι ομοζυγώτες AA παρουσιάζουν μεγαλύτερο εύρος αντανακλαστικού στη συνθήκη των δυσάρεστων εικόνων. Οι διαδοχικές (επαναλαμβανόμενες) μετρήσεις ANOVA 3x3 (χροιά επί γονότυπο) αποδεικνύουν το κύριο αποτέλεσμα της συναισθηματικής χροιάς [$F(2.382)=24.5$, $P<0.001$] και μία σημαντική αλληλεπίδραση [$F(4.382)=2.6$, $P<0.03$, $\eta^2=0.026$, ισχύς=0.80]. Η εικόνα 3 δείχνει καθαρά, ότι σχετικά με τη συνθήκη των ουδέτερων εικόνων, τα υποκείμενα AA παρουσιάζουν μικρότερη αναστολή (attenuation) στις ευχάριστες εικόνες και ιδιαίτερα αυξημένης έντασης

αποκρισιμότητα στις δυσάρεστες εικόνες σε σύγκριση με τους άλλους γονοτύπους.

Σχήμα 3. Το εύρος του ανακλαστικού startle όταν εκλύθηκε κατά τη διάρκεια θέασης ευχάριστων, ουδέτερων και δυσάρεστων εικόνων IAPS (ανώτερο τμήμα σχήματος) και η διαφορά από τις ουδέτερες εικόνες (Δ Εύρος, κατώτερο τμήμα σχήματος) για τις τρεις γονοτυπικές ομάδες.



#: σημαντικό κύριο αποτέλεσμα ομάδος (δηλαδή ευρύτερη αποκρισιμότητα αναφορικά με τη σύσπαση του περιφθαλμικού μυός ως προς τις δυσάρεστες εικόνες και εμφάνιση μεγαλύτερης τάσης προς το μηδέν για τις ευχάριστες εικόνες), όταν οι αποδόσεις εγρήγορης SAM, για τις ευχάριστες εικόνες, υπεισέρχονται στην ανάλυση ως συνμεταβλητή.

Η ανάλυση ANOVA 2x3 (χρoιά επί γονότυπο) των αποτελεσμάτων εύρους Δ αποδεικνύει μια σημαντική αλληλεπίδραση [$F(2.191)=3.03$; $P<0.05$, $\eta^2= 0.03$, ισχύς=0.65], ενώ τα τεστ post hoc επιβεβαιώνουν τη στατιστικά σημαντική αύξηση του εύρους του αντανακλαστικού, στην ομάδα ομοζυγωτών AA, στη συνθήκη των δυσάρεστων εικόνων, σε σύγκριση με τις άλλες γονοτυπικές ομάδες. Το κύριο αποτέλεσμα του γονοτύπου δεν παρουσίασε ιδιαίτερη σημασία (από στατιστικής άποψης) [$F(2.191)=2.2$; $P=0.09$], εντούτοις, όταν οι τιμές εγρήγορσης (μέσω αυτοαξιολόγησης SAM), για τις εικόνες IAPS, με ευχάριστη συναισθηματική χρoιά, λαμβάνονταν μεμονομένα ως συνμεταβλητή, το κύριο αποτέλεσμα του γονοτύπου μεταβλήθηκε σε στατιστικά σημαντικό [$F(2.190)= 3.5$; $P< 0.05$, $\eta^2= 0.033$, ισχύς=0.70]. Καμία άλλη συνμεταβλητή δεν επηρέασε τα αποτελέσματα ή συνεισέφερε στο κύριο αποτέλεσμα του γονοτύπου από στατιστική άποψης. Τούτο σημαίνει ότι ο βαθμός αναστολής του αντανακλαστικού στην ευχάριστη συνθήκη, μεταβάλλεται αντιστρόφως ανάλογα απο τον τρόπο με τον οποίον τα υποκείμενα αξιολογούν (μέσω κλιμάκων SAM) την εγρήγορση που προκάλεσαν αυτές οι ευχάριστες εικόνες και μόνο. Πράγματι, οι διερευνητικοί συσχετισμοί ανάμεσα στο εύρος Δ της αναστολής του startle και στις τιμές της εγρήγορσης SAM, για τις ευχάριστες εικόνες IAPS, επιβεβαιώνουν μία ισχυρή, από στατιστικής άποψης, αντιστρόφως ανάλογη σχέση, για την ομάδα AA (Συμπληρωματικός πίνακας 3). Το δεδομένο αυτό υποδεικνύει ότι οι ομοζυγώτες AA, με την πιο ανεσταλμένη φυσιολογική αποκρισημότητα (αναστολή startle) στις ευχάριστες εικόνες, αξιολογούν τις εικόνες αυτές ως τις εικόνες που

προκαλούν την πιο έντονη εγρήγορση. Τούτη η αντιστρόφως ανάλογη σχέση ισχύει, επίσης, για την βαθμολογία SAM που έδωσαν για την ποιότητα χροιά του συναισθήματος (συντελεστής: -0.958 , $P < 0.001$). Η σχέση ανάμεσα στις τιμές εγρήγορσης SAM των δυσάρεστων IAPS εικόνων και στην ενίσχυση του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (startle potentiation), ως προς αυτές τις εικόνες, ήταν σημαντική μόνο για την ομάδα των ομοζυγωτών AA και μάλιστα το αποτέλεσμα αυτό είχε το αναμενόμενο θετικό πρόσημο.

Οι διερευνητικοί συσχετισμοί των γνωσιακών λειτουργιών, της συναισθηματικής κατάστασης, όπως αυτή αξιολογήθηκε μέσω των κλιμάκων VAS και του εύρους της ενίσχυσης/αναστολής του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού, ανάμεσα στους τρεις γονοτύπους, αφού εξαιρέθηκε η πιθανή συμβολή του βασικού αντανακλαστικού αιφνιδιασμού, φαίνονται στον Συμπληρωματικό πίνακα 3. Μεγαλύτερα επίπεδα ενίσχυσης του αντανακλαστικού στις δυσάρεστες εικόνες IAPS, προβλέπονταν από υψηλότερη εγρήγορση και από χαμηλότερο προ-του πειράματος άγχους χαμηλότερων στους ομοζυγώτες GG, υποδεικνύοντας ότι αυτή η ενίσχυση του αντανακλαστικού αποτελεί προσαρμοστική αντίδραση που σχετίζεται με την μη αγχώδη διέγερση που ανέπτυξαν τα άτομα αυτά μετά τις οδηγίες. Στην επικίνδυνη ομάδα των ομοζυγωτών AA, αντιθέτως, μεγαλύτερα επίπεδα ενίσχυσης του startle και χαμηλότερα επίπεδα αναστολής του startle, στις δυσάρεστες και στις ευχάριστες εικόνες, αντιστοίχως, προβλέπονταν από την χαμηλή επίδοση στο VM test και από υψηλότερα επίπεδα εγρήγορσης και άγχους, πριν από τις οδηγίες, κάτι που

δείχνει την παθολογική φύση της τροποποίησης του αντανακλαστικού σε αυτή την ομάδα. Το μετά-το πείραμα άγχος, συσχετίστηκε αρνητικά τόσο με την ενίσχυση, όσο και με την αναστολή του αντανακλαστικού, στην ομάδα AA, υποδεικνύοντας έτσι ότι το συνεχές υφιστάμενο stress, εκφραζόμενο ως υψηλό άγχος μετά-το πείραμα, έχει σχέση με γενικευμένη αναστολή της συναισθηματικής τροποποίησης του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού για αμφότερα τα συναισθηματικά ερεθίσματα στον επικίνδυνο αυτόν γονότυπο.

4A. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη, έρευνα για την επίδραση του μονονουκλεοτιδικού πολυμορφισμού *CACNA1C* rs1006737 επί της συναισθηματικής τροποποίησης του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού και μας απέδωσε ένα ευρύ και πλούσιο αλλά πολύπλοκο σέτ δεδομένων. Οι ομοζυγώτες για το επικίνδυνο αλληλίο A, συγκρινόμενοι με τους φορείς του αλληλίου G, παρουσίαζαν υψηλά επίπεδα αγχώδους διέγερσης και αρνητικής διάθεσης ως προς το πειραματικό πλαίσιο όπως αυτό τέθηκε με τις οδηγίες, έντονα αρνητική συναισθηματική φόρτιση, με σημαντικά μειωμένη συναισθηματική διέγερση, μετά το πείραμα, μικρή αποκρισιμότητα του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού κατά την προβολή των ευχάριστων εικόνων, ενώ αξιολογούσαν τις εικόνες IAPS με τέτοιο τρόπο σα να τους προκαλούσαν λιγότερο έντονη συναισθηματική διέγερση. Σε αντίθεση με το αναμενόμενο, οι φορείς του αλληλίου A δεν παρουσίασαν μειωμένα επίπεδα βασικού αντανακλαστικού αιφνιδιασμού ή ανεσταλμένη

αποκρισιμότητα αυτού και στις δυσάρεστες εικόνες. Εντούτοις, ήταν αξιοσημείωτο ότι μόνο στη επικίνδυνη γονοτυπική ομάδα AA, η συνεχής αρνητική τους διάθεση στο πλαίσιο του πειράματος προέβλεψε γενικευμένη αναστολή τόσο του βασικού αντανακλαστικού όσο και της συναισθηματικής του τροποποίησης από την ευχάριστη όσο και από την δυσάρεστη συνθήκη. Τα αποτελέσματα αυτά δεν μπορούν να αποδοθούν στην επίδραση των διαφορών ανάμεσα στα δημογραφικά χαρακτηριστικά ή στις διαφορές του IQ, στη συνήθεια χρήσης νικοτίνης ή στο βασικό συναισθηματικό στάτους κατά την άφιξη στο εργαστήριο. Παρά το ότι ο σχεδιασμός του πειράματός μας δεν περιελάμβανε τη μελέτη και την καταγραφή της νευρωνικής δραστηριότητας κατά την προβολή των εικόνων (IAPS), είναι δεδομένο ότι οι εικόνες αυτές ενεργοποιούν περιοχές που συσχετίζονται με την επεξεργασία και τη ρύθμιση του συναισθήματος, δηλαδή την αμυγδαλή, τον οπίσθιο ιππόκαμπο και το μεσο-κοιλιακό τμήμα του προμετωπιαίου λοβού (Aldhafeeri et al. 2012), περιοχές οι οποίες, σε νευροαπεικονιστικές μελέτες, εμφανίζουν αλλοιωμένη μορφολογία ή λειτουργία, σε φορείς του ε αλληλίου κινδύνου A πολυμορφισμό rs1006737 του γονιδίου *CACNA1C* (Bigos et al. 2010, Jogia et al. 2011, Perrier et al. 2011, Wessa et al. 2010).

Η έξαρση άγχους και δυσφορίας στους ομοζυγώτες AA, αμέσως μετά την παρουσίαση των οδηγιών και αμέσως πριν από το κύριο πείραμα της έκλυσης του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού υπο συναισθηματικές συνθήκες, υποδεικνύει ότι

αυτά τα άτομα είναι ευαίσθητα σε παράγοντες όπως είναι η λεκτική εκφορά των οδηγιών, και η αναμονή πριν από τη νέα (και άγνωστη) κατάσταση. Το αποτέλεσμα αυτό είναι σύμφωνο με αποτελέσματα προηγούμενων ερευνών που αποδεικνύουν ότι οι ομοζυγώτες του επικίνδυνου αλληλίου A, εκφράζουν υψηλά επίπεδα νευρωτισμού και εσωστρέφειας, στοιχεία προσωπικότητας που ως γνωστόν προδιαθέτουν σε ευαισθησία στις συνθήκες κάτω από τις οποίες εξελίσσεται μία κατάσταση (context conditioning) (Eysenck 1965, Eysenck 1967, Grillon et al. 2006). Η συγκεκριμένη ευαισθησία πιθανότατα περιλαμβάνει και γενετικούς παράγοντες και παρουσιάζει ενδιαφέρον ότι στην επικίνδυνη ομάδα AA το άγχος και η δυσφορία, πριν από το πείραμα είχαν διαφορετικά προφίλ συσχέτισης με το βασικό αντανακλαστικό αιφνιδιασμού (το άγχος αυξάνει και η δυσφορία μειώνει το βασικό αντανακλαστικό) ενώ η σημαντική πτώση των επιπέδων της εγρήγορσης, μετά το πείραμα δεν συσχετίστηκε με την εγρήγορση πριν από το πείραμα, εν αντιθέσει με τις άλλες δύο γονοτυπικές ομάδες, οι οποίες ήταν και αριθμητικά μεγαλύτερες και ως εκ τούτου η αποτυχία ανεύρεσης παρόμοιων συσχετίσεων δεν μπορεί να οφείλεται σε χαμηλή στατιστική ισχύ. Αυτό σημαίνει ότι, πρέπει να υπάρχει διαφοροποίηση στους υποκείμενους νευρωνικούς μηχανισμούς που ελέγχουν τη διάθεση και την εγρήγορση μετά το πείραμα στην ομάδα υψηλής επικινδυνότητας, εν συγκρίσει με τις άλλες γονοτυπικές ομάδες. Άτομα με κατάθλιψη εμφανίζουν χαμηλή εγρήγορση μετά από νοητικό στρες (Hughes et al. 2008) και πράγματι οι AA ομοζυγώτες μπορεί να βρέθηκαν σε καταθλιπτικό ισοδύναμο μετά το στρες του πειράματος (συνεχής

δυσφορία, άγχος και χαμηλή εγρήγορση μετά το πείραμα). Λαμβάνοντας υπόψη ότι α) η προαναφερθείσα- ευαισθησία στις συνθήκες (context sensitivity), θεωρείται βασικό χαρακτηριστικό των διαταραχών της διάθεσης και των αγχωδών διαταραχών (Grillon 2002, Maren et al. 2013), β) ο φόβος και η ευαισθησία στο context χαρτογραφούνται επι της αμυγδαλής και του ιπποκάμπου (Fanselow 2000, Ledoux & Muller 1997, Lee & Lee 2013) και γ) την σχέση της δομής και λειτουργίας των τελευταίων με το αλληλίο κινδύνου A του *CACNA1C* (Bigos et al. 2010, Erk et al. 2010, καθώς και η παρούσα συζήτηση), συμπεραίνουμε ότι το εύρημά μας της αυξημένης ευαισθησίας των ομοζυγωτών AA, ως προς τις πειραματικές συνθήκες είναι ένα δυνητικά σημαντικό εύρημα, το οποίο απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση, μέσω κατάλληλων ερευνητικών σχεδιασμών και πρωτοκόλλων.

Οι ομοζυγώτες για το επικίνδυνο αλληλίο A εμφάνιζαν μειωμένα επίπεδα αναστολής του αντανεκλαστικού αιφνιδιασμού κατά την προβολή ευχάριστων εικόνων IAPS, ένα μοτίβο συμπεριφοράς το οποίο έχει ήδη παρατηρηθεί σε καταθλιπτικούς ασθενείς (Allen et al. 1999, Rottenberg et al. 2005), κι αυτό είναι σε συμφωνία με την υπόθεση που επικρατεί για την κατάθλιψη, δηλαδή για τη γενική έλλειψη απαντητικότητά τους σε ευχάριστα ερεθίσματα (Rottengerb et al. 2002, Sloan et al. 2001), καθώς και για τα κλινικά ελλείμματά τους στο επίπεδο των μειωμένων κινήτρων (American Psychiatric Association 2000). Οι ομοζυγώτες του επικίνδυνου αλληλίου A, επίσης, παρουσιάζουν υπερβολική

αντίδραση στο επίπεδο του υπό εξέταση αντανακλαστικού, κατά την προβολή δυσάρεστων εικόνων IAPS, η οποία είναι ανάλογη με το άγχος ή την αρνητική διάθεση, καθώς και σύντονη με το μοντέλο «αρνητικής ενίσχυσης» της κατάθλιψης (Bylsma et al. 2008). Το μοντέλο εμπνέεται από κλινικές παρατηρήσεις ελλειμμάτων στο συναίσθημα και στις γνωσίες, στους ασθενείς με κατάθλιψη (Beck & Koenig 1996), από την παραδοχή ότι αυξημένη «αρνητική συναισθηματικότητα» αποτελεί κοινό στρεσογόνο παράγοντα τόσο για άγχος όσο και για κατάθλιψη (Clark & Watson 1991), και την παρατήρηση ότι τα αγχώδη στοιχεία προσωπικότητας αποτελούν κοινό προδιαθεσικό παράγοντα τόσο για τις αγχώδεις διαταραχές, όσο και για την κατάθλιψη (Sandi & Richter-Levin 2009). Το συγκεκριμένο μοντέλο υποστηρίζεται και από πειραματικά δεδομένα, που δείχνουν ότι στην κατάθλιψη υπάρχει ενισχυμένη αντίδραση στα φοβικά ερεθίσματα (fear conditioning) (Nissen et al. 2010), υπερβολική αντίδραση αποστροφής, (Elliot et al. 2011, Eshel & Roiser 2010), και από μελέτες με το αντανακλαστικό αιφνιδιασμού που δείχνουν αυξημένη απόκριση του αντανακλαστικού σε καταθλιπτικούς ασθενείς σε συνθήκες απειλής με προσωπικό νόημα (εξατομικευμένης) (Grillon et al. 2013). Όλα μαζί τα παραπάνω σε συνδυασμό, υποδεικνύουν ότι οι υγιείς ομοζυγώτες για το A αλληλίο που είναι επικίνδυνο για μείζωνα κατάθλιψη και διπολική διαταραχή εμφανίζουν εύκολα contextual aversion που τους οδηγεί σε ένα μοτίβο συναισθηματικής αποκρισιμότητας που θυμίζει αγχώδη και καταθλιπτικό φαινότυπο. Ο φαινότυπος αυτός αντανακλά την μη ειδική αγχώδη/καταθλιπτική ψυχοπαθολογία που τόσο

συχνά προηγείται της έναρξης των κλινικών διαταραχών που συνδέονται με αυτό το αλλήλιο.

Οι ομοζυγώτες AA του δείγματός μας δεν παρουσίασαν την προβλεπόμενη γενικευμένη αναστολή του βασικού αντανακλαστικού αιφνιδιασμού ή της συναισθηματικής του τροποποίησης. Αυτό το μοτίβο της γενικευμένης αναστολής του αντανακλαστικού έχει παρατηρηθεί σε σοβαρές αγχώδεις και συναισθηματικές διαταραχές (Allen et al. 1999, Giakoumaki et al. 2010, Kaviani et al. 2004, McTeague & Lang, 2012, O'Brien-Simpson et al. 2009) και συμβαδίζει με το emotion context insensitivity model (μοντέλο συναισθηματικής αναισθησίας) στην κατάθλιψη, που θεωρεί την κατάθλιψη ως μια κατάσταση προσαρμοστικής απεμπλοκής από το περιβάλλον που αναστέλλει κάθε δράση/δραστηριότητα. (Nesse 2012). Μια πιθανή ερμηνεία εδώ είναι ότι οι υγιείς AA ομοζυγώτες του δείγματός μας ήταν σχετικά ελεύθεροι άλλων «καταθλιπτογόνων» γονιδίων. Μία πιο πιθανή ερμηνεία, όμως, είναι ότι ο φαινότυπος της πλήρους και γενικευμένης αναστολής του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού αναπτύσσεται ως απόρροια κλινικών και υποκλινικών επεισοδίων συναισθηματικής νόσου, την οποία τα νέα και υγιή μέλη AA του δείγματός μας, δεν είχαν (ακόμα?) το περιθώριο να εκδηλώσουν. Από την άλλη πλευρά, είναι πιθανόν ότι η έλλειψη αναστολής του βασικού αντανακλαστικού στην ομάδα ομοζυγωτών AA, θα μπορούσε να οφείλεται στο αποτέλεσμα του αυξημένου έντασης contextual άγχους για τις πειραματικές διαδικασίες (μετά τις οδηγίες) το

οποίο μπορεί κάλλιστα να ανυψώνει το εύρος του ανακλαστικού ανταγωνιζόμενο έτσι τα υποτιθέμενα χαμηλά του επίπεδα. Η ερμηνεία αυτή ενισχύεται από τη θετική συσχέτιση ανάμεσα στο άγχος/διέγερση πριν από το πείραμα και το βασικό αντανακλαστικό αιφνιδιασμού στη γονοτυπική ομάδα AA, όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας και δεύτερον από προηγούμενες μελέτες που δείχνουν ότι όταν οι αγχώδεις πειραματικές διαδικασίες οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα αντανακλαστικού αιφνιδιασμού ειδικά σε άτομα με αυξημένα επίπεδα άγχους (Smith et al. 2005). Παρ' όλ' αυτά, σε συμφωνία με την υπόθεσή μας, περί σχετικά μειωμένου εύρους του βασικού αντανακλαστικού στους AA ομόζυγους και σύντομα με ένα υποτιθέμενο συνεχές που ξεκινά από απλή γενετική προδιάθεση και καταλήγει σε σοβαρό φαινότυπο πλήρους έλλειψης βασικού ανακλαστικού είναι το εύρημα ότι (στην επικίνδυνη ομάδα AA μόνον) η υφιστάμενη συνεχής δυσφορία και άγχος και προέβλεψε μειωμένο εύρος τόσο του βασικού αντανακλαστικού όσο και της συναισθηματικής του τροποποίησης. Η συναισθηματική τροποποίηση του αντανακλαστικού αυτή καθεαυτή, δεν είναι κληρονομήσιμο χαρακτηριστικό (Vaidyanathan et al. 2014), όμως, η φοβικότητα στις συνθήκες (fear conditionability-στην περίπτωση μας το άγχος μετά τις οδηγίες) μπορεί να είναι (Hettema et al. 2003). Γι' αυτό, απαιτείται μακροπρόθεσμη και προοπτική έρευνα για να δούμε αν αυτά τα προφίλ φυσιολογικής αποκρισιμότητας του ανακλαστικού στους ομόζυγους AA προηγούνται της έναρξης της νόσου ως σταθερά εξαρτώμενα από συνθήκες (context) μοτίβα συναισθηματικής απόκρισης

ή αναδύονται με τον χρόνο ή μετά από επεισόδια νόσου απο το παρατηρηθέν εδώ αγχώδες/καταθλιπτικό προφίλ στο πιο βαρύ φαινότυπο του επιπεδωμένου αντανακλαστικού. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει, επίσης, να αξιολογήσει το ρόλο του αλληλίου A και το συσχετισμό αυτού με διαταραχές, στις οποίες επικρατούν η ευαισθησία στις συνθήκες (context) και η ασταθής συναισθηματική απόκριση, όπως συμβαίνει στην οριακή (μεταιχμιακού τύπου) διαταραχή της προσωπικότητας, σε ορισμένες μορφές αγχωδών διαταραχών, καθώς και στη διαταραχή του μετατραυματικού stress, στις οποίες υπάρχουν ενδείξεις για ανάλογα ευρήματα, όπως αυτά που περιγράφησαν εδώ για τη γονοτυπική ομάδα AA (Ebner-Priemer et al. 2005, Hazlett et al. 2007, Limberg et al. 2011). Οι ομοζυγώτες AA θα μπορούσαν να εμφανίζουν υψηλό κίνδυνο για έντονη συναισθηματική αποκρισιμότητα ή για έντονη αποκρισιμότητα στις συνθήκες, που ίσως είναι διακριτός απο τον κίνδυνο για συναισθηματική διαταραχή και η πιθανότητα αυτή δεν μπορεί να αποκλεισθεί.

Στην παρούσα έρευνα, δεν ευρέθησαν σημαντικές διαφορές στην υποκειμενική αξιολόγηση της χροιάς των συναισθηματικών εικόνων που υποδεικνύει ότι οι γονοτυπικές ομάδες απέδωσαν παρόμοια συναισθηματική νοηματοδότηση (emotional salience) σε αυτά τα ερεθίσματα. Εντούτοις, οι AA ομοζυγώτες, σε σύγκριση με τις λοιπές γονοτυπικές ομάδες, αξιολόγησαν τις ευχάριστες και τις δυσάρεστες αλλά όχι τις ουδέτερες εικόνες ως λιγότερο συναισθηματικά διεγερτικές- και αυτή η εξειδίκευση για τις συναισθηματικές και

μόνον εικόνες συνηγορεί εναντίον μιας γενικής ιδιαιτερότητας με την οποία τα άτομα αυτά θα μπορούσαν να αποτιμούν την συναισθηματική διέγερση που τους προκαλούν οι εικόνες. Αυτό το μοτίβο είναι σύμφωνο με χαμηλά επίπεδα συναισθηματικής διέγερσης στην κατάθλιψη (Heller & Nitscke 1997), ταιριάζει απόλυτα με αξιολόγηση των εικόνων IAPS από καταθλιπτικούς ασθενείς (Mardaga & Hansenne 2009) και διαμεσολαβήθηκε από το μετά το πείραμα καταθλιπτικόμορφο συναίσθημα (υψηλή δυσφορία-χαμηλή εγρήγορση) των ομοζυγωτών AA. Αυτό το μοτίβο αποτίμησης της συναισθηματικής διέγερσιμότητας των εικόνων θα έπρεπε να προβλέπει μειωμένη αποκρισιμότητα του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (Δ scores) στις δυσάρεστες εικόνες στην ομάδα AA, κάτι που είναι σε αντίθεση με τα ψυχοφυσιολογικά τους ευρήματα. Επιπλέον, οι συσχετίσεις έδειξαν ότι οι ομοζυγώτες AA που αποτίμησαν τις ευχάριστες εικόνες ως λιγότερο διεγερτικές, παρουσίασαν και την μεγαλύτερη ψυχοφυσιολογική αποκρισιμότητα, (δηλαδή την πιο έντονη αναστολή του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού-startle attenuation) σε αυτές τις εικόνες και αντιστρόφως, το οποίο είναι αντιφατικό. Δεδομένου του ότι η (αυτό-αξιολόγηση με το SAM έλαβε χώραν μετά το πείραμα, οι συγκεκριμένοι αντιφατικοί συσχετισμοί στα άτομα με γονότυπο AA θα μπορούσαν να αντανακλούν μία στρατηγική ρύθμισης του συναισθήματός τους πχ έλεγχο του διεγερμένου συναισθήματος, με το να ελαχιστοποιούν την επίπτωσή του στις αυτο-αξιολογήσεις τους. Εναλλακτικά, οι προαναφερόμενοι (αντιφατικοί) συσχετισμοί, θα μπορούσαν να αντανακλούν ελλείμματα στην ικανότητα προσδιορισμού ή

έκφρασης του συναισθήματος στα άτομα με αυτόν τον επικίνδυνο γονότυπο, υπόθεση η οποία είναι σύμφωνη με υψηλή αλεξιθυμία στις παθήσεις που συνδέονται με το αλληλίο κινδύνου A του CACNA1c (Celikel et al. 2010, Fogley et al. 2014, Karukivi et al. 2010, Leweke et al. 2012), καθώς και με διαφορετικά πρότυπα fMRI ενεργοποίησης περιοχών εγκεφάλου, κατά την προβολή θετικών ή αρνητικών αλλά όχι ουδέτερων εικόνων IAPS, σε άτομα με υψηλό αλεξιθυμία (Deng et al. 2013). Οι ανωτέρω ερμηνείες δεν είναι ασύμβατες η μία με την άλλη και απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Αμφότερες μπορεί να αντανακλούν επανορθωτικούς μηχανισμούς αυτο-σταθεροποίησης (self-stabilization), σε συμφωνία με το αγχώδες και εσωστρεφές προφίλ των ομοζυγωτών AA (Roussos et al., 2011), [Πίνακας 1 και Roussos et al. 2011], καθώς και με τον αγχώδη, χαμηλής τάσης για λήψη ρίσκου και αυτο-σταθεροποιούμενο φαινότυπο που έχει παρατηρηθεί σε CACNA1c knockout επίμυες (Dao et al. 2010).

Ο επικίνδυνος γονότυπος σε χαμηλή επίδοση στο VM, έναν εν δυνάμει ενδοφαινότυπο για τη διπολική διαταραχή (Whalley et al. 2009, Almeida et al. 2010), καθώς καταγράφονται περισσότερα λάθη αναγνώρισης (recognition errors), τα οποία αντικατοπτρίζουν την ελλειμματική ικανότητα κωδικοποίησης στο επίπεδο του ιπποκάμπου (Bearden et al. 2006). Το στοιχείο αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενες ενδείξεις διαφοροποιημένης λειτουργικής επεξεργασίας, στον ιππόκαμπο, στους ομοζυγώτες του αλληλίου υψηλού ρίσκου A (Bigos et al. 2010). Ο γονότυπος υψηλού ρίσκου δεν οδηγεί σε ελλειμματική

επίδοση στη δοκιμασία n-Back. Η συγκεκριμένη δοκιμασία δεν συνδέεται με την επεξεργασία συναισθηματικών δεδομένων, και δεν έχει συσχετισθεί με τις συναισθηματικές διαταραχές, συνδέεται με τη νόσο της σχιζοφρένειας και με τη γνωσιακού τύπου επεξεργασία δεδομένων (Callicot et al. 2003), σε επίπεδο προμετωπιαίου λοβού, δύο στοιχεία, τα οποία, με τη σειρά τους, έχουν συσχετισθεί με το αλλήλιο υψηλού ρίσκου A (Green et al. 2010, Nyegaard et al.. 2010). Ένα ενδιαφέρον στοιχείο των αποτελεσμάτων είναι ότι μόνον τα λάθη αναγνώρισης VM συσχετίστηκαν με την συναισθηματική τροποποίηση του ανακλαστικού αιφνιδιασμού στους ομοζυγώτες AA, γεγονός το οποίο δείχνει ότι η δυσπροσαρμοστική συναισθηματική απόκριση αυτών των ατόμων σχετίζεται με ιπποκάμπειο δυσλειτουργία. Τα συγκεκριμένα δεδομένα στο σύνολό τους, υποδεικνύουν ότι αφενός μεν η επιρροή του γονοτύπου υψηλού ρίσκου για το γονίδιο *CACNA1C* είναι πλειοτροπική, όμως, η πρωταρχική επίδραση του γονιδίου, αφορά στα νευρωνικά κυκλώματα που ελέγχουν το συναίσθημα. Απαιτείται μακροπρόθεσμη και προοπτική μελέτη της σχέσης των μοτίβων συναισθηματικής απόκρισης με την επίδοση σε γνωσιακού τύπου δοκιμασίες, στοιχεία προσωπικότητας καθώς και της σχέσης τους με διάφορες κλινικές διαγνώσεις έτσι ώστε να αποκτήσουμε βαθύτερη κατανόηση του μηχανισμού(-ών) με τον οποίον ο αρχικός και μη ειδικός επικίνδυνος φαινότυπος που παρατηρήσαμε εδώ οδηγείται στις παθήσεις με τις οποίες το αλλήλιο A του γονιδίου *CACNA1C* (μείζωνα κατάθλιψη, διπολική διαταραχή και σχιζοφρενικόμορφες διαταραχές). Μακράς προοπτικής μελέτες που θα εστιάζουν

σε πρώιμα κλινικά σημεία, θα μπορούσαν, στη συνέχεια, να μας βοηθήσουν στο να κατανοήσουμε καλύτερα το πέρασμα σε συμπτωματικά πλέον στάδια, τη διαφορετική πορεία τους, τα όριά τους και τις καταστάσεις συνοσηρότητας, ώστε να οδηγηθούμε στη κατασκευή μιας πιο βιολογικά ενήμερης διαγνωστικής αντίληψης και κατανόησης των ανωτέρω ψυχιατρικών διαταραχών.

Στην παρούσα έρευνα ευρέθη ότι υγιείς άρρενες, ομοζυγώτες για το επικίνδυνο αλληλίο A του γονιδίου *CACNA1C* παρουσιάζουν ευαισθησία στις πειραματικές περιστάσεις (context), ένα μοτίβο συναισθηματικής αποκρισιμότητας που μοιάζει με αγχώδη/καταθλιπτικό φαινότυπο και αντιφάσεις στην αποτίμηση του συναισθήματος που ίσως να είναι επανορθωτικής αυτοσταθεροποιητικής φύσης. Τα ευρήματα της έρευνάς μας απαιτούν επαλήθευση. Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν περιορισμοί, όπως η μη συμμετοχή θηλέων στο δείγμα και ο μικρός αριθμός ατόμων AA, που αυξάνουν την πιθανότητα του στατιστικού λάθους τύπου I, αν και η συγκλίνουσα φύση των ευρημάτων μας συνηγορεί εναντίον αυτού. Τα ευρήματά μας, παρέχουν φαινοτυπικές λεπτομέρειες για τον επικίνδυνο AA γονότυπο του *CACNA1C*, προφανώς σε ένα προσυμπτωματικό, προνοσηρό στάδιο αφού η μελέτη μας αφορά υγιείς. Τούτο, βοηθά στην κατανόηση του αρχικού μη ειδικού επικίνδυνου φαινοτύπου που συνδέεται με έναν πλειοτροπικό επικίνδυνο γονότυπο. Το τρέχον σετ δεδομένων έχει εγκυρότητα, πρωτίστως για τις συναισθηματικές διαταραχές

και αποτελεί ένα ωφέλιμο εναρκτήριο σημείο για μακροπρόθεσμες μελέτες σε κλινικές πρώιμης παρέμβασης.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Συμπληρωματικός Πίνακας 1. Matrix συσχετισμών μεταξύ των διαστάσεων της συναισθηματικής κατάστασης ανάμεσα στο πριν και στο μετά της διεξαγωγής της διαδικασίας σε συνάρτηση με τις τρεις γονοτυπικές ομάδες.

AA (n=16)		VAS προ της διεξαγωγής της διαδικασίας			VAS μετά τη διεξαγωγή της διαδικασίας		
		Άγχος	Δυσφορία	Εγρήγορση	Άγχος	Δυσφορία	Εγρήγορση
VAS πριν από τη διαδικασία	Άγχος	-	.170	.522*	-.273	-.217	.388
	Δυσφορία		-	-.756***	.783***	.661**	-.372
	Εγρήγορση			-	-.828***	-.593*	.480
VAS μετά από τη διαδικασία	Άγχος				-	.860***	-.581*
	Δυσφορία					-	-.566*
	Εγρήγορση						-
GA (n=68)		VAS προ της διεξαγωγής της διαδικασίας			VAS μετά τη διεξαγωγή της διαδικασίας		
		Άγχος	Δυσφορία	Εγρήγορση	Άγχος	Δυσφορία	Εγρήγορση
VAS πριν από τη διαδικασία	Άγχος	-	.610***	-.455***	.768***	.599***	-.457***
	Δυσφορία		-	-.652***	.634***	.907***	-.596***
	Εγρήγορση			-	-.454***	-.603***	.754***
VAS μετά από τη διαδικασία	Άγχος				-	.685***	-.321**
	Δυσφορία					-	-.568***
	Εγρήγορση						-
GG (n=111)		VAS προ της διεξαγωγής της διαδικασίας			VAS μετά τη διεξαγωγή της διαδικασίας		
		Άγχος	Δυσφορία	Εγρήγορση	Άγχος	Δυσφορία	Επαγρύπνηση
VAS πριν από τη διαδικασία	Άγχος	-	.366***	-.272**	.638***	.259**	-.279**
	Δυσφορία		-	-.551***	.326***	.739***	-.509***
	Εγρήγορση			-	-.241**	-.641***	.770***
VAS μετά από τη διαδικασία	Άγχος				-	.428***	-.106
	Δυσφορία					-	-.581***
	Εγρήγορση						-

VAS: Visual Analogue Scales; *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001.

Συμπληρωματικός πίνακας 2. Matrix συσχετισμών (*r* values) μεταξύ VAS μετρήσεων (Άγχος, Εγρήγορση, Δυσφορία) και στο βασικό εύρος του ανακλαστικού αιφνιδιασμού για τις τρεις γονοτυπικές ομάδες.

	VAS πριν από τη διαδικασία			VAS Μετά από τη διαδικασία		
	Άγχος	Εγρήγορση	Δυσφορία	Άγχος	Εγρήγορση	Δυσφορία
AA ^a	.570*	.661**	-.682**	-.661**	.747**	-.670**
GA ^a	.094	.005	.059	.069	-.106	.033
GG ^a	.192*	.046	.179†	.151	-.036	.096

^aSpearman's rho; †*p*<0.07, **p*<0.05, ***p*<0.01.

Συμπληρωματικός πίνακας 3. Matrix συσχετισμών μεταξύ VAS μετρήσεων και των εικόνων IAPS, όπως αυτές αξιολογούνται για τη διάσταση συναισθηματική διέγερση μέσω του SEM (Self-Assessment Manikin), από τη μία πλευρά και για το εύρος της ενδυνάμωσης (potentiation) του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (ανώτερο τμήμα του πίνακα) και της μείωσης του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (κατώτερο τμήμα του πίνακα) από την άλλη πλευρά, σε συνάρτηση με τις τρεις γονοτυπικές ομάδες.

Ενδυνάμωση startle [Δ εύρος (Δυσάρεστες - Ουδέτερες)]							
	VAS Πριν από τη διαδικασία			VAS μετά από τη διαδικασία			SAM
	Άγχος	Εγρήγορση	Δυσφορία	Άγχος	Εγρήγορση	Δυσφορία	
AA ^b	.495†	.565*	-.405	-.538*	.600*	-.299	.951***
GA ^b	.087	-.189	.224†	-.005	-.200	.232†	.089
GG ^b	-.206*	.226*	-.148	-.124	.201*	-.113	-.095
Υποβιβασμός startle [Δ εύρος (Ουδέτερων – Ευχάριστων)]							
	VAS Πριν από τη διαδικασία			VAS μετά από τη διαδικασία			SAM
	Άγχος	Εγρήγορση	Δυσφορία	Άγχος	Εγρήγορση	Δυσφορία	
AA ^b	-.793***	-.859***	.393	-.757***	-.683**	-.501†	-.956***
GA ^b	-.051	.212	-.150	.023	.198	-.151	-.260*
GG ^b	.178†	-.099	-.070	.175†	-.034	-.009	-.152

^bΜερικοί συσχετισμοί ελέγχου για τις επιπτώσεις επί του βασικού εύρους του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού; †*p*<0.07, **p*<0.05, ***p*<0.01, ****p*<0.001.

Μέρος 2. Η επίδραση του πολυμορφισμού rs1006737 CACNA1c σε άτομα υψηλού κινδύνου

2A2.1 Εισαγωγή

Τα σκόρ Σχιζοτυπίας και Συμπεριφορικής Ενεργοποίησης στον γενικό πληθυσμό μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον επιχειρησιακό προσδιορισμό ατόμων υψηλού κινδύνου για σχιζοφρένεια (και φάσμα) και διπολική διαταραχή (και φάσμα) αντιστοίχως. Η σχιζοτυπία είναι ένα ένα πολυδιάστατο χαρακτηριστικό της προσωπικότητας, κανονικά κατανεμημένο στον γενικό πληθυσμό (Van Os et al. 2009) που δείχνει την προδιάθεση για ψύχωση. Τα σχιζότυπα χαρακτηριστικά είναι κανονικά κατανεμημένα σε ένα συνεχές με την φυσιολογικότητα στο ένα άκρο μέχρι την εκκεντρικότητα και διάφορους συνδυασμούς σχιζότυπων χαρακτηριστικών ως την συμπτωματική ψύχωση στο άλλο άκρο (Brod 1997). Η σχιζοτυπία συνδέεται με την σχιζοφρένεια σε γενετικό, νευροψυχολογικό και νευροβιολογικό επίπεδο. Αυξημένη σχιζοτυπία βρίσκουμε στους ασθενείς με σχιζοφρένεια και συναφείς διαγνώσεις, στους μή νοσούντες πρώτου βαθμού συγγενείς τους και στο 10% του γενικού πληθυσμού (πληθυσμοί υψηλού κινδύνου). (Raine 2006). Ένα από τα συνηθέστερα ερωτηματολόγια μέτρησης της σχιζοτυπίας είναι το STQ που χρησιμοποιούμε εδώ.

Η αυξημένη ευαισθησία στο Σύστημα Συμπεριφορικής Ενεργοποίησης (Behavioral Activation System – BAS) που μετράται με το ερωτηματολόγιο BAS των Carver και White, (1994) που χρησιμοποιήσαμε εδώ, δεν έχει το στάτους του

εξαιρετικού ενδοφαινοτύπου για διπολική διαταραχή που έχει η σχιζοτυπία για την σχιζοφρένεια, αλλά υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι σχετίζεται με την μανία της διπολικής και των συναφών της διαταραχών (καθώς και με τις συχνές συννοσηρές της διαγνώσεις όπως πχ χρήση ουσιών και αντικοινωνική προσωπικότητα) τόσο σε ασθενείς σε ύφεση όσο και σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου (ανασκόπηση Johnson SL et al. 2012) και έχει προταθεί ως ενδοφαινότυπος για την νόσο (ανασκόπηση Hasler G et al. 2006).

Εάν ο πολυμορφισμός rs1006737 του γονιδίου CACNA1c αποτελεί παράγοντα κινδύνου τόσο για συναισθηματικές (διπολική διαταραχή) όσο και για μή συναισθηματικές ψυχώσεις (σχιζοφρένεια) και όπως είδαμε στην προηγούμενη μελέτη επηρεάζει ενδοφαινοτύπους στον γενικό πληθυσμό, τότε μπορούμε να υποθέσουμε ότι άτομα υψηλού κινδύνου για συναισθηματικές διαταραχές που φέρουν το επικίνδυνο αλληλίο θα δείξουν διαταραχή πρωτίστως σε ενδοφαινοτύπους συναισθηματικών διαταραχών (πχ διαταραχή στην συναισθηματική αποκρισιμότητα και την λήψη αποφάσεων που συμμετέχει το συναίσθημα), ενώ άτομα υψηλού κινδύνου για σχιζοφρένεια που φέρουν το επικίνδυνο αλληλίο θα δείξουν πρωτίστως διαταραχή σε ενδοφαινοτύπους σχιζοφρένειας (πχ μνήμη εργασίας και επιτελικές λειτουργίες του προμετωπιαίου φλοιού).

Για τον σκοπό αυτό διαχωρίσαμε τον πληθυσμό μας σε άτομα υψηλού κινδύνου για σχιζοφρένεια με βάση στο σκόρ τους στο ερωτηματολόγιο STQ και

συγκρίναμε την επίδραση του πολυμορφισμού rs1006737 του γονιδίου CACNA1c επι των γνωστικών λειτουργιών και του συναισθήματος σε αυτά τα άτομα σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό μας. Επαναλάβαμε τις ίδιες διαδικασίες για τα άτομα υψηλού κινδύνου για συναισθηματικές διαταραχές με βάση το σκόρ τους στο ερωτηματολόγιο BAS. Ως άτομα υψηλού κινδύνου για σχιζοφρένεια και συναισθηματικές ψυχώσεις ορίστηκαν αυτά που ανήκαν στο ανώτερο δεκατημόριο της κατανομής των σκόρ για Σχιζοτυπία και BAS αντιστοίχως.

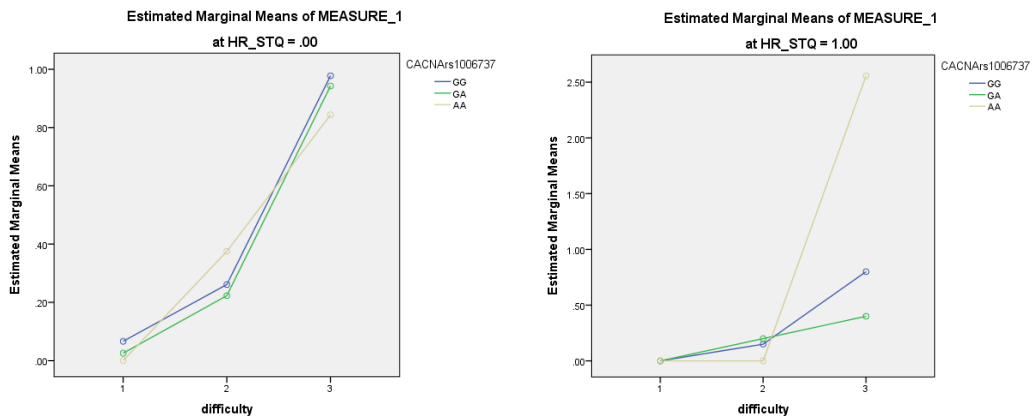
2 A2.2 Μέθοδος

Σχιζοτυπία (εύρος 0-35, median=10, upper 10% cut-off= 20). 87 συμμετέχοντες (GG:43, GA: 32, AA: 12) ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου (σκόρ σχιζοτυπίας ≥ 20). Οι υπόλοιποι (n= 377, GG: 203, GA: 145, AA: 29) απετέλεσαν την ομάδα σύγκρισης. Η κατανομή των γονοτυπικών ομάδων δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στα δύο γκρούπ [$\chi^2=3.29$, (df:2), $p>0.1$]. Κάναμε univariate ή ANOVAs επαναλαμβανόμενων μετρήσεων με γονότυπο (3 επίπεδα) και ομάδα κινδύνου (2 επίπεδα) σαν τους between-subject παράγοντες και δυσκολία του τέστ σαν τον within-subject παράγοντα.

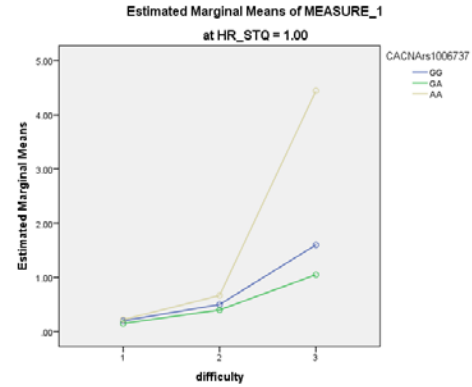
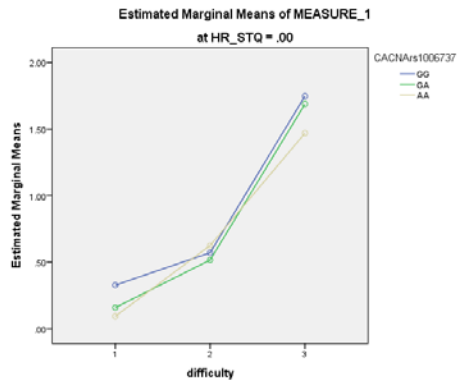
2 A2.3 Αποτελέσματα

2 A2.3.1 Γνωστικές λειτουργίες

SWM (Double Errors): Βρήκαμε σημαντική αλληλεπίδραση δυσκολίας X κινδύνου X γονοτύπου [$F(4,916)=3.62, p<0.017$]. Τα post hoc τέστς έδειξαν οτι οι ομοζυγώτες υψηλού κινδύνου (HR_AA) έκαναν σε σημαντικό βαθμό περισσότερα λάθη στη δύσκολη συνθήκη (των 8 boxes), όπως διακρίνεται στα σχήματα κάτωθεν.

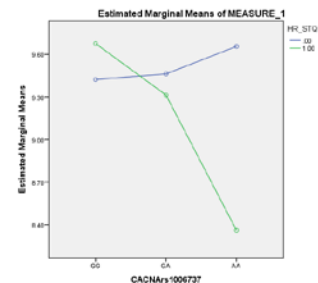
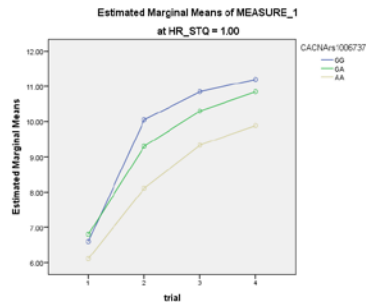
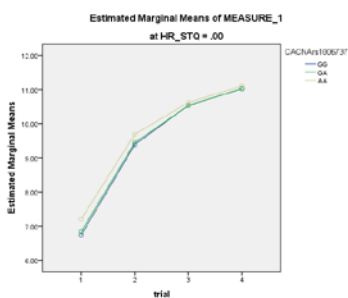


SWM (Within Errors): Βρήκαμε σημαντική αλληλεπίδραση δυσκολίας X κινδύνου X γονοτύπου [$F(4,916)=2.82, p<0.05$]. Τα post hoc τέστς έδειξαν οτι οι ομοζυγώτες υψηλού κινδύνου (HR_AA) έκαναν σε σημαντικό βαθμό περισσότερα λάθη στην δύσκολη συνθήκη (των 8 boxes) (βλ. σχήματα στην επόμενη σελίδα).

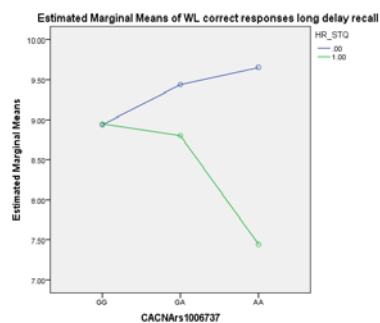
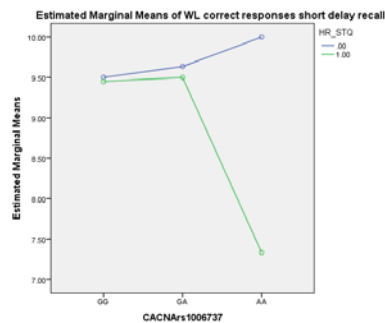


Word Lists (correct responses):

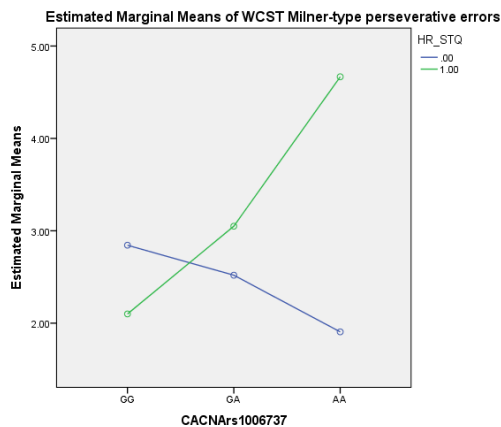
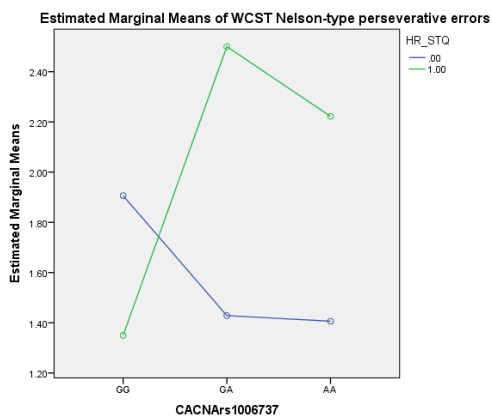
Immediate Recall: Σημαντικό κύριο αποτέλεσμα του κινδύνου [F(1,410)=4.26, $p < 0.05$] και σημαντική αλληλεπίδραση της ομάδας κινδύνου με τον γονότυπο [F(2,410)=4.64, $p < 0.01$]. Τα σχήματα, μετά το τέλος της παρούσας παραγράφου, δείχνουν ότι οι ομοζυγώτες AA που ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου έδωσαν σε σημαντικό βαθμό λιγότερες σωστές απαντήσεις από αυτούς που δεν ανήκαν στην ομάδα κινδύνου.



Short and Long Delay Recall: σημαντική αλληλεπίδραση της ομάδας κινδύνου με τον γονότυπο [F(2,409)=5.26, $p < 0.006$ και F(2,409)=2.93, $p < 0.05$ αντιστοιχώς] (βλ. σχήματα στην επόμενη σελίδα).



WCST: Οι AA ομοζυγώτες, όπως φαίνεται στα σχήματα κάτωθεν παρουσίασαν χειρότερη επίδοση στο τέστ συμπληρώνοντας λιγότερες κατηγορίες επιτυχώς, με περισσότερα συνολικά λάθη απο τα οποία τα λάθη τύπου Nelson-perseverative και Milner-perseverative έδειξαν σημαντική αλληλεπίδραση ομάδας κινδύνου X γονότυπο [$F(2,453)=2.95$, $p<0.05$ και $F(2,453)=3.94$ $p<0.02$ αντιστοίχως], όπως διακρίνεται κάτωθεν.



Δεν βρέθηκαν διαφορές στα SoC, n-Back, Stroop και RVIP.

2 A2.3.2 Συναίσθημα

Απο τον έλεγχο του συναισθήματος δεν βρέθηκαν διαφορές στο IGT, ενώ οι ομάδες ήσαν πολύ μικρές για να γίνει ανάλυση των δεδομένων για συναισθηματική τροποποίηση του ανακλαστικού αιφνιδιασμού (μόνον 26 άτομα με διαθέσιμα δεδομένα στην ομάδα υψηλού κινδύνου και ελάχιστα απο αυτά AA ομοζυγώτες).

2A2.3.2.1 Διαχωρισμός σε ομάδες υψηλού κινδύνου για συναισθηματικές διαταραχές

BAS (εύρος 7-52, median=39, upper 10% cut-off= 46). 62 συμμετέχοντες ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου (BAS σκόρ ≥ 46) αλλά μόνον οι 55 είχαν διαθέσιμο γονότυπο (GG:30, GA: 21, AA: 4). Οι υπόλοιποι (n= 214, GG: 153, GA: 145, AA: 33) απετέλεσαν την ομάδα σύγκρισης. Η κατανομή των γονοτυπικών ομάδων δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στα δύο γκρούπ [$\chi^2=0.07$, (df:2), $p>0.9$]. ANOVAs επαναλαμβανόμενων μετρήσεων με γονότυπο (3 επίπεδα) και ομάδα κινδύνου (2 επίπεδα) σαν τους between-subject factors και δυσκολία του τέστ σαν τον within-subject factor.

