

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΗΣ ΨΥΧΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ

ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗΣ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΣΥΜΠΕΡΙΦΟΡΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ

**ΕΡΑΣΜΙΑ Η. ΚΟΙΛΙΑΡΗ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΙΣΜΩΝ rs4680  
COMT, rs 10503253 CSMD1 ΚΑΙ rs1229761 FOXP2 ΣΤΗ  
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ GATING ΚΑΙ ΤΗ ΓΝΩΣΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΣΤΟ  
ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΚΑΙ ΣΕ ΥΪΗ ΑΤΟΜΑ ΥΨΗΛΟΥ  
ΚΙΝΔΥΝΟΥ

ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

27-01-2017





LABORATORY OF EXPERIMENTAL  
PSYCHOPATHOLOGY AND  
PSYCHIATRIC GENETICS  
SECTOR OF PSYCHIATRIC AND BEHAVIOURAL  
SCIENCES  
FACULTY OF MEDICINE  
UNIVERSITY OF CRETE

**ERASMIA I. KOILIARI**

**PHD THESIS**

THE INFLUENCE OF GENETIC POLYMORPHISMS rs4680  
COMT, rs 10503253 CSMD1 rs1229761 FOXP2 ON GATING  
FUNCTION AND COGNITIVE FUNCTION IN THE GENERAL  
POPULATION AND IN HEALTHY HIGH RISK INDIVIDUALS

HERAKLION OF CRETE

27-01-2017







Από την επίπονη έρευνά μου, με τις πολλές σκοτεινές ατραπούς της, γνωρίζω πόσο δύσκολο είναι να γίνει ένα σωστό βήμα, έστω και πολύ μικρό, στο δρόμο που οδηγεί στην κατανόηση του τι είναι πραγματικά σημαντικό.

**“Albert Einstein”**





## 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.
  
- ❖ **Χατζή Β. Αήδα**  
Επίκουρη Καθηγήτρια Επιδημιολογίας - Διατροφής του Τομέα Κοινωνικής Ιατρικής 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.
  
- ❖ **Δαλέζιος Ιωάννης**  
Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας του Τομέα Βασικών Ιατρικών Επιστημών του Τμήματος Ιατρικής (Ιατρική Σχολή) του Πανεπιστημίου Κρήτης.

# ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μπίτσιος Παναγιώτης (Επιβλέπων Καθηγητής)

Γιακουμάκη Γ. Στέλλα (Πρώτη Συνεπιβλέπουσα)

Χατζή Β. Λήδα (Δεύτερη Συνεπιβλέπουσα)

## Βαθμός Αξιολόγησης

με ομόφωνη απόφαση της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

**ΑΡΙΣΤΑ**

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ο ερευνητικός στόχος, ο οποίος έλαβε υπόσταση μέσα από τις πειραματικές μελέτες της Διδακτορικής μου Διατριβής, αποτελεί συνέχεια της παράδοσης σε έρευνες ετών του εργαστηρίου πειραματικής ψυχοπαθολογίας και Γενετικής Ψυχιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης με επικεφαλής τον Καθηγητή Ψυχιατρικής και Επιβλέποντα στη Διδακτορική μου Διατριβή, κ. Παναγιώτη Μπίτσιο. Με την συγγραφή του παρόντος εγχειριδίου, το οποίο επιστεγάζει την ερευνητική πορεία επτά ετών, θα ήθελα πρωτίστως να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Ψυχιατρικής, Επικεφαλής του εργαστηρίου Πειραματικής Ψυχοπαθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης και Επιβλέποντα Καθηγητή μου κ. Μπίτσιο Παναγιώτη, ο οποίος με τίμησε με την επιλογή του να αποτελέσω μέλος της ερευνητικής του ομάδας, ως Υποψήφια Διδάκτωρ, και υποστήριξε ενεργά και με αμείωτο ενδιαφέρον κάθε πρωτοβουλία, αλλά και κάθε βήμα προόδου κατά την εκπόνηση της διατριβής μου, έως την ημέρα υποστήριξής της.

Θα ήθελα, επίσης, να εκφράσω τις ευχαριστίες μου και συνάμα την αναγνώρισή μου στην κ. Γιακουμάκη Στέλλα, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Νευροψυχολογίας του Τμήματος Ψυχολογίας του Πανεπιστημίου Κρήτης και Συνεπιβλέπουσα εκ των Τριών Μελών της Συμβουλευτικής Επιτροπής της Διδακτορικής Διατριβής μου, για την ενεργή και άοκνη παρουσία της στο εργαστήριο Πειραματικής Ψυχοπαθολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης, του οποίου αποτελεί θεμελιωτή και πυλώνα υποστήριξης κάθε ερευνητικής προσπάθειας.

Ευχαριστίες, ακολούθως, θα ήθελα να αποδώσω στον κ. Παναγιώτη Ρούσσο, Assistant Professor in Psychiatry - Genetics and Genomic Sciences at the Mount Sinai Hospital in New York και Προκάτοχο μου Διδάκτορα του Τομέα Γενετικής Ψυχιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης, για την αρμονική συνεργασία που καλλιεργήθηκε αυτά τα χρόνια και οπωσδήποτε για τον σεβασμό και την ενίσχυση του σε προτάσεις, οι οποίες τέθηκαν εκ μέρους μου για συγκεκριμένες γενετικές πειραματικές μελέτες.

Με ιδιαίτερη, επίσης, εκτίμηση, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Δαλέζιο Ιωάννη, Αναπληρωτή Καθηγητή Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης και Καθηγητή μου κατά τις Μεταπτυχιακές μου Σπουδές, ο οποίος με ειλικρινές και αμέριστο πάντα ενδιαφέρον προσέφερε τις γνώσεις του όλα αυτά τα χρόνια και ήταν σταθερά διαθέσιμος για κάθε παραγωγική συζήτηση.

Θερμά ευχαριστώ, επιπροσθέτως, το σύνολο των μελών της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής κ.κ. Καραγωγέως Δόμνα, Καθηγήτρια Μοριακής Βιολογίας - Αναπτυξιακής Νευροβιολογίας, Σίμο Παναγιώτη, Καθηγητή Εξελικτικής Νευροψυχολογίας, Γουλιέλμο Γεώργιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Γενετικής (Τομέας Παθολογίας) και Χατζή Β. Λήδα, Επίκουρη Καθηγήτρια Επιδημιολογίας – Διατροφής που δέχτηκαν να μοιραστούν μαζί μου και να αξιολογήσουν τις μελέτες μου.

Δεν θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω τους κ.κ. Σαββάκη Ελένη, Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Μοσχοβάκη Αντώνη, Καθηγητή Φυσιολογίας, Χριστάκο Κωνσταντίνο, Καθηγητή Φυσιολογίας, Νικολακάκη Γεώργιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Κοινωνικής Ανθρωπολογίας, Γραβάνη Αχιλλέα,

Καθηγητή Φαρμακολογίας, Λιαπάκη Γεώργιο, Αναπληρωτή Καθηγητή Φαρμακολογίας, Μαργιωρή Ανδρέα, Ομότιμο Καθηγητή Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Κουγιουμουτζάκη Ιωάννη, Καθηγητή Αναπτυξιακής Ψυχολογίας και Επιστημολογίας της Ψυχολογίας, Βενιέρη Μαρία, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φιλοσοφίας και Βασίλη Ράο, Επίκουρο Καθηγητή Φυσιολογίας, οι οποίοι αποτελούν φωτεινά παραδείγματα Καθηγητών και Επιστημόνων που συνοδεύουν με την αναγνώριση και την εμπιστοσύνη τους την ακαδημαϊκή μου πορεία από την περίοδο των Μεταπτυχιακών μου Σπουδών, αποτελώντας το εφιαλτήριο όλης αυτής της διαδρομής στο πεδίο της έρευνας.

Οφείλω, επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ στον κ. Βάκη Αντώνιο, Επίκουρο Καθηγητή Νευροχειρουργικής, ο οποίος σύστησε και στήριξε με την εμπιστοσύνη του την προς εμέ ανάθεση της παρούσας Διδακτορικής Διατριβής.

Ως κατακλείδα, θα ήθελα, οπωσδήποτε, να ευχαριστήσω τον συναδελφό μου κ. Μανώλη Πασπαράκη, με τον οποίο μοιραστήκαμε κοινούς ερευνητικούς στόχους και γόνιμους προβληματισμούς, μέσω ουσιαστικών συζητήσεων αξιολόγησης, εκτίμησης και ρεαλιστικής προσέγγισης κάθε επιτεύγματος που θα αποτελούσε θεμέλιο λίθο προς την πρόοδο.

ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

27-01-2017





# ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

27 ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΥ 2017

<b>Όνομα:</b>	Ερασμία
<b>Επώνυμο:</b>	Κοΐλιαρη
<b>Όνομα πατρός:</b>	Ηλίας
<b>Όνομα μητρός:</b>	Αθηνά
<b>Τόπος γέννησης:</b>	Αθήνα
<b>Υπηκοότητα:</b>	Ελληνική

Η επίσημη έναρξη εκπόνησης της Διδακτορικής μου Διατριβής έλαβε χώρα στις 3 Φεβρουαρίου του 2010 στον Τομέα Γενετικής Ψυχιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης με Επιβλέποντα τον Καθηγητή Ψυχιατρικής και επικεφαλής του εργαστηρίου Πειραματικής Ψυχοπαθολογίας και Γενετικής Ψυχιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης κ. Παναγιώτη Μπίτσιο. Η υποστήριξη της Διδακτορικής μου Διατριβής πραγματοποιήθηκε στις 27 Ιανουαρίου του 2017 και αξιολογήθηκε με ΑΡΙΣΤΑ ομόφωνα από την Επταμελή Εξεταστική Επιτροπή. Τον Απρίλιο του 2011 μου απονεμήθηκε Υποτροφία Αριστείας Υποψήφιων Διδασκόντων του Κληροδοτήματος «Μαρία Μιχαήλ Μανασάκη» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης.

Τον Απρίλιο του 2009 απέκτησα το Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης στις Νευροεπιστήμες του Διαπανεπιστημιακού Μεταπτυχιακού Προγράμματος

Σπουδών «Εγκέφαλος και Νούς» της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης και του Πανεπιστημίου Αθηνών με ΑΡΙΣΤΑ (με γενικό Βαθμό 8.99). Διευθυντές Σπουδών κατά τα έτη φοίτησής μου στο Μεταπτυχιακό διατελούσαν οι Καθηγητές Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης κ. Σαββάκη Ελένη (πρώτη περίοδος σπουδών) και κ. Μοσχοβάκης Αντώνης (δεύτερη περίοδος σπουδών). Το 2008, κατά το δεύτερο έτος σπουδών μου στο Μεταπτυχιακό έλαβα Μεταπτυχιακή Υποτροφία Αριστείας από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Κρήτης (Ε.Λ.Κ.Ε.), συμμετέχοντας στο ερευνητικό πρόγραμμα με Κ.Α. 1744 και επιστημονική υπεύθυνη την Καθηγήτρια Φυσιολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης κ. Σαββάκη Ελένη.

Το Φεβρουάριο του 2006 έλαβα το Πτυχίο μου από το Τμήμα Ψυχολογίας της Φιλοσοφικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών με ΑΡΙΣΤΑ (γενικό βαθμό 8,80) και θέση τελικής κατάταξης πρώτη. Σήμερα συνεχίζω τις σπουδές μου φοιτώντας ως προπτυχιακή φοιτήτρια στην Ιατρική Σχολή του ΕΚΠΑ, κατόπιν εισαγωγής μου μέσω των υψηλότετου βαθμού δυσκολίας και απαιτήσεων Πανελληνίων Κατατακτηρίων Εξετάσεων.

## ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

Περιλαμβάνει 10ετή Ερευνητική εμπειρία, Διαλέξεις και Προφορικές Ανακοινώσεις σε Επιστημονικά Συνέδρια, Πρωτότυπες Δημοσιεύσεις σε έγκυρα Ξενογλώσσα και Ελληνικά Επιστημονικά Περιοδικά μετά από κρίση, Αναρτημένες Ανακοινώσεις σε Επιστημονικά Συνέδρια, Διακρίσεις και

Υποτροφίες, Παρουσιάσεις/Διδακτική Εμπειρία στο Πανεπιστήμιο και στο Ίδρυμα Τεχνολογίας και Έρευνας (ΙΤΕ, Ηράκλειο Κρήτης).

#### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΕΣ & ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΕΙΕΣ-ΣΥΛΛΟΓΟΙ

Φεβρουάριος 2011: Μέλος της Ελληνικής Εταιρείας Νευροεπιστημών (EEN: AM 500).

Φεβρουάριος 2011: Μέλος του International Brain Research Organization (IBRO).

Φεβρουάριος 2011: Μέλος της Federation of European Neuroscience Societies (FENS).

Μάρτιος 2007: Μέλος του Συλλόγου Μεταπτυχιακών φοιτητών της Σχολής Επιστημών Υγείας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Κρήτης (ΣΜΦΕΥ).

Οκτώβριος 2006 : Μέλος του Πανελληνίου Ψυχολογικού Συλλόγου.

#### ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ:

Πολύ καλή γνώση της Αγγλικής, Γαλλικής και Ιταλικής.



## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Έναν αιώνα περίπου πριν, είχαμε δημόσια άσυλα για ασθενείς με φυματίωση, λέπρα και ψυχικές παθήσεις. Εξ' αυτών σήμερα μόνο η ψυχική νόσος, και ιδίως η σχιζοφρένεια παραμένει αμετάβλητη στη συχνότητα και την προκαλούμενη αναπηρία. Οι ψυχικές παθήσεις, η φυματίωση και η επιληψία συνοδεύονταν από κοινωνικό στιγματισμό και το αίσθημα της ντροπής. Ωστόσο, με την πρόοδο των ιατρικών θεραπειών, η φυματίωση και η επιληψία έχουν αποστιγματισθεί στις μέρες μας, με εξαίρεση την ψυχική νόσο και ιδίως τη σχιζοφρένεια.

Ομοίως, λοιμώδη νοσήματα, όπως το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας, κοινώς ως AIDS, που μόλις 30 χρόνια πριν όποιος διαγιγνώσκετο με AIDS καταμετρούσε λίγους μήνες ζωής, αντιθέτως σήμερα AIDS στα 20 σημαίνει προσδόκιμο επιβίωσης για δεκαετίες. Κατά τον ίδιο τρόπο, σοβαρά καρδιαγγειακά νοσήματα, όπως η στεφανιαία νόσος, η οποία στο παρελθόν είχε υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, σήμερα προλαμβάνεται με τις στατίνες. Στον αντίποδα, θα μπορούσαμε να πούμε πως βρίσκεται η σχιζοφρένεια, καθώς, ακόμα, μόνο το 14% των ασθενών οδηγούνται σε πλήρη ανάρρωση στα πέντε χρόνια μετά από ένα ψυχωτικό επεισόδιο.

Γνωρίζουμε ότι η νόσος της σχιζοφρένειας είναι κατά 80% κληρονομήσιμη και ότι κοινοί και σπάνιοι γενετικοί πολυμορφισμοί αυξάνουν τον κίνδυνο για τη νόσο. Οι περισσότεροι από τους γενετικούς πολυμορφισμούς εμπλέκονται στη νευροανάπτυξη, τη μυελίνωση, τη συναπτική λειτουργία και τη μετάδοση του σήματος. Αντιλαμβανόμαστε, επίσης ότι ο βαθμός κινδύνου ποικίλλει στον καθένα μας. Υπάρχει δηλαδή, μια κατηγορία ανθρώπων με ελάχιστο γενετικό

φορτίο, μια δεύτερη με μεγαλύτερο, ενώ σε μια τρίτη κατηγορία η επιβάρυνση είναι σημαντική. Στη περίπτωση αυτή, ενώ τα άτομα δεν εμφανίζουν κλινικά σημεία έχουν μετρήσιμες αποκλίνουσες συμπεριφορές, αλλά σχετικά αποδεκτές. Υπάρχει, ωστόσο, και μια τέταρτη κατηγορία ατόμων με πολύ μεγάλο γενετικό φορτίο και όσοι ανήκουν στην κατηγορία αυτή έχουν σχιζοτυπία ή και ανοιχτή νόσο.

Στην μετά-GWAS εποχή, το ερώτημα, που πλέον επικρατεί, είναι ποιά γονίδια προκαλούν τί και κάτω από ποιές συνθήκες, καθώς ο στόχος είναι να κατανοήσουμε το σύνδρομο της σχιζοφρένειας, να βελτιώσουμε τη διάγνωση πιο πέρα από την αδρή φαινομενολογική κατηγορία του DSM-V και να σχεδιάσουμε πιο αιτιολογικές και εξατομικευμένες θεραπείες. Δεν πρόκειται, βέβαια, για μια εύκολη υπόθεση, διότι τα γονίδια δεν παράγουν συμπτώματα. Συνδέονται με συμπτώματα μέσω μιας πολύ μακράς και περίπλοκης διαδρομής. Τα γονίδια επηρεάζουν τη δομή, και ως εκ τούτου τη λειτουργία των πρωτεϊνών ή την ποσότητα πρωτεϊνών. Επίσης, μεταβάλλουν τη λειτουργία άλλων γονιδίων που μπορεί να μεταφράζονται σε τροποποιημένες πρωτεΐνες. Το γεγονός αυτό, έχει ως αποτέλεσμα να αλλάζουν λειτουργίες-κλειδιά των κυττάρων στα οποία εκφράζεται ένα επικίνδυνο γονίδιο. Μπορεί, για παράδειγμα, να αλλάξει η διεγερσιμότητα του κυττάρου, η ικανότητά του να αναπτύσσει συνάψεις. Αυτό με τη σειρά του αλλάζει το output μιάς ολόκληρης ομάδας κυττάρων με τα οποία συνδέονται τα δυσλειτουργικά κύτταρα που εκφράζεται το επικίνδυνο γονίδιο και με τα οποία συμμετέχει σε ένα, όπως το ονομάζουμε, νευρωνικό δίκτυο (όπως για παράδειγμα fronto-striatal loops). Η διαταραχή της λειτουργίας του δικτύου μπορεί να φαίνεται σαν αλλαγή μιας υποκλινικής, αλλά μετρήσιμης εγκεφαλικής λειτουργίας, όπως είναι η μνήμη εργασίας ή η επιλεκτική προσοχή,

τα οποία ανήκουν στη σφαίρα του cognition ή και μιάς μετρήσιμης υποκλινικής λειτουργίας απο την σφαίρα του social cognition, όπως για παράδειγμα η ικανότητα αναγνώρισης του συναισθήματος στα πρόσωπα των άλλων ανθρώπων. Όλα αυτά, ονομάζονται ενδοφαινότυποι (δηλ. η αλλαγή της κυτταρικής λειτουργίας που την διαπιστώνουμε με μοριακές τεχνικές, του νευρωνικού δικτύου, με νευροαπεικονευστικές τεχνικές της εγκεφαλικής λειτουργίας, με ψυχοφυσιολογικές και νευροψυχολογικές τεχνικές). Το συνολικό μοτίβο των ενδοφαινοτύπων ενός ατόμου γεννά μια συγκαλυμμένη διάσταση στη συμπεριφορά, ένα χαρακτηριστικό της προσωπικότητας, όπως για παράδειγμα σχιζοειδία, παρορμητικότητα, νευρωτισμό, εξωστρέφεια, τα οποία συνιστούν μια μετρήσιμη με ερωτηματολόγια ή/και συνεντεύξεις και συνεχή, ως προς την βαρύτητά της, μεταβλητή. Όλες μαζί οι μεταβλητές συνιστούν την προσωπικότητά μας, το στίγμα μας, και όσοι από μας βρίσκονται στο άκρο του συνεχούς, που πλησιάζει τη μεγαλύτερη βαρύτητα, μπορεί κάποια στιγμή να περάσουν σε άλλη κατηγορία, σε αυτή των ασθενών κατά DSM.

Η σχέση που υπάρχει μεταξύ ενός καλού ενδοφαινοτύπου και Σχιζοφρένειας (SCZ) μπορεί να αντιπαρατεθεί με τη σχέση που συνδέει την υψηλή χοληστερόλη με την αγγειακή νόσο και τη καρδιακή προσβολή. Όσες περισσότερες γνώσεις αποκτάμε για τη γενετική και τη φυσιολογία της χοληστερόλης, τόσο περισσότερο κατανοούμε την παθοφυσιολογία της αγγειακής νόσου και της καρδιακής προσβολής. Οι Ενδοφαινότυποι είναι σημαντικοί για την γενετική έρευνα, επειδή βρίσκονται πιο κοντά στις επιδράσεις των γονιδίων σε σχέση με τα εμφανή συμπτώματα και τη συμπεριφορά. Αν ένας ενδοφαινότυπος είναι κεντρικός στη SCZ (δηλαδή διαμοιράζεται σε εκείνους που νοσούν και σε εκείνους που έχουν τη γενετική

προδιάθεση για τη νόσο), τότε οποιαδήποτε γνώση αποκτάμε σχετικά με τον ενδοφαινότυπο, όπως η γενετική και η παθοφυσιολογία, θεωρούμε ότι μας ενημερώνει αναφορικά με τη γενετική και την παθοφυσιολογία της ίδιας της νόσου. Η Ενδοφαινοτυπική έρευνα μας βοηθά να κατανοούμε τους μηχανισμούς μέσω των οποίων τα επικίνδυνα γονίδια αυξάνουν τον κίνδυνο για τη SCZ (επηρεάζοντας έναν ή το σύνολο των ενδοφαινοτύπων στον εγκέφαλο).

Με πρώτο τον Gottesman έχουν προταθεί τα κριτήρια για ταυτοποίηση των ενδοφαινοτύπων, οι οποίοι είναι κατάλληλοι για κλινικο-γενετικές μελέτες στην ψυχιατρική, ικανές να μας δώσουν χρήσιμα συμπεράσματα. Σύμφωνα με τα κριτήρια αυτά, ο «υποψήφιος» Ενδοφαινότυπος πρέπει να βρίσκεται στο μονοπάτι μεταξύ γονιδίου και συμπτωμάτων, πρέπει να είναι κληρονομήσιμος, πρέπει να ανευρίσκεται διαταραγμένος στους ασθενείς, να είναι ανεξάρτητος από την παρουσία και τη φάση της νόσου, να βρίσκεται πιο συχνά σε μη νοσούντες συγγενείς ασθενών σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, να διαμοιράζεται στους συγγενείς ανάλογα με την νόσο, να επηρεάζεται από επικίνδυνους γενετικούς πολυμορφισμούς και να είναι χρήσιμος σε μελέτες ανεύρεσης νέων γονιδίων, καταδεικνύοντας, έτσι, τους μηχανισμούς μέσω των οποίων τα γονίδια αυξάνουν την ευαλωτότητα για τη νόσο.



## ABSTRACT

The subject of my thesis is the influence of genetic polymorphisms of three different genes, hazardous non emotional disorders, mainly for the schizophrenia syndrome, on specific endophenotypes, such as the Gating function and cognitive function in the general population and in healthy high-risk individuals.

Following an appropriate and modern research strategy, Candidate gene approach, the question was raised in our studies, is whether established schizophrenia risk gene variants affect PPI levels in the general population. This approach would further our understanding of these genes' functional mechanisms within the human brain. Association of these gene variants with reduced PPI would validate their role as schizophrenia candidate genes and would inform our understanding of the mechanisms through which genes increase the risk for schizophrenia.

In the present study, we examined three single nucleotide polymorphisms (SNPs): Polymorphism Rs10503253 of CSMD1 gene is implicated in neurodevelopmental disorders. The risk A allele is associated with schizophrenia and low IQ. The aim of this study was to see effects of polymorphism on PPI / Gating function, intellectual quotient (IQ), working memory (WM), and also, memory and executive functions.

The second gene studied is FOXP2. Is implicated in speech and language development. Also, studies conducted in recent years, support the association with autism, ADHD and schizophrenia. The risk G allele of polymorphism

Rs1229761 of FOXP2 gene has been shown to correlate with ADHD. The aim of this study was to see effects on Gating function, IQ, cognitive function and traits of personality.

The third genetic polymorphism studied is rs4680 of COMT gene, which has been implicated in the disease of schizophrenia. The aim of this study was to verify, in a larger sample of individuals, already proven impact of risk Val allele of this polymorphism on the functioning of the prefrontal cortex.

### **Gene CSMD1: rs10503253A/C**

In the first study for the CDMD1 gene, took part 829 young males, who were recruited from the first wave of cohort LOGOS participants. 779 participants had reliable PPI. Participants were grouped according to their genotype at three categories: CC: 772, CA: 291, AA: 36. The frequency of the C allele corresponded to 1835 individuals and the A allele to 363 individuals with minor allele frequency of 16.5%. The genotypic distribution was in accordance with the equation in Hardy- Weinberg ( $p=0.19$ ). To reduce data in classified variables, submitted cognitive outcome variables of neuropsychological tests on principal component analysis (PCA). In total, they were included in the analysis 22 key cognitive outcome variables and exported nine dimensions that explain the 77.64% of the total variance. For quantified genotype-phenotype correlations used in QTPHASE program of package UNPHASED 3.1.7. In order to lessen the likelihood of Type I error due to multiple tests, the p-values were corrected by Bonferroni post hoc test ( $0.05/10=0,005$ ). Thus, the effects of genotype groups on 9 PCA dimensions and IQ with p-values  $<0.005$  are considered statistically significant, and with p values  $<0.05$  referred to only as "proposed significance"

for future studies. We also calculated, the power (based on an additive model of inheritance). A sample of 829 subjects and 16.5% frequency of minor allele, we have 80% of the power required for the detection of very small effects on the order of 0.1 (effect size  $r = 0.1$ ).

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.

### **Gene FOXP2: rs1229761G/C**

In the second study, which was conducted for the FOXP2 gene, also took part 829 young males with full cognitive data. 680 participants had reliable PPI. Participants were grouped according to their genotype at three categories: GG: 276, GC: 404, CC: 149. The frequency of G allele corresponded to 956 individuals and allele C to 702 individuals with minor allele frequency of 42.3%. The genotypic distribution, and in this study, was in accordance with the equation in Hardy-Weinberg ( $p=0.5$ ). We analyzed five phenotypes: PPI/gating function, working memory/strategy from the field of cognition and three personality traits, such as schizotypy, alexithymia and impulsivity. Realized

Bonferroni correction, as in the previous study, for controlling Type I error (0.05 /5=0.01). Thus, the effects of genotype groups on the 5 phenotypes with p values <0.01 are considered statistically significant, with p values <0.05 referred to only as "proposed significance."

The G allele carriers 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]. 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.

### **Gene COMT: rs4680Val/Met**

In the third study for the COMT gene participated 829 young males from the cohort LOGOS with full cognitive data. 779 participants had reliable PPI. Participants were grouped according to their genotype at three categories: Val / Val: 235, Val/Met: 424, Met/Met: 170. The frequency of allele Val corresponded to 894 individuals and the Met allele to 764 individuals with minor allele frequency of 46.1%. The genotypic distribution was in line with expectations at

Hardy - Weinberg ( $p=0.1$ ). To reduce data in classified variables, we submitted the measurements of all the cognitive tests in PCA. Done Bonferroni correction, for the control of Type I error, resulting in p-values  $<0.005$  are considered statistically significant, and  $<0.05$  referred to only as "proposed significance" for future studies.

The risk Val allele carriers had significantly lower IQ, worse performance on planning for problem solving without emotional involvement [more time for planning] and increased inattention, before or after the covariance parameters age, education and smoking habits. However, the results did not show dose-dependent effect of the risk Val allele. Regarding PPI, the Val carriers demonstrated lower level of prepulse inhibition only at the intermediate (60ms) interval, in both cases administered prepulses of 75 and 85dB. Remarked repeat of previous findings in PPI/Gating and new findings in IQ, Inattention and Planning of problem solving.



# ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Σελίδα

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### ΠΡΩΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

Ο ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΚΙΝΗΤΙΚΟΣ ΗΘΜΟΣ ΚΑΙ Η ΠΡΟΠΑΛΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΟΥ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΕΓΚΛΕΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΒΛΕΦΑΡΩΝ	2-3
--	-----

### ΜΕΡΟΣ Α

#### ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΟΥ ΑΙΦΝΙΔΙΑΣΜΟΥ

A.1 Ιστορική Αναδρομή του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού	4-7
A.2 Περιγραφή της απάντησης του startle	8-12
A.3 Λειτουργίες προσαρμογής του startle	12-19
A.4 Η χρήση του startle στον τομέα έρευνας της νευροφυσιολογίας	19-24
A.5 Το νευροβιολογικό υπόστρωμα του startle	25-30
A.6 Μεθοδολογίες μέτρησης της απάντησης: από το startle στο eyeblink	31-37

## **ΜΕΡΟΣ Β**

### Ο ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΚΙΝΗΤΙΚΟΣ ΗΘΜΟΣ ΚΑΙ Η ΠΡΟΠΑΛΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ

B.1 Η προπαλμική αναστολή του αντανακλαστικού αιφνίδιου εγκλεισμού των βλεφάρων	38-46
B.2 Ψυχοφυσιολογία της προπαλμικής αναστολής: Ο αισθητικοκινητικός ηθμός	47-51
B.3 Προπαλμική αναστολή και νευροψυχικές νόσοι	51-72
B.3.1 Προπαλμική αναστολή και ψύχωση	53-64
B.3.2 Προπαλμική αναστολή και ψυχαναγκαστική – καταναγκαστική διαταραχή	64-65
B.3.3 Προπαλμική αναστολή και δ/χή ελλειμματικής προσοχής/υπερκινητικότητας	65-68
B.3.4 Προπαλμική αναστολή και μετα-τραυματική αγχώδης διαταραχή	68-72
B.4 Η Προπαλμική αναστολή ως ενδοφαινότυπος για ψύχωση	72-77

## **ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ**

### ΑΝΩΤΕΡΕΣ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

## **ΜΕΡΟΣ Α**

ΕΠΙΤΕΛΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ	78-81
------------------------	-------



## **ΜΕΡΟΣ Β**

B.1. Μνήμη Εργασίας	82-83
B.1.1 Το βασικό Μοντέλο Μνήμης Εργασίας των BADDELEY και HITCH	83-92
A) Ο κεντρικός επεξεργαστής	84-86
B) Το φωνολογικό κύκλωμα	86-90
Γ) Το οπτικοχωρικό σημειωματάριο	90-91
Δ) Διαχειριστής επεισοδίων	91-92
B.1.2 Μνήμη Εργασίας και Μάθηση	93-95
B.1.3 Διάφορα Θεωρητικά Μοντέλα Μνήμης Εργασίας	96-105
B.1.3.1 Το μοντέλο των ενσωματωμένων διαδικασιών	96-98
B.1.3.2 Το Μοντέλο της εκτελεστικής προσοχής	98-99
B.1.3.3 Το Μοντέλο OBERAUER'S FACET	99-100
B.1.3.4 Υπολογιστικά Μοντέλα	100-105
A. Μοντέλο ACT-R (Adaptive Control of Thought-Rational)	100-103
B. Μοντέλο EPIC (Executive-Process/Interactive-Control Model)	103-104
Γ. Μοντέλο Young και Lewis	104-105

## **ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ**

### **ΠΡΩΤΗ ΕΝΟΤΗΤΑ**

ΓΕΝΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	108-110
---------------------------------------	---------

## ΜΕΘΟΔΟΙ

Συμμετέχοντες στη μελέτη	112-114
Αυτοαξιολόγηση Συναισθηματικής Καταστάσεως μέσω των κλιμάκων VAS, πριν και μετά τη διαδικασία μέτρησης του Ανακλαστικού Startle	114-115
Εκτίμηση του Αισθητικοκινητικού Ηθμού μέσω μετρήσεως της Προπαλμικής Αναστολής (PPI) του ακουστικού Αντανακλαστικού Αιφνιδιασμού	115-117
Νευρογνωστική Εκτίμηση (Neurocognitive Assessment)	117-127
I. Stockings of Cambridge (SOC-CANTAB)	118-119
II. Spatial Working Memory (SWM-CANTAB)	119-121
III. Rapid visual information processing (RVIP-CANTAB)	121-122
IV. N-back Sequential Letter Task	122
V. Wisconsin Card Sorting Test (WCST)	123-124
VI. Iowa Gambling Task (IGT)	124-125
VII. Stroop Interference Test	125-126
VIII. Word Lists subtest of the Wechsler Memory Scale-Revised	126-127
Γνωρίσματα Προσωπικότητας (Personality Traits)	128-130

## ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΝΟΤΗΤΑ

### ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ



## A. Πρώτη Πειραματική Μελέτη:

Ο επικίνδυνος για σχιζοφρένεια πολυμορφισμός rs10503253A/C του γονιδίου CSMD1 επηρεάζει τη γενική γνωστική ικανότητα και τις επιτελικές λειτουργίες σε υγιείς άρρενες.

1. <u>Εισαγωγή</u>	132-136
2. <u>Μέθοδοι</u>	136-142
2.1 Συμμετέχοντες στη μελέτη	136
2.2 Γονοτυπική Ανάλυση	136-137
2.3 Νευρογνωστική Εκτίμηση	138-139
2.4 Το βασικό Αντανακλαστικό Αιφνιδιασμού και η Προπαλμική Αναστολή (ΠΠΑ)	139
2.5 Αυτοαξιολόγηση Συναισθηματικής Καταστάσεως μέσω των κλιμάκων VAS, πριν και μετά τη διαδικασία μέτρησης του Ανακλαστικού Startle	140
2.6 Στατιστικές αναλύσεις γονοτυπικών ομάδων	140-142
3. <u>Αποτελέσματα</u>	142-147
4. <u>Συζήτηση</u>	147-157

## ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Γονοτυπική Ανάλυση	158
Αποτελέσματα	159-165

## **B. Δεύτερη Πειραματική Μελέτη:**

Η Επίδραση του πολυμορφισμού rs1229761G/C του γονιδίου FOXP2 στον αισθητικοκινητικό ηθμό, τη γνωστική λειτουργία, τη γλώσσα/σκέψη και το συναίσθημα σε υγιείς άρρενες.

1. <u>Εισαγωγή</u>	166-168
2. <u>Μέθοδοι</u>	169-172
2.1 Συμμετέχοντες στη μελέτη	169
2.2 Γονοτυπική Ανάλυση	169
2.3 Νευρογνωστική Εκτίμηση	169-171
I. Αισθητικοκινητικός ηθμός	170
II. Γνωστική Λειτουργία	170
III. Χαρακτηριστικά Προσωπικότητας	170-171
2.4 Στατιστικές αναλύσεις γονοτυπικών ομάδων	171-172
3. <u>Αποτελέσματα</u>	172-178
4. <u>Συζήτηση</u>	179-191

## **Γ. Τρίτη Πειραματική Μελέτη:**

Η επίδραση του πολυμορφισμού rs4680Val/Met του γονιδίου COMT στη γενική και επιτελική λειτουργία και την προπαλμική αναστολή σε υγιείς άρρενες.

1. <u>Εισαγωγή</u>	192-194
2. <u>Μέθοδοι</u>	194-197
2.1 Συμμετέχοντες στη μελέτη	193-194

2.2 Γονοτυπική Ανάλυση	194-195
2.3 Νευρογνωστική Εκτίμηση	195-196
I. Αισθητικοκινητικός ηθμός	195
II. Γνωστική Λειτουργία	196
2.4 Στατιστικές αναλύσεις γονοτυπικών ομάδων	196-197
3. <u>Αποτελέσματα</u>	197-203
Γνωστικές Λειτουργίες	198-199
Προπαλμική Αναστολή	199-200
4. <u>Συζήτηση</u>	204-209
<b><u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ</u></b>	210-245
<b><u>ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΚΑΙ</u></b>	
<b><u>ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ</u></b>	246-276



# ΕΙΣΑΓΩΓΗ





# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## ΠΡΩΤΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

### Ο ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΚΙΝΗΤΙΚΟΣ ΗΘΜΟΣ ΚΑΙ

### Η ΠΡΟΠΑΛΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ

### ΤΟΥ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΟΥ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ

### ΕΓΚΛΕΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΒΛΕΦΑΡΩΝ

Ο αισθητικοκινητικός ηθμός ή διήθηση (sensorimotor gating) είναι μια θεμελιώδης λειτουργία (κεντρικός μηχανισμός) του εγκεφάλου, η οποία διασφαλίζει την προστασία του οργανισμού από αισθητηριακή «υπερφόρτωση». Αυτό επιτυγχάνεται με την ενεργοποίηση ανασταλτικών μηχανισμών που μειώνουν την διασπαστική επίδραση επερχόμενων ερεθισμάτων μέχρι να ολοκληρωθεί η επεξεργασία της πληροφορίας, οποία μας ενδιαφέρει ή πρέπει να μας ενδιαφέρει περισσότερο.

Ο αισθητικοκινητικός ηθμός μπορεί να μετρηθεί αντικειμενικά με το μοντέλο της Προπαλμικής Αναστολής (ΠΠΑ) του αντανάκλαστικού αιφνιδιασμού (ΑΑ). Πρόκειται για ένα κληρονομήσιμο μοντέλο, το οποίο μπορεί να εφαρμοστεί στον

άνθρωπο και τα ζώα και χαρακτηρίζεται από σταθερότητα, επαναληψιμότητα και αξιοπιστία. Το ΠΠΑ είναι μια σταθερή και επαναλήψιμη νευροβιολογική μέτρηση, η οποία συμβαίνει σε όλα τα θηλαστικά, δεν εμφανίζει εθισμό ή απόσβεση μετά από πολλές επαναλήψεις και ως εκ τούτου παραμένει σταθερό σε κάθε συνεδρία και δεν απαιτεί συνείδηση. Μπορεί να συμβεί σε ζώα, τα οποία κοιμούνται ή ακόμα και σε ζώα στα οποία έχει εξαιρεθεί ο φλοιός. Επίσης, δεν συσχετίζεται με τη μάθηση, δηλαδή δεν αποτελεί απόρροια σταδιακής σύνδεσης ερεθίσματος-αντιδρασης, διότι συμβαίνει από την πρώτη φορά στην πρώτη δοκιμασία.

Στη σχιζοφρένεια (Braff et al. 1978, 1992, 1999, 2001 b, Bolino et al. 1994, Kumari et al. 1999, 2000, Weike et al. 2000) και σε συναφείς διαταραχές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από αισθητηριακές, γνωστικές και κινητικές δυσλειτουργίες, όπως είναι η σχιζότυπη διαταραχή της προσωπικότητας (Cadenhead et al. 1993), η ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή (Swerdlow et al. 1993 b), η διπολική διαταραχή (Perry et al. 2001), η μείζων κατάθλιψη (Perry et al. 2004), η διαταραχή πανικού (Ludewig et al. 2002) κ.α., η Προπαλμική Αναστολή (ΠΠΑ) έχει αποδειχθεί, μέσω τεκμηριωμένων μελετών, ελλειμματική, ενώ έχουν υπάρξει ευρήματα αναφορικά με την χρησιμότητά της ως μοντέλου μελέτης της αποτελεσματικότητας των αντιψυχωσικών φαρμάκων.

# ΜΕΡΟΣ Α

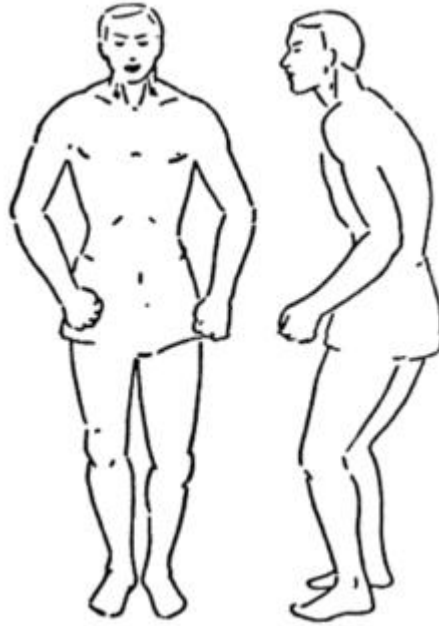
## ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΟΥ ΑΙΦΝΙΔΙΑΣΜΟΥ

### Α.1 ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΤΟΥ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΟΥ ΑΙΦΝΙΔΙΑΣΜΟΥ

Ο όρος «αντανακλαστικό αιφνιδιασμού», ο οποίος είναι γνωστός στην βιβλιογραφία και ως «startle reflex» ή «startle», δεν συμπεριλαμβανόταν για αρκετά χρόνια στα συγγράμματα της πειραματικής ψυχολογίας. Ωστόσο, κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του '50 κατείχε έναν σημαντικό ρόλο στα πλαίσια των επιστημονικών ενδιαφερόντων της εποχής. Οι επιστήμονες της συγκεκριμένης περιόδου το περιέγραφαν ως ένα από τα σχήματα συμπεριφοράς που εκλύονται εύκολα και με τρόπο σαφώς προσδιορισμένο, ενώ επεσήμαναν και το γεγονός της δυνατότητας που παρέχει να αναπαραγάγεται με ευκολία σε συνθήκες εργαστηρίου. Στα μέσα του προηγούμενου αιώνα, η μεθοδολογία που είχε υιοθετηθεί, με σκοπό την πρόκληση του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού σε ένα υπό εξέταση άτομο, βασιζόταν στην πρόκληση κρότου μέσω όπλου. Τα

υποκείμενα της εκάστοτε έρευνας συμμετείχαν, παράλληλα, σε μία διαδικασία κινηματογράφησης με ταχύτητα περίπου 100 φωτογραμμάτων ανά δευτερόλεπτο. (Marco Costa, Pio Enrico Ricci Bitti 1998).

Η ώθηση για την ενασχόληση της επιστημονικής κοινότητας με το συγκεκριμένο θέμα εδόθη με αφορμή το επιστημονικό σύγγραμμα των Landis και Hunt, το οποίο δημοσιεύτηκε κατά το έτος 1939. Το εν λόγω σύγγραμμα ήταν το πρώτο, το οποίο ασχολείτο καθ' ολοκληρίαν με το αντανακλαστικό αιφνιδιασμού και αποτελεί μέχρι σήμερα ένα πολύ γνωστό βιβλίο στο πεδίο της συγκεκριμένης θεματολογίας. Στο βιβλίο αυτό περιγράφονται, για πρώτη φορά, οι χαρακτηριστικές μεταβολές του αντανακλαστικού, σε επίπεδο φυσιολογίας. Πρόκειται για τις κλασσικές ποσοτικοποιήσιμες μεταβολές που σχετίζονται με το επίπεδο εγρήγορσης, όπως είναι η αύξηση του καρδιακού παλμού, της συχνότητας της αναπνοής και της αγωγιμότητας του δέρματος. Οι προαναφερθείσες μεταβολές διαρκούν για ένα βραχύ χρονικό διάστημα, τέτοιο που η επαναφορά τους στα βασικά επίπεδα πραγματοποιείται περίπου εντός του διαστήματος των 30 δευτερολέπτων. Αναφορικά με το επίπεδο των σκελετικών μυών, καταγράφεται μια ταχεία κάμψη του κορμού, όπως παραστατικά διακρίνεται στο σχήμα 1.



**Σχήμα 1.** Το σχήμα συμπεριφοράς (pattern) του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού έπειτα από τον κρότο όπλου (Landis & Hunt 1939).

Η πρώτη καταγραφή των δυναμικών σε επίπεδο μυών, πραγματοποιήθηκε από τους Jones και Kennedy το 1951. Οι δύο ερευνητές, τοποθετώντας ηλεκτρόδια στο λαιμό, το μέτωπο, τη ράχη, την κοιλία και τα άκρα των υπό εξέταση υποκειμένων, κατέγραψαν 60 περιπτώσεις startle. Αναφορικά με την χρονική σειρά σύσπασης των μυών που συνιστούν την απόκριση του startle, παρατήρησαν την ίδια αλληλουχία εκδηλώσεων με εκείνη των Landis και Hunt το 1939. Ωστόσο, διαπίστωσαν μικρότερους χρόνους αντίδρασης μεταξύ του

εκλυτικού ερεθίσματος και της συσπαστικής απάντησης των συμμετεχόντων μυών, καθώς τα δυναμικά ενεργείας των ανωτέρω υπό εξέταση μυών είχαν ως απαρχή το χρονικό σημείο έναρξης της μυϊκής σύσπασης. Οι Jones και Kennedy εστίασαν την προσοχή τους στην ταχύτητα με την οποία αντιδρούσαν οι μύες του λαιμού, υπογραμμίζοντας την σημασία της συγκεκριμένης μυϊκής μάζας.

Η επόμενη επιστημονική εργασία ήταν εκείνη του Davis, εν έτει 1948. Στην εν λόγω εργασία διακρίνονται δύο στοιχεία του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού:

A) Το στοιχείο εκείνο που εκδηλώνεται με την μεγαλύτερη ταχύτητα και B) το στοιχείο, το οποίο εμφανίζεται με καθυστέρηση, έχοντας την ίδια λανθάνουσα περίοδο εκδήλωσης με το στοιχείο που αποκαλείτο ως «ψυχογαλβανικό αντανακλαστικό», ή, όπως διαφορετικά έχει ονομαστεί, «απάντηση της αγωγιμότητας του δέρματος». Η ανωτέρω διάκριση υπέδειξε ότι το στοιχείο που εκδηλώνεται με χρονική καθυστέρηση, ενδεχομένως να έχει ως περιοχή έναρξης τον υποθάλαμο. Το γεγονός αυτό υποδείκνυε ότι, μετά την τέλεση μιας γενικευμένης ενεργοποίησης και την προετοιμασία του οργανισμού προκειμένου να δράσει, ακολουθούσε μια τελική απάντηση, η οποία ήταν ελεγχόμενη από τον φλοιό και αποτελούσε την κατάλληλη απόκριση ως προς την δεδομένη με την περίσταση συνθήκη.

## A.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΤΟΥ STARTLE

Το startle αποτελεί μία εγγενή αντίδραση του οργανισμού, η οποία είναι τυπική του αμυντικού συστήματος (Lang 1995, Yeomans, Li, Scott & Frankland 2002), κοινή σε όλα τα θηλαστικά (Landis & Hunt 1939, Yeomans et al. 2002) και υπεύθυνη για την άμεση αντίδραση του οργανισμού, έπειτα από ένα αιφνίδιο ερέθισμα, υψηλής έντασης και βραχείας διάρκειας, το οποίο δύναται να προκαλέσει φθορά στον ίδιο τον οργανισμό.

Η απάντηση του startle παρουσιάζεται, πράγματι, ως μία σύνθετη κινητική δράση ως προς ακουστικά ερεθίσματα, οπτικά ερεθίσματα ή ερεθίσματα αφής. Τα εν λόγω ερεθίσματα, όπως προαναφέρθηκε, είναι βραχεία, αιφνίδια και μεγάλης έντασης. Η πραγμάτωση του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού έχει ως αποτέλεσμα τον αιφνίδιο εγκλεισμό των οφθαλμών (ως συνέπεια του αντανακλαστικού εγκλεισμού των βλεφάρων), την σύσπαση των μυών του προσώπου, την κίνηση της κεφαλής προς τα εμπρός, την ανύψωση και την προς τα εμπρός μετατόπιση της ωμοπλάτης, την προσαγωγή των χεριών, την κίνηση του κορμού προς τα εμπρός, την σύσπαση της κοιλίας και την κλήση της άρθρωσης του γόνατος (Εικόνα 1) (Costa & Ricci Bitti 1998, Hunt & Landis

1936, Landis & Hunt 1936, 1939, Yeomans & Frankland 1996, Yeomans et al. 2002).

Το στοιχείο της συμπεριφοράς, ωστόσο, που εμφανίζεται, κατά τρόπο σταθερό, πρώτο σε μία ιεραρχική εκδήλωση πολλών άλλων στοιχείων, είναι ο απότομος εγκλεισμός των βλεφάρων. Το αντανακλαστικό του αιφνιδίου εγκλεισμού των βλεφάρων, το οποίο στην αγγλική γλώσσα ορίζεται ως eyeblink ή πιο απλά ως blink, θεωρείται πως είναι περισσότερο ανθεκτικό ως προς την εξοικείωση και πως κατέχει την μεγαλύτερη ταχύτητα εμφάνισης, σε αντιπαράβολή με τα αντανακλαστικά που έπονται αυτού.



**Εικόνα 1.** Ένα παράδειγμα της έκλυσης του startle σε ένα βρέφος ηλικίας 5 μηνών. Το πρώτο φωτόγραμμα (A), απεικονίζει τη στιγμή της χορήγησης του παλμού. Το βρέφος είναι ακίνητο και δεν παρουσιάζει ακόμη κάποιο στοιχείο της απάντησης. Το δεύτερο φωτόγραμμα (B)



εικονίζει την έναρξη (onset) της απάντησης. Εμφανίζονται τα πρώτα στοιχεία της απάντησης, μεταξύ των οποίων το eyeblink. Το τρίτο φωτόγραμμα (C) παρουσιάζει το μέγιστο της απάντησης. Είναι εμφανή τα φαινόμενα της προσαγωγής των βραχιόνων και η κλίση που λαμβάνουν τα γόνατα.

Η καταγραφή του εν λόγω αντανακλαστικού έχει ως απαρχή το χρονικό σημείο, το οποίο απέχει κατά 40ms ως προς το ερέθισμα που το εκλύει. Τα λοιπά στοιχεία- αντανακλαστικά της γενικότερης αντανακλαστικής συμπεριφοράς (startle) παρουσιάζουν την ακόλουθη σειρά εκδήλωσης ως προς τον χρόνο: διάνοιξη του στόματος (69ms), κίνηση της κεφαλής προς τα εμπρός (83ms), ενεργοποίηση των μυών του λαιμού (88 ms). Εν συνεχεία, ενεργοποιούνται οι μύες της ωμοπλάτης και της κοιλίας, ενώ η άρθρωση των γονάτων εμφανίζεται τελευταία με χρονική απόσταση 200ms (Σχήμα 2). Το σύνολο των μυών του σώματος επανέρχεται στη βασική συνθήκη (baseline), έπειτα από 0.3 sec. Στους επίμυες, η χρονική απόσταση που παρεμβάλλεται ανάμεσα στην εμφάνιση του ερεθίσματος και στην αντίδραση του οργανισμού, αντιστοιχεί στον χρόνο των 10ms, ενώ στο νεογέννητα πτηνά αντιστοιχεί στον χρόνο των 20ms (Marco Costa, Pio Enrico Ricci Bitti 1998).

Τραπεζοειδής μυς (Λαιμός)

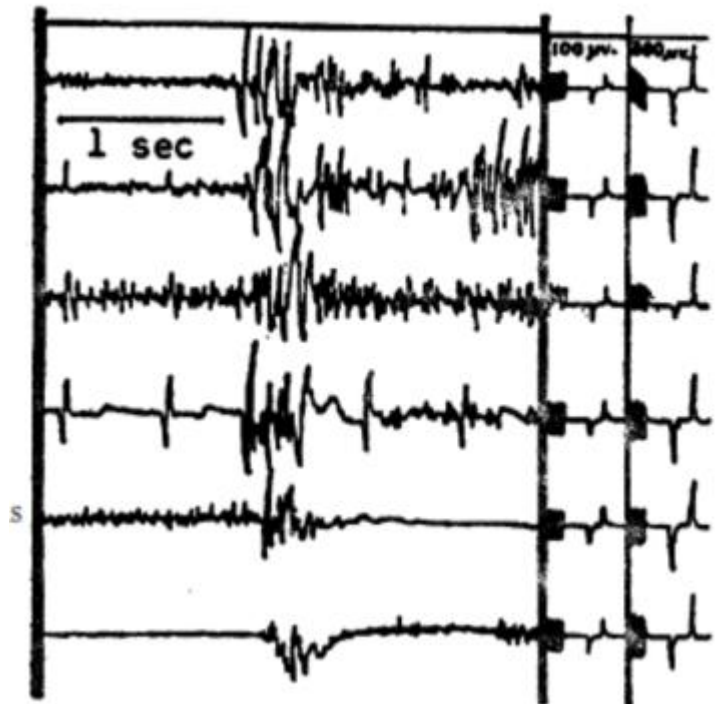
Τραπεζοειδής μυς (Ωμοπλάτη)

Πλάγιος Ραχιαίος μυς

Ορθός κοιλιακός μυς

Τετρακέφαλος μηριαίος μυς

Γαστροκνήμιος μυς



**Σχήμα 2.** Η απάντηση του startle, έτσι όπως καταγράφεται μέσω ηλεκτρομυογραφήματος σε έξι διαφορετικούς μύες. Εκ δεξιών διαφαίνονται τα γραφήματα στα 100mV και στα 300mV, αντίστοιχα. Είναι σημαντικό να παρατηρηθεί πως στην καταγραφή, μέσω του ηλεκτροδίου, στον ορθό κοιλιακό μυ, υπάρχει επικάλυψη της ηλεκτρομυογραφικής καταγραφής επί του καρδιακού παλμού, ο οποίος, εξαιτίας του ότι είναι υψηλής ηλεκτρικής έντασης εντοπίζεται εύκολα σε πολλά σημεία του σώματος (Jones & Kennedy, 1951).

Το startle ικανοποιεί πλήρως τις προϋποθέσεις που απαιτούνται, προκειμένου να θεωρείται εφικτή και χρήσιμη η εφαρμογή του ως εργαλείο έρευνας. Πρωτίστως, πρόκειται για ένα εργαλείο μεταβαλλόμενο σε συνάρτηση με την εμπειρία, του οποίου η χρήση είναι εύκολη και καθολική. Αυτό σημαίνει πως δύναται να χρησιμοποιείται, ανεξαρτήτως των περιορισμών που προκαλούν τα ατομικά και κοινωνικά χαρακτηριστικά του υποκειμένου (Landis & Hunt 1939). Κατά δεύτερο λόγο, τα φυσικά στοιχεία του startle, αλλά και οι παράμετροι του ως προς τον χρόνο, είναι γνωστά και ελεγχόμενα (Costa & Ricci Bitti 1998, Davis, Hitchcock & Rosen 1987).

### **A.3 ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗΣ ΤΟΥ STARTLE**

Η έκλυση του startle εμφανίζεται στον ανθρώπινο οργανισμό από την ηλικία των 26-28 εβδομάδων μετά τη σύλληψη του εμβρύου και παραμένει καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής (Agnoli, Dondi, Franchin & Stoppa 2009, Bellieni, Severi, Bocchi, Caparelli, Bagnoli, Buonocore et al. 2005, Groome, Gotlieb, Neely & Waters 1993, Kuhlman, Burns, Depp. & Sabbagha 1988). Οι τομείς της έρευνας, που την υιοθετούν, είναι πολλοί και ανήκουν σ' ένα ευρύ φάσμα

επιστημονικών κλάδων, όπως είναι η νευρολογία, η νευροψυχολογία και η νευροφυσιολογία (Agnoli et al. 2007). Το κοινό στοιχείο, σε όλους τους ανωτέρω τομείς, εντοπίζεται στο γεγονός ότι το startle αποτελεί έναν βιολογικό δείκτη: Η εν λόγω απόκριση του οργανισμού είναι σε θέση να προσφέρει ακριβείς πληροφορίες ως προς τον βαθμό απαντητικότητας του ίδιου του οργανισμού, όταν ο τελευταίος έρχεται αντιμέτωπος με ένα ερέθισμα, το οποίο μπορεί να χαρακτηριστεί ως αιφνίδιο και εν δυνάμει επιβλαβές. Η συγκεκριμένη λειτουργία κατέχει κεντρική θέση στο κλινικό έργο των νευροεπιστημόνων, καθώς μέσω αυτής, είναι δυνατόν να τεθεί υπό εξέταση η απαντητικότητα του ΚΝΣ, ακόμα και κατά την πολύ μικρή ηλικία. Βάσει του αποτελέσματος, δηλαδή, της εξέτασης μπορεί να οδηγηθούμε σε περαιτέρω διερεύνηση του εκάστοτε περιστατικού και ως εκ τούτου σε πιθανές διαγνώσεις νευρολογικών ή νευροψυχολογικών παθήσεων (Brazelton 1973, 1984, Pechtl & Beintema 1964). Επιπροσθέτως, η εξέταση της συγκεκριμένης λειτουργίας είναι βασική για τον έλεγχο της προσοχής και των συναισθημάτων (Anthony & Graham 1983, 1985, Davis 2006, Graham 1997, Lang 1995). Αναφορικά με την πρώτη περίπτωση, η ανάλυση της απόκρισης του startle μας δίνει την δυνατότητα να εξετάσουμε τα στάδια ή τις διαδικασίες που αφορούν στην προσοχή. Η ικανότητα του οργανισμού, βάσει της οποίας είναι σε θέση να διακρίνει τα εξωτερικά

ερεθίσματα και να αντιδρά ως προς αυτά, εξαρτάται τόσο από τα στάδια, όσο και από τις διεργασίες της προσοχής. Όσον αφορά δε στην περίπτωση μελέτης του συναισθήματος, είναι δυνατόν να εξετάσουμε την απάντηση του οργανισμού ως προς την έκθεσή του σε ερεθίσματα διαφορετικής φύσεως, τα οποία δύνανται να φορτίσουν συναισθηματικά.

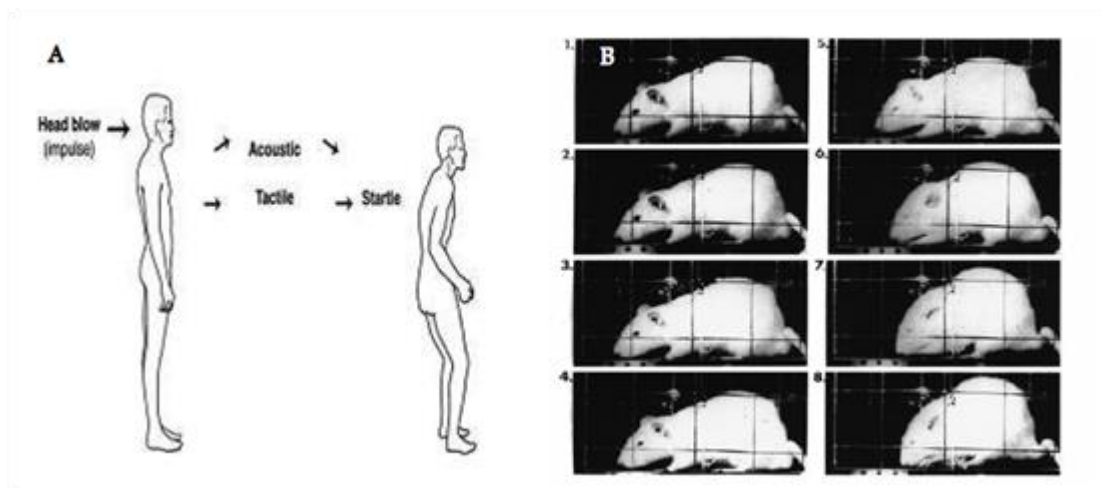
Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις αναφορικά με τις λειτουργίες προσαρμογής του startle, οι οποίες έχουν σημασία για την επιβίωση του οργανισμού (Yeomans et al. 2002). Πλην της αυτονόητης προστατευτικής λειτουργίας του αιφνιδίου εγκλεισμού των βλεφάρων, μέσω της οποίας λαμβάνουν προστασία τα μάτια (Koch & Schnitzler 1997, Yeomans et al. 2002), μία επιπλέον λειτουργία του startle, είναι εκείνη του παρεμποδισμού της κινητικής λειτουργίας του οργανισμού κατά τη χρονική στιγμή της εκδήλωσής του. Το εν λόγω γεγονός επιτρέπει την κατανόηση της φύσης του αιφνιδίου ερεθίσματος από την πλευρά του οργανισμού και την ανάλογα προσαρμοσμένη αντίδραση του ως προς αυτό (Landis & Hunt 1939, Lang 1995, Yeomans et al. 2002). Η σύσπαση ενός μεγάλου αριθμού μυών του σώματος, απόρροια της απάντησης του startle, ενδεχομένως να παρεμποδίζει την κινητική δραστηριότητα του οργανισμού. Παράλληλα, όμως, του επιτρέπει να

προετοιμαστεί για να αντιδράσει ως προς το αιφνίδιο ερέθισμα, το οποίο θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερα απειλητικό για την ακεραιότητά του.

Μία πρώτη θεώρηση που προκύπτει από την ανάλυση των προσαρμοστικών λειτουργιών της απόκρισης του startle, σχετίζεται με γεγονότα της θορυβώδους καθημερινότητας των ανθρωπίνων όντων, κατά την εκτύλιξη των οποίων υπάρχει η πιθανότητα να μην προκύψουν οι πλέον κατάλληλες απαντήσεις (Yeomans et al. 2002). Όπως έχει ήδη αναφερθεί, σε μια υποτιθέμενη κατάσταση, όπου το startle προκαλείται κατά την διάρκεια μιας συντονισμένης κινητικής δραστηριότητας, αποτέλεσμα αυτού είναι να παρεμβαίνει στην εξέλιξη της εν λόγω δραστηριότητας. Επιπλέον, στην περίπτωση, κατά την οποία ένα άτομο βρίσκεται σε ένα περιβάλλον θορυβώδες, η ευαισθητοποίηση του ως προς τα ερεθίσματα, που δύνανται να προκαλέσουν την έκλυση του startle, αυξάνεται σημαντικά. Εκτός, όμως, των προαναφερθεισών λειτουργιών, το startle έχει αποδειχθεί πως παρεμποδίζει και την υπό εξέλιξη αισθητηριακή και γνωστική λειτουργία, γεγονός που συνοδεύεται από μία επιτάχυνση του καρδιακού παλμού, καθώς και από αύξηση της δραστηριότητας του συμπαθητικού (Yeomans et al. 2002).

Παρά ταύτα, η απάντηση του startle παραμένει μία απόδειξη της κοινής κληρονομιάς του ανθρώπινου είδους και των λοιπών θηλαστικών. Αναλύοντας

την σύνθετη απόκριση του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού σε επίπεδο κινητικού συστήματος στον ανθρώπινο οργανισμό και συγκρίνοντας την με την αντίστοιχη απάντηση, έτσι όπως αυτή εκδηλώνεται σε οποιοδήποτε άλλο θηλαστικό (για παράδειγμα στους επίμυες), οι ομοιότητες είναι σημαντικές (Εικόνα 2).



