

## Ερευνητική εργασία Research article

# Νευροψυχολογική εκτίμηση κλινικά σταθερών ασθενών με διπολική διαταραχή ή σχιζοφρένεια και υγιών μαρτύρων

Γ. Κωνσταντακόπουλος,<sup>1,2</sup> Ν. Ιωαννίδη,<sup>1</sup> Π. Πατρικέλης,<sup>1</sup> Α. Σουμάνη,<sup>1</sup>  
Π. Ουλής,<sup>1</sup> Δ. Σακκάς,<sup>3</sup> Γ.Ν. Παπαδημητρίου,<sup>1</sup> Δ. Πλουμπίδης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Κέντρο Κοινωνικής Ψυχικής Υγιεινής Βύρωνα-Καισαριανής, Α΄ Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, «Αιγινήτειο» Νοσοκομείο, <sup>2</sup>Section of Cognitive Neuropsychiatry, Institute of Psychiatry, King's College London, UK, <sup>3</sup>Ψυχιατρική Κλινική, ΓΝΑ «Γεώργιος Γεννηματάς», Αθήνα

Ψυχιατρική 2011, 22:195–206

**Π**ολλές μελέτες έχουν υποστηρίξει ότι τα νοητικά ελλείμματα σε ασθενείς με σχιζοφρένεια καθώς και σε ασθενείς με διπολική διαταραχή παραμένουν και μετά την υποχώρηση των ενεργών συμπτωμάτων. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να συγκρίνει τις νοητικές λειτουργίες μεταξύ κλινικά σταθερών ασθενών με σχιζοφρένεια και ασθενών με διπολική διαταραχή σε νορμοθυμία, συμπεριλαμβάνοντας την εκτίμηση της Θεωρίας του Νου. Εκτιμήθηκαν το γενικό νοητικό δυναμικό, η προσοχή, η ταχύτητα νοητικής επεξεργασίας, η μνήμη εργασίας, η οπτικοχωρική ικανότητα, η λεκτική μνήμη και ικανότητα εκμάθησης, οι εκτελεστικές λειτουργίες και η Θεωρία του Νου σε 21 ασθενείς με σχιζοφρένεια, 23 πάσχοντες από διπολική διαταραχή τύπου Ι σε νορμοθυμία, και 27 υγιείς μάρτυρες. Οι ομάδες είχαν αντιστοιχία κατά φύλο, ηλικία και επίπεδο εκπαίδευσης. Για τις συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκε one-way ANOVA με post hoc Bonferroni διόρθωση. Τόσο οι ασθενείς με σχιζοφρένεια όσο και οι ασθενείς με διπολική διαταραχή παρουσίασαν σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες σημαντικά ελλείμματα στο γενικό νοητικό δυναμικό, τη λεκτική μνήμη και μάθηση και τις εκτελεστικές λειτουργίες. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια είχαν σημαντικά φτωχότερη επίδοση σε δοκιμασίες βραχύχρονης και μακρόχρονης λεκτικής μνήμης από τους ασθενείς με διπολική διαταραχή, ενώ σε καμία δοκιμασία δεν εμφάνισαν σημαντικά φτωχότερη επίδοση οι ασθενείς με διπολική διαταραχή έναντι των ασθενών με σχιζοφρένεια. Επιπλέον, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια είχαν σημαντικά μειωμένη προσοχή, ταχύτητα επεξεργασίας και άμεση μνήμη, και οι ασθενείς με διπολική διαταραχή σημαντικά μειωμένη οπτικοχωρική ικανότητα και μνήμη εργασίας σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Καμία από τις ομάδες των ασθενών δεν είχε διαφορά στη Θεωρία του Νου από την ομάδα ελέγχου. Συμπερασματικά, το εύρος των νοητικών λειτουργιών στις οποίες εμφανίζονται ελλείμματα στη σχιζοφρένεια και τη διπολική διαταραχή κατά τη φάση ύφεσης, συμπίπτουν σε μεγάλο βαθμό. Επιπλέον, τα ευρήματά μας υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η δυσλειτουργία της Θεωρίας του Νου δεν αποτελεί σταθερό χαρακτηριστικό ούτε στη σχιζοφρένεια ούτε στη διπολική διαταραχή.

**Λέξεις ευρετηρίου:** Σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή, νοητικά ελλείμματα, Θεωρία του Νου

## Εισαγωγή

Πληθώρα ερευνών την τελευταία δεκαετία έχουν συνεισφέρει στη διασαφήνιση της φύσης και της σημασίας της νοητικής δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια. Είναι σήμερα γενικά παραδεκτό ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν χαμηλότερες επιδόσεις στο σύνολο των γνωστών νευροψυχολογικών δοκιμασιών συγκριτικά με υγιείς μάρτυρες.<sup>1</sup> Τα ελλείμματα στις νοητικές λειτουργίες συνήθως προϋπάρχουν της νόσου και παραμένουν αμετάβλητα κατά τη μετάπτωση από το πρόδρομο στάδιο στην πλήρη εκδήλωση της διαταραχής.<sup>2</sup> Επιπλέον, παραμένουν σταθερά παρά τις διακυμάνσεις της συμπτωματολογίας.<sup>3</sup> Κατά συνέπεια, η νοητική δυσλειτουργία στη σχιζοφρένεια αποτελεί πυρηνικό χαρακτηριστικό της νόσου και μάλιστα ένα χαρακτηριστικό που συσχετίζεται πολύ ισχυρά με την ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα των ασθενών.<sup>4,5</sup>

Τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα θέτουν υπό αμφισβήτηση την άποψη του Kraepelin<sup>6</sup> ότι η διπολική διαταραχή (ΔΔ), σε αντίθεση με την σχιζοφρένεια, δεν χαρακτηρίζεται από νοητική έκπτωση.<sup>7-10</sup> Μία μετα-ανάλυση των μελετών σε ασθενείς με ΔΔ σε νορμοθυμία, μανιακό ή μεικτό επεισόδιο και καταθλιπτικό επεισόδιο, έδειξε ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν νοητική δυσλειτουργία σε όλες τις φάσεις της νόσου και ότι ορισμένα ελλείμματα τείνουν να επιδεινώνονται με την πάροδο της νόσου.<sup>11</sup> Επιπλέον, μία πρόσφατη προοπτική μελέτη 15 νορμοθυμικών διπολικών ασθενών και 15 υγιών μαρτύρων ανέδειξε ελλείμματα στην προσοχή, την ταχύτητα επεξεργασίας και τις εκτελεστικές λειτουργίες, τα οποία παρέμειναν σταθερά για διάστημα 2 χρόνων.<sup>12</sup> Πιθανολογείται ότι, παρόμοια με τη σχιζοφρένεια, η εμμένουσα νοητική δυσλειτουργία συμβάλλει σημαντικά στη μειωμένη ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα των ασθενών με ΔΔ.<sup>13</sup> Παρόλο που πολλές από τις σημερινές θεραπείες είναι αποτελεσματικές στην επίσπευση της ύφεσης και τη μείωση των υποτροπών, φαίνεται να έχουν περιορισμένη επίδραση στην κοινωνική λειτουργικότητα, με αποτέλεσμα 57-75% των ασθενών με ΔΔ να μην ανακτούν την προηγούμενη λειτουργι-

κότητά τους μέσα σε 1-2 χρόνια μετά την ψυχιατρική νοσηλεία.<sup>14</sup>

Ωστόσο, οι μελέτες σύγκρισης των νοητικών ελλειμμάτων στη ΔΔ με αυτά που παρατηρούνται στη σχιζοφρένεια, κατά το είδος και κατά το ποσό, έχουν αποδώσει μέχρι σήμερα αμφιλεγόμενα ευρήματα.<sup>15</sup> Ορισμένοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι οι διπολικοί ασθενείς σε φάση ύφεσης της συμπτωματολογίας έχουν σημαντικά καλύτερη επίδοση από τους κλινικά σταθερούς ασθενείς με σχιζοφρένεια<sup>16,17</sup> και ότι το προφίλ των νοητικών ικανοτήτων των διπολικών ασθενών χαρακτηρίζεται από ειδικά παρά από γενικευμένα ελλείμματα (π.χ. στην οπτική επεξεργασία).<sup>16,18</sup> Άλλοι υποστηρίζουν ότι και στις δύο διαταραχές το προφίλ των νοητικών ικανοτήτων αναπαριστά μια σχετικά γενικευμένη μορφή ελλειμμάτων, παρόλο που μπορεί να υπάρχουν ποσοτικές διαφορές.<sup>8,10,19</sup>