2 A2.3.3 Αποτελέσματα

2 A2.3.3.1 Γνωστικές Λειτουργίες

Δεν βρέθηκαν διαφορές στα SoC, SWM, n-Back, Word Lists, Stroop WCST
RVIP

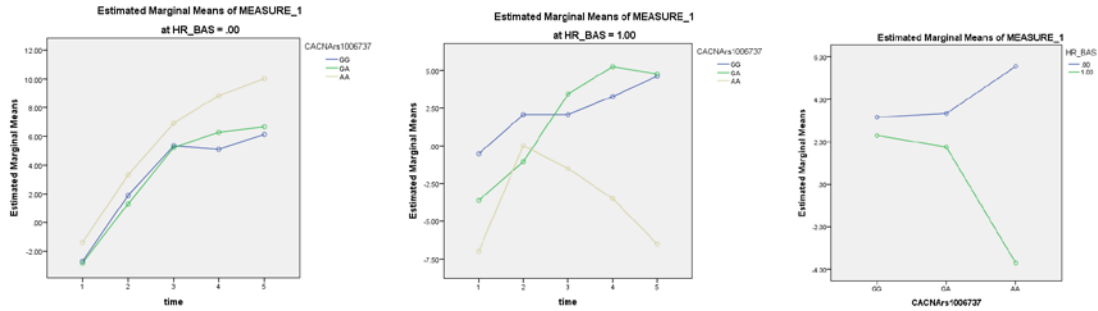
2 A2.3.3.2 Συναίσθημα

Συναισθηματική τροποποίηση του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού:

Οι ομάδες ήσαν πολύ μικρές για να γίνει ανάλυση των δεδομένων για συναισθηματική τροποποίηση του ανακλαστικού αιφνιδιασμού (μόνον 21 άτομα με διαθέσιμα δεδομένα στην ομάδα υψηλού κινδύνου και ελάχιστα απο αυτά ΑΑ ομοζυγώτες).

IGT (Iowa Gambling Test):

Η 2X3X5 (ομάδα κινδύνου X γονότυπος X χρονική περίοδος) ANOVA έδειξε σημαντικό αποτέλεσμα της ομάδας κινδύνου [$F(1,448)=11.27$, $p<0.001$] και σημαντική αλληλεπίδραση ομάδας κινδύνου X γονοτύπου [$F(2,448)=3.41$, $p<0.05$]. Τα post hoc τέστς έδειξαν οτι οι ομοζυγώτες υψηλού κινδύνου (HR_AA) είχαν σαφώς χειρότερη επίδοση στο τέστ (πιο επικίνδυνες αποφάσεις) (βλ. σχήματα στην αρχή της επόμενης σελίδας).



2 A2. 4 Συζήτηση

Γενετικές μελέτες προσδιόρισαν το *CACNA1C* ως υποψήφιο γονίδιο κινδύνου για διπολική διαταραχή, σχιζοφρένεια, μείζονα κατάθλιψη και διαταραχές του αυτιστικού φάσματος, δίνοντας έτσι έναν ρόλο για την μετάδοση σήματος μέσα απο τα κανάλια ασβεστίου Cav 1.2 στις νευροψυχιατρικές διαταραχές. Είναι τώρα ξεκάθαρο ότι οι διαταραχές αυτές που κάποτε θεωρούνταν μονήρεις οντότητες, μοιράζονται κοινά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά πιθανότατα λόγω κοινών μοριακών διαταραχών σε αλληλεπικαλυπτόμενα νευρωνικά κυκλώματα. Η μείζων πρόκληση σήμερα είναι να μεταφραστούν αυτά τα γενετικά ευρήματα σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς χρήσιμους για την κλινική πρακτική στους ασθενείς. Το επιστημονικό έργο που απαιτείται θα είναι πολύ δύσκολο και χρονοβόρο εξαιτίας της πολυπλοκότητας των νευροψυχιατρικών διαταραχών που επι του παρόντος περιγράφονται μόνον με βάση την εξωτερική συμπεριφορά. Μία μέθοδος για την προσπέλαση αυτού του εμποδίου είναι να εξετάζουμε ενδοφαινοτύπους για κάθε ξεχωριστό τομέα συμπεριφοράς (πχ επιτελικές λειτουργίες που είναι ενδοφαινότυπος για τα γνωσιακά και αρνητικά συμπτώματα

της σχιζοφρένειας ή συναισθηματική αποκρισιμότητα και λήψη συναισθηματικών αποφάσεων που είναι ενδοφαινότυποι για τις διαταραχές του συναισθήματος που παρατηρούνται στις νευροψυχιατρικές παθήσεις). Αυτή η μέθοδος θα μας επιτρέψει να απαρτιώσουμε ζωικά και ανθρώπινα δεδομένα ομού, από τα γονίδια στην συμπεριφορά και να αυξήσουμε τις πιθανότητες επιτυχίας της μετάφρασης των προκλινικών σε κλινικά ευρήματα και πρακτικές.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι εφόσον οι ομοζυγώτες AA ανήκουν στο ανώτατο 10% με το υψηλότερο σκόρ σχιζοτυπίας (ομάδα υψηλού κινδύνου για σχιζοφρένεια), είναι χειρότεροι σε τεστ μνήμης εργασίας, λεκτικής μνήμης/μάθησης, και γνωστικής ευελιξίας/εκμάθησης κανόνα, τρεις από τους ισχυρότερα κληρονομήσιμους ενδοφαινότυπους για σχιζοφρένεια και συναφείς διαταραχές, αφού ανευρίσκονται επανειλημμένως διαταραγμένοι με υψηλό effect size σε συγγενείς ασθενών και άλλα άτομα υψηλού κινδύνου (Conklin et al. 2005, Sponheim et al. 2004, Park & Gooding 2014, Snitz et al. 2006). Τα αποτελέσματα δείχνουν συνεργικό (και όχι απλά αθροιστικό) αποτέλεσμα του αλληλίου με την ομάδα υψηλού κινδύνου. Μπορούμε να πούμε ότι ο πολυμορφισμός αυτός πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια και φάσμα συναφών διαταραχών όταν συνδυάζεται με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως γενετικούς, επιγενετικούς ή περιβαλλοντικούς που προδιαθέτουν σε αυξημένη σχιζοτυπία. Ομοίως, βρήκαμε ότι ομοζυγώτες για το επικίνδυνο αλληλίο A που ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για διπολική διαταραχή και συναφείς νόσους (πάνω δεκατημόριο στο

σκόρ BAS-ευαισθησία στην ανταμοιβή), είναι πολλαπλασιαστικά (και όχι απλώς αθροιστικά) χειρότεροι στο τεστ λήψης συναισθηματικών αποφάσεων. Μπορούμε να πούμε ότι ο πολυμορφισμός αυτός πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο για διπολική και φάσμα συναφών διαταραχών όταν συνδυάζεται με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως γενετικούς, επιγενετικούς ή περιβαλλοντικούς που προδιαθέτουν σε αυξημένη ευαισθησία στην ανταμοιβή. Τα αποτελέσματα αυτά επικυρώνουν τόσο τον διπλό ρόλο του γονιδίου στην σχιζοφρένεια και την διπολική διαταραχή όσο και την μέθοδο του διαχωρισμού σε ομάδες υψηλού κινδύνου που ακολουθήσαμε εδώ, γεγονός ενθαρρυντικό για μελλοντική έρευνα. Επίσης επικυρώνουν την μνήμη και μνήμη εργασίας σαν ισχυρούς ενδοφαινοτύπους πρωτίστως για σχιζοφρενική ψύχωση και την λήψη συναισθηματικών αποφάσεων σαν ενδοφαινότυπο πρωτίστως για συναισθηματικές διαταραχές σε συμφωνία με την βιβλιογραφία.

Αξίζει σχολίου το γεγονός ότι δεν βρήκαμε αποτελέσματα σε άλλους φαινοτύπους που χρησιμοποιήσαμε αλλά εδώ έχει σημασία ότι οι συμμετέχοντες ήσαν όλοι φυσιολογικώς λειτουργούντα άτομα γεγονός που θέτει ένα εγγενές 'ceiling effect' στην επίδοσή τους στα τεστ. Αυτό κάνει τα θετικά μας ευρήματα ακόμα πιο αξιοσημείωτα. Επιπλέον, είναι βέβαιον ότι οι ενδοφαινότυποι που μελετάμε δεν εκφράζουν πλήρως αλληλεπικαλυπτόμενα νευρωνικά κυκλώματα και λειτουργίες, δεν έχουν όλοι την ίδια ευαισθησία, δεν υπόκεινται όλοι σε ίδιο λάθος μέτρησης ούτε έχουν όλοι την ίδια ανθεκτικότητα σε σχετικά χαμηλή

στατιστική ισχύ. Τέλος, η κοόρτη μας έχει εξαιρετικά πλήρη φαινοτύπηση για ενδοφαινοτύπους σχιζοφρένειας και διπολικής διαταραχής σε ένα δημογραφικά και γενετικά ομοιογενές δείγμα υγιών αρρένων. Αυτή η ομοιογένεια του δείγματος συνδυασμένη με τα στανταρισμένα ψυχοφυσιολογικά πρωτόκολλά μας και την αντικειμενική, ηλεκτρονική εξέταση των γνωστικών λειτουργιών (CANTAB) που παρέχουν πιστότητα και αξιοπιστία των μετρήσεων πολλαπλασιάζει τις πιθανότητες ανίχνευσης γενετικών-φαινοτυπικών συσχετίσεων, παραμερίζοντας στατιστικά λάθη τύπου I και II (Gottesman & Gould 2003) και αυξάνει τελικά την εμπιστοσύνη στα αποτελέσματά μας. Είναι επίσης σημαντικό ότι η εξέταση της επίδρασης των γονιδίων επι εγκεφαλικών λειτουργιών σε υγιείς άρρενες, παραμερίζει σοβαρούς συγχυτικούς παράγοντες που περιπλέκουν την μελέτη και ερμηνεία των αποτελεσμάτων σε ανάλογες μελέτες σε ασθενείς όπως φαρμακευτική αγωγή, παρουσία συμπτωμάτων που μειώνουν το κίνητρο και την ικανότητα συμμετοχής στις διαδικασίες καθώς και την επίδραση των πολλαπλών επεισοδίων της νόσου στον εγκέφαλο και τις λειτουργίες του.

B. Δεύτερη Πειραματική Μελέτη

Η Επιρροή του πολυμορφισμού rs4680 *COMT* Val158Met επί της επεξεργασίας του συναισθήματος σε υγιείς άρρενες.

1.B Εισαγωγή

Η λειτουργία της ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό είναι εκείνος της ενίσχυσης της μετάδοσης νευρωνικού σήματος να ενισχύει την εστίαση και της σταθεροποίησης της δραστηριότητας των προμετωπιαίων νευρωνικών δικτύων κατά την εκτέλεση επιτελικών διεργασιών με το να ενισχύει την προμετωπιαία αποτελεσματικότητα, σε επίπεδο φυσιολογίας, μειώνοντας τον προμετωπιαίο θόρυβο (Cools et al. 2002, Mattay et al. 2002, 2003). Το ένζυμο κατεχόλ-Ο-μεθύλ-τρανσφεράση (*COMT*) αποτελεί το κύριο καταβολικό μονοπάτι μέσω του οποίου απομακρύνεται η ντοπαμίνη από το μεσοσυναπτικό χώρο στα νευρικά κύτταρα του εγκεφαλικού ιστού, στο ανθρώπινο είδος (Karoum et al. 1994). Το *COMT* ένζυμο βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στον προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο από όπου απουσιάζει ο λειτουργικός μεταφορέας της ντοπαμίνης (Mazei et al. 2002, Matsumoto et al. 2003) και ως εκ τούτου είναι το μόνο καταβολικό μονοπάτι της ντοπαμίνης σε αυτές τις δύο εγκεφαλικές περιοχές. Ο Val158Met πολυμορφισμός στο γονίδιο της *COMT* οδηγεί στην αλλαγή ενός αμινοξέος [βαλίνη, valine (Val) σε μεθειονίνη, methionine (Met)] και έχει σαν αποτέλεσμα ομόζυγα άτομα για το Met αλλήλιο να έχουν 40% λιγότερη ενζυματική δραστηριότητα σε σχέση με τους Val/Val (Chen et al. 2004).

Με βάση τα παραπάνω και την ένδειξη ότι το γονίδιο *COMT* επιδρά με κρίσιμο τρόπο επί της ντοπαμινεργικής μετάδοσης σήματος στον προμετωπιαίο φλοιό (Goldman – Rakic et al. 2000) υποθέσαμε ότι το αλληλίο Val, εξαιτίας του συσχετισμού του με αποτελεσματικότερη απενεργοποίηση της ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό (PFC), θα μπορούσε να συνδέεται με ελλειμματική λειτουργία του πλαγιοραχιαίου προμετωπιαίου φλοιού (DLPFC). Πράγματι, σε μία σειρά μελετών ελέγχου υπόθεσης (reviewed in Harrison and Weinberger, 2005, Tunbridge et al. 2006, Bitsios & Roussos 2011), απεδείχθη επανειλημμένως ότι το αλληλίο Val συσχετίζεται με ελλειμματική μνήμη εργασίας/επιτελικές λειτουργίες και με μειωμένη φυσιολογική αποτελεσματικότητα του προμετωπιαίου φλοιού (εύρημα απεδειχθέν μέσω λειτουργικής μαγνητικής τομογραφίας)-, η οποία, ίσως, να προκύπτει λόγω μη βέλτιστης σχέσης φλοιϊκού σήματος/θόρυβο (suboptimal cortical signal: noise ratio) το οποίο επιφέρει μειωμένη γνωστική σταθερότητα (reduced cognitive stability) [Tunbridge et al. 2006]. Το ένζυμο της *COMT*, επίσης, εκφράζεται σε υψηλά ποσοστά στον ιππόκαμπο (Matsumoto et al. 2003), και το αλληλίο Val συνδέεται, επίσης, με μειωμένη λειτουργία του ιπποκάμπου, όπως προκύπτει από μη βέλτιστη επεισοδιακή μνήμη στους φορείς Val (de Frias et al. 2004, Bertolino et al. 2006).

Μία ακόμη συνέπεια της υψηλής δραστηριότητας του ενζύμου *COMT* που προκύπτει από το αλληλίο Val158, είναι ότι αυτή συσχετίζεται με υψηλού

επιπέδου σύνθεση ντοπαμίνης στο μεσεγκέφαλο (Meyer-Lindenberg et al. 2005) και με αυξημένη έκφραση της υδροξυλάσης της τυροσίνης στους νευρώνες οι οποίοι προβάλλουν στο ραβδωτό (Akil et al. 2003). Το κρίσιμο επιχείρημα εδώ είναι ότι εκτός από μία άμεση μείωση (στην αποδοτικότητα) της μετάδοσης της φλοιϊκής πληροφορίας που εκδηλώνεται με μειωμένη μνήμη εργασίας (WM) και επιτελικές λειτουργίες, το αλληλίο Val158 ενισχύει, πιθανότατα, με τρόπο έμμεσο, τη ντοπαμινεργική λειτουργία στον επικλινή πυρήνα, γεγονός το οποίο, με τη σειρά του, συσχετίζεται με την εμφάνιση θετικών συμπτωμάτων στη σχιζοφρένεια (Abi-Dargham et al. 1998, Laruelle et al. 1999) για την οποία (νόσο) το γονίδιο *COMT* αποτελεί ένα επικίνδυνο γονίδιο (positional candidate) εξαιτίας του ρόλου του στην 22q11 deletion [DiGeorge Syndrome ή VCF (velo-cardio-facial) syndrome] η οποία αυξάνει τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια κατά 30-45-%. Τα ανωτέρω σημεία, υποστηρίζουν εμπειρικά το τονικό-φασικό μοντέλο το οποίο έχει προταθεί από τον Grace (Grace 1993). Το μοντέλο αυτό συνδέει τα χαμηλά τονικά επίπεδα προμετωπιαίας ντοπαμίνης σε παθολογικό βαθμό, με υψηλά επίπεδα φασικής απελευθέρωσης ντοπαμίνης στο ραβδωτό, γεγονός το οποίο μας επιτρέπει τη σύνδεση ανάμεσα στην υψηλή δραστηριότητα του Val αλληλίου (χαμηλά τονικά επίπεδα προμετωπιαίας ντοπαμίνης) *COMT* Val158Met με υψηλή ντοπαμινεργική δραστηριότητα στον επικλινή πυρήνα (Bilder et al. 2004).

Από την άλλη πλευρά, οι ομοζυγώτες του αλληλίου Val, οι οποίοι πιθανώς να έχουν χαμηλά επίπεδα ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό, αλλά υψηλότερου επιπέδου ντοπαμινεργική δραστηριότητα στο ραβδωτό, εμφανίζουν συναισθηματική ανθεκτικότητα (emotional resilience), δηλαδή ικανότητα προσαρμογής στο άγχος και τη δυσφορία (Enoch, Xu, Ferro, Harris, & Goldman, 2003) χαρακτηριστικό το οποίο αναπληρώνει την ελλειμματική επίδοση των επιτελικών τους λειτουργιών. Αντιθέτως, οι Met ομοζυγώτες, οι οποίοι πιθανότατα έχουν υψηλότερα επίπεδα ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό, αλλά πιο εξασθενημένη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στο ραβδωτό, παρουσιάζουν ελλειμματική επίδοση σε tests που εξετάζουν το συναίσθημα πχ στην υπό MRI επεξεργασία προσώπων που απεικονίζουν αρνητικά συναισθήματα (Drabant et al. 2006, Smolka et al. 2005, Weiss et al. 2007). Τούτο οδηγεί στην πιθανότητα τα ομόζυγα Met άτομα να έχουν μια δύσκαμπτη επεξεργασία συναισθηματικών ερεθισμάτων που τα οδηγεί σε μειωμένη ανθεκτικότητα σε συναισθηματικά αρνητικές καταστάσεις.

Στην τρίτη πειραματική μελέτη επιλέξαμε να μελετήσουμε αν το αλληλίο Val158 του πολυμορφισμού *COMT* rs4680, που συνδέεται με χαμηλά επίπεδα ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό, αλλά με εντονότερη ντοπαμινεργική δραστηριότητα στο ραβδωτό, σχετίζεται με ανθεκτικότητα σε αρνητικά συναισθήματα και καλύτερη/αποτελεσματικότερη επεξεργασία του συναίσθηματος σε σχέση με το Met αλληλίο. Για τον σκοπό αυτό μελετήσαμε σε μεγάλο δείγμα υγιών ατόμων, την επίδραση του πολυμορφισμού *COMT* rs4680

στην συναισθηματική αποκρισιμότητα (όπως μετράται εργαστηριακά με την τροποποίηση του startle από συναισθηματικές εικόνες) και στην λήψη αποφάσεων σε προβλήματα στην επίλυση των οποίων υπεισέρχεται ο συναισθηματικός παράγοντας (όπως μετράται εργαστηριακά με την δοκιμασία IGT), καθώς και στο περιστασιακό τους άγχος και δυσαρέσκεια κατά την διεξαγωγή του πειράματος αλλά και σε προεπιλεγμένα πάγια συναισθηματικά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας. Υποθέσαμε ότι το Val αλληλίο θα σχετιζόταν με λιγότερο στρέψ/δυσαρέσκεια κατά το πείραμα, καλύτερο προφίλ στο IGT τέστ (λήψη αποφάσεων), και αντικειμενικά μικρότερη συναισθηματική αποκρισιμότητα στις αρνητικές εικόνες και μεγαλύτερη στις θετικές εικόνες.

2B Μέθοδοι

2B. 1 Συμμετέχοντες στη μελέτη

411 νέοι άρρενες στρατολογήθηκαν από το πρώτο κύμα των συμμετεχόντων της κοόρτης LOGOS (Learning On Genetics Of Schizophrenia Spectrum). [Val/Val (n= 126), Val/Met (n= 206) και Met/Met (n=79)].

2B. 2 Φαινοτυπική Εκτίμηση του συναισθήματος

Για την εκτίμηση του συναισθήματος μελετήθηκε α) η υποκειμενική αυτοαξιολόγηση του άγχους, δυσφορίας και εγρήγορσης, με κλίμακες VAS, πρίν, κατά και μετά το πείραμα (περιστασιακό συναίσθημα) β) η επίλυση προβλημάτων που απαιτούν λήψη αποφάσεων με βάση το συναισθηματικό

feedback μέσω της δοκιμασίας Iowa Gambling Task, γ) η συναισθηματική αποκρισιμότητα μέσω της τροποποίησης του αντανάκλαστικού αιφνιδιασμού (affective startle modulation) από συναισθηματικές εικόνες, καθώς και δ) πάγια συναισθηματικά χαρακτηριστικά της προσωπικότητας (αναλυτικά, στο κεφάλαιο «ΜΕΘΟΔΟΙ» σελ. 141).

2B.3 Στατιστικές αναλύσεις

Η σύγκριση των γονοτυπικών ομάδων ως προς όλες τις δημογραφικές μεταβλητές, τις κλίμακες προσωπικότητας και το βασικό ανακλαστικό αιφνιδιασμού, πραγματοποιήθηκε με παραμετρικά ή μη παραμετρικά τεστ ανάλογα με την κανονικότητα της κατανομής. Η επίδοση στο Iowa Gambling Task αναλύθηκε με επαναλαμβανόμενη μεικτού τύπου 3X5 (γονοτυπική ομάδα X χρονική περίοδος) ανάλυση της διακύμανσης (ANOVA). Η υποκειμενική αυτοαξιολόγηση του άγχους, δυσφορίας και εγρήγορσης, με τις κλίμακες VAS, πριν και μετά την ψυχοφυσιολογική καταγραφή του ανακλαστικού αιφνιδιασμού, ετέθη υπό ανάλυση με χωριστές επαναλαμβανόμενες 3x2 (γονοτυπική ομάδα X χρονική στιγμή) αναλύσεις της διακύμανσης (ANOVAs). Η τροποποίηση του ανακλαστικού αιφνιδιασμού από τις συναισθηματικές εικόνες (ευχάριστης, ουδέτερης και δυσάρεστης χροιάς) ετέθη υπό την ίδια διαδικασία με επαναλαμβανόμενη μεικτού τύπου 3X3 (γονοτυπική ομάδα X χροιά) ανάλυση της διακύμανσης (ANOVA). Η ανάλυση της υποκειμενικής αξιολόγησης (μέσω των κλιμάκων SAM που χορηγήθηκαν μετά το ψυχοφυσιολογικό πείραμα) των

συναισθηματικών εικόνων IAPS ως προς το θετικό/αρνητικό συναίσθημα και τον βαθμό εγρήγορσης που προκαλούσαν έγινε με ξεχωριστές επαναλαμβανόμενες μεικτού τύπου 3X3 (γονοτυπική ομάδα X χροιά) αναλύσεις της διακύμανσης. Το α (άλφα) προσδιορίστηκε στο επίπεδο του 0.05 για όλες τις στατιστικές αναλύσεις, χωρίς την συντηρητική διόρθωση Bonferroni, εφόσον όλες οι συγκρίσεις ήταν βασισμένες σε υπόθεση. Οι διορθώσεις του τύπου Greenhouse-Geisser υιοθετήθηκαν σε κάθε περίπτωση που υπήρχαν μεταβλητές με πάνω από δύο επίπεδα.

3B. Αποτελέσματα

Οι γονοτυπικές ομάδες δε διέφεραν μεταξύ τους ως προς τα δημογραφικά χαρακτηριστικά, το IQ, το βασικό ανακλαστικό αιφνιδιασμού ή την βασική συναισθηματική κατάσταση (άγχος, δυσφορία, εγρήγορση) όπως αυτοαξιολογήθηκε μέσω VAS κατά την άφιξη στο χώρο εξέτασης. Δεν υπήρξαν άλλες διαφορές στα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας (όλες οι τιμές $p > 0.1$).

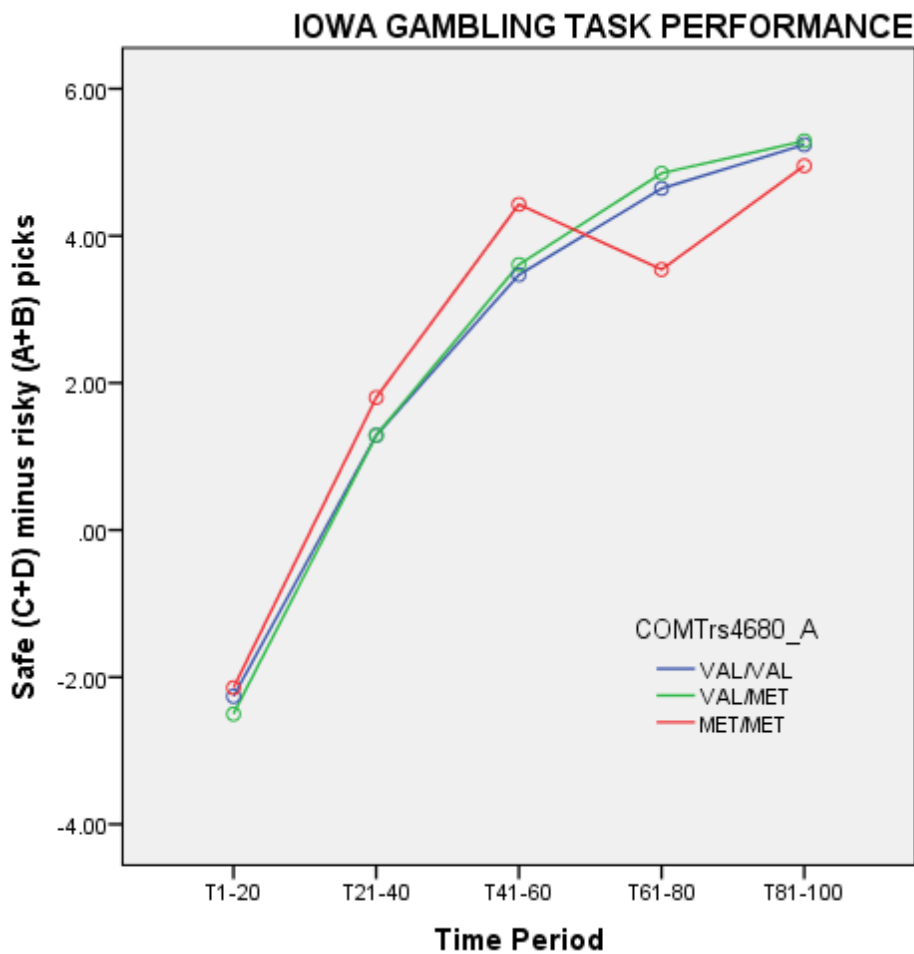
Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία, αυτοαξιολόγηση της συναισθηματικής κατάστασης, μέσω των κλιμάκων VAS, κατά την άφιξη στο χώρο εξέτασης (βασική συναισθηματική κατάσταση/baseline) και βασικό εύρος του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού των τριών γονοτυπικών ομάδων (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση).

		Val/Val	Val/Met	Met/Met	<i>P</i> value
Δημογραφικά στοιχεία	Μέγεθος δείγματος	126	206	79	
	Ηλικία (έτη) ^a	23.7 \pm 4.3	23.3 \pm 4.2	23.4 \pm 4.2	>0.8
	Γενική γνωστική ικανότητα (IQ), Raven's raw score ^a	50.5 \pm 8.5	49.6 \pm 8.4	51.6 \pm 7.0	>0.4
	Καπνιστές/Μη καπνιστές ^b	56/70	86/4120	29/50	>0.5
	Καπνιστές: Τσιγάρα/ημέρα	16.4 \pm 7.5	15.9 \pm 7.4	16.5 \pm 8.9	>0.8
Βασική συναισθηματική κατάσταση ηρεμίας κατά την άφιξη στο εργαστήριο αξιολογούμενη από την κλίμακα VAS	Άγχος ^a	2.54 \pm 1.7	2.13 \pm 1.6	2.26 \pm 1.4	>0.2
	Δυσφορία	2.00 \pm 1.2	2.02 \pm 1.2	2.16 \pm 1.1	>0.7
	Εγρήγορση	4.99 \pm 0.9	5.12 \pm 1.0	4.87 \pm 1.1	>0.3
Βασικό εύρος αντανακλαστικού αιφνιδιασμού ^a		81.68 \pm 38.7	95.06 \pm 64.9	87.44 \pm 51.6	>0.6

^aΜη-παραμετρική Kruskal-Wallis ανάλυση (μη κανονική κατανομή, ^b χ^2 σύγκριση, ^cone-way ANOVA.

3B. 1 Iowa Gambling Task

Η 5X3 (χρονική περίοδος X γονότυπος) ANOVA έδειξε την αναμενόμενη επιρροή της χρονικής περιόδου [$F(4, 3248)=188.5, p<0.001$] αλλά όχι και του γονοτύπου ($F<1$) ή της αλληλεπίδρασης [$F(8, 3248)=1.4, p>0.2$]. Το αλεξιθυμικό προφίλ των ομοζυγωτών Met/Met, όπως φαίνεται στο σχήμα κάτωθεν, είναι, όμως, αξιοσημείωτο (το συγκεκριμένο προφίλ ονομάζεται “στρατηγική της αναζήτησης-της εκμάθησης-της αλλαγής πορείας και της επαναφοράς επιλογών”, το οποίο αναλύεται παρακάτω στη συζήτηση) (Σχήμα 3).

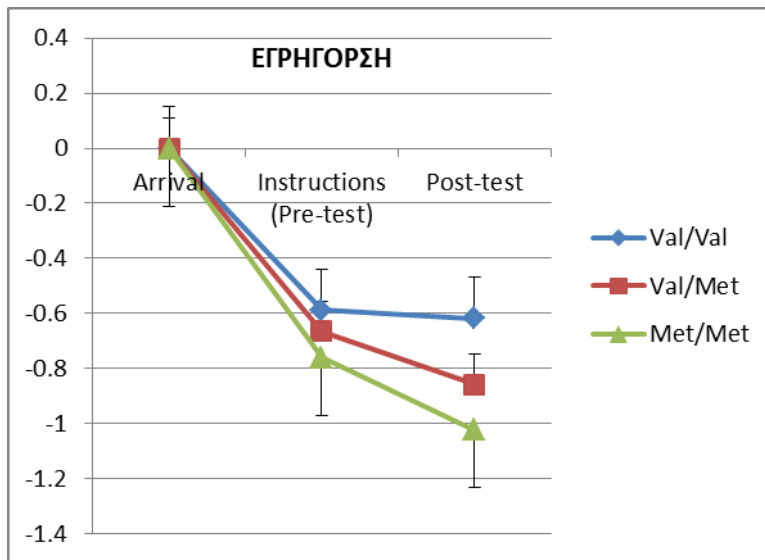
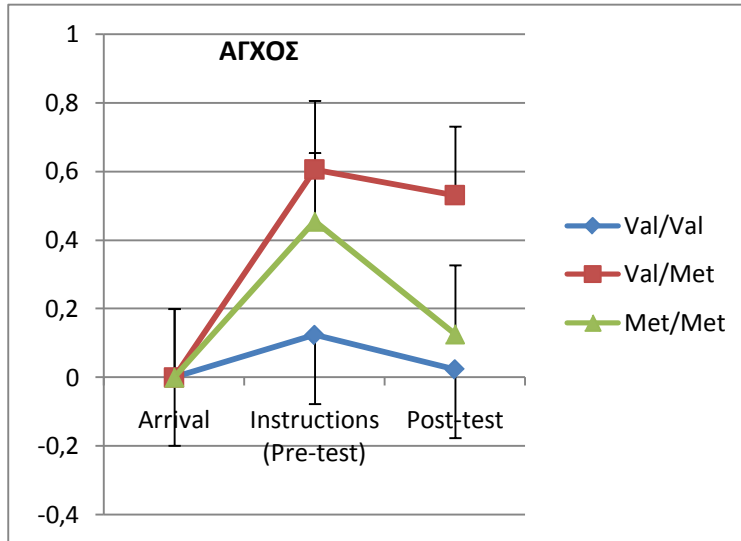


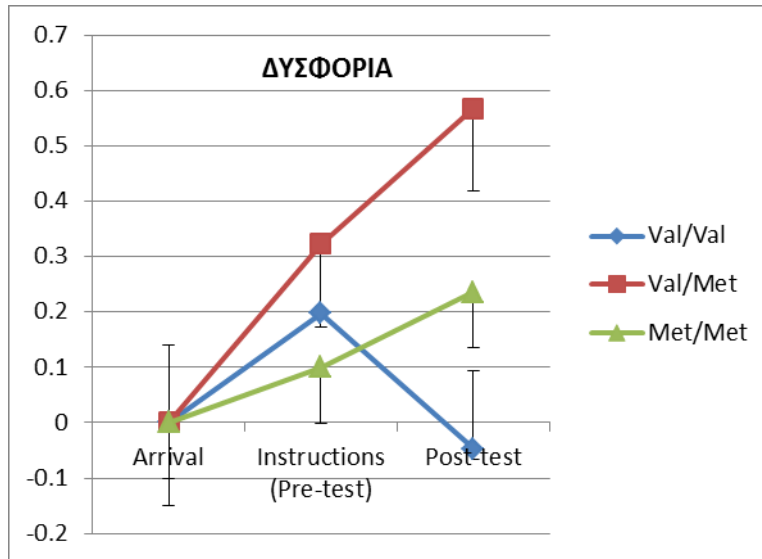
3B. 2 Αυτοαξιολόγηση της συναισθηματικής κατάστασης μέσω των κλιμάκων VAS, πριν και μετά την διαδικασία μέτρησης του ανακλαστικού startle.

Οι τρεις διαστάσεις της συναισθηματικής κατάστασης (άγχος, εγρήγορση, δυσφορία) όπως αυτοαξιολογήθηκαν μέσω των κλιμάκων VAS, αμέσως μετά από την ανακοίνωση των οδηγιών, καθώς και μετά από την ολοκλήρωση της μέτρησης του ανακλαστικού, εκφραζόμενες ως Δ σκόρ για κάθε γονοτυπική ομάδα (διαφορά από την βασική συναισθηματική κατάσταση ηρεμίας κατά την άφιξη στο εργαστήριο), φαίνονται στο Σχήμα 1.

Οι 2X3 [περίσταση – (πρίν και μετά) X γονότυπος] αναλύσεις ANOVA οδήγησαν σε κύρια αποτελέσματα της περιστασης (εντονότερα πρίν και ασθενέστερα μετά το πείραμα) για το Άγχος και την Εγρήγορση [$F(1, 172)=3.96$, $p<0.05$ και $F(1, 172)=7.7$, $p<0.01$ αντιστοίχως], ενώ το κύριο αποτέλεσμα του γονότυπου και η αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντικά ούτε για το Άγχος, ούτε για την Εγρήγορση (all $F_s<1.9$, all $p>0.15$). Η ANOVA για τη Δυσφορία δεν έδειξε σημαντικό αποτέλεσμα για την περίσταση ($F<1$) ή τον γονότυπο [$F(2, 172)=2.02$, $p>0.13$], αλλά έδειξε σημαντική αλληλεπίδραση [$F(2, 172)=3.3$, $p<0.05$] με την ομάδα Val/Val να νοιώθει μικρότερη δυσφορία μετά το πείραμα σε σχέση με τις άλλες δύο γονοτυπικές ομάδες φορείς του αλληλίου Met (Val/Met και Met/Met). Κανένα από τα ανωτέρω αποτελέσματα δεν τροποποιήθηκε όταν η ηλικία, η χρήση νικοτίνης (αριθμός/ημέρα) ή ο δείκτης νοημοσύνης ελήφθησαν υπόψη ως συν-μεταβλητές.

Σχήμα 1 (στην παρούσα και στην επόμενη σελίδα). Συναισθηματική κατάσταση (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση), βάσει των κλιμάκων VAS, μετά τη χορήγηση των οδηγιών (πριν από τη μέτρηση), καθώς και μετά τη μέτρηση του ανακλαστικού, για τις τρεις γονοτυπικές ομάδες. Τα δεδομένα αναπαριστούν τη διαφορά από τη βασική συναισθηματική κατάσταση κατά την άφιξη στο εργαστήριο.





3B. 3 Τα αποτελέσματα ως προς το συναίσθημα που προκάλεσαν οι εικόνες IAPS

Η βαθμολογία των συναισθηματικών εικόνων ως προς την ποιότητα του συναίσθηματος που προκάλεσαν (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση), ήταν 6.6 ± 1.1 (ευχάριστες), 3.9 ± 1.4 (ουδέτερες), 2.5 ± 1.1 (δυσάρεστες), για ολόκληρο το δείγμα και επιβεβαιώνουν την κατηγοριοποίηση των εικόνων ως ευχάριστες, ουδέτερες και δυσάρεστες. Η βαθμολογία των εικόνων ως προς την συναισθηματική διέγερση που προκάλεσαν (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) ήταν 4.8 ± 1.7 (ευχάριστες), 2.1 ± 1.2 (ουδέτερες) και 5.2 ± 1.7 (δυσάρεστες) και επιβεβαιώνουν το σύννηθες μοτίβο V, βάσει του οποίου οι ευχάριστες και οι δυσάρεστες εικόνες εμφανίζονται ως πιο διεγερτικές συναισθηματικά σε σχέση με τις ουδέτερες. Το σχήμα 2 παρουσιάζει την βαθμολογία των συναισθηματικών εικόνων ως προς τις δύο αυτές διαστάσεις (ποιότητα του συναίσθηματος και

συναισθηματική διέγερση) για κάθε γονοτυπική ομάδα. Η ANOVA για τα δεδομένα της ποιότητας του συναισθήματος των εικόνων έδειξε την αναμενόμενη κύρια επιρροή της χροιάς [$F(2.344) = 548.9, P < 0.001$], αλλά όχι του γονοτύπου [$F(2.172) = 1.9, P > 0.1$]. Η αλληλεπίδραση ήταν σημαντική [$F(4, 344) = 2.9, P < 0.05$] και τα post hoc tests έδειξαν ότι σε σχέση με τους Val/Val, οι φορείς του αλληλίου Met βαθμολόγησαν τις ουδέτερες και τις δυσάρεστες εικόνες σαν να τους προκαλούσαν πιο αρνητικό συναίσθημα ($p < 0.05$). Η ANOVA για τα δεδομένα της συναισθηματικής διέγερσης των εικόνων έδειξε την αναμενόμενη κύρια επιρροή της χροιάς [$F(2.344) = 350.2, P < 0.001$], αλλά όχι του γονοτύπου [$F(2.172) = 1.1, P > 0.3$], ή της αλληλεπίδρασης ($F < 1$).

Σχήμα 2. Σκόρ (μέσος όρος \pm SEM) για: i) ποιότητα συναισθήματος και ii) συναισθηματική διέγερση των εικόνων IAPS, όπως αυτοβαθμολογήθηκαν μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας, μέσω SAM για τις τρεις γονοτυπικές ομάδες.



3B. 4 Το εύρος του βασικού ανακλαστικού αιφνιδιασμού

Το εύρος του βασικού ανακλαστικού που εκλύθηκε κατά τις κενές οθόνες (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) ήταν 81.68 ± 38.7 , 95.06 ± 64.9 και 87.44 ± 51.6 για τις ομάδες Val/Val, Val/Met, και Met/Met αντιστοίχως. Η ανάλυση Kruskal-Wallis ANOVA απέδειξε ότι δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των γονοτυπικών ομάδων ($P > 0.6$). Δεν υπήρξε επιρροή του καπνίσματος στο εύρος της βασικής δραστηριότητας (Mann-Whitney $P > 0.2$). Μόνον το VAS άγχος στην ομάδα Val/Val συσχετίστηκε με το εύρος του βασικού ανακλαστικού (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Matrix συσχετισμών (r values) μεταξύ VAS μετρήσεων (Άγχος, Εγρήγορση, Δυσφορία) και στο βασικό εύρος του ανακλαστικού αιφνιδιασμού για τις τρεις γονοτυπικές ομάδες.

	VAS πριν από τη διαδικασία			VAS μετά από τη διαδικασία		
	Άγχος	Εγρήγορση	Δυσφορία	Άγχος	Εγρήγορση	Δυσφορία
Val/Val	.330*	.069	.165	.254†	.142	.088
Val/Met	-.084	.066	-.043	-.109	-.055	-.164
Met/Met	.080	.030	-.028	.187	.149	.143

† $p < 0.07$, * $p < 0.05$.

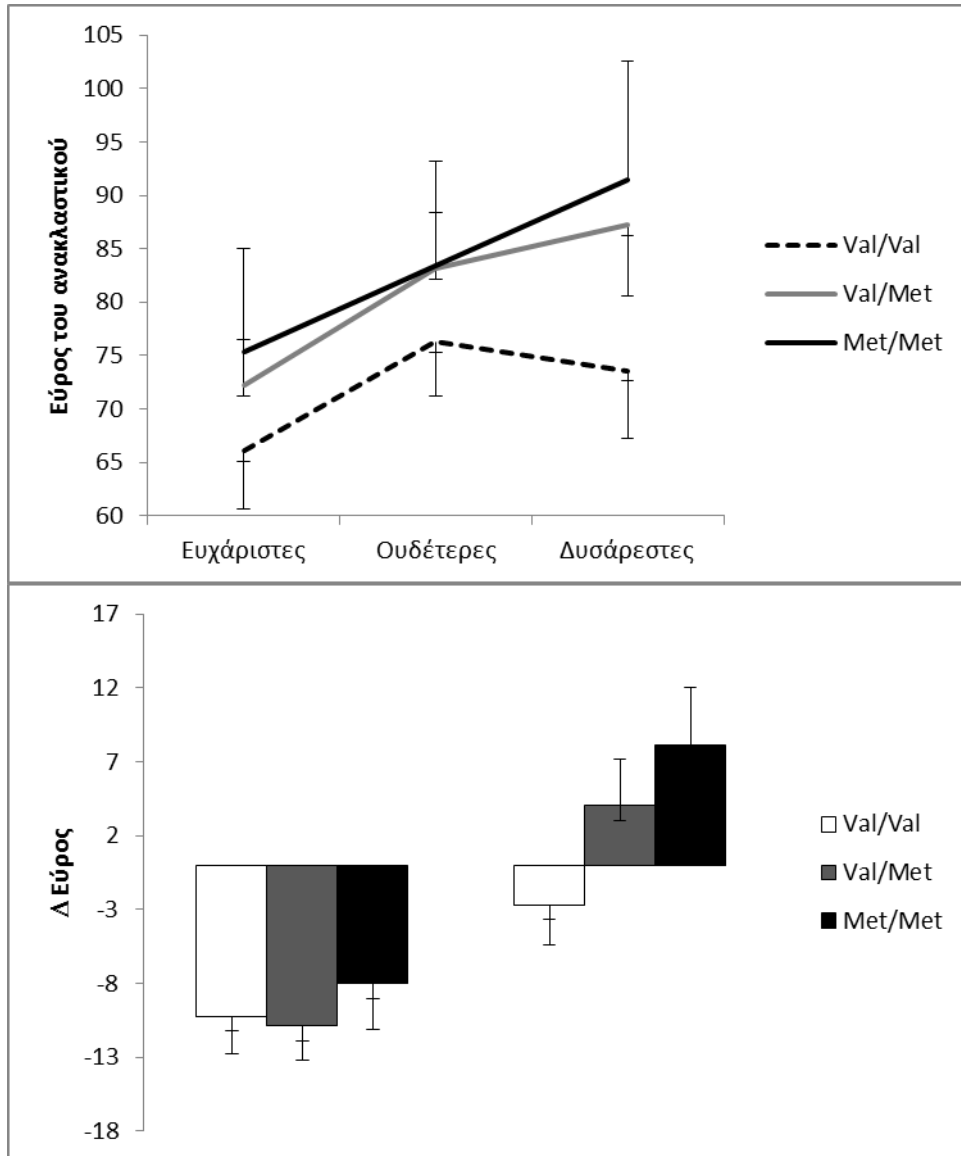
3B. 5 Συναισθηματική τροποποίηση του startle

Διαθέσιμα αποτελέσματα υπήρχαν μόνον για 56 Val/Val, 86 Val/Met και 32 Met/Met άτομα. Στο σχήμα 3 εμφανίζεται το εύρος της σύσπασης του περιοφθαλμικού μυός (startle) για τις τρεις διαφορετικές συνθήκες συναισθηματικής χροιάς, για τους τρεις γονοτύπους. Φαίνεται ότι το εύρος του

ανακλαστικού αυξήθηκε γραμμικά από τις εικόνες με ευχάριστο περιεχόμενο, στις εικόνες με ουδέτερο, έως τις εικόνες με δυσάρεστο περιεχόμενο. Οι διαδοχικές (επαναλαμβανόμενες) μετρήσεις ANOVA 3x3 (χρoιά επί γονότυπο) αποδεικνύουν την κύρια επιρροή της συναισθηματικής χροιάς [$F(2.342)=23.1$, $P<0.001$] και μία τάση για σημαντική αλληλεπίδραση [$F(4.342)=1.6$, $P=0.07$]. Το κύριο αποτέλεσμα του γονοτύπου δεν ήταν σημαντικό ($F<1$). Το σχήμα 3 δείχνει με σαφήνεια, ότι σχετικά με τη συνθήκη των ουδέτερων εικόνων, οι Met ομοζυγώτες παρουσίασαν μικρότερη αναστολή (attenuation) στις ευχάριστες εικόνες ενώ όλοι οι φορείς του Met αλληλίου (Met/Met Val/Met) εμφάνισαν αυξημένη απαντητικότητα στις δυσάρεστες εικόνες με δoσοεξαρτώμενο τρόπο. Η ανάλυση ANOVA 2x3 (χρoιά επί γονότυπος) των δεδομένων για Δ εύρος δείχνει μια σημαντική αλληλεπίδραση [$F(2.171)=2.04$, $P<0.05$], ενώ τα post hoc τεστ επιβεβαιώνουν τη στατιστικά σημαντική αύξηση του εύρους του ανακλαστικού στην ομάδα ομοζυγωτών Met/Met στη συνθήκη των δυσάρεστων εικόνων σε σύγκριση με τους Val/Val ($p<0.05$). Η κύρια επιρροή του γονοτύπου δεν παρουσίασε ιδιαίτερη σημασία (από στατιστικής άποψης) ($F<1$) και τα δεδομένα αυτά δεν άλλαξαν όταν συμπεριελήφθησαν ως συνμεταβλητές στο μοντέλο το βασικό εύρος ανακλαστικού, το VAS άγχος (πρίν ή μετά το πείραμα) ή η βαθμολογία των IAPS εικόνων με τα SAM. Οι διερευνητικοί συσχετισμοί μεταξύ της αναστολής του ανακλαστικού κατά τις ευχάριστες εικόνες (Δ εύρος) και των υποκειμενικών αξιολογήσεων (μέσω SAM) της χροιάς και της εγρήγορσης που προκαλούσαν οι ευχάριστες εικόνες έδειξαν ότι μόνον για την ομάδα Val/Val

υπήρξε σχέση μεταξύ της αντικειμενικής φυσιολογικής αντίδρασης και της υποκειμενικής αξιολόγησης (υποκειμενική αξιολόγηση της χροιάς των ευχάριστων εικόνων: $r=0.252$ $p=0.06$ και υποκειμενική αξιολόγηση της εγρήγορης των ευχάριστων εικόνων: $r=0.260$ $p<0.05$). Οι ίδιες συσχετίσεις για τις δυσάρεστες εικόνες έδειξαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ αύξησης του εύρους και υποκειμενικής αξιολόγησης της χροιάς των αρνητικών εικόνων στην ομάδα Met/Met μόνον ($r=-0.406$, $p<0.05$). Αυτό υποδηλώνει ότι στις αρνητικές εκείνες εικόνες που τα Met/Met άτομα έδειξαν την μεγαλύτερη φυσιολογική αντίδραση έβαλαν τον μικρότερο βαθμό «απωθητικότητας».

Σχήμα 3. Το εύρος του ανακλαστικού startle όταν εκλύθηκε κατά τη διάρκεια θέασης ευχάριστων, ουδέτερων και δυσάρεστων εικόνων IAPS (ανώτερο τμήμα σχήματος) και η διαφορά από τις ουδέτερες εικόνες (Δ Εύρος, κατώτερο τμήμα σχήματος) για τις τρεις γονοτυπικές ομάδες.



4B. Συζήτηση

Στην παρούσα μελέτη, καταλήξαμε στο ότι, στους υγιείς άρρηνες, ο πολυμορφισμός *COMT* rs4680 Val158Met συσχετίζεται με υποκειμενική συναισθηματική επεξεργασία δεδομένων, με υποκειμενικές αποκρίσεις ως προς τα ερεθίσματα που πυροδοτούν συναισθηματική ανταπόκριση, σε επίπεδο φυσιολογίας, καθώς και με υποκειμενική αποδοτικότητα σε τεστ λήψης αποφάσεων με τη συμμετοχή του συναισθήματος (όπως είναι το Iowa Gambling Task). Πιο συγκεκριμένα, βάσει της μελέτης μας, προκύπτει ότι το αλληλίο Met συσχετίζεται με ενισχυμένη ανταπόκριση του οργανισμού, σε επίπεδο φυσιολογίας, ως προς το αρνητικό συναίσθημα και μάλιστα κατά τρόπο δοσοεξαρτώμενο, με αποτέλεσμα οι ομοζυγώτες Met να έχουν τη χειρότερη απόδοση και οι ετεροζυγώτες μία ενδιάμεση, επιβεβαιώνοντας προηγούμενα αποτελέσματα (Montag et al. 2008). Επιπροσθέτως, οι φορείς του αλληλίου Met παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα δυσφορίας, αμέσως μετά την ολοκλήρωση του πειράματος και αντιλαμβάνονται, από υποκειμενική άποψη, το αρνητικό, όπως και το ουδέτερο, συναισθηματικού τύπου ερέθισμα, ως ερέθισμα που γεννά περισσότερο (σε αυτούς) την αποστροφή, ενώ ο τρόπος με τον οποίο αντιλαμβάνονται τα ερεθίσματα δε συσχετίζεται με την αποκρισιμότητά τους, σε επίπεδο φυσιολογίας. Τέλος, οι ομοζυγώτες Met παρουσιάζουν αλεξιθυμικό προφίλ κατά τη διεξαγωγή του Iowa Gambling Task, σε σύγκριση με τους φορείς του αλληλίου Val. Τα ανωτέρω ευρήματα βασίζονται, πιθανότατα, στα υψηλά

επίπεδα ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό, τα οποία συσχετίζονται με το αλληλίο Met και συνιστούν αποτέλεσμα της χαμηλής φασικής απελευθέρωσης ντοπαμίνης (DA) (Bilder et al. 2004) στα κέντρα ανταμοιβής και επεξεργασίας συναισθήματος στο επίπεδο του κοιλιακού ραβδωτού. Τα αποτελέσματα αυτά ελήφθησαν από μία ομοιογενή κοόρτη υγιών αρρένων και δεν μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές στα δημογραφικά χαρακτηριστικά συμπεριλαμβανομένου του IQ, ή στη βασική συναισθηματική, ψυχολογική και φυσιολογική τους κατάσταση κατά την έναρξη της εξέτασης ή σε γενετική ανομοιογένεια αφού οι γονοτυπικές ομάδες δεν διέφεραν από αυτή την άποψη. Παρά το ότι ο σχεδιασμός του πειράματός μας δεν περιελάμβανε την fMRI καταγραφή της νευρωνικής δραστηριότητας κατά την θέαση των συναισθηματικών εικόνων (IAPS), είναι δεδομένο το ότι οι εικόνες αυτές ενεργοποιούν περιοχές που συσχετίζονται με την επεξεργασία και τη ρύθμιση του συναισθήματος, δηλαδή το μεταιχμιακό σύστημα, τον προμετωπιαίο λοβό, καθώς και τις περιοχές του οπτικο-χωρικού συστήματος της προσοχής (Smolka et al. 2005).

Το ακουστικό startle (η σύσπαση του περιφθαλμικού μυός που εκλύεται από έναν ξαφνικό και δυνατό κρότο) είναι ένα αμυντικό αντανακλαστικό και η αύξηση του εύρους του επί ενός συναισθηματικά δυσάρεστου background, είναι ένας προσαρμοστικός μηχανισμός (Bradley et al. 1990, Cook et al. 1992, Hamm & Vaitl 1996, Panayiotou et al. 1998). Η υπερβολική αύξηση του εύρους του στους φορείς του αλληλίου Met σχετίζεται με υποκειμενικά αυξημένο άγχος και

δυσφορία (Cook et al. 1991, Smith et al. 2005) και συνάδει τόσο με το εύρημα ότι βαθμολογούσαν τις αρνητικές (ακόμα και τις ουδέτερες) εικόνες πιο αρνητικά όσο και με την αυξημένη υποκειμενική δυσφορία που παρατηρήσαμε στους φορείς του αλληλίου Met μετά την ολοκλήρωση του πειράματος, σε σχέση με τους Val ομοζυγώτες. Προηγούμενη fMRI έρευνα έδειξε ότι κατά τη διάρκεια θέασης αρνητικών συναισθηματικά εικόνων ο αριθμός των αλληλίων Met που έφεραν οι συμμετέχοντες (υγιείς άρρενες όπως εδώ) συσχετίστηκε θετικά και δόσοεξαρτώμενα με την ενεργοποίηση περιοχών του μεταιχμιακού (αριστερός ιππόκαμπος, δεξιός αμυγδαλοειδής και θάλαμος), της έλικας του προσαγωγίου και προμετωπιαίου (ventrolateral) φλοιού, δομές που ως γνωστόν εντοπίζουν και επεξεργάζονται αρνητικά συναισθήματα (Smolka et al. 2005). Εκτός των στρεσογόνων ψυχολογικών έχει βρεθεί ότι οι ομοζυγώτες Met έχουν δυσκολία προσαρμογής και σε στρεσογόνα σωματικά ερεθίσματα αφού εκφράζουν υψηλότερη ευαισθησία αντίληψης και συναισθηματικής αποκρισιμότητας έναντι του πόνου, καθώς και μία πιο αρνητική συναισθηματική απόκριση ως προς τον υφιστάμενο πόνο (Zubieta et al. 2003). Στο σύνολό τους τα ανωτέρω, οδηγούν στο συμπέρασμα ότι στους φορείς του αλληλίου Met (*COMT* Val158Met) τα νευρωνικά κυκλώματα του μεταιχμιακού συστήματος, ενδεχομένως, να είναι πιο ευαίσθητα ως προς τα δυσάρεστα ερεθίσματα, ενώ ο ουδός προσαρμογής (salience) τους στα συναισθηματικά ερεθίσματα να είναι υψηλότερος (Smolka et al. 2005).