**Εικόνα 2.** Αναπαράσταση της λειτουργίας άμυνας/προστασίας του startle στον άνθρωπο (A) και στους επίμυες (B). Στον άνθρωπο, για να αποδοθεί προστασία στα όργανα που περιλαμβάνονται στην θωρακική κοιλότητα, παρατηρείται μια σειρά φαινομένων: Πιο συγκεκριμένα, εμφανίζεται κλίση του λαιμού προς τα εμπρός, προκαλείται σύσπαση των μυών του πρόσθιου τμήματος του λαιμού, ανύψωση της ωμοπλάτης, κίνηση της ράχης προς τα πίσω και μετακίνηση των χεριών προς τον θώρακα. Στους επίμυες, παρατηρείται μία μείωση της

σωματικής επιφάνειας, μέσω μιας ανάλογης σειράς μυϊκών συσπάσεων, με σκοπό να μειωθεί, το δυνατόν περισσότερο, η επιφάνεια στην οποία θα επιτεθεί ένας πιθανός θύτης (σχήμα προσαρμοσμένο από Yeomans JS, Li L, Scott BW, & Frankland P. W., *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2002, 26, 1-11).

Η προοδευτική εμφάνιση όλων των ανωτέρω συμπεριφορών, που απαρτίζουν το startle, κατέχει την ιδιότητα να προσφέρει προστασία στον οργανισμό ενάντια σε έναν ενδεχόμενο κίνδυνο, ο οποίος μπορεί να εμφανιστεί σε μία περιοχή, την οποία το άτομο δεν μπορεί να ελέγξει κατάλληλα. Η εν λόγω περιοχή είναι η ράχη. Όπως απέδειξαν ο Yeomans και οι συνεργάτες του (2002), η πιο αποδοτική μέθοδος πρόκλησης του startle είναι εκείνη της αιφνίδιας κρούσης στη ράχη ή στον αυχένα ενός ατόμου. Τα θηλαστικά έχουν άριστη άποψη όλων όσων περικλείονται εντός των ορίων του οπτικού τους πεδίου, σε μια ακτίνα της τάξεως των 180 μοιρών. Σε ορισμένα είδη η δυνατότητα αντίληψης επεκτείνεται και πλευρικά. Ωστόσο, σε καμία περίπτωση δεν υπάρχει η δυνατότητα σάρωσης, απ' την πλευρά του οπτικού συστήματος, των ερεθισμάτων που λαμβάνουν χώρα στο οπίσθιο τμήμα του σώματος.



Τα συστήματα άμυνας με την μεγαλύτερη απόδοση υπάγονται στο πρόσθιο τμήμα του σώματος. Τα βασικότερα αυτών, είναι τα δόντια και τα νύχια και αποτελούν τους λόγους για τους οποίους οι θύτες αιφνιδιάζουν το υποψήφιο θύμα τους από το οπίσθιο τμήμα του σώματος, με συχνότερη την επιλογή επίθεσης προς το τμήμα του λαιμού. Κατά την έναρξη του startle, λοιπόν, ο λαιμός λαμβάνει κλίση προς τα εμπρός, με παράλληλη σύσπαση των μυών που βρίσκονται στο πρόσθιο τμήμα του, με ανύψωση της ωμοπλάτης και μετακίνηση της ράχης προς τα επάνω και πίσω. Η συγκεκριμένη αλληλουχία κινήσεων, «απομακρύνει» το ερέθισμα/θύτη από τη ζώνη του λαιμού και προκαλεί ενίσχυση της ανθεκτικότητας του τοιχώματος των μυών, λόγω της μείωσης του μήκους της μυϊκής ίνας (σύσπαση), ώστε να αντιμετωπιστεί μία πιθανή παραβίασή του από τον θύτη. Συγχρόνως, οι θωρακικοί και οι κοιλιακοί μύες, χαρακτηρίζονται από μία παρόμοια μείωση του μήκους της μυϊκής ίνας, με αποτέλεσμα την αύξηση της ανθεκτικότητας τους, ενώ οι βραχίονες και τα χέρια συγκλίνουν προς τον θώρακα για να προστατέψουν τα εσωτερικά όργανα. Στους επίμυες παρατηρούνται οι ίδιες μυϊκές συσπάσεις, οι οποίες έχουν ως σκοπό την μείωση της επιφάνεια του σώματος και τον περιορισμό ως εκ τούτου, των διαφόρων σημείων έκθεσης στον εχθρό. Η βραχεία διακοπή του συντονισμού της κινητικής δραστηριότητας, της γνωστικής λειτουργίας και της

αισθητηριακής αντίληψης, θα μπορούσε να είναι ένα μικρό αντίτιμο, το οποίο πρέπει ο οργανισμός να αποδώσει, ώστε να δεχθεί το όφελος του υπό συζήτηση μηχανισμού προστασίας. Επιπλέον, η παρατηρούμενη διακοπή των ανωτέρω λειτουργιών, που βρίσκονται σε καθεστώς δράσης μια δεδομένη στιγμή, θα μπορούσε, μέσω της αύξησης της δραστηριότητας του συμπαθητικού συστήματος, να διευκολύνει τις απαραίτητες επιλογές του οργανισμού για φυγή ή για άμυνα (Yeomans et al. 2002).

#### **A.4 Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ STARTLE ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΕΡΕΥΝΑΣ ΤΗΣ ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

Έχοντας, ήδη, γίνει αναφορά στις λειτουργίες προσαρμογής του startle, μπορούμε να δεχθούμε ότι για την εξασφάλιση της καλύτερης δυνατής προστασίας του οργανισμού έναντι στον μεγαλύτερο δυνατό αριθμό κινδύνων, η συγκεκριμένη αντίδραση του κινητικού συστήματος ενεργοποιείται από ένα ευρύ φάσμα ερεθισμάτων. Πράγματι, το startle προκαλείται από εξωτερικά ερεθίσματα διαφορετικής φύσεως, όπως είναι τα ερεθίσματα αφής (μηχανικής

φύσεως), τα οπτικά και τα ακουστικά ερεθίσματα. Ερευνητές του τομέα της νευροφυσιολογίας έχουν εμβαθύνει στη μελέτη των χαρακτηριστικών όλων των ερεθισμάτων που μπορούν να προκαλέσουν το startle και έχουν μελετήσει ορισμένες μεθόδους, που θεωρούνται αρκετά αποδοτικές αναφορικά με την πρόκληση του αντανακλαστικού.

Ως ένα πρώτο παράδειγμα ερεθισμάτων που δύνανται να προκαλέσουν το startle, είναι εκείνο των ερεθισμάτων που ενεργοποιούν την αφή. Ο συγκεκριμένος τρόπος αισθητηριακής ενεργοποίησης θεωρείται από πολλούς ερευνητές ότι είναι ο πιο αποδοτικός για την πρόκληση του startle (Lissek Baas Pine Orme, Dvir Nugent, et al. 2005, Yeomans et al. 2002). Δεδομένης της λειτουργία προσαρμογής του startle, δεν προκαλεί έκπληξη η αποδοτικότητα των ερεθισμάτων αφής για την έκλυση της απάντησης: η αιφνίδια επαφή με τον θύτη αποτελεί βασική πηγή αίσθησης κινδύνου για το υποψήφιο θύμα. Με στόχο την πρόκληση του startle, μέσω αφής, εφαρμόζονται τρεις διαφορετικές μέθοδοι. Η πρώτη από αυτές προβλέπει τη χρήση μιας αιφνίδιας, βραχείας και έντονης απώθησης αέρα προς τον οφθαλμό. Η δεύτερη μεθοδολογία αφορά στην ευαισθητοποίηση του δέρματος, μέσω της χρήσης ηλεκτρικής εκφόρτισης και μάλιστα στην περιοχή που αντιστοιχεί στο τμήμα περίξ της οφθαλμικής μοίρας του τριδύμου, άνωθεν του οφθαλμικού κόγχου. Μία τρίτη μέθοδος συνίσταται

στην εφαρμογή αιφνίδιας και έντονης πίεσης στο πρόσωπο και πιο συγκεκριμένα στο σημείο που παρεμβάλλεται ανάμεσα στα φρύδια (Berg & Balaban 1999, Balaban 1996, Yeomans et al. 2002).

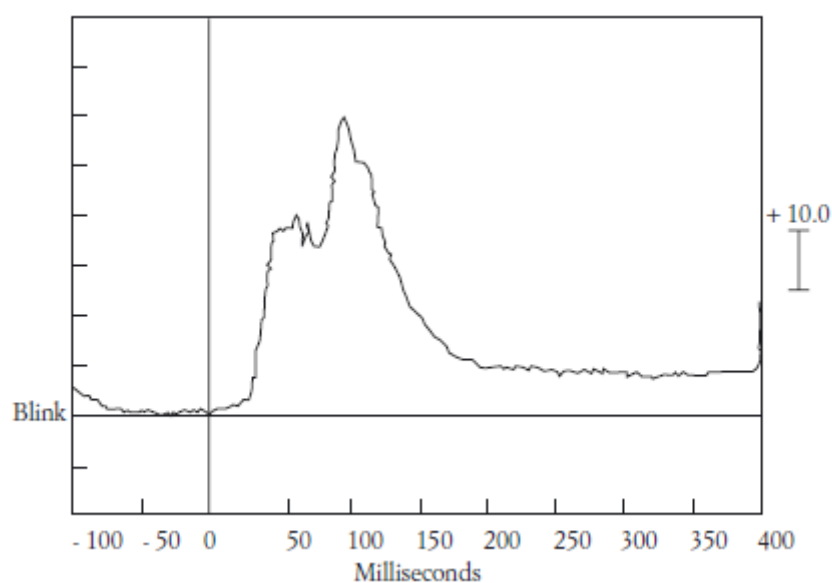
Όσον αφορά στα οπτικά ερεθίσματα, η πιο εμφανής αντίδραση που προκύπτει είναι ο ταχύς εγκλεισμός του οφθαλμού. Η αντίδραση αυτή καθορίζεται από το αντανακλαστικό εγκλεισμού των βλεφάρων που αποτελεί το πρώτο στοιχείο μιας σύνθετης απάντησης σε επίπεδο κινητικού συστήματος. Η εν λόγω απάντηση χαρακτηρίζει το startle. Η χρήση του συγκεκριμένου τρόπου πρόκλησης δύσκολα συνδέεται με μια πλήρη απάντηση του κινητικού συστήματος (Yeomans et al. 2002). Προκειμένου να προκληθεί το αντανακλαστικό χρησιμοποιούνται σύντομα flash φωτός που έχουν κατεύθυνση προς τους οφθαλμούς του υποκειμένου. Η αναφερόμενη τεχνική είναι ευρέως διαδεδομένη στην κλινική πράξη της παιδονευρολογίας και παιδοψυχολογίας, καθώς η ομαλή διεξαγωγή του αντανακλαστικού αποτελεί δείκτη ακεραιότητας του ΚΝΣ του παιδιού (Prechtel & Beintema 1964).

Η τεχνική της χρήσης ακουστικών ερεθισμάτων, αποτελεί την περισσότερη διαδεδομένη στο χώρο της έρευνας. Σύμφωνα με τις αντίστοιχες βιβλιογραφικές αναφορές, η ακουστική αισθητηριακή οδός έχει τεθεί σε εφαρμογή περισσότερο απ' όλες για την μελέτη του startle, καθώς διευκολύνει την διαδικασία

διεξαγωγής (Balaban 1996, Berg & Balaban 1999, Yeomans & Frankland 1996, Dawson, Schell & Böhmelt 1999). Η απάντηση προκαλείται μέσω βραχέων, αιφνίδιων και έντονων ακουστικών ερεθισμάτων. Κατά τα πρώτα πειράματα, τα οποία διεξήχθησαν από τους Landis και Hunt (Hunt, Clarke & Hunt 1936, Hunt & Landis 1936, Landis & Hunt 1939), το startle προκαλείτο μέσω του κρότου ενός όπλου. Με το πέρασμα των ετών, όμως, και με την απόκτηση γνώσεων σχετικών με το αντανακλαστικό αιφνιδιασμού, υιοθετήθηκαν τεχνικές, λιγότερο παρεμβατικές, για την πρόκληση του. Στις μέρες μας, πραγματοποιείται η χρήση ερεθισμάτων λευκού θορύβου, διάρκειας από 50 έως 100ms και εντάσεως από 95 έως 130dB (SPL) (Σχήμα 3), (Berg & Balaban 1999, Balaban 1996, Filion, Dawson & Schell 1993, 1998, Yeomans et al. 2002). Η ακουστική οδός πρόκλησης του startle θεωρείται πως είναι πιο απλή, σε αντιπαραβολή με την απτική και την οπτική. Επιπλέον, τα ακουστικά ερεθίσματα που χρησιμοποιούνται, δύσκολα διαταράσσουν τις υπόλοιπες δράσεις των υποκειμένων κατά την διάρκεια του πειράματος, όπως είναι η παρακολούθηση προβολής εικόνων.

Αν και το startle μπορεί να προκληθεί μέσω της χρήσης ερεθισμάτων διαφορετικής φύσεως, είναι δεδομένο το ότι όλα τα ερεθίσματα θα πρέπει να κατέχουν ορισμένες βασικές φυσικές ιδιότητες για να προκαλέσουν την

απάντηση. Οι δύο ιδιότητες που θεωρούνται κεντρικές στην βιβλιογραφία (Blumenthal & Goode 1991) είναι οι εξής: Ο αιφνίδιος χαρακτήρας του ερεθίσματος και η ένταση αυτού. Οι συγκεκριμένες παράμετροι είναι πράγματι σε θέση να επηρεάσουν την ένταση, την πιθανότητα και την ταχύτητα εμφάνισης της απάντησης. Ιδιαίτερα σε ό,τι αφορά στα ακουστικά ερεθίσματα, αυτά πρέπει να χαρακτηρίζονται από έναν χρόνο ανύψωσης σχεδόν άμεσο (ο χρόνος που απαιτείται από την έναρξη του ερεθίσματος μέχρι το μέγιστο σημείο της έντασής του) και από μία ένταση, η οποία πρέπει να ξεπερνά τα 80dB (Berg & Balaban 1999).



**Σχήμα 3.** Παράδειγμα ηλεκτρομυογραφικής καταγραφής ενός αιφνίδιου εγκλεισμού βλεφάρων, ο οποίος οφείλεται σε μια αντανακλαστική αντίδραση startle. Η απάντηση εκλύεται ακουστικώς μέσω λευκού θορύβου εντάσεως 100dB και χρονικής διάρκειας 50ms και η οποία εμφανίζεται κατά 0.5 s μετά την εμφάνιση μιας εικόνας.

Το αντανακλαστικό αιφνιδιασμού (startle) είναι ευαίσθητο στο φαινόμενο της συσσώρευσης των ερεθισμάτων. Αυτό σημαίνει πως, κατά την ταυτόχρονη χορήγηση δύο ή περισσότερων ερεθισμάτων- παλμών, το startle είναι μεγαλύτερης εντάσεως σε σχέση με την εκδήλωση του, υπό την επιρροή ενός μόνο ερεθίσματος. Η ένταση, μάλιστα, της απαντήσεως είναι ανάλογη του αθροίσματος των εντάσεων που κατέχουν τα ερεθίσματα-παλμοί (Yeomans et al. 2002). Το εν λόγω αποτέλεσμα, ωστόσο, είναι πιο έντονο, όταν χρησιμοποιούνται ερεθίσματα διαφορετικής φύσεως (για παράδειγμα ακουστικής και μηχανικής ταυτόχρονα). Το γεγονός αυτό συμβαίνει, πιθανότατα, καθώς οι πληροφορίες που προέρχονται από τις διαφορετικές αισθητηριακές οδούς συγκλίνουν σε ένα μοναδικό, κοινό κέντρο, το οποίο είναι υπεύθυνο για την απάντηση.

## A.5 ΤΟ ΝΕΥΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΤΟΥ STARTLE

Όπως συμβαίνει στις περισσότερες περιπτώσεις των αντανακλαστικών άμυνας, η προστατευτική λειτουργία του startle εξασφαλίζεται, πρωτίστως, από το βραχύ χρονικό διάστημα που παρεμβάλλεται ανάμεσα στην εμφάνιση του ερεθίσματος και στην εκδήλωση του αντανακλαστικού, καθώς και από την μεγάλη ταχύτητα με την οποία αυτό πραγματοποιείται. Οι δύο αυτές ιδιότητες του startle βασίζονται στην απλότητα και στα δομικά χαρακτηριστικά των νευρωνικών κυκλωμάτων που είναι υπεύθυνα για την απάντηση.

Μετά τη χορήγηση του ακουστικού ερεθίσματος είναι δυνατόν να παρατηρήσουμε σχεδόν άμεσα (20-50 ms) τα πρώτα στοιχεία της απάντησης (ιδιαίτερα το eyeblink). Για να είναι δυνατή μια απάντηση του οργανισμού, σε επίπεδο κινητικού συστήματος, η οποία χαρακτηρίζεται από τη συμμετοχή όλου του σώματος σε τόσο σύντομο χρονικό διάστημα, σημαίνει ότι τα νευρωνικά κυκλώματα του startle χαρακτηρίζονται από δομές που είναι σε θέση να μεταφέρουν ταχύτατα: Α) Τα input, μέσω της οποιασδήποτε αισθητηριακής οδού, και Β) τα output στις διαφορετικές μυϊκές ομάδες του σώματος (Yeomans



et al. 2002). Η βασική δομή για την απάντηση του startle βρίσκεται στον δικτυωτό σχηματισμό της κοιλιακής - ουραίας γέφυρας

(PnC): Η συγκεκριμένη δομή είναι γνωστή στην βιβλιογραφία ως *ραχιαίος δικτυωτός πυρήνας της γέφυρας*. Μία βλάβη στο επίπεδο του συγκεκριμένου πυρήνα παρεμποδίζει οριστικά και αμετάκλητα την πρόκληση της αντίδρασης (Davis 2006, Lang 1995, Lang, Davis & Ohman 2000). Υπεύθυνη για την απάντηση είναι μία ομάδα γιγαντιαίων νευρώνων του PnC. Πρόκειται για νευρώνες, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από τις μεγαλύτερες διαστάσεις ως προς ολόκληρη την δομή του δικτυωτού σχηματισμού. (Lingeholf & Friauf 1994, Yeomans & Frankland 1996).

Υποστηρίζεται, ωστόσο, ότι τα δεδομένα, τα οποία προέρχονται από τα ερεθίσματα του περιβάλλοντος, μεταδίδονται στον PnC από αισθητηριακούς νευρώνες, επίσης, μεγάλης διαμέτρου. Πιο συγκεκριμένα, οι εν λόγω νευρώνες, μέσω αξόνων με υψηλή συγκέντρωση μυελίνης, μεταβιβάζουν την πληροφορία στον PnC από διαφορετικούς αισθητηριακούς πυρήνες του στελέχους, όπως είναι ο οπίσθιος-κοιλιακός κοχλιακός πυρήνας του βολβού στο κάτω τμήμα του στελέχους και οι ραχιαίοι και κοιλιακοί πυρήνες του πλευρικού λημνίσκου του στελέχους. Πρωτίστως δε αρμόδια για το ακουστικό startle (acoustic startle) θεωρείται μία ομάδα νευρώνων με μεγάλη διάμετρο- ανάλογη των

προαναφερθέντων- της αισθητηριακής μοίρας του κοιλία. Οι συγκεκριμένοι νευρώνες είναι υπεύθυνοι για την μετάδοση του ερεθίσματος από τον κοιλία (όργανο υποδοχής της πληροφορίας) προς τους ενδιάμεσους αισθητηριακούς πυρήνες (πυρήνες που μεσολαβούν μεταξύ του κοιλία και του PnC).

Κατόπιν της αφίξεως της αισθητηριακής πληροφορίας στον ραχιαίο δικτυωτό πυρήνα της γέφυρας, οι γιγαντιαίοι νευρώνες μεταφέρουν την πληροφορία άμεσα και έμμεσα στους κινητικούς νευρώνες του στελέχους και του νωτιαίου μυελού (Σχήμα 4). Κάθε γιγαντιαίος νευρώνας χαρακτηρίζεται από έναν νευράξονα μεγάλων διαστάσεων, ο οποίος διακλαδίζεται, εξασφαλίζοντας χιλιάδες τελικές απολήξεις σε εκατοντάδες κινητικούς και ενδιάμεσους νευρώνες. Τα χαρακτηριστικά των ανωτέρω δομών του νευρικού συστήματος είναι τέτοια, που οδηγούν στην σύνθετη απάντηση του startle, σε κινητικό επίπεδο. Η εν λόγω απάντηση οργανώνεται βάσει ενός μεγάλου αριθμού νευρικών συνάψεων, ικανών να μεταδώσουν ταχύτατα input διαφορετικής φύσεως, καθώς και output σε ένα μεγάλο μέρος των μυών του σώματος.

Αντικρουόμενα, ωστόσο, διαφαίνονται τα συμπεράσματα, αναφορικά με το εάν παρεμβαίνουν φλοιϊκές δομές στην τροποποίηση του αντανακλαστικού.



Νευρώνες της  
αισθητηριακής  
μείρας του  
κοχλίου



Ενδιάμεσοι  
αισθητηριακοί  
πυρήνες του  
στελέχους



Ραχιαίος  
δικτυωτός  
πυρήνας της  
γέφυρας



Κινητικοί  
νευρώνες του  
νωτιαίου  
μυελού



**Σχήμα 4.** Σχηματική αναπαράσταση των νευρωνικών δομών, οι οποίες είναι υπεύθυνες για το ακουστικό startle και της λειτουργικής διαδοχής τους.

Ασθενείς, για παράδειγμα, με εκτενείς βλάβες στον εγκεφαλικό φλοιό, εκδηλώνουν μια υπερβολική εκδήλωση του αντανακλαστικού αιφνίδιου εγκλεισμού των βλεφάρων, καθώς και αυξημένο χρόνο εξοικείωσης. Αντιθέτως, αμφοτερόπλευρες βλάβες του κροταφικού λοβού, στον οποίο συμπεριλαμβάνεται ο ακουστικός φλοιός, παρεμποδίζουν το συγκεκριμένο αντανακλαστικό. Σε μία νευροψυχολογική μελέτη των Liegeois-Chauvel, Morin, Musolino, Bancaud και Chauvel (1989), στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με καλά προσδιορισμένες βλάβες στον εγκεφαλικό φλοιό, κατέληξαν στο πόρισμα ότι η απάντηση του startle εξαρτάται, ως ένα βαθμό, από τις περιοχές του ακουστικού φλοιού, καθώς και από τις προ-κινητικές και κινητικές περιοχές του μετωπιαίου λοβού. Μια ανάλογη μελέτη ήταν εκείνη των Andersen, Knight και Merzenich (1980), η οποία εξήγαγε το συμπέρασμα ότι ο έλεγχος του αντανακλαστικού εγκλεισμού των βλεφάρων ελέγχεται απευθείας από τον ακουστικό φλοιό με επιρροή επί του κάτω διδυμίου του τετραδύμου. Ωστόσο,

ευρήματα μεταγενέστερων μελετών οδήγησαν στην απλοποίηση του εν λόγω κυκλώματος, για την οποία έγινε εκτενής αναφορά ανωτέρω. Δεδομένων αυτών, το κύριο νευρωνικό υπόστρωμα του ακουστικού αντανακλαστικού αιφνιδίου εγκλεισμού των βλεφάρων συνοψίζεται αδρά στην αισθητηριακή μοίρα του κοχλίου, στον κοχλιακό πυρήνα, τον ραχιαίο δικτυωτό πυρήνα της γέφυρας και σε κινητικούς νευρώνες του νωτιαίου μυελού (Σχήμα 3) (Lee et al. 1996, Koch 1999).

Γενικότερα, θα μπορούσαμε να πούμε πως το αντανακλαστικό αιφνιδιασμό (eyeblick) αποτελεί ένα φαινόμενο που διαμεσολαβείται από δομές του πρόσθιου εγκεφάλου. Η πλαστικότητα του, το καθιστά σε ένα ενδιαφέρον συμπεριφοριστικό μοντέλο μελέτης πολύπλοκων γνωστικών και συμπεριφοριστικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένης της επεξεργασίας εξωτερικών γεγονότων με συναισθηματική αξία για τον οργανισμό (Davis 1998) και της «διήθησης» του πληροφοριακού θορύβου από αδιάφορα αισθητηριακά ερεθίσματα (Swerdlow et al. 1992b).

## **A.6 ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ: ΑΠΟ ΤΟ STARTLE ΣΤΟ EYEBLINK**

Η πειραματική χρήση ενός δείκτη, σε επίπεδο φυσιολογίας, εξαρτάται, σε μεγάλο βαθμό, από την δυνατότητα ποσοτικοποίησης των φυσικών του χαρακτηριστικών, υιοθετώντας μεθοδολογίες υπολογισμού των οποίων η εφαρμογή αποδεικνύεται αξιόπιστη μέσα στον χρόνο. Η βιβλιογραφία έχει επικεντρωθεί στην ποσοτικοποίηση της απάντησης του startle, αναπτύσσοντας, μέσα στον χρόνο, πολυάριθμες μεθοδολογίες για την ανάδειξη των βασικών της χαρακτηριστικών.

Βάσει των εν λόγω αναγκών ποσοτικοποίησης της πειραματικής έρευνας, η σύνθετη απάντηση σε επίπεδο κινητικού συστήματος, διασπάται στα επιμέρους στοιχεία, τα οποία την συνθέτουν και εξισώνεται μόνο με ένα από αυτά. Το στοιχείο αυτό είναι ο αιφνίδιος εγκλεισμός των βλεφάρων (blink ή eyeblink) (Agnoli et al. 2007) και αποτελεί το στοιχείο, το οποίο μπορεί να ποσοτικοποιηθεί. Ο αιφνίδιος εγκλεισμός των βλεφάρων συνίσταται στο ότι ο περιοφθαλμικός μυς (orbicularis oculi) συσπάται, με αμφίδρομο παρεμποδισμό του μυός (levator palpebrae) που οδηγεί στην ανύψωση του βλεφάρου (Berg & Balaban 1999, Ekman & Friesen 1978). Το eyeblink αποτελεί ένα από τα πρώτα

στοιχεία του startle, σε επίπεδο κινητικού συστήματος, και ενεργοποιείται εις απάντηση ενός αιφνίδιου και έντονου ερεθίσματος. Η ανωτέρω αντίδραση, ξεκινάει να εμφανίζεται μεταξύ του χρονικού διαστήματος των 30 έως 70 ms απο την παρουσία του ερεθίσματος πρόκλησης (στους επίμυες ο χρόνος αυτός αντιστοιχεί στα 12ms) (Berg & Balaban 1999, Davis 2006). Όσο πιο μεγάλη, ωστόσο, είναι η ένταση του ερεθίσματος πρόκλησης, τόσο πιο άμεσα εκδηλώνεται η αντίδραση, η οποία είναι δυνατό να παρουσιαστεί και εντός του σύντομου διαστήματος των 20-25 ms. Ο όρος startle, στην βιβλιογραφία, χρησιμοποιείται συχνά για να προσδιορίσει και να ταυτιστεί με τον όρο startle blink.

Έχει αναπτυχθεί ένας επαρκής αριθμός μεθόδων, με σκοπό την επίτευξη του εντοπισμού των κινήσεων του βλεφάρου που σχετίζονται με το eyeblink (Anders, Weiskopf, Lule & Birbaumer 2004, Balaban 1996, Lovelace, Elmore & Fillion 2006). Ωστόσο, η μέθοδος εκείνη που χρησιμοποιείται περισσότερο απ' όλες στον άνθρωπο είναι το ηλεκτρομυογράφημα (EMΓ), ενώ, αντιθέτως τα ζώα τοποθετούνται μέσα σε ειδικά κατασκευασμένους κλωβούς, όπου πραγματοποιείται καταγραφή της σύσπασης των μυών ολόκληρου του σώματος. Το ηλεκτρομυογράφημα (Σχήματα 5 & 6), μέσω της εφαρμογής δύο ηλεκτροδίων περίξ του οφθαλμικού κόγχου (κάτωθεν του κάτω βλεφάρου),

καταγράφει τους μέσους όρους των δυναμικών του περιοφθαλμικού μυός (Blumenthal, Cuthbert, Filion, Hackley, Liao & Van Boxtel 2005). Η ανάλυση της καταγραφής αυτής επιτρέπει να διακρίνουμε πολυάριθμες ποσοτικές μεταβλητές σε σχέση με την ένταση και την ταχύτητα της απάντησης. Οι παράμετροι, οι οποίοι χρησιμοποιούνται αναφορικά με την μέτρηση της έντασης του startle, είναι το πλάτος και το magnitude της απάντησης. Όσον αφορά στον υπολογισμό του πλάτους σε mill volt, εκτιμάται μόνο το ύψιστο σημείο του δυναμικού, το οποίο καταγράφεται εντός του χρονικού πλαισίου εκδήλωσης της απάντησης ή το πρώτο μέγιστο δυναμικό (pick), το οποίο καταγράφεται μετά την έναρξη (onset) της απάντησης (Berg & Balaban 1999). Ο όρος magnitude αναφέρεται σε έναν υπολογισμό του μέσου όρου της έντασης όλων των απαντήσεων, συμπεριλαμβανομένων, εκτός εκείνων στις οποίες εντοπίστηκε μια συγκεκριμένη τιμή πλάτους και όσων εκ των οποίων δεν υπήρξε απόκριση του οργανισμού (Berg & Balaban 1999, Meincke, Light, Geyer & Braff 2005). Στην περίπτωση κατά την οποία δεν εντοπίζεται μία απάντηση του startle, η τιμή του magnitude είναι ίση με 0, ενώ, αντιθέτως, στο πλάτος δεν αποδίδεται καμία τιμή.

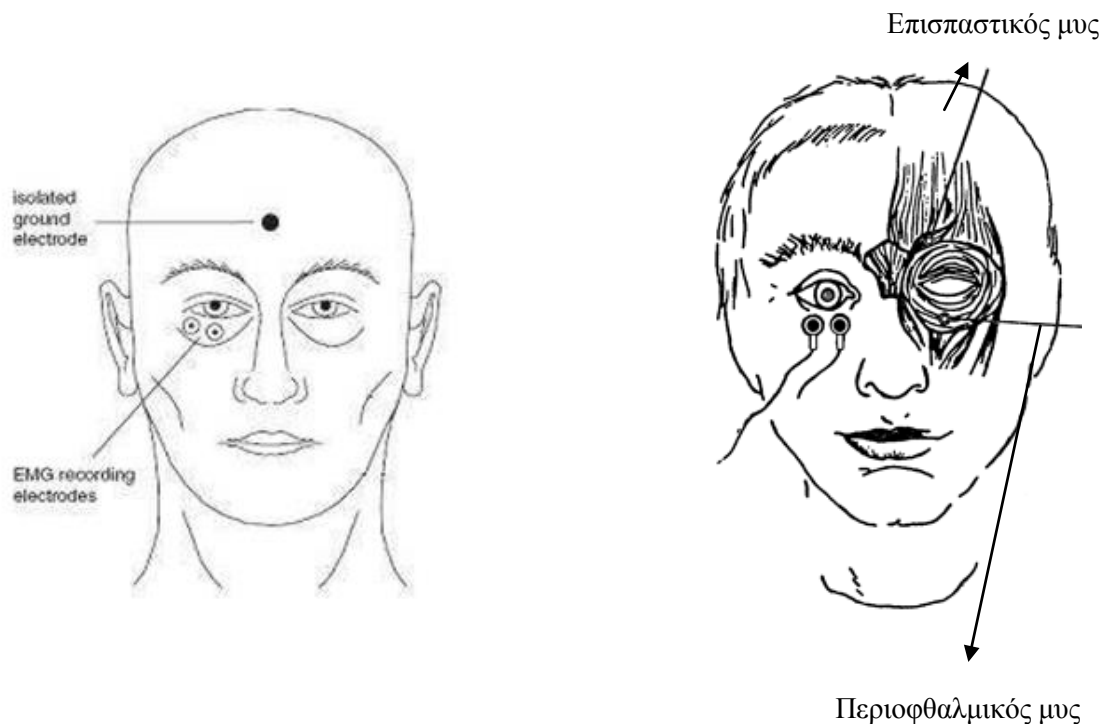
Ως προς την ταχύτητα του eyeblink, η καταμέτρηση του πραγματοποιείται με τον υπολογισμό δύο διαφορετικών παραμέτρων: Α) Του χρόνου που



παρεμβάλλεται μεταξύ της παρουσίασης του ερεθίσματος πρόκλησης και της έναρξης της ηλεκτρομυογραφικής καταγραφής (onset latency) και Β) του χρόνου που μεσολαβεί ανάμεσα στην εμφάνιση του ερεθίσματος πρόκλησης και του μέγιστου δυναμικού καταγραφής, κατά την εκδήλωση του αντανακλαστικού. Εκτός των ανωτέρω μεγεθών, υπάρχει μια, επιπλέον, παράμετρος εκτίμησης του eyeblink και αφορά στην *πιθανότητα της απάντησης*. Η εν λόγω παράμετρος χρησιμοποιείται με μικρότερη συχνότητα, συγκρινόμενη με την ένταση και την ταχύτητα.

Για το σκοπό της μέτρησης του blink μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ορισμένες τεχνικές μικροανάλυσης, οι οποίες βασίζονται στην κινηματογράφηση του προσώπου. Κάποιες εκ των οποίων είναι οι μεθοδολογίες για την κωδικοποίηση της συμπεριφοράς του προσώπου (FACS του Ekman) (Ekman & Friesen 1978, Ekman, Friesen & Hager 2002), καθώς και η κλίμακα αξιολόγησης που προτείνεται από τον Essex (Essex, Goldsmith, Smider, Dolsky, Sutton & Davison 2003). Παρόλα αυτά, ο αριθμός των σχετικών δημοσιεύσεων είναι μικρός (Ekman, Friesen & Simons 1985, Essex et al. 2003). Ακόμα και σήμερα, το ηλεκτρομυογράφημα αποτελεί την μέθοδο επιλογής των ερευνητών (Agnoli et al. 2007).

Παρά το ότι ξεκινάμε από έναν γενικό ορισμό της απάντησης του startle, η οποία συνδέεται με την λειτουργία άμυνας του οργανισμού, η έρευνα (ειδικά στην Ψυχολογία) εστιάζει σε ένα μόνο συστατικό στοιχείο. Το στοιχείο αυτό, είναι το αντανακλαστικό αιφνίδιου εγκλεισμού των βλεφάρων (blink).



**Σχήμα 5 (Αριστερά).** Παρατηρείται η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων κάτω από τον οφθαλμικό κόγχο επί του περιοφθαλμικού μύος για τον εντοπισμό του eyeblink του δεξιού ημίσεως του

προσώπου (Lang, Bradley & Cuthbert 1997). Ένα επιπλέον ηλεκτρόδιο τοποθετείται στο μέτωπο και αποτελεί τη γείωση (σχήμα προσαρμοσμένο από: Blumenthal TD, Cuthbert BN, Filion DL, Hackley S, Lipp OV & Van Boxtel A, Psychophysiology, 2005, 42, 1-15).

**Σχήμα 6 (Δεξιά).** Στο σχήμα απεικονίζεται ο περιοφθαλμικός μυς και ο επισπαστικός μυς του αριστερού ημίσεως του προσώπου. Παρατηρείται, επιπλέον, η τοποθέτηση των ηλεκτροδίων κάτω από τον οφθαλμικό κόγχο επί του περιοφθαλμικού μυός για τον εντοπισμό του eyeblink του δεξιού ημίσεως του προσώπου (Lang, Bradley & Cuthbert 1998).

Η επιλογή, του πρωτόγονου αυτού αντανακλαστικού, το οποίο είναι κοινό σε ζώα και ανθρώπους (Davis et al. 1982), φαίνεται αρκετά απλουστευμένη δεδομένης της σύνθετης απάντησης του startle σε επίπεδο κινητικού συστήματος. Εντούτοις, υποστηρίζεται από ισχυρά επιχειρήματα, τα οποία σχετίζονται με την μεθοδολογία. Πιο συγκεκριμένα, το αντανακλαστικό αιφνίδιου εγκλεισμού των βλεφάρων καταγράφεται εύκολα στον ενήλικα και αποτελεί ένα από τα στοιχεία της απάντησης του startle, τα οποία ανθίστανται ως προς την εξοικείωση. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ως ένα σταθερός δείκτης για την μέτρηση του startle (Blumenthal et al. 2005, Lang 1995), με αποτέλεσμα να

αποτελεί το βασικό στοιχείο επιλογής των ερευνητών, σε περιπτώσεις καταμέτρησης. Επιπροσθέτως, η εν λόγω μεθοδολογία έχει κριθεί αξιόπιστη για την μελέτη του συναισθήματος (Cuthbert, Bradley & Lang 1996, Filion, Dawson & Shell 1998, Gard, Germans Gard, Kring & Patrick 2007, Grillon 2008, Lang 1995, Lissek, Orme, McDowell, Johnson, Luckenbaugh, Baas et al. 2007, McManis, Bradley, Berg, Cuthbert & Lang 2001, Springer, Rosas, McGetrick & Bowers 2007) και της προσοχής (Ashare, Hawk & Mazzullo 2007, Balaban 1996, Filion, Dawson & Shell 1993, Lang, Simons & Balaban 1997, Ornitz 1999), καθώς και για μελέτες που πραγματοποιούνται γενικότερα στον τομέα της ψυχοφυσιολογίας (Davis 1984, Davis, Hichcock & Rosen 1987, Dawson, Schell & Böhmelt 1999, Kettle, Andrewes & Allen 2006, Lang et al. 2000, Ornitz, Russell, Yuan & Liu 1996, McDowell, Brown, Lazar, Camchong, Sharo, Krebs-Thomson et al. 2006).

Στην παρούσα ερευνητική εργασία, θα εστιάσουμε στο αντανακλαστικό αιφνίδιου εγκλεισμού των βλεφάρων (eyeblink), το οποίο εκλύεται μέσω της ακουστικής αισθητηριακής οδού, από την παραγωγή ταχέων, έντονων λευκών ριπών, τους οποίους ονομάζουμε παλμούς.

## ΜΕΡΟΣ Β

### Ο ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΚΙΝΗΤΙΚΟΣ ΗΘΜΟΣ ΚΑΙ Η ΠΡΟΠΑΛΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ

#### Β.1 Η ΠΡΟΠΑΛΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΟΥ ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΤΙΚΟΥ ΑΙΦΝΙΔΙΟΥ ΕΓΚΛΕΙΣΜΟΥ ΤΩΝ ΒΛΕΦΑΡΩΝ

Μετά την ανάλυση των δομικών και λειτουργικών χαρακτηριστικών του startle, καθώς και των μεθόδων πρόκλησης και μέτρησης του, είναι σημαντικό να διασαφηνίσουμε τους λόγους για τους οποίους η έρευνα των Νευροεπιστημών επέδωσε σημασία στη μελέτη ενός “απλού αντανακλαστικού” (startle). Ενώς αντανακλαστικού, το οποίο αποκαλούμε «Αντανακλαστικό αιφνίδιου εγκλεισμού των βλεφάρων».

Το startle, είναι δυνατόν να μεταβληθεί από διαφορετικές συνθήκες. Ωστόσο, η έρευνα έχει εστιάσει, κυρίως, στις μεταβολές της απάντησης του αντανακλαστικού, οι οποίες αφορούν στην ενίσχυση ή τον παρεμποδισμό του και εξηγούνται βάσει μηχανισμών της προσοχής ή/και της ενεργοποίησης, καθώς και του συναισθήματος, οι οποίοι δεν σχετίζονται με το αντανακλαστικό

(Ornitz 1999). Στην Ψυχολογία, ειδικότερα, η απάντηση του startle χρησιμοποιείται ως δείκτης εκτίμησης των μεταβολών αυτών, που παρατηρούνται σε επίπεδο Ψυχοφυσιολογίας και ψυχολογικών διεργασιών.

Ήδη, το 1863 ο Sechenov (Sechenov, 1863-1965) περιέγραφε ένα φαινόμενο, βάσει του οποίου τα αντανακλαστικά μπορούσαν να τροποποιηθούν σημαντικά εξαιτίας μεταβολών στο αισθητηριακό περιβάλλον του υποκειμένου. Σε αντίθεση με την άποψη που επικρατούσε εκείνη την εποχή, αποδείχτηκε, πως τα αντανακλαστικά δεν είναι στερεότυπες και αμετάβλητες αντιδράσεις, αλλά μεταβάλλονται από ένα σύνολο περιβαλλοντικών συνθηκών και ως εκ τούτου, ψυχοφυσικών συνθηκών, που προηγούνται ή που επαληθεύονται ταυτόχρονα με την εκδήλωσή τους (Ison & Hoffman 1983).

Αρχής γενομένης των μελετών των Graham και Davis (Davis & Astrachan 1978, Graham 1975), από τα χρόνια της δεκαετίας του '70 και έπειτα, η έρευνα της μεταβολής της απάντησης του startle παρουσιάζει εκθεσιακή αύξηση, εάν ληφθεί υπόψη ο αριθμός των δημοσιεύσεων (Filion et al. 1998). Ο Graham, ειδικότερα, υποστήριζε ότι η μεταβολή του startle είναι δυνατόν να θεωρηθεί ως ένα σημαντικό εργαλείο για την κατανόηση των μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για την μετάδοση της πληροφορίας (Graham 1975). Η συγκεκριμένη

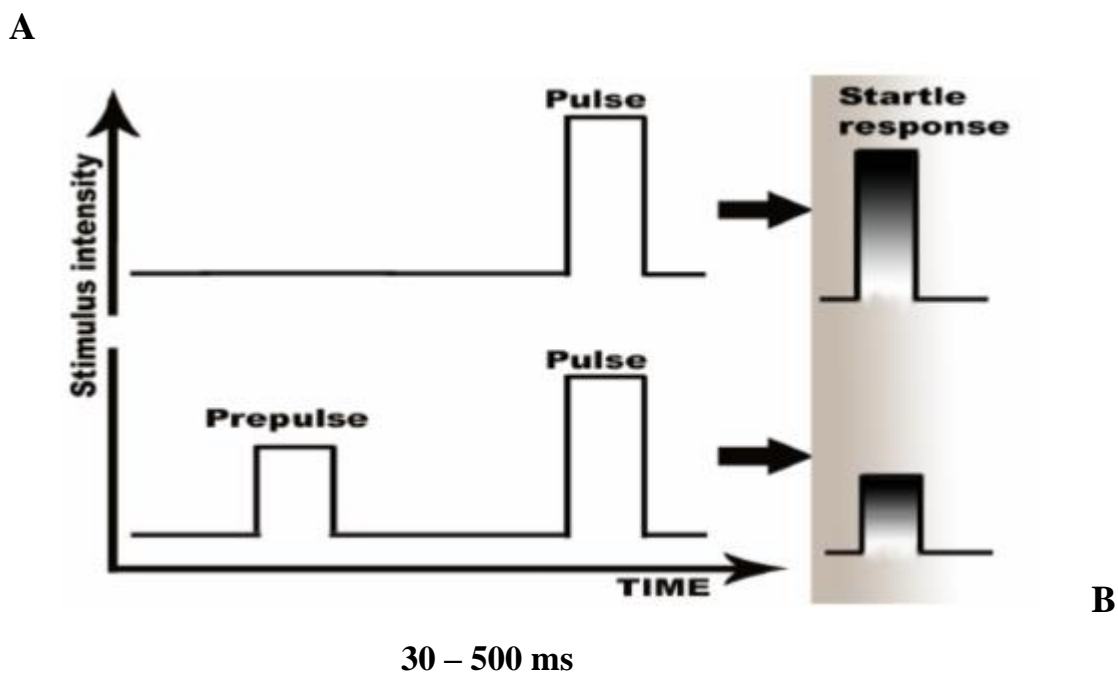
άποψη βρήκε εφαρμογή στην έρευνα των διεργασιών της προσοχής και του συναισθήματος των ζώων και των ενήλικων ανθρώπων.

Πιο συγκεκριμένα, ως μεταβολή του startle μπορεί να ορισθεί η μεταβολή του πλάτους ή/και του χρόνου που παρεμβάλλεται ανάμεσα στην εμφάνιση του ερεθίσματος πρόκλησης και της απάντησης, όταν το ερέθισμα που προκαλεί το αντανακλαστικό έπεται ή συνοδεύεται από ένα άλλο ερέθισμα, τον προπαλμό, το οποίο χορηγείται με διάφορους τρόπους (απτικά, οπτικά, ακουστικά) (Dawson et al. 1999). Σήμερα ξέρουμε (Dawson et al. 1999) ότι η αύξηση ή ο αναστολή του startle εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το χρονικό διάστημα (lead interval) που παρεμβάλλεται ανάμεσα στην έναρξη (onset) του προπαλμού (lead stimulus) και στην έναρξη του εκλυτικού ερεθίσματος (startle stimulus). Ειδικότερα, όσο πιο βραχύ είναι το συγκεκριμένο διάστημα (short lead interval), δηλαδή της τάξεως των 30 ms με 240ms, τόσο πιο έντονος θα είναι η αναστολή του αντανακλαστικού. Αντιθέτως, η συνεχής και επί μακρόν χορήγηση ενός προπαλμού του οποίου η έναρξη εντοπίζεται μεταξύ των 500ms με 2 sec (long lead interval) από το startle stimulus, καθορίζει μια αύξηση της απάντησης (αύξηση του εύρους του AA) (Filion et al. 1993, 1998, Hoffman & Wible 1969, Graham 1975, Graham et al. 1975, Braff et al. 1978, Harbin & Berg 1983). Το φαινόμενο, το οποίο χαρακτηρίζει τον παρεμποδισμό του startle, εξαιτίας της

χορήγησης ενός προπαλμού, είναι γνωστό στη διεθνή βιβλιογραφία ως prepulse inhibition (PPI) και σημαίνει Προπαλμική Αναστολή (ΠΠΑ). Ενώ, η αύξηση της απάντησης του αντανακλαστικού, που οφείλεται στον προπαλμό, είναι γνωστή ως prepulse facilitation και σημαίνει Προπαλμική Διευκόλυνση (ΠΠΑΔ) (Hoffman 1997).

Ως εκ τούτου, ο όρος Προπαλμική Αναστολή (ΠΠΑ) του αντανακλαστικού αιφνίδιου εγκλεισμού των βλεφάρων αναφέρεται σε μια μείωση του εύρους του εν λόγω αντανακλαστικού, όταν ένα σχετικά ασθενές ερέθισμα (προπαλμός) προηγείται κατά 30 - 500ms του έντονου εκλυτικού ερεθίσματος (παλμός) (Hoffman & Wible 1969, Graham 1975, Hoffman & Ison 1980, Ison & Hoffman 1983) (βλέπε το ακόλουθο Σχήμα 5).





**Σχήμα 5.** Σχηματική αναπαράσταση του αντανακλαστικού αιφνίδιου εγκλεισμού των βλεφάρων (A) και της προπαλμικής αναστολής του αντανακλαστικού αιφνίδιου εγκλεισμού των βλεφάρων (B). Ο προπαλμός πρέπει να προηγείται κατά 30 – 50 ms του παλμού (short lead interval) για να υπάρχει ανασταλτικό αποτέλεσμα. Σε μεσοδιαστήματα άνω των 500 ms (long lead interval), το αποτέλεσμα επί του αντανακλαστικού είναι ενισχυτικό και όχι ανασταλτικό (Filion et al. 1993, 1998, Hoffman & Wible 1969, Graham 1975, Graham et al. 1975, Braff et al. 1978, Harbin & Berg 1983). Ο προπαλμός, επίσης, πρέπει να αποτελεί ένα ερέθισμα βραχείας χρονικής διάρκειας και μικρότερης έντασης σε σχέση με τον παλμό.

Τα μεσοδιαστήματα μεταξύ δύο εκλυτικών ερεθισμάτων (παλμών), κυμαίνονται, συνήθως, μεταξύ 15 έως 20 sec (Braff et al. 1978). Ο προγραμματισμός χορήγησης διαφορετικών διαστημάτων σε μια συνεδρία καταγραφής του αντανακλαστικού αιφνίδιου εγκλεισμού των βλεφάρων έχει ως

αποτέλεσμα την μείωση της εξοικείωσης (habituation) του. Το γεγονός αυτό θεωρείται πολύ σημαντικό στην έρευνα, καθώς επιτρέπει τον υπολογισμό της ΠΠΑ υπό συνθήκες, κατά τις οποίες το εύρος του αντανακλαστικού αιφνίδιου εγκλεισμού των βλεφάρων είναι πιο σταθερό.

Σε συνθήκες εργαστηρίου, ένας ακουστικός προπαλμός χορηγείται επί εδάφους ενός συνεχούς βασικού θορύβου (background noise). Ως εκ τούτου, η ένταση του προπαλμού καθορίζεται, κατά κάποιον τρόπο, από τη διαφορά ανάμεσα στην ένταση του βασικού θορύβου και στην πραγματική ένταση του προπαλμού (Mansbach et al. 1988, Davis et al. 1990, Swerdlow et al. 1993b Braff et al. 1999, 2001a). Κατά κύριο λόγο, έχει διαπιστωθεί πως όσο μεγαλύτερη είναι η ένταση και η διάρκεια του προπαλμού, τόσο περισσότερο αυξάνεται και το ποσό της ΠΠΑ (Hoffman & Wible 1970, Reiter & Ison 1977, Sanes & Ison 1979, Grillon et al. 1992, Swerdlow et al. 1993b, Reijmers & Peeters 1994, Blumenthal 1995, 1996, Dahmen & Corr 2004).

Τους ακουστικούς προπαλμούς μπορούμε να τους διαχωρίσουμε σε δύο βασικές κατηγορίες: α) Στους Διακριτούς και β) στους Συνεχείς. Ως Διακριτός ορίζεται ένας προπαλμός, ο οποίος παρουσιάζει συγκεκριμένη έναρξη και λήξη, ενώ μεταξύ αυτού και του παλμού μεσολαβεί «κενό», κατά το οποίο ενυπάρχει μόνο ο βασικός θόρυβος. Αντιθέτως, Συνεχή ονομάζουμε τον προπαλμό, όταν η

ένταση του βασικού θορύβου αυξάνεται προοδευτικά μέχρι να χορηγηθεί ο παλμός, χωρίς να μεσολαβεί «κενό» διάστημα μεταξύ προπαλμού και παλμού. Οι προπαλμοί, επίσης, είναι δυνατόν να χορηγούνται με δύο ειδών διαφορετικές μορφές: α) Ως ριπές λευκού θορύβου, και β) Ως τόνοι συγκεκριμένης συχνότητας. Αναφορικά με την πρώτη μορφή, έχει αποδειχθεί, μέσω των αποτελεσμάτων διαφόρων μελετών, ότι οι ριπές λευκού θορύβου είναι πιο αποτελεσματικές στην έκλυση της ΠΠΑ, τόσο σε υγιείς πληθυσμούς (Wynn et al. 2000), όσο και σε ασθενείς με την νόσο της σχιζοφρένειας (Braff et al. 2001a). Για το λόγο αυτό, αποτελούν το είδος των προπαλμών εκλογής σε πολλά ερευνητικά πρωτόκολλα.

Η ΠΠΑ είναι ένα σαφές και εύρωστο πειραματικό φαινόμενο, το οποίο εμφανίζεται ακόμα και κατά τη διάρκεια του ύπνου (Silverstein, Graham & Calloway 1980). Παρατηρείται σε όλα τα θηλαστικά, είτε ο προπαλμός και ο παλμός προέρχονται από την ίδια αισθητηριακή οδό, είτε από διαφορετική (Graham 1980, Hoffman & Ison 1980, Blumenthal & Gescheider 1987).

Ωστόσο, υπάρχουν αρκετά και αξιόπιστα δεδομένα ότι οι ενήλικες άνδρες παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα ΠΠΑ σε σύγκριση με τις ενήλικες γυναίκες (Blumenthal & Gescheider 1987, Swerdlow et al. 1993a, Abel et al. 1998, Della Casa et al. 1998). Είναι σημαντικό να σημειωθεί πως στο γυναικείο φύλο τα

επίπεδα της ΠΠΑ ποικίλουν ανάλογα με την φάση του εμμηνορυσιακού κύκλου. Πρόκειται, μάλιστα, για ένα γεγονός που θέτει πολλές φορές τις γυναίκες έναντι των ανδρών εκτός έρευνας, καθώς δεν αποτελούν το αξιόπιστο εκείνο δείγμα, βάσει του οποίου μπορούν να σταθμιστούν τα αποτελέσματα της ΠΠΑ. Σε μια μελέτη των Swerdlow et al. (1997a), διαπιστώθηκε ότι οι γυναίκες έχουν τα ανώτερα επίπεδα ΠΠΑ, όταν κατά τη διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου, τα ποσοστά των οιστρογόνων και της προγεστερόνης παρουσιάζονται αυξημένα. Βασιζόμενοι στην εν λόγω παρατήρηση, θα ήταν δυνατόν να διαμορφώσουμε την υπόθεση, ότι τα χαμηλά επίπεδα ΠΠΑ σχετίζονται ενδεχομένως με άλλης φύσεως ψυχοφυσιολογικές και γνωσιακές αλλαγές που παρατηρούνται στις γυναίκες σε διάφορες φάσεις του εμμηνορυσιακού κύκλου (Kimura & Hampson 1993). Ανάλογα ευρήματα υπάρχουν από μελέτες σε ζώα, οι οποίες αποδεικνύουν πως οι αρσενικοί αρουραίοι παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα ΠΠΑ σε αντιπαραβολή με τους θηλυκούς (Koch 1998, Lehmann et al. 1999).

Παράμετροι, όπως, η ένταση, η διάρκεια και το είδος του προπαλμού, το διάστημα μεταξύ προπαλμού και παλμού, αλλά και το διάστημα μεταξύ δύο εκλυτικών ερεθισμάτων, καθώς και οι διαφορές μεταξύ των δύο φύλων ως προς τα επίπεδα της ΠΠΑ, δύναται να επηρεάζουν σημαντικά την ΠΠΑ,

αποτελώντας, ως εκ τούτου, κρίσιμους παράγοντες σε ό,τι αφορά στον σχεδιασμό μελετών και την ερμηνεία ευρημάτων.

Αξίζει, εκτός των ανωτέρω, να τονιστεί πως το φαινόμενο της ΠΠΑ δεν αποτελεί αποτέλεσμα μάθησης, καθώς συμβαίνει, ήδη, από την πρώτη έκθεση σε ένα σύμπλοκο προπαλμού – παλμού (Blumenthal 1996) και δεν υπόκειται σε απόσβεση μετά από έκθεση του οργανισμού σε επαναλαμβανόμενα σύμπλοκα ερεθισμάτων. Η ΠΠΑ μπορεί να μελετηθεί σε συνθήκες εργαστηρίου και χαρακτηρίζεται από αξιοπιστία, σταθερότητα και επαναληψιμότητα. Η αξιοπιστία δυνητικών φαινοτυπικών δεικτών, όπως η ΠΠΑ (Cadenhead et al. 1993) σε υγιείς πληθυσμούς είναι σημαντική, τόσο για τη σύγκριση με παθολογικούς πληθυσμούς, στους οποίους τέτοιου είδους χαρακτηρισμοί (trait) δείκτες επηρεάζονται από την κλινική κατάσταση, όσο και για τις μελέτες οικογενειών, καθώς ένας νευροβιολογικός δείκτης, όπως η ΠΠΑ, μπορεί να προσδώσει ισχύ σε γενετικές αναλύσεις (Young et al. 1996). Έρευνες, επίσης, οι οποίες διεξήχθησαν στον τομέα της αναπτυξιακής ψυχολογίας κατά την δεκαετία του '80, απέδειξαν ότι οι διαδικασίες της προπαλμικής αναστολής και της προπαλμικής ενίσχυσης ωριμάζουν περί την ηλικία των 8 ετών (Anday, Cohen, Kelley & Hoffman 1989, Graham, Strock & Zeigler 1981, Hoffman, Cohen & Anday 1987, Ornitz, Guthrie, Kaplan, Lane & Norman 1986).

## **B.2 ΨΥΧΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΠΡΟΠΑΛΜΙΚΗΣ ΑΝΑΣΤΟΛΗΣ: Ο ΑΙΣΘΗΤΙΚΟΚΙΝΗΤΙΚΟΣ ΗΘΜΟΣ**

Η ψυχοφυσιολογία της ΠΠΑ αφορά στην ακόλουθη διεργασία: Ο προπαλμός ενεργοποιεί αυτόματα ανασταλτικούς μηχανισμούς που μειώνουν την διασπαστική επίδραση που έχει η άφιξη επερχόμενων ερεθισμάτων μέχρι να ολοκληρωθεί η επεξεργασία του προπαλμού (Graham 1975). Οι μηχανισμοί αυτοί εξασφαλίζουν μία πλήρη ανάλυση των δεδομένων από την πλευρά της αντίληψης, αποκλείοντας την παρεμβολή ενός οποιουδήποτε άλλου ερεθίσματος που εμφανίζεται, χρονικά, πολύ κοντά στον προπαλμό (Graham 1975, Graham 1992, Graham & Hackley 1991). Με τον τρόπο αυτό, διασφαλίζεται η επεξεργασία του προπαλμού (της πληροφορίας) και ο οργανισμός προστατεύεται από αισθητηριακή «υπερφόρτωση» (sensory overload).

Ο κεντρικός αυτός ανασταλτικός μηχανισμός, ονομάζεται Αισθητικοκινητικός Ηθμός (Sensorymotor Gating) και βρίσκεται στη βάση των ανώτερων γνωστικών λειτουργιών στον άνθρωπο. Ο αισθητικοκινητικός ηθμός κάνει ορατή την παρουσία του, όπως τον μετράμε αντικειμενικά σε συνθήκες εργαστηρίου, με την μέθοδο της Προπαλμικής Αναστολής (ΠΠΑ) του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (AA). Γίνεται, ήδη, φανερός εντός 30ms από

την παρουσία ενός αισθητικού ερεθίσματος (του προπαλμού), με αποτέλεσμα να προηγείται της έναρξης των μηχανισμών προσοχής. Ο ηθμός λειτουργεί, επομένως, από τα πρώιμα στάδια εισόδου-επεξεργασίας της πληροφορίας. Ο ρόλος του είναι διττός, καθώς, αφενός προστατεύει το ΚΝΣ από την ενδεχόμενη επιβάρυνση που μπορεί να υποστεί, λόγω της έλευσης αδιάφορων ερεθισμάτων (ερεθίσματα που δεν απέχουν χρονικά πολύ από τον προπαλμό) και αφετέρου, βοηθά την προσοχή να επικεντρώνεται επιλεκτικά στις πιο σημαντικές για τον οργανισμό περιβαλλοντικές πληροφορίες-ερεθίσματα (Swerdlow 1996, Braff 1999, Granholm et al. 1999). Όσο αυξάνεται το μεσοδιάστημα μεταξύ προπαλμού-παλμού, τόσο αυξάνεται και το ποσό της ΠΠΑ (μεγαλύτερος αναστολή της εκδήλωσης του eyeblink λόγω προπαλμού), με σύνηθες μέγιστο ποσό ΠΠΑ να επιτυγχάνεται εντός των διαστημάτων 120-150ms. Σε μεσοδιαστήματα προπαλμού-παλμού κάτω των 50-60ms, προκαλείται ΠΠΑ (αναστολή της εκδήλωσης του eyeblink λόγω προπαλμού), αλλά θεωρείται ότι δεν εμπλέκονται μηχανισμοί της προσοχής. Αντιθέτως, σε μεσοδιαστήματα άνω των 60ms, διαφαίνεται πως το φαινόμενο της ΠΠΑ υπόκειται και στην επίδραση μηχανισμών της προσοχής (Thorne, Dawson & Schell 2005). Κάτω από πολύ ειδικές συνθήκες, θεωρείται πως οι μηχανισμοί της προσοχής κάνουν ορατή την παρουσία τους και σε μεσοδιαστήματα των 50ms (Bitsios & Giakoumaki 2005).

Σημαντικές ψυχοφυσιολογικές μελέτες, αναφορικά με την ΠΠΑ, επικεντρώνονται στο διαχωρισμό ανάμεσα στην «ακούσια» σε σύγκριση με την «εκούσια» ή «ελεγχόμενη» ΠΠΑ (Callaway & Naghdi 1982). Υπό συγκεκριμένες πειραματικές συνθήκες, έχει διαπιστωθεί πως το ποσό της ΠΠΑ αυξάνεται στις περιπτώσεις που ο εκάστοτε εξεταζόμενος εστιάζει την προσοχή του στους προπαλμούς (Dawson et al. 1993, Elden & Flaten 2002, Filion, Dawson & Schell 1993, Filion & Poje 2003). Σε υγιείς πληθυσμούς, η εν λόγω αύξηση από την ενεργοποίηση μηχανισμών της προσοχής παρατηρείται μόνο όταν μεσολαβούν μεγάλα χρονικά διαστήματα (>120 ms) μεταξύ των ερεθισμάτων προπαλμού-παλμού (Dawson et al. 1993, Filion, Dawson & Schell 1993). Θεωρείται, ωστόσο, αρκετά πιθανό, οι εγκεφαλικοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την «εκούσια» αναφορικά με την «ακούσια» ΠΠΑ να διαφέρουν σημαντικά. Νευροαπεικονιστικές μελέτες σε υγιείς συμμετέχοντες κατέδειξαν αυξημένη ενεργοποίηση του μετωπιαίου φλοιού (Hazlett et al. 1998, Hazlett et al. 2001a, b) και του θαλάμου (Hazlett et al. 2001b) υπό συνθήκες «εκούσιας» ΠΠΑ. Κατά την διεξαγωγή των ίδιων μελετών, αντιπαρέβαλλαν τους υγιείς συμμετέχοντες με ασθενείς με σχιζοφρένεια και παρατήρησαν μειωμένη ενεργοποίηση του μετωπιαίου φλοιού.



Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα του αισθητικοκινητικού ηθμού κάθε ατόμου θεωρούνται ότι διαθέτουν κάποιου βαθμού πλαστικότητα και καθορίζονται από ένα συνδυασμό περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Πράγματι, η ΠΠΑ, που θα λέγαμε πως αποτελεί την έκφραση του αισθητικοκινητικού ηθμού, σχετίζεται με στοιχεία του χαρακτήρα (Cadenhead 1993), και είναι ευαίσθητη σε αναπτυξιακούς παράγοντες, όπως οι εγκεφαλικές βλάβες (Lipska et al. 1995), η κοινωνική απομόνωση (Geyer et al. 1993) κατά την πρώιμη ηλικία, και η διαταραχή της βιοχημικής ισορροπίας του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (Swerdlow et al. 2000b).