Ένα βασικό μεθοδολογικό πρόβλημα στις προαναφερθείσες μελέτες είναι το κατά πόσο η παρατηρούμενη νοητική δυσλειτουργία σε ασθενείς με ΔΔ μπορεί να σχετίζεται με εμμένοντα υποκλινικά συμπτώματα από τη διάθεση.<sup>20</sup> Γι' αυτό είναι σημαντικό να εξασφαλίζεται η σταθερότητα της νορμοθυμίας στους διπολικούς ασθενείς που συμμετέχουν σε ανάλογες μελέτες. Ένα δεύτερο σχετικό πρόβλημα που αναδείχθηκε πρόσφατα, είναι η πιθανότητα να διαφέρει το προφίλ των νοητικών ελλειμμάτων μεταξύ των τύπων I και II της ΔΔ, που καθιστά αναγκαίο να μελετάται ξεχωριστά η νοητική δυσλειτουργία στους δύο αυτούς τύπους της διαταραχής.<sup>21</sup> Τέλος, μία σημαντική έλλειψη στα ευρήματα των μέχρι σήμερα συγκριτικών μελετών μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια και ασθενών με ΔΔ σε νορμοθυμία είναι ότι δεν έχουν συμπεριλάβει τη θεωρία του Νου (ΘτΝ) στις υπό εξέταση νοητικές λειτουργίες, παρόλο που σε σημαντικό αριθμό μελετών που συνέκριναν είτε ασθενείς με σχιζοφρένεια είτε διπολικούς ασθενείς σε νορμοθυμία με υγιείς μάρτυρες, έχουν βρεθεί ελλείμματα της ΘτΝ.<sup>22</sup>

Παρουσιάζουμε τα προκαταρκτικά ευρήματα μιας συνεχιζόμενης μελέτης που σκοπό έχει να εκτιμήσει συγκριτικά τα ελλείμματα σε ένα ευρύ φάσμα νοητικών λειτουργιών που παρατηρούνται σε κλινικά σταθερούς νορμοθυμικούς διπολικούς τύ-

που Ι ασθενείς και ασθενείς με σχιζοφρένεια. Είναι, επίσης, η πρώτη μέχρι σήμερα μελέτη που περιλαμβάνει την ΘτΝ ανάμεσα στις συνεξεταζόμενες νοητικές λειτουργίες.

## **Υλικό και μέθοδος**

### **Επιλογή του δείγματος και συλλογή των δεδομένων**

Το δείγμα της έρευνας αποτελείται από 23 ασθενείς (16 γυναίκες και 7 άνδρες) με διπολική διαταραχή τύπου Ι, 21 ασθενείς (15 γυναίκες και 6 άνδρες) με σχιζοφρένεια, καθώς και 27 υγιείς μάρτυρες (18 γυναίκες και 9 άνδρες). Η διάγνωση έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια του διεθνούς συστήματος ταξινόμησης των ψυχικών διαταραχών DSM-IV.<sup>23</sup> Οι ομάδες είχαν αντιστοιχία κατά φύλο, ηλικία και επίπεδο εκπαίδευσης. Οι δύο ομάδες των ασθενών αντιστοιχίστηκαν επίσης ως προς την ηλικία έναρξης και τη διάρκεια της νόσου.

Τα κριτήρια αποκλεισμού από το δείγμα ήταν: ιστορικό κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης, άλλων νευρολογικών νόσων και λοιμώξεων του ΚΝΣ, πρόσφατη χρήση εξαρτησιογόνων ουσιών (τους τελευταίους τρεις μήνες), πρόσφατη ηλεκτροσπασμοθεραπεία (το τελευταίο εξάμηνο), συνύπαρξη νοητικής υστέρησης, καθώς και η ηλικία πέραν των 60 ετών. Επιπλέον, για την ένταξη των υγιών μαρτύρων στη μελέτη απαιτούνταν απουσία ψυχιατρικής διαταραχής στο ατομικό αναμνηστικό και απουσία ψυχωτικής ή διπολικής διαταραχής στο οικογενειακό ιστορικό (συγγενείς α΄ βαθμού). Για να ενταχθούν στη μελέτη οι ασθενείς έπρεπε να είναι κλινικά σταθεροί επί 3 μήνες τουλάχιστον, με κριτήριο τη μη ουσιώδη μεταβολή της βαθμολογίας τους στις κλίμακες κλινικής εκτίμησης που χρησιμοποιήθηκαν (βλ. παρακάτω). Επιπλέον, απαραίτητη προϋπόθεση για όλους τους συμμετέχοντες ήταν να αποτελεί η ελληνική τη μητρική τους γλώσσα.

Η συλλογή του δείγματος των ασθενών έγινε από τα τακτικά εξωτερικά ιατρεία του Κέντρου Κοινωνικής Ψυχικής Υγιεινής Βύρωνα-Καισαριανής και της Ψυχιατρικής κλινικής του ΓΝΑ «Γεώργιος Γεννηματάς». Στην ομάδα των υγιών μαρτύρων συμμετείχαν εθελοντικά άτομα από τις τοπικές κοινότητες. Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για

τον σκοπό και τη διαδικασία της έρευνας και έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Ο νευροψυχολογικός έλεγχος πραγματοποιούνταν εντός μίας εβδομάδας από την τελευταία κλινική εκτίμηση του ασθενούς. Στοιχεία του ιστορικού των ασθενών και πρόσθετες κλινικές πληροφορίες λαμβάνονταν από τον ιατρικό φάκελο κάθε ασθενούς σε συνεργασία με τον θεράποντα ιατρό.

### **Κλινική εκτίμηση**

Για τη διαβαθμισμένη εκτίμηση των ψυχοπαθολογικών παραμέτρων στους ασθενείς με ΔΔ ή σχιζοφρένεια χορηγήθηκαν οι εξής ευρέως χρησιμοποιούμενες κλινικές κλίμακες: (α) η Βραχεία Κλίμακα Ψυχιατρικής Εκτίμησης (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS),<sup>24</sup> η οποία εκτιμά την ψυχωτική συμπτωματολογία, (β) η Κλίμακα Εκτίμησης Κατάθλιψης Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS),<sup>25</sup> η οποία εκτιμά την καταθλιπτική συμπτωματολογία και (γ) η Κλίμακα Εκτίμησης Μανίας Young (Young Mania Rating Scale, YMRS),<sup>26</sup> που εκτιμά τη μανιακού τύπου συμπτωματολογία.

Οι ασθενείς βρίσκονταν υπό τακτική παρακολούθηση επί τρεις μήνες και επιλέχθηκαν για συμμετοχή στη μελέτη, εφόσον κατά το διάστημα αυτό δεν παρουσίασαν σε καμία από τις παραπάνω κλίμακες μεταβολή μεγαλύτερη από  $\pm 2$  μονάδες. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΔΔ συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη μόνο εφόσον παρουσίασαν βαθμολογία  $\leq 8$  στην HDRS και  $\leq 6$  στην YMRS, προκειμένου να επιβεβαιωθεί ότι βρίσκονται σταθερά σε φάση νορμοθυμίας.

Τέλος, η ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα των ασθενών εκτιμήθηκε μέσω της Κλίμακας Σφαιρικής Εκτίμησης της Λειτουργικότητας (Global Assessment of Functioning, GAF).<sup>23</sup>

### **Νευροψυχολογική εκτίμηση**

Κατά τη νευροψυχολογική διερεύνηση χρησιμοποιήθηκε μία συστοιχία έγκυρων και ευρείας χρήσης δοκιμασιών, οι οποίες επιλέχθηκαν με στόχο να αξιολογηθεί μεγάλο εύρος νοητικών λειτουργιών. Συμπεριλήφθηκε επίσης στις υπό εξέταση νοητικές λειτουργίες η Θεωρία του Νου (ΘτΝ).

