



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
Α΄ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: Καθηγητής Χαράλαμπος
Παπαγεωργίου**

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΗΣ ΘΕΩΡΙΑΣ ΤΟΥ ΝΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΟΡΕΙΑ
ΤΗΣ ΔΙΠΟΛΙΚΗΣ ΣΥΝΑΙΣΘΗΜΑΤΙΚΗΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΝΙΚΟΛΕΤΑ ΙΩΑΝΝΙΔΗ

Ψυχολόγος

ΑΘΗΝΑ 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1) Πλουμπίδης Δημήτρης
Ομότιμος Καθηγητής Ψυχιατρικής
Επιβλέπων Καθηγητής
- 2) Ψάρρος Κώστας
Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής
- 3) Τυπάλδου Μαρία
Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Ψυχολογίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1) Πλουμπίδης Δημήτρης
Ομότιμος Καθηγητής Ψυχιατρικής
- 2) Παπαγεωργίου Χαράλαμπος
Καθηγητής Ψυχιατρικής
- 3) Δικαίος Δημήτρης
Καθηγητής Ψυχιατρικής
- 4) Παπαρρηγόπουλος Θωμάς
Καθηγητής Ψυχιατρικής
- 5) Τσάλτα Ελευθερία
Καθηγήτρια Πειραματικής Ψυχολογίας
- 6) Ψάρρος Κώστας
Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής
- 7) Τυπάλδου Μαρία
Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Ψυχολογίας

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ.....	6
ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	15
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	17
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	19
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	19
1.1 Η «Θεωρία του Νου».....	19
1.1.1 Σύγχρονες θεωρητικές προσεγγίσεις.....	22
1.1.1.α) Θεωρία νοητικών μονάδων: επιλεκτικότητα.....	23
1.1.1.β) Θεωρία της προσομοίωσης: κοινές νευρωνικές αναπαραστάσεις.....	25
1.1.1.γ) Θεωρία των εκτελεστικών λειτουργιών: ο ρόλος της ικανότητας αναστολής.....	29
1.1.1.δ) Θεωρία της θεωρίας: εννοιολογική αλλαγή.....	33
1.1.2 Πώς προέκυψε εξελικτικά η Θεωρία του Νου;.....	36
1.1.3 Η οντογένεση της Θεωρίας του Νου.....	38
1.1.4 Νευροβιολογικό υπόβαθρο της ΘτΝ.....	41
1.1.4.α) Ο νευροβιολογικός χάρτης της ΘτΝ.....	41
1.1.4.β) Υπάρχει δίκτυο Θεωρίας του Νου στον εγκέφαλο;.....	45
1.1.4.γ) Νευροβιολογικός εντοπισμός της ΘτΝ.....	48
1.1.5 Κοινωνική νόηση: ορισμός και υποτομείς.....	51
1.1.5.α) Επεξεργασία συναισθημάτων (emotional processing).....	52
1.1.5.β) Κοινωνική αντίληψη (social perception).....	54
1.1.5.γ) Κοινωνική γνώση (social knowledge).....	55
1.1.5.δ) Προκατάληψη στον αιτιολογικό προσδιορισμό (attributional bias).....	55
1.1.5.ε) Θεωρία του Νου (Theory of Mind).....	57
1.2 Πώς αξιολογούμε τη Θεωρία του Νου (ΘτΝ).....	57
1.3 Θεωρία του Νου και Ψυχοπαθολογία.....	74
1.3.1 Αναπτυξιακές διαταραχές.....	75
1.3.2 Διαταραχές προσωπικότητας.....	77
1.3.3 Εγκεφαλικές βλάβες και νευροεμφυλιστικές εγκεφαλικές διαταραχές.....	79
1.3.4 Καταθλιπτικές διαταραχές.....	85
1.4 Θεωρία του Νου και Σχιζοφρένεια.....	91

1.4.1 Είναι το έλλειμμα της ΘτΝ μία μόνιμη δυσλειτουργία και σταθερό χαρακτηριστικό της νόσου (trait) ή ένα προσωρινό έλλειμμα σχετιζόμενο με την κατάσταση της νόσου (state);.....	93
1.4.1.α) Η δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς σε οξεία και σε ασθενείς σε μη οξεία φάση της σχιζοφρένειας.....	93
1.4.1.β) Η δυσλειτουργία της ΘτΝ στους υγιείς συγγενείς των ασθενών με σχιζοφρένεια.....	97
1.4.1.γ) Η δυσλειτουργία της ΘτΝ σε άλλες διαταραχές του ψυχωσικού φάσματος.....	100
1.4.1.δ) Η δυσλειτουργία της ΘτΝ σε άτομα υψηλού κινδύνου/ με πρόδρομα συμπτώματα ψύχωσης.....	102
1.4.1.ε) Η δυσλειτουργία της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια κατά την πορεία της νόσου.....	105
1.4.1.στ) Η δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς στο πρώτο επεισόδιο της σχιζοφρένειας.....	107
1.4.2 Ποια συμπτώματα της νόσου σχετίζονται με τη ΘτΝ;.....	110
1.4.3 Υπάρχει ειδικό έλλειμμα της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια ή εξαρτάται από τα υπόλοιπα νοητικά ελλείμματα;.....	115
1.5 Η Θεωρία του Νου στη Διπολική Διαταραχή.....	119
1.5.1 Είναι το έλλειμμα της ΘτΝ μία μόνιμη δυσλειτουργία και σταθερό χαρακτηριστικό της νόσου (trait) ή ένα προσωρινό έλλειμμα σχετιζόμενο με την κατάσταση της νόσου (state);.....	120
1.5.2 Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ βαρύτητας των συμπτωμάτων και της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στη Διπολική Διαταραχή;.....	136
1.5.3 Υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ της συναισθηματικής και της νοητικής συνιστώσας της ΘτΝ;.....	139
1.5.4 Υπάρχει διαφοροποίηση στη δυσλειτουργία της ΘτΝ μεταξύ των ασθενών με Διπολική Διαταραχή Ι και των ασθενών με Διπολική Διαταραχή ΙΙ;.....	151
1.5.5 Υπάρχει δυσλειτουργία της ΘτΝ στους υγιείς συγγενείς των ασθενών με Διπολική Διαταραχή;.....	155
1.5.6 Σχετίζεται το έλλειμμα της ΘτΝ στη Διπολική Διαταραχή με προηγούμενο ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων;	158
1.5.7 Η σχέση των ελλειμμάτων της ΘτΝ και των ελλειμμάτων σε άλλες νοητικές λειτουργίες στη Διπολική Διαταραχή.....	163

1.6 Σκοπός και υποθέσεις της παρούσας μελέτης.....	168
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	171
1. Μεθοδολογία έρευνας.....	171
1.1 Επιλογή του δείγματος της μελέτης.....	171
1.2 Μέσα συλλογής δεδομένων.....	172
1.2.1 Κλινική εκτίμηση.....	173
1.2.2 Νευροψυχολογική εκτίμηση.....	175
1.2.2.α) Αξιολόγηση του γενικού νοητικού δυναμικού.....	175
1.2.2.β) Αξιολόγηση βασικών νοητικών λειτουργιών.....	177
1.2.2.γ) Αξιολόγηση της Θεωρίας του Νου (ΘτΝ).....	183
1.3 Διαδικασία συλλογής των δεδομένων.....	187
1.4 Στατιστική ανάλυση των δεδομένων.....	191
2.Αποτελέσματα.....	194
2.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος.....	194
2.2 Νοητικές επιδόσεις των ασθενών με Διπολική Διαταραχή και των υγιών μαρτύρων – Συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων και μεταβολή μεταξύ των δύο εκτιμήσεων.....	196
2.3 Επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ των ασθενών με Διπολική Διαταραχή και των υγιών μαρτύρων – Συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων και μεταβολή μεταξύ των δύο εκτιμήσεων.....	201
2.4 Συσχετίσεις της Θεωρίας του Νου με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά στους ασθενείς με Διπολική Διαταραχή.....	205
2.5 Συσχετίσεις της Θεωρίας του Νου με άλλες νοητικές λειτουργίες στους ασθενείς με Διπολική Διαταραχή.....	207
2.6 Η επίδραση άλλων νοητικών λειτουργιών στις επιδόσεις της Θεωρίας του Νου στους ασθενείς με Διπολική Διαταραχή σε νορμοθυμία.....	215
3. Συζήτηση.....	219
3.1 Δυσλειτουργία της ΘτΝ στη ΔΔ.....	219
3.1.1. Ελλείμματα της ΘτΝ στο επεισόδιο και στην ύφεση.....	219
3.1.2 Νοητική και συναισθηματική ΘτΝ στη ΔΔ.....	224
3.2 Η δυσλειτουργία της ΘτΝ ως σταθερό χαρακτηριστικό της Διπολικής Διαταραχής.....	232
3.3 Η επίδραση κλινικών παραγόντων στη δυσλειτουργία της ΘτΝ στη ΔΔ.....	236
3.3.1 Η επίδραση των συμπτωμάτων στη ΘτΝ.....	237

3.3.2 Τύπος επεισοδίου και ΘτΝ.....	240
3.3.3 Ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων και ΘτΝ.....	244
3.4 Η επίδραση άλλων νοητικών λειτουργιών στη ΘτΝ.....	245
3.5 Μεθοδολογικοί περιορισμοί της μελέτης.....	254
3.6 Κλινικές υποδείξεις και προτάσεις για περαιτέρω έρευνα.....	255
4. Συμπεράσματα.....	260
ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΩΝ.....	268
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	272
ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	275
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΑΝΑΦΟΡΩΝ.....	278
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ ΠΙΝΑΚΩΝ-ΕΙΚΟΝΩΝ.....	317
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Α: Δοκιμασίες Εσφαλμένης Πεποίθησης πρώτης τάξης (False Belief Tak first order).....	318
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Β: Δοκιμασίες Υπαινιγμού (Hinting Task).....	319
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Γ: Δοκιμασία Αναγνώρισης Ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test).....	320
ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΚΠΟΝΗΣΗ ΤΗΣ ΔΑΤΡΙΒΗΣ.....	322

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Ιωαννίδη Νικολέτα, Κλινική Ψυχολόγος

Επιστημονική Συνεργάτης Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα:	Νικολέτα
Επώνυμο:	Ιωαννίδη
Πατρώνυμο:	Ιωάννης
Ημερομηνία Γέννησης:	3 Δεκεμβρίου 1982
Τόπος Γέννησης:	Κως
Οικογενειακή κατάσταση:	Άγαμη
Δ/ση κατοικίας:	Λυδίας 12, Γουδί, 115 27
Τηλέφωνο:	2107787770, 6943904410
E-mail:	nikoleta_ioannidi@yahoo.gr

ΣΠΟΥΔΕΣ

Μεταπτυχιακή Εκπαίδευση

2006-2010: Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Ειδίκευσης στην **Κλινική Ψυχολογία**, Φιλοσοφική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών (βαθμός πτυχίου: 8,97)

Πανεπιστημιακή Εκπαίδευση

Νοέμβριος 2005: Πτυχίο Τμήματος Ψυχολογίας, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Πανεπιστήμιο Κρήτης (βαθμός πτυχίου: 8,39).

Ξένες Γλώσσες

2003: Αγγλικά (Proficiency of Cambridge) - Παιδαγωγική επάρκεια

1999: Γερμανικά (Zertificat)

Βασικές γνώσεις ισπανικών και γαλλικών

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

2010: Ειδική μετεκπαίδευση στη Θεραπεία Νοητικής Αποκατάστασης (CRT) ασθενών με σχιζοφρένεια στο Ινστιτούτο Ψυχιατρικής (IoP) του Λονδίνου (Maudsley Hospital - King's College London).

2007 - 2008: «Σεμινάριο Κλινικής Ψυχοπαθολογίας- Διαγνωστική και Θεραπευτική - Β΄ Κύκλος», της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

2007 - 2008: Εκπαιδευτικό σεμινάριο «Κλινικές όψεις της χορήγησης και της βαθμολόγησης του WISC-III», του Παιδοψυχιατρικού Τμήματος Κοινοτικού Κέντρου Ψυχικής Υγείας Βύρωνα – Καισαριανής της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών.

2006 – 2010: «Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα Ειδίκευσης στις Γνωσιακές Ψυχοθεραπείες» του ΕΠΠΨΥ και της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

2005 - 2006: Εκπαιδευτικό σεμινάριο «Εισαγωγή στην Ψυχοθεραπεία της Συμπεριφοράς» της Μονάδας Θεραπείας της Συμπεριφοράς του Ε.Κ.Ψ.Υ.Ε.

2005 - 2006: Επιμορφωτικό σεμινάριο «Μεθοδολογία Έρευνας και Ανάλυση Δεδομένων» του Εργαστηρίου Πειραματικής Παιδαγωγικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

2004 – 2005: «Σεμινάριο Κλινικής Ψυχοπαθολογίας- Διαγνωστική και Θεραπευτική» της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών.

2001 - έως σήμερα: Συμμετοχή και παρακολούθηση 35 Διεθνών και Ελληνικών Συνεδρίων, Σεμιναρίων και Ημερίδων

ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΚΑΙ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 2016 - σήμερα: Εκπαιδύτρια στο μετεκπαιδευτικό σεμινάριο της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας και της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών - Αιγινήτειο Νοσοκομείο: «Σεμινάριο Κλινικών Δεξιοτήτων στην Ψυχοπαθολογία - Παναγιώτης Ουλής».
- 2015 - σήμερα: Εκπαιδύτρια κλινικών φροντιστηρίων της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας σε γενικούς γιατρούς και ψυχιάτρους, σε θέματα που αφορούν την θεραπεία και αντιμετώπιση της κατάθλιψης στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας και την αναγνώριση και εκτίμηση της νοητικής δυσλειτουργίας στις ψυχικές διαταραχές:
 - 1) «Η Άμεση Απάντηση στην Κατάθλιψη: Διάγνωση και Θεραπεία στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας».
 - 2) «Αναγνώριση και Εκτίμηση της Νοητικής Δυσλειτουργίας στις Ψυχικές Διαταραχές».
- 2011 - 2014: Σύμβουλος αξιολόγησης του Προγράμματος «Προαγωγή Ψυχικής Υγείας Παιδιών και Εφήβων» υπό τη χορηγία του Ιδρύματος Σταύρος Νιάρχος.
- 2010 - 2011: Εκπαιδύτρια στην Ανώτατη Σχολή Παιδαγωγικής και Τεχνολογικής Επάρκειας (ΑΣΠΑΙΤΕ), σε Εποπτεία Πρακτικής Άσκησης Διδασκαλίας προπτυχιακών φοιτητών.
- 2009 - σήμερα: Εκπαιδύτρια στο μετεκπαιδευτικό σεμινάριο της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών - Αιγινήτειο Νοσοκομείο και του Ερευνητικού Πανεπιστημιακού Ινστιτούτο Ψυχικής Υγιεινής (Ε.Π.Ι.Ψ.Υ.): «Σεμινάριο στην Κλινική Ψυχοπαθολογία - Παναγιώτης Ουλής».
- 2008 - 2014: Συνεργάτης έρευνας του Ειδικού Ιατρείου Διαταραχών Πρόσληψης Τροφής και του Τμήματος Βραχείας Νοσηλείας (TBN) της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών - Αιγινήτειο Νοσοκομείο.

- 2008 - σήμερα: Επιστημονική συνεργάτης του Κέντρου Κοινοτικής Ψυχικής Υγιεινής Βύρωνα - Καισαριανής της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών - Αιγινήτειο Νοσοκομείο.
- 2008 - 2009: Εκπαιδεύτρια του Ινστιτούτου Διαρκούς Εκπαίδευσης Ενηλίκων της Γενικής Γραμματείας Δια Βίου Μάθησης στα ΚΕΕ Αν. Αττικής, στα πλαίσια του προγράμματος «Κέντρα Εκπαίδευσης Ενηλίκων», του Υπουργείου Εθνικής Παιδείας και Θρησκευμάτων, σε δύο προγράμματα.
- 2008 - 2012: Κλινική πρακτική άσκηση στη Ψυχιατρική Κλινική του Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Αττικής «Γεώργιος Γεννηματάς».
- 2007 - 2008: Κλινική πρακτική άσκηση στο Παιδοψυχιατρικό Τμήμα του Κοινοτικού Κέντρου Ψυχικής Υγείας Βύρωνα – Καισαριανής, της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών.
- 2006 - 2007: Κλινική πρακτική άσκηση στο Τμήμα Ενηλίκων του Κοινοτικού Κέντρου Ψυχικής Υγείας Βύρωνα – Καισαριανής, της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών.
- 2005 - 2006: Κλινική πρακτική άσκηση στην Ψυχιατρική Πτέρυγα «Κουρέτα Β΄» της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών - Αιγινήτειο Νοσοκομείο.
- 2005 - 2006: Κλινική πρακτική άσκηση στα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών - Αιγινήτειο Νοσοκομείο.

ΥΠΟΤΡΟΦΙΕΣ – ΒΡΑΒΕΙΑ

1. Υποτροφία από το Ίδρυμα Α.Γ. Λεβέντη για την εκπόνηση διδακτορικής διατριβής (2013-2016)

2. Βραβείο καλύτερης αναρτημένης ανακοίνωσης στο 18ο Συνέδριο της Ευρωπαϊκής Ψυχιατρικής Ένωσης (EPA), Μόναχο, 2010

Εργασία: «Neurocognitive function in clinically stable patients with bipolar disorder or schizophrenia and normal controls»

Konstantakopoulos G., Patrikelis P., **Ioannidi N.**, Soumani A., Oulis P., Sakkas D., Ploumpidis D., Papadimitriou G.N.

3. Βραβείο καλύτερης εργασίας στο 3ο Μονοθεματικό Συνέδριο της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρείας, Αθήνα, 2013

Εργασία: «Η σχέση της Θεωρίας του Νου με τα συμπτώματα και τη νοητική δυσλειτουργία στη διπολική διαταραχή: Προοπτική μελέτη»

Ιωαννίδη Ν., Κωνσταντακόπουλος Γ., Σακκάς Δ., Ουλής Π.

3. Βραβείο καλύτερης εργασίας στο 22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, της Ελληνικής Ψυχιατρικής Εταιρίας, Ιωάννινα, 2014

Εργασία: «Κλινικοί και νοητικοί παράγοντες που επιδρούν στην ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα των ασθενών με διπολική διαταραχή σε ύφεση»

Κωνσταντακόπουλος Γ., **Ιωαννίδη Ν.**, Τυπάλδου Μ., Σακκάς Δ., Ουλής Π.

ΟΜΙΛΙΕΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. **Θεωρία του Νου στη σχιζοφρένεια και τη διπολική διαταραχή: Η σχέση τους με τα συμπτώματα και με άλλα νοητικά ελλείμματα**
24^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, *Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρία*, Αλεξανδρούπολη-Απρίλιος 2016
2. **Νοητική και συναισθηματική Θεωρία του Νου στη διπολική διαταραχή**
26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, *Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρία*, Κως-Μάιος 2018

ΣΥΓΓΡΑΦΙΚΟ ΕΡΓΟ

ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΕΣ

1. **Σύντομος οδηγός για τη Διάγνωση και Θεραπεία της Κατάθλιψης στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας.** Αθήνα 2015, Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρία
Κωνσταντακόπουλος Γ., **Ιωαννίδη Ν.**, Πλουμπίδης Δ.

ΕΛΛΗΝΙΚΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Α) ΑΡΘΡΑ

1. **Νευροψυχολογική εκτίμηση κλινικά σταθερών ασθενών με διπολική διαταραχή ή σχιζοφρένεια και υγιών μαρτύρων**
Κωνσταντακόπουλος Γ., **Ιωαννίδη Ν.**, Πατρικέλης Π., Σουμάνη Α., Ουλής Π., Σακκάς Δ., Παπαδημητρίου Γ. Ν., Πλουμπίδης Δ.

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ 2011, 22(3): 195-206.

Β) ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

1. **Η μετάβαση στο πανεπιστήμιο: Ψυχική υγεία μαθητών και φοιτητών (άγχος και κατάθλιψη)**
Ιωαννίδη Ν., Καραδήμας Ε.

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ 2008, 18(1): 294-295

2. Νοητικές λειτουργίες στη διπολική διαταραχή: Συγκριτική εξέταση κατά τη διάρκεια επεισοδίων και στην ύφεση

Κωνσταντακόπουλος Γ., Ιωαννίδη Ν., Ουλής Π., Πλουμπίδης Δ., Σακκάς Δ., Πατρικέλης Π., Οικονόμου Α., Παπαδημητρίου Γ.Ν.

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ 2011, 23(παράρτημα 1): 247

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

Κωνσταντακόπουλος Γ., Πλουμπίδης Δ., Πατρικέλης Π., Ιωαννίδη Ν., Σουμάνη Α., Ουλής Π., Σακκάς Δ., Παπαδημητρίου Γ.Ν.

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ 2011, 22 (παράρτημα 1): 247

4. Παραληρητικότητα των πεποιθήσεων για την εικόνα σώματος στις διαταραχές πρόσληψης τροφής

Κωνσταντακόπουλος Γ., Βάρσου Ε., Ουλής Π., Δικαίος Δ., Ιωαννίδη Ν., Κούντζα Μ., Γονιδάκης Φ., Παπαδημητρίου Γ.Ν.

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ 2011, 22 (παράρτημα 1): 205

5. Ενσυναίσθηση και θεωρία του Νου σε νορμοθυμικούς ασθενείς με διπολική διαταραχή

Ιωαννίδη Ν., Κωνσταντακόπουλος Γ., Πλουμπίδης Δ., Τυπάλδου Μ., Παπαδημητρίου Γ.Ν., Σακκάς Δ., Ουλής Π.

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ 2015, 24 (παράρτημα 1):42

ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

A) ΑΡΘΡΑ

1. Internet Addiction in the Island of Hippocrates: The Associations between Internet Abuse and Adolescent Off-line Behaviours

Fisoun V., Floros G., Geroukalis D., Ioannidi N., Farkonas N., Sergeantani E., Angelopoulos N., Siomos K.

Child and Adolescent Mental Health 2012, 17 (1): 37–44

2. Delusionality of body image beliefs in eating disorders

Konstantakopoulos G., Varsou E., Dikeos D., Ioannidi N., Gonidakis F., Papadimitriou G.N., Oulis P

Psychiatry Research 2012, 200 (2-3): 482-488.

3. The relationship of Theory of Mind with symptoms and cognitive impairment in bipolar disorder: A prospective study

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Sakkas D., Oulis P.

Psychiatriki 2015, 26(1): 17-17.

4. Clinical and cognitive factors affecting psychosocial functioning in remitted patients with bipolar disorder

Konstantakopoulos G., **Ioannidi N.**, Typaldou M., Sakkas D., Oulis P.

Psychiatriki, 2016, 27(3): 182-191.

5. Theory of mind in euthymic bipolar disorder versus schizophrenia: The impact of neurocognition

Konstantakopoulos G., **Ioannidi N.**, Ploumpidis D., Kravariti E., Typaldou M., Sakkas D., Papadimitriou G.N., Oulis P.

Psychiatry Research 2018, *Accepted for publication*

6. Theory of mind in patients with bipolar disorder during episodes and in remission: A prospective study

Ioannidi N., Ploumpidis D., Psarros K., Typaldou M., Sakkas D., Konstantakopoulos G.

Submitted for publication

B) ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

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

Konstantakopoulos G., Patrikelis P., **Ioannidi N.**, Soumani A., Oulis P., Sakkas D., Ploumpidis D., Papadimitriou G.N.

European Psychiatry 2010, 25 (suppl 1): 1431-1432

2. Neurocognitive function in bipolar disorder: an examination during episode and in remission

Konstantakopoulos G., **Ioannidi N.**, Patrikelis P., Economou A., Sakkas D., Ploumpidis D., Oulis P.

European Psychiatry 2010, 25 (suppl 1): 1433-1434

3. Is Theory of Mind impairment a trait- marker in bipolar disorder?

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Patrikelis P., Ekonomou A., Oulis P., Sakkas D., Ploumpidis D., Oulis P.

European Psychiatry 2011, 26(suppl 1): 216-217

4. Cognitive functioning during depressive and manic episodes in bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Ploumpidis D., Sakkas D., Papadimitriou G.N., Oulis P.

Bipolar Disorders 2012, 14 (suppl 1): 85

5. Empathy and Theory of Mind in euthymic bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Ploumpidis D., Typaldou M., Sakkas D., Papadimitriou G.N., Oulis P.

European Psychiatry 2013; 28 (suppl 1): 1262

6. Is there delusional anorexia nervosa?

Konstantakopoulos G., Varsou E., Ploumpidis D., Dikeos D., **Ioannidi N.**, Papadimitriou G.N., Oulis P.

European Psychiatry 2013; 28 (suppl 1): 1551

7. Cognitive and affective Theory of Mind in schizophrenia and euthymic bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Ploumpidis D., Typaldou M., Sakkas D., Papadimitriou G.N., Oulis P.

European Psychiatry 2014; 29 (suppl 1): 0988

8. Patients' needs as an outcome measure in schizophrenia

Stefanatu P., Konstantakopoulos G., Giannouli E., **Ioannidi N.**, Mavreas V.

European Psychiatry 2016; 33 (suppl 1): 453

9. The effect of theory of mind, neurocognition and residual symptoms on social functioning in remitted patients with bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Typaldou M., Sakkas D., Oulis P.

Bipolar Disorders 2016, 18 (suppl 1):92

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

1. Η μετάβαση στο πανεπιστήμιο: Ψυχική υγεία μαθητών και φοιτητών (άγχος και κατάθλιψη)

Ιωαννίδη Ν., Καραδήμας Ε.

20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, Κρήτη-Μάιος, 2008

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

Konstantakopoulos G., Patrikelis P., **Ioannidi N.**, Soumani A., Oulis P., Sakkas D., Ploumpidis D., Papadimitriou G.N.

18^ο Συνέδριο της Πανευρωπαϊκής Ψυχιατρικής Εταιρείας, Μόναχο - Φεβρουάριος- Μάρτιος, 2010

3. Neurocognitive function in bipolar disorder: An examination during episode and in remission

Konstantakopoulos G., **Ioannidi N.**, Patrikelis P., Economou A., Sakkas D., Ploumpidis D., Oulis P.

18^ο Συνέδριο της Πανευρωπαϊκής Ψυχιατρικής Εταιρείας, Μόναχο - Φεβρουάριος- Μάρτιος, 2010

4. Is Theory of Mind impairment a trait- marker in bipolar disorder?

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Patrikelis P., Ekonomou A., Sakkas D., Ploumpidis D., Oulis P.

19^ο Συνέδριο της Πανευρωπαϊκής Ψυχιατρικής Εταιρείας, Βιέννη - Μάρτιος, 2011

5. Νοητικές λειτουργίες στη διπολική διαταραχή: Συγκριτική εξέταση κατά τη διάρκεια επεισοδίων και στην ύφεση

Κωνσταντακόπουλος Γ., **Ιωαννίδη Ν.**, Ουλής Π., Πλουμπίδης Δ., Σακκάς Δ., Πατρικέλης Π., Οικονόμου Α., Παπαδημητρίου Γ.Ν.

21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, Αθήνα- Μάιος, 2011

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

Κωνσταντακόπουλος Γ., Πλουμπίδης Δ., Πατρικέλης Π., **Ιωαννίδη Ν.**, Σουμάνη Α., Ουλής Π., Σακκάς Δ., Παπαδημητρίου Γ.Ν.

21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, Αθήνα- Μάιος, 2011

7. Παραληρητικότητα των πεποιθήσεων για την εικόνα σώματος στις διαταραχές πρόσληψης τροφής

Κωνσταντακόπουλος Γ., Βάρσου Ε., Ουλής Π., Δικαίος Δ., **Ιωαννίδη Ν.**, Κούντζα Μ., Γονιδάκης Φ., Παπαδημητρίου Γ.Ν.

21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, Αθήνα- Μάιος 2011

8. Cognitive functioning during depressive and manic episodes in bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Ploumpidis D., Sakkas D., Papadimitriou G.N., Oulis P.¹

5^ο Συνέδριο της Διεθνούς Εταιρείας για τις Διπολικές Διαταραχές, Κωνσταντινούπολη- Μάρτιος, 2012

9. Empathy and Theory of Mind in euthymic bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Ploumpidis D., Typaldou M., Sakkas D., Papadimitriou G.N., Oulis P.

20^ο Συνέδριο της Πανευρωπαϊκής Ψυχιατρικής Εταιρείας, Πράγα- Μάρτιος, 2013

10. Is there delusional anorexia nervosa?

Konstantakopoulos G., Varsou E., Ploumpidis D., Dikeos D., **Ioannidi N.**, Papadimitriou G.N., Oulis P.

21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, Αθήνα -Μάιος, 2011

11. Cognitive and affective Theory of Mind in schizophrenia and euthymic bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Ploumpidis D., Typaldou M., Sakkas D., Papadimitriou G.N., Oulis P.

21^ο Συνέδριο της Πανευρωπαϊκής Ψυχιατρικής Εταιρείας, Μόναχο – Μάρτιος, 2014

12. Ενσυναίσθηση και Θεωρία του Νου σε νορμοθυμικούς ασθενείς με διπολική διαταραχή

Ιωαννίδη Ν., Κωνσταντακόπουλος Γ., Πλουμπίδης Δ., Τυπάλδου Μ., Παπαδημητρίου Γ.Ν., Σακκάς Δ., Ουλής Π.

22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, Ιωάννινα –Μάιος, 2014

13. Patients' needs as an outcome measure in schizophrenia

Stefanatou P., Konstantakopoulos G., Giannouli E., **Ioannidi N.**, Mavreas V.

24^ο Συνέδριο της Πανευρωπαϊκής Ψυχιατρικής Εταιρείας, Μαδρίτη-Μάρτιος, 2016

14. The effect of theory of mind, neurocognition and residual symptoms on social functioning in remitted patients with bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Typaldou M., Sakkas D., Oulis P.

18^ο Συνέδριο της Διεθνούς Εταιρείας για τις Διπολικές Διαταραχές, Άμστερνταμ- Ιούλιος, 2016

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Θεωρία του Νου (ΘτΝ) αναφέρεται στην ικανότητά μας να κατανοούμε ότι οι άλλοι διαμορφώνουν τις δικές τους νοητικές αναπαραστάσεις, οι οποίες διαφοροποιούνται τόσο από τις δικές μας όσο και από την πραγματικότητα. Πρόκειται δηλαδή για εκείνες τις ικανότητες που μας επιτρέπουν να κατανοούμε τον προσωπικό και κοινωνικό μας κόσμο, καθιστώντας μας ικανούς να προσμένουμε ή να προβλέπουμε μελλοντικές δράσεις, ερμηνεύοντας παρελθούσες και παροντικές συμπεριφορές και καταστάσεις. Η ΘτΝ αποτελεί μέρος της κοινωνικής νόησης, όρος που αναφέρεται στην πρόσληψη, την επεξεργασία, την κατανόηση και την παραγωγή σκέψης σε ό,τι αφορά ερεθίσματα που προέρχονται και απευθύνονται στο κοινωνικό μας περιβάλλον. Η ΘτΝ αποτελεί απαραίτητο συστατικό της κοινωνικής νόησης και συνδέεται άμεσα με τομείς της κοινωνικής λειτουργικότητας. Επομένως συνδέεται άμεσα με την κοινωνική συμπεριφορά μας και τους τρόπους που συνδιαλεγόμαστε με τους άλλους ανθρώπους γύρω μας. Γίνεται επίσης κατανοητό ότι η ενδεχόμενη αδυναμία να κατανοήσουμε τις συμπεριφορές των άλλων διαμορφώνοντας αναπαραστάσεις για τις προθέσεις και τις πεποιθήσεις τους θα οδηγούσε σε συνεχείς παρεξηγήσεις και παρερμηνείες και σε κατάρρευση της επικοινωνίας. Η έκπτωση στην κοινωνική λειτουργικότητα αποτελεί σύμπτωμα διάφορων ψυχολογικών, ψυχιατρικών, αναπτυξιακών ή νευρολογικών διαταραχών, προκύπτοντας βέβαια από διαφορετικούς νευροβιολογικούς μηχανισμούς για κάθε διαταραχή.

Η Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) θεωρείτο παλαιότερα μία επεισοδιακή νόσος με καλή πρόγνωση. Ωστόσο, η σύγχρονη έρευνα την προσδιορίζει ως μια χρόνια νόσο με πιθανή παρουσία υπολειμματικών συμπτωμάτων μεταξύ των επεισοδίων, νοητικά ελλείμματα και επακόλουθες συνέπειες στην ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα των ασθενών. Πράγματι, κατά την τελευταία δεκαετία έχουν συγκεντρωθεί αρκετές ενδείξεις ότι πολλοί ασθενείς με ΔΔ παρουσιάζουν σημαντικά ελλείμματα σε διάφορες νοητικές λειτουργίες. Η συστηματική διερεύνηση της νευροψυχολογικής δυσλειτουργίας στη ΔΔ συνοδεύτηκε από την ανάπτυξη διαφόρων θεωριών σχετικά με την εμφάνισή της καθώς και από προσπάθειες σύνδεσής της με συγκεκριμένα κλινικά χαρακτηριστικά. Το είδος, ο βαθμός βαρύτητας, η φύση και η πορεία εξέλιξης των νοητικών ελλειμμάτων στη ΔΔ παραμένει πεδίο αντιπαράθεσης και αντιφατικών αποτελεσμάτων μεταξύ των ερευνητών. Η ΔΔ είναι μια ψυχιατρική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από σημαντική έκπτωση στην κοινωνική

λειτουργικότητα των ασθενών. Οι σχέσεις τους με τους άλλους ανθρώπους είναι συχνά διαταραγμένες, ενώ ο ιδιόρρυθμος τρόπος σκέψης τους και η συναισθηματική τους αστάθεια οδηγεί συχνά την επικοινωνία με άλλα άτομα σε αδιέξοδο ή παρερμηνείες. Έτσι λοιπόν τα τελευταία χρόνια διεξήχθησαν μελέτες προκειμένου να απομονωθούν και να εξηγηθούν εκείνοι οι παράγοντες που οδηγούν στη μειωμένη κοινωνική λειτουργικότητα των ασθενών με ΔΔ. Ένας από τους παράγοντες που διερευνάται είναι και τα πιθανά ελλείμματα των ασθενών αναφορικά με την ικανότητά τους να δημιουργούν αναπαραστάσεις για τις νοητικές καταστάσεις των άλλων ατόμων ή αναφορικά με την ικανότητά τους να ξεχωρίζουν τις δικές τους νοητικές καταστάσεις από την τρέχουσα πραγματικότητα, δηλαδή την ικανότητα της ΘτΝ, καθώς και η σχέση της με τη γενική νοητική λειτουργικότητα των ασθενών με ΔΔ.

Στόχο της παρούσας μελέτης αποτελεί η πολύπλευρη εξέταση της ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ. Συγκεκριμένα, η μελέτη αποσκοπεί στη διερεύνηση πιθανών ελλειμμάτων της ΘτΝ και της φύσης τους αναφορικά με τη βαρύτητα, τον βαθμό πολυπλοκότητας τους και το διαχωρισμό τους σε διακριτές συνιστώσες (νοητική και συναισθηματική). Επιπρόσθετα, στοχεύει στη διερεύνηση των συσχετίσεων των πιθανών ελλειμμάτων της ΘτΝ με την πορεία της νόσου, με κλινικές μεταβλητές και με ελλείμματα σε άλλες νοητικές λειτουργίες. Η εργασία χωρίζεται σε δύο μέρη. Στο Γενικό μέρος γίνεται αναφορά σε θεωρητικά ζητήματα που σχετίζονται με την κοινωνική νόηση και ιδιαίτερα με τη ΘτΝ, τις θεωρητικές προσεγγίσεις ανάπτυξης της, το νευροβιολογικό εντοπισμό της, τις ψυχιατρικές, νευρο-αναπτυξιακές και νευρολογικές διαταραχές στις οποίες παρατηρούνται ελλείμματα της ΘτΝ καθώς και εκτεταμένη ανασκόπηση των δοκιμασιών αξιολόγησής της, προκειμένου να γίνει κατανοητό το θεωρητικό υπόβαθρο στο οποίο στηρίχτηκε η παρούσα μελέτη. Στις τελευταίες ενότητες γίνεται εκτενής βιβλιογραφική ανασκόπηση των ευρημάτων, κλινικών και νευροψυχολογικών μελετών που εξετάζουν πλευρές της ΘτΝ στη ΔΔ καθώς και αναφορά στα επιμέρους ερωτήματα και τις ερευνητικές υποθέσεις της παρούσας μελέτης. Στο Ειδικό μέρος παρουσιάζεται η Μεθοδολογία της μελέτης, τα Αποτελέσματα και η Συζήτηση πάνω σε αυτά. Τέλος, ακολουθούν τα Συμπεράσματα, η Περίληψη και η Βιβλιογραφία.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα μελέτη δεν θα μπορούσε να υλοποιηθεί χωρίς τη διαρκή υποστήριξη και ολόθερμη συμπαράσταση του επιβλέποντος της διατριβής Ομότιμου Καθηγητή Ψυχιατρικής κ. Δημήτρη Πλουμπίδη, για τα κριτικά του σχόλια στο κείμενο της διατριβής και τη συνεχή υποστήριξη που μου πρόσφερε σε όλα τα στάδια εκπόνησης της. Τον ευχαριστώ δε, περισσότερο για την ψυχολογική στήριξη που μου προσέφερε, καθώς η συνδρομή του υπήρξε καθοριστική κατά την προσπέλαση των δυσκολιών που μού επιφύλασσε η κοπιώδης προσπάθεια εκπόνησης της διατριβής. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τα αλλά δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής της διατριβής, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ψυχιατρικής κ. Κώστα Ψάρρο και την Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Ψυχολογίας κ. Ρίκα Τυπάλδου για τα εποικοδομητικά τους σχόλια στο τελικό κείμενο της διατριβής και τις εύστοχες παρατηρήσεις τους.