Έρευνες των τελευταίων 20 ετών έχουν αποδείξει ότι τα εν λόγω φαινόμενα χαρακτηρίζονται από μία συνθετότητα, η οποία δεν μπορεί να εξηγηθεί μόνο βάσει των φυσικών ιδιοτήτων και των χαρακτηριστικών, αναφορικά με τον χρόνο, του lead stimulus. Μελέτες που έχουν ως αντικείμενο την προπαλμική αναστολή έχουν αποδείξει, για παράδειγμα, πως η αναστολή δεν αντανακλά μόνο την δραστηριότητα των μηχανισμών που προηγούνται της προσοχής, αλλά, επιπλέον, μπορεί να αντιπροσωπεύει και έναν δείκτη μιας πρώιμης διαδικασίας εστίασης της προσοχής στον προπαλμό (Filion et al. 1993, 1998).

Ενώ, θεωρούμε πως η προπαλμική αναστολή αποτελεί το αποτέλεσμα ανασταλτικών μηχανισμών, οι οποίοι προηγούνται της προσοχής και

ενεργοποιούνται από τον προπαλμό· αντιθέτως, άλλα φαινόμενα, όπως είναι η εξοικείωση ή η απουσία ενεργοποίησης ως προς ερεθίσματα που εμφανίζονται σε μικρή χρονική απόσταση μεταξύ τους, εξηγούνται μέσω ενδογενών αισθητηριακών μηχανισμών του αντανακλαστικού (Ornitz 1999).

Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την παρουσία ενός προπαλμού στην απάντηση του startle βρίσκουν εφαρμογή κατά την μελέτη της προσοχής στους ενήλικες ανθρώπους και στα ζώα (Balaban 1996, Filion et al. 1993, Filion et al. 1998, Winslow et al. 2002).

### **B.3 ΠΡΟΠΑΛΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΚΕΣ ΝΟΣΟΙ**

Το ερευνητικό ενδιαφέρον στην προπαλμική αναστολή, το οποίο προκύπτει από την ταύτιση της με έναν αξιόπιστο δείκτη που μετρά τον αισθητικοκινητικό ηθμό, έχει διεγερθεί από ευρήματα που πιστοποιούν πως διαταραχές με γνωστή δυσλειτουργία σε δομές του εγκεφάλου, οι οποίες ενέχονται στη ρύθμιση της

ΠΠΑ, συνοδεύονται από ενδείξεις μειωμένης γνωστικής, κινητικής ή αισθητικοκινητικής αναστολής.

Η Προπαλμική Αναστολή (ΠΠΑ) έχει αποδειχθεί, μέσω τεκμηριωμένων μελετών, ελλειμματική, σε ασθενείς με ψύχωση, όπως είναι η σχιζοφρένεια (Braff et al. 1978, 1992, 1999, 2001 b, Bolino et al. 1994, Kumari et al. 1999, 2000, Weike et al. 2000) και σε ασθενείς με συναφείς διαταραχές, οι οποίες χαρακτηρίζονται από δυσλειτουργίες στην κίνηση και σε επιτελικές διεργασίες, όπως είναι η μνήμη εργασίας. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν ασθενείς με παθήσεις, όπως η σχιζότυπη διαταραχή της προσωπικότητας (Cadenhead et al. 1993), η ψυχαναγκαστική-καταναγκαστική διαταραχή (Swerdlow et al. 1993 b), η διπολική διαταραχή (Perry et al. 2001), η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (Perry et al. 2004), η διαταραχή πανικού (Ludewig et al. 2002), η νόσος του Huntington (HD) (Swerdlow et al. 1995c), η νυκτερινή ενούρηση και διαταραχή ελλειμματικής προσοχής (Ornitz et al. 1992), το σύνδρομο Tourette (Castellanos et al. 1996, Swerdlow et al. 2001b), ο βλεφαρόσπασμος (Gomez-Wong et al. 1998), οι μη-επιληπτικές κρίσεις (Pouretmad et al. 1998) και, πιθανόν, η διαταραχή μετα-τραυματικού στρες (PTSD) (Grillon et al. 1996).

Οι ανωτέρω διαταραχές χαρακτηρίζονται, συμπτωματικά, από ανεπάρκεια των γνωστικών ικανοτήτων, καθώς και από δυσλειτουργία του

αισθητικοκινητικού ηθμού, η οποία συνδέεται με τις παρατηρούμενες ανωμαλίες του κυκλώματος που εμπεριέχει τις δομές του φλοιού, του ραβδωτού σώματος, της ωχράς σφαίρας και της γέφυρας (CSPP). Πρόκειται για το κύκλωμα, το οποίο διαμεσολαβεί την ΠΠΑ (Swerdlow et al. 1992).

### **B.3.1 ΠΡΟΠΑΛΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΨΥΧΩΣΗ**

Η εκτίμηση της ΠΠΑ έχει αποδειχθεί πολύτιμο εργαλείο στη μελέτη της σχιζοφρένειας, αφενός λόγω της μεγάλης συνάφειας του νευρωνικού υποστρώματος τους και αφετέρου λόγω του γεγονότος ότι η διαταραγμένη επεξεργασία γνωστικών και κινητικών πληροφοριών αποτελεί κυρίαρχο κλινικό γνώρισμα της νόσου. Παρότι δεν είναι σαφές αν οι σχιζοφρενείς ασθενείς χαρακτηρίζονται από διαταραχές στην παρατεταμένη (sustained) προσοχή (Callaway & Naghdi 1982), όπως διαφαίνεται κλινικά και υπό καθεστώς πειραματικών συνθηκών, εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα να φιλτράρουν ή να «απωθούν» εσωτερικά και εξωτερικά ερεθίσματα, καθώς και δευτερεύουσες σκέψεις, ώστε να μην εισέρχονται στη συνείδηση (Venables 1960, McGhie & Chapman 1961, Braff et al. 1978).

Οι ασθενείς που πάσχουν από σχιζοφρένεια παρουσιάζουν ανωμαλίες στην προπαλμική αναστολή, υπό την παρουσία ενός προπαλμού (prepulse inhibition), τόσο στις περιπτώσεις στις οποίες η διαδικασία επιτελείται αυτόματα, όσο και στις περιπτώσεις στις οποίες το υποκείμενο καλείται να εστιάσει την προσοχή του σε ερέθισμα με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά. Μειωμένα επίπεδα ΠΠΑ, έχουν, επίσης, διαπιστωθεί σε σχιζοφρενείς, είτε τα ερεθίσματα είναι ακουστικά, είτε είναι απτικά, είτε ηλεκτροδερματικά (Braff et al. 1978, 1992, 2001a, Grillon et al. 1992, Bolino et al. 1994, Kumari et al. 1999, 2000, Weike et al. 2000) ή ακόμα και όταν τόσο ο παλμός, όσο και ο προπαλμός αφορούν στην ίδια (intra-modal) ή διαφορετική (cross-modal) αισθητηριακή οδό (Braff et al. 1992). Διαταραχές στην ΠΠΑ ασθενών με σχιζοφρένεια έχουν, επιπροσθέτως, αποδειχθεί τόσο σε συνθήκες χορήγησης συνεχών, όσο και διακριτών προπαλμών (Braff et al. 1978, 2001a).

Ψυχοφυσιολογικές μελέτες, ωστόσο, εστιασμένες στο ρόλο της προσοχής ως προς τη ρύθμιση της ΠΠΑ στη νόσο, επιβεβαίωσαν ένα εμφανώς διαφορετικό μοτίβο, από εκείνο που, συγκριτικά, παρατηρείται στους υγιείς πληθυσμούς. Έτσι, ο Dawson και οι συν. (1993) διαπίστωσαν αυξημένα επίπεδα της ΠΠΑ σε υγιείς ανθρώπους, όταν οι δεύτεροι λάμβαναν την περιοριστική οδηγία να έχουν στραμμένη την προσοχή τους στους προπαλμούς. Επρόκειτο για ένα εύρημα, το οποίο δεν επαληθεύτηκε στην ομάδα των ασθενών με διεγνωσμένη σχιζοφρένεια. Το εν λόγω αποτέλεσμα ελέγχθηκε και σε μια επόμενη μελέτη της ίδιας ομάδας ασθενών (Dawson et al. 2000). Στην αναφερόμενη μελέτη, εντοπίστηκε μια συσχέτιση μεταξύ της ανεπαρκούς αύξησης της ΠΠΑ, στην

περίπτωση που η προσοχή ήταν στραμμένη στους προπαλμούς, και στην σοβαρότητα των παραληρητικών ιδεών, της αποδιοργανωμένης σκέψης και της καχυποψίας των σχιζοφρενών, όπως αυτά εκτιμήθηκαν με την Βραχεία Κλίμακα Εκτίμησης Ψυχιατρικών Συμπτωμάτων (Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS). Η ανεπαρκής αύξηση της ΠΠΑ με την ελλιπή ενεργοποίηση των μηχανισμών προσοχής στη νόσο της σχιζοφρένειας, συνοδεύεται από μειωμένη ενεργοποίηση του μετωπιαίου λοβού, η οποία έχει διαπιστωθεί από την εφαρμογή της μεθόδου της Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (Positron Emission Tomography – PET) (Hazlett & Buchsbaum 2001).

Τρεις, επίσης, έρευνες (Braff, Stone, Callaway, Geyer, Glick & Bali 1978, Braff, Grillon & Geyer 1992, Grillon, Ameli, Charney, Krystal & Braff 1992) εντόπισαν μειωμένη προπαλμική αναστολή σε νοσηλευόμενους ασθενείς με ψύχωση, υπό συνθήκες παθητικής προσοχής, κατά τις οποίες χορηγούνταν ερεθίσματα, δίχως να υπάρχει η υποχρέωση, από την πλευρά των ασθενών, να εστιάσουν την προσοχή τους σε συγκεκριμένο ερέθισμα. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και μια μεταγενέστερη μελέτη (Dawson, Hazlett, Filion, Nuechterlein & Schell 1993), στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με σχιζοφρένεια, οι οποίοι είχαν λάβει εξιτήριο από το νοσοκομείο. Το εν λόγω γεγονός αποδεικνύει πως, το συγκεκριμένο φαινόμενο αποτελεί μια απόδειξη ευαλωτότητας προς την ψύχωση, εφόσον η μειωμένη προπαλμική αναστολή συσχετίζεται με ελλιπή επεξεργασία των διαφόρων πληροφοριών κατά την διάρκεια ψυχωτικών επεισοδίων.

Ελλείμματα στην τροποποίηση του startle παρουσιάζονται, επίσης, σε άτομα υψηλού κινδύνου για τη νόσο της σχιζοφρένειας, στα οποία, όμως δεν έχει πραγματοποιηθεί διάγνωση της συγκεκριμένης νόσου. Οι μελέτες, στις οποίες τα υποκείμενα που συμμετέχουν ανήκουν σε ομάδες υψηλού ρίσκου για τη νόσο, αυξάνονται συνεχώς σε αριθμό, διότι παρουσιάζουν σημαντικά πλεονεκτήματα. Ένα εξ αυτών, είναι το γεγονός ότι τα εν λόγω υποκείμενα δεν έχουν υποστεί τις συνέπειες μιας χρόνιας θεραπείας μέσω της χορήγησης αντιψυχωτικών φαρμάκων. Ένα δεύτερο πλεονέκτημα αφορά στην απουσία μακροχρόνιας νοσηλείας των προαναφερθέντων υποκειμένων σε ψυχιατρικές κλινικές. Ως χαρακτηριστικά - προϋποθέσεις για την επιλογή των ατόμων υψηλού κινδύνου που εντάχθηκαν στις ανωτέρω έρευνες, θεωρήθηκαν τα εξής: Α) Το ανηδονικό συναίσθημα, Β) η απόσπαση της αντιληπτικής ικανότητας και Γ) η μαγική σκέψη. Ως κλίμακα αξιολόγησης χρησιμοποιήθηκε εκείνη του Charman (Charman & Charman 1987, Charman, Charman, Kwapil, Eckblad & Zinser 1994). Οι Simons και Giardina (1992) διαπίστωσαν ότι σε υποκείμενα με ελλείμματα στην αντιληπτική ικανότητα, αλλά χωρίς ανηδονικό συναίσθημα, τα οποία βρίσκονταν υπό συνθήκες παθητικής προσοχής, η ύπαρξη ενός προπαλμού προκαλούσε αναστολή του αντανακλαστικού αιφνίδιου εγκλεισμού των βλεφάρων (η απόσταση προπαλμού - παλμού ήταν 120ms), αλλά όχι στο βαθμό που παρατηρείται στο μέσο όρο ατόμων ενός υγιούς δείγματος.

Οι Cadenhead, Geyer και Braff (1993), παρατήρησαν παρόμοια ελλείμματα στην προπαλμική αναστολή, σε άτομα με σχιζοτυπική διαταραχή της προσωπικότητας, τα οποία βρίσκονταν, επίσης, υπό συνθήκες παθητικής

προσοχής. Οι Schell, Dawson, Hazlett και Filion (1995), διεξήγαγαν μελέτη στην οποία συμμετείχαν νέοι με μέσο όρο ηλικίας 19 ετών και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μαγική σκέψη αποτελεί ένα ισχυρό χαρακτηριστικό, το οποίο συσχετίζεται με την τάση (ευαλωτότητα) προς διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας (σχιζοταξία).

Συναφή, ωστόσο, ευρήματα, αναφορικά με σημαντικά μειωμένα επίπεδα της ΠΠΑ, υπήρξαν σε μη ψυχωσικούς πρώτου βαθμού συγγενείς σχιζοφρενών ασθενών (Cadenhead et al. 2000), γεγονός που καθιστά την ΠΠΑ ένα σημαντικό και έγκυρο ενδοφαινοτυπικό δείκτη για γενετικές μελέτες (Braff & Freedman 2001).

<b>Δημοσιεύσεις</b>	<b>Αναστολή του startle</b>	<b>Αύξηση εύρους του startle</b>
Bohlin και Graham(1977) Hackley και Graham(1984)		Με εντολή προς τα υποκείμενα, βάσει της οποίας πρέπει να εστιάζουν την προσοχή τους στο ερέθισμα που προκαλεί το startle (παλμός).
Anthony (1985)	Κάθε φορά που προηγείται του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού, ένα ερέθισμα, κατά 50-800ms, το οποίο χαρακτηρίζεται ως ασθενές (προπαλμός). Το τελευταίο δεν δύναται να προκαλέσει το αντανακλαστικό.	
Anthony και Graham (1985)	Όταν η αισθητηριακή οδός του προπαλμού είναι διαφορετική	



	από την αισθητηριακή οδό του ερεθίσματος που προκαλεί το αντανακλαστικό (παλμός).	
Anthony και Graham (1985)	Ανθρώπινα πρόσωπα και μουσικά κομμάτια που έχουν σημασία (προκαλούν το ενδιαφέρον), τα οποία χρησιμοποιούνται ως προπαλμοί.	Εικόνες ομογενούς χρώματος και καθαρών τόνων που χρησιμοποιούνται ως προπαλμοί.
Simons και Zelson (1985)	Ανθρώπινα σώματα δίχως ενδύματα, τα οποία χρησιμοποιούνται ως προπαλμοί.	Εικόνες με καλάθια και άλλα ουδέτερα αντικείμενα που χρησιμοποιούνται ως προπαλμοί.
Filion, Dawson και Schell (1993, 1994)	Ηχητικοί τόνοι στους οποίους το άτομο πρέπει να αποδίδει προσοχή.	Τόνοι τους οποίους το άτομο θα έπρεπε να αγνοήσει.
Ross (1961) Spence και Runquist (1958) Berg και Davis (1984)		Ερέθισμα απεχθές. Άγχος το οποίο έχει προκληθεί βάσει απεχθούς ερεθίσματος
Lang, Bradley και Cuthbert (1990) Vrana, Spence και Lang (1988)	Εικόνες των οποίων το περιεχόμενο έχει θετικό σθένος (Το αποτέλεσμα είναι εμφανές για χρονικά διαστήματα ανάμεσα στο S1 και στο S2 > 1s)	Εικόνες των οποίων το περιεχόμενο έχει αρνητικό σθένος (Το αποτέλεσμα είναι εμφανές για χρονικά διαστήματα ανάμεσα στο S1 και στο S2 > 1s)
Ehrlichman και Bastone (1992)		Δυσάρεστες οσμές

Davis, Hitchcock και Rosen (1989) Vrana και Lang (1990)		Αγχώδεις διαταραχές και φοβίες
Ornitz και Pynoos (1989)		Μετατραυματική αγχώδης διαταραχή
Patrick, Bradley και Lang (1994)	Απουσία ενίσχυσης της απαντητικότητας του startle σε άτομα που έχουν διαπράξει εγκλήματα	
Simons και Giardina (1992) Cadenhead, Geyer και Braff (1993) Schell, Dawson, Hazlett και Filion (1995)		Ελλειμματική ικανότητα παρεμποδισμού από προπαλμό κατά την διάρκεια διαδικασιών παθητικής προσοχής σε άτομα με διαταραχή προσωπικότητας

**Πίνακας 1.** Σύνοψη των συνθηκών αύξησης και μείωσης του αντανακλαστικού startle.

Πολλές μελέτες έχουν διενεργηθεί με σκοπό τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της ΠΠΑ και των γνωστικών διαταραχών στη σχιζοφρένεια. Μέσω των εν λόγω ερευνών, έχει διαπιστωθεί πως οι διαταραχές στην ΠΠΑ συσχετίζονται σημαντικά με τις διαταραχές της σκέψης (Perry & Braff 1994, Perry et al. 1999) και τη διασπαστικότητα (Karper et al. 1996) σε σχιζοφρενείς ασθενείς. Μειωμένα επίπεδα της ΠΠΑ έχουν, επίσης, παρατηρηθεί σε ασθενείς με συγκεκριμένες νευροψυχολογικές διαταραχές, όπως εκτιμήθηκαν με το

Πολυδιάστατο Ερωτηματολόγιο της Προσωπικότητας της Μιννεσότα (Minnesota Multiphasic Personality Inventory – MMPI), (Swerdlow et al. 1995a).

Εν παραλλήλω, διάφορες έρευνες έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα πως τα μειωμένα επίπεδα της ΠΠΑ στη σχιζοφρένεια συνδέονται με συγκεκριμένους δημογραφικούς παράγοντες και συμπτώματα, όπως είναι η έναρξη της νόσου σε νεαρή ηλικία (Kumari et al. 2000) και η αυξημένη παρουσία θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων (Braff et al. 1999). Στη σχετική βιβλιογραφία (Perry & Braff 1994, Braff et al. 1999, Kumari et al. 1999), εν τούτοις, τα ανωτέρω αποτελέσματα παρουσιάζονται διττά, καθώς κάποιες από τις παρατηρούμενες συσχετίσεις αποδίδονται σε χαρακτηριστικά γνωρίσματα του περί ου ο λόγος δείγματος ασθενών (π.χ. περιορισμένο εύρος ηλικίας ή συμπτωμάτων, στάδιο της νόσου και ιστορικό θεραπείας) ή σε συγκεκριμένες πειραματικές παρεμβάσεις. Στον αντίποδα, ωστόσο, βρίσκονται τα συμπεράσματα κάποιων μελετών, σύμφωνα με τα οποία, υπάρχουν ασθενείς με σχιζοφρένεια, οι οποίοι δεν επιβεβαιώνουν σημαντική μείωση των επιπέδων της ΠΠΑ. Είναι απαραίτητο, βέβαια, να αναφερθεί πως στις εν λόγω έρευνες χρησιμοποιήθηκαν πολύπλοκοι πειραματικοί σχεδιασμοί και η λήψη του δείγματος δεν

πραγματοποιήθηκε με αυστηρά τηρούμενα κριτήρια (Dawson et al. 1993, Ford et al. 1999).

Βάσει διαφόρων μελετών, εστιασμένων σε ζώα, διατυπώθηκε η υπόθεση ότι τα αντιψυχωσικά φάρμακα αναστρέφουν τη διαταραχή της ΠΠΑ στους ασθενείς που νοσούν από σχιζοφρένεια. Στις έρευνες αυτές, χρησιμοποιήθηκαν ζώα, στα οποία προκλήθηκε διαταραχή της ΠΠΑ μέσω μιας ποικιλίας φαρμακολογικών παρεμβάσεων στα νευροδιαβιβαστικά συστήματα, τα οποία, όπως έχει διαπιστωθεί, δυσλειτουργούν στη σχιζοφρένεια. Κατά πρώτο λόγο, πραγματοποιήθηκε συστηματική χορήγηση άμεσων και έμμεσων ντοπαμινεργικών αγωνιστών (απομορφίνη και αμφεταμίνη), καθώς και σεροτονινεργικών αγωνιστών ή μη-συναγωνιστικών ανταγωνιστών των NMDA υποδοχέων (διζοσιλπίνη), και κατά δεύτερο λόγο, προκλήθηκαν καταστροφές με στόχο την επίτευξη μιας διαταραγμένης αλληλεπίδρασης ανάμεσα στο ντοπαμινεργικό και το γλουταμινεργικό σύστημα. Οι δύο προαναφερθείσες συνθήκες είχαν ως απόρροια μια σημαντική μείωση των επιπέδων της ΠΠΑ (Swerdlow & Geyer 1998), η οποία, όπως παρατηρήθηκε, ήταν δυνατόν να αντιστραφεί με τη χορήγηση αντιψυχωσικών φαρμάκων.

Η ανωτέρω υπόθεση οδήγησε τον Weike και τους συνεργάτες του (2000) να συγκρίνουν τα επίπεδα της ΠΠΑ πέντε ψυχωσικών ασθενών με οξεία

επιδείνωση, άνευ φαρμακευτικής αγωγής, με τα επίπεδα της ΠΠΑ είκοσι ασθενών με σχιζοφρένεια υπό καθεστώς φαρμακευτικής αγωγής. Από την αναφερόμενη έρευνα προέκυψαν τα ακόλουθα συμπεράσματα: Α) Οι υπό αγωγή ασθενείς εκδήλωσαν ΠΠΑ της τάξεως του 50% σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου των υγιών, γεγονός που σημαίνει πως τα επίπεδα της ΠΠΑ των εν λόγω ασθενών εξακολουθούσαν να είναι χαμηλότερα από αυτά της ομάδας ελέγχου, χωρίς, ωστόσο, να παρατηρείται στατιστικά σημαντική διαφορά, Β) Οι άνευ αγωγής ασθενείς εκδήλωσαν πλήρη έλλειψη ΠΠΑ, με αποτελέσματα που χαρακτηρίστηκαν στο σύνολο τους στατιστικά σημαντικά ως προς τα αντίστοιχα της ομάδας των υγιών, Γ) Διαφάνηκε σημαντική θετική συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα της ΠΠΑ και τη σοβαρότητα των θετικών συμπτωμάτων της νόσου. Αυτό σήμαινε πως οι ασθενείς με έντονα θετικά συμπτώματα παρουσίαζαν, ταυτόχρονα, μειωμένα επίπεδα ΠΠΑ, παρά το γεγονός ότι βρίσκονταν υπό την επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής, Δ) Δεν διαπιστώθηκε ανάλογη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ΠΠΑ και των αρνητικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, καθώς και της γενικότερης ψυχοπαθολογίας που χαρακτηρίζει τη συγκεκριμένη νόσο. Σύμφωνα με τα ανωτέρω αποτελέσματα, θα μπορούσαμε να καταλήξουμε σε μια αρχική υπόθεση πως η απαλοιφή των διαταραχών της ΠΠΑ

στη νόσο της σχιζοφρένειας συσχετίζεται με τις κλινικές δυνατότητες των αντιψυχωσικών φαρμάκων.

Επ' αφορμής αυτού, διενεργήθηκαν έρευνες σε ζώα, μέσω των οποίων διαπιστώθηκε πως οι διαφορετικές κατηγορίες αντιψυχωσικών φαρμάκων, όπως είναι τα κλασικά και τα άτυπα αντιψυχωσικά, δρουν μέσω διαφορετικών νευροδιαβιβαστικών συστημάτων. Λόγω αυτού, είναι δυνατόν να επιφέρουν διαφορετικά αποτελέσματα στην αποκατάσταση των διαταραχών της ΠΠΑ. Έχει αποδειχθεί, για παράδειγμα, πως τα κλασικά αντιψυχωσικά, όπως η αλοπεριδόλη, βελτιώνουν τα χαμηλά επίπεδα της ΠΠΑ, τα οποία προκαλούνται από τη χορήγηση ντοπαμινεργικών αγωνιστών (Mansbach et al. 1988, Swerdlow et al. 1994a), αλλά παρουσιάζονται αναποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της μειωμένης ΠΠΑ, η οποία προκαλείται από τη χορήγηση φαικυκλιδίνης (non-competitive NMDA antagonist) (Keith et al. 1991). Στον αντίποδα βρίσκονται τα άτυπα αντιψυχωσικά, όπως η κλοζαπίνη, τα οποία, λόγω του ευρύτερου φαρμακολογικού τους χαρακτήρα, διαφαίνονται αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση της διαταραχής της ΠΠΑ, που οφείλεται στην χορήγηση φαικυκλιδίνης (non-competitive NMDA antagonist) ή αμφεταμίνης (DA releaser) στα ζώα (Swerdlow et al. 1991, Bakshi et al. 1994). Σε ακόλουθες συγκριτικές μελέτες (Kumari et al. 1999, 2000, 2002, Oranje et al. 2002,

Leumann et al. 2002) μεταξύ κλασικών και άτυπων αντιψυχωσικών, οι οποίες βασίστηκαν στην υπόθεση ότι τα άτυπα αντιψυχωσικά θα μπορούσαν εν δυνάμει να είναι πιο αποτελεσματικά από τα κλασικά ως προς την αντιμετώπιση των διαταραχών της ΠΠΑ σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, δεν διαπιστώθηκε ουδεμία διαφορά. Τόσο τα άτυπα, όσο και τα κλασικά αντιψυχωσικά φάρμακα αποκατέστησαν την ΠΠΑ των ασθενών σε επίπεδα συγκρίσιμα με εκείνα των υγιών πληθυσμών. Εν τούτοις, υπάρχουν και βιβλιογραφικές αναφορές, στις οποίες έχουν καταγραφεί κάποια αρνητικά ευρήματα, λιγιστά σε αριθμό. Σύμφωνα με τις εν λόγω αναφορές, η χορήγηση αντιψυχωσικών φαρμάκων δεν επιφέρει στατιστικά σημαντική βελτίωση στα ελλείμματα της ΠΠΑ (Mackeprang et al. 2002, Duncan et al. 2003). Ωστόσο, πρόκειται για περιπτώσεις, κατά τις οποίες, ο πειραματικός σχεδιασμός θα μπορούσε να τεθεί υπό αμφισβήτηση.

### **B.3.2 ΠΡΟΠΑΛΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΨΥΧΑΝΑΓΚΑΣΤΙΚΗ- ΚΑΤΑΝΑΓΚΑΣΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ**

Πολλές μελέτες έχουν διενεργηθεί κατά το παρελθόν αναφορικά με την υπόθεση συσχέτισης της ΠΠΑ με την Ψυχαναγκαστική - Καταναγκαστική

Διαταραχή.

Πρώτοι, ο Swerdlow και οι συν., πραγματοποιώντας δύο ανεξάρτητες χρονικά μελέτες (1993b, 1997b), συνέκριναν την ΠΠΑ υγιών μαρτύρων με την ΠΠΑ ασθενών με Ψυχαναγκαστική - Καταναγκαστική Διαταραχή. Όπως διαπίστωσαν σε καθεμία από τις μελέτες τους, οι ασθενείς παρουσίαζαν μειωμένα επίπεδα ΠΠΑ σε αντιπαράβολή με το δείγμα υγιών. Σε ανάλογα αποτελέσματα κατέληξαν και οι έρευνες του Schall et al. (1996), οι οποίοι έκαναν λόγο για μια μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική μείωση των επιπέδων της ΠΠΑ σε ασθενείς με Ψυχαναγκαστική - Καταναγκαστική Διαταραχή, σε σύγκριση με την αντίστοιχη ομάδα υγιών.

### **B.3.3 ΠΡΟΠΑΛΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΕΛΛΕΙΜΜΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΟΧΗΣ/ΥΠΕΡΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑΣ**

Ένας σημαντικός αριθμός ερευνών έχει λάβει χώρα κατά το παρελθόν, προκειμένου να διαπιστωθεί εάν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ΠΠΑ και της Διαταραχής Ελλειμματικής προσοχής/Υπερκινητικότητας (attention deficit



hyperactivity disorder-ADHD). Η Διαταραχή Ελλειμματικής προσοχής/Υπερκινητικότητας εμφανίζει συχνά συννοσηρότητα με έναν σημαντικό αριθμό νευροαναπτυξιακών διαταραχών, όπως είναι το Σύνδρομο Tourette και η Νυχτερινή Ενούρηση. Διάφορες μελέτες, κατά το παρελθόν, έχουν εστιασθεί στην συνύπαρξη των ανωτέρω διαταραχών με τη Διαταραχή Ελλειμματικής προσοχής/Υπερκινητικότητας σε δείγματα ασθενών, οι οποίοι πληρούν διαγνωστικά τις εν λόγω συνθήκες.

Σε μια από τις εν λόγω μελέτες, ο Castellanos et al. (1996) συνέκριναν τρεις ερευνητικές ομάδες αρρένων. Στην πρώτη ομάδα ανήκαν ασθενείς με Διαταραχή Ελλειμματικής προσοχής/Υπερκινητικότητας και συννοσηρότητα για Σύνδρομο Tourette. Η δεύτερη ομάδα περιελάμβανε ασθενείς που είχαν διαγνωστεί μόνο για Διαταραχή Ελλειμματικής προσοχής/Υπερκινητικότητας και η τρίτη ήταν η ομάδα ελέγχου που απαρτιζόταν από υγιείς άρρενες. Μέσω της συγκεκριμένης έρευνας αποδείχθηκε πως η πρώτη κατά αντιστοιχία ομάδα, είχε στατιστικά σημαντικά μειωμένα επίπεδα ΠΠΑ, συσχετιζόμενη με την δεύτερη ομάδα, καθώς και την τρίτη ομάδα των υγιών.

Μια προγενέστερη μελέτη του Swerdlow et al. (1994b) κατέδειξε πως τα επίπεδα της ΠΠΑ σε μια ομάδα ενηλίκων πασχόντων από Σύνδρομο Tourette ήταν φυσιολογικά, ενώ αντιθέτως σε δείγμα ανήλικων παιδιών που νοσούσαν

από το ίδιο σύνδρομο τα ποσοστά της ΠΠΑ διαπιστώθηκαν μειωμένα, είτε είχαν δεχθεί ακουστικά ερεθίσματα, είτε είχαν υποβληθεί μεταγενέστερα (Swerdlow et al. 2001a) στην ίδια διαδικασία, λαμβάνοντας ερεθίσματα απτικού τύπου.

Ο Ornitz et al. (1992) μελέτησαν την ΠΠΑ σε 43 άρρενες, διαγνωσμένους με ADHD, εκ των οποίων οι 13 παρουσίαζαν συννοσηρότητα για νυχτερινή ενούρηση. Το εν λόγω δείγμα το συνέκριναν με μια ομάδα 17 αρρένων, οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί μόνο για νυχτερινή ενούρηση, καθώς και με μια ομάδα υγιών μαρτύρων, η οποία αποτελείτο από 42 άρρενες. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα αυτής της έρευνας, οι ασθενείς, οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί με τη Διαταραχή της νυχτερινής ενούρησης, παρουσίαζαν μειωμένα επίπεδα της ΠΠΑ, ανεξαρτήτως συννοσηρότητας για ADHD. Αντιθέτως, η Διαταραχή Ελλειμματικής προσοχής/Υπερκινητικότητας δεν διαπιστώθηκε να ενέχει κάποιο ρόλο στη ρύθμιση της ΠΠΑ. Εν συνεχεία, ο Ornitz et al. (1999) μελέτησαν περαιτέρω τη σχέση ανάμεσα στις μη φυσιολογικές μεταβολές της ΠΠΑ και τη Διαταραχή της νυχτερινής ενούρησης με συννοσηρότητα για Διαταραχή Ελλειμματικής προσοχής/Υπερκινητικότητας. Στην εν λόγω μελέτη το 31% των ενουρητικών και το 36% των μη ενουρητικών αρρένων είχαν διαγνωσθεί και για ADHD. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας, διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της νυχτερινής ενούρησης και της

διαταραχής της ΠΠΑ. Οι άρρνες, μάλιστα, οι οποίοι είχαν διαγνωσθεί και με τις δύο διαταραχές, εμφάνιζαν χαμηλότερα επίπεδα ΠΠΑ σε σύγκριση με το δείγμα αρρένων που παρουσίαζαν στο ιστορικό τους μόνο την Διαταραχή της νυχτερινής ενούρησης.

Το προαναφερθέν εύρημα συνάδει με τα ερευνητικά πορίσματα του Castellanos et al. (1996), καθώς και του Adler et al. (1999). Αναφορικά με το πρώτο πόρισμα, η ΠΠΑ δεν παρατηρήθηκε διαταραγμένη σε άρρνες διαγνωσμένους με ADHD, όταν δεν είχαν συννοσηρότητα για κάποια άλλη νευροαναπτυξιακή διαταραχή. Όσον αφορά στο δεύτερο χρονικά πόρισμα, τα επίπεδα της ΠΠΑ αποδείχθηκαν αυξημένα σε ενήλικες διαγνωσμένους με ADHD, σε αντιπαράβολή με εκείνους που αποτελούσαν την υγιή ομάδα ελέγχου.

### **B.3.4 ΠΡΟΠΑΛΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑ-ΤΡΑΥΜΑΤΙΚΗ ΑΓΧΩΔΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ**

Η αυξημένη ευαισθησία του Αντανακλαστικού Αιφνιδιασμού (ΑΡΑ 2000) θεωρείται αποδεδειγμένα ένα εκ των διαγνωστικών κριτηρίων μιας από τις πιο

γνωστές νευρωτικές διαταραχές της αποκαλούμενης «Μετα-τραυματικής αγχώδους διαταραχής» (post-traumatic stress disorder – PTSD). Κατά το παρελθόν έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες, στόχος των οποίων ήταν η διερεύνηση του εύρους του ΑΑ σε διάφορες κατηγορίες ατόμων που είχαν διαγνωσθεί με PTSD, όπως ήταν γυναίκες μετά από σεξουαλική επίθεση (Morgan et al. 1997), παιδιά (Ornitz & Rynoos 1989), καθώς και βετεράνοι μαχών (Butler et al. 1990, Grillon et al. 1996, 1998, Morgan et al. 1996). Τα αποτελέσματα των ανωτέρω ερευνών δεν είναι σαφή. Σε ένα ποσοστό εξ αυτών διαπιστώθηκε πως το εύρος του ΑΑ ήταν μειωμένο (Ornitz & Rynoos 1989), ενώ σε κάποιες άλλες εκτιμήθηκε ως φυσιολογικό (Grillon et al. 1996) ή ακόμα και αυξημένο (Butler et al. 1990, Morgan et al. 1996). Επιπροσθέτως, τα επίπεδα της ΠΠΑ είχαν αξιολογηθεί σε κάποιες από τις εν λόγω έρευνες ως φυσιολογικά (Butler et al. 1990, Grillon et al. 1998), ενώ, αντιθέτως, σε ένα άλλο ποσοστό, αποδείχθηκαν μειωμένα (Ornitz & Rynoos 1989, Grillon et al. 1996).

Σε ένα πρώτο ερευνητικό εγχείρημα των Ornitz & Rynoos (1989), οι οποίοι σύγκριναν έξι παιδιά με διάγνωση PTSD με έξι υγιή παιδιά, διαπιστώθηκαν διαταραχές της ΠΠΑ στην πρώτη κατηγορία παιδιών σε σχέση με τη δεύτερη κατηγορία. Εν συνεχεία, ο Butler et al. (1990), χρησιμοποιώντας ακουστικά και απτικά ερεθίσματα, αντιπαρέβαλλαν τα επίπεδα της ΠΠΑ ανάμεσα σε 20

βετεράνους του Βιετνάμ με διάγνωση PTSD και σε 18 βετεράνους χωρίς τη διάγνωση της εν λόγω διαταραχής, αλλά με ανάλογη εμπειρία σε πεδία μαχών. Η υπόθεση, η οποία είχε τεθεί προς διερεύνηση, ήταν ότι οι βετεράνοι με διάγνωση PTSD, θα εμφάνιζαν μεγαλύτερο εύρος ή/και μειωμένο ουδό του AA, σε σχέση με την υγιή ομάδα ελέγχου. Επιβεβαιώνοντας τμήμα του δεύτερου σκέλους της υπόθεσης, τα άτομα με διάγνωση PTSD παρουσίαζαν σημαντικά μειωμένο ουδό για την έκλυση του ακουστικού AA, αλλά δεν εμφάνιζαν διαφορές στο εύρος του συγκεκριμένου αντανακλαστικού, είτε επρόκειτο για τη συνθήκη κατά την οποία χρησιμοποιήθηκαν ακουστικά, είτε για τη περίπτωση χρήσης απτικών ερεθισμάτων. Επιπλέον, διαπιστώθηκε πως οι δύο ομάδες δεν παρουσίαζαν διαφορά στα επίπεδα της ΠΠΑ με ακουστικούς παλμούς και προπαλμούς ή με ακουστικούς παλμούς και απτικούς προπαλμούς. Λίγα χρόνια αργότερα από την πραγματοποίηση της προηγούμενης μελέτης, ο Grillon et al. (1996) συνέχισαν τις έρευνες των προκατόχων τους, συγκρίνοντας μεταξύ τους τρεις νέες κατηγορίες ατόμων: α) Η πρώτη κατηγορία περιελάμβανε 21 βετεράνους του Βιετνάμ με τη διάγνωση της PTSD, οι οποίοι δεν ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, β) η δεύτερη κατηγορία αποτελείτο από μια ομάδα βετεράνων του Βιετνάμ, οι οποίοι δεν είχαν διαγνωσθεί για PTSD και γ) η κατηγορία μαρτύρων απαρτιζόταν από μια ομάδα απλών πολιτών. Όλες οι ομάδες είχαν συγκρίσιμο

εύρος του ΑΑ. Σύμφωνα με τα συμπεράσματα της προαναφερθείσας μελέτης, η διαγνωσμένη με τη διαταραχή ομάδα εμφάνιζε μειωμένη ΠΠΑ σε σχέση με την ομάδα ελέγχου των απλών πολιτών, γεγονός το οποίο δεν ίσχυε κατά την σύγκριση της με την τρίτη ομάδα των μη διαγνωσμένων με τη διαταραχή βετεράνων. Στα πλαίσια μιας δεύτερης μελέτης τους, ο Grillon et al. (1998) ερεύνησαν την επίδραση του σκότους στο εύρος του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού και στην ΠΠΑ στις ίδιες κατηγορίες ατόμων. Σε αντίθεση με την πρώτη τους μελέτη, διαπίστωσαν πως το εύρος του ΑΑ ήταν υψηλότερο στην ομάδα με τη διάγνωση της αγχώδους διαταραχής σε σύγκριση με τις δύο ομάδες που δεν είχαν την εν λόγω διάγνωση. Ωστόσο, η %ΠΠΑ δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των τριών ομάδων. Επιπλέον, το σκοτάδι αύξησε το εύρος του ΑΑ και στις τρεις ομάδες, αποδεικνύοντας τη μεγαλύτερη αύξηση στην ομάδα με τη διαγνωσμένη μετα-τραυματική αγχώδη διαταραχή. Όμως, η παράμετρος του σκότους δεν φάνηκε να επηρεάζει την ΠΠΑ.

Τα ποικίλα αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών, αναφορικά με τα επίπεδα της ΠΠΑ στην PTSD, δικαιολογούνται πιθανόν από τις διαφορετικές πειραματικές παραμέτρους, οι οποίες υιοθετήθηκαν σε κάθε μελέτη. Για παράδειγμα, ενώ ο Butler et al. (1990) έκαναν μονίμως χρήση ενός συνεχούς βασικού θορύβου έντασης 70 dB, στις δύο μελέτες του Grillon et al. (1996),

(1998) δεν αναφέρεται η ύπαρξη ανάλογου βασικού θορύβου. Επιπροσθέτως, στη μελέτη του Butler et al. (1990) χρησιμοποιήθηκαν υψηλότερης έντασης παλμοί και προπαλμοί σε αντιπαραβολή με όλες τις υπόλοιπες μελέτες που αναφέρθηκαν. Στη μελέτη, μάλιστα, των Ornitz & Rynoos (1989), οι προπαλμοί ήταν τόνοι 1000 Hz, ενώ στη μελέτη του Butler et al. (1990), οι προπαλμοί ήταν ριπές λευκού θορύβου. Εν κατακλείδι, πρέπει να αναφερθεί πως, όταν οι ομάδες, ανάμεσα στις οποίες γίνεται η σύγκριση, διαφέρουν ως προς το μέγεθος του εύρους του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού στα ερεθίσματα - παλμούς, θεωρείται σημαντικό η συγκεκριμένη παράμετρος να λαμβάνεται υπόψη στον υπολογισμό της ΠΠΑ. Όπως προαναφέρθηκε, το εύρος του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού μειώθηκε, αυξήθηκε ή έμεινε αμετάβλητο στις διάφορες μελέτες. Ως εκ τούτου, η εν λόγω διαφοροποίηση συνέβαλλε εν δυνάμει καθοριστικά στο αποτέλεσμα της ΠΠΑ, όπως παρατηρήθηκε.

#### **B.4 Η ΠΡΟΠΑΛΜΙΚΗ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΩΣ ΕΝΔΟΦΑΙΝΟΤΥΠΟΣ ΓΙΑ ΨΥΧΩΣΗ**

Κατά τα τελευταία έτη αποκαλύπτονται σταδιακά μοριακοί μηχανισμοί φαινομένων, βαρύνουσας σημασίας, την ύπαρξη των οποίων γνωρίζαμε

παλαιόθεν, χωρίς να είμαστε σε θέση να εκτιμούμε το ποσοστό και την ποιότητα της συμβολή τους στον ανθρώπινο οργανισμό. Τέτοιου είδους μοριακοί μηχανισμοί θεωρούνται οι κρίσιμες (critical) περιόδους στη ζωή του ανθρώπου, στις όποιες συμπεριλαμβάνονται η εμβρυϊκή, η παιδική, καθώς και η εφηβική ηλικία. Οι εν λόγω περιόδους χαρακτηρίζονται ως κρίσιμοι, διότι οι ποικίλες παροδικές επιδράσεις του εσωτερικού ή εξωτερικού περιβάλλοντος, οι οποίες ενδέχεται να λάβουν χώρα κατά τη διάρκειά των χρονικών αυτών διαστημάτων, αποδεικνύεται πως έχουν μακροχρόνια ή μόνιμη δράση στον οργανισμό. Οι μοριακοί μεσολαβητές των ανωτέρω επιδράσεων είναι ορμόνες ή άλλα σηματοφόρα μόρια, τα οποία δεν αναλαμβάνουν μόνο ρυθμιστικές, αλλά και “οργανωτικές” δράσεις. Οι δράσεις αυτές, ασκούνται στον εγκέφαλο, αλλά και σε όλους τους ιστούς. Ορισμένες, μάλιστα, εξ αυτών επιδρούν στο ίδιο το γενετικό υλικό, το DNA, και για το λόγο αυτό, τους έχει αποδοθεί ο όρος «επιγενετικές». Συνεπώς, δεν φέρουμε μόνο το γονιδίωμα μας, αλλά και το «επιγονιδίωμά» μας, το οποίο εξαρτάται από τις ορμόνες και το περιβάλλον στο οποίο εκτίθεται ο οργανισμός μας κατά τις κρίσιμες περιόδους της ζωής. Το γονιδίωμα σε συνδυασμό με το επιγονιδίωμα, προσδίδουν το φαινότυπό του εκάστοτε ατόμου. Ο φαινότυπος, ο οποίος αφορά στο «φαίνεσθαι», δηλαδή στα διακριτά με γυμνό οφθαλμό χαρακτηριστικά γνωρίσματα ενός ατόμου, αποκαλείται «εξωφαινότυπος», ενώ ο φαινότυπος, ο οποίος αφορά σε εσωτερικά χαρακτηριστικά, ονομάζεται «ενδοφαινότυπος».

Ένα πρόσφατο παράδειγμα επιγονιδιακής αλλαγής είναι αυτό, το οποίο διαπιστώθηκε μετά από χρόνια σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν υποστεί σεξουαλική



κακοποίηση ως παιδιά. Στα εν λόγω άτομα, η ρυθμιστική περιοχή του γονιδίου του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών, είναι μεθυλιωμένη, με αποτέλεσμα η παλίνδρομη αρνητική ρύθμιση του άξονα των επινεφριδίων να παρουσιάζεται ελαττωματική και ο άξονας να υπερλειτουργεί, όταν ο οργανισμός εκτίθεται σε συνθήκες στρές, με ό,τι το γεγονός αυτό συνεπάγεται. Ανακεφαλαιώνοντας, θα μπορούσαμε να ορίσουμε ως ολικό φαινότυπο ενός οργανισμού το αποτέλεσμα της γενετικής και επιγενετικής ποικιλίας του με τις ρυθμιστικές επιδράσεις των ορμονών και του περιβάλλοντος.

Ο φαινότυπος των ψυχικών ασθενειών χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο ειδικών καταστάσεων και συμπτωμάτων. Μια νέα επιστημονική διάσταση ταξινομεί στοιχεία του φαινοτύπου αυτού σε σχέση με μοριο-γονιδιακές διαδικασίες. Τα προαναφερθέντα επιμέρους ταξινομημένα στοιχεία χαρακτηρίζονται ως ενδοφαινότυπα. Η ταξινόμηση των ενδοφαινοτύπων αναφορικά με την ψυχιατρική γενετική και την κατάταξη των ψυχικών ασθενειών αποτελεί ένα νέο επιστημονικό επίτευγμα με τεράστια σημασία για τη διάγνωση και τη θεραπεία των νοσημάτων αυτών. Ιδιαίτερη δε σημασία έχει το πώς επηρεάζονται οι ενδοφαινοτύποι από τη γενετική ψυχιατρική και πώς «χρωματίζουν» τα συμπτώματα που προκύπτουν από τις εν λόγω αλλαγές. Οι περισσότεροι ενδοφαινοτύποι καταγράφονται, κυρίως, μετά από μελέτη ζωικών μοντέλων και μεταφέρονται στην μελέτη της ανθρώπινης βίωσης και συμπεριφοράς, όπως ακριβώς συμβαίνει στη σύγχρονη έρευνα για τη νόσο της σχιζοφρένειας. Στην εν λόγω ασθένεια δίνεται πολύ μεγάλη έμφαση στους ενδοφαινοτύπους μικροκλινικών διαφορών της συμπτωματολογίας, διότι

μελετώντας τους, οδηγούμαστε στη «ρίζα» της νόσου, στην παθοφυσιολογία της και, ως εκ τούτου, στην ουσιώδη θεραπεία.

Το φαινόμενο της προπαλμικής αναστολής (ΠΠΑ), το οποίο, όπως ήδη αναφέραμε, αφορά στη δραστική μείωση του ακουστικού αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (acoustic startle), όταν, πριν από το εκλυτικό ερέθισμα (παλμός), προηγείται ένα ασθενές ερέθισμα (προπαλμός) κατά 30-500 ms (ο προπαλμός από μόνος του δεν έχει κανένα αποτέλεσμα στο αντανακλαστικό αιφνιδιασμού), αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα παραδείγματα ενδοφαινοτύπου για την ψύχωση. Το φαινόμενο της ΠΠΑ υποδηλώνει την προστασία της επεξεργασίας του προπαλμού από τα πρώιμα, ήδη, στάδια της εισόδου του στο ΚΝΣ (30-500 ms), αποκλείοντας με τον τρόπο αυτό διάφορα άλλα ανεπιθύμητα εισερχόμενα ερεθίσματα, όπως είναι στην εν λόγω περίπτωση το δυνατό εκλυτικό ερέθισμα (κρότος 115 dB), το οποίο φυσιολογικά εκλύει το ανακλαστικό αιφνιδιασμού. Το φαινόμενο της ΠΠΑ αντανάκλα την λειτουργία ενός «ηθμού» (gate), του αποκαλούμενου «Αισθητικοκινητικού Ηθμού». Ο «Αισθητικοκινητικός Ηθμός», όπως έχει αναφερθεί αναλυτικότερα στην αρχή του κεφαλαίου, διηθεί τις εισερχόμενες πληροφορίες στον εγκέφαλο, παρεμβαίνοντας σε πολύ πρώιμα στάδια επεξεργασίας της πληροφορίας (30 ms), με αποτέλεσμα να κατευθύνει

την προσοχή να εστιάζει φυσιολογικά στις απαραίτητες πληροφορίες, ώστε να αποφεύγεται η πληροφοριακή υπερφόρτωση.

Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, έχει παρατηρηθεί πως τα επίπεδα της ΠΠΑ παρουσιάζονται διαταραγμένα. Για το λόγο αυτό, θεωρείται πως η ΠΠΑ αποτελεί το κύριο παράδειγμα επεξεργασίας πληροφοριών στην σχιζοφρένεια με υψηλή μεταφραστική αξία και δομική εγκυρότητα, κατατάσσοντας την ως έναν από τους πιο αξιόπιστους ενδοφαινοτύπους για την ψύχωση. Αυτό συμβαίνει, καθώς η διαταραχή του ηθμού έχει πολλαπλώς συσχετιστεί με την διάσπαση των ανώτερων γνωστικών λειτουργιών που χαρακτηρίζει όσους πάσχουν από τη νόσο της σχιζοφρένεια, ενώ στον αντίποδα, σε δείγμα φυσιολογικών ατόμων, έχει παρατηρηθεί καλύτερη λειτουργία του ηθμού, η οποία συνάδει με την ανώτερη γνωστική λειτουργία. Ένας επιπλέον λόγος για τον οποίο η ΠΠΑ έχει χαρακτηριστεί ως ενδοφαινότυπος για τη σχιζοφρένεια και για συναφείς ψυχωτικές διαταραχές, είναι η υψηλή κληρονομησιμότητα (heritability), η οποία την διέπει, καθώς έχει αποδειχθεί ελλειμματική σε συγγενείς πρώτου βαθμού όσων πάσχουν από τη νόσο της σχιζοφρένειας, αλλά και σε άλλες ομάδες υψηλού κινδύνου για ψύχωση. Ως εκ τούτου η μελέτη της γενετικής αρχιτεκτονικής της, αναμένεται να προσφέρει πολλά στην κατανόηση της

γενετικής και της παθοφυσιολογίας της σχιζοφρένειας, με σκοπό την καλύτερη  
φαρμακευτική και μή αντιμετώπιση της νόσου.

# ΔΕΥΤΕΡΟ ΚΕΦΑΛΑΙΟ

## ΑΝΩΤΕΡΕΣ ΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

### ΜΕΡΟΣ Α

#### ΕΠΙΤΕΛΙΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ

Πρόκειται για σύνολο ετερογενών γνωστικών διεργασιών, που “επιστρατεύουν” και συντονίζουν άλλες νοητικές διεργασίες. Ο Funasashi (2001) αναφέρει πως είναι “το προϊόν της συντονισμένης λειτουργίας ποικίλων διεργασιών, προκειμένου να επιτευχθεί ένας ορισμένος στόχος με ευέλικτο τρόπο”. Για το λόγο αυτό, ο αγγλικός όρος *executive functions* θεωρείται πιο πρόσφορο να αποδίδεται ως *επιτελικές*, αντί του ευρέως χρησιμοποιούμενου “εκτελεστικές”, που δεν αναδεικνύει την εποπτική τους φύση επί των άλλων νοητικών υπο-διαδικασιών.

Οι περισσότερες έρευνες αναγνωρίζουν ως επιτελικές λειτουργίες, τις ακόλουθες διεργασίες: την μνήμη εργασίας, την προσοχή, την αναστολή, την επίλυση νέων προβλημάτων, τον σχεδιασμό, την νοητική ευελιξία, την

τροποποίηση της συμπεριφοράς άμα τη εμφανίσει νέων δεδομένων, την αυτορρύθμιση, την αυτόβουλη εκκίνηση και την μεταγνωστική ικανότητα. Σύμφωνα με την Diamond (2006), οι πιο “βασικές” επιτελικές λειτουργίες, είναι η ικανότητα ανασταλτικού ελέγχου, η προσοχή, η μνήμη εργασίας και η ευελιξία, καθώς έχει διαπιστωθεί πως διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην αρμονική απαρτίωση των ανώτερων γνωστικών διεργασιών.

Οι Cohen & Servan-Schreiber (1992), αναφέρουν πως η μνήμη εργασίας και η αναστολή είναι πιο αποφασιστικής σημασίας για την θεώρηση μιας λειτουργίας ως επιτελικής. Μέσω ερευνών αποδεικνύεται, πως οι εν λόγω ικανότητες έχουν συσχετισθεί θετικά με την σχολική ετοιμότητα και πιο ειδικά με την ετοιμότητα αναγνωστικών και μαθηματικών δεξιοτήτων. Αρνητική, ωστόσο, έχει διαπιστωθεί η συσχέτισή τους με ποικίλες παθολογίες σε γνωστικό, καθώς και σε συμπεριφοριστικό επίπεδο.

Όσον αφορά στο νευροανατομικό υπόστρωμα τους, οι επιτελικές λειτουργίες έχουν συνδεθεί με τις μετωπιαίες περιοχές του εγκεφάλου και κυρίως με τον προμετωπιαίο φλοιό. Εντούτοις, συχνά ανευρίσκονται άτομα με επιτελικά ελλείμματα χωρίς σαφείς μετωπιαίες βλάβες. Το γεγονός αυτό, έχει επαληθευθεί και μέσω του αντίστροφου μοτίβου, κατά το οποίο, υπάρχουν άτομα με μετωπιαίες βλάβες χωρίς την ένδειξη επιτελικών ελλειμάτων (Baddeley, 1998).

Ως εκ τούτου, η εναλλάξιμη χρήση των όρων μετωπιαίες και επιτελικές λειτουργίες ως ταυτόσημες δεν είναι ορθή. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο ο Baddeley εισήγαγε τον όρο “*Δυσεπιτελικό σύνδρομο*”, προκειμένου να αναχαιτίσει την ταύτιση της κατάρρευσης του επιτελικού συστήματος με το μετωπιαίο σύνδρομο.

Επιπλέον, οι επιτελικές λειτουργίες λαμβάνουν χώρα σε καθεστώς συνδέσεων με διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, εκτός των μετωπιαίων λοβών, όπως για παράδειγμα με τους βρεγματικούς λοβούς, τα βασικά γάγγλια και άλλες υποφλοιώδεις δομές. Ένα άτομο με δυσεπιτελικά ελλείμματα εμφανίζει μειωμένη κρίση, δυσκολία στον σχεδιασμό, στην οργάνωση και στην διαχείριση καθημερινών προβλημάτων, επηρεασμένη προσοχή, αβουλία, ευφορία, δυσκολία ελέγχου των παρορμήσεων, εμμονές, ηχοπραξία, ηχολαλία κ.α. Το δυσεπιτελικό σύνδρομο απαντάται κλινικά με διαφορετική βαρύτητα κάθε φορά σε ένα ευρύ φάσμα διαταραχών, όπως: ΔΕΠ-Υ, αυτισμός, εναντιωματική προκλητική διαταραχή, ειδική γλωσσική διαταραχή, διαταραχές του λόγου, μαθησιακές δυσκολίες, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, σύνδρομο Tourette, ψυχαναγκαστική διαταραχή, σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή, μείζονα κατάθλιψη, οριακή διαταραχή προσωπικότητας, νευροεκφυλιστικές ασθένειες,

καθώς επίσης και σε διάφορες άλλες ψυχικές και νευρολογικές νοσολογικές οντότητες.

Στο παρόν κεφάλαιο, θα εστιάσουμε στην ανάλυση και την κατανόηση δύο, κυρίως, επιτελικών λειτουργιών: Της μνήμης εργασίας και της προσοχής,



## ΜΕΡΟΣ Β

### Β.1. ΜΝΗΜΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η μνήμη εργασίας αποτελεί ένα μικρό υποσύστημα του δυναμικού συστήματος της ανθρώπινης [μνήμης](#) που συνδυάζει την προσωρινή αποθήκευση και τον χειρισμό πληροφοριών, οι οποίες θεωρούνται απαραίτητες για την εκτέλεση σύνθετων γνωστικών διεργασιών, όπως είναι η κατανόηση της γλώσσας, η λογική και ορισμένοι τύποι [μάθησης](#). Το υποσύστημα αυτό που δομεί την μνήμη εργασίας θεωρείται περισσότερο εξελιγμένο σε αντιπαράβολή με το υποσύστημα της βραχύχρονης μνήμης. Το εν λόγω γεγονός σημαίνει πως, σε αντίθεση με την βραχύχρονη μνήμη που αφορά στη σύντομη μόνο αποθήκευση μιας πληροφορίας, η ενεργός μνήμη ή μνήμη εργασίας απαιτεί την ταυτόχρονη αποθήκευση και επεξεργασία των πληροφοριών. Πρόκειται για το σύστημα του εγκεφάλου, το οποίο έχει ορισθεί ως υπεύθυνο για να συγκρατεί και να επεξεργάζεται με μεγάλη ακρίβεια μικρές ποσότητες πληροφορίας, όπως συμβαίνει με το σημειωματάριο του γραφείου μας, στο οποίο σημειώνουμε, κατά πρόχειρο τρόπο, ονόματα ή τηλεφωνικούς αριθμούς, που χρειάζεται να θυμόμαστε για ένα μικρό διάστημα του χρόνου.

Η μνήμη εργασίας εντοπίζεται σε μεγάλο βαθμό στο μετωπιαίο και το βρεγματικό λοβό. Νευροαπεικονιστικές μελέτες με την εφαρμογή των τεχνικών PET και FMRI αποδεικνύουν ότι οι ακουστικές συνιστώσες της μνήμης εργασίας εντοπίζονται στον αριστερό μετωπιαίο και βρεγματικό λοβό. Εκεί αλληλεπιδρούν με νευρωνικά δίκτυα, τα οποία εμπλέκονται στην ομιλία, στο σχεδιασμό και στη λήψη αποφάσεων. Πρόκειται για δραστηριότητες που απαιτούν μία καλή μνήμη εργασίας. Το οπτικό σημειωματάριο δε βρίσκεται στο δεξιό ημισφαίριο.

### **B.1.1 ΤΟ ΒΑΣΙΚΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΜΝΗΜΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΤΩΝ BADDELEY ΚΑΙ HITCH**

Οι Baddeley και Hitch (1974), πρότειναν ότι η θεωρία της βραχύχρονης μνήμης θα μπορούσε να αντικατασταθεί από τη μνήμη εργασίας, η οποία αποτελείται από τρία υποσυστήματα: τον κεντρικό επεξεργαστή (central executive), το αρθρωτικό ή φωνολογικό κύκλωμα (articulatory or phonological loop) και το οπτικο-χωρικό σημειωματάριο (visuo-spatial scratch pad) (Baddeley & Lieberman 1980). Τα δύο συστήματα, το φωνολογικό κύκλωμα και το οπτικο-χωρικό σημειωματάριο θεωρούνται βοηθητικά (slaves systems) (Adams & Gathercole 2000). Ο Baddeley (2000) πρότεινε και ένα τέταρτο υποσύστημα, τον

διαχειριστή επεισοδίων (episodic buffer). Θεμελιώδες χαρακτηριστικό της εργαζόμενης μνήμης είναι η ταυτόχρονη συγκράτηση και επεξεργασία των πληροφοριών. Το περί ου ο λόγος χαρακτηριστικό τη διαχωρίζει από τη μακρόχρονη μνήμη στην οποία πραγματοποιείται μόνο η αποθήκευση της πληροφορίας και όχι η επεξεργασία της. Τον κυριότερο ρόλο στη μνήμη εργασίας φαίνεται να διαδραματίζει ο κεντρικός επεξεργαστής.

### **A) Ο κεντρικός επεξεργαστής**

Ο κεντρικός επεξεργαστής μοιάζει με περιορισμένης ικανότητας σύστημα ελέγχου της προσοχής (Bandellely 1990, Norman 1980, Norman & Shallice 1986), είναι το σημαντικότερο, το περισσότερο ευπροσάρμοστο σύστημα της μνήμη εργασίας και θεωρείται υπεύθυνο για τον έλεγχο των τριών άλλων υποσυστημάτων της εργαζόμενης μνήμης, καθώς επίσης και για το συντονισμό της ροής των πληροφοριών όλων των γνωστικών έργων, όπως είναι η ανάγνωση και η γραφή (Swanson 2000, De Jong 1998), ο συλλογισμός, η σύνθετη μάθηση (Kyllonen & Cristal 1990) και η αριθμητική (Mc Lean & Hitch 1999). Είναι το λιγότερο μελετημένο και το πιο σύνθετο σύστημα της εργαζόμενης μνήμης (Baddeley 2003). Κύριος ρόλος του είναι ο έλεγχος της ροής των πληροφοριών μέσα στο σύστημα της εργαζόμενης μνήμης, η εστίαση της προσοχής σε σύνθετα γνωστικά έργα, η ανάκληση πληροφοριών από άλλα γνωστικά συστήματα και λιγότερο η αποθήκευση και η επεξεργασία πληροφοριών (Baddeley 2000). Ουσιαστικά ο κεντρικός επεξεργαστής μοιάζει με ένα

εκτελεστικό συμβούλιο, το οποίο είναι υπεύθυνο του ελέγχου της προσοχής, της επιλογής στρατηγικών και της συλλογής πληροφοριών από διαφορετικές πηγές. Θεωρείται, δηλαδή, κυρίως, υπεύθυνος για τις εκτελεστικές λειτουργίες, οι οποίες αποτελούν τον κύριο παράγοντα των ατομικών διαφορών στην αποτελεσματικότητα της εργαζόμενης μνήμης (Daneman & Carpenter 1980). Πολλοί ερευνητές συμφωνούν ότι ο κεντρικός επεξεργαστής σχετίζεται με την περιοχή του μετωπιαίου λοβού (D' Esposito et al. 1995). Έρευνες σε ασθενείς με νόσο Alzheimer έδειξαν ότι η επίδοσή τους μειωνόταν πολύ όταν είχαν να εκτελέσουν ένα διπλό έργο που αποτελούνταν από ένα λεκτικό και ένα οπτικό έργο ταυτόχρονα, αντίθετα όταν εκτελούσαν το κάθε έργο χωριστά η επίδοσή τους ήταν πολύ καλύτερη (Baddeley 1996). Την εμπλοκή της μετωπιαίας περιοχής του εγκεφάλου στην αναστολή της προσοχής της λειτουργίας του κεντρικού επεξεργαστή απέδειξαν με το φαινόμενο Stroop, οι Smith και Jonides (1999), σε υγιή υποκείμενα. Αντίθετα έρευνες σε ασθενείς με βλάβη στη μετωπιαία περιοχή απέδειξαν ότι η λειτουργία του κεντρικού επεξεργαστή δεν υποστηρίζεται αποκλειστικά από τις μετωπιαίες περιοχές, αλλά απασχολούνται διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες διαφέρουν από έργο σε έργο (Ahola, Vilkki, Servo 1996, Andres & Van der Linden 2002, Collette & Van der Linden 2002, Miyake et al. 2000). Οι Shah & Miyake (1996), αμφισβητώντας την άποψη ότι υπάρχει μόνο ένας κεντρικός επεξεργαστής, πρότειναν την άποψη ότι υπάρχουν χωριστά συστήματα της εργαζόμενης μνήμης για το λεκτικό (verbal) και το χωρικό (spatial) μέρος της. Στη μελέτη των παραπάνω ερευνητών, η συσχέτιση λεκτικής-χωρικής εργαζόμενης μνήμης δεν ήταν υψηλή,

συμπέρασμα που αποδόθηκε στο γεγονός πως όλοι οι συμμετέχοντες ήταν άτομα με υψηλό δείκτη νοημοσύνης. Σε όμοια μελέτη οι Mackintosh και Bennett (2003), διευρύνοντας τα όρια στην κλίμακα νοημοσύνης κατέληξαν σε παρόμοια αποτελέσματα.