Η κλίμακα Λεξιλόγιο (WAIS-Λεξιλόγιο) από τη δοκιμασία Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised

(WAIS-R),<sup>27</sup> χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση του γενικού νοητικού δυναμικού, επειδή θεωρείται η κλίμακα με τη μεγαλύτερη συσχέτιση με τη γενική νοημοσύνη του ατόμου. Δύο ακόμη κλίμακες από τη δοκιμασία WAIS-R χορηγήθηκαν στην παρούσα μελέτη. Η κλίμακα Σχέδια με κύβους (block design, WAIS-Σχέδια με κύβους) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της οπτικοχωρικής ικανότητας και την οπτική συνιστώσα της βραχύχρονης μνήμης, ενώ η κλίμακα Μνήμη αριθμών (digit span, WAIS-Μνήμη αριθμών) χρησιμοποιήθηκε για την εκτίμηση της μνήμης εργασίας.

Για τις εκτελεστικές λειτουργίες χρησιμοποιήθηκαν τρεις διαφορετικές δοκιμασίες προκειμένου να εκτιμηθούν οι αντίστοιχες όψεις τους. Συγκεκριμένα, χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες: Χρώμα-Λέξη του Stroop (Stroop Color-Word Test),<sup>28</sup> Ταξινόμησης καρτών του Wisconsin (Wisconsin Card sorting Test, WCST)<sup>29</sup> –εκδοχή 64 καρτών– και Ιχνηλάτησης (Trail Making Test).<sup>30</sup>

Στη δοκιμασία Χρώμα-Λέξη του Stroop οι εξεταζόμενοι διαβάζουν, όσο πιο γρήγορα μπορούν, κάθετα τις στήλες σε τρία φύλλα. Το πρώτο φύλλο αποτελείται από πέντε στήλες των είκοσι λέξεων-χρωμάτων γραμμένες με μαύρο μελάνι, το δεύτερο φύλλο απεικονίζει τις ίδιες στήλες με σύμβολα (xxx) σε διάφορα από τα τρία χρώματα αντί για λέξεις, ενώ στο τρίτο φύλλο απεικονίζονται στις στήλες λέξεις-χρώματα χρωματισμένες με διαφορετικό χρώμα μελανιού από αυτό με το οποίο είναι γραμμένες οι λέξεις. Η βαθμολογία που προκύπτει από τη διαφορά των σωστών απαντήσεων στο δεύτερο φύλλο μείον τις σωστές απαντήσεις στο τρίτο φύλλο (Stroop-Παρεμβολή), εκτιμά ακριβέστερα την ικανότητα αναστολής της αυθόρμητης αντίδρασης (response inhibition). Ο χρόνος ανάγνωσης των ονομάτων των χρωμάτων στο πρώτο φύλλο (Stroop-Λέξη) χρησιμοποιήθηκε επίσης στην παρούσα εργασία ως μέτρηση της διατηρούμενης προσοχής και της ταχύτητας νοητικής επεξεργασίας (processing speed).

Στη δοκιμασία Ταξινόμησης καρτών του Wisconsin ο εξεταζόμενος καλείται να ομαδοποιήσει τις κάρτες με γεωμετρικά σχήματα, οι οποίες διαφέρουν ως προς το χρώμα, τον αριθμό και το σχήμα. Ο εξεταστής αναφέρει μετά από την τοπο-

θέτηση της κάθε κάρτας αν είναι σωστή ή λάθος η τοποθέτηση, και μετά από 10 συνεχείς σωστές τοποθετήσεις, ο εξεταζόμενος υποχρεούται να μεταπηδήσει σε άλλη κατηγορία (π.χ. από το χρώμα στο σχήμα).<sup>31</sup> Οι βαθμολογίες που χρησιμοποιούνται συνήθως είναι ο αριθμός των κατηγοριών που συμπληρώθηκαν (WCST-κατηγορίες) και ο αριθμός των λαθών εμμονής (perseverative errors), δηλαδή η επίμονη τοποθέτηση καρτών σε λάθος κατηγορία ή στην προηγούμενη, παρόλο που το κριτήριο της κατηγορίας έχει αλλάξει (WCST-λάθη εμμονής).<sup>32</sup> Η δοκιμασία αξιολογεί την αφαιρετική σκέψη, την ικανότητα επίλυσης προβλημάτων και την ικανότητα μεταβολής νοητικής κατεύθυνσης (set shifting).

Στη δοκιμασία Ιχνηλάτησης, ο εξεταζόμενος καλείται να ενώσει κύκλους με τη σωστή σειρά όσο πιο γρήγορα γίνεται, χωρίς να σηκώσει το μολύβι από το χαρτί. Το πρώτο μέρος της δοκιμασίας αποτελείται από διάσπαρτους με τυχαίο τρόπο αριθμούς από το 1 έως το 25 εντός κύκλων. Το δεύτερο μέρος αποτελείται και από αριθμούς και γράμματα διάσπαρτα στο χαρτί με τυχαίο τρόπο, που πρέπει να ενωθούν εναλλάξ: από το 1 στο Α στο 2 στο Β στο 3 στο Γ, μέχρι το 13. Τα λάθη επισημαίνονται από τον εξεταστή και διορθώνονται, και έτσι βαθμολογούμε βάσει του χρόνου.<sup>32</sup> Η βαθμολογία του δεύτερου μέρους (Trails B) εκτιμά τη μεταβολή νοητικής κατεύθυνσης, ενώ το πρώτο μέρος (Trails A) χρησιμοποιείται ως μέτρηση της εναλλαγής της προσοχής και της ταχύτητας νοητικής επεξεργασίας.

Η λεκτική μνήμη και μάθηση εκτιμήθηκαν με τις δοκιμασίες Babcock story recall test<sup>33</sup> και Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT).<sup>34</sup> Στη δοκιμασία Babcock αξιολογείται η άμεση και η καθυστερημένη ανάκληση μέσω μιας ιστορίας με 21 σημασιολογικά-μνημονικά σημεία που βαθμολογούνται (Babcock-άμεση ανάκληση και Babcock-καθυστερημένη ανάκληση, αντίστοιχα). Η δοκιμασία RAVLT εξετάζει τη σειριακή μάθηση και ικανότητα μνημονικής ανάκλησης 15 λέξεων. Μέσω διαδοχικών ανακλήσεων εκτιμά την ικανότητα άμεσης ανάκλησης (RAVLT-άμεση μνήμη), την ικανότητα εκμάθησης (RAVLT-βέλτιστη μάθηση), τη βραχυπρόθεσμη και τη μακροπρόθεσμη διατήρηση πληροφοριών στη μνήμη (RAVLT-άμεση ανάκληση και RAVLT-καθυστερημένη ανάκληση, αντίστοιχα).<sup>32</sup>

Η ΘτΝ εκτιμήθηκε με τη δοκιμασία Faux Pas Recognition Test (Adult Version).<sup>35</sup> Το Faux Pas, δηλαδή το ατόπημα, συμβαίνει όταν κάποιος λέει κάτι χωρίς να σκέφτεται ότι το άτομο που το ακούει μπορεί να μη θέλει να το ακούσει ή να προσβάλλεται ή να πληγώνεται από αυτό. Η δοκιμασία αποτελείται από 20 ιστορίες τοποθετημένες σε τυχαία σειρά. Λάθη κοινωνικής νόησης βρίσκονται σε 10 από αυτές τις ιστορίες, ενώ οι υπόλοιπες 10 αποτελούν ιστορίες ελέγχου. Στην παρούσα μελέτη βαθμολογήθηκαν οι σωστές αναγνωρίσεις ατοπημάτων (Faux Pas-ανίχνευση) και οι σωστές απορρίψεις στις ιστορίες ελέγχου (Faux Pas-ορθή απόρριψη).