Η παρούσα μελέτη ανήκει λιγότερο στη γράφουσα και περισσότερο σε δύο πολύτιμους δασκάλους της. Το γενικό ερευνητικό ενδιαφέρον για τις συναισθηματικές διαταραχές και ιδιαίτερα για τη διπολική διαταραχή, καθώς και οι απαραίτητες κλινικές γνώσεις για την ενασχόλησή μου με αυτή, μού μεταδόθηκαν από το δάσκαλό μου Καθηγητή Ψυχιατρικής Παναγιώτη Ουλή, που υπήρξε και ο επιβλέπων καθηγητής της μελέτης μέχρι το θάνατο του. Του είμαι όμως ευγνώμων για πολλά περισσότερα, αφού αυτός μου παρείχε όλα τα αναγκαία εφόδια για την ενασχόλησή μου με την έρευνα και την κλινική ψυχοπαθολογία. Τον ευχαριστώ θερμότατα, όχι μόνο για την πολύπλευρη συμβολή του σε αυτή τη μελέτη αλλά γιατί υπήρξε για μένα ηθικό πρότυπο και στήριγμα ταυτόχρονα και η πρόωρη απώλεια του αποτέλεσε τραύμα και μεγάλη δυσκολία για τη συνέχιση και ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης.

Η κύρια ερευνητική υπόθεση, περί της ύπαρξης μίας πιθανής δυσλειτουργίας της ΘtN και τα μέσα διερεύνησής της προτάθηκαν από τον Επιστημονικό Συνεργάτη της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, ψυχίατρο κ. Γιώργο Κωνσταντακόπουλο, ο οποίος επιπλέον μου πρόσφερε ανεκτίμητη βοήθεια για το σχεδιασμό και την υλοποίηση της μελέτης. Θα ήθελα να τον ευχαριστήσω από καρδιάς για την καθοριστική συμβολή του στη διαμόρφωση της μεθοδολογίας της έρευνας και για την υποδειγματική στατιστική επεξεργασία των δεδομένων. Πολύ περισσότερο τον ευχαριστώ όμως γιατί με συνοχή και στωικότητα, αφενός με δίδαξε τις μεθόδους ορθής αξιολόγησης μίας ερευνητικής εργασίας και αφετέρου με την

επιστημονική του εργασία με υποστήριξε στην επιτυχή υπέρβαση μεθοδολογικών δυσκολιών των προηγούμενων μελετών στο ζήτημα της διερεύνησης της δυσλειτουργίας της ΘτΝ. Επιπλέον, υπήρξε πολύτιμος πνευματικός συνοδοιπόρος όλα τα χρόνια της συνεργασίας μας και η «ασφαλής βάση» μου, ηθικά και πρακτικά, όποτε τον χρειάστηκα. Η πολύτιμη καθοδήγησή και επίβλεψή του υπήρξε εγγύηση για την επιστημονική αρτιότητα της εργασίας μου, καθώς χωρίς αυτήν η παρούσα διατριβή δεν θα είχε προχωρήσει και σαφώς δεν θα είχε περατωθεί.

Θερμά θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κ. Διονύση Σακκά, ψυχίατρο-ψυχοθεραπευτή, τ. συντ. Διευθυντή του Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς» για την πρόθυμη ανταπόκρισή του στο αίτημά μου να αποτελέσουν οι ασθενείς της κλινικής, υποκείμενα του δείγματος της μελέτης καθώς και για τις πολύτιμες συμβουλές του σε ότι αφορά την μεθοδολογία χορήγησης των συνεντεύξεων. Η εγκάρδια υποδοχή και στήριξη του ίδιου και του προσωπικού της ψυχιατρικής κλινικής του Γ.Ν.Α. «Γ. Γεννηματάς» υπήρξε εξαιρετικά βοηθητική για το ξεκίνημα της προσπάθειάς μου. Ευχαριστώ, επίσης, τους ειδικευόμενους ψυχιάτρους και όλο το προσωπικό του πρώην Τμήματος Βραχείας Νοσηλείας (ΤΒΝ) της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, για τη φιλοξενία, την ανιδιοτελή βοήθεια και την ενημέρωση που μου παρείχαν ώστε να πραγματοποιηθεί η συλλογή του δείγματος των ασθενών του τμήματος τους.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους συναδέλφους και συνεργάτες μου στις δύο ψυχιατρικές κλινικές για τη βοήθειά τους στη συλλογή του δείγματος και βεβαίως την οικογένεια και τους φίλους μου, χωρίς τη συνεχή υποστήριξη των οποίων δεν θα είχα ολοκληρώσει το απαιτητικό έργο συγγραφής της διδακτορικής διατριβής. Η παρούσα διδακτορική διατριβή ευλόγως αφιερώνεται στο δάσκαλο μου Παναγιώτη Ουλή για τους λόγους που προανέφερα και σε εκείνους που εκ των πραγμάτων είχαν την μέγιστη συνεισφορά στην πραγματοποίησή της και οι οποίοι θα πρέπει να παραμείνουν ανώνυμοι. Αυτοί δεν είναι άλλοι από τους ίδιους τους πάσχοντες από διπολική διαταραχή, στην καλύτερη κατανόηση των οποίων πρωτίστως οφείλεται η εκπόνηση της παρούσας επιστημονικής εργασίας. Η προσπάθεια να κατανοήσω το επώδυνο βίωμα της νόσου και να ψηλαφήσω τον ψυχικό πόνο που τη συνοδεύει, αποτέλεσε για μένα την μέγιστη πηγή διδασκαλίας συμβάλλοντας στην εμβάθυνση του ουσιαστικού έργου του Κλινικού Ψυχολόγου.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Η «Θεωρία του Νου»

Ο όρος «θεωρία του νου» (theory of mind) εμφανίζεται για πρώτη φορά σε δημοσίευση του 1902 (Bolton & Thaddeus 1902). Σε αυτήν όμως όπως και σε άλλες μεταγενέστερες χρήσεις του, ο όρος αυτός αναφέρεται σε μία ορισμένη εκάστοτε θεωρία σχετική με τη λειτουργία της ανθρώπινης νόησης. Ο όρος αποκτά καινούργιο περιεχόμενο και αποτελεί αντικείμενο συστηματικής μελέτης το 1978, στο άρθρο των Premack και Woodruff με τίτλο «Έχουν οι χιμπατζήδες θεωρία του νου;», στο οποίο επιχειρούν να αιτιολογήσουν την ικανότητα των χιμπατζήδων να κατανοούν την ψυχική/νοητική κατάσταση των ομοειδών τους. Το βασικό επιχείρημα των δύο ερευνητών ήταν ότι η απόδοση ψυχικών και νοητικών καταστάσεων σε άλλα άτομα προϋποθέτει την ύπαρξη μίας θεωρίας, με την έννοια που έχει ο όρος για την επιστήμη, διότι: α) οι ψυχο-νοητικές καταστάσεις δεν είναι άμεσα ορατές, αλλά πρέπει να συναχθούν με την βοήθεια κάποιας μεθόδου ή κάποιας θεωρίας, όπως ακριβώς οι θεωρητικές έννοιες στο χώρο των επιστημών, και β) κάποιος μπορεί να προβλέψει μία συμπεριφορά πολύ καλύτερα στηριζόμενος σε αυτές τις συναγόμενες ψυχο-νοητικές καταστάσεις, παρά χωρίς αυτές (Premack & Woodruff 1978). Προκειμένου οι συγγραφείς να προσδιορίσουν αν οι χιμπατζήδες μπορούν να αποδώσουν ψυχο-νοητικές καταστάσεις όπως σκοπό, πρόθεση, πεποίθηση, σκέψη, αμφιβολία, προσποίηση, εικασία, συμπάθεια κτλ, παρουσίασαν σ' έναν ενήλικα χιμπατζή μέσω βιντεοταινιών σκηνές που απεικόνιζαν έναν ηθοποιό να έρχεται αντιμέτωπος με μία ποικιλία προβλημάτων. Ορισμένα προβλήματα ήταν απλά και αφορούσαν δυσπρόσιτα τρόφιμα πχ. μπανάνες που ήταν μακριά και δεν μπορούσε να

τις πιάσει, ενώ άλλα ήταν πιο σύνθετα, όπως όταν ο ηθοποιός δεν μπορούσε να βγει από ένα κλειδωμένο κλουβί, ή όταν τον έπιανε ρίγος εξαιτίας μίας σόμπας που είχε χαλάσει ή όταν δεν μπορούσε να θέσει σε λειτουργία το γραμμόφωνο επειδή ήταν αποσυνδεδεμένο. Μαζί με κάθε βιντεοταινία ο χιμπατζής λάμβανε αρκετές φωτογραφίες, μια από αυτές ήταν η επίλυση του κάθε προβλήματος, όπως ένα ραβδί για τις δυσπρόσιτες μπανάνες, ένα κλειδί για το κλουβί του ηθοποιού, ένα αναμμένο φυτίλι για τη δυσλειτουργία της σόμπας κ.ο.κ. Ο χιμπατζής επέλεγε σταθερά τη σωστή φωτογραφία, ως εκ τούτου οι συγγραφείς υπέθεσαν ότι το ζώο αναγνώριζε ότι η κάθε βιντεοταινία αντιπροσώπευε ένα πρόβλημα, κατανοούσε τη εκάστοτε πρόθεση του ηθοποιού και επέλεγε ανάμεσα στις εναλλακτικές φωτογραφίες εκείνη που ήταν συμβατή με το σκοπό του.

Την ίδια χρονική περίοδο και με αφορμή το παραπάνω άρθρο οι φιλόσοφοι Bennett (1978), Dennett (1978) και Harman (1978) ασχολήθηκαν με τη θεωρία του νου, αναζητώντας σ' αυτή τη βάση για τη σύνδεση μεταξύ των νοητικών, επιστημονικών και των έμφυτων ανθρώπινων ψυχολογικών ικανοτήτων (folk psychology). Το ενδιαφέρον είναι ότι και οι τρεις, ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλον, πρότειναν ότι προκειμένου κάποιος να μπορεί να μελετήσει πότε ένα ανώτερο θηλαστικό κατέχει την έννοια της πεποίθησης, θα πρέπει να ακολουθήσει την εξής μέθοδο:

Το υποκείμενο – χιμπατζής ή άνθρωπος – βλέπει ένα άτομο να τοποθετεί ένα αντικείμενο X σε ένα δοχείο A και μετά να αποχωρεί. Στη συνέχεια και ενώ το πρώτο άτομο δεν είναι παρόν, το υποκείμενο βλέπει ένα άλλο άτομο να αλλάζει θέση στο αντικείμενο X από το δοχείο A σε ένα άλλο δοχείο B και να αποχωρεί. Έπειτα το πρώτο άτομο επιστρέφει για να αναζητήσει το αντικείμενο X στη θέση που το είχεβάλει. Το υποκείμενο πρέπει με κάποιο τρόπο να δείξει ότι κατανόησε πως το άτομο

που μόλις επέστρεψε, θα αναζητήσει το αντικείμενο X στο κουτί A και όχι B (Dennett 1978).

Οι ιδέες αυτές αξιοποιήθηκαν στις αρχές του 1980 από τους Josef Perner και Heinz Wimmer, δύο αυστριακούς ψυχολόγους οι οποίοι με τις έρευνες τους οριοθέτησαν τη δημιουργία ενός νέου πεδίου έρευνας, αυτό της Θεωρίας του Νου (Wimmer & Perner 1983). Σε μία πρωτοποριακή σειρά μελετών χρησιμοποίησαν τη μέθοδο που πρότειναν οι Bennett, Dennett και Harman (“unexpected transfer” – απροσδόκητη μετατόπιση) προκειμένου να ελέγξουν την κατανόηση εσφαλμένης πεποίθησης από παιδιά προσχολικής ηλικίας. Παράλληλα οι Bretherton και συνεργάτες (1981) μελέτησαν τη λεκτική και τη μη λεκτική επικοινωνία των βρεφών για να διερευνήσουν την πιθανότητα να διαθέτουν τα βρέφη την ικανότητα που οι Premack και Woodruff ονόμασαν «Θεωρία του Νου» (στο εξής ΘτΝ). Την ίδια περίπου χρονική περίοδο οι Wellman και συνεργάτες ξεκίνησαν να μελετούν την αναπτυξιακή πορεία της μετα-νοητικής ικανότητας και της κατανόησης νοητικών όρων στα παιδιά ως δείκτες ανάπτυξης της ΘτΝ (Johnson & Wellman 1980; Wellman 1983; 1985).

Οι μελέτες που αναφέρονται στη ΘτΝ και την ανάπτυξή της, ανέρχονται σε εκατοντάδες πλέον. Στο ερευνητικό πεδίο – παρά τις διαφορετικές επιστημονικές προσεγγίσεις (φιλοσοφικές, ψυχολογικές, νευροεπιστημονικές) – παρουσιάζεται μία εννοιολογική ομογένεια και υιοθετείται σε αυτό μία κοινή ορολογία. Ένας κοινά αποδεκτός ορισμός της ΘτΝ είναι ο ακόλουθος: *«Θεωρία του Νου έχει επικρατήσει να ονομάζεται η έμφυτη ψυχολογική ικανότητα των ανθρώπων να ερμηνεύουν τη συμπεριφορά των άλλων αποδίδοντας σε αυτούς ψυχο-νοητικές καταστάσεις, όπως γνώμες, σκέψεις, συναισθήματα, επιθυμίες κ.λπ.»* (Perner 1989).

Στο πεδίο της ψυχοπαθολογίας, η δυσλειτουργία της ΘτΝ έχει μελετηθεί ως πιθανή αιτία προβλημάτων συμπεριφοράς των παιδιών με διαταραχές του αυτιστικού φάσματος (Baron-Cohen et al. 1985). Έχει πλέον τεκμηριωθεί με πλειάδα μελετών ότι τα παιδιά και οι ενήλικες με αυτισμό ή σύνδρομο Aspreger έχουν σοβαρές δυσκολίες στην εκτίμηση της ψυχικής κατάστασης των άλλων ατόμων (Baron-Cohen 1988; 1991; Baron-Cohen et al. 1997; 2001). Αυτού του είδους τα ελλείμματα φαίνεται να είναι επιλεκτικά, με την έννοια πως άλλες νοητικές ικανότητες ή η «μη κοινωνική νοημοσύνη» μπορεί να παραμένουν φυσιολογικές σε άτομα με αυτισμό (Baron-Cohen 1986; 1991). Όσον αφορά άλλα ψυχοπαθολογικά συμπτώματα και ψυχικές νόσους, υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ μπορεί να εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεια συγκεκριμένων ψυχωτικών συμπτωμάτων στις σχιζοφρενικές διαταραχές και με συμπεριφορικές εκτροπές σε μία ετερογενή ομάδα διαταραχών που σχετίζονται με τη λειτουργία του μετωπιαίου λοβού, όπως π.χ. στη μετωποκροταφική άνοια. Τα τελευταία χρόνια μελετάται η ύπαρξη δυσλειτουργιών της ΘτΝ σε μία πλειάδα ψυχικών διαταραχών, όπως θα αναφέρουμε παρακάτω.

Σε κάθε περίπτωση, είναι ευνόητο ότι αν η ΘτΝ είναι τόσο σημαντική για την αλληλεπίδραση μεταξύ των ανθρώπων, οποιαδήποτε δυσλειτουργία της μπορεί να είναι πολύ επιζήμια για την κοινωνική λειτουργικότητα του ατόμου.

1.1.1 Σύγχρονες θεωρητικές προσεγγίσεις

Καθώς ο κλάδος της ψυχολογίας αναπτύσσεται και προκύπτουν εξειδικεύσεις, αποτελεί ουσιώδους σημασίας θέμα η επικοινωνία μεταξύ των επιστημόνων ερευνητών που διερευνούν το ίδιο θέμα με διαφορετικές μεθοδολογίες. Παρατηρείται ενός βαθμού αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των αναπτυξιακών νευροψυχολόγων και των κοινωνικών νευροεπιστημόνων όσον αφορά την έρευνα της ΘτΝ, και πιο συγκεκριμένα τους τρόπους μέσω των οποίων οι άνθρωποι αποδίδουν ψυχικές

καταστάσεις στον εαυτό και τους άλλους. Ωστόσο, οι κοινωνικοί νευροεπιστήμονες τείνουν να εστιάζουν στο *πού* στον εγκέφαλο εδράζεται η ΘτΝ, ενώ οι αναπτυξιακοί ψυχολόγοι ενδιαφέρονται περισσότερο για το *πώς* κατακτάται η ικανότητα της ΘτΝ (και *πότε* αυτό προκύπτει κατά την ανάπτυξη) (Mahy et al. 2014).

Οι επικρατέστερες αναπτυξιακές θεωρίες της ΘτΝ είναι οι ακόλουθες τέσσερις: η Θεωρία των νοητικών μονάδων, η Θεωρία της προσομοίωσης, η Θεωρία των εκτελεστικών λειτουργιών και η Θεωρία της θεωρίας.

1.1.1.α) Θεωρία νοητικών μονάδων: επιλεκτικότητα

Οι Θεωρίες των νοητικών μονάδων (Modularity theories) (π.χ. Fodor 1983; Baron- Cohen 1995; 1998; Scholl & Leslie 1999; Leslie et al.2004) προτείνουν ότι η ανάπτυξη της ΘτΝ υποκινείται από έναν έμφυτο νευρωνικό μηχανισμό εξειδικευμένο στη συλλογιστική σχετικά με την ψυχική κατάσταση του άλλου (mental state reasoning). Παρόλο που η εμπειρία μπορεί να είναι σημαντική στην ανάπτυξη αυτού του μηχανισμού, δεν δύναται να ανασκευάσει τη φύση του. Η πιο διαδεδομένη Θεωρία των νοητικών μονάδων για τη ΘτΝ των Leslie και συνεργατών (2004), βασίζεται στη θεώρηση ότι η έμφυτη νοητική μονάδα της ΘτΝ (ToM module) είναι σε λειτουργία από το δεύτερο χρόνο ζωής του παιδιού, και ότι οι μετέπειτα – σχετιζόμενες με την ηλικία – βελτιώσεις του στην επίδοση της ΘτΝ στην παιδική ηλικία υποκινούνται από μία διαδικασία επιλεκτικής αναστολής που καθιστά το παιδί ολοένα και πιο ικανό στη διαχείριση των εκτελεστικών απαιτήσεων των δοκιμασιών της ΘτΝ (Scholl & Leslie, 2001; Leslie et al. 2004; German & Hehman 2006).

Σύμφωνα με τη Θεωρία των νοητικών μονάδων έχει εγκαθιδρυθεί ένα νευρωνικό δίκτυο που εμπλέκεται στη συλλογιστική για την ψυχική κατάσταση του άλλου (mental state reasoning) στους ενήλικες, παρόλο που ως έναν βαθμό τα

επιμέρους στοιχεία του δικτύου ποικίλλουν από μελέτη σε μελέτη. Βάσει ορισμένων δεδομένων, η κροταφο-βρεγματική συμβολή (temporal parietal junction, TPJ) και συγκεκριμένα η δεξιά κροταφο-βρεγματική συμβολή, φαίνεται να είναι η επικρατέστερη περιοχή του εγκεφάλου που εμπλέκεται στη νοητική μονάδα της ΘτΝ (ToM module), η οποία, εν αντιθέσει με τις φλοιώδεις δομές της μέσης γραμμής (cortical midline structures, CMS), μπορεί επιλεκτικά να ανταποκρίνεται στα - σχετιζόμενα με τη ΘτΝ- ερεθίσματα (Saxe & Kanwisher 2003; Samson et al. 2004; Saxe & Powell 2006; Liu et al. 2009; Saxe et al. 2009; Saxe 2010; Young et al. 2010b; Dohnel et al. 2012). Αντίθετα, οι Dohnel και συνεργάτες (2012) βρήκαν ότι η δεξιά κροταφο-βρεγματική συμβολή ενεργοποιείται στους ενήλικες τόσο στις ιστορίες εσφαλμένης πεποίθησης (στις οποίες ο πρωταγωνιστής της ιστορίας δεν γνωρίζει ότι το αντικείμενο π.χ. μπάλα μεταφέρθηκε σε άλλο μέρος, άρα το υποκείμενο θα πρέπει να λάβει υπόψιν του την αντίφαση μεταξύ της εσφαλμένης πεποίθησης του πρωταγωνιστή για την τοποθεσία του αντικειμένου και της πραγματικότητας, δηλαδή της πραγματικής τοποθεσίας του αντικειμένου) όσο και στις ιστορίες αληθινής πεποίθησης (στις οποίες δεν υπάρχουν αντιφατικές αναπαραστάσεις σχετικά με την πραγματικότητα, καθώς ο πρωταγωνιστής της ιστορίας ήταν παρών κατά τη μετακίνηση του αντικειμένου και ως εκ τούτου η πεποίθησή του σχετικά με την τοποθεσία του αντικειμένου ταυτίζεται με την πραγματικότητα).

Επίσης, μελέτες σε παιδιά και έφηβους υποστηρίζουν ότι η συγκεκριμένη περιοχή φαίνεται να γίνεται ολοένα και πιο επιλεκτική κατά την ανάπτυξη, σχετικά με πληροφορίες που αφορούν την ψυχική κατάσταση του άλλου (Kobayashi et al. 2007; Saxe et al. 2009; Gweon et al. 2013). Αυτού του είδους η αναπτυξιακή πορεία αποτελεί πρόβλημα για τις τρέχουσες θεωρίες των νοητικών μονάδων καθώς

βασίζονται στο συμπέρασμα ότι η επιλεκτική νοητική μονάδα της ΘτΝ (ToM module) είναι εγκαθιδρυμένη πολύ νωρίτερα αναπτυξιακά από την εφηβική ηλικία. Επιπλέον, η κροταφο-βρεγματική συμβολή ενεργοποιείται και σε δοκιμασίες που δεν σχετίζονται με τη συλλογιστική της ΘτΝ, ακόμη και σε ενήλικες, γεγονός που αντίκειται στην υποτιθέμενη επιλεκτικότητα (Mitchell 2008; Rothmayr et al. 2010; Sabbagh 2011; Geng & Mangun 2011; Geng & Vossel 2013; Kubit & Jack 2014).

Σε κάθε περίπτωση, παραμένει ασαφές κατά πόσο η κροταφο-βρεγματική συμβολή ή κάποια μέρη της είναι επιλεκτικά για τη συλλογιστική της ΘτΝ ή αν υπάρχει κάποια κοινή υποκείμενη διαδικασία για τη ΘτΝ και τον προσανατολισμό της προσοχής, η οποία υποστηρίζεται από την κροταφο-βρεγματική συμβολή (Rothmayr et al. 2010). Τα παραπάνω ευρήματα σε συνδυασμό με τα αντιφατικά ευρήματα σχετικά με την εξειδίκευση της κροταφο-βρεγματικής συμβολής στη συλλογιστική της ΘτΝ στα μικρά παιδιά (Saxe et al. 2009) και την απουσία σαφών ευρημάτων για την επιλεκτικότητα της συλλογιστικής της ΘτΝ, αποδυναμώνουν την άποψη ότι η κροταφο-βρεγματική συμβολή συνιστά τη νοητική μονάδα της ΘτΝ (ToM module) (Mahy et al. 2014).

1.1.1.β) Θεωρία της προσομοίωσης: κοινές νευρωνικές αναπαραστάσεις

Μία δεύτερη προσέγγιση είναι «η θεωρία της προσομοίωσης» (simulation theory) (Gordon 1992; Harris 1992; Gallese & Goldman 1998; Harris 2000; Goldman 2009), σύμφωνα με την οποία τα παιδιά και οι ενήλικες βασίζονται στις δικές τους ψυχολογικές καταστάσεις προκειμένου να αποδώσουν ψυχικές καταστάσεις στους άλλους. Όταν κάνουν συλλογισμούς για την ψυχική κατάσταση του άλλου, προβάλλουν τον εαυτό τους στη θέση του άλλου και έπειτα ερμηνεύουν τι θα βίωναν οι ίδιοι σε αντίστοιχη κατάσταση. Η θεωρία της προσομοίωσης επεξηγεί επιτυχώς την

παρατεταμένη αναπτυξιακή μετάβαση της συλλογιστικής της ΘτΝ από την αρχική κατανόηση των εσφαλμένων πεποιθήσεων, που αναφέρθηκε αρχικά, έως τη μετέπειτα επίτευξη πιο απαιτητικών δοκιμασιών της ΘτΝ, που απαιτούν πολύπλοκη προσομοίωση (Schwanenflugel et al. 1996; Carpendale & Lewis 2004).

Τα υποψήφια νευρωνικά συστήματα που έχουν προταθεί για την προσομοίωση του άλλου μέσω χαρτογράφησης του εαυτού, είναι: α) το σύστημα των φλοιωδών δομών της μέσης γραμμής (cortical medline structures, CMS) και β) το φερόμενο ως σύστημα νευρώνων κατόπτρων (mirror neuron system, MNS).

Οι φλοιώδεις δομές της μέσης γραμμής (cortical medline structures, CMS) πιθανόν να υποστηρίζουν την προσομοίωση καθώς έχει προταθεί ότι αυτές οι δομές εμπλέκονται στις προθέσεις, τις αξιολογήσεις και τον έλεγχο των σκέψεων που αφορούν τον εαυτό και τους άλλους (Uddin et al. 2007). Μία άλλη μελέτη καταδεικνύει ότι οι άνθρωποι τείνουν να ενεργοποιούν τις ίδιες εγκεφαλικές περιοχές όταν αξιολογούν τους άλλους και τους εαυτούς τους (Pfeifer et al. 2009). Σε επίπεδο συμπεριφοράς φαίνεται ότι οι άνθρωποι είναι πιο πιθανό να προβάλλουν τις δικές τους ψυχικές καταστάσεις σε άλλους που γίνονται αντιληπτές ως ομοιάζουσες, παρά σε άλλους που εκλαμβάνονται ως ανόμοιες (Ames 2004a;b). Σε συμφωνία με τα προαναφερθέντα ευρήματα, δύο υπο-περιοχές του μέσου προμετωπιαίου φλοιού (MPFC), συγκεκριμένα οι κάτω κοιλιακές και οι πάνω ραχιαίες πλευρές ενεργοποιούνται διαφορετικά στους ενήλικες, ανάλογα με το αν σκέφτονται για κάποιον άλλον που κρίνεται με παρόμοια ή ανόμοια ψυχική κατάσταση σε σχέση με τη δική τους (Mitchell et al. 2005; 2006). Τα παραπάνω και άλλα ευρήματα (Saxe & Wexler 2005; Denny et al. 2012) υποστηρίζουν ότι υπο-περιοχές του μέσου προμετωπιαίου φλοιού, διαφοροποιούνται ως προς την ενεργοποίησή τους ανάλογα με το αν οι σκέψεις αφορούν χαρακτηριστικά γνωρίσματα ή/και την ψυχική

κατάσταση παρόμοιων ή ανόμοιων άλλων, προτείνοντας ότι οι ίδιες περιοχές μπορεί να παίζουν ρόλο τόσο στην σκέψη για τον εαυτό όσο και στην προσομοίωση ψυχικών καταστάσεων παρόμοιων άλλων, ενώ άλλες περιοχές πιθανόν να υποστηρίζουν μία διαφορετικού είδους επεξεργασία προκειμένου να σχηματίζουν γνώμη για ανόμοιους άλλους (Harris 1992; Nichols et al.1995).

Το δεύτερο σύστημα είναι οι νευρώνες κάτοπτρα (mirror neuron system, MNS), οι οποίοι συν-ενεργοποιούνται στις ενέργειες, προθέσεις, συναισθήματα τόσο του εαυτού όσο και των άλλων σε παιδιά και ενήλικες (Rizzolatti & Craighero 2004; Iacoboni et al. 2005; 2009; Iacoboni & Dapretto 2006; Dapretto et al. 2006; Pfeifer et al. 2008; Waytz & Mitchell 2011). Το σύστημα των νευρώνων κατόπτρων είναι ένα δίκτυο που αποτελείται από περιοχές στην κάτω μετωπιαία έλικα (καλυπτρική μοίρα και παρακείμενος κοιλιακός προκινητικός φλοιός) και τη ραχιαία πλευρά του κάτω βρεγματικού λοβού, οι οποίες ενεργοποιούνται τόσο κατά τη διάρκεια της αντίληψης (π.χ. θέασης ενός άλλου που ενεργεί) όσο και της εκτέλεσης (ενέργεια από το ίδιο το υποκείμενο) πανομοιότυπων ενεργειών (Dapretto et al. 2006; Iacoboni & Dapretto 2006). Για παράδειγμα, το σύστημα αυτό ενεργοποιείται τόσο όταν παρατηρούμε κάποιον άλλον να πραγματοποιεί μια κίνηση, π.χ. να πιάνει ένα ποτήρι, όσο και όταν εμείς οι ίδιοι εκτελούμε την ίδια κίνηση και μάλιστα η ενεργοποίηση του διαφοροποιείται ανάλογα με το πλαίσιο στο οποίο πραγματοποιείται η κίνηση, δηλαδή αν πιάνουμε το ποτήρι για να πιούμε ή για να καθαρίσουμε το τραπέζι, δίνοντας ενδείξεις ότι το σύστημα των νευρώνων κατόπτρων δεν αποκωδικοποιεί μόνο την παρατηρούμενη δραστηριότητα αλλά και την πρόθεση που την υποκινεί (Iacobini et al. 2005). Αυτό το δίκτυο πιθανόν να υποβοηθά την προσομοίωση των νοητικών καταστάσεων των άλλων, επιτρέποντας τη χαρτογράφηση των ενεργειών, στόχων και προθέσεων τους στον εαυτό. Η δραστηριότητα του συστήματος

νευρώνων κατόπτρων παρατηρείται σε ανθρώπινα και μη ανθρώπινα θηλαστικά (Gallese 2007). Μελέτες μέσω ηλεκτρο-εγκεφαλογραφήματος αποπειράθηκαν να αναγνωρίσουν τη λειτουργία του συστήματος νευρώνων κατόπτρων σε βρέφη. Ο ρυθμός μ είναι ένα ηλεκτρικό σήμα 10 Hz περίπου το οποίο παράγεται από τις κινητικές περιοχές σε κατάσταση ηρεμίας, και έχει παρατηρηθεί ότι καταστέλλεται τόσο κατά την εκτέλεση μίας κίνησης όσο και κατά την παρατήρηση κινήσεων σε ενήλικες (Glenberg 2011). Πιθανόν ο ρυθμός μ στο ΗΕΓ των βρεφών να αποτελεί ένδειξη μίας πρώιμης δομής του συστήματος νευρώνων κατόπτρων, καθώς ο αποσυντονισμός των ρυθμών μ συμβαίνει κατά τη διάρκεια μίας κίνησης του ίδιου του βρέφους αλλά και κατά την παρατήρηση των κινήσεων των άλλων (Marshall et al. 2010; Southgate et al. 2009; 2010). Η έρευνα σχετικά με το ρυθμό μ των βρεφών είναι ακόμη σε πρώιμα στάδια και έτσι δεν μπορούμε να είμαστε απολύτως βέβαιοι ότι ο αποσυντονισμός των ρυθμών μ αντιπροσωπεύει μια διαδικασία κατοπτρισμού που σχετίζεται με το σύστημα νευρώνων κατόπτρων.

Εν περιλήψει, υπάρχουν τουλάχιστον δύο νευρωνικά συστήματα που θα μπορούσαν να υποστηρίξουν τη συλλογιστική της ΘτΝ μέσω της προσομοίωσης της ψυχικής κατάστασης των άλλων. Επιπλέον, ευρήματα από μελέτες σε άτομα με αυτισμό ενισχύουν τον ρόλο των φλοιωδών δομών της μέσης γραμμής και των νευρώνων κατόπτρων στη συλλογιστική της ΘτΝ, καθώς τα άτομα αυτά παρουσιάζουν μειωμένη ενεργοποίηση αυτών των συστημάτων στις δοκιμασίες κοινωνικής νόησης σε σύγκριση με άτομα υγιούς ανάπτυξης (Dapretto et al. 2006). Επειδή τα άτομα με αυτισμό έχουν σαφή ελλείμματα της ΘτΝ, τα ευρήματα είναι σε συνάφεια με την άποψη ότι αυτά τα δύο συστήματα παίζουν ρόλο στην επιτυχή ικανότητα της ΘτΝ (mentalizing) (Dapretto et al. 2006; Uddin et al. 2007; Pfeifer et al. 2011; 2013). Ωστόσο αξίζει να σημειωθεί, ότι οι δυσλειτουργίες στα συστήματα

των φλοιωδών δομών της μέσης γραμμής και των νευρώνων κατόπτρων σε άτομα με αυτισμό μπορεί να σχετίζονται με άλλου είδους ελλείμματα που παρατηρούνται σε αυτή τη διαταραχή, όπως γλωσσικά ή νοητικά, καθώς επίσης μπορεί να μην είναι η μοναδική αιτία που τα άτομα αυτά δυσκολεύονται να κατανοήσουν την ψυχική κατάσταση των άλλων μέσω προσομοίωσης (ή οποιαδήποτε άλλης διαδικασίας μπορεί να εμπλέκεται σε αυτό) (Mahy et al. 2014).

1.1.1.γ) Θεωρία των εκτελεστικών λειτουργιών: ο ρόλος της ικανότητας αναστολής

Σύμφωνα με τη θεωρία των εκτελεστικών λειτουργιών (π.χ. Russell 1997; Hughes 1998; Carlson & Moses 2001; Moses 2001; Moses & Tahiroglu 2010; Carlson et al. 2014), τα παιδιά αντιμετωπίζουν δυσκολίες στη συλλογιστική τους σχετικά με την ψυχική κατάσταση των άλλων, οι οποίες οφείλονται, τουλάχιστον εν μέρει, στη δυσχέρεια αναστολής της δικής τους οπτικής προκειμένου να δημιουργήσουν μία διαφορετική, ή/και στη διατήρηση της σχετικής οπτικής στη μνήμη εργασίας. Βάσει των νευρώνων κατόπτρων, που αναφέρθηκαν παραπάνω, προτείνεται ότι η ανάπτυξη των εκτελεστικών λειτουργιών συμβάλλει σημαντικά στις – σχετιζόμενες με την ηλικία – αλλαγές στη ΘτΝ κατά την προσχολική ηλικία, και ίσως πέραν αυτής.