## **B) Το φωνολογικό κύκλωμα**

Το φωνολογικό κύκλωμα ή αρθρωτική επανάληψη (phonological loop ή articulatory loop), είναι το πιο μελετημένο υποσύστημα της εργαζόμενης μνήμης, αφενός γιατί είναι από τα πιο απλά συστήματα, αφετέρου γιατί σχετίζεται με μια περιοχή, στην οποία οι επεξεργασμένες πληροφορίες, ήδη, υπάρχουν και επιπρόσθετα γιατί θεωρείται ο μνημονικός χώρος της λεκτικής πληροφορίας.

Το φωνολογικό κύκλωμα περιλαμβάνει δύο, κυρίως, λειτουργίες: α) Τη φωνολογική αποθήκευση, η οποία είναι υπεύθυνη για τη συγκράτηση της λεκτικής πληροφορίας, την ανανέωσή της και τη διατήρηση του φωνολογικού αποτυπώματος για ενάμιση με δύο δευτερόλεπτα (Montgomery 1995, Baddeley 2000, Baddeley 2003, Baddeley & Wilson 2002, Gathercole & Alloway 2006) και β) την αρθρωτική διαδικασία ελέγχου, η οποία βασίζεται στον εσωτερικό λόγο, και την υποφωνητική επανάληψη (Baddeley 1997, Gathercole & Baddeley 1993). Η αρθρωτική διαδικασία ελέγχου είναι ουσιαστικά μια λειτουργία επανάληψης με στόχο της τη διατήρηση της πληροφορίας. Επιπλέον, μετατρέπει το οπτικό υλικό σε φωνολογικό κώδικα (τα φωνήματα και τις λέξεις),

προκειμένου να συγκρατηθεί στη φωνολογική αποθήκευση και να συνδεθεί με την προϋπάρχουσα γνώση. Το οπτικό υλικό, σε αντίθεση με το λεκτικό υλικό (Baddeley 1997, Gathercole & Baddeley 1993), δεν έχει άμεση πρόσβαση στη φωνολογική αποθήκευση, αλλά εξαρτάται από την αρθρωτική επανάληψη. Σε έρευνες που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν μειωμένη φωνολογική μνήμη, αλλά παρουσίαζαν ανέπαφη την αρθρωτική διαδικασία ελέγχου, διαπιστώθηκε πως παρουσίαζαν μειωμένη την βραχύχρονη μνήμη ως προς το ακουστικό και λεκτικό υλικό, αλλά εμφάνιζαν κανονική παραγωγή λόγου (Shallice & Butterworth 1977, Vallar & Baddeley 1984). Παράλληλα ασθενείς που είχαν ανέπαφη τη φωνολογική μνήμη, αλλά μειωμένη τη λειτουργία του αρθρωτικού ελέγχου, παρουσίαζαν δυσκολία στην επανάληψη (Vallar, Di Betta, & Silvery 1997). Η λειτουργία της φωνολογικής επανάληψης δεν βοηθάει στην ανάκληση οικείων λέξεων, αλλά συντελεί στη μάθηση καινούριων λέξεων (Baddeley, Gathercole, & Papagno 1998). Τα παραπάνω αποτελέσματα συμφωνούν με έρευνα που έγινε σε Ιταλούς από τους οποίους ζητήθηκε να αποστηθίσουν ζευγάρια λέξεων με Ιταλικές λέξεις και ζευγάρια με Ιταλικές-Ρωσικές λέξεις. Η αρθρωτική καταστολή, η οποία μειώνει την φωνολογική επανάληψη μείωσε την εκμάθηση του ξένου λεξιλογίου, αλλά είχε μικρή επίδραση στην εκμάθηση του ζεύγους των Ιταλικών λέξεων (Papagno, Valentine & Baddeley 1991).

Η μέθοδος της λεκτικής κωδικοποίησης του οπτικού υλικού εμφανίζεται μετά το πέμπτο έτος της ηλικίας και εξελίσσεται αναπτυξιακά (Hitch, Halliday, Schaafstal & Schaagen 1988, Gathercole & Baddeley 1993).

Το φωνολογικό κύκλωμα είναι ιδιαίτερα χρήσιμο στη γραμμική συγκράτηση και ανάκληση πληροφοριών (Baddeley 2002). Η γραμμική συγκράτηση επιτρέπει στον ακροατή την ταυτόχρονη επεξεργασία της πληροφορίας, κυρίως όταν η ακολουθία είναι σημαντική για την κατανόηση (Montgomery 2004). Το φωνολογικό κύκλωμα θεωρείται υπεύθυνο για την προσωρινή αποθήκευση γλωσσικών πληροφοριών, κυρίως νέων φωνολογικών πληροφοριών, ενώ παράλληλα εκτελούνται άλλα γνωστικά έργα, όπως είναι η ακουστική κατανόηση, ο συλλογισμός και η εξαγωγή συμπερασμάτων τα οποία ελέγχονται κυρίως από τον κεντρικό επεξεργαστή. Η χρονική αποθήκευση νέου υλικού δίνει τη δυνατότητα στον ακροατή να δημιουργήσει φωνολογικές αναπαραστάσεις του υλικού αυτού στη μακρόχρονη μνήμη (Montgomery 2004). Με το φωνολογικό κύκλωμα μπορούν να ερμηνευτούν διάφορα φαινόμενα όπως, το φαινόμενο της αρθρωτικής καταστολής, η φωνολογική ομοιότητα, η επίδραση του μήκους των λέξεων και ο άσχετος λόγος.

Σύμφωνα με το φαινόμενο της φωνολογικής ομοιότητας, η άμεση γραμμική ανάκληση λεκτικού υλικού που μοιάζει φωνολογικά, το οποίο μπορεί να είναι γράμματα (π.χ. B, C, T) ή λέξεις ή ψευδολέξεις (π.χ., fee, he, knee, lee, me, she) ή προτάσεις, είναι χειρότερη και λιγότερο ακριβής από την ανάκληση λεκτικού υλικού που περιέχει φωνολογικά ανόμοια στοιχεία, όπως π.χ. τα γράμματα (R, W, H) ή ανόμοιες λέξεις όπως (bay, hoe, it, odd, shy, up) (Conrad, & Hull 1964, Larsen & Baddeley 2003, Andrade 2001). Από τα πειράματα αυτών των ερευνητών φαίνεται ότι οι πληροφορίες αποθηκεύονται σύμφωνα με τα φωνολογικά τους χαρακτηριστικά, επομένως η φωνολογική αποθήκευση

εξαρτάται από την φωνολογική κωδικοποίηση, ενώ ταυτόχρονα η σημασιολογική ομοιότητα έχει πολύ μικρή επιρροή στην άμεση σειριακή ανάκληση. Σύμφωνα με τον Baddeley (1986) οι φωνολογικά όμοιες λέξεις που μπορούν να ανακληθούν ανέρχονται σε ποσοστό 9.6%, ενώ οι φωνολογικά ανόμοιες λέξεις ανέρχονται σε ποσοστό 82.1%. Η αποθήκευση στη βραχύχρονη μνήμη της λεκτικής πληροφορίας επιτυγχάνεται με φωνολογική κωδικοποίηση (Logie 1996), ενώ η αποθήκευση στη μακρόχρονη μνήμη γίνεται κυρίως σημασιολογικά (McErlie 1998). Η φωνολογική ομοιότητα μπορεί να εξαφανιστεί μετά από αρθρωτική καταστολή, όταν η παρουσίαση του υλικού που ζητείται να ανακληθεί είναι οπτική (Baddeley et al. 1984, Levy 1971, Peterson & Johnson 1971).

Αναφορικά με το φαινόμενο της επίδρασης του μήκους της λέξης, έχει εκτιμηθεί πως οι λέξεις ή οι ψευδολέξεις με λιγότερες συλλαβές ανακαλούνται πιο εύκολα από τις λέξεις με περισσότερες συλλαβές (Baddeley et al. 1975, Gathercole & Martin 1996). Η επανάληψη, όμως, μειώνει το χρόνο ανάκλησης στις μεγαλύτερες λέξεις. Στην ομιλία, ωστόσο, έχει παρατηρηθεί πως κύριο χαρακτηριστικό είναι η χρονική διάρκεια της λέξης και όχι ο αριθμός των συλλαβών (Baddeley 1990). Το μνημονικό εύρος αναπαριστά τον αριθμό των λέξεων που μπορεί να αρθρώσει κάποιος μέσα σε δύο δευτερόλεπτα. Σύμφωνα με έρευνα σε παιδιά που μιλούσαν Ουαλικά, η μνημονική ανάκληση ήταν αισθητά χαμηλότερη σε σχέση με τα παιδιά που μιλούσαν Αγγλικά, επειδή το Ουαλικό λεκτικό μνημονικό εύρος είναι μεγαλύτερο σε σχέση με το Αγγλικό (Ellis & Henneley 1980).



Με τον όρο αρθρωτική καταστολή αναφερόμαστε στο φαινόμενο κατά το οποίο, όταν ένα υποκείμενο επαναλαμβάνει συνέχεια μια λέξη χωρίς νόημα στη διάρκεια εκμάθησης ενός καταλόγου λέξεων, τότε εμφανίζει την επίδραση του άσχετου λόγου, η οποία εμποδίζει τη φωνολογική αποθήκευση (Baddeley 1997). Στην αρθρωτική καταστολή παρατηρείται μείωση της απομνημόνευσης, επειδή εμποδίζεται η υποφωνητική επανάληψη του λεκτικού υλικού και αντίστοιχα η μετατροπή του οπτικού υλικού σε φωνολογικό κώδικα.

### **Γ) Το οπτικοχωρικό σημειωματάριο**

Το οπτικοχωρικό σημειωματάριο είναι το δεύτερο υποσύστημα της εργαζόμενης μνήμης το οποίο υποστηρίζει τη λειτουργία του κεντρικού επεξεργαστή. Πρόκειται για ένα χώρο προσωρινής αποθήκευσης, καθώς εξειδικεύεται στην πρόσκαιρη συγκράτηση και επεξεργασία οπτικοχωρικών πληροφοριών, οι οποίες στη συνέχεια κωδικοποιούνται οπτικά. Η αποθήκευση στο οπτικοχωρικό σημειωματάριο μπορεί να είναι χωροταξική (Baddeley & Lieberman 1980), οπτική (Logie 1996) ή κιναισθητική (Smyth & Pendelton 1989).

Το οπτικοχωρικό σημειωματάριο είχε, αρχικά, σχεδιαστεί για τον έλεγχο των χωρικών κινητικών ερεθισμάτων (Logie 1996). Αργότερα αποδείχτηκε ότι κατά τη διάρκεια της ανάγνωσης βοηθάει στην οπτική κωδικοποίηση των γραμμάτων και των λέξεων και επιτρέπει κατά την ανάκληση τον εντοπισμό της θέσης τους μέσα στο κείμενο (Baddeley 1986). Το οπτικοχωρικό σημειωματάριο είναι το

πιο ανεξάρτητο υποσύστημα της εργαζόμενης μνήμης. Παρόλο που η φωνολογική ενημερότητα ακολουθεί σειριακή επεξεργασία και το οπτικοχωρικό σημειωματάριο ολιστική, στα περισσότερα άτομα η οπτική αναγνώριση των λέξεων γίνεται μέσω του οπτικοχωρικού εισιόντος. Πρόσφατες έρευνες υποστηρίζουν ότι η οπτικοχωρική μνήμη είναι περισσότερο ανεξάρτητη από την φωνολογική σε σχέση με τον κεντρικό επεξεργαστή (Gathercole & Pickering 2000). Το οπτικοχωρικό σημειωματάριο αποτελείται από δύο, τουλάχιστον, υποσυστήματα. Το πρώτο εξειδικεύεται στην επεξεργασία και την αποθήκευση των στατικών οπτικών πληροφοριών όπως είναι οι εικόνες, τα σχήματα και τα χρώματα, ενώ το δεύτερο είναι υπεύθυνο για την επεξεργασία και την αποθήκευση των δυναμικών χωρικών πληροφοριών, όπως είναι οι συντεταγμένες, η θέση στο χώρο, και η διαδοχή των κινήσεων (Baddeley 2007, Pickering et al. 2001, Van Der Sluis, Van Der Leij & De Jong 2005).

Σε έρευνες που έγιναν διαπιστώθηκε ότι η αποθήκευση στο οπτικοχωρικό σημειωματάριο γίνεται με τη μορφή ολοκληρωμένων εικόνων ή αντικειμένων (Vogel, Woodman & Luck 2001). Το γεγονός αυτό σημαίνει πως, όταν τα οπτικά χαρακτηριστικά είναι οργανωμένα σε μια εικόνα και δεν υπάρχουν μεμονωμένα, επιτυγχάνεται μεγαλύτερη συγκράτηση (Kemps 1999).

#### **Δ) Διαχειριστής επεισοδίων**

Για να εξηγήσει τη ροή της πληροφορίας από τη μακρόχρονη μνήμη στα

υποσυστήματα της μνήμης εργασίας ο Baddeley (2000, 2007), πρόσθεσε ένα τέταρτο υποσύστημα στο μοντέλο του, τον διαχειριστή επεισοδίων.

Πρόκειται για ένα περιορισμένης χωρητικότητας υποσύστημα, το οποίο αλληλεπιδρά με τη σημασιολογική μνήμη, με αποτέλεσμα τη δημιουργία καινούριων ολοκληρωμένων αναπαραστάσεων. Επιπλέον, εξασφαλίζει την απευθείας κωδικοποίηση και ανάκληση από τη μακρόχρονη επεισοδιακή μνήμη (Pickering & Gathercole 2004). Το γεγονός αυτό συνεπάγεται την αύξηση όλων των τύπων πληροφοριών και την αποθήκευση τους στη μνήμη εργασίας. Αποτελεί, δηλαδή, το υποσύστημα εκείνο, το οποίο είναι υπεύθυνο για τη συνένωση των πληροφοριών και το οποίο επιτρέπει τη δημιουργία υποθετικών αναπαραστάσεων (Baddeley et al. 2002), με αποτέλεσμα να αποτελεί ένα σπουδαίο συντελεστή στη διαδικασία της μάθησης.

Στο διαχειριστή επεισοδίων μπορούν να εισέλθουν πληροφορίες από το φωνολογικό κύκλωμα και το οπτικοχωρικό σημειωματάριο χωρίς τη βοήθεια της μακρόχρονης μνήμης (Baddeley 2003). Ο Baddeley (2007) απορρίπτει την άποψη ότι ο διαχειριστής επεισοδίων αποτελεί απλά το κάτοπτρο των ενεργοποιημένων αναπαραστάσεων από τη μακρόχρονη μνήμη. Η χρησιμότητα του τέταρτου υποσυστήματος έγκειται στο ότι βοηθάει στην ολοκληρωμένη πληροφορία και όχι στο διαχωρισμό των υποσυστημάτων. Αυτό σημαίνει πως προσανατολίζει στην εννοιολογική μάθηση, η οποία αποτελεί σύνθεση περισσότερων συστημάτων, χωρίς να περιορίζεται μόνο στο φωνολογικό και το οπτικοχωρικό, όπως υποστηρίζεται στο μοντέλο των δύο βραχύχρονων διαχειριστών (Cowan, Saults & Morey 2006).

## B.1.2 ΜΝΗΜΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΚΑΙ ΜΑΘΗΣΗ

Πολλές έρευνες κατά τα τελευταία χρόνια υποστήριξαν την υπόθεση ότι η μνήμη εργασίας είναι υπεύθυνη για τις ατομικές διαφορές των ικανοτήτων μάθησης (Gathercole, Lamont, & Alloway 2006, Swanson, Cochran, & Ewers 1990).

Η μνήμη εργασίας θεωρείται απαραίτητη για οποιαδήποτε πληροφορία χρήζει μάθησης, καθώς χειρίζεται τα ερεθίσματα, αλληλεπιδρά με τη μακρόχρονη μνήμη και ταυτόχρονα, επεξεργάζεται και αποθηκεύει τις πληροφορίες. Η μακρόχρονη μνήμη, ο απέραντος αποθηκευτικός χώρος της γνώσης και της εμπειρίας, είναι εξίσου απαραίτητη στη μάθηση, αλλά παρουσιάζει περιορισμένες δυνατότητες ως προς την απόκτηση της γνώσης και των δεξιοτήτων, χωρίς την υποστήριξη της βραχύχρονης και της εργαζόμενης μνήμης. Η μνήμη εργασίας αποτελεί εκείνο το υποσύστημα μνήμης, στο οποίο συντίθεται, τροποποιείται και κωδικοποιείται η γνώση. Σχεδόν όλα όσα μαθαίνουμε και θυμόμαστε διέρχονται από τη μνήμη εργασίας. Για το λόγο αυτό, θα μπορούσαμε να πούμε πως η δυναμική και αποτελεσματική λειτουργία της καθορίζει το βαθμό της μάθησης. Η απόδοση, για παράδειγμα, στην σχολική τάξη, και η ανάπτυξη των λεκτικών και ακαδημαϊκών δεξιοτήτων, όπως είναι η ανάγνωση, τα μαθηματικά και η κατανόηση κειμένου, εξαρτώνται από την ικανοποιητική λειτουργία της μνήμης εργασίας.

Η σχέση μεταξύ της ενεργούς μνήμης, της βραχύχρονης μνήμης και της μάθησης είναι στενή και εδραιωμένη (Berniger & Richards 2002, Swanson 2000, Swanson & Berlinger 1996). Μέσω ερευνητικών ευρημάτων έχει διαπιστωθεί, ότι τα παιδιά με μαθησιακές δυσκολίες παρουσιάζουν σημαντική ανεπάρκεια στον κεντρικό επεξεργαστή της εργαζόμενης μνήμης (Swanson et al. 1990). Έχουν διεξαχθεί κατά καιρούς διάφορες έρευνες, στις οποίες έχουν εκτιμηθεί δύο ομάδες παιδιών ως προς την επίδοσή τους σε μεγάλα γνωστικά έργα που λαμβάνουν χώρα στη μνήμη εργασίας (Henry 2001). Ο διαχωρισμός στις εν λόγω έρευνες είχε λάβει χώρα μεταξύ των παιδιών που παρουσίαζαν μαθησιακά προβλήματα και αποτελούσαν την πρώτη ερευνητική ομάδα, με εκείνα που είχαν εκτιμηθεί ως υγιή και συγκροτούσαν τη δεύτερη ομάδα έρευνας. Σε μια συνθήκη των προαναφερθεισών ερευνών, πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ παιδιών των δύο ομάδων, τα οποία, όμως, είχαν αντίστοιχα IQ. Το συμπέρασμα ήταν πως οι μαθητές που είχαν μαθησιακές προβλήματα, παρουσίαζαν σημαντικές δυσκολίες στις μνημονικές ασκήσεις (Pickering & Gathercole 2004) σε αντιπαράβολή με εκείνους που δεν είχαν. Σε όμοια αποτελέσματα κατέληξαν και οι Van der Molen et al. (2007), με έρευνα που έκαναν σε παιδιά με IQ: 55-85. Απεφάνθησαν, μάλιστα, πως το υποσύστημα της φωνολογικής ενημερότητας, το οποίο θεωρείται υπεύθυνο για τα γνωστικά προβλήματα είναι καίριας σημασίας, καθώς μπορεί να οδηγήσει στην διορθωτική (θεραπευτική) εκπαίδευση των παιδιών με μαθησιακές δυσκολίες. Οι Kyllonen, & Christal (1990), υποστήριξαν ότι υπάρχει σημαντική θετική σύνδεση μεταξύ κατανόησης και μνήμης εργασίας. Με έρευνες σε ενήλικους διαπιστώθηκε συσχέτιση που κυμαίνονταν

από 0.80 μέχρι 0.90. Ωστόσο, επειδή τα στοιχεία τους δεν ήταν αρκετά όμοια, υπέθεσαν πως η κατανόηση συνδέεται περισσότερο με τις γενικές γνώσεις παρά με τη μνήμη εργασίας.

<b>Λειτουργία</b>	<b>Φωνολογικό κύκλωμα</b>	<b>Κεντρικό Σύστημα Ελέγχου</b>
Απόκτηση λεξιλογίου	Καθοριστική για τη μακροπρόθεσμη εκμάθηση της φωνολογικής μορφής των νέων λέξεων	Πιθανή συμβολή στην εύρεση της σημασιολογίας νέων λέξεων
Ανάγνωση	Συμβολή στην ανάπτυξη μιας στρατηγικής φωνολογικής (από)κωδικοποίησης	Άγνωστη
Κατανόηση Κειμένου	Συμβολή στη δημιουργία και διατήρηση μιας φωνολογικής αναπαράστασης για υποβοήθηση της κατανόησης εκτεταμένου ή σύνθετου μηνύματος	Συμβολή στη συντακτική και σημασιολογική επεξεργασία της πληροφορίας και στη συγκράτηση των προϊόντων της επεξεργασίας
Αναγνώριση Λέξεων	Καμία συμβολή, εκτός από την περίπτωση πολύπλοκων κρίσεων σχετικά με τη φωνολογική δομή των λέξεων	Άγνωστη

**Πίνακας 2.** Συμβολή της εργαζόμενης μνήμης στην μάθηση- απόκτηση γλωσσικών λειτουργιών (Τροποποιημένος από τους Gathercole & Baddeley 1993).

### **B.1.3 ΔΙΑΦΟΡΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΜΝΗΜΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ**

Έχει αναπτυχθεί μέχρι σήμερα ένας σημαντικός αριθμός αξιολογών θεωρητικών μοντέλων ανάλυσης της μνήμης εργασίας, τα οποία έχουν καταγράψει την εν λόγω μνημονική διεργασία αναφορικά με τον ρόλο και τη σημασία της στην επιτέλεση των ανώτερων γνωστικών διεργασιών, καθώς και ως προς τα διάφορα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της, όπως είναι ο χρόνος διάρκειας της και η χωρητικότητα της.

#### **B.1.3.1 ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΩΝ ΕΝΣΩΜΑΤΩΜΕΝΩΝ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΩΝ**

Το μοντέλο των ενσωματωμένων διαδικασιών του Cowan (Cowan's Embedded-process Model), παρουσιάζει την εργαζόμενη μνήμη σαν το σύστημα στο οποίο διατηρούνται για πολύ μικρό χρονικό διάστημα, της τάξεως των 10 έως 20 δευτερολέπτων, όλες οι πληροφορίες που απαιτούνται για ένα γνωστικό έργο.

Σύμφωνα με τον Cowan η εργαζόμενη μνήμη είναι ένα υποσύστημα της μακρόχρονης μνήμης και η προσοχή είναι ένα υποσύστημα της εργαζόμενης μνήμης. Προτείνοντας, ως εκ τούτου ένα συνολικό σύστημα μνήμης στο οποίο η εργαζόμενη μνήμη αποτελεί το σύνολο των πληροφοριών που δύνανται να ενεργοποιηθούν την οποιαδήποτε στιγμή, προκειμένου να διεκπεραιώσουν μια διαδικασία. Τα στοιχεία αυτά μπορεί να αποτελούν νέες πληροφορίες που εισάγονται στην εργαζόμενη μνήμη μέσω της προσοχής ή, ήδη, υπάρχοντα δεδομένα της μακρόχρονης μνήμης, τα οποία είναι σχετικά με το ερέθισμα από το οποίο ενεργοποιούνται για να φέρουν εις πέρας.

Η μνήμη εργασίας είναι η σύνθεση της προσοχής και των ενεργοποιημένων στοιχείων. Σύμφωνα με τον Cowan, το σύστημα της εργαζόμενης μνήμης αποτελεί κατ' ουσίαν ένα μείγμα κινήτρων, προσοχής και στοιχείων της μακρόχρονης μνήμης, τα οποία ελέγχονται από τον κεντρικό επεξεργαστή. Θα μπορούσαμε, δηλαδή, να πούμε πως η εργαζόμενη μνήμη αναφέρει τις πληροφορίες στη μακρόχρονη μνήμη, η οποία ενεργοποιείται πάνω από έναν συγκεκριμένο ουδό. Στο εν λόγω μοντέλο, η προσοχή αντικαθιστά τα χωριστά υποσυστήματα του κεντρικού επεξεργαστή και του διαχειριστή επεισοδίων του μοντέλου του Baddeley, και είναι σε θέση να διαχειριστεί τρία με πέντε στοιχεία της ενεργοποιημένης πληροφορίας κάθε φορά. Η συνειδητή επεξεργασία της



πληροφορίας υποστηρίζει τη σταθερή μετακίνηση και τον περιορισμό της προσοχής στην πληροφορία που θεωρείται απαραίτητη. Σύμφωνα με το υπό αναφορά μοντέλο, οι νέες πληροφορίες καταχωρίζονται με τις, ήδη, υπάρχουσες, στο ίδιο εννοιολογικό πλαίσιο, και συνεπώς ανασύρονται ευκολότερα την απαιτούμενη στιγμή.

Σύμφωνα με τον Cowan, στην περίπτωση της εικονικής βραχύχρονης μνήμης ή της μακρόχρονης εργαζόμενης μνήμης, οι πληροφορίες δεν φθείρονται με το χρόνο. Εντούτοις, υπάρχει η πιθανότητα να μην ανασυρθούν, είτε γιατί το εννοιολογικό πλαίσιο της αποθήκευσης άλλαξε, είτε γιατί ανεξάρτητες πληροφορίες, παρεμποδίζουν εκείνες που αναζητούνται. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφερθεί πως η μνήμη συνιστά μια ενιαία δομή, στην οποία οι κανόνες συγκράτησης και αποθήκευσης είναι όμοιοι και ισχύουν για κάθε έργο (Cowan 2005).

### **B.1.3.2 ΤΟ ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΗΣ ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΟΧΗΣ**

Οι Kane και Engle, προτείνουν τη θεωρία της εκτελεστικής προσοχής (executive attention model), (Engle 1996, 2002, Kane et al. 2001) και

απεικονίζουν την εργαζόμενη μνήμη ως ένα μοντέλο εκτελεστικής λειτουργίας της προσοχής, το οποίο είναι ευδιάκριτο από τη βραχύχρονη μνήμη. Υποθέτουν ότι η χωρητικότητα της εργαζόμενης μνήμης δεν αφορά στο μνημονικό εύρος της βραχύχρονης μνήμης, αλλά στην ικανότητα του ελέγχου της προσοχής αναφορικά με την ενεργοποίηση της πληροφορίας και την ταχεία ανάκτηση της. Ο όρος « έλεγχος της προσοχής» άπτεται της αποτελεσματικής διατήρησης του ερεθίσματος, του τελικού στόχου ή των ενεργοποιημένων συναφών πληροφοριών και της εύκολης παρέμβασης στην επιτυχή αναστολή μη σχετικών ερεθισμάτων.

### **B.1.3.3 TO MONTELO OBERAUER'S FACET**

Ο Oberauer (2000, 2003) διακρίνει τη μνήμη εργασίας σε δύο γενικές διαστάσεις: α) Στην όψη του περιεχομένου, η οποία περιέχει δύο παράγοντες, τον λεκτικό και τον αριθμητικό, και β) στον σχηματικό και χωρικό. Η δεύτερη διάσταση αποτελείται από τρεις γενικές διαδικασίες, την εκτελεστική, του συντονισμού και της επίβλεψης. Θεωρεί ότι η μνήμη περιεχομένου, την οποία αναφέρει σαν ταυτόχρονη αποθήκευση και επεξεργασία (simultaneous storage and processing) είναι η κύρια λειτουργία της εργαζόμενης μνήμης. Ο συντονισμός (coordination) είναι η ικανότητα να δημιουργεί καινούριες σχέσεις

μεταξύ των στοιχείων και να παράγει καινούριες πληροφορίες και η επίβλεψη (supervision) είναι υπεύθυνη για την παρακολούθηση της επιλεκτικής ενεργοποίησης των κατάλληλων αναπαραστάσεων και την καταστολή των μη σχετικών.

Σε μια προσπάθεια καλύτερου διαχωρισμού της βραχύχρονης από την εργαζόμενη μνήμη, ο Oberauer et al. (2003) ορίζουν την εργαζόμενη μνήμη ως μια διαδικασία μεταφοράς της πληροφορίας ή παραγωγής νέας πληροφορίας. Η εν λόγω θεώρηση, συστήνει την εργαζόμενη μνήμη ως μια λειτουργία επανάληψης ή ομαδοποίησης των στοιχείων.

#### **B.1.3.4 ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΑ ΜΟΝΤΕΛΑ**

##### **A. Μοντέλο ACT-R (Adaptive Control of Thought-Rational)**

Το μοντέλο των Lovett, Reder και Lebiere (1999) ανήκει στο χώρο των υβριδικών υπολογιστικών μοντέλων (ACT-R Model), και καθορίζεται από μία σταθερή υπολογιστική αρχιτεκτονική, η οποία εφαρμόζεται σε όλα τα γνωστικά έργα. Θα μπορούσαμε να πούμε πως ομοιάζει με τα μοντέλα των Baddeley και Logie, επειδή δίνει ιδιαίτερη έμφαση στη στενή σύνδεση της προσοχής με τη μνήμη εργασίας. Σύμφωνα με το μοντέλο αυτό, η εργαζόμενη μνήμη αποτελεί το πιο ενεργοποιημένο υποσύστημα της δηλωτικής μνήμης, με αποτέλεσμα οι

αναπαραστάσεις της να είναι όμοιες με εκείνες της δηλωτικής γνώσης. Η δηλωτική γνώση αναπαριστάνεται σαν κόμβοι σε ένα δίκτυο στο οποίο οι διάφορες εισερχόμενες πληροφορίες χρησιμοποιούν διαφορετικούς συνδυασμούς συνδέσεων. Οι θεμελιώδεις μηχανισμοί που επηρεάζουν τη λειτουργία της εργαζόμενης μνήμης είναι οι ακόλουθοι: α) Η ενεργοποιημένη προσοχή, η οποία αποτελεί ένα είδος έντασης της προσοχής (attentional energy) από τον τρέχοντα στόχο προς τους σχετικούς κόμβους της δηλωτικής μνήμης και β) η ενημερότητα των κόμβων που έχουν ενεργοποιηθεί στη βάση, ή η καταστροφή τους. Τα δύο αυτά είδη της ενεργοποίησης συνδέονται και καθορίζουν την προσβασιμότητα των ενεργοποιημένων κόμβων, με αποτέλεσμα οι κόμβοι, οι οποίοι ενισχύονται, να τείνουν να έχουν μικρότερη καθυστέρηση. Οι εν λόγω μηχανισμοί βρίσκονται διαρκώς σε λειτουργία, επηρεάζοντας την πρόσβαση στη δηλωτική γνώση και επιτρέποντας τη μάθηση ή τη λήθη των αντίστοιχων στόχων. Επομένως, οι αναπαραστάσεις της εργαζόμενης μνήμης είναι όμοιες με εκείνες των ενεργοποιημένων κόμβων. Οι συνδέσεις των κόμβων μπορεί να γίνουν με διαφορετικούς τρόπους, όπως, ακριβώς, διαφορετικοί άνθρωποι κωδικοποιούν κατά τρόπο διαφορετικό ένα όμοιο αντικείμενο, βάσει των διαφορετικών χαρακτηριστικών του. Ως εκ τούτου, σε ένα ζεύγος κόμβων που παρουσιάζει δύο στοιχεία, τα στοιχεία αυτά μπορεί να είναι περισσότερο ή

λιγότερο όμοια μεταξύ διαφορετικών ατόμων. Η ομοιότητα των στοιχείων σε διπλά έργα εφαρμόστηκε σε πολλές μελέτες (Baddeley & Lieberman 1980, Logie 1996, Shah & Miyake 1996).

Η εργαζόμενη μνήμη είναι ένα σύστημα που αποτελείται από διάφορα υπο-στοιχεία, τα οποία συνδυαζόμενα, καθορίζουν την προσβασιμότητα σε κάθε ένα κόμβο. Οι περισσότερο ενεργοποιημένοι κόμβοι είναι πιο πιθανό να ανακληθούν σε μικρότερο χρονικό διάστημα, σε αντίθεση με εκείνους που υπολείπονται ενεργοποίησης. Σύμφωνα με το παρόν μοντέλο, κάθε εισερχόμενο ερέθισμα φέρει μια ποσότητα ενέργειας, η οποία, κατά πρώτο λόγο, πρέπει να μοιραστεί στα στοιχεία που αποτελούν το στόχο και κατά δεύτερο λόγο, να διαχωριστεί στους γειτονικούς κόμβους του συστήματος της δηλωτικής γνώσης. Όμοιοι κόμβοι, καθώς και όμοιες διαδικασίες διάχυσης της ενεργοποίησης εμπλέκονται σε όλες τις γνωστικές διεργασίες, στις οποίες συμμετέχει η εργαζόμενη μνήμη. Επομένως, τα πιο σύνθετα γνωστικά έργα έχουν σαν αποτέλεσμα περιορισμένη επίδραση της εργαζόμενης μνήμης, εφόσον απαιτούν ενεργοποίηση περισσότερων και πιο απομακρυσμένων κόμβων. Αναφορικά με τα πολύπλοκα γνωστικά έργα, το μοντέλο ACT-R παρουσιάζει αξιόλογες ποιοτικές και ποσοτικές μετρήσεις, αναμενόμενες καθυστερήσεις και πιθανότητες ανάκλησης.

Η εργαζόμενη μνήμη χαρακτηρίζεται ως το πιο ενεργοποιημένο υποσύστημα της μακρόχρονης μνήμης. Τα στοιχεία της μνήμης εργασίας τείνουν να είναι οι κόμβοι εκείνοι της δηλωτικής μνήμης, οι οποίοι είναι στενά συνδεδεμένοι με τον πρόσφατο στόχο (δηλαδή εκείνον που λαμβάνει τη μεγαλύτερη ενεργοποίηση). Ταυτόχρονα, θεωρείται δυνατό να είναι ενεργοποιημένοι και άλλο κόμβοι, οι οποίοι δεν είναι συνδεδεμένοι με τον πρόσφατο στόχο, αλλά διεγείρονται λόγω της μεγάλης ενεργοποίησης τη βάση.

## **B. Μοντέλο EPIC (Executive-Process/Interactive-Control Model)**

Το μοντέλο των Kieras, Meyer, Mueller, Seymour (1999) ανήκει, επίσης, στο χώρο των υπολογιστικών μοντέλων για την εργαζόμενη μνήμη και αποτελεί τη σύνθεση κάποιων άλλων μοντέλων. Το EPIC είναι το μοναδικό μοντέλο ως προς την ανάπτυξη της αλληλεπίδρασης μεταξύ αντίληψης και κίνησης, καθώς και το μόνο που δίνει έμφαση στον έλεγχο της συμπεριφοράς. Σύμφωνα με το παρόν μοντέλο, η ενεργός μνήμη αποτελείται από πολλαπλά διαφορετικά υποσυστήματα, των οποίων, ο συντονισμός δεν αποδίδεται στην λειτουργία ενός κεντρικού επεξεργαστή. Θεωρείται, αντιθέτως, πως η εργαζόμενη μνήμη

ελέγχεται από μία εξειδικευμένη εκτελεστική διαδικασία, η οποία διατηρεί, ανανεώνει και χειρίζεται τα δεδομένα της, προκειμένου να φέρει εις πέρας τις διεργασίες συντονισμού. Η συνεργασία των εν λόγω υποσυστημάτων οδηγεί στην παραγωγή της συμπεριφοράς. Ο περιορισμός που εμφανίζεται στη μνήμη εργασίας του EPIC είναι η πεπερασμένη ταχύτητα της διαδικασίας και η κατάρρευση του συμβολικού κώδικα κατά το διαχωρισμό της αισθητηριακής μνήμης. Τα υποσυστήματα της εργαζόμενης μνήμης παίζουν πολλαπλό υποστηρικτικό ρόλο στην παραγωγή της πληροφορίας. Μια λεκτική πληροφορία απαιτεί παρέμβαση από την ακουστική εργαζόμενη μνήμη, από τη μνήμη που συσχετίζεται με την παραγωγή φωνής, καθώς και από τη διαδικασία του τελικού ελέγχου. Ομοίως, η οπτική μνήμη, η κινητική μνήμη και η διαδικασία ελέγχου συνεργάζονται για την παραγωγή της οπτικοχωρικής πληροφορίας. Κατά το μοντέλο EPIC, η εργαζόμενη και η μακρόχρονη μνήμη είναι δύο εντελώς διαφορετικά συστήματα, τα οποία, όμως, συνεργάζονται.

### **Γ. Μοντέλο Young και Lewis**

Οι Young και Lewis (1999), προτείνουν ένα γενικότερο γνωστικό μηχανισμό, ο οποίος λειτουργεί κατά τρόπο σειριακό και αποτελείται από ένα διφασικό

κύκλο απόφασης, δηλαδή δύο μνήμες. Μια μακρόχρονη ή μνήμη παραγωγής, απεριόριστου μεγέθους που αποθηκεύει μόνιμα τη γνώση, και μια δυναμική μνήμη, η οποία συγκρατεί τις πληροφορίες που απαιτούνται για ένα συγκεκριμένο έργο, έτσι ώστε να εξαφανίζεται μόλις ικανοποιείται το έργο αυτό.

Η μνήμη εργασίας λειτουργεί ως ένας συντονιστής μεταξύ του περιβάλλοντος και του γνωστικού συστήματος. Εμφανίζεται δε σαν μια διακριτή μνήμη, η οποία έχει βραχύχρονο χαρακτήρα. Το τελευταίο αυτό στοιχείο διαφαίνεται από το γεγονός της σύνδεσής της με στόχους και προβλήματα, τα οποία όταν ικανοποιούνται ή επιλύονται αντίστοιχα, η μνήμη εργασίας εξαφανίζεται.

Σύμφωνα με το παρόν μοντέλο, οι μηχανισμοί της εργαζόμενης μνήμης βρίσκονται διασκορπισμένοι και στις δύο μνήμες. Η μακρόχρονη μνήμη γίνεται αντιληπτή ως ένα συστατικό της ενεργούς μνήμης, καθώς κωδικοποιεί μέσω της μάθησης, διάφορες πληροφορίες που προκύπτουν από τη διαχείριση έργων. Κατά την εν λόγω θεώρηση, η εργαζόμενη μνήμη δεν αποτελεί ξεχωριστό σύστημα από τη μακρόχρονη μνήμη, εφόσον παρεμβάλλονται συνθήκες μάθησης που επηρεάζουν τη λειτουργία της ενεργούς μνήμης.



# ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ



# ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

## ΠΡΩΤΗ ΕΝΟΤΗΤΑ

### ΓΕΝΙΚΟΣ ΣΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Στην σημερινή μετα-GWAS (μετα-γονιδιωματική) εποχή είναι σημαντικό να ανακαλύψουμε τον τρόπο επίδρασης των κοινών γονιδίων-κινδύνου, τα οποία 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 τη 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 τον κίνδυνο για ψυχική νόσο. Αυτό θα οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας των ψυχικών νόσων, η οποία με τη σειρά της θα βελτιώσει τη διάγνωσή τους και τη θεραπεία τους που μέχρι σήμερα γινόταν εμπειρικά και με βάση μόνο τα ορατά φαινομενολογικά συμπτώματα χωρίς αντιστοιχία με το βιολογικό και γενετικό υπόβαθρο.

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 βαρύτατη συγχυτική επίδραση των συμπτωμάτων της νόσου επί των μετρούμενων εγκεφαλικών λειτουργιών συμπεριφορών, η βαρύτατη 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 τον ρόλο των γενετικών πολυμορφισμών τριών διαφορετικών γονιδίων, τα οποία συσχετίζονται με σοβαρή ψυχική νόσο σε υγιή άτομα από τον γενικό πληθυσμό. Για τις γενετικές μελέτες μας επιλέξαμε: Α) Τον πολυμορφισμό rs10503253 C/A του γονιδίου *CSMD1* που έχει χαρακτηριστεί ως παράγοντας κινδύνου για σχιζοφρένεια. Β) Τον πολυμορφισμό rs1229761 G/C του γονιδίου *FOXp2*, το οποίο είναι κεντρικό στην ομαλή ανάπτυξη της γλωσσικής ικανότητας. Η εξέλιξη της γλωσσικής έκφρασης είναι ουσιαστική στην παθοφυσιολογία σοβαρών ψυχικών νόσων, όπως η σχιζοφρένεια, ο αυτισμός και η ΔΕΠΥ, στις οποίες υπάρχουν ενδείξεις ότι εμπλέκεται ο υπό μελέτη πολυμορφισμός και Γ) τον πολυμορφισμό rs4680 Val158Met του γονιδίου *COMT*, του οποίου ο ρόλος στην φυσιολογική λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού έχει μελετηθεί διεξοδικά. Οι φαινότυποι επι των οποίων μελετήσαμε την επίδραση των ανωτέρω γονιδίων ήταν η προπαλμική αναστολή, η γενική γνωστική ικανότητα, οι επιτελικές λειτουργίες και τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας.



## ΜΕΘΟΔΟΙ

### Συμμετέχοντες στη μελέτη

Τα υποκείμενα της έρευνας προήλθαν από το πρώτο κύμα των συμμετεχόντων της κοόρτης LOGOS (Learning On Genetics Of Schizophrenia Spectrum). Στην κοόρτη LOGOS εξετάσθηκαν 1149 νέοι άνδρες (μέση ηλικία  $21.95 \pm 3.5$ , Εύρος: 18-29), κληρωτοί από τον Ελληνικό Στρατό, οι οποίοι επελέγησαν με τυχαίο τρόπο κατά το χρονική περίοδο από τον Ιούνιο του 2008 έως τον 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 απηλλαγμένοι από σοβαρές ψυχικές ασθένειες. Ωστόσο, όλα τα υποκείμενα υποβλήθηκαν σε σύντομη δομημένη Νευροψυχιατρική συνέντευξη κατά SCID-I με το Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I, Sheehan et al. 1998) για τη λήψη του ιατρικού ιστορικού τους, 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 δεικτών καταγωγής (ancestry markers) (Roussos et al. 2009b).

**Αυτοαξιολόγηση Συναισθηματικής Καταστάσεως μέσω των κλιμάκων VAS, πριν και μετά τη διαδικασία μέτρησης του Ανακλαστικού Startle.**

Τα υποκείμενα, κατά την άφιξή τους στο εργαστήριο (στο χώρο εξέτασης), αξιολογούνταν για τη συναισθηματική τους κατάσταση (εγρήγορση, άγχος και δυσφορία) μέσω του συστήματος αξιολόγησης 10-cm της οπτικής αναλογικής 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 ανακοινώνονταν οι οδηγίες για το σύνολο της διαδικασίας.

### **Εκτίμηση του Αισθητικοκινητικού Ηθμού μέσω μετρήσεως της Προπαλμικής Αναστολής (PPI) του ακουστικού Αντανακλαστικού Αιφνιδιασμού.**

Ο αισθητικοκινητικός ηθμός αποτελεί κεντρικό ανασταλτικό μηχανισμό, ο οποίος βρίσκεται στη βάση των ανώτερων γνωστικών λειτουργιών στον άνθρωπο και κάνει ορατή την παρουσία του, όπως τον μετράμε αντικειμενικά σε συνθήκες εργαστηρίου (δες παρακάτω) με την μέθοδο της Προπαλμικής Αναστολής (ΠΠΑ) του ακουστικού αντανακλαστικού (Acoustic Startle) αιφνιδιασμού (AA) (Swerdlow 1996, Braff 1999, Granholm et al. 1999). Ο ηθμός λειτουργεί από τα πρώιμα στάδια εισόδου-επεξεργασίας της πληροφορίας. Ο ρόλος του είναι διττός, καθώς, αφενός προστατεύει το ΚΝΣ από την ενδεχόμενη επιβάρυνση που μπορεί να υποστεί, λόγω της έλευσης αδιάφορων ερεθισμάτων και αφετέρου, βοηθά την προσοχή να επικεντρώνεται επιλεκτικά στις πιο σημαντικές για τον οργανισμό περιβαλλοντικές πληροφορίες-

ερεθίσματα (Swerdlow 1996, Braff 1999, Granholm et al. 1999) (βλ. Εισαγωγή).

Ο όρος Προπαλμική Αναστολή (ΠΠΑ) του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (AA) αναφέρεται στην μείωση του εύρους του εν λόγω αντανακλαστικού (βλ. Εισαγωγή), όταν ένα σχετικά ασθενές ερέθισμα (προπαλμός) προηγείται κατά 30 - 500ms του έντονου εκλυτικού ερεθίσματος (παλμός) (Hoffman & Wible 1969, Graham 1975, Hoffman & Ison 1980, Ison & Hoffman 1983).

Για την έρευνά μας, χρησιμοποιήσαμε μία συσκευή ηλεκτρομυογραφικής καταγραφής του ακουστικού αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (EMG SR-LAB, San Diego Instruments, San Diego, California) μέσω της σύσπασης του δεξιού περιοφθαλμικού μυός. Τα εκλυτικά ερεθίσματα (παλμοί) συνίσταντο σε αιφνίδιες εκπομπές λευκού θορύβου, χρονικής διάρκειας 40-ms και εντάσεως 115-dB, ενώ οι προπαλμοί συνίσταντο σε αιφνίδιες εκπομπές λευκού θορύβου χρονικής διάρκειας 20-ms, εντάσεως 75-dB και 85-dB (5 και 15-dB αντιστοίχως πάνω από τον 70-dB θόρυβο υποβάθρου). Οι καταγραφές ξεκινούσαν 3 λεπτά μετά την έναρξη του ήχου υποβάθρου, χρονικό διάστημα απαραίτητο για την προσαρμογή των συμμετεχόντων. Η περίοδος καταγραφής περιελάμβανε 12 εκπομπές μεμονωμένων παλμών και 36 εκπομπές συνδυασμού προπαλμού-παλμού. Πραγματοποιήθηκε χρήση τριών κύριων χρονικών διαστημάτων (από την έναρξη του προπαλμού έως την έναρξη του παλμού) (30, 60, και 120 ms).

Για κάθε χρονικό διάστημα, υπήρξαν έξι προσπάθειες με προπαλμό εντάσεως 75 dB και έξι προσπάθειες με προπαλμό εντάσεως 85 dB. Όλες οι προσπάθειες πραγματοποιήθηκαν με μία ψευδοτυχαία σειρά, με τον περιορισμό ότι δύο όμοιες προσπάθειες δεν μπορούσαν να συμβούν διαδοχικά. Το χρονικό διάστημα μεταξύ δύο προσπαθειών κυμάνθηκε από 9 έως 23 δευτερόλεπτα (μέσος όρος 15s). Το συνολικό διάστημα διεξαγωγής της εξέτασης ήταν 15 λεπτά. Κατά τη μελέτη μας, εξετάστηκαν 936 υποκείμενα, τόσο για το βασικό ανακλαστικό αιφνιδιασμού, όσο και για την προπαλμική του αναστολή.

### **Νευρογνωστική Εκτίμηση (Neurocognitive Assessment)**

Για την φαινοτυπική εκτίμηση των επιτελικών λειτουργιών χρησιμοποιήθηκε η Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), η οποία περιλαμβάνει μια συστοιχία μη λεκτικών νευροψυχολογικών δοκιμασιών (Stockings of Cambridge, Spatial Working Memory, Rapid Visual Information Processing), χορηγούμενων με τη βοήθεια μιας οθόνης αφής υψηλής ανάλυσης (Advantech) και/ή μίας καίριας απάντησης (απάντηση-κλειδί). Επίσης, χρησιμοποιήθηκε μία σειρά επιπρόσθετων νευρογνωστικών δοκιμασιών, οι

οποίες χορηγούνταν από ηλεκτρονικό υπολογιστή (n-Back Sequential Letter task, Wisconsin Card Sorting Test, Iowa Gambling Task), ενώ οι λεκτικές δοκιμασίες Stroop Color/Word Interference Test και Word Lists subtest of the Wechsler Memory Scale-Revised χορηγήθηκαν με κλασσικό «pencil and paper» τρόπο. Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε κάθε μια από τις δοκιμασίες, για τις οποίες ακολουθεί λεπτομερής περιγραφή, με την ίδια σειρά.

**I. Stockings of Cambridge (SOC-CANTAB)** για την αξιολόγηση της ικανότητας σχεδιασμού επίλυσης (αφηρημένων) προβλημάτων μη συναισθηματικού χαρακτήρα (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 στόχους» 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 κινητοποιούνται να σχεδιάσουν νοητικά την πλήρη ακολουθία των

κινήσεων, οι οποίες 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 σωστά με τον ελάχιστο αριθμό κινήσεων καταγράφονται. Η ελλιπής απόδοση στη δοκιμασία αυτή 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.

**II. 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, τα οποία εμφανίζονται τυχαία σε διάφορα σημεία της οθόνης, έως ότου ανακαλύψουν ένα μόνο σύμβολο που, ανά πάσα στιγμή, είναι κρυμμένο σε ένα από τα προβαλλόμενα τετράγωνα. Το κλειδί των οδηγιών, οι οποίες δίνονται

εξ αρχής, είναι ότι το σύμβολο μπορεί να βρεθεί εντός ενός συγκεκριμένου τετραγώνου μόνο μια φορά, με αποτέλεσμα το εν λόγω τετράγωνο να μην επιτρέπεται να επαναχρησιμοποιηθεί, καθώς δεν επρόκειτο ποτέ ξανά να περιέχει το σύμβολο. Σε κάθε δοκιμασία, κάθε κουτί-τετράγωνο χρησιμοποιείται μια φορά ως αποδέκτης του συμβόλου, έτσι ώστε ο συνολικός αριθμός των συμβόλων που αναμένεται να ανακαλυφθούν να αντιστοιχεί στον αριθμό των κουτιών, τα οποία εμφανίζονται στην οθόνη. Τα λάθη βαθμολογούνται σύμφωνα με τον αριθμό των περιπτώσεων κατά τις οποίες το υποκείμενο επιστρέφει για να ανοίξει ένα τετράγωνο - 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 τη 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 στις οποίες ξεκινούν με το ίδιο τετράγωνο, στο κάθε ένα από τα πιο δύσκολα 6- και 8-

κουτιά-τετράγωνα 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.

**III. 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», τα οποία παρουσιάζονται σε ποσοστό 100 ψηφία ανά λεπτό για 4 λεπτά. Οι απαντήσεις καταγράφονται μέσω της πίεσης ενός κουμπιού. Τα κύρια μέτρα επίδοσης, τα οποία 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 ανίχνευση ακολουθιών στόχων) και της προκατειλημμένης απάντησης ( $B'$ : η



τάση να απαντούν ανεξάρτητα από τις ακολουθίες στόχους) είναι επιτεύξιμοι μέσω της θεωρίας ανίχνευσης σημάτων (1, 2), η οποία λαμβάνει υπόψη τόσο την πιθανότητα επιτυχών απαντήσεων (hits), όσο και την πιθανότητα ψευδών απαντήσεων (false alarms).

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

Η διαδικασία n-back είναι μια δοκιμασία μνήμης εργασίας, η οποία 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.

**V. Wisconsin Card Sorting Test (WCST-ηλεκτρονική έκδοση)** για την αξιολόγηση της ικανότητας γνωστικής ευελιξίας (προσαρμογή της στρατηγικής εις απάντηση των μεταβολών του περιβάλλοντος) και εκμάθησης 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, οι οποίες κυμαίνονταν 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 της δοκιμασίας, όπως προτεινόταν από τον Νέλσον, 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, οι οποίες επιτυγχάνονταν, Milner-type επίμονα λάθη [λάθη που λάμβαναν χώρα στο αμέσως προηγούμενο στάδιο της δοκιμασίας], Nelson-type επίμονα λάθη [όλα τα άλλα επίμονα λάθη], και ο συνολικός αριθμός λαθών.

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

Οι συμμετέχοντες δέχονται την εντολή να επιλέγουν κάθε φορά μια κάρτα εκ των τεσσάρων στοιβών από κάρτες (A, B, Γ, Δ), οι οποίες εμφανίζονται στην οθόνη. Ως στόχος τους, προσδιορίζεται το κέρδος το δυνατόν περισσότερων εικονικών χρημάτων. Τα υποκείμενα δεν γνωρίζουν ότι οι στοιβές A και B συνδέονται με υψηλή χρηματική αμοιβή, αλλά και υψηλά πρόστιμα (νομισματικές απώλειες), ενώ οι στοιβές Γ και Δ περιέχουν 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 προτιμήσεις αφορούν στην στοίβα 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 σε 5 διαφορετικές ομάδες καρτών, όπου η κάθε μια περιλαμβάνει 20 κάρτες, μας επιτρέπει να καθορίζουμε το ποσοστό της μάθησης κατά τη διάρκεια του έργου. Τα αποτελέσματα περιλαμβάνουν: (α) τον συνολικό αριθμό των καρτών, οι οποίες επιλέγονται από τις πλεονεκτικές στοίβες Γ και Δ, μείον τον συνολικό αριθμό των καρτών, οι οποίες επιλέγονται από τις "επικίνδυνες" στοίβες Α και Β. Η επίτευξη υψηλότερης βαθμολογίας είναι δηλωτική καλύτερης επίδοσης, (β) το συνολικό χρηματικό ποσό, το οποίο κερδίζει το υποκείμενο και (γ) την σφαιρική μάθηση, η οποία καθορίζεται από τη διαφορά μεταξύ της ομάδας 5 και της ομάδας 1, του αριθμού, δηλαδή, των καρτών, οι οποίες μεταφράζονται σε πλεονεκτικές επιλογές μείον του αριθμού των καρτών, οι οποίες συμβολίζουν τις λανθασμένες επιλογές.

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

Χρησιμοποιήθηκε η έντυπη έκδοση της δοκιμασίας αυτής. Τα υποκείμενα καλούνταν να εξεταστούν σε τρεις συνεχόμενες ενότητες της δοκιμασίας, όπου η καθεμία διαρκούσε 45sec. Κατά την πρώτη, είχαν την υποχρέωση να διαβάσουν τα ονόματα των χρωμάτων, τα οποία 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, το οποίο ανέγραφε η λέξη (π.χ. η λέξη «κόκκινο», τυπωμένη με μπλε μελάνι έπρεπε να χαρακτηριστεί ως μπλε). Οι εν λόγω διαδικασίες κατέληγαν στη 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 να ονοματίσει στην CW κατάσταση και προερχόταν από τον τύπο  $(W \times C)/(W+C) = CW'$ .

**VIII. 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 τη συγκεκριμένη 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 μπορούν 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 ερωτούνται, προκειμένου 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).

## Γνωρίσματα Προσωπικότητας (Personality Traits)

Η Φαινοτυπική εκτίμηση των «Συναισθηματικών και μη Συναισθηματικών Χαρακτηριστικών της Προσωπικότητας» έλαβε χώρα μέσω της χορήγησης των ακόλουθων ερωτηματολογίων:

α) Το δομημένο ερωτηματολόγιο από τους Carver και White για το σύστημα αναστολή συμπεριφοράς/ενεργοποίηση συμπεριφοράς, (Carver & White's Behavioral Inhibition/Activation Systems) (BIS/BAS) (Carver C & White T 1994), είναι μια κλίμακα μέσω της οποίας μετρώνται οι προδιαθεσικές ευαισθησίες των δύο ανωτέρω κινητικών συστημάτων. Αξιολογείται, δηλαδή, η ευαισθητοποίηση του ατόμου προς τα συμπεριφορικά συστήματα αναστολής και ενεργοποίησης. Η κλίμακα BAS, συγκεκριμένα, εκτιμά την τάση παρορμητικότητας ενός ατόμου και περιλαμβάνει υποκλίμακες, όπως είναι η "Fun Seeking" για την εκτίμηση της τάσης προσέγγισης ενός νέου γεγονότος με βάση την πρόθεση της στιγμής, η υποκλίμακα "DRIVE", η οποία εκτιμά τη σταθερή επιδίωξη επιθυμητών στόχων και η υποκλίμακα "Reward Responsiveness" για την εκτίμηση της θετικής απόκρισης προς ένα γεγονός αμοιβής, όταν συμβαίνει ή πρόκειται να συμβεί.

β) Το δομημένο Ερωτηματολόγιο από τον Cloninger για την εκτίμηση της Ιδιοσυγκρασίας και του Χαρακτήρα, (Cloninger's Temperament & Character Inventory) (TCI) (Cloninger et al. 1993). Η εν λόγω κλίμακα εξετάζει τέσσερις διαστάσεις της ιδιοσυγκρασίας, όπως είναι η αποφυγή βλάβης, η αναζήτηση καινοτομίας, η εξάρτηση από την επιβράβευση και η εμμονή, καθώς και τρεις διαφορετικές διαστάσεις του χαρακτήρα, όπως αυτο-κατευθυνσιμότητα, η συνεργασιμότητα και η αυθυπέμβαση.

γ) Το δομημένο από τον Eysenck Ερωτηματολόγιο της Προσωπικότητας, (Eysenck Personality Questionnaire) (EPQ-R) (Hans Jürgen Eysenck & Sybil BG Eysenck 1975), το οποίο αποτελείται από τρεις (3) κλίμακες, μέσω των οποίων αξιολογούνται χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, όπως ο νευρωτισμός, ο ψυχωτισμός και η εξωστρέφεια.

δ) Το δομημένο από τον Spielberger Ερωτηματολόγιο, (Spielberger's Trait Anxiety Inventory) (STAI-T). Πρόκειται για μια Κλίμακα ενδοσκόπησης 40 ερωτήσεων για την εκτίμηση της συναισθηματικής κατάστασης του άγχους (τα αγχώδη χαρακτηριστικά της προσωπικότητας αποτελούν φαινοτυπική εκδήλωση των νευρωσικών διαταραχών).



ε) Το Ερωτηματολόγιο Σχιζοτυπικών χαρακτηριστικών, (Schizotypal Traits Questionnaire) (STQ) (Kelley M & Coursey R 1992) (Claridge & Broks 1984).

Παρέχει το καλύτερο μέτρο της υποκείμενης σχιζοτυπικής διάστασης. Είναι το μοναδικό εκ των ανωτέρω, το οποίο αξιολογεί μη συναισθηματικού τύπου χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, όπως είναι ο παρανοϊκός ιδεασμός, η μαγική σκέψη και οι μη συνήθεις εμπειρίες που αφορούν στην σχιζοτυπία.



# ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΝΟΤΗΤΑ

## ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

### A. Πρώτη Πειραματική Μελέτη

**Ο επικίνδυνος για σχιζοφρένεια πολυμορφισμός rs10503253A/C του γονιδίου CSMD1 επηρεάζει τη γενική γνωστική ικανότητα και τις επιτελικές λειτουργίες σε υγιείς άρρενες.**

#### 1. Εισαγωγή

Η γενική γνωστική δυσλειτουργία είναι ένα σταθερό πυρηνικό (core) χαρακτηριστικό του Συνδρόμου της Σχιζοφρένειας (SCZ), το οποίο ακολουθεί τα κριτήρια που απαιτούνται για να ταυτοποιηθεί ως ένας ενδοφαινότυπος (Gottesman & Gould 2003). Πρόκειται, δηλαδή, για ένα κληρονομήσιμο χαρακτηριστικό, το οποίο έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (SCZ) πριν από την έναρξη της νόσου και το οποίο είναι σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητο από την κλινική κατάσταση και την πορεία της φαρμακευτικής αγωγής (Keshavan et al. 2010, Lewandowski et al. 2011, Keefe & Harvey 2012).

Εκτεταμένες έρευνες σε οικογένειες και διδύμους έχουν οδηγήσει σε αναλύσεις δεδομένων, μέσω των οποίων αποδεικνύεται ο ρόλος των κοινών πρόσθετων γενετικών παραγόντων, τους οποίους είναι πολύ πιθανόν να μοιράζονται τα μέλη της ίδιας οικογένειας και τα δίδυμα αδέρφια (μοίρασμα του ίδιου γενετικού υλικού), θέτοντας τα θεμέλια τόσο για το σύνδρομο της SCZ, όσο και για την παρουσία γνωστικών ελλειμμάτων (e.g., Toulourolou et al. 2010). Επιπλέον, έχει πρόσφατα αποδειχθεί ότι, μέσω αξιολογούμενων αποτελεσμάτων (scores) αυξημένου πολυγονιδιακού κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου της SCZ, μπορεί να προβλεφθεί ο συνολικός όγκος του εγκεφάλου και ο όγκος της λευκής ουσίας (Terwisscha van Scheltinga et al. 2013), καθώς και η γενική γνωστική ικανότητα στο γενικό πληθυσμό (McIntosh et al. 2013). Τα παραπάνω ευρήματα υποδηλώνουν ότι η γενική γνωστική ικανότητα μοιράζεται κοινό γενετικό κίνδυνο με την ασθένεια και αποτελεί, ενδεχομένως, τμήμα του νευρωνικού μηχανισμού μέσω του οποίου διαμεσολαβείται ο κίνδυνος για τη νόσο. Διάφορες γενετικές παραλλαγές (πολυμορφισμοί), οι οποίες σχετίζονται με τη SCZ, έχουν προκύψει από την παγκόσμια έρευνα GWAS [Genome-Wide Association Studies (μελέτες συσχέτισης που καλύπτουν το πλήρες γονιδίωμα)] (Ripke et al. 2011, Smoller et al. 2013). Ο ρόλος τους, ωστόσο, στην παθοφυσιολογία της ασθένειας παραμένει ασαφής. Μια σημαντική κατεύθυνση της ερευνητικής προσπάθειας κατά την μετά – GWAS περίοδο, είναι ο χαρακτηρισμός των λειτουργικών επιδράσεων των νέων και ελάχιστα κατανοητών επικίνδυνων γενετικών πολυμορφισμών στους κρίσιμους για τη νόσο «ενδιάμεσους» φαινοτύπους, όπως είναι η γενική γνωστική ικανότητα. Υγιή υποκείμενα,

προερχόμενα από τον γενικό πληθυσμό, αποτελούν ένα καλό μοντέλο μελέτης των επιπτώσεων που έχουν οι επικίνδυνες για τη SCZ γενετικές παραλλαγές στο κεντρικό νευρικό σύστημα, καθώς τα εν λόγω άτομα στερούνται χαρακτηριστικών γνωρισμάτων (πχ συμπτώματα, αγωγή), τα οποία επιπλέκουν τις μετρήσεις. Η ερευνητική αυτή προσπάθεια έχει, ήδη, αποφέρει σημαντικές γνώσεις αναφορικά με τους νευρωνικούς μηχανισμούς, μέσω των οποίων οι επικίνδυνοι γενετικοί πολυμορφισμοί αυξάνουν την ευαλωτότητα για τη νόσο της SCZ (Meyer-Lindenberg 2010, Roussos et al. 2011a, 2011c, 2012a, 2013a).