### Στατιστική ανάλυση των δεδομένων

Η κανονικότητα της κατανομής όλων των μεταβλητών στο συνολικό δείγμα ελέγχθηκε μέσω της δοκιμασίας Shapiro-Wilk και βρέθηκε ότι καμία μεταβλητή δεν παρουσίασε μη-κανονική κατανομή. Κατά συνέπεια, χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά παραμετρικές δοκιμασίες. Η αντιστοιχία μεταξύ των τριών ομάδων της μελέτης ως προς την ηλικία και τα έτη εκπαίδευσης, καθώς και οι μεταξύ τους διαφορές όσον αφορά στις νευροψυχολογικές

δοκιμασίες, ελέγχθηκαν με τη δοκιμασία one-way ANOVA με post hoc Bonferroni διορθώσεις. Για τις συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών με διπολική διαταραχή και των ασθενών με σχιζοφρένεια στις κλινικές μεταβλητές, χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test (2-tailed). Οι συγκρίσεις που αφορούν σε μη ποσοτικές μεταβλητές (φύλο, φαρμακευτική αγωγή) έγιναν με τη δοκιμασία  $\chi^2$ . Το κριτήριο στατιστικής σημαντικότητας για όλες τις δοκιμασίες ορίστηκε στο επίπεδο  $p=0,05$ . Για όλες τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό στατιστικής επεξεργασίας SPSS 15.0.

### Αποτελέσματα

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των τριών ομάδων παρουσιάζονται στον πίνακα 1, όπου επιπλέον επιβεβαιώνεται ότι δεν υπάρχουν μεταξύ τους στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά το φύλο, την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης.

Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται συγκριτικά τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΔΔ και των ασθενών με σχιζοφρένεια. Οι δύο ομάδες εμφανίζουν αντιστοιχίση ως προς τη διάρκεια και

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών με διπολική διαταραχή και σχιζοφρένεια και των υγιών μαρτύρων

	Διπολική διαταραχή (n=23)	Σχιζοφρένεια (n=21)	Υγιείς μάρτυρες (n=27)	$\chi^2$	$p$	Post-hoc συγκρίσεις
Φύλο (γυναίκες), n (%)	16 (69,6)	15 (71,4)	18 (66,7)	$\chi^2=0,13$	0,937	ΜΣ
Ηλικία (έτη), ΜΟ (ΤΑ)	43,2 (10,8)	43,4 (8,5)	41,3 (10,1)	F=0,36	0,701	ΜΣ
Εκπαίδευση (έτη), ΜΟ (ΤΑ)	12,2 (4,0)	11,7 (2,6)	12,4 (3,0)	F=0,28	0,757	ΜΣ

ΜΟ: μέσος όρος, ΤΑ: τυπική απόκλιση

**Πίνακας 2.** Κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με διπολική διαταραχή (n=23) και σχιζοφρένεια (n=27)

	Διπολική διαταραχή ΜΟ (ΤΑ)	Σχιζοφρένεια ΜΟ (ΤΑ)	t	p
Ηλικία έναρξης της νόσου (έτη)	28,3 (6,7)	26,2 (7,6)	0,94	0,352
Διάρκεια νόσου (έτη)	15,1 (9,4)	17,2 (9,1)	-0,73	0,468
BPRS	19,5 (6,6)	32,2 (5,4)	-7,01	<0,001
HDRS	6,3 (2,7)	6,7 (1,6)	-0,60	0,276
YMRS	5,1 (1,8)	5,4 (2,4)	-0,47	0,322
GAF	62,2 (11,4)	51,1 (10,5)	3,2	0,003

ΜΟ: μέσος όρος, ΤΑ: τυπική απόκλιση, BPRS: Βραχεία κλίμακα ψυχιατρικής εκτίμησης, HDRS: Κλίμακα εκτίμησης κατάθλιψης Hamilton, YMRS: Κλίμακα εκτίμησης μανίας Young, GAF: Κλίμακα σφαιρικής εκτίμησης λειτουργικότητας

την ηλικία έναρξης της νόσου, όπως επιδιώχθηκε. Επιπλέον, δεν εμφανίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη βαθμολογία των δύο ομάδων στις κλίμακες HDRS και YMRS. Το αποτέλεσμα αυτό προέκυψε λόγω της επιλογής ασθενών με ΔΔ σε νορμοθυμία, βάσει των κριτηρίων που ορίστηκαν εξαρχής (HDRS  $\leq 8$  και YMRS  $\leq 6$ ). Αντίθετα, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια είχαν σημαντικά μεγαλύτερη

βαθμολογία στην κλίμακα BPRS και σημαντικά μικρότερη βαθμολογία στην GAF.

Οι επιδόσεις των ομάδων στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες και τα αποτελέσματα της ANOVA και των *post hoc* συγκρίσεων, παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Τόσο οι ασθενείς με σχιζοφρένεια όσο και οι ασθενείς με ΔΔ παρουσίασαν σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες σημαντικά ελλείμματα

**Πίνακας 3.** Σύγκριση των επιδόσεων σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες μεταξύ των ασθενών με διπολική διαταραχή (n=23) και σχιζοφρένεια (n=21) και των υγιών μαρτύρων (n=27)

	Διπολική διαταραχή MO (TA)	Σχιζοφρένεια MO (TA)	Υγιείς μάρτυρες MO (TA)	F	p	Post-hoc συγκρίσεις (p)
<i>Γενική νοημοσύνη</i>						
WAIS-λεξιλόγιο	10,1 (1,8)	10,2 (1,8)	12,0 (1,6)	6,06	0,004	ΣΧ<ΥΜ (0,015) ΔΔ<ΥΜ (0,008)
<i>Προσοχή και ταχύτητα νοητικής επεξεργασίας</i>						
Stroop-λέξη	84,3 (18,7)	82,3 (26,8)	97,7 (16,5)	4,03	0,022	ΣΧ<ΥΜ (0,038)
Trails A	60,4 (38,5)	59,7 (40,6)	39,1 (12,5)	3,58	0,033	ΜΣ
<i>Μνήμη εργασίας</i>						
WAIS-μνήμη αριθμών	8,2 (2,4)	9,0 (3,2)	10,5 (2,0)	3,53	0,037	ΔΔ<ΥΜ (0,032)
<i>Οπτικοχωρική μνήμη και ικανότητα</i>						
WAIS-σχέδια με κύβους	7,9 (2,5)	9,9 (3,6)	10,3 (2,7)	3,76	0,032	ΔΔ<ΥΜ (0,039)
<i>Λεκτική μνήμη και μάθηση</i>						
Babcock-άμεση ανάκληση	13,4 (3,7)	10,1 (2,8)	13,6 (2,4)	9,53	<0,001	ΣΧ<ΥΜ (<0,001) ΣΧ<ΔΔ (0,002)
Babcock-καθυστερημένη ανάκληση	12,1 (3,9)	7,7 (3,3)	13,2 (3,3)	15,71	<0,001	ΣΧ<ΥΜ (<0,001) ΣΧ<ΔΔ (<0,001)
RAVLT-άμεση μνήμη	6,0 (1,5)	5,2 (1,5)	7,1 (2,1)	7,71	0,001	ΣΧ<ΥΜ (0,001)
RAVLT-βέλτιστη μάθηση	11,3 (2,6)	10,8 (1,9)	14,1 (1,3)	20,44	<0,001	ΣΧ<ΥΜ (<0,001) ΔΔ<ΥΜ (<0,001)
RAVLT-άμεση ανάκληση	9,2 (3,6)	9,0 (3,0)	12,3 (2,2)	9,70	<0,001	ΣΧ<ΥΜ (0,001) ΔΔ<ΥΜ (0,001)
RAVLT-καθυστερημένη ανάκληση	9,5 (3,3)	8,4 (3,0)	12,5 (2,1)	13,77	<0,001	ΣΧ<ΥΜ (<0,001) ΔΔ<ΥΜ (0,001)
<i>Εκτελεστικές λειτουργίες</i>						
Stroop-παρεμβολή	33,4 (12,3)	30,8 (13,5)	43,4 (12,9)	6,63	0,002	ΣΧ<ΥΜ (0,003) ΔΔ<ΥΜ (0,025)
WCST-κατηγορίες	2,4 (1,4)	2,5 (1,3)	3,1 (1,1)	2,49	0,090	ΜΣ
WCST-λάθη εμμονής	14,6 (13,1)	18,5 (16,4)	11,1 (8,2)	1,30	0,280	ΜΣ
Trails B	164,1 (83,2)	170,2 (76,8)	86,7 (43,3)	11,68	< 0,001	ΣΧ>ΥΜ (<0,001) ΔΔ>ΥΜ (0,001)
<i>Θεωρία του Νου</i>						
Faux Pas-ανίχνευση	38,6 (11,6)	40,1 (14,6)	46,2 (9,6)	2,64	0,080	ΜΣ
Faux Pas-ορθή απόρριψη	16,6 (3,3)	17,4 (1,9)	17,6 (3,3)	0,74	0,482	ΜΣ