Σε ένα πρώτο επίπεδο υπάρχουν σχετικά ευρήματα από μελέτες σε ενήλικες οι οποίες συγκρίνουν τη νευρωνική ενεργοποίηση μεταξύ των δοκιμασιών ΘτΝ αλλά και των δοκιμασιών αναστολής της απάντησης (stop signal), δηλαδή δοκιμασίες στις οποίες το υποκείμενο αντιδρά στα ερεθίσματα βάσει οδηγιών (πατάει το δεξί κουμπί όταν το βέλος στην οθόνη δείχνει προς τα δεξιά και το αριστερό κουμπί όταν το βέλος δείχνει προς τ' αριστερά) αλλά πρέπει να αναστείλει την απάντηση του όταν ακούσει έναν ήχο ή δει ένα συγκεκριμένο σήμα ενώ συνεχίζουν να εμφανίζονται βέλη

στην οθόνη. Για παράδειγμα, οι Van der Meer και συνεργάτες (2011) διενέργησαν μία νευροαπεικονιστική μελέτη κατά την οποία τα υποκείμενα αξιολογούνται μέσω μίας δοκιμασίας της ΘτΝ (δοκιμασία εσφαλμένης πεποίθησης υψηλής και χαμηλής αναστολής) και μίας δοκιμασίας αναστολής της απάντησης (stop signal). Στη δοκιμασία της ΘτΝ το υποκείμενο παρακολουθεί μία βιντεοταινία και έπειτα απαντά σε ερωτήσεις. Στην βιντεοταινία είναι δύο ηθοποιοί (ένας άνδρας και μία γυναίκα) και ένα πράσινο αντικείμενο που βρίσκεται σε ένα από τα δύο κουτιά που είναι τοποθετημένα μπροστά τους. Σε διαφορετικές στιγμές, η γυναίκα παρέχει μια ένδειξη, τοποθετώντας ένα ροζ αυτοκόλλητο σε ένα από τα δύο κουτιά για να υποδείξει τη θέση του πράσινου αντικειμένου. Καθώς η γυναίκα φεύγει από την αίθουσα, ο άντρας αλλάζει τη θέση των κουτιών, που έχει ως αποτέλεσμα η γυναίκα να έχει μία ψεύτικη πεποίθηση. Στο τέλος της βιντεοταινίας το υποκείμενο πρέπει να απαντήσει σε μια ερώτηση για τη θέση του αντικειμένου σύμφωνα με την πεποίθηση της γυναίκας. Στη συνθήκη υψηλής αναστολής της δοκιμασίας εσφαλμένης πεποίθησης, δίνεται από πριν στον εξεταζόμενο η πληροφορία για την τοποθεσία του αντικειμένου (καθώς η γυναίκα τοποθετεί αυτοκόλλητο στο κουτί που είναι το αντικείμενο), οπότε ο εξεταζόμενος προκειμένου να πάρει την σωστή απόφαση οφείλει να αναστείλει αυτή τη πληροφορία (τη δική του αντίληψη) και να συμπεράνει την εσφαλμένη πεποίθηση του ηθοποιού, ενώ στην συνθήκη χαμηλής αναστολής της δοκιμασίας εσφαλμένης πεποίθησης, η ένδειξη τοποθεσίας του πράσινου αντικειμένου από τη γυναίκα (αυτοκόλλητο) δίνεται μετά την αλλαγή των κουτιών, οπότε ο εξεταζόμενος πρέπει να καταλάβει, συμπεραίνοντας την εσφαλμένη πεποίθηση της γυναίκας, ότι το αυτοκόλλητο δεν αποδεικνύει πια την σωστή τοποθεσία του αντικειμένου, καθώς επίσης δεν χρειάζεται αναστολή οποιασδήποτε πληροφορίας. Οι συγγραφείς λοιπόν διαπίστωσαν, ότι οι δοκιμασίες υψηλής αναστολής εσφαλμένης πεποίθησης και οι

δοκιμασίες αναστολής της απάντησης (stop signal) (όπως περιγράφηκαν παραπάνω) ενεργοποιούσαν αμφίπλευρα την κάτω μετωπιαία έλικα, αντανakλώντας πιθανόν ένα κοινό μηχανισμό ελέγχου της αναστολής (Van der Meer et al. 2011).

Επιπλέον, οι Rothmayr και συνεργάτες (2010) βρήκαν ότι τόσο οι δοκιμασίες ελέγχου της αναστολής όσο και οι εσφαλμένης πεποίθησης ενεργοποιούν ορισμένες κοινές νευρωνικές περιοχές (δεξιά άνω και μέση μετωπιαία έλικα, δεξιά μέση κροταφική έλικα, αμφίπλευρα τη μέση μετωπιαία έλικα και αμφίπλευρα την κροταφο- βρεγματική συμβολή). Ωστόσο, οι ίδιοι συγγραφείς (Rothmayr et al. 2010) βρήκαν ότι οι δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης και οι δοκιμασίες αναστολής ενεργοποιούν επίσης ορισμένες διαφορετικές νευρωνικές περιοχές (αριστερή άνω και μέση μετωπιαία έλικα, αριστερή κάτω, μέση και άνω μετωπιαία έλικα, αριστερή μέση κροταφική έλικα, αριστερή κροταφο - βρεγματική συμβολή, αμφίπλευρα τον θάλαμο και το προσφηνοειδές λόβιο). Καθίσταται σαφές ότι χρειάζονται πιο αυστηροί και ακριβείς έλεγχοι αυτών των περιοχών.

Σε δεύτερο επίπεδο, άλλες μελέτες σύγκριναν το νευρωνικό υπόβαθρο των δοκιμασιών που αξιολογούν την κατανόηση των ψυχικών αναπαραστάσεων (όπως οι δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης), με εκείνες που αξιολογούν την κατανόηση αναπαραστάσεων μη ψυχικών, όπως ιστορίες με "εσφαλμένες" φωτογραφίες και "εσφαλμένα" σημάδια (δηλαδή φωτογραφίες που απεικονίζουν μη κοινωνικές καταστάσεις, όπως άψυχα αντικείμενα πχ. μία φωτογραφία που ελήφθη απεικονίζοντας ένα μήλο που είναι έτοιμο να πέσει από ένα δέντρο, όμως χρειάστηκε μισή ώρα για να εμφανιστεί το φιλμ, στη διάρκεια της οποίας ένας δυνατός αέρας έριξε το μήλο στο έδαφος. Ο εξεταζόμενος ερωτάται που απεικονίζεται το μήλο στη φωτογραφία, στο έδαφος ή στο δέντρο). Για παράδειγμα, οι Saxe και Kanwisher (2003) βρήκαν ότι οι ιστορίες εσφαλμένης πεποίθησης ενεργοποιούν αμφίπλευρα την

κροταφο-βρεγματική συμβολή σε ενήλικες σε πολύ μεγαλύτερο βαθμό απ' ότι οι ιστορίες που αφορούσαν εσφαλμένες φωτογραφίες. Μια άλλη μελέτη ενισχύει περαιτέρω τη διάκριση των νευρωνικών συστημάτων που υποστηρίζουν τη ΘτΝ και αυτών που υποστηρίζουν τις εκτελεστικές λειτουργίες, καθώς βρήκε ότι η δεξιά κροταφο-βρεγματική συμβολή συνδέεται ειδικά με την επεξεργασία των ψυχικών καταστάσεων, όπως οι εσφαλμένες πεποιθήσεις, ενώ η αριστερή κροταφο-βρεγματική συμβολή ενεργοποιείται επίσης από τη συλλογιστική που αφορά εσφαλμένα σημάδια (Perner et al. 2006). Όπως και στη μελέτη των Saxe και Kanwisher (2003), οι συνθήκες εσφαλμένης πεποίθησης και εσφαλμένων σημαδιών σχεδιάστηκαν ώστε να είναι παρόμοιας δυσκολίας ως προς την επίτευξη αναστολής, όμως η δεξιά κροταφο-βρεγματική συμβολή υποστήριζε επιπλέον τη συλλογιστική της εσφαλμένης πεποίθησης, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι οι εκτελεστικές λειτουργίες δεν επαρκούν για τη συλλογιστική σχετικά με την ψυχική κατάσταση του άλλου.

Σε ένα τρίτο επίπεδο, υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που επιχειρούν να ανακαλύψουν τόσο τα κοινά όσο και τα ξεχωριστά νευρωνικά υπόβαθρα εκτελεστικών λειτουργιών και ΘτΝ μέσω χειρισμού (manipulate) της ίδιας της δοκιμασίας εσφαλμένης πεποίθησης. Τα ευρήματα δύο μελετών προτείνουν ότι οι εκτελεστικές λειτουργίες είναι αναγκαίες για τη συλλογιστική της εσφαλμένης πεποίθησης όχι όμως και για τη συλλογιστική της ορθής πεποίθησης, και ότι αυτές οι διαφορετικές νευρωνικές περιοχές που υποστηρίζουν τον εκτελεστικό έλεγχο μπορεί να χρησιμοποιούνται για ορισμένες μόνο διαστάσεις της συλλογιστικής της ΘτΝ (Van den Meer et al. 2011; Hartwright et al. 2012). Στο σύνολό τους, τα σημερινά στοιχεία δείχνουν ότι παρόλο που οι εκτελεστικές λειτουργίες (ή τουλάχιστον οι λειτουργίες αναστολής) εμπλέκονται σε διαφορετικές διαστάσεις της συλλογιστικής της ΘτΝ (ιδιαίτερα όταν η δοκιμασία απαιτεί συλλογιστική εσφαλμένης πεποίθησης),

υπάρχει κάποιο ξεχωριστό νευρωνικό υπόβαθρο της συλλογιστικής της ΘτΝ, στο οποίο δεν εμπλέκονται εγκεφαλικές περιοχές των εκτελεστικών λειτουργιών. Τα νευροαπεικονιστικά ευρήματα φαίνεται επίσης να αποκλείουν την «ισχυρή» άποψη ότι η ΘτΝ ανάγεται πλήρως σε διεργασία που είναι μέρος των εκτελεστικών λειτουργιών. Ωστόσο, η ασθενέστερη εκδοχή ότι οι εκτελεστικές λειτουργίες είναι απαραίτητες για τη ΘτΝ, υποστηρίζεται από τα περισσότερα σχετικά ευρήματα, που δείχνουν ότι οι νευρωνικές περιοχές που υποστηρίζουν τη διαδικασία της αναστολής, εμπλέκονται συχνά στη συλλογιστική της εσφαλμένης πεποίθησης. Συνεπώς διαφαίνεται ότι υπάρχει μερική επικάλυψη μεταξύ των εγκεφαλικών περιοχών που υποστηρίζουν τόσο τη ΘτΝ όσο και τις εκτελεστικές λειτουργίες, που είναι συμβατή με ευρήματα συμπεριφορικών μελετών ότι οι εκτελεστικές λειτουργίες πιθανόν να είναι απαραίτητες μόνο για ορισμένες διαστάσεις της συλλογιστικής της ΘτΝ.

1.1.1.δ) Θεωρία της θεωρίας: εννοιολογική αλλαγή

Η Θεωρία της θεωρίας (Gopnik & Wellman 1994; Gopnik 2003; Gopnik & Wellman 2012) προτείνει την άποψη ότι το παιδί διαμορφώνει τις δικές του θεωρίες συλλέγοντας στοιχεία για τη σχέση μεταξύ ψυχικών καταστάσεων και ενεργειών, όπως ακριβώς ένας επιστήμονας συλλέγει δεδομένα για να διαμορφώσει τις θεωρίες του. Εφόσον τα στοιχεία αυτά δεν συνάδουν με την τρέχουσα ΘτΝ του παιδιού, επέρχεται στο τέλος εννοιολογική αναπροσαρμογή. Από τεσσάρων έως έντεκα χρονών συμβαίνουν μείζονες αλλαγές στην κατανόηση των παιδιών ως προς τα ανθρώπινα όργανα και τη λειτουργία τους. Για παράδειγμα, τα μικρά παιδιά καταλαβαίνουν ότι τρώνε, αναπνέουν, χωνεύουν και ούτω καθεξής, κυρίως ως ανθρώπινες συμπεριφορές, και τις εξηγούν ως ανθρώπινες ανάγκες, επιθυμίες και σχέδια. Με την πάροδο του χρόνου, τα παιδιά κατασκευάζουν νέες θεωρίες για το

ανθρώπινο σώμα, αρχικά το επεξεργάζονται ως απλό δοχείο και τελικά το αντιλαμβάνονται ως ένα όλον με ξεχωριστά όργανα που έχουν τις δικές τους βιολογικές λειτουργίες. Αυτή η θεωρητική άποψη δηλώνει ότι μία σχετικά αφηρημένη θεωρία αναφορικά με τα δεδομένα που προκύπτουν από τον κοινωνικό κόσμο, διαμορφώνει ένα σύστημα ψυχικών εννοιών. Ως εκ τούτου, το παιδί και οι εμπειρίες του διαδραματίζουν πολύ ενεργό ρόλο στη διαμόρφωση της έννοιας (Lillard & Kavanaugh 2014).

Όσον αφορά το ρόλο της ριζικής εννοιολογικής αλλαγής στην ανάπτυξη της ΘτΝ, φαίνεται να εμπλέκεται πάλι η κροταφο-βρεγματική συμβολή, καθώς πρόσφατες έρευνες σε ενήλικες έδειξαν ότι η κροταφο-βρεγματική συμβολή μπορεί να παίζει ρόλο στη διαδικασία αποδέσμευσης από την εσωτερική, ιδιωτική προοπτική ενός ατόμου και αποδοχής μιας εξωτερικής άποψης, κάποιου άλλου (Corbetta et al. 2008) - μια διαδικασία που αποτελεί το κλειδί στις περισσότερες δοκιμασίες ΘτΝ. Αν η κροταφο-βρεγματική συμβολή πράγματι εμπλέκεται στη συνεχή αναπροσαρμογή των εσωτερικών προσδοκιών ενός ατόμου σε σχέση με την εξωτερική πραγματικότητα, τότε αποτελεί εύλογη υπόθεση ότι αυτή η εγκεφαλική περιοχή παίζει ρόλο στη δυναμική της εννοιολογικής κατανόησης, όπως τα παιδιά πρέπει να ενσωματώνουν πληροφορίες από το εξωτερικό τους περιβάλλον στις εσωτερικές τους καταστάσεις προκειμένου να διατηρούν ενήμερες τις υποθέσεις τους (Mahy et al. 2014). Σε συμφωνία με τη θεωρία της θεωρίας, οι Sabbagh και συνεργάτες (2011) βρήκαν ότι η συλλογιστική της ΘτΝ σχετίζεται με την ικανότητα ενός τρίχρονου παιδιού να προσαρμόσει τη δύναμη του μηχανικά στο εκάστοτε φορτίο βαρύτητας. Αυτό είναι εύλογο, καθώς τόσο η ΘτΝ όσο και η προσαρμογή της δύναμης στο φορτίο απαιτούν αλλαγή της υπάρχουσας δομικής έννοιας ως απάντηση στην εμπειρία. Επιπλέον, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ηρεμίας άλφα των παιδιών

στην κροταφο-βρεγματική συμβολή σχετίζεται και με την ανώτερη συλλογιστική της ΘτΝ και με την προσαρμογή της δύναμης στο φορτίο, προτείνοντας ότι κάποια κοινή νευρωνική ανάπτυξη που συνδέεται με την αναπροσαρμογή της έννοιας, μπορεί να κινητοποιεί την επίδοση σε αυτές τις δύο δοκιμασίες. Ευρήματα ερευνών σε παιδιά αναφορικά με τις διαφορετικές αναπτυξιακές διαδικασίες της κατανόησης επιθυμιών (μία σχετικά πρώιμη αναπτυξιακή έννοια) και πεποιθήσεων (μία πιο όψιμη αναπτυξιακή έννοια) καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η πρώιμη συλλογιστική των επιθυμιών βασίζεται σε νευρωνικές περιοχές και ίσως εννοιολογικές δομές που υποστηρίζουν εν μέρει την μετέπειτα κατανόηση των πεποιθήσεων (Liu et al. 2009; Bowman et al. 2012). Ωστόσο, τα νευρωνικά ευρήματα σχετικά με τη θεωρία της εννοιολογικής αλλαγής της ΘτΝ είναι περιορισμένα και ασαφή μέχρι στιγμής.

Παρόλο που τα τρέχοντα νευροαπεικονιστικά δεδομένα δεν επιβεβαιώνουν καμία από τις διατυπωμένες θεωρίες για την ανάπτυξη της ικανότητας της ΘτΝ, έχει γίνει σημαντική πρόοδος στη γνώση μας σε αυτό το θέμα. Πρώτον, η μη αποκλειστική σύνδεση της κροταφο-βρεγματικής συμβολής με την ανάπτυξη της ΘτΝ αμφισβητεί την ιδέα ότι η κροταφο-βρεγματική συμβολή θα μπορούσε να είναι μια εξειδικευμένη νοητική μονάδα ΘτΝ, όπως προτείνεται από τη θεωρία των νοητικών μονάδων (Leslie et al. 2004). Δεύτερον, το σύστημα των νευρώνων κατόπτρων και οι μεσαίες δομές του φλοιού έχουν αναγνωριστεί ως υποψήφιοι μηχανισμοί στη θεωρία της προσομοίωσης, αν και παραμένει ασαφής η συμβολή αυτών των συστημάτων στην ανάπτυξη της ικανότητας της ΘτΝ. Τρίτον, ευρήματα σχετικά με τη συμμετοχή των εκτελεστικών λειτουργιών στη ΘτΝ προτείνουν ότι η διαδικασία της αναστολής είναι αναγκαία αλλά όχι επαρκής συνθήκη για την ανάπτυξη της ΘτΝ, καθώς πολλές νευρωνικές περιοχές φαίνεται να συμβάλλουν στη ΘτΝ πλην των περιοχών που υποστηρίζουν τη διαδικασία αναστολής. Τέλος, οι

ενδείξεις ότι η κροταφο-βρεγματική συμβολή μπορεί να εμπλέκεται στην επίλυση της διαφοράς μεταξύ των εσωτερικών προσδοκιών και της εξωτερικής πραγματικότητας δείχνουν ότι η κροταφο-βρεγματική συμβολή μπορεί να παίζει ένα ρόλο στην αναθεώρηση της θεωρίας και την εννοιολογική αλλαγή (Mahy et al. 2014).

1.1.2 Πώς προέκυψε εξελικτικά η Θεωρία του Nou;

Η Alison Jolly και ο Nick Humphrey υποστήριζαν, ο καθένας ανεξάρτητα, πως τα πρωτεύοντα θηλαστικά έχουν ανεπτυγμένες νοητικές ικανότητες εκτός των αναγκών για τροφή και επέκταση και πρότειναν πως το κοινωνικό περιβάλλον είναι αυτό που συμβάλλει πρωταρχικά στην ανάπτυξη του εγκεφάλου στα πρωτεύοντα θηλαστικά (Jolly 1966; Humphrey 1976). Από την άλλη, η ένταξη σε κοινωνικές ομάδες επιφέρει άμεσο ανταγωνισμό για την πρόσβαση σε πρώτες ύλες και την εύρεση σεξουαλικών συντρόφων. Αυτή η κατάσταση πιθανόν να συνέβαλλε διαμέσου της φυσικής επιλογής στη δημιουργία της κοινωνικής νοημοσύνης (Whiten 2000). Κατά την κοινωνική τους συμβίωση, η έντονη αμοιβαία εξάρτηση και η πολύπλοκη αλληλεπίδραση απαιτούν την ικανότητά τους να αναγνωρίζουν άλλους με τους οποίους να μπορούν να συνεργάζονται, και ακόμη πιο σημαντικό, να αναγνωρίζουν αυτούς που επιδιώκουν να τους εξαπατήσουν. Γιατί αν κάποιος αναμένει πως η βοήθεια που προσφέρει θα του ανταποδοθεί, η εξαπάτηση θα μπορούσε να είναι μια ακόμη πιο επιτυχημένη στρατηγική για κάποιον άλλον που δέχεται μεν βοήθεια αλλά δεν την ανταποδίδει.

Πολλές έρευνες που έχουν στηριχτεί στην εξελικτική θεωρία των παιγνίων υποστηρίζουν πως η κοινωνική νοημοσύνη, συμπεριλαμβανομένης της ΘtN, μπορεί να αναπτύχθηκε προκειμένου να διευκολυνθεί η ανίχνευση της εξαπάτησης, και – το πιο σημαντικό για τις αρχέγονες ανθρώπινες κοινωνίες – για την ενίσχυση της

συνεργασίας. Μέσα από τη μελέτη της αλτρουιστικής συμπεριφοράς και της συνεργασίας στα ζώα ο Trivers (1971) κατέληξε να προτείνει πως οι άνθρωποι ανέπτυξαν πολλούς ψυχολογικούς μηχανισμούς για να προστατευτούν από την εξαπάτηση και για την προώθηση της συνεργασίας, περιλαμβάνοντας αυτόν που αργότερα ονομάστηκε ΘτΝ.

Είναι εύλογο σε επίπεδο ανθρώπινης συμπεριφοράς ότι η συνεργασία και η εξαπάτηση συνδέονται με τη νοητική ικανότητα να συμπεραίνουμε την ψυχική κατάσταση των άλλων – συνεργατών ή ανταγωνιστών. Πρόσφατες έρευνες, με τη χρήση της λειτουργικής απεικόνισης εγκεφάλου επιβεβαίωσαν ότι οι εγκεφαλικές περιοχές που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια παιχνιδιών που περιλαμβάνουν την ανταποδοτική συναλλαγή, αλληλεπικαλύπτονται σε μεγάλο βαθμό με τις περιοχές που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια δραστηριοτήτων στις οποίες χρησιμοποιείται η ΘτΝ (Mc Cabe et al. 2001; Rilling et al. 2004).

Ενδείξεις από συγκριτικές νευροανατομικές έρευνες υποστηρίζουν την υπόθεση της εξελικτικής ανάπτυξης της κοινωνικής νοημοσύνης στα πρωτεύοντα θηλαστικά. Οι Byrne και συνεργάτες ανακάλυψαν μία συσχέτιση του λόγου του νεοφλοιού (που ορίζεται ως ο λόγος του όγκου του νεοφλοιού σε σύγκριση με τον όγκο του υπόλοιπου εγκεφάλου) με τον αριθμό των πολύπλοκων κοινωνικών χειρισμών – αυτών που ονομάζονται «στρατηγική εξαπάτησης» - σε διαφορετικά είδη πρωτευόντων. Η στρατηγική εξαπάτησης όχι μόνο συνέβαινε πιο συχνά στους χιμπατζήδες σε σχέση με άλλα πρωτεύοντα, αλλά μπορούσε να ερμηνευθεί με όρους κατανόησης της ψυχικής κατάστασης (βλ. ΘτΝ) μόνο στους χιμπατζήδες (Byrne 2003). Μπορούμε κατ' επέκταση να συμπεράνουμε πως οι πολύπλοκες κοινωνικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ατόμων και η ανάγκη διάκρισης μεταξύ της ειλικρινούς

συνεργασίας και της εξαπάτησης αποτέλεσαν πολύ ισχυρή κινητήρια δύναμη κατά την εξέλιξη των πρωτευόντων που οδήγησε στην ανθρώπινη νόηση.

Παρόλο που η στρατηγική εξαπάτησης και το κλασσικό πείραμα των Premack και Woodruff (1978) παρέχουν ενδείξεις για την ύπαρξη ορισμένων ικανοτήτων της ΘτΝ στους χιμπατζήδες, μία πιο μετριοπαθής εξήγηση των ευρημάτων αυτών μπορεί να είναι πως, μολονότι σημαντικοί προάγγελοι της ΘτΝ, αυτές οι ικανότητες θα έπρεπε να θεωρηθούν ειδικά μέσα που διαθέτουν τα άτομα του είδους προκειμένου να προβλέψουν τη συμπεριφορά των ομοειδών τους, χωρίς απαραίτητα να υπονοείται η γενική ικανότητα κατανόησης των ψυχικών καταστάσεων (Tomasello 2003). Έχει γίνει πλέον κατανοητό πως η ανάγκη για κοινωνική αλληλεπίδραση πιθανόν να επιτάχυνε την εξελικτική ανάπτυξη της ΘτΝ. Στη βαθμίδα της βιολογικής εξέλιξης στην οποία η κοινωνική αλληλεπίδραση εμπλέκει την ψυχική νοηματοδότηση, δηλαδή στο ανθρώπινο είδος, η ΘτΝ δεν περιλαμβάνει μόνο την αναπαράσταση της ψυχικής κατάστασης των άλλων ατόμων, αλλά επίσης και του ίδιου μας του εαυτού (Fonagy 1997).

1.1.3 Η οντογένεση της Θεωρίας του Νου

Η οντογένεση της ΘτΝ δεν διαφέρει σημαντικά από την ωρίμανση των άλλων λειτουργιών του εγκεφάλου – όπως ένα νήπιο δεν είναι ικανό να περπατήσει πριν να μπορεί να καθίσει, να σταθεί και να περπατήσει, έτσι και η ικανότητα αναγνώρισης της ψυχικής κατάστασης του εαυτού μας και των άλλων αποκτάται προοδευτικά μέσω μίας συγκεκριμένης αλληλουχίας αναπτυξιακών βημάτων. Ο Baron-Cohen έχει περιγράψει ένα αναπτυξιακό μοντέλο για το μηχανισμό της ΘτΝ (Baron-Cohen 1995).

Περίπου σε ηλικία έξι μηνών, τα βρέφη διαφοροποιούν τα άψυχα από τα έμψυχα αντικείμενα. Στους 12 μήνες περίπου, το νήπιο αναπτύσσει την ικανότητα συνδυαστικής προσοχής (joint attention), δηλαδή τη νοητική ικανότητα δόμησης της τριαδικής αναπαράστασης, που εμπεριέχει την αναπαράσταση του ίδιου του εαυτού, ενός άλλου, π.χ. της μητέρας, και ενός αντικειμένου, που να είναι εντός του οπτικού του πεδίου. Στην ηλικία των 14-18 μηνών, το νήπιο μπορεί να μετατοπίσει το κεφάλι του ακολουθώντας την κατεύθυνση του βλέμματος της μητέρας προς ένα αντικείμενο, και παράλληλα αρχίζει να αντιλαμβάνεται συναισθήματα, όπως η επιθυμία, η πρόθεση και η σχέση ανάμεσα στα συναισθήματα και τους στόχους. Επίσης, μεταξύ των 14-18 μηνών, τα νήπια ανακαλύπτουν τη διαφορά ανάμεσα στην πραγματικότητα και την προσποίηση (Saxe et al. 2004). Το νήπιο μπορεί να διαχωρίσει την αναπαράσταση ενός αληθινού γεγονότος από την αναπαράσταση μίας υποθετικής κατάστασης (π.χ. μία σκέψη) και αρχίζει το συμβολικό παιχνίδι. Την ίδια περίοδο, το νήπιο μαθαίνει να αναγνωρίζει τον εαυτό του στον καθρέφτη. Στην ηλικία πλέον των 3-4 χρόνων, το παιδί μπορεί πλέον να διαχωρίσει τις δικές του πεποιθήσεις από αυτές των άλλων ατόμων, π.χ. ότι κάποιος μπορεί να διατηρεί εσφαλμένες πεποιθήσεις. Στα 5-6 χρόνια, τα παιδιά αντιλαμβάνονται πως κάποιος μπορεί να έχει πεποιθήσεις για τις πεποιθήσεις ενός άλλου ατόμου (Perner & Wimmer 1985). Όσο αφορά την κατανόηση της μεταφοράς και της ειρωνείας, και οι δύο απαιτούν την αντίληψη του νοήματος πέραν του προφανούς και τα παιδιά δεν τις αντιλαμβάνονται πριν την ηλικία των 6-7 χρόνων. Γι' αυτό το λόγο, δεν διακρίνουν τα ανέκδοτα από τα ψέματα πριν από τα 6-7 χρόνια (Sullivan et al. 1995). Ακόμη πιο πολύπλοκη είναι η κατανόηση της συνθήκης “faux pas”. Ένα faux pas, δηλαδή ένα ατόπημα συμβαίνει όταν κάποιο άτομο λέει κάτι που δεν θα έπρεπε να έχει πει, χωρίς να αντιλαμβάνεται το λάθος του. Η κατανόηση του faux pas απαιτεί ανεπτυγμένη ικανότητα της ΘτΝ,

διότι απαιτεί νοηματοδότηση της αναπαράστασης δύο ψυχικών καταστάσεων: αυτής του ατόμου που διαπράττει το faux pas και αυτής του άλλου ατόμου που εμπλέκεται και πιθανόν να νιώθει πληγωμένο ή προσβεβλημένο. Το faux pas μπορεί να μην είναι κατανοητό με αξιοπιστία πριν την ηλικία των 9-11 χρόνων (Baron-Cohen et al. 1999).

Η επίδραση του κοινωνικού περιβάλλοντος στην ανάπτυξη των δεξιοτήτων ΘτΝ στα νήπια και στα παιδιά είναι σημαντική. Όπως τόνισαν οι Carpendale και Lewis (2004), τα παιδιά προσχολικής ηλικίας αποκτούν προφανώς την ικανότητα της ΘτΝ νωρίτερα κατά την ανάπτυξή τους, εφόσον οι γονείς τους χρησιμοποιούν συχνά εκφράσεις που αναφέρονται σε ψυχικές καταστάσεις, όταν μιλούν στα παιδιά τους, σε σύγκριση με τα παιδιά που οι γονείς τους χρησιμοποιούν τέτοιες εκφράσεις λιγότερο συχνά.

Επίσης είναι αξιοσημείωτο πως η ανάπτυξη της ΘτΝ βρίσκεται σε αλληλεπίδραση με την ανάπτυξη της γλωσσικής ικανότητας. Για την ακρίβεια η ικανότητα κατανόησης της πρόθεσης του ομιλητή αποτελεί προϋπόθεση για την εκμάθηση καινούριων λέξεων. Ένα παιδί ξεκινάει να χρησιμοποιεί λέξεις που αναφέρονται αναμφισβήτητα σε ψυχικές/νοητικές καταστάσεις όπως «πιστεύω», στην ηλικία των 4, που είναι το ηλικιακό όριο για τη διάκριση της ψυχικής κατάστασης των άλλων από τη δική του.

Όσο αφορά την εξέλιξη της ΘτΝ σε μεγαλύτερες ηλικίες, τα ευρήματα είναι αντιφατικά. Οι Harpe και συνεργάτες (1998) βρήκαν πως τα άτομα τρίτης ηλικίας, 73 χρόνων κατά μέσο όρο, παρόλο που είχαν αργή επίδοση, είχαν πιο ανεπτυγμένες ικανότητες της ΘτΝ, σε σύγκριση με τους έφηβους και τα νεαρά άτομα, ηλικίας 14-22 χρονών. Αντιθέτως, μία άλλη μελέτη κατέδειξε μειωμένες επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ σε άτομα ηλικίας 75-89 χρόνων, σε σύγκριση με

νεαρούς ενήλικες (Maylor et al. 2002). Είναι λοιπόν ακόμη αμφισβητήσιμο εάν και πώς αλλάζουν κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής οι ικανότητες της ΘτΝ.

1.1.4 Νευροβιολογικό υπόβαθρο της ΘτΝ

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στο νευροβιολογικό υπόβαθρο της ΘτΝ. Συγκεκριμένα θα παρουσιάσουμε τις εγκεφαλικές περιοχές που έχουν «χαρτογραφηθεί» μέσω της λειτουργικής νευροαπεικόνισης ως εμπλεκόμενες σε δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, το προτεινόμενο εγκεφαλικό δίκτυο της ΘτΝ, καθώς και προτεινόμενα μοντέλα νοητικών διεργασιών που συνιστούν τη ΘτΝ και αντίστοιχα νευρωνικά δίκτυα που τα υποστηρίζουν.

1.1.4.α) Ο νευροβιολογικός χάρτης της ΘτΝ

Πολλές νευροαπεικονιστικές μελέτες μέχρι σήμερα έχουν προσπαθήσει να αναγνωρίσουν τη νευροβιολογική βάση της ΘτΝ αλλά τα ευρήματα υπήρξαν ετερογενή, υποδεικνύοντας εμπλοκή μακρινών μεταξύ τους περιοχών, όπως ο κογχομετωπιαίος φλοιός (Baron-Cohen et al. 1994; Kozel et al. 2004) και ο κατώτερος βρεγματικός λοβός (Fletcher et al. 1995; Gallagher et al. 2000). Προκύπτει λοιπόν το ερώτημα αν αυτή η ποικιλομορφία στην ενεργοποίηση των εγκεφαλικών περιοχών οφείλεται στα διαφορετικά είδη δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ, στις νοητικές καταστάσεις που διερευνώνται ή στις γλωσσικές απαιτήσεις της κάθε δοκιμασίας.

Η αναγνώριση των νοητικών όρων, όπως «σκέφτομαι», «επιθυμώ», ήταν από τα πρώτα παραδείγματα που χρησιμοποιήθηκαν στις απεικονιστικές μελέτες. Οι όροι σχετικά με τη νοητική κατάσταση συσχετίστηκαν με αυξημένη δραστηριότητα στις

μέσες προμετωπιαίες και κογχομετωπιαίες περιοχές του φλοιού (Baron-Cohen et al. 1994; 1999; Mason et al. 2004). Οι ίδιες περιοχές ενεργοποιήθηκαν και όταν χρησιμοποιήθηκαν δοκιμασίες με απλές ερωτήσεις με σκοπό την εξαπάτηση, που απαιτούν από το υποκείμενο να μπορεί να σκεφτεί για τις γνώσεις και τις πεποιθήσεις του άλλου ώστε να μπορεί να τον παραπλανήσει (Spence et al. 2001; Lee et al. 2002; Ganis et al. 2003; Kozel et al. 2004). Η δοκιμασία κατανόησης ιστορίας της ΘτΝ των Fletcher και συνεργατών (The Strange Stories Task- Fletcher et al. 1995), δηλαδή ιστορίες που απαιτούν να συμπεράνεις για τις προθέσεις, τα συναισθήματα και τις σκέψεις των πρωταγωνιστών των ιστοριών, ενεργοποίησαν τον αριστερό μέσο μετωπιαίο φλοιό, οι ιστορίες των Harpe και συνεργατών (1994), που απαιτούν την κατανόηση σύνθετων ψυχο-νοητικών καταστάσεων εντός κοινωνικού πλαισίου, όπως παρανοήσεις, εξαπατήσεις κτλ., ενεργοποίησαν επιπρόσθετα την πρόσθια έλικα του προσαγωγίου (Vogeley et al. 2001), ενώ οι ιστορίες των Saxe και Kanwisher (2003), δηλαδή ιστορίες που απαιτούν την κατανόηση της εσφαλμένης πεποίθησης του εκάστοτε χαρακτήρα, προκάλεσαν μεγαλύτερη δραστηριότητα πλιν του μέσου προμετωπιαίου λοβού, στη πρόσθια κροταφική αύλακα, στο προσφηνοειδές λόβιο και αμφίπλευρα στην κροταφο-βρεγματική συμβολή (Saxe & Powell 2006; Mitchel 2008; Young & Saxe 2008).

Παράλληλα, οι Sommer και συνεργάτες (2007) και οι Kobayashi και συνεργάτες (2007) υποστήριζαν έντονα στις μελέτες τους με ιστορίες καρτούν, δηλαδή ιστορίες εσφαλμένης πεποίθησης κινουμένων σχεδίων (στις οποίες ο πρωταγωνιστής της ιστορίας δεν γνωρίζει ότι το αντικείμενο π.χ. μπάλα μεταφέρθηκε σε άλλο μέρος), την ενεργοποίηση και την καθοριστικής σημασίας εμπλοκή της κροταφο-βρεγματικής συμβολής στη ΘτΝ, ενώ με παρόμοιες ιστορίες οι Vollm και συνεργάτες (2006) ενέπλεξαν επιπλέον τις μέσες προμετωπιαίες και ραχιομετωπιαίες

περιοχές καθώς και τον κροταφικό φλοιό. Η διχογνωμία μεταξύ της ενεργοποίησης των μεσοραχιαίων και των μεσοκοιλιακών περιοχών του προμετωπιαίου φλοιού (Mitchell et al. 2005) που προέκυψε μέσω μίας δοκιμασίας αξιολόγησης της ΘτΝ με φωτογραφίες, ευόδωσε την ιδέα του διαχωρισμού της λειτουργίας της ΘτΝ σε διαφορετικά υποσύνολα εγκεφαλικών περιοχών εντός των μεσαίων περιοχών του προμετωπιαίου φλοιού (θεωρία της προσομοίωσης Vs θεωρία της θεωρίας), που όμως δεν φαίνεται να αποδεικνύεται ότι διαφορετικά είδη δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ σχετίζονται με την ενεργοποίηση ξεχωριστών περιοχών (Carrington & Bailey 2009). Συγκεκριμένα, οι Mitchell και συνεργάτες (2005) έδειξαν φωτογραφίες στους συμμετέχοντες ρωτώντας τους πόσο χαρούμενοι έκριναν πως είναι τα πρόσωπα που απεικονίζονταν. Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι στο βαθμό που οι συμμετέχοντες έκριναν ότι το κάθε πρόσωπο ήταν παρόμοιο με το δικό τους, βασιζόμενοι στις αναφορές τους, προέκυπτε αρνητική συσχέτιση με ενεργοποίηση στις μεσοραχιαίες περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού και θετική συσχέτιση με ενεργοποίηση στις μεσοκοιλιακές περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού. Στη συνέχεια οι συγγραφείς πρότειναν ότι οι μεσοκοιλιακές περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού ενδεχομένως υποστηρίζουν την απόδοση ψυχο-νοητικών καταστάσεων «παρόμοιων» άλλων μέσω της προσομοίωσης των ψυχικών τους καταστάσεων στον εαυτό (θεωρία της προσομοίωσης). Αντιθέτως, οι μεσοραχιαίες περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού μπορεί να υποστηρίζουν τη συλλογιστική της ΘτΝ όταν η προσομοίωση δεν είναι κατάλληλη, δηλαδή για «ανόμοιους» άλλους και κατά συνέπεια χρειάζεται προσαρμογή άρα και πιο σύνθετη συλλογιστική της ΘτΝ, όπως η κατασκευή θεωριών (θεωρία της θεωρίας). Ωστόσο, η εν λόγω υπόθεση δεν υποστηρίχθηκε από μελλοντικά ευρήματα.