Στη μελέτη μας οι Met ομοζυγώτες παρουσίασαν μικρότερη αποκρισσιμότητα, σε επίπεδο φυσιολογίας (αναστολή του ανακλαστικού) στις ευχάριστες εικόνες, εύρημα που θυμίζει την ανηδονική απόκριση καταθλιπτικών ασθενών, αν και αυτό το εύρημα δεν έφτασε την στατιστική σημαντικότητα πιθανά για λόγους ισχύος. Τα αποτελέσματά μας συνολικά δείχνουν ότι το αλληλίο Met συνδέεται με έναν μεικτό φαινότυπο μειωμένης ικανότητας προσαρμογής στο στρες, με υπερ-αντίδραση στα ερεθίσματα αποστροφής και επακόλουθη δυσφορία, παράλληλα ίσως και με μειωμένη ικανότητα επεξεργασίας του θετικού συναισθήματος αντανακλώντας έτσι μία τάση για μη ειδική δυσφορική/ανηδονική ψυχοπαθολογία. Αυτό ενισχύεται και από το γεγονός ότι οι φορείς του αλληλίου Met, σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες Val, βαθμολόγησαν τις ουδέτερες και τις δυσάρεστες εικόνες με τέτοιο τρόπο σαν αυτές να τους προκαλούσαν πιο αρνητικό συναίσθημα. Εκτός αυτού, η υποκειμενική βαθμολογία των δυσάρεστων εικόνων είχε αντίστροφη σχέση με τις φυσιολογικές τους αποκρίσεις όπως προέκυψε από τις συσχετίσεις, ενώ αντίθετα με τους Val ομοζυγώτες, οι φυσιολογικές τους αποκρίσεις στις θετικές εικόνες δεν συσχετίστηκαν καθόλου με την υποκειμενική αυτο-αξιολόγηση των εικόνων αυτών. Αυτό συνάδει με τάση για ελλείμματα στην ικανότητα λεκτικής επεξεργασίας, προσδιορισμού ή έκφρασης του συναισθήματος στους φορείς του αλληλίου Met, έναντι των ομοζυγωτών Val, ερμηνεία που βρίσκει επιβεβαίωση σε προηγούμενη μελέτη η οποία έδειξε ότι το αλληλίο Met του πολυμορφισμού *COMT* Val158Met σχετίζεται δοσοεξαρτώμενα με την ικανότητα συνειδητοποίησης και

λεκτικοποίησης των συναισθημάτων καθώς και με αλλαγές στην ενεργοποίηση του φλοιού κατά την διάρκεια, fMRI (Swart et al. 2010). Η αλεξιθυμία αποτελεί ένα χαρακτηριστικό της προσωπικότητας το οποίο αντιστοιχεί στη δυσκολία περιγραφής, προσδιορισμού και ανάλυσης των συναισθημάτων (Nemiah & Sifneos 1970, Sifneos 1973) και έχει συσχετισθεί με αλλαγές της επεξεργασίας και ρύθμισης του συναισθήματος (Lane et al. 1966, Luminet et al. 2006, Suslow 1998, Swart et al. 2009, Vermeulen et al. 2008, 2006, Swart et al. 2009). Η αλεξιθυμία, παράλληλα, έχει συσχετισθεί με αυξημένο ρίσκο για διάφορες ψυχιατρικές διαταραχές (Taylor et al. 1997) όπως είναι η σωματοποίηση (Mattila 2008) και η κατάθλιψη (Honkalampi et al. 2000), και με μειωμένη ανταπόκριση στην θεραπεία. Στην μελέτη μας δέν βρήκαμε σημαντικά αυξημένο επίπεδο αλεξιθυμίας με τα ερωτηματολόγια στους φορείς του αλληλίου Met, αλλά αυτό θα μπορούσε να είναι θέμα ισχύος ή ευαισθησίας του ερωτηματολογίου (Οι Swart et al. 2011 χρησιμοποίησαν το Bermond-Vorst Alexithymia Questionnaire ενώ εμείς το Toronto Alexithymia Scale). Στα πλαίσια αυτά είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι στο πιο ευαίσθητο τέστ λήψης αποφάσεων στις οποίες απαιτείται συναισθηματικό feedback (Iowa Gambling Task) το προφίλ της απόδοσης των ομοζυγών Met/Met ήταν χαρακτηριστικό «αλεξιθυμικό» σύμφωνα με τους Ferguson et al. (2009).

Πράγματι, οι ομοζυγώτες Met/Met, ενώ έμαθαν να αποφεύγουν τις μη συμφέρουσες τράπουλες μέχρι τα μισά της διεξαγωγής του τέστ, εμφάνισαν προς

το τέλος του τέστ μία μετάπτωση στην αποδοτικότητά τους (παίζουν περισσότερο τις επικίνδυνες τράπουλες) και επαναπροσδιόρισαν εν τέλει τις επιλογές τους επιλέγοντας περισσότερο από τις συμφέρουσες και όχι από τις επικίνδυνες τράπουλες. Η συμπεριφορά αυτή της μετάπτωσης στην απόδοση θεωρείται ότι οφείλεται στην ελλειμματική ικανότητα πλήρους παγίωσης της πρότερης μάθησης, καθώς τα άτομα τα οποία την εμφανίζουν, παρουσιάζουν χαρακτηριστική δυσκολία χρήσης πρότερων μνημονικών ιχνών, συνδεδεμένων με αντίστοιχα συναισθήματα (απώλειας μεγάλων ποσών από το επικίνδυνο παίξιμο). Τούτο μπορεί να προκαλέσει παροδικά ελλείμματα στην ικανότητα της βιωματικής εμπειρίας της απώλειας, γεγονός το οποίο, με τη σειρά του, οδηγεί σε ελλείμματα, κατά την απόδοση του εξεταζομένου (Ferguson et al. 2009). Η ελλειμματική αυτή ικανότητα παγίωσης της πρότερης γνώσης, είναι δυνατόν να ερμηνευθεί από την ίδια την υπόθεση του Antonio Damasio (1994) ο οποίος θεωρεί ότι το συναίσθημα (ο σωματικός δείκτης, βάσει της προσέγγισής του) (βλ. αναλυτικά Τρίτη πειραματική μελέτη) αποτελεί τον ενισχυτή για να διατηρηθούν ενεργοποιημένες η μνήμη εργασίας και η προσοχή, οι οποίες συνδέονται με τα μελλοντικά σενάρια. Έλλειμμα στο συναίσθημα σημαίνει ότι το άτομο που το κατέχει οδηγείται σε επιλογές υψηλού ρίσκου με αρνητικές συνέπειες για το όφελος της επιβίωσης του εαυτού του.

Το εύρημα του αλεξιθυμικού προφίλ των ομοζυγωτών Met (Met/Met) στο IGT, ενισχύει την άποψη βάσει της οποίας το αλλήλιο Met (σε ομοζυγωτία)

επιδρά επί της διαδικασίας του συναισθηματικού feedback, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η λήψη των αποφάσεων εκείνων που εξαρτώνται από το συναίσθημα. Δεν ισχυριζόμαστε ότι αυτό οδηγεί a priori σε δυσλειτουργική συμπεριφορά, εφόσον όλα τα άτομα του δείγματός μας ήταν υγιείς άρρενες, δίχως ιστορικό ψυχιατρικής νόσου. Εντούτοις, μια τάση για λήψη όχι πλεονεκτικών αποφάσεων σε περιστάσεις κριτικής σημασίας στην πραγματική ζωή ή σε έντονα στρεσογόνες πραγματικές περιστάσεις – προς τις οποίες οι φορείς του Met αλληλίου και ιδίως οι ομοζυγώτες εμφανίζουν δυσανεξία και δυσπροσαρμοστικότητα όπως φάνηκε και από τα λοιπά αποτελέσματα της μελέτης - μπορεί να οδηγήσει σε έναν φαύλο κύκλο κατά τον οποίον μέσα από ατυχείς (μη πλεονεκτικές) αποφάσεις συντηρείται και ανακυκλώνεται το στρες με επιβλαβή εν τέλει αποτελέσματα για την ψυχική τους υγεία. Τούτος ο φαύλος κύκλος μπορεί να αποτελέσει, τουλάχιστον, το υπόβαθρο για τη γένεση συναισθηματικών διαταραχών στους ομοζυγώτες Met/Met. Πράγματι, υπάρχουν αναφορές που δείχνουν ότι οι τελευταίοι είναι ευάλωτοι για αρνητικά συναισθήματα και συναισθηματικές διαταραχές όπως η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (Ohara et al. 1998a), η διπολική συναισθηματική διαταραχή (Mynett-Johnson et al. 1998, Papolos et al. 1998), η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή στους άνδρες (Karayiorgou et al. 1999), η διαταραχή πανικού (Woo et al. 2004), ο αλκοολισμός (Tihonen et al. 1999, Wang et al. 2001), καθώς και η τάση κατανάλωσης αυξημένων ποσοτήτων αλκοόλ σε κοινωνικούς πότες (Kauhanen et al. 2000). Έχει, επίσης, αποδειχθεί ότι το γονίδιο *COMT*, μόνο του (Jabbi,

Kema et al. 2007) ή σε συνδυασμό με πολυμορφικές εκδοχές γονιδίων που κωδικοποιούν τον μεταφορέα σεροτονίνης και της μονοαμινοξειδάσης A, επιδρά επί της ρύθμισης του υπεύθυνου για την απάντηση στο στρες άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης- επινεφρυδίων (Jabbi, Korf et al. 2007), με το αλληλίο Met να προσδίδει μειωμένη συναισθηματική ελαστικότητα (ικανότητα προσαρμογής) στο ψυχολογικό στρες. Κατά τον τρόπο αυτό, η ελλειμματική ικανότητα λήψης αποφάσεων είναι δυνατόν επιδεινωθεί, εξαιτίας μειωμένης ανοχής στο στρες, βάσει αλληλεπιδράσεων γονιδίου επί γονιδίου.

Από δύο προηγούμενες μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση του πολυμορφισμού rs4680 Val158Met της *COMT* στη λήψη συναισθηματικών αποφάσεων με το IGT τέστ, η μία δεν βρήκε σημαντική σχέση (Kang et al. 2010) ενώ η άλλη βρήκε (van de Bos et al. 2009). Η ασυμφωνία μεταξύ αυτών αλλά και άλλων μελετών που έχουν αποπειραθεί να συσχετίσουν το συγκεκριμένο πολυμορφισμό με γνωστικές λειτουργίες πιθανότατα οφείλεται στο μικρό αποτέλεσμα που έχει ο πολυμορφισμός αυτός (Barnett, Jones, Robbins, & Muller 2007). Πράγματι σε μερικές μελέτες η παρατηρηθείσα σχέση μεταξύ γνωστικών λειτουργιών και του Met (μικρή ενζυματική δραστηριότητα) είναι σχετικά μικρή (Bilder, Volavka, Lachman, & Grace 2004, Joobert et al. 2002) ή απύουσα (Tsai et al. 2003, Smyrnis et al. 2007, Stefanis et al. 2004). Ένας άλλος (synonymous) πολυμορφισμός της *COMT*, ο rs4818 C/G ο οποίος δεν αλλάζει την δομή της πρωτεΐνης *COMT* αλλά επηρεάζει την δραστηριότητά της, και ο

ο οποίος ευθύνεται περισσότερο για την δραστικότητα του ενζύμου COMT απ' ότι ο πολυμορφισμός Val158Met (Diatchenko et al. 2005, Nackley et al. 2006), βρέθηκε να σχετίζεται πολύ ισχυρά με την επίδοση στο IGT (Roussos et al. 2008). Πράγματι, υψηλή ντοπαμίνη στον προμετωπιαίο φλοιό, ως αποτέλεσμα χαμηλής δραστικότητας της COMT στους φορείς του αλληλίου C, ήταν δυσμενής για λήψη αποφάσεων που εξαρτόνταν από συναισθηματικό feedback, ενώ ήταν ευνοϊκή για λήψη αποφάσεων όταν αυτές αφορούσαν την επίλυση μη συναισθηματικών προβλημάτων (Roussos et al. 2008). Η έρευνα των Roussos et al. (2008) σε συνδυασμό με τα παρόντα αποτελέσματα δείχνουν ότι ανεξαρτήτως πολυμορφισμού (και του μηχανισμού με τον οποίον αυτός δρα επί του ενζύμου COMT), το σημαντικό νευροβιολογικό γεγονός είναι τελικά η (τονικά) διαθέσιμη ποσότητα ντοπαμίνης επί του προμετωπιαίου φλοιού. Αυξημένη προμετωπιαία ντοπαμίνη (Met & C αλληλία) είναι ευνοϊκή για την προμετωπιαία λειτουργία όπως μετράται πχ με τις επιτελικές λειτουργίες (ανασκοπήσεις από Harrison & Weinberger 2005, Tunbridge et al. 2006, Bitsios & Roussos 2011), αλλά επειδή οδηγεί σε μειωμένη φασική έκλυση ντοπαμίνης σε κέντρα του μεταιχμιακού συστήματος (Bilder et al. 2004) δίνει γένεση σε συναισθηματική δυσλειτουργία, την οποίαν δείξαμε εδώ με την χρήση μεθόδων που εξαρτώνται από το μεταιχμιακό σύστημα (συναισθηματική τροποποίηση του startle) ή από την αλληλεπίδραση μεταιχμιακού συστήματος και κοιλιο-πλάγιου και κογχομετωπιαίου φλοιού (Iowa Gambling Task) (Bechara et al. 1998, Collette et al. 2001, Ernst et al. 2002, Fukui, Murai, Fukuyama, Hayashi, & Hanakawa

2005, Horn, Dolan, Elliott, Deakin, & Woodruff 2003), δομές στην λειτουργία των οποίων η ντοπαμίνη παίζει σημαντικό ρόλο (Brown et al. 1999, D'Ardenne et al. 2008, McClure et al. 2003, O'Doherty et al. 2004a, O'Doherty 2004b, Preuschoff et al. 2008, Preuschoff et al. 2006, Redgrave & Gurney 2006, Schultz 2002, Schultz et al. 1997a, Schultz 1997b, Bechara & Damasio 2005, Bechara et al. 2000a, 2000b, 2001) και οι οποίες εμπλέκονται τόσο στην αλληλεπίδραση του αλληλίου Met με την συναισθηματική επεξεργασία (Drabant et al. 2006, Smolka et al. 2005), όσο και με συναισθηματικές διαταραχές στις οποίες είναι ευάλωτοι οι ομοζυγώτες Met (Ohara et al. 1998a, Mynett-Johnson et al. 1998, Papolos et al. 1998, Karayiorgou et al. 1999).

Στην παρούσα μελέτη βρήκαμε ότι το Met αλληλίο συνδέεται με αντικειμενικά μετρόμενη και υποκειμενικά προσδιοριζόμενη δυσανεξία στην δυσφορία και τα αρνητικά συναισθήματα, αλεξιθυμία και αλεξυθιμικού τύπου λήψη αποφάσεων. Η συχνότητα του αλληλίου Val είναι > 40% σε πληθυσμούς με καταγωγή από την κεντρική Ευρώπη. Τα ευρήματά μας δείχνουν ότι οι ομοζυγώτες Val (με χαμηλά επίπεδα προμετωπιαίας ντοπαμίνης) αναπληρώνουν την σχετική υστέρησή τους στις γνωσιακές λειτουργίες του προμετωπιαίου φλοιού με μικρότερη τάση για δυσφορικό/αγχώδες συναίσθημα καλύτερη απαρτίωση του συναισθήματος στην διαδικασία λήψης αποφάσεών τους που οδηγούν στην παρατηρηθείσα αντοχή στο άγχος και το δυσφορικό συναίσθημα (Epoch, Xu, Ferro, Harris, & Goldman 2003, Mier et al. 2010) και αυξημένη κοινωνική

αποδοχή (Waugh et al. 2009) και τελικά σε αυξημένη προστασία απο περιβαλλοντικό στρές σε σχέση με τους ομοζυγώτες Met. Αντίθετα, οι τελευταίοι (υψηλά επίπεδα προμετωπιαίας ντοπαμίνης), παρόλο που πλεονεκτούν σε γνωστικές επιτελικές λειτουργίες του προμετωπιαίου φλοιού εμφανίζουν μεγαλύτερη τάση για ή/και μικρότερη ανοχή στο αρνητικό συναίσθημα, με αλεξιθυμική δυσκολία αναγνώρισης και έκφρασης του συναισθήματος, χειρότερη απαρτίωσή του στην διαδικασία λήψης αποφάσεων γεγονότα που όλα μαζί τους καθιστούν περισσότερο ευάλωτους σε περιβαλλοντικό στρές. Εν ολίγοις η μελέτη μας ανέδειξε πιθανούς φαυλοκυκλικούς μηχανισμούς με τους οποίους το αλληλίο Met του πολυμορφισμού rs4680 Val158Met της *COMT* αυξάνει τον κίνδυνο για ψυχιατρική νοσηρότητα. Στο μέλλον πρέπει να αναλύσουμε σε ειδικές μελέτες με ασθενείς και συγγενείς τους αν ο κίνδυνος για συναισθηματικές διαταραχές προσδιορίζεται απο τους μηχανισμούς που δείξαμε στην παρούσα μελέτη ότι σχετίζονται με την παρουσία του αλληλίου Met. Μερικές πιθανότητες υποψήφιος για έλεγχο είναι ότι ασθενείς φορείς του αλληλίου αυτού μπορεί να εμφανίζουν πιο ισχυρή απόκριση σε αρνητικά συναισθήματα, ή/και ανικανότητα έκφρασης και επικοινωνίας αυτών ή/και ανεπαρκή και επικίνδυνη λήψη αποφάσεων σε πραγματικές και πειραματικές συνθήκες.

Γ. Τρίτη Πειραματική Μελέτη

Η Επιρροή του πολυμορφισμού rs1358278 *FOXP2* επί των γνωσιακών λειτουργιών και επί του συναισθήματος σε υγιείς άρρενες.

1Γ. Εισαγωγή

Το γονίδιο *FOXP2* κωδικοποιεί τον μεταγραφικό παράγοντα ο οποίος συσχετίζεται: i) με την ανθρώπινη ομιλία και με την ανθρώπινη γλώσσα, καθώς και ii) με τον έλεγχο των νευρωνικών κυκλωμάτων τα οποία συνδέουν τον προμετωπιαίο λοβό με τα βασικά γάγγλια (Takahashi et al. 2009). Το γονίδιο αυτό εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 7q31 και η μείζωνα μορφή του, μετά από splicing, κωδικοποιεί μία πρωτεΐνη αποτελούμενη από 715 αμινοξέα. Το συγκεκριμένο αποτελεί το πρώτο γονίδιο το οποίο συσχετίζεται με μία κληρονομήσιμη μορφή διαταραχής λόγου και ομιλίας (Lai et al. 2001). Η σύγκριση των ομόλογων γονιδίων *FOXP2* πολλών οργανισμών, υποδεικνύει ότι η πρωτεΐνη *FOXP2* διατηρείται, μάλλον, κατά σχεδόν ακέραιο τρόπο, στους οργανισμούς των θηλαστικών. Αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν μόνο δύο διαφορετικά αμινοξέα ανάμεσα στον άνθρωπο και στον χιμπατζή και τρία διαφορετικά αμινοξέα ανάμεσα στον άνθρωπο και στους επίμυες. Αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν αποδείξει την έκφραση κάποιων μορφών του *FOXP2* mRNA ή της αντίστοιχης πρωτεΐνης στους επίμυες, σε πρωτεύοντα και στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Η έκφραση ορισμένων μορφών του *FOXP2* υποδεικνύει εντυπωσιακές ομοιότητες στις τρεις κατηγορίες οργανισμών. Πιο συγκεκριμένα, το γονίδιο *FOXP2*

εκφράζεται σε αρκετές δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος, κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, συμπεριλαμβανομένου του φλοιού, του ραβδωτού, του θαλάμου, της παρεγκεφαλίδας και του νωτιαίου μυελού (Takahashi et al. 2009). In vivo επαλήθευση των νευρωνικών στόχων που ρυθμίζονται από το FOXP2 αναδεικνύει ένα φάσμα γονιδίων τα οποία εμπλέκονται σε διαφορετικές βιολογικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης της μετάδοσης του σήματος επί της συνάψεως, καθώς και μεταξύ των κυττάρων, της μεταφοράς ιόντων, της νευρωνικής ανάπτυξης και της τροποποίησης της πλαστικότητας σε σημαντικά νευρωνικά κυκλώματα (Fisher et al. 2009, Vernes et al. 2007).

Βασιζόμενοι σε μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί τα τελευταία έτη, είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε ότι το γονίδιο *FOXP2* συσχετίζεται με τον αυτισμό (Gong et al. 2004, Li et al. 2005), με τη ΔΕΠΥ (Ribases et al. 2012), καθώς και με τη σχιζοφρένεια (Tolosa et al. 2010, Sanjuán et al. 2006, Spaniel et al. 2011). Έρευνες, επίσης, έχουν αποδείξει ότι το γονίδιο FOXP2 επηρεάζει την έκφραση πολλών γονιδίων που συμβάλλουν στην ευαλωτότητα για την σχιζοφρένεια (Spiteri et al. 2007, Walker et al. 2012). Τα ελλείμματα στο λόγο και στην εστίαση της προσοχής, η ανικανότητα ελέγχου των παρορμήσεων και η δυσλειτουργία των νευρωνικών κυκλωμάτων που συνδέουν τον φλοιό με τα βασικά γάγγλια αποτελούν κύρια χαρακτηριστικά των προαναφερόμενων διαταραχών. Εντούτοις, οι μηχανισμοί με τους οποίους οι πολυμορφισμοί του

FOXP2 αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης των συγκεκριμένων νόσων, δεν έχει ακόμα μελετηθεί.

Στη μελέτη μας, εστίασαμε στην επίδραση του επικίνδυνου για σχιζοφρένεια πολυμορφισμού *FOXP2* rs1358278 A/G (Sanjuán et al. 2006), επί ενδιάμεσων φαινοτύπων, σε ένα ευρύ, ομοιογενές, από δημογραφικής άποψης, δείγμα, νέων, υγιών Καυκάσιων Ελλήνων αρρένων. Υποθέσαμε ότι το αλληλίο κινδύνου G θα επηρέαζε αρνητικά τις γνωσιακές λειτουργίες, την λεκτική ικανότητα για έκφραση και αντίληψη των συναισθημάτων, με ενδεχόμενα ανιχνεύσιμα αποτελέσματα στο τεστ λήψης συναισθηματικών αποφάσεων. Ελλείπει προηγουμένων μελετών δεν είχαμε υπόθεση για τον ρόλο του αλληλίου στην συναισθηματική αποκρισιμότητα όπως την μετρήσαμε με το παράδειγμα της τροποποίησης του ανακλαστικού αιφνιδιασμού από συναισθηματικές εικόνες. Θεωρήσαμε όμως σημαντικό να συμπεριλάβουμε αυτό το τεστ λόγω της συναισθηματικής επιπέδωσης στο συναίσθημα που παρατηρείται στον αυτισμό και την σχιζοφρένεια για τις οποίες το συγκεκριμένο αλληλίο αυξάνει τον κίνδυνο.

2Γ. Μέθοδοι

829 νέοι άρρενες στρατολογήθηκαν από το δεύτερο κύμα των συμμετεχόντων της κοόρτης LOGOS (Learning On Genetics Of Schizophrenia Spectrum). Επί του δείγματος, διεξήχθη προοπτική γονοτυπική ανάλυση (prospecting genotyping), ανεξάρτητα από τη φαινοτυπική ανάλυση, από την K-Biosciences. Οι συμμετέχοντες εξετάστηκαν ως προς τις γνωστικές τους λειτουργίες και ως προς

το συναίσθημα (λήψη συναισθηματικών αποφάσεων, τροποποίηση του ανακλαστικού αιφνιδιασμού και αλεξιθυμία) (Όλα τα tests περιγράφονται αναλυτικά, στο κεφάλαιο «ΜΕΘΟΔΟΙ» σελ. 141).

2Γ. 1 Στατιστικές αναλύσεις γονοτυπικών ομάδων

Η σύγκριση των γονοτυπικών ομάδων, αναφορικά με το SNP (single nucleotide polymorphism) *FOXP2* rs1358278, ως προς όλες τις δημογραφικές μεταβλητές, τα νευροψυχολογικά tests και τις κλίμακες προσωπικότητας, πραγματοποιήθηκε, χρησιμοποιώντας, σε κάθε περίπτωση ανάλυσης του υπό εξέταση χαρακτηριστικού, το μη παραμετρικό test Kruskal-Wallis test (ή την ανάλυση ANOVAs), αναλόγως της κανονικότητας της κατανομής [στατιστικό πακέτο (statistical software) SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA)]. Η εξισορρόπηση, μέσω Hardy-Weinberg, για τους (βιο)δείκτες, επαληθεύτηκε μέσω της χρήσης της έκδοσης 4.0 του προγράμματος Harpview (Barrett et al. 2005). Επειδή είχαμε υπόθεση για τον ρόλο του επικίνδυνου αλληλίου στις γνωστικές λειτουργίες, την αλεξιθυμία και το test λήψης συναισθηματικών αποφάσεων δεν κάναμε διόρθωση Bonferroni για αυτά τα tests. Στο test της συναισθηματικής τροποποίησης του ανακλαστικού αιφνιδιασμού όμως, η $\alpha = (0.05/\text{αριθμός tests}) = 0.05/4 = 0.0125$.

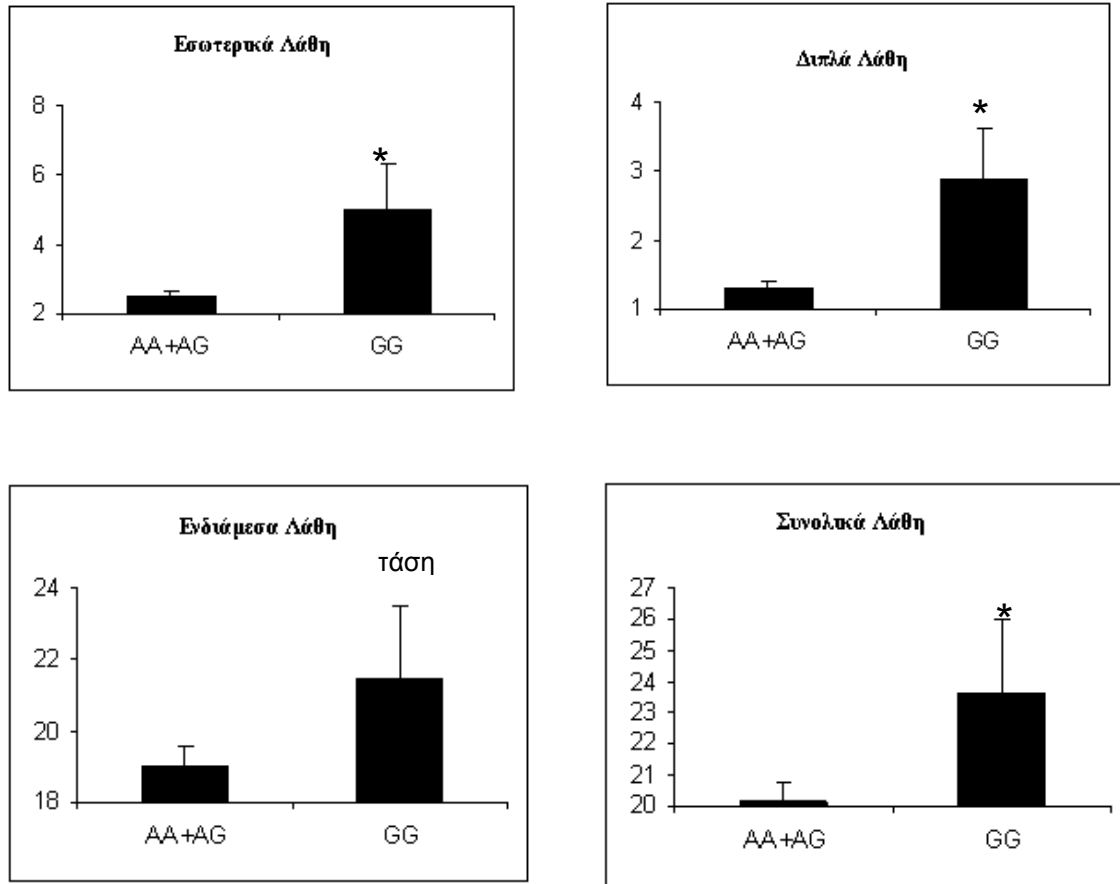
3Γ. Αποτελέσματα

Τα υποκείμενα κατηγοριοποιήθηκαν, από την άποψη του γονοτύπου, στις εξής τρεις ομάδες: AA: n=437, AG: n=322 και GG: n=70 (A 1196, G 462 και MAF 27.8). Δεν παρατηρήθηκε απόκλιση από την εξισορρόπηση μέσω Hardy-Weinberg ($\chi^2=1.4$, Βαθμοί ελευθερίας: 3, $p=0.52$). Δεν παρατηρήθηκαν, επίσης, σημαντικές διαφορές, από στατιστικής άποψης, ως προς τις μεταβλητές των δημογραφικών χαρακτηριστικών, μεταξύ των (τριών) γονοτυπικών ομάδων. Παρ' όλ' αυτά, εξαιτίας του ότι η συνήθεια κατανάλωσης καπνού εμφανίζει ισχυρή τάση επιρροής, από την άποψη της στατιστικής σημαντικότητας- κατά τη σύγκριση των τριών γονοτυπικών ομάδων-, η συγκεκριμένη συνήθεια (δηλαδή της κατανάλωσης καπνού) ελήφθη υπόψη ως μία συν-μεταβλητή καθ' όλες τις αναλύσεις (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά, των γονοτυπικών ομάδων.

1 Kruskal-Wallis, 2 chi square

	AA	AG	GG	P-value
Δημογραφικά στοιχεία				
Ηλικία (σε έτη) ¹	22.5 ± 3.9	22.3 ± 3.7	23.1±3.8	>0.25
IQ (Raven's row score) ¹	113.7 ± 10.2	114.2 ± 11	112.9 ± 12.2	>0.26
Εκπαιδευτικό επίπεδο (εκφρασμένο σε αριθμό ετών) ¹	14.7 ± 2.6	14.7 ± 2.5	15.1 ± 2.6	>0.3
Καπνιστές/μη καπνιστές ²	183/254	137/185	40/30	=0.06
Καπνιστές: αριθμός τσιγάρων/ημέρα ¹	16.5 ± 8.4	15.3 ± 8.2	17.1 ± 8.5	> 0.29

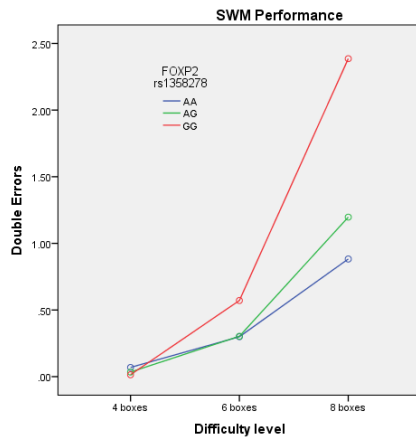


Σχήμα 1. Η επίδοση των δύο γονοτυπικών ομάδων (Φορείς του αλληλίου A και GG ομοζυγώτες) ως προς τη δομικασία Spatial Working Memory. Οι ομοζυγώτες GG οδηγούνται σε περισσότερα Between- Double- και Within- λάθη.

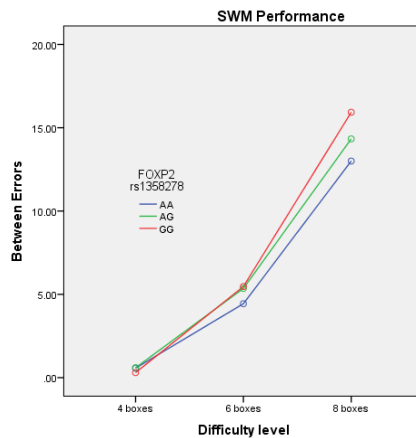
3Γ. 1 Γνωστικές Λειτουργίες

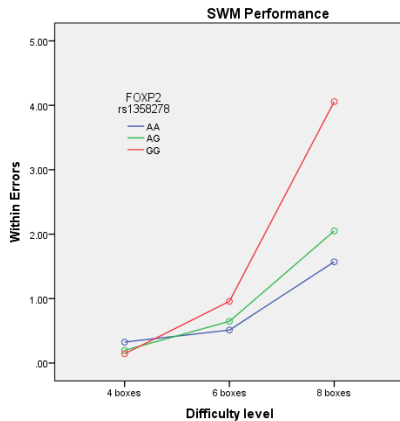
Οι 3X3 (επίπεδο δυσκολίας X γονότυπος) αναλύσεις ANOVAs έδειξαν σημαντικά χειρότερη επίδοση στο SWM, με τους ομοζυγώτες για το επικίνδυνο αλληλίο G, να κάνουν περισσότερα Between- Double- και Within- λάθη (Σχήμα 1). Εκτός απο το αναμενόμενα σημαντικό κύριο αποτέλεσμα του επιπέδου δυσκολίας παρατηρήσαμε ένα κύριο αποτέλεσμα του γονοτύπου [Between: $F(2,821)=2.98$, $p<0.05$, Double errors: $F(2,821)=9.3$, $p<0.001$ και Within errors:

$F(2,821)=8.23, p<0.001]$ καθώς και σημαντικές αλληλεπιδράσεις του επιπέδου δυσκολίας με τον γονότυπο [Between errors: $F(4,1642)=2.6, p<0.05,$ Double errors: $F(4,1642)=7.6, p<0.001$ και Within errors: $F(4,1642)=7.8, p<0.001]$, με τα post hoc τέστς να δείχνουν ότι οι ομοζυγώτες έκαναν περισσότερα λάθη κυρίως στη δύσκολη συνθήκη (**Σχήμα 2**).



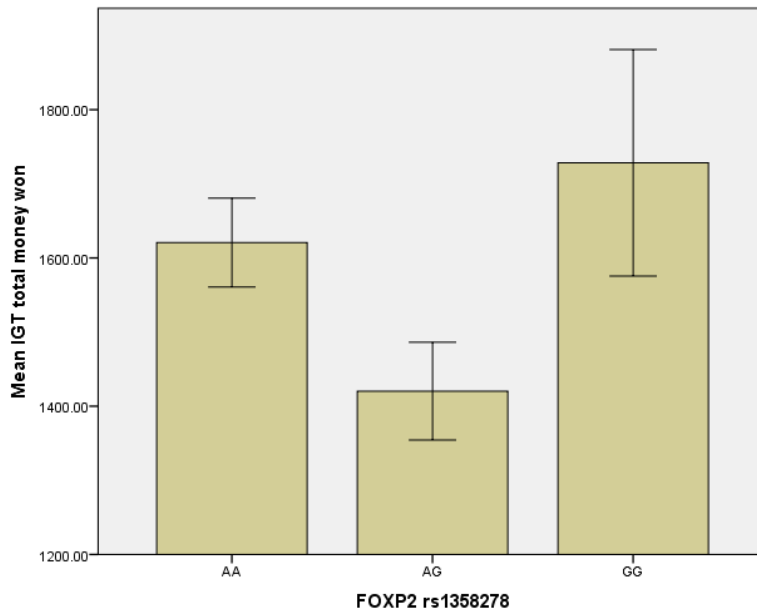
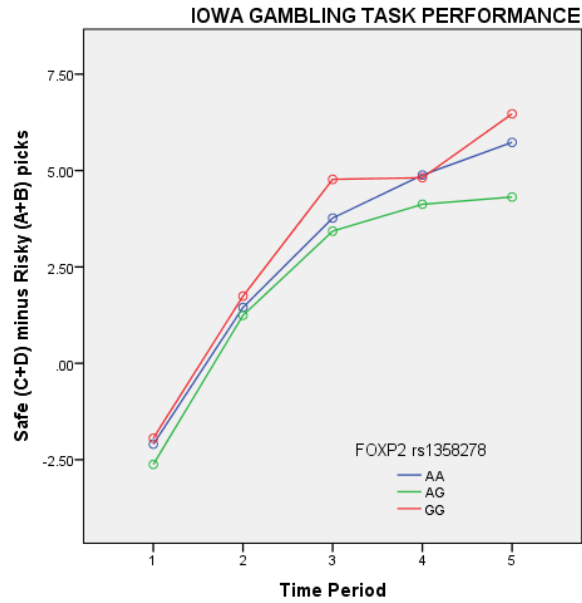
Σχήμα 2 (στην παρούσα και στην επόμενη σελίδα): Η ανάλυση των αποτελεσμάτων απέδειξε ότι παρατηρούνται σημαντικές αλληλεπιδράσεις του επιπέδου δυσκολίας με τον γονότυπο. Οι ομοζυγώτες GG σε σχέση με τους φορείς του αλληλίου A οδηγούνται σε περισσότερα λάθη κυρίως στη δύσκολη συνθήκη.





3Γ. 2 Iowa Gambling Task

Η 5X3 (χρονική περίοδος X γονότυπος) ANOVA έδειξε την αναμενόμενη επιρροή της χρονικής περιόδου [$F(4, 3288)=127.5, p<0.001$] αλλά όχι και του γονοτύπου [$F(2,822)=1.8, p>0.1$] ή της αλληλεπίδρασης ($F<1$). Οι ομοζυγώτες G/G έτειναν να έχουν περισσότερες επιλογές από τις ασφαλείς τράπουλες, αλλά αυτό το αποτέλεσμα δεν ήταν σημαντικό πιθανότατα λόγω του «αλεξιθυμικού προφίλ» των ομοζυγωτών G/G, οι οποίοι στην τέταρτη χρονική περίοδο προς το τέλος του τέστ άλλαξαν πρόσκαιρα την στρατηγική τους παίζοντας επικίνδυνα. (Σχήμα 3 και συζήτηση). Η τάση τους όμως για ασφαλέστερες επιλογές απέδωσε στατιστικά σημαντική [$F(2,824)=3.25, p<0.05$] διαφορά στο ποσό των εικονικών χρημάτων που κέρδισαν σε σχέση με τις άλλες ομάδες (Σχήμα 3). Τα post hoc (LSD) τέστ έδειξαν ότι οι G/G ομοζυγώτες κέρδισαν σημαντικά περισσότερα χρήματα από τους A/G ($p<0.05$) αλλά όχι από τους ομοζυγώτες A/A. Όταν οι φορείς του αλληλίου A ομαδοποιήθηκαν μαζί, οι G/G ομοζυγώτες κέρδισαν σημαντικά περισσότερα χρήματα από τους φορείς του αλληλίου A ($p<0.05$).

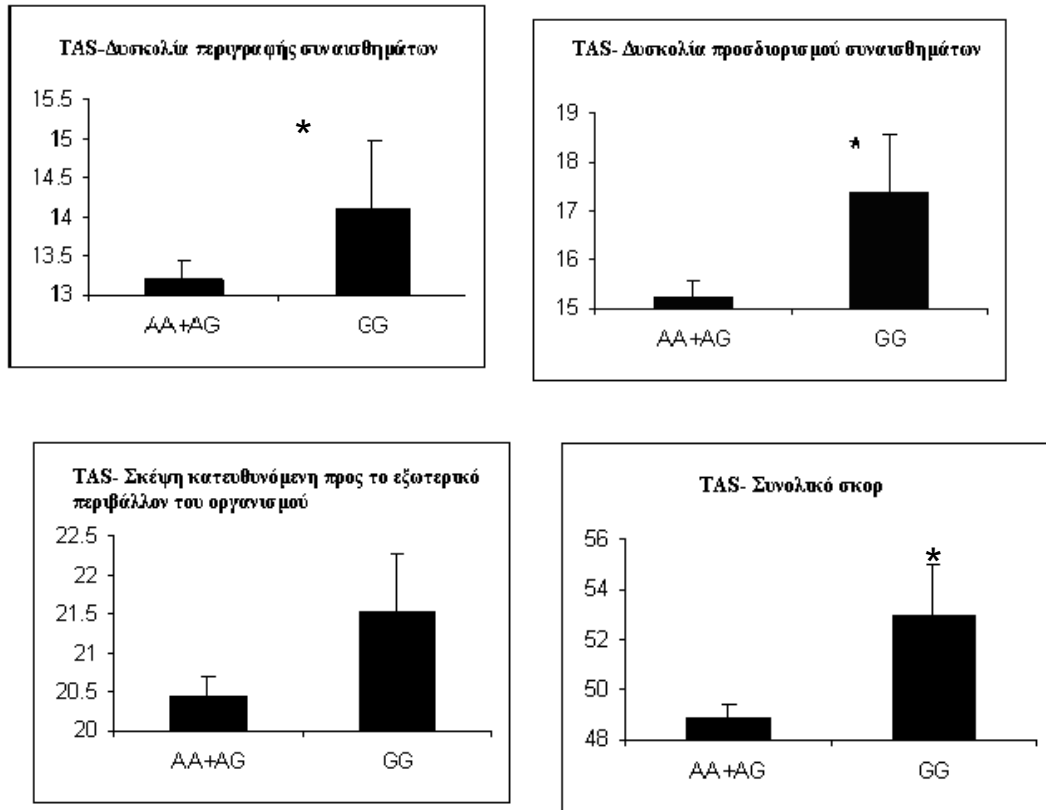


Σχήμα 3. Οι ομοζυγώτες G/G έτειναν, κατά το πρώτο στάδιο της δοκιμασίας, να έχουν περισσότερες επιλογές από τις ασφαλείς τράπουλες. Στο τέταρτο στάδιο άλλαξαν πρόσκαιρα τη στρατηγική τους επιλέγοντας κάρτες με υψηλό ρίσκο, ενώ στο τελικό στάδιο οδηγούνται, εκ νέου, στις ασφαλείς επιλογές, pattern συμπεριφοράς με χαρακτηριστικό αλεξιθυμικό προφίλ. Επίσης, οι G/G ομοζυγώτες κέρδισαν σημαντικά περισσότερα χρήματα από τους A/G, ενώ όταν οι φορείς του αλληλίου A ομαδοποιήθηκαν μαζί, οι G/G ομοζυγώτες κέρδισαν σημαντικά περισσότερα χρήματα από τους φορείς του αλληλίου A.

Δεν βρήκαμε διαφορές στην επίδοση στα υπόλοιπα τέστ επιτελικών λειτουργιών [επίλυση προβλημάτων (SoC), παρατεταμένη προσοχή (RVIP), εκμάθηση κανόνα και γνωστική ευελιξία (WCST), αντίσταση στην παρεμβολή (Stroop)] και στην μνήμη/μάθηση (Word Lists).

3Γ.3 Αλεξιθυμία

Διαθέσιμα συμπληρωμένα ερωτηματολόγια Αλεξιθυμίας υπήρχαν για 322 συμμετέχοντες (AA:173, AG:122, GG: 28). Η one-way ANOVA έδειξε ότι το επικίνδυνο αλληλίο G συνδέεται δόσοεξαρτώματα αλλά οριακά με μεγαλύτερο σκόρ στην υποκλίμακα «δυσκολία στην ικανότητα προσδιορισμού των συναισθημάτων» [$F(2,322) = 2.6, p = 0.07$]. Όταν ομαδοποιήσαμε τους φορείς του αλληλίου A (AA+AG) και τους συγκρίναμε με τους ομοζυγώτες GG, φάνηκε ότι οι τελευταίοι παρουσιάζουν υψηλότερα σκόρ στη δυσκολία προσδιορισμού ($p < 0.01$) και περιγραφής ($p < 0.05$) των συναισθημάτων, καθώς και στο συνολικό σκόρ αλεξιθυμίας (**Σχήμα 4**).



Σχήμα 4. Η επίδοση των δύο γονοτυπικών ομάδων (Φορείς του αλληλίου A και GG ομοζυγώτες) ως προς την αλεξιθυμία. Οι ομοζυγώτες GG παρουσιάζουν υψηλότερο σκορ για τη δυσκολία προσδιορισμού και περιγραφής των συναισθημάτων, καθώς και για το συνολικό σκορ της αλεξιθυμίας.

3Γ. 4 Αυτοαξιολόγηση της συναισθηματικής κατάστασης μέσω των κλιμάκων VAS, πριν και μετά την διαδικασία μέτρησης του ανακλαστικού startle.

Διαθέσιμα αποτελέσματα υπήρχαν μόνον για 169 A/A, 119 A/G και 27 G/G άτομα. Οι τρεις διαστάσεις της συναισθηματικής κατάστασης (άγχος, εγρήγορση, δυσφορία) όπως αυτοαξιολογήθηκαν μέσω των κλιμάκων VAS, αμέσως μετά από την ανακοίνωση των οδηγιών, καθώς και μετά από την ολοκλήρωση της μέτρησης του ανακλαστικού, εκφραζόμενες ως Δ σκόρ για κάθε γονοτυπική ομάδα (διαφορά από την βασική συναισθηματική κατάσταση ηρεμίας κατά την άφιξη στο εργαστήριο), αναλύθηκαν με 2X3 [περίσταση – (πρίν και μετά) X γονότυπος] ANOVAs. Αυτές έδειξαν μόνον ένα κύριο αποτέλεσμα της περιστασης (εντονότερα πρίν και ασθενέστερα μετά το πείραμα) για την Εγρήγορση [$F(1,317)=3.87, p<0.05$], αλλά όχι για το Άγχος ή την Δυσφορία ($F_s<1$). Το κύριο αποτέλεσμα του γονοτύπου και η αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντικά ούτε για το Άγχος, ούτε για την Εγρήγορση ή την Δυσφορία (all $F_s<1.1$ all $p>0.15$). Κανένα από τα ανωτέρω αποτελέσματα δεν τροποποιήθηκε όταν η ηλικία, η χρήση νικοτίνης (αριθμός/ημέρα) ή ο δείκτης νοημοσύνης ελήφθησαν υπόψη ως συν-μεταβλητές.

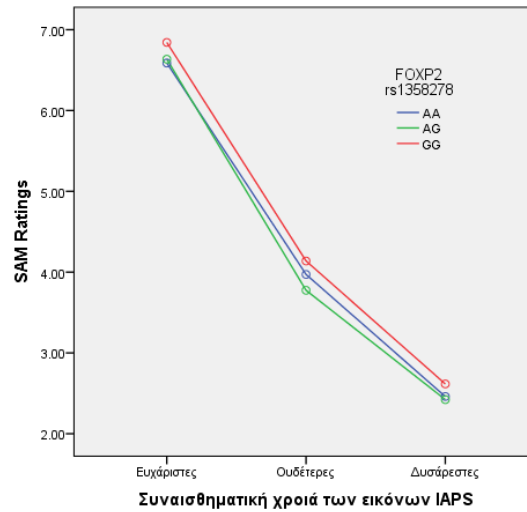
3Γ. 5 Τα αποτελέσματα ως προς το συναίσθημα που προκάλεσαν οι εικόνες IAPS

Διαθέσιμα αποτελέσματα υπήρχαν μόνον για 169 A/A, 119 A/G και 27 G/G άτομα. Η βαθμολογία των συναισθηματικών εικόνων ως προς την ποιότητα του συναισθήματος που προκάλεσαν (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση), ήταν 6.6 ± 1.1 (ευχάριστες), 3.9 ± 1.4 (ουδέτερες), 2.5 ± 1.1 (δυσάρεστες), για ολόκληρο το δείγμα και επιβεβαιώνουν την κατηγοριοποίηση των εικόνων ως ευχάριστες, ουδέτερες, και δυσάρεστες. Η βαθμολογία των εικόνων ως προς την συναισθηματική διέγερση που προκάλεσαν (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) ήταν 4.8 ± 1.7 (ευχάριστες), 2.1 ± 1.2 (ουδέτερες) και 5.2 ± 1.7 (δυσάρεστες) και επιβεβαιώνουν το σύνθημα V, βάσει του οποίου οι ευχάριστες και οι δυσάρεστες εικόνες εμφανίζονται ως πιο διεγερτικές συναισθηματικά σε σχέση με τις ουδέτερες. Το σχήμα 5 παρουσιάζει τη βαθμολογία των συναισθηματικών εικόνων ως προς τις δύο αυτές διαστάσεις (χροιά του συναισθήματος και συναισθηματική διέγερση) για κάθε γονοτυπική ομάδα. Η ANOVA για τα δεδομένα της ποιότητας του συναισθήματος που προκάλεσαν οι εικόνες έδειξε την αναμενόμενη κύρια επιρροή της χροιάς [$F(2,634) = 643.8, P < 0.001$], αλλά όχι του γονοτύπου [$F(2,317) = 1.1, P > 0.3$] ή της αλληλεπίδρασης ($F < 1$). Η ANOVA για τα δεδομένα της συναισθηματικής διέγερσης που προκάλεσαν οι εικόνες έδειξε την αναμενόμενη κύρια επιρροή της χροιάς [$F(2,634) = 393.5, P < 0.001$], με μια μη σημαντική τάση των ομοζυγωτών για το επικίνδυνο αλληλίο G, να εμφανίζονται πιο διεγερμένοι τόσο από τις ευχάριστες όσο και από τις δυσάρεστες

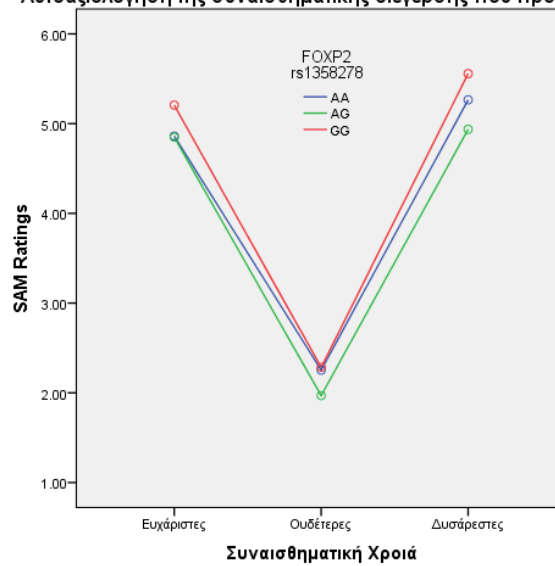
εικόνες [κύριο αποτέλεσμα του γονοτύπου $F(2,317) = 1.8, P = 0.1$]. Η αλληλεπίδραση δεν ήταν σημαντική ($F < 1$).

Σχήμα 5. Σκόρ (μέσος όρος \pm SEM) για: i) ποιότητα συναισθήματος και ii) συναισθηματική διέγερση που προκάλεσαν οι εικόνες IAPS, όπως αυτοβαθμολογήθηκαν μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας, μέσω SAM για τις τρεις γονοτυπικές ομάδες.

Αυτοαξιολόγηση της ποιότητας του συναισθήματος που προκάλεσαν οι εικόνες



Αυτοαξιολόγηση της συναισθηματικής διέγερσης που προκάλεσαν οι εικόνες



3Γ. 6 Το εύρος του βασικού ανακλαστικού αιφνιδιασμού

Διαθέσιμα αποτελέσματα υπήρχαν μόνον για 169 A/A, 119 A/G και 27 G/G άτομα. Το εύρος του βασικού ανακλαστικού που εκλύθηκε κατά τις κενές οθόνες (μέσος όρος \pm τυπική απόκλιση) ήταν 124.28 ± 80.1 , 118.39 ± 74.6 και 125.05 ± 80.1 για τις ομάδες A/A, A/G, και G/G αντιστοίχως. Η ανάλυση Kruskal-Wallis ANOVA απέδειξε ότι δεν υπάρχουν διαφορές μεταξύ των γονοτυπικών ομάδων ($P > 0.7$) σε συνθήκες απουσίας συναισθήματος κατά την έκλυση του ανακλαστικού. Δεν υπήρξε επιρροή του καπνίσματος στο εύρος της βασικής δραστηριότητας (Mann-Whitney $P > 0.7$).

3Γ. 7 Συναισθηματική τροποποίηση του startle

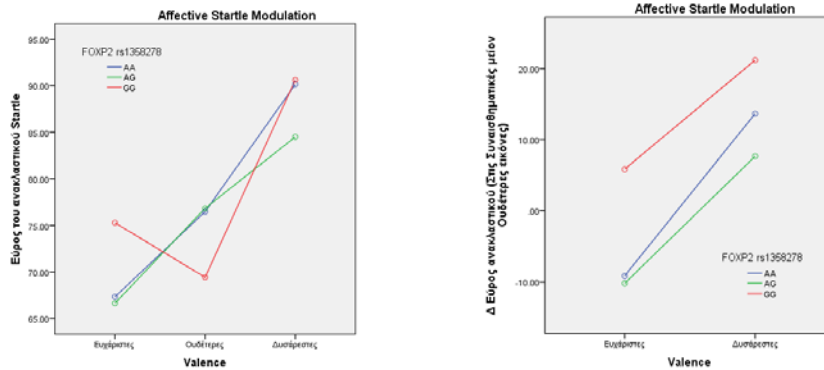
Διαθέσιμα αποτελέσματα υπήρχαν μόνον για 169 A/A, 119 A/G και 27 G/G άτομα. Στο σχήμα 5 εμφανίζεται το εύρος της σύσπασης του περιοφθαλμικού μυός (startle) για τις τρεις διαφορετικές συνθήκες συναισθηματικής χροιάς, για τους τρεις γονοτύπους. Φαίνεται ότι για τους φορείς του αλληλίου A, αλλά όχι για τους ομοζυγώτες GG, το εύρος του ανακλαστικού αυξήθηκε γραμμικά από τις εικόνες με ευχάριστο περιεχόμενο, στις εικόνες με ουδέτερο, έως τις εικόνες με δυσάρεστο περιεχόμενο. Οι διαδοχικές (επαναλαμβανόμενες) μετρήσεις ANOVA 3x3 (χροιά επί γονότυπο) αποδεικνύουν την κύρια επιρροή της συναισθηματικής χροιάς [$F(2,624)=32.9$, $P < 0.001$] και μία τάση για σημαντική αλληλεπίδραση [$F(4,624)=2.2$, $P=0.07$], που οφείλεται στο ότι οι G ομοζυγώτες παρουσίασαν

ενίσχυση αντί αναστολής (attenuation) του ανακλαστικού στις ευχάριστες εικόνες όπως προκύπτει και από τα σημαντικά quadratic contrasts τόσο για την χροιά [$F(1,312)=5.5, p<0.02$] όσο και την αλληλεπίδραση της χροιάς με τον γονότυπο [$F(2,312)=3.28, p<0.05$] (**Σχήμα 5**). Το κύριο αποτέλεσμα του γονοτύπου δεν ήταν σημαντικό ($F<1$). Η ανάλυση ANOVA 2x3 (χροιά επί γονότυπος) των δεδομένων για Δεύρος δείχνει την σημαντική αύξηση του ανακλαστικού σε όλες τις συναισθηματικές (θετικές ή αρνητικές) σε σχέση με την ουδέτερες, μόνον στους ομοζυγώτες GG, η οποία εκφράζεται με σημαντικό κύριο αποτέλεσμα του γονοτύπου [$F(2,312)=3.28, P<0.05$] και επιβεβαιώνεται από τα post hoc τεστ.