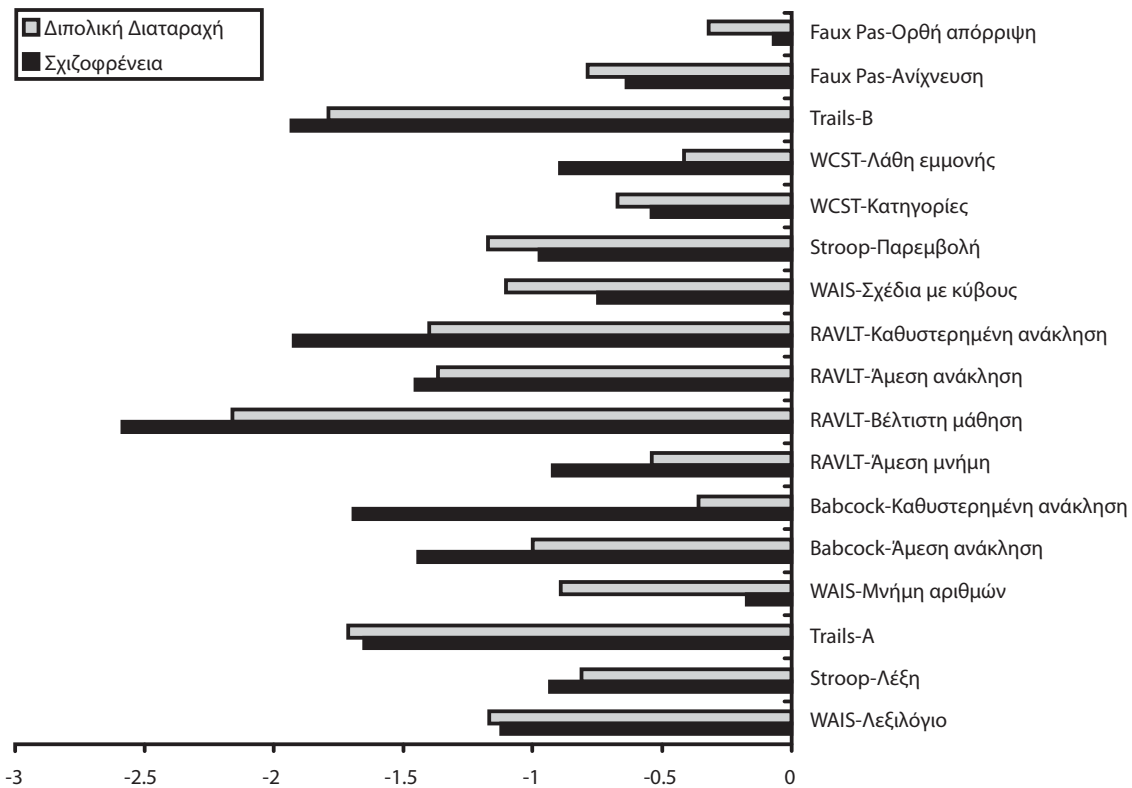
MO: μέσος όρος, TA: τυπική απόκλιση, ΣΧ: Σχιζοφρένεια, ΔΔ: Διπολική διαταραχή, ΥΜ: Υγιείς μάρτυρες, WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale, RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test, WCST: Wisconsin Card Sorting Test

στο γενικό νοητικό δυναμικό (WAIS-λεξιλόγιο), την ικανότητα λεκτικής εκμάθησης (RAVLT-Βέλτιστη μάθηση), τη βραχύχρονη και μακρόχρονη λεκτική μνήμη (RAVLT-άμεση και καθυστερημένη ανάκληση) και τις εκτελεστικές λειτουργίες-ειδικότερα την αναστολή αυθόρμητης αντίδρασης (Stroop-Παρεμβολή) και τη μεταβολή νοητικής κατεύθυνσης (Trails B). Επιπλέον, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια είχαν σημαντικά φτωχότερη επίδοση στις δοκιμασίες Stroop-Λέξη και RAVLT-Άμεση μνήμη σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών, ενώ οι ασθενείς με ΔΔ είχαν σημαντικά μειωμένη οπτικοχωρική ικανότητα (WAIS-Σχέδια με κύβους) και μνήμη εργασίας (WAIS-Μνήμη αριθμών) σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Καμία από τις ομάδες των ασθενών δεν

εμφάνισε σημαντική διαφορά στη ΘτΝ (Faux Pas) από την ομάδα υγιών μαρτύρων.

Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια είχαν σημαντικά φτωχότερη επίδοση σε δοκιμασίες βραχύχρονης και μακρόχρονης λεκτικής μνήμης (Babcock-Άμεση και καθυστερημένη ανάκληση) από τους ασθενείς με ΔΔ. Δεν υπήρξε καμία δοκιμασία στην οποία να εμφανίσουν σημαντικά φτωχότερη επίδοση οι διπολικοί ασθενείς έναντι των ασθενών με σχιζοφρένεια.

Το νευροψυχολογικό προφίλ των δύο ομάδων ασθενών απεικονίζεται στο γράφημα της εικόνας 1, το οποίο απεικονίζει τις τιμές z (z scores) των ομάδων αυτών, που υπολογίζονται με βάση τους αντίστοιχους μέσους όρους και τις τυπικές αποκλίσεις της ομάδας των υγιών μαρτύρων.



**Εικόνα 1.** Επιδόσεις σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες των ασθενών με διπολική διαταραχή και σχιζοφρένεια (z-scores). Οι επιδόσεις των υγιών μαρτύρων ορίζουν το μηδέν.

## Συζήτηση

Από τα ευρήματα της παρούσας μελέτης επιβεβαιώνεται ότι υπάρχουν σοβαρά ελλείμματα στη ΔΔ κατά τη νορμοθυμία σε μεγάλο εύρος νοητικών λειτουργιών.<sup>36</sup> Ωστόσο, τα ευρήματα των σχετικών μελετών πρέπει να ερμηνεύονται και να αντιπαραβάλλονται με συνυπολογισμό των ποικίλων παραγόντων σύγχυσης. Στην παρούσα μελέτη υπήρξε αυστηρή επιλογή του δείγματος ως προς τον τύπο της ΔΔ (τύπος Ι), τον καθορισμό της νορμοθυμίας και την κλινική σταθερότητα των ασθενών. Επιπλέον, έγινε αντιστοίχιση των ομάδων όσον αφορά τα βασικά δημογραφικά χαρακτηριστικά και τη χρονιότητα της νόσου. Όπως ισχύει και για το σύνολο των προηγούμενων μελετών, δεν μπορούσε να εξαιρεθεί η επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής παρά μόνο να επιδιωχθεί η σταθερότητά της κατά την περίοδο της παρακολούθησης. Από την άλλη πλευρά, τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση τόσο των αντιψυχωσικών φαρμάκων, άτυπων και τυπικών,<sup>37,40</sup> όσο και των σταθεροποιητικών παραγόντων (λιθίου και αντισπασμικών)<sup>41-44</sup> στη νοητική λειτουργικότητα, είναι αντιφατικά.