Από τους πέντε πιο πρόσφατους γενετικούς πολυμορφισμούς, οι οποίοι προσδιορίστηκαν από την μεγαλύτερη, μέχρι σήμερα, GWAS μελέτη για τη SCZ (Ripke et al. 2011), διαφαίνεται ιδιαίτερα σημαντικός ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (Single Nucleotide Polymorphism, SNP) rs10503253, ο οποίος βρίσκεται εντός των CUB και Sushi multiple domains-1 του γονιδίου CSMD1 στο 8p23.2, δεδομένης προγενέστερης απόδειξης για συσχέτισή του με τον κίνδυνο εκδήλωσης πολλών νευροαναπτυξιακών διαταραχών (Shimizu et al. 2003, Glancy et al. 2009, Havik et al. 2011). Επίσης, σε μια πρόσφατη συνδυαστική ανάλυση, η οποία αφορούσε σε πέντε από τις πιο μεγάλες ψυχικές ασθένειες, όπως είναι ο Αυτισμός, η ΔΕΠΥ, η Μείζων Καταθλιπτική Διαταραχή, η Διπολική Διαταραχή και η Σχιζοφρένεια, διαπιστώθηκε μια επίδραση του πολυμορφισμού rs10503253, η οποία ήταν ειδική για τη νόσο της SCZ (Smoller et al. 2013), έναντι των υπολοίπων νόσων. Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα υποστηρίζουν έναν «κεντρικό» ρόλο του πολυμορφισμού rs10503253 ως ένα παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου της SCZ. Σε μια πρόσφατη

μελέτη, το προδιαθεσικό για τη SCZ αλληλίο A του πολυμορφισμού rs10503253 του γονιδίου CSMD1 συσχετίστηκε με χαμηλότερη επίδοση σε νευροψυχολογικές μετρήσεις της γενικής γνωστικής ικανότητας (IQ) και της μνημονικής λειτουργίας, αλλά όχι και του ελέγχου προσοχής (Donohoe et al. 2013) δύο ανεξάρτητων case control ομάδων. Από την άλλη πλευρά, οι επιπτώσεις του επικίνδυνου αλληλίου A ήταν οριακές και διέφεραν μεταξύ των δειγμάτων, αυξάνοντας την πιθανότητα ψευδών θετικών αποτελεσμάτων λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματος.

Αυτή η ενδιαφέρουσα, αλλά ασαφής πρώτη απόδειξη μας κινητοποίησε προς διερεύνηση των επιπτώσεων του πολυμορφισμού rs10503253 επί της νευροψυχολογικής λειτουργίας σε ένα μεγάλο, δημογραφικά ομοιογενές δείγμα νέων, υγιών Ελλήνων Καυκάσιων αρρένων από τη μελέτη LOGOS (Roussos et al. 2011a, 2011b, 2011c, Roussos et al. 2012a, Jutras-Aswad et al. 2012, Roussos et al. 2013a, 2013b, Giakoumaki et al. 2013). Ελέγξαμε, λοιπόν, την υπόθεση ότι το επικίνδυνο αλληλίο A θα μπορούσε να συσχετίζεται με μειωμένο IQ και φτωχότερη επίδοση στις επιτελικές λειτουργίες και τη μνημονική λειτουργία. Στην υπόθεσή μας συμπεριελήφθη ο έλεγχος της προπαλμικής αναστολής (PPI) του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού (startle reflex), η οποία είναι αποδεδειγμένα ελλειμματική στους ασθενείς με σχιζοφρένεια (Braff et al. 1978) και αναδεικνύεται σε σημαντικό ενδοφαινότυπο για τη νόσο (Roussos et al. 2015). Η Προπαλμική Αναστολή είναι θεωρητικά σημαντική για τις γνωστικές λειτουργίες και πρόσφατες μελέτες στο γενικό πληθυσμό έδωσαν εμπειρικά δεδομένα, τα οποία υποστηρίζουν αυτή την άποψη. Πράγματι, όσο τα επίπεδα

της προπαλμικής αναστολής φθίνουν, τόσο τα ελλείμματα των επιτελικών λειτουργιών προβλέπεται να είναι πιο σημαντικά και πιο εμφανή (Bitsios & Giakoumaki 2005, Bitsios et al. 2006, Giakoumaki et al. 2006).

## **2. Μέθοδοι**

### **2.1 Συμμετέχοντες στη μελέτη**

829 νέοι άρρενες στρατολογήθηκαν από το πρώτο κύμα των συμμετεχόντων της κοόρτης LOGOS (Learning On Genetics Of Schizophrenia Spectrum).

### **2.2 Γονοτυπική Ανάλυση**

Η εξαγωγή γενωμικού (genomic) DNA πραγματοποιήθηκε από τη λήψη φλεβικού αίματος των εθελοντών ή επιχρίσματος από τον βλεννογόνο του στόματος, με την χρήση του QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Hilden, Germany). Για N = 833 συμμετέχοντες, ο γονότυπος rs10503253 λήφθηκε από το διαθέσιμο genome-wide genotyping SNP profiling with the Illumina

HumanOmniExpress BeadChip (San Diego, CA, USA) (Roussos et al. 2013a). Ο γονότυπος για 316 επιπλέον υποκείμενα προσδιορίστηκε μέσω απευθείας αλληλούχισης (direct sequencing) χρησιμοποιώντας τον αυτόματο αναλυτή της Applied Biosystems (ABI). Οι εκκινήτες και οι συνθήκες για την ενίσχυση της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) περιγράφονται στο κείμενο με τα Συμπληρωματικά στοιχεία. Η γονοτυπική ανάλυση έλαβε χώρα, χωρίς να είναι γνωστές οι φαινοτυπικές μετρήσεις. Ο έλεγχος της ποιότητας της γονοτυπικής ανάλυσης διεξήχθη με διπλό έλεγχο (Duplicate checking) σε 50 τυχαία επιλεγμένα δείγματα [N = 40 από το genome-wide profiling, N = 10 από την άμεση γονοτυπική ανάλυση (direct genotyping)] με ποσοστό επαναληψιμότητας μεταξύ των δύο ελέγχων 100 %. Ο συντελεστής call rate σε όλα τα δείγματα ήταν 95,7 % (N=1099/1149). Με βάση τα δεδομένα αυτο-αναφοράς, όλοι οι συμμετέχοντες ήταν Καυκάσιας καταγωγής, η οποία επιβεβαιώθηκε για το σύνολο του δείματός μας με τη μελέτη ειδικών γενετικών δεικτών καταγωγής (genome-wide profiling), βασισμένη στην ανάλυση EIGENSOFT (Price et al. 2006, Patterson et al. 2006). Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω δεδομένα, η ταυτοποίηση αυτο-αναφοράς της Καυκάσιας καταγωγής είναι εξαιρετικά αξιόπιστη στο δείγμα μας, με αποτέλεσμα να καθίσταται αδύνατη η γενετική ανομοιογένεια του υπό έλεγχο πληθυσμού.



## 2.3 Νευρογνωστική Εκτίμηση

Τα υποκείμενα υποβλήθηκαν σε ένα φάσμα γνωστικού τύπου δοκιμασιών με τη χρήση της Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Η CANTAB περιλαμβάνει μια συστοιχία μη λεκτικών νευροψυχολογικών δοκιμασιών, στις οποίες οι συμμετέχοντες καλούνταν να ανταποκριθούν μέσω της αλληλεπίδρασής τους με μια οθόνη αφής υψηλής ανάλυσης (Advantech), δίνοντας καίριες απαντήσεις (απαντήσεις-κλειδιά). Η μνήμη εργασίας και η ανάπτυξη στρατηγικής αξιολογήθηκαν με το Spatial Working Memory task (SWM) (Owen et al. 1990), η ικανότητα σχεδιασμού για την επίλυση προβλημάτων μη συναισθηματικής επεξεργασίας εκτιμήθηκε με το Stockings of Cambridge (SoC) (Owen et al. 1990) και οι λειτουργίες της εστιασμένης/παρατεταμένης προσοχής και της επαγρύπνησης με το Rapid Visual Information Processing task (RVIP) (Park et al. 1994). Εκτιμήσαμε, επίσης, την οπτική μνήμη εργασίας με το N-Back Sequential Letter Task (Braver et al. 1997), την επιλογή της κατάλληλης απάντησης και τις επιπτώσεις της γνωστικής παρεμβολής με το Stroop Color/Word Interference Test (Golden et al. 1978), καθώς και την ικανότητα προσαρμογής της στρατηγικής εις απάντηση στις μεταβολές του περιβάλλοντος/εκμάθηση κανόνων με μια ηλεκτρονική έκδοση του Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Birkett et al. 2008). Η λεκτική μνήμη και μάθηση εκτιμήθηκαν με το Word Lists (WL) subtest of the Wechsler Memory Scale-Revised (Wechsler et al. 1997). Τέλος, σε όλους τους συμμετέχοντες χορηγήθηκε το Iowa Gambling Task (IGT) (Bechara et al. 1994),

προκειμένου να αξιολογηθεί η επίδοση στη λήψη αποφάσεων με βάση τη συναισθηματική επεξεργασία των προσλαμβανόμενων πληροφοριών.

Για μια λεπτομερή περιγραφή όλων των προαναφερόμενων δοκιμασιών, βλέπε το Κεφάλαιο «ΜΕΘΟΔΟΙ».

## **2.4 Το βασικό Αντανακλαστικό Αιφνιδιασμού και η Προπαλμική**

### **Αναστολή (ΠΠΑ)**

Όλοι οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε ψυχοφυσιολογική συνεδρία πρόκλησης και καταγραφής της προπαλμικής του αναστολής του ακουστικού ανακλαστικού αιφνιδιασμού, σύμφωνα με την μέθοδο, η οποία περιγράφηκε στο κεφάλαιο «ΜΕΘΟΔΟΙ». 124 υποκείμενα χαρακτηρίστηκαν ως non-responders (μη αποκρινόμενα), καθώς δεν ανταποκρίνονταν στο ακουστικό ερέθισμα (CC=80, CA=37, AA=7,  $\chi^2=5.9$ ,  $p>0.2$ ). Το γεγονός αυτό είχε ως αποτέλεσμα, η καταγραφή του ανακλαστικού και της προπαλμικής αναστολής να είναι δυνατή σε 778 στο σύνολο υποκείμενα. Από αυτούς οι 18 συμμετέχοντες αποκλείστηκαν λόγω καταγραφών, οι οποίες δεν πληρούσαν τα κριτήρια ποιοτικού ελέγχου. Τελικά, 766 εθελοντές (CC=545, CA=197 και AA=24) με υψηλής ποιότητας καταγραφές υπεβλήθησαν σε περαιτέρω ανάλυση.

## **2.5 Αυτοαξιολόγηση Συναισθηματικής Καταστάσεως μέσω των κλιμάκων VAS, πριν και μετά τη διαδικασία μέτρησης του Ανακλαστικού Startle.**

Τα υποκείμενα, κατά την άφιξή τους στο χώρο εξέτασης του εργαστηρίου, αξιολογούνταν για την τρέχουσα συναισθηματική τους κατάσταση ως προς το αίσθημα του άγχους, την αναγνώριση εγρήγορσης και την αίσθηση δυσφορίας μέσω του συστήματος αξιολόγησης 10-cm της οπτικής αναλογικής 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 του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού, κατά την οποία τους ανακοινώνονταν οι οδηγίες για το σύνολο της διαδικασίας.

## **2.6 Στατιστικές αναλύσεις γονοτυπικών ομάδων**

Για λόγους μείωσης των δεδομένων σε ταξινομημένες μεταβλητές, υποβάλαμε τις μεταβλητές έκβασης από τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες σε ανάλυση κύριων συνιστωσών - Principal Components Analysis (PCA).

Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος περιστροφής Varimax και έγιναν δεκτές συνιστώσες με Eigenvalues >1 και factor loadings >0.5.

Για τις συσχετίσεις γονοτύπου - ποσοτικοποιημένων φαινοτύπων (Dudbridge et al. 2008) χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα QTPHASE (<https://sites.google.com/site/fdudbridge/software/>) από την έκδοση του πακέτου UNPHASED 3.1.7.

Προκειμένου να επιτευχθεί η διόρθωση για πολλαπλές δοκιμασίες (multiple testing) και να μειωθεί η πιθανότητα σφάλματος τύπου I, οι p τιμές διορθώθηκαν κατά Bonferroni post hoc tests, διαιρώντας το 0,05 με το 10 [ο αριθμός των συγκρίσεων που εφαρμόστηκαν: δείκτης νοημοσύνης (IQ) και εννέα (9) παράγοντες που προκύπτουν από την PCA]. Οι επιδράσεις των γονοτυπικών ομάδων επί των εννέα PCA διαστάσεων και του δείκτη νοημοσύνης με p τιμές < 0.005, διορθωμένες κατά Bonferroni ( $0.05/10 = 0,005$ ), θεωρούνται στατιστικά σημαντικές. Ενώ, οι γονοτυπικές επιδράσεις με p τιμές < 0,05 αναφέρονται μόνο ως «προτεινόμενης σημαντικότητας» για μελλοντικές μελέτες.

Υπολογίσαμε την ισχύ, η οποία βασίζεται σε έναν προσθετικό μοντέλο κληρονομικότητας (additive model of inheritance). Η  $\alpha$  τιμή του επιπέδου σημαντικότητας ορίστηκε σε 0,005 και ο έλεγχος της (μηδενικής) υπόθεσης ήταν

δίπλευρος (2-sided). Για δείγμα 829 ( $n = 829$ ) υποκειμένων και συχνότητα του ελάσσονος αλληλίου (Minor Allele Frequency-MAF) 16,5 %, έχουμε 80 % της ισχύος που απαιτείται για την ανίχνευση πολύ μικρών επιδράσεων της τάξεως του 0.1 (Cohen's  $d = 0.205$ , effect size  $r = 0.1$ ).

Τα δεδομένα της επί τοις εκατό προπαλμικής αναστολής (%), υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με μεικτού τύπου  $3 \times 2 \times 3$  ανάλυση διακύμανσης (γονότυπος επί προπαλμό επί μεσοδιάστημα προπαλμού-παλμού).

### **3. Αποτελέσματα**

Μια πλήρης περιγραφή της PCA ανάλυσης για τις γνωστικές μεταβλητές παρέχεται στον Συμπληρωματικό πίνακα. Συνολικά, συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση 22 βασικές γνωστικές μεταβλητές έκβασης και εξήχθησαν εννέα παράγοντες (διαστάσεις), οι οποίες εξηγούν το 77.64% της συνολικής διακύμανσης. Οι εν λόγω διαστάσεις ονομάστηκαν ως εξής: Δηλωτική Μνήμη, Επίλυση προβλημάτων, Παρατεταμένη προσοχή, Έλλειψη προσοχής, Γνωστική ευελιξία/Εκμάθηση κανόνων, Λήψη αποφάσεων υπό συναισθηματική φόρτιση, Λεκτική Μνήμη Εργασίας, Διαμόρφωση στρατηγικής/Χωρική Μνήμη Εργασίας, Χρόνος που απαιτείται για τον Σχεδιασμό της επίλυσης προβλημάτων. (Συμπληρωματικός πίνακας 1).

Οι γονοτυπικές κατανομές κατηγοριοποιήθηκαν ως εξής: CC: 772, CA: 291, AA: 36. Η συχνότητα του αλληλίου C αντιστοιχούσε σε 1835 υποκείμενα και του αλληλίου A σε 363 υποκείμενα, με συχνότητα του ελάσσονος αλληλίου (MAF) 16,5 %. Η γονοτυπική κατανομή ήταν σύμφωνη με τις προσδοκίες κατά Hardy - Weinberg ( $p = 0.19$ ).

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων αναφορικά με τις δημογραφικές μεταβλητές (ηλικία και εκπαίδευση σε έτη), τον αριθμό των καπνιστών προς τους μη καπνιστές, τις συνήθειες καπνίσματος (αριθμός τσιγάρων ανά ημέρα), καθώς επίσης και τη διάθεση των συμμετεχόντων την ημέρα της χορήγησης των δοκιμασιών (Πίνακας 1).

Στον πίνακα 2 παρατηρείται η συσχέτιση του πολυμορφισμού rs10503253 του γονιδίου *CSMD1* με τον δείκτη νοημοσύνης και τις εννέα PCA διαστάσεις, όπως τα στοιχεία αυτά αποκαλύφθηκαν από το πρόγραμμα QTPHASE. Με έντονη γραφή στο επάνω τμήμα του πίνακα διακρίνονται οι διορθωμένες κατά Bonferroni P Τιμές  $<0.005$ , οι οποίες θεωρούνται στατιστικά σημαντικές. Η στήλη P' του πίνακα αναφέρεται σε τιμές που προέρχονται από τη συμβολή της ηλικίας, της εκπαίδευσης και του αριθμού τσιγάρων ανά ημέρα, οι οποίες ελήφθησαν ως συνμεταβλητές. Το σύμβολο μείον σημαίνει χαμηλότερο σκορ στο επικίνδυνο αλληλίο A. Αποδεικνύεται, λοιπόν, ότι το προδιαθεσικό αλληλίο A του πολυμορφισμού rs10503253 συσχετίστηκε με χαμηλότερο δείκτη νοημοσύνης (IQ), με φτωχότερη ικανότητα στη Διαμόρφωση στρατηγικής μέσω της δοκιμασίας για τη χωρική μνήμη εργασίας, καθώς και με μικρότερη επίδοση στη δοκιμασία, η οποία εκτιμά την ικανότητα επίλυσης προβλημάτων χωρίς την

εμπλοκή του συναισθήματος. Στη συγκεκριμένη δηλαδή, δοκιμασία, τα υποκείμενα, τα οποία έφεραν το επικίνδυνο αλλήλιο ανέλυναν λιγότερο χρόνο στον αρχικό σχεδιασμό για την επίλυση προβλημάτων, αλλά είχαν μεγαλύτερους χρόνους κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας και έπρατταν περισσότερα λάθη. Το επιβλαβές, επιπλέον, αλλήλιο A συσχετίστηκε με φτωχότερη Γνωστική ευελιξία/ικανότητα εκμάθησης κανόνων και με μικρότερη επίδοση στη Λεκτική μνήμη εργασίας και την παρατεταμένη/εστιασμένη προσοχή, πριν ή μετά την συνδιακύμανση με τις δημογραφικές μεταβλητές και τις συνήθειες του καπνίσματος. Ωστόσο, οι διαφορές, τις οποίες παρουσίασαν οι τρεις γονοτυπικές ομάδες στην παρατεταμένη προσοχή και τη λεκτική μνήμη εργασίας δεν επεβίωσαν, όπως διαπιστώνεται στον πίνακα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni και αναφέρονται μόνο ως προτεινόμενης σημαντικότητας. Είναι, επίσης, ενδιαφέρον προς παρατήρηση ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των γονοτυπικών ομάδων ως προς την τελευταία διάσταση που καταγράφεται στον πίνακα, δηλαδή τη λήψη αποφάσεων με βάση τη συναισθηματική επεξεργασία πληροφοριών-κινήτρων.

Τα ανωτέρω ευρήματα παρουσιάζονται, επίσης, και στο Σχήμα 1. Στις περισσότερες PCA διαστάσεις, όπως είναι η ικανότητα επίλυσης προβλημάτων, η ικανότητα διαμόρφωσης στρατηγικής και η λεκτική μνήμη εργασίας, καθώς και στο δείκτη νοημοσύνης, τα σχήματα δείχνουν μια σαφή, εξαρτώμενη από το επικίνδυνο αλλήλιο A επίδραση, ανάλογη της παρουσίας του στο γονότυπο. Πρόκειται, δηλαδή για μια δόσοεξαρτώμενη επίδραση, με αποτέλεσμα οι ομοζυγότες ως προς το C αλλήλιο (CC) να εμφανίζουν καλύτερη επίδοση σε

σύγκριση με τους ετεροζυγότες (CA) που διαθέτουν μόνο ένα αλληλίο A, και οι οποίοι με τη σειρά τους έχουν καλύτερη επίδοση από τους φέροντες δύο επικίνδυνα A αλληλία (AA).

Αναλυτικότερα, για τους παράγοντες PCA, οι οποίοι επεβίωσαν του στατιστικού κριτηρίου για πολλαπλές δοκιμασίες (Στρατηγική, Σχεδιασμός, Ικανότητα αντίληψης-προσαρμογής στις περιβαλλοντικές μεταβολές), παρέχουμε λεπτομερή νευροψυχολογική παρουσίαση των τριών γονοτυπικών ομάδων, βασιζόμενοι σε δεδομένα, τα οποία προέκυψαν από την χορήγηση των δοκιμασιών SWM, SoC και WCST (Συμπληρωματικά σχήματα 1 και 2 και Πίνακας 2). Τα αποτελέσματα, τα οποία ελήφθησαν μέσω της δοκιμασίας SWM, απέδειξαν σημαντικές γονοτυπικές επιδράσεις και στους δύο τύπους μετρήσεων (βαθμολογίες λαθών και στρατηγικής) με τα post hoc tests να επιβεβαιώνουν μια σαφή δοσοεξαρτώμενη επίδραση του επικίνδυνου αλληλίου A (Συμπληρωματικό σχήμα 1). Στη δοκιμασία SoC, οι φορείς του επικίνδυνου αλληλίου A έλυσαν σωστά λιγότερα προβλήματα, με τα post hoc tests να επιβεβαιώνουν την επίδραση του επικίνδυνου αλληλίου A, η οποία διαπιστώνεται και πάλι με δοσοεξαρτώμενο τρόπο (CC > CA > AA). Τα υποκείμενα με γονότυπο CA και AA χρειάστηκαν λιγότερο αρχικό χρόνο, προκειμένου να σκεφθούν και να σχεδιάσουν τις κινήσεις τους (απαιτούμενος χρόνος αναζήτησης της λύσης), περισσότερο μεταγενέστερο χρόνο, προκειμένου να υπολογίσουν και να αποφασίσουν τις επόμενες κινήσεις τους κατά τη διάρκεια εκτέλεσης της δοκιμασίας και μεγαλύτερο αριθμό απαραίτητων κινήσεων, προκειμένου να οδηγηθούν στην επιθυμητή λύση. Ένα μοτίβο,



δηλαδή, το οποίο υποδηλώνει φτωχότερες ικανότητες των εν λόγω συμμετεχόντων στο σχεδιασμό για την επίλυση προβλημάτων (Συμπληρωματικό σχήμα 2). Επίσης, οι φορείς του επικίνδυνου αλληλίου A παρουσίασαν χαμηλότερη επίδοση στο σύνολο, σχεδόν, των μετρήσεων της δοκιμασίας WCST, οι οποίες αφορούσαν σε υποκατηγορίες, όπως «Επιτεύξιμα πεδία», «Λανθασμένες επιλογές καρτών», «Σύνολο λαθών», «Μη επίμονα λάθη τύπου Nelson» και «Λάθη τύπου Milner», όπως αποκαλύφθηκε από τις μη - παραμετρικές συγκρίσεις Kruskal - Wallis (Συμπληρωματικός πίνακας 2).

Από την παρούσα μελέτη προέκυψαν, επίσης, τα σημαντικά, κύρια αποτελέσματα για την ένταση του προπαλμού [ $F(1,763)=246.9$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.60$ ] και του μεσοδιαστήματος [ $F(2,1526)=233.43$ ,  $p<0.001$ ,  $\eta^2=0.34$ ], καθώς και μία άξια παρατήρησης αλληλεπίδραση προπαλμού x μεσοδιαστήματος [ $F(2,1526)=46.17$ ,  $p<0.001$ ]. Η τριπλή (3-way) αλληλεπίδραση δεν θεωρήθηκε σημαντική [ $F(2,763)=3.26$ ,  $p<0.05$ ]. Εν τούτοις, ένα αξιολογήσιμο εύρημα ήταν η επίδραση των γονοτύπων επί των επιπέδων της προπαλμικής αναστολής [ $F(2,1526)=46.17$ ,  $p<0.001$ ], αποτέλεσμα το οποίο επαληθεύεται μέσω της εφαρμογής post hoc LSD tests. Βάσει του αποτελέσματος της ανάλυσης, παρατηρούμε στο σχήμα 2 ότι οι ομοζυγώτες ως προς το επικίνδυνο αλλήλιο A (AA) παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερο επίπεδο προπαλμικής αναστολής σε σύγκριση με τις άλλες δύο γονοτυπικές

ομάδες και στα τρία μεσοδιαστήματα μεταξύ προπαλμού-παλμού των 30, 60 και 120ms, με χορηγούμενους προπαλμούς έντασης για το καθένα 75 και 85db ( $p < 0.05$ ). Τα ευρήματα αυτά δεν μεταβάλλονται όταν η ηλικία, τα έτη εκπαίδευσης και οι έξεις της χρήσης καπνού (αριθμός τσιγάρων/ημέρα) υπεισέρχονται ως συνμεταβλητές στην ανάλυση της διακύμανσης (ANOVA). Να σημειωθεί ότι το βασικό αντανακλαστικό αιφνιδιασμού (baseline startle) δεν διαπιστώθηκε σημαντικά διαφορετικό ανάμεσα στις τρεις γονοτυπικές ομάδες (Kruskal-Wallis  $\chi^2 = 2.67$ ,  $p > 0.2$ ).

#### 4. Συζήτηση

Πρόκειται για την πρώτη αναφορά των επιπτώσεων του πολυμορφισμού *CSMD1* rs10503253 σε μία εκτεταμένη συστοιχία επιτελικών λειτουργιών της μνήμης, του αντανακλαστικού αιφνιδιασμού και της προπαλμικής αναστολής του σε μια μεγάλη ομάδα υγιών αρρένων. Οι φορείς του επικίνδυνου αλληλίου A εμφάνισαν χαμηλότερο δείκτη νοημοσύνης και φτωχότερη ικανότητα στη διαμόρφωση στρατηγικής, όπως διαπιστώθηκε από μια δοκιμασία της CANTAB για τη χωρική μνήμη εργασίας (SWM), αλλά και πιο ελλειμματική Γνωστική ευελιξία/ικανότητα εκμάθησης κανόνων, καθώς και λιγότερο αποτελεσματικό σχεδιασμό για την επίλυση προβλημάτων. Τα ίδια άτομα παρουσίασαν, επίσης,

μειωμένη ικανότητα για παρατεταμένη προσοχή και λεκτική μνήμη εργασίας, διαφορές, όμως, οι οποίες δεν επιβίωσαν του στατιστικού κριτηρίου για πολλαπλές δοκιμασίες (βλέπε ακολούθως συζήτηση για σφάλμα τύπου II).

Αναλυτικότερα, στη δοκιμασία SWM, η ικανότητα των συμμετεχόντων να διαμορφώσουν τις κατάλληλες στρατηγικές αναζήτησης, [μια αμιγώς επιτελική λειτουργία (Owen et al. 1996)] και να πράξουν λιγότερα ενδιάμεσα σφάλματα «between-errors» στα δύσκολα προβλήματα της δοκιμασίας SWM, παρουσιαζόταν περισσότερο ελλιπής, όσο μεγαλύτερη διαπιστωνόταν η παρουσία του επικίνδυνου αλληλίου A στο γονότυπο [οι AA είχαν δυσμενέστερη επίδοση από τους CA (ενδιάμεσοι) και αυτοί με τη σειρά τους είχαν πιο ελλειμματική επίδοση από τους CC (ικανότεροι)]. Ομοίως, η δεινότητα των υποκειμένων να επιλύσουν αποτελεσματικά διάφορα προβλήματα κατά τη δοκιμασία SoC της CANTAB, μειωνόταν γραμμικά από το ποσοστό της παρουσίας του επικίνδυνου αλληλίου A στο γονότυπο (οι CC εκτιμήθηκαν ως οι αποδοτικότεροι όλων, οι CA ως λιγότερο αποδοτικοί από τους CC και περισσότερο αποδοτικοί από τους AA και οι AA ως οι λιγότερο επαρκείς όλων). Το επικίνδυνο αλληλίο A συσχετίστηκε με βραχύτερο χρονικά αρχικό σχεδιασμό, αλλά μεγαλύτερους χρόνους κατά την εξέλιξη της δοκιμασίας και περισσότερες κινήσεις στο στάδιο της εκτέλεσης. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι οι φορείς του επιβλαβούς αλληλίου A είχαν την ανάγκη να επανεκτιμούν, ακόμα και να σχεδιάζουν νέες λύσεις κατά τη διάρκεια της εκτέλεσης των καθηκόντων τους, λόγω των λιγότερο αποτελεσματικών στρατηγικών σχεδιασμού τους. Η λύση περίπλοκων προβλημάτων (δοκιμασίες, οι οποίες

αφορούν σε τρεις κινήσεις και άνω) εξαρτάται από την ακεραιότητα των μετωπιαίων λοβών (Owen et al. 1990, Newman et al. 2003). Τέλος, οι φορείς του επικίνδυνου αλληλίου A παρουσίασαν χαμηλότερη επίδοση σε όλες, σχεδόν, τις μετρήσεις της δοκιμασίας WCST.

Λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα ανωτέρω ευρήματα, συμπεραίνουμε ότι το επικίνδυνο αλληλίο A συσχετίζεται με λιγότερο αποδοτική προμετωπιαία λειτουργία. Όπως έδειξε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση (Snitz et al. 2006), τα ελλείμματα στη μνήμη εργασίας, τη γνωστική ευελιξία/εκμάθηση κανόνων και την παρατεταμένη/εστιασμένη προσοχή έχει αποδειχθεί ότι ενέχονται μεταξύ των πιο αξιόπιστων ενδοφαινοτύπων για SCZ, οι οποίοι δίνουν τα μεγαλύτερα effect sizes στις συγκρίσεις μεταξύ υγιών και πρώτου βαθμού συγγενών. Τα αποτελέσματά μας επεκτείνουν τα ευρήματα των Donohoe et al. (2013), όσον αφορά τη σχέση του γονιδίου CSMD1 με τη μειωμένη γενική γνωστική ικανότητα και συγχρόνως, συμφωνούν με πολύ πρόσφατες καταγραφές fMRI, οι οποίες απεικονίζουν μειωμένη ενεργοποίηση του φλοιού κατά τη διάρκεια μιας δοκιμασίας μνήμης εργασίας σε φορείς του επικίνδυνου αλληλίου A (Rose et al. 2013).

Απο τα παρόντα ερευνητικά αποτελέσματα προκύπτει, επίσης, ότι οι ομοζυγώτες ως προς το επικίνδυνο αλληλίο A, παρουσιάζουν σημαντικά μειωμένα επίπεδα προπαλμικής αναστολής σε σύγκριση με τις άλλες δύο γονοτυπικές ομάδες. Η προπαλμική αναστολή θεωρείται ότι αποτυπώνει την επίδοση του αισθητικο-κινητικού ηθμού. Μία μορφή, δηλαδή, αναστολής του κεντρικού νευρικού συστήματος, κατά την οποία το μη σημαντικό αισθητηριακό

ερέθισμα αποβάλλεται σε πρώιμα στάδια επεξεργασίας των πληροφοριών, έτσι ώστε η προσοχή να εστιάζει στα πιο σημαντικά σήματα, τα οποία μεταφέρουν πληροφορία (Braff et al. 1978, Braff & Geyer 1990). Η σχιζοφρένεια χαρακτηρίζεται από ελλειμματική προπαλμική αναστολή και ως εκ τούτου, από ελλειμματικό αισθητικο-κινητικό ηθμό (Braff et al. 1978). Αυτό σημαίνει ότι οι νοσούντες από το σύνδρομο της σχιζοφρένειας οδηγούνται σε πληροφοριακή υπερφόρτωση, με συνέπεια τη διάσπαση της προσοχής και την συνεπαγόμενη έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, τα οποία υπόκεινται των συμπτωμάτων της νόσου (Braff et al. 1978). Η προπαλμική αναστολή στους επίμυες έχει αποδειχθεί ότι καθορίζεται από τη δραστηριότητα ενός καλά προσδιοριζόμενου κυκλώματος φλοιό-ραβδωτού-ωχράς σφαίρας-γέφυρας (Swerdlow 1991, 2001), η παρουσία και η λειτουργία του οποίου επιβεβαιώνεται και στον άνθρωπο μέσω νευροαπεικονιστικών μελετών (Hazlett et al. 1998, Kumari et al. 2003, 2007). Σε συμφωνία με τα ευρήματα νευροαπεικονιστικών τεχνικών (Maguire et al. 2000) βρίσκονται τα αποτελέσματα νευροψυχολογικών μελετών, τα οποία αποδεικνύουν ισχυρή συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων προπαλμικής αναστολής (PPI) και βέλτιστης απόδοσης των επιτελικών λειτουργιών (Bitsios & Giakoumaki 2005, Bitsios et al. 2006, Giakoumaki et al. 2006, [Scholes KE & Martin-Iverson MT](#) 2009), εδραιώνοντας τον αισθητικο-κινητικό ηθμό ως κομβικό δείκτη αποτελεσματικότητας των ανθρώπινων γνωστικών λειτουργιών. Επί εδάφους των δεδομένων αυτών, τα καταγραφέντα από την παρούσα έρευνα μειωμένα επίπεδα προπαλμικής αναστολής των φορέων του επιβλαβούς αλληλίου A, το οποίο συνδέεται με ελλιπείς επιτελικές λειτουργίες, αποτελούν

σημαντική ένδειξη επιβεβαίωσης της σχέσης αλληλεξάρτησης ανάμεσα στον αισθητικο-κινητικό ηθμό και τις γνωσιακές λειτουργίες που ελέγχονται από τον προμετωπιαίο λοβό. Η επιβεβαίωση της σπουδαιότητας της προπαλμικής αναστολής ως ισχυρού ενδοφαινοτύπου της σχιζοφρένειας (Roussos et al. 2016), την οποία επισφράγησε η μελέτη μας, ενισχύει την περαιτέρω αναζήτηση συσχετισμού του συγκεκριμένου μονονουκλεοτιδικού πολυμορφισμού (SNP) και της παθοφυσιολογίας της νόσου.

Ενώ, ο πολυμορφισμός *CSMD1* rs10503253A/C επηρεάζει την ικανότητα σχεδιασμού για την επίλυση προβλημάτων μη συναισθηματικού χαρακτήρα [μια διεργασία βασισμένη στον ραχιαίο-πλάγιο προμετωπιαίο φλοιό (DLPFC) (Owen et al. 1990, Rowe et al. 2001, Newman et al. 2003)], εν τούτοις δεν φαίνεται να ενέχεται στην ικανότητα σχεδιασμού κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας IGT, η οποία αφορά στον σχεδιασμό με βάση την συναισθηματική επεξεργασία των πληροφοριών-κινήτρων για τη λήψη αποφάσεων. Δεδομένου ότι, η δοκιμασία IGT εξαρτάται, κατά κύριο λόγο, από τη λειτουργία του κοιλιακού-πλάγιου/κογχομετωπιαίου φλοιού (VLPFC/OFC) (Bechara et al. 1998, Collette et al. 2001, Ernst et al. 2002, Horn et al. 2003, Fukui et al. 2005), είναι πιθανό ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός να μην συσχετίζεται με τις λειτουργίες του κογχομετωπιαίου φλοιού και του κοιλιακού-πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού, αλλά θα μπορούσε να επηρεάζει τις λειτουργίες του ραχιαίου-πλάγιου προμετωπιαίου φλοιού, τουλάχιστον σε υγιείς άρρενες.

Να σημειωθεί, επίσης, ότι η παρούσα έρευνα δεν κατέδειξε σημαντικές επιπτώσεις του γονοτύπου στη λεκτική μνήμη, παρά την κατά καιρούς

αποδεδειγμένη σημασία του συγκεκριμένου ενδοφαινοτύπου στη SCZ (Snitz et al. 2006) και τις αναφορές της μελέτης GWAS, η οποία υποστηρίζει ότι ο πολυμορφισμός rs10503253 του γονιδίου *CSMD1* αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την νόσο. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να αιτιολογηθεί από την μη εμπλοκή του συγκεκριμένου πολυμορφισμού στη λειτουργία της λεκτικής μνήμης, τουλάχιστον σε υγιείς νέους άρρενες, κατευθύνοντας τις υποθέσεις συσχέτισης του εν λόγω ενδοφαινοτύπου με την παρουσία άλλων γονιδίων κινδύνου για τη νόσο της σχιζοφρένειας. Η τελευταία αυτή πιθανότητα χρήζει διερευνήσεως υπό το φως συγκεκριμένων ενδεικτικών στοιχείων για ειδικές επιπτώσεις του πολυμορφισμού *CSMD1* rs10503253A/C στη νόσο (Donohoe et al. 2013), καθώς και την εξέταση άλλων επικίνδυνων γονιδίων, τα οποία ενδέχεται να αλληλεπιδρούν με την κατάσταση της νόσου (Prata et al. 2009, Wirgenes et al. 2010). Η εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων αναφορικά με τις επιπτώσεις του υπό μελέτη γονοτύπου στη λεκτική μνήμη/μάθηση, θα μπορούσε να είναι το αντικείμενο μελέτης μιας νέας, εξίσου ενδεδειγμένης έρευνας σε μεγαλύτερους υγιείς πληθυσμούς και υποκείμενα υψηλού κινδύνου.

Η σημαντική ομοιογένεια, την οποία παρουσιάζουν οι υγιείς νέοι άρρενες του ερευνητικού μας δείγματος, ως προς τα γενετικά και δημογραφικά τους χαρακτηριστικά, περιορίζει την πιθανότητα ψευδών συσχετίσεων με την πολυφαινοτυπική μας εκτίμηση.

Ο έλεγχος του σφάλματος τύπου I πραγματοποιήθηκε μέσω της αυστηρής διόρθωσης κατά Bonferroni post hoc tests για τη διόρθωση πολλαπλών δοκιμασιών.

Τα ευρήματα των πειραματικών μας μελετών δεν μπορούν να αποδοθούν στις δημογραφικές μεταβλητές της ηλικίας και της εκπαίδευσης σε έτη ή στις συνήθειες του καπνίσματος και την τρέχουσα διάθεση των συμμετεχόντων την ημέρα της χορήγησης των δοκιμασιών (άγχος, εγρήγορση, δυσαρέσκεια). Επιπλέον, δεν μπορούν να γενικευθούν σε ευρύτερο ηλικιακό φάσμα ή στο γυναικείο φύλο, αφήνοντας ανοικτό το ενδεχόμενο μιας ερευνητικής υπόθεσης προς επέκταση των εν λόγω αποτελεσμάτων μέσω μελλοντικών μελετών.

Συνοψίζοντας, είναι σκόπιμο να αναφερθεί ότι το επικίνδυνο αλληλίο A συνδέθηκε με επιβλαβείς επιδράσεις επί της γενικής γνωστικής ικανότητας και της επιτελικής λειτουργίας, η οποία εκτιμήθηκε μέσω ενός ευρέως φάσματος νευροψυχολογικών δοκιμασιών. Τα ανωτέρω ευρήματα επισημαίνουν τον διαμεσολαβητικό ρόλο του γονιδίου *CSMD1* στην δημιουργία ευαλωτότητας για την ανάπτυξη σχιζοφρένειας μέσω ενός μηχανισμού, τμήμα του οποίου θα μπορούσε να αποτελεί η δυσλειτουργία του αισθητικο-κινητικού ηθμού και η νευρογνωστική έκπτωση, ως επιβλαβείς επιπτώσεις της παρουσίας και της δράσης του επικίνδυνου αλληλίου A του πολυμορφισμού rs10503253A/C του γονιδίου *CSMD1*.



**Πίνακας 1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία και εκπαίδευση σε έτη) και άλλες μεταβλητές (αριθμός καπνιστών προς μη καπνιστές, συνήθειες καπνίσματος, τρέχουσα διάθεση), τα οποία αξιολογήθηκαν κατά την διάρκεια της εξέτασης των τριών γονοτυπικών ομάδων.

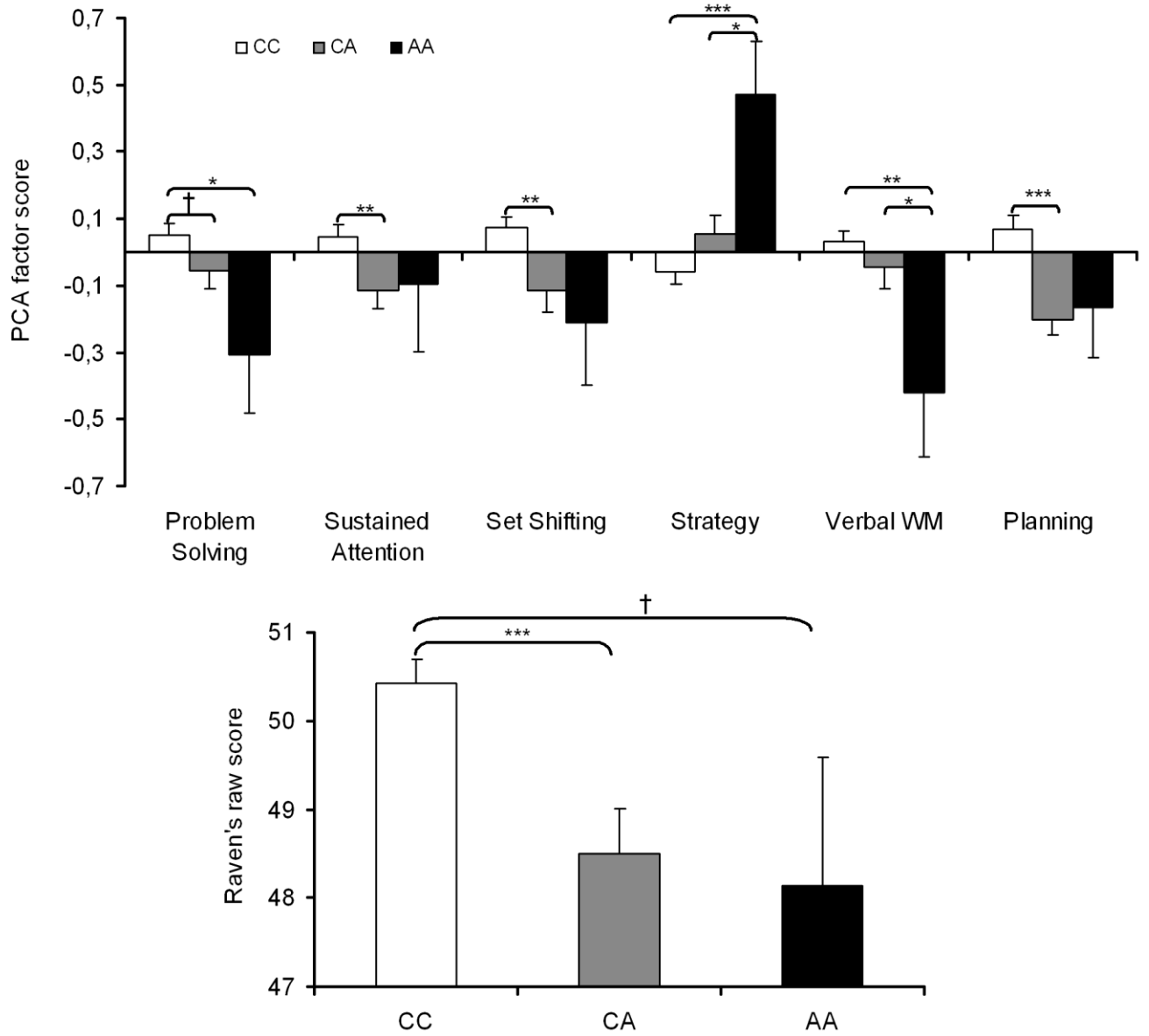
<b>Ομάδα</b>	<b>C/C (n=772)</b>	<b>C/A (n=291)</b>	<b>A/A (n=36)</b>	<b>P</b>
Ηλικία (έτη) <sup>1</sup>	22.3±3.7	22.4±3.9	21.7±3.4	>0.6
Εκπαίδευση (έτη) <sup>1</sup>	14.7±2.5	14.6±2.4	14.6±2.5	>0.6
Καπνιστές/Μη Καπνιστές <sup>2</sup>	332/440	136/155	16/20	>0.5
Καπνιστές: Τσιγ./ημέρα <sup>1</sup>	16.6±8.1	16.7±10.2	15.9±9.5	>0.7
VAS Άγχος <sup>1</sup>	2.24±1.6	2.23±1.8	2.17±1.4	>0.9
VAS Εγρήγορση <sup>1</sup>	4.97±1.0	5.07±1.1	5.02±1.2	>0.3
VAS Δυσαρέσκεια <sup>1</sup>	2.00±1.2	2.00±1.3	1.94±1.4	>0.8

<sup>1</sup> Μη-παραμετρική Kruskal-Wallis ανάλυση (μη κανονική κατανομή), <sup>2</sup> Χ<sup>2</sup> σύγκριση

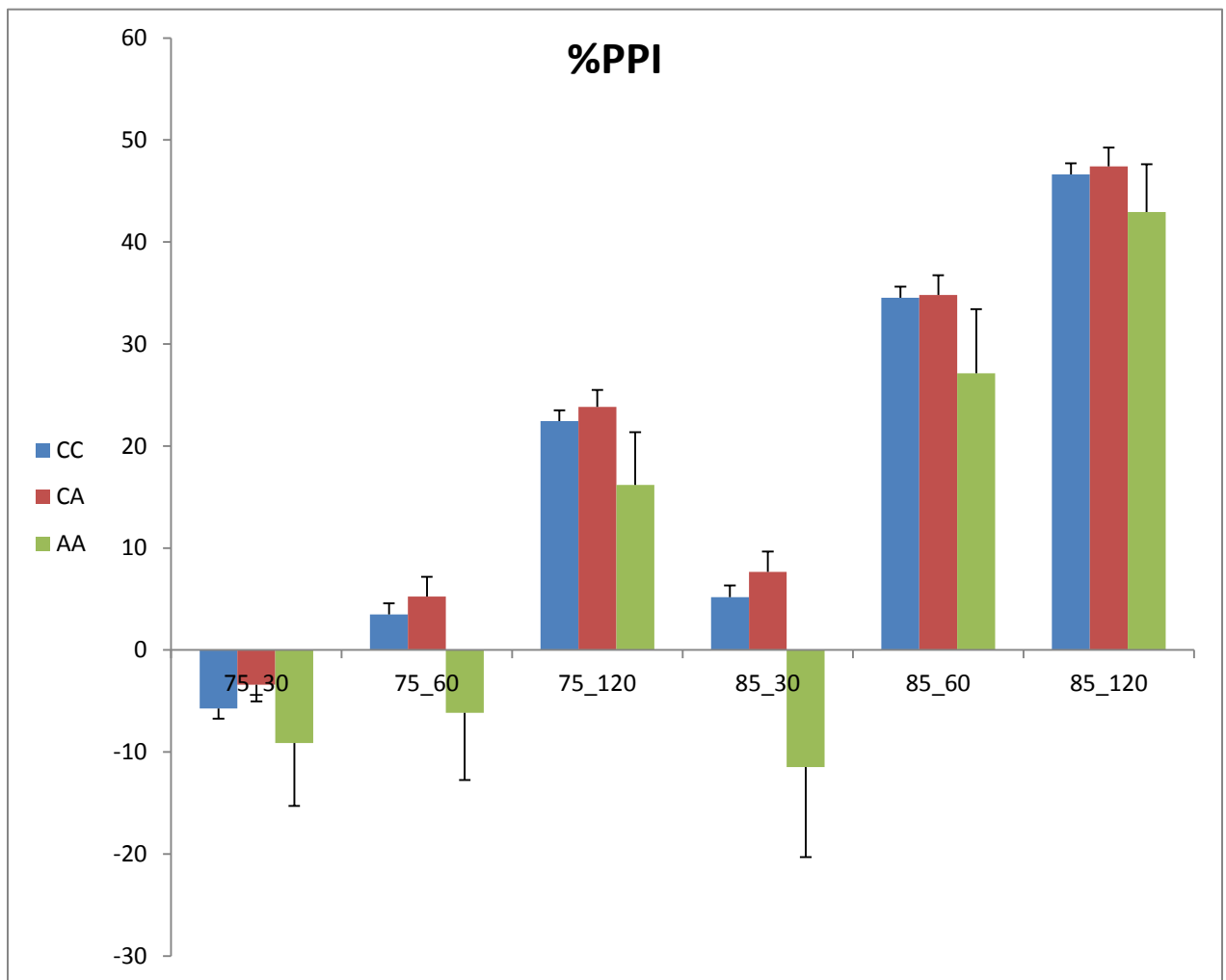
**Πίνακας 2.** Προσαρμοσμένες p-τιμές από το permutation test για τη συσχέτιση της γενικής γνωστικής ικανότητας (IQ), και των εννέα παραγόντων από την Ανάλυση Κύριων Συνιστωσών (PCA) των γνωστικών μεταβλητών για τον πολυμορφισμό rs10503253 CSMD1. Τιμές P <0.005 (διορθωμένες κατά Bonferroni) είναι με έντονα γράμματα. P' αναφέρεται σε τιμές p, προερχόμενες από τη συμβολή της ηλικίας, της εκπαίδευσης και των τσιγάρων ανά ημέρα, τα οποία ελήφθησαν ως συνμεταβλητές Το σύμβολο μείον σημαίνει χαμηλότερο σκορ στο επικίνδυνο αλληλίο A.

Rs1050325 [CSMD1]	P	Beta (SE)	95% CI	P'
IQ	<b>0.00025</b>	- 0.03316(.009)	-0.051/-0.015	<b>0.00019</b>
Διαμόρφωση Στρατηγικής	<b>0.001333</b>	0.184 (0.058)	0.071/0.297	<b>0.001654</b>
Σχεδιασμός	<b>9.17E-05</b>	-0.247 (0.063)	-0.371/-0.123	<b>0.000113</b>
Γνωστική ευελιξία /εκμάθηση κανόνα	<b>0.001849</b>	-0.167 (0.054)	-0.273/-0.061	<b>0.003001</b>
Επίλυση προβλημάτων	0.01628	-0.134 (0.056)	-0.244/-0.025	0.01841
Λεκτική Μνήμη Εργασίας	0.01639	-0.128 (0.054)	-0.234/-0.023	0.02044
Παρατεταμένη Προσοχή	0.01965	-0.133 (0.057)	-0.245/-0.021	0.02924
Ελλειψη προσοχής	0.06025	-0.121 (0.065)	-0.247/0.006	0.0606
Δηλωτική Μνήμη	0.3207	-0.057 (0.057)	-0.170/0.056	0.3834
Λήψη αποφάσεων υπό συναισθηματική φόρτιση	0.9286	-0.005 (0.058)	-0.119/0.108	0.9678

**Σχήμα 1.** IQ και διαστάσεις PCA Παράγοντα στις τρεις γονοτυπικές ομάδες. Οι ράβδοι αντιπροσωπεύουν S.E.M. \*\*\* P <0.001, \*\* ρ <0.01, \* ρ <0.05 μετά από post hoc Mann-Whitney τεστ.



**Σχήμα 2.** Η επί τοις εκατό προπαλμική αναστολή των τριών γονοτυπικών ομάδων. Οι ράβδοι συμβολίζουν το τυπικό σφάλμα του μέσου όρου. Οι ομοζυγώτες AA παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικό χαμηλότερο επίπεδο προπαλμικής αναστολής, σε σύγκριση με τις άλλες δύο γονοτυπικές ομάδες, δεδομένο το οποίο επιβεβαιώνεται με το σημαντικό κύριο αποτέλεσμα της γονοτυπικής ομάδος και με τα post hoc LSD tests.



## ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

### Γονοτυπική Ανάλυση

Ο πολλαπλασιασμός της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) πραγματοποιήθηκε σε έναν τελικό όγκο διαλύματος 25μl, ο οποίος περιείχε 100ng γενομικού δεόξυριβονουκλεϊκού οξέως (DNA), 75 mM Tris-HCl, 20 mM (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 200 mM μείγματος των τριφωσφορικών δεοξυριβονουκλεοτιδίων (dNTPs) (New England Biosystems, Ipswich, MA, USA), 10 pmol από κάθε εκκινητή (primer) (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA), 1 M N,N,N-τριμεθυλγλυκίνη (Betaine) και 0.5 U Taq Polymerase (Fermentas, Ontario, Canada). Τα στάδια ενός πλήρους κύκλου ήταν τα εξής: i) αρχική αποδιάταξη του δεόξυριβονουκλεϊκού οξέως (DNA) στους 95 °C για 3 λεπτά, ii) 35 κύκλοι αποδιάταξης του δεόξυριβονουκλεϊκού οξέως (DNA) στους 94 °C για 30 δευτερόλεπτα, προσαρμογή των εκκινητών στο DNA-εκμαγείο (annealing) στους 60 °C για 45 δευτερόλεπτα και επιμήκυνση των νεοσυντιθέμενων συμπληρωματικών αλυσίδων (chain extension) στους 72 °C για 60 δευτερόλεπτα, iii) τελική επιμήκυνση των αλυσίδων (final extension) στους 72 °C για 10 λεπτά της ώρας. Κατά τη διαδικασία πραγματοποιήθηκε η χρήση των ακόλουθων εκκινητών (forward και reverse):

Forward: 5'- TGCAGCAGGAATCTGAGAATAG -3'

Reverse: 5'- TATTTACATCCGCTCACTCAA -3'

## Αποτελέσματα

**Συμπληρωματικός Πίνακας 1.** Η φόρτωση των γνωστικών μεταβλητών σε παράγοντες απο την Ανάλυση κύριων συνιστωσών (Principal component analysis), που ανέδειξε εννέα διαστάσεις: 1: Δηλωτική Μνήμη, 2: Επίλυση προβλημάτων, 3: Παρατεταμένη προσοχή, 4: Έλλειψη προσοχής, 5: Γνωστική ευελιξία/εκμάθηση κανόνων, 6: Λήψη αποφάσεων υπό συναισθηματική φόρτιση, 7: Λεκτική Μνήμη Εργασίας, 8: Διαμόρφωση στρατηγικής/Χωρική Μνήμη Εργασίας, 9: Χρόνος που απαιτείται για τον σχεδιασμό της επίλυσης προβλημάτων. Αριθμοί με έντονη γραφή: Eigen values, οι αριθμοί στην παρένθεση αποτυπώνουν την επί τις εκατό μεταβλητότητα.

		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>
<b>ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ</b> <b>A</b>	<b>Γνωστική</b> <b>μεταβλητή</b>	<b>4.95</b> (22.5%)	<b>2.228</b> (10.1%)	<b>1.722</b> (7.8%)	<b>1.716</b> (7.8%)	<b>1.472</b> (6.7%)	<b>1.414</b> (6.4%)	<b>1.257</b> (5.7%)	<b>1.224</b> (5.6%)	<b>1.092</b> (4.9%)
WL	Σωστές Απαντήσεις: Άμεση ανάκληση	0.793								
	Σωστές Απαντήσεις: Βραχεία καθυστέρηση	0.903								
	Σωστές Απαντήσεις: Μακρά καθυστέρηση	0.892								
	Λάθη παρέισφρησης: Άμεση ανάκληση				0.732					
	Λάθη παρέισφρησης: Βραχεία καθυστέρηση				0.856					
	Λάθη παρέισφρησης:				0.832					

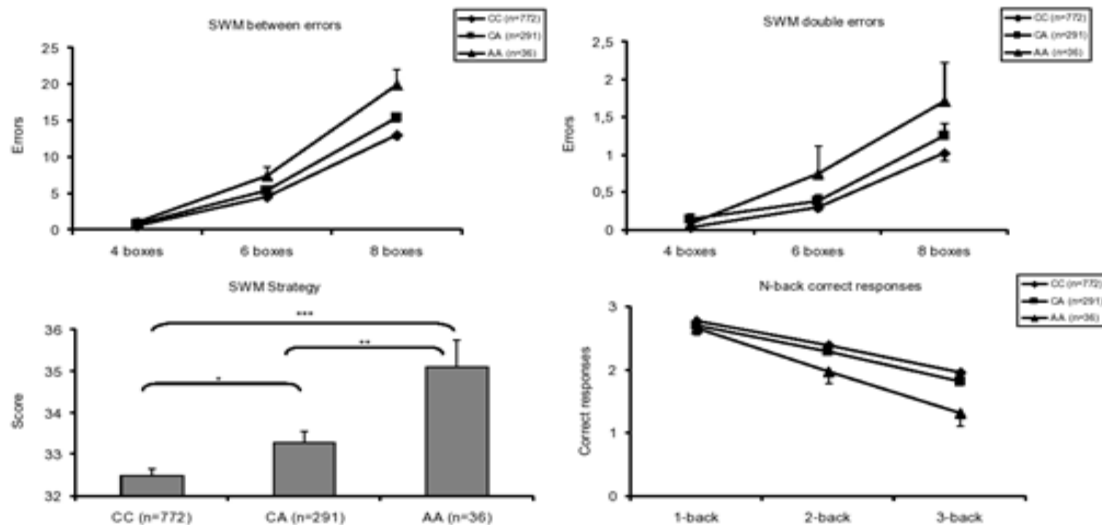
	Μακρά καθυστέρηση								
SOC	Προβλήματα που επιλύθηκαν σωστά		0.903						
	Μέσος όρος κινήσεων για την επίλυση		-0.898						
	Μέσος χρόνος για τον σχεδιασμό της λύσης								0.758
	Μέσος χρόνος για την εκτέλεση της λύσης								0.732
RVIP	Σωστές επιλογές απόρριψης			0.931					
	Σωστές απαντήσεις			0.931					
WCST	Κατηγορίες οι οποίες έχουν συμπληρωθεί					0.95			
	Συνολικά λάθη					-0.931			
IGT	Επωφελείς (μικρού ρίσκου) επιλογές						0.942		
	Συνολικό κέρδος χρημάτων						0.953		
SWM	Ενδιάμεσα Λάθη (Between errors)								0.769
	Εσωτερικά Λάθη (Within errors)								0.829
	Αποτέλεσμα Στρατηγικής (Strategy score)								0.529
N-back	Σωστές επιλογές 1-back							0.806	
	Σωστές επιλογές 2-back							0.624	
	Σωστές επιλογές 3-back							0.639	

**Συμπληρωματικός Πίνακας 2.** Μέσος όρος ( $\pm$  Τυπική απόκλιση) όλων των εξεταζόμενων μεταβλητών του WCST (Wisconsin Card Sorting Test), για τις τρεις γονοτυπικές ομάδες. Τα σημαντικά ευρήματα διακρίνονται με έντονη γραφή, έτσι όπως προκύπτουν από τις συγκρίσεις με Kruskal-Wallis με  $p < 0.005$ . Η ανάλυση Post Hoc αναφέρεται στα σημαντικά αποτελέσματα, έπειτα από follow up συγκρίσεις, με βάση το στατιστικό τεστ Mann-Whitney.