Μελέτες που χρησιμοποίησαν δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ με κινούμενα σχέδια και βίντεο που απαιτούσαν την κατανόηση ψυχο-νοητικών καταστάσεων (Castelli et al. 2000; Gobbini et al. 2007), ανίχνευσαν και πάλι σημαντικές ενεργοποιήσεις στις μέσες προμετωπιαίες φλοιικές περιοχές, στην κροταφο-βρεγματική συμβολή και στους κροταφικούς λοβούς, ενώ ορισμένες μελέτες πρόσθεσαν την ατρακτοειδή έλικα, την πρόσθια έλικα του προσαγωγίου, την ανώτερη κροταφική έλικα και την αμυγδαλή (German et al. 2004; Grezes et al. 2004).

Η σχετική ανασκόπηση των Carrington & Bailey (2009), συμπεραίνει ότι παρόλο που οι μελέτες που ανασκοπήθηκαν, χρησιμοποίησαν διαφορετικού είδους δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, αναφέρθηκαν πολλές συναφείς περιοχές που ενεργοποιήθηκαν κατά τη συλλογιστική της ΘτΝ, ειδικά οι μέσες προμετωπιαίες και κογχομετωπιαίες περιοχές και η κροταφο-βρεγματική συμβολή, με εξαίρεση μόνο τρεις μελέτες που δεν βρήκαν ενεργοποιήσεις σε αυτές τις περιοχές (Iacobini et al. 2005; Mosconi et al. 2005; Ciaramidaro et al. 2007). Η ίδια ανασκόπηση διαχώρισε τις έρευνες βάσει της χρήσης λεκτικών ή μη λεκτικών δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ και φάνηκε ότι αυτή η διάκριση δεν σχετίζεται με την ενεργοποίηση των ίδιων μέσων προμετωπιαίων και κογχομετωπιαίων περιοχών.

Εν κατακλείδι, σύμφωνα με την παραπάνω βιβλιογραφική ανασκόπηση ούτε το είδος της δοκιμασίας αξιολόγησης της ΘτΝ, ούτε το είδος των προς διερεύνηση νοητικών καταστάσεων, ούτε η χρήση λεκτικών ή μη λεκτικών δοκιμασιών φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά το μοτίβο της νευρωνικής δραστηριότητας που αφορά τη ΘτΝ. Συνεπώς με βάση τα παραπάνω δεν μπορεί να εξηγηθεί προς το παρόν η ετερογένεια των νευροαπεικονιστικών ευρημάτων στις σχετικές μελέτες, που εμπεριέχουν την εμπλοκή πολλών διαφορετικών περιοχών και στα δύο ημισφαίρια.

1.1.4.β) Υπάρχει δίκτυο Θεωρίας του Νου στον εγκέφαλο;

Πέραν των βιβλιογραφικών ανασκοπήσεων, ορισμένοι ερευνητές αποπειράθηκαν να ορίσουν μέσω της μεθόδου της μετα-ανάλυσης μεγάλου αριθμού νευροαπεικονιστικών μελετών, συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου που σχηματίζουν ένα ενεργοποιημένο λειτουργικό δίκτυο στον ανθρώπινο εγκέφαλο που σχετίζεται εξειδικευμένα με τη χρήση του όρου ΘτΝ και αποκαλείται «δίκτυο ΘτΝ». Οι μετα-αναλύσεις αυτές αναφέρουν την ύπαρξη ορισμένων χωρικών εστιών που ενεργοποιούνται συνεχώς όταν οι άνθρωποι εκτελούν μία δοκιμασία αξιολόγησης της ΘτΝ (Saxe & Kanwisher 2003; Van Overwalle & Baetens 2009; Carrington & Bailey 2009; Lieberman 2010; Mar 2011; Denny et al. 2012). Ωστόσο, και πάλι η ύπαρξη μεγάλης ετερογένειας σχετικά με τους συμπεριφορικούς χειρισμούς αλλά και τις μεθόδους νευροαπεικόνισης που χρησιμοποιούνται για να μετρηθούν και να αναλυθούν οι νευρωνικές συσχετίσεις της ΘτΝ, απέτρεπε εντέλει τη δυνατότητα εξαγωγής σαφών και ομογενοποιημένων αποτελεσμάτων από τις μετα-αναλύσεις. Αυτή η ετερογένεια είναι τόσο μεγάλη ώστε μέχρι πρόσφατα οι μελετητές δεν μπορούσαν να εξετάσουν την ενεργοποίηση περιοχών σε εξειδικευμένες δοκιμασίες αξιολόγησης αλλά αντίθετα εξήγαγαν δεδομένα από όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης μαζί.

Εντούτοις, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των Shurtz και συνεργατών (2014) αιτιολόγησε αυτή την ετερογένεια και εξήγαγε σημαντικά και σαφή αποτελέσματα. Οι συγγραφείς εξέτασαν τις εστίες ενεργοποίησης από μελέτες νευροαπεικόνισης εκ των οποίων προέκυψαν διακριτές ομάδες δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ. Όταν διενέργησαν μια μετα-ανάλυση στο σύνολο των δεδομένων, παρατήρησαν έναν χάρτη ενεργοποίησης που σε μεγάλο βαθμό αναπαράγει τις ήδη δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις. Ωστόσο, όταν διενέργησαν τη μετα-ανάλυση για την κάθε ομάδα

δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ ξεχωριστά, αυτός ο χάρτης διασπάστηκε, αποκαλύπτοντας σαφώς διακριτά προφίλ ενεργοποίησης. Πιο συγκεκριμένα, αυτή η μετα-ανάλυση (Schurz et al. 2014) διαμόρφωσε 6 ομάδες από 73 μελέτες διερεύνησης της ΘτΝ με εργαλεία που είχαν παρόμοιο υλικό-ερεθίσματα, οδηγίες και συνθήκες ελέγχου. Μέσω των αναλύσεων μεταξύ των ομάδων δοκιμασιών αξιολόγησης αναδείχτηκε αλληλοεπικάλυψη περιοχών ενεργοποίησης του εγκεφάλου στις μέσες περιοχές του προμετωπιαίου φλοιού (mPFC) και αμφίπλευρα στην οπίσθια κροταφο-βρεγματική συμβολή (TPJp), όλων των δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ. Το παραπάνω εύρημα ενισχύει την ιδέα ύπαρξης ενός πυρηνικού δικτύου ΘτΝ που ενεργοποιείται κάθε φορά που κάνουμε κάποιο συλλογισμό για τις ψυχικές καταστάσεις, ανεξάρτητα από τη δοκιμασία και το ερέθισμα που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση, ότι δηλαδή όλες οι δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ ενεργοποιούν σταθερά ένα συγκεκριμένο εγκεφαλικό δίκτυο (π.χ. Amodio & Frith 2006; Frith & Frith 2006; Mitchell 2009). Επιπλέον, μέσω της ανάλυσης περιοχών ενδιαφέροντος (ROI) βρέθηκαν ορισμένες διαφορές στις εγκεφαλικές ενεργοποιήσεις συσχετιζόμενες με τις δοκιμασίες αξιολόγησης που περιβάλλουν αυτό το πυρηνικό δίκτυο. Η ανάλυση περιοχών ενδιαφέροντος (ROI) έδειξε ότι εγκεφαλικές περιοχές στην κροταφο-βρεγματική συμβολή, στον μέσο προμετωπιαίο φλοιό, στους κροταφικούς λοβούς, στο προσφηνοειδές λόβιο και στην κάτω μετωπιαία έλικα έχουν διακριτά προφίλ ενεργοποίησης που σχετίζονται με τις δοκιμασίες αξιολόγησης.

Για παράδειγμα, βρέθηκε ότι τα ραχιαία/οπίσθια μέρη της κροταφο-βρεγματικής συμβολής ενεργοποιούνται περισσότερο ιδιαίτερα από δοκιμασίες αξιολόγησης που απαιτούν επεξεργασία της ψυχικών καταστάσεων με προοπτική (Perner & Leekam 2008; Perner & Roessler 2012), δηλαδή τις εσφαλμένες πεποιθήσεις έναντι των φωτογραφιών και της τάσης να κρίνεις χαρακτηριστικά της

προσωπικότητας. Περισσότερο κοιλιακά/πρόσθια τμήματα της κροταφο-βρεγματικής συμβολής ενεργοποιούνται κατά προτίμηση από δοκιμασίες αξιολόγησης που απεικονίζουν ορθολογιστικές ενέργειες ή συμπεριφορές. Αυτό το συνδυαστικό μοτίβο αλληλεπικαλυπτόμενων και διακριτών ενεργοποιούμενων περιοχών μπορεί να συνδέεται με μια εξειδίκευση για λόγους λειτουργικότητας και που αναφέρεται ως η «κυρίαρχη οπτική» (Cabeza et al. 2012), η οποία είχε προταθεί για τον κατώτερο βρεγματικό λοβό (IPL).

Αυτή η άποψη εικάζει ότι παρόλο που μπορεί να υπάρχουν λειτουργικές υποδιαίρεσεις εντός μιας ευρείας περιοχής του εγκεφάλου, είναι ταξινομημένες επειδή κάθε υποδιαίρεση διαμεσολαβεί για μια συγκεκριμένη πτυχή της γενικής νοητικής λειτουργίας που υποστηρίζεται από την ευρύτερη εγκεφαλική περιοχή. Σε αυτή την περίπτωση, η γενική νοητική λειτουργία μπορεί να είναι η ικανότητα πρόβλεψης/εξαγωγής συμπερασμάτων για την ψυχική κατάσταση ενός ατόμου, με βάση διαφορετικές μορφές διαθέσιμων πληροφοριών. Οι υπο-περιοχές εφαρμόζουν αυτή τη γενική λειτουργία από διαφορετικού τύπου πληροφορίες οι οποίες ποικίλλουν ανάλογα με τα πρότυπα λειτουργικής και δομικής συνεκτικότητας του εγκεφάλου. Υποστηρίζοντας περαιτέρω αυτή τη «συνεκτική οπτική», βρέθηκε ότι οι ομοιότητες μεταξύ των προτύπων ενεργοποίησης μέσω της ανάλυσης περιοχών ενδιαφέροντος (ROI) είναι σε συνέπεια με τα δομικά δίκτυα συνεκτικότητας του εγκεφάλου των υποδιαίρεσεων της κροταφο-βρεγματικής συμβολής (Mars et al. 2012).

Ωστόσο διαφαίνεται ότι δεν υπάρχουν επαρκή και αξιόπιστα στοιχεία που να υποστηρίζουν την ύπαρξη ενός και μόνο δικτύου. Ίσως λοιπόν πρέπει να απομακρυνθούμε από την ιδέα ότι η ΘτΝ είναι μία ενιαία νοητική ικανότητα

εντοπισμένη σε ένα και μόνο σύνολο περιοχών του εγκεφάλου (Schaafsma et al. 2015).

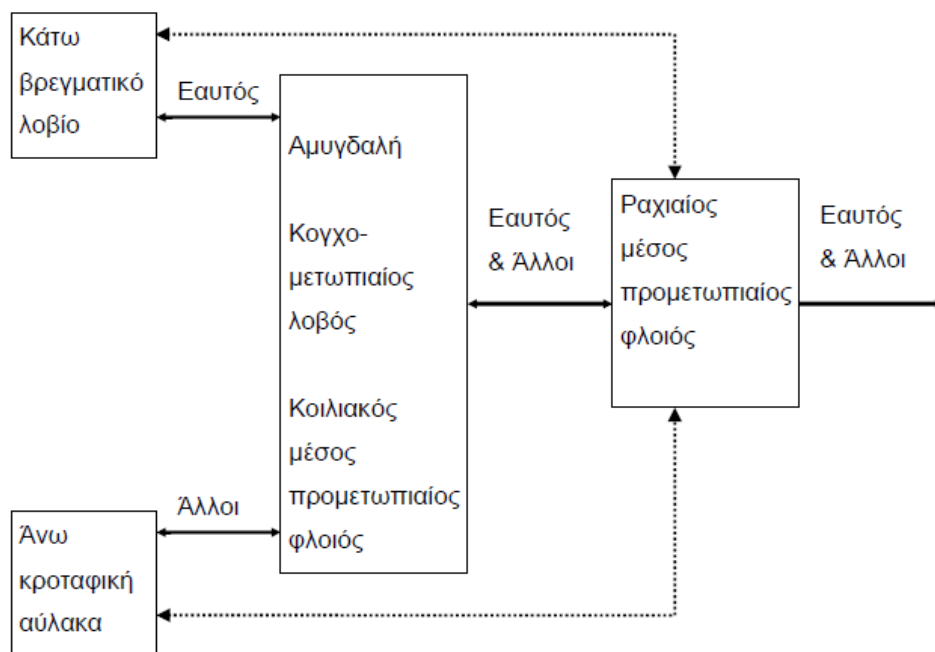
1.1.4.γ) Νευροβιολογικός εντοπισμός της ΘτΝ

Έχουν προταθεί συγκεκριμένα μοντέλα εγκεφαλικών διεργασιών και αντίστοιχα νευρωνικά δίκτυα, που υποστηρίζουν την ικανότητά μας να αναπαριστούμε τις νοητικές καταστάσεις των άλλων. Οι Frith και Frith (2001) τονίζουν το ρόλο της άνω κροταφικής αύλακας, του μέσου προμετωπιαίου φλοιού, συμπεριλαμβανομένου του πρόσθιου προσαγωγίου και, ως έναν βαθμό, της αμυγδαλής. Παρόμοια, ο Brothers (1990) προτείνει ένα νευρωνικό δίκτυο για την κοινωνική νόηση (μέρος της οποίας είναι η ΘτΝ) που περιλαμβάνει συνδέσεις ανάμεσα στον κογχομετωπιαίο λοβό, την άνω κροταφική αύλακα και την αμυγδαλή. Επιπλέον, αναφέρεται ότι ο κάτω δεξιός βρεγματικός φλοιός, το προσφηνοειδές λοβίο του βρεγματικού λοβού και ο σωματισθητικός φλοιός ενεργοποιούνται προκειμένου να διαχωρίσουμε τη δική μας προοπτική από αυτή των άλλων, μια ικανότητα που μας επιτρέπει να κατανοήσουμε ότι το περιεχόμενο των νοητικών καταστάσεων των άλλων διαφέρει από το δικό μας (Ruby & Decety 2001; Saxe & Wexler 2005). Επίσης, βρέθηκε από έρευνες σε ασθενείς με βλάβες σε κροταφικές και βρεγματικές δεξιές περιοχές η σημασία τους για την κατανόηση πραγματολογικών στοιχείων της γλώσσας, όπως για την κατανόηση υπαινιγμών και ειρωνικών εκφράσεων, που προϋποθέτουν την κατανόηση της πρόθεσης του συνομιλητή (Siegal et al. 1996; Brownell et al. 1998).

Επιπλέον, ένα ολοκληρωμένο νευρωνικό μοντέλο προτείνεται και από τον Abu-Akel (2003α), το οποίο περιλαμβάνει τρεις περιοχές: περιοχές που σχετίζονται με την αναπαράσταση των νοητικών καταστάσεων του ίδιου του ατόμου, περιοχές όπου αναπαρίστανται οι νοητικές καταστάσεις των άλλων, καθώς και κοινές περιοχές για

τα δύο προηγούμενα (Σχήμα 1). Συγκεκριμένα, από τη μία, πολλές νευροαπεικονιστικές έρευνες καταδεικνύουν την ενεργοποίηση του δεξιού βρεγματικού λοβού και ιδίως του κατώτερου βρεγματικού λοβίου στην αναπαράσταση των δικών μας νοητικών αναπαραστάσεων (Vogeley et al. 2001), ενώ παράλληλα νευροαπεικονιστικές έρευνες αναφέρουν δομικές και λειτουργικές ανωμαλίες σε αυτές τις περιοχές σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Shenton et al. 2001). Από την άλλη, αναφέρονται κροταφικές περιοχές, όπως η άνω κροταφική αύλακα, που εξειδικεύονται στην αναπαράσταση των νοητικών καταστάσεων άλλων ατόμων και γενικότερα σε ερεθίσματα που προέρχονται από άλλους ανθρώπους, όπως κινήσεις σώματος, χεριών ή ματιών, και εμπεριέχουν πληροφορίες για τις προθέσεις τους (Perrett et al. 1989; Puce et al. 1998). Σύμφωνα ωστόσο και με το μοντέλο που προτείνεται από τον Abu-Akel (2003α) και στο οποίο συγκλίνουν πολλές έρευνες, υπάρχουν και άλλες περιοχές που εμπλέκονται με κάποιο τρόπο τόσο σε δικές μας αναπαραστάσεις όσο και όταν αναπαριστούμε τις σκέψεις των άλλων. Για παράδειγμα, έχει υπογραμμιστεί ο ρόλος του μεταιχμιακού συστήματος και της αμυγδαλής για την επεξεργασία των συναισθηματικών καταστάσεων τόσο των δικών μας όσο και των άλλων (Allman & Brothers 1994). Ακόμη, πρόσθιες περιοχές που αναφέρθηκαν και παραπάνω και επικοινωνούν με το μεταιχμιακό σύστημα και την αμυγδαλή, όπως το πρόσθιο προσαγωγίο (Vogeley et al. 2001), ο κογχομετωπιαίος λοβός, ο μεσο-κοιλιακός (Gusnard et al. 2001) και ο ραχιαίος μέσος προμετωπιαίος φλοιός, καθώς και ο κάτω-πλάγιος μετωπιαίος φλοιός (Bechara et al. 1994; Davidson et al. 2000), φαίνεται να έχουν διπλό ρόλο για την απόδοση προθέσεων, σκέψεων και πεποιθήσεων τόσο στους άλλους όσο και στον εαυτό μας. Μάλιστα, στην τελευταία περιοχή εντοπίζονται οι νευρώνες κάτοπτρα, που δραστηριοποιούνται όταν το άτομο είτε παρακολουθεί είτε εκτελεί μια εμπρόθετη συμπεριφορά (Gallese & Goldman

1998), και είναι πιθανώς το σημείο σύνδεσης αυτών των νευρώνων με την ικανότητα απόδοσης πρόθεσης στους άλλους. Παράλληλα, τα κύτταρα αυτά φαίνεται να ενεργοποιούνται την στιγμή που προσπαθούμε να κατανοήσουμε τη συναισθηματική κατάσταση ενός άλλου ατόμου, προσομοιάζοντας την πιθανή διάθεσή του στη δική μας (Gallese 2001).



Σχήμα 1. Λειτουργική Νευροανατομία της Απόδοσης Νοητικών Καταστάσεων στον εαυτό και τους άλλους (Abu-Akel 2003).

Εκτός όμως από συγκεκριμένες εγκεφαλικές περιοχές, έχει προταθεί από νευροχημικές και φαρμακολογικές μελέτες και η εμπλοκή του ντοπαμινεργικού και σεροτονινεργικού συστήματος στην ικανότητά μας να αναπαριστούμε και να κατανοούμε τις νοητικές καταστάσεις των άλλων. Η υπόθεση για την εμπλοκή αυτών των νευροδιαβιβαστικών συστημάτων στη ΘτΝ προέρχεται από τις εξής πηγές (Abu-Akel, 2003β): πρώτον, το ντοπαμινεργικό και το σεροτονινεργικό σύστημα

προβάλλουν σε περιοχές του φλοιού που θεωρούνται βασικές για τη ΘτΝ, δεύτερον, η δυσλειτουργία αυτών των συστημάτων επιφέρει διαταραχές σε γλωσσικές και σε εκτελεστικές λειτουργίες οι οποίες σχετίζονται άμεσα με την ικανότητα της ΘτΝ, και τρίτον, το ντοπαμινεργικό σύστημα εμπλέκεται σε διαδικασίες πρόβλεψης για τις συνέπειες μελλοντικών συμπεριφορών. Η παραπάνω υπόθεση σύμφωνα με τον Abu-Akel (2003β) βρίσκει έμμεση στήριξη στις νευροχημικές ανωμαλίες που παρουσιάζονται στον αυτισμό και στη σχιζοφρένεια, σε δύο δηλαδή διαταραχές με σαφή ελλείμματα της ΘτΝ. Συγκεκριμένα, στη σχιζοφρένεια φαίνεται να υπάρχει υπερδραστηριότητα στο μεσομεταιχμιακό κύκλωμα του ντοπαμινεργικού συστήματος και υποδραστηριότητα στο μεσοφλοιώδες κύκλωμα (Weinberger 1987), ενώ αντίστοιχα έχουν βρεθεί σε παιδιά με αυτισμό αυξημένα επίπεδα σεροτονινεργικής λειτουργίας (Cook & Leventhal 1996).

1.1.5 Κοινωνική νόηση: ορισμός και υποτομείς

Η ΘτΝ αποτελεί μία σημαντική πτυχή μίας ευρύτερης κατηγορίας ανώτερων νοητικών ικανοτήτων, της λεγόμενης κοινωνικής νόησης, στο πλαίσιο της οποίας οφείλουμε να την εξετάσουμε. Η «κοινωνική νόηση» είναι μία πολυδιάστατη έννοια, που περιλαμβάνει όλο το εύρος των ψυχονοητικών διεργασιών που διέπουν τις κοινωνικές συναναστροφές. Συγκεκριμένα, στην κοινωνική νόηση εντάσσονται οι ψυχολογικές διεργασίες που εμπλέκονται στην πρόσληψη, κωδικοποίηση, αποθήκευση, ανάκληση και ρύθμιση των πληροφοριών που αφορούν άλλους ανθρώπους και τον εαυτό μας (Green et al. 2008). Αυτές οι διεργασίες περιλαμβάνουν την αντίληψη των κοινωνικών σημείων, το μοίρασμα των συναισθημάτων, τη διαχείριση των συναισθηματικών αντιδράσεων προς τους άλλους ανθρώπους και το να μπορούμε να εξάγουμε συμπεράσματα για τις σκέψεις, τις προθέσεις και τα

συναισθήματα των άλλων (Green et al. 2015). Συνεπώς με απλή διατύπωση, η κοινωνική νόηση περιλαμβάνει τις δεξιότητες που χρησιμοποιούν οι άνθρωποι για να επικοινωνήσουν και να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους. Ως εκ τούτου, προβλήματα στην κοινωνική νόηση, όπως διαστρεβλωμένες αντιλήψεις και μη αναμενόμενες αντιδράσεις από και προς άλλους ανθρώπους, μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά τη λειτουργικότητα του ατόμου σε διάφορους τομείς. Η συνεχής αυξανόμενη τάση την τελευταία δεκαετία προς νευροεπιστημονική και συμπεριφορική διερεύνηση της κοινωνικής νόησης, έθεσε τα θεωρητικά και μεθοδολογικά θεμέλια για τη μελέτη των δυσλειτουργιών στον τομέα αυτό στις ψυχιατρικές διαταραχές και ειδικά στη σχιζοφρένεια (Kern & Horan 2010). Στη συνέχεια θα αναφερθούμε στους πέντε βασικούς τομείς της κοινωνικής νόησης που μελετώνται στη σχιζοφρένεια, και στα είδη των εργαλείων που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση τους, βάσει των προτάσεων της σχετικής ομάδας εργασίας που συγκροτήθηκε από τον Εθνικό Οργανισμό Ψυχικής Υγείας της Αμερικής (NIMH), με σκοπό τη διευκρίνιση των όρων και των εννοιολογικών κατασκευών στις προϋπάρχουσες μελέτες και τη διατύπωση οδηγιών για μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες (Green et al. 2008).

1.1.5.α) Επεξεργασία συναισθημάτων (emotional processing)

Ο τομέας της επεξεργασίας των συναισθημάτων αναφέρεται ευρέως στην πρόσληψη, τη βίωση και τη διαχείριση των συναισθημάτων με τρόπο που να συμβάλλει στην προσαρμογή και τη λειτουργικότητα. Μία πτυχή της επεξεργασίας των συναισθημάτων που συνδυάζει συναισθήματα και νοητικές ικανότητες είναι η «συναισθηματική νοημοσύνη» (Mayer et al. 2001). Το μοντέλο περιλαμβάνει τέσσερις συνιστώσες της επεξεργασίας συναισθημάτων, την αναγνώριση, την ευόδωση, την κατανόηση και τη διαχείριση συναισθημάτων. Η πρόσληψη/

αναγνώριση του συναισθήματος έχει διερευνηθεί περισσότερο από τις υπόλοιπες πτυχές στη σχιζοφρένεια. Τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση αυτού του τομέα είναι: 1. Η Δοκιμασία Ταυτοποίησης Συναισθήματος μέσω Προσώπου (Facial Emotion Identification Test), στην οποία παρουσιάζονται 19 ασπρόμαυρες φωτογραφίες με πρόσωπα ηθοποιών και το υποκείμενο πρέπει να διαλέξει ανάμεσα στα 6 βασικά συναισθήματα (χαρά, λύπη, φόβος, θυμός, έκπληξη, αηδία) ποιο αντιπροσωπεύει το πρόσωπο της κάθε φωτογραφίας (Kerr & Neale 1993), 2. Η Δοκιμασία Ταυτοποίησης Συναισθήματος μέσω Φωνής (Voice Emotion Identification Test), όπου ακολουθείται η ίδια διαδικασία αλλά το υποκείμενο αντί για πρόσωπα ακούει τη φωνή των ηθοποιών (Kerr & Neale 1993), 3. Η Δοκιμασία Αναγνώρισης Συναισθήματος του Penn (Penn Computerized Neurocognitive Battery- Emotion Recognition Test), στην οποία το υποκείμενο βλέπει 40 πρόσωπα (ένα κάθε φορά) και πρέπει να αναγνωρίσει αν το συναίσθημα που εκφράζει το κάθε πρόσωπο είναι χαρά, λύπη, θυμός, φόβος ή κανένα από τα παραπάνω (Moore et al. 2015), 4. Η Δοκιμασία Αναγνώρισης Συμπερασμάτων σε Κοινωνικά Πλαίσια (The Awareness of Social Inference Test- Part1), στην οποία το υποκείμενο παρακολουθεί μέσω βίντεο 28 ιστορίες στις οποίες ηθοποιοί εμπλέκονται σε διαφορετικά σενάρια που εκπροσωπούν τα 6 βασικά συναισθήματα (χαρά, λύπη, θυμός, φόβος, έκπληξη, αηδία, ουδέτερο) και πρέπει να επιλέξει το συναίσθημα που αντιλήφθηκε (Mc Donald et al. 2002), 5. Η υποδοκιμασία Διαχείρισης Συναισθημάτων της Δοκιμασίας Συναισθηματικής Νοημοσύνης των Mayer-Salovey-Caruso (The *Managing Emotions* subtest of the Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test- MSCEIT), που αποτελείται από δύο υποκλίμακες, η μία αφορά τη ρύθμιση των δικών μας συναισθημάτων και η άλλη τη ρύθμιση των συναισθημάτων μας στις σχέσεις μας με τους άλλους ανθρώπους. Αυτές οι δύο υποκλίμακες περιλαμβάνουν βινιέτες με

διαφόρων ειδών καταστάσεις μαζί με τρόπους διαχείρισης των συναισθημάτων που περιγράφονται στις βινιέτες. Το υποκείμενο πρέπει να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα της κάθε λύσης (διαχείριση της κατάστασης) από το 1 (πολύ αναποτελεσματική) έως το 5 (πολύ αποτελεσματική) (Mancuso et al. 2011).

1.1.5.β) Κοινωνική αντίληψη (social perception)

Η κοινωνική αντίληψη αναφέρεται στην ικανότητα του ατόμου να προσλαμβάνει και να κρίνει τα σημεία που χαρακτηρίζουν τυπικά τις κοινωνικές καταστάσεις και καθοδηγούν τις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις (ρόλους, κανόνες, στόχους) μέσα από πληροφορίες από το κοινωνικό πλαίσιο και την εμφανή συμπεριφορά. Στις δοκιμασίες κοινωνικής αντίληψης, το υποκείμενο πρέπει να επεξεργαστεί μη λεκτικά, παραλεκτικά ή/και λεκτικά σημεία ώστε να προβεί σε συμπεράσματα για σύνθετες ή αμφιλεγόμενες κοινωνικές καταστάσεις. Μπορεί για παράδειγμα να του ζητηθεί να αναγνωρίσει ορισμένα διαπροσωπικά στοιχεία σε κοινωνικές αλληλεπιδράσεις όπως η οικειότητα, το κύρος, η διάθεση και η εγκυρότητα (Kern & Horan 2010). Τα δύο αντιπροσωπευτικά εργαλεία αξιολόγησης της κοινωνικής αντίληψης είναι: 1. Το Προφίλ Μη Λεκτικής Ευαισθησίας (Profile of Non-Verbal Sensitivity), που απαιτεί την αποκωδικοποίηση 220 μη λεκτικών συναισθηματικών σημείων μέσω προσώπου, σωματικών κινήσεων και φωνής (Rosenthal et al. 1979), και 2. Η Δοκιμασία Αναγνώρισης Κοινωνικών Σημείων (Social Cue Recognition Test), στην οποία το υποκείμενο πρέπει να απαντήσει σε ερωτήσεις που αφορούν τόσο αφηρημένα σημεία σε κοινωνικές καταστάσεις (συναισθήματα, κανόνες, σκοπούς που συμπεραίνονται σε μία διαπροσωπική συνθήκη) όσο και συγκεκριμένα σημεία (δράσεις και διάλογοι που παρατηρούνται σε μία κατάσταση) (Corrigan & Green 1993).

1.1.5.γ) Κοινωνική γνώση (social knowledge)

Αυτός ο τομέας αναφέρεται στην προϋπάρχουσα γνώση σχετικά με ρόλους, κανόνες και στόχους που διέπουν τις κοινωνικές καταστάσεις και καθοδηγούν τις εύστοχες κοινωνικές αλληλεπιδράσεις (Corrigan & Green 1992; 1993; Subotnik et al. 2006). Η κοινωνική γνώση μπορεί να αξιολογηθεί μέσω δοκιμασιών με χαρτί και μολύβι που εξετάζουν την επίγνωση του ατόμου ως προς το τι μπορεί να αναμένει σε διαφορετικές κοινωνικές συνθήκες (π.χ. στο γραφείο ενός γιατρού αντί σε ένα εστιατόριο). Ο συγκεκριμένος τομέας δεν έχει μελετηθεί επαρκώς στη σχιζοφρένεια όπως οι υπόλοιποι τομείς, ενώ αλληλεπικαλύπτεται με την κοινωνική αντίληψη, καθώς η επιτυχημένη κοινωνική γνώση απαιτεί επίγνωση των κατάλληλων σημείων που συμβαίνουν σε συγκεκριμένες κοινωνικές περιστάσεις (κοινωνική αντίληψη) και του τρόπου με τον οποίο κάποιος θα ανταποκριθεί σε αυτές.

Οι πιο συνηθισμένες δοκιμασίες αξιολόγησης της κοινωνικής γνώσης είναι: 1. Η Δοκιμασία Αναγνώρισης Κοινωνικών Χαρακτηριστικών (The Social Features Recognition Test), μία δοκιμασία πολλαπλής επιλογής που αξιολογεί τη γνώση του υποκειμένου για χαρακτηριστικά που αφορούν διαφορετικές καταστάσεις (ρόλους, κανόνες) (Corrigan & Green 1993), και 2. Η Δοκιμασία Κατανόησης Αλληλουχίας Σχημάτων - αναθεωρημένη έκδοση (Schema Comprehension Sequencing Test-Revised), που απαιτεί από το υποκείμενο να ταξινομήσει κάρτες που περιγράφουν δραστηριότητες με λογική συνέχεια βάσει κοινωνικών κανόνων (Corrigan & Addis 1995).

1.1.5.δ) Προκατάληψη στον αιτιολογικό προσδιορισμό (attributional bias)

Η προκατάληψη στον αιτιολογικό προσδιορισμό αναφέρεται στον τρόπο με τον οποίο κάποιος προσδιορίζει την αιτία των θετικών και αρνητικών συμβάντων της

ζωής του (σωστά ή με προκατάληψη). Οι αιτιολογικοί προσδιορισμοί μπορεί να αξιολογηθούν είτε μέσω ερωτηματολογίων (Kinderman & Bentall 1996) είτε μέσω κρίσης πράξεων μέσα από αλληλεπιδράσεις (Lee et al. 2004). Στις δοκιμασίες αυτές περιγράφονται διάφορες υποθετικές καταστάσεις και τα υποκείμενα καλούνται να επεξηγήσουν τον λόγο στον οποίο αποδίδουν τα συμβάντα. Η διαφοροποίηση-κλειδί γίνεται μεταξύ εξωτερικών αιτιολογικών προσδιορισμών (π.χ. αιτίες που σχετίζονται με άλλους ανθρώπους), εξωτερικών καταστασιακών αιτιολογικών προσδιορισμών (αιτίες που σχετίζονται με περιστασιακούς ή τυχαίους παράγοντες) και εσωτερικών αιτιολογικών προσδιορισμών (αιτίες που σχετίζονται με τον εαυτό).

Οι δοκιμασίες που έχουν χρησιμοποιηθεί βάσει βιβλιογραφίας για την αξιολόγηση αυτού του τομέα της κοινωνικής νόησης είναι: 1. Το Ερωτηματολόγιο Αιτιολογικού προσδιορισμού (Attributional Style Questionnaire), το οποίο απαιτεί από τον συμμετέχοντα να κατανοήσει τα αίτια κάποιων υποθετικών γεγονότων και στη συνέχεια να αξιολογήσει και να αποδώσει την αιτία του γεγονότος κατά πόσο είναι εσωτερική ή εξωτερική, σταθερή ή ασταθής, παγκόσμια ή συγκεκριμένη. Το εργαλείο περιλαμβάνει έξι θετικά και έξι αρνητικά υποθετικά γεγονότα (Peterson et al. 1982), 2. Το Ερωτηματολόγιο Προσδιορισμού Εσωτερικών, Προσωπικών και Καταστασιακών Αιτιών (Internal, Personal and Situational Attributions Questionnaire), το οποίο έχει 32 λήμματα που περιγράφουν 16 θετικές και 16 αρνητικές κοινωνικές καταστάσεις σε δεύτερο πρόσωπο (π.χ. "Ένας φίλος σου λέει ότι σε σέβεται" και "Ένας φίλος σκέφτεται ότι είσαι ενδιαφέρουσα"). Για κάθε λήμμα, το υποκείμενο πρέπει να συντάξει μια ενιαία, κατά πάσα πιθανότητα, αιτιακή εξήγηση για την κατάσταση που περιγράφεται και στη συνέχεια πρέπει να κατηγοριοποιήσει την αιτία αυτή είτε ως εσωτερική (κάτι που σχετίζεται με τον ερωτώμενο), είτε ως προσωπική (κάτι που σχετίζεται με άλλο/α άτομο/α) είτε ως

καταστασιακή (κάτι που σχετίζεται με τις περιστάσεις ή την τύχη) (Kinderman & Bentall 1996), και 3. Το Ερωτηματολόγιο Επιθετικότητας Διφορούμενων Προσθέσεων (Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire), στο οποίο το υποκείμενο διαβάζει 15 ιστορίες που περιγράφουν κοινωνικές καταστάσεις με αρνητικά αποτελέσματα και πρέπει να απαντήσει σε ερωτήσεις σχετικά με τις προθέσεις των χαρακτήρων και πώς το ίδιο θα ανταποκρίνονταν στην ίδια κατάσταση. Οι ιστορίες αφορούν τρεις κατηγορίες καταστάσεων, οι οποίες θεωρούνται «τυχαίες», «εκ προθέσεως» ή «διφορούμενες» ως προς την αιτία των αρνητικών αποτελεσμάτων (Combs et al. 2007).

1.1.5.ε) Θεωρία του Νου (Theory of Mind)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω, η ΘτΝ είναι μια σημαντική πτυχή της κοινωνικής νόησης, και ορίζεται ως η ικανότητα να συμπεραίνουμε και να προβλέπουμε τις προθέσεις, τις σκέψεις, τις επιθυμίες, τα συναισθήματα, τις συμπεριφορικές αντιδράσεις, τα σχέδια και τις πεποιθήσεις των άλλων ανθρώπων, μέσω της επίγνωσης ότι οι άλλοι διαθέτουν σκέψεις, πληροφορίες και κίνητρα που μπορεί να διαφέρουν από τα δικά μας (Sabbagh 2004; Green et al. 2008; Frith & Frith 2011; Korkmaz 2011; Mathersul et al. 2013). Οι διαδικασίες που αφορούν τη ΘτΝ περιλαμβάνουν την ικανότητα κατανόησης των εσφαλμένων πεποιθήσεων, των υπαινιγμών, των προθέσεων, του χιούμορ, της εξαπάτησης, της μεταφοράς και της ειρωνείας. Τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ΘτΝ θα αναφερθούν στο επόμενο κεφάλαιο αναλυτικά.

1.2 Πώς αξιολογούμε τη Θεωρία του Νου (ΘτΝ)

Με την επέκταση των ερευνών που αφορούν τη ΘτΝ στη σχιζοφρένεια έχει δημιουργηθεί ένας μεγάλος αριθμός εργαλείων για την αξιολόγηση της. Παλιότερες

μελέτες έχουν τονίσει την σημασία της επαναληψιμότητας των αποτελεσμάτων που μελετούν την ίδια θεωρητική κατασκευή, εν προκειμένης «Θεωρία του Νου», και της διασφάλισης ότι τα εργαλεία που χρησιμοποιούνται έχουν καλές ψυχομετρικές ιδιότητες. Παρόλα αυτά, η εισαγωγή πολλών εργαλείων εκτίμησης της ΘτΝ δεν συνοδεύτηκε από την αξιολόγηση των ψυχομετρικών τους ιδιοτήτων (Harrington et al. 2005b).