Το φάσμα των νοητικών λειτουργιών στις οποίες εμφανίζονται ελλείμματα στη ΔΔ τύπου Ι βρέθηκε να συμπίπτει σε μεγάλο βαθμό με αυτόν της σχιζοφρένειας και να περιλαμβάνει το γενικό νοητικό δυναμικό, τη λεκτική μνήμη και μάθηση, τη μνήμη εργασίας και τις εκτελεστικές λειτουργίες. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν υπέρ της υπόθεσης μιας γενικευμένης νοητικής δυσλειτουργίας με ποσοτικές μόνο διαφορές μεταξύ των δύο διαταραχών. Επίσης, σε συμφωνία με την υπόθεση αυτή, μία πρόσφατη συγκριτική μελέτη σε ασθενείς από όλο το εύρος του ψυχωσικού φάσματος (σχιζοφρένεια, σχιζοσυναισθηματική, ΔΔ και κατάθλιψη με ψυχωσικά) ανέδειξε παρόμοιους τύπους νευροψυχολογικής επίδοσης ανάμεσα στις ομάδες, με τους σχιζοφρενείς να υπολείπονται περισσότερο από όλους.<sup>45</sup> Ιδιαίτερη μνεία πρέπει να γίνει στο γενικό νοητικό δυναμικό, μια και αρχικά είχε υποστηριχτεί ότι δεν είναι μειωμένο στους ασθενείς με ΔΔ σε σύγκριση με του υγιείς.<sup>9,46,47</sup> Πρόσφατη ανασκόπηση, όμως, ανέδειξε ότι τα ευρήματα για το προνοσηρό και το

τρέχον νοητικό δυναμικό των διπολικών ασθενών είναι αντιφατικά,<sup>20</sup> ενώ μελέτες που χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία WAIS-Λεξιλόγιο, έδειξαν ότι το νοητικό δυναμικό των ασθενών με ΔΔ τύπου Ι είναι σημαντικά μειωμένο έναντι των υγιών<sup>48</sup> και δεν διαφέρει σημαντικά από αυτό των ασθενών με σχιζοφρένεια.<sup>48,49</sup>

Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερη δυσλειτουργία της λεκτικής μνήμης, τόσο της βραχυπρόθεσμης όσο και της μακροπρόθεσμης, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΔΔ, παρόλο που και στη ΔΔ παρατηρήθηκαν ελλείμματα λεκτικής μνήμης και μάθησης σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Οι πρόσφατες ανασκοπήσεις των συγκριτικών μελετών βρίσκουν σημαντικά μειωμένη επίδοση στη λεκτική μνήμη των ασθενών με σχιζοφρένεια έναντι των διπολικών ασθενών.<sup>15,20</sup> Σημαντικές διαφορές σε άλλες νοητικές λειτουργίες έχουν επίσης παρατηρηθεί μεταξύ των δύο διαταραχών, αλλά δεν αποτελούν σταθερό εύρημα.<sup>20,50</sup>

Μόνο η ομάδα της σχιζοφρένειας εμφάνισε σημαντικά φτωχότερη προσοχή και ταχύτητα νοητικής επεξεργασίας σε σύγκριση με τους υγιείς, αλλά μειωμένη επίδοση στις αντίστοιχες δοκιμασίες παρατηρήθηκε επίσης στην ομάδα της ΔΔ σε σύγκριση με τους υγιείς, παρότι μη στατιστικά σημαντική. Τα ευρήματά μας συμφωνούν με τη σχετική μετα-ανάλυση, στην οποία προέκυψε επίσης έλλειμμα των ασθενών με ΔΔ σε νορμοθυμία στις δύο αυτές λειτουργίες, αλλά με μεσαίο μέγεθος επίδρασης (effect size).<sup>36</sup> Αντιστρόφως, μόνο οι ασθενείς της μελέτης μας με ΔΔ εμφάνισαν σημαντικό έλλειμμα στη μνήμη εργασίας σε σχέση με τους υγιείς, παρόλο που μικρότερη των υγιών μαρτύρων ήταν και η επίδοση των ασθενών με σχιζοφρένεια. Άλλωστε, η δυσλειτουργία της μνήμης εργασίας στη σχιζοφρένεια είναι από τα πλέον τεκμηριωμένα χαρακτηριστικά της διαταραχής.<sup>1</sup>

Ένα σημαντικό και πρωτότυπο εύρημα της παρούσας μελέτης είναι η σημαντικά μειωμένη οπτικοχωρητική ικανότητα των ασθενών με ΔΔ έναντι των υγιών. Από μια δική μας ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, δεν βρέθηκαν δεδομένα κατάλληλα για να συνεκτιμηθούν με το εύρημά μας



αυτό, πλην των αναφερόμενων ελλειμμάτων στην οπτική μνήμη και μάθηση σε ασθενείς με ΔΔ, εύρημα ωστόσο όχι σταθερό.<sup>50</sup> Γίνεται φανερό ότι οι οπτικοχωρικές ικανότητες σε ασθενείς με ΔΔ χρήζουν διεξοδικότερης διερεύνησης με ειδικές δοκιμασίες στο μέλλον.

Στην παρούσα μελέτη δεν βρέθηκε σημαντικό έλλειμμα της ΘτΝ σε καμία από τις δύο ομάδες ασθενών σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Το εύρημα αυτό δεν βρίσκεται σε συμφωνία με πολλές προηγούμενες μελέτες που έχουν βρει δυσλειτουργία στη ΘτΝ σε κλινικά σταθερούς ασθενείς με σχιζοφρένεια, καθώς και σε νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ.<sup>22</sup> Ωστόσο, λόγω της ασυμφωνίας μεταξύ των σχετικών ευρημάτων καθώς και της πιθανότητας να προκαλούνται οι φτωχότερες επιδόσεις σε δοκιμασίες ΘτΝ από άλλες συνυπάρχουσες νοητικές δυσλειτουργίες, δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμη αν τα παρατηρούμενα ελλείμματα ΘτΝ είναι σταθερό (trait) ή σχετιζόμενο με την ψυχοπαθολογική κατάσταση (state) χαρακτηριστικό, τόσο στη σχιζοφρένεια όσο και στη ΔΔ.<sup>22,51</sup> Η διαφορά αυτή των ευρημάτων θα μπορούσε να αποδοθεί στις ιδιότητες της δοκιμασίας που χρησιμοποιείται, εν προκειμένω της δοκιμασίας Faux Pas, επειδή έχει ήδη βρεθεί ότι το είδος της δοκιμασίας επηρεάζει σημαντικά τα ευρήματα αντίστοιχων μελετών.<sup>51</sup> Φτωχότερη επίδοση ασθενών με σχιζοφρένεια έναντι υγιών μαρτύρων στη δοκιμασία Faux Pas έχει επανειλημμένα παρατηρηθεί σε προηγούμενες μελέτες.<sup>52-56</sup> Ωστόσο, παρατηρήθηκε ότι η διαφορά στην επίδοση των ασθενών σε σχέση με τους υγιείς εξαρτάται σημαντικά από το είδος της αντιψυχωσικής αγωγής που λαμβάνουν οι πρώτοι.<sup>57</sup> Επιπλέον, η δοκιμασία Faux Pas έχει εφαρμοστεί σε μία ακόμη μελέτη σε ασθενείς με ΔΔ μέχρι σήμερα, η οποία όμως εξήγαγε δύο ξεχωριστές βαθμολογίες για τη «νοητική» και τη «συναισθηματική» συνιστώσα της ΘτΝ, και βρήκε έλλειμμα μόνο στη νοητική συνιστώσα.<sup>58</sup>

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης πρέπει να ερμηνευτούν λαμβάνοντας υπόψη τους μεθοδολογικούς της περιορισμούς. Πέρα από την επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής, στην οποία ήδη αναφερθήκαμε, πρέπει να ληφθούν υπόψη και οι περι-

ορισμοί που τίθενται από το μέγεθος του δείγματος. Είναι πιθανόν ότι ορισμένες σοβαρές διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης δεν αναδείχθηκαν ως στατιστικά σημαντικές, λόγω του ανεπαρκούς μεγέθους των ομάδων. Επιπλέον, το μέγεθος του δείγματος δεν επέτρεψε την περαιτέρω διερεύνηση των πιθανών συσχετίσεων μεταξύ των νοητικών λειτουργιών, καθώς και την πιθανή επίδραση άλλων παραγόντων στις παρατηρούμενες διαφορές-κυρίως την πιθανή επίδραση του ιστορικού ψυχωσικών συμπτωμάτων στα νοητικά ελλείμματα ασθενών με διπολική διαταραχή.<sup>59-62</sup>