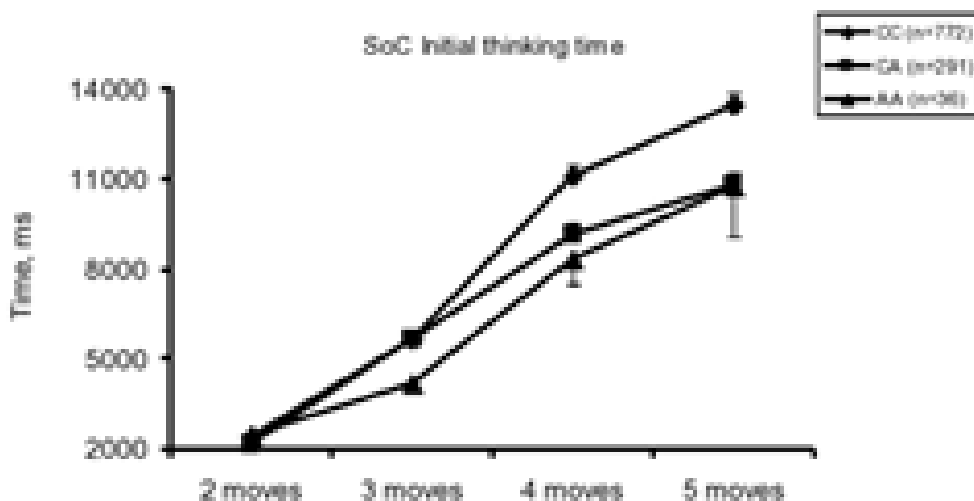
WCST	C/C	C/A	A/A	P	Post Hoc
Categories	5.45 $\pm$ 1.1	5.24 $\pm$ 1.1	5.03 $\pm$ 1.3	<b>0.001</b>	CC>CA,AA
Total Errors	7.12 $\pm$ 6.5	8.5 $\pm$ 6.7	10.4 $\pm$ 8.5	<b>0.001</b>	CC<CA,AA
Unrelated Cards	0.93 $\pm$ 2.2	1.17 $\pm$ 2.3	1.67 $\pm$ 2.6	<b>0.002</b>	CC<CA,AA
Nelson NP Errors	4.2 $\pm$ 3.4	5.0 $\pm$ 3.6	5.5 $\pm$ 3.4	<b>0.001</b>	CC<CA,AA
Milner-type Errors	2.81 $\pm$ 3.1	3.34 $\pm$ 3.3	5.08 $\pm$ 6.7	<b>0.001</b>	CC<CA<AA
Milner NP Errors	3.4 $\pm$ 3.2	4.0 $\pm$ 3.3	3.7 $\pm$ 2.3	<u>0.007</u>	CC<CA
Nelson-type Errors	1.96 $\pm$ 2.8	2.25 $\pm$ 2.7	3.31 $\pm$ 6.3	0.06	

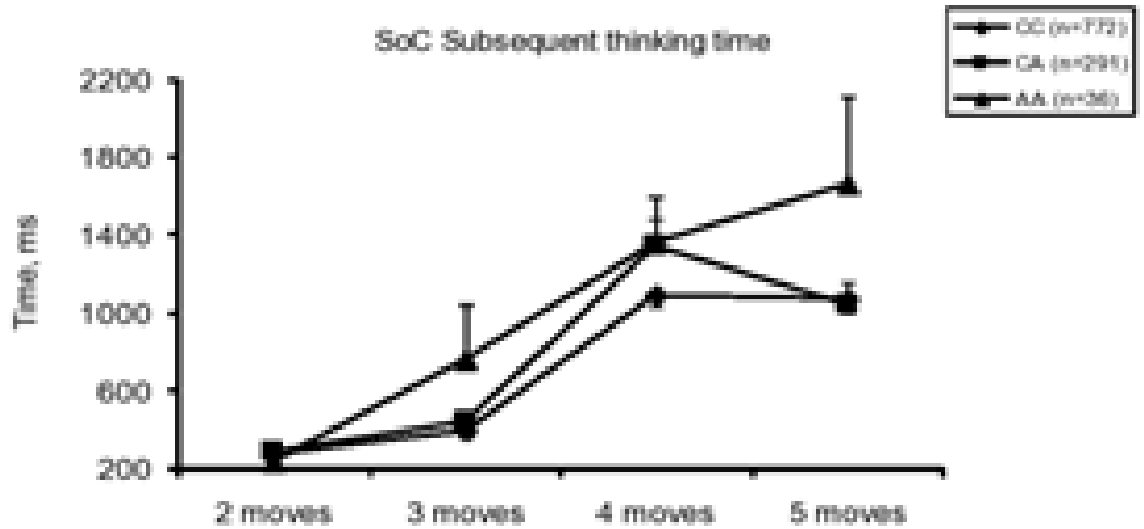


**Συμπληρωματικό σχήμα 1.** Η στρατηγική (strategy score), και τα λάθη (between-, double errors) στο τεστ SWM, καθώς και η ακρίβεια στο τεστ N-back (N-back accuracy) σε σχέση με το επίπεδο δυσκολίας των τεστ για τις τρεις γονοτυπικές ομάδες. Οι ράβδοι (bars) αντιστοιχούν στο τυπικό σφάλμα του μέσου όρου (S.E.M.). Πραγματοποιήθηκε χρήση two way ANOVAs (γονότυπος X επίπεδο δυσκολίας) για την ανάλυση των λαθών (Between-, Double-Errors) και Kruskal-Wallis ANOVA για την ανάλυση των αποτελεσμάτων της στρατηγικής (strategy score). \*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*  $p < 0.015$ , \*  $p < 0.05$ . *Στρατηγική (strategy)*: Όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του αποτελέσματος, τόσο περισσότερο ελλειμματική είναι η ικανότητα για διαμόρφωση στρατηγικής από την πλευρά του εξεταζόμενου. Η κύρια επιρροή του γονοτύπου [(genotype main effect) (Kruskal-Wallis  $\chi^2 = 15.6$ ,  $df = 2$ ,  $p < 0.001$ )], με τις follow up Mann-Whitney ANOVAs, να φαίνονται με αστερίσκους. *Between errors*: Η κύρια επιρροή του γονοτύπου [ $F(2,1091) = 11.2$ ,  $p < 0.001$ ], με Tukeys HSD post hoc tests, να δείχνουν: AA > CA ( $p < 0.05$ ), AA > CC ( $p < 0.001$ ), CA > CC ( $p < 0.004$ ). Η αλληλεπίδραση γονοτύπου και επιπέδου δυσκολίας (γονότυπος X δυσκολία) [ $F(4,2182) = 7.5$ ,  $p < 0.001$ ], με follow up one way ANOVAs να δείχνουν σημαντική επίδραση του γονοτύπου στα 6- και 8-box προβλήματα ( $p < 0.003$  και  $p < 0.001$  αντιστοίχως). Η εφαρμογή Tukey HSD post hoc στα 6 box προβλήματα απέδειξε ότι AA > CC. Η εφαρμογή Tukey HSD post hoc στα 8 box προβλήματα απέδειξε ότι AA > CA, AA > CC και CA > CC. Η κύρια επιρροή του επιπέδου δυσκολίας ήταν στατιστικώς σημαντική στο επίπεδο  $p < 0.001$ . *Double errors*: Η κύρια επιρροή του γονοτύπου [ $F(2,1091) = 4.0$ ,  $p < 0.02$ ], με το Tukey HSD post hoc tests να δείχνει ότι AA > CC ( $p = 0.07$ ). Η κύρια επιρροή του επιπέδου δυσκολίας ήταν στατιστικώς σημαντική στο επίπεδο  $p < 0.001$ .

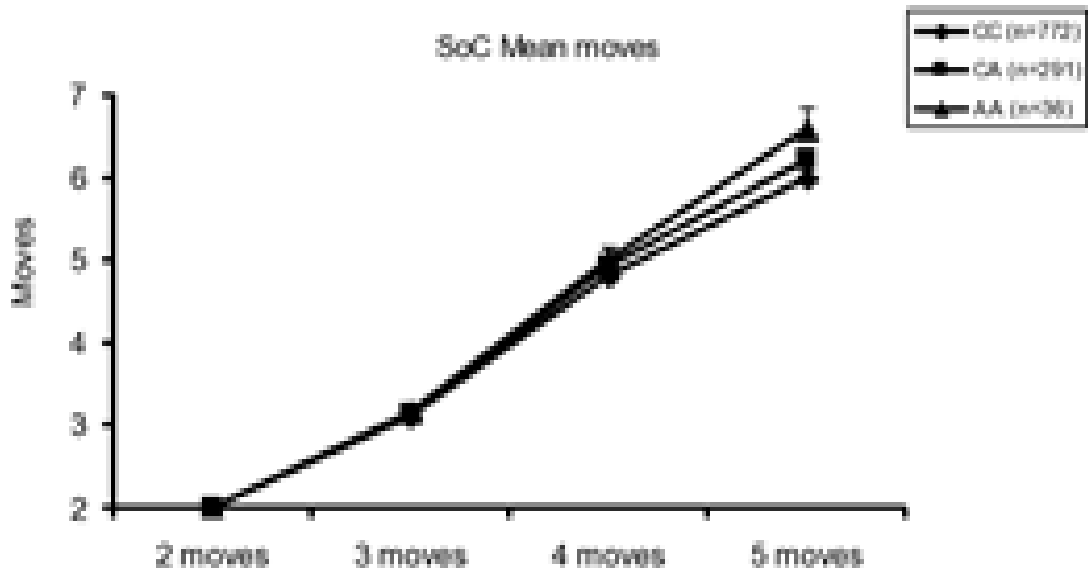


**Συμπληρωματικό Σχήμα 2.** Τα σωστά λυμένα προβλήματα κατά τη δοκιμασία Stockings of Cambridge (SoC) task, οι τιμές του αρχικού χρόνου σκέψης (σχεδιασμού της λύσης), του επακόλουθου χρόνου σκέψης (εκτέλεση της λύσης), καθώς και του μέσου όρου κινήσεων που απαιτήθηκαν για την λύση σε σχέση με το επίπεδο δυσκολίας του test για τις τρεις γονοτυπικές ομάδες. Οι ράβδοι (bars) αντιστοιχούν στο τυπικό σφάλμα του μέσου όρου (S.E.M.). Πραγματοποιήθηκε χρήση two way ANOVAs (γονότυπος X επίπεδο δυσκολίας) για την ανάλυση του αρχικού και του επακόλουθου χρόνου σκέψης, καθώς και για την ανάλυση του μέσου όρου κινήσεων. Kruskal-Wallis ANOVA για την ανάλυση των Προβλημάτων τα οποία επιλύθηκαν σωστά. \*\*\*  $p < 0.001$ , \*\*  $p < 0.015$ , \*  $p < 0.05$ . Προβλήματα που επιλύθηκαν σωστά: Η κύρια επιρροή του γονοτύπου [(genotype main effect) (Kruskal-Wallis  $\chi^2=16.5$ ,  $df=2$ ,  $p < 0.001$ )] με τα αποτελέσματα των follow up Mann-Whitney ANOVAs, να φαίνονται με αστερίσκους. Αρχικός χρόνος σκέψης (Χρόνος σχεδιασμού): Η κύρια επιρροή του γονοτύπου [ $F(2,1091)=8.9$ ,  $p < 0.001$ ], με Tukeys HSD post hoc tests, να δείχνουν ότι: AA < CC ( $p < 0.07$ ) και CA < CC ( $p < 0.001$ ). Η αλληλεπίδραση γονοτυπικής ομάδας και επιπέδου δυσκολίας (γονότυπος X δυσκολία) [ $F(6,3273)=5.6$ ,  $p < 0.001$ ], με follow up one way ANOVAs να δείχνουν σημαντική επίδραση του γονοτύπου στα προβλήματα 4- και 5- κινήσεων ( $p < 0.001$ ), ενώ η εφαρμογή του Tukey HSD post hoc έδειξε ότι CA < CC. Η κύρια επιρροή του επιπέδου δυσκολίας ήταν στατιστικώς σημαντική στο επίπεδο  $p < 0.001$ . Μέσος όρος κινήσεων: Η κύρια επιρροή του γονοτύπου [ $F(2,1092)=7.5$ ,  $p < 0.001$ ], με το Tukey HSD post hoc tests να δείχνει ότι AA > CC (0.015) και CA > CC ( $p < 0.008$ ). Η κύρια επιρροή του επιπέδου δυσκολίας ήταν στατιστικώς σημαντική για το επίπεδο  $p < 0.001$ . Η αλληλεπίδραση γονοτυπικής ομάδας και επιπέδου δυσκολίας (γονότυπος X δυσκολία) [ $F(6,3276)=4.0$ ,  $p < 0.003$ ], με follow up one way ANOVAs να δείχνουν σημαντική επιρροή του γονοτύπου στα δύσκολα προβλήματα των 5 κινήσεων ( $p < 0.001$ ), ενώ η εφαρμογή του Tukey HSD post hoc έδειξε ότι AA > CC και CA > CC. Η κύρια επιρροή του επιπέδου δυσκολίας ήταν στατιστικώς σημαντική στο επίπεδο  $p < 0.001$ . Επακόλουθος χρόνος σκέψης: Τάση για την κύρια επιρροή του γονοτύπου [ $F(2,1091)=2.8$ ,  $p = 0.06$ ] με AA > CC (Tukey post hoc  $p < 0.08$ ). Η κύρια επιρροή του επιπέδου δυσκολίας ήταν στατιστικώς σημαντική στο επίπεδο  $p < 0.001$ .

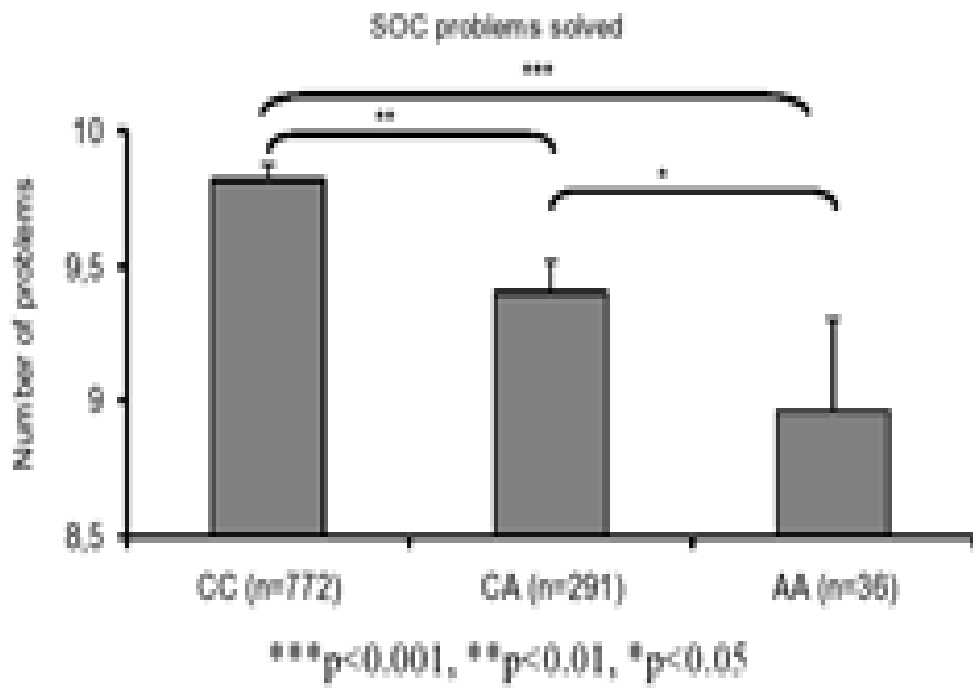




(Όπως βλέπετε ανωτέρω, στο Συμπληρωματικό Σχήμα 2)



(Όπως βλέπετε ανωτέρω, στο Συμπληρωματικό Σχήμα 2)



(Όπως βλέπετε ανωτέρω, στο Συμπληρωματικό Σχήμα 2)

## **B. Δεύτερη Πειραματική Μελέτη**

**Η Επίδραση του πολυμορφισμού rs1229761G/C του γονιδίου *FOXP2* στον αισθητικοκινητικό ηθμό, τη γνωστική λειτουργία, τη γλώσσα/Σκέψη και το συναίσθημα σε υγιείς άρρενες.**

### **1. Εισαγωγή**

Η Σχιζοφρένεια (SZ) και η Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ) ενδέχεται να μοιράζονται κοινές γενετικές επικίνδυνες παραλλαγές.

Το γονίδιο *foxp2* έχει ενοχοποιηθεί για μια σοβαρή μορφή διαταραχής του λόγου και της γλώσσας, η οποία ανακαλύφθηκε σε μια αλληλουχία γενεών μιας μεγάλης οικογένειας και σε μια ανεξάρτητη περίπτωση μετατόπισης χρωμοσώματος (Lai et al. 2001). Το *foxp2* είναι πιθανόν να αποτελεί ένα εξειδικευμένο στον άνθρωπο γονίδιο, καθώς ο λόγος και η γλώσσα αποτελούν λειτουργίες που χαρακτηρίζουν μόνο το ανθρώπινο είδος (Takahashi et al. 2009). Η σύγκριση των γονιδίων *foxp2* διαφόρων οργανισμών έχει αποκαλύψει ότι η πρωτεΐνη Foxp2 είναι μάλλον εξαιρετικά διατηρημένη μεταξύ των θηλαστικών (Enard et al. 2002). Υπάρχουν μόνο δύο αμινοξέα στα οποία διαφέρουν οι άνθρωποι από τους χιμπατζήδες και τρία διαφορετικά αμινοξέα μεταξύ ανθρώπων

και επιμύων. Αρκετές ομάδες έχουν αποδείξει τα πρότυπα έκφρασης του Foxp2 mRNA ή της πρωτεΐνης στα τρωκτικά, τα μη ανθρώπινα πρωτεύοντα και τους ανθρώπινους εγκεφάλους (Ferland et al. 2003, Lai et al. 2003, Takahashi et al. 2003, Takahashi et al. 2008a, Takahashi et al. 2008b, Teramitsu et al. 2004).

Το γονίδιο *foxp2* εκφράζεται σε διάφορες δομές του κεντρικού νευρικού συστήματος κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, συμπεριλαμβανομένων του εγκεφαλικού φλοιού, του ραβδωτού σώματος, του θαλάμου, της παρεγκεφαλίδας και του νωτιαίου μυελού (Takahashi et al. 2009). Ωστόσο, ο μεταγραφικός παράγοντας, ο οποίος κωδικοποιείται από το εν λόγω γονίδιο (Forkhead box P2/Foxp2), έχει αποδειχθεί πως εμπλέκεται στην ομιλία, τη γλώσσα και τα κυκλώματα φλοιού-βασικών γαγγλίων (Spiteri et al. 2007). Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τα τελευταία χρόνια, υποστηρίζουν τη συσχέτιση του foxp2 γενετικού τύπου με τον αυτισμό (Gong et al. 2004, Li et al. 2005), τη ΔΕΠ-Υ (Ribases et al. 2012) και τη σχιζοφρένεια (Tolosa et al. 2010, Sanjuan et al. 2006, Spaniel et al. 2011). Η γλωσσική ανεπάρκεια, η έλλειψη προσοχής, η παρορμητικότητα και η δυσλειτουργικότητα του φλοιοβασικού γαγγλιακού κυκλώματος αποτελούν κεντρικά χαρακτηριστικά των προαναφερθεισών διαταραχών (ΔΕΠ-Υ, αυτισμός, σχιζοφρένεια). Ωστόσο, η επίδραση των επικίνδυνων πολυμορφισμών του foxp2 σε σχετικούς ενδιάμεσους φαινότυπους δεν έχει μέχρι της παρούσης μελετηθεί.

Στην συγκεκριμένη ερευνητική μελέτη επιλέξαμε τον μη κωδικοποιήσιμο πολυμορφισμό rs1229761 G/C του γονιδίου *foxp2*, το αλληλίο G του οποίου έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με τη Διαταραχή Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ).

Ως ερευνητικός στόχος τέθηκε η εκτίμηση της επίδρασης του εν λόγω πολυμορφισμού σε ενδιάμεσους φαινοτύπους, στους οποίους περιλαμβάνονται η λειτουργία του αισθητικοκινητικού ηθμού (λειτουργία Gating), η γνωστική λειτουργία (cognition) και γνωρίσματα της προσωπικότητας (personality traits). Η συγκεκριμένη ερευνητική προσέγγιση, επιτρέπει να επισημανθούν οι μηχανισμοί, μέσω των οποίων τα γονίδια αυξάνουν τον κίνδυνο για νευροαναπτυξιακή νόσο. Η μελέτη των λειτουργικών μηχανισμών των επιβλαβών γονιδίων σε υγιή υποκείμενα είναι ελεύθερη από συγχυτικούς παράγοντες, οι οποίοι επιπλέκουν την ερμηνεία των ευρημάτων σε πληθυσμούς ασθενών, όπως είναι η ηλικία και το φύλο, η φαρμακευτική αγωγή, η παρουσία συμπτωμάτων και οι επιπτώσεις της χρόνιας νόσου στον εγκέφαλο των νοσούντων. Έτσι, οι νεαροί άνδρες υγιείς εθελοντές αποτελούν ιδανικό μοντέλο μελέτης των λειτουργιών, συνεπειών των γονιδίων, λόγω έλλειψης προβληματικών παραγόντων που δυσκολεύουν τις μελέτες σε ασθενείς.

## **2. Μέθοδοι**

### **2.1 Συμμετέχοντες στη μελέτη**

829 νέοι άρρενες στρατολογήθηκαν από το πρώτο κύμα των συμμετεχόντων της κοόρτης LOGOS (Learning On Genetics Of Schizophrenia Spectrum).

### **2.2 Γονοτυπική Ανάλυση**

Επί του δείγματος, διεξήχθη προοπτική γονοτυπική ανάλυση (prospecting genotyping) από την K-Biosciences, ανεξάρτητα από τη φαινοτυπική ανάλυση. Οι Συμμετέχοντες ομαδοποιήθηκαν σύμφωνα με το γονότυπό τους στις ακόλουθες τρεις κατηγορίες: GG (n=276), GC (n=404) και CC (n=149).

### **2.3 Νευρογνωστική Εκτίμηση**

Διενεργήθηκε ποσοτικοποίηση ενδιάμεσων φαινοτύπων μέσω της χορήγησης Νευροψυχολογικών και Νευροφυσιολογικών δοκιμασιών. Οι ενδιάμεσοι φαινότυποι, οι οποίοι εκτιμήθηκαν ποσοτικά είναι ο αισθητικοκινητικός ηθμός



(Sensorimotor Gating), η γνωστική λειτουργία (Neurocognition) και χαρακτηριστικά γνωρίσματα της προσωπικότητας (Personality traits).

**I. Αισθητικοκινητικός ηθμός:** Η λειτουργία του αισθητικοκινητικού ηθμού ή αισθητικοκινητικής διήθησης ελέγχθηκε με την προπαλμική αναστολή του ακουστικού αντανακλαστικού αιφνιδιασμού, όπως και στην προηγούμενη μελέτη, και περιγράφεται αναλυτικά στο Κεφάλαιο «ΜΕΘΟΔΟΙ».

**II. Γνωστική Λειτουργία:** Τα υποκείμενα υποβλήθηκαν στις ίδιες δοκιμασίες αξιολόγησης των επιτελικών λειτουργιών, όπως και στην μελέτη που προηγήθηκε. Για μια λεπτομερή περιγραφή των δοκιμασιών, βλέπε στο Κεφάλαιο «ΜΕΘΟΔΟΙ».

**III. Χαρακτηριστικά Προσωπικότητας:** Η εκτίμηση των «Συναισθηματικών και μη Συναισθηματικών Χαρακτηριστικών της Προσωπικότητας» έλαβε χώρα μέσω της χορήγησης των ακόλουθων ερωτηματολογίων:

α) Το ερωτηματολόγιο των Carver και White's για το σύστημα αναστολή συμπεριφοράς/ενεργοποίηση συμπεριφοράς (BIS/BAS) (Carver C & White T 1994).

β) Το Ερωτηματολόγιο Απογραφής διαστάσεων της ιδιοσυγκρασίας και του χαρακτήρα του Cloninger (TCI) (Cloninger et al. 1993). γ) Το Ερωτηματολόγιο

Προσωπικότητας του Eysenck (EPQ) (Hans Jürgen Eysenck & Sybil BG Eysenck 1975) και δ) Το Ερωτηματολόγιο Σχιζοτυπικών χαρακτηριστικών (STQ) (Kelley M & Coursey R 1992) (Claridge & Broks 1984).

Όλες οι προαναφερθείσες δοκιμασίες παρατίθενται αναλυτικά στο Κεφάλαιο «ΜΕΘΟΔΟΙ».

#### **2.4 Στατιστικές αναλύσεις γονοτυπικών ομάδων**

Η σύγκριση των γονοτυπικών ομάδων για τον πολυμορφισμό rs1229761G/C του γονιδίου Foxp2, ως προς όλες τις δημογραφικές μεταβλητές, τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες και τις κλίμακες προσωπικότητας, πραγματοποιήθηκε μέσω της χρήσης του μη παραμετρικού Kruskal-Wallis test σε κάθε περίπτωση ανάλυσης του υπό εξέταση χαρακτηριστικού και, εφόσον τα δεδομένα μας δεν ήταν κανονικά κατανομημένα. Η εξισορρόπηση κατά Hardy-Weinberg, για αμφοτέρους του (βιο-)δείκτες, επαληθεύτηκε μέσω της χρήσης της έκδοσης 4.0 του προγράμματος Haploview (Barrett et al. 2005). Για την μείωση της πιθανότητας Type I error, καθορίσαμε το επίπεδο σημαντικότητας στην τιμή του  $\alpha = 0.01$ . Τα αποτελέσματα, τα οποία θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικά έγιναν follow up με Mann-Whitney ANOVAs.

Στην περίπτωση της ανάλυσης γνωστικών δοκιμασιών με διαφορετικά επίπεδα δυσκολίας, εφαρμόστηκε two way ANOVAs, με τον γονότυπο ως τον between- και το επίπεδο δυσκολίας ως τον within-subject παράγοντα. Η κύρια επιρροή του επιπέδου δυσκολίας για όλες τις δοκιμασίες ήταν, σε κάθε περίπτωση, σημαντική στο επίπεδο  $p < 0.001$  και δεν αναφέρεται με περαιτέρω λεπτομέρειες στα αποτελέσματα. Αξιολογούνται τα ευρήματα, τα οποία προκύπτουν από την κύρια επιρροή του γονοτύπου με την εφαρμογή LSD post hoc tests, καθώς και όσα αφορούν στην αλληλεπίδραση γονοτύπου επί την δυσκολία της δοκιμασίας. Στις περιπτώσεις στις οποίες παραβιαζόταν η παραδοχή της σφαιρικότητας, εφαρμοζόταν Greenhouse-Geiser διόρθωση της τιμής  $p$  ( $p$  value), και παρατίθεντο οι βαθμοί ελευθερίας, άνευ διόρθωσης. Τέλος, πραγματοποιούνταν μετρήσεις του μεγέθους αποτελέσματος ( $n^2$ ).

### **3. Αποτελέσματα**

Τα υποκείμενα ομαδοποιήθηκαν σύμφωνα με το γονότυπό τους στις ακόλουθες τρεις κατηγορίες: GG ( $n=276$ ), GC ( $n=404$ ) και CC ( $n=149$ ) (MAF/MinorAlleleCount:  $C = 0.204/446$ ), όπως ακριβώς αναφέρθηκε στην παράθεση της γονοτυπικής ανάλυσης.

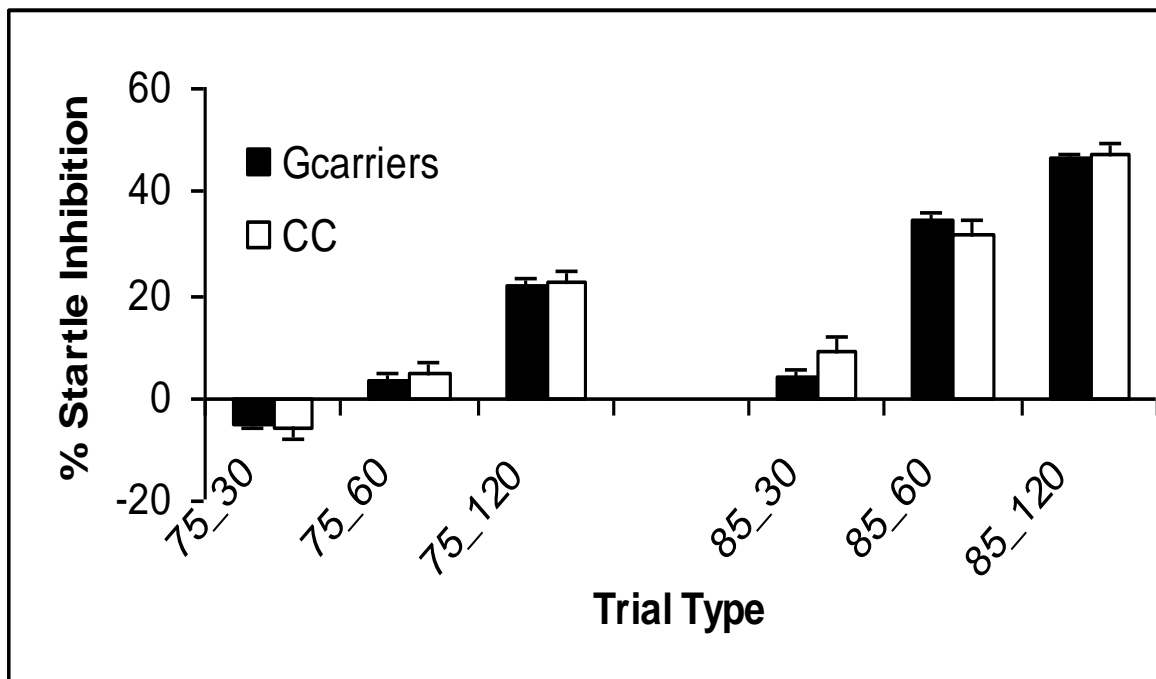
Δεν παρατηρήθηκε απόκλιση από την ισορροπία κατά Hardy-Weinberg ( $\chi^2=1.6$ , Βαθμοί ελευθερίας: 3,  $p=0.5$ ). Επίσης, δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων ως προς τις δημογραφικές μεταβλητές (ηλικία και εκπαίδευση σε έτη), τον δείκτη νοημοσύνης και τις συνήθειες καπνίσματος, με εξαίρεση την παράμετρο του αριθμού των καπνιστών προς τους μη καπνιστές, η οποία εμφάνισε οριακή διαφορά και ελήφθη υπόψιν ως συν-μεταβλητή σε όλες τις αναλύσεις (Πίνακας 1).

**Πίνακας 1.** 1 Kruskal-Wallis, 2 chi square

	GG	GC	CC	P-value
<i>Δημογραφικά στοιχεία</i>				
Ηλικία (σε έτη) <sup>1</sup>	22.4±3.7	22.9±4.2	22.5±3.8	>0.57
Δ.N., αποτέλεσμα στη δοκιμασία Raven's (Raven's row score) <sup>1</sup>	112.6±10.2	113.1±10.0	112.9±11.2	>0.6
Εκπαιδευτικό επίπεδο (εκφρασμένο σε αριθμό ετών) <sup>1</sup>	14.7±2.6	14.8±2.6	14.7±2.6	>0.61
Καπνιστές/μη καπνιστές <sup>2</sup>	136/140	162/242	62/87	<b>=0.06</b>
Καπνιστές: αριθμός τσιγάρων/ημέρα <sup>1</sup>	16.6±8.0	15.7±8.4	16.1±8.5	>0.51

Το Σχήμα 1 αποτυπώνει την παρουσία ελλείμματος στον αισθητικοκινητικό ηθμό των φορέων του επιβλαβούς αλληλίου G (n=680), όπως αποδεικνύεται από την σημαντική 3-way αλληλεπίδραση στην ANOVA ( $p < 0.01$ ) και μέσω της εφαρμογής post hoc LSD tests. Αναλυτικότερα, παρατηρείται ότι οι φορείς του επικίνδυνου αλληλίου G (GG και GC) παρουσιάζουν σημαντικά χαμηλότερο επίπεδο προπαλμικής αναστολής σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες ως προς το C αλληλίο, μόνο στο βραχύ χρονικό μεσοδιάστημα των 30 ms (**pre-attentive gating**) με χορηγούμενο προπαλμό έντασης 85dB (85\_30 trial type).

**Σχήμα 1.** Προπαλμική αναστολή για προπαλμούς 75- και 85-dB και μεσοδιαστήματα προπαλμού-παλμού 30, 60 και 120 ms



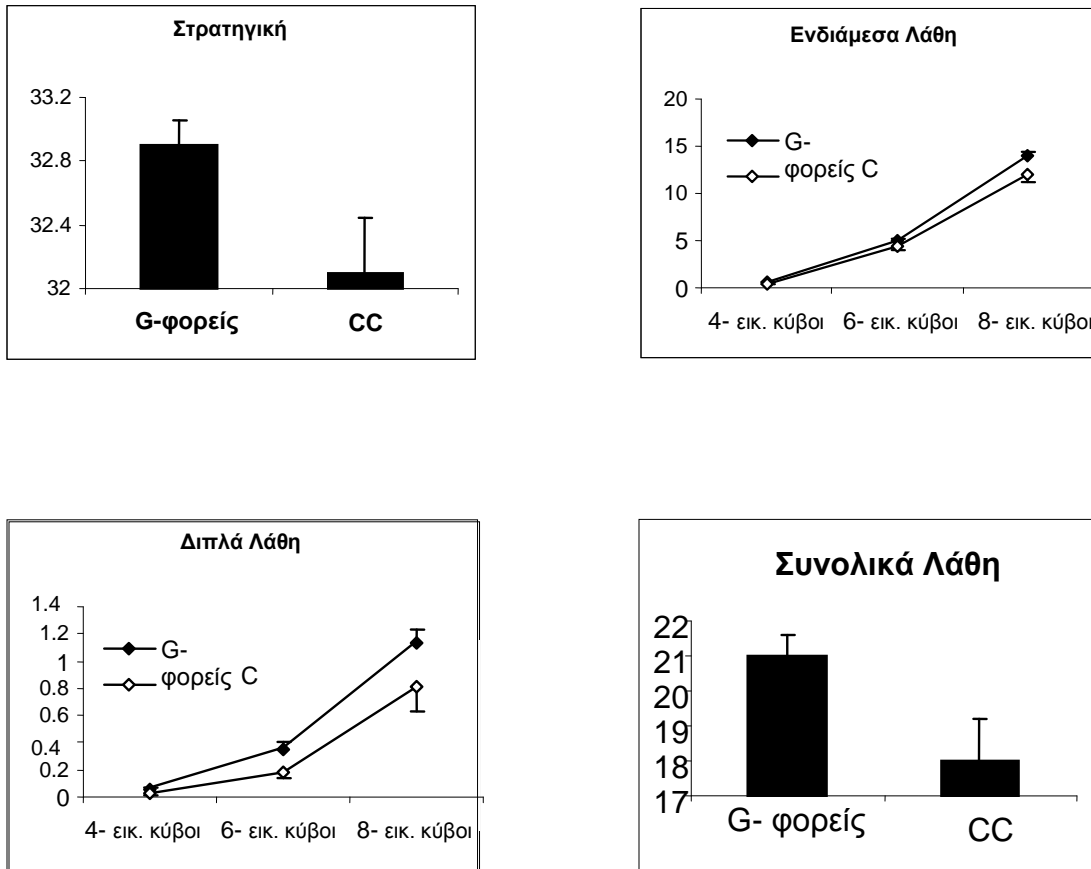
Η αξιολόγηση της επίδρασης των γονοτυπικών ομάδων στις γνωστικές λειτουργίες δεν αποδεικνύει σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, με εξαίρεση την ικανότητα διαμόρφωσης στρατηγικής και τη χωρική μνήμη εργασίας.

Πιο αναλυτικά, οι φορείς του επικίνδυνου αλληλίου G εμφάνισαν φτωχότερη ικανότητα στη διαμόρφωση στρατηγικής. Όπως διαπιστώνουμε στην πρώτη εικόνα του σχήματος 2, είχαν υψηλότερη επίδοση σε σύγκριση με τους ομοζυγότες ως προς το C αλληλίο, διότι οδηγούνταν σε πολλαπλές τυχαίες επιλογές κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας, οι οποίες δεν ευνοούσαν τη σωστή στρατηγική.

Επίσης, οι G φορείς έκαναν περισσότερα λάθη κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας για τη χωρική μνήμη εργασίας, γεγονός το οποίο διαφαίνεται και στην τελευταία εικόνα του σχήματος 2, η οποία αποτυπώνει τα συνολικά λάθη των δύο γονοτυπικών ομάδων, αλλά και στις υποκατηγορίες «ενδιάμεσα λάθη» και «διπλά λάθη» στην πιο δύσκολη συνθήκη των 8 εικονικών κύβων επί της οθόνης, σε σύγκριση με τους ομοζυγότες ως προς το C αλληλίο.

Ωστόσο, επειδή το επίπεδο σημαντικότητας καθορίστηκε σε  $p$  τιμή  $< 0.05$ , τα εν λόγω ευρήματα δεν επεβίωσαν μετά τη διόρθωση για πολλαπλές δοκιμασίες. Ως εκ τούτου, κάνουμε λόγο για προτεινόμενη μόνο σημαντικότητα για μελλοντικές μελέτες.

**Σχήμα 2.** Χωρική μνήμη εργασίας και ικανότητα καθορισμού στρατηγικής



Η σύγκριση των γονοτυπικών ομάδων ως προς τα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας απέδειξε ότι οι πιο σημαντικές διαφορές μεταξύ τους αφορούν στη σχιζοτυπία. Όπως, παρατηρούμε στις εικόνες του σχήματος 3, οι φορείς του επιβλαβούς αλληλίου G αναφέρουν περισσότερη “Μαγική Σκέψη” και περισσότερες “Μη συνήθεις εμπειρίες” σε επίπεδο  $p < 0.01$ , αλλά δεν

παρουσιάζουν σημαντικά υψηλότερο score στον παρανοϊδή ιδεασμό σε σχέση με τους ομοζυγώτες ως προς το C αλληλίο. Η συνολική, επίσης, απόδοσή των G φορέων στην κλίμακα (STQ), η οποία εκτιμά τα χαρακτηριστικά της σχιζοτυπίας ήταν μεγαλύτερη σε επίπεδο  $p < 0.05$ , αλλά αναφερόμενη μόνο ως «προτεινόμενης σημαντικότητας» για μελλοντικές μελέτες, καθώς δεν επεβίωσε του στατιστικού κριτηρίου για πολλαπλές δοκιμασίες. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν δυσλειτουργική σκέψη στους G φορείς σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες ως προς το C αλληλίο.

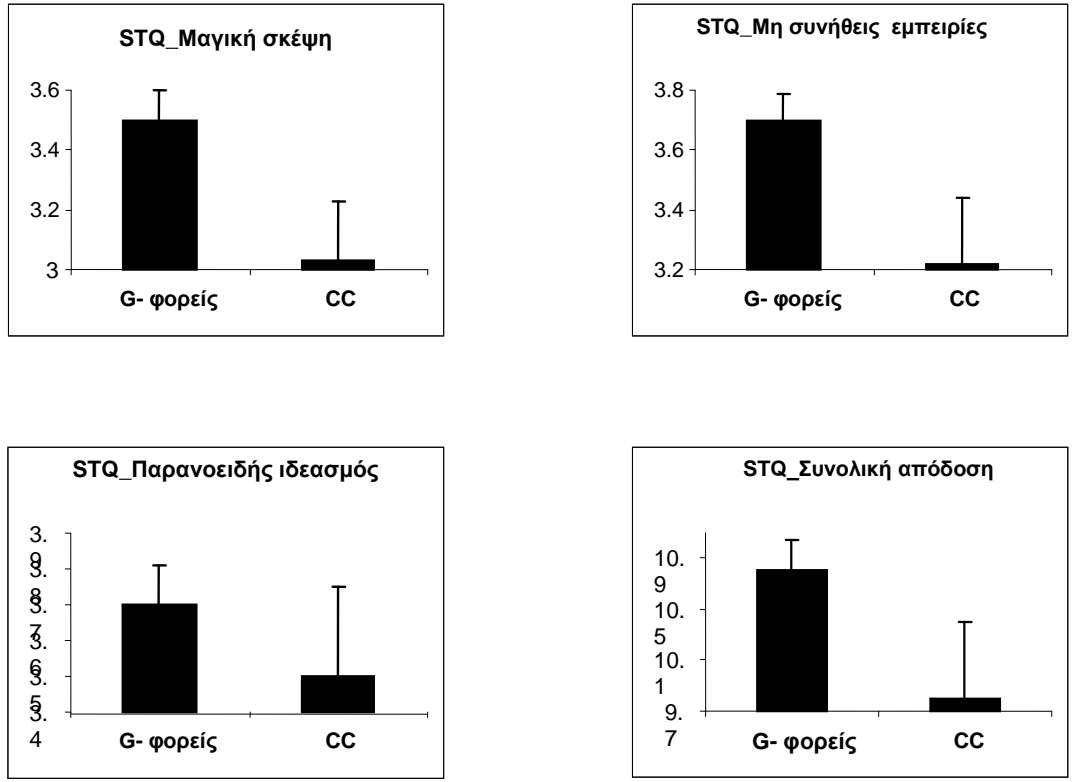
Επιπλέον, όπως διαπιστώνουμε στο σχήμα 4, οι φορείς του αλληλίου G παρουσιάζουν υψηλότερο score στις κλίμακες \_Fun Seeking (εκτίμηση της τάσης προσέγγισης ενός νέου γεγονότος με βάση την πρόθεση της στιγμής) του ερωτηματολογίου BAS και \_Novelty Seeking (αναζήτηση καινοτομίας) του ερωτηματολογίου TCI σε επίπεδο  $p < 0.05$ .

Τα ευρήματα, τα οποία αποτυπώνονται στο σχήμα 4, δεν επεβίωσαν μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni και υποδηλώνουν αυξημένη παρορμητικότητα των G φορέων σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες ως προς το C αλληλίο.

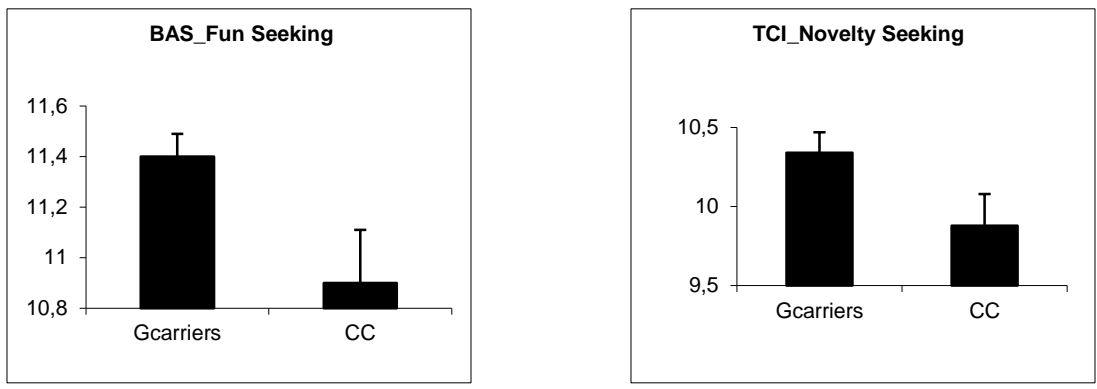
Αντιθέτως, η κλίμακα της αλεξιθυμίας, στην οποία, επίσης, εξετάστηκαν τα υποκείμενα, με υποκλίμακες την ικανότητα προσδιορισμού των συναισθημάτων, τη βιωματική εμπειρία και τη λεκτική κωδικοποίηση τους, δεν απέδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων.



**Σχήμα 3.** Γονοτυπικές ομάδες και σχιζοτυπία.



**Σχήμα 4.** Γονοτυπικές ομάδες και τάση προς παρόρμηση.



#### 4. Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη επιστημονική προσέγγιση ελέγχου της ενδεχόμενης επιρροής του πολυμορφισμού *Foxp2* rs1229761 επί των ενδοφαινοτύπων της προπαλμικής αναστολής, των επιτελικών λειτουργιών και των χαρακτηριστικών της προσωπικότητας σε ένα μεγάλο δείγμα, αποτελούμενο από υγιείς άρρενες. Οι φορείς του αλληλίου G, το οποίο έχει ταυτιστεί με αυξημένη ευαλωτότητα προς τη νευροαναπτυξιακή Διαταραχή της Ελλειμματικής Προσοχής-Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ), παρουσιάζουν, κυρίως, δυσλειτουργική σκέψη και παρορμητικότητα σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες του αλληλίου C, ενώ ως προς τη γνωστική τους δεινότητα διαπιστώθηκε η τάση να εμφανίζουν μειωμένα επίπεδα προπαλμικής αναστολής και ελλειμματική μνήμη εργασίας, τα οποία, όμως, δεν επεβίωσαν της διόρθωσης για πολλαπλές μετρήσεις.

Αναλυτικότερα, η προπαλμική αναστολή των φορέων του επικίνδυνου αλληλίου G παρουσίασαν σημαντικά χαμηλότερο επίπεδο προπαλμικής αναστολής σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες ως προς το C αλληλίο, μόνο στη δοκιμασία του βραχέος χρονικού μεσοδιαστήματος των 30 ms (**pre-attentive gating**) με χορηγούμενο προπαλμό έντασης 85dB (85\_30 trial type). Το εν λόγω εύρημα συνδυάζεται με τα αποτελέσματα πρόσφατης έρευνας σε επίμυες, μέσω της οποίας αποδείχθηκε ότι *Foxp1* knock-out επίμυες παρουσιάζουν μειωμένα

επίπεδα προπαλμικής αναστολής σε σύγκριση με Wild Type (WT) επίμυες (Bacon et al. 2014). Η διαταραχή της προπαλμικής αναστολής μόνον σε pre-attentive συνθήκες (δηλαδή του βραχέος μεσοδιαστήματος των 30ms μεταξύ προπαλμού-παλμού) είναι δηλωτική ότι η δυσλειτουργία στο κύκλωμα, το οποίο διαμεσολαβεί την προπαλμική αναστολή, πρέπει να είναι, κυρίως σε επίπεδο μεσεγκεφάλου-βασικών γαγγλίων, με τον προμετωπιαίο λοβό να κατέχει λιγότερο βαρύνοντα ρόλο, καθώς η συμμετοχή του στην προπαλμική αναστολή αφορά, κυρίως, σε μεγαλύτερα μεσοδιαστήματα (120ms) κατά τα οποία παρεμβαίνουν διαδικασίες προσοχής, εκπορευόμενες από τον προμετωπιαίο φλοιό (Filion et al. 1993). Μεταλλάξεις στο γονίδιο Foxp1 είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε ένα φάσμα νευροαναπτυξιακών παθήσεων, όπως είναι η νοητική υστέρηση και ο αυτισμός (Bacon et al. 2014), στον οποίο, επίσης, έχει διαπιστωθεί μειωμένη προπαλμική αναστολή (Perry et al. 2007). Το έλλειμμα στην προπαλμική αναστολή στους Foxp1 knock-out επίμυες, καθώς και σε ασθενείς με αυτισμό (Perry et al. 2007), εξηγείται, μερικώς, λόγω της ελλειμματικής ανάπτυξης της περιοχής του ραβδωτού, η οποία αποτελεί τμήμα του κυκλώματος φλοιού-μεταιχμιακού-ραβδωτού-ωχράς σφαίρας, το οποίο συμμετέχει στη ρύθμιση της προπαλμικής αναστολής (Koch M. 1999). Άλλωστε, ο Foxp1 μεταγραφικός παράγοντας, θεωρείται ότι ενέχεται στη νευροανάπτυξη του ραβδωτού και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του, ενώ σε συνδυασμό με το γονίδιο Foxp2, με το οποίο σχηματίζει, συνήθως, ετεροδιμερή, αναφέρεται η εμπλοκή τους στη μορφογένεση των κυττάρων της συγκεκριμένης περιοχής. Το γονίδιο *Foxp1*,

λοιπόν, φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στο αναπτυσσόμενο ραβδωτό κατά την εμβρυική ζωή, ενώ το γονίδιο *Foxp2* φαίνεται να ενέχεται στη μορφογέννεση του ραβδωτού κατά την ώριμη ηλικία (Ferland et al. 2003, Teramitsu et al. 2004). Σε έρευνες με μοντέλα επιμύων, τα οποία υποβλήθηκαν σε τροποποίηση του *Foxp2* γονιδίου με την προσθήκη του αντίστοιχου από το ανθρώπινο γονιδίωμα (Enard et al. 2009), αποδείχθη ο ρόλος του εν λόγω γονιδίου στον καθορισμό των επιπέδων της ντοπαμίνης, στη μορφολογία των δενδριτών, τη γονιδιακή έκφραση και την πλαστικότητα των συνάψεων στη περιοχή του ραβδωτού, το οποίο συμμετέχει στο κύκλωμα φλοιού-βασικών γαγγλίων που εμπλέκεται στον έλεγχο της προπαλμικής αναστολής. Συνδυάζοντας τα αποτελέσματα των ερευνών σε επίμυες με το εύρημα της παρούσας έρευνας, βάσει του οποίου οι φορείς του επικίνδυνου αλληλίου G για τον πολυμορφισμό *Foxp2* rs1229761 παρουσιάζουν μειωμένη προπαλμική αναστολή σε pre-attentive συνθήκες με προπαλμό έντασης 85dB, αποδεικνύεται ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός επηρεάζει, ενδεχομένως, τον αισθητικο-κινητικό ηθμό εξαιτίας ελλειμματικής νευροανάπτυξης (μορφογένεση) περιοχών, όπως το ραβδωτό, το οποίο συμμετέχει στο ευρύτερο κύκλωμα φλοιού-βασικών γαγγλίων που ασκεί έλεγχο στην προπαλμική αναστολή. Επομένως, το επικίνδυνο για τη ΔΕΠ-Υ αλληλίο G, είναι δυνατόν να συνεισφέρει στην έκπτωση της λειτουργίας του αισθητικο-κινητικού ηθμού, καταδεικνύοντας, έτσι, έναν μηχανισμό μέσω του οποίου το συγκεκριμένο γονίδιο διαμεσολαβεί ευαλωτότητα για την ανάπτυξη νευροαναπτυξιακών νοσημάτων, όπως είναι ο αυτισμός, η σχιζοφρένεια και η νοητική υστέρηση, επηρεάζοντας κεντρικούς

ενδοφαινοτύπους των νόσων αυτών που βρίσκονται στο μονοπάτι μεταξύ γονιδίου και συμπτωμάτων, όπως είναι οι επιβλαβείς συνέπειες στην εστίαση της προσοχής.

Επιπλέον, με την παρούσα μελέτη αποδείχτηκε ότι το επικίνδυνο αλληλίο G του πολυμορφισμού rs1229761 συσχετίζεται με φτωχότερη επίδοση στην χωρική μνήμη εργασίας. Το εύρημα αυτό συμφωνεί, επίσης, με τα αποτελέσματα έρευνας σε knock-out επίμυες για το γονίδιο *Foxp1*, οι οποίοι παρουσιάζουν ελλειμματική χωρική και μη χωρική μνήμη (Bacon et al. 2014). Αν και δεν επεβίωσε μετά τη διόρθωση των p τιμών κατά Bonferroni, πρόκειται για ένα εύρημα βιολογικά σημαντικό, καθώς επιβεβαιώνει την υπόθεση συνεισφοράς του γονιδίου *Foxp2* στη δομή και τη λειτουργία ενός ευρύτερου νευρωνικού κυκλώματος, το οποίο ελέγχει γνωσιακές λειτουργίες, όπως είναι η μνήμη εργασίας. Πράγματι, όπως προκύπτει από τα δεδομένα της βιβλιογραφίας (Aboitiz & Garcia 1997), το σύστημα των νευρωνικών κυκλωμάτων, το οποίο συσχετίζεται με τη γλώσσα, αποτελεί τμήμα ενός ευρύτερου νευρωνικού κυκλώματος το οποίο ελέγχει τις γνωστικές λειτουργίες και περιλαμβάνει σύνθετες συνδέσεις ανάμεσα στον κροταφικό, το βρεγματικό και τον μετωπιαίο (ειδικά στον προμετωπιαίο) λοβό. Το συγκεκριμένο νευρωνικό κύκλωμα συμμετέχει στην οργάνωση της συμπεριφοράς, ως προς το χρόνο και ως προς την ακολουθία των κινήσεων, σε επίπεδο κινητικού συστήματος. Επιπλέον, συμμετέχει στην ενεργό μνήμη εργασίας. Κατά την εξέλιξη του ανθρωπίνου είδους, μία συνθήκη, η οποία απετέλεσε το προστάδιο για

τη γένεση της γλώσσας, ήταν, πιθανότατα, ο καθορισμός ισχυρών φλοιο-φλοιϊκών συνδέσεων στον postrolandic φλοιό, ο οποίος ενίσχυσε πολύτροπες συνδέσεις. Η περιοχή του Wernicke, για παράδειγμα, δομήθηκε ως το σημείο σύγκλισης, στο οποίο οι συνδέσεις αυτές απέκτησαν συγκεκριμένες φωνολογικές νοηματοδοτήσεις ως αναπαραστάσεις και ως προσδιοριζόμενες έννοιες. Οι συγκεκριμένες αναπαραστάσεις, φωνολογικού τύπου, επικοινωνούν με την περιοχή του Broca μέσω νευρωνικών συνδέσεων, οι οποίες διασχίζουν τα κατώτερα τμήματα του βρεγματικού λοβού και σχηματίζουν με τον τρόπο αυτό ένα κύκλωμα ελέγχου της μνήμης εργασίας για την επεξεργασία και τη μάθηση σύνθετων φωνημάτων. Το συγκεκριμένο νευρωνικό κύκλωμα, το οποίο προέκυψε ως αποτέλεσμα των διαδικασιών της φυσικής επιλογής, είναι υπεύθυνο για την απόκτηση της ικανότητας εκμάθησης και αποθήκευσης μνημονικών ιχνών. Αντιστοιχεί σε ένα σύστημα σύνθετα δομημένο, το οποίο είναι ικανό να γεννά πρόδρομα στοιχεία συντακτικής δομής του λόγου (σύνθετες αρθρώσεις). Όπως υποστηρίζεται (Bosman et al. 2004), λοιπόν, μία από τις λειτουργίες του γονιδίου Foxp2 κατά την εξέλιξη του ανθρωπίνου είδους, ήταν, ενδεχομένως, η συνεισφορά του στην περαιτέρω ανάπτυξη (μετ-εξέλιξη) ενός συστήματος κυττάρων-καθρεπτών, το οποίο αρχικά συμμετείχε στη διαδικασία μίμησης των κινήσεων (όπως η διατήρηση ενός αντικειμένου στο χέρι) σε επίπεδο κινητικού συστήματος. Σύμφωνα με την αναφερόμενη υπόθεση, το γονίδιο Foxp2 συνέβαλε στην απόκτηση ενός συγκεκριμένου ρόλου του εν λόγω συστήματος στη διαδικασία παραγωγής λόγου, με αποτέλεσμα το Foxp2 να συνεισφέρει, εν τέλει,

στην εμφάνιση της προφορικής ομιλίας. Η πρόταση αυτή ενισχύεται από την ανακάλυψη των κυττάρων καθρεπτών στην περιοχή F5 του εγκεφάλου των πιθήκων (Rizzolatti et al. 1996), ένα τμήμα, πιθανότατα, ομόλογο της περιοχής του Broca στο ανθρώπινο είδος (Rizzolatti et al. 1998). Εντούτοις, δεν μπορεί να θεωρηθεί απόλυτα βάσιμη η διεργασία της απευθείας μετάβασης από ένα σύστημα κυττάρων-καθρεπτών, σε επίπεδο κινητικού συστήματος, σε ένα σύστημα παραγωγής λόγου. Το αιτιολογικό είναι η ύπαρξη νευρώνων στις περιοχές 12 και 45 κατά Brodmann του εγκεφαλικού ιστού των πιθήκων, οι οποίοι ανταποκρίνονται με τρόπο ισχυρό στον προσλαμβανόμενο λόγο (λόγος πρόσληψης), έναντι άλλων ακουστικών ερεθισμάτων (Romanski et al. 2002). Τα κύτταρα αυτά θεωρείται ότι ανήκουν (Bosman et al. 2004) σε ένα σύστημα-καθρέπτης εκφοράς λόγου, το οποίο συμμετέχει στη διαμόρφωση της συμπεριφοράς μιμήσεως της φωνής (λόγος), καθώς και στη διαδικασία συγκρίσεως του λόγου πρόσληψης και της υποκειμενικής εκφοράς του λόγου. Δεδομένης της επικάλυψης νευρωνικών κυκλωμάτων, τα οποία συμμετέχουν στη γλώσσα και στη μνήμη εργασίας, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι οι υπεύθυνες για το λόγο περιοχές αποτελούν τμήματα εξειδίκευσης ενός συστήματος μνήμης εργασίας, το οποίο είναι υπεύθυνο για τη μίμηση και τη μάθηση σύνθετων λειτουργιών (Aboitiz & Garcia, 1997). Τόσο λειτουργικά, όσο και ανατομικά, το σύστημα αυτό της μνήμης εργασίας διαθέτει πολλές κοινές περιοχές με το σύστημα-καθρέπτης εκφοράς του λόγου. Τα ευρήματά της παρούσας μελέτης ενισχύονται ως προς τη σημαντικότητά τους, εάν συνδυαστούν με δεδομένα

μεταφραστικής έρευνας, η οποία αποδεικνύει ότι knock-out επίμυες για το γονίδιο Foxp1 παρουσιάζουν δυσλειτουργική χωρική και μη χωρική μνήμη (Bacon et al. 2014). Οι εν λόγω δυσλειτουργίες είναι δυνατόν να αποδοθούν σε ελλείμματα των CA1 πυραμυδικών κυττάρων του ιπποκάμπου στους Foxp1 knock-out επίμυες, καθώς και σε ελλείμματα της περιοχής του ραβδωτού, με αιτιολογικό το γεγονός ότι ο ιππόκαμπος ενέχει σημαντικό ρόλο στη χωρική μνήμη και το ραβδωτό στις λειτουργίες της μνήμης και της μάθησης. Θεωρώντας ως δεδομένα: Πρώτον, ότι το γονίδιο Foxp1 σχηματίζει ετεροδιμερή με το γονίδιο Foxp2, ρυθμίζοντας τη μεταγραφική διαδικασία σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου (όπως είναι το ραβδωτό), στις οποίες εκφράζονται εν παραλλήλω τα δύο γονίδια και καθορίζουν σε συνέργια την ανάπτυξη και την ωρίμανση των γνωστικών λειτουργιών και δεύτερον, την αποδεδειγμένη συσχέτιση των ελλειμμάτων του ραβδωτού με παθήσεις, οι οποίες ανήκουν στο ευρύτερο φάσμα του αυτισμού, τόσο στους επίμυες, όσο και στο ανθρώπινο είδος, είναι δυνατόν να υποστηρίξουμε ότι τα γονίδια Foxp1 και Foxp2 οδηγούν, διαμέσου κοινών μονοπατιών, σε γνωστικά ελλείμματα, όπως είναι τα ελλείμματα στη (χωρική) μνήμη εργασίας βραχέος διαστήματος και στη μάθηση. Το γεγονός ότι, στη μελέτη μας, οι φορείς του επικίνδυνου αλληλίου G του πολυμορφισμού rs1229761G/C παρουσιάζουν μειωμένη επίδοση στη μνήμη εργασίας σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες ως προς το C αλληλίο, σημαίνει ότι ο συγκεκριμένος πολυμορφισμός θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ένας σημαντικός παράγοντας δόμησης και ελέγχου της λειτουργίας του ευρύτερου νευρωνικού κυκλώματος μνήμης εργασίας/ συστήματος-



καθρέπτης εκφοράς του λόγου, καθώς και ένας σημαντικός γονιδιακός παράγοντας για τη νευροανάπτυξη εγκεφαλικών περιοχών, όπως είναι το ραβδωτό.

Στην παρούσα έρευνα αποδείχθηκε, επίσης, ότι οι φορείς του επιβλαβούς αλληλίου G του υπό εξέταση πολυμορφισμού (*Foxp2* rs1229761), εμφανίζουν περισσότερη σχιζότυπη σκέψη. Το γεγονός ότι ένας πολυμορφισμός, ο οποίος εμπλέκεται στη διαμόρφωση της γλώσσας στον άνθρωπο, αυξάνει την σχιζοτυπία σε υγιείς άρρενες και ως εκ τούτου μπορεί να δημιουργεί ευαλωτότητα για σχιζοφρένεια, ενισχύει εμπειρικά την θεωρία του Crow. Η θεωρία του Crow υποστηρίζει ότι η γλώσσα, το σύνδρομο της σχιζοφρένειας και οι συναφείς διαταραχές συσχετίζονται με μία γενετική τροποποίηση, η οποία διαχώρισε το ανθρώπινο είδος από τα προηγούμενα είδη, στην αλυσίδα της εξέλιξης και είχε σαν αποτέλεσμα την πλευρική διαμερισματοποίηση των ημισφαιρίων (lateralization). Για να γίνει κατανοητή η συσχέτιση του αποτελέσματος της μελέτης μας με τη θεωρία του Crow, θα πρέπει να ξεκινήσουμε από την παραδοχή ότι η σχιζοτυπία μοιράζεται πολλά κοινά σημεία σε επίπεδο συμπτωμάτων, επιδημιολογίας και γενετικής με την σχιζοφρένεια. Κλασικά παραδείγματα συμπτωμάτων είναι οι λεγόμενες “εκκεντρικές” συμπεριφορές και οι μη συνήθεις εμπειρίες (Rossi & Daneluzzo 2002, Fisher, Mohanty, Herrington, Koven, Miller, & Heller 2004). Αποτελέσματα ερευνών στο πεδίο της γενετικής της σχιζοφρένειας υποδεικνύουν, κατά τρόπο ισχυρό, ότι η εν λόγω νόσος

τοποθετείται επί του συνεχούς (continuum) της ψυχώσεως και περιλαμβάνει στη συμπτωματολογία της διάφορα χαρακτηριστικά της σχιζότυπης διαταραχής της προσωπικότητας.

Πολλοί ερευνητές, ωστόσο, υποστηρίζουν τρεις, κυρίως, παράγοντες, ως βασικούς για την συμβολή τους στο διαχωρισμό του ανθρωπίνου είδους από τα άλλα είδη κατά την εξέλιξη: τη γλώσσα, την ευφυΐα και την ικανότητα δόμησης σύνθετων κοινωνικών αλληλεπιδράσεων. Εστιάζοντας στο σημαντικό για την μελέτη μας, θα πρέπει να σημειώσουμε ότι, το 1997 ο Crow κατέθεσε την άποψη ότι μία γενετική αλλαγή, η οποία είχε σαν αποτέλεσμα την πλευρίωση του εγκεφάλου (cerebral lateralization), προσέδωσε στον άνθρωπο, αφενός, την ικανότητα να αναπτύξει τη γλώσσα και αφετέρου συνεισέφερε στην τάση εκδήλωσης της σχιζοφρένειας.

Η πλευρίωση του εγκεφάλου οδηγεί στην παραγωγή μιας σύνθετης γλώσσας, με το αριστερό ημισφαίριο να κατέχει δεσπόζουσα θέση. Η ασυμμετρία των δύο εγκεφαλικών ημισφαιρίων αποδεικνύεται μέσω ερευνών στον τομέα της ανατομίας του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος. Το κροταφικό planum (planum temporale), για παράδειγμα, ένα τμήμα ζωτικής σημασίας για την κατανόηση της γλώσσας, έχει μεγαλύτερη χωρική προέκταση στο αριστερό ημισφαίριο (Breedlove, Watson, & Rosenzweig 2010). Η ασυμμετρία των δύο ημισφαιρίων διαφαίνεται από το γεγονός, ότι ο έλεγχος διαστάσεων της γλώσσας ως προς το χώρο, εδράζεται στο δεξιό ημισφαίριο, ενώ ο έλεγχος των στοιχείων της γλώσσας

ως προς τον χρόνο τοποθετείται στο αριστερό ημισφαίριο (Breedlove et al. 2010). Η επικοινωνία μεταξύ των δύο εγκεφαλικών ημισφαιρίων και η επικράτηση του ενός με την ολοκλήρωση της ανάπτυξης, αποτελούν, επίσης, δύο καίριες παραμέτρους σε λειτουργίες, όπως είναι ο κινητικός έλεγχος. Η επίταξη, για παράδειγμα, πλευρίωσης των ημισφαιρίων διακρίνεται στην τάση χρήσης του δεξιού ή του αριστερού χεριού μέσω ενός ευρέως φάσματος κινήσεων, η οποία ελέγχεται γενετικά και αποτελεί δείκτη πλευρίωσης.