Αυτό το έλλειμμα εξηγεί ενδεχομένως, τουλάχιστον εν μέρει, τις αποκλίσεις στα ευρήματα των διαφόρων ερευνών. Τα εργαλεία αξιολόγησης της ΘτΝ σε γενικές γραμμές είτε έχουν δημιουργηθεί πάνω σε κάποια θεωρητική βάση είτε έχουν χρησιμοποιηθεί παλαιότερα στις αναπτυξιακές διαταραχές σε παιδιά, στις οποίες έχουν βρεθεί καλές ψυχομετρικές ιδιότητες, όπως η εγκυρότητα κατασκευής (construct validity). Παρόλα αυτά σχεδόν χωρίς καμία εξαίρεση, δεν υπάρχουν στοιχεία από οποιαδήποτε προσπάθεια μέτρησης των ψυχομετρικών ιδιοτήτων σε πληθυσμό ενηλίκων, όπως η αξιοπιστία χορήγησης- επαναχορήγησης (test-retest) ή η εγκυρότητα κριτηρίου (criterion validity). Επιπλέον, πολλές από τις μελέτες χρησιμοποίησαν μόνο ένα είδος εργαλείου, μη επιτρέποντας με αυτό τον τρόπο την εκτίμηση της συγκλίνουσας εγκυρότητάς τους (convergent validity).

Ακολουθώντας την κατηγοριοποίηση των Langdon και συνεργατών (2002) τα εργαλεία διαχωρίζονται ευρέως σε δύο μεγάλες κατηγορίες σύμφωνα με τη θεωρητική κατασκευή (την εκδοχή της ΘτΝ) που αξιολογείται: 1) εσφαλμένης πεποίθησης και εξαπάτησης, και 2) κατανόησης πραγματιστικού (pragmatic) λόγου. Δύο εργαλεία που δεν ταιριάζουν απόλυτα με τις παραπάνω κατηγορίες, θεωρήθηκαν συμβατικά μία επιπλέον κατηγορία. Επιπρόσθετα, πέντε ακόμη περισσότερο σύνθετα εργαλεία τα οποία απαιτούν την κατανόηση μίας ανώτερου επιπέδου ικανότητα της ΘτΝ συνιστούν μία ξεχωριστή κατηγορία.

1) Οι Δοκιμασίες Εσφαλμένης Πεποίθησης (False Belief Stories) (Wimmer & Perner 1983; Perner et al. 1989; Frith & Corcoran, 1996) αποτελούν το είδος που χρησιμοποιείται συχνότερα για την αξιολόγηση της ΘτΝ στις έρευνες που αφορούν τον αυτισμό, τις αναπτυξιακές διαταραχές και τη σχιζοφρένεια. Παρόλο που μπορεί να έχουν διάφορες μορφές, οι δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης στην πρώτη εκδοχή τέτοιου είδους ιστορίας εμπλέκουν ένα υποκείμενο (π.χ. την Sally) που βρίσκεται σε ένα δωμάτιο με ένα αντικείμενο, το οποίο τοποθετεί σε ένα συγκεκριμένο μέρος (π.χ. καλάθι) πριν φύγει από το δωμάτιο. Ενώ η Sally λείπει από το δωμάτιο, ένα άλλο υποκείμενο (π.χ. η Anne) μπαίνει στο δωμάτιο και μετακινεί το αντικείμενο σε μία νέα θέση. Ο συμμετέχων τότε ερωτάται σε ποιο σημείο θα ψάξει η Sally για το αντικείμενο όταν θα επιστρέψει στο δωμάτιο. Αν ο συμμετέχων πει πως η Sally θα ψάξει στην αρχική θέση, τότε δηλώνει πως αναγνωρίζει ότι η Sally έχει μία άποψη που διαφέρει από την πραγματική κατάσταση των πραγμάτων (μια εσφαλμένη πεποίθηση), το λόγο για τον οποίο η Sally έχει αυτή την πεποίθηση (διότι δεν ήταν παρούσα όταν το αντικείμενο μετακινήθηκε), και πως αυτή η πεποίθηση θα επηρεάσει τις πράξεις της (Baron-Cohen et al. 1985).

Αυτού του είδους οι δοκιμασίες αξιολογούν την *πρώτης τάξεως* ικανότητα της ΘτΝ, την κατανόηση ότι κάποιος λειτουργούν στη βάση διαστρεβλωμένης πεποίθησης για την πραγματικότητα, παραδοσιακά αναφερόμενη ως η ειδοποιός ιδιότητα για την ύπαρξη ή μη, ΘτΝ (Pylyshyn 1978). Επειδή οι δοκιμασίες αυτές είχαν σχεδιαστεί για χρήση σε παιδιά, αναπτύχθηκαν για τους ενήλικες οι δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης *δεύτερης τάξης*, στις οποίες ένα άτομο λειτουργεί με εσφαλμένη πεποίθηση για την πεποίθηση ενός άλλου ατόμου και ο εξεταζόμενος οφείλει να την αναγνωρίσει.

Οι πρώτης και δεύτερης τάξης δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης που απαιτούν λεκτικές απαντήσεις, χρησιμοποιούνται πιο συχνά στην αξιολόγηση της ΘτΝ, συγκεκριμένα σε 13 από τις 30 μελέτες που ανασκοπήθηκαν από τους Langdon και συνεργάτες (2002) στη σχιζοφρένεια. Παρόλο που χρησιμοποιούνται τόσο συχνά, υπάρχει αξιοσημείωτη ασυμφωνία μεταξύ των δοκιμασιών πρώτης και δεύτερης τάξης όσον αφορά τη διακριτική τους εγκυρότητα. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια είχαν χαμηλότερη επίδοση σε σχέση με τους υγιείς σε μόνο τρεις από τις επτά μελέτες που έκαναν αυτή τη σύγκριση χρησιμοποιώντας και της πρώτης και της δεύτερης τάξης δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης. Αντιθέτως, όλες οι έρευνες που χρησιμοποίησαν δοκιμασίες δεύτερης τάξης εσφαλμένης πεποίθησης, ανέδειξαν σημαντικό έλλειμμα της ΘτΝ στην ομάδα των ασθενών με σχιζοφρένεια σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες. Κατά συνέπεια, φαίνεται πως οι δοκιμασίες δεύτερης τάξης είναι πιο κατάλληλες για την αξιολόγηση της ΘτΝ σε αυτόν τον πληθυσμό.

Μία επιπλέον δοκιμασία αξιολόγησης που χρησιμοποιείται συχνά μαζί με τις δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης, είναι η Δοκιμασία Εξαπάτησης (Deception task) (Sodian & Frith 1992). Σε αυτήν ο ήρωας μίας ιστορίας δίνει λανθασμένες πληροφορίες σε ένα άλλο πρόσωπο, προκειμένου να επιτύχει ένα συγκεκριμένο σκοπό. Στις δοκιμασίες πρώτης τάξης, ο εξεταζόμενος πρέπει σε γενικές γραμμές να εξηγήσει για ποιο λόγο ο ήρωας έδωσε λανθασμένες πληροφορίες, επιδεικνύοντας την ικανότητα του να αναγνωρίζει τον σκοπό του ήρωα και την επίδραση των λανθασμένων πληροφοριών στις πεποιθήσεις των άλλων. Οι ιστορίες εξαπάτησης δεύτερης τάξης σε γενικές γραμμές περιλαμβάνουν ήρωες που αγνοούν τις λανθασμένες πληροφορίες, καθώς γνωρίζουν πως οι ήρωες που τους δίνουν τις πληροφορίες προσπαθούν να τους εξαπατήσουν. Οι πρώτης και δεύτερης τάξης δοκιμασίες εξαπάτησης είναι το δεύτερο ευρέως χρησιμοποιούμενο εργαλείο, όμως

συνοδεύονται πάντα από δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης, με στόχο μία ολοκληρωμένη αποτίμηση της ικανότητας πρώτης ή/και δεύτερης τάξης της ΘτΝ. Η διακριτική εγκυρότητα των δοκιμασιών εξαπάτησης είναι παρόμοια με αυτή των δοκιμασιών εσφαλμένης πεποίθησης, με τις δοκιμασίες πρώτης τάξης να έχουν φτωχότερες ενδείξεις ανίχνευσης των ελλειμμάτων της ΘτΝ από αυτές της δεύτερης τάξης.

Έχουν δημιουργηθεί επίσης δύο ειδών μη λεκτικές αλλά οπτικές δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης πρώτης τάξης που χαρακτηρίζονται από διακριτική εγκυρότητα. Η πρώτη, η *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης μέσω Εικονογραφημένων Ιστοριών (False Belief Picture Sequencing)* συνίσταται σε ένα σύνολο τεσσάρων εικόνων σε αλληλουχία, που κατασκευάστηκε από τους Langdon και συνεργάτες (1997) βασισμένο σε αυτό που χρησιμοποίησαν οι Baron-Cohen και συνεργάτες (1986) για να εκτιμήσουν την πρώτης τάξεως ικανότητα των παιδιών να συμπεράνουν την ψυχική κατάσταση των άλλων, ανεξάρτητα από τη λεκτική τους ικανότητα (Brüne & Bodenstein 2005). Το άλλο μη λεκτικό εργαλείο των Sarfati και συνεργατών (1997), η *Δοκιμασία Θεωρίας του Νου μέσω Κινουμένων Σχεδίων (Theory of Mind Comic Strip)* απαιτεί από τους εξεταζόμενους να αναγνωρίσουν ανάμεσα σε διάφορες επιλογές την εικόνα που ταιριάζει καλύτερα στην ιστορία, η οποία είναι παρόμοια με τις προαναφερόμενες ιστορίες εσφαλμένης πεποίθησης. Ορισμένες ακόμη συναφείς δοκιμασίες που ανήκουν στην ευρύτερη κατηγορία των δοκιμασιών εσφαλμένης πεποίθησης είναι: 1. Η Δοκιμασία των Smarties (The Smarties Test), ουσιαστικά αποτελείται από ένα κουτί εξαπάτησης στο οποίο αντί για σοκολατάκια smarties τοποθετούμε μαρκαδόρους και ρωτάμε το υποκείμενο που δεν γνωρίζει τίποτα τί έχει μέσα το κουτί, εφόσον στο υποκείμενο δείξουμε τα μολύβια, το ρωτάμε έπειτα τι θα απαντήσει ένα άλλο υποκείμενο που δεν γνωρίζει τί περιέχει

το κουτί (Perner et al. 1989), 2. Οι παράξενες ιστορίες της Happe (Happé's Strange Stories), είναι 24 σύντομες ιστορίες που περιλαμβάνουν προσποιήσεις, αστεία, ψέματα, κατά συνθήκη ψέματα, παρανοήσεις, πείσματα, μεταφορές, ειρωνείες, διπλές εξαπατήσεις, αντιφατικά συναισθήματα και παραλήψεις. Οι ιστορίες συνοδεύονται από δύο ερωτήσεις αξιολόγησης: την ερώτηση κατανόησης, «Είναι αλήθεια, αυτό που είπε ο X;» και την ερώτηση αιτιολόγησης, «Γιατί το είπε αυτό ο X;» (Happé 1994), 3. Η Υποκειμενική Αξιολόγηση της ΘτΝ (Subjective ToM Assessment) περιλαμβάνει 10 θετικές ή αρνητικές προτάσεις που διαχωρίζονται σε δύο υποκλίμακες. Οι προτάσεις περιγράφουν διάφορους τύπους σχέσεων που μπορεί να έχει κάποιος με τους άλλους, προκαλώντας είτε μια νοητική (σκέψεις, τάσεις, συμπεριφορές) είτε μια συναισθηματική (συναισθήματα, αισθήματα) αντίληψη. Κατά συνέπεια, η νοητική υποκλίμακα της ΘτΝ αξιολογεί την ικανότητα να μπορεί να κατανοήσει, να συμπεράνει ή να ερμηνεύσει τις νοητικές καταστάσεις των άλλων (π.χ. «μπορώ εύκολα να συναγάγω τις προθέσεις κάποιου») και η συναισθηματική υποκλίμακα της ΘτΝ αξιολογεί την ικανότητα να μπορεί να συνάγει ή να κατανοεί τα συναισθήματα των άλλων ή να ενεργεί ως απάντηση στα συναισθήματα που παρατηρεί σε άλλους ανθρώπους (π.χ. «μπορώ εύκολα να εντοπίσω τα συναισθήματα που βιώνει ένα άτομο») (Duval et al. 2010), 4. Η Δοκιμασία Maxi (The Maxi Test) είναι μία δοκιμασία μη αναμενόμενης μεταφοράς αντικειμένου και αποτελεί ουσιαστικά μία παραλλαγή της γνωστής δοκιμασίας Sally- Anne (Sally-Anne test) (Wimmer & Perner 1983), και 5. Η δοκιμασία της ΘτΝ (The ToM Test) αποτελείται από 78 ιστορίες και σχέδια (ζωγραφιές) και το υποκείμενο πρέπει να απαντήσει σε διάφορες ερωτήσεις. Η δοκιμασία περιλαμβάνει τρεις υποκλίμακες: (α) πρόδρομοι της ΘτΝ (ΘτΝ1: π.χ. αναγνώριση συναισθημάτων, προσποίηση), (β) πρώτες εκδηλώσεις της αυθεντικής ΘτΝ (ΘτΝ2: π.χ. πεποιθήσεις πρώτης τάξης, κατανόηση

εσφαλμένων πεποιθήσεων), και (γ) ανώτερες πτυχές της ΘτΝ (δηλ. ΘτΝ3 π.χ. πεποιθήσεις δεύτερης τάξης, κατανόηση του χιούμορ) (Muris et al. 1999).

2) Η επόμενη ομάδα εργαλείων απαιτεί την κατανόηση του πραγματιστικού λόγου. Οι δοκιμασίες αυτές συνίστανται σε μία σειρά δηλώσεων που παρουσιάζονται στον εξεταζόμενο και έπειτα του ζητείται να εξηγήσει το πραγματικό νόημα ή το νόημα που υπονοείται. Οι *Δοκιμασίες Ειρωνείας (Irony Task)* (Happe 1993) και *Υπαινιγμού (Hinting Task)* (Corcoran et al. 1995) αποτελούν τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα εργαλεία και ακολουθούν οι μεταφορές (Happe 1993) και οι παροιμίες (Brune & Bodenstein 2005). Συγκεκριμένα στην *Δοκιμασία Υπαινιγμού (Hinting Task)*, αφού διαβαστούν οι ιστορίες στον εξεταζόμενο (10 ιστορίες), έπειτα ερωτάται τι πραγματικά εννοούσε το υποκείμενο της κάθε ιστορίας με αυτό που είπε, πρέπει δηλαδή να συμπεράνει την πρόθεση του υποκειμένου που κρύβεται πίσω από τον έμμεσο προφορικό λόγο. Όλες αυτές οι δοκιμασίες έχουν καταδείξει διακριτική εγκυρότητα σε κάθε έρευνα που χρησιμοποιήθηκαν, κατά τη σύγκριση ασθενών με σχιζοφρένεια με υγιή πληθυσμό.

3) Υπάρχουν δύο ακόμη εργαλεία αξιολόγησης που δεν ταιριάζουν ούτε με τις δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης/εξαπάτησης ούτε με την κατανόηση του πραγματιστικού λόγου. Η πρώτη κατηγορία δοκιμασιών αξιολόγησης – συμπλήρωση της ιστορίας με πρόθεση – απαιτεί από τους εξεταζόμενους να συμπεράνουν την πρόθεση των ηρώων της ιστορίας. Συγκεκριμένα, η *Δοκιμασία Απόδοσης Πρόθεσης στον Χαρακτήρα (Character Intention Task)* (Sarfati et al. 1997) απαιτεί από τον εξεταζόμενο να αναγνωρίσει την πρόθεση του υποκειμένου της ιστορίας που τον παρακίνησε να δράσει με αυτόν τον τρόπο, ενώ παράλληλα εμπλέκεται άλλος ένας χαρακτήρας που δραστηριοποιείται σε σχέση με την πλοκή της ιστορίας. Οι Sarfati και συνεργάτες (1999) και οι Passerieux και Hardy- Bayle (2000) περιλάμβαναν

λεκτικές ή μη λεκτικές μορφές της δοκιμασίας αυτής με σκοπό να συνεξεταστεί η επίδραση της λεκτικής και της μη λεκτικής παρουσίας της ιστορίας.

Το δεύτερο είδος δοκιμασιών αξιολόγησης αυτής της κατηγορίας αποτελείται από πεποιθήσεις, γεγονότα και αξίες που χρησιμοποιήθηκαν από τους Pilowsky και συνεργάτες (2000). Το περιεχόμενο αυτών των δοκιμασιών φαίνεται παρόμοιο με τις δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης, καθώς η σωστή απάντηση απαιτεί την κατανόηση διάκρισης ανάμεσα στις δικές μας πεποιθήσεις και αξίες από αυτές των άλλων ανθρώπων. Παρόλα αυτά, η επίδοση σε αυτές τις δοκιμασίες αξιολόγησης δεν ήταν ικανή να διαφοροποιήσει τους ασθενείς με σχιζοφρένεια από την υγιή ομάδα ελέγχου.

4) Απομένουν πέντε δοκιμασίες αξιολόγησης που είναι περισσότερο πολύπλοκες τόσο επειδή απαιτούν την κατανόηση μίας ανώτερου επιπέδου ΘτΝ όσο και λόγω της ιδιαίτερης φύσης των εργαλείων (σύνθετες ιστορίες κοινωνικού περιεχομένου, οπτικά ερεθίσματα π.χ. εικόνες με την περιοχή των ματιών ή καρτούν, οπτικοακουστικά ερεθίσματα π.χ. βιντεοταινίες με κοινωνικές συνεντεύσεις και αλληλεπιδράσεις), καθώς και γιατί ορισμένες από αυτές τις δοκιμασίες παρέχουν μία επιπλέον δυνατότητα βαθμολόγησης των απαντήσεων ώστε να εξαχθούν ευρήματα αναφορικά με δύο συνιστώσες της ΘτΝ, την νοητική (cognitive) και τη συναισθηματική (affective) ΘτΝ, στις οποίες θα αναφερθούμε παρακάτω.

Το πρώτο εργαλείο αξιολόγησης αποτελείται από μία ιδιαίτερα σύνθετη δοκιμασία αξιολόγησης της ΘτΝ που εμπίπτει σε αυτήν την κατηγορία λόγω της πολυπλοκότητάς της, είναι η *Δοκιμασία Αναγνώρισης Ατοπήματος (The Faux Pas Recognition Test, Faux Pas)* (Baron-Cohen et al. 1999). Το ατόπημα συμβαίνει (faux pas) όταν σε μία κοινωνική συνθήκη κάποιος λέει κάτι που δεν θα έπρεπε να πει ή κάτι περίεργο, χωρίς να γνωρίζει ή να κατανοεί ότι δεν θα έπρεπε να το είχε πει. Η

δοκιμασία αυτή απαιτεί ανώτερης τάξης ικανότητες της ΘτΝ, καθώς για να κατανοήσει κάποιος το ατόπημα, πρέπει να αναπαραστήσει δύο νοητικές καταστάσεις, ότι το άτομο που το λέει δεν γνωρίζει ότι δεν πρέπει να το πει και ότι το άτομο που το ακούει θα νιώσει πληγωμένο ή προσβεβλημένο. Κατά συνέπεια γίνεται εμφανές ότι δεν αποτελεί ένα παραδοσιακό εργαλείο αξιολόγησης της ΘτΝ, εφόσον περιλαμβάνει τόσο μία νοητική όσο και μία συναισθηματική συνιστώσα. Η νοητική ΘτΝ (cognitive ToM) αναφέρεται στην ικανότητα να κατανοείς και να εξάγεις συμπεράσματα για την ψυχική κατάσταση των άλλων ανθρώπων όσον αφορά προθέσεις (γνώμες, σκέψεις, επιθυμίες, κίνητρα κτλ.) ενώ η συναισθηματική ΘτΝ (affective ToM) αφορά στην ικανότητα να κατανοείς μέσω ενσυναίσθησης και να εξάγεις συμπεράσματα για την ψυχική κατάσταση των άλλων όσον αφορά τα συναισθήματά τους (Shamay-Tsoory et al. 2007c). Στον εξεταζόμενο διαβάζονται με τυχαία σειρά 20 ιστορίες (10 ιστορίες με ατόπημα και 10 ιστορίες ελέγχου) και έπειτα καλείται να απαντήσει σε μία ερώτηση αναγνώρισης του ατοπήματος, σε 4 ερωτήσεις εξακρίβωσης-διερεύνησης του ατοπήματος και σε δύο ερωτήσεις ελέγχου (κατανόησης της ιστορίας). Επιπλέον, ο συμμετέχων μπορεί να διαβάσει τις ιστορίες σε χαρτί που είναι τοποθετημένο μπροστά του, ώστε να αποφευχθούν προβλήματα μνήμης (Stone et al. 1998). Σε όλες τις μελέτες που χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος η επίδοση των ασθενών με σχιζοφρένεια υπήρξε σημαντικά χαμηλότερη από αυτή των υγιών συμμετεχόντων (Abu-Akel et al. 2004; Martino et al. 2007; Zhu et al. 2007; Herold et al. 2007; Shur et al. 2008; de Achaval et al. 2010).

Το δεύτερο εργαλείο αξιολόγησης αυτής της κατηγορίας είναι η *Δοκιμασία Νοητικής και Συναισθηματικής Κατανόησης της Οπτικής (του άλλου) (Cognitive Emotional Perspective Taking Task- CEPTT)* (Hynes et al. 2006) που δίνει έμφαση στη ρητή νοητική- γλωσσική οπτική της ΘτΝ. Η δοκιμασία αυτή είναι ένα εργαλείο

αξιολόγησης της συναισθηματικής και της νοητικής κατανόησης της οπτικής (του άλλου) (ΘτΝ) και των εσφαλμένων πεποιθήσεων. Αποτελείται από 28 σενάρια-ιστορίες για τα οποία ο εξεταζόμενος οφείλει να αποδώσει πρόθεση σε κάποιον χαρακτήρα από τις ιστορίες που διάβασε, 14 ιστορίες με συναισθηματικό ερέθισμα (συναισθηματική κατανόηση της οπτικής (του άλλου) - EPT) και 14 ιστορίες χωρίς συναισθηματικό ερέθισμα (νοητική κατανόηση της οπτικής (του άλλου) – CPT). Πιο συγκεκριμένα, οι ιστορίες νοητικής κατανόησης της οπτικής (του άλλου) (CPT) απαιτούν από τον εξεταζόμενο να κάνει μία απόδοση νοητικού περιεχομένου για έναν χαρακτήρα της κάθε ιστορίας (δηλαδή αναφορικά με το τί σκέφτεται ή επιθυμεί) χωρίς όμως να απαιτείται κάποιου είδους συναισθηματική κατανόηση, ενώ στις ιστορίες της συναισθηματικής κατανόησης της οπτικής (του άλλου) (EPT) απαιτείται η απόδοση συναισθήματος στους χαρακτήρες της κάθε ιστορίας (δηλαδή τί νιώθει). Όλες οι ιστορίες νοητικής κατανόησης της οπτικής (του άλλου) (CPT) εμπεριέχουν δεύτερης τάξης αποδόσεις νοητικού περιεχομένου, που σημαίνει ότι οι πράξεις του εκάστοτε χαρακτήρα μπορεί να εξηγηθούν μόνο λαμβάνοντας υπόψιν τις σκέψεις ενός χαρακτήρα για τις σκέψεις ενός άλλου χαρακτήρα. Στις ιστορίες συναισθηματικής κατανόησης της οπτικής (του άλλου) (EPT), τα συναισθήματα του χαρακτήρα για τον οποίον γίνεται η ερώτηση ρυθμίζονται/εξαρτώνται από τα συναισθήματα ενός άλλου χαρακτήρα, καταστρώντας αυτές τις ιστορίες δεύτερης τάξης αποδόσεις συναισθηματικού περιεχομένου. Η δοκιμασία νοητικής και συναισθηματικής κατανόησης της οπτικής (του άλλου) (CEPTT) έχει χρησιμοποιηθεί σε μελέτες σε υγιή πληθυσμό (Hynes et al. 2006) και σε ασθενείς με διπολική διαταραχή (Schenkel et al. 2014).

Επειδή η κατανόηση της νοητικής συνιστώσας της ΘτΝ περιλαμβάνει και άλλες νοητικές ικανότητες (Sabbagh, Moulson & Harkness 2004), ορισμένοι θεωρητικοί

ανέπτυξαν δοκιμασίες που αφορούν την ικανότητα του συμμετέχοντα να «διαβάσει», να κατανοήσει την ψυχική κατάσταση των άλλων, μέσω διαβάσματος των ματιών ή των εκφράσεων του προσώπου (Baron-Cohen et al. 2001). Αυτού του είδους οι δοκιμασίες, σε αντίθεση με τις δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης, υπαινιγμού και αναγνώρισης αποπήματος, απαιτούν πιο αυτοματοποιημένες δεξιότητες (reflexive) αποκωδικοποίησης (decoding) και όχι τόσο τη συλλογιστική για τις νοητικές καταστάσεις εντός ενός σημασιολογικού πλαισίου, και αναφέρονται ως δεξιότητες κοινωνικής πρόσληψης ή αποκωδικοποίησης των ψυχικών καταστάσεων (Sabbagh et al. 2004; Bora et al. 2006; Gokcen et al. 2009). Η *Δοκιμασία Διαβάσματος του Νου στα Μάτια* (*Reading the Mind in the Eyes Test*), που δημιουργήθηκε από τους Baron-Cohen και συνεργάτες (2001) με σκοπό την ανίχνευση της κοινωνικής ευαισθησίας του υποκειμένου, είναι η τρίτη δοκιμασία αξιολόγησης της ΘτΝ αυτής της κατηγορίας.

Στη δοκιμασία αυτή παρουσιάζονται στον εξεταζόμενο μία σειρά από 27 φωτογραφίες που απεικονίζουν την περιοχή των ματιών στο πρόσωπο ηθοποιών, και του ζητείται να επιλέξει ποια από τις 4 λέξεις που υπάρχουν πάνω από την φωτογραφία, περιγράφουν καλύτερα τι νιώθει ή τι σκέφτεται το άτομο που απεικονίζεται. Κατ' επέκταση αξιολογεί πόσο καλά μπορεί το υποκείμενο να βάλει τον εαυτό του στη θέση κάποιου άλλου και να κατανοήσει την ψυχική του κατάσταση. Η συγκεκριμένη δοκιμασία έχει χρησιμοποιηθεί σε πολλές επιστημονικές μελέτες (Gokcen et al. 2009). Ωστόσο, στη μετα-ανάλυση των Bora και συνεργατών (2009a) το μέγεθος επίδρασης της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στους ασθενείς με σχιζοφρένεια σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες βρέθηκε πιο μικρό με αυτή τη δοκιμασία σε σύγκριση με άλλες δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ.

Εντούτοις, πρέπει να επισημανθεί ότι ορισμένοι μελετητές (π.χ. Barrera et al. 2013) και μία πρόσφατη μετα-ανάλυση (Bora et al. 2015) αναφέρουν τη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) ως εργαλείο μέτρησης της συναισθηματικής ΘτΝ (affective ToM) και αθροίζουν τα ευρήματα τους ως ενδείξεις αξιολόγησης της συναισθηματικής ΘτΝ (affective ToM), η οποία όμως είναι διαφορετική από τη συναισθηματική συνιστώσα της ΘτΝ (affective ToM) που αξιολογείται μέσω της δοκιμασίας αναγνώρισης αποπήματος (The Faux Pas Recognition Test), όπως προαναφέραμε. Επιπλέον, η δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) δεν μπορεί να θεωρηθεί ως εργαλείο αξιολόγησης αμιγώς της συναισθηματικής ΘτΝ (affective ToM) καθότι δεν αξιολογεί μόνο συναισθηματικές καταστάσεις (συναισθήματα) αλλά και νοητικές καταστάσεις (σκέψεις, προθέσεις), ως εκ τούτου δεν αποτελεί δοκιμασία αξιολόγησης της συναισθηματικής ΘτΝ (affective ToM).

Η τέταρτη δοκιμασία αξιολόγησης αυτής της κατηγορίας είναι η *Δοκιμασία Yoni* (*Yoni Task*) (Shamay-Tsoory et al. 2007a). Η δοκιμασία Yoni είναι μία δοκιμασία καρτούν μέσω υπολογιστή που αξιολογεί την ικανότητα κρίσης των ψυχικών καταστάσεων βάσει λεκτικών και βλεμματικών/εκφραστικών ερεθισμάτων. Το εργαλείο περιλαμβάνει 87 προσπάθειες στις οποίες ένα καρτούν με τη μορφή ενός προσώπου (emoticon) που ονομάζεται Yoni είναι τοποθετημένο στη μέση της οθόνης, με τέσσερις έγχρωμες φωτογραφίες είτε αντικειμένων που ανήκουν σε κάποια κατηγορία (πχ. έπιπλα, φρούτα) είτε προσώπων, μία σε καθεμία από τις γωνίες της οθόνης. Ο εξεταζόμενος πρέπει να πατήσει το γρηγορότερο το ποντίκι στη σωστή απάντηση (στην εικόνα που αναφέρεται ο Yoni) βασιζόμενος είτε στη λεκτική φράση στο πάνω μέρος της οθόνης ή/και στη βλεμματική έκφραση ή την έκφραση του προσώπου. Δύο ειδών ερεθίσματα μπορεί να είναι παρόντα: α) μόνο λεκτικά, β)

λεκτικά μαζί με βλεμματικά. Η δοκιμασία παρέχει τρεις συνθήκες: α) νοητική, δηλαδή κατανόηση πεποιθήσεων και επιθυμιών (πρώτης και δεύτερης τάξης), β) συναισθηματική, δηλαδή κατανόηση συναισθημάτων (πρώτης και δεύτερης τάξης), και γ) ουδέτερη, δηλαδή ερωτήσεις ελέγχου που δεν απαιτούν την απόδοση ψυχικής κατάστασης παρά μόνο την κατανόηση (πρώτης και δεύτερης τάξης), ενώ παράλληλα έχει αντίστοιχες νοητικές απαιτήσεις ως προς την προσοχή και τη μνήμη εργασίας, όπως και στις δύο συνθήκες αξιολόγησης της ΘτΝ. Στην νοητική συνθήκη, τόσο τα λεκτικά ερεθίσματα όσο και οι εκφράσεις του προσώπου του Yonι είναι ουδέτερα συναισθηματικά, ενώ στη συναισθηματική συνθήκη και τα δύο ερεθίσματα παρέχουν συναισθηματικές πληροφορίες (π.χ. “Ο Yonι σκέφτεται...”(νοητική συνθήκη-1^{ης} τάξης), ενώ “Ο Yonι αγαπά...”(συναισθηματική συνθήκη-1^{ης} τάξης). Στις δεύτερης τάξης συνθήκες τα τέσσερα ερεθίσματα αποτελούνται από εικόνες με πρόσωπα και η επιλογή της σωστής απάντησης απαιτεί την κατανόηση της αλληλεπίδρασης μεταξύ της κάθε εικόνας/προσώπου με την ψυχική κατάσταση του Yonι. Η βαθμολόγηση προκύπτει από την ορθότητα των απαντήσεων και τον χρόνο αντίδρασης. Η δοκιμασία Yonι έχει χρησιμοποιηθεί σε επιστημονικές μελέτες σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Shamay-Tsoory et al. 2007c), με διπολική διαταραχή (Andrews et al. 2013) και με εγκεφαλικές βλάβες (Shamay-Tsoory et al. 2007a).

Το πέμπτο είδος δοκιμασιών αξιολόγησης αυτής της κατηγορίας περιλαμβάνει δυο σύνθετες δοκιμασίες που αξιολογούν τη ΘτΝ μέσω οπτικοακουστικών μέσων (βιντεοταινία), την *Ταινία για την Αξιολόγηση της Κοινωνικής Νόησης (Movie for Assessment of Social Cognition - MASC)* και τη *Δοκιμασία Αναγνώρισης Συμπερασμάτων σε Κοινωνικά Πλαίσια (The Awareness of Social Inference Test-TASIT)*. Η αυξημένων απαιτήσεων δοκιμασία *Ταινία για την Αξιολόγηση της Κοινωνικής Νόησης (Movie for Assessment of Social Cognition - MASC)*, αξιολογεί

την ικανότητα των υποκειμένων να αποδώσουν προθέσεις, συναισθήματα και σκέψεις στους πρωταγωνιστικούς χαρακτήρες μίας βιντεοταινίας που παρακολουθούν (Dziobek et al. 2006). Πιο συγκεκριμένα, η δοκιμασία αφορά μια βιντεοταινία 15' στην οποία πρωταγωνιστούν τέσσερις νέοι άνθρωποι (δύο άνδρες και δύο γυναίκες) που περνούν μια βραδιά μαζί μαγειρεύοντας, τρώγοντας, και παίζοντας ένα επιτραπέζιο παιχνίδι. Δεδομένου ότι μόνο δύο από τους χαρακτήρες γνωρίζουν ήδη ο ένας τον άλλον και εξαιτίας διαφορετικών ενδιαφερόντων μεταξύ των τριών εξ αυτών, υπάρχουν κάποιες υποβόσκουσες συγκρούσεις στις αλληλεπιδράσεις. Η ταινία κάνει 45 παύσεις προκειμένου να θέσει ερωτήματα σχετικά με: (α) τις σκέψεις, (β) τα συναισθήματα, και (γ) τις προθέσεις ενός από τους χαρακτήρες κάθε φορά. Οι ερωτήσεις αφορούν κλασικές έννοιες της ΘτΝ, συμπεριλαμβανομένης της πρώτης και δεύτερης τάξης εσφαλμένες πεποιθήσεις, την εξαπάτηση, τα ατοπήματα (*faux pas*), τις μεταφορές, τον σαρκασμό και την πειθώ. Για κάθε ερώτηση, το υποκείμενο πρέπει να επιλέξει μία από τις τέσσερις πιθανές απαντήσεις σε μορφή πολλαπλών επιλογών. Για κάθε ερώτηση, κάθε μία από τις τέσσερις πιθανές απαντήσεις αντικατοπτρίζει: (1) την «ορθή» λογική της ΘτΝ (δηλαδή, την κατάλληλη βαθμίδα της συλλογιστικής της ΘτΝ), (2) την υπερβολική ΘτΝ, που αντιπροσωπεύει μία υπερβολική ερμηνεία στη συλλογιστική της απόδοσης ψυχικής κατάστασης, (3) την ανεπαρκή ΘτΝ ή την φτωχή συλλογιστική απόδοσης ψυχικής κατάστασης, και (4) καμία ικανότητα της ΘτΝ, ή μη ανάγκη ύπαρξης συλλογιστικής απόδοσης ψυχικής κατάστασης (δηλαδή, φυσική αιτιώδης συνάφεια). Το ποσοστό των σωστών απαντήσεων υποδεικνύει την συνολική ικανότητα συλλογιστικής της ΘτΝ. Επίσης, αθροίζονται οι τέσσερις κατηγορίες απαντήσεων ξεχωριστά. Η βαθμολόγηση αυτής της δοκιμασίας μπορεί επιπλέον να εξάγει άλλες δύο κατηγορίες ανάλογα με την συνιστώσα της ΘτΝ στην οποία απευθύνεται η κάθε ερώτηση: α) Νοητική ΘτΝ («Ποια είναι η σκέψη ή η

πρόθεση του X;») και β) Συναισθηματική ΘτΝ («Πώς νιώθει ο X;»). (Montag et al. 2010). Η δοκιμασία ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC) έχει χρησιμοποιηθεί σε επιστημονικές μελέτες σε ασθενείς με σύνδρομο Asperger (Dziobek et al. 2006), με σχιζοφρένεια (Montag et al. 2007) και με διπολική διαταραχή (Montag et al. 2010).