Τα δεδομένα αυτά δεν άλλαξαν όταν συμπεριελήφθησαν ως συνμεταβλητές στο μοντέλο το βασικό εύρος ανακλαστικού, η ηλικία, το κάπνισμα και η βαθμολογία με τα SAM ως προς την προκληθείσα διέγερση από τις IAPS εικόνες. Οι διερευνητικοί συσχετισμοί μεταξύ της τροποποίησης του ανακλαστικού από τις συναισθηματικές εικόνες (Δεύρος) και των υποκειμενικών αξιολογήσεων (μέσω SAM) της χροιάς και της εγρήγορης που προκαλούσαν οι ευχάριστες εικόνες έδειξαν ότι μόνον για την ομάδα των ομοζυγωτών G/G (παρά το μικρό της μέγεθος $n=27$) υπήρξαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ της αύξησης του ανακλαστικού κατά τη θέαση των θετικών εικόνων με την συναισθηματική διέγερση που προκαλούσαν οι θετικές αλλά και οι αρνητικές εικόνες ($\rho=0.542, p<0.003$ και $\rho=0.467 p<0.01$ αντιστοίχως). Οι ίδιες σχέσεις βρέθηκαν και για την αύξηση του ανακλαστικού που παρατηρήθηκε στην ομάδα GG κατά τη θέαση

αρνητικών εικόνων ($\rho=0.481$, $p<0.01$ και $\rho=0.540$ $p<0.004$ αντιστοίχως). Το εύρος του ανακλαστικού κατά τις ουδέτερες εικόνες δεν σχετίστηκε με την διέγερση που προκάλεσαν αυτές ή οι συναισθηματικές εικόνες οποιασδήποτε χροιάς. Τα παραπάνω ευρήματα δεν αφορούν και δεν ανευρέθησαν στις αριθμητικά μεγαλύτερες γονοτυπικές ομάδες AA και AG. Οι υποκειμενικές κλίμακες VAS για το άγχος, την εγρήγορση και την δυσαρέσκεια πριν και μετά το πείραμα δεν συσχετίστηκαν με την συναισθηματική τροποποίηση του ανακλαστικού για καμία γονοτυπική ομάδα.

Σχήμα 5. Το εύρος του ανακλαστικού startle όταν εκλύθηκε κατά τη διάρκεια θέασης ευχάριστων, ουδέτερων και δυσάρεστων εικόνων IAPS (αριστερά και κάτω) και η διαφορά από τις ουδέτερες εικόνες (Δ Εύρος, δεξιά και κάτω) για τις τρεις γονοτυπικές ομάδες.



4Γ. Συζήτηση

Η μελέτη μας είναι η πρώτη που εξετάζει την επίδραση του γενετικού πολυμορφισμού *FOXP2* rs1358278 A/G επί των γνωστικών λειτουργιών και του συναισθήματος με ένα ευρύ φάσμα υποκειμενικών και αντικειμενικών τέστ. Τα αποτελέσματά μας δεν μπορούν να αποδοθούν σε διαφορές ανάμεσα στα δημογραφικά χαρακτηριστικά ή στις διαφορές του IQ, στη συνήθεια χρήσης νικοτίνης ή στο βασικό συναισθηματικό στάτους πριν ή κατά τη διάρκεια της εξέτασης.

Βρήκαμε ότι το επικίνδυνο αλληλίο G σχετίζεται δόσοεξαρτώμενα με χειρότερη επίδοση στην χωρική μνήμη εργασίας αλλά όχι στη μνήμη ή σε άλλες επιτελικές λειτουργίες. Αυτό το εύρημα ταιριάζει με ευρήματα σε επίμυες knock-out για το γονίδιο *FOXP1* οι οποίοι, παρουσιάζουν ελλειμματική ικανότητα αναγνώρισης ενός νέου αντικειμένου στο χώρο, καθώς και αναγνώρισης της αλλαγής θέσης του αντικειμένου στο χώρο, δηλωτικά ελλειμματικής χωρικής μνήμης εργασίας (Bacon et al. 2014). Επίσης βρήκαμε ότι το επικίνδυνο αλληλίο G σχετίζεται με αλεξιθυμία όπως φάνηκε από το αλεξιθυμικό τους προφίλ στο τέστ λήψης συναισθηματικών αποφάσεων και άμεσα από το υψηλό τους σκόρ στο σχετικό ερωτηματολόγιο αλεξιθυμίας. Τέλος βρήκαμε ότι στο ψυχοφυσιολογικό παράδειγμα της τροποποίησης του ανακλαστικού αιφνιδιασμού από συναισθηματικές εικόνες, οι G ομοζυγώτες εμφανίζουν αλλαγμένο προφίλ συναισθηματικής αποκρισιμότητας. Παρόλο που το αποτέλεσμα αυτό δεν επέζησε

της συντηρητικής διόρθωσης Bonferroni, πρέπει να συνεκτιμήσουμε την μειωμένη ισχύ δεδομένου ότι μόνο 315 συμμετέχοντες είχαν διαθέσιμα δεδομένα για την συναισθηματική τροποποίηση του ανακλαστικού αιφνιδιασμού.

Οι ομοζυγώτες για το επικίνδυνο αλληλίο G δεν εμφάνισαν απλώς μειωμένα μειωμένα επίπεδα αναστολής του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού κατά την προβολή ευχάριστων εικόνων IAPS, κάτι που θα ήταν συμβατό με καταθλιπτικό μοτίβο (Allen et al. 1999, Sloan et al. 2001, Rottenberg et al. 2005). Εμφάνισαν αύξηση του εύρους του ανακλαστικού κατά τη διάρκεια θέασης των ευχάριστων εικόνων ως εάν παρακολουθούσαν δυσάρεστες εικόνες, με αποτέλεσμα ένα μοτίβο V, ίδιο με αυτό που βλέπουμε στην βαθμολογία των εικόνων ως προς την συναισθηματική διέγερση που προκάλεσαν, βάσει του οποίου οι ευχάριστες και οι δυσάρεστες εικόνες εμφανίζονται ως πιο διεγερτικές συναισθηματικά σε σχέση με τις ουδέτερες (**Σχήμα 5**). Πράγματι η αύξηση αυτή του ανακλαστικού κατά την θέαση των ευχάριστων εικόνων σχετίστηκε θετικά με την υποκειμενική συναισθηματική διέγερση που δήλωσαν οι ομοζυγώτες G όπως έδειξαν οι διερευνητικές συσχετίσεις. Το ίδιο ισχύει και για την (αναμενόμενη) αύξηση του ανακλαστικού κατά τη θέαση των δυσάρεστων εικόνων. Οι σημαντικές αυτές σχέσεις παρατηρήθηκαν μόνο στους ομοζυγώτες GG παρά το γεγονός της μειωμένης στατιστικής ισχύος σε αυτό το αριθμητικά μικρότερο γκρούπ (n=27), γεγονός που τις κάνει ακόμα πιο αξιοσημείωτες. Φαίνεται ότι οι αλεξιθυμικοί, όπως προκύπτει από τις άλλες μας μετρήσεις, ομοζυγώτες για το επικίνδυνο

αλλήλιο, ανταποκρίνονται με βάση την συναισθηματική διέγερση που προκαλούν οι εικόνες και όχι με βάση την συναισθηματική τους χροιά, ως εάν αδυνατούν να προσδιορίσουν γρήγορα (μέσα σε 4 sec από την έναρξη της εικόνας ως την έκλυση του ανακλαστικού από τον κρότο) την ευχάριστη ή δυσάρεστη ποιότητα της εικόνας. Αυτό συνάδει απόλυτα με αλεξιθυμία της τελευταίας προσδιοριζόμενης κλασικά ως δυσκολία στην αντίληψη, προσδιορισμό και κατονομασία εσωτερικών καταστάσεων. Είναι ιδιαίτερα αξιοσημείωτο ότι οι ομοζυγώτες με την υψηλότερη αλεξιθυμία είχαν και την υψηλότερη αύξηση του ανακλαστικού κατά την θέαση των ευχάριστων εικόνων.

Βρήκαμε ότι το επικίνδυνο για σχιζοφρένεια και αυτισμό αλλήλιο G, του γονιδίου *FOXP2* που συνδέεται με την ανάπτυξη της γλώσσας, συνδέεται με διαταραχή στην μνήμη εργασίας και ψυχομετρικές αλλά και, κυρίως, φυσιολογικές αντιδράσεις πρόδηλες δυσκολίας στην επεξεργασία του συναισθήματος. Τόσο η ελλειμματική μνήμη εργασίας όσο και η ελλειμματική επεξεργασία του συναισθήματος είναι κεντρικά χαρακτηριστικά των δύο νόσων στις οποίες προδιαθέτει το αλλήλιο αυτό. Η έρευνά μας αποτελεί το πρώτο αναγκαίο βήμα για την διευκρίνηση των πιθανών μηχανισμών με τους οποίους το αλλήλιο αυξάνει τον κίνδυνο και ανοίγει τον δρόμο για μελλοντική έρευνα με νευροαπεικόνιση και η οποία πρέπει να εστιάσει στον ρόλο του αλληλίου στην δομή και λειτουργία δομών που εξυπηρετούν την γλώσσα, την μνήμη εργασίας και την συναισθηματική επεξεργασία.

Μέρος 2Γ. Η επίδραση του πολυμορφισμού rs1358278 *FOXP2* σε άτομα υψηλού κινδύνου.

2Γ. 1 Εισαγωγή

Εάν ο πολυμορφισμός rs1358278 του γονιδίου *FOXP2* αποτελεί παράγοντα κινδύνου και για σχιζοφρένεια και όπως είδαμε στην προηγούμενη μελέτη επηρεάζει ενδοφαινοτύπους της σχιζοφρένειας στον γενικό πληθυσμό, τότε μπορούμε να υποθέσουμε ότι άτομα υψηλού κινδύνου για σχιζοφρένεια που φέρουν το επικίνδυνο αλληλίο θα δείξουν βαρύτερη διαταραχή σε ενδοφαινοτύπους σχιζοφρένειας (πχ μνήμη εργασίας και επιτελικές λειτουργίες του προμετωπιαίου φλοιού). Τα σκόρ Σχιζοτυπίας στον γενικό πληθυσμό μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον επιχειρησιακό προσδιορισμό ατόμων υψηλού κινδύνου για σχιζοφρένεια (και φάσμα) (Miller et al. 2002). Για τον σκοπό αυτό διαχωρίσαμε τον πληθυσμό μας σε άτομα υψηλού κινδύνου για σχιζοφρένεια με βάση στο σκόρ τους στο ερωτηματολόγιο STQ και συγκρίναμε την επίδραση του πολυμορφισμού rs1358278 του γονιδίου *FOXP2* επί των γνωστικών λειτουργιών και του συναισθήματος σε αυτά τα άτομα σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό μας. Ως άτομα υψηλού κινδύνου για σχιζοφρένεια ορίστηκαν αυτά που ανήκαν στο ανώτερο δεκατημόριο της κατανομής των σκόρ για Σχιζοτυπία.

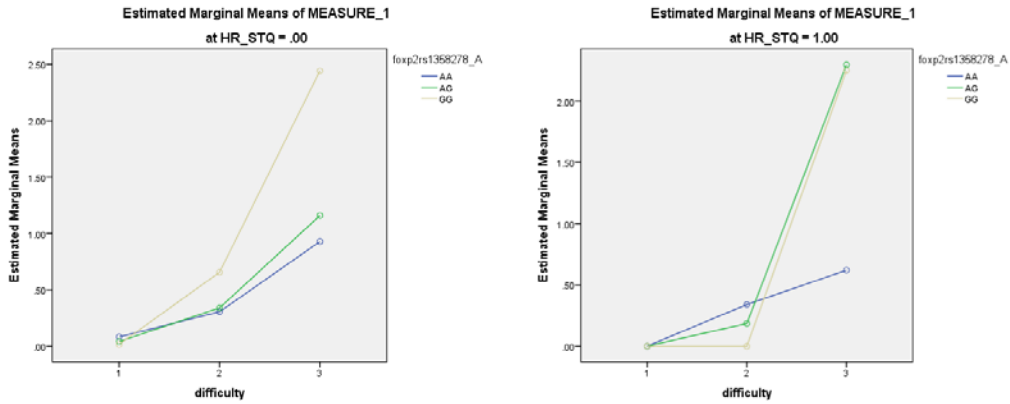
2Γ. 2 Μεθοδος

Σχιζοτυπία (εύρος 0-35, median=10, upper 10% cut-off= 20). 85 συμμετέχοντες (AA:50, AG: 27, GG: 8) ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου (σκόρ σχιζοτυπίας ≥ 20). Οι υπόλοιποι (n= 700, AA: 367, AG: 272, GG: 61) απετέλεσαν την ομάδα σύγκρισης. Η κατανομή των γονοτυπικών ομάδων δεν διέφερε σημαντικά ανάμεσα στα δύο γκρούπ [$\chi^2=1.63$, (df:2), $p>0.4$]. ANOVAs επαναλαμβανόμενων μετρήσεων με γονότυπο (3 επίπεδα) και ομάδα κινδύνου (2 επίπεδα) σαν τους between-subject factors και δυσκολία του τέστ σαν τον within-subject factor.

3Γ. 1 Αποτελέσματα

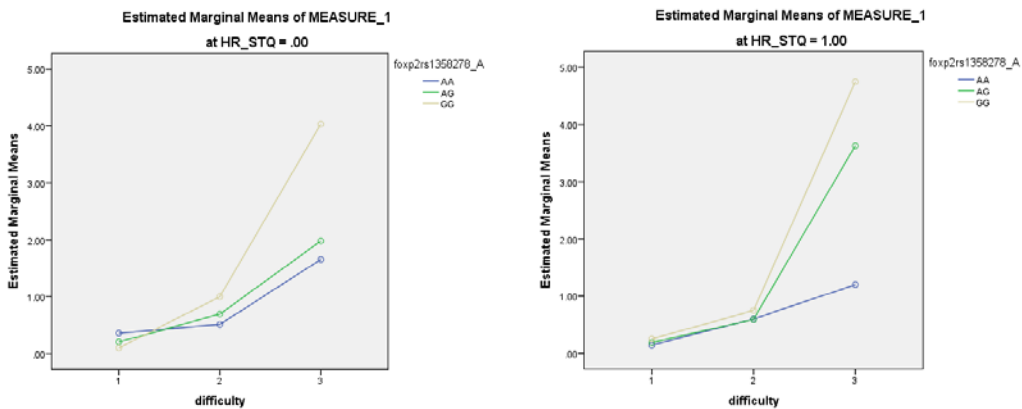
3Γ. 1.1. Γνωστικές Λειτουργίες

SWM (Double Errors). Σημαντική αλληλεπίδραση δυσκολίας X γονοτύπου [$F(4,1550)=5.84$, $p<0.001$] και, κυρίως, δυσκολίας X κινδύνου X γονοτύπου [$F(4,1550)=2.27$, $p<0.05$]. Τα post hoc τέστς έδειξαν ότι τα άτομα υψηλού κινδύνου που έφεραν το επικίνδυνο αλλήλιο τόσο οι ομοζυγώτες όσο και οι ετεροζυγώτες (HR_GG HR_AG) έκαναν σημαντικά περισσότερα λάθη στην δύσκολη συνθήκη (των 8 boxes) (**σχήμα 6**, βλ. επόμενη σελίδα).



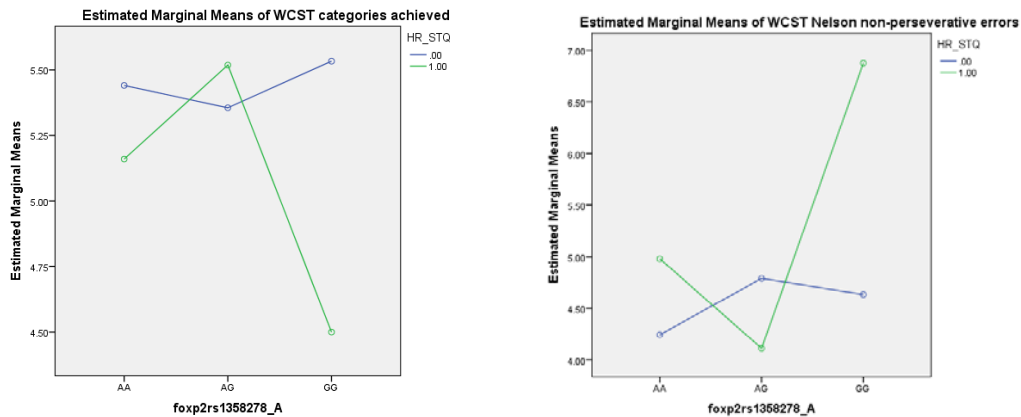
Σχήμα 6. Τα άτομα υψηλού κινδύνου που έφεραν το επικίνδυνο αλληλίο (HR_GG HR_AG) έκαναν σημαντικά περισσότερα λάθη στην δύσκολη συνθήκη.

SWM (Within Errors). Παρομοίως, βρήκαμε σημαντική αλληλεπίδραση δυσκολίας X γονοτύπου [$F(4,1550)=5.47, p<0.001$]. Τα άτομα υψηλού κινδύνου που έφεραν το επικίνδυνο αλληλίο, τόσο οι ομοζυγώτες όσο και οι ετεροζυγώτες (HR_GG HR_AG) έκαναν περισσότερα λάθη στην δύσκολη συνθήκη (των 8 boxes), αλλά η τριπλή αλληλεπίδραση δυσκολίας X κινδύνου X γονοτύπου δεν βρέθηκε σημαντική [$F(4,1550)=1.54, p=0.18$] (**Σχήμα 7**).



Σχήμα 7. Τα άτομα υψηλού κινδύνου που έφεραν το επικίνδυνο αλληλίο (HR_GG HR_AG) έκαναν σημαντικά περισσότερα λάθη στη δύσκολη συνθήκη (των 8 boxes).

WCST: Categories Achieved: Σημαντική αλληλεπίδραση κινδύνου X γονοτύπου με τους ομόζυγους AA της ομάδας υψηλού κινδύνου να συμπληρώνουν λιγότερες κατηγορίες στο τεστ [F(2,772)=3.58, p<0.05] και με τάση να κάνουν περισσότερα λάθη σε όλες τις κατηγορίες λαθών κυρίως στα Nelson non-persistent errors [F(2,772)=2.45, p=0.08] (**Σχήμα 8**).



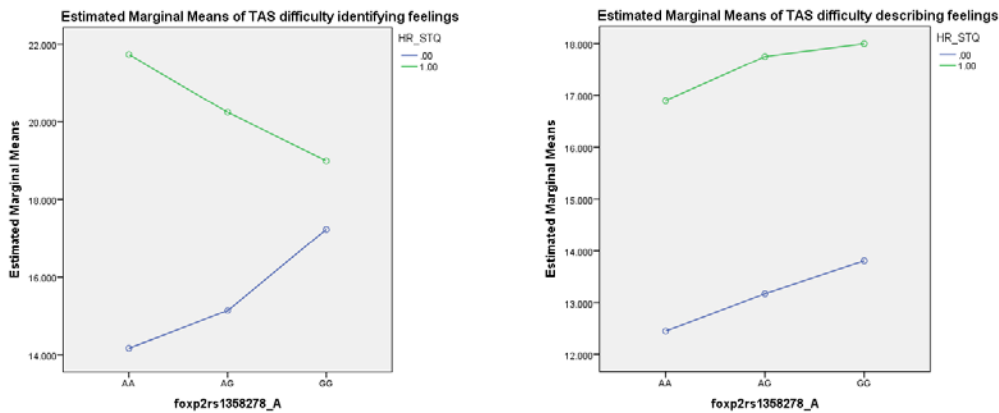
Σχήμα 8. Οι ομόζυγοι AA της ομάδας υψηλού κινδύνου συμπληρώνουν λιγότερες κατηγορίες στο τεστ και με τάση να κάνουν περισσότερα λάθη σε όλες τις κατηγορίες λαθών κυρίως στα Nelson non-persistent errors.

Δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές που να περιλαμβάνουν την αλληλεπίδραση ομάδας κινδύνου X γονότυπο στα SoC, n-Back, Stroop, RVIP, Word Lists.

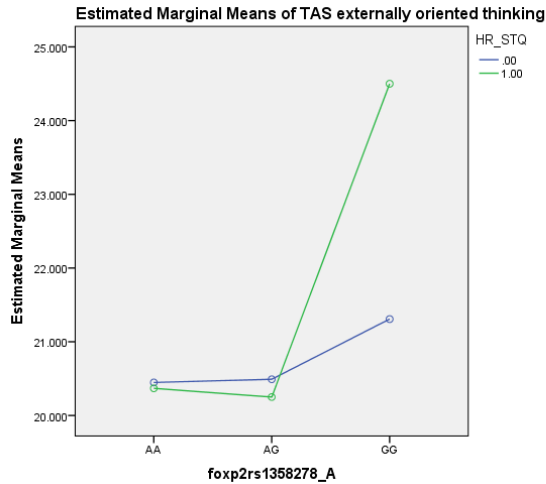
3Γ. 1.2 Συναίσθημα

3Γ. 1.2.1 Αλεξιθυμία

Difficulty Identifying Feelings: Σημαντικό αποτέλεσμα της ομάδας κινδύνου με περισσότερη δυσκολία στα άτομα της ομάδας υψηλού κινδύνου [$F(1,4361)=9.25$, $p<0.05$] αλλά χωρίς σημαντικό αποτέλεσμα του γονοτύπου ή της αλληλεπίδρασης ($F<1$ $F=1.7$ αντιστοίχως). **Difficulty Describing Feelings:** Σημαντικό αποτέλεσμα της ομάδας κινδύνου με περισσότερη δυσκολία στα άτομα της ομάδας υψηλού κινδύνου [$F(1,318.17)=33.7$, $p<0.001$] και σημαντικό αποτέλεσμα του γονοτύπου [$F(2,317)=78.9$, $p<0.01$] με περισσότερη δοσοεξαρτώμενη δυσκολία στους φορείς του επικίνδυνου αλληλίου αλλά χωρίς σημαντικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης κινδύνου X γονότυπο ($F<1$). **Externally oriented Thinking:** Φάνηκε μια μη σημαντική αλληλεπίδραση γονοτύπου X ομάδα κινδύνου.

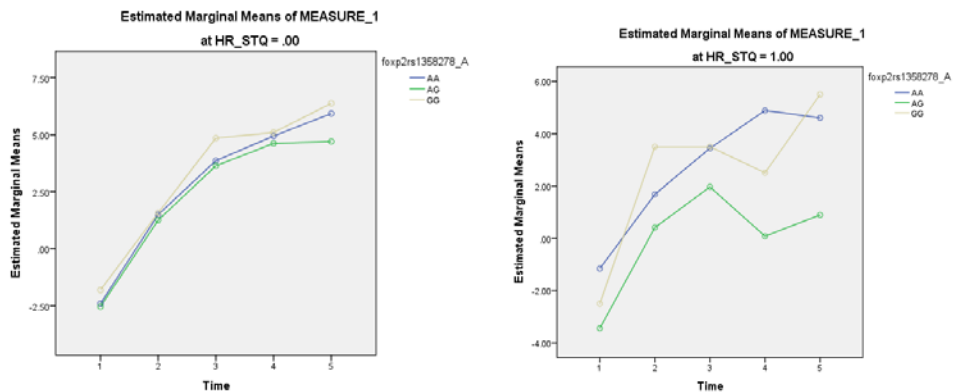


Σχήμα 9 (στην παρούσα και στην επόμενη σελίδα): Σημαντικό αποτέλεσμα της ομάδας κινδύνου με περισσότερη δυσκολία περιγραφής των συναισθημάτων στα άτομα της ομάδας υψηλού κινδύνου και σημαντικό αποτέλεσμα του γονοτύπου με περισσότερη δοσοεξαρτώμενη δυσκολία στους φορείς του επικίνδυνου αλληλίου αλλά χωρίς σημαντικό αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης κινδύνου X γονότυπο.



3Γ. 1.2.2 IGT (Iowa Gambling Test):

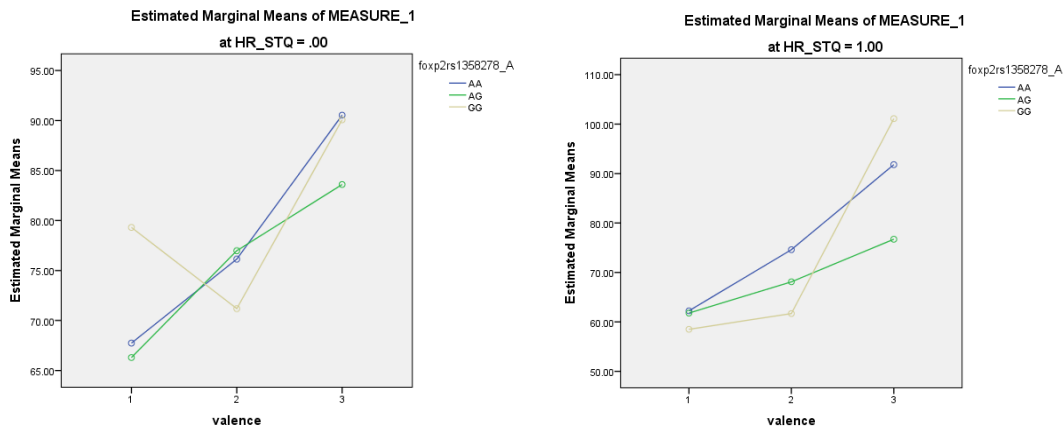
Παρότι δεν βρήκαμε σημαντικά αποτελέσματα που να περιλαμβάνουν αλληλεπίδραση ομάδας κινδύνου x γονότυπο, φάνηκε ένα ξεκάθαρο αλεξιθυμικό προφίλ στην ομάδα υψηλού κινδύνου (δεξιά) στους φορείς του επικίνδυνου αλληλίου (ομοζυγώτες και ετεροζυγώτες) (Σχήμα 10).



Σχήμα 10: Αλεξιθυμικό προφίλ στην ομάδα υψηλού κινδύνου (δεξιά) στους φορείς του επικίνδυνου αλληλίου (ομοζυγώτες και ετεροζυγώτες).

3Γ.1.2.3 Συναισθηματική τροποποίηση του ανακλαστικού αιφνιδιασμού

Δεν βρήκαμε σημαντικά αποτελέσματα αλλά η ομάδα υψηλού κινδύνου είχε μόνον 40 άτομα με διαθέσιμα δεδομένα και ως εκ τούτου οι γονοτυπικές ομάδες με υψηλό κίνδυνο ήταν μικρές (ιδίως η ομάδα για το επικίνδυνο αλληλίο GG). Πάντως είδαμε ένα μοτίβο κατά το οποίο οι ομοζυγώτες για το επικίνδυνο αλληλίο είχαν αύξηση αντί αναστολής του ανακλαστικού στις ευχάριστες εικόνες, ενώ αυτοί της ομάδας υψηλού κινδύνου είχαν μηδαμινή αναστολή στις ευχάριστες και μεγαλύτερη ενίσχυση του ανακλαστικού στις δυσάρεστες εικόνες σε σύγκριση με τις άλλες γονοτυπικές ομάδες (Σχήμα 11).



Σχήμα 11: Οι ομοζυγώτες για το επικίνδυνο αλληλίο είχαν αύξηση του ανακλαστικού στις ευχάριστες εικόνες, ενώ αυτοί της ομάδας υψηλού κινδύνου είχαν μηδαμινή αναστολή στις ευχάριστες και μεγαλύτερη ενίσχυση του ανακλαστικού στις δυσάρεστες εικόνες σε σύγκριση με τις άλλες γονοτυπικές ομάδες.

4.Γ Συζήτηση

Γενετικές μελέτες προσδιόρισαν το *FOXP2*, ένα γονίδιο που έπαιξε ρόλο στην ανάπτυξη της γλώσσας και στην διασύνδεση του προμετωπιαίου λοβού με τα βασικά γάγγλια, να εμπλέκεται στον κίνδυνο για σχιζοφρένεια, ΔΕΠΥ και διαταραχές του αυτιστικού φάσματος, δίνοντας έτσι έναν ρόλο για τα κυκλώματα που εξυπηρετούν την γλώσσα, στις νευροψυχιατρικές αυτές διαταραχές. Είναι τώρα ξεκάθαρο ότι οι διαταραχές αυτές που κάποτε θεωρούνταν μονήρεις οντότητες, μοιράζονται κοινά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά πιθανότατα λόγω κοινών μοριακών διαταραχών σε αλληλεπικαλυπτόμενα νευρωνικά κυκλώματα. Η μείζων πρόκληση σήμερα είναι να μεταφραστούν αυτά τα γενετικά ευρήματα σε παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς χρήσιμους για την κλινική πρακτική στους ασθενείς. Το επιστημονικό έργο που απαιτείται θα είναι πολύ δύσκολο και χρονοβόρο εξαιτίας της πολυπλοκότητας των νευροψυχιατρικών διαταραχών που επι του παρόντος περιγράφονται μόνον με βάση την εξωτερική συμπεριφορά. Μία μέθοδος για την προσπέλαση αυτού του εμποδίου είναι να εξετάζουμε ενδοφαινοτύπους για κάθε ξεχωριστό τομέα συμπεριφοράς (πχ επιτελικές λειτουργίες που είναι ενδοφαινότυπος για τα γνωσιακά και αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας ή συναισθηματική αποκρισιμότητα και λήψη συναισθηματικών αποφάσεων που είναι ενδοφαινότυποι για τις διαταραχές του συναισθήματος που παρατηρούνται στις νευροψυχιατρικές παθήσεις). Αυτή η μέθοδος θα μας επιτρέψει να απαρτιώσουμε ζωικά και ανθρώπινα δεδομένα ομού, από τα γονίδια

στη συμπεριφορά και να αυξήσουμε τις πιθανότητες επιτυχίας της μετάφρασης των προκλινικών σε κλινικά ευρήματα και πρακτικές.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι εφόσον οι ομοζυγώτες GG ανήκουν στο ανώτατο 10% με το υψηλότερο σκόρ σχιζοτυπίας (ομάδα υψηλού κινδύνου για σχιζοφρένεια), είναι χειρότεροι πρωτίστως σε τέστ μνήμης εργασίας και γνωστικής ευελιξίας/εκμάθησης κανόνα, δύο από τους ισχυρότερα κληρονομήσιμους ενδοφαινοτύπους για σχιζοφρένεια και συναφείς διαταραχές, αφού ανευρίσκονται επανειλημμένως διαταραγμένοι με υψηλό effect size σε συγγενείς ασθενών και άλλα άτομα υψηλού κινδύνου (Conklin et al. 2005). Τα αποτελέσματα δείχνουν συνεργικό (και όχι απλά αθροιστικό) αποτέλεσμα του αλληλίου με την ομάδα υψηλού κινδύνου που σε μερικές μετρήσεις μας συμπεριέλαβε και τους ετεροζυγώτες υψηλού κινδύνου. Μπορούμε να πούμε ότι ο πολυμορφισμός αυτός πολλαπλασιάζει τον κίνδυνο για σχιζοφρένεια και φάσμα συναφών διαταραχών όταν συνδυάζεται με άλλους παράγοντες κινδύνου όπως γενετικούς, επιγενετικούς ή περιβαλλοντικούς που προδιαθέτουν σε αυξημένη σχιζοτυπία.

Οι μετρήσεις μας από το συναίσθημα δεν έδωσαν ξεκάθαρα αποτελέσματα. Πιθανοί λόγοι είναι η περιορισμένη ισχύς αφού σε μερικά τέστ για το συναίσθημα δεν είχαμε αρκετά άτομα με διαθέσιμα δεδομένα (πχ συναισθηματική τροποποίηση του ανακλαστικού αιφνιδιασμού) ή πιθανότερο, ότι το γονίδιο αυτό που σχετίζεται με την ανάπτυξη της γλώσσας, παίζει ρόλο πρωτίστως στις

γνωστικές λειτουργίες και δευτερευόντως στην ικανότητα για συναισθηματική επεξεργασία και την συνειδητή λεκτικοποίηση των συναισθημάτων. Η αλεξιθυμία πάντως φάνηκε να είναι συνάρτηση τόσο του συγκεκριμένου γονοτύπου και μάλιστα με δοσοεξαρτώμενο τρόπο (οι ομοζυγώτες AA ελάχιστη, οι ομοζυγώτες GG μέγιστη και οι ετεροζυγώτες AG ενδιάμεση), όσο και του κινδύνου για νόσο (ομάδα HR> ομάδας σύγκρισης), με αθροιστική αλλά όχι συνεργική αλληλεπίδραση μεταξύ γονοτύπου και κινδύνου. Η αλεξιθυμία φαίνεται να είναι πιο αυξημένη στους φορείς του επικίνδυνου αλληλίου που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου αν κρίνει κανείς από το χαρακτηριστικά αλεξιθυμικό τους προφίλ στο τεστ λήψης συναισθηματικών αποφάσεων. Τα αποτελέσματα αυτά επικυρώνουν τον ρόλο του γονιδίου στην σχιζοφρένεια και τον αυτισμό ο οποίος χαρακτηρίζεται συχνά από παρόμοια ελλείμματα στην γνωστική λειτουργία, ιδίως δε στην στερεοτυπία (perseveration) αλλά και αδυναμία έκφρασης και αντίληψης των συναισθημάτων (ιδίως και τρίτων). Τα αποτελέσματα επίσης επικυρώνουν την μέθοδο του διαχωρισμού σε ομάδες υψηλού κινδύνου που ακολουθήσαμε εδώ, γεγονός ενθαρρυντικό για μελλοντική έρευνα.

Αξίζει σχολίου το γεγονός ότι δεν βρήκαμε αποτελέσματα σε άλλους φαινοτύπους που χρησιμοποιήσαμε αλλά εδώ έχει σημασία ότι οι συμμετέχοντες ήσαν όλοι φυσιολογικώς λειτουργούντα άτομα γεγονός που θέτει ένα εγγενές 'ceiling effect' στην επίδοσή τους στα τεστ. Αυτό κάνει τα θετικά μας ευρήματα ακόμα πιο αξιοσημείωτα. Επιπλέον, είναι βέβαιον ότι οι ενδοφαινότυποι που

μελετάμε δεν εκφράζουν πλήρως αλληλεπικαλυπτόμενα νευρωνικά κυκλώματα και λειτουργίες, δεν έχουν όλοι την ίδια ευαισθησία, δεν υπόκεινται όλοι σε ίδιο λάθος μέτρησης ούτε έχουν όλοι την ίδια ανθεκτικότητα σε σχετικά χαμηλή στατιστική ισχύ. Τέλος, η κοόρτη μας έχει εξαιρετικά πλήρη φαινοτύπηση για ενδοφαινοτύπους σχιζοφρένειας και διπολικής διαταραχής σε ένα δημογραφικά και γενετικά ομοιογενές δείγμα υγιών αρρένων. Αυτή η ομοιογένεια του δείγματος συνδυασμένη με τα στανταρισμένα ψυχοφυσιολογικά πρωτόκολλά μας και την αντικειμενική, ηλεκτρονική εξέταση των γνωστικών λειτουργιών (CANTAB) που παρέχουν πιστότητα και αξιοπιστία των μετρήσεων πολλαπλασιάζει τις πιθανότητες ανίχνευσης γενετικών-φαινοτυπικών συσχετίσεων, παραμερίζοντας στατιστικά λάθη τύπου I και II (Gottesman & Gould 2003) και αυξάνει τελικά την εμπιστοσύνη στα αποτελέσματά μας. Είναι επίσης σημαντικό ότι η εξέταση της επίδρασης των γονιδίων επι εγκεφαλικών λειτουργιών σε υγιείς άρρενες, παραμερίζει σοβαρούς συγχυτικούς παράγοντες που περιπλέκουν την μελέτη και ερμηνεία των αποτελεσμάτων σε ανάλογες μελέτες σε ασθενείς όπως φαρμακευτική αγωγή, παρουσία συμπτωμάτων που μειώνουν το κίνητρο και την ικανότητα συμμετοχής στις διαδικασίες καθώς και την επίδραση των πολλαπλών επεισοδίων της νόσου στον εγκέφαλο και τις λειτουργίες του.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

Abi-Dargham A, Gil R, Krystal J, Baldwin RM, Seibyl JP, Bowers M, van Dyck CH, Charney DS, Innis RB, Laruelle M (1998): Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: confirmation in a second cohort. *Am J Psychiatry* 155 (6), 761–767.

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 (6), 2008–2013.

Aldhafeeri FM, Mackenzie I, Kay T, Alghamdi J, Sluming V (2012): Regional brain responses to pleasant and unpleasant IAPS pictures: different networks. *Neurosci Lett* 512 (2): 94–8.

Allen NB, Trinder J, Brennan C (1999): Affective startle modulation in clinical depression: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 46(4): 542–50.

Almeida JR, Versace A, Hassel S, Kupfer DJ, Phillips ML (2010): Elevated amygdala activity to sad facial expressions: a state marker of bipolar but not unipolar depression. *Biol Psychiatry* 67(5): 414–21.

Amaral DG (1987): Memory: The anatomical organization of candidate brain regions. In F. Plum, *Handbook of physiology: Higher functions of the nervous system*. Bethesda, Md.: American Physiological Society.

American Psychiatric Association (2000): Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed, Washington, DC: American Psychiatric Association.

Angoli S, Dondi M, Franchin L, Stoppa E (2009): Il riflesso di trasalimento (startle) come marcatore clinico-diagnostico per l'indagine neurologica e psicologica nel corso dello sviluppo. *Psicologia Clinica dello Sviluppo* 13 (3), 423-452.

Angrilli A, Mauri A, Palomba D, Flor H, Birbaumer N, Sartori G, di Paola F (1996): Startle reflex and emotion modulation impairment after a right amygdala lesion. *Brain*, 119, 1991-2000.

Anthony BJ, Graham, FK (1983): Evidence for sensory-selective set in young infants. *Science*, 220, 742-744.

Anthony BJ, Graham FK (1985): Blink reflex modification by selective attention: Evidence for the modulation of “automatic” processing. *Biological Psychology*, 21, 43- 59.

Bagby RM, Parker JD, Taylor GJ (1994): The twenty-item Toronto Alexithymia Scale--I. Item selection and cross-validation of the factor structure. *J Psychosom Res* 38(1): 23-32.

Barnett JH, Jones PB, Robbins TW, Müller U (2007): Effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on executive function: a meta-analysis of the Wisconsin Card Sort Test in schizophrenia and healthy controls. *Mol Psychiatry* 12 (5): 502-9.

Barrett JC, Fry B, Maller J, Daly MJ (2005): Haploview: analysis and visualization of LD and haplotype maps. *Bioinformatics* 21: 263–265.

Bearden CE, Glahn DC, Monkul ES, Barrett J, Najt P, Villarreal V, Soares JC (2006): Patterns of memory impairment in bipolar disorder and unipolar major depression. *Psychiatry Res* 142 (2-3): 139-50.

Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW (1994): Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50 (1-3), 7-15.

Bechara A, Damasio H, Tranel D, Anderson SW (1998): Dissociation of working memory from decision-making within the human prefrontal cortex. *The Journal of Neuroscience* 18 (1), 428– 437.

Bechara A, Damasio H, Damasio AR (2000): Emotion, decision making and the orbitofrontal cortex. *Cereb Cortex* 10 (3): 295-307.

Bechara A, Tranel D, Damasio H (2000): Characterization of the decision-making deficit of patients with ventromedial prefrontal cortex lesions. *Brain* 123 (Pt 11): 2189-202.

Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hinds A, Anderson SW, Nathan PE (2001): Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. *Neuropsychologia* 39 (4): 376-89.

Bechara A, Damasio AR (2005): The somatic marker hypothesis: a neural theory of economic decision. *Games and Economic Behaviour* 52, 336–372.

Beck DA, Koenig HG (1996): Minor depression: a review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 26 (2): 177–209.

Benning SD, Patrick CJ, Iacono WG (2005): Psychopathy, startle blink modulation, and electrodermal reactivity in twin men. *Psychophysiology* 42 (6): 753–62.

Benson DF, Geschwind N (1982): The aphasias and related disorders. In: A.B. Baker and L.H. Baker (Eds.), *Clinical neurology*. Philadelphia: Harper & Row.

Bertolino A, Rubino V, Sambataro F, Blasi G, Latorre V, Fazio L, Caforio G, Petruzzella V, Kolachana B, Hariri A, Meyer-Lindenberg A, Nardini M, Weinberger DR, Scarabino T (2006): Prefrontal-hippocampal coupling during memory processing is modulated by COMT val158met genotype. *Biol Psychiatry* 60 (11), 1250–1258.

Bhat S, Dao DT, Terrillion CE, Arad M, Smith RJ, Soldatov NM, Gould TD (2012): CACNA1C (Ca(v)1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease. *Prog Neurobiol* 99 (1): 1–14.

Bigos KL, Mattay VS, Callicott JH, Straub RE, Vakkalanka R, Kolachana B, Hyde TM, Lipska BK, Kleinman JE, Weinberger DR (2010): Genetic variation in CACNA1C affects brain circuitries related to mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 67 (9): 939–45.

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 (11), 1943–1961.

Birkett P, Sigmundsson T, Sharma T, Touloupoulou T, Griffiths TD, Reveley A, Murray R (2008): Executive function and genetic predisposition to schizophrenia—the Maudsley family study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147: 285–293.

Bitsios P, Roussos P (2011): Tolcapone, COMT polymorphisms and pharmacogenomic treatment of schizophrenia. *Pharmacogenomics* 12 (4): 559–66.

Bond AJ, Lader MH (1974): The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol* 47: 211–8.

Bradley MM, Cuthbert BN, Lang PJ (1990a): Startle reflex modification: Emotion or attention? *Psychophysiology*, 27, 513–522 (Abstract). (Sep)

Bradley MM, Cuthbert BN, Lang PJ (1990b): Probe intensity and startle modulation. *Psychophysiology*, 27, S18 (Abstract).

Bradley MM, Lang PJ, Cuthbert BN (1990): Habituation and the affect- startle effect. *Psychophysiology*, 27, S18 (Abstract).

Bradley MM, Cuthbert BN, Lang PJ (1991): Startle and emotion: Lateral acoustic probes and the bilateral blink. *Psychophysiology*, 28, 285-295.

Bradley MM, Lang PJ, Cuthbert BN (1991): The Gainesville murders: Imagining the worst. *Psychophysiology*, 28, S14 (Abstract).

Bradley MM, Cuthbert BN, Lang PJ (1993): Pictures as prepulse: Attention and emotion in startle modification. *Psychophysiology*, 30, 541- 545.

Bradley M.M., Greenwald M.K., Hamm A.O. (1993): Affective picture processing. In The structure of emotion, eds. N. Birbaumer, A. Öhman (Seattle, WA: Hogrefe Huber), pp. 48-68.

Bradley MM, Codispoti M, Cuthbert BN, Lang PJ (2001): Emotion and motivation I: defensive and appetitive reaction in picture processing. *Emotion*, 1, 276- 298.

Bradley MM, Codispoti M, Lang PJ (2006): A multi-process account of startle modulation during affective perception. *Psychophysiology*, 43, 486–497.

Braff DL, Geyer MA (1990): Sensorimotor gating and schizophrenia. Human and animal model studies. *Arch Gen Psychiatry* 47 (2): 181-8.

Braver TS, Cohen JD, Nystrom LE, Jonides J, Smith EE, Noll DC (1997): A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage* 5 (1): 49-62.

Broadbent, DE (1975): The magic number seven after fifteen years. In: Kennedy, A.; Wilkes, A., editors. *Studies in Long-Term Memory*. New York: Wiley.

Brod JH (1997): Creativity and schizotypy. In: Claridge G, editor. *Schizotypy: Implications for Illness and Health*. Oxford: Oxford University Press; pp. 274–298.

Brown JS, Kalish HI, Farber IE (1951): Conditioned fear as revealed by magnitude of startle response to an auditory stimulus. *J Exp Psychol* 41 (5): 317-28.

Brown J, Bullock D, Grossberg S (1999): How the basal ganglia use parallel excitatory and inhibitory learning pathways to selectively respond to unexpected rewarding cues. *J Neurosci* 19: 10502–10511.

Bylsma LM, Morris BH, Rottenberg J (2008): A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clin Psychol Rev* 28 (4): 676–91.

Burgdoff J, Panksepp J (2006): The neurobiology of positive emotions. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 173-1887.

Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marenco S, Egan MF, Weinberger DR (2003): Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 160 (12): 2209–15.

Caramazza A, Zurif E (1976): Dissociations of algorithmic and heuristic processes in sentence comprehension: Evidence from aphasia. *Brain and Language*, 3, 572-582.

Caramazza A, McCloskey M (1988): The case for single-patient studies. *Cognitive Neuropsychology*, 5, 517-527.

Carver CS, White TL (1994): Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology* 67: 319–333.

Celikel FC, Kose S, Erkorkmaz U, Sayar K, Cumurcu BE, Cloninger CR (2010): Alexithymia and temperament and character model of personality in patients with major depressive disorder. *Compr Psychiatry* 51 (1): 64–70.

Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, Kolachana BS, Hyde TM, Herman MM, Apud J, Egan MF, Kleinman JE, Weinberger DR (2004): Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 75 (5): 807-21.

Churchland Patricia S. (1986): Replies to Commentaries on *Neurophilosophy Inquiry*, 29, 241-272.

Claridge G, Broks P (1984): Schizotypy and hemisphere function - I. Theoretical considerations and the measurement of schizotypy. *Pers Individ Dif* 5, 633–648.

Clark LA, Watson D (1991): Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol* 100 (3): 316–36.

Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR (1993): A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 50 (12): 975-90.

Codispoti M, Bradley MM, Lang, PJ (2001): Affective reactions to briefly presented pictures. *Psychophysiology*, 38, 474-478.

Collette F, Van der Linden M, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, Salmon E (2001): The functional anatomy of inhibition processes investigated with the Hayling task. *Neuroimage*, 14, 258–267.

Coltheart M (1985): Cognitive neuropsychology and the study of reading. In M.I. Posner O.S. Marin (Eds.), *Attention and Performance XI*. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates Inc.

Conklin HM, Curtis CE, Calkins ME, Iacono WG (2005): Working memory functioning in schizophrenia patients and their first-degree relatives: cognitive functioning shedding light on etiology. *Neuropsychologia* 43 (6): 930-42.

Cook 3rd EW, Hawk Jr LW, Davis TL, Stevenson VE (1991): Affective individual differences and startle reflex modulation. *J Abnorm Psychol* 100 (1): 5–13.

Cook 3rd EW, Davis TL, Hawk LW, Spence EL, Gautier CH (1992): Fearfulness and startle potentiation during aversive visual stimuli. *Psychophysiology* 29 (6): 633–45.

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 (Pt 3): 584-94.

Corr PJ, Kumari V, Wilson GD, Checkley S, Gray JA (1997): Harm avoidance and affective modulation of the startle reflex: A replication. *Personality and Individual Differences* 22: 591–593.

Curtis CE, Lebow B, Lake DS, Katsanis J, Iacono WG (1999): Acoustic startle reflex in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence of normal emotional modulation. *Psychophysiology* 36 (4): 469–75.

Cuthbert B, Bradley MM, York D, Lang PJ (1990): Affective imagery and startle modulation. *Psychophysiology*, 27, S24 (Abstract).

Cuthbert BN, Vrana SR, Bradley MM (1991): Imagery: Function and physiology. In *Advances in psychophysiology IV*, eds. P.K. Ackles, JR Jennings, M.G.H. Coles (London: Jessica Kingsley Publishers).

Cuthbert BN, Bradley MM, Lang PJ (1996): Probing picture perception: Activation and emotion. *Psychophysiology*, 33, 103-111.

Damasio AR (1995): L'errore di Cartesio. Emozione, ragione e cervello umano (Descartes' Error. Emotion, Reason, and the human Brain, 1994), Milano, Adelphi.

Damasio AR (2003): Alla ricerca di Spinoza. Emozioni, sentimenti e cervello (Looking for Spinoza. Joy, Sorrow, and the Feeling Brain, 2003), Milano, Adelphi.

Dao DT, Mahon PB, Cai X, Kovacsics CE, Blackwell RA, Arad M, Shi J, Zandi PP, O'Donnell P; Bipolar Genome Study (BiGS) Consortium, Knowles JA, Weissman MM, Coryell W, Scheftner WA, Lawson WB, Levinson DF, Thompson SM, Potash JB, Gould TD (2010): Mood disorder susceptibility gene CACNA1C modifies mood-related behaviors in mice and interacts with sex to influence behavior in mice and diagnosis in humans. *Biol Psychiatry* 68 (9): 801–10.

D'Ardenne K, McClure SM, Nystrom LE, Cohen JD (2008): BOLD responses reflecting dopaminergic signals in the human ventral tegmental area. *Science* 29 319 (5867):1264-7.

Davis M, Astrachan, DI (1978): Conditioned fear and startle magnitude: Effects of different footshock or backshock intensities used in training. *Journal of Experimental Psychology: Animal Behavior Processes*, 4, 95-103.

Davis M (1980): Neurochemical modulation of sensory-motor reactivity: acoustic and tactile startle reflexes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 4(2), 241-63.

Davis M, Gendelman, DS, Tischler MD, Gendelman, P. M. (1982): A primary acoustic startle circuit: lesion and stimulation studies. *Journal of Neuroscience*, 6, 791- 805.

Davis M (1984): The mammalian startle response. In R. C. Eaton (a cura di), *Neural mechanism of startle behavior* (pp. 287-351). New York: Plenum.

Davis M, Hitchcock JM, Rosen JB (1987): Anxiety and the amygdala: pharmacological and anatomical analysis of the fear-potentiated startle paradigm. In H. Bower Gordon (a cura di), *The Psychology of Learning and Motivation: advances in research and theory, Vol. 21* (pp. 263-305). San Diego, CA, US: Academic Press.

Davis M (1992): The role of the amygdala in fear-potentiated startle: implications for animal models of anxiety. *Trends Pharmacol Sci* 13 (1): 35-41.

Davis M, Falls WA, Campeau S, Kim M (1993): Fear-potentiated startle: a neural and pharmacological analysis. *Behavioural brain research*, 58 (1-2), 175-98.

Davis M, Yang Y, Shi CJ, Zhao Z (2004): Opiate receptors in the medial nucleus of the amygdala inhibition expression of fear-potentiated startle. Unpublished observations.

Davis M (2006): Neural system involved in fear and anxiety measured with fear potentiated startle. *American Psychologist*, 61 (8), 738-756.

de Frias CM, Annerbrink K, Westberg L, Eriksson E, Adolfsson R, Nilsson LG (2004): COMT gene polymorphism is associated with declarative memory in adulthood and old age. *Behav Genet* 34 (5), 533–539

Deng Y, Ma X, Tang Q (2013): Brain response during visual emotional processing: an fMRI study of alexithymia. *Psychiatry Res* 213 (3): 225–9.

Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, Bhalang K, Sigurdsson A, Belfer I, Goldman D, Xu K, Shabalina SA, Shagin D, Max MB, Makarov SS, Maixner W (2005): Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 14 (1):135-43.

Drabant EM, Hariri AR, Meyer-Lindenberg A, Munoz KE, Mattay VS, Kolachana BS, Egan MF, Weinberger DR (2006): Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Arch Gen Psychiatry* 63 (12): 1396-406.

Ebner-Priemer UW, Badeck S, Beckmann C, Wagner A, Feige B, Weiss I, Lieb K, Bohus M (2005): Affective dysregulation and dissociative experience in female

patients with borderline personality disorder: a startle response study. *J Psychiatr Res* 39 (1): 85–92.

Ehrlichman H, Bastone L (1992): The use of odour in the study of emotion. In *Fragrance: The psychology and biology of perfume*, eds. S. Van Toller, G.H. Dodd (London: Elsevier), pp. 143-160.

Ehrlichman H, Brown S, Zhu J, Warrenburg S (1995): Startle reflex modulation during exposure to pleasant and unpleasant odors. *Psychophysiology*, 32, 150-154.

Elliot AJ, Payen V, Brisswalter J, Cury F, Thayer JF (2011): A subtle threat cue, heart rate variability, and cognitive performance. *Psychophysiology* 48 (10): 1340–5.

Engen R, Levy N, Schlosberg H (1958): The dimensional analysis of a new series of facial expressions. *Journal of Experimental Psychology*, 55, 454-458.

Engen T (1982): *The perception of odors*. Nex York: Academic Press.

Enoch MA, Xu K, Ferro E, Harris CR, Goldman D (2003): Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatr Genet* 13 (1): 33-41.

Epperson CN, Pittman B, Czarkowski KA, Stiklus S, Krystal JH, Grillon C (2007): Luteal-phase accentuation of acoustic startle response in women with premenstrual dysphoric disorder. *Neuropsychopharmacology* 32 (10): 2190-8.

Erk S, Meyer-Lindenberg A, Schnell K, Opitz von Boberfeld C, Esslinger C, Kirsch P, Grimm O, Arnold C, Haddad L, Witt SH, Cichon S, Nöthen MM, Rietschel M, Walter H (2010): Brain function in carriers of a genome-wide supported bipolar disorder variant. *Arch Gen Psychiatry* 67 (8): 803–11.

Ernst M, Bolla K, Mouratidis M, Contoreggi C, Matochik JA, Kurian V, Cadet JL, Kimes AS, London ED (2002): Decision-making in a Risk-taking Task: A PET study. *Neuropsychopharmacology*, 26, 682–691.

Eshel N, Roiser JP (2010): Reward and punishment processing in depression. *Biol Psychiatry* 68 (2):118–24.

Eysenck HJ (1965): Extraversion and the acquisition of eyeblink and GSR conditioned responses. *Psychol Bull* 63: 258–70.

Eysenck HJ (1967): *The biological basis of personality*. Spring®eld: Thomas

Eysenck Hans Jürgen, Eysenck Sybil BG (1975): Manual of the Eysenck Personality Questionnaire. London: Hodder and Stoughton.

Fanselow MS (2000): Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behav Brain Res* 110 (1–2): 73–81.

Ferguson E, Bibby PA, Rosamond S, O'Grady C, Parcell A, Amos C, McCutcheon C, O'Carroll R (2009): Alexithymia, cumulative feedback, and differential response patterns on the Iowa Gambling Task. *J Pers* 77 (3): 883-902.

Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, Fan J, Kirov G, Perlis RH, Green EK, Smoller JW, Grozeva D, Stone J, Nikolov I, Chambert K, Hamshere ML, Nimgaonkar VL, Moskvina V, Thase ME, Caesar S, Sachs GS, Franklin J, Gordon-Smith K, Ardlie KG, Gabriel SB, Fraser C, Blumenstiel B, Defelice M, Breen G, Gill M, Morris DW, Elkin A, Muir WJ, McGhee KA, Williamson R, MacIntyre DJ, MacLean AW, St CD, Robinson M, Van Beck M, Pereira AC, Kandaswamy R, McQuillin A, Collier DA, Bass NJ, Young AH, Lawrence J, Ferrier IN, Anjorin A, Farmer A, Curtis D, Scolnick EM, McGuffin P, Daly MJ, Corvin AP, Holmans PA, Blackwood DH, Gurling HM, Owen MJ, Purcell SM, Sklar P, Craddock N; Wellcome Trust Case Control Consortium (2008): Collaborative genome-wide association analysis supports a role for ANK3 and CACNA1C in bipolar disorder. *Nat Genet* 40 (9): 1056–8.

Fisher SE, Scharff C (2009): FOXP2 as a molecular window into speech and language. *Trends Genet* 25: 166–177.

Fodor JA (1983): Modularity of Mind: An Essay on Faculty Psychology. Cambridge, Mass.: MIT Press.

Fodor JA, Pylyshyn ZW (1988): Connectionism and cognitive architecture: A critical analysis. *Cognition*, 28 (1–2), 3–71.

Fogley R, Warman D, Lysaker PH (2014): Alexithymia in schizophrenia: associations with neurocognition and emotional distress. *Psychiatry Res* 218 (1–2): 1–6.

Fukui H, Murai T, Fukuyama H, Hayashi T, Hanakawa T (2005): Functional activity related to risk anticipation during performance of the Iowa gambling task. *NeuroImage*, 24, 253–259.

Geyer MA, Braff DL (1987): Startle habituation and sensorimotor gating in schizophrenia and related animal models. *Schizophr Bull* 13 (4): 643-68.

Geyer MA, Krebs-Thomson K, Braff DL, Swerdlow NR (2001): Pharmacological studies of prepulse inhibition models of sensorimotor gating deficits in schizophrenia: a decade in review. *Psychopharmacology* (Berl). 156 (2-3): 117-54.

Giakoumaki SG, Bitsios P, Frangou S, Roussos P, Aasen I, Galea A, Kumari V (2010): Low baseline startle and deficient affective startle modulation in remitted bipolar disorder patients and their unaffected siblings. *Psychophysiology* 47 (4): 659–68.

Giakoumaki SG, Roussos P, Tsapakis EM, Koiliari E, Pasparakis E, Zouraraki C, Bitsios P (2013): Cognitive and personality analysis of startle reactivity in a large cohort of healthy males. *Biol Psychol* 94 (3): 582–91.

Golden CJ (1978): The Stroop color and word test: A manual for clinical and experimental uses. Chicago: Stoelting Co.

Goldman-Rakic PS, Muly EC III, Williams GV (2000): D1 receptors in prefrontal cells and circuits. *Brain Res Rev* 31 (2–3), 295–301.

Gong X, Jia M, Ruan Y, Shuang M, Liu J, Wu S, Guo Y, Yang J, Ling Y, Yang X, Zhang D (2004): Association between the FOXP2 gene and autistic disorder in Chinese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 127B (1): 113-6.

Goodglass H, Kaplan E (1972): The assessment of aphasia and related disorders. Philadelphia: Lea and Febiger.

Gottesman II, Gould TD (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160 (4): 636-45.

Grace AA (1993): Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *J Neural Transm Gen Sect* 91 (2–3), 111–134.

Graf P, Squire LR, Mandler G (1984): The information that amnesic patients do not forget. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 10 (1): 164-78.

Graham FK (1975): Presidential Address, 1974. The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology* 12 (3): 238-48.

Graham FK (1997): Afterword: Pre-attentive processing and passive and active attention. In P. J. Lang, R. F. Simons, & M. T. Balaban (a cura di), *Attention and orienting: Sensory and motivational processes* (417-452). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

Green EK, Grozeva D, Jones I, Jones L, Kirov G, Caesar S, Gordon-Smith K, Fraser C, Forty L, Russell E, Hamshere ML, Moskvina V, Nikolov I, Farmer A, McGuffin P; Wellcome Trust Case Control Consortium, Holmans PA, Owen MJ, O' Donovan MC, Craddock N (2010): The bipolar disorder risk allele at CACNA1C also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 15 (10): 1016–22.

Greenwald MK, Bradley MM, Cuthbert BN, Lang PJ (1990): The acoustic startle response indexes aversive learning. *Psychophysiology*, 27, S36 (Abstract).

Grillon C (2002): Startle reactivity and anxiety disorders: aversive conditioning, context, and neurobiology. *Biol Psychiatry* 52 (10): 958–75.

Grillon C, Baas J (2003): A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clin Neurophysiol* 114 (9): 1557–79.

Grillon C, Pine DS, Baas JM, Lawley M, Ellis V, Charney DS (2006): Cortisol and DHEAS are associated with startle potentiation during aversive conditioning in humans. *Psychopharmacology* 186 (3): 434–41.

Grillon C, Franco-Chaves JA, Mateus CF, Ionescu DF, Zarate CA (2013): Major depression is not associated with blunting of aversive responses; evidence for enhanced anxious anticipation. *PLoS One* 8 (8): e70969.

Hackley SA, Graham FK (1991): Passive and active attention to input: Active attention and localized, selective analysis. In *Handbook of cognitive psychophysiology: Central and autonomic nervous system approaches*, eds. J.R. Jennings M.G.H. Coles (Chichester: Wiley).

Hamm AO, Vaitl D (1996): Affective learning: awareness and aversion. *Psychophysiology* 33(6): 698-710.

Harrison PJ, Weinberger DR (2005): Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 10(1): 40-68.

Harver A, Katkin ES, Bott K, Ehrlichman H, Warrenburg S (1989): Autonomic and affective responses to odors. Paper presented at the annual meeting of the Society for Psychophysiological Research, Minneapolis, MN.

Hasler G, Drevets WC, Gould TD, Gottesman II, Manji HK (2006): Toward constructing an endophenotype strategy for bipolar disorders. *Biol Psychiatry* 60: 93–105.

Hazlett EA, Speiser LJ, Goodman M, Roy M, Carrizal M, Wynn JK, Williams WC, Romero M, Minzenberg MJ, Siever LJ, New AS (2007): Exaggerated affect-modulated startle during unpleasant stimuli in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 62(3): 250–5.

Heilman KM, Watson RT, Bowers D (1983): Affective disorders associated with hemispheric disease. In *Neuropsychology of human emotion*, eds. K.M. Heilman, P. Satz (New York: Plenum Press), pp. 45-64.

Heller W, Nitscke JB (1997): Regional brain activity in emotion: a framework for understanding cognition in depression. *Cogn Emot* 11(5–6): 637–61.

Heponiemi T, Ravaja N, Elovainio M, Naatanen P, Keltikangas-Jarvinen L (2006): Experiencing positive affect and negative affect during stress: Relationships to cardiac reactivity and to facial expressions. *Scandinavian Journal of Psychology*, 47, 327-337.

Hettema JM, Annas P, Neale MC, Kendler KS, Fredrikson M (2003): A twin study of the genetics of fear conditioning. *Arch Gen Psychiatry* 60: 702–8.

Hoffman HS, Searle JL (1968): Acoustic and temporal factors in the evocation of startle. *J Acoust Soc Am* 43(2): 269-82.

Honkalampi K, Hintikka J, Tanskanen A, Lehtonen J, Viinamäki H (2000): Depression is strongly associated with alexithymia in the general population. *J Psychosom Res* 48(1): 99-104.

Horn NR, Dolan M, Elliott R, Deakin JF, Woodruff PW (2003): Response inhibition and impulsivity: An fMRI study. *Neuropsychologia*, 41, 1959–1966.

Hughes JW, York KM, Li Q, Freedland KE, Carney RM, Sheps DS (2008): Depressive symptoms predict heart rate recovery after exercise treadmill testing in patients with coronary artery disease: results from the Psychophysiological Investigation of Myocardial Ischemia Study. *Psychosom Med* 70(4): 456–60.

Jabbi M, Kema IP, van der Pompe G, te Meerman GJ, Ormel J, den Boer JA (2007): Catechol-O-methyltransferase polymorphism and susceptibility to major depressive disorder modulates psychological stress response. *Psychiatric Genetics*, 17, 183–193.

Jabbi M, Korf J, Kema IP, Hartman C, van der Pompe G, Minderaa RB, Ormel J, den Boer JA (2007): Convergent genetic modulation of the endocrine stress

response involves polymorphic variations of 5-HTT, COMT and MAOA. *Molecular Psychiatry*, 12, 483–490.

Jogia J, Ruberto G, Lelli-Chiesa G, Vassos E, Maieru' M, Tatarelli R, Girardi P, Collier D, Frangou S (2011): The impact of the CACNA1C gene polymorphism on frontolimbic function in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 16(11): 1070–1.

Johnson SL, Edge MD, Holmes MK, Carver CS (2012): The Behavioral Activation System and Mania. *Annu Rev Clin Psychol* 8: 243–267.

Joober R, Gauthier J, Lal S, Bloom D, Lalonde P, Rouleau G, Benkelfat C, Labelle A (2002): Catechol-O-methyltransferase Val-108/158-Met gene variants associated with performance on the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Gen Psychiatry* 59(7): 662-3.

Kang JI, Namkoong K, Ha RY, Jhung K, Kim YT, Kim SJ (2010): Influence of BDNF and COMT polymorphisms on emotional decision making. *Neuropharmacology* 58(7): 1109-13.

Karayiorgou M, Altemus M, Galke BL, Goldman D, Murphy DL, Ott J, Gogos JA (1997): Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94: 4572–5.

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.

Karukivi M, Hautala L, Kaleva O, Haapasalo-Pesu KM, Liuksila PR, Joukamaa M, Saarijärvi S (2010): Alexithymia is associated with anxiety among adolescents. *J Affect Disord* 125 (1–3): 383–7.

Kauhanen J, Hallikainen T, Tuomainen TP, Koulu M, Karvonen MK, Salonen JT, Tiihonen J (2000): Association between the functional polymorphism of catechol-O-methyltransferase gene and alcohol consumption among social drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research* 24:135–139.

Kaviani H, Gray JA, Checkley SA, Raven PW, Wilson GD, Kumari V (2004): Affective modulation of the startle response in depression: influence of the severity of depression, anhedonia, and anxiety. *J Affect Disord* 83(1): 21–31.

Kelley MP, Coursey RD, (1992): Factor structure of schizotypy scales. *Pers Individ Diff* 13 (6), 723 – 731.

Koch M (1999): The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol* 59(2):107-28.

Lacey JL, Lacey BC (1970): Some autonomic-central nervous system interrelationships. In *Physiological correlates of emotion*, ed. P. Black (New York: Academic Press), pp. 205-227.

Lai CS, Fisher SE, Hurst JA, Vargha-Khadem F, Monaco AP (2001): A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature* 413 (6855): 519-23.

Lane RD, Sechrest L, Reidel R, Weldon V, Kaszniak A, Schwartz GE (1996): Impaired verbal and nonverbal emotion recognition in alexithymia. *Psychosom Med* 58 (3): 203-10.

Lang PJ (1980): Behavioral treatment and bio-behavioral assessment: computer applications. In: Sidowski JB, Johnson JH, Williams TA, editors. *Technology in mental health care delivery systems*. Norwood, NJ: Ablex Publishing p. 119–37.

Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (1990): Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol Rev* 97: 377–95.

Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (1990): Emotion, attention and the startle reflex. *Psychological Review*, 97, 377-398.

Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (1992): A motivational analysis of emotion: Reflex-cortex connections. *Psychological Science*, 3, 44-49.

Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN, Patrick CJ (1993): Emotion and psychopathology: A startle probe analysis. In *Progress in experimental personality and psychopathology research: Models and methods of psychopathology*, Vol. 16, eds. L. Chapman, D. Fowles (New York: Springer), pp. 163-199.

Lang PJ, Greenwald MK, Bradley MM, Hamm AO (1993): Looking at pictures: Affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology*, 30, 261-273.

Lang PJ, Bradley MM (1994): Measuring emotion: The self-assessment manikin and the semantic differential. *Journal of Behavior Therapy & Experimental Psychiatry*, 25 (1), 49-59.

Lang PJ (1995): The emotion probe. Studies of motivation and attention. *American Psychologist*, 50, 372-385.

Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (1998): Emotion and attention: Stop, look, and listen. *Current Psychology of Cognition*, 17 (4-5), 997-1020.

Lang PJ, Davis M, Öhman A (2000): Fear and anxiety: animal models and human cognitive psychophysiology. *Journal of Affective Disorders*, 61, 137-159.

Lang PJ, Davis M (2006): Emotion, motivation, and the brain: reflex foundations in animal and human research. *Progress in Brain Research*, 156, 3–29.

Laruelle M, Abi-Dargham A, Gil R, Kegeles L, Innis R (1999): Increased dopamine transmission in schizophrenia: relationship to illness phases. *Biol Psychiatry* 46 (1), 56–72.

LeDoux JE (1996): *The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life*. New York: Simon and Schuster (trad. it.: *Il cervello emotivo. Alle origini delle emozioni*, Milano: Baldini & Castoldi, 1998).

Ledoux JE, Muller J (1997): Emotional memory and psychopathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352 (1362): 1719–26.

Lee I, Lee CH (2013): Contextual behavior and neural circuits. *Front Neural Circuits* 7: 84

Lee Y, López 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 (11): 3775-89.

Ley R, Bryden M (1982): A dissociation of right and left hemispheric effects for recognizing emotional tone and verbal content. *Brain Cognition*, 1, 3-9.

Leweke F, Leichsenring F, Kruse J, Hermes S (2012): Is alexithymia associated with specific mental disorders? *Psychopathology* 45(1): 22–8.

Lieberman P, Friedman J, Feldman LS (1990): Syntax comprehension deficits in Parkinson's disease. *J Nerv Ment Dis* 178 (6): 360-5.

Li H, Yamagata T, Mori M, Momoi MY (2005): Absence of causative mutations and presence of autism-related allele in FOXP2 in Japanese autistic patients. *Brain Dev* 27 (3): 207-10.

Limberg A, Barnow S, Freyberger HJ, Hamm AO (2011): Emotional vulnerability in borderline personality disorder is cue specific and modulated by traumatization. *Biol Psychiatry* 69 (6): 574–82.

Luminet O, de Timary P, Buyschaert M, Luts A (2006): The role of alexithymia factors in glucose control of persons with type 1 diabetes: a pilot study. *Diabetes Metab* 32 (5 Pt 1): 417-24.

Manning SK, Melchiori MP (1974): Words that upset urban college students: Measured with GSRs and rating scales. *Journal of Social Psychology*, 94, 305-306.

Maren S, Phan KL, Liberzon I (2013): The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci* 14 (6): 417–28.

Mardaga S, Hansenne M (2009): Autonomic aspect of emotional response in depressed patients: relationships with personality. *Neurophysiol Clin* 39 (4–5): 209–16.

Marshall C, Newcombe F (1981): Lexical access: A perspective from pathology. *Cognition*, Volume 10, Issues 1–3, Pages 209–214.

Marshall DF (1986): The question of an official language: Language rights and the English language amendment. *International Journal of the Sociology of Language* 60, 7-75.

Mattay VS, Tessitore A, Callicott JH, Bertolino A, Goldberg TE, Chase TN, Hyde TM, Weinberger DR (2002): Dopaminergic modulation of cortical function in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 51 (2): 156-64.

Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, Hariri AR, Tessitore A, Egan MF, Kolachana B, Callicott JH, Weinberger DR (2003): Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100 (10): 6186-91.

Mattila AK, Kronholm E, Jula A, Salminen JK, Koivisto AM, Mielonen RL, Joukamaa M (2008): Alexithymia and somatization in general population. *Psychosom Med* 70(6): 716-22.

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(1), 127–137.

Matsumoto M, Weickert CS, Beltaifa S, Kolachana B, Chen J, Hyde TM, Herman MM, Weinberger DR, Kleinman JE (2003): Catechol O-methyltransferase (COMT) mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 28 (8): 1521-30.

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 (1-2): 58-67.

McTeague LM, Lang PJ (2012): The anxiety spectrum and the reflex physiology of defense: from circumscribed fear to broad distress. *Depress Anxiety* 29 (4): 264–81.

Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR (2006): Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 7 (10): 818–27.

Miltner W, Matjak M, Braun C, Diekmann H, Brody S (1994): Emotional qualities of odors and their influence on the startle reflex in humans. *Psychophysiology*, 31, 107-110.

McClure SM, Berns GS, Montague PR (2003): Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron* 38 (2): 339-46.

Meyer-Lindenberg A, Kohn PD, Kolachana B, Kippenhan S, McInerney-Leo A, Nussbaum R, Weinberger DR, Berman KF (2005): Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype. *Nat Neurosci* 8(5), 594–596.

Mier D, Kirsch P, Meyer-Lindenberg A (2010): Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 15 (9): 918-27.

Miller P, Byrne M, Hodges A, Lawrie SM, Owens DG, Johnstone EC (2002): Schizotypal components in people at high risk of developing schizophrenia: early findings from the Edinburgh High-Risk Study. *Br J Psychiatry* 180: 179-84.

Milner B (1965): Memory disturbance after bilateral hippocampal lesions. In Milner/S.E. Glickman, Cognitive processes and the brain. Princeton, N.J.: Van Nostrand.

Milner B, Corkin S, Teuber HL (1968): Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of HM. *Neuropsychologia*, Vol 6(3), 1968, 215-234.

Mishkin M, Appenzeller T (1987): The anatomy of memory. *Sci Am* 256 (6): 80-9.

Montag C, Buckholtz JW, Hartmann P, Merz M, Burk C, Hennig J, Reuter M (2008): COMT genetic variation affects fear processing: psychophysiological evidence. *Behav Neurosci* 122 (4): 901-9.

Mynett-Johnson LA, Murphy VE, Claffey E, Shields DC, McKeon P (1998): Preliminary evidence of an association between bipolar disorder in females and the catechol-O-methyltransferase gene. *Psychiatr Genet* 8: 221-5.

Nackley AG, Shabalina SA, Tchivileva IE, Satterfield K, Korchynskyi O, Makarov SS, Maixner W, Diatchenko L (2006): Human catechol-O-methyltransferase haplotypes modulate protein expression by altering mRNA secondary structure. *Science* 314 (5807): 1930-3.

Nathans J (1989): The genes for color vision. *Sci Am* 260 (2): 42-9.

Nemiah JC, Sifneos PE (1970): Psychosomatic illness: a problem in communication. *Psychother Psychosom* 18(1):154-60.

Nesse RM (2000): Is depression an adaptation? *Arch Gen Psychiatry* 57(1): 14-20.

Newell A (1980): Physical symbol systems. *Cognitive Science* 4: 135-83.

Newell A, Rosenbloom PS, Laird, JE (1989): Symbolic architectures for cognition. In M.I. Posner (Ed.), *Foundations of cognitive science*. Cambridge, MA: MIT Press.

Newell A (1990): *Unified Theories of Cognition*. Cambridge, MA: Harvard University Press.

Nissen C, Holz J, Blechert J, Feige B, Riemann D, Voderholzer U, Normann C (2010): Learning as a model for neural plasticity in major depression. *Biol Psychiatry* 68(6): 544-52.

Nyegaard M, Demontis D, Foldager L, Hedemand A, Flint TJ, Sørensen KM, Andersen PS, Nordentoft M, Werge T, Pedersen CB, Hougaard DM, Mortensen

PB, Mors O, Børglum AD (2010): CACNA1C (rs1006737) is associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 15(2): 119–21.

O'Brien-Simpson L, Di Parsia P, Simmons JG, Allen NB (2009): Recurrence of major depressive disorder is predicted by inhibited startle magnitude while recovered. *J Affect Disord* 112 (1–3): 243–9.

Obrist PA, Webb RA, Sutterer JR, Howard JL (1970): Cardiac deceleration and reaction time: an evaluation of two hypotheses. *Psychophysiology*, 6, 695-706.

O'Doherty JP (2004): Reward representations and reward-related learning in the human brain: insights from neuroimaging. *Curr Opin Neurobiol* 14 (6): 769-76.

O'Doherty J, Dayan P, Schultz J, Deichmann R, Friston K, Dolan RJ (2004): Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 304 (5669): 452-4.

Ohara K, Nagai M, Suzuki Y, Ohara K (1998): Low activity allele of catechol-o-methyltransferase gene and Japanese unipolar depression. *Neuroreport* 9: 1305–8.

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.

Panayiotou G, Vrana SR (1998): Effect of self-focused attention on the startle reflex, heart rate, and memory performance among socially anxious and nonanxious individuals. *Psychophysiology* 35 (3): 328-36.

Papolos DF, Veit S, Faedda GL, Saito T, Lachman HM (1998): Ultra-ultra rapid cycling bipolar disorder is associated with the low activity catecholamine-O-methyltransferase allele. *Mol Psychiatry* 3: 346–9.

Park J, Kanwisher N (1994): Negative priming for spatial locations: Identity mismatching, not distractor inhibition. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 20, 613-623.

Park S, Gooding DC (2014): Working memory impairment as an endophenotypic marker of an endophenotypic marker of a schizophrenia diathesis. *Schizophr Res Cogn* 1(3): 127-136.

Pasparakis E, Koiliari E, Zouraraki C, Tsapakis E-M, Roussos P., Giakoumaki SG, P. Bitsios (2015): The effects of the CACNA1C rs1006737 A/G on affective startle modulation in healthy males, *European Psychiatry*, 30(4): 492-8.

Patrick CJ, Berthot BD, Erickson LM (1992): Emotional imagery and startle modulation: Fear, empathy, anger. Paper presented at the annual meeting of the Society for Psychophysiological Research, San Diego, CA.

Patrick CJ, Bradley MM, Lang PJ (1993): Emotion in the criminal psychopath: Startle reflex modulation. *Journal of Abnormal Psychology* 102: 82–92.

Pauli P, Conzelmann A, Mucha RF, Weyers P, Baehne CG, Fallgatter AJ, Jacob CP, Lesch KP (2010): Affect-modulated startle reflex and dopamine D4 receptor gene variation. *Psychophysiology* 47 (1): 25–33.

Perrier E, Pompei F, Ruberto G, Vassos E, Collier D, Frangou S (2011): Initial evidence for the role of CACNA1C on subcortical brain morphology in patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 26 (3): 135–7.

Pritchard JK, Stephens M, Donnelly P (2000): Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics* 155 (2): 945–59.

Raine A (2006): Schizotypal personality: neurodevelopmental and psychosocial trajectories. *Annu Rev Clin Psychol* 2: 291-326.

Ribasés M, Ramos-Quiroga JA, Hervás A, Sánchez-Mora C, Bosch R, Bielsa A, Gastaminza X, Lesch KP, Reif A, Renner TJ, Romanos M, Warnke A, Walitza S, Freitag C, Meyer J, Palmason H, Casas M, Bayés M, Cormand B (2012): Candidate system analysis in ADHD: evaluation of nine genes involved in dopaminergic neurotransmission identifies association with DRD1. *World J Biol Psychiatry* 13 (4): 281-92.

Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kähler AK, Akterin S, Bergen SE, Collins AL, Crowley JJ, Fromer M, Kim Y, Lee SH, Magnusson PK, Sanchez N, Stahl EA, Williams S, Wray NR, Xia K, Bettella F, Borglum AD, Bulik-Sullivan BK, Cormican P, Craddock N, de Leeuw C, Durmishi N, Gill M, Golimbet V, Hamshere ML, Holmans P, Hougaard DM, Kendler KS, Lin K, Morris DW, Mors O, Mortensen PB, Neale BM, O'Neill FA, Owen MJ, Milovancevic MP, Posthuma D, Powell J, Richards AL, Riley BP, Ruderfer D, Rujescu D, Sigurdsson E, Silagadze T, Smit AB, Stefansson H, Steinberg S, Suvisaari J, Tosato S, Verhage M, Walters JT; Multicenter Genetic Studies of Schizophrenia Consortium, Levinson DF, Gejman PV, Kendler KS, Laurent C, Mowry BJ, O'Donovan MC, Owen MJ, Pulver AE, Riley BP, Schwab SG, Wildenauer DB, Dudbridge F, Holmans P, Shi J, Albus M, Alexander M, Campion D, Cohen D, Dikeos D, Duan J, Eichhammer P, Godard S, Hansen M, Lerer FB, Liang KY, Maier W, Mallet J, Nertney DA, Nestadt G, Norton N, O'Neill FA, Papadimitriou GN, Ribble R, Sanders AR, Silverman JM, Walsh

D, Williams NM, Wormley B; Psychosis Endophenotypes International Consortium, Arranz MJ, Bakker S, Bender S, Bramon E, Collier D, Crespo-Facorro B, Hall J, Iyegbe C, Jablensky A, Kahn RS, Kalaydjieva L, Lawrie S, Lewis CM, Lin K, Linszen DH, Mata I, McIntosh A, Murray RM, Ophoff RA, Powell J, Rujescu D, Van Os J, Walshe M, Weisbrod M, Wiersma D; Wellcome Trust Case Control Consortium 2, Donnelly P, Barroso I, Blackwell JM, Bramon E, Brown MA, Casas JP, Corvin AP, Deloukas P, Duncanson A, Jankowski J, Markus HS, Mathew CG, Palmer CN, Plomin R, Rautanen A, Sawcer SJ, Trembath RC, Viswanathan AC, Wood NW, Spencer CC, Band G, Bellenguez C, Freeman C, Hellenthal G, Giannoulatou E, Pirinen M, Pearson RD, Strange A, Su Z, Vukcevic D, Donnelly P, Langford C, Hunt SE, Edkins S, Gwilliam R, Blackburn H, Bumpstead SJ, Dronov S, Gillman M, Gray E, Hammond N, Jayakumar A, McCann OT, Liddle J, Potter SC, Ravindrarajah R, Ricketts M, Tashakkori-Ghanbaria A, Waller MJ, Weston P, Widaa S, Whittaker P, Barroso I, Deloukas P, Mathew CG, Blackwell JM, Brown MA, Corvin AP, McCarthy MI, Spencer CC, Bramon E, Corvin AP, O'Donovan MC, Stefansson K, Scolnick E, Purcell S, McCarroll SA, Sklar P, Hultman CM, Sullivan PF (2013): Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 45 (10): 1150–9.

Rottenberg J, Kasch KL, Gross JJ, Gotlib IH (2002): Sadness and amusement reactivity differentially predict concurrent and prospective functioning in major depressive disorder. *Emotion* 2 (2):135–46.

Rottenberg J, Gross JJ, Gotlib IH (2005): Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol* 114 (4): 627–39.

Roussos P, Giakoumaki SG, Pavlakis S, Bitsios P (2008): Planning, decision-making and the COMT rs4818 polymorphism in healthy males. *Neuropsychologia* 46(2): 757-63.

Roussos P, Giakoumaki SG, Bitsios P (2009a): Cognitive and emotional processing in high novelty seeking associated with the L-DRD4 genotype. *Neuropsychologia* 47 (7): 1654–9.

Roussos P, Giakoumaki SG, Bitsios P (2009b): A risk PRODH haplotype affects sensori-motor gating, memory, schizotypy, and anxiety in healthy male subjects. *Biol Psychiatry* 65 (12): 1063–70.

Roussos P, Giakoumaki SG, Georgakopoulos A, Robakis NK, Bitsios P (2011): The CACNA1C and ANK3 risk alleles impact on affective personality traits and startle reactivity but not on cognition or gating in healthy males. *Bipolar Disord* 13 (3): 250–9.

Roussos P, Bitsios P, Giakoumaki SG, McClure MM, Hazlett EA, New AS, Siever LJ (2013): CACNA1C as a risk factor for schizotypal personality disorder and schizotypy in healthy individuals. *Psychiatry Res* 206 (1): 122–3.

Roussos P, Mitchell AC, Voloudakis G, Fullard JF, Pothula VM, Tsang J, Stahl EA, Georgakopoulos A, Ruderfer DM, Charney A, Okada Y, Siminovitch KA, Worthington J, Padyukov L, Klareskog L, Gregersen PK, Plenge RM, Raychaudhuri S, Fromer M, Purcell SM, Brennand KJ, Robakis NK, Schadt EE, Akbarian S, Sklar P. (2014): A role for non-coding variation in schizophrenia. *Cell Rep* 9 (4): 1417–29.

Sandi C, Richter-Levin G (2009): From high anxiety trait to depression: a neurocognitive hypothesis. *Trends Neurosci* 32 (6): 312–20.

Russell JA (1979): Affective space is bipolar. *Journal of Personality and Social Psychology*, 37, 345-356.

Russell JA (1980): A circumplex model of affect. *Journal of Personality and Social Psychology*, 39, 1161-1178.

Russell JA (2003): Core Affect and the Psychological Construction of Emotion. *Psychological Review*, 110(1), 145-172.

Sanjuán J, Tolosa A, González JC, Aguilar EJ, Pérez-Tur J, Nájera C, Moltó MD, de Frutos R (2006): Association between FOXP2 polymorphisms and schizophrenia with auditory hallucinations. *Psychiatr Genet* 16 (2): 67-72.

Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium (2014): Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511 (7510): 421–7.

Schlenker R, Cohen R, Hopmann G (1995): Affective modulation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 245(6): 309–18.

Schneirla T (1959): An evolutionary and developmental theory of biphasic processes underlying approach and withdrawal. In M. Jones (Ed.), *Nebraska Symposium on Motivation*. Lincoln: University of Nebraska Press.

Schultz W, Dayan P, Montague PR (1997a): A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275 (5306): 1593-9. Mar 14

Schultz W (1997b): Dopamine neurons and their role in reward mechanisms. *Curr Opin Neurobiol* 7 (2): 191-7. Apr

Scoville WB, Milner B (1957): Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20 (1): 11–21.

Sejnowski TJ (1986): Higher-order Boltzmann machines. AIP Conference Proceedings, 151 (1): 398-403.

Shallice T (1988): From neuropsychology to mental structure. Cambridge: Cambridge University Press.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (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 Suppl 20: 22-33; quiz 34-57.

Sifneos PE (1972): Short Term Psychotherapy and Emotional Crisis. Harvard University Press.

Sifneos PE (1973): The prevalence of 'alexithymic' characteristics in psychosomatic patients. *Psychother Psychosom* 22 (2): 255-62.

Sklar P, Smoller JW, Fan J, Ferreira MA, Perlis RH, Chambert K, Nimgaonkar VL, McQueen MB, Faraone SV, Kirby A, de Bakker PI, Ogdie MN, Thase ME, Sachs GS, Todd-Brown K, Gabriel SB, Sougnez C, Gates C, Blumenstiel B, Defelice M, Ardlie KG, Franklin J, Muir WJ, McGhee KA, MacIntyre DJ, McLean A, VanBeck M, McQuillin A, Bass NJ, Robinson M, Lawrence J, Anjorin A, Curtis D, Scolnick EM, Daly MJ, Blackwood DH, Gurling HM, Purcell SM (2008): Whole genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 13 (6): 558–69.

Sloan DM, Strauss ME, Wisner KL. Diminished response to pleasant stimuli by depressed women. *J Abnorm Psychol* 2001;110(3):488–93.

Smith DP, Hillman CH, Duley AR (2005): Influences of age on emotional reactivity during picture processing. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 60 (1): P 49-56.

Smith JC, Bradley MM, Lang PJ (2005): State anxiety and affective physiology: effects of sustained exposure to affective pictures. *Biol Psychol* 69 (3): 247-60.

Smolka MN, Schumann G, Wrase J, Grüsser SM, Flor H, Mann K, Braus DF, Goldman D, Büchel C, Heinz A (2005): Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *J Neurosci* 25 (4): 836-42.

Smyrnis N, Avramopoulos D, Evdokimidis I, Stefanis CN, Tsekou H, Stefanis NC (2007): Effect of schizotypy on cognitive performance and its tuning by COMT val158 met genotype variations in a large population of young men. *Biol Psychiatry* 61 (7): 845-53.

Snitz BE, Macdonald AW 3rd, Carter CS (2006): Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: A meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 32(1): 179-94.

Španiel F, Horáček J, Tintěra J, Ibrahim I, Novák T, Čermák J, Klírová M, Höschl C (2011): Genetic variation in FOXP2 alters grey matter concentrations in schizophrenia patients. *Neurosci Lett* 493 (3): 131-5.

Sponheim SR, Steele VR, McGuire KA (2004): Verbal memory processes in schizophrenia patients and biological relatives of schizophrenia patients: intact implicit memory, impaired explicit recollection. *Schizophr Res* 71(2-3): 339-48.

Spiteri E, Konopka G, Coppola G, Bomar J, Oldham M, Ou J, Vernes SC, Fisher SE, Ren B, Geschwind DH (2007): Identification of the transcriptional targets of FOXP2, a gene linked to speech and language, in developing human brain. *Am J Hum Genet* 81 (6): 1144-57.

Squire LR (1987): *Memory and Brain*. New York: Oxford University Press.

Stefanis NC, Van Os J, Avramopoulos D, Smyrnis N, Evdokimidis I, Hantoumi I, Stefanis CN (2004): Variation in catechol-o-methyltransferase val158 met genotype associated with schizotypy but not cognition: A population study in 543 young men. *Biol Psychiatry* 56: 510 –515.

Strohmaier J, Amelang M, Hothorn LA, Witt SH, Nieratschker V, Gerhard D, Meier S, Wüst S, Frank J, Loerbroks A, Rietschel M, Stürmer T, Schulze TG (2013): The psychiatric vulnerability gene CACNA1C and its sex-specific relationship with personality traits, resilience factors and depressive symptoms in the general population. *Mol Psychiatry* 18(5): 607-13.

Suslow T, Arolt V, Junghanns K (1998): Alexithymia and automatic activation of emotional-evaluative information. *Psychother Psychosom Med Psychol* 48 (5): 168-75.

Swart M, Kortekaas R, Aleman A (2009): Dealing with feelings: characterization of trait alexithymia on emotion regulation strategies and cognitive-emotional processing. *PLoS One* 4(6): e5751.

Swart M, Bruggeman R, Larøi F, Alizadeh BZ, Kema I, Kortekaas R, Wiersma D, Aleman A (2011): COMT Val158Met polymorphism, verbalizing of emotion and activation of affective brain systems. *Neuroimage* 55 (1): 338-44.

Swerdlow NR, Caine SB, Braff DL, Geyer MA (1992): The neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: a review of recent findings and their implications. *J Psychopharmacol* 6 (2): 176-90.

Swerdlow NR, Hanlon FM, Henning L, Kim YK, Gaudet I, Halim ND (2001): Regulation of sensorimotor gating in rats by hippocampal NMDA: anatomical localization. *Brain Res* 898 (2): 195-203.

Takahashi H, Takahashi K, Liu FC (2009): FOXP genes, neural development, speech and language disorders. *Adv Exp Med Biol* 665: 117-29.

Tassinari LG, Cacioppo JT, Geen TR (1989): Characterizing organismic-environmental transactions: The use of the readiness potential as a mark of voluntary facial behavior. *Psychophysiology*, 26, S60 (Abstract).

Taylor GJ, Bagby RM, Parker, JDA (1997): Disorder of affect regulation: Alexithymia in medical and psychiatric illness. Cambridge: Cambridge University Press.

Tihonen J, Hallikainen T, Lachman H, Saito T, Volavka J, Kauhanen J, Salonen JT, Rynänen OP, Koulou M, Karvonen MK, Pohjalainen T, Syvälahti E, Hietala J (1999): Association between the functional variant of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene and type 1 alcoholism. *Molecular Psychiatry* 4: 286-289.

Tolosa A, Sanjuán J, Dagnall AM, Moltó MD, Herrero N, de Frutos R. FOXP2 gene and language impairment in schizophrenia: association and epigenetic studies. *BMC Med Genet*. 2010 Jul 22; 11:114.

Tsai SJ, Yu YW, Chen TJ, Chen JY, Liou YJ, Chen MC, Hong CJ (2003): Association study of a functional catechol-O-methyltransferase-gene

polymorphism and cognitive function in healthy females. *Neurosci Lett* 338 (2): 123-6.

Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR (2006): Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val(158)Met and beyond. *Biol Psychiatry* 60: 141–151.

Turing AM (1937): [Delivered to the Society November 1936]. "On Computable Numbers, with an Application to the Entscheidungsproblem" (PDF). Proceedings of the London Mathematical Society, 2 42, pp. 230–65.

Vaidyanathan U, Malone SM, Miller MB, McGue M, Iacono WG (2014): Heritability and molecular genetic basis of acoustic startle eye blink and affectively modulated startle response: a genome-wide association study. *Psychophysiology* 51 (12): 1285–99.

van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L (2009): A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 39 (2): 179-95.

van den Bos R, Harteveld M, Stoop H (2009): Stress and decision-making in humans, performance is related to cortisol-reactivity, albeit differently in men and women. *Psychoneuroendocrinology* 34, 1449 – 1458.

Venezky R (1970): The structure of English orthography. The Hague: Mouton

Vermeulen N, Luminet O, Corneille O (2006): Alexithymia and the automatic processing of affective information: evidence from the affective priming paradigm. *Cogn Emot* 20, 64 - 91.

Vermeulen N, Luminet O, de Sousa MC, Campanella S (2008): Categorical perception of anger is disrupted in alexithymia: Evidence from a visual ERP study. *Cogn Emot* 22, 1052 - 1067.

Vernes SC, Spiteri E, Nicod J, Groszer M, Taylor JM, Davies KE, Geschwind DH, Fisher SE (2007): High-throughput analysis of promoter occupancy reveals direct neural targets of FOXP2, a gene mutated in speech and language disorders. *Am J Hum Genet* 81 (6): 1232-50.

Volz M, Hamm AO, Kirsch P, Rey ER (2003): Temporal course of emotional startle modulation in schizophrenia patients. *Int J Psychophysiol* 49 (2): 123-37.

Vrana SR, Cuthbert BN, Lang PJ (1986): Fear imagery and text processing. *Psychophysiology*, 23, 247-253.

Vrana SR, Spence EL, Lang PJ (1988): The startle probe response: a new measure of emotion? *Journal of Abnormal Psychology*, 97, 487 - 491.

Walker DL, Davis M (1997): Anxiogenic effects of high illumination levels assessed with the acoustic startle paradigm. *Biological Psychiatry*, 42, 461-471.

Walker RM, Hill AE, Newman AC, Hamilton G, Torrance HS, Anderson SM, Ogawa F, Derizioti P, Nicod J, Vernes SC, Fisher SE, Thomson PA, Porteous DJ, Evans KL (2012): The DISC1 promoter: characterization and regulation by FOXP2. *Hum Mol Genet* 21 (13): 2862-72.

Wang T, Franke P, Neidt H, Cichon S, Knapp M, Lichtermann D, Maier W, Propping P, Nöthen MM (2001). Association study of the low-activity allele of catechol-O-methyltransferase and alcoholism using a family-based approach. *Molecular Psychiatry* 6: 109–111.

Wang F, McIntosh AM, He Y, Gelernter J, Blumberg HP (2011): The association of genetic variation in CACNA1C with structure and function of a frontotemporal system. *Bipolar Disord* 13 (7–8): 696–700.

Waugh CE, Dearing KF, Joormann J, Gotlib IH (2009): Association between the catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism and self-perceived social acceptance in adolescent girls. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 19 (4): 395-401.

Watson D, Tellegen A (1985): Toward a consensual structure of mood. *Psychological Bulletin*, 98, 219-235.

Watson D, Wiese D, Vaidya J, Tellegen A (1999): The two general activation system of affect: Structural findings, evolutionary considerations, and psychobiological evidence: The structure of emotion. *Journal of personality and social psychology*, 76 (5), 820-838.

Wechsler Adult Intelligence Scale (3rd edn.), Psychological Corporation, San Antonio, TX (1997).

Weiskrantz L, Warrington EK (1979): Conditioning in amnesic patients. *Neuropsychologia*, 17, 187-194.

Weiss EM, Stadelmann E, Kohler CG, Brensinger CM, Nolan KA, Oberacher H, Parson W, Pitterl F, Niederstätter H, Kemmler G, Hinterhuber H, Marksteiner J

(2007): Differential effect of catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype on emotional recognition abilities in healthy men and women. *J Int Neuropsychol Soc* 13 (5): 881-7.

Wessa M, Linke J, Witt SH, Nieratschker V, Esslinger C, Kirsch P, Grimm O, Hennerici MG, Gass A, King AV, Rietschel M (2010): The CACNA1C risk variant for bipolar disorder influences limbic activity. *Mol Psychiatry* 15 (12): 1126-7.

Whalley HC, McKirdy J, Romaniuk L, Sussmann J, Johnstone EC, Wan HI, McIntosh AM, Lawrie SM, Hall J (2009): Functional imaging of emotional memory in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 11 (8): 840-56.

Winton WM, Putnam LE, Krauss RM (1984): Facial and autonomic manifestations of the dimensional structure of emotion. *Journal of Experimental Social Psychology*, 20, 195-216.

Witvliet C, Vrana SR (1995): Psychophysiological responses as indices of affective dimensions. *Psychophysiology*, 32, 436-443.

Woo JM, Yoon KS, Choi YH, Oh KS, Lee YS, Yu BH (2004): The association between panic disorder and the L/L genotype of catechol-O-methyltransferase. *J Psychiatr Res* 38: 365-70.

Zola-Morgan S, Squire LR (1985): Medial temporal lesions in monkeys impair memory on a variety of tasks sensitive to human amnesia. *Behav Neurosci* 99 (1): 22-34.

Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, Bueller JA, Xu K, Xu Y, Koeppe RA, Stohler CS, Goldman D (2003): COMT val158met genotype affects mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science* 299 (5610): 1240-3.

Zurif E, Grodzinsky Y (1983): Sensitivity to grammatical structure in agrammatic aphasics: a reply to Linebarger, Schwartz and Saffran. *Cognition* 15(1-3): 207-13, 215-25.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΓΚΥΡΑ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΡΙΣΗ

Pasparakis E, Koiliari E., Zouraraki C, Tsapakis E-M, Roussos P., Giakoumaki SG, P. Bitsios (2015): The effects of the CACNA1C rs1006737 A/G on affective startle modulation in healthy males, *European Psychiatry*, 30(4): 492-8.

Erasmia Koiliari, Panos Roussos, Emmanouil Pasparakis, Todd Lencz, Anil Malhotra, Larry J. Siever, Stella G Giakoumaki, Panos Bitsios (2014): The CSMD1 genome-wide associated schizophrenia risk variant rs10503253 affects general cognitive ability and executive function in healthy males, *Schizophrenia Research*, 154 (1-3): 42-7.

Stella G. Giakoumaki, Panos Roussos, Eva-Maria Tsapakis, Erasmia Koiliari, Emmanouil Pasparakis, Chrysoula Zouraraki, Panos Bitsios (2013): Cognitive and personality analysis of startle reactivity in a large cohort of healthy males, *Biological Psychology*, 94 (3): 582-591.

2. ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Manolis Pasparakis, Erasmia Koiliari, Stella Giakoumaki, Panos Roussos, Panos Bitsios. The Influence of the rs1358278A/G *FOXP2* Polymorphism on Gating, Cognition Language/Thought and Affect in Healthy Males, Εκπαιδευτική διημερίδα “Neuroscience Days 2012” της Ελληνικής Εταιρείας Νευροεπιστημών, 2-3 Νοεμβρίου 2012, Αθήνα.

Bitsios P., Roussos P., Giakoumaki SG, Pasparakis M. Human functional studies of ANK3 and CACNA1AC from the Greek LOGOS cohort, XIXth World Congress of Psychiatric Genetics, International Society of Psychiatric Genetics, 2011, Washington.

3. ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Emmanouil Pasparakis, Erasmia Koiliari, Chrysoula Zouraraki, Eva-Maria Tsapakis, Panos Roussos, Stella G. Giakoumaki, Panos Bitsios. Affective startle modulation, verbal and working memory and their relation to Cacna1c genotype, 26ο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Νευροεπιστημών “2013 Translational Neuroscience: Understanding Brain Function to treat dysfunction”, 29 Νοεμβρίου-1 Δεκεμβρίου 2013, Αθήνα.

Erasmia Koiliari, Panos Roussos, Emmanouil Pasparakis, Todd Lencz, Anil Malhotra, Stella G. Giakoumaki, Panos Bitsios. The rs10503253 CSMD1 gene may mediate risk for schizophrenia through reduction of cognitive ability, 26ο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Νευροεπιστημών “2013 Translational Neuroscience: Understanding Brain Function to treat dysfunction”, 29 Νοεμβρίου-1 Δεκεμβρίου 2013, Αθήνα.

Erasmia Koiliari, Manolis Pasparakis, Stella G Giakoumaki, Panos Roussos, Panos Bitsios. The Influence of the rs1229761 G/C *FOXP2* Polymorphism on Gating, Cognition, Language/Thought and Affect in Healthy Males, Εκπαιδευτική διημερίδα “Neuroscience Days 2012” της Ελληνικής Εταιρείας Νευροεπιστημών, 2-3 Νοεμβρίου 2012, Αθήνα.



Original article

The effects of the *CACNA1C* rs1006737 A/G on affective startle modulation in healthy males

E. Pasparakis^a, E. Koiliari^a, C. Zouraraki^b, E.-M. Tsapakis^{a,c}, P. Roussos^{a,d,e},
S.G. Giakoumaki^b, P. Bitsios^{a,*}

^a Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece

^b Department of Psychology, University of Crete, Rethymno, Crete, Greece

^c Aghios Charalambos Mental Health Clinic, Heraklion, Crete, Greece

^d Department of Psychiatry, Department of Genetics and Genomic Sciences, Institute for Genomics and Multiscale Biology, Friedman Brain Institute, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY 10029, USA

^e James J. Peters VA Medical Center, Mental Illness Research Education and Clinical Center (MIRECC), 130, West Kingsbridge Road, Bronx, NY 10468, USA

ARTICLE INFO

Article history:

Received 13 December 2014

Received in revised form 4 March 2015

Accepted 4 March 2015

Available online 1st April 2015

Keywords:

Psychosis
Bipolar affective disorder
Genetics
IAPS pictures
Emotional processing

ABSTRACT

Background: The *CACNA1C* rs1006737 risk A allele has been associated with affective psychoses and functional studies indicate that it is associated with increased hippocampal/amygdala activity during emotional face-processing. Here we studied the impact of the risk A allele on affective startle modulation.

Methods: Hundred and ninety-four healthy males stratified for their *CACNA1C* rs1006737 genotype (GG:111, GA:67, AA:16) were presented with 18 pleasant, 18 unpleasant and 18 neutral pictures with acoustic probes (104 dB) occurring during 12 pictures in each affective category. Baseline startle was assessed during blank screens. State mood was self-rated on arrival, pre- and post-test and the emotional valence and arousal of affective pictures at post-test.

Results: Relative to the other genotypes, risk A allele homozygotes presented with higher anxiety/negative affect at pre-test, reduced and exaggerated physiological responses to the pleasant and negative pictures respectively, negative affect with reduced arousal at post-test and rated the affective pictures as less arousing and inconsistently to their physiological responses (all $P < 0.05$). Sustained contextual negative mood predicted reduced baseline and affective startle reactivity in the AA group.

Conclusions: Healthy homozygous males for the risk A allele appear to have marked contextual sensitivity, affective reactivity akin to anxiety and depression and inefficient emotional appraisal. Our findings provide phenotypic detail of the *CACNA1C* AA genotype in non-symptomatic individuals, which suggest primary effects in emotional circuitry, consistent with previously documented alterations in hippocampal/amygdala processing.

© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

The *CACNA1C* gene codes for the pore-forming alpha 1C subunit of the L-type voltage-gated calcium channel, which couples transient activation of inward calcium current to transcriptional regulation and plays an important role in dendritic development, neuronal survival, synaptic plasticity, memory formation, learning and behavior [6]. The non-coding *CACNA1C* rs1006737 risk A allele has been associated with risk for bipolar disorder (BD) [25,69],

major depression [29], schizophrenia [29,53,58,67] and schizotypal personality disorder [64]. Studies that try to understand gene effects in brain function [50] indicate that the same allele is associated with decreased gene expression [65], increased anxious/depressive/paranoid personality traits and psychopathology [21,63] and increased hippocampal/amygdala activity [7,38,74] with reduced corticolimbic/frontotemporal functional connectivity during emotional face-processing [73]. The gene may have pleiotropic effects possibly due to effects on hippocampal/amygdala and prefrontal circuits [7], which have been related to genetic risk for affective disorders [3,75] and schizophrenia [11].

This is a first attempt to test the effects of risk associated variation in this gene on affective startle modulation by IAPS (International Affective Pictures System) stimuli [42]. Startle is a

* Corresponding author. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, 71003 Crete, Greece.
Tel.: +30 28 10 39 46 10; fax: +30 28 10 39 46 06.
E-mail address: pbitsios@med.uoc.gr (P. Bitsios).

defensive reflex and its magnitude increases with increased negative valence of the foreground stimuli and is attenuated during exposure to positive stimuli [9,15]. Consequently, this paradigm is useful in examining individual differences in affective reactivity of non-clinical populations [14] or alterations of affective reactivity in mood disorders [31]. While affective startle modulation is normal in schizophrenia [16,68], studies in severely depressed/anhedonic patients currently [2,40] or in remission [54], remitted bipolar patients and their unaffected 1st-degree relatives [27] or severely anxious patients with sustained dysfunction [49], suggest that blunted startle reactivity and affective modulation may be trait features of severe affective disorder phenotypes. In non-clinical individuals, reduced or non-detectable startle reactivity has been associated with temperament traits [28] or polymorphisms [55,61] relevant to affective disorders. As a risk gene for major depression and bipolar disorder, we thus hypothesized that the *CACNA1C* risk (A) allele would reduce baseline and affective startle reactivity in healthy subjects. Given the non-specific role of this polymorphism to psychopathology, the examination of its association with affective startle modulation may provide information regarding trans-diagnostic mechanisms.

2. Methods

2.1. Subjects and genotyping

Two hundred and twenty, right-handed males from the first wave of the LOGOS study, which was approved by the local Ethics Committee and has been previously described in detail [63], were randomly selected for startle assessment. All participants gave written informed consent. Genotyping was performed blind to phenotype measures as described elsewhere [63] with a 0.985 call rate. After exclusion of 26 startle non-responders, 194 subjects entered the study. These were of Caucasian ancestry on the basis of self-report, as well as STRUCTURE analysis [57] using a panel of ancestry informative unlinked markers, as described previously [62]. Genotype distributions were: GG:111, GA:67, AA:16, A/G allele counts were 99/289 and minor allele frequency (MAF) was 0.255. No deviation from Hardy-Weinberg Equilibrium was observed ($\chi^2 = 2.36$, $P = 0.13$).

2.2. Procedure

Subjects rated their mood (alertness, anxiety, discontentment) using visual analogue scales (VAS) [8] on arrival to the lab, immediately after the instructions in preparation for startle testing and after startle testing. They also rated the IAPS pictures for valence and arousal with the Self-Assessment Manikin (SAM) [41] at post-test.

2.3. Startle testing

Our equipment and set up have been described in detail previously [27]. All subjects were presented with 54 IAPS¹ pictures (18 pleasant, 18 unpleasant, 18 neutral), each presented for 6 s. Of

¹ IAPS numbers for neutral pictures used in the experiment are: 2200, 5500, 5510, 7000, 7002, 7009, 7010, 7020, 7040, 7050, 7060, 7080, 7090, 7100, 7150, 7170, 7175, 7500; for the pleasant pictures: 1650, 2040, 2050, 2057, 2080, 2150, 2160, 4002, 4180, 4210, 4232, 4650, 4660, 7330, 8030, 8080, 8502, 8540; for the unpleasant pictures: 1030, 1111, 1270, 2120, 3051, 3062, 3063, 3064, 3100, 3102, 3140, 3150, 3210, 6242, 6570, 9050, 9405, 9810. Normative arousal ratings (mean \pm SD) for the selected IAPS pictures were 5.5 \pm 1.3 for pleasant, 2.7 \pm 0.5 for neutral and 6.2 \pm 0.7 for unpleasant pictures, thus yielding the usual V pattern whereby pleasant and unpleasant pictures are more arousing than neutral ones.

these, 36 pictures (12/valence type) were accompanied by an acoustic probe (50-ms presentation of 104-dB white noise over 70-dB background noise running throughout the experiment). Of the 12 acoustic probes presented during each affective category, 6 were presented 3000-ms after picture onset and 6 probes were presented 4500-ms after picture onset to increase unpredictability of startle, while six pictures of each valence type were not accompanied with a startle probe. There were no differences in normative arousal ratings between pictures accompanied by different types of probes within the same affective category. Each picture was followed by a blank screen of 3–12 s (average 9 s) inter-picture interval. Subjects received further 15 acoustic probes during blank screens, which served as a control to calculate baseline startle. The experiment lasted about 35 minutes. EMG of the orbicularis oculi was recorded from the left eye. Trial exclusion and scoring criteria were identical to those used in previous studies [27,61]. Startle testing and scoring was blind to subjects' genotype. Startle magnitude responses were averaged across valence type and the mean magnitude scores for pleasant, neutral and unpleasant pictures entered the analysis. Startle magnitude differences (pleasant-neutral and unpleasant-neutral) were also calculated and analyzed. Baseline startle magnitude was defined as the mean startle magnitude across both probes during the blank screens.

2.4. Statistical analysis

Demographics, VAS-rated mood on arrival, and baseline startle were compared between the three genotypes with parametric or non-parametric comparisons as appropriate. Pre- and post-test VAS ratings were analyzed with separate 3 \times 2 (genotype by occasion) repeated measures ANOVAs. Separate 3 \times 3 (genotype by valence) repeated measures ANOVAs were used to analyze startle magnitude and SAM valence and arousal ratings of the IAPS stimuli. Greenhouse-Geisser corrections were used for main effects and interactions involving factors with more than two levels. For significant findings involving genotype, we report effect sizes (partial η^2) and observed power. Exploratory correlational analyses were also performed using parametric or non-parametric statistics as appropriate. Since group comparisons were planned and hypothesis driven, we did not consider Bonferroni correction of the threshold of statistical significance was necessary for startle data. However, alpha was set at 0.025 for VAS and SAM ratings.

3. Results

The genotype groups did not differ in demographics, baseline VAS-rated mood on arrival, or IQ (Table 1).