Ο Crow υποθέτει ότι κάποιο αναπτυξιακό έλλειμμα, το οποίο αντανακλάται στην πλευρίωση των δύο ημισφαιρίων, ενδέχεται να συνεισφέρει στην εμφάνιση των θετικών συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας (Crow 2000). Πολλοί πάσχοντες από τη νόσο αναφέρουν παράδοξες εμπειρίες, οι οποίες συσχετίζονται με τις σκέψεις τους. Μία εκ των εμπειριών, είναι ο έλεγχος της σκέψης από κάποιον εξωγενή παράγοντα. Η ελλειμματική επικράτηση του αριστερού ημισφαιρίου έναντι του δεξιού μπορεί να συνεισφέρει στην από το αριστερό ημισφαίριο πρόσληψη των σκέψεων, οι οποίες γενώνται στο δεξιό ημισφαίριο. Απόρροια του φαινομένου αυτού, αποτελεί ο στρεβλός τρόπος αντίληψης των σκέψεων, οι οποίες εκλαμβάνονται ως προερχόμενες από προσδιοριζόμενους ή απροσδιόριστους εξωγενείς παράγοντες. Η ελλειμματική, επιπροσθέτως, ικανότητα διάκρισης σκέψης και ομιλίας μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αντίληψη των σκέψεων ως “ηχώ” της ίδιας της σκέψης (Crow 2000). Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι ακουστικές ψευδαισθήσεις, οι οποίες

καταγράφονται ως ένα από τα κύρια, κατά DSM-V, διαγνωστικά συμπτώματα της νόσου της σχιζοφρένειας και είναι δυνατόν να προκύψουν μέσω της πρόσληψης νευρωνικών σημάτων από το δεξιό ημισφαίριο, ταυτιζόμενες με ομιλία προερχόμενη από το εξωτερικό περιβάλλον. Ως εκ τούτου, η εντύπωση που διαμορφώνει ο πάσχοντας είναι ότι οι σκέψεις του προέρχονται από “φωνές” (Crow 2000). Η επικράτηση συμμετρίας (και όχι ασυμμετρίας) μεταξύ των δύο ημισφαιρίων, η οποία συνεπάγεται έλλειμμα διάκρισης ανάμεσα στη σκέψη και την παραγόμενη ομιλία, είναι δυνατόν να αιτιολογεί την ανωτέρω χαρακτηριστική συμπτωματολογία της νόσου.

Η θεωρία του Crow υποστηρίζεται από ποικίλα ερευνητικά δεδομένα σε επίπεδο Συμπεριφορικό, σε επίπεδο Λειτουργικής Απεικόνισης του εγκεφάλου, καθώς και σε επίπεδο Γενετικής, παρά τις προσμετρούμενες αδυναμίες, οι οποίες εφορμούνται από το γεγονός ότι η γλώσσα δεν προέκυψε αιφνιδίως ως χαρακτηριστικό, αλλά με τρόπο βαθμιαίο.

Σε Συμπεριφορικό επίπεδο, μία έρευνα των Asai, Sugimori, & Tanno (2009) απέδειξε ότι, άτομα με ισχυρή τάση σχιζοτυπίας, εμφανίζουν μικρότερη πλευρίωση ως προς τον κινητικό έλεγχο και την επεξεργασία εννοιών, γεγονός που ενισχύει τη θεωρία του Crow για τη σχιζοφρένεια και την ημισφαιρική πλευρίωση.

Σε επίπεδο Λειτουργικής Απεικόνισης, ανάλογη έρευνα απέδειξε ότι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν σημαντικά μικρότερη πλευρίωση στις δύο

περιοχές ελέγχου της γλώσσας, Broca και Wernicke, σε σύγκριση με το δείγμα ελέγχου, οφειλόμενη σε μεγαλύτερη ενεργοποίηση του δεξιού ημισφαιρίου.

Η θεωρία του Crow επιβεβαιώνεται, επιπροσθέτως, από δεδομένα σε επίπεδο Γενετικής. Αναλυτικότερα, μία έρευνα των Tolosa, Sanjuán, Dagnall, Moltó, Herrero, De Frutos, το έτος 2010, απέδειξε ότι το *Foxp2* εμφανίζει μεγαλύτερα επίπεδα έκφρασης στο δεξιό ημισφαίριο σε άτομα που πάσχουν από το σύνδρομο της σχιζοφρένειας. Η ίδια έρευνα απέδειξε, επιπλέον, σημαντική συσχέτιση ανάμεσα σε πολυμορφισμούς του *Foxp2* και σε ελλείμματα της γλώσσας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια. Παρά το γεγονός, ότι το γονίδιο του *Foxp2* δεν είναι το μόνο το οποίο συνεισφέρει στη δόμηση της γλώσσας και στη γένεση της σχιζοφρένειας, είναι εντούτοις εμφανές ότι συμβάλλει ουσιαστικά στην ανάπτυξη της γλωσσικής ικανότητας και παράλληλα στην ευαλωτότητα για την εκδήλωση της νόσου της σχιζοφρένειας.

Ένα σύνολο, λοιπόν, ερευνών προσφέρει αναμφισβήτητα μια δυναμική υποστήριξη στη θεωρία του Crow, βάσει της οποίας η σχιζοφρένεια εξελίχθηκε, επικράτησε και «συντηρείται» ως το αποτέλεσμα της υψηλής πλευρικής διαμερισματοποίησης του ανθρώπινου εγκεφάλου, ο οποίος έχει την ικανότητα να παράγει ομιλία (Asai et al. 2009, Bleich-Cohen et al. 2009, Tolosa et al. 2010).

Η παρούσα ερευνητική μελέτη θα μπορούσε να λειτουργήσει επεκτατικά και συμπληρωματικά ως προς τις προηγούμενες έρευνες, οι οποίες, σε επίπεδο γενετικής και μάλιστα με αντικείμενο μελέτης το γονίδιο *Foxp2*, αποτελούν ένα

υπόβαθρο υποστήριξης της θεωρίας του Crow. Δεδομένου ότι οι φορείς του αλληλίου G του πολυμορφισμού *Foxp2* rs1229761 παρουσιάζουν μεγαλύτερη σχιζοτυπία και δεδομένου ότι η σχιζοτυπία ανήκει στο συνεχές της ψύχωσης, η παρουσία του επικίνδυνου για ΔΕΠ-Υ αλληλίου G, θα μπορούσε να συσχετίζεται με μειωμένη πλευρίωση των εγκεφαλικών ημισφαιρίων (lateralization), με αυξημένη έκφραση του γονιδίου *Foxp2* στο δεξιό ημισφαίριο, καθώς και με αυξημένη ενεργοποίησή του ημισφαιρίου αυτού. Αντιθέτως, η ομοζυγωτία ως προς το αλληλίο C (CC) για τον πολυμορφισμό *Foxp2* rs1229761, θα μπορούσε να συνδέεται με ομαλή πλευρίωση των δύο ημισφαιρίων και ως εκ τούτου, με μειωμένη ή μηδενική εκδήλωση τάσης για σχιζοτυπία.

Τα συμπεράσματα αυτά αναδεικνύουν την επιρροή του γονιδίου *FOXP2* επί της λειτουργίας του ανθρώπινου εγκεφάλου και μας οδηγούν στην υπόθεση ότι το εν λόγω γονίδιο θα μπορούσε να έχει κομβικό ρόλο στην πρόκληση ελλειμμάτων σε καίριους ενδοφαινοτύπους, όπως είναι ο αισθητικοκινητικός ηθμός, η μνήμη εργασίας, και η σκέψη. Πρόκειται για ελλείμματα κοινά σε συγκεκριμένες Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές, όπως είναι η ΔΕΠ-Υ, η Σχιζοφρένεια και ο Αυτισμός.

## Γ. Τρίτη Πειραματική Μελέτη

**Η επίδραση του πολυμορφισμού rs4680Val/Met του γονιδίου *COMT* στη γενική και επιτελική λειτουργία και την προπαλμική αναστολή σε υγιείς άρρενες.**

### 1. Εισαγωγή

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 υπόκαμπο, από όπου απουσιάζει ο λειτουργικός μεταφορέας της ντοπαμίνης (Mazei et al. 2002, Matsumoto et al. 2003). 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 αλληλίο να έχουν κατά 40% λιγότερη ενζυματική δραστηριότητα σε σχέση με τους ομοζυγότες ως προς το Val αλληλίο (Val/Val) (Chen et al. 2004). Υπάρχει ισχυρή πλέον ένδειξη (ανασκόπηση: Harrison & Weinberger 2005, Tunbridge et al. 2006) ότι το Met158 αλληλίο συσχετίζεται με αποτελεσματικότερη επίδοση σε ειδικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες, οι οποίες μελετούν επιτελικές λειτουργίες

(executive functions), καθώς και με τη φυσιολογία του προμετωπιαίου φλοιού, όπως αυτή διαπιστώνεται μέσω της λειτουργικής νευροαπεικόνισης. Η δράση της ντοπαμίνης στον προμετωπιαίο φλοιό αφορά στην ενίσχυση της εξειδικευμένης μετάδοσης του σήματος και στη σταθεροποίηση της δραστηριότητας των προμετωπιαίων νευρωνικών δικτύων κατά την εκτέλεση επιτελικών διεργασιών. Αυτό επιτυγχάνεται με μείωση του προμετωπιαίου θορύβου και ενίσχυση, ως εκ τούτου, της προμετωπιαίας νευροφυσιολογικής αποτελεσματικότητας (Cools et al. 2002, Mattay et al. 2002, 2003).

Επιπλέον, η αυξημένη δραστηριότητα του ενζύμου COMT στον προμετωπιαίο φλοιό (PFC), όπως καθορίζεται από το Val158 αλληλίο, και κατά συνέπεια η παρουσία χαμηλότερων επιπέδων ντοπαμίνης (DA) στον προμετωπιαίο, συσχετίζεται με αυξημένη μεσεγκεφαλική σύνθεση ντοπαμίνης λόγω της διαφοράς τονικότητας (φασική διαφορά) (Meyer-Lindenberg et al. 2005).

Σύμφωνα με τη θεωρία της σημαντικότητας του αισθητικοκινητικού ηθμού στις ανθρώπινες γνωστικές λειτουργίες (Geyer et al. 1990) και βασιζόμενοι σε νευροαπεικονιστικά ευρήματα, το εργαστηριό μας έχει αποδείξει, κατά το παρελθόν, ότι υψηλά επίπεδα ΠΠΑ συσχετίζονται με καλύτερη επίδοση σε δοκιμασίες, οι οποίες εξαρτώνται από την ακεραιότητα και αποτελεσματικότητα της προμετωπιαίας λειτουργίας (Bitsios & Giakoumaki 2005, Bitsios et al. 2006, Giakoumaki et al. 2006).



Κατά την τρίτη ερευνητική μελέτη ελέγχθηκε ο πολυμορφισμός rs4680 του του γονιδίου *COMT*, ο οποίος έχει ενοχοποιηθεί για τη νόσο της σχιζοφρένειας. Στόχος ήταν η επαλήθευση, σε μεγαλύτερο δείγμα ατόμων, της ήδη αποδεδειγμένης από το εργαστήριό μας, επίδρασης του συγκεκριμένου πολυμορφισμού στους ενδιάμεσους φαινοτύπους που αφορούν στη λειτουργία του αισθητικοκινητικού ηθμού (λειτουργία Gating) και στη γνωστική λειτουργία (cognitive) (Giakoumaki et al. 2008). Οι εν λόγω φαινότυποι εμφανίζονται ως δυσλειτουργικοί σε πάσχοντες από σχιζοφρένεια.

## **2. Μέθοδοι**

### **2.1 Συμμετέχοντες στη μελέτη**

829 νέοι άρρενες στρατολογήθηκαν από το πρώτο κύμα των συμμετεχόντων της κοόρτης LOGOS (Learning On Genetics Of Schizophrenia Spectrum).

### **2.2 Γονοτυπική Ανάλυση**

Επί του δείγματος διεξήχθη προοπτική γονοτυπική ανάλυση (prospecting genotyping) από την K-Biosciences, ανεξάρτητα από τη φαινοτυπική ανάλυση.

Οι Συμμετέχοντες ομαδοποιήθηκαν σύμφωνα με το γονότυπό τους στις ακόλουθες τρεις κατηγορίες: Val/Val (n=235), Val/Met (n=424), Met/Met (n=170).

### **2.3 Νευρογνωστική Εκτίμηση**

Διενεργήθηκε ποσοτικοποίηση ενδιάμεσων φαινοτύπων μέσω της χορήγησης Νευροψυχολογικών και Νευροφυσιολογικών δοκιμασιών. Πρόκειται για ενδοφαινοτύπους, οι οποίοι αποτελούν κεντρικούς διαγνωστικούς δείκτες σε νευροαναπτυξιακές διαταραχές, όπως είναι η σχιζοφρένεια και η Διαταραχή Ελλειμματικής προσοχής – Υπερκινητικότητας (ΔΕΠ-Υ).

Όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή του παρούσας πειραματικής μελέτης, στους ενδιάμεσους αυτούς φαινοτύπους, οι οποίοι εκτιμήθηκαν ποσοτικά, συγκαταλέγονται ο αισθητικοκινητικός ηθμός ή διήθηση (Sensorimotor Gating) και η γνωστική λειτουργία (Neurocognition).

#### **I. Αισθητικοκινητικός Ηθμός:**

Η λειτουργία του αισθητικοκινητικού ηθμού ελέγχθηκε με την προπαλμική αναστολή του ακουστικού αντανακλαστικού αφινιδιασμού, όπως και στις προηγούμενες μελέτες και περιγράφεται αναλυτικά στο Κεφάλαιο «ΜΕΘΟΔΟΙ».

## II. Γνωστική Λειτουργία:

Τα υποκείμενα υποβλήθηκαν στις ίδιες δοκιμασίες επιτελικών λειτουργιών, όπως και στις προηγούμενες μελέτες. Η λεπτομερής περιγραφή των εν λόγω δοκιμασιών παρατίθεται στο Κεφάλαιο «ΜΕΘΟΔΟΙ».

### 2.4 Στατιστικές αναλύσεις γονοτυπικών ομάδων

Για λόγους μείωσης των δεδομένων σε ταξινομημένες μεταβλητές, υποβάλαμε τις γνωστικές μεταβλητές έκβασης από τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες σε ανάλυση κύριων συνιστωσών - Principal Components Analysis και εν συντομία PCA. Συνολικά, συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση 22 βασικές γνωστικές μεταβλητές έκβασης και εξήχθησαν 9 διαστάσεις που εξηγούν το 77.64% της συνολικής διακύμανσης. Οι εν λόγω παράγοντες είναι όμοιοι ποιοτικά και ποσοτικά με εκείνους, οι οποίοι προέκυψαν από την εφαρμογή της ίδιας ανάλυσης κατά την πρώτη μελέτη. Αναφορικά με την PCA, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος περιστροφής Varimax και έγιναν δεκτές συνιστώσες με Eigenvalues >1 και factor loadings >0.5.

Προκειμένου να επιτευχθεί η διόρθωση για πολλαπλές δοκιμασίες (testing) και να μειωθεί η πιθανότητα σφάλματος τύπου I, οι p τιμές διορθώθηκαν κατά Bonferroni post hoc tests, διαιρώντας το 0,05 με το 9 [αριθμός των συγκρίσεων που εφαρμόστηκαν: 9 PCA διαστάσεις έκβασης και δείκτης νοημοσύνης (IQ)].

Ως εκ τούτου, οι επιδράσεις των γονοτυπικών ομάδων επί των εννέα PCA διαστάσεων και του δείκτη νοημοσύνης με  $p$  τιμές  $< 0.005$  (διορθωμένες κατά Bonferroni,  $0.05/9 = 0,0056$ ) θεωρούνται στατιστικά σημαντικές, ενώ με  $p$  τιμές  $< 0.05$  αναφέρονται μόνο ως «προτεινόμενης σημαντικότητας» για μελλοντικές μελέτες.

Επιπλέον, υπολογίστηκε η ισχύς, βασισμένη σε ένα προσθετικό μοντέλο κληρονομικότητας (additive model of inheritance). Το επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε σε  $\alpha = 0,005$  και ο έλεγχος της (μηδενικής) υπόθεσης ήταν δίπλευρος (2-sided). Για δείγμα 829 υποκειμένων ( $n = 829$ ) και συχνότητα του ελάσσονος αλληλίου (MAF) 46.1 %, έχουμε 80% της ισχύος που απαιτείται για την ανίχνευση πολύ μικρών επιδράσεων της τάξεως του 0,2 (Cohen's  $d = 0.2$ ).

Τα δεδομένα της επί τοις εκατό προπαλμικής αναστολής (%), αναλύθηκαν με μεικτού τύπου  $3 \times 2 \times 3$  ανάλυση της διακύμανσης (γονότυπος επί προπαλμό επί μεσοδιάστημα προπαλμού-παλμού).

### **3. Αποτελέσματα**

Όπως, διαπιστώνουμε από την διαμόρφωση των γονοτυπικών κατανομών (Val/Val: 235, Val/Met: 424, Met/Met: 170), η συχνότητα του αλληλίου Val

αντιστοιχούσε σε 894 υποκείμενα και του αλληλίου Met σε 764 υποκείμενα, με συχνότητα του ελάσσονος αλληλίου (MAF) 46.1%.

Η γονοτυπική κατανομή ικανοποιούσε τις προσδοκίες κατά Hardy - Weinberg ( $p > 0.1$ ). Ήταν, δηλαδή, σύμφωνη με την εξίσωση των Hardy – Weinberg, χωρίς να παρατηρείται απόκλιση από την ισορροπία, την οποία καθορίζουν και το όριο της οποίας θέσαμε σε  $p = 0.5$ .

Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων αναφορικά με τις περισσότερες δημογραφικές μεταβλητές, όπως ο αριθμός των καπνιστών προς τους μη καπνιστές, η χρήση τσιγάρων ανά ημέρα και η διάθεση των υποκειμένων ως προς το συναίσθημα του άγχους και την κατάσταση δυσαρέσκειας. Εξαίρεση, ωστόσο, απετέλεσαν οι μεταβλητές της ηλικίας και της εκπαίδευσης σε έτη, καθώς και η κατάσταση εγρήγορσης των συμμετεχόντων την ημέρα της χορήγησης των δοκιμασιών, οι οποίες εμφάνισαν οριακή διαφορά μεταξύ των γονοτυπικών ομάδων (Πίνακας 1).

### Γνωστικές Λειτουργίες

Το σχήμα 1 παρουσιάζει τη συσχέτιση των τριών γονοτυπικών ομάδων του πολυμορφισμού *COMT* rs4680 με το IQ, καθώς και με τους εννέα PCA παράγοντες (δεύτερο τμήμα του σχήματος). Οι φορείς του επικίνδυνου αλληλίου

Val του πολυμορφισμού rs4680 εμφάνισαν σημαντικά χαμηλότερο IQ και παρουσίασαν φτωχότερη επίδοση στην ικανότητα σχεδιασμού επίλυσης προβλημάτων μη συναισθηματικού χαρακτήρα (έλυσαν, δηλαδή, σωστά λιγότερα προβλήματα, αναλώνοντας περισσότερο χρόνο σκέψης για τον σχεδιασμό τους) και μεγαλύτερη τάση διάσπασης της προσοχής ( $P < 0.005$ ), σε σύγκριση με τους ομοζυγότες ως προς το Met αλληλίο.

Τα αποτελέσματα αυτά δεν τροποποιήθηκαν μετά την συνδιακύμανση με τις παραμέτρους ηλικία, εκπαίδευση και συνήθειες καπνίσματος. Ενώ, πρέπει να σημειωθεί ότι το μοτίβο των αποτελεσμάτων δεν δείχνει μια σαφή και σταθερή δόσοεξαρτώμενη επίδραση του επικίνδυνου αλληλίου Val στις τρεις γονοτυπικές ομάδες.

### **Προπαλμική Αναστολή**

Τα ευρήματα της Προπαλμικής Αναστολής χαρακτηρίζονται ως σημαντικά, όπως απέδειξε η ανάλυσή τους σύμφωνα με το υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας (φορείς του επικίνδυνου Val αλληλίου έναντι των Met ομοζυγωτών).

Αναλυτικότερα, προέκυψαν τα αναμενόμενα κύρια αποτελέσματα ως προς την ένταση του προπαλμού [ $F(1,681)=665.1$ ,  $p$  τιμή  $<0.001$ ] και του χρονικού

μεσοδιαστήματος προπαλμού-παλμού [ $F(2,1362)=535.7$ ,  $p$  τιμή  $<0.001$ ], τα οποία θεωρούνται ως στατιστικά σημαντικά. Σημαντική, επίσης, ήταν και η αλληλεπίδραση προπαλμού x μεσοδιαστήματος [ $F(2,1362)=71.8$ ,  $p$  τιμή  $<0.001$ ]. Αντιθέτως, η κύρια επίδραση της γονοτυπικής ομάδος και η 3-way αλληλεπίδραση δεν αποδείχθηκαν άξιες στατιστικής σημαντικότητας ( $F < 1$ ). Η επίδραση, συγκεκριμένα, της γονοτυπικής ομάδος επί του προπαλμού δεν κρίθηκε στατιστικά σημαντική ( $p$  τιμή  $>0.3$ ), ενώ η αλληλεπίδραση μεσοδιαστήματος x γονοτυπικής ομάδος αξιολογήθηκε ως προτεινόμενης σημαντικότητας [ $F(2,1362)=2.5$ ,  $p$  τιμή  $<0.05$ ], καθώς ο βαθμός σημαντικότητας δεν πληρούσε το αντίστοιχο προκαθορισμένο κριτήριο.

Όπως διακρίνεται στο σχήμα 3, οι φορείς του επικίνδυνου αλλήλιου Val παρουσίασαν χαμηλότερο επίπεδο προπαλμικής αναστολής μόνο στο μεσοδιάστημα μεταξύ προπαλμού-παλμού των 60ms και στις δύο περιπτώσεις χορηγούμενων προπαλμών έντασης των 75 και 85 db, σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες ως προς το Met αλλήλιο.

Τα ανωτέρω αποτελέσματα (σχήμα 3) δεν μεταβλήθηκαν όταν η ηλικία, τα έτη εκπαίδευσης και οι έξεις της χρήσης καπνού των συμμετεχόντων (αριθμός τσιγάρων ανά ημέρα) συμπεριελήφθησαν ως συνμεταβλητές στο μοντέλο.

Το βασικό αντανakλαστικό αιφνιδιασμού (baseline startle) δεν ήταν σημαντικά διαφορετικό μεταξύ των τριών γονοτυπικών ομάδων (Kruskal-Wallis  $\chi^2= 4.3$ ,  $p$  τιμή  $> 0.1$ ).

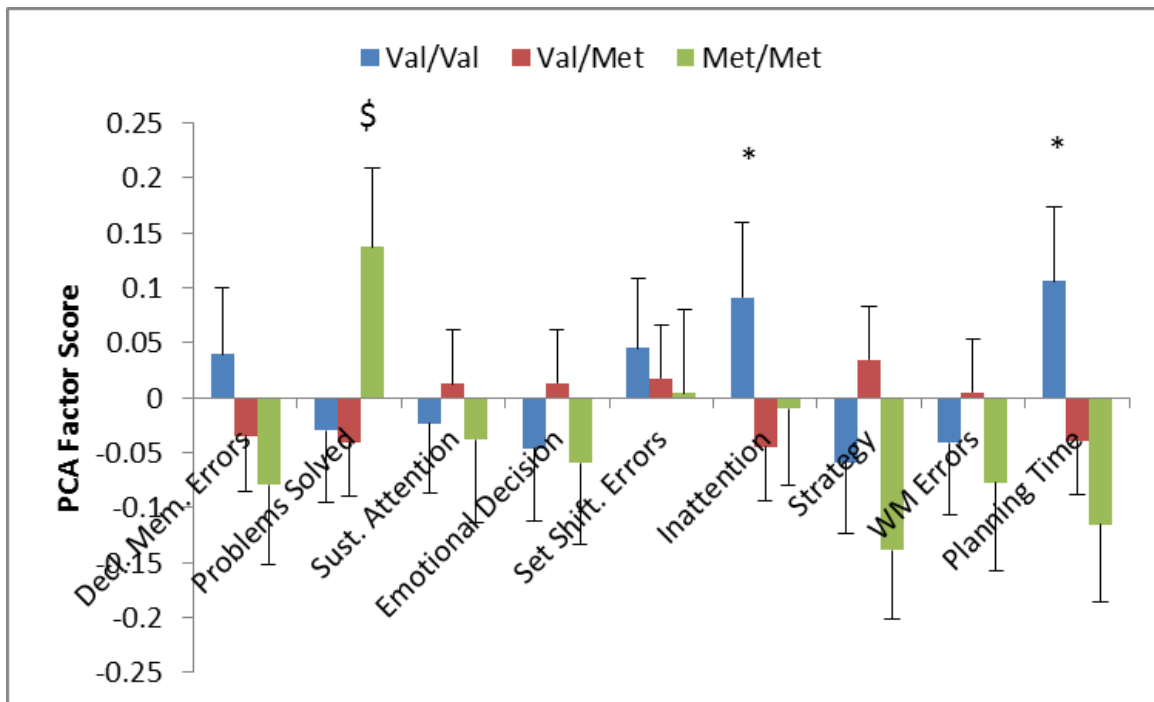
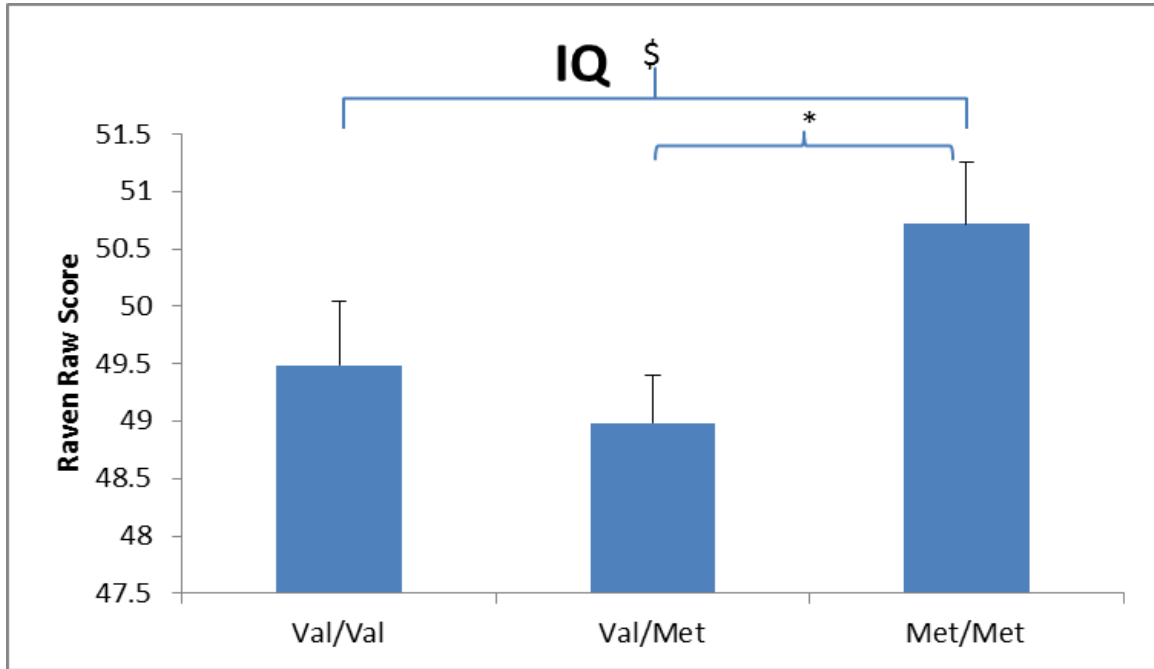
**Πίνακας 1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά (ηλικία, εκπαίδευση σε έτη) και άλλες μεταβλητές (καπνιστές / μη καπνιστές, συνήθειες καπνίσματος, τρέχουσα διάθεση), τα οποία αξιολογήθηκαν κατά την διάρκεια της εξέτασης των γονοτυπικών ομάδων.

<b>Ομάδα</b>	<b>Val/Val (n= 235)</b>	<b>Val/Met (n= 424)</b>	<b>Met/Met (n= 170)</b>	<b>P</b>
Ηλικία (έτη) <sup>1</sup>	22.7±4.0	22.5±3.7	22.0±3.8	>0.06
Εκπαίδευση (έτη) <sup>1</sup>	14.9±2.6	14.8±2.5	14.5±2.7	>0.06
Καπνιστές/Μη Καπνιστές <sup>2</sup>	105/130	186/238	69/101	>0.7
Καπνιστές: Τσιγ./ημέρα <sup>1</sup>	16.2±8.4	16.0±7.9	16.4±9.1	>0.9
VAS Άγχος <sup>1</sup>	2.32±1.8	2.27±1.7	2.41±1.5	>0.3
VAS Εγρήγορση <sup>1</sup>	4.88±1.0	5.09±1.0	4.94±1.0	>0.06
VAS Δυσaréσκεια <sup>1</sup>	2.09±1.3	1.97±1.3	2.12±1.2	>0.9

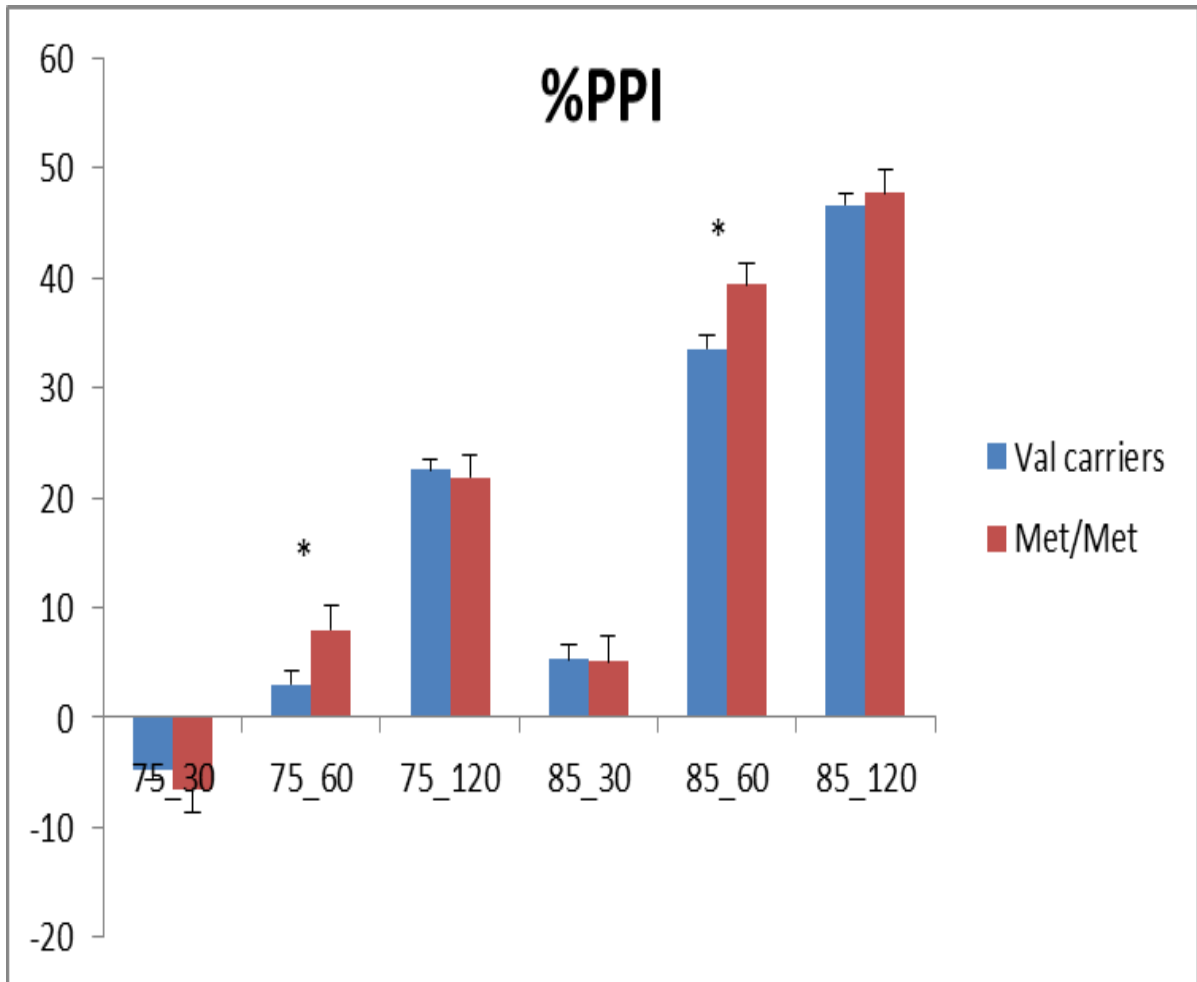
<sup>1</sup> Μη-παραμετρική Kruskal-Wallis ανάλυση (μη κανονική κατανομή), <sup>2</sup> Χ<sup>2</sup> σύγκριση



**Σχήμα 1:** IQ και PCA παράγοντες (διαστάσεις) στις τρεις γονοτυπικές ομάδες. Οι ράβδοι αντιπροσωπεύουν το τυπικό σφάλμα του μέσου όρου (S.E.M.). \* $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , μετά από post hoc Mann-Whitney τεστ.



**Figure 3:** Το επί τοις εκατό ποσοστό της προπαλμικής αναστολής (%PPI) ως προς τις δύο γονοτυπικές ομάδες αποτελούμενες από τους φορείς Val και από τους ομοζυγώτες Met. Οι ράβδοι αναπαριστούν το τυπικό σφάλμα του μέσου όρου (S.E.M.). οι φορείς του επικίνδυνου αλληλίου Val είχαν υψηλότερα επίπεδα προπαλμικής αναστολής (PPI) για το μεσοδιάστημα των 60 msec σε σύγκριση με τους Met ομοζυγώτες. Η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική και επιβεβαιώνεται από την κύρια αλληλεπίδραση γονοτυπικής ομάδος επί μεσοδιαστήματος ( $p < 0.05$ ), καθώς και από τα post hoc τεστ, αλλά δεν πληρεί a priori το κριτήριό μας για στατιστική σημαντικότητα.



## 5. Συζήτηση

Η συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί την επέκταση ερευνητικών στόχων του εργαστηρίου Πειραματικής Ψυχοπαθολογίας και Γενετικής Ψυχιατρικής αναφορικά με την επίδραση του πολυμορφισμού *COMT* rs4680 επί των γνωστικών λειτουργιών και της προπαλμικής αναστολής του αντανεκλαστικού αιφνιδιασμού σε μια μεγάλη ομάδα υγιών αρρένων.

Οι φορείς του επικίνδυνου αλληλίου Val εμφάνισαν χαμηλότερο δείκτη νοημοσύνης, με τους ετεροζυγώτες Val/Met να παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική διαφορά σε σύγκριση με τους ομοζυγώτες ως προς το Met αλληλίο. Επιπροσθέτως, οι φορείς του Val αλληλίου εκδήλωσαν μειωμένη ικανότητα στην επιτυχή επίλυση προβλημάτων μη συναισθηματικού χαρακτήρα, καθώς και στον χρόνο που απαιτείται για τον σχεδιασμό της επίλυσής τους σε σχέση με τους Met ομοζυγώτες, όπως διαπιστώθηκε από τη δοκιμασία Stockings of Cambridge της CANTAB. Όσον αφορά την ικανότητά παρατεταμένης εστίασης της προσοχής, διαπιστώθηκε ότι οι φορείς του επιβλαβούς Val αλληλίου εμφάνισαν, επίσης, μεγαλύτερη διάσπαση της προσοχής.

Δεδομένου ότι οι γνωστικού τύπου αυτές λειτουργίες (σχεδιασμός επίλυσης προβλημάτων και ικανότητα παρατεταμένης εστίασης προσοχής) εξαρτώνται από την ακεραιότητά του μετωπιαίου λοβού (Owen et al. 1990, Newman et al. 2003)

και συσχετίζονται με λειτουργικό έλεγχο από τη ραχιαία και την πλευρική, κυρίως, επιφάνεια του (Damasio 1994), καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι το επικίνδυνο αλλήλιο Val συσχετίζεται με λιγότερο αποδοτική προμετωπιαία λειτουργία.

Βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης μας, προκύπτει, επίσης, ότι οι φορείς του επιβλαβούς αλληλίου Val, παρουσιάζουν σημαντικά υπολειπόμενα επίπεδα προπαλμικής αναστολής μόνο στο χρονικό μεσοδιάστημα των 60msec μεταξύ προπαλμού – παλμού με χορηγούμενους προπαλμούς έντασης 75dB και 85 dB σε σύγκριση με τη γονοτυπική ομάδα Met/Met. Η προπαλμική αναστολή αποτυπώνει την ποιότητα του αισθητικο-κινητικού ηθμού ή αισθητικοκινητικής διήθησης. Εκφράζει, δηλαδή, τη λειτουργία ενός κεντρικού μηχανισμού “sensorimotor gating”, ο οποίος εμποδίζει την είσοδο διασπαστικών αισθητηριακών πληροφοριών (όπως είναι ο δυνατός παλμός) σε πολύ πρώιμα στάδια της επεξεργασίας τους από το ΚΝΣ, έτσι ώστε η προσοχή να μπορεί εστιασθεί σε άλλα πιο σημαντικά σήματα που προέρχονται από το περιβάλλον (όπως είναι ο προπαλμός)(Braff et al. 1978, Braff & Geyer 1990). Το gating, λοιπόν, είναι μια στοιχειώδης διεργασία για την προστασία της επεξεργασίας πληροφοριών από αδιάφορα ερεθίσματα, έτσι ώστε η προσοχή να μπορεί να εστιαστεί σε ερεθίσματα, τα οποία μεταφέρουν πληροφορία.

Η σχιζοφρένεια χαρακτηρίζεται από ελλειμματική προπαλμική αναστολή και ως εκ τούτου από ελλειμματικό αισθητικο-κινητικό ηθμό ή λειτουργία Gating

(Kumari 2000). Ελλιπές gating προβλέπει ότι η προσοχή θα υπερφορτώνεται από ερεθίσματα και θόρυβο, με αποτέλεσμα τη διάσπαση της προσοχής και τη συνεπακόλουθη έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, τα οποία συμβάλλουν στην ανάδυση των συμπτωμάτων της σχιζοφρενικής διαταραχής (Braff et al. 1978, Braff & Geyer 1990). Επομένως, η θεωρία προβλέπει ότι ελλειμματικό gating, όπως το μετράμε με το PPI, θα συσχετίζεται με ελλειμματική επεξεργασία πληροφοριών. Πράγματι, όπως έδειξε πρώτο το εργαστήριο του κ. Μπίτσιου και επανέλαβαν και άλλα, όσο πιο καλό είναι το PPI, τόσο πιο καλή είναι και η λειτουργία του προμετωπιαίου φλοιού, όπως την μετράμε με ειδικές νευροψυχολογικές δοκιμασίες.

Μελέτες σε επίμυες δείχνουν ότι το PPI, ενώ διαμεσολαβείται στο κατώτερο ιεραρχικά επίπεδο του μεσεγκεφάλου-γέφυρας, επηρεάζεται από τη δραστηριότητα ενός ιεραρχικά ανώτερου μετωπιαίου-ραβδωτού-ωχρο-θαλαμικού κυκλώματος (Swerdlow 1991, 2001), το οποίο συσχετίζεται με την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας. Σε τελική, δηλαδή, ανάλυση η δραστηριότητα του ίδιου κυκλώματος συμβάλλει τόσο στην παθοφυσιολογία της νόσου, όσο και στο ελλειμματικό PPI. Το κύκλωμα αυτό επιβεβαιώθηκε και σε ανθρώπους που υποβάλλονταν σε έλεγχο του PPI με παράλληλη καταγραφή fMRI, όπου παρατηρήθηκε δραστηριότητα στις αντίστοιχες περιοχές (Hazlett et al. 1998, Kumari et al. 2003, 2007). Η θεωρητική ταύτιση της άρτιας λειτουργίας του αισθητικο-κινητικού ηθμού με βέλτιστη γνωστική λειτουργία, η οποία συμφωνεί

με τα αποτελέσματα νευροαπεικονιστικών τεχνικών (Maguire et al. 2000), βρίσκεται, επίσης, σε απόλυτη εναρμόνιση με προηγούμενες νευροψυχολογικές μελέτες, οι οποίες έχουν αποδείξει ότι τα υψηλότερα επίπεδα προπαλμικής αναστολής (PPI) προβλέπουν υψηλότερη επίδοση στις επιτελικές λειτουργίες (Bitsios & Giakoumaki 2005, Bitsios et al. 2006, Giakoumaki et al. 2006, [Scholes KE & Martin-Iverson MT](#) 2009).

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, το εύρημα των μειωμένων επιπέδων προπαλμικής αναστολής στους υγιείς φορείς του επικίνδυνου αλληλίου Val συνδέθηκε, επίσης, με ελλειμματική επίδοση σε ορισμένες επιτελικές λειτουργίες, όπως είναι ο σχεδιασμός της επίλυσης προβλημάτων μη συναισθηματικού χαρακτήρα και η διάσπαση της προσοχής. Το εν λόγω αποτέλεσμα αποτυπώνει και επιβεβαιώνει την σχέση αλληλεξάρτησης ανάμεσα στον αισθητικο-κινητικό ηθμό και τις γνωστικές λειτουργίες, οι οποίες ελέγχονται από τον προμετωπιαίο λοβό. Η μελέτη μας, λοιπόν, συνηγορεί υπέρ της υπόθεσης ότι το ΠΠΑ και οι γνωστικές λειτουργίες εξυπηρετούνται από μερικώς αλληλοεπικαλυπτόμενα νευρωνικά κυκλώματα με κοινό ρυθμιστή, τουλάχιστον, τον προμετωπιαίο φλοιό. Παρότι δεν είναι εφικτό να αποδειχθεί επί της παρούσης μια αιτιολογική σύνδεση μεταξύ του ΠΠΑ και των γνωστικών λειτουργιών, εντούτοις η παρούσα μελέτη προσφέρει εμπειρικά δεδομένα για τον ρόλο του επικίνδυνου αλληλίου Val και διαφωτίζει την παθοφυσιολογία μέσω της οποίας εξηγείται η συσχέτιση του επιβλαβούς αλληλίου με την αυξημένη ευαλωτότητα για σχιζοφρένεια. Δεδομένης

της ανερχόμενης σπουδαιότητας της προπαλμικής αναστολής ως ισχυρού ενδοφαινοτύπου της σχιζοφρένειας (Roussos et al. 2016), η μελέτη μας ενισχύει την κατεύθυνση των ερευνητικών στόχων στην αναζήτηση περαιτέρω συσχετισμών του συγκεκριμένου μονονουκλεοτιδικού πολυμορφισμού (SNP) με την παθοφυσιολογία της σχιζοφρένειας.

Η ομοιογενής, ως προς τα γενετικά και δημογραφικά της χαρακτηριστικά, ερευνητική ομάδα των υγιών νέων αρρένων, περιορίζει την πιθανότητα ψευδών συσχετίσεων με την ποικιλότητα φαινοτυπική μας εκτίμηση.

Το σφάλμα τύπου I ελέγχθηκε μέσω της αυστηρής διόρθωσης κατά Bonferoni post hoc tests, λόγω πολλαπλών δοκιμασιών, προσδιορίζοντας ως στατιστικά σημαντικά τα ευρήματα που επεβίωναν του συγκεκριμένου στατιστικού κριτηρίου.

Το επικίνδυνο αλληλίο Val συνδέθηκε με επιβλαβείς επιδράσεις επί των γνωστικών-επιτελικών λειτουργιών, καθώς και επί της λειτουργίας του αισθητικο-κινητικού ηθμού ή διήθησης. Αυτό σημαίνει ότι οι αρνητικές επιπτώσεις του εν λόγω επικίνδυνου αλληλίου στη νευρογνωστική λειτουργία και τη λειτουργία Gating, αποτελούν, πιθανότατα, τμήμα ενός μηχανισμού, μέσω του οποίου το γονίδιο *COMT* προσδίδει ευαλωτότητα για τη νόσο της σχιζοφρένειας.

Είναι σημαντικό, ως κατακλείδα, να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα της παρούσας ερευνητικής μελέτης δεν μπορούν να αποδοθούν στην ηλικία, την

εκπαίδευση, τις συνήθειες του καπνίσματος ή την κατάσταση της τρέχουσας διάθεσης. Επιπλέον, δεν μπορούν να γενικευθούν σε ευρύτερο ηλικιακό φάσμα ή στο γυναικείο φύλο, με αποτέλεσμα οι μελλοντικές μελέτες να πρέπει να εξετάσουν και να επεκτείνουν τα εν λόγω ευρήματα.



## BIBΛIOΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

[Aboitiz F](#), [García R](#) (1997): The anatomy of language revisited. *Biol Res* 30 (4): 171-83.

Adams, Gathercole (2000): Limitations in working memory: Implications for language development. *International Journal of Language and Communication Disorders*, 35 (1), 95-117.

Agnoli S, Dondi M, Mendini E, Franchin L, (2007): La risposta di trasalimento (startle) nella ricerca sulle prime fasi dello sviluppo umano: approccio medico e psicologico. *Giornale Italiano di Psicologia*, 34, 303-329.

Agnoli S, Dondi M, Franchin L, Scatturin P (2007): *A new non-invasive whole body acoustic startle protocol for early infancy*. Poster presentato alla 13th European Conference on Developmental Psychology (ECDP), Jena, Germania.

Agnoli 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*, 33 (3), 425-454.

Ahola K, Vilkki J, Servo A (1996): Frontal tests do not detect frontal infarctions after ruptured intracranial aneurysm. *Brain and Cognition*, 31, 1-16.

Anders S, Weiskopf N, Lule D, Birbaumer N (2004): Infrared oculography-validation of a new method to monitor startle eyeblink amplitudes during fMRI. *NeuroImage*, 22, 767-770.

Andersen RA, Knight PL, Merzenich MM (1980): The thalamocortical and corticothalamic connections of AI, AII and the anterior auditory field (AAF) in the cat: Evidence for two largely segregated systems of connections. *Journal of Comparative Neurology*, 194, 663-701.

Andrade J (2001): In Baddeley, Alan, & Hitch, Graham (Ed.), *Working memory in perspective*. Hove, U.K: Psychology Press.

Andres P, Van der Linden M (2002): Are central executive functions working in patients with focal frontal lesions? *Neuropsychologia*, 40, 835-845.

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.

Asai T, Sugimori E, Tanno Y (2009): [Schizotypal personality traits and atypical lateralization in motor and language functions.](#) *Brain Cogn* 71 (1): 26-37.

Ashare RL, Hawk LW, Mazzullo RJ (2007): Motivated attention: Incentive effects on attentional modification of prepulse inhibition. *Psychophysiology*, 44, 839–845.

[Bacon C, Schneider M, Le Magueresse C, Froehlich H, Sticht C, Gluch C, Monyer H, Rappold GA](#) (2015): Brain-specific Foxp1 deletion impairs neuronal development and causes autistic-like behaviour. *Mol Psychiatry* 20 (5): 632-9.

Baddeley AD, Hitch GJ (1974): Working memory. In G. A. Bower (Ed.), *Recent advances in learning and motivation*. (pp. 47-89). New York: Academic Press.

Baddeley AD, Thomson N, Buchanan M (1975): Word length and the structure of short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour*, 14, 575-589.

Baddeley AD, Lieberman K (1980): Spatial working memory. In R. Nickerson S. (Ed.), *Attention & performance* (VIII ed.). Hillsdale, NJ.: Lawrence Erlbaum Associates Inc.

Baddeley AD, Lewis VJ, Vallar G (1984): Exploring the articulatory loop. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 36, 233-252.

Baddeley AD (1986): *Working memory*. Oxford: Oxford University Press.

Baddeley AD (1990): *Human memory: Theory and practice*. Hove, UK: Psychology Press.

Baddeley AD (1996): Exploring the central executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 49A, 5-28.

Baddeley AD (1997): *Human memory: Theory and practice* [(revised edition) ed.]. Hove, UK: Psychology Press.

Baddeley AD (1998): The central executive: A concept and some misconceptions. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 4, 523-526.

Baddeley A, Gathercole S, Papagno C (1998): The phonological loop as a language learning device. *Psychological Review*, 105(1), 158-173. Retrieved from ERIC database.

Baddeley AD (2000): The episodic buffer: A new component of working memory? *Trends in Cognitive Science*, 4, 417-423.

Baddeley AD, Wilson B (2002): Prose recall and amnesia: Implications for the structure of working memory. *Neuropsychologia*, 40, 1737-1743.

Baddeley A (2003): Working memory and language: An overview. *Journal of Communication Disorders*, 36(3), 189-208. Retrieved from ERIC database.

Baddeley AD (2007): In Baddeley A (Ed.), *Working memory, thought, and action*. Oxford: Oxford University Press.

Balaban MT (1996): Probing basic mechanisms of sensory attentional., and emotional development: modulation of the infant blink response. In C. Rovee-Collier & L. P. Lipsitt (a cura di), *Advances in Infancy Research, Vol. 10* (pp. 219-256). Norwood, NJ: Ablex.

Bechara A, Damásio AR, Damásio 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. *J Neurosci* 18 (1), 428-437.

Belliemi CV, Severi F, Bocchi C, Caparelli N, Bagnoli F, Buonocore G, Berg WK, Balaban MT (1999): Startle elicitation: stimulus parameters, recording techniques, and quantification. In M. E. Dawson, A. M. Schell, & A. H. Böhmelt (υπό την επιμέλεια τους), *Startle Modification. Implication for Neuroscience, Cognitive Science, and Clinical Science* (pp. 21-50). Cambridge: Cambridge University Press.

Belliemi CV, Severi F, Bocchi C, Caparelli N, Bagnoli F, Buonocore G, [Petraglia F](#), (2005): Blink-startle reflex habituation in 30-34-week low-risk fetuses. *Journal of Perinatal Medicine*, 33, 33-37.

Berg WK, Balaban MT (1999): Startle elicitation: stimulus parameters, recording techniques, and quantification. In M. E. Dawson, A. M. Schell, & A. H. Böhmelt (a cura di), *Startle Modification. Implication for Neuroscience, Cognitive Science, and Clinical Science* (pp. 21-50). Cambridge: Cambridge University Press.

Berniger VW, Richards TL (2002): *Brain literacy for educators and psychologists*. San Diego: Academic Press.

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 (3), 285-93.

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 CM (1998a): Sensitivity of the fear-inhibited light reflex to diazepam. *Psychopharmacology* 135 (1), 93-98 (Jan).

Bitsios P, Szabadi E, Bradshaw CM (1998b): The effects of clonidine on the fear-inhibited light reflex. *J Psychopharmacol* 12 (2), 137-145 (Mar).

[Bitsios P, Giakoumaki SG](#) (2005): Relationship of prepulse inhibition of the startle reflex to attentional and executive mechanisms in man. [Int J Psychophysiol](#). 55(2): 229-41.

Bitsios P, Giakoumaki SG, Theou K, Frangou S (2006): [Increased prepulse inhibition of the acoustic startle response is associated with better strategy formation and execution times in healthy males.](#) *Neuropsychologia* 44(12): 2494-9.

Blair C, Razza RP (2007): Relating effortful control, executive function and false-belief understanding to emerging math and literacy ability in kindergarten. *Child Development*, 78, 647-663.

Bleich-Cohen M, Hendler T, Kotler M, Strous RD (2009): [Reduced language lateralization in first-episode schizophrenia: an fMRI index of functional asymmetry.](#) *Psychiatry Res* 171 (2): 82-93.

Blumenthal TD, Goode CT (1991): The startle eyeblink response to low intensity acoustic stimuli. *Psychophysiology*, 28, 296–306.

Blumenthal TD, Cuthbert BN, Fillion DL, Hackley S, Lipp OV, Van Boxtel A (2005): Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*, 42, 1–15.

Bolino F, Di Michele V, Di Cicco L, Manna V, Daneluzzo E, Casachia M (1994): Sensorimotor gating and habituation evoked by electro-cutaneous stimulation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 36: 670 – 679.

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

Bondi MW, Serody AB, Chan AS, Ebersson-Shumate SC, Delis DC, Hansen LA, Salmon DP (2002): Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 16 (3), 335-343.

[Bosman C](#), [García R](#), [Aboitiz F](#) (2004): FOXP2 and the language working-memory system. *Trends Cogn Sci* 8 (6): 251-2.

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

Braff DL, Geyer MA, Light GA, Sprock J, Perry W, Cadenhead KS, Swerlow NR (2001a): Impact of prepulse characteristics on the detection of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Schizophr Res* 49: 173-180.

Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR (2001b): Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patients groups, and pharmacological studies, *Psychopharmacology* 156: 234 – 258.

Braff DL, Grillon C, Geyer MA (1992): Gating and habituation of the startle reflex in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 49: 206 – 215.

Braff DL, Stone C, Callaway E, Geyer MA, Glick I, Bali L (1978): Prestimulus effects on human startle reflex in normals and schizophrenics. *Psychophysiology* 15: 339-343.

Braff DL, Swerdlow NR, Geyer MA (1999): Symptoms correlates of prepulse inhibition deficits in male schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 156: 596 – 602.

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

Brazelton TB, (1973): *Neonatal behavioral assessment scale*. Philadelphia: JB Lippincott.

Brazelton TB, (1984): *Neonatal behavioral assessment scale. Second edition*. Philadelphia: JB Lippincott.

Breedlove SM, Watson NV, Rosenzweig MR (2010): *Biological psychology: An introduction to behavioral, cognitive, and clinical neuroscience* (6th Ed.). Sunderland, MA: Sinauer.

Cadenhead KS, Geyer MA, Braff DL (1993): Impaired startle prepulse inhibition and habituation in patients with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 150: 1862 – 1867.

Chan AS, Cheung M, Han YMY, Sze SL, Leung WW, Man HS, To CY (2009): Executive functions deficits and neural discordance in children with Autism Spectrum Disorders. *Clinical Neurophysiology*, 120, 1107-1115.

[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.

Cohen JD, Servan-Schreiber D (1992): Context, cortex, and dopamine: a connectionist approach to behavior and biology in schizophrenia. *Psychological Review*, 99, 45–77.

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 (2), 258–267.

Collette F, Van der Linden M (2002): Brain imaging of the central executive component of working memory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26, 105-125.

Condad R, Hull AJ (1964): Information, acoustic confusion, and memory span. *British Journal of Psychology*, 55, 429-432.

[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.

[Costa M](#), [Ricci Bitti PE](#), (1998): Utilizzo del riflesso di "startle" per lo studio delle attività cognitive ed emozionali. *Giornale Italiano di Psicologia* 25, 45-78.

Cowan N (2005): In Cowan N. (Ed.), *Working memory capacity*. New York: Psychology Press.

Cowan N, Saults JS, Morey CC (2006): Development of working memory for verbal-spatial relations. *Journal of Memory and Language*, 55, 274-289.



[Crow TJ](#) (2000): Schizophrenia as the price that homo sapiens pays for language: a resolution of the central paradox in the origin of the species. [Brain Res Brain Res Rev](#) 31(2-3): 118-29.

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.

Daneman M, Carpenter PA (1980): Individual differences in work memory and reading. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour*, 19, 450-466.

Davidson MC, Amso D, Anderson LC, Diamond A (2006): Development of cognitive control and executive functions from 4 to 13 years: Evidence from manipulations of memory, inhibition, and task switching. *Neuropsychologia*, 44, 2037-2078.

Davis M (1984): The mammalian startle response. In RC Eaton (υπό την επιμέλειά του), *Neural mechanism of startle behavior* (pp. 287-351). New York: Plenum.

Davis M (1998): Are Different Parts of the Extended Amygdala Involved in Fear versus Anxiety? *Biological Psychiatry*, 44:1239–1247.

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

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

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 (επιμέλεια), *The Psychology of Learning and Motivation: advances in research and theory*, Vol. 21 (pp. 263-305). San Diego, CA, US: Academic Press.

Davis M, Mansbach RS, Swerdlow NR, Campeau S, Braff DL, Geyer MA (1990): Apomorphine disrupts the inhibition of acoustic startle induced by weak prepulses in rats. *Psychopharmacology* 91: 549-563.

Davis RC (1948): Motor effects of strong auditory stimuli. *Journal of Experimental Psychology*, 38, 257-275.

Dawson ME, Schell AM, Böhmelt AH (1999): *Startle modification: implication for neuroscience, cognitive science, and clinical science*. Cambridge: Cambridge University Press.

D'Esposito M, Detre JA, Alsop DC, Shin RK, Atlas S, Grossman M (1995): The neural basis of the central executive of working memory. *Nature*, 378, 279-281.

De Jong PF (1998): Working memory deficits of reading disabled children. *Journal of Experimental Child Psychology*, 70, 75-96.

Diamond A (2006): The early development of executive functions. In E. Bialystok & F. Craik (eds.), *Lifespan Cognition: Mechanisms of Change* (pp. 70-95). NY: Oxford University Press.

Diamond A, Barnett WS, Thomas J, Munro S (2007): Preschool program improves cognitive control. *Science*, 30, 318 (5855): 1387-1388.

Distler MG, Opal MD, Dulawa SC, Palmer AA (2012): Assessment of behaviors modeling aspects of schizophrenia in *Csmd1* mutant mice. *PLoS One* 7 (12), e51235.

Donohoe G, Walters J, Hargreaves A, Rose EJ, Morris DW, Fahey C, Bellini S, Cummins E, Giegling I, Hartmann AM, Möller HJ, Muglia P, Owen MJ, Gill M, O'Donovan MC, Tropea 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.

Ekman P, Friesen WV (1978): *The Facial Action Coding System (FACS)*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press.

Ekman P, Friesen WV, Simons RC (1985): Is the Startle Reaction an Emotion? *Journal of Personality and Social Psychology*, 49(5), 1416-1426.

Ekman P, Friesen WV, Hager JC (2002): *Facial Action Coding System (FACS)*. Salt Lake City, UT: Research Nexus division of Network Information Research Corporation.

Ellis NC, Hannelley RA (1980): A bilingual word-length effect: Implications for intelligence testing and the relative ease of mental calculation in Welsh and English. *British Journal of Psychology*, 71, 43-52.

[Enard W](#), [Gehre S](#), [Hammerschmidt K](#), [Hölter SM](#), [Blass T](#), [Somel M](#), [Brückner MK](#), [Schreiweis C](#), [Winter C](#), [Sohr R](#), [Becker L](#), [Wiebe V](#), [Nickel B](#), [Giger T](#), [Müller U](#), [Groszer M](#), [Adler T](#), [Aguilar A](#), [Bolle I](#), [Calzada-Wack J](#), [Dalke C](#), [Ehrhardt N](#), [Favor J](#), [Fuchs H](#), [Gailus-Durner V](#), [Hans W](#), [Hözlwimmer G](#), [Javaheri A](#), [Kalaydjiev S](#), [Kallnik M](#), [Kling E](#), [Kunder S](#), [Mossbrugger I](#), [Naton B](#), [Racz I](#), [Rathkolb B](#), [Rozman J](#), [Schrewe A](#), [Busch DH](#), [Graw J](#), [Ivandic B](#), [Klingenspor M](#), [Klopstock T](#), [Ollert M](#), [Quintanilla-Martinez L](#), [Schulz H](#), [Wolf E](#), [Wurst W](#), [Zimmer A](#), [Fisher SE](#), [Morgenstern R](#), [Arendt T](#), [de Angelis MH](#), [Fischer J](#), [Schwarz J](#), [Pääbo S](#) (2009): A

humanized version of Foxp2 affects cortico-basal ganglia circuits in mice. *Cell* 137(5): 961-71.

[Enard W](#), [Przeworski M](#), [Fisher SE](#), [Lai CS](#), [Wiebe V](#), [Kitano T](#), [Monaco AP](#), [Pääbo S](#) (2002): Molecular evolution of FOXP2, a gene involved in speech and language. *Nature* 418 (6900): 869-72.

Engle RW (1996): Working memory and retrieval: An inhibition-resource approach. In J. T. E. Richardson, R. W. Engle, L. Hasher, R. H. Logie, E. R. Stoltzfus, & R. T. Zacks (Eds.), *Working memory and human cognition* (pp. 89-119). New York: Oxford University Press.

Engle RW (2002): Working memory capacity as executive attention. *Current Directions in Psychological Science*, 11, 19-23.

Ernst M, Bolla K, Mouratidis M, Contoreggi C, Matochik JA, Kurkian V, Cadet JL, Kimes AS, London ED (2002): Decision-making in a risk-taking task: A PET study. *Neuropsychopharmacology* 26 (5), 682–691.

Essex MJ, Goldsmith HH, Smider NA, Dolski I, Sutton SK, Davidson RJ (2003): Comparison of video – and EMG – based evaluations of the magnitude of children’s evolution – modulated startle response. *Behavior research methods, instruments, & computers*, 35(4), 590-598.

[Ferland RJ](#), [Cherry TJ](#), [Preware PO](#), [Morrisey EE](#), [Walsh CA](#) (2003): Characterization of Foxp2 and Foxp1 mRNA and protein in the developing and mature brain. *J Comp Neurol* 460 (2): 266-79.

Filion DL, Dawson ME, Schell AM (1993): Modification of the acoustic startle reflex eyeblink: A tool for investigating early and late attentional processes. *Biological Psychology*, 35, 185-200.

Filion DL, Dawson ME, Schell AM (1998): The psychological significance of human startle eye-blink modification: a review. *Biological Psychology*, 47, 1-43.

Fisher JE, Mohanty A, Herrington JD, Koven NS, Miller GA, Heller W (2004): Neuropsychological evidence for dimensional schizotypy: Implications for creativity and psychopathology. *Journal of Research in Personality*, 38, 24-31.  
Fletcher PC, Henson RN (2001): Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain* 124 (Pt. 5), 849-881.

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 (1), 253–259.

Funahashi S (2001): Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Research-Supplement*, 39, 147-65.

Gard DE, Germans Gard M, Mehta N, Kring AM, Patrick CJ (2007): Impact of motivational salience on affect modulated startle at early and late probe times. *International Journal of Psychophysiology*, 66, 266–270.

Gathercole SE, Baddeley AD (1993): *Working memory and language*. East Sussex, UK.: Lawrence, Erlbaum.

Gathercole SE, Martin AJ (1996): Interactive processes in phonological memory. A model and a method. In S. E. Gathercole (Ed.), *Models of short-term memory*. (pp. 73-100). East Sussex, UK.: Lawrence, Erlbaum.

Gathercole SE, Pickering SJ (2000): Working memory deficits in children with low achievements in the national curriculum at seven years of age. *British Journal of Educational Psychology*, 70, 177-194.

Gathercole SE, Lamont E, Alloway TE (2006): Working memory in the classroom. In Pickering (Ed.), *Working memory and education* (pp. 219-240). Burlington: MA: Academic Press.