Η δεύτερη σύνθετη δοκιμασία αξιολόγησης της κατηγορίας με οπτικοακουστικά μέσα είναι η Δοκιμασία Αναγνώρισης Συμπερασμάτων σε Κοινωνικά Πλαίσια (The Awareness of Social Inference Test- TASIT) και αποτελείται από τρία μέρη. Το πρώτο μέρος αξιολογεί μία άλλη ικανότητα της κοινωνικής νόησης, την κοινωνική αντίληψη όπως έχουμε προαναφέρει, ενώ το δεύτερο και τρίτο μέρος αξιολογούν τη ΘτΝ. Στο πρώτο μέρος, το οποίο αξιολογεί την κοινωνική αντίληψη το υποκείμενο παρακολουθεί μέσω βίντεο 28 ιστορίες στις οποίες ηθοποιοί εμπλέκονται σε διφορούμενα σενάρια που εκπροσωπούν τα 6 βασικά συναισθήματα (χαρά, λύπη, θυμός, φόβος, έκπληξη, αηδία, ουδέτερο) και πρέπει να επιλέξει το συναίσθημα που αντιλήφθηκε. Το δεύτερο μέρος αποτελείται από 15 ιστορίες μέσω βίντεο στις οποίες δύο ηθοποιοί αναπαριστούν αλληλεπιδράσεις είτε με ειλικρίνεια είτε με σαρκασμό (απλό και αντιφατικό), προκειμένου να αξιολογηθεί η ΘτΝ. Οι διάλογοι είναι διφορούμενοι και απαιτούν την προσοχή του υποκειμένου στην συνολική συμπεριφορά, τον τόνο της φωνής, τις εκφράσεις του προσώπου και τους μορφασμούς ώστε να ερμηνεύσει την κατάσταση. Στο τέλος κάθε βίντεο, το υποκείμενο απαντά σε 4 ερωτήσεις που αφορούν σκέψεις, υπαινιγμούς, προθέσεις και συναισθήματα: α) «Τι σκέφτεται ο X;», β) «Τι εννοεί ο X όταν λέει ότι...;», γ) «Τι σκοπεύει να κάνει ο X;», δ) «Πώς νιώθει ο X;». Το τρίτο μέρος της δοκιμασίας αξιολογεί επίσης τη ΘτΝ μέσω 16 βίντεο-ιστοριών, παρέχοντας όμως επιπλέον πληροφορίες για την πραγματική κατάσταση των σχέσεων που διαδραματίζονται είτε

πριν είτε μετά τους διαλόγους μεταξύ δύο ή τριών ηθοποιών. Οι διάλογοι των ιστοριών περιλαμβάνουν είτε ψέματα (πχ. κατά συνθήκη ψεύδη) είτε σαρκασμό στις κοινωνικές συνδιαλλαγές. Το υποκείμενο καλείται να απαντήσει έπειτα σε 4 ερωτήσεις, όπως και στο δεύτερο μέρος, που αξιολογούν την ικανότητα αναγνώρισης της εξαπάτησης και του σαρκασμού, την πρόθεση του κάθε πρωταγωνιστή για την αποκάλυψη ή όχι της κυριολεκτικής σημασίας των λεγόμενων του και το συναίσθημα που προκάλεσε (Mc Donald et al. 2002). Η δοκιμασία αναγνώρισης συμπερασμάτων σε κοινωνικά πλαίσια (TASIT) έχει χρησιμοποιηθεί σε επιστημονικές μελέτες σε ασθενείς με κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις (Mcdonald et al. 2003), με σχιζότυπα χαρακτηριστικά προσωπικότητας (Jahshan & Sergi 2007), με σχιζοφρένεια και με διπολική διαταραχή (Rowland et al. 2013).

Πέραν των προαναφερθέντων δοκιμασιών, οι ερευνητές έχουν χρησιμοποιήσει επίσης υποκειμενικά εργαλεία αξιολόγησης, κυρίως μέσω της χρήσης κλιμάκων. Οι κλίμακες δημιουργούνται μέσω ερωτήσεων από συνεντεύξεις (Duval et al. 2010). Το καλύτερο παράδειγμα που αποτελεί και την τελευταία δοκιμασία αξιολόγησης αυτής της κατηγορίας είναι η *Κλίμακα Αξιολόγησης της Θεωρίας του Νοῦ (Theory of Mind Assessment Scale-TOMAS)* (Wellman & Liu 2004; Bosco et al. 2006; Martins-Junior et al. 2011). Η TOMAS είναι μία ημιδομημένη συνέντευξη 39 ερωτήσεων της ΘτΝ ανοικτού τύπου που επιτρέπει στον συνεντευξιζόμενο να εκφραστεί και να αναπτύξει την σκέψη του ελεύθερα. Αν οι απαντήσεις δεν προκύπτουν αυθόρμητα, ο συνεντευξιαστής μπορεί να ρωτήσει πιο ειδικά παραδείγματα από την καθημερινή ζωή για να εμπλουτιστεί η απάντηση. Η διαφορά αυτού του εργαλείου από τις υπόλοιπες δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ στις οποίες αξιολογείται η επίδοση σε προκαθορισμένες δοκιμασίες, είναι ότι η TOMAS αξιολογεί με άμεσες και ευθείες ερωτήσεις την ικανότητα του υποκειμένου να κατανοήσει την ψυχική κατάσταση,

τόσο τη δική του όσο και των άλλων. Αποτελείται από τέσσερις κλίμακες που αξιολογούν διαφορετικές οπτικές της ΘτΝ (1. Εγώ και ο εαυτός μου, 2. Οι άλλοι και ο εαυτός τους, 3. Εγώ και οι άλλοι, 4. Οι άλλοι και εγώ) και τρεις υποκλίμακες για την κάθε κλίμακα (1. Επίγνωση των ψυχικών καταστάσεων του εαυτού και των άλλων, 2. Αναγνώριση των αιτιακών σχέσεων μεταξύ διαφορετικών ψυχικών καταστάσεων, είτε μεταξύ τους είτε σε σχέση με το επικείμενο συμπεριφορικό αποτέλεσμα, 3. Αντίληψη της πραγματικότητας μέσω υιοθέτησης αποτελεσματικών στρατηγικών για την επίτευξη μίας επιθυμητής κατάστασης) (Bosco et al. 2006). Στη μελέτη των Bosco και συνεργατών (2009) βρέθηκε σημαντικό έλλειμμα της ΘτΝ στους ασθενείς με σχιζοφρένεια σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου των υγιών μαρτύρων, τόσο στη συνολική βαθμολογία της TOMAS όσο και στις βαθμολογίες των 4 κλιμάκων και των 3 υποκλιμάκων και των διαφορετικών ψυχικών καταστάσεων που διερευνήθηκαν, καταδεικνύοντας την ικανότητα της κλίμακας να ανιχνεύει τη δυσλειτουργία της ΘτΝ.

Από το σύνολο των ερευνών που χρησιμοποίησαν παραπάνω από ένα είδος αξιολόγησης της ΘτΝ, μόνο 5 (Herold et al. 2002; Langdon et al. 2002; Corcoran & Frith 2003; Janseen et al. 2003; Harrington et al. 2005b) εξέτασαν τη συγκλίνουσα εγκυρότητα των εργαλείων. Είναι κατά συνέπεια διαθέσιμα μόνο κάποια προκαταρκτικά αποτελέσματα αναφορικά: α) με τις λεκτικές ιστορίες εσφαλμένης πεποίθησης πρώτης και δεύτερης τάξης και τις ιστορίες εξαπάτησης, β) με τις αλληλουχίες εικόνων εσφαλμένης πεποίθησης και τις ιστορίες κατανόησης εξαπάτησης, ειρωνείας και μεταφοράς. Οι Langdon και συνεργάτες (2002) και οι Harrington και συνεργάτες (2005b), βρήκαν σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στις δοκιμασίες αλληλουχίας εσφαλμένης πεποίθησης και στις δοκιμασίες ειρωνείας αντίστοιχα. Επιπλέον, οι Corcoran και Frith (2003) και οι Janseen και συνεργάτες

(2003), βρήκαν θετικές συσχετίσεις ανάμεσα στις δοκιμασίες υπαινιγμού και στις δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης/εξαπάτησης. Οι Corcoran και Frith (2003) συμπεραίνουν ότι οι δοκιμασίες υπαινιγμού και οι δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης/εξαπάτησης αξιολογούν την ίδια θεωρητική κατασκευή (ΘτΝ) και κατά συνέπεια, μόνο μία από όλες τις συγκεκριμένες δοκιμασίες είναι αρκετή για την αξιολόγηση της.

Εν περιλήψει, από τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν σε δύο ή περισσότερες μελέτες, οι δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης δεύτερης τάξης και εξαπάτησης, η αλληλουχία εικόνων εσφαλμένης πεποίθησης, οι δοκιμασίες υπαινιγμού, ειρωνείας και συμμόρφωσης με τις παροιμίες, η δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος έχουν όλες διαφοροποιήσει με συνέπεια τα κλινικά από τα μη κλινικά δείγματα. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη συγκλίνουσα εγκυρότητα ή την εγκυρότητα κατασκευής και κατά συνέπεια χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση, για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων (Harrington et al. 2005b).

Το πλήθος των δοκιμασιών αξιολόγησης υποδεικνύει ότι η ΘτΝ μπορεί να εκτιμηθεί σε πολλά διαφορετικά επίπεδα. Εξαρτάται λοιπόν από τους ερευνητές που αναπτύσσουν τα εργαλεία, να προσδιορίσουν ποιες πλευρές της ΘτΝ αξιολογούν, όπως επίσης τον τρόπο με τον οποίο το εργαλείο που επέλεξαν, αξιολογεί το υπό διερεύνηση επίπεδο (Harrington et al. 2005b).

1.3 Θεωρία του Νου και Ψυχοπαθολογία

Η ΘτΝ είναι ελκυστική ως πεδίο διερεύνησης για τους κλινικούς ψυχοπαθολόγους, διότι στην πιο σύνθετη εκδοχή της είναι μοναδική στους ανθρώπους και διότι η απουσία της ή η δυσλειτουργία της μπορεί να ευθύνεται για ένα μεγάλο εύρος συμπεριφορικών διαταραχών στα παιδιά και στους ενήλικες (Brune

2006). Πρόσφατα διεξήχθη μία μετα-ανάλυση (Cotter et al. 2018) 24 ερευνών όσον αφορά τη ΘτΝ σε 30 διαφορετικούς κλινικούς πληθυσμούς, τα ευρήματα της οποίας ανέδειξαν τα ελλείμματα της ΘτΝ ως πιθανό πυρηνικό νοητικό φαινότυπο πολλών κλινικών (νευρολογικών, ψυχιατρικών και αναπτυξιακών) διαταραχών. Ανάμεσα στους διαφορετικούς κλινικούς πληθυσμούς, η δυσλειτουργία της ΘτΝ φάνηκε να είναι σε μεγάλο βαθμό παρόμοια σε μέγεθος με την δυσλειτουργία νοητικών λειτουργιών, που έχουν πολύ περισσότερο διερευνηθεί στο παρελθόν, όπως η μνήμη και οι εκτελεστικές λειτουργίες. Τα ελλείμματα της ΘτΝ στους ασθενείς με νευρολογικές και αναπτυξιακές διαταραχές είναι μέτριου προς μεγάλου μεγέθους ($-0,45 - 1,79$). Οι ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές (σχιζοφρένεια, 1^ο ψυχωσικό επεισόδιο, διπολική διαταραχή, καταθλιπτική διαταραχή, διαταραχή πανικού, διαταραχή γενικευμένου άγχους, διαταραχή κοινωνικού άγχους, ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, διαταραχές πρόσληψης τροφής, οριακή διαταραχή προσωπικότητας, διαταραχές κατάχρησης ουσιών) ανάδειξαν μεγαλύτερη διακύμανση ως προς την βαρύτητα των ελλειμμάτων της ΘτΝ ($-0,06 - 1,00$) πιθανόν λόγω μεγαλύτερης διακύμανσης της βαρύτητας και των φάσεων των διαταραχών. Όπως ήταν αναμενόμενο, τα μεγαλύτερα ελλείμματα σημείωσαν οι ασθενείς με νευρονοητικές διαταραχές ($-0,59 - 1,79$), αν και ιδιαίτερος μεγάλα ελλείμματα έδειξαν και οι ασθενείς με ψυχωσικές διαταραχές ($-0,96 - 1,00$) (Cotter et al. 2018). Παρακάτω θα αναφερθούμε στα κυριότερα εμπειρικά ευρήματα σχετικά με τη ΘτΝ στις ψυχικές νόσους, πλην της σχιζοφρένειας και της διπολικής διαταραχής, στις οποίες θα αναφερθούμε σε ειδικά κεφάλαια που ακολουθούν.

1.3.1 Αναπτυξιακές διαταραχές

Η διαταραχή αυτιστικού φάσματος είναι μία συχνή νευροαναπτυξιακή διαταραχή, με επιπολασμό 6/1000 παιδιά (Chakrabarti & Fombonne 2005). Η απαρχή

της σχετικής εμπειρικής έρευνας έγινε από τον Baron-Cohen (1988) που έθεσε το ερώτημα αν τα παιδιά με αυτισμό έχουν ΘτΝ. Μετά τις καινοτόμες δημοσιεύσεις των Kanner (1943) και Aspreger (1944) ως προς τα χαρακτηριστικά των παιδιών με αυτισμό, ένας μεγάλος αριθμός δημοσιεύσεων ανέφερε πως τα παιδιά με αυτισμό έχουν μεγάλο έλλειμμα στην εκτίμηση της ψυχικής κατάστασης των άλλων ατόμων αλλά και του εαυτού τους (Varga 2010). Το έλλειμμα της ΘτΝ βρέθηκε να συσχετίζεται με τις αποκλίσεις τους στην κοινωνική συμπεριφορά και στην πραγματιστική χρήση του λόγου (Baron-Cohen 1991; 1995).

Φαίνεται επίσης ότι το έλλειμμα της ΘτΝ διαφοροποιείται σημαντικά ανάλογα με την ηλικία των παιδιών με αυτισμό (Pellicano 2010). Ακόμη και άτομα με υψηλής λειτουργικότητας αυτισμό ή σύνδρομο Asperger, που τα καταφέρνουν σχετικά στις απλές δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης, εμφανίζουν δυσκολία στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ που απαιτούν ικανότητες συναισθαντικής κατανόησης (Baron-Cohen 2001). Σημαντικό είναι το εύρημα πως η δυσλειτουργία της ΘτΝ στον αυτισμό δεν είναι άμεσα εξαρτώμενη από την γενική νοημοσύνη και από άλλες νοητικές ικανότητες, χωρίς να γνωρίζουμε όμως κατά πόσο το έλλειμμα της ΘτΝ επιβαρύνεται από το χαμηλό νοητικό επίπεδο ή από δυσλειτουργίες σε άλλες νοητικές ικανότητες. Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι έφηβοι και ενήλικες με αυτισμό υψηλής λειτουργικότητας μπορεί να εκτελέσουν σωστά δοκιμασίες αξιολόγησης διαφορετικού επιπέδου δυσκολίας της ΘτΝ (Dahlgren & Trillingsgaard 1996) και μάλιστα αυξάνοντας την επίδοσή τους εφόσον έχουν επαρκές κίνητρο (Begeer et al. 2003) καθώς και σε δομημένες κοινωνικές αλληλεπιδράσεις (Ponnet et al. 2005).

Σε αντίθεση με τον αυτισμό, έχει βρεθεί πως παιδιά με άλλου είδους αναπτυξιακές διαταραχές, όπως ειδικές γλωσσικές διαταραχές (Perner 1989), σύνδρομο Down (Baron-Cohen et al. 1986) ή σύνδρομο Williams (Karmiloff-Smith

et al. 1995) δεν εμφανίζουν αξιόλογη δυσλειτουργία στην ικανότητα τους να κατανοούν την ψυχική κατάσταση του άλλου, παρόλο που οι δύο τελευταίες κατηγορίες εμφανίζουν χαμηλή νοημοσύνη. Όσον αφορά τα παιδιά με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής και υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ), σε μία πρόσφατη μελέτη των Mary και συνεργατών (2016) τα παιδιά με ΔΕΠΥ (ηλικίας 8-12 ετών με φυσιολογική νοημοσύνη) σημείωσαν σημαντικά χαμηλότερη επίδοση σε σύγκριση με τα υγιή παιδιά σε δοκιμασίες αξιολόγησης προσοχής, εκτελεστικών λειτουργιών (νοητική ευελιξία, σχεδιασμός, ικανότητα αναστολής) και ΘτΝ. Όταν όμως ελέγχθηκαν οι μεταβλητές της προσοχής και της ικανότητας αναστολής, η επίδοση των παιδιών με ΔΕΠΥ στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ ήταν ίδια με αυτήν των υγιών παιδιών. Διαφαίνεται λοιπόν ότι εν αντιθέσει με τον αυτισμό, τα ελλείμματα της προσοχής και των εκτελεστικών λειτουργιών ευθύνονται για τη δυσλειτουργία της ΘτΝ στη ΔΕΠΥ.

Κατά συνέπεια, η δυσλειτουργία της ΘτΝ στα παιδιά με αυτισμό δεν αποτελεί απλώς ένα έλλειμμα προσοχής ή γενικής νοημοσύνης. Ο συνδυασμός όλων των παραπάνω στοιχείων καταλήγει στην υπόθεση πως τα άτομα με αυτισμό έχουν εξειδικευμένο έλλειμμα ως προς την ικανότητα τους να κατανοούν την ψυχική κατάσταση του άλλου (mentalize) και να μπορούν να συναισθανθούν (empathy) (Baron-Cohen et al. 2001).

1.3.2 Διαταραχές προσωπικότητας

Ορισμένες μελέτες αναφέρουν ότι πολλοί ασθενείς με διαταραχές προσωπικότητας, ειδικά σχιζοειδή, σχιζότυπη, αντικοινωνική (Richell et al. 2003; Dolan & Fullam 2004), ναρκισσιστική, οριακή (Fonagy 1989) και παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας (Ang 2009), όπως και παιδιά με διαταραχή διαγωγής (Dodge 1993) μπορεί να εμφανίζουν ήπιου βαθμού ελλείμματα της ΘτΝ, όπως

αμέλεια ή αδυναμία να κατανοήσουν ότι οι άλλοι μπορεί να έχουν μία οπτική που να διαφέρει από τη δική τους, παρόλο που ορισμένοι γνωρίζουν πώς να εξαπατούν και να χειρίζονται τους άλλους προς δικό τους όφελος (ακόμη και τους θεραπευτές τους) (Brune 2005).

Η έρευνα σχετικά με τη ΘτΝ στις διαταραχές προσωπικότητας επικεντρώθηκε κυρίως στην «ψυχοπαθητικότητα». Τα συναισθηματικά ελλείμματα των ψυχοπαθθικών ασθενών έχει βρεθεί ότι υπάρχουν από την παιδική ηλικία. Έχει διατυπωθεί λοιπόν η άποψη ότι οι ψυχοπαθθικοί ασθενείς που εμφανίζουν δυσλειτουργία στη συναισθαντική τους κατανόηση, μπορεί να έχουν επίσης διαταραγμένη την ικανότητα της ΘτΝ. Τα ευρήματα αντιθέτως υποστηρίζουν, ότι οι ψυχοπαθθικοί ασθενείς διατηρούν άθικτη την ικανότητα τους να εκτιμούν την ψυχική κατάσταση των άλλων (Blair 2008). Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τους Dolan και Fullam (2004) οι ασθενείς με ψυχοπαθθική διαταραχή προσωπικότητας φαίνεται να χαρακτηρίζονται από έλλειψη ενδιαφέροντος για την επίδραση των βίαιων πράξεων τους στα «εν δυνάμει θύματα» τους, παρά από έλλειψη ικανοτήτων της ΘτΝ. Αυτή η έλλειψη ενδιαφέροντος για τους άλλους, παρά την άθικτη ικανότητα της ΘτΝ, πιθανόν να συμβάλλει στη διατήρηση του εγκληματικού τρόπου ζωής τους. Από αναπτυξιακή σκοπιά, ο Mealey (2003) κατέληξε πως οι ψυχοπαθθικοί ασθενείς χρησιμοποιούν τη ΘτΝ για να καταλάβουν τους άλλους, στερούμενοι όμως συναισθαντικών συναισθημάτων.

Σε δύο άλλες διαταραχές προσωπικότητας είναι σημαντική η μελέτη της ΘτΝ. Οι Langdon και Coltheart (1999) αξιολόγησαν μη κλινικό δείγμα που βαθμολογήθηκε υψηλά σε ερωτηματολόγιο σχιζότυπης διαταραχής προσωπικότητας και συνέκριναν τις ικανότητες της ΘτΝ μεταξύ ατόμων με υψηλό ή χαμηλό επίπεδο σχιζότυπων

χαρακτηριστικών. Ενδιαφέρον ήταν το εύρημα ότι τα άτομα με υψηλά σχιζοτυπικά χαρακτηριστικά είχαν χαμηλότερη επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ.

Η άλλη διαταραχή προσωπικότητας που συσχετίστηκε με δυσλειτουργία της ΘτΝ είναι η οριακή διαταραχή προσωπικότητας. Σύμφωνα με τους Fonagy και συνεργάτες (1996) ένα υψηλό ποσοστό ασθενών με οριακή διαταραχή προσωπικότητας και ιστορικό κακοποίησης είχαν χαμηλή ικανότητα της ΘτΝ. Το τραύμα, η ανικανότητα επίλυσης του τραύματος, η έλλειψη βασικής φιγούρας ασφαλείας στα πρώτα στάδια της ζωής αποτελούν πιθανούς παράγοντες ελλιπούς ανάπτυξης της ΘτΝ (Ang & Pridmore 2009). Επίσης, σε άλλη μελέτη γυναίκες με οριακή διαταραχή προσωπικότητας επέδειξαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας Ταινία Αξιολόγησης της Κοινωνικής Νόησης (Movie for the Assessment of Social Cognition, MASC), που εξετάζει την ικανότητα των ατόμων να αναγνωρίσουν τα συναισθήματα, τις σκέψεις και τις προθέσεις των άλλων ατόμων (Preißler et al. 2010). Ωστόσο, η μελέτη των Arntz και συνεργατών (2009) όχι μόνο δεν βρήκε έλλειμμα της ΘτΝ στους ασθενείς με οριακή διαταραχή προσωπικότητας, άλλα αντιθέτως μία τάση για καλύτερη επίδοση στη ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας παράξενων ιστοριών της Happe (Happe's Strange Stories) τόσο των ασθενών με οριακή διαταραχή όσο και των ασθενών με διαταραχές προσωπικότητας του αγχώδους φάσματος σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες.

1.3.3 Εγκεφαλικές βλάβες και νευροεκφυλιστικές εγκεφαλικές διαταραχές

Η αξιολόγηση της ΘτΝ στα άτομα με εγκεφαλική βλάβη μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, χειρουργική εξαίρεση όγκου εγκεφάλου ή σε ασθενείς με νευροεκφυλιστικές διαταραχές διαφέρει από τις μελέτες που προαναφέραμε, καθώς σε αυτές τις περιπτώσεις λαμβάνουμε ως δεδομένο πως η ΘτΝ αναπτύχθηκε φυσιολογικά.

Νευροαπεικονιστικές μελέτες σε υγιείς συμμετέχοντες αναφέρουν ότι οι επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ υποστηρίζονται από ένα ευρύ και εκτεταμένο νευρωνικό δίκτυο, που περιλαμβάνει τους μετωπιαίους και κραταφικούς λοβούς (Gallagher et al. 2000; Brunet et al. 2000; Siegal & Varley 2002; Vollm et al. 2006). Ενδεχομένως αυτό να επεξηγεί τη δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς με εστιασμένες βλάβες στο μετωπιαίο λοβό (Shallice 2001; Stuss et al. 2001).

Πιο ειδικά, ασθενείς με επιλεκτικές βλάβες στους μετωπιαίους λοβούς (Rowe et al. 2001), με τομή στο πρόσθιο τμήμα που εμποδίζει τη νευρωνική οδό μεταξύ μετωπιαίου λοβού και υποφλοιώδους πυρήνα (Happe et al. 2001), ή επιλεκτικές βλάβες στην κροταφο-βρεγματική συμβολή (Samson et al. 2004) εμφανίζουν δυσλειτουργία σε ποικίλες δοκιμασίες που αξιολογούν τη ΘτΝ. Οι Bibby και McDonald (2005) ανέφεραν ότι οι ασθενείς με βαριάς μορφής μετωπιαία ή/και κροταφική εγκεφαλική βλάβη είχαν χαμηλή επίδοση στις δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης, οι Milders και συνεργάτες (2003) βρήκαν δυσλειτουργία στη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος, οι Havet-Thomassin και συνεργάτες (2006) ανίχνευσαν δυσλειτουργία τόσο στη δοκιμασία συμπλήρωσης της ιστορίας με πρόθεση (Sarfati et al. 1997) όσο και στη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Henry et al. 2006). Επιπρόσθετα μία μελέτη που αξιολόγησε ασθενείς με βαριάς μορφής μετωπιαία ή/και κροταφική εγκεφαλική βλάβη μέσω των δοκιμασιών εσφαλμένης πεποίθησης πρώτης και δεύτερης τάξης, της δοκιμασίας αναγνώρισης πρόθεσης του ήρωα, της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια και της δοκιμασίας αναγνώρισης ατοπήματος βρήκε σημαντικά ελλείμματα σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες σε όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, πλην της εσφαλμένης πεποίθησης πρώτης τάξης, ενώ δεν φαίνεται τα ελλείμματα αυτά να σχετίζονται με τις εκτελεστικές

λειτουργίες, την ικανότητα ενσυναίσθησης ή την πραγματιστική χρήση του λόγου (Muller et al. 2010).

Επιπλέον έχει αποδειχτεί ότι ασθενείς με βλάβη στο δεξί ημισφαίριο, που παραδοσιακά συνδέεται με την κοινωνική νόηση (Happe et al. 1999; Ruby & Decety 2001) επιδεικνύουν ελλείμματα σε δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ (Stuss et al. 2001), αλλά μία μελέτη βρήκε ελλείμματα της ΘτΝ και σε ασθενείς με μονόπλευρη βλάβη στον αριστερό μετωπιαίο λοβό (Channon & Crawford 2000).

Τέλος, μία μετα-ανάλυση 26 μελετών, που συνέκρινε ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη με υγιείς μάρτυρες σε τέσσερα ευρέως διαδεδομένα εργαλεία αξιολόγησης της ΘτΝ (δοκιμασία εσφαλμένης πεποίθησης πρώτης τάξης, δοκιμασία εσφαλμένης πεποίθησης δεύτερης τάξης, δοκιμασία υπαινιγμού και δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος), βρήκε ότι σε όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης οι ασθενείς με εγκεφαλική βλάβη σημείωσαν από μέτρια έως βαριά δυσλειτουργία της ΘτΝ. Συγκεκριμένα οι ασθενείς επέδειξαν τις πιο χαμηλές επιδόσεις στη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος και στη δοκιμασία υπαινιγμού, ενώ τις πιο μέτριες επιδόσεις τις είχαν στις δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης δεύτερης και πρώτης τάξης. Επιπλέον, μεγαλύτερη δυσλειτουργία της ΘτΝ φαίνεται να είχαν οι ασθενείς με βλάβη στους μετωπιαίους λοβούς και οι ασθενείς με βλάβη στο δεξί ημισφαίριο (Martin- Rodriguez & Leon- Carrion 2010).

Πολλές μελέτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με νόσο Alzheimer (AD) παρουσιάζουν δυσλειτουργία στις δοκιμασίες που αξιολογούν τη ΘτΝ και έχουν ταυτόχρονα υψηλές νοητικές απαιτήσεις, όπως οι δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης δεύτερης τάξης (Cuerva et al. 2001; Gregory et al. 2002; Fernandez-Duque et al. 2009; Youmans & Bourgois 2010; Castelli et al. 2011; Shany-Ur et al. 2012), η δοκιμασία απόδοσης πρόθεσης στον χαρακτήρα (Character Intention Task) (Verdon et al. 2007), η

δοκιμασία με ιστορίες απόδοσης συμπερασμάτων δεύτερης τάξης (Second-Order Inference Story Task) (Zaitchik et al. 2006). Στις περισσότερες μελέτες στις οποίες η δοκιμασία αξιολόγησης της ΘτΝ ήταν λιγότερο απαιτητική νοητικά (π.χ. δοκιμασία εσφαλμένης πεποίθησης πρώτης τάξης), οι επιδόσεις αυτών των ασθενών ήταν ίδιες με αυτές των υγιών συμμετεχόντων (Gregory et al. 2002; Zaitchik et al. 2006; Fernandez-Duque et al. 2009; Youmans & Bourgois 2010; Castelli et al. 2011), με εξαίρεση δύο μελέτες που βρήκαν έλλειμμα της ΘτΝ και με αυτή τη δοκιμασία αξιολόγησης (Zaitchik et al. 2004; Shany-Ur et al. 2012). Επίσης, σε αρκετές μελέτες δεν ανιχνεύτηκε δυσλειτουργία της ΘτΝ μέσω άλλων δοκιμασιών αξιολόγησης είτε λιγότερο απαιτητικών νοητικά όπως η δοκιμασία με ιστορίες απόδοσης συμπερασμάτων πρώτης τάξης (First-Order Inference Story Task) (Zaitchik et al. 2006) είτε αυξημένης νοητικής δυσκολίας, όπως η δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος που αξιολογεί τόσο την νοητική όσο και τη συναισθηματική ΘτΝ (Gregory et al. 2002; Funkiewiez et al. 2012) και η δοκιμασία αναγνώρισης συμπερασμάτων σε κοινωνικά πλαίσια (The Awareness of Social Inference Test-TASIT) που αξιολογεί μέσω ιστοριών σαρκασμού και εξαπάτησης μια ανώτερη επιπέδου ικανότητα της ΘτΝ (Shany-Ur et al. 2012), ή μέσω δοκιμασιών διαφορετικής φύσης και επεξεργασίας του ερεθίσματος, όπως η δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Gregory et al. 2002), η δοκιμασία αναγνώρισης της κατεύθυνσης του βλέμματος (Eye Direction Detection Test) και η δοκιμασία αναγνώρισης συναισθήματος (Emotion Situation Understanding) (Castelli et al. 2011). Ωστόσο, στη μελέτη των Castelli και συνεργατών (2011) τα ευρήματα έδειξαν δυσλειτουργία τόσο στη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια, δοκιμασία που απαιτεί πιο αυτοματοποιημένες δεξιότητες (reflexive) αποκωδικοποίησης των ψυχικών καταστάσεων) όσο και στη δοκιμασία με τις παράξενες ιστορίες της Harpe

(Happé's Strange Stories), δοκιμασία που ανήκει στην κατηγορία των εσφαλμένων πεποιθήσεων.

Όσον αφορά τους ασθενείς με μετωποκροταφική άνοια, όλες οι μελέτες βρήκαν σοβαρό έλλειμμα της ΘτΝ (Gregory et al. 2002; Snowden et al. 2003; Lough et al. 2006; Eslinger et al. 2007; Torralva et al. 2007; 2009; Fernandez-Duque et al. 2009; Gleichgerrcht et al. 2011; Funkiewiez et al. 2012; Shany-Ur et al. 2012) μέσω οποιασδήποτε δοκιμασίας αξιολόγησης της ΘτΝ χρησιμοποιήθηκε ανεξαρτήτως επιπέδου δυσκολίας και νοητικών απαιτήσεων όπως οι δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης πρώτης και δεύτερης τάξης, η δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια, η δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος, η δοκιμασία Θεωρίας του Νου μέσω κινουμένων σχεδίων (Theory of Mind Comic Strip), η δοκιμασία με τις παράξενες ιστορίες της Happe (Happé's Strange Stories) και η δοκιμασία αναγνώρισης συμπερασμάτων σε κοινωνικά πλαίσια (TASIT), με μόνη εξαίρεση τη μελέτη των Fernandez-Duque και συνεργατών (2009), στην οποία οι ασθενείς είχαν καλή επίδοση στη δοκιμασία εσφαλμένης πεποίθησης πρώτης τάξης. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα και στους ασθενείς με σημασιολογική άνοια (Semantic dementia) (Duval et al. 2012), χρησιμοποιώντας τις δοκιμασίες απόδοσης πρόθεσης στον χαρακτήρα με εικονογραφημένες ιστορίες (Character Intention Cartoon Task), εσφαλμένης πεποίθησης πρώτης τάξης μέσω εικονογραφημένων ιστοριών (False Belief Picture Sequencing) και διαβάσματος του νου στα μάτια καθώς και ένα εργαλείο αξιολόγησης της αυτεπίγνωσης του ελλείμματος της ΘτΝ (ToM's Taste) με δύο συνιστώσες, τη συναισθηματική και τη νοητική ΘτΝ. Οι ασθενείς με σημασιολογική άνοια εμφάνισαν δυσλειτουργία σε όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, όπως και στην αυτεπίγνωση τους για το έλλειμμα τους στη συναισθηματική ΘτΝ, όχι όμως και στη νοητική ΘτΝ (Poletti et al. 2012).

Η ΘτΝ έχει διερευνηθεί αρκετά και στις διαταραχές των βασικών γαγγλίων (νόσος του Parkinson και νόσος του Huntington). Η πλειοψηφία των μελετών που εξέτασε τη ΘτΝ, αξιολόγησε ασθενείς σε αρχικό/μεσαίο στάδιο της νόσου Parkinson και ανέφερε δυσλειτουργία της ΘτΝ σε διαφορετικά είδη δοκιμασιών αξιολόγησης, όπως οι δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης πρώτης (Saltzman et al. 2000; Mengelberg & Siegert 2003) και δεύτερης τάξης (Saltzman et al. 2000; Monetta et al. 2009), η δοκιμασία κατασκόπου (Spy Model Task) (μία δοκιμασία που απαιτεί από το υποκείμενο να βρει έναν τρόπο να κλέψει ένα αντικείμενο και να διαφύγει χωρίς να ανακαλυφθεί) (Saltzman et al. 2000), η δοκιμασία εσφαλμένης πεποίθησης μέσω εικονογραφημένων ιστοριών (False Belief Picture Sequencing) (Mengelberg & Siegert 2003), η δοκιμασία παράξενων ιστοριών της Happe (Strange Story Task) (Mengelberg & Siegert 2003; Santangelo et al. 2012), η δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Mimura et al. 2006; Bodden et al. 2010; Tsuruja et al. 2011), η δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Kawamura & Koyama 2007; Peron et al. 2009; Roca et al. 2010), η δοκιμασία κινουμένων σχεδίων της ΘτΝ (Cartoon ToM Task) (μία δοκιμασία με κινούμενα σχέδια στην οποία το υποκείμενο πρέπει να αναγνωρίσει είτε την εσφαλμένη πεποίθηση πρώτης τάξης είτε την πρόθεση ή την επιθυμία του κάθε χαρακτήρα) (Yu et al. 2012), η δοκιμασία απόδοσης συναισθήματος (Emotion Attribution Task) (μία δοκιμασία στην οποία το υποκείμενο πρέπει να συμπεράνει το συναίσθημα του πρωταγωνιστή σε κάθε ιστορία ανάμεσα στην αηδία, τη ντροπή, τη χαρά, τη θλίψη, τον θυμό, τον φόβο και τη ζήλεια) (Santangelo et al. 2012), καθώς και οι δύο συνιστώσες (νοητική και συναισθηματική) της δεύτερης τάξης της δοκιμασίας Yoni (The Yoni Task) (μία δοκιμασία κινουμένων σχεδίων με στόχο την αξιολόγηση της πρώτης και δεύτερης τάξης νοητική και συναισθηματική ΘτΝ μέσω λεκτικών σημάτων καθώς και μέσω βλέμματος και

εκφράσεων του προσώπου) (Bodden et al. 2010). Ωστόσο, τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά καθώς αρκετές μελέτες επίσης αναφέρουν άθικτες επιδόσεις σε δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ από ασθενείς είτε σε αρχικό είτε σε μεσαίο/προχωρημένο στάδιο της νόσου Parkinson, σε διαφορετικές δοκιμασίες αξιολόγησης όπως οι δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης πρώτης (Monetta et al. 2009) και δεύτερης τάξης (Mengelberg & Siegert 2003), η δοκιμασία παράξενων ιστοριών της Happe (Strange Story Task) (Yu et al. 2012), η δοκιμασία εξαπάτησης Egg Cup (Egg Cup Task) (μία δοκιμασία στην οποία το υποκείμενο προσπαθεί να κατανοήσει που βρίσκεται το κρυμμένο αντικείμενο βάσει των οδηγιών του εξεταστή ο οποίος ωστόσο προσπαθεί να το μπερδέψει) (Saltzman et al. 2000), η δοκιμασία Doodles (Doodles Task) (μία δοκιμασία με εικόνες καρτούν που δεν φαίνονται ολόκληρες και το υποκείμενο καλείται να συμπεράνει τι απεικονίζει κάθε φορά η εικόνα αλλά και τί θα συμπεραίνει κάποιος δεύτερος αλλά και κάποιος τρίτος αν την έβλεπε) (Saltzman et al. 2000), η δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Eutneuer et al. 2009; Peron et al. 2009; 2010; Roca et al. 2010), η δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Peron et al. 2009; Yu et al. 2012) καθώς και οι δύο συνιστώσες (νοητική και συναισθηματική) της πρώτης τάξης της δοκιμασίας Yoni (Yoni Task) (Bodden et al. 2010). Επιπλέον, οι ασθενείς με νόσο Huntington φαίνεται να παρουσιάζουν ήπια δυσλειτουργία της ΘτΝ σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες σε όλες τις μελέτες στις οποίες αξιολογήθηκαν (Snowden et al. 2003; Allain et al. 2011; Brune et al. 2011).