3.1. VAS-rated state mood

The three dimensions of the VAS state mood, rated immediately after instructions (pre-) and post-startle testing expressed as Δ scores, (differences from baseline mood on arrival) for each group are shown in Fig. 1. The ANOVAs revealed occasion main effects (higher at pre-test, lower at post-test) for anxiety and alertness [$F(1,191) = 37.9$, $P < 0.001$ and $F(1,191) = 18.3$, $P < 0.001$ respectively] but not for discontentment ($F < 1$). The risk allele homozygotes (AA) had a marked elevation of anxiety after the instructions, evidenced by a genotype by occasion interaction [$F(2,191) = 15.3$, $P < 0.001$, $\eta^2 = 0.136$, power = 0.99] and a genotype main effect [$F(2,191) = 7.3$, $P < 0.001$, $\eta^2 = 0.070$, power = 0.93] confirmed with Bonferroni post hoc tests. Discontentment was elevated throughout in the AA group [genotype main effect: $F(2,191) = 3.16$, $P < 0.05$, $\eta^2 = 0.031$,

Table 1
Demographics and VAS-rated state mood on arrival (baseline) of the genotype groups (mean \pm SD).

	GG	GA	AA	P-value
Demographics				
Sample size	111	67	16	
Age, years ^a	22.2 \pm 4.0	23.3 \pm 4.5	23.6 \pm 4.6	>0.1
IQ, Raven's raw score ^a	50.9 \pm 9.8	50.7 \pm 7.5	50.1 \pm 8.5	>0.7
Smokers/non-smokers ^b	44/67	23/44	8/8	>0.5
Smokers: cigarettes/day	14.4 \pm 7.0	14.3 \pm 5.8	17.8 \pm 4.7	>0.3
Baseline VAS-rated state mood				
Anxiety	2.67 \pm 1.5	2.21 \pm 1.7	2.52 \pm 1.8	>0.5
Discontentment	2.16 \pm 1.1	1.96 \pm 1.3	2.12 \pm 0.8	>0.6
Alertness	4.92 \pm 1.0	4.96 \pm 1.4	4.96 \pm 1.0	>0.9

^a Kruskal-Wallis comparison.

^b χ^2 comparison, one-way ANOVA.

power = 0.65], but this effect did not survive Bonferroni correction. The group by occasion interaction was not significant [$F(2,191) = 1.1$, $P > 0.1$]. Alertness dropped in the AA group at post-test to a greater degree than in the other genotypes, as confirmed with a significant group by occasion interaction [$F(2,191) = 3.7$, $P < 0.025$, $\eta^2 = 0.037$, power = 0.73]. Inclusion of age, smoking habit or IQ as covariates did not affect these results.

The pattern or correlations between pre- and post-testing mood dimensions is shown in Supplementary Table S1. Pre-test anxiety and pre- or post-test alertness correlated negatively in the GG and GA groups but positively in the AA homozygotes, suggesting non-anxious and anxious/tense arousal respectively. Pre-test anxiety in the AA group did not correlate with pre-test discontentment

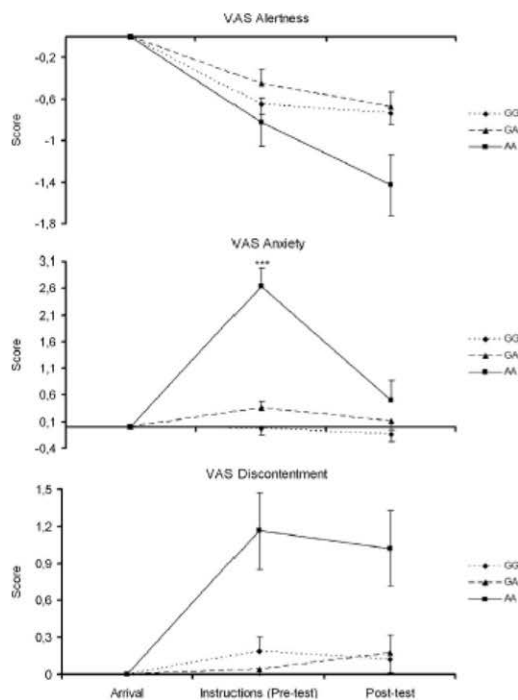


Fig. 1. VAS-rated mood (mean \pm SEM) after instructions (pre-) and post-startle testing in the three genotype groups. Scores represent differences from baseline mood on arrival at the laboratory; *** $P < 0.001$.

suggesting possibly dissociable underlying processes for contextual anxiety and negative mood. Post-test anxiety in this group correlated with pre- and post-test discontentment (but not anxiety) and may thus be better conceptualized as part of the negative affect experienced by AA individuals. Pre- and post-test alertness correlated positively in the GG and GA groups but not significantly so in the AA homozygotes suggesting that the high drop in post-test alertness in the latter group could be of a different nature to that observed in the other genotypes.

3.2. Affective picture ratings

The affective picture valence ratings for the entire sample (mean \pm SD) were 6.6 \pm 1.0 (pleasant), 3.9 \pm 1.4 (neutral), and 2.5 \pm 1.1 (unpleasant) confirming the categorization of the pictures as pleasant, neutral, and unpleasant. The affective picture arousal ratings for the entire sample (mean \pm SD) were 4.7 \pm 1.7 (pleasant), 2.0 \pm 1.2 (neutral), and 5.1 \pm 1.7 (unpleasant) confirming the usual V pattern, where pleasant and unpleasant pictures are seen as more arousing than neutral ones. Fig. 2 shows the subjective valence and arousal ratings of all genotypes for the affective picture categories. ANOVA of the valence ratings showed an expected main effect of valence [$F(2,382) = 349.9$, $P < 0.001$], but not genotype [$F(1,191) = 2.4$, $P > 0.1$] or interaction [$F(4,382) = 1.85$, $P > 0.1$] effects. ANOVA of the arousal ratings showed an expected main effect of valence [$F(2,382) = 198.3$, $P < 0.001$] but not interaction [$F(4,382) = 1.99$, $P > 0.1$]. The genotype main effect was significant [$F(1,191) = 2.95$, $P = 0.05$, $\eta^2 = 0.028$, power = 0.70] due to reduced SAM arousal ratings of both positive and negative pictures by the AA homozygotes. This effect became non-significant ($P > 0.07$) when either post-test discontentment or post-test alertness were taken as covariates; the Preacher and Heys test of mediation showed that

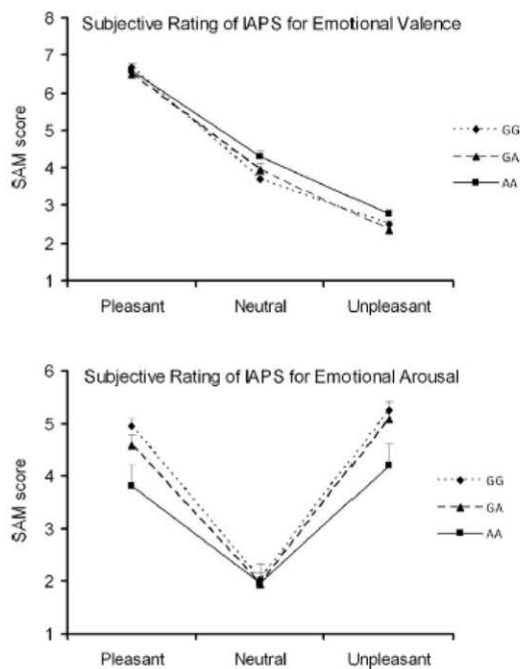


Fig. 2. Valence and arousal ratings (mean \pm SEM) of the IAPS pictures assessed at post-testing with the Self-Assessment Manikin (SAM) in the three genotype groups.

both variables were significant mediators of the group main effect (discontentment: $t = -2.01$, $P < 0.05$; alertness: $t = 2.23$, $P < 0.05$), suggesting that the reduced arousal ratings of the pleasant and unpleasant IAPS by the AA homozygotes was attributable to their negative mood and low arousal state at post-test.

3.3. Baseline startle

Baseline startle magnitude (mean \pm SD) was 90.3 ± 52.8 , 82.5 ± 50.0 , and 88.2 ± 60.0 for the GG, GA, and AA groups, respectively. Kruskal-Wallis ANOVA showed no group differences ($P > 0.5$). There were no effects of smoking status on baseline startle magnitude (Mann-Whitney $P > 0.4$). The correlations between baseline startle and VAS-rated mood were significant only within the AA group (Supplementary Table S2); pre-test alertness and anxiety predicted higher but pre-test discontentment and post-test discontentment and anxiety predicted lower baseline startle, altogether suggesting that in the AA group, sustained negative affect and distress expressed as high discontentment throughout and post-test anxiety may have operated to reduce startle reactivity on an individual level.

3.4. Affective startle modulation

Fig. 3 (top panel) shows startle magnitude across the three valence conditions for the three genotypes. Startle was linearly increased from pleasant to neutral to unpleasant pictures and the AA homozygotes had greater startle magnitude in the unpleasant condition. A 3×3 (valence by genotype) repeated measures ANOVA showed a main effect of valence [$F(2.382) = 24.5$, $P < 0.001$] and a significant interaction [$F(4.382) = 2.6$, $P < 0.03$, $\eta^2 = 0.026$, power = 0.80]. Fig. 3 (bottom panel) shows clearly that

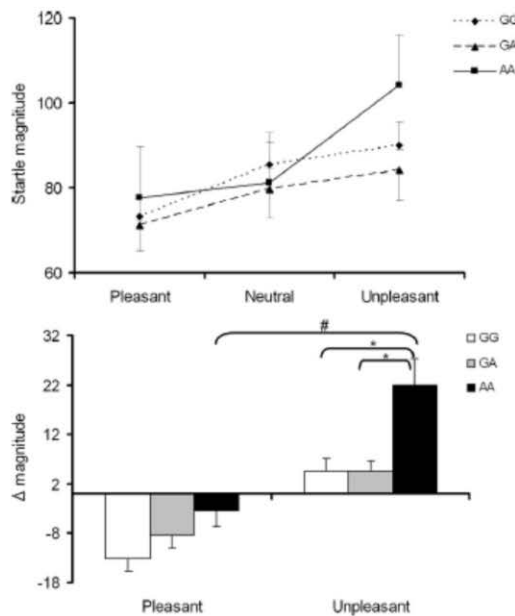


Fig. 3. Startle magnitude across pleasant, neutral and unpleasant pictures (top) and difference from neutral pictures (Δ scores, bottom) for the three genotype groups; #: significant group main effect (i.e. greater startle reactivity to the unpleasant and closer to zero reactivity to the pleasant pictures) when the SAM arousal ratings for the pleasant pictures entered the analysis as the covariate.

relative to the neutral condition, AA subjects had less attenuation in the pleasant and exaggerated reactivity in the unpleasant condition compared to the other genotypes. A 2×3 (valence by genotype) ANOVA of the Δ magnitude scores revealed a significant interaction [$F(2.191) = 3.03$; $P < 0.05$, $\eta^2 = 0.03$, power = 0.65] with post hoc tests confirming the significant startle increase of the AA group in the unpleasant condition compared to both other genotypes. The genotype main effect fell short of significance [$F(2.191) = 2.2$; $P = 0.09$] however, when the SAM arousal ratings for the pleasant IAPS stimuli were taken alone as the covariate, a significant genotype main effect was revealed [$F(2.190) = 3.5$; $P < 0.05$, $\eta^2 = 0.033$, power = 0.70]. No other covariates altered the results or revealed a significant genotype main effect. This suggests that the degree of startle attenuation in the pleasant condition covaried inversely with the way subjects scored in the SAM arousal ratings for the pleasant IAPS pictures only; indeed, exploratory correlations between Δ magnitude of startle attenuation and SAM arousal ratings for the pleasant IAPS confirmed a highly significant inverse relationship for the AA group (Supplementary Table S3), suggesting that the AA homozygotes with the lowest physiological reactivity (startle attenuation) to the pleasant pictures scored these pictures as most arousing. This inverse relationship extends to their SAM valence ratings as well (coefficient: -0.958 , $P < 0.001$; data not shown in Supplementary Table S3). The relationship between SAM arousal ratings of the unpleasant IAPS pictures and startle potentiation to these pictures was significant only for the AA group and to the expected direction (Supplementary Table S3).

Exploratory correlations between VAS-rated mood and magnitude of startle potentiation/attenuation across the three genotypes, after controlling for baseline startle, are shown in Supplementary Table S3. Greater levels of startle potentiation to the unpleasant IAPS were predicted by higher alertness and lower pre-test anxiety in the GG homozygotes suggesting that this was an adaptive response related to non-anxious, post-instructions arousal. In the AA group, however, greater levels of startle potentiation and lower levels of startle attenuation to the unpleasant and pleasant IAPS respectively were predicted by higher pre-test alertness and anxiety, suggesting that affective startle reactivity in these individuals was related to their anxious, post-instructions arousal, thus supporting a maladaptive nature for the observed pattern of startle reactivity in this genotype. Post-test anxiety correlated negatively with both startle potentiation and attenuation in the AA group, suggesting that sustained distress expressed as high post-test anxiety relates to reduced affective startle reactivity to both affective stimuli in this genotype.

4. Discussion

This is the first investigation of the effects of the *CACNA1C* rs1006737 variant in affective startle modulation by IAPS stimuli, which revealed a rich and novel but complex set of data. Individuals homozygous for the risk A allele presented with a highly anxious arousal and negative affect to the experimental context, highly negative affect with much reduced arousal after the experiment, they had attenuated startle reactivity to the pleasant pictures, and rated the emotional IAPS pictures as less arousing. Contrary to prediction, they did not present with attenuated baseline startle or attenuated startle reactivity to the unpleasant pictures which in fact, was exaggerated; however, within the AA group only, sustained contextual negative mood predicted reduced baseline startle and startle reactivity to both affective valences. Our study suggests a recessive model for association of A allele with startle modulation in healthy individuals. These results cannot be attributed to demographic or IQ differences, smoking

habit or baseline state mood on the day. Although our study design does not allow us to measure directly the neural engagement, it is of note that IAPS pictures activate areas involved in emotion processing and regulation e.g. the amygdala, posterior hippocampus and ventromedial prefrontal cortex [1], which overlap significantly with regions of altered morphology or function in neuroimaging studies of *CACNA1C* rs1006737 risk allele carriers [7,38,56,74].

The significant post-instructions elevation of state anxiety and discontentment in AA homozygotes suggests that these individuals are sensitive to such contextual factors as verbal instructions, novelty and anticipation. This is in line with previous associations of the A allele with high neuroticism and introversion, personality traits that are long known to be sensitive to context conditioning [23,32]. This sensitivity is likely to include genetic components, and it is interesting in this respect that in the AA group, pre-test anxiety and (pre- or post-test) discontentment had dissociable profiles of correlations with startle reactivity (anxiety increasing and discontentment reducing startle reactivity – see discussion below) and the significant post-testing drop in alertness in AA individuals was unrelated to their pre-test alertness, in contrast to the other genotypes; this can hardly be a power issue given that most highly significant correlations were observed in the smallest AA group. Instead, it may signify potentially different mood and arousal neural mechanisms operating at post-test in this genotype; low arousal after mental stress has been described in depression [37], and indeed AA individuals may have been in a depression-equivalent state at post-test (sustained discontentment, anxiety, low arousal). Given that context sensitivity has been identified as a core characteristic of mood and anxiety disorders [30,48], the mapping of fear and contextual responses on amygdala/hippocampal processing [24,43,44] and the relevance of the latter to the effects of the risk *CACNA1C* genotype ([7,21] and discussion below), the contextual sensitivity of AA homozygotes is a potentially important finding which requires further exploration with more specific context manipulations.

The A allele homozygotes had lower levels of startle attenuation to pleasant IAPS, a pattern previously described in depressed patients [2,60], consistent with their general unresponsiveness to pleasant stimuli [59,70] and their clinical deficits in motivational behavior [4]. The exaggerated reactivity to the unpleasant IAPS observed in AA subjects is consistent with anxiety or negative affect [14,71] but also with the negative potentiation model of depression [10]; this is inspired by clinical observations of negative affect and cognitions in depressed individuals [5], the conceptualization of heightened affective negativity as a common distress factor of depression and anxiety disorders [13] and the observation that anxious personality traits are a common vulnerability factor of both anxiety and depression [66]; this model receives experimental support by neurocognitive evidence of enhanced fear conditioning [52], hyperactive aversive emotional responding [20,22] and increased defensive startle reactivity to personal threat in depression [33]. The above taken together suggest that healthy homozygous individuals for the risk A allele for major depression and bipolar disorder are sensitive to contextual aversion which leads to a reactivity pattern akin to a mixed anxious/depressed phenotype. This phenotype reflects the non-specific anxiety/depression psychopathology that often precedes the formal clinical disorders associated with this gene variant.

Our AA subjects did not present with the predicted blunted baseline startle and affective startle reactivity; this pattern has been described in severe anxiety and affective disorders [2,27,40,49,54] and is consistent with the emotion context insensitivity model of depression, which views depression as a state of adaptive disengagement from the environment that prevents any action [51]. One possible interpretation is that our

healthy, non-symptomatic AA individuals could be relatively depleted for mood disorder susceptibility genes. More likely, however, is the possibility that the full blunted startle phenotype evolves as a consequence of clinical or subclinical episodes of affective illness which our young and healthy AA subjects did not have the chance yet to develop. On the other hand, the possibility should be considered that the observed lack of baseline startle attenuation in the AA group could be the result of heightened contextual anxiety operating to raise baseline startle from its hypothesized attenuated levels. This is supported by the positive correlation between pre-test anxiety/arousal and baseline startle in the AA group and previous findings of aversive context conditioning leading to increased and persistent startle increments especially in subjects reporting higher state anxiety [71]. Nonetheless, in keeping with our blunted startle reactivity hypothesis, and a hypothesized continuum from genetic risk status to the severe clinical (blunted) startle phenotypes, is that sustained negative affect (discontentment and post-test anxiety) within the AA group only was associated with reduced baseline and affective startle reactivity. The affectively modulated startle per se is not a heritable trait [72] but fear conditionability may well be [36]. Therefore, longitudinal examination is necessary to determine whether these physiological response profiles in our AA individuals precede disorder onset, as stable context-dependent dispositions in affective reactivity or evolve with time or discrete illness episodes from the current anxious/defensive to the more severe non-reactive startle phenotype. Future research should also evaluate the association and role of the A allele in disorders of context sensitivity and unstable affective reactivity such as borderline personality, some forms of anxiety disorders and PTSD for which there is some evidence for similar startle findings as those described here for our AA group [19,34,46]. The AA homozygotes may be at an increased risk for high affective or context reactivity, distinct from mood disorder susceptibility and this possibility cannot be entirely excluded.

We did not find significant differences in subjective valence ratings for the affective pictures, which indicates that genotype groups attributed similar emotional salience to these stimuli. However, compared to the other genotypes, the A allele homozygotes appraised the pleasant and unpleasant but not the neutral pictures, as less arousing and this specificity to the affective pictures argues against a general peculiarity in the way these subjects appraise along the arousal dimension. This pattern is consistent with low emotional arousal in depression [35], fits exactly with IAPS rating data from depressed patients [47] and was mediated by their depression-equivalent mood state post-testing (i.e. high discontentment-low alertness). This appraisal pattern would predict reduced startle reactivity (Δ scores) in the unpleasant condition for the AA group, which is at odds with their physiological findings. Moreover, the correlation pattern showed that the AA homozygotes who appraised the pleasant pictures as least arousing, had the most adaptive response i.e. the greatest startle attenuation, to those pictures, and vice versa which is counterintuitive. Given that the SAM ratings took place at post-test, these counterintuitive relationships in AA individuals could reflect an adaptive emotional regulation strategy i.e. control of their aroused emotion by minimizing its impact in their self-ratings; alternatively, it could reflect deficiencies in identification or expression of emotion in this genotype, consistent with high alexithymia in conditions associated with the *CACNA1C* risk A allele [12,26,39,45] and with different fMRI patterns of activation during positive or negative but not neutral IAPS pictures in high versus low alexithymia individuals [18]. These interpretations are not mutually exclusive and require further investigation; they could both reflect self-stabilization, consistent with the anxious and introverted profile of healthy male AA homozygotes [63] and an

anxious, low risk taking and self-stabilizing phenotype in *CACNA1C* knockout mice [17].

We found that in healthy males homozygosity for the *CACNA1C* risk A allele leads to context sensitivity and startle reactivity akin to depressed/anxious states with emotional appraisal difficulties, possibly of an adaptive self-stabilizing nature. These findings require replication while limitations of the study are the lack of females and the small number of AA individuals which raises the possibility of type I error, although the convergent nature of our findings argues against this. Our findings provide phenotypic detail of *CACNA1C* AA genotype at a pre-symptomatic illness stage, which further the understanding of the initial unspecific risk phenotype associated with this pleiotropic risk genotype. The current dataset has face validity primarily for affective disorders and constitutes a useful starting point for longitudinal designs in early intervention clinics.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

Acknowledgments

This project was supported by the University of Crete Research Funds Account (E.L.K.E. 1348). E.K. was supported by a "Manasaki" scholarship. We thank the participants for their help with the study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.03.004>.

References

- [1] Aldhafeeri FM, Mackenzie I, Kay T, Alghamdi J, Sluming V. Regional brain responses to pleasant and unpleasant IAPS pictures: different networks. *Neurosci Lett* 2012;512(2):94–8.
- [2] Allen NB, Trinder J, Brennan C. Affective startle modulation in clinical depression: preliminary findings. *Biol Psychiatry* 1999;46(4):542–50.
- [3] Almeida JR, Versace A, Hassel S, Kupfer DJ, Phillips ML. Elevated amygdala activity to sad facial expressions: a state marker of bipolar but not unipolar depression. *Biol Psychiatry* 2010;67(5):414–21.
- [4] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed, Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000 [text revision].
- [5] Beck DA, Koenig HG. Minor depression: a review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 1996;26(2):177–209.
- [6] Bhat S, Dao DT, Terrillon CE, Arad M, Smith RJ, Soldatov NM, et al. *CACNA1C* (Ca_v1.2) in the pathophysiology of psychiatric disease. *Prog Neurobiol* 2012;99(1):1–14.
- [7] Bigos KL, Mattay VS, Callicott JH, Straub RE, Vakkalanka R, Kolachana B, et al. Genetic variation in *CACNA1C* affects brain circuitries related to mental illness. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(9):939–45.
- [8] Bond AJ, Lader MH. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol* 1974;47:211–8.
- [9] Bradley MM, Cuthbert BN, Lang PJ. Startle reflex modification: emotion or attention? *Psychophysiology* 1990;27(5):513–22.
- [10] Bylsma LM, Morris BH, Rottenberg J. A meta-analysis of emotional reactivity in major depressive disorder. *Clin Psychol Rev* 2008;28(4):676–91.
- [11] Callicott JH, Mattay VS, Verchinski BA, Marengo S, Egan MF, Weinberger DR. Complexity of prefrontal cortical dysfunction in schizophrenia: more than up or down. *Am J Psychiatry* 2003;160(12):2209–15.
- [12] Celikel FC, Kose S, Erkorkmaz U, Sayar K, Cumurcu BE, Cloninger CR. Alexithymia and temperament and character model of personality in patients with major depressive disorder. *Compr Psychiatry* 2010;51(1):64–70.
- [13] Clark LA, Watson D. Tripartite model of anxiety and depression: psychometric evidence and taxonomic implications. *J Abnorm Psychol* 1991;100(3):316–36.
- [14] Cook 3rd EW, Hawk Jr LW, Davis TL, Stevenson VE. Affective individual differences and startle reflex modulation. *J Abnorm Psychol* 1991;100(1):5–13.
- [15] Cook 3rd EW, Davis TL, Hawk LW, Spence EL, Gautier CH. Fearfulness and startle potentiation during aversive visual stimuli. *Psychophysiology* 1992;29(6):633–45.
- [16] Curtis CE, Lebow B, Lake DS, Katsanis J, Iacono WG. Acoustic startle reflex in schizophrenia patients and their first-degree relatives: evidence of normal emotional modulation. *Psychophysiology* 1999;36(4):469–75.
- [17] Dao DT, Mahon PB, Cai X, Kovacsics CE, Blackwell RA, Arad M, et al. Mood disorder susceptibility gene *CACNA1C* modifies mood-related behaviors in mice and interacts with sex to influence behavior in mice and diagnosis in humans. *Biol Psychiatry* 2010;68(9):801–10.
- [18] Deng Y, Ma X, Tang Q. Brain response during visual emotional processing: an fMRI study of alexithymia. *Psychiatry Res* 2013;213(3):225–9.
- [19] Ebner-Priemer UW, Badeck S, Beckmann C, Wagner A, Feige B, Weiss I, et al. Affective dysregulation and dissociative experience in female patients with borderline personality disorder: a startle response study. *J Psychiatr Res* 2005;39(1):85–92.
- [20] Elliott AJ, Payen V, Brisswalter J, Cury F, Thayer JF. A subtle threat cue, heart rate variability, and cognitive performance. *Psychophysiology* 2011;48(10):1340–5.
- [21] Erk S, Meyer-Lindenberg A, Schnell K, Opitz von Boberfeld C, Esslinger C, Kirsch P, et al. Brain function in carriers of a genome-wide supported bipolar disorder variant. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67(8):803–11.
- [22] Eshel N, Roiser JP. Reward and punishment processing in depression. *Biol Psychiatry* 2010;68(2):118–24.
- [23] Eysenck HJ. Extraversion and the acquisition of eyeblink and GSR conditioned responses. *Psychol Bull* 1965;63:258–70.
- [24] Fanselow MS. Contextual fear, gestalt memories, and the hippocampus. *Behav Brain Res* 2000;110(1–2):73–81.
- [25] Ferreira MA, O'Donovan MC, Meng YA, Jones IR, Ruderfer DM, Jones L, et al. Collaborative genome-wide association analysis supports a role for *ANKK3* and *CACNA1C* in bipolar disorder. *Nat Genet* 2008;40(9):1056–8.
- [26] Fogley R, Warman D, Lysaker PH. Alexithymia in schizophrenia: associations with neurocognition and emotional distress. *Psychiatry Res* 2014;218(1–2):1–6.
- [27] Giakoumaki SG, Bitsios P, Frangou S, Roussos P, Aasen I, Galea A, et al. Low baseline startle and deficient affective startle modulation in remitted bipolar disorder patients and their unaffected siblings. *Psychophysiology* 2010;47(4):659–68.
- [28] Giakoumaki SG, Roussos P, Tsapakis EM, Koiliari E, Pasparakis E, Zourarakis C, et al. Cognitive and personality analysis of startle reactivity in a large cohort of healthy males. *Biol Psychol* 2013;94(3):582–91.
- [29] Green EK, Grozeva D, Jones I, Jones L, Kirov G, Caesar S, et al. The bipolar disorder risk allele at *CACNA1C* also confers risk of recurrent major depression and of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010;15(10):1016–22.
- [30] Grillon C. Startle reactivity and anxiety disorders: aversive conditioning, context, and neurobiology. *Biol Psychiatry* 2002;52(10):958–75.
- [31] Grillon C, Baas J. A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clin Neurophysiol* 2003;114(9):1557–79.
- [32] Grillon C, Pine DS, Baas JM, Lawley M, Ellis V, Charney DS. Cortisol and DHEAS are associated with startle potentiation during aversive conditioning in humans. *Psychopharmacology* 2006;186(3):434–41.
- [33] Grillon C, Franco-Chaves JA, Mateus CF, Ionescu DF, Zarate CA. Major depression is not associated with blunting of aversive responses; evidence for enhanced anxious anticipation. *PLoS One* 2013;8(8):e70969.
- [34] Hazlett EA, Speiser LJ, Goodman M, Roy M, Carrizal M, Wynn JK, et al. Exaggerated affect-modulated startle during unpleasant stimuli in borderline personality disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62(3):250–5.
- [35] Heller W, Nitschke JB. Regional brain activity in emotion: a framework for understanding cognition in depression. *Cogn Emot* 1997;11(5–6):637–61.
- [36] Hettema JM, Annap P, Neale MC, Kendler KS, Fredrikson M. A twin study of the genetics of fear conditioning. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:702–8.
- [37] Hughes JW, York KM, Li Q, Freedland KE, Carney RM, Sheps DS. Depressive symptoms predict heart rate recovery after exercise treadmill testing in patients with coronary artery disease: results from the Psychophysiological Investigation of Myocardial Ischemia Study. *Psychosom Med* 2008;70(4):456–60.
- [38] Jorgia J, Ruberto G, Lelli-Chiesa G, Vassos E, Maierù M, Tattarelli R, et al. The impact of the *CACNA1C* gene polymorphism on frontolimbic function in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2011;16(11):1070–1.
- [39] Kankkvi M, Hautala I, Kaleva O, Haapasalo-Pesu KM, Luksila PR, Joukamaa M, et al. Alexithymia is associated with anxiety among adolescents. *J Affect Disord* 2010;125(1–3):383–7.
- [40] Kaviani H, Gray JA, Checkley SA, Raven PW, Wilson GD, Kumari V. Affective modulation of the startle response in depression: influence of the severity of depression, anhedonia, and anxiety. *J Affect Disord* 2004;83(1):21–31.
- [41] Lang PJ. Behavioral treatment and bio-behavioral assessment: computer applications. In: Sidowski JB, Johnson JH, Williams TA, editors. *Technology in mental health care delivery systems*. Norwood, NJ: Ablex Publishing; 1980. p. 119–37.
- [42] Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN. Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychol Rev* 1990;97:377–95.
- [43] Ledoux JE, Muller J. Emotional memory and psychopathology. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1997;352(1362):1719–26.
- [44] Lee I, Lee CH. Contextual behavior and neural circuits. *Front Neural Circuits* 2013;7:84. <http://dx.doi.org/10.3389/fncir.2013.00084> [eCollection 2013].

- [45] Leweke F, Leichsenring F, Kruse J, Hermes S. Is alexithymia associated with specific mental disorders? *Psychopathology* 2012;45(1):22–8.
- [46] Limberg A, Barnow S, Freyberger HJ, Hamm AO. Emotional vulnerability in borderline personality disorder is cue specific and modulated by traumatization. *Biol Psychiatry* 2011;69(6):574–82.
- [47] Mandaga S, Hansenne M. Autonomic aspect of emotional response in depressed patients: relationships with personality. *Neurophysiol Clin* 2009;39(4–5):209–16.
- [48] Maren S, Phan KL, Liberzon I. The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nat Rev Neurosci* 2013;14(6):417–28.
- [49] McTeague LM, Lang PJ. The anxiety spectrum and the reflex physiology of defense: from circumscribed fear to broad distress. *Depress Anxiety* 2012;29(4):264–81.
- [50] Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(10):818–27.
- [51] Nesse RM. Is depression an adaptation? *Arch Gen Psychiatry* 2000;57(1):14–20.
- [52] Nissen C, Holz J, Blechert J, Feige B, Riemann D, Voderholzer U, et al. Learning as a model for neural plasticity in major depression. *Biol Psychiatry* 2010;68(6):544–52.
- [53] Nyegaard M, Demontis D, Foldager L, Hedemand A, Flint TJ, Sørensen KM, et al. CACNA1C (rs1006737) is associated with schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2010;15(2):119–21.
- [54] O'Brien-Simpson L, Di Parsia P, Simmons JG, Allen NB. Recurrence of major depressive disorder is predicted by inhibited startle magnitude while recovered. *J Affect Disord* 2009;112(1–3):243–9.
- [55] Pauli P, Conzelmann A, Mucha RF, Weyers P, Baehne CG, Fallgatter AJ, et al. Affect-modulated startle reflex and dopamine D4 receptor gene variation. *Psychophysiology* 2010;47(1):25–33.
- [56] Perrier E, Pompei F, Ruberto G, Vassos E, Collier D, Frangou S. Initial evidence for the role of CACNA1C on subcortical brain morphology in patients with bipolar disorder. *Eur Psychiatry* 2011;26(3):135–7.
- [57] Pritchard JK, Stephens M, Donnelly P. Inference of population structure using multilocus genotype data. *Genetics* 2000;155(2):945–59.
- [58] Ripke S, O'Dushlaine C, Chambert K, Moran JL, Kähler AK, Akterin S, et al. Genome-wide association analysis identifies 13 new risk loci for schizophrenia. *Nat Genet* 2013;45(10):1150–9.
- [59] Rottenberg J, Kasch KL, Gross JJ, Gotlib IH. Sadness and amusement reactivity differentially predict concurrent and prospective functioning in major depressive disorder. *Emotion* 2002;2(2):135–46.
- [60] Rottenberg J, Gross JJ, Gotlib IH. Emotion context insensitivity in major depressive disorder. *J Abnorm Psychol* 2005;114(4):627–39.
- [61] Roussos P, Giakoumaki SG, Bitsios P. Cognitive and emotional processing in high novelty seeking associated with the L-DRD4 genotype. *Neuropsychologia* 2009;47(7):1654–9.
- [62] Roussos P, Giakoumaki SG, Bitsios P. A risk PRODH haplotype affects sensorimotor gating, memory, schizotypy, and anxiety in healthy male subjects. *Biol Psychiatry* 2009;65(12):1063–70.
- [63] Roussos P, Giakoumaki SG, Georgakopoulos A, Robakis NK, Bitsios P. The CACNA1C and ANK3 risk alleles impact on affective personality traits and startle reactivity but not on cognition or gating in healthy males. *Bipolar Disord* 2011;13(3):250–9.
- [64] Roussos P, Bitsios P, Giakoumaki SG, McClure MM, Hazlett EA, New AS, et al. CACNA1C as a risk factor for schizotypal personality disorder and schizotypy in healthy individuals. *Psychiatry Res* 2013;206(1):122–3.
- [65] Roussos P, Mitchell AC, Voloudakis G, Fullard JF, Pothula VM, Tsang J, et al. A role for non-coding variation in schizophrenia. *Cell Rep* 2014;9(4):1417–29.
- [66] Sandi C, Richter-Levin G. From high anxiety trait to depression: a neurocognitive hypothesis. *Trends Neurosci* 2009;32(6):312–20.
- [67] Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014;511(7510):421–7.
- [68] Schlenker R, Cohen R, Hopmann G. Affective modulation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1995;245(6):309–18.
- [69] Sklar P, Smoller JW, Fan J, Ferreira MA, Perlis RH, Chambert K, et al. Whole-genome association study of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2008;13(6):558–69.
- [70] Sloan DM, Strauss ME, Wisner KL. Diminished response to pleasant stimuli by depressed women. *J Abnorm Psychol* 2001;110(3):488–93.
- [71] Smith JC, Bradley MM, Lang PJ. State anxiety and affective physiology: effects of sustained exposure to affective pictures. *Biol Psychol* 2005;69(3):247–60.
- [72] Vaidyanathan U, Malone SM, Miller MB, McGue M, Iacono WG. Heritability and molecular genetic basis of acoustic startle eye blink and affectively modulated startle response: a genome-wide association study. *Psychophysiology* 2014;51(12):1285–99.
- [73] Wang F, McIntosh AM, He Y, Gelernter J, Blumberg HP. The association of genetic variation in CACNA1C with structure and function of a frontotemporal system. *Bipolar Disord* 2011;13(7–8):696–700.
- [74] Wessa M, Linke J, Witt SH, Nieratschker V, Esslinger C, Kirsch P, et al. The CACNA1C risk variant for bipolar disorder influences limbic activity. *Mol Psychiatry* 2010;15(12):1126–7.
- [75] Whalley HC, McKirdy J, Romaniuk L, Sussmann J, Johnstone EC, Wan HI, et al. Functional imaging of emotional memory in bipolar disorder and schizophrenia. *Bipolar Disord* 2009;11(8):840–56.



The CSMD1 genome-wide associated schizophrenia risk variant rs10503253 affects general cognitive ability and executive function in healthy males



Erasmia Koiliari^{a,1}, Panos Roussos^{b,c,d,1}, Emmanouil Pasparakis^a, Todd Lencz^{e,f}, Anil Malhotra^{e,f}, Larry J. Siever^{b,d}, Stella G. Giakoumaki^g, Panos Bitsios^{a,*}

^a Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece

^b Department of Psychiatry, Mount Sinai, New York, NY, USA

^c Department of Genetics and Genomic Sciences, Institute for Multiscale Biology, Mount Sinai, New York, NY, USA

^d Mental Illness Research, Education, and Clinical Center (VISN 3), James J. Peters VA Medical Center, Bronx, NY, USA

^e Division of Psychiatry Research, The Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA

^f Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA

^g Department of Psychology, University of Crete, Rethymno, Crete, Greece

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 September 2013

Received in revised form 24 January 2014

Accepted 17 February 2014

Available online 11 March 2014

Keywords:

Cognition

Executive function

Endophenotypes

CSMD1 gene

Schizophrenia

ABSTRACT

Background: The single-nucleotide polymorphism (SNP) rs10503253, located within the CUB and Sushi multiple domains-1 (CSMD1) gene on 8p23.2, has reached genome-wide support as a risk factor for schizophrenia. There is initial but inconclusive evidence for a role of this variant in aspects of cognition.

Methods: We investigated the neurocognitive effects of the CSMD1 rs10503253 (C/A) polymorphism in a large, demographically homogeneous sample of young, healthy Greek Caucasian males ($n = 1149$) phenotyped for a wide range of neuropsychological measures, most of which have been shown to be reliable endophenotypes for schizophrenia.

Results: The risk 'A' allele was associated with poorer performance on measures of general cognitive ability, strategy formation, spatial and visual working memory, set shifting, target detection and planning for problem solving but not for emotional decision making. Most of these effects were dependent on risk "A" allele dose, with AA and CC homozygotes being the worse and the best respectively, while CA individuals were intermediate. Potential genotype effects in Stroop and verbal memory performance were also suggested by our dataset.

Discussion: These results underline the relevance of the risk "A" allele to neurocognitive functioning and suggest that its detrimental effects on cognition, may be part of the mechanism by which the CSMD1 mediates risk for schizophrenia.

© 2014 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

General cognitive dysfunction is a core stable trait-like feature of the schizophrenia (SCZ) syndrome, that follows the pattern required of an endophenotype (Gottesman and Gould, 2003): it is observed in SCZ patients prior to illness onset, is largely independent of clinical state and medication status, and is familial in nature (Keshavan et al., 2010; Lewandowski et al., 2011; Keefe and Harvey, 2012). Extensive family and twin data support the role of shared additive genetic factors underpinning both SCZ and cognitive deficits (e.g., Touloupoulou et al., 2010). Also, it has been recently demonstrated,

that SCZ polygenic risk scores can predict the total brain and white matter volume (Terwisscha van Scheltinga et al., 2013) and general cognitive ability in the general population (McIntosh et al., 2013), suggesting that, general cognitive ability shares genetic risk with the disease, and may be part of the neural mechanism by which risk is mediated. Several genetic variants that are associated with SCZ have emerged from genome-wide association studies (GWAS) (Ripke et al., 2011; Smoller et al., 2013), but their role in illness pathophysiology remains unclear. One important direction of research effort in the post-GWAS era is the characterisation of the functional effects of novel and poorly understood risk variants on critical 'intermediate' phenotypes such as general cognitive ability. Healthy subjects drawn from the general population are a good model to study the effects of SCZ risk variants on the central nervous system, as they are devoid of confounds related to illness process and state. This research effort has already provided important insights into the neural mechanisms by

* Corresponding author. Tel.: +30 2810 394610.

E-mail address: pbitsios@med.uoc.gr (P. Bitsios).

¹ Erasmia Koiliari and Panos Roussos contributed equally in this article.

which these variants increase risk for disease (Meyer-Lindenberg, 2010; Roussos et al., 2011a, 2011c, 2012a, 2013a).

From the five novel variants identified in the largest SCZ GWAS to date (Ripke et al., 2011), the SNP rs10503253 located within the CUB and Sushi multiple domains-1 (CSMD1) gene on 8p23.2, seems important given previous evidence of its association with risk for multiple neurodevelopmental disorders (Shimizu et al., 2003; Glancy et al., 2009; Håvik et al., 2011). Furthermore, a recent, joint analysis in five major psychiatric illnesses (autism, ADHD, MDD, BD and SCZ) reported a disorder-specific effect for the rs10503253 and SCZ (Smoller et al., 2013). These results support a “central” role of the rs10503253 as a risk factor of SCZ. In a recent study, the CSMD1 SCZ risk ‘A’ allele at rs10503253 was associated with poorer performance on neuropsychological measures of general cognitive ability (IQ) and memory function but not attentional control (Donohoe et al., 2013) in two independent case-controlled cohorts. However, the effects of the risk ‘A’ allele were subtle and varied between samples in a non-task specific manner, raising the likelihood of false positives due to small sample sizes.

This interesting but inconclusive first evidence motivated us to investigate the effects of rs10503253 on neuropsychological function in a large, demographically homogeneous sample of young, healthy Greek Caucasian males from the LOGOS study (Roussos et al., 2011a, 2011b, 2011c; Jutras-Aswad et al., 2012; Roussos et al., 2012a; Giakoumaki et al., 2013; Roussos et al., 2013a, 2013b). We tested the hypothesis that the risk allele would be associated with reduced IQ and executive function/memory performance.

2. Methods

2.1. Study participants

Subjects were recruited from the first wave of the LOGOS (Learning On Genetics Of Schizophrenia Spectrum) study. The LOGOS project examined 1149 randomly selected young male conscripts from the Greek Army (mean age 21.95 ± 3.5 ; range: 18–29), who met the inclusion/exclusion criteria (see below) between June 2008 and December 2010. The study took place between 9 am and 3 pm in the medical quarters of the Military Training Camp of Candidate, Supply Army Officers (SEAP) in Heraklion, Crete. For this purpose, two adjacent rooms in the medical quarters were converted into testing rooms. Following public presentation of the study's methods and goals in each consecutive series of new conscripts, all participants willing to volunteer, had a detailed information sheet and gave written informed consent before screening. All subjects were tested on one single occasion at some point during their two month military training in this establishment. The study was approved by the Ethics Committee of the University of Crete, the Executive Army Bureau and the Bureau for the Protection of Personal and Sensitive Data of the Greek State, and was carried out in accordance with The Declaration of Helsinki. All subjects had been recently screened for current physical and mental health status by the army medical authorities and were physically healthy and free from serious mental illnesses. However, they all underwent a review of their medical history, Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.; Sheehan et al., 1998), urine toxicology and IQ testing with the Raven's Progressive Matrices. Inclusion criteria were (i) healthy male recent conscripts; (ii) right handed; and (iii) informed consent (met by 1254 subjects). Exclusion criteria were (i) personal history of head trauma and medical or neurological conditions; (ii) current use of prescribed drugs or a positive recreational drug screen; and (iii) personal history of DSM-IV Axis I disorders. Based on these criteria, 105 subjects were excluded [38 subjects (3.3%) with a history of head trauma and medical or neurological conditions and 67 subjects (5.34%) with a history or presence of an Axis-I disorder (4.3% with recent history of substance/alcohol abuse and 1.04% with panic, anxiety, depression, insomnia)].

2.2. Genotyping

DNA was extracted from blood or cheek swab samples, using the QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany). For $N = 833$ subjects, the rs10503253 genotype was extracted from available genome-wide genotyping SNP profiling with the Illumina HumanOmniExpress BeadChip (San Diego, CA, USA) (Roussos et al., 2013a). The genotype for another 316 subjects was determined by direct sequencing on the Applied Biosystems (ABI) 3100 genetic analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). Primers and conditions for polymerase chain reaction (PCR) amplification are described in Supplement. Genotyping was performed blind to phenotype measures. Genotyping quality control was performed in 50 randomly selected samples ($N = 40$ included in the genome-wide profiling; $N = 10$ included in the direct genotyping) by duplicate checking (rate of concordance in duplicates 100%). The call rate across all samples was 95.7% ($N = 1099/1149$). All subjects were of Caucasian ancestry on the basis of self-report, which was confirmed for the subset of our cohort with genome-wide profiling based on EIGENSOFT analysis (Patterson et al., 2006; Price et al., 2006). Based on these data, the self-report identification of the Caucasian ancestry is highly reliable in our cohort, which makes genetic inhomogeneity of the tested population unlikely.

2.3. Neurocognitive assessment

Subjects underwent cognitive testing using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), which includes nonverbal tests administered with the aid of a high-resolution touch-sensitive screen (Advantech) and/or a response key to all subjects in the same order. Working memory and strategy formation were assessed with the Spatial Working Memory task (SWM) (Owen et al., 1990), planning for problem solving was assessed with the Stockings of Cambridge (SoC) (Owen et al., 1990) and sustained attention and vigilance were assessed with the Rapid Visual Information Processing task (RVIP) (Park et al., 1994). We also assessed Visual working memory with the N-Back Sequential Letter Task (Braver et al., 1997), selection of appropriate response and the effects of interference with the Stroop Color/Word Interference Test (Golden, 1978) and set-shifting/rule learning abilities with a computerized version of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Birkett et al., 2008). Verbal learning and memory was assessed with the Word Lists (WL) subtest of the Wechsler Memory Scale-Revised (Wechsler, 1997). Finally, all subjects were administered the Iowa Gambling Task (IGT) (Bechara et al., 1994) to assess planning based on emotional processing and integration of incentive information for decision-making. For a detailed description of the tests see Supplementary data.

2.4. Situational mood and feelings

On arrival to the testing room, following acclimatization and instructions about the study, subjects self-rated their moods and feelings on a 16-item visual analog scale (VAS) originally developed for measuring drug-induced changes in mood and alertness. Subsequently, these scales were found to be very sensitive to momentary changes in psychological states caused by verbal instructions and experimental manipulations (Bitsios et al., 1996, 1998a, 1998b).

2.5. Group statistical analyses

For the sake of data reduction and variable classification we submitted the outcome variables from the neuropsychological tasks to principal component analysis (PCA). For PCA, the varimax rotation method was used and components with eigenvalues >1 and factor loadings >0.5 were accepted. QTPHASE (<https://sites.google.com/site/fdudbridge/software/>), from the UNPHASED package version

3.1.7, was used for the association analysis (Dudbridge and Gusnanto, 2008). To correct for multiple testing and reduce the probability of type I error, *p* values were Bonferroni corrected by dividing 0.05 by 10 (the number of comparisons used: IQ and 9 factors resulting from the PCA) (see below). Genotype group effects with Bonferroni corrected *p* values ($0.05/10 = 0.005$) are considered significant. Genotype effects at 0.05 are only reported as “suggested significance” for future studies. We estimated the power based on an additive mode of inheritance and α value set at 0.005 – 2-sided [Bonferroni corrected: $0.05/10$]. In our cohort ($n = 1099$ subjects and MAF = 16.5%), we have 80% power to detect small effects (Cohen's $d = 0.205$; effect size $r = 0.1$).

3. Results

A full description of the PCA analysis for the cognitive variables is provided in the Supp. Table 1. A total of 22 key cognitive outcome variables were included in the analysis and nine factors were extracted which explained 77.64% of the variance. These were grouped into meaningful dimensions: Declarative memory, problem solving, sustained attention, inattention, set shifting/rule learning, emotional decision making, verbal working memory, strategy formation/spatial working memory and planning time (Supp. Table 1).

Genotype distributions were: CC: 772, CA: 291, AA: 36 (allele frequencies: C 1835, A 363 and MAF = 16.5). The genotypic distribution was consistent with the Hardy–Weinberg expectations ($p = 0.19$). There were no differences in demographic variables, or mood on the day of testing for the genotype groups (Table 1). Table 2 shows the association of CSMD1 with IQ and the nine PCA factors as revealed by the QTPHASE. The rs10503253 risk A-allele was significantly associated with lower IQ and worse strategy formation/spatial working memory, planning time, set shifting/rule learning problem solving verbal working memory and sustained attention before or after covarying for age, education and smoking habits (cigarettes/day). These PCA factor dimensions are also shown across the three genotypes in Table 3. The pattern in most dimensions suggests a clear A allele dose effect (CC better than CA better than AA).

For the PCA factors that survived Bonferroni corrections (strategy, planning, set shifting) we provide detailed neuropsychological performance of the three genotype groups in the SWM, SoC and WCST tasks (Supplemental Figs. 1 and 2 and Table 2). There were significant genotype main effects in both outcome measures of the SWM (errors and strategy scores) with post hoc tests confirming the A-allele dose effect (CC better than CA better than AA) (Supplemental Fig. 1). In the SoC, A allele carriers solved fewer problems correctly with post hoc tests confirming an A allele dose effect (CC > CA > AA). CA and AA individuals had shorter initial thinking (planning) times (time required to think out the solution), longer subsequent (execution) times and a greater number of moves required to reach the solution, a pattern suggesting poorer planning abilities for problem solving (Supplemental Fig. 2). Also, the risk A allele carriers performed worse in almost all measures of the WCST, namely, categories achieved, unrelated cards, total errors, Nelson non-perseverative errors and Milner

type errors, as revealed by non-parametric Kruskal–Wallis comparisons (Supplemental Table 2).

4. Discussion

This is the first report of the potential effects of the CSMD1 rs10503253 polymorphism on an extended battery of executive function and memory in a large cohort of healthy males. The risk A-allele carriers had lower IQ and poorer strategy formation in a spatial working memory task, set shifting/rule learning and planning for problem solving. They also had poorer sustained attention and verbal working memory although these differences did not survive correction for multiple testing (however, see discussion for type II error below).

Specifically, in the SWM task, individuals' ability to form appropriate search strategies [a “pure” executive function in working memory tasks (Owen et al., 1996) and produce fewer between-errors in the difficult SWM problems became worse the greater their risk A allele “dose” (AA being the worse, CC the best and CA intermediate). Equally, the participants' ability to solve problems correctly in the SoC task declined linearly depending on the presence of the risk A allele (CC being the best, CA intermediate and AA being the worse). The risk A allele was associated with shorter planning, but longer execution times with more moves in the execution phase, suggesting that these subjects had to reassess and even plan new solutions during execution of the task, as a result of less efficient planning strategies. Complex (trials involving moves of 3 and above) problem solving depends on the integrity of the frontal lobes (Owen et al., 1990; Newman et al., 2003). Finally, the risk A allele carriers performed worse in almost all measures of the WCST. All the above taken together suggest that the risk A allele is associated with less efficient prefrontal function. Importantly, working memory, set shifting and sustained attention deficits have been shown to be among the most reliable endophenotypes for SCZ, producing the largest effect sizes in first degree relatives vs control comparisons in a recent meta-analysis (Snitz et al., 2006). Our results extend the findings by Donohoe et al. (2013) on the association of the CSMD1 gene with reduced general cognitive ability and agree with very recent fMRI findings of reduced cortical activation during a working memory task in risk A-allele carriers (Rose et al., 2013).

While the CSMD1 rs10503253 (C/A) polymorphism affects planning ability for non-emotional problem solving [a dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC)-based task (Owen et al., 1990; Rowe et al., 2001; Newman et al., 2003)], it did not affect planning ability in the IGT which involves planning based on emotional processing of incentive information for decision-making. Given that the IGT is predominantly dependent on the function of the ventrolateral/orbitofrontal (VLPFC/OFC) cortex (Bechara et al., 1998; Collette et al., 2001; Ernst et al., 2002; Horn et al., 2003; Fukui et al., 2005), it is possible that this polymorphism does not affect VLPFC/OFC functions, as much as it affects DLPFC functions, at least in healthy males.

We did not find genotype effects on verbal memory which is interesting given the relevance of this endophenotype for SCZ (Snitz et al., 2006) and the GWAS-supported status of the CSMD1 rs10503253 genotype as a risk factor for this disorder. It may be that the CSMD1 rs10503253 is not essential for this function at least in healthy young males, and that such putative effects may be conditional to the presence of other risk genes. This latter possibility needs to be investigated in light of some evidence for disease specific CSMD1 genotype effects (Donohoe et al., 2013) and other reports suggesting that risk genes may interact with disease status (Prata et al., 2009; Wirgenes et al., 2010). More research in larger healthy populations and high risk individuals is required, before safe conclusions can be drawn on the effects of this genotype on verbal learning/memory.

The function of CSMD1 gene is not well studied. It has been associated with multiple neurodevelopmental disorders such as epilepsy, speech delay and learning difficulties (Shimizu et al., 2003; Kraus et al., 2006; Glancy et al., 2009; Håvik et al., 2011) where cognition

Table 1
Demographic and testing characteristics of the genotype groups.

Group	C/C (n = 772)	C/A (n = 291)	A/A (n = 36)	P
Age ^a	22.3 ± 3.7	22.4 ± 3.9	21.7 ± 3.4	>0.6
Education ^a	14.7 ± 2.5	14.6 ± 2.4	14.6 ± 2.5	>0.6
Smokers/non-smokers ^b	332/440	136/155	16/20	>0.5
Smokers: Cig per day ^a	16.6 ± 8.1	16.7 ± 10.2	15.9 ± 9.5	>0.7
VAS anxiety ^a	2.24 ± 1.6	2.23 ± 1.8	2.17 ± 1.4	>0.9
VAS alertness ^a	4.97 ± 1.0	5.07 ± 1.1	5.02 ± 1.2	>0.3
VAS discontentment ^a	2.00 ± 1.2	2.00 ± 1.3	1.94 ± 1.4	>0.8

^a Non-parametric Kruskal–Wallis comparison.

^b Chi square comparison.

Table 2

Adjusted p-values from permutation test for association of general cognitive ability (IQ) and the nine factors from the principal component analysis of the cognitive variables for CSMD1 rs10503253 polymorphism. p values < 0.005 (Bonferroni corrected) are in bold. P refers to p values derived after age, education and cigarettes per day were taken as covariates. The minus symbol signifies lower score in the risk allele A.

rs1050325 [CSMD1]	P	Beta (SE)	95%CI	P ^a
IQ	0.00025	−0.03316 (.009)	−0.051/−0.015	0.00019
Strategy formation	0.001333	0.184 (0.058)	0.071/0.297	0.001654
Planning	9.17E−05	−0.247 (0.063)	−0.371/−0.123	0.000113
Set shifting	0.001849	−0.167 (0.054)	−0.273/−0.061	0.003001
Problem solving	0.01628	−0.134 (0.056)	−0.244/−0.025	0.01841
Verbal working memory	0.01639	−0.128 (0.054)	−0.234/−0.023	0.02044
Sustained attention	0.01965	−0.133 (0.057)	−0.245/−0.021	0.02924
Inattention	0.06025	−0.121 (0.065)	−0.247/0.006	0.0606
Declarative memory	0.3207	−0.057 (0.057)	−0.170/0.056	0.3834
Emotional decision making	0.9286	−0.005 (0.058)	−0.119/0.108	0.9678

is affected. In situ hybridization and neuron immunolabeling show that rat *Csmd1* was synthesized in the developing central nervous system and in epithelial tissues, with particular enrichment in the nerve growth cone (Kraus et al., 2006). *Csmd1* knockout mice do not differ from wild-type littermates for sensorimotor gating (measured as prepulse inhibition), social interaction, anhedonia (measured by sucrose preference), or sensitivity to the locomotor stimulant effects of the dopaminergic agent d-amphetamine (Distler et al., 2012). These findings indicate that gain-of-function mutations or loss-of-function mutations targeting alternative transcripts of *Csmd1* might be associated with schizophrenia like phenotypes in animal models (Distler et al., 2012).