Συνοψίζοντας, τα προκαταρκτικά ευρήματα που εκθέσαμε, παρέχουν εμπειρική υποστήριξη στην υπόθεση της ενιαίας και ευρέως φάσματος νοητικής δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια και τη ΔΔ. Παρότι πολλοί παράγοντες μπορεί να επιδρούν στον βαθμό της δυσλειτουργίας και να διαφοροποιούν την πορεία και την εξέλιξη των νοητικών ελλειμμάτων μεταξύ των δύο διαταραχών,<sup>50</sup> στη χρόνια φάση η διαφοροποίηση αυτή φαίνεται να είναι μάλλον ποσοτική παρά ποιοτική. Τέλος, η ενδελεχής συγκριτική διερεύνηση πιθανών ελλειμμάτων ΘτΝ είναι ιδιαίτερα χρήσιμη, προκειμένου να ελεγχθεί η ενδιαφέρουσα υπόθεση ότι η κοινωνική νόση αποτελεί παράγοντα διαμεσολάβησης στη σχέση μεταξύ νοητικής και ψυχοκοινωνικής δυσλειτουργίας.<sup>63,64</sup>

### Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς θα ήθελαν να ευχαριστήσουν το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό του ΚΚΨΥ Βύρωνα-Καισαριανής και της Ψυχιατρικής κλινικής του ΓΝΑ «Γεώργιος Γεννηματάς» για την πολύτιμη συμβολή του στη συλλογή του δείγματος.

Η μελέτη αυτή παρουσιάστηκε συμπυκνωμένη με τη μορφή αναρτημένης ανακοίνωσης στο 21ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής (Αθήνα 2011) και σε προηγούμενή της, αγγλική εκδοχή, παρουσιάστηκε στο 18ο Ευρωπαϊκό Συνέδριο Ψυχιατρικής (Μόναχο 2010), όπου έλαβε βραβείο καλύτερης αναρτημένης ανακοίνωσης (Best Poster Award) από την Ευρωπαϊκή Ψυχιατρική Ένωση (European Psychiatric Association).

# Neurocognitive function in clinically stable patients with schizophrenia or bipolar disorder and normal controls

G. Konstantakopoulos,<sup>1,2</sup> N. Ioannidi,<sup>1</sup> P. Patrikelis,<sup>1</sup> A. Soumani,<sup>1</sup>  
P. Oulis,<sup>1</sup> D. Sakkas,<sup>3</sup> G.N. Papadimitriou,<sup>1</sup> D. Ploumpidis<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1st Department of Psychiatry, Eginition Hospital, Athens University Medical School, Athens, Greece, <sup>2</sup>Section of Cognitive Neuropsychiatry, Department of Psychiatry, Institute of Psychiatry, King's College London, UK, <sup>3</sup>Department of Psychiatry, General Hospital "G. Gennimatas", Athens, Greece

Psychiatriki 2011, 22:195–206

There is a substantial body of evidence suggesting that cognitive deficits in schizophrenia (SZ) and bipolar disorder (BD) persist after the subsidence of active symptoms. However, it is unclear whether the cognitive deficits observed in patients with BD are quantitatively or qualitatively similar to those in SZ patients. The aim of the study was to assess and compare the cognitive functioning of patients with clinically stable SZ and BD. To the best of our knowledge, this is the first study including a comparison of the Theory of Mind between patients with SZ and BD. General intelligence, attention, speed of processing, working memory, verbal memory and learning, visuospatial ability, executive functions and ToM were assessed in 21 patients with SZ in remission, 23 euthymic BD type I patients, and 27 healthy controls (HC), using WAIS-Vocabulary, Block design, and Digit span, Babcock Story Recall Test, Rey Auditory Verbal Learning Test, Stroop Word-Colour Test, Wisconsin Card Sorting Test, Trail Making Test, and Faux Pas Recognition Test. The three groups were matched for gender, age and education. The SZ and BD groups were also matched in terms of illness duration and the age of the onset of the illness. To be enrolled in the study patients should have been clinically stable for 3 months, operationalized as no change in total Brief Psychiatric Rating Scale, Hamilton Depression Rating Scale (<8), and Young Mania Rating Scale (<6). One-way ANOVA with post hoc Bonferroni corrections was used for the between groups comparisons. Both BD and SC patients were significantly impaired in general intellectual ability, verbal memory and learning, and executive functions compared to HC. Patients with SZ performed significantly worse than patients with BD on verbal memory tasks, whereas BD group did not have significant lower score than SZ in any task. SZ patients performed worse than HC group on attention, processing speed and immediate memory tests, while BD patients on visuospatial ability and working memory. Both SZ and BD groups did not differ from HC regarding Theory of Mind. Our results indicate that stable SZ and euthymic BD exhibit similar profiles of cognitive impairment, consistently with previous studies suggesting that the differences are related to the extent and degree of impairments, rather than being qualitative. Finally, our findings offer support to the hypothesis that the Theory of Mind does not represent a trait marker of schizophrenia or bipolar disorder.

**Key words:** Schizophrenia, bipolar disorder, cognitive deficits, Theory of Mind

## Βιβλιογραφία

- Dickinson D, Ramsey ME, Gold JM. Overlooking the obvious. A meta-analytic comparison of digit symbol coding tasks and other cognitive measures in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2007, 64:532–542
- Hawkins KA, Keefe RSE, Christensen BK, Addington J, Woods SW, Callahan J et al. Neuropsychological course in the prodrome and first episode of psychosis: Findings from the PRIME North America double blind treatment study. *Schizophr Res* 2008, 105:1–9
- Gonzalez-Blanch C, Crespo-Facorro, Alvarez-Jiménez M, Manuel Rodríguez-Sánchez J, Pérez-Iglesias R, Pelayo-Teran J-M, Martínez-García O, Vázquez-Barquero J-L. Lack of association between clinical and cognitive change in first psychosis: The first 6 weeks of treatment. *Can J Psychiatry* 2008, 53:839–847
- Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry* 1996, 153:321–330
- Green MF, Kern RS, Braff DL, Mintz J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr Bull* 2000, 26:119–136
- Kraepelin E. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Livingstone, Edinburgh, 1919
- Van Gorp WG, Altshuler L, Theberge DC, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. A preliminary study. *Arch Gen Psychiatry* 1998, 55:41–46
- Krabbendam L, Honig A, Wiersma J, Vuurman EF, Hofman PA, Derix MM et al. Cognitive dysfunctions and white matter lesions in patients with bipolar disorder in remission. *Acta Psychiatr Scand* 2000, 101:274–280
- Altshuler LL, Ventura J, van Gorp WG, Green MF, Theberge DC, Mintz J. Neurocognitive function in clinically stable men with bipolar I disorder or schizophrenia and normal control subjects. *Biol Psychiatry* 2004, 56:560–569
- Martinez-Aran A, Vieta E, Reinares M, Colom F, Torrent C, Sanchez-Moreno J et al. Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 2004, 161:262–270
- Kurtz MM, Gerraty RT. A meta-analytic investigation of neurocognitive deficits in bipolar illness: profile and effects of clinical state. *Neuropsychology* 2009, 23:551–562
- Mur M, Portella MJ, Martínez-Aran A, Pifarré J, Vieta E. Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 2008, 69:712–719
- Harvey PD, Wingo AP, Burdick KE, Baldessarini RJ. Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research. *Bipolar Disord* 2010, 12:364–375
- Baldessarini RJ, Tarazi FI. Drug therapy of depression and anxiety disorders; pharmacotherapy of psychosis and mania. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL (eds) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. McGraw-Hill Press, New York, 2005:429–500
- Krabbendam L, Arts B, Van Os J, Aleman A. Cognitive functioning in patients with schizophrenia and bipolar disorder: a quantitative review. *Schizophr Res* 2005, 80:137–49
- Goldberg TE. Some fairly obvious distinctions between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res* 1999, 39:127–132
- Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord* 2002, 72:209–226
- Green MF, Nuechterlein KH, Mintz J. Backward masking in schizophrenia and mania: I. Specifying a mechanism. *Arch Gen Psychiatry* 1994, 51:939–944
- Hoff AL, Shukla S, Aronson T, Cook B, Ollo C, Baruch S et al. Failure to differentiate bipolar disorder from schizophrenia on measures of neuropsychological function. *Schizophr Res* 1990, 3:253–260
- Daban C, Martínez-Aran A, Torrent C, Tabarés-Seisdedos R, Balanzá-Martínez V, Salazar-Fraile J, Selva-Vera G, Vieta E. Specificity of Cognitive Deficits in Bipolar Disorder versus Schizophrenia: A Systematic Review. *Psychother Psychosom* 2006, 75:72–84
- Sole B, Martínez-Aran A, Torrent C, Bonnin CM, Reinares M, Popovic D, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review. *Psychol Med* 2011 (Epub ahead of print)
- Bora E, Yücel M, Pantelis C. Theory of mind impairment: a distinct trait-marker for schizophrenia spectrum disorders and bipolar disorder? *Acta Psychiatr Scand* 2009, 120:253–264
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*. 4th ed. American Psychiatric Press, Washington, 1994
- Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960, 23:56–62
- Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978, 133:429–435
- Burger GK, Calsyn RJ, Morse JA, Klinkenberg WD, Trusty ML. Factor structure of the expanded brief psychiatric rating scale. *J Clin Psychology* 1997, 53:451–454
- Wechsler D. WAIS-R manual. *The Psychological Corporation*, New York, 1981
- Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychology* 1935, 18:643–662
- Grant DA, Berg EA. A behavioural analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. *J Exp Psychology* 1948, 38:404–411
- Heaton RK. Wisconsin Card Sorting Test (WCST). Psychological Assessment Resources, Odessa, 1981
- Reitan RM. Trail Making Test Results for Normal and Brain-Damaged Children. *Percept Mot Skills* 1971, 33:575–581
- Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. 3rd ed. Oxford University Press, New York, Oxford, 1995
- Babcock H. An experiment in the measurement of mental deterioration. *Archives of Psychology* 1930, 117:105
- Rey A. *L'examen clinique en psychologie*. Presses Universitaires de France, Paris, 1964
- Baron-Cohen S, O'Riordan M, Stone V, Jones R, Plaisted K. Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J Autism Dev Disord* 1999, 29:407–418
- Robinson LJ, Thompson JM, Gallagher P, Goswami U, Young AH, Ferrier IN, Moore PB. A meta-analysis of cognitive deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2006, 93, 105–115