1.3.4 Καταθλιπτικές διαταραχές

Ένα σημαντικό κλινικό χαρακτηριστικό των ασθενών με κατάθλιψη είναι η δυσλειτουργία στην κοινωνική και διαπροσωπική λειτουργικότητα τους. Οι ασθενείς

με κατάθλιψη έχουν λιγότερες κοινωνικές συνδιαλλαγές, τις οποίες βρίσκουν λιγότερο ευχάριστες και ανταποδοτικές, ενώ είναι πιο πιθανό να απορριφθούν από τους άλλους και να αναπτύξουν αρνητικές αλληλεπιδράσεις με τους γύρω τους σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (Nezlek et al. 2000).

Επιπλέον μελέτες που διερεύνησαν την κοινωνική νόηση μέσω της αντίληψης συναισθηματικών ερεθισμάτων (όπως σε πρόσωπα και στην προσωδία) ανέφεραν δυσλειτουργία στην αντίληψη του συναισθήματος στους ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη (Mikhailova et al. 1996; Surguladze et al. 2004; Csukly et al. 2009). Εφόσον οι διαπροσωπικές δυσκολίες αυτών των ασθενών είναι τόσο εκτεταμένες επηρεάζοντας τη λειτουργικότητα τους και εφόσον η ΘτΝ θεωρείται απαραίτητη για την ομαλή κοινωνική λειτουργικότητα, η πρόσφατη έρευνα εστιάστηκε στη διερεύνηση αυτής της ικανότητας στις καταθλιπτικές διαταραχές.

Θα προσεγγίσουμε το εν λόγω θέμα μέσω ανασκόπησης των διάφορων ευρημάτων υπό το πρίσμα α) των διαφορετικών εργαλείων που χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της ΘτΝ σε συνδυασμό με την εκάστοτε φάση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής (ΜΚΔ) και β) αμιγώς των διαφορετικών φάσεων της ΜΚΔ (οξεία φάση, ύφεση, χρονίζουσα κατάθλιψη και με/χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα). Τα αποτελέσματα μίας πρόσφατης μετα-ανάλυσης (18 μελετών) που αξιολόγησε τη ΘτΝ στη ΜΚΔ βρήκε σημαντικά ελλείμματα της ΘτΝ με μέτριο μέγεθος επίδρασης στους ασθενείς με ΜΚΔ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες (Bora & Berk 2016). Όπως και στις προηγούμενες διαταραχές, έτσι και στη ΜΚΔ η ΘτΝ έχει διερευνηθεί με πλειάδα δοκιμασιών αξιολόγησης. Οι 14 μελέτες που διερεύνησαν τη ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Mind in the Eyes Test), σε ασθενείς με καταθλιπτικές διαταραχές, είτε σε ασθενείς με ΜΚΔ σε οξεία φάση (Lee et al. 2005; Kettle et al. 2008; Wang et al. 2008; Szily & Keri 2009; Wolkenstein et al.

2011; Harkness et al. 2011; Szanto et al. 2012; Nejati et al. 2012; Cao et al. 2013; Washburn et al. 2016), είτε σε ασθενείς με MKΔ με ψυχωσικά στοιχεία (Wang et al. 2008; Cao et al. 2013), είτε σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας κατάθλιψη (δυσφορία) (Manstead et al. 2013; Poletti et al. 2014), ή σε ασθενείς με MKΔ σε ύφεση (Harkness et al. 2010; 2011; Purcell et al. 2013; Washburn et al. 2016) ανάδειξαν αντιφατικά ευρήματα. Συγκεκριμένα, οι μισές μελέτες (Lee et al. 2005; Wang et al. 2008; Szily & Keri 2009; Harkness et al. 2011; Nejati et al. 2012; Manstead et al. 2013; Cao et al. 2013) βρήκαν δυσλειτουργία της ΘτΝ, ενώ οι άλλες μισές δεν ανίχνευσαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ (Kettle et al. 2008; Wolkenstein et al. 2011; Szanto et al. 2012; Purcell et al. 2013; Poletti et al. 2014; Washburn et al. 2016) μέσω της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια. Επιπλέον, δύο μελέτες (Wang et al. 2008; Cao et al. 2013) ανίχνευσαν δυσλειτουργία της ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας αναγνώρισης ατοπήματος (The Faux Pas Recognition Test) σε ασθενείς με MKΔ με /ή χωρίς ψυχωσικά στοιχεία, ωστόσο μία μελέτη (Bertoux et al. 2012) δεν βρήκε δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς με MKΔ σε οξεία φάση.

Ορισμένοι ερευνητές διερεύνησαν τη ΘτΝ σε ασθενείς με MKΔ σε οξεία φάση μέσω δοκιμασιών που ανιχνεύουν τις προθέσεις των χαρακτήρων, όπως η δοκιμασία απόδοσης σκοπού στις καταστάσεις μέσω διαβάσματος των Βερσαλλιών (Versailles-Situational Intentional Reading- V-SIR) (Bazin et al. 2009) και η καρτούν δοκιμασία απόδοσης πρόθεσης στον χαρακτήρα (Character Intention Task) (Sarfaty et al. 1999) χωρίς να βρουν έλλειμμα της ΘτΝ, εν αντιθέσει με τις μελέτες των Ladegaard και συνεργατών (2014a;b;2016) που ανίχνευαν δυσλειτουργία της ΘτΝ είτε σε ασθενείς με χρόνια καταθλιπτική διαταραχή (Ladegaard et al. 2014b), είτε σε ασθενείς σε πρώτο ΜΚΕ (Ladegaard et al. 2014a;b) ή σε ασθενείς σε ύφεση μετά από ΜΚΕ

(Ladegaard et al. 2016), μέσω της δοκιμασίας με κινούμενες εικόνες (Frith–Happé animations - FHA) που χρειάζεται την αναγνώριση της πρόθεσης στις εικόνες.

Επιπρόσθετα, δυσλειτουργία της ΘτΝ ανιχνεύτηκε και μέσω της αυξημένων απαιτήσεων δοκιμασίας αναγνώρισης συμπερασμάτων σε κοινωνικά πλαίσια (TASIT), μία σύνθετη δοκιμασία που αξιολογεί την ικανότητα αντίληψης του συναισθήματος καθώς και την απλή αλλά και πιο πολύπλοκη ικανότητα της ΘτΝ μέσω ιστοριών σαρκασμού και εξαπάτησης τόσο σε ασθενείς σε πρώτο ΜΚΕ (Ladegaard et al. 2014a;b) όσο και σε ασθενείς με χρόνια καταθλιπτική διαταραχή (Ladegaard et al. 2014b), καθώς και σε ασθενείς σε ύφεση μετά από ΜΚΕ (Ladegaard et al. 2016). Όσον αφορά την εξίσου αυξημένων απαιτήσεων δοκιμασία αξιολόγησης ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC), μία δοκιμασία που αξιολογεί την ικανότητα των υποκειμένων να αποδώσουν προθέσεις, συναισθήματα και σκέψεις στους πρωταγωνιστικούς χαρακτήρες μίας βιντεοταινίας που παρακολουθούν, οι περισσότερες μελέτες που την χρησιμοποίησαν δεν ανίχνευσαν δυσλειτουργία της ΘτΝ σε χρόνιους ασθενείς με ΜΚΔ (Wilbertz et al. 2010), ούτε σε ασθενείς με ΜΚΔ είτε σε ύφεση είτε σε οξεία φάση (Washburn et al. 2016), με εξαίρεση μία μόνο μελέτη που βρήκε δυσλειτουργία της ΘτΝ με αυτή τη δοκιμασία σε ασθενείς με ΜΚΔ σε οξεία φάση (Wolkenstein et al. 2011).

Επιπλέον, παρατηρήθηκε δυσλειτουργία της ΘτΝ ακόμη και με τη χρήση ηπιότερης δυσκολίας δοκιμασιών, όπως οι -κυρίως δεύτερης τάξης- δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης (λεκτικές και κινουμένων σχεδίων) και εξαπάτησης στους ασθενείς με ΜΚΔ είτε αυτοί είναι χρόνιοι ασθενείς (Zobel et al. 2010; Mattern et al. 2015), είτε σε ύφεση (Yamada et al. 2015), είτε με ήπιας βαρύτητας καταθλιπτική συμπτωματολογία (Cusi et al. 2013) ή με ΜΚΔ με ψυχωσικά στοιχεία (Corcoran et al. 2008). Ωστόσο, εξαιρείται μία μελέτη (Corcoran et al. 2008) που δεν ανίχνευσε

ελλείμματα της ΘτΝ μέσω λεκτικών δοκιμασιών εσφαλμένης πεποίθησης και εξαπάτησης σε ασθενείς με ΜΚΔ καθώς και μέσω της δοκιμασίας εσφαλμένης πεποίθησης με εικονογραφημένες ιστορίες σε ασθενείς με ΜΚΔ με ή χωρίς ψυχωσικά στοιχεία. Τέλος, ανιχνεύτηκε έλλειμμα της ΘτΝ στους ασθενείς με ΜΚΔ και διαμέσω άλλης ποιότητας δοκιμασιών αξιολόγησης, όπως η δοκιμασία ερμηνείας της ψυχικής κατάστασης (Mentalistic Interpretation Task) που απαιτεί από το υποκείμενο την κατανόηση ενδείξεων σαρκασμού σε ιστορίες με διαπροσωπική συνδιαλλαγή (Thoma et al. 2015) και η δοκιμασία κατανόησης του χιούμορ (Mentalistic Humour Stories) που απαιτεί την κατανόηση χιουμοριστικών ιστοριών (Uerkermann et al. 2008), στις οποίες οι ασθενείς με ΜΚΔ σε οξεία φάση επέδειξαν φτωχή επίδοση (Uerkermann et al. 2008; Thoma et al. 2015).

Όπως διαφαίνεται από τα παραπάνω, τα ευρήματα είναι αντιφατικά καθώς με πολλών ειδών δοκιμασίες αξιολόγησης βρέθηκε δυσλειτουργία της ΘτΝ σε όλες τις φάσεις της ΜΚΔ, ενώ σε ορισμένες φάσεις της διαταραχής δεν βρέθηκε σημαντική δυσλειτουργία ανάλογα με το εργαλείο αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκε στην εκάστοτε μελέτη. Επιπλέον, μέσω της ανάλυσης μετα-παλινδρόμησης (meta-regression analyses) φάνηκε ότι τα ελλείμματα της ΘτΝ συσχετίζονται σημαντικά με τη βαρύτητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων (Bora & Berk 2016).

Παρόμοια ευρήματα είχε και η βιβλιογραφική ανασκόπηση των Berecz και συνεργατών (2016), στην οποία διερευνήθηκε η ύπαρξη ελλείμματος της ΘτΝ στις διαφορετικές φάσεις της ΜΚΔ. Σύμφωνα με αυτή την ανασκόπηση, στις περισσότερες μελέτες οι ασθενείς σε μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο (ΜΚΕ) εμφάνισαν δυσλειτουργία της ΘτΝ (Lee et al. 2005; Uerkermann et al. 2008; Corcoran et al. 2008; Wang et al. 2008; Szily & Keri 2009; Harkness et al. 2011; Wolkenstein et al. 2011; Nejati et al. 2012; Cusi et al. 2013; Manstead et al. 2013;

Cao et al. 2013; Ladegaard et al. 2014a,b; Thoma et al. 2015), αν και ορισμένες μελέτες δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των καταθλιπτικών ασθενών και της ομάδας ελέγχου (Sarfati et al. 1999; Kettle et al. 2008; Corcoran et al. 2008; Bazin et al. 2009; Wolkenstein et al. 2011; Szanto et al. 2012; Bertoux et al. 2012; Poletti et al. 2014; Washburn et al. 2016). Ωστόσο, οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες είχαν μικρό δείγμα.

Οι μελέτες που διερεύνησαν την ύπαρξη δυσλειτουργίας της ΘτΝ σε ασθενείς σε συμπτωματική ύφεση μετά από ΜΚΕ, είτε βρήκαν σημαντικά ελλείμματα της ΘτΝ (Yamada et al. 2015) είτε δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές με την ομάδα ελέγχου (Harkness et al. 2010; Purcell et al. 2013; Washburn et al. 2016) είτε ανέφεραν τη συνέχιση της ύπαρξης ελλείμματος της ΘτΝ αλλά ήπιας βαρύτητας (Ladegaard et al. 2016). Τα ελλείμματα της ΘτΝ σε ασθενείς σε ύφεση συσχετίστηκαν με υψηλή πιθανότητα υποτροπής σε νέο επεισόδιο (Yamada et al. 2015). Επιπλέον τρεις μελέτες ανίχνευσαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς με χρόνια κατάθλιψη (Zobel et al. 2010; Ladegaard et al. 2014b; Mattern et al. 2015) ενώ μόνο μία μελέτη δεν βρήκε δυσλειτουργία της ΘτΝ σε αυτούς τους ασθενείς (Wilbertz et al. 2010). Επιπρόσθετα, μελέτες που συνέκριναν ασθενείς με χρόνια κατάθλιψη (δυσθυμία) και ασθενείς σε ΜΚΕ δεν ανίχνευσαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ως προς την επίδοση τους σε δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ (van Randenborgh et al. 2012; Ladegaard et al. 2014b). Τέλος, οι καταθλιπτικοί ασθενείς με ψυχωσικά συμπτώματα φαίνεται να επιδεικνύουν σημαντικότερη δυσλειτουργία της ΘτΝ σε σύγκριση με καταθλιπτικούς ασθενείς χωρίς ψυχωσικά στοιχεία (Wang et al. 2008; Corcoran et al. 2008; Cao et al. 2013), αν και οι δύο ομάδες ασθενών σημειώνουν φτωχότερη επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες. Ωστόσο, τα

ευρήματα αυτά είναι πρώιμα και ενδεχομένως να αντικατοπτρίζουν δυσλειτουργίες σε νοητικές ικανότητες πλην της ΘτΝ, όπως η λεκτική ευχέρεια (Wang et al. 2008; Cao et al. 2013).

Παρόλο που οι παραπάνω ανασκοπήσεις δείχνουν ως έναν βαθμό αντιφατικά ευρήματα, οι μελέτες που προαναφέρθηκαν καταδεικνύουν μία είτε ελλειμματική είτε σαφώς διαφοροποιημένη ικανότητα ΘτΝ στους ασθενείς με ΜΚΔ σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες. Αυτή η αντίφαση ενδεχομένως να οφείλεται στις διαφορετικές φάσεις της νόσου, στα διαφορετικά εργαλεία αξιολόγησης της ΘτΝ, στα διαμεσολαβούμενα ελλείμματα σε άλλες νοητικές λειτουργίες πλην της ΘτΝ (όπως οι εκτελεστικές λειτουργίες και η μνήμη εργασίας) καθώς και στην ετερογένεια της ίδιας της ΜΚΔ. Ως εκ τούτου, προκύπτει η ανάγκη νέων ερευνών με προοπτικού τύπου μεθοδολογία και ταυτόχρονης διερεύνησης της συμβολής διάφορων συγγενικών παραγόντων.

1.4 Θεωρία του Νου και Σχιζοφρένεια

Ο πρώτος ερευνητής της σχέσης της δυσλειτουργίας της ΘτΝ με τη σχιζοφρένεια ήταν ο Frith (1992) με αφορμή τον αυξανόμενο αριθμό μελετών που υποστήριζαν τη δυσλειτουργία της ΘτΝ στον αυτισμό. Ο Frith πρότεινε πως κάποια από τα συμπτώματα της σχιζοφρένειας, όπως η κοινωνική δυσλειτουργία και απόσυρση, είναι συγκρίσιμα με συμπτώματα του αυτισμού, και μπορεί να αναδεικνύουν την ύπαρξη υποκείμενου ανάλογου ελλείμματος και στη σχιζοφρένεια. Η διαφορά ανάμεσα σε αυτό το προτεινόμενο έλλειμμα και σε αυτό που έχει βρεθεί στον αυτισμό, είναι πως στον αυτισμό η δυσλειτουργία είναι παρούσα από τη γέννηση. Αντιθέτως, το έλλειμμα της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια περιλαμβάνει την

κατάρρευσης μίας αρχικά ακέραιης ΘτΝ, όπου τα συμπεράσματα για την ψυχική κατάσταση του άλλου συνεχίζουν να εξάγονται, αλλά είναι λανθασμένα (Frith, 1992).

Ο Frith (1992) πρότεινε πως η δυσλειτουργία της ΘτΝ μπορεί να εξηγεί τρεις ομάδες σχιζοφρενικών χαρακτηριστικών: διαταραχές της βούλησης, της αυτό-επιτήρησης (self-monitoring) και της ετερο-επιτήρησης (other-monitoring). Πρώτον, οι διαταραχές της βούλησης (απάθεια και υποβολιμότητα) προέρχονται από την έλλειψη ικανότητας του ατόμου να αντιληφθεί τις προθέσεις του, ή να κατανοήσει τη συμπεριφορά του ως αποτέλεσμα μίας δικής του επιθυμίας. Δεύτερον, η δυσλειτουργία της αυτο-επιτήρησης και η μειωμένη επίγνωση της ίδιας προέλευσης σκέψεων οδηγεί σε παραληρητικές ιδέες εξωτερικής επίδρασης και ακουστικές ψευδαισθήσεις. Τρίτον, η ελλειμματική ικανότητα ετερο-επιτήρησης μπορεί να εξηγήσει την έλλειψη επίγνωσης των σκέψεων και των προθέσεων των άλλων, οδηγώντας σε παραληρητικές ιδέες δίωξης, αναφοράς και παραγνώρισης (misidentification) καθώς και στη διατάραξη της επικοινωνίας.

Σύμφωνα με τη θεωρία του Frith, τα ελλείμματα της ΘτΝ που σχετίζονται με τη σχιζοφρένεια, συμβαίνουν σε ένα συνεχές βαρύτητας, το οποίο μπορεί να αντιστοιχεί σε στάδια της προοδευτικής ανάπτυξης της ΘτΝ (1992). Βάση της έρευνας για την ανάπτυξη της ικανότητας της ΘτΝ στα παιδιά, ο Frith αναγνωρίζει τρία βασικά στάδια ανάπτυξης: 1) επίγνωση των στόχων μας, 2) επίγνωση των προθέσεων μας, και 3) επίγνωση της ψυχικής κατάστασης των άλλων ατόμων. Επειδή η κατανόηση της ψυχικής κατάστασης των άλλων ατόμων είναι το τελευταίο στάδιο της ανάπτυξης της ΘτΝ, μπορεί να είναι και το πρώτο που εμφανίζει ενδείξεις δυσλειτουργίας. Κατά συνέπεια η δυσλειτουργία του «διαβάσματος της σκέψης» των άλλων ατόμων, δηλαδή της ικανότητας μας να συμπεραίνουμε και να προβλέπουμε τις προθέσεις, τις σκέψεις, τις επιθυμίες, τα συναισθήματα, τις συμπεριφορικές

αντιδράσεις, τα σχέδια και τις πεποιθήσεις των άλλων (ΘτΝ), μπορεί να υποδεικνύει τον κίνδυνο βαθύτερων αποτυχιών και ανάπτυξης των σχετικών συμπτωμάτων.

Μετά τη θεωρία του Frith, ένας σημαντικός αριθμός μελετών διερεύνησε τη σχέση μεταξύ ελλειμμάτων της ΘτΝ και σχιζοφρένειας (Brune 2005; Harrington 2005). Παρόλο που έχουν διεξαχθεί πολλές σχετικές μελέτες μέχρι σήμερα, παραμένουν αρκετά αναπάντητα ερωτήματα υψηλού ενδιαφέροντος που αφορούν τη φύση της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια. Ακολουθούν ορισμένα από αυτά τα ερωτήματα, τα οποία στοχεύει να αναλύσει το παρόν κεφάλαιο: 1) Είναι το έλλειμμα της ΘτΝ μία μόνιμη δυσλειτουργία και σταθερό χαρακτηριστικό της νόσου (trait) ή ένα προσωρινό έλλειμμα σχετιζόμενο με την κατάσταση της νόσου (state); 2) Ποια συμπτώματα της νόσου σχετίζονται με τη ΘτΝ; 3) Υπάρχει ειδικό έλλειμμα της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια ή εξαρτάται από τα υπόλοιπα νοητικά ελλείμματα;

1.4.1 Είναι το έλλειμμα της ΘτΝ μία μόνιμη δυσλειτουργία και σταθερό χαρακτηριστικό της νόσου (trait) ή ένα προσωρινό έλλειμμα σχετιζόμενο με την κατάσταση της νόσου (state);

Ο προσδιορισμός των ελλειμμάτων της ΘτΝ ως προς το αν αντικατοπτρίζουν μία διακύμανση της κατάστασης της νόσου ή αν υποδηλώνουν κάποιο σταθερό χαρακτηριστικό, έχει ιδιαίτερη σημασία για το αν η δυσλειτουργία της ΘτΝ θα θεωρηθεί ότι συμβάλλει στην οξεία φάση της διαταραχής ή είναι ένα επακόλουθό της.

1.4.1.α) Η δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς σε οξεία και σε ασθενείς σε μη οξεία φάση της σχιζοφρένειας

Υπάρχει σημαντική τεκμηρίωση της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση των Harrington και συνεργατών (2005b), διερεύνησε τριάντα μελέτες ως προς τη ΘτΝ στη σχιζοφρένεια και βρήκε πως στις είκοσι επτά από αυτές, στις οποίες έγινε σύγκριση ασθενών με σχιζοφρένεια

με υγιές δείγμα, οι ασθενείς με σχιζοφρένεια σημείωσαν σημαντικά χαμηλότερη επίδοση σε μία τουλάχιστον από τις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ. Η χαμηλότερη επίδοση των ασθενών με σχιζοφρένεια σε σχέση με τους υγιείς συμμετέχοντες επιβεβαιώθηκε και στη βιβλιογραφική ανασκόπηση 46 μελετών του Bora (2009b). Επίσης, δύο μετα-αναλύσεις (Sprong et al. 2007; Bora et al. 2009a) επιβεβαίωσαν την ύπαρξη ελλείμματος της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια, βρίσκοντας μεγάλο μέγεθος επίδρασης (effect size) στο συνολικό δείγμα των ασθενών με σχιζοφρένεια των μελετών που αναλύθηκαν, σε μία σειρά δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ. Συγκεκριμένα, τα ευρήματα της πρώτης μετα-ανάλυσης των Sprong και συνεργατών (2007) ανέδειξαν μία συνολικά πολύ βαριά δυσλειτουργία της ΘτΝ στους ασθενείς με σχιζοφρένεια (Cohen's $d = 1,25$). Το μέγεθος επίδρασης της δυσλειτουργίας ήταν εξίσου μεγάλο με εκείνα που αναφέρονται σε άλλες δοκιμασίες αξιολόγησης νοητικών λειτουργιών, ωστόσο η συγκεκριμένη μετα-ανάλυση είχε κάποιους μεθοδολογικούς περιορισμούς, όπως η ετερογένεια των μελετών που συμπεριλήφθηκαν, οι διαφορετικές δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ που χρησιμοποιήθηκαν, η έλλειψη υγιούς ομάδας ελέγχου σε κάποιες μελέτες, το αλληλεπικαλυπτόμενο δείγμα ορισμένων μελετών και η χρήση διχοτομημένων μεταβλητών για την εκτίμηση των μεγεθών επίδρασης. Ως εκ τούτου, το τόσο μεγάλο μέγεθος επίδρασης πρέπει να ερμηνευτεί με επιφύλαξη. Η δεύτερη μετα-ανάλυση 36 συγκριτικών μελετών μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια και υγιών συμμετεχόντων ανέδειξε επίσης μεγάλο μέγεθος επίδρασης ($d = 0,90-1,08$) – αλλά μικρότερο από αυτό των Sprong και συνεργατών (2007) – σε διαφορετικές και αυξανόμενης δυσκολίας δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, όπως δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης (False Belief Task), ιστορίες εξαπάτησης (Cheating Task), ιστορίες υπαινιγμού (Hinting Task) και δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading

the Eyes in the Mind Test) (Bora et al. 2009b). Το μέγεθος επίδρασης αυτής της μελέτης φαίνεται πιο ρεαλιστικό, εφόσον αποπειράθηκε να υπάρξει ομοιογένεια των δοκιμασιών αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκαν.

Οι περισσότερες μελέτες για τη σχέση της ΘτΝ και της σχιζοφρένειας διεξήχθησαν σε ασθενείς με οξεία συμπτωματολογία. Ορισμένες εξ αυτών συμπεριέλαβαν ένα μικρό αριθμό ασθενών σε φάση ύφεσης των συμπτωμάτων και δεν βρήκαν δυσλειτουργία της ΘτΝ σε αυτούς τους ασθενείς (Corcoran et al. 1995; Frith & Corcoran 1996; Pickup & Frith 2001), υποστηρίζοντας ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ είναι χαρακτηριστικό της οξείας ψύχωσης. Ωστόσο, ακολούθησαν μελέτες που διερεύνησαν τα ελλείμματα της ΘτΝ στη μη οξεία φάση της σχιζοφρένειας και δεν συμφώνησαν με τις προηγούμενες μελέτες, αλλά αντιθέτως υποστήριξαν ότι η δυσλειτουργία μπορεί να παραμένει και στη φάση ύφεσης των συμπτωμάτων. Η πλειονότητα των μελετών που διεξήχθησαν στους ασθενείς με ύφεση της συμπτωματολογίας σε σύγκριση με υγιείς συμμετέχοντες, έδειξαν πως τα ελλείμματα της ΘτΝ παραμένουν και πέρα της οξείας φάσης της νόσου (Herold et al. 2002; Janssen et al. 2003; Randall et al. 2003; Kelemen et al. 2005; Inoue et al. 2006; Bell & Mishara 2006; Martino et al. 2007; Mo et al. 2008; Bora et al. 2008; Sharma et al. 2010), ενώ τρεις εκ των τεσσάρων μελετών που δεν ανίχνευσαν έλλειμμα της ΘτΝ, χρησιμοποίησαν μικρό δείγμα και χαμηλού βαθμού δυσκολίας δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ (Corcoran et al. 1995, Frith & Corcoran 1996; Pickup & Frith 2001). Στη μετα-ανάλυση των Sprong και συνεργατών (2007) φάνηκε ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια σε φάση ύφεσης των συμπτωμάτων, είχαν χαμηλότερη επίδοση από τους υγιείς συμμετέχοντες στις έξι από τις επτά μελέτες με ηλικιακή αντιστοίχιση και συγκεκριμένα το μέγεθος επίδρασης ήταν μέτριο προς μεγάλο ($d = 0,69$), ενώ δεν

διέφερε σημαντικά από αυτό των ασθενών με παρανοϊκά ή αποδιοργανωτικά συμπτώματα.

Επιπλέον, η μετα-ανάλυση των Bora και συνεργατών (2009a) έδειξε επίσης μέτριο προς μεγάλο μέγεθος επίδρασης ($d = 0,69-0,72$) των ελλειμμάτων της ΘτΝ των ασθενών σε φάση ύφεσης των συμπτωμάτων σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες και με ενδείξεις μεγαλύτερης δυσλειτουργίας στις δοκιμασίες ειρωνείας (Irony Task) και αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test). Ωστόσο, θα πρέπει να διερευνηθεί η πιθανή επίδραση των υπολειμματικών συμπτωμάτων στη δυσλειτουργία της ΘτΝ, καθώς πέντε εξ αυτών των μελετών δεν όρισαν αυστηρά κριτήρια ύφεσης. Συγκεκριμένα, δύο μελέτες σε σταθερούς ασθενείς με σχιζοφρένεια απέδωσαν αντιφατικά αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, ενώ οι Pousa και συνεργάτες (2008) δεν βρήκαν δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς σταθεροποιημένους χωρίς σημαντικά θετικά συμπτώματα, οι Bora και συνεργάτες (2008) ανέφεραν ελλείμματα και εν τη απουσία των θετικών και αρνητικών συμπτωμάτων. Τα ευρήματα αυτά προτείνουν ότι τα υπολειμματικά συμπτώματα μπορεί να ευθύνονται εν μέρει για τη δυσλειτουργία της ΘτΝ στη φάση ύφεσης της συμπτωματολογίας και ότι ενδεχομένως το πραγματικό μέγεθος επίδρασης των ελλειμμάτων της ΘτΝ να είναι μικρότερο από το αναφερόμενο σε ύφεση. Δεύτερον, οι διαφορετικές δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ πιθανόν να έχουν επηρεάσει τα αποτελέσματα, καθώς οι μελέτες που χρησιμοποίησαν αυξημένης δυσκολίας δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, όπως δοκιμασίες ειρωνείας (Irony Task) και δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test), αναφέρουν μεγαλύτερο μέγεθος επίδρασης απ' ό,τι αυτές που χρησιμοποίησαν πιο απλές δοκιμασίες, όπως ιστορίες εσφαλμένης πεποίθησης (False Belief Task). Επιπλέον, οι μελέτες που χρησιμοποίησαν πιο απλά εργαλεία αξιολόγησης, είχαν συχνά αρνητικά ευρήματα. Τρίτον, φαίνεται ότι τα

ευρύτερα νοητικά ελλείμματα μπορεί να επηρεάζουν τη δυσλειτουργία της ΘτΝ που παρατηρείται κατά την ύφεση της νόσου. Οι Bora και συνεργάτες (2008) κατέδειξαν πως η δυσλειτουργία της ΘτΝ στους μη συμπτωματικούς ασθενείς με σχιζοφρένεια ήταν σχεδόν πλήρως εξηγήσιμη από ελλείμματα της μνήμης εργασίας. Τα αποτελέσματα μίας μετα-ανάλυσης πρότειναν επίσης τη σημαντική συμβολή των ελλειμμάτων της νοημοσύνης στις μετρήσεις της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στους ασθενείς σε φάση ύφεσης της συμπτωματολογίας της σχιζοφρένειας (Bora et al. 2009). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν πως τόσο τα νοητικά ελλείμματα όσο και τα υπολειμματικά συμπτώματα συμβάλλουν στα παρατηρήσιμα ελλείμματα της ΘτΝ στους ασθενείς σε φάση ύφεσης των συμπτωμάτων τους.

1.4.1.β) Η δυσλειτουργία της ΘτΝ στους υγιείς συγγενείς των ασθενών με σχιζοφρένεια

Μελέτες σε υγιείς συγγενείς ασθενών με σχιζοφρένεια, είναι πολύ σημαντικές προκειμένου να ορίσουμε αν η δυσλειτουργία της ΘτΝ σχετίζεται γενετικά με την ανάπτυξη της ψύχωσης. Η βιβλιογραφική ανασκόπηση των Bora και συνεργατών (2009) ανέφερε εννέα μελέτες που διερεύνησαν τη δυσλειτουργία της ΘτΝ σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με σχιζοφρένεια (Janssen et al. 2003; Irani et al. 2006; Wykes et al. 2001; Kelemen et al. 2004; Marjoram et al. 2006; Mazza et al. 2008; Versmissen et al. 2008; Pentaraki et al. 2008a;b). Σε έξι από αυτές τις μελέτες (Wykes et al. 2001; Janssen et al. 2003; Irani et al. 2006; Mazza et al. 2008; Pentaraki et al. 2008a;b) βρέθηκε ότι οι συγγενείς είχαν χαμηλότερη επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες σε σημαντικό βαθμό, ενώ στη έβδομη μελέτη (Versmissen et al. 2008) οι διαφορές μεταξύ των ομάδων ήταν λίγο πιο κάτω από την στατιστική σημαντικότητα. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η επίδοση των υγιών συγγενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ

βρίσκεται ανάμεσα σε αυτήν των ασθενών και των υγιών υποκειμένων (Janssen et al. 2003; Irani et al. 2006; Anselmetti et al. 2009; De Achaval et al. 2010). Τα ευρήματα αυτών των μελετών δείχνουν ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια μπορεί να σχετίζεται με τη γενετική προδιάθεση της διαταραχής. Παρόλα αυτά, υπάρχουν αρκετοί ακόμα παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψιν. Τα σχιζότυπα χαρακτηριστικά και οι ψυχωτικού τύπου εμπειρίες είναι πιο συνήθεις στους υγιείς συγγενείς των ασθενών με σχιζοφρένεια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, όπως και η σχέση ανάμεσα στις ήπιες ψυχωτικού τύπου εμπειρίες και τη δυσλειτουργία της ΘτΝ (Irani et al. 2006; Marjoram et al. 2006). Η σχέση μεταξύ των μελών της οικογένειας που συμμετείχαν στη μελέτη, μπορεί επίσης να αλλοιώσει τα αποτελέσματα. Σε τρεις μελέτες που συμπεριέλαβαν νεότερους συγγενείς (π.χ. αδέρφια) (Wykes et al., 2001; Janssen et al. 2003; Marjoram et al. 2006), αναφέρθηκε σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ που είναι ανεξάρτητη από άλλα νοητικά ελλείμματα (Janssen et al. 2003; Wykes et al. 2001). Αυτό το εύρημα είναι αναμενόμενο καθώς τα αδέρφια αποτελούν πληθυσμό υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ψυχωσικής διαταραχής στο μέλλον, παρά άλλοι γηραιότεροι συγγενείς.

Από την ίδια οπτική, η μελέτη των Marjoram και συνεργατών (2006) κατέδειξε πως μόνο οι συγγενείς με ήπια ή βραχεία θετικά συμπτώματα ήταν διαταραγμένοι ως προς τις ικανότητες της ΘτΝ. Σύμφωνα με αυτά τα ευρήματα, είναι πιθανό τα ελλείμματα της ΘτΝ να αναπαριστούν ενδείξεις εκτροπής προς την ψύχωση σε γενετικά υψηλού κινδύνου ομάδες. Εννέα από τις μελέτες που ανέφεραν δυσλειτουργία της ΘτΝ στους συγγενείς ασθενών με σχιζοφρένεια, διερεύνησαν επίσης άλλες νοητικές λειτουργίες (Wykes et al. 2001; Janssen et al. 2003; Kelemen et al. 2004; Marjoram et al. 2006; Mazza et al. 2008; Versmissen et al. 2008; Pentaraki et al. 2008a;b). Παρόλο που δύο από αυτές τις μελέτες ανέφεραν

δυσλειτουργία της ΘτΝ και στις λεκτικές αλλά και στις μη λεκτικές ικανότητες της ΘτΝ (Pentarakis et al. 2008a; Pentarakis et al. 2008b), αυτές οι διαφορές δεν παρέμειναν μετά τις διορθώσεις ως προς το γενικό νοητικό δυναμικό. Ωστόσο, δύο άλλες μελέτες βρήκαν ότι οι εκτελεστικές λειτουργίες συμβάλλουν στη δυσλειτουργία της ΘτΝ, όμως τα ευρήματα παρέμειναν σημαντικά ακόμη και μετά τις διορθώσεις ως προς το γενικό νοητικό δυναμικό (Wykes et al. 2001; Mazza et al. 2008). Στις δύο μελέτες που απέτυχαν να βρουν δυσλειτουργία της ΘτΝ, οι συγγενείς ασθενών με σχιζοφρένεια είχαν προσαρμοστεί ως προς το γενικό νοητικό τους επίπεδο με την ομάδα ελέγχου (Kelemen et al. 2004; Versmissen et al. 2008). Συνεπώς, η απουσία προσαρμογής γενικού νοητικού δυναμικού ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και τους συγγενείς στις άλλες μελέτες μπορεί να επηρέασε τα αποτελέσματα.

Σε γενικές γραμμές, τα ευρήματα φαίνονται αντιφατικά και ορισμένα από τα θετικά ευρήματα αποδίδουν το έλλειμμα της ΘτΝ των συγγενών σε άλλα νοητικά ελλείμματα καθώς και σε υποκλινικά συμπτώματα ή σχιζότυπα χαρακτηριστικά. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες κατέδειξαν πως η ΘτΝ είναι δυσλειτουργική στους υγιείς συγγενείς των ασθενών με σχιζοφρένεια. Επιπρόσθετα, μία πρόσφατη μετα-ανάλυση δέκα μελετών (με συμμετέχοντες 2.388 πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με σχιζοφρένεια και 929 υγιείς μάρτυρες) επιβεβαίωσε το παραπάνω εύρημα (Bora & Pantelis 2013). Συγκεκριμένα, οι επιδόσεις των συγγενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ ήταν σημαντικά χειρότερες από εκείνες των υγιών συμμετεχόντων με μικρό μέγεθος επίδρασης ($d = 0,37$), τόσο στις λεκτικές όσο και στις οπτικές δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, καθώς επίσης βρέθηκε ότι οι συγγενείς εμφάνιζαν δυσλειτουργία της ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας υπαινιγμού (Hinting Task) όχι όμως και μέσω της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test). Επιπλέον, αυτό το μέγεθος επίδρασης είναι

συγκρίσιμο με την αναφερόμενη βαρύτητα άλλων νοητικών ελλειμμάτων στους πρώτου βαθμού συγγενείς των ασθενών με σχιζοφρένεια (Sitskoorn et al. 2004; Snitz et al. 2006). Φαίνεται λοιπόν, ότι η επίδοση των υγιών συγγενών βρίσκεται ενδιάμεσα μεταξύ των ασθενών με σχιζοφρένεια και των υγιών συμμετεχόντων και ενδεχομένως τα ελλείμματα της ΘτΝ να συμβάλλουν στην επικινδυνότητα ανάπτυξης της ψύχωσης.