Using the Genotype Tissue Expression (GTEx) data (GTEx Consortium, 2013) we examined the distribution of CSMD1 expression in different brain regions and peripheral tissues. CSMD1 is abundantly expressed in cortical regions (Supplemental Fig. 3). Given that rs10503253 is an intronic variant, we examined in the GTEx data whether rs10503253 affects gene expression of CSMD1, based on expression quantitative trait loci (eQTL) analysis (GTEx Consortium, 2013). No cis eQTL effect was observed for rs10503253 (or any other SNP for CSMD1) in the brain or any other tissue included in the GTEx project. Using a previous published gene coexpression analysis in human postmortem tissue of cases with schizophrenia and controls (Roussos et al., 2012b), we found that CSMD1 gene is coexpressed in a neuronal module [module membership Pearson's $r = 0.49$; $p = 9.3E-8$]. More specifically, by using multiple brain related annotations as described previously Roussos et al. (2012b), we found that the module is enriched for markers related to neuronal function, PV + interneurons and synaptic transmission. In the gene expression data, there was a trend [$p = 0.06$] for upregulation of CSMD1 in schizophrenia. Overall, the CSMD1 is abundantly expressed in cortical regions and is coexpressed in neuronal related modules; however, we could not draw any conclusions about the mechanism through which the risk allele affects CSMD1.

Our highly genetically and demographically homogeneous cohort of healthy males with limited age range restricts spurious associations with our multimodal phenotypic assessment. Moreover, type I error was controlled by strict Bonferroni correction to correct for multiple testing. These results cannot be attributed to age, education, smoking habit or state mood. However our results cannot generalize to a wider age range or female gender and future studies should examine and extend these findings. In summary, the risk 'A' allele was associated with deleterious effects in general cognitive ability and a range of executive function tests. These results highlight its potential relevance to neural functioning and suggest that the deleterious effects of the risk "A" allele on neurocognitive function may be part of the mechanism by which the CSMD1 gene mediates risk for schizophrenia.

Role of funding source

None.

Contributors

SGG, PR and PB designed the study. EK, MP, PR and SGG collected and processed the data, PB and PR undertook the statistical analyses. EK and PR wrote the first draft of the manuscript. TL, AM, LJS, SGG and PB commented and supplemented the manuscript. All authors contributed to and have approved the final manuscript.

Conflict of interest

All authors reported no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Acknowledgments

The authors wish to thank the participants and the personnel of the Military Training Camp of Candidate, Supply Army officers (SEAP) in Heraklion, Crete for their help with the study.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.02.017>.

Table 3

IQ and the PCA factor dimensions across the three genotype groups. Values represent group means (\pm S.E.M.).

	C/C (n = 772)	C/A (n = 291)	A/A (n = 36)	
IQ	50.415 \pm 0.277	48.495 \pm 0.514	48.138 \pm 1.446	CC > CA ^{***} , CC > AA [†] , CA > AA ^{ns}
Strategy formation ^a	−0.061 \pm 0.035	0.054 \pm 0.058	0.469 \pm 0.161	CC < CA ^{ns} , CC < AA ^{***} , CA < AA [*]
Planning	0.071 \pm 0.037	−0.199 \pm 0.048	−0.166 \pm 0.149	CC > CA ^{***} , CC > AA [†] , CA-AA ^{ns}
Set shifting	0.072 \pm 0.034	−0.116 \pm 0.063	−0.210 \pm 0.187	CC > CA ^{**} , CC > AA ^{ns} , CA > AA ^{ns}
Problem solving	0.051 \pm 0.036	−0.054 \pm 0.056	−0.306 \pm 0.176	CC > CA [†] , CC > AA [*] , CA > AA ^{ns}
Verbal working memory	0.030 \pm 0.035	−0.047 \pm 0.062	−0.420 \pm 0.196	CC > CA ^{ns} , CC > AA ^{***} , CA > AA [*]
Sustained attention	0.048 \pm 0.035	−0.114 \pm 0.057	−0.098 \pm 0.199	CC > CA ^{**} , CC > AA ^{ns} , CA-AA ^{ns}

ns: non-significant after post hoc Mann-Whitney tests.

^a The higher the score, the worse the strategy formation.

*** p < 0.001.

** p < 0.01.

* p < 0.05.

† 0.05 < p < 0.09.

References

- Bechara, A., Damasio, A.R., Damasio, H., Anderson, S.W., 1994. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 50 (1–3), 7–15.
- Bechara, A., Damasio, H., Tranel, D., Anderson, S.W., 1998. Dissociation of working memory from decision making within the human prefrontal cortex. *J. Neurosci.* 18 (1), 428–437.
- Birkett, P., Sigmondsson, T., Sharma, T., Touloupoulou, T., Griffiths, T.D., Reveley, A., Murray, R., 2008. Executive function and genetic predisposition to schizophrenia—the Maudsley family study. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 147 (3), 285–293.
- Bitsios, P., Prettyman, R., Szabadi, E., 1996. The inhibition of the pupillary light reflex by the threat of an electric shock: a potential laboratory model of human anxiety. *J. Psychopharmacol.* 10 (4), 279–287.
- Bitsios, P., Szabadi, E., Bradshaw, C.M., 1998a. Sensitivity of the fear-inhibited light reflex to diazepam. *Psychopharmacology* 135 (1), 93–98 (Jan).
- Bitsios, P., Szabadi, E., Bradshaw, C.M., 1998b. The effects of clonidine on the fear-inhibited light reflex. *J. Psychopharmacol.* 12 (2), 137–145 (Mar).
- Braver, T.S., Cohen, J.D., Nystrom, L., Jonides, J., Smith, E.E., Noll, D.C., 1997. A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *NeuroImage* 5 (1), 49–62.
- Collette, F., Van der Linden, M., Delfiore, G., Degeldre, C., Luxen, A., Salmon, E., 2001. The functional anatomy of inhibition processes investigated with the Hayling task. *NeuroImage* 14 (2), 258–267.
- Distler, M.G., Opal, M.D., Dulawa, S.C., Palmer, A.A., 2012. Assessment of behaviors modeling aspects of schizophrenia in *Csmd1* mutant mice. *PLoS One* 7 (12), e51235.
- Donohoe, G., Walters, J., Hargreaves, A., Rose, E.J., Morris, D.W., Fahey, C., Bellini, S., Cummins, E., Giegling, I., Hartmann, A.M., Möller, H.J., Muglia, P., Owen, M.J., Gill, M., O'Donovan, M.C., Tropéa, D., Rujescu, D., Corvin, A., 2013. Neuropsychological effects of the *CSMD1* genome-wide associated schizophrenia risk variant rs10503253. *Genes Brain Behav.* 12 (2), 203–209.
- Dudbridge, F., Gusnanto, A., 2008. Estimation of significance thresholds for genomewide association scans. *Genet. Epidemiol.* 32 (3), 227–234.
- Ernst, M., Bolla, K., Mouratidis, M., Contoreggi, C., Matochik, J.A., Kurkian, V., Cadet, J.L., Kimes, A.S., London, E.D., 2002. Decision-making in a risk-taking task: A PET study. *Neuropsychopharmacology* 26 (5), 682–691.
- Fukui, H., Mural, T., Fukuyama, H., Hayashi, T., Hanakawa, T., 2005. Functional activity related to risk anticipation during performance of the Iowa Gambling Task. *NeuroImage* 24 (1), 253–259.
- Giakoumaki, S.G., Roussos, P., Zourarakis, C., Spanoudakis, E., Mavrikaki, M., Tsapakis, E.M., Bitsios, P., 2013. Sub-optimal parenting is associated with schizotypic and anxiety personality traits in adulthood. *Eur. Psychiatry* 28 (4), 254–260 (May).
- Glancy, M., Bamicoat, A., Vijeratnam, R., De Souza, S., Gilmore, J., Huang, S., Maloney, V.K., Thomas, N.S., Bunyan, D.J., Jackson, A., Barber, J.C., 2009. Transmitted duplication of 8p23.1–8p23.2 associated with speech delay, autism and learning difficulties. *Eur. J. Hum. Genet.* 17 (1), 37–43.
- Golden, C.J., 1978. *Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses*. Stoelting, Chicago, Illinois 1–32.
- Gottesman, I.I., Gould, T.D., 2003. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am. J. Psychiatry* 160 (4), 636–645.
- GTEx Consortium, 2013. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat. Genet.* 45 (6), 580–585.
- Hävik, B., Le Hellard, S., Rietschel, M., Lybak, H., Djurovic, S., Mattheisen, M., Mühleisen, T.W., Degenhardt, F., Priebe, L., Maier, W., Breuer, R., Schulze, T.G., Agartz, L., Melle, I., Hansen, T., Bramham, C.R., Nöthen, M.M., Stevens, B., Werge, T., Andreassen, O.A., Cichon, S., Steen, V.M., 2011. The complement control-related genes *CSMD1* and *CSMD2* associate to schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 70 (1), 35–42.
- Horn, N.R., Dolan, M., Elliott, R., Deakin, J.F., Woodruff, P.W., 2003. Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia* 41 (14), 1959–1966.
- Juras-Aswad, D., Jacobs, M.M., Yiannakou, G., Roussos, P., Bitsios, P., Nomura, Y., Liu, X., Hurd, Y.L., 2012. *Cannabis*-dependence risk relates to synergism between neuroticism and proenkephalin SNPs associated with amygdala gene expression: case-control study. *PLoS One* 7 (6), e39243 (June 22).
- Keefe, R.S., Harvey, P.D., 2012. Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb. Exp. Pharmacol.* 213, 11–37.
- Keshavan, M.S., Kulkarni, S., Bhojraj, T., Francis, A., Diwadkar, V., Montrose, D.M., Seidman, L.J., Sweeney, J., 2010. Premorbid cognitive deficits in young relatives of schizophrenia patients. *Front. Hum. Neurosci.* 3, 62.
- Kraus, D.M., Elliott, G.S., Chute, H., Horan, T., Pfenninger, K.H., Sanford, S.D., Foster, S., Scully, S., Welcher, A.A., Holers, V.M., 2006. *CSMD1* is a novel multiple domain complement-regulatory protein highly expressed in the central nervous system and epithelial tissues. *J. Immunol.* 176 (7), 4419–4430.
- Lewandowski, K.E., Cohen, B.M., Keshavan, M.S., Ongur, D., 2011. Relationship of neurocognitive deficits to diagnosis and symptoms across affective and non-affective psychoses. *Schizophr. Res.* 133 (1–3), 212–217.
- McIntosh, A.M., Gow, A., Luciano, M., Davies, G., Ueewald, D.C., Harris, S.E., Corley, J., Hall, J., Starr, J.M., Porteous, D.J., Tenesa, A., Visscher, P.M., Deary, I.J., 2013. Polygenic risk for schizophrenia is associated with cognitive change between childhood and old age. *Biol. Psychiatry* 73 (10), 938–943 (May 15).
- Meyer-Lindenberg, A., 2010. From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature* 468 (7321), 194–202.
- Newman, S.D., Carpenter, P.A., Varma, S., Just, M.A., 2003. Frontal and parietal participation in problem solving in the Tower of London: fMRI and computational modelling of planning and high-level perception. *Neuropsychologia* 41 (2), 1668–1682.
- Owen, A.M., Downes, J.J., Sahakian, B.J., Polkey, C.E., Robbins, T.W., 1990. Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in Man. *Neuropsychologia* 28 (10), 1021–1034.
- Owen, A.M., Morris, R.G., Sahakian, B.J., Polkey, C.E., Robbins, T.W., 1996. Double dissociations of memory and executive functions in working memory tasks following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampotomy in man. *Brain* 119 (Pt 5), 1597–1615.
- Park, S.R., Coull, J.T., McShane, R.H., Young, A.H., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., Cowen, P.J., 1994. Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory. *Neuropharmacology* 33 (3–4), 575–588.
- Patterson, N., Price, A.L., Reich, D., 2006. Population structure and eigenanalysis. *PLoS Genet.* 2 (12), e190 (Dec).
- Prata, D.P., Mechelli, A., Fu, C.H., Picchioni, M., Kane, F., Kalidindi, S., McDonald, C., Howes, O., Kravani, E., Demjaha, A., Touloupoulou, T., Diforti, M., Murray, R.M., Collier, D.A., McGuire, P.K., 2009. Opposite effects of catechol-O-methyltransferase Val158Met on cortical function in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 65 (6), 473–480.
- Price, A.L., Patterson, N.J., Plenge, R.M., Weinblatt, M.E., Shadick, N.A., Reich, D., 2006. Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat. Genet.* 38 (8), 904–909 (Aug).
- Ripke, S., Sanders, A.R., Kendler, K.S., Levinson, D.F., Sklar, P., Holmans, P.A., Jin, D.Y., Duan, J., Ophoff, R.A., Andreassen, O.A., Scolnick, E., Cichon, S., St. Clair, D., Corvin, A., Gurling, H., Werge, T., Rujescu, D., Blackwood, D.H., Pato, C.N., Malhotra, A.K., Purcell, S., Dudbridge, F., Neale, B.M., Rossin, L., Visscher, P.M., Posthuma, D., Ruderfer, D.M., Faraone, S., Stefansson, H., Steinberg, S., Mowry, B.J., Gollimbert, V., De Hert, M., Jönsson, E.G., Bitter, I., Pietiläinen, O.P., Collier, D.A., Tosato, S., Agartz, L., Albus, M., Alexander, M., Amdur, R.L., Amin, F., Bass, N., Bergen, S.E., Black, D.W., Børglum, A.D., Brown, M.A., Bruggeman, R., Buccola, N.G., Byerley, W.F., Cahn, W., Cantor, R.M., Carr, V.J., Catts, S.V., Choudhury, K., Cloninger, C.R., Cormican, P., Craddock, N., Danoy, P.A., Datta, S., de Hann, L., Demontis, D., Dikeos, D., Djurovic, S., Donnelly, P., Donohoe, G., Duong, L., Dwyer, S., Fink-Jensen, A., Freedman, R., Freimer, N.B., Friedl, M., Georgieva, L., Giegling, I., Gill, M., Glenthøj, B., Godard, S., Hamshere, M., Hansen, M., Hansen, T., Hartmann, A.M., Henskens, F.A., Hougaard, D.M., Hultman, C.M., Ingason, A., Jablensky, A.V., Jakobsen, K.D., Jay, M., Jürgens, G., Kahn, R.S., Keller, M.C., Kenis, G., Kenny, E., Kim, Y., Kirov, G.K., Konnerth, H., Konte, B., Krabbendam, L., Krausnick, R., Lasseter, V.K., Laurent, C., Lawrence, J., Lencz, T., Lerer, F.B., Liang, K.Y., Lichtenstein, P., Lieberman, J.A., Linszen, D.H., Lonnqvist, J., Loughland, C.M., Maclean, A.W., Maher, B.S., Maier, W., Mallet, J., Malloy, P., Mattheisen, M., Mattingsdal, M., McGhee, K.A., McGrath, J.J., McIntosh, A., McLean, D.E., McQuillin, A., Melle, I., Michie, P.T., Milanova, V., Morris, D.W., Mors, O., Mortensen, P.B., Moskvina, V., Muglia, P., Myin-Gemmes, I., Nerntey, D.A., Nestadt, G., Nielsen, J., Nikolov, I., Nordentoft, M., Norton, N., Nöthen, M.M., O'Dushlaine, C.T., Olincy, A., Olsen, L., O'Neill, F.A., Ørntoft, T., Owen, M.J., Pantelis, C., Papadimitriou, G., Pato, M.T., Peltonen, L., Petrusson, H., Pickard, B., Pimm, J., Pulver, A.E., Puri, V., Quesada, D., Quinn, E.M., Rasmussen, H.B., Rételyi, J.M., Ribble, R., Rietschel, M., Riley, B.P., Ruggeri, M., Schall, U., Schulze, T.G., Schwab, S.G., Scott, R.J., Shi, J., Sigurdsson, E., Silverman, J.M., Spencer, C.C., Stefansson, K., Strange, A., Strengman, E., Stroup, T.S., Suvisaari, J., Terenius, L., Thirumalai, S., Thygesen, J.H., Timm, S., Toncheva, D., van den Oord, E., van Os, J., van Winkel, R., Veldink, J., Walsh, D., Wang, A.G., Wiersma, D., Wildenauer, D.B., Williams, H.J., Williams, N.M., Wormley, B., Zammit, S., Sullivan, P.F., O'Donovan, M.C., Daly, M.J., Gejman, P.V., 2011. Genome-wide association study identifies five new schizophrenia loci. *Nat. Genet.* 43 (10), 969–976.
- Rose, E.J., Morris, D.W., Hargreaves, A., Fahey, C., Greene, C., Gill, M., Corvin, A., Donohoe, G., 2013. Neural effects of the *CSMD1* genome-wide associated schizophrenia risk variant rs10503253. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.* 162B (6), 530–537 (Mar 1).
- Roussos, P., Giakoumaki, S.G., Adamaki, E., Bitsios, P., 2011a. The influence of schizophrenia-related neuregulin-1 polymorphisms on sensorimotor gating in healthy males. *Biol. Psychiatry* 69 (5), 479–486 (Mar 1).
- Roussos, P., Giakoumaki, S.G., Georgakopoulos, A., Robakis, N.K., Bitsios, P., 2011b. The *CACNA1C* and *ANKK3* risk alleles impact on affective personality traits and startle reactivity but not on cognition or gating in healthy males. *Bipolar Disord.* 13 (3), 250–259 (May).
- Roussos, P., Giakoumaki, S.G., Adamaki, E., Georgakopoulos, A., Robakis, N.K., Bitsios, P., 2011c. The association of schizophrenia risk D-amino acid oxidase polymorphisms with sensorimotor gating, working memory and personality in healthy males. *Neuropsychopharmacology* 36 (8), 1677–1688 (Jul).
- Roussos, P., Katsel, P., Davis, K.L., Bitsios, P., Giakoumaki, S.G., Jögia, J., Rozsnyai, K., Collier, D., Frangou, S., Siever, L.J., Haroutunian, V., 2012a. Molecular and genetic evidence for abnormalities in the nodes of Ranvier in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 69 (1), 7–15 (Jan).
- Roussos, P., Katsel, P., Davis, K.L., Siever, L.J., Haroutunian, V., 2012b. A system-level transcriptomic analysis of schizophrenia using postmortem brain tissue samples. *Arch. Gen. Psychiatry* 69 (12), 1205–1213 (Dec).
- Roussos, P., Katsel, P., Davis, K.L., Giakoumaki, S.G., Lencz, T., Malhotra, A.K., Siever, L.J., Bitsios, P., Haroutunian, V., 2013a. Convergent findings for abnormalities of the NF-kappaB signaling pathway in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 38 (3), 533–539 (Feb).
- Roussos, P., Bitsios, P., Giakoumaki, S.G., McClure, M.M., Hazlett, E.A., New, A.S., Siever, L.J., 2013b. *CACNA1C* as a risk factor for schizotypal personality disorder and schizotypy in healthy individuals. *Psychiatry Res.* 206 (1), 122–123 (Mar 30).
- Rowe, J.B., Owen, A.M., Johnsrude, I.S., Passingham, R.E., 2001. Imaging the mental components of a planning task. *Neuropsychologia* 39 (3), 315–327.

- Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 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 (Suppl. 20), 22–33.
- Shimizu, A., Asakawa, S., Sasaki, T., Yamazaki, S., Yamagata, H., Kudoh, J., Minoshima, S., Kondo, I., Shimizu, N., 2003. A novel giant gene *CSMD3* encoding a protein with CLB and sushi multiple domains: a candidate gene for benign adult familial myoclonic epilepsy on human chromosome 8q23.3–q24.1. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 309 (1), 143–154.
- Smoller, J.W., Kendler, K., Craddock, N., Ripke, S., Kendler, K., Lee, P.H., Neale, B.M., Purcell, S., Anney, R., Buitelaar, J., Fanous, A., Faraone, S.V., Hoogendijk, W., Lesch, K.P., Levinson, D.F., Perlis, R.H., Purcell, S., Rietschel, M., Riley, B., Sonuga-Barke, E., Schachar, R., Schulze, T.G., Thapar, A., Craddock, N., Kendler, K.S., Smoller, J.W., Fanous, A., Neale, B., Neale, M., Nurnberger, J.I., Perlis, R., Purcell, S., Rietschel, M., Santangelo, S., Schulze, T.G., Thapar, A., Sullivan, P.F., Bender, P., Cichon, S., Craddock, N., Daly, M.J., Faraone, S.V., Kelsoe, J., Lehner, T., Levinson, D., O'Donovan, M., Gejman, P., Sebat, J., Sklar, P., Smoller, J.W., Daly, M.J., Faraone, S.V., Daly, M., Devlin, B., Kelsoe, J., Sklar, P., Sullivan, P., O'Donovan, M., Perlis, R.H., Neale, M.C., Schulze, T.G., Anney, R., Buitelaar, J.K., Faraone, S.V., Hoogendijk, W.J., Levinson, D.F., Lesch, K.P., Riley, B., Schachar, R., Sonuga-Barke, E., Absher, D., Agartz, L., Aki, H., Amin, F., Andreasen, O.A., Anjorin, A., Arking, D., Asherson, P., Azevedo, M.H., Backlund, L., Badner, J.A., Banaschewski, T., Barchas, J.D., Barnes, M.R., Bass, N., Bauer, M., Bellivier, F., Bergen, S., Bertolini, W., Bettecken, T., Biederman, J., Binder, E.B., Black, D.W., Blackwood, D.H., Bloss, C.S., Boehnke, M., Boomsma, D.I., Breen, G., Breuer, R., Buccola, N.G., Bunner, W.E., Burneister, M., Buxbaum, J.D., Byerley, W.F., Caesar, S., Cantor, R.M., Chakravarti, A., Chambert, K., Choudhury, K., Cichon, S., Cloninger, C.R., Collier, D.A., Cook, E., Coon, H., Corvin, A., Coryell, W.H., Craig, D.W., Craig, I.W., Curtis, D., Czamara, D., Daly, M., Datta, S., Day, R., De Geus, E.J., Degenhardt, F., Devlin, B., Djurovic, S., Doyle, A.E., Duan, J., Dudbridge, F., Edenberg, H.J., Elkin, A., Etain, B., Farmer, A.E., Ferreira, M.A., Ferrier, I.N., Flickinger, M., Foroud, T., Frank, J., Franke, B., Fraser, C., Freedman, R., Freimer, N.B., Friedl, M., Frisén, L., Gejman, P.V., Georgieva, L., Gershon, E.S., Giegling, I., Gill, M., Gordon, S.D., Gordon-Smith, K., Green, E.K., Greenwood, T.A., Gross, M., Grozeva, D., Guan, W., Gurling, H., Gustafsson, O., Hakonarson, H., Hamilton, S.P., Hamshe, M.L., Hansen, T.F., Hartmann, A.M., Hautzinger, M., Heath, A.C., Henders, A.K., Herms, S., Hickie, I.B., Hipolito, M., Hoefels, S., Holmans, P.A., Holsboer, F., Hottenga, J.J., Hultman, C.M., Ingason, A., Ising, M., Jamin, S., Jones, E.G., Jones, L., Jones, I., Jung-Ying, T., Kahler, A., Kandaswamy, R., Keller, M.C., Kelsoe, J.R., Kennedy, J.L., Kenny, E., Kent, L., Kim, Y., Kim, G.K., Knowles, J.A., Kohli, M.A., Koller, D.L., Konte, B., Korsun, A., Krasucki, R., Kuntsi, J., Kwan, P., Landén, M., Langstrom, N., Lathrop, M., Lawrence, J., Lawson, W.B., Leboyer, M., Lencz, T., Lesch, K.P., Lewis, C.M., Li, J., Lichtenstein, P., Lieberman, J.A., Lin, D., Liu, C., Lohoff, F.W., Loo, S.K., Lucae, S., MacIntyre, D., Madden, P.A., Magnusson, P., Mahon, P.B., Maier, W., Malhotra, A.K., Martin, N.G., Mattheisen, M., Matthews, K., Mattingdal, M., McCarroll, S., McGhee, K.A., McGough, J.J., McGrath, P.J., McGuffin, P., McNis, M.G., McIntosh, A., McKinney, R., McLean, A.W., McMahon, F.J., McQuillin, A., Medeiros, H., Medland, S.E., Meier, S., Melle, I., Meng, F., Middeldorp, C.M., Middleton, L., Milanova, V., Mitchell, P.B., Montgomery, G.W., Moran, J., Morken, G., Morris, D.W., Moskvina, V., Mowry, B.J., Muglia, P., Mühleisen, T.W., Muir, W.J., Müller-Myhsok, B., Myers, R.M., Nelson, S.F., Nievegelt, C.M., Nikolov, I., Ningaonkar, V., Nolen, W.A., Nöthen, M.M., Nwulia, E.A., Nyholt, D.R., O'Donovan, M.C., O'Dushlaine, C., Oades, R.D., Olincy, A., Olsen, L., Ophoff, R.A., Osby, U., Óskarsson, H., Owen, M.J., Palotie, A., Pato, M.T., Pato, C.N., Penninx, B.P., Pergadia, M.L., Petursson, H., Pickard, B.S., Pimm, J., Piven, J., Porgeinsson, P., Posthuma, D., Potash, J.B., Propping, P., Puri, V., Quedest, D., Quinn, E.M., Rasmussen, H.B., Raychaudhuri, S., Rehnström, K., Reif, A., Rice, J., Rossin, L., Rothenberger, A., Rouleau, G., Ruderfer, D., Rujescu, D., Sanders, A.R., Schalling, M., Schatzberg, A.F., Scheftner, W.A., Schellenberg, G., Schofield, P.R., Schork, N.J., Schumacher, J., Schwarz, M.M., Scolnick, E., Scott, L.J., Shi, J., Shi, J., Shilling, P.D., Shyn, S.I., Sigurdsson, E., Silverman, J.M., Sklar, P., Slager, S.L., Smalley, S.L., Smit, J.H., Smith, E.N., Sonuga-Barke, E., St. Clair, D., State, M., Stefansson, K., Stefansson, H., Steffens, M., Steinberg, S., Steinhausen, H.C., Strauss, J., Strohmaier, J., Stroup, T.S., Sutcliffe, J., Szatmari, P., Szlinger, S., Thirumalai, S., Thompson, R.C., Tozzi, F., Treutlein, J., Uhr, M., van den Oord, E.J., Van Grootheest, G., Vieland, V., Vincent, J.B., Visscher, P.M., Watson, S.J., Weissman, M.M., Werge, T., Wienker, T.F., Willemsen, G., Williamson, R., Witt, S.H., Wray, N.R., Wright, A., Xu, W., Young, A.H., Zammit, S., Zandi, P.P., Zhang, P., Zitman, F.G., Zöllner, S., Craddock, N., Kendler, K., Vieland, V., Vincent, J.B., Visscher, P.M., Watson, S.J., Weissman, M.M., Werge, T., Wienker, T.F., Willemsen, G., Williamson, R., Witt, S.H., Wray, N.R., Wright, A., Xu, W., Young, A.H., Zammit, S., Zandi, P.P., Zhang, P., Zitman, F.G., Zöllner, S., Craddock, N., Kendler, K., 2013. Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis. *Lancet* 381 (9875), 1371–1379.
- Snitz, B.E., Macdonald III, A.W., Carter, C.S., 2006. Cognitive deficits in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr. Bull.* 32 (1), 179–194.
- Terwisscha van Scheltinga, A.F., Bakker, S.C., van Haren, N.E., Derks, E.M., Buizer-Voskamp, J.E., Boos, H.B., Cahn, W., Hulshoff Pol, H.E., Ripke, S., Ophoff, R.A., Kahn, R.S., 2013. Genetic schizophrenia risk variants jointly modulate total brain and white matter volume. *Biol. Psychiatry* 73 (6), 525–531.
- Touloupoulou, T., Goldberg, T.E., Mesa, L.R., Picchioni, M., Rijdsdijk, F., Stahl, D., Chemy, S.S., Sham, P., Faraone, S.V., Tsuang, M., Weinberger, D.R., Seidman, L.J., Murray, R.M., 2010. Impaired intellect and memory: a missing link between genetic risk and schizophrenia? *Arch. Gen. Psychiatry* 67 (9), 905–913.
- Wechsler, D., 1997. Wechsler Memory Scale, third ed. manual, third ed. manual. The Psychological Corporation, San Antonio.
- Wirgenes, K.V., Djurovic, S., Sundet, K., Agartz, L., Mattingdal, M., Athanasou, I., Melle, I., Andreasen, O.A., 2010. Catechol O-methyltransferase variants and cognitive performance in schizophrenia and bipolar disorder versus controls. *Schizophr. Res.* 122 (1–3), 31–37.



Cognitive and personality analysis of startle reactivity in a large cohort of healthy males



Stella G. Giakoumaki^{a,b,1}, Panos Roussos^{a,c,1}, Eva-Maria Tsapakis^d, Erasmia Koiliari^a, Emmanouil Pasparakis^a, Chrysoula Zouraraki^b, Panos Bitsios^{a,*}

^a Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece

^b Department of Psychiatry, University of Crete, Rethymno, Crete, Greece

^c Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA

^d Aghios Charalambos Mental Health Clinic, Crete, Greece

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 January 2013

Accepted 8 September 2013

Available online 16 September 2013

Keywords:

Acoustic startle reflex
Startle non responders
LOGOS cohort
Impulsivity
Executive function
Intermediate phenotype

ABSTRACT

Subjects with low/undetectable startle are usually excluded from startle studies but few reports not confounded by this factor, show reduced startle in healthy impulsive subjects, or clinical populations with disorders of affect and impulsivity but also in schizophrenia and its prodrome. We examined the relationship of startle reactivity including startle “non-responding” status to cognitive and affective personality traits in a large and ethnically/demographically homogeneous cohort of healthy males from the LOGOS study, Heraklion, Crete. Startle reactivity was monotonically related to sensitivity to reward (higher in “non-responders”, lower in strong responders). In addition, “non-responders” had poorer strategy, working memory and sustained attention performance compared to responder tertile groups. More research in clinical and high risk populations is required to examine if low/undetectable startle reactivity is a valuable intermediate phenotype for disorders of affect and impulsivity. It is possible that the “non-responsive” status may capture disease related features such as executive dysfunction.

© 2013 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

The startle reflex is a ubiquitous, cross-species reflexive response to abrupt and intense stimulation. It consists of a rapid striated muscle contraction designed to facilitate the flight reaction and/or to move the organism away of an unexpected threat. The reflex is subserved by a well defined neural circuitry whereby afferents from the cochlea, trigeminal nucleus, and vestibular nuclei reach the caudal pontine reticular nucleus (PnC, the center of the reflex), which then projects to motor areas of cranial nerve nuclei and the spinal cord (Koch & Schnitzler, 1997). As the vestibular and trigeminal nuclei are also activated by vestibular and tactile stimuli, respectively, and the vestibulospinal tract converges with the reticulospinal tract in the spinal cord, a cross-modal processing of startle stimuli occurs at this level (Li, Steidl, & Yeomans, 2001). The startle

reflex is straightforward to elicit, record and quantify in the animal and human laboratory using similar stimuli and techniques. The most common technique is startle elicitation following short and abrupt acoustic stimuli of high intensity (acoustic startle reflex – ASR), although visual or cutaneous stimuli have also been used successfully to elicit startle. In all modalities, the startle response is modulated by the duration, the intensity and the rise time of the stimuli. Although electromyographic recording of the activity of the orbicularis oculi muscle is the most employed technique for assessing the startle response, other effective procedures have also been suggested (e.g. electrophysiologic recording of the eyelid and direct recording of eyelid movement; for review, see Berg & Balaban, 1999).

The ASR shows interesting forms of regulation, which are of great relevance to psychiatric research. For instance, the ASR to a sudden intense stimulus (pulse) can be inhibited by a preceding weak sensory stimulus (the prepulse), which is presented 30–500 ms before the startling stimulus (Graham, 1975), a phenomenon known as prepulse inhibition (PPI). PPI is observed with both discrete and continuous prepulses, it increases with higher prepulse duration and intensity and the optimal prepulse-pulse interval is around 100 ms for both humans and animals (for review see Blumenthal, 1999). PPI is thought to reflect “sensorimotor gating”, a form of central nervous system inhibition wherein distracting sensory information is filtered out during the early stages

* Corresponding author at: Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion 71003, Crete, Greece. Tel.: +30 2810 394610; fax: +30 2810 394606.

E-mail addresses: sgiakoumaki@uoc.gr (S.G. Giakoumaki), panagiotis.roussos@mssm.edu (P. Roussos), emtsapakis@doctors.org.uk (E.-M. Tsapakis), eikoiliari@yahoo.gr (E. Koiliari), manolispassarakis@med.uoc.gr (E. Pasparakis), xzouraraki@psy.soc.uoc.gr (C. Zouraraki), pbitsios@med.uoc.gr (P. Bitsios).

¹ These authors contributed equally in this article.

of processing (Braff et al., 1978). Deficient PPI is a surrogate measure of psychosis in animal models and a candidate endophenotype for schizophrenia (Calkins et al., 2007) with significant applications in schizophrenia research (Roussos, Giakoumaki, Adamaki, & Bitsios, 2011a; Roussos, Giakoumaki, & Bitsios, 2009a; Roussos, Giakoumaki, Adamaki, Georgakopoulos, et al., 2011; Roussos et al., 2006). Prepulse facilitation (PPF) refers to the enhancement of startle magnitude when the inter-stimulus interval is either very short (<30 ms) or relatively long (>500 ms) (Graham, 1975). PPF at long inter-stimulus intervals is thought to reflect an orienting response to incoming information (Graham, 1980) and has been found deficient in schizophrenia patients (Ludewig, Geyer, & Vollenweider, 2003) and their unaffected siblings (Wynn et al., 2004). Also, the potentiation of startle magnitude by conditioned or contextual threat, has become a translational psychophysiological paradigm, particularly useful in the study of normal and pathological fear and anxiety in experimental animals, healthy human subjects and patients with psychiatric syndromes (Grillon & Baas, 2003). Finally, startle enhancement or attenuation when the reflex is elicited in the presence of affectively unpleasant or pleasant experimental conditions (usually pictorial stimuli) has been termed “affective startle modulation” (Lang, Bradley, & Cuthbert, 1990) and has become a prominent methodological tool in the study of human emotion and its disorders. This pattern of startle modulation has been observed regardless of the modality of the startle probe but the degree of modulation depends on laterality, the duration of the affective stimulus and the time point of startle stimulus delivery after picture onset (for review, see Bradley, Cuthbert, & Lang, 1999).

While the ASR regulation from early attentional processes and internal affective/motivational states has been exploited in fruitful translational psychiatric research over the last twenty years, relatively little research efforts have been allocated to startle reactivity or ‘baseline’ startle in the absence of any experimental manipulation. While startle magnitude shows very large between-subject variability, it is highly heritable (Anokhin, Heath, Myers, Ralano, & Wood, 2003; Hasenkamp et al., 2010) with considerable consistency within subjects across time (Larson, Ruffalo, Nietert, & Davidson, 2000). It is possible that individual differences in baseline startle reactivity may reflect activity of its regulatory brain structures (e.g. limbic) due to constitutional factors. Subjects with low/undetectable startle are usually excluded from startle studies but few reports not confounded by this factor (see Quednow et al., 2006 for a discussion of this point), showed reduced startle reactivity in healthy, high sensation seeking Asians (Swerdlow, Talledo, & Braff, 2005), and high novelty seeking Caucasian males (Roussos, Giakoumaki, & Bitsios, 2009). Interestingly, the low startle healthy Caucasian males in the study of Roussos, Giakoumaki, and Bitsios (2009) were carrying the long DRD4 variable number tandem repeat (L-DRD4 VNTR) polymorphism, which is implicated in sensitivity to reward and disorders with dysregulated affect and impulsivity (Roussos, Giakoumaki, & Bitsios, 2009). Consistent with the above, one study found reduced or entirely absent startle reactivity in psychopaths (Herpertz, Werth, Lukas, et al., 2001), while our group found reduced startle reactivity in remitted bipolar disorder (BD) patients and their unaffected siblings (Giakoumaki et al., 2010). One way of better understanding such constitutional factors underlying reduced startle reactivity in patient populations, is to examine cognitive and affective correlates of startle reactivity in healthy subjects devoid of the confounds of medication, presence of symptoms and the brain effects of chronic psychiatric illness. Learning about cognitive and emotional correlates of startle reactivity may advance our understanding of both startle reactivity and the disorders characterized by reduced startle. We therefore used our LOGOS cohort of healthy young males in Heraklion, Crete (Roussos, Giakoumaki, Adamaki, & Bitsios, 2011) to explore potential differences in personality traits and cognitive profile between

subgroups with high, intermediate, low and blunt/undetectable acoustic startle reactivity. Based on the literature cited above, we hypothesized initially, that low reactivity subgroups would present with the highest levels of sensitivity to reward. Given that startle reactivity deficits may emerge with the onset of acute psychosis (Quednow et al., 2008) and reduced startle has also been found in schizophrenia patients (Quednow et al., 2006), we also hypothesized that low reactivity subgroups would present with reduced performance in measures of executive function.

Subjects with blunt/undetectable startle have been frequently characterized in the literature as “non-responders”, as opposed to “responders” i.e. the rest of the population who present with some startle response. Informal reports estimate, somehow vaguely, that about 5–10% of the general population (and a higher percentage from clinical populations) are “startle non-responders”, i.e. they exhibit startle responses on too few trials or none at all (Blumenthal et al., 2005), in the absence of any perceptual (i.e. auditory) impairments. However, studies vary substantially in the criteria used for the identification of startle “non-responders” (Table 1 in Supplementary data). These subjects are excluded from startle studies and it is hard to know whether they represent the low end of a continuum (weak responses which are lost in the EMG noise floor) or a qualitatively distinct population (genuine non-responding status). With the above considerations in mind, we used a fairly standard session (see Section 2 and Supplementary data) and equipment (San Diego, SR-LAB) similar to most research groups in the field, ensuring that recording environment, equipment setup, participant preparation, and data handling were all of sufficient sensitivity according to published guidelines (Berg & Balaban, 1999; Blumenthal et al., 2005) to allow for any possible very small responses to be detected. As in some previous studies (e.g. Csomor et al., 2009; Kumari et al., 2008), we set the criterion for response at 10 μ V, the smallest detectable startle amplitude on our equipment. Subjects with zero response probability in the 12 pulse-alone trials were positively defined as “non-responders”. Subjects with too few (1–3 out of 12) and sporadic responses which did not allow for calculation of a reliable startle were also defined as “non-responders” (see Section 2). Moreover, in order to confirm maximum sensitivity of the recording, we compared the EMG activity in the first 20 ms of recording between responders and “non-responders”, to exclude the possibility that lack of startle in “non-responders” could be due to excessive noise occluding small responses. Finally, in additional analyses, we treated the “non responders” as a qualitatively separate group distinct from all other subjects clustered together as “responders”, to ensure that potential differences in personality and cognition would not reflect peculiarities associated with the strong responders rather than the non-responders.

2. Methods

2.1. Participants

Participants were recruited from the first wave of the LOGOS (Learning On Genetics Of Schizophrenia Spectrum) study in Heraklion, Crete. The LOGOS project recruited 1149 randomly selected Greek Caucasian young male conscripts from the Greek Army (mean age 22.32 ± 3.78 ; range: 18–29), during its first phase between June 2008 and August 2010. The study took place between 9 am and 3 pm in the medical quarters of the Military Training Camp of Candidate, Supply Army Officers (S.E.A.P) in Heraklion, Crete. For this purpose, two adjacent rooms in the medical quarters were converted into laboratories. Following public presentation of the study’s methods and goals in each consecutive series of new conscripts, all participants willing to volunteer, had a detailed information sheet and gave written informed consent before screening. All participants were tested on one single occasion at some point during their two months military training in this establishment.

All participants had been recently screened for current physical and mental health status by the army medical authorities and were physically healthy and free from any DSM Axis I disorders. However, they all underwent a review of their medical history, the Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) interview (Sheehan et al., 1998), urine toxicology and IQ testing with the Raven’s Progressive

Table 1
Demographic and testing characteristics of response probability groups.

Response probability	Non-responders (n = 149)			Responders (n = 855)				
	0% (n = 130)	8–25% (n = 19)	p	50–66.7% (n = 75)	75–83% (n = 124)	91.7% (n = 149)	100% (n = 507)	p
Valid PA trials (out of 12)	0	1–3		6–8	9–10	11	12	
Amplitude μV (mean \pm SD)	0	5.4 \pm 14.9		56.6 \pm 30.3	74.0 \pm 40.1	103.1 \pm 56.8	149.5 \pm 76.5	<0.001
Baseline EMG (mean \pm SD) ^a	10.42 \pm 5.19	10.77 \pm 5.72	>0.8	10.87 \pm 10.74	11.43 \pm 7.03	9.66 \pm 5.17	9.34 \pm 4.51	>0.1
Age ^a	21.4 \pm 2.8	21.3 \pm 3.1	>0.7	21.7 \pm 3.1	21.6 \pm 3.2	22.1 \pm 3.5	22.5 \pm 3.6	–0.052
Education	14.3 \pm 2.2	14.3 \pm 2.3	>0.9	14.4 \pm 2.2	14.3 \pm 2.4	14.4 \pm 2.4	14.9 \pm 2.5	<0.05
Raven raw score	49.4 \pm 6.6	47.4 \pm 8.0	>0.3	48.3 \pm 8.5	49.4 \pm 7.1	50.6 \pm 7.1	50.0 \pm 7.7	>0.2
Percentage smokers ^b	34.62%	52.63%	>0.2	40.0%	34.68%	47.65%	43.20%	>0.1
Smokers: cig per day ^a	14.9 \pm 8.7	16.7 \pm 7.5	>0.4	16.5 \pm 8.6	16.0 \pm 7.9	17.4 \pm 7.8	16.8 \pm 9.1	>0.7
SoT (winter to autumn) ^b	24/33/36/37	3/3/5/8	>0.6	13/21/18/23	26/28/29/41	39/33/26/51	111/113/110/168	>0.8

PA: pulse alone; SoT: season of testing.

^a Non-parametric comparison.

^b Chi square comparison.

Matrices. Eleven participants were on medication, 50 participants reported past history of alcohol/substance use, 36 participants reported a past history of closed head injury or neurological problems. Another 48 participants were excluded due to equipment failure or technical problems during startle/PPI recording. Therefore 1004 participants entered the study.

2.2. Procedures

The study was approved by the Ethics Committee of the University of Crete, the Executive Army Bureau and the Bureau for the Protection of Personal and Sensitive Data of the Greek State. Startle recording took place in a soundproof room between 09.30 am and 01.00 pm to avoid diurnal effects on startle reactivity (Miller & Gronfier, 2006). In agreement with the military premises administration, participants were free of military duties on the morning of the testing and had a good night's rest on the day before assessment. Individuals appearing or declaring that they were sleepy in the morning of the recording session would have to return another day for testing. There was a 3-day period on weapons' training per series of conscripts, during their 2–3 months stay in these premises. As weapons' training may be a common cause of temporary hearing threshold shift (Olszewski, Miłowski, Sułkowski, Majak, & Olszewski, 2005), recordings took place throughout the year except from the weapons' training days and the week immediately after. All participants had been instructed to maintain their normal patterns of caffeine and nicotine consumption until the morning of the experimental testing to avoid possible effects of caffeine (Andrews, Blumenthal, & Flaten, 1998) and nicotine (Cinciripini et al., 2006) withdrawal on startle. However, no participant was tested within 10 min of having smoked a cigarette to avoid an effect of nicotine during the testing session.

The study included recording of the acoustic startle reflex for testing of prepulse inhibition (PPI). Pulses consisted of 40 ms, 115 dB white noise bursts, and prepulses consisted of 20 ms, 75 and 85 dB white noise bursts, with instantaneous rise/fall time, over 70 dB background noise. Recording began with a 3 min acclimation period when only background noise was present. The recording period comprised 12 pulse-alone trials and 36 prepulse-pulse trials. Three lead intervals were used (30, 60, 120 ms; 6 trials/repulse-pulse trial type). All trials were presented in pseudorandom order with the constraint that no two identical trials occurred in succession. The inter-trial interval varied between 9 and 23 s (average 15 s). The entire test session lasted approximately 15 min. All subjects were tested under identical conditions. The PPI data are out of the scope of this paper and will be published separately. The remainder of this paper is based on the 12 pulse-alone control startle-only trials, which were interspersed with the prepulse trials.

To increase the sensitivity of our recording procedure, the study followed the guidelines by Berg and Balaban (1999) and Blumenthal et al. (2005) for startle studies in humans. In detail, a commercially available electromyographic (EMG) startle system (EMG SR-LAB, San Diego Instruments, San Diego, CA, USA) was used to examine the eyeblink component of the acoustic startle response. This was used to deliver acoustic startle stimuli and record the EMG activity for 150 ms (sample interval = 1 ms) starting from the onset of the startle stimulus, whilst the raw data was stored for later application of rejection criteria and averaging. Acoustic stimuli were administered binaurally through headphones (model SONY MDR-V6). Electromyographic recordings were taken while subjects were seated comfortably in an armchair and instructed to relax but stay awake, with eyes open and fixated on a fixed point on the wall, 3.5 m in front of them. The eyeblink component of the startle reflex was indexed by recording EMG activity of the orbicularis oculi muscle directly beneath the right eye by positioning two miniature silver/silver chloride electrodes (one electrode was positioned 1 cm lateral to and 0.5 cm below the lateral canthus, and the other electrode was placed 1.5 cm below and slightly medial to the first electrode) filled with Signa Gel electrolyte paste (Parker Laboratories, Inc., New Jersey, USA) with a ground electrode behind the right ear on the mastoid ($R < 10 \text{ k}\Omega$); the external diameter of the electrodes was 13 mm. Before electrode placement and in order to minimize the impedance between skin surface and electrode gel, the area below the eye was cleansed as per Blumenthal et al. (2005) and Berg and Balaban

(1999). Placement of the recording electrodes was such that both electrodes were equidistant from the center of the eye and as close to each other as possible but without overlapping, using adhesive collars (GV-ADH-RING/13 mm, GVB-geliMED, Bad Segeberg, Germany). EMG activity was band-pass filtered (100–1000 Hz) and a 50 Hz filter was used to eliminate the 50 Hz interference. Before recording, the signal was checked for noise artifacts and voluntary blinks were clearly distinguishable from the ongoing tonic activity of the muscle.

Before scoring and data analysis, all recordings were rectified and then submitted to a running average routine, which smoothed the digital signals recorded on each trial over 5 successive samples. Our smoothing procedure did not undermine the sensitivity of response detection, since the probability of detecting small or brief responses is known to decrease substantially only with time constants longer than 10 ms (Blumenthal, 1994). Following this, recordings were screened for spontaneous eyeblink activity and missing trials. Trials were excluded if excessive EMG activity ($>20 \mu\text{V}$) was observed during the first 20 ms of recording or when onset latencies (defined by a shift of $10 \mu\text{V}$ from the baseline value, occurring within 20–85 ms after the onset of the pulse stimulus) and peak latencies (the point of maximal amplitude occurring within 150 ms from the startling stimulus) differed by more than 95 ms as per Braff, Grillon, and Geyer (1992). The maximum absolute amplitude of the raw EMG data (i.e., the peak EMG value of the nonzero trials without subtracting the baseline average or the voltage at onset from that peak value) occurring in the 21–150 time window of the non-rejected trials was scored offline and stored for averaging and data analysis.

Before recording, all participants underwent a brief hearing test with an AC30 Clinical Audiometer (Kamplex Ltd, London, UK). All participants had <25 -dB hearing thresholds at 0.5, 1, 2 and 4 kHz. Startle amplitude is presented in μV . On arrival to the testing room, following acclimatization, participants self-rated their moods and feelings on a 16-item visual analog scale (Bond & Lader, 1974). As there were no significant between-group differences, no further data are reported here.

2.3. Neuropsychological assessment

Participants underwent cognitive testing using the Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Working memory and strategy formation was assessed with the Spatial Working Memory task (SWM), sustained attention and vigilance with the Rapid Visual Information Processing task (RVIP) and planning for problem solving was assessed with the Stockings of Cambridge (SoC). We also assessed verbal learning and memory [WMS-III Word Lists task (WL)], set-shifting and rule learning abilities [Wisconsin Card Sorting Test (WCST)], and emotional decision making [Iowa Gambling Task (IGT)]. For a detailed description of the tasks see Supplementary data.

2.4. Personality assessment

All participants were administered the Revised Eysenck Personality Questionnaire (EPQ-R), Cloninger's Temperament and Character Inventory (TCI), Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory-Trait Scale (STAI-T), the Carver and White's Behavioral Inhibition/Behavioral Activation System (BIS/BAS) questionnaire, and the Schizotypal Traits Questionnaire (STQ). For a detailed description of the scales see Supplementary data.

2.5. Statistical analyses

Since we used 6 neuropsychological tasks, 5 personality scales and the VAS, alpha was set at 0.00416 (0.05/12). The statistical software SPSS 19.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) was used for the analyses. Following identification of startle "non-responders" (SNR group) we divided the startle responders into low, intermediate and high responder groups (LR, IR and HR), following a tertile split on baseline startle amplitude data. Therefore, we obtained 4 reactivity groups. We used non-parametric ANOVAs for between-group demographic comparisons since the

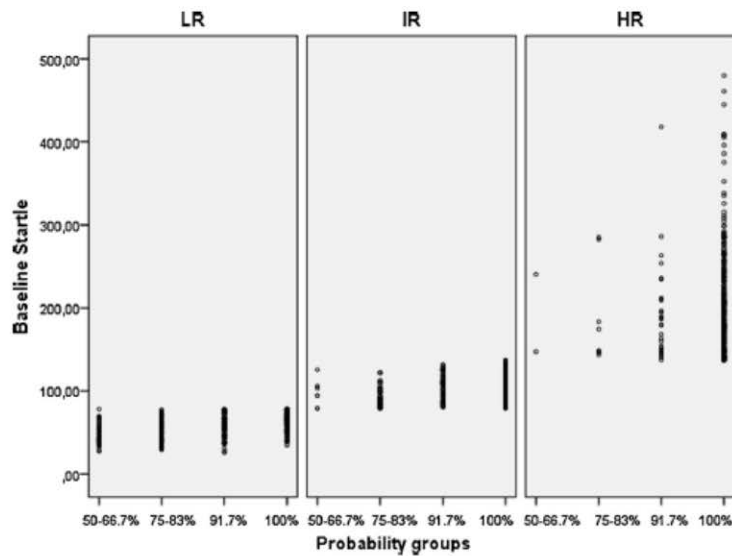


Fig. 1. Qualitative analysis of the relationship between response probability and startle responders' tertile group membership. HR: high-responders, IR: intermediate responders, LR: low-responders.

demographic variables were not normally distributed. We submitted scores on all personality questionnaires to principal component analysis (PCA) for the sake of data reduction and variables classification and compared the 4 reactivity groups on the resulting PCA personality factors. For each cognitive test used, multivariate analyses of variance (MANOVAs) were performed with selected key metrics as the dependent variables with group (4 levels) as the fixed factor. The selected metrics were: SWM: strategy, total between-errors, total within-errors and total double-errors; RVIP: A' B' and latency; WCST: categories achieved, Milner and Nelson perseverative errors; WL: accuracy and intrusion errors after immediate, short- and long-delay recall; SoC: problems solved correctly, mean moves, mean initial thinking time, mean subsequent thinking time; IGT: total money won and total cards picked from the safe minus total cards picked from the risky decks. Since the F test is robust to non-normality, if the latter is caused by skewness rather than by outliers, any outliers were previously identified and removed (i.e. in metrics RVIP B', intrusion errors with immediate recall in the WL and between errors in the SWM). For each MANOVA, the homogeneity of variances test revealed that all dependent variables exhibited equal levels of variance across the four groups. For each separate MANOVA, multicollinearity was ruled out since intercorrelations between its key selected metrics were acceptable (all rho coefficients < 0.7). Significant group effects from the multivariate tests (Pillai's trace), which met our alpha criterion, were followed up with "step down" univariate ANOVAs for each selected metric of the test. Finally, using an identical strategy as above, we also performed a dichotomous comparison between the SNR and the SR groups.

3. Results

The PPI data are out of the scope of this paper and will not be discussed here. The results below are based on the 12 pulse-alone control startle-only trials, which were interspersed with the prepulse trials.

3.1. Identification and description of "non responders" and responders based on response probability

All participants exhibited voluntary and spontaneous blink activity; however, 130 (13%) participants failed to exhibit a detectable response with our stimuli and equipment (cut-off criterion of 10 μ V) in all trials (0 response probability) and were thus characterized as definite non-responders (SNR group). An additional 19 participants had only 1–3 sporadic responses in the pulse-alone trials used for the calculation of baseline

startle (1 response: 7 participants; 2 responses: 10 participants, 3 responses: 2 participants). Calculation of a reliable baseline startle was impossible for these participants with minimal response probability (8–25%; group mean: 14.5%) under the fairly standard stimuli and equipment used for acoustic startle elicitation. There were no differences in demographics and baseline EMG activity from the definite non-responders and therefore, these participants were included in the non-responder group (Table 1). The remaining 855 participants were characterized as startle responders (SR group) (startle amplitude (mean \pm SD): 123.03 \pm 75.55; min: 25.36, max: 480). Table 1 also shows the breakdown of the SR group, in subgroups with different response probability. It is evident that startle amplitude was monotonically increased as a function of response probability (Kruskal–Wallis $\chi^2 = 272.9$, df:3, $p < 0.001$). The highest probability group was slightly but significantly older with more years of education than the 75–83% probability group. There were no other differences in demographics or baseline EMG activity between the SR probability groups.

Based on a tertile split of the baseline startle amplitude, the SR group was divided in Low, Intermediate and High Responder (LR, IR and HR) groups, in preparation for subsequent analyses (see below). Fig. 1 shows a qualitative analysis of the relationship between response probability and the SR tertile group membership. Interestingly, equal numbers of LR participants fell into each one of the four probability groups suggesting that within responders, low startle reactivity is not necessarily coupled to low response probability. High startle reactivity, however, was associated with high response probability although several HRs had low response probability.