[Geyer MA](#), [Swerdlow NR](#), [Mansbach RS](#), [Braff DL](#) (1990): Startle response models of sensorimotor gating and habituation deficits in schizophrenia. *Brain Res Bull* 25(3):485-98.

Giakoumaki SG, Bitsios P, Frangou S (2006): [The level of prepulse inhibition in healthy individuals may index cortical modulation of early information processing.](#) *Brain Res* 1078(1): 168-70.

Giakoumaki SG, 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):3058-68.

[Giakoumaki SG, Roussos P, Zouraraki C, Spanoudakis E, Mavrikaki M, Tsapakis EM, Bitsios P](#) (2013): Sub-optimal parenting is associated with schizotypic and anxiety personality traits in adulthood. *Eur Psychiatry* 28 (4), 254-60 (May).

Glancy, M., Barnicoat, 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 CJ (1978): Stroop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses. Chicago, Illinois: Skoelting, pp. 1–32.

Golden C (1978): Stroop Color and Word Test Manual (Cat. 30150M), Stoelting, Chicago.

Goldman-Rakic PS (1987): Development of cortical circuitry and cognitive function. *Child Development*, 58, 601–622.

[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.

Gottesman II, Gould TD (2003): The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 160 (4), 636–645.

Graham FK (1975): The more or less startling effects of weak prestimulation. *Psychophysiology*, 12, 238-248.

Graham FK, Putnam LE, Leavitt (1975): Lead-stimulation effects on human cardiac orienting and blink reflexes. *J Exp Psychol: Hum Percept Perform* 1: 108-114.

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.

Grant DA, Berg EA (1948): A behavioral analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card-sorting problem. *J Exp Psychol* 38 (4), 404-411.

Grillon C (2008): Greater Sustained Anxiety but Not Phasic Fear in Women Compared to Men. *Emotion*, 8 (3), 410–413.

Groome LJ, Gotlieb SJ, Neely CL, Waters MD, (1993): Developmental trends in fetal habituation to vibroacoustic stimulation. *American Journal of Perinatology*, 10, 46 – 49.

GTEX Consortium, 2013. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. *Nat. Genet.* 45 (6), 580–585.

Harbin TJ, Berg WK (1983): The effects of age and prestimulus duration upon reflex inhibition. *Psychophysiology* 20: 603-610.

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

Håvik B, Le Hellard S, Rietschel M, Lybæk H, Djurovic S, Mattheisen M, Mühleisen TW, Degenhardt F, Priebe L, Maier W, Breuer R, Schulze TG, Agartz I, Melle I, Hansen T, Bramham CR, Nöthen MM, Stevens B, Werge T, Andreassen OA, Cichon S, Steen VM (2011): The complement control-related genes CSMD1 and CSMD2 associate to schizophrenia. *Biol Psychiatry* 70 (1), 35-42.

[Hazlett EA](#), [Buchsbaum MS](#), [Mohs RC](#), [Spiegel-Cohen J](#), [Wei TC](#), [Azqueta R](#), [Haznedar MM](#), [Singer MB](#), [Shihabuddin L](#), [Luu-Hsia C](#), [Harvey PD](#) (1998): Age-related shift in brain region activity during successful memory performance. *Neurobiol Aging* 19(5): 437-45.

Henry LA (2001): How does the severity of a learning disability affect working memory performance? *Memory*, 9, 233-247.

Hitch GJ, Halliday MS, Schraafstal AM, Schraagen JMC (1988): Visual working memory in young children. *Memory & Cognition*, 16, 120-132.

Hoffman HS, Wible BL (1969): Temporal parameters in startle facilitation by steady background levels. *J Acoust Soc Am* 45: 7-12.

Hoffman HS, Ison JR (1980): Reflex modification in the domain of startle. I: Some empirical findings and their implications for how the nervous system processes sensory input. *Psychol Rev* 2: 175-189.

Hoffman HS, Wible BL (1970): Role of weak signals in acoustic startle. *J Acoustic Soc Am* 47: 489-497.

Hoffman HS (1997): Attentional factors in the elicitation and modification of the startle reaction. In P. J. Lang, R. F. Simons, & M. T. Balaban (υπό την επιμελείά τους), *Attention and orienting: Sensory and motivational processes* (pp. 185-204). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

Horn NR, Dolan M, Elliott R, Deakin JF, Woodruff PW (2003): Response inhibition and impulsivity: an fMRI study. *Neuropsychologia* 41 (14), 1959-66.



Hunt WA, Clarke F, Hunt E (1936): Studies of startle pattern: Infants. *The Journal of Psychology*, 2, 339-352.

Hunt W, Landis C, (1936): Studies of the startle pattern: I. Introduction. *The Journal of Psychology*, 2, 201-205.

Ison JR, Hoffman HS (1983): Reflex modification in the domain of startle: II. The anomalous history of a robust and ubiquitous phenomenon. *Psychological Bulletin*, 94, 3 17.

Jones FP, Kennedy JL (1951): An electromyographic technique for recording the startle pattern. *Journal of Psychology*, 32, 63-68.

Jutras-Aswad D, Jacobs MM, Yiannoulos G, Roussos P, Bitsios P, Nomura Y, Liu X, Hurd YL (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).

Kane MJ, Bleckley MK, Conway ARA, Engle RW (2001): A controlled-attention view of working-memory capacity. *Journal of Experimental Psychology: General.*, 130, 169-183.

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.

Keefe RS, Harvey PD (2012): Cognitive impairment in schizophrenia. *Handb Exp Pharmacol* 213, 11–37.

Kemps E (1999): Effects of complexity on visuo-spatial working memory. *European Journal of Cognitive Psychology*, 11, 335-356.

Keshavan MS, Kulkarni S, Bhojraj T, Francis A, Diwadkar V, Montrose DM, Seidman LJ, Sweeney J (2010) Premorbid cognitive deficits in young relatives of schizophrenia patients. *Front Hum Neurosci* 3, 62.

Kettle JWL, Andrewes DG, Allen NB (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.

Koiliari E, Roussos P, Pasparakis E, Lencz T, Malhotra A, Siever LJ, Giakoumaki SG, Bitsios P (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.

Koch M (1999): The neurobiology of startle. *Progress in Neurobiology*, 59, 107-128.

Koch M, Schnitzler HU (1997): The acoustic startle response in rats-circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behavioral Brain Research*, 89, 35-49.

Kraus DM, Elliott GS, Chute H, Horan T, Pfenninger KH, Sanford SD, Foster S, Scully S, Welcher AA, Holers VM (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.

Krieras DE, Meyer DE, Mueller S, Seymoure T (1999): Insights in working memory from the perspective of the EPIC architecture for modelling skilled perceptual-motor and cognitive human performance. In Miyake, A., & Shah, P. (Ed.), *Models of working memory: Mechanisms of Active Maintenance and Control*. New York: Cambridge University Press.

Kyllonen PC, Christal RE (1990): Reasoning ability is (little more than) working memory capacity? *Intelligence*, 14, 389-433.

Kuhlman KA, Burns KA, Depp R, Sabbagha RE, (1988): Ultrasonic imaging of normal fetal response to external vibratory acoustic stimulation. *American Journal of Obstetric and Gynecology*, 158, 47-51.

Kumari V, Soni W, Sharma T (1999): Normalization of information processing deficits in schizophrenia with clozapine. *Am J Psychiatry* 156: 1046 – 1051.

Kumari V, Soni W, Matthew VM, Sharma T (2000): Prepulse inhibition of the startle response in men with schizophrenia: effects of age of onset of illness, symptoms and medication. *Arch Gen Psychiatry* 57: 609-614.

Kumari V, Gray JA, Geyer MA, ffytche D, Soni W, Mitterschiffthaler MT, Vythelingum GN, Simmons A, Williams SC, Sharma T (2003): [Neural correlates of tactile prepulse inhibition: a functional MRI study in normal and schizophrenic subjects.](#) *Psychiatry Res* 122(2): 99-113.

Kumari V, Antonova E, Geyer MA, Ffytche D, Williams SC, Sharma T (2007): [A fMRI investigation of startle gating deficits in schizophrenia patients treated with typical or atypical antipsychotics.](#) *Int J Neuropsychopharmacol* 10(4): 463-77.

[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.

Landis C, Hunt W (1936): Studies of the startle pattern: III. Facial pattern. *The Journal of Psychology*, 2, 215-219.

Landis C, Hunt W (1939): *The startle pattern*. New York: Farrar and Rinehart.

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

Lang PJ, Bradley MM, Cuthbert BN (1997): Motivated attention: Affect, activation, and action. In P. J. Lang, R. F. Simons, & M. Balaban, (υπό την επιμέλεια τους), *Attention and orienting* (pp. 97-135). New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

Lang PJ, Simons RF, Balaban MT (υπό την επιμέλεια τους) (1997): *Attention and orienting: Sensory and motivational processes*. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates.

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.

Larsen JD, Baddeley A (2003): Disruption of verbal STM by irrelevant speech, articulatory suppression, and manual tapping: Do they have a common source? *The Quarterly Journal of Experimental Psychology, Section A: Human Experimental Psychology*, 56(8), 1249-1268. Retrieved from CSA Linguistics and Language Behaviour Abstracts database.

Lee T, Feig L, Montell DJ (1996): Two distinct roles for Ras in a developmentally regulated cell migration. [\*Development\* 122\(2\): 409- 418.](#)

Levy BA (1971): The role of articulation in auditory and visual short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 10, 123-132.

Lewandowski KE, Cohen BM, Keshavan MS, Ongur D (2011): Relationship of neurocognitive deficits to diagnosis and symptoms across affective and nonaffective psychoses. *Schizophr Res* 133 (1–3), 212–217.

[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.

Liegeois-Chauvel C, Morin C, Musolino A, Bancaud J, Chauvel P (1989): Evidence for a contribution of the auditory cortex to audiospinal facilitation in man. *Brain*, 112, 375-391.

Lingenhohl K, Friauf E (1994): Giant neurons in the rat reticular formation: a sensorimotor interface in the elementary acoustic startle circuit? *Journal of Neuroscience*, 14, 1176-1194.

Lissek S, Baas JMP, Pine DS, Orme K, Dvir S, Nugent M, Rosenberger E, Rawson E, Grillon C (2005): Airpuff startle probes: an efficacious and less aversive alternative to white-noise. *Biological Psychology*, 68, 283-297.

[Lissek S](#), [Orme K](#), [McDowell DJ](#), [Johnson LL](#), [Luckenbaugh DA](#), [Baas JM](#), [Cornwell BR](#), [Grillon C](#) (2007): Emotion regulation and potentiated startle across affective picture and threat-of-shock paradigms. *Biological Psychology* 76(1-2): 124-33.

Logie RH (1996): The seven ages of working memory. In J.T.E. Richardson, R. W. Engle, L. Hasher, R.H. Logie, E.R. Stoltzfus, & R.T Zacks (Eds.) (1996). Working memory and human cognition. New York: OUP.

Lovelace CT, Elmore WR, Filion DL (2006): Infrared reflectance as an alternative to EMG for measuring prepulse inhibition of startle eyeblink. *Psychophysiology*, 43, 511-515.

Lovett MC, Reder LM, Lebiere C (1999): Modeling working memory in a unified architecture: An ACT-R perspective. In A. Miyake & P. Shah (Eds). *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control*. New York: Cambridge University Press.

Ludewig S, Ludewig K, Geyer MA, Hell D, Vollenweider FX (2002): Prepulse inhibition deficits in patients with panic disorder. *Depress Anxiety* 15, 55-60.

Lyon GR, Krasnegor NA (1996): *Attention, Memory and Executive Function*. Baltimore: Paul H. Brookes.

Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD (2000): [Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers](#). *Proc Natl Acad Sci U S A* 97(8): 4398-403.

Mansbach RS, Geyer MA, Braff DL (1988): Dopaminergic stimulation disrupts sensorimotor gating in the rat. *Psychopharmacology* 94: 507-514.

McDowell JE, Brown GG, Lazar N, Camchong J, Sharp R, Krebs-Thomson K, et al. (2006): The neural correlates of habituation of response to startling tactile stimuli presented in a functional magnetic resonance imaging environment. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 148, 1–10.

McIntosh AM, Gow A, Luciano M, Davies G, Liewald DC, Harris SE, Corley J, Hall J, Starr JM, Porteous DJ, Tenesa A, Visscher PM, Deary IJ (2013): Polygenic risk for schizophrenia is associated with cognitive change between childhood and old age. *Biol Psychiatry* 73 (10), 938–943 (May 15).

McManis MH, Bradley MM, Berg K, Cuthbert BN, Lang, PJ (2001): Emotional reaction in children: Verbal., physiological., and behavioural responses to affective pictures. *Psychophysiology*, 38, 222-231.

Meincke U, Light GA, Geyer MA, Braff DL (2005): On the Waveform of the Acoustic Startle Blink in the Paradigm of prepulse Inhibition – Methodological and Physiological Aspects. *Neuropsychobiology*, 52, 24–27.

Meyer-Lindenberg A (2010): From maps to mechanisms through neuroimaging of schizophrenia. *Nature* 468 (7321), 194–202.

Newman SD, Carpenter PA, Varma S, Just MA (2003): [Frontal and parietal participation in problem solving in the Tower of London: fMRI and computational modeling of planning and high-level perception.](#) *Neuropsychologia* 41(12): 1668-82.

Oberauer K (2003): Selective attention to elements in working memory. *Exp Psychol* 50, 257–269.

Oberauer K, Sub HM, Schulze R, Wilhelm O, Wittman WW (2000): Working memory capacity-facets of a cognitive ability construct. *Personality and Individual Differences* 29, 1017-1045.

Oberauer K, Sub HM, Wilhelm O, Wittman WW (2003): The multiple faces of working memory: Storage, processing, supervision, and coordination. *Intelligence*, 31, 167-193.

Ornitz EM, Russell AT, Yuan H, Liu M (1996): Autonomic, electroencephalographic, and myogenic activity accompanying startle and its habituation during mid-childhood. *Psychophysiology*, 33, 507-513.

Ornitz EM (1999): Startle modification in children and developmental effects. In M. E. Dawson, AM Schell, AH Böhmel (υπό την επιμέλειά τους), *Startle modification: Implication for neuroscience, cognitive science, and clinical science* (pp. 245-266). US: Cambridge University Press.

Newman SD, Carpenter PA, Varma S, Just MA (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 AM, Downes JJ, Sahakian BJ, Polkey CE, Robbins TW (1990): Planning and spatial working memory following frontal lobe lesions in man. *Neuropsychologia* 28: 1021–1034.

Owen AM, Morris RG, Sahakian BJ, Polkey CE, Robbins TW (1996): Double dissociations of memory and executive functions in working memory tasks following frontal lobe excisions, temporal lobe excisions or amygdalo-hippocampectomy in man. *Brain* 119 (Pt 5), 1597–1615.

Papagno C, Valentine T, Baddeley AD (1991): Phonological short-term memory and foreign-language learning. *Journal of Memory and Language*, 30, 331-347.

Park SB, Coull JT, McShane RH, Young AH, Sahakian BJ, Robbins TW, Cowen PJ, (1994): Tryptophan depletion in normal volunteers produces selective impairments in learning and memory. *Neuropharmacology* 33 (3–4), 575–588.

Patterson N, Price AL., Reich D (2006): Population structure and eigenanalysis. *PLoS Genet* 2 (12), e190 (Dec).

Perry W, Minassian A, Feifel D (2004): Prepulse inhibition in patients with non-psychotic major depressive disorder. *J Affect Disord* 81, 179-184.

Perry W, Minassian A, Feifel D, Braff DL (2001): Sensorimotor gating deficits in bipolar disorder patients with acute psychotic mania. *Biol Psychiatry*, 50, 418-424.

Perry W, Minassian A, Lopez B, Maron L, Lincoln A (2007): Sensorimotor gating deficits in adults with autism. *Biol Psychiatry* 61 (4): 482-6.

Peterson LR, Johnson ST (1971): Some effects of minimising articulation on short-term retention. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behaviour*, (10), 346-354.

Pickering SJ, Gathercole SE (2004): Distinctive working memory profiles in children with special education al needs. *Educational Psychology*, 24(3), 393-408.



Pickering SJ, Gathercole SE, Hall M, Lloyd SA (2001): Development of memory for pattern and path: Further evidence for the fractionation of visuo-spatial memory. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 54A, 397-420.

Prata DP, Mechelli A, Fu CH, Picchioni M, Kane F, Kalidindi S, McDonald C, Howes O, Kravariti E, Demjaha A, Touloupoulou T, Diforti M, Murray RM, Collier DA, McGuire PK (2009): Opposite effects of catechol-O-methyltransferase Val158Met on cortical function in healthy subjects and patients with schizophrenia. *Biol Psychiatry* 65 (6), 473–480.

Prechtl HFR, Beintema D (1964): *The Neurological Examination of the Full Term Newborn Infant*. London: Heinemann.

Price AL., Patterson NJ, Plenge RM, Weinblatt ME, Shadick NA, Reich D (2006): Principal components analysis corrects for stratification in genome-wide association studies. *Nat Genet* 38 (8), 904–909 (Aug).

[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.

[Rizzolatti G, Arbib MA](#) (1998): Language within our grasp. *Trends Neurosci* 21 (5): 188-94.

[Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L](#) (1996): Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res* 3 (2): 131-41.

[Romanski LM, Goldman-Rakic PS](#) (2002): An auditory domain in primate prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 5 (1): 15-6.

Rose EJ, Morris DW, 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).

[Rossi A, Daneluzzo E](#) (2002): Schizotypal dimensions in normals and schizophrenic patients: a comparison with other clinical samples. *Schizophr Res* 54 (1-2): 67-75.

Roussos P, Giakoumaki SG, Adamaki E, Bitsios P (2011a): The influence of schizophrenia-related neuregulin-1 polymorphisms on sensorimotor gating in healthy males. *Biol Psychiatry* 69 (5), 479-86 (Mar 1).

Roussos P, Giakoumaki SG, Georgakopoulos A, Robakis NK, Bitsios P (2011b): 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 (May).

Roussos P, Giakoumaki SG, Adamaki E, Georgakopoulos A, Robakis NK, 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), 1677-88 (Jul).

Roussos P, Katsel P, Davis KL, Bitsios P, Giakoumaki SG, Jogia J, Rozsnyai K, Collier D, Frangou S, Siever LJ, 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 KL, Siever LJ, Haroutunian V (2012b): A system-level transcriptomic analysis of schizophrenia using postmortem brain tissue samples. *Arch Gen Psychiatry* 69 (12), 1205-13 (Dec).

Roussos P, Katsel P, Davis KL, Giakoumaki SG, Lencz T, Malhotra AK, Siever LJ, Bitsios P, Haroutunian V (2013a): Convergent Findings for Abnormalities of the NF-kappaB Signaling Pathway in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 38 (3), 533-9 (Feb).

Roussos P, Bitsios P, Giakoumaki SG, McClure MM, Hazlett EA, New AS, Siever LJ (2013b): CACNA1C as a risk factor for schizotypal personality disorder and schizotypy in healthy individuals. *Psychiatry Res* 206 (1), 122-3 (Mar 30).

[Roussos P](#), [Giakoumaki SG](#), [Zouraraki C](#), [Fullard JF](#), [Karagiorga VE](#), [Tsapakis EM](#), [Petraki Z](#), [Siever LJ](#), [Lencz T](#), [Malhotra A](#), [Spanaki C](#), [Bitsios P](#) (2016): The Relationship of Common Risk Variants and Polygenic Risk for Schizophrenia to Sensorimotor Gating. *Biol Psychiatry* 79(12): 988-96.

Rowe JB, Owen AM, Johnsrude IS, Passingham RE (2001): Imaging the mental components of a planning task. *Neuropsychologia* 39 (3), 315-27.

Sahgal A (1987): Some limitations of indices derived from signal detection theory: evaluation of an alternative index for measuring bias in memory tasks. *Psychopharmacology* 91 (4), 517-520.

[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.

Scholes KE, Martin-Iverson MT (2009): [Relationships between prepulse inhibition and cognition are mediated by attentional processes](#). *Behav Brain Res* 205(2): 456-67.

Shah P, Miyake A (1996): The separability of working memory resources for spatial thinking and language processing: An individual differences approach. *Journal of Experimental Psychology: General.*, 125, 4-27.

Shallice T, Butterworth B (1977): Short-term memory impairment and spontaneous speech. *Neuropsychologia*, 15, 729-735.

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.

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 CUB and sushimultiple domains: a candidate gene for benign adult familialmyoclonic epilepsy on human chromosome 8q23.3–q24.1. *Biochem Biophys Res Commun* 309 (1), 143–154.

Smith EE, Jonides J (1999): Storage and executive processes in the frontal lobes. *Science*, 283, 1657–1661.

Smoller JW, Kendler K, Craddock N, Ripke S, Kendler K, Lee PH, Neale BM, Purcell S, Anney R, Buitelaar J, Fanous A, Faraone SV, Hoogendijk W, Lesch KP, Levinson DF, Perlis RH, Purcell S, Rietschel M, Riley B, Sonuga-Barke E, Schachar R, Schulze TG, Thapar A, Craddock N, Kendler KS, Smoller JW, Fanous A, Neale B, Neale M, Nurnberger JI, Perlis R, Purcell S, Rietschel M, Santangelo S, Schulze TG, Thapar A, Sullivan PF, Bender P, Cichon S, Craddock N, Daly MJ, Faraone SV, Kelsoe J, Lehner T, Levinson D, O'Donovan M, Gejman P, Sebat J, Sklar P, Smoller JW, Daly MJ, Faraone SV, Daly M, Devlin B, Kelsoe J, Sklar P, Sullivan P, O'Donovan M, Perlis RH, Neale MC, Schulze TG, Anney R, Buitelaar JK, Faraone SV, Hoogendijk WJ, Levinson DF, Lesch KP, Riley B, Schachar R, Sonuga-Barke E, Absher D, Agartz I, Akil H, Amin F, Andreassen OA, Anjorin A, Arking D, Asherson P, Azevedo MH, Backlund L, Badner JA, Banaschewski T, Barchas JD, Barnes MR, Bass N, Bauer M, Bellivier F, Bergen S, Berrettini W, Bettecken T, Biederman J, Binder EB, Black DW, Blackwood DH, Bloss CS, Boehnke M, Boomsma DI, Breen G, Breuer R, Buccola NG, Bunner WE, Burmeister M, Buxbaum JD, Byerley WF, Caesar S, Cantor RM, Chakravarti A, Chambert K, Choudhury K, Cichon S, Cloninger CR, Collier DA, Cook E, Coon H, Corvin A, Coryell WH, Craig DW, Craig IW, Curtis D, Czamara D, Daly M, Datta S, Day R, De Geus EJ, Degenhardt F, Devlin B, Djurovic S, Doyle AE, Duan J, Dudbridge F, Edenberg HJ, Elkin A, Etain B, Farmer AE, Ferreira MA, Ferrier IN, Flickinger M, Foroud T, Frank J, Franke B, Fraser C, Freedman R, Freimer NB, Friedl M, Frisén L, Gejman PV, Georgieva L, Gershon ES, Giegling I, Gill M, Gordon SD, Gordon-Smith K, Green EK, Greenwood TA, Gross M, Grozeva D, Guan W, Gurling H, Gustafsson O, Hakonarson H, Hamilton SP, Hamshere ML, Hansen TF, Hartmann AM, Hautzinger M, Heath AC, Henders AK, Herms S, Hickie IB, Hipolito M, Hoefels S, Holmans PA, Holsboer F, Hottenga JJ, Hultman CM, Ingason A, Ising M, Jamain S, Jones EG, Jones L, Jones I, Jung-Ying T, Kahler A, Kandaswamy R, Keller MC, Kelsoe JR, Kennedy JL, Kenny E, Kent L, Kim Y, Kirov GK, Knowles JA, Kohli MA, Koller DL, Konte B, Korszun A, Krasucki R, Kuntsi J, Kwan P, Landén M, Langstrom N, Lathrop M, Lawrence J, Lawson WB, Leboyer M, Lencz T, Lesch KP, Lewis CM, Li J,

Lichtenstein P, Lieberman JA, Lin D, Liu C, Lohoff FW, Loo SK, Lucae S, MacIntyre D, Madden PA, Magnusson P, Mahon PB, Maier W, Malhotra AK, Martin NG, Mattheisen M, Matthews K, Mattingsdal M, McCarroll S, McGhee KA, McGough JJ, McGrath PJ, McGuffin P, McInnis MG, McIntosh A, McKinney R, McLean AW, McMahan FJ, McQuillin A, Medeiros H, Medland SE, Meier S, Melle I, Meng F, Middeldorp CM, Middleton L, Milanova V, Mitchell PB, Montgomery GW, Moran J, Morken G, Morris DW, Moskvina V, Mowry BJ, Muglia P, Mühleisen TW, Muir WJ, Müller-Myhsok B, Myers RM, Nelson SF, Nievergelt CM, Nikolov I, Nimgaonkar V, Nolen WA, Nöthen MM, Nwulia EA, Nyholt DR, O'Donovan MC, O'Dushlaine C, Oades RD, Olincy A, Olsen L, Ophoff RA, Osby U, Óskarsson H, Owen MJ, Palotie A, Pato MT, Pato CN, Penninx BP, Pergadia ML, Petursson H, Pickard BS, Pimm J, Piven J, Porgeirsson P, Posthuma D, Potash JB, Propping P, Puri V, Quedsted D, Quinn EM, Rasmussen HB, Raychaudhuri S, Rehnström K, Reif A, Rice J, Rossin L, Rothenberger A, Rouleau G, Ruderfer D, Rujescu D, Sanders AR, Schalling M, Schatzberg AF, Scheftner WA, Schellenberg G, Schofield PR, Schork NJ, Schumacher J, Schwarz MM, Scolnick E, Scott LJ, Shi J, Shi J, Shilling PD, Shyn SI, Sigurdsson E, Silverman JM, Sklar P, Slager SL, Smalley SL, Smit JH, Smith EN, Sonuga-Barke E, St Clair D, State M, Stefansson K, Stefansson H, Steffens M, Steinberg S, Steinhausen HC, Strauss J, Strohmaier J, Stroup TS, Sutcliffe J, Szatmari P, Szelinger S, Thirumalai S, Thompson RC, Tozzi F, Treutlein J, Uhr M, van den Oord EJ, Van Grootheest G, Vieland V, Vincent JB, Visscher PM, Watson SJ, Weissman MM, Werge T, Wienker TF, Willemsen G, Williamson R, Witt SH, Wray NR, Wright A, Xu W, Young AH, Zammit S, Zandi PP, Zhang P, Zitman FG, 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.

Smyth MM, Pendleton LR (1989): Working memory for movements. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, A(41), 235-250.

Snitz BE, Macdonald III, AW, Carter CS., 2006. Cognitive deficits in unaffected firstdegree relatives of schizophrenia patients: a meta-analytic review of putative endophenotypes. *Schizophr Bull* 32 (1), 179–194.

[Španiel F](#), [Horáček J](#), [Tintěra J](#), [Ibrahim I](#), [Novák T](#), [Čermák J](#), [Klířová M](#), [Höschl C](#) (2011): Genetic variation in FOXP2 alters grey matter concentrations in schizophrenia patients. *Neurosci Lett* 493 (3): 131-5.

[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.

Springer US, Rosas A, McGetrick J, Bowers D (2007): Differences in Startle reactivity During the Perception of Angry and Fearful Faces. *Emotion*, 7 (3), 516–525.

Stuss DT, Alexander MP (2000): Executive functions and the frontal lobes: A conceptual view. *Psychological Research*, 63, 289-298.

[Sugimori E](#), [Asai T](#), [Tanno Y](#) (2010): [The potential link between sense of agency and output monitoring over speech](#). *Consciousness and Cognition* 22 (1): 360-374.

Swanson Cochran KF, Ewers CA(1990): Can learning disabilities be determined from working memory performance? *Journal of Learning Disabilities*, 23, 59-67.

Swanson HL, Berlinger VW (1996): Individual differences in children's working memory and writing skills. *Journal of Experimental Child Psychology*, 63, 358-385.

Swanson HL (2000): Are working memory deficits in readers with learning disabilities hard to change? *Journal of Learning Disabilities*, 33, 551-566.

Swerdlow NR, Benbow CH, Zisook S, Geyer MA, Braff DL (1993b): A preliminary assessment of sensorimotor gating in patients with obsessive compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, 33, 298-301.

[Swerdlow NR](#), [Braff DL](#), [Hartston H](#), [Perry W](#), [Geyer MA](#) (1996): Latent inhibition in schizophrenia. *Schizophr Res* 20(1-2): 91-103.



Swerdlow NR, Braff DL, Taaid N, Geyer MA (1994a): Assessing the validity of an animal model of deficient sensory gating in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 51: 139-154.

Swerdlow NR, Caine SB, Braff DL, Geyer MA (1992b): Neural substrates of sensorimotor gating of the startle reflex: preclinical findings and their implications. *J Psychopharmacol* 6:176–190.

Swerdlow NR, Eastvold A, Gerbranda T, Uyan KM, Hartman P, Doan Q, Auerbach P (2000b): Effects of caffeine on sensorimotor gating of the startle reflex in normal control subjects: impact of caffeine intake and withdrawal. *Psychopharmacology* 161: 189-201.

Swerdlow NR, Eastvold A, Ploum Y, Sharp R, Karban B, Geyer MA, Braff DL, Auerbach P (2001a): Tactile pre-puff inhibition and acoustic prepulse inhibition of startle in children: in search for an “fMRI-friendly” startle paradigm. *Biol Psychiatry* 50: 578-585.

Swerdlow NR, Filion D, Geyer MA, Braff DL (1995a): “Normal” personality correlates of sensorimotor, cognitive and visuospatial gating. *Biol Psychiatry* 37: 286 – 299.

Swerdlow NR, Geyer MA (1993): Prepulse inhibition of acoustic startle in rats after lesions of the pedunculopontine nucleus. *Behav Neurosci* 107: 104-117.

Swerdlow NR, Geyer MA (1993a): Clozapine and haloperidol in an animal model of sensorimotor gating deficits in schizophrenia. *Pharmacol Biochem Behav* 44: 741 – 744.

Swerdlow NR, Geyer MA (1993b): Prepulse inhibition of acoustic startle in rats after lesions of the pedunculopontine nucleus. *Behav Neurosci* 107: 104 – 117.



Swerdlow NR, Geyer MA (1998): Using an animal model of deficient sensorimotor gating to study the pathophysiology and new treatments of schizophrenia. *Schizophr Bull* 24: 285 – 301.

Swerdlow NR, Geyer MA, Braff DL (2001b): Neural circuit regulation of prepulse inhibition of startle in the rat: current knowledge and future challenges. *Psychopharmacology* 156: 194-215.

Swerdlow NR, Hartman PL, Auerbach PP (1997a): Changes in sensorimotor inhibition across the menstrual cycle: implications for neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 4: 452 – 460.

Swerdlow NR, Hartson HJ, Zinner S (1997b): Sensorimotor gating deficits in obsessive compulsive disorder (OCD): lateralised findings. *Biol Psychiatry* 31: 83S.

[Swerdlow NR](#), [Keith VA](#), [Braff DL](#), [Geyer MA](#) (1991): Effects of spiperone, raclopride, SCH 23390 and clozapine on apomorphine inhibition of sensorimotor gating of the startle response in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 256(2): 530-6.

[Swerdlow NR](#), [Paulsen J](#), [Braff DL](#), [Butters N](#), [Geyer MA](#), [Swenson MR](#) (1995c): Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 58(2): 192-200.

Swerdlow NR, Zinner S, Harston H, Filion D, Magular M (1994b): Central inhibitory deficits in OCD and Tourette syndrome. *Biol Psychiatry* 35: 664S.

Swets JA (1996): *Signal Detection Theory and ROC Analysis in Psychology and Diagnostics: Collected Papers*, Lawrence Erlbaum Associates, Mahwah, New Jersey.

[Takahashi K](#), [Liu FC](#), [Hirokawa K](#), [Takahashi H](#) (2003): Expression of Foxp2, a gene involved in speech and language, in the developing and adult striatum. *J Neurosci Res* 73 (1): 61-72.

[Takahashi K](#), [Liu FC](#), [Oishi T](#), [Mori T](#), [Higo N](#), [Hayashi M](#), [Hirokawa K](#), [Takahashi H](#) (2008a): Expression of FOXP2 in the developing monkey forebrain: comparison with the expression of the genes FOXP1, PBX3, and MEIS2. *J Comp Neurol* 509 (2): 180-9.

[Takahashi K](#), [Liu FC](#), [Hirokawa K](#), [Takahashi H](#) (2008b): Expression of Foxp4 in the developing and adult rat forebrain. *J Neurosci Res* 86 (14): 3106-16.

[Takahashi H](#), [Takahashi K](#), [Liu FC](#) (2009): FOXP genes, neural development, speech and language disorders. *Adv Exp Med Biol* 665: 117-29.

[Teramitsu I](#), [Kudo LC](#), [London SE](#), [Geschwind DH](#), [White SA](#) (2004): Parallel FoxP1 and FoxP2 expression in songbird and human brain predicts functional interaction. *J Neurosci* 24 (13): 3152-63.

Terwisscha van Scheltinga AF, Bakker SC, van Haren NE, Derks EM, Buizer-Voskamp JE, Boos HB, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Ripke S, Ophoff RA, Kahn RS (2013): Genetic schizophrenia risk variants jointly modulate total brain and white matter volume. *Biol. Psychiatry* 73 (6), 525–531.

[Tolosa A](#), [Sanjuán J](#), [Dagnall AM](#), [Moltó MD](#), [Herrero N](#), [de Frutos R](#) (2010): FOXP2 gene and language impairment in schizophrenia: association and epigenetic studies. *BMC Med Genet* 22, 11:114.

Toulopoulou T, Goldberg TE, Mesa IR, Picchioni M, Rijdsdijk F, Stahl D, Cherny SS, Sham P, Faraone SV, Tsuang M, Weinberger DR, Seidman LJ, Murray RM (2010): Impaired intellect and memory: a missing link between genetic risk and schizophrenia? *Arch Gen Psychiatry* 67 (9), 905-13.

Tunbridge EM, Harrison PJ, Weinberger DR (2006): Catechol-o-methyltransferase, cognition, and psychosis: Val(158)Met and beyond. *Biol Psychiatry* 60: 141–151.

Vallar G, Baddeley AD (1984): Phonological short-term store, phonological processing and sentence comprehension: A neuropsychological case study. *Cognitive Neuropsychology*, 1, 121-141.

Vallar G, Di Betta AM, Silveri MC (1997): The phonological short-term store-rehearsal system: Patterns of impairment and neural correlates. *Neuropsychology*, 35, 795-812.

Van der Molen MJ, Van Luit JEH, Jongmans MJ, Van der Molen MW (2007): Verbal working memory in children with mild intellectual disabilities. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51(2), 162-169.

Van Der Sluis S, Van Der Leij A, De Jong PF (2005): Working memory in dutch children with reading and arithmetic related LD. *Journal of Verbal Learning Disabilities*, 38, 207-221.

Vogel EK, Woodman GF, Luck SJ (2001): Storage of features, conjunctions, and objects in visual working memory. *Journal of Experimental Psychology*, 27, 92-114.

Volgyesi F (1963). [Sechenov's The Reflexes of the Brain (1863)], *Orvosi hetilap* 104: 1381 – 2.

Yeomans JS, Frankland PW (1996): The acoustic startle reflex: neurons and connections. *Brain Research Reviews*, 21, 301-314.

Yeomans JS, Li L, Scott BW, Frankland PW (2002): Tactile, acoustic and vestibular system sum to elicit the startle reflex. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 26, 1-11.

Young RM, Lewis RL (1999): The Soar cognitive architecture and human working memory. In A. Miyake & P. Shah (Eds), *Models of Working Memory: Mechanisms of Active Maintenance and Executive Control*, 224-256. Cambridge University Press.

Wechsler D (1997): Wechsler Memory Scale, third ed. Manual., The Psychological Corporation, San Antonio.

Weike AI, Bauer U, Hamm AO (2000): Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 47: 61-70.

Wirgenes KV, Djurovic S, Sundet K, Agartz I, Mattingsdal M, Athanasiu L, Melle I, Andreassen OA (2010): [Catechol O-methyltransferase variants and cognitive performance in schizophrenia and bipolar disorder versus controls.](#) *Schizophr Res* 122 (1-3), 31-7.

## **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

### **1. ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΕΓΚΥΡΑ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΚΡΙΣΗ**

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.

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.

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.

Panos Bitsios, Stella G. Giakoumaki, Panos Roussos, Eva Adamaki, Anna Chrysoulakis, Erasmia Koiliari. The Relationship of Prepulse Inhibition to Cognitive Function in a Large Population Sample. 66<sup>th</sup> Meeting-Society of Biological Psychiatry, 2011, San Francisco.

### **3. ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

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.

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, 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.



## The CSMD1 genome-wide associated schizophrenia risk variant rs10503253 affects general cognitive ability and executive function in healthy males



Erasmia Koiliari<sup>a,1</sup>, Panos Roussos<sup>b,c,d,1</sup>, Emmanouil Pasparakis<sup>a</sup>, Todd Lencz<sup>e,f</sup>, Anil Malhotra<sup>e,f</sup>, Larry J. Siever<sup>b,d</sup>, Stella G. Giakoumaki<sup>g</sup>, Panos Bitsios<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece

<sup>b</sup> Department of Psychiatry, Mount Sinai, New York, NY, USA

<sup>c</sup> Department of Genetics and Genomic Science, Institute for Multiscale Biology, Mount Sinai, New York, NY, USA

<sup>d</sup> Mental Illness Research, Education, and Clinical Center (VSN 3), James J. Peters VA Medical Center, Bronx, NY, USA

<sup>e</sup> Division of Psychiatry Research, The Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA

<sup>f</sup> Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA

<sup>g</sup> 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](mailto:pbitsios@med.uoc.gr) (P. Bitsios).

<sup>1</sup> 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  $21.95 \pm 3.5$ ; 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  $\alpha$  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-persistent 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 <sup>a</sup>	22.3 ± 3.7	22.4 ± 3.9	21.7 ± 3.4	>0.6
Education <sup>a</sup>	14.7 ± 2.5	14.6 ± 2.4	14.6 ± 2.5	>0.6
Smokers/non-smokers <sup>b</sup>	332/440	136/155	16/20	>0.5
Smokers: Cig per day <sup>a</sup>	16.6 ± 8.1	16.7 ± 10.2	15.9 ± 9.5	>0.7
VAS anxiety <sup>a</sup>	2.24 ± 1.6	2.23 ± 1.8	2.17 ± 1.4	>0.9
VAS alertness <sup>a</sup>	4.97 ± 1.0	5.07 ± 1.1	5.02 ± 1.2	>0.3
VAS discontentment <sup>a</sup>	2.00 ± 1.2	2.00 ± 1.3	1.94 ± 1.4	>0.8

<sup>a</sup> Non-parametric Kruskal–Wallis comparison.

<sup>b</sup> 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'
IQ	<b>0.00025</b>	−0.03316 (.009)	−0.051/−0.015	<b>0.00019</b>
Strategy formation	<b>0.001333</b>	0.184 (0.058)	0.071/0.297	<b>0.001654</b>
Planning	<b>9.17E−05</b>	−0.247 (0.063)	−0.371/−0.123	<b>0.000113</b>
Set shifting	<b>0.001849</b>	−0.167 (0.054)	−0.273/−0.061	<b>0.003001</b>
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, IJS, 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.).

	G/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 <sup>***</sup> , CC > AA <sup>†</sup> , CA > AA <sup>ns</sup>
Strategy formation <sup>a</sup>	−0.061 $\pm$ 0.035	0.054 $\pm$ 0.058	0.469 $\pm$ 0.161	CC < CA <sup>ns</sup> , CC < AA <sup>***</sup> , CA < AA <sup>*</sup>
Planning	0.071 $\pm$ 0.037	−0.199 $\pm$ 0.048	−0.166 $\pm$ 0.149	CC > CA <sup>***</sup> , CC > AA <sup>†</sup> , CA-AA <sup>ns</sup>
Set shifting	0.072 $\pm$ 0.034	−0.116 $\pm$ 0.063	−0.210 $\pm$ 0.187	CC > CA <sup>***</sup> , CC > AA <sup>ns</sup> , CA > AA <sup>ns</sup>
Problem solving	0.051 $\pm$ 0.036	−0.054 $\pm$ 0.056	−0.306 $\pm$ 0.176	CC > CA <sup>†</sup> , CC > AA <sup>*</sup> , CA > AA <sup>ns</sup>
Verbal working memory	0.030 $\pm$ 0.035	−0.047 $\pm$ 0.062	−0.420 $\pm$ 0.196	CC > CA <sup>ns</sup> , CC > AA <sup>***</sup> , CA > AA <sup>*</sup>
Sustained attention	0.048 $\pm$ 0.035	−0.114 $\pm$ 0.057	−0.098 $\pm$ 0.199	CC > CA <sup>***</sup> , CC > AA <sup>ns</sup> , CA-AA <sup>ns</sup>

ns: non-significant after post hoc Mann-Whitney tests.

<sup>a</sup> The higher the score, the worse the strategy formation.

\*\*\*  $p < 0.001$ .

\*\*  $p < 0.01$ .

\*  $p < 0.05$ .

<sup>†</sup>  $0.05 < p < 0.09$ .



## 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., Sigmundsson, 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., Degueldre, 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 *Csm1d* 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., Tropea, 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., Murai, 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., Zouraraki, 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., Vijaratnam, R., De Souza, S., Gilmore, J., Huang, S., Maloney, V.K., Thomas, N.S., Buryan, 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. *Strop Color and Word Test: A Manual for Clinical and Experimental Uses*. Skoelling, 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, I., 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.
- Jutras-Aswad, D., Jacobs, M.M., Yannopoulos, 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).
- Keele, 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., Iiewald, 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-hippocampectomy in man. *Brain* 119 (Pt 5), 1597–1615.
- Park, S.B., 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., Kravanti, 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., Lin, 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., Faraus, A., Stefansson, H., Steinberg, S., Mowry, B.J., Golimbert, V., De Hert, M., Jönsson, E.G., Bitter, I., Pietiläinen, O.P., Collier, D.A., Tosato, S., Agartz, I., Albus, M., Alexander, M., Andur, 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., Hansme, 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., Jiang, K.Y., Lichtenstein, P., Lieberman, J.A., Linszen, D.H., Lönnqvist, 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-Germeys, I., Nertney, 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., Quesed, D., Quinn, E.M., Rasmussen, H.B., Rêthelyi, 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, I.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, I.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, I.J., Bitsios, P., Haroutunian, V., 2013a. Convergent findings for abnormalities of the NF- $\kappa$ B 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, I.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.L., 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, I., Akil, H., Amin, F., Andreassen, O.A., Anjorin, A., Arking, D., Asherson, P., Azevedo, M.H., Backlund, L., Badner, J.A., Banaschewski, T., Barchas, J.D., Bames, M.R., Bass, N., Bauer, M., Bellivier, F., Bergen, S., Berrettini, 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., Bunker, 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., Jamain, 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., Korszun, 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., Mattingsdal, M., McCarrroll, S., McGhee, K.A., McGough, J.J., McGrath, P.J., McGuffin, P., McInnis, 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., Nievergelt, 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., Porgeirsson, P., Posthuma, D., Potash, J.B., Propping, P., Puri, V., Quedsted, 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., Schefner, 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., Szelinger, 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., Zamil, 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., Zamil, 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.
- Touloupou, T., Goldberg, T.E., Mesa, I.R., Picchioni, M., Rijsdijk, 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, I., Mattingsdal, M., Athanasiu, L., Melle, I., Andreassen, O.A., 2010. Catechol O-methyltransferase variants and cognitive performance in schizophrenia and bipolar disorder versus controls. *Schizophr. Res.* 122 (1–3), 31–37.





ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

European Psychiatry

journal homepage: <http://www.europsy-journal.com>

Original article

## The effects of the *CACNA1C* rs1006737 A/G on affective startle modulation in healthy males



E. Pasparakis<sup>a</sup>, E. Koiliari<sup>a</sup>, C. Zouraraki<sup>b</sup>, E.-M. Tsapakis<sup>a,c</sup>, P. Roussos<sup>a,d,e</sup>,  
S.G. Giakoumaki<sup>b</sup>, P. Bitsios<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece

<sup>b</sup> Department of Psychology, University of Crete, Rethymno, Crete, Greece

<sup>c</sup> Aghios Charalambos Mental Health Clinic, Heraklion, Crete, Greece

<sup>d</sup> 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

<sup>e</sup> 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](mailto:pbitsios@med.uoc.gr) (P. Bitsios).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.03.004>

0924-9338/© 2015 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

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 IAPS<sup>1</sup> pictures (18 pleasant, 18 unpleasant, 18 neutral), each presented for 6 s. Of

<sup>1</sup> 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  $\eta^2$ ) 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  $\Delta$  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).

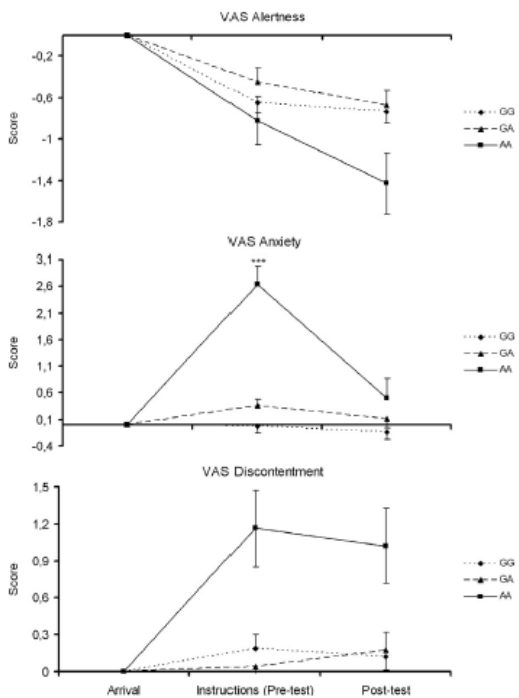
	GG	GA	AA	P-value
<b>Demographics</b>				
Sample size	111	67	16	
Age, years <sup>a</sup>	22.2 $\pm$ 4.0	23.3 $\pm$ 4.5	23.6 $\pm$ 4.6	>0.1
IQ, Raven's raw score <sup>a</sup>	50.9 $\pm$ 9.8	50.7 $\pm$ 7.5	50.1 $\pm$ 8.5	>0.7
Smokers/non-smokers <sup>b</sup>	44/67	23/44	8/8	>0.5
Smokers: cigarettes/day	14.4 $\pm$ 7.0	14.3 $\pm$ 5.8	17.8 $\pm$ 4.7	>0.3
<b>Baseline VAS-rated state mood</b>				
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

<sup>a</sup> Kruskal-Wallis comparison.

<sup>b</sup>  $\chi^2$  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

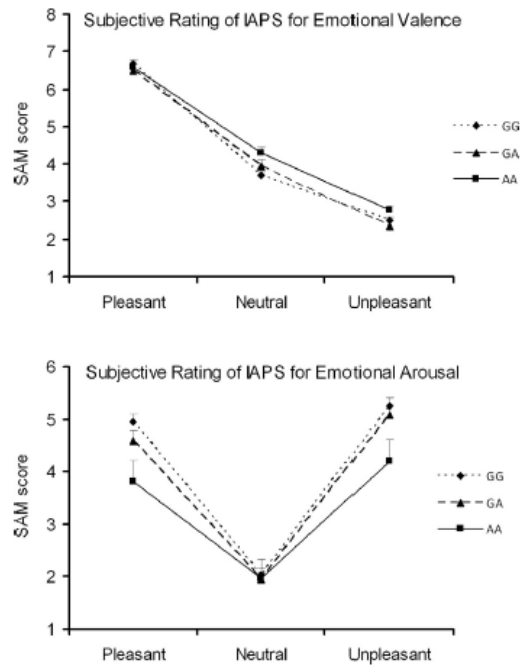


**Fig. 1.** VAS-rated mood (mean  $\pm$  SEM) after instructions (pre-) and post-start testing in the three genotype groups. Scores represent differences from baseline on arrival at the laboratory; \*\*\* $P < 0.001$ .

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

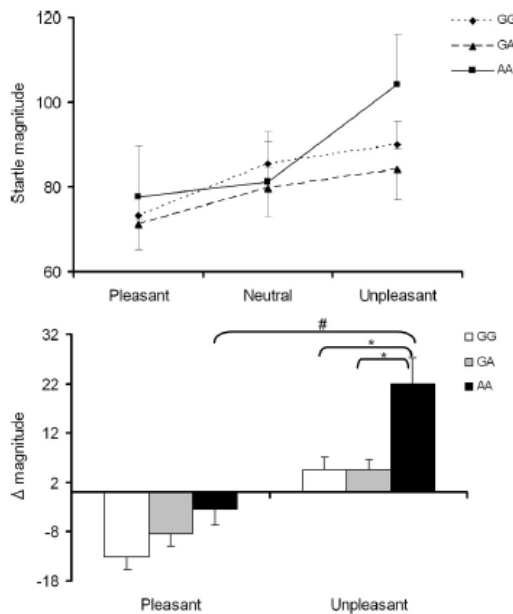
Baseline startle magnitude (mean  $\pm$  SD) was  $90.3 \pm 52.8$ ,  $82.5 \pm 50.0$ , and  $88.2 \pm 60.0$  for the GG, GA, and AA groups, respectively. Kruskal-Wallis ANOVA showed no group differences ( $P > 0.5$ ). There were no effects of smoking status on baseline startle magnitude (Mann-Whitney  $P > 0.4$ ). 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  $3 \times 3$  (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

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  $2 \times 3$  (valence by genotype) ANOVA of the  $\Delta$  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  $\Delta$  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.



**Fig. 3.** Startle magnitude across pleasant, neutral and unpleasant pictures (top) and difference from neutral pictures ( $\Delta$  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.

## 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 ( $\Delta$  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<sub>v</sub>1.2) 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, Marenco 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, Bader 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, Zouraraki 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, Anns 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, Tatarelli R, et al. The impact of the *CACNA1C* gene polymorphism on frontolimbic function in bipolar disorder. *Mol Psychiatry* 2011;16(11):1070–1.
- [39] Kanikivi M, Hautala L, Kaleva O, Haapasalo-Pesu KM, Liuksila 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 I, 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.



## Cognitive and personality analysis of startle reactivity in a large cohort of healthy males



Stella G. Giakoumaki<sup>a,b,1</sup>, Panos Roussos<sup>a,c,1</sup>, Eva-Maria Tsapakis<sup>d</sup>, Erasmia Koiliari<sup>a</sup>, Emmanouil Pasparakis<sup>a</sup>, Chrysoula Zouraraki<sup>b</sup>, Panos Bitsios<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece

<sup>b</sup> Department of Psychology, University of Crete, Rethymno, Crete, Greece

<sup>c</sup> Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY, USA

<sup>d</sup> 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](mailto:sgiakoumaki@uoc.gr) (S.G. Giakoumaki), [panagiotis.roussos@mssm.edu](mailto:panagiotis.roussos@mssm.edu) (P. Roussos), [emtsapakis@doctors.org.uk](mailto:emtsapakis@doctors.org.uk) (E.-M. Tsapakis), [eikoiliari@yahoo.gr](mailto:eikoiliari@yahoo.gr) (E. Koiliari), [manolisaspasarakis@med.uoc.gr](mailto:manolisaspasarakis@med.uoc.gr) (E. Pasparakis), [xzouraraki@psy.soc.uoc.gr](mailto:xzouraraki@psy.soc.uoc.gr) (C. Zouraraki), [pbitsios@med.uoc.gr](mailto:pbitsios@med.uoc.gr) (P. Bitsios).

<sup>1</sup> 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  $\mu$ 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  $22.32 \pm 3.78$ ; 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 $\mu\text{V}$ (mean $\pm$ SD)	0	54 $\pm$ 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) <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	34.62%	52.63%	>0.2	40.0%	34.68%	47.65%	43.20%	>0.1
Smokers: cig per day <sup>a</sup>	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) <sup>b</sup>	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.

<sup>a</sup> Non-parametric comparison.

<sup>b</sup> 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/prepulse-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  $<25\text{-dB}$  hearing thresholds at 0.5, 1, 2 and 4 kHz. Startle amplitude is presented in  $\mu\text{V}$ . 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

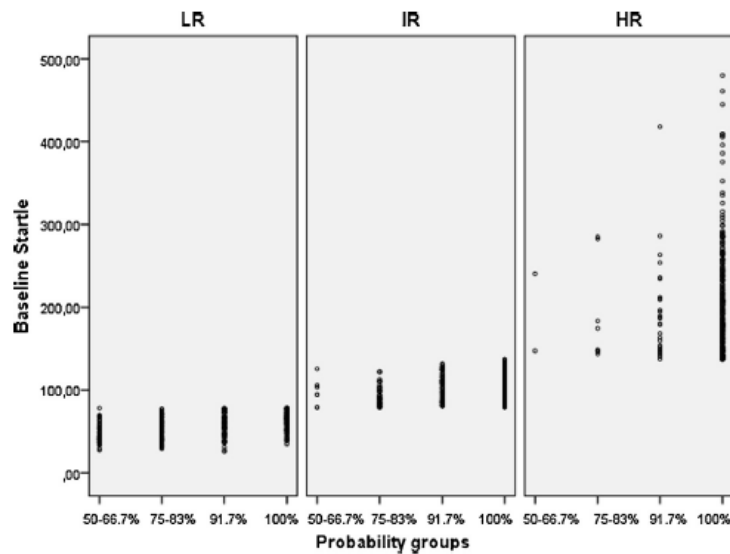


Fig. 1. Qualitative analysis of the relationship between response probability and startle responders' tertile group membership. HR: high-responders, IR: intermediate responders, LR: low-responders.

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:  $A'$  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  $10\mu V$ ) 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

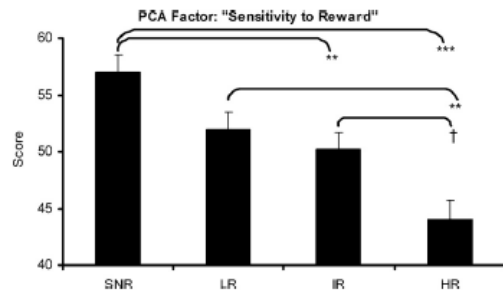
**Table 2**  
Demographic and testing characteristics of startle reactivity groups ("non-responders" and responder tertile groups).

Group	SNR (n=149)	LR (n=285)	IR (n=285)	HR (n=285)	p
Startle amplitude $\mu\text{V}$ (mean $\pm$ SD) <sup>a</sup>	0.0	55.5 $\pm$ 13.4	104.4 $\pm$ 16.0	201.6 $\pm$ 65.9	<0.001
Baseline EMG $\mu\text{V}$ (mean $\pm$ SD) <sup>a</sup>	10.5 $\pm$ 5.3	10.1 $\pm$ 4.4	10.4 $\pm$ 5.3	10.7 $\pm$ 7.4	>0.3
Age <sup>a</sup>	21.4 $\pm$ 2.8	21.9 $\pm$ 3.3	21.5 $\pm$ 3.3	22.5 $\pm$ 3.8	<0.001
Education <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	49.2 $\pm$ 6.8	49.8 $\pm$ 7.5	49.7 $\pm$ 7.3	50.1 $\pm$ 8.1	>0.3
Percentage smokers <sup>b</sup>	37.58%	42.46%	42.11%	43.51%	>0.6
Smokers: cig per day <sup>a</sup>	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) <sup>a</sup>	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.

<sup>a</sup> Non-parametric Kruskal–Wallis comparison.

<sup>b</sup> 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. \*\*\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.06$ . 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.

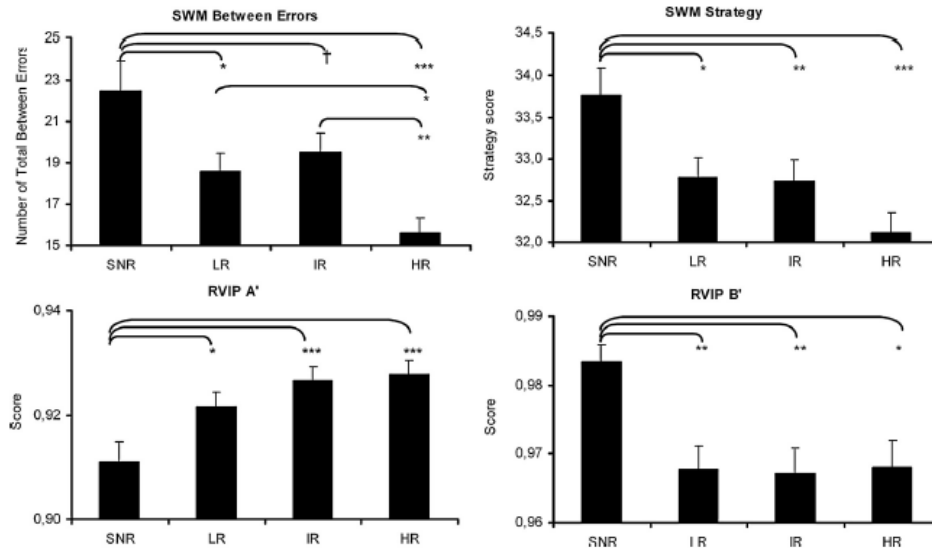
### 3.6. Correlations in the SR group

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. \*\*\* $p < 0.001$ , \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$ ,  $ip < 0.06$ . 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  $\mu$ 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  $\mu$ 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 corticostriato-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  $\mu$ 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. *Psychophysiology*, 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-Régis, 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). Amygdalar 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. Shryrkov (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). Laterization 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.
- Ludwig, 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.
- Olaszewski, J., Miłośki, J., Sulkowski, W. J., Majak, J., & Olszewski, 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., Bliesener, 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.

**THE RS10503253 CSMD1 GENE MAY MEDIATE RISK FOR SCHIZOPHRENIA THROUGH REDUCTION OF COGNITIVE ABILITY.**

Erasmia Koiliari<sup>a</sup>, Panos Roussos<sup>b,c,d</sup>, Emmanouil Pasparakis<sup>a</sup>, Todd Lencz<sup>e, f</sup>, Anil Malhotra<sup>e, f</sup>, Stella G. Giakoumaki<sup>g</sup>, Panos Bitsios<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece

<sup>b</sup> Department of Psychiatry and <sup>c</sup> Department of Genetics and Genomic Science and Institute for Multiscale Biology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

<sup>d</sup> Mental Illness Research, Education, and Clinical Center (VISN 3), James J. Peters VA Medical Center, Bronx, NY, USA

<sup>e</sup> Division of Psychiatry Research, The Zucker Hillside Hospital, Glen Oaks, NY, USA

<sup>f</sup> Feinstein Institute for Medical Research, Manhasset, NY, USA

<sup>g</sup> 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



26th Meeting of the Hellenic Society for Neuroscience, November 29-December 1, 2013  
Jointly with FP7 REGPOT NEUROSIGN

**AFFECTIVE STARTLE MODULATION, VERBAL AND WORKING MEMORY AND THEIR RELATION TO CACNA1C GENOTYPE.**

Emmanouil Pasparakis<sup>a</sup>, Erasmia Koiliari<sup>a</sup>, Chrysoula Zouraraki<sup>b</sup>, Eva-Maria Tsapakis<sup>a,c</sup>, Panos Roussos<sup>a,d</sup>, Stella G. Giakoumaki<sup>a,b</sup>, Panos Bitsios<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Faculty of Medicine, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece

<sup>b</sup> Department of Psychology, University of Crete, Rethymno, Crete, Greece

<sup>c</sup> Aghios Charalambos Mental Health Clinic, Heraklion, Crete, Greece

<sup>d</sup> 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.

**18. The Influence of the rs1229761G/C *FOXP2* Polymorphism on Gating, Cognition, Language/Thought and Affect in Healthy Males.**

**Erasmia Koiliari<sup>1</sup>, Manolis Pasparakis<sup>1</sup>, Stella G Giakoumaki<sup>2</sup>, Panos Roussos<sup>1,3</sup>, Panos Bitsios<sup>1</sup>.**

*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*



15. The Influence of the rs1358278A/G *FOXP2* Polymorphism on Gating, Cognition, Language/Thought and Affect in Healthy Males.

Manolis Pasparakis<sup>1</sup>, Erasmia Koiliari<sup>1</sup>, Stella SG Giakoumaki<sup>2</sup>, PanosRoussos<sup>1,3</sup>, Panos Bitsios<sup>1</sup>.

*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 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 , 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.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*

**66<sup>th</sup> Meeting-Society of Biological Psychiatry, 2011, San Francisco.**

Presentation: 488 - **The Relationship of Prepulse Inhibition to Cognitive Function in a Large Population Sample**

Location: Pacific A-K (Pacific Concourse Level)

Pres. Time: Friday, May 13, 2011, 5:00 PM - 6:30 PM

Author(s): Panos Bitsios, Stella G. Giakoumaki, Panos Roussos, Eva Adamaki, Anna Chrysoulakis, **Erasmia Koiliari**. Dept of Psychiatry & Behavioral Sciences, University of Crete, Heraklion, Crete, Greece

Abstract: **Background:** Prepulse Inhibition (PPI) is a measure of sensorimotor gating και it is modulated by a fronto-striato-pallido-thalamic loop where the prefrontal cortex (PFC) και hippocampus are important nodes. Theoretical arguments και empirical evidence of deficient PPI in disorders characterised by cognitive dysfunction such as schizophrenia suggest that gating as measured by PPI is important for human cognition και thought. Here we explored directly the relationship between PPI και cognition in a large cohort of healthy males. **Methods:** 721 healthy males, screened for the LOGOS study, underwent extensive cognitive assessment και PPI testing with 75- και 85-dB prepulses at 30-, 60- και 120-ms intervals. **Results:** PPI was collapsed for each one of the three intervals across the two prepulses. PPI at 30-, 60- και 120-ms was associated with fewer Spatial Working Memory (SWM) 6-box-errors ( $p < 0.05$ , 0.01 και 0.001 respectively) και fewer Wechsler Word List (WL) intrusion errors in the long-delay recall condition ( $p < 0.01$ , 0.001 και 0.001 respectively). PPI at the long 120 ms interval was also associated with more problems solved correctly in the Stockings of Cambridge (SoC) test ( $p < 0.05$ ). PPI was not associated with tests of sustained attention, the Stroop test, or a gambling task. **Conclusions:** These results confirm in a large general population sample that improved PPI is associated with superior performance in predominantly prefrontal (SWM and SoC) or hippocampal (WL) tasks.

Improved gating predicts better memory, working memory and complex problem solving but it is still unclear if these results reflect causal relationships or overlapping circuitries.