1.4.1.γ) Η δυσλειτουργία της ΘτΝ σε άλλες διαταραχές του ψυχωσικού φάσματος

Βάσει του μοντέλου του συνεχούς της ψύχωσης, είναι εύλογο να διερευνήσουμε την ύπαρξη ελλειμμάτων της ΘτΝ στο πέραν της σχιζοφρένειας, ψυχωσικό φάσμα. Μόνο λίγες μελέτες διερεύνησαν τις ικανότητες της ΘτΝ στο ευρύτερο φάσμα των σχιζοφρενικών διαταραχών παρέχοντας κάποια προκαταρκτικά ευρήματα, που δείχνουν ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ μπορεί να είναι χαρακτηριστική και άλλων ψυχωσικών διαταραχών. Η μόνη μελέτη που συνέκρινε την επίδοση των ασθενών με παραληρητική διαταραχή σε δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ σε σύγκριση με υγιή πληθυσμό, βρήκε ότι οι ασθενείς με παραληρητική διαταραχή εμφάνισαν ελλείμματα της ΘτΝ, η διαφορά αυτή όμως δεν παρέμεινε στατιστικά σημαντική όταν σταθμίστηκαν τα ελλείμματα των εκτελεστικών λειτουργιών (Bommer et al. 2006). Μία άλλη μελέτη, έδειξε χαμηλή επίδοση στις δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης σε ασθενείς με ψυχωσικές διαταραχές μη προσδιοριζόμενες αλλιώς (Bonshtein et al. 2006).

Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν άμεσα την επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ σε ασθενείς με σχιζοσυναισθηματική διαταραχή σε σύγκριση με υγιή πληθυσμό. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς με

σχιζοσυναισθηματική διαταραχή έχουν συμπεριληφθεί σε έρευνες με ασθενείς με σχιζοφρένεια στις οποίες βρέθηκε δυσλειτουργία της ΘτΝ στο μικτό δείγμα. Επιπλέον, μία έρευνα συνέκρινε ασθενείς με σχιζοφρένεια και ασθενείς με σχιζοσυναισθηματική διαταραχή ως προς την επίδοση τους στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ και βρήκε ότι οι ασθενείς με σχιζοσυναισθηματική διαταραχή έχουν καλύτερη επίδοση στις δοκιμασίες υπαινιγμού (Hinting Task) απ' ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια (Fiszdon et al. 2007), ωστόσο η δυσλειτουργία των ασθενών με σχιζοσυναισθηματική διαταραχή φάνηκε να παραμένει μετά από σύγκριση της επίδοσης τους με 85 υγιείς φοιτητές. Η μελέτη των Drury και συνεργατών (1998) έδειξε χαμηλότερη επίδοση των ασθενών με σχιζοφρένεια σε μία δοκιμασία αξιολόγησης της ΘτΝ, σε σύγκριση με παραληρητικούς ασθενείς χωρίς σχιζοφρένεια στην οξεία φάση της νόσου, χωρίς όμως η διαφορά των δύο ομάδων ασθενών ως προς τα ελλείμματα της ΘτΝ να παραμένει και στη φάση της αποδρομής των συμπτωμάτων (παραληρητικών ιδεών και ψευδαισθήσεων). Επιπλέον, η μελέτη αυτή δεν περιλάμβανε υγιή ομάδα ελέγχου. Αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ ενδεχομένως να αποτελεί χαρακτηριστικό της ψύχωσης και πέραν της σχιζοφρένειας, είχαν ωστόσο αντιφατικά ευρήματα και σοβαρούς μεθοδολογικούς περιορισμούς.

Τέλος, ορισμένες μελέτες διερεύνησαν τη σχέση ανάμεσα στη δυσλειτουργία της ΘτΝ και τα σχιζότυπα χαρακτηριστικά, καταλήγοντας σε ασαφή αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, έξι έρευνες εξέτασαν τη συσχέτιση των σχιζότυπων χαρακτηριστικών και των ικανοτήτων της ΘτΝ σε φυσιολογικό πληθυσμό (Langdon et al. 1999; Langdon et al. 2004; Meyer et al. 2006; Pickup et al. 2006; Jahshan et al. 2007; Versmissen et al. 2008). Από αυτές, οι τέσσερις (Langdon et al. 1999; 2004; Meyer et al. 2006; Pickup et al. 2006) ανέδειξαν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην υψηλή

επίδοση στα σχιζότυπα χαρακτηριστικά και τη δυσλειτουργία της ΘτΝ. Παρόλα αυτά, οι μελέτες αυτές είχαν σοβαρούς μεθοδολογικούς περιορισμούς, που καθιστούν αδύνατη την άμεση σύγκριση των ευρημάτων τους. Για παράδειγμα, η επίδραση του φύλου τέθηκε υπό έλεγχο σε δύο μόνο μελέτες, ενώ η συσχέτιση των σχιζότυπων χαρακτηριστικών και της ΘτΝ διερευνήθηκε χρησιμοποιώντας διαφορετικά εργαλεία αξιολόγησης της ΘτΝ. Επίσης, η αυτοσυμπληρούμενη μορφή των εργαλείων εκτίμησης των σχιζοτυπικών χαρακτηριστικών μπορεί να συνέβαλε στα ασαφή αποτελέσματα. Επιπλέον, τέσσερις από αυτές τις μελέτες εξέτασαν και άλλες νοητικές ικανότητες και βρέθηκε πως αυτές δεν επηρεάζουν τη σχέση ανάμεσα στη ΘτΝ και τα σχιζότυπα χαρακτηριστικά, καθώς επίσης το μικρό μέγεθος του δείγματος περιόρισε την αξιοπιστία σχετικά με την ανίχνευση των αυθεντικών σχιζότυπων χαρακτηριστικών. Αυτό το πρόβλημα προέτρεψε τους ερευνητές να διαχωρίσουν το δείγμα σε δύο ή τρεις ομάδες (Langdon et al. 1999; Langdon et al. 2004; Pickup et al. 2006) ή να εμπιστευτούν την ανάλυση συσχέτισης (Meyer et al. 2006). Ωστόσο, δύο μελέτες με καλύτερη δειγματοληπτική μεθοδολογία δεν βρήκαν συσχετίσεις ανάμεσα στη ΘτΝ και τα σχιζότυπα χαρακτηριστικά (Jahshan et al. 2007; Versmissen et al. 2008). Λόγω των παραπάνω, παραμένει ασαφές αν τα σχιζότυπα χαρακτηριστικά σε υγιή υποκείμενα συσχετίζονται με ελλείμματα της ΘτΝ.

1.4.1.δ) Η δυσλειτουργία της ΘτΝ σε άτομα υψηλού κινδύνου/ με πρόδρομα συμπτώματα ψύχωσης

Οι έρευνες σε άτομα υψηλού κινδύνου και σε ασθενείς με πρόδρομα συμπτώματα ψύχωσης είναι απαραίτητες προκειμένου να μελετηθεί η σχέση ανάμεσα στην έναρξη της νόσου και τη δυσλειτουργία της ΘτΝ. Η πιθανή ύπαρξη των ελλειμμάτων της ΘτΝ ακριβώς πριν την κλινική έναρξη της ψύχωσης, μπορεί ενδεχομένως να εξηγήσει τα πρόδρομα συμπτώματα της σχιζοφρένειας. Επτά

συνολικά μελέτες έχουν διερευνήσει τη δυσλειτουργία της ΘτΝ σε άτομα υψηλού κινδύνου (Ohmuro et al. 2008; Couture et al. 2008; Szily & Keri, 2009; Kim et al. 2011; Stanford et al. 2011; Thompson et al. 2012; Green et al. 2012). Παρόλο που η κάθε μελέτη χρησιμοποιεί διαφορετικά κριτήρια προκειμένου να ορίσει το δείγμα της, τα ήπια ή τα βραχεία ψυχωσικά συμπτώματα, ή η ύπαρξη ασθενή με σχιζοφρένεια στην οικογένεια σε συνδυασμό με προβλήματα στη λειτουργικότητα, συμπεριλαμβάνονται στα κριτήρια υψηλού κινδύνου όλων των μελετών. Οι πέντε μελέτες εξ αυτών ανίχνευσαν έλλειμμα της ΘτΝ στα άτομα υψηλού κινδύνου σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Οι δύο μελέτες που δεν βρήκαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ (Couture et al. 2008; Stanford et al. 2011) στα άτομα υψηλού κινδύνου, χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test), που φαίνεται να μην ανιχνεύει στατιστικά σημαντικές διαφορές. Επιπλέον, από τις επτά μελέτες μόνο στις πέντε τα ευρήματα είχαν σταθμιστεί ως προς το φύλο (Szily & Keri 2009; Kim et al. 2011; Stanford et al. 2011; Thompson et al. 2012; Green et al. 2012) και μόνο τρεις μελέτες αξιολόγησαν και άλλες νοητικές λειτουργίες (Kim et al. 2011; Stanford et al. 2011; Thompson et al. 2012).

Την ύπαρξη δυσλειτουργίας της ΘτΝ στα άτομα υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση ψύχωσης επιβεβαίωσε η μετα-ανάλυση των Bora και Pantelis (2013), με συμμετέχοντες 332 άτομα υψηλού κινδύνου και 249 υγιείς μάρτυρες, που βρήκε μικρό προς μέτριο μέγεθος επίδρασης ($d = 0,45$), καθώς και δυσλειτουργία της ΘτΝ είτε με τη χρήση λεκτικών είτε οπτικών δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ. Από αυτή τη μετα-ανάλυση προέκυψε το συμπέρασμα ότι η επίδοση των ατόμων υψηλού κινδύνου βρίσκεται μεταξύ της επίδοσης των ασθενών με πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο και των υγιών μαρτύρων. Επιπρόσθετα, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση διεξήχθη με

σκοπό τη διερεύνηση της δυσλειτουργίας της κοινωνικής νόησης στα άτομα υψηλού κινδύνου σε καθέναν από τους τομείς της κοινωνικής νόησης ξεχωριστά (Lee et al. 2015). Τα αποτελέσματα της ανέδειξαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ με μέτριο μέγεθος επίδρασης τόσο για την κοινωνική νόηση συνολικά ($g = -0,477$) όσο και για τη ΘτΝ ειδικά ($g = -0,425$). Το συγκεκριμένο μέτριο μέγεθος επίδρασης ήταν αντίστοιχο με προηγούμενα ευρήματα (Fusar-Poli et al. 2012, $g = -0,547$ σε έξι μελέτες), ενώ ήταν πολύ μεγαλύτερο από το αναφερόμενο μέγεθος επίδρασης των γενικών νοητικών ελλειμμάτων ($g = -0,344$). Το συνολικό μέγεθος επίδρασης της δυσλειτουργίας της κοινωνικής νόησης των ατόμων υψηλού κινδύνου βρισκόταν ανάμεσα σε αυτό των ασθενών με σχιζοφρένεια (Savla et al. 2013) και σε εκείνο των συγγενών τους (Lavoie et al. 2013), ενισχύοντας την άποψη που υποστηρίζει την προοδευτική αύξηση των ελλειμμάτων από μία ομάδα με υψηλό γενετικό ρίσκο μέχρι τους ασθενείς με σχιζοφρένεια.

Οι ερευνητές εξέτασαν πολλές μεταβλητές για να εξηγήσουν τη μικρή ετερογένεια μεταξύ των οκτώ μελετών της μετα-ανάλυσης και κατέληξαν ότι μόνο το χαμηλό νοητικό δυναμικό συμβάλλει σε πιο βαριά ελλείμματα της ΘτΝ (Lee et al. 2015). Επιπλέον, τα ευρήματα από δύο μελέτες (Kim et al. 2011; Gill et al. 2014) που εξέτασαν την αρχική επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ των ατόμων υψηλού κινδύνου που μετέπειτα εκδήλωσαν ψύχωση, και αυτών που δεν ανέπτυξαν ψύχωση, έδειξαν υψηλή δυσλειτουργία των ατόμων υψηλού κινδύνου που εκδήλωσαν ψύχωση, σε σύγκριση με αυτούς που δεν ανέπτυξαν ψύχωση, αναδεικνύοντας την επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ στην αρχική φάση ως σημαντικό προβλεπτικό δείκτη για τη μετάβαση στην ψύχωση (Bora & Pantelis 2013). Επιπλέον, μετά από σύγκριση της ΘτΝ και της κοινωνικής αντίληψης φάνηκε ότι μόνο η επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ μπορεί να

προβλέπει τη μετέπειτα μετάβαση στην ψύχωση (Healey et al. 2013). Τα παραπάνω ευρήματα προτείνουν ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ αποτελεί εγγενές χαρακτηριστικό των ατόμων υψηλού κινδύνου «με θετικό φορτίο» εκδήλωσης ψύχωσης.

Ως εκ τούτου, τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η δυσλειτουργία της κοινωνικής νόησης εν γένει αλλά και ειδικότερα της ΘτΝ αποτελεί σταθερό χαρακτηριστικό της σχιζοφρένειας, που είναι παρόν πριν την έναρξη της ψύχωσης και πιθανόν μεγαλύτερης σημασίας απ' ότι τα γενικά νοητικά ελλείμματα.

1.4.1.ε) Η δυσλειτουργία της ΘτΝ στους ασθενείς με σχιζοφρένεια κατά την πορεία της νόσου

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια χαρακτηρίζονται από σημαντικά και σχετικά σταθερά στο χρόνο ελλείμματα στην κοινωνική νόηση, που καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργικότητα των ασθενών και την έκβαση της νόσου (Green & Horan 2010). Ωστόσο, λίγες είναι οι μελέτες που εξέτασαν τη ΘτΝ στη σχιζοφρένεια κατά την πορεία της νόσου.

Μία από τις πρώτες προοπτικές μελέτες διερεύνησης της δυσλειτουργίας της ΘτΝ σε ασθενείς με σχιζοφρένεια έγινε από τους Horan και συνεργάτες (2012). Στη μελέτη αυτή αξιολογήθηκαν 55 ασθενείς με σχιζοφρένεια σε οξεία φάση (σε πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο) καθώς και 12 μήνες μετά, ενώ βρίσκονταν σε μερική ύφεση και βρέθηκε ότι τα ελλείμματα της ΘτΝ παρέμειναν σταθερά στο χρόνο τόσο στην οξεία φάση όσο και στην ύφεση αλλά με προεξάρχοντα τα ελλείμματα στη φάση έξαρσης των συμπτωμάτων. Τα ελλείμματα της ΘτΝ δεν φαίνεται να είναι πλήρως ανεξάρτητα από τη βαρύτητα των συμπτωμάτων. Άλλη μία μελέτη αξιολόγησε τη ΘτΝ σε 36 ασθενείς με σχιζοφρένεια σε σταθερή φάση και 6 μήνες μετά, βρίσκοντας ότι τα ελλείμματα της ΘτΝ όπως και η βαρύτητα των συμπτωμάτων παρέμειναν σταθερά στις δύο φάσεις αξιολόγησης (Lysaker et al. 2011).

Οι προαναφερόμενες μελέτες αφορούσαν μακρές περιόδους επανεξέτασης (12 και 6 μήνες μετά) σε ασθενείς σε σχετικά σταθερή φάση χωρίς όμως την ύπαρξη υγιούς ομάδας ελέγχου. Μία πρόσφατη μελέτη αξιολόγησε τη ΘτΝ με τη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) σε 43 ασθενείς με σχιζοφρένεια κατά την οξεία φάση (αμέσως μόλις νοσηλεύτηκαν) και κατά μέσο όρο 31 μέρες μετά σε σταθερή φάση ως εξωτερικούς ασθενείς καθώς και σε 41 υγιείς συμμετέχοντες. Η επίδοση των ασθενών με σχιζοφρένεια στην οξεία φάση ήταν χειρότερη από εκείνη των υγιών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, ενώ βελτιώθηκε μαζί με τη βελτίωση των συμπτωμάτων στη σταθερή φάση, παραμένοντας όμως σημαντικά μικρότερη σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες (Balogh et al. 2015). Επιπρόσθετα, βρέθηκε σημαντική συσχέτιση της ΘτΝ με τα αρνητικά συμπτώματα και επιπλέον η υπο-ομάδα των ασθενών σε πλήρη ύφεση των αρνητικών συμπτωμάτων (N=15) δεν διέφερε ως προς την επίδοση της στη ΘτΝ από τους υγιείς στη δεύτερη φάση αξιολόγησης. Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης ανέφεραν ότι τα ευρήματα τους υποστηρίζουν την άποψη ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ είναι ταυτόχρονα σταθερό χαρακτηριστικό της σχιζοφρένειας αλλά με επιπρόσθετο προσωρινό έλλειμμα, εξαρτώμενο από τη φάση της νόσου.

Στην ίδια γραμμή βρίσκεται και μία παλαιότερη μελέτη των Drury και συνεργατών (1998) που εξέτασε τη ΘτΝ σε ασθενείς με σχιζοφρένεια σε υποτροπή και σε φάση ύφεσης των συμπτωμάτων βρίσκοντας σημαντική βελτίωση της ΘτΝ στην ύφεση. Ωστόσο, τα ευρήματα που υποστήριζαν σημαντική βελτίωση της ΘτΝ στην ύφεση, προέκυψαν από μελέτες με πολύ περιορισμένο δείγμα ασθενών και μικρή χρονική περίοδο μεταξύ των δύο αξιολογήσεων. Συγκεκριμένα, οι 14 ασθενείς βρίσκονταν 3 μήνες μετά τη νοσηλεία (Drury et al. 1998) και οι 15 ασθενείς βρίσκονταν σε πλήρη ύφεση της αρνητικής συμπτωματολογίας 1 μήνα μετά τη

νοσηλεία (Balogh et al. 2015). Οι παραπάνω μεθοδολογικοί περιορισμοί καθιστούν την ερμηνεία αυτών των ευρημάτων προβληματική.

Συμπερασματικά, φαίνεται από τις προοπτικές μελέτες ότι τα ελλείμματα της ΘτΝ παραμένουν σχετικά σταθερά στο χρόνο στους ασθενείς με σχιζοφρένεια στις διάφορες φάσεις της νόσου αν και μπορεί να σημειώνουν διακυμάνσεις αντίστοιχες με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, χωρίς όμως να εξαλείφονται και να φτάνουν την επίδοση των υγιών συμμετεχόντων. Τέλος, ενδεχομένως υπάρχει μία κατηγορία ασθενών με σχιζοφρένεια που σε φάση ύφεσης δεν εμφανίζει δυσλειτουργία της ΘτΝ.

1.4.1.στ) Η δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς που βρίσκονται σε πρώτο επεισόδιο της σχιζοφρένειας

Οι μελέτες σε ασθενείς που βρίσκονται στο πρώτο επεισόδιο, παρέχουν πληροφορίες αναφορικά με τα πρώτα στάδια της ψύχωσης, και απαλείφουν την επίδραση της χρονιότητας της νόσου καθώς και της μακροχρόνιας θεραπείας. Συνολικά οκτώ μελέτες διερεύνησαν τις ικανότητες της ΘτΝ σε ασθενείς που βρίσκονται στο πρώτο επεισόδιο σχιζοφρένειας ή ψύχωσης και όλες έδειξαν χαμηλότερη επίδοση των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ σε σύγκριση με την επίδοση των υγιών (Inoue et al. 2006; Bertrand et al. 2007; Kettle et al. 2008; Koelkebeck et al. 2010; Green et al. 2012; Achim et al.; 2012; Thompson et al. 2012; Ohmuro et al. 2012). Σε καθεμία από αυτές τις μελέτες είχαν γίνει προσαρμοσμένες συγκρίσεις με την ομάδα ελέγχου ως προς την ηλικία (και οι δύο είχαν επιπλέον προσαρμόσει το μορφωτικό επίπεδο, ενώ μόνο η μία είχε προσαρμόσει και το φύλο). Πέντε από αυτές τις μελέτες διερεύνησαν επίσης τα ελλείμματα νοητικού δυναμικού και δύο μελέτες αξιολόγησαν ορισμένες νοητικές λειτουργίες, που όμως δεν φαίνεται να επεξηγούν τις διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Την ύπαρξη δυσλειτουργίας της ΘτΝ σε ασθενείς σε πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο επιβεβαίωσε η μετα-ανάλυση των Bora και Pantelis (2013), με συμμετέχοντες 285 ασθενείς σε πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο και 228 υγιείς μάρτυρες, που ανέφερε μεγάλο μέγεθος επίδρασης ($d = 1,0$). Το έλλειμμα της ΘτΝ παρέμεινε μεγάλο ακόμη και όταν αποκλείστηκαν από την ανάλυση οι ασθενείς που συμμετείχαν στις μελέτες πρώτου επεισοδίου αλλά δεν είχαν διαγνωσθεί με επεισόδιο σχιζοφρένειας. Επίσης, η δυσλειτουργία παρέμεινε σημαντική ανεξάρτητα από τη χρήση λεκτικών ή οπτικών δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ.

Όπως αναφέρεται σε μία προηγηθείσα μετα-ανάλυση, η βαρύτητα της δυσλειτουργίας της ΘτΝ των ασθενών σε πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο ήταν παρόμοια με εκείνη των χρόνιων ασθενών με σχιζοφρένεια ($d = 1,1$) (Bora et al. 2009). Από το παραπάνω εύρημα φαίνεται ότι τα ελλείμματα της ΘτΝ υπήρχαν με μεγάλο μέγεθος επίδρασης ήδη από την αρχή της έναρξης της νόσου στη σχιζοφρένεια και δεν μπορούν να αποδοθούν στις επιδράσεις της εξέλιξης της νόσου, της χρονιότητας, και της μακροχρόνιας θεραπείας. Επιπρόσθετα, το μεγάλο μέγεθος επίδρασης της δυσλειτουργίας ΘτΝ στους ασθενείς πρώτου επεισοδίου ήταν συγκρίσιμο και με ακόμη μεγαλύτερη ισχύ, με εκείνο που αφορά τις γενικές νοητικές λειτουργίες (Mesholam-Gately et al. 2009). Το ίδιο ισχύει και για τις συγκριτικές μελέτες μεταξύ ασθενών πρώτου επεισοδίου και χρόνιων ασθενών με σχιζοφρένεια που σχετίζονται με τις νοητικές λειτουργίες, καθώς ανέδειξαν παρόμοιου μεγέθους ελλείμματα. Επίσης, οι περισσότερες προοπτικές μελέτες που εξέτασαν νοητικές λειτουργίες σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου και χρόνιους ασθενείς, δεν ανέφεραν ευρήματα που να υποστηρίζουν ότι η δυσλειτουργία εξελίσσεται προοδευτικά (Szöke et al. 2008; Pantelis et al. 2009; Becker et al. 2010).

Ωστόσο, σε μερικές μελέτες οι ασθενείς εξακολουθούσαν να έχουν οξεία ή/και υπολειμματικά συμπτώματα και δεν ήταν σε ύφεση, όπως επίσης παραμένει άγνωστο κατά πόσο τα ελλείμματα της ΘτΝ υπήρχαν πριν την έναρξη της ψύχωσης και συνέβαλαν στην ανάπτυξη ήπιων ψυχωσικών συμπτωμάτων ή αν αυτά τα ελλείμματα αναπτύσσονται αρκετά πριν την εκδήλωση της νόσου. Παρόλα αυτά, είναι σαφές ότι η ΘτΝ των ασθενών πρώτου επεισοδίου είναι σε μεγάλο βαθμό δυσλειτουργική. Εφόσον η επίδραση των υπολειπόμενων συμπτωμάτων συγχέει τα αποτελέσματα, η ΘτΝ θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω σε ασθενείς πρώτου επεισοδίου μετά από πλήρη αποδρομή των συμπτωμάτων.

Εν κατακλείδι, η δυσλειτουργία της ΘτΝ φαίνεται να είναι ένα μόνιμο χαρακτηριστικό της σχιζοφρένειας, το οποίο δεν φαίνεται να εξαρτάται σε σημαντικό βαθμό από τη φάση της νόσου. Τα ευρήματα δείχνουν τα ελλείμματα της ΘτΝ να σημειώνουν μεγάλο μέγεθος επίδρασης στην οξεία φάση της νόσου αλλά να εμμένουν στη φάση ύφεσης της συμπτωματολογίας με μέτριο προς μεγάλο μέγεθος επίδρασης. Επιπρόσθετα, οι προοπτικές μελέτες ανέδειξαν ότι τα ελλείμματα αυτά παραμένουν σταθερά στο χρόνο στους ασθενείς με σχιζοφρένεια στις διάφορες φάσεις της νόσου και ενώ μπορεί να σημειώνουν διακυμάνσεις αντίστοιχες με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων, δεν εξαλείφονται ώστε να φτάσουν την επίδοση των υγιών συμμετεχόντων.

Επιπλέον, η σταθερή φύση των ελλειμμάτων της ΘτΝ ενισχύεται από ευρήματα που ανέδειξαν δυσλειτουργία της ΘτΝ στους υγιείς συγγενείς των ασθενών με σχιζοφρένεια, σε άτομα υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση της νόσου και σε ασθενείς πρώτου ψυχωσικού επεισοδίου. Συγκεκριμένα, η βαρύτητα της δυσλειτουργίας της ΘτΝ των ασθενών σε πρώτο ψυχωσικό επεισόδιο είναι αντίστοιχη

των χρόνιων ασθενών με σχιζοφρένεια, ενώ η βαρύτητα της δυσλειτουργίας της ΘτΝ των υγιών συγγενών και των ατόμων υψηλού κινδύνου βρίσκεται ανάμεσα σε αυτή των ασθενών με σχιζοφρένεια και σε εκείνη των υγιών συμμετεχόντων. Επίσης, τα ελλείμματα της ΘτΝ στα άτομα υψηλού κινδύνου και στους υγιείς συγγενείς των ασθενών με σχιζοφρένεια αποτελούν σημαντικό προβλεπτικό δείκτη μετάβασης στη ψύχωση.

Ως εκ τούτου, η δυσλειτουργία της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια φαίνεται να υπάρχει από την έναρξη της νόσου χωρίς να μπορεί να αποδοθεί στις επιδράσεις της εξέλιξης της νόσου, της χρονιότητας, και της μακροχρόνιας θεραπείας. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά οφείλουμε να τα ερμηνεύσουμε με επιφύλαξη καθώς στις περισσότερες μελέτες που αφορούν τους παραπάνω πληθυσμούς υπάρχουν σημαντικοί μεθοδολογικοί περιορισμοί που ενδεχομένως επηρεάζουν τα αποτελέσματα. Οι παράμετροι που φαίνεται να επιδρούν στην εμφάνιση ελλειμμάτων της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια είναι: α) η ύπαρξη υπολειμματικών συμπτωμάτων στους ασθενείς σε ύφεση της συμπτωματολογίας και τους ασθενείς πρώτου επεισοδίου, β) η ύπαρξη υποκλινικών συμπτωμάτων και σχιζότυπων χαρακτηριστικών στους υγιείς συγγενείς ασθενών με σχιζοφρένεια, γ) η ύπαρξη άλλων νοητικών ελλειμμάτων (όπως γενικό νοητικό δυναμικό, εκτελεστικές λειτουργίες κ.α.), δ) ο μη αυστηρός ορισμός κριτηρίων ύφεσης των συμπτωμάτων, ε) η χρήση δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ, διαφορετικού επιπέδου δυσκολίας, και στ) ο μικρός αριθμός δείγματος ορισμένων μελετών.

1.4.2 Ποια συμπτώματα της νόσου σχετίζονται με τη ΘτΝ;

Πολλές από τις μέχρι τώρα μελέτες στη σχιζοφρένεια επικεντρώθηκαν στη σχέση μεταξύ της ΘτΝ και των συμπτωμάτων της νόσου. Οι θεωρίες που

αναπτύχθηκαν σχετικά με αυτή τη συσχέτιση, έχουν τις ρίζες τους στη θεωρία του Frith. Όπως προαναφέραμε, ο Frith (1992) ανέπτυξε μία θεωρία σύμφωνα με την οποία, η θεμελιώδης διαταραχή των ασθενών με σχιζοφρένεια αφορά την ανεπάρκεια τους να μπορούν να σκεφτούν πάνω στις δικές τους σκέψεις αλλά και στις σκέψεις των άλλων ανθρώπων. Εν ολίγοις, ο Frith προτείνει ότι οι ασθενείς με σχιζοφρένεια εμφανίζουν δυσλειτουργία στον ψυχολογικό μηχανισμό που βοηθά στη γέννηση μετα-αναπαραστάσεων για τις ψυχικές καταστάσεις, δηλαδή τις αναπαραστάσεις των εμπρόθετων συμπεριφορών. Θεωρεί ότι η συμπτωματολογία της ψύχωσης εξηγείται μέσω διαφορετικών επιπέδων βαρύτητας ή δυσλειτουργίας στην ικανότητα να μπορείς να σκεφτείς (ή να έχεις επίγνωση) για τις δικές σου σκέψεις και για τις σκέψεις των άλλων ανθρώπων.

Ο Frith στη θεωρία του διαχωρίζει τα σημεία (παρατηρήσιμα στη συμπεριφορά) από τα συμπτώματα (μη παρατηρήσιμα εσωτερικά βιώματα) της σχιζοφρένειας και αποπειράται μέσω αυτών να προβλέψει την επίδοση των ασθενών με σχιζοφρένεια στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ. Συγκεκριμένα, προτείνει ότι τόσο οι ασθενείς με *αρνητικά συμπεριφορικά σημεία* (αβουλησία, αλογία, κοινωνική απόσυρση, επιπεδωμένο συναίσθημα) όσο και οι ασθενείς με *θετικά συμπεριφορικά σημεία* (ασυνάρτητη ομιλία, αποδιοργανωμένη συμπεριφορά) έχουν σοβαρή δυσλειτουργία στη ΘτΝ, επιδεικνύοντας έλλειμμα αντίστοιχο με αυτό των διαταραχών του φάσματος του αυτισμού, λόγω της προεξάρχουσας δυσκολίας τους να αναπαραστήσουν τους στόχους και τις προθέσεις τους (τις δικές τους αλλά και των άλλων). Επίσης, η θεωρία του Frith προτείνει ότι οι ασθενείς με *παρανοϊκού τύπου συμπτώματα* (παραληρητικές ιδέες αναφοράς, δίωξης και συνομωσίας) θα επιδεικνύουν χαμηλές επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ λόγω της δυσκολίας τους να παρατηρήσουν και να ερμηνεύσουν με ακρίβεια τις προθέσεις των

άλλων. Οι ασθενείς με παρανοϊκού τύπου συμπτώματα θεωρεί ότι διατηρούν άθικτη τη ΘτΝ, με την έννοια ότι αναγνωρίζουν ότι οι άλλοι έχουν τις δικές τους ψυχικές καταστάσεις, ωστόσο δυσκολεύονται στο να κατανοήσουν τις πληροφορίες στο εκάστοτε πλαίσιο οδηγώντας τους σε λανθασμένα συμπεράσματα για το είδος αυτών των ψυχικών καταστάσεων. Κατά την άποψη του, οι ασθενείς με *βιώματα παθητικότητας-εξωτερικής επίδρασης* (υποκλοπή σκέψης, πνευματοκατοχή) όπως και οι ασθενείς σε *ύφεση της συμπτωματολογίας* δεν θα πρέπει να διαφέρουν από τους υγιείς, καθώς διατηρούν σχετικά άθικτη την ικανότητα τους να αναπαριστούν τις ψυχικές καταστάσεις των άλλων ατόμων αν και δυσκολεύονται να αναπαραστήσουν τις δικές τους ψυχικές καταστάσεις (Pick up & Frith 2001).

Οι πρώτες εμπειρικές μελέτες που εξέτασαν το θέμα και ομαδοποίησαν τους ασθενείς σύμφωνα με τη θεωρία του Frith, διεξήχθησαν από τους Corcoran και Frith (Corcoran et al. 1995; Frith & Corcoran 1996; Corcoran & Frith 1996) και επιβεβαίωσαν σε μεγάλο βαθμό την πρόβλεψη του μοντέλου. Συγκεκριμένα, οι παραπάνω μελέτες βρήκαν σοβαρά ελλείμματα μόνο στους ασθενείς με θετικά και αρνητικά συμπεριφορικά συμπτώματα και ηπιότερα αλλά σημαντικά ελλείμματα στους ασθενείς με παρανοϊκά συμπτώματα και βιώματα παθητικότητας-εξωτερικής επίδρασης. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές είχαν ορισμένα μεθοδολογικά προβλήματα, όπως ότι χρησιμοποίησαν το ίδιο δείγμα καθώς και η ιεραρχία στην ομαδοποίηση των συμπτωμάτων. Πιο συγκεκριμένα, στις εν λόγω μελέτες οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν βάσει προεξάρχοντων συμπτωμάτων σε 6 κατηγορίες (αρνητικά συμπεριφορικά σημεία, θετικά συμπεριφορικά σημεία, παρανοϊκού τύπου συμπτώματα, με βιώματα παθητικότητας- εξωτερικής επίδρασης, άλλα συμπτώματα, ύφεση). Είναι πιθανό τα ευρήματα αυτών των μελετών να σχετίζονταν με τη συνολική βαρύτητα των συμπτωμάτων (διαστάσεις της συμπτωματολογίας σύμφωνα με τη θεωρία του Frith),

άρα και με άλλα συμπτώματα και όχι μόνο με τα συγκεκριμένα συμπτώματα βάσει των οποίων κατατάχθηκαν σε μία ομάδα (Bora 2009). Επιπλέον, μεταγενέστερες μελέτες δεν κατάφεραν να αναπαράγουν τα ίδια αποτελέσματα (Gavilán Ibáñez & García-Albea Ristol 2013).

Οι μελέτες που διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ παραληρητικών ιδεών και ΘτΝ, είχαν αντιφατικά ευρήματα. Μερικές μελέτες δεν παρατήρησαν θετική συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας των παραληρητικών ιδεών και της δυσλειτουργίας της ΘτΝ (Langdon et al. 2001; Mazza et al. 2001; Mizrahi et al. 2007), αν και ευρήματα άλλων ερευνών υποστήριξαν τη συσχέτιση μεταξύ ελλειμμάτων της ΘτΝ και παραληρητικών ιδεών (Greig et al. 2004; Harrington et al. 2005).

Εν αντιθέσει με τον Frith, η Hardy-Bayle (1994) υποστήριξε ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια σχετίζεται κατά κύριο λόγο με κάποιο εκτελεστικό έλλειμμα. Συγκεκριμένα σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, οι ασθενείς με αποδιοργανωμένη σκέψη, αποδιοργανωμένο λόγο και φτωχές επικοινωνιακές δεξιότητες προβλέπεται να έχουν κακή επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, διότι αδυνατούν όχι μόνο να παρατηρήσουν και να ρυθμίσουν τις δικές τους πράξεις αλλά επίσης να αναπαραστήσουν κατάλληλα τις ψυχικές καταστάσεις των άλλων ατόμων και να ενσωματώσουν τις πληροφορίες στο εκάστοτε πλαίσιο (Hardy-Bayle et al. 2003). Με άλλα λόγια η αδυναμία ενός ασθενή να αναπαραστήσει τις δικές του εμπρόθετες δραστηριότητες μειώνει και την ικανότητα του να αποδώσει ψυχικές καταστάσεις στις δραστηριότητες των άλλων ατόμων. Ως εκ τούτου, σύμφωνα με αυτό το μοντέλο τα ελλείμματα της ΘτΝ αναμένονται αποκλειστικά στους ασθενείς με προεξάρχοντα συμπτώματα τις διαταραχές στη σκέψη και το λόγο, ενώ οι ασθενείς χωρίς τέτοιου είδους συμπτώματα θα πρέπει να διατηρούν άθικτες τις δεξιότητες που σχετίζονται με τη ΘτΝ. Ορισμένες μελέτες επιβεβαιώνουν αυτή τη

θεωρία (Sarfati et al. 1997a;b; Sarfati & Hardy-Bayle et al. 1999; Greig et al. 2004; Russell et al. 2006) ανιχνεύοντας σοβαρού βαθμού δυσλειτουργία της ΘτΝ στους ασθενείς με διαταραχές της σκέψης, ωστόσο υπάρχουν αντιφατικά ευρήματα όσον αφορά το δεύτερο συμπέρασμα της θεωρίας, ότι δηλαδή οι ασθενείς χωρίς διαταραχές της σκέψης διατηρούν άθικτη τη ΘτΝ (Bora