3.2. Demographic comparison of SNR and SR reactivity (tertile) groups

The SNR and the three tertile startle reactivity groups (LR, IR and HR) were entered in the analyses. The HR group participants were older and were educated for longer than all other group members. There were no IQ or other demographic or baseline EMG differences

Table 2
Demographic and testing characteristics of startle reactivity groups ("non-responders" and responder tertile groups).

Group	SNR (n = 149)	LR (n = 285)	IR (n = 285)	HR (n = 285)	p
Startle amplitude μV (mean \pm SD) ^a	0.0	55.5 \pm 13.4	104.4 \pm 16.0	201.6 \pm 65.9	<0.001
Baseline EMG μV (mean \pm SD) ^a	10.5 \pm 5.3	10.1 \pm 4.4	10.4 \pm 5.3	10.7 \pm 7.4	>0.3
Age ^a	21.4 \pm 2.8	21.9 \pm 3.3	21.5 \pm 3.3	22.5 \pm 3.8	<0.001
Education ^a	14.3 \pm 2.2	14.5 \pm 2.6	14.5 \pm 2.4	15.2 \pm 2.6	<0.001
Raven raw score ^a	49.2 \pm 6.8	49.8 \pm 7.5	49.7 \pm 7.3	50.1 \pm 8.1	>0.3
Percentage smokers ^b	37.58%	42.46%	42.11%	43.51%	>0.6
Smokers: cig per day ^a	15.4 \pm 8.4	17.0 \pm 8.8	17.6 \pm 8.8	15.8 \pm 8.1	>0.3
SoT (winter to autumn) ^b	26/36/41/46	65/70/70/80	61/67/58/99	63/58/60/104	>0.4

SNR: startle non-responders; LR: low responders; IR: intermediate responders; HR: high responders; SoT: season of testing.

^a Non-parametric Kruskal–Wallis comparison.

^b Chi square comparison.

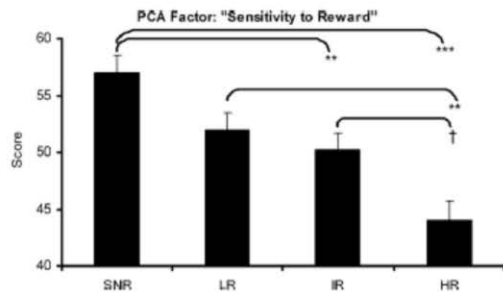


Fig. 2. PCA factor "sensitivity to reward" in the SNR and startle responder groups. Data were *t*-transformed [(PCA score \times 10)+50] for graphical purposes. Columns represent group means and bars represent SEM. *** p < 0.001, ** p < 0.01, $\dagger p$ < 0.06. SNR: startle non-responders, HR: high-responders, IR: intermediate responders, LR: low-responders.

(Table 2). In the entire group, years of education correlated strongly with age ($\rho = 0.85$; $p < 0.001$), hence, age alone was chosen as the covariate in the subsequent statistical comparison between the four reactivity groups.

3.3. Principal component analysis of personality questionnaires

Our principal component analysis (PCA; Keiser–Meyer–Olkin = 0.829, $\chi^2 = 6973.62$, $p < 0.001$) revealed five personality factors ("Anxiety", "Psychosis", "sensitivity to reward", "Impulsivity", "Dependency to Social Reward" – Table 3) with eigenvalues >1.00, which explained 68.66% of the total variance.

3.4. Comparison of SNR and SR reactivity (tertile) groups along personality and cognitive performance

Separate univariate ANOVAs for each individual PCA factor revealed a significant group effect only for "sensitivity to reward" ($F = 8.76$; $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.03$), which met our alpha criterion after univariate ANCOVA with age as a covariate ($p < 0.001$). Fig. 2 shows that "sensitivity to reward" followed a pattern of linear reduction from the SNR to the HR group. There were no differences in any other PCA personality factor or in the scores of the individual personality questionnaires (all p values > 0.1; data not shown).

The separate MANOVAs for each neuropsychological test revealed significant group effects of the multivariate tests only for SWM ($F = 2.8$; $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.01$) and RVIP ($F = 4.38$; $p < 0.001$, partial $\eta^2 = 0.013$) which met our alpha criterion after taking age as a covariate (SWM $p < 0.004$, RVIP $p < 0.001$). Group effects at $p < 0.05$ were noticed for the IGT but this significance level did not reach criterion. There were no significant effects of

the multivariate tests for SoC, WL and WCST ($p > 0.1$). The univariate ANCOVAs showed that the SNR group made more "between" errors ($p < 0.001$) with inferior strategy formation ($p < 0.002$) in the SWM task, had reduced sensitivity to target detection (lower A' ; $p < 0.007$) and impulsive responding (higher B' ; $p < 0.034$) in the RVIP test. These effects are shown in Fig. 3 which also shows that all SR groups were very similar to one another, with a tendency for better performance in the older HR group. Because the HR group included the highest number of participants with high (100%) response probability (Fig. 1), we checked whether our findings could be attributed to peculiarities associated with the strong responders, by removing 12 HR outliers or 50% HR participants with startle amplitude above the HR group median value. There was no change in the above stated results when HR participants were excluded from the analyses. The results remained robust even after the exclusion of the entire HR tertile, although personality and SWM group effects did not reach the alpha criterion set, most likely due to loss of power.

Finally, an identical series of analyses with response probability as the grouping factor (Table 1) and age as a covariate revealed significant group effects for "sensitivity to reward" and RVIP only. However, the post hoc tests revealed a different pattern compared to that seen in Figs. 2 and 3 when startle reactivity was used as the grouping factor; indeed, these group effects were driven by the highest probability group (less sensitivity to reward and better RVIP performance), with the SNR and the other responder groups being similar.

3.5. Dichotomous comparison (SNR vs SR group)

The SNR group was slightly but significantly younger ($p < 0.03$) compared to responders clustered in a single SR group, but the two groups did not differ in any other demographic variable or basal EMG activity (all p values > 0.1). Identical series of analyses to the above revealed a similar pattern of significant results for the multivariate tests for the SWM and RVIP (SNR worse than SR), which survived the alpha criterion after covarying with age (SWM $p < 0.003$; partial $\eta^2 = 0.016$ and RVIP $p < 0.001$; partial $\eta^2 = 0.023$). Group effects at $p < 0.02$ were noticed for the IGT but this significance level did not reach criterion. The univariate ANCOVA comparisons for SWM, RVIP and the personality PCA factor "sensitivity to reward" are shown in Table 4.

3.6. Correlations in the SR group

In the SR group, startle correlated positively with age ($\rho = 0.1$; $p < 0.01$) and negatively with the PCA Factor "sensitivity to reward" ($\rho = -0.142$; $p < 0.001$), the latter relationship surviving ($p < 0.001$) when the effect of age was partialled out. Startle also correlated positively with performance indices of RVIP (better target detection), Iowa Gambling (fewer risky decisions) and Wisconsin

Table 3
Principal component analysis of personality measures. Values represent factor loadings. Numbers in brackets represents the percentage of variance explained by the specific factor solution.

		Factor 1—"Anxiety" (25.70%)	Factor 2—"Psychosis" (15.68%)	Factor 3—"Sensitivity to reward" (11.99%)	Factor 4—"Impulsivity" (8.30%)	Factor 5—"Dependency to social reward" (6.99%)
STAI-T	STAI-T	0.802				
BIS/BAS	BIS	0.590				
	Reward responsiveness			0.881		
	Drive			0.845		
	Fun seeking			0.699		
EPQ	Psychoticism					-0.550
	Extraversion	-0.436				
	Neuroticism	0.720				
TCI	Lie				-0.722	
	Novelty seeking				0.831	
	Harm avoidance	0.806				
	Reward dependence					0.801
	Persistence	Factor solution <0.5 and this variable was excluded from analysis				
	Self-directedness	-0.693				
	Cooperativeness					0.709
	Self-transcendence		0.796			
STQ	Magical thinking		0.850			
	Paranoid ideation		0.651			
	Unusual experiences		0.780			

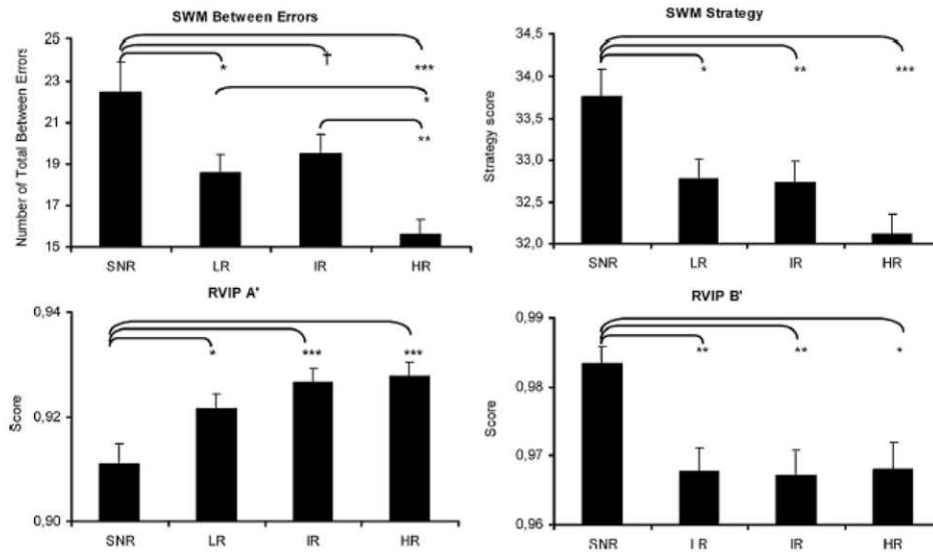


Fig. 3. Cognitive task performance in SNR and startle responder groups. Columns represent group means and bars represent SEM. *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$, † $p < 0.06$. SNR: startle non-responders, HR: high-responders, IR: intermediate responders, LR: low-responders.

Table 4
Mean (\pm SD) for personality and performance measures for cognitive tasks that have met alpha criterion ($p < 0.00416$) in MANCOVAs with group as the fixed factor and age as the covariate. P values are from follow up univariate ANCOVAs.

		SR (n = 855)	SNR (n = 149)	p
Personality	PCA "sensitivity to reward"	-0.120 \pm 2.6	0.697 \pm 1.9	0.003
Cognition	Spatial working memory (CANTAB spatial working memory)			
	Between Errors	17.88 \pm 14.48	22.51 \pm 17.15	0.002
	Strategy score	32.49 \pm 04.05	33.77 \pm 03.93	0.001
	Sustained attention (CANTAB rapid visual information processing)			
	A'	00.925 \pm 0.046	00.911 \pm 0.046	0.004
	B'	0.965 \pm 0.09	0.983 \pm 0.03	0.03

SR: startle responders, SNR: startle non-responders, PCA: principal component analysis, CANTAB: Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery.

Card Sorting tasks (fewer errors) with rho values ranging from 0.074 to 0.086; however, these results did not survive when the effect of age was partialled out.

4. Discussion

In support of our hypothesis, we showed that reduced startle reactivity was associated with higher “sensitivity to reward”, a PCA Factor derived from the Behavioral Activation System (BAS) scale (Carver & White, 1994), which measures Grey’s Behavioral Approach System (Gray, 1994). This is a bio-behavioral system that regulates approach motivation and goal-directed behavior to attain rewards (e.g. Gray, 1994), with considerable evidence supporting its excessive activation as a vulnerability trait for bipolar spectrum disorders (e.g. Alloy et al., 2012). This was a linear relationship, the “non-responding” group occupying the high end of a continuum. Our findings replicate previous studies in healthy Asian subjects with high sensation seeking (Swerdlow et al., 2005) and in Caucasian males with high novelty seeking (Roussos, Giakoumaki, & Bitsios, 2009). Furthermore, we showed for the first time that reduced startle reactivity was associated with worse performance in measures of strategy and spatial working memory and reduced target detection with impulsive responding in a test of sustained attention. These effects were specific to the “non-responding” group, and persisted after removal of HR outliers, HR participants with a higher than group median startle or the entire HR group; effects also persisted in a dichotomous analysis comparing the “non-responders” to all responders clustered together in a single group. Therefore, these effects were associated with low/undetectable reactivity rather than peculiarities associated with the high responders. Our results do not seem to be attributed to IQ, smoking habit or season of testing while small age differences were controlled for.

While higher startle reactivity was associated with higher response probability, probability-based stratification did not discriminate well enough for performance differences in cognition and sensitivity to reward, possibly because response probability has less variability than startle amplitude. Another possibility may be that the two measures are the functional outcome of partially overlapping but dissociable and non-redundant neural circuits (Blumenthal & Berg, 1986). In favor of this view is the allocation of participants in reactivity and probability groups (Fig. 1), which showed decoupling of the two measures in a substantial number of participants. While we took every possible measure to ensure the highest possible sensitivity of recording, we cannot be certain as to whether some “non-responders” demonstrated a genuine lack of response or whether responses were smaller than our equipment’s threshold (10 μ V) or both. Specifically designed studies with parametric explorations that increase startle reactivity, such as more intense stimuli, darkness, different stimulus modalities or more sensitive EMG amplifiers are required to answer this question. Based on the baseline EMG activity in the first 20 ms of recording, and with our knowledge at present, we could state with some certainty that the difference in response probability was not due to excessive noise occluding small responses. Nevertheless, our definition of non-responders was rather conservative and most likely represented subjects frequently excluded from human acoustic startle reflex studies.

Our findings are novel and seem to suggest that healthy “non-responders” are in a continuum with startle responders with regards to impulsivity/reward sensitivity but they differ dichotomously in terms of working memory and sustained attention from all other responders. Notably, these differences were small (effect sizes explaining 1–3% of the total variance) and would not have been detected with small samples. A handful of studies that were

not confounded by the exclusion of patients with very low startle reactivity, have found reduced startle reactivity in schizophrenia and prodromal psychosis patients and in patients with bipolar disorder (BD; Giakoumaki et al., 2010; Quednow et al., 2006, 2008). Both these disorders are characterized by working memory and sustained attention deficiencies (Giakoumaki, Roussos, Pallis, & Bitsios, 2011; Phillips & Vieta, 2007). It is thus possible that our current definition of “startle non-responding” status may capture disease related features such as working memory/sustained attention impairments. It is interesting that in otherwise healthy males, reductions in such prefrontally mediated functions emerge when startle reactivity lowers below a certain threshold (10 μ V according to the present study).

Recent research addressing heritable variations in dopamine neurotransmission, shows that in healthy subjects, suboptimal prefrontal dopamine transmission is associated with reduced working memory (Giakoumaki, Roussos, & Bitsios, 2008; Mattay et al., 2003; Roussos, Giakoumaki, & Bitsios, 2009) and, as a result of downstream effects on limbic structures, lower baseline startle (Roussos, Giakoumaki, & Bitsios, 2009) and more resilience to negative mood (Drabant et al., 2006; Roussos, Giakoumaki, & Bitsios, 2009; Smolka et al., 2005; Weiss et al., 2007). A possible link, therefore, between reduced working memory, blunt startle reactivity and high sensitivity to reward as evidenced in the non-responder group may be the altered dopamine neurotransmission within frontal cortico-striato-limbic circuitry. Consistently, very low startle reactivity and high sensitivity to reward were phenotypic characteristics of healthy males carrying the long DRD4 variable number tandem repeat (L-DRD4 VNTR) polymorphism (Roussos, Giakoumaki, & Bitsios, 2009), implicated in disorders with dysregulated affect and impulsivity such as ADHD (Swanson et al., 2007), substance abuse (Kotler et al., 1997), and BD (Serretti & Mandelli, 2008). Finally, transgenic mice with a humanised version of the *FOXP2* gene, which controls corticobasal ganglia circuits (Enard et al., 2009; Lieberman, 2009) and is involved in the unique human ability for language (Fisher, Vargha-Khadem, Watkins, Monaco, & Pembrey, 1998; Gopnik & Crago, 1991; Lai, Fisher, Hurst, Vargha-Khadem, & Monaco, 2001; Marcus & Fisher, 2003; Vargha-Khadem et al., 1998) and cognition (Lieberman, 2009) present with higher startle and reduced sensitivity to novelty cues (Enard et al., 2009; Lieberman, 2009). It seems that the appearance of human cognitive ability enabled a reduction in impulsivity/approach behaviors and an increase in startle reactivity. These findings by Lieberman (2009) and Enard et al. (2009) indirectly validate our results and provide an interesting evolutionary perspective to the observed combination of reduced cognitive ability and high sensitivity to reward/blunt startle observed in our “non-responding” group. It is also interesting, that the high responder group had attained significantly more years of education and was the least sensitive to reward.

In the absence of perceptual impairments, which are highly improbable here, it could only be speculated that non detectable (i.e. <10 μ V), low, intermediate or high startle reactivity may reflect respective differences in baseline excitability within the startle reflex circuitry. Studies on neurological patients have shown that lesions of the amygdala (Angrilli et al., 1996; Buchanan, Tranel, & Adolphs, 2004; Funayama, Grillon, Davis, & Phelps, 2001; Kettle, Andrewes, & Allen, 2006) and the orbitofrontal cortex (Angrilli, Bianchin, Radaelli, Bertagnoni, & Pertile, 2008) dramatically attenuate overall startle reflex magnitude, confirming the involvement of these brain areas in tonic startle reactivity in humans. Most notably, these neuroanatomic regions modulating the primary startle circuit overlap significantly with regions implicated in impulsivity in healthy subjects (Matsuo et al., 2009) and with the structural and functional neuroanatomy of disorders of affect and impulsivity such as BD (Haldane & Frangou, 2004), ADHD (Cocchi et al., 2012), violent or impulsive Psychopathy (Boccardi et al., 2011;

Contreras-Rodríguez et al., 2013; Sadeh et al., 2013), borderline personality disorder (De-Almeida et al., 2012; O'Neill & Frodl, 2012; Ruocco, Amirthavasagam, Choi-Kain, & McMain, 2013; Ruocco, Amirthavasagam, & Zakzanis, 2012; Wolf et al., 2012) and Substance Abuse (Koob, 2006; Koob & Volkow, 2010); in this context, it is important that reduced or entirely absent startle reactivity was found in adult impulsive psychopaths (Herpertz, Werth, Lukas, et al., 2001), children with ADHD and Conduct disorder but not ADHD alone (Herpertz, Wenning, et al., 2001), males with increased family genetic risk for alcoholism (Zimmermann, Spring, Wittchen, & Holsboer, 2004), while target detection impairments, increased sensitivity to reward and very low startle reactivity all seem to be trait characteristics of BD (Bora, Yucel, & Pantelis, 2008; Giakoumaki et al., 2010; Linke et al., 2012). One small study on females with borderline personality disorder found startle reactivity similar to controls (Herpertz & Koetting, 2005) but psychophysiological reactivity in this patient group was seriously confounded by symptom heterogeneity, state-dependent factors and small power (Rosenthal et al., 2008). Our results taken together with the literature cited above, suggest that blunt startle is associated with poor cognitive control over emotional processes in limbic structures, which could lead to emotional disorders under certain genetic and/or environmental circumstances. Given the high heritability (50–70%) of baseline startle (Anokhin et al., 2003; Hasenkamp et al., 2010), the current findings and the evidence cited above, it is tempting to suggest that low/undetectable startle reactivity might prove to be a valuable intermediate phenotype for disorders of affect and impulsivity. However, startle has been found to be reduced in non-affective psychoses such as schizophrenia and its prodrome; therefore, it is possible that the neuronal origin of low/undetectable reactivity is multifactorial. More specifically designed studies with patients and first degree relatives are required to test the relationship between baseline startle reactivity and disorders with primarily orbitofrontal/amygdala vs. primarily dorsolateral prefrontal cortex/basal ganglia pathology (e.g. non affective psychoses). Moreover, it seems critical for future studies to involve multi-modal assessment (for example, ASR along with visual, tactile/cutaneous startle etc.) for establishing the concept of the “non-responsive” phenotype, which would most likely predict a failure to demonstrate startle across modalities. Finally, future studies should include female populations, which might help in the clarification of the mechanisms involved in the current findings. Females have higher reactivity than males and therefore the likelihood for non-response may be lower. This is true regardless of mental health status (schizophrenia patients: Kumari, Aasen, & Sharma, 2004; healthy: Aasen, Kolli, & Kumari, 2005) and might be related to hormonal factors since postmenopausal women had significantly lower startle response than menstruating women (Bannbers, Kask, Wikström, & Sundström Poromaa, 2010).

Strengths of the present study include the use of a large, ethnically and demographically highly homogeneous sample, the relatively wide range of phenotypic assessment and the use of fairly standard equipment and methods for acoustic startle recording, under identical conditions for all participants. An important feature of the study was its setting; it was conducted in a military camp where behavioral activity and environmental stimuli were largely uniform for all participants, thus minimizing the between-subject influence of potential confounds such as psychosocial stressors, physical activity, sleep and dietary intake. Precisely for this reason, however, these results could not be generalized to the general population of this similar age, especially since no females were tested. On the other hand, our sample is representative of healthy young Greek Caucasian males because army training is mandatory in this country. As intermediate phenotypes in this cohort were selected with schizophrenia in mind, another limitation of this study was

the relative lack of specific measures of emotional reactivity other than the affective personality traits.

In summary, we here present evidence replicating and extending previous findings on startle reactivity being monotonically and inversely associated with sensitivity to reward/impulsivity. We also present first-time evidence of low/undetectable startle reactivity association with reduced performance in working memory and sustained attention. These results were based on healthy males and blunt startle with high reward sensitivity in themselves cannot be taken to imply the presence of pathology. Under certain circumstances (e.g. combined with certain genes or environments), high reward sensitivity could even offer an advantage, if it affords resilience to adversity. Our findings help to understand constitutional factors underlying startle reactivity in health and should guide future research in those patient populations where startle reactivity is expected to be reduced or absent. It may be that low startle reactivity is a valuable intermediate phenotype of disorders of affect and impulsivity and that the “non responding” status captures more specific disease-related features such as executive dysfunction. Future research in high risk groups and patient populations should address these issues.

Conflict of interest

None.

Role of funding source

This project was supported by the University of Crete Research Funds Account (E.L.K.E. 1348). The University of Crete Research Funds Account has not been involved in the study design; in the collection, analysis, or interpretation of data; in the writing of the report; or in the decision to submit the paper for publication.

EK was supported by a “Manasaki” scholarship.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.09.005>.

References

- Aasen, I., Kolli, 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*(1), 39–45.
- Alloy, L. B., Bender, R. E., Whitehouse, W. G., Wagner, C. A., Liu, R. T., Grant, D. A., et al. (2012). High behavioral approach system (BAS) sensitivity, reward responsiveness, and goal-striving predict first onset of bipolar spectrum disorders: A prospective behavioral high-risk design. *Journal of Abnormal Psychology*, *121*(2), 339–351.
- Andrews, S. E., Blumenthal, T. D., & Flaten, M. A. (1998). Effects of caffeine and caffeine-associated stimuli on the human startle eyeblink reflex. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *59*(1), 39–44.
- Angrilli, A., Bianchin, M., Radaelli, S., Bertagnoni, G., & Pertile, M. (2008). Reduced startle reflex and aversive noise perception in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Neuropsychologia*, *46*(4), 1179–1184.
- Angrilli, A., Mauri, A., Palomba, D., Flor, H., Birbaumer, N., Sartori, G., et al. (1996). Startle reflex and emotion modulation impairment after a right amygdala lesion. *Brain*, *119*(6), 1991–2000.
- Anokhin, A. P., Heath, A. C., Myers, E., Ralano, A., & Wood, S. (2003). Genetic influences on prepulse inhibition of startle reflex in humans. *Neuroscience Letters*, *353*(1), 45–48.
- Bannbers, E., Kask, K., Wikström, J., & Sundström Poromaa, I. (2010). Lower levels of prepulse inhibition in luteal phase cycling women in comparison with postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*, *35*(3), 422–429.
- Berg, W. K., & Balaban, M. T. (1999). Startle elicitation: Stimulus parameters, recording techniques and quantification. In M. E. Dawson, A. M. Schell, & A. H. Böhmelt (Eds.), *Startle modification: Implications for neuroscience, cognitive science and clinical science* (pp. 21–50). USA: Cambridge University Press.
- Blumenthal, T. D. (1994). Signal attenuation as a function of integrator time constant and signal duration. *Psychophysiology*, *31*(2), 201–203.

- Blumenthal, T. D. (1999). Short lead interval startle modification. In M. E. Dawson, A. M. Schell, & A. H. Böhmelt (Eds.), *Startle modification: Implications for neuroscience, cognitive science and clinical science* (pp. 51–71). USA: Cambridge University Press.
- Blumenthal, T. D., & Berg, W. K. (1986). Stimulus rise time, intensity, and bandwidth effects on acoustic startle amplitude and probability. *Psychophysiology*, 23(6), 635–641.
- Blumenthal, T. D., Cuthbert, B. N., Filion, D. L., Hackley, S., Lipp, O. V., & van Boxtel, A. (2005). Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *British Journal of Medical Psychology*, 42(1), 1–15.
- Boccardi, M., Frisoni, G. B., Hare, R. D., Cavedo, E., Najt, P., Pievani, M., et al. (2011). Cortex and amygdala morphology in psychopathy. *Psychiatry Research*, 193(2), 85–92.
- Bond, A. J., & Lader, M. H. (1974). The use of analogue scales in rating subjective feelings. *British Journal of Medical Psychology*, 47(3), 211–218.
- Bora, E., Yucel, M., & Pantelis, C. (2008). Cognitive endophenotypes of bipolar disorder: A meta-analysis of neuropsychological deficits in euthymic patients and their first-degree relatives. *Journal of Affective Disorders*, 113(1–2), 1–20.
- Bradley, M. M., Cuthbert, B. N., & Lang, P. J. (1999). Affect and the startle reflex. In M. E. Dawson, A. M. Schell, & A. H. Böhmelt (Eds.), *Startle modification: Implications for neuroscience, cognitive science and clinical science* (pp. 15718–15771). USA: Cambridge University Press.
- Braff, D. L., Grillon, C., & Geyer, M. A. (1992). Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Archives of General Psychiatry*, 49(3), 206–215.
- Braff, D. L., Stone, C., Callaway, E., Geyer, M. A., Glick, I., & Bali, L. (1978). Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology*, 15(4), 339–343.
- Buchanan, T. W., Tranel, D., & Adolphs, R. (2004). Anteromedial temporal lobe damage blocks startle modulation by fear and disgust. *Behavioral Neuroscience*, 118(2), 429–437.
- Calkins, M. E., Dobbie, D. J., Cadenhead, K. S., Olincy, A., Freedman, R., Green, M. F., et al. (2007). The consortium on the genetics of endophenotypes in schizophrenia: Model recruitment, assessment, and endophenotyping methods for a multisite collaboration. *Schizophrenia Bulletin*, 33(1), 33–48.
- Carver, C. S., & White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: the BIS/BAS scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, 67(2), 319–333.
- Cinciripini, P. M., Robinson, J. D., Carter, B. L., Lam, C., Wu, X., de Moor, C. A., et al. (2006). The effects of smoking deprivation and nicotine administration on emotional reactivity. *Nicotine and Tobacco Research*, 8(3), 379–392.
- Cocchi, L., Bramati, I. E., Zalesky, A., Furukawa, E., Fontenelle, L. F., Moll, J., et al. (2012). Altered functional brain connectivity in a non-clinical sample of young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Journal of Neuroscience*, 32(49), 17753–17761.
- Contreras-Rodríguez, O., Pujol, J., Batalla, I., Harrison, B. J., Bosque, J., Ibern-Regàs, I., et al. (2013). Disrupted neural processing of emotional faces in psychopathy. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*. <http://dx.doi.org/10.1093/scan/nst014>
- Csomor, P. A., Yee, B. K., Feldon, J., Theodoridou, A., Studerus, E., & Vollenweider, F. X. (2009). Impaired prepulse inhibition and prepulse-elicited reactivity but intact reflex circuit excitability in unmedicated schizophrenia patients: A comparison with healthy subjects and medicated schizophrenia patients. *Schizophrenia Bulletin*, 35(1), 244–255.
- De-Almeida, C. P., Wenzel, A., de-Carvalho, C. S., Powell, V. B., Araújo-Neto, C., Quarantini, L. C., et al. (2012). Amygdala volume in borderline personality disorder with and without comorbid post-traumatic stress disorder: A meta-analysis. *CNS Spectrums*, 17(2), 70–75.
- Drabant, E. M., Hariri, A. R., Meyer-Lindenberg, A., Munoz, K. E., Mattay, V. S., Kolachana, B. S., et al. (2006). Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Archives of General Psychiatry*, 63(12), 1396–1406.
- Enard, W., Gehre, S., Hammerschmidt, K., Höfler, S. M., Blass, T., Somel, M., et al. (2009). A humanized version of Foxp2 affects cortico-basal ganglia circuits in mice. *Cell*, 137(5), 961–971.
- Fisher, S. E., Vargha-Khadem, F., Watkins, K. E., Monaco, A. P., & Pembrey, M. E. (1998). Localisation of a gene implicated in a severe speech and language disorder. *Nature Genetics*, 18(2), 168–170.
- Funayama, E. S., Grillon, C., Davis, M., & Phelps, E. A. (2001). A double dissociation in the affective modulation of startle in humans: Effects of unilateral temporal lobectomy. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 13(6), 721–729.
- Giakoumaki, S. G., Bitsios, P., Frangou, S., Roussos, P., Aasen, I., Galea, A., et al. (2010). Low baseline startle and deficient affective startle modulation in remitted bipolar disorder patients and their unaffected siblings. *Psychophysiology*, 47(4), 659–668.
- Giakoumaki, S. G., Roussos, P., & Bitsios, P. (2008). Improvement of prepulse inhibition and executive function by the COMT inhibitor tolcapone depends on COMT Val158Met polymorphism. *Neuropsychopharmacology*, 33(13), 3058–3068.
- Giakoumaki, S. G., Roussos, P., Pallis, E. G., & Bitsios, P. (2011). Sustained attention and working memory deficits follow a familial pattern in schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(7), 687–695.
- Gopnik, M., & Crago, M. B. (1991). Familial aggregation of a developmental language disorder. *Cognition*, 39(1), 1–50.
- Graham, F. K. (1975). The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology*, 12(3), 238–248.
- Graham, F. K. (1980). Control of reflex blink excitability. In R. F. Thompson, L. H. Hicks, & V. B. Shryckov (Eds.), *Neural mechanisms of goal directed behavior and learning* (pp. 511–519). New York: Academic Press.
- Gray, J. A. (1994). Three fundamental emotion systems. In P. Eckman, & R. J. Davidson (Eds.), *The nature of emotion: Fundamental questions* (pp. 243–247). New York: Oxford University Press.
- Grillon, C., & Baas, J. (2003). A review of the modulation of the startle reflex by affective states and its application in psychiatry. *Clinical Neurophysiology*, 114(9), 1557–1579.
- Haldane, M., & Frangou, S. (2004). New insights help define the pathophysiology of bipolar affective disorder: Neuroimaging and neuropathology findings. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28(6), 943–960.
- Hasenkamp, W., Epstein, M. P., Green, A., Wilcox, L., Boshoven, W., Lewison, B., et al. (2010). Heritability of acoustic startle magnitude, prepulse inhibition, and startle latency in schizophrenia and control families. *Psychiatry Research*, 178(2), 236–243.
- Herpertz, S. C., & Koetting, K. (2005). Startle response in inpatients with borderline personality disorder vs. healthy controls. *Journal of Neural Transmission*, 112(8), 1097–1106.
- Herpertz, S. C., Wenning, B., Mueller, B., Qunaibi, M., Sass, H., & Herpertz-Dahlmann, B. (2001). Psychophysiological responses in ADHD boys with and without conduct disorder: Implications for adult antisocial behavior. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(10), 1222–1230.
- Herpertz, S. C., Werth, U., Lukas, G., Qunaibi, M., Schuerkens, A., Kunert, H. J., et al. (2001). Emotion in criminal offenders with psychopathy and borderline personality disorder. *Archives of General Psychiatry*, 58(8), 737–745.
- Kettle, J. W., Andrewes, D. G., & Allen, N. B. (2006). Lateralization of the startle reflex circuit in humans: An examination with monaural probes following unilateral temporal lobe resection. *Behavioral Neuroscience*, 120(1), 24–39.
- Koch, M., & Schnitzler, H. U. (1997). The acoustic startle response in rats – circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behavioural Brain Research*, 89(1–2), 35–49.
- Koob, G. F. (2006). The neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. *Addiction*, 101(Suppl 1), 23–30.
- Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2010). Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), 217–238.
- Kotler, M., Cohen, H., Segman, R., Gritsenko, I., Nemanov, L., Lerer, B., et al. (1997). Excess dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. *Molecular Psychiatry*, 2(3), 251–254.
- Kumari, V., Aasen, I., & Sharma, T. (2004). Sex differences in prepulse inhibition deficits in chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 69(2–3), 219–235.
- Kumari, V., Fannon, D., Geyer, M. A., Premkumar, P., Antonova, E., Simmons, A., et al. (2008). Cortical grey matter volume and sensorimotor gating in schizophrenia. *Cortex*, 44(9), 1206–1214.
- Lai, C. S., Fisher, S. E., Hurst, J. A., Vargha-Khadem, F., & Monaco, A. P. (2001). A forkhead-domain gene is mutated in a severe speech and language disorder. *Nature*, 413(6855), 519–523.
- Lang, P. J., Bradley, M. M., & Cuthbert, B. N. (1990). Emotion, attention, and the startle reflex. *Psychological Review*, 97(3), 377–395.
- Larson, C. L., Ruffalo, D., Nietert, J. Y., & Davidson, R. J. (2000). Temporal stability of the emotion-modulated startle response. *Psychophysiology*, 37(1), 92–101.
- Lieberman, P. (2009). FOXP2 and human cognition. *Cell*, 137(5), 800–802.
- Li, L., Steidl, S., & Yeomans, J. S. (2001). Contributions of the vestibular nucleus and vestibulospinal tract to the startle reflex. *Neuroscience*, 106(4), 811–821.
- Linke, J., King, A. V., Rietschel, M., Strohmaier, J., Hennerici, M., Gass, A., et al. (2012). Increased medial orbitofrontal and amygdala activation: evidence for a systems-level endophenotype of bipolar I disorder. *American Journal of Psychiatry*, 169(3), 316–325.
- Ludewig, K., Geyer, M. A., & Vollenweider, F. X. (2003). Deficits in prepulse inhibition and habituation in never-medicated, first-episode schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 54(2), 121–128.
- Marcus, G. F., & Fisher, S. E. (2003). FOXP2 in focus: What can genes tell us about speech and language? *Trends in Cognitive Sciences*, 7(6), 257–262.
- Matsuo, K., Nicoletti, M., Nemoto, K., Hatch, J. P., Peluso, M. A., Nery, F. G., et al. (2009). A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Human Brain Mapping*, 30(4), 1188–1195.
- Mattay, V. S., Goldberg, T. E., Fera, F., Hariri, A. R., Tessitore, A., & Egan, M. F. (2003). Catechol O-methyltransferase Val158-Met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(10), 6186–6191.
- Miller, M. W., & Gronfier, C. (2006). Diurnal variation of the startle reflex in relation to HPA-axis activity in humans. *Psychophysiology*, 43(3), 297–301.
- Olzewska, J., Miłośki, J., Sułkowski, W. J., Majak, J., & Olzewska, S. (2005). Temporary hearing threshold shift measured by otoacoustic emissions in subjects exposed to short-term impulse noise. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 18(4), 375–379.
- O'Neill, A., & Frodl, T. (2012). Brain structure and function in borderline personality disorder. *Brain Structure and Function*, 217(4), 767–782.
- Phillips, M. L., & Vieta, E. (2007). Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: Toward DSM-V. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 893–904.
- Quednow, B. B., Frommann, I., Berning, J., Kühn, K. U., Maier, W., & Wagner, M. (2008). Impaired sensorimotor gating of the acoustic startle response in the prodrome of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 64(9), 766–773.
- Quednow, B. B., Wagner, M., Westheide, J., Beckmann, K., Bliessner, N., Maier, W., et al. (2006). Sensorimotor gating and habituation of the startle response in

- schizophrenic patients randomly treated with amisulpride or olanzapine. *Biological Psychiatry*, 59(6), 536–545.
- Rosenthal, M. Z., Gratz, K. L., Kosson, D. S., Cheavens, J. S., Lejuez, C. W., & Lynch, T. R. (2008). Borderline personality disorder and emotional responding: A review of the research literature. *Clinical Psychology Review*, 28(1), 75–91.
- Roussos, P., Giakoumaki, S. G., Adamaki, E., & Bitsios, P. (2011). The influence of schizophrenia-related neuregulin-1 polymorphisms on sensorimotor gating in healthy males. *Biological Psychiatry*, 69(5), 479–486.
- Roussos, P., Giakoumaki, S. G., Adamaki, E., Georgakopoulos, A., Robakis, N. K., & Bitsios, P. (2011). The association of schizophrenia risk D-amino acid oxidase polymorphisms with sensorimotor gating, working memory and personality in healthy males. *Neuropsychopharmacology*, 36(8), 1677–1688.
- Roussos, P., Giakoumaki, S. G., & Bitsios, P. (2009a). A risk PRODH haplotype affects sensorimotor gating, memory, schizotypy, and anxiety in healthy male subjects. *Biological Psychiatry*, 65(12), 1063–1070.
- Roussos, P., Giakoumaki, S. G., & Bitsios, P. (2009b). Tolcapone effects on gating, working memory, and mood interact with the synonymous catechol-O-methyltransferase rs4818c/g polymorphism. *Biological Psychiatry*, 66(11), 997–1004.
- Roussos, P., Giakoumaki, S. G., & Bitsios, P. (2009c). Cognitive and emotional processing in high novelty seeking associated with the L-DRD4 genotype. *Neuropsychologia*, 47(7), 1654–1659.
- Roussos, P., Giakoumaki, S. G., Rogdaki, M., Pavlakis, S., Frangou, S., & Bitsios, P. (2006). Prepulse inhibition of the startle reflex depends on the catechol O-methyltransferase Val158Met gene polymorphism. *Psychological Medicine*, 38(11), 1651–1658.
- Ruocco, A. C., Amirthavasagam, S., Choi-Kain, L. W., & McMain, S. F. (2013). Neural correlates of negative emotionality in borderline personality disorder: An activation-likelihood-estimation meta-analysis. *Biological Psychiatry*, 73(2), 153–160.
- Ruocco, A. C., Amirthavasagam, S., & Zakzanis, K. K. (2012). Amygdala and hippocampal volume reductions as candidate endophenotypes for borderline personality disorder: A meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Psychiatry Research*, 201(3), 245–252.
- Sadeh, N., Spielberg, J. M., Heller, W., Herrington, J. D., Engels, A. S., Warren, S. L., et al. (2013). Emotion disrupts neural activity during selective attention in psychopathy. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 8(3), 235–246.
- Serretti, A., & Mandelli, L. (2008). The genetics of bipolar disorder: genome 'hot regions,' genes, new potential candidates and future directions. *Molecular Psychiatry*, 13(8), 742–771.
- Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., et al. (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. *Journal of Clinical Psychiatry*, 59(Suppl 20), 22–33.
- Smolka, M. N., Schumann, G., Wrase, J., Grüsser, S. M., Flor, H., Mann, K., et al. (2005). Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 25(4), 836–842.
- Swanson, J. M., Moyzis, R. K., McGough, J. J., McCracken, J. T., Riddle, M. A., Kollins, S. H., et al. (2007). Effects of source of DNA on genotyping success rates and allele percentages in the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATs). *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 17(5), 635–646.
- Swerdlow, N. R., Talledo, J. A., & Braff, D. L. (2005). Startle modulation in Caucasian-Americans and Asian-Americans: A prelude to genetic/endophenotypic studies across the 'Pacific Rim'. *Psychiatric Genetics*, 15(1), 61–65.
- Vargha-Khadem, F., Watkins, K. E., Price, C. J., Ashburner, J., Alcock, K. J., Connelly, A., et al. (1998). Neural basis of an inherited speech and language disorder. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(21), 12695–12700.
- Weiss, E. M., Stadelmann, E., Kohler, C. G., Brensinger, C. M., Nolan, K. A., Oberacher, H., et al. (2007). Differential effect of catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype on emotional recognition abilities in healthy men and women. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(5), 881–887.
- Wolf, R. C., Thomann, P. A., Sambataro, F., Vasic, N., Schmid, M., & Wolf, N. D. (2012). Orbitofrontal cortex and impulsivity in borderline personality disorder: An MRI study of baseline brain perfusion. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 262(8), 677–685.
- Wynn, J. K., Dawson, M. E., Schell, A. M., McGee, M., Salveson, D., & Green, M. F. (2004). Prepulse facilitation and prepulse inhibition in schizophrenia patients and their unaffected siblings. *Biological Psychiatry*, 55(5), 518–523.
- Zimmermann, U., Spring, K., Wittchen, H. U., & Holsboer, F. (2004). Effects of ethanol administration and induction of anxiety-related affective states on the acoustic startle reflex in sons of alcohol-dependent fathers. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 28(3), 424–432.

**AFFECTIVE STARTLE MODULATION, VERBAL AND WORKING MEMORY
AND THEIR RELATION TO CACNA1C GENOTYPE.**

Emmanouil Pasparakis^a, Erasmia Koiliari^a, Chrysoula Zouraraki^b, Eva-Maria Tsapakis^{a,c},
Panos Roussos^{a,d}, Stella G. Giakoumaki^{a,b}, Panos Bitsios^a

^a Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece

^b Department of Psychology, University of Crete, Rethymno, Crete, Greece

^c Aghios Charalambos Mental Health Clinic, Heraklion, Crete, Greece

^d Department of Psychiatry, The Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA

The CACNA1C gene codes for the pore-forming $\alpha 1C$ subunit of the L-type voltage-gated calcium channel, playing an important role in synaptic plasticity, memory formation, learning and behavior. The CACNA1C rs1006737 risk 'A' allele is associated with bipolar disorder (BD), major depression (MD) and schizophrenia but clarification of its effects on relevant endophenotypes is required, in order to understand how it affects brain function and identify a mechanism of risk. The non-emotional verbal memory (VM) and working memory (WM) tasks and the affective startle modulation (ASM) (targeting hippocampal, prefrontal and amygdalo-hippocampal-limbic circuitry respectively) are such relevant endophenotypes related to genetic risk for BD and MD (VM, ASM) and schizophrenia (WM). 194 healthy males (GG: 111, GA: 67, AA: 16) were phenotyped for VM, WM, ASM and state mood. Genotypes did not differ for demographic variables, IQ, WM and state mood on arrival. The risk A allele homozygotes had poorer performance in the VM recognition phase, consistent with encoding difficulties compared to the other genotypes. They became more anxious prior to startle testing, suggesting higher contextual sensitivity, with an exaggerated pattern of high startle reactivity in the unpleasant pictures, while the normal startle attenuation during pleasant pictures viewing was less marked. These abnormalities of ASM in the risk individuals are consistent with exaggerated and attenuated activation of their defense and appetitive systems respectively as in anxious/depressed patients, and were predicted by poor VM but not WM performance. The lack of effect of the risk allele on a WM task targeting emotionally neutral cognitive processing related to prefrontal cortex and the absence of association between WM and ASM, suggest that this gene has primary effects on amygdala/hippocampal emotional circuitry and thus may be associated more strongly with mood disorders than with schizophrenia.

THE RS10503253 CSMD1 GENE MAY MEDIATE RISK FOR SCHIZOPHRENIA THROUGH REDUCTION OF COGNITIVE ABILITY.

Erasmia Koiliari^a, Panos Roussos^{b,c,d}, Emmanouil Pasparakis^a, Todd Lencz^{e, f}, Anil Malhotra^{e, f}, Stella G. Giakoumaki^g, Panos Bitsios^a

^a Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece

^b Department of Psychiatry and ^c Department of Genetics and Genomic Science and Institute for Multiscale Biology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

^d Mental Illness Research, Education, and Clinical Center (VISN 3), James J. Peters VA Medical Center, Bronx, NY, USA

^e Division of Psychiatry Research, The Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA

^f Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA

^g Department of Psychology, University of Crete, Rethymno, Crete, Greece

The single-nucleotide polymorphism (SNP) rs10503253, located within the CUB and Sushi multiple domains-1 (CSMD1) gene on 8p23.2, has reached genome-wide support as a risk factor for schizophrenia. There is initial but inconclusive evidence for a role of this variant in aspects of cognition. We investigated the neurocognitive effects of the CSMD1 rs10503253 (C/A) polymorphism in a large, demographically homogeneous sample of young, healthy Greek Caucasian males (n=1149) phenotyped for a wide range of neuropsychological measures, which have been shown to be reliable endophenotypes for schizophrenia. The risk 'A' allele was associated with poorer performance on measures of general cognitive ability, strategy formation, spatial and visual working memory, set shifting, target detection and planning for problem solving but not for emotional decision making. Most of these effects were dependent on risk "A" allele dose, with AA and CC homozygotes being the worse and the best respectively, while CA individuals were intermediate. Potential genotype effects in Stroop and verbal memory performance were also suggested by our dataset. These results underline the relevance of the risk "A" allele to neurocognitive functioning and suggest that its detrimental effects on cognition, may be part of the mechanism by which the CSMD1 mediates risk for schizophrenia.

Keywords: cognition; executive function; endophenotypes, CSMD1 gene, schizophrenia

15. The Influence of the rs1358278A/G *FOXP2* Polymorphism on Gating, Cognition, Language/Thought and Affect in Healthy Males.

Manolis Pasparakis¹, Erasmia Koiliari¹, Stella SG Giakoumaki², PanosRoussos^{1,3}, Panos Bitsios¹.

*1*Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece; *2* Department of Psychology, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece; *3*Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, United States

Introduction: Forkhead box P2 (*FOXP2*) encodes a transcription factor involved in speech and language and in the control of the corticobasal ganglia circuits (1). There is also evidence supporting a role for the *FOXP2* locus in schizophrenia (2 , 4), autism (1) and ADHD (3). Language impairment, inattention, impulsivity and abnormalities of corticobasal ganglia circuitry are central features of these disorders; however the impact of *FOXP2* risk polymorphisms on relevant intermediate phenotypes has not yet been studied. Here we selected the rs1358278A/G *FOXP2* non-coding polymorphism which has been associated with schizophrenia (4).

Methodology: This polymorphism was analyzed in 829 healthy males, phenotyped for prepulse inhibition (PPI), cognition, schizotypy, emotional personality traits and affective startle modulation. Subjects were grouped according to genotype in three groups AA (n=437), AG (n=322) and GG (n=70) and ANOVAs or Kruskal-Wallis tests were used to analyse the phenotypic variables.

Results: The GG homozygotes had more Within- and Double-Errors in a Spatial Working Memory task (p<0.001) especially in the most difficult conditions (p<0.001) (trend p=0.08 for Between-Errors), an abnormal pattern in the Affective Startle paradigm (did not suppress startle in the pleasant picture viewing condition p<0.05), scored higher in Alexithymia (Difficulty Identifying Feelings p<0.05) and, interestingly, they showed an alexithymic profile in the Iowa Gambling Task in the absence of significant differences in this task.

Conclusions: The rs1358278G which was previously shown to be part of a risk haplotype for schizophrenia and was associated with speech incoherence in patients, shows evidence of abnormalities in working memory and the processing of emotional material in healthy male G homozygotes. Our results suggest that one way for this *FOXP2* polymorphism to increase risk for schizophrenia, may be through impairments in working memory and affective processes underlying response to linguistic, pictorial and reward stimuli.

Keywords: *FOXP2*, rs1358278, Schizophrenia, Intermediate Phenotypes, Association Study

1.Hiroshi Takahashi , Kaoru Takahashi and Fu-Chin Liu. *Foxp Genes , Neural Development, speech and Language Disorders. Adv. Exp. Med. Biol.,2010,Vol.665,Section III,117-129*

2.Elizabeth Spiteri , Genevieve Konopka , Giovanni Coppola et al. . *Identification of the Transcriptional Targets of Foxp2 , a Gene Linked to Speech and Language , in Developing Human Brain. Am. J. Hum. Genet. 2007;81:1144-1157*

3.Marta Ribases , Cristina Sanchez-Mora , Josep Antoni Ramos-Quiroga et al. . *An association study of sequence variants in the forkhead box P2 (FOXP2) gene and adulthood attention-deficit/hyperactivity disorder in two European samples . Psychiatric Genetics 2012 , 22:155-160* 4.Julio Sanjuan , Amparo Tolosa , Jose C.Gonzalez et al. . *Association between FOXP2 polymorphisms and schizophrenia with auditory hallucinations . Psychiatric Genetics 2006 , 16:67-72*

18. The Influence of the rs1229761G/C *FOXP2* Polymorphism on Gating, Cognition, Language/Thought and Affect in Healthy Males.

Erasmia Koiliari¹, Manolis Pasparakis¹, Stella G Giakoumaki², Panos Roussos^{1,3}, Panos Bitsios¹.

1Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece; 2 Department of Psychology, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece; 3Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, United States

Introduction: Forkhead box P2 (*FOXP2*) encodes a transcription factor involved in speech and language (1) and in the control of the corticobasal ganglia circuits (1 , 3) . There is also evidence supporting a role for the *FOXP2* locus in schizophrenia (2), autism (1) and ADHD (4) . Language impairment, inattention, impulsivity and abnormalities of corticobasal ganglia circuitry are central features of these disorders; however the impact of *FOXP2* risk polymorphisms on relevant intermediate phenotypes has not yet been studied. We selected the rs1229761G/C *FOXP2* non-coding polymorphism which has shown significant association with ADHD (4) .

Methodology: This polymorphism was analyzed in 829 healthy males, phenotyped for prepulse inhibition (PPI), cognition, schizotypy, emotional personality traits and affective startle modulation. Subjects were grouped according to genotype in three groups GG (n=276), GC (n=404) and CC (n=149) and ANOVAs or Kruskal-Wallis tests were used to analyse the phenotypic variables.

Results: The G allele carriers (n=680) performed worse (p<0.05) in Spatial Working Memory [Strategy, Total-, Within- and Between- Errors in the difficult 8-box condition). They also scored higher (p<0.05) in measures of Schizotypy [STQ_Magical Thinking and STQ_Unusual Experiences (p<0.01)] and Impulsivity [BAS_Fun seeking, TCI_Novelty seeking, low scores in EPQ_lie scale]. Finally, they demonstrated a Gating deficit as evidenced by a significant (p<0.01) 3-way interaction in the ANOVA [reduced PPI at the short (30ms) interval with the 85dB prepulse].

Conclusions: The rs1229761 G allele, which has been associated with ADHD, impacts on important intermediate phenotypes such as short interval gating, working memory, strategic thinking, schizotypy and impulsivity in healthy males. These results elucidate the function of the *FOXP2* gene in the human brain and suggest that it may be a “hub” for pathological features (gating, cognition, language/thought, impulsivity) common to ADHD, schizophrenia and autism.

Keywords: *FOXP2*, rs1229761, ADHD, Intermediate Phenotypes, Association Study

1.Hiroshi Takahashi , Kaoru Takahashi and Fu-Chin Liu. *Foxp Genes , Neural Development, speech and Language Disorders. Adv. Exp. Med. Biol.,2010,Vol.665,Section III,117-129*

2.Elizabeth Spiteri , Geneviene Konopka , Giovanni Coppola et al. . *Identification of the Transcriptional Targets of Foxp2 , a Gene Linked to Speech and Language , in Developing Human Brain. Am. J. Hum. Genet. 2007;81:1144-1157*

3.Enard W. et al. . *A humanized version of Foxp2 affects cortico-basal ganglia circuits in mice. Cell. 2009 May 29;137(5):961-71*

4.Marta Ribases , Cristina Sanchez-Mora , Josep Antoni Ramos-Quiroga et al. . *An association study of sequence variants in the forkhead box P2 (FOXP2) gene and adulthood attention-deficit/hyperactivity disorder in two European samples . Psychiatric Genetics 2012 , 22:155-160*

XIXth World Congress of Psychiatric Genetics, International Society of Psychiatry, 2011, Washington.

S8.5 HUMAN FUNCTIONAL STUDIES OF ANK3 AND CACNA1C FROM THE GREEK LOGOS COHORT.

P. Bitsios*(1), P. Roussos (1,2), S. Giakoumaki(1), M. Pasparakis(1)

1. Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, University of Crete 2. Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine

[*pbitsios@med.uoc.gr](mailto:pbitsios@med.uoc.gr)

Introduction: The rs1006737 CACNA1C and rs10994336 ANK3 genetic variants have been recently identified as the most consistent, genome-wide significant risk factors for bipolar disorder, while the CACNA1C variant has also been associated with schizophrenia and major depression. Genetic association studies in confounder-free, healthy subjects using multiple disease endophenotypes is a useful strategy that may elucidate the functional role of GWAS-supported risk polymorphisms and, in particular, the mechanism by which they increase risk for mental illness.

Methodology: We examined the phenotypic consequences of these risk alleles in a large homogeneous cohort of healthy young males (n=543 mean age 22.1±3) recruited from the first wave of the LOGOS project (Learning On Genetics Of Schizophrenia) in Heraklion, Crete. Subjects were tested for sensorimotor gating as assessed by prepulse inhibition (PPI), working and verbal memory, executive function, startle reactivity and temperament and personality traits. A subsample of 220 subjects underwent testing for affective startle modulation using the IAPS (International Affective Picture System).

Results: UNPHASED analysis revealed that the CACNA1C risk allele (rs1006737_A) was associated with lower extraversion and higher harm avoidance, trait anxiety and paranoid ideation consistent with a non-specific proneness to anxiety and paranoia, while the ANK3 risk allele (rs10994336_T) was associated with lower novelty seeking and behavioral response to reward, consistent with proneness to anhedonia. Both risk alleles were associated with high startle reactivity. CACNA1C risk allele carriers also presented with enhanced startle reactivity in the aversive-pictures condition. The risk genotypes did not affect sensorimotor gating, working memory or executive function in this cohort of healthy males.

Conclusions: The personality configuration and affective startle reactivity data suggest that these GWAS-supported risk polymorphisms are associated with

emotional dysregulation, penetrant in otherwise asymptomatic and apparently cognitively intact individuals. At least as far as the CACNA1c variant is concerned this is in keeping with recent reports suggesting a role of this variant in abnormal threat signal processing within the hippocampus and/or amygdala which may lie in the causal pathway that links genetic risk to affective illness, or indeed, schizophrenia. The relative risk and the environmental/epistatic conditions required for the conversion of risk allele carriers to mild symptomatic stages and/or to overt illness need to be assessed in longitudinal designs. This strategy may facilitate early, effective and cost-efficient genotype-dependent therapeutic interventions.