37. Keefe RS, Bilder RM, Davis SM, Harvey PD, Palmer BW, Gold JM et al. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry* 2007, 64:633–647
38. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY, Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2005, 8:457–472
39. Elie D, Poirier M, Chianetta J, Durand M, Gregoire C, Grignon S. Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychopharmacol* 2010, 24:1037–1044
40. Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, Raymont V, Frangou S. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 2003, 64:86–93
41. Stip E, Dufresne J, Lussier I, Yatham L. A double-blind, placebo-controlled study of the effects of lithium on cognition in healthy subjects: mild and selective effects on learning. *J Affect Disord* 2000, 60:147–157
42. Pachet AK, Wisniewski AM. The effects of lithium on cognition: an updated review. *Psychopharmacology* 2003, 170:225–234
43. Drane DL, Meador KJ. Epilepsy, anticonvulsant drugs and cognition. *Baillière's Clin Neurol* 1996, 5:877–885
44. Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry* 2001, 62(Suppl 14):27–33
45. Reichenberg A, Harvey PD, Bowie CR, Mojtabai R, Rabinowitz J, Heaton RK et al. Neuropsychological function and dysfunction in schizophrenia and psychotic affective disorders. *Schizophr Bull* 2009, 35:1022–1029
46. Souza V, Muir W, Walter M, Glabus M, Roxborough H, Sharp C. Auditory P300 event-related potentials and neuropsychological performance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Biol Psychiatry* 1995, 37:300–310
47. Gilvarry C, Takei N, Russell A, Rushe T, Hemsley D, Murray R. Premorbid IQ in patients with functional psychosis and their first degree relatives. *Schizophr Res* 2000, 41:417–429
48. Balanzà-Martinez V, Tabarès-Seisdedos R, Selva-Vera G, Martínez-Aran A, Torrent C, Salazar-Fraile J, Leal-Cercos C, Vieta E, Gomez-Beneyto M. Persistent cognitive dysfunction in bipolar I and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychother Psychosom* 2005, 74:113–119
49. Martínez-Aran A, Penadís M, Vieta E, Colom F, Reinares M, Benabarre A et al. Executive function in patients with remitted bipolar disorder and schizophrenia and its relationship with functional outcome. *Psychother Psychosom* 2002, 71:39–46
50. Lewandowski KE, Cohen BM, Ongur D. Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychol Med* 2011, 41:225–241
51. Harrington L, Siegert RJ, Mc Clure J. Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognit Neuropsych* 2005, 10:249–286
52. Martino DJ, Bucay D, Butman JT, Allegri RF. Neuropsychological frontal impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007, 152:121–128
53. Zhu CY, Lee TMC, Li XS, Jing SC, Wang YG, Wang K. Impairments of social cues recognition and social functioning in Chinese people with schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* 2007, 61:149–158
54. Syvan S, Shamay-Tsoory SG, Levkovitz Y. Integration of emotional and cognitive aspects of theory of mind in schizophrenia and its relation to prefrontal neurocognitive performance'. *Cognitive Neuropsychiatry* 2008, 13:472–490
55. Herold R, Feldmann A, Simon M, Tenyi T, Kover F, Nagy F et al. Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Acta Psychiatr Scand* 2009, 119:199–208
56. de Achávala D, Costanza EY, Villarreal M, Jaureguia IO, Chiodia A, Castroc MN et al. Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychologia* 2010, 48:1209–1215
57. Savina I, Beninger RJ. Schizophrenic patients treated with clozapine or olanzapine perform better on theory of mind tasks than those treated with risperidone or typical antipsychotic medications. *Schizophr Res* 2007, 94:128–138
58. Shamay-Tsoory S, Harari H, Szepsenwol O, Levkovitz Y. Neuropsychological evidence of impaired cognitive empathy in euthymic bipolar disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2009, 21:59–67
59. Albus M, Hubmann W, Wahlheim, Sobizack N, Franz U, Mohr F. Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1996, 94:87–93
60. Glahn DC, Bearden CE, Cakir S, Barrett JA, Najt P, Serap Monkul E et al. Differential working memory impairment in bipolar disorder and schizophrenia: effects of lifetime history of psychosis. *Bipolar Disord* 2006, 8:117–123
61. Martínez-Aran A, Torrent C, Tabarès-Seisdedos R, Salamero M, Daban C, Balanzà-Martinez V et al. Neurocognitive impairment in bipolar patients with and without history of psychosis. *J Clin Psychiatry* 2008, 69:233–239
62. Simonsen C, Sundet K, Vaskinn A, Birkenaes AB, Engh JA, Faerden A et al. Neurocognitive dysfunction in bipolar and schizophrenia spectrum disorders depends on history of psychosis rather than diagnostic group. *Schizophr Bull* 2011, 37:73–83
63. Green MF, Nuechterlein KH. Should Schizophrenia Be Treated as a Neurocognitive Disorder? *Schizophr Bull* 1999, 25:309–318
64. Brekke J, Kaya DD, Lee KS, Green MF. Biosocial pathways to functional outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2005, 80:213–225

Αλληλογραφία: Γ. Κωνσταντάκοπουλος, Ψυχίατρος, Κέντρο Κοινωνικής Ψυχικής Υγιεινής Βύρωνα-Καισαριανής, Α΄ Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Δήλου 14, 161 21 Βύρωνα, Αθήνα  
Τηλ: +30 210-7640111, Fax: +30 210-7662829  
e-mail: gekonst@otenet.gr, george.konstantakopoulos@kcl.ac.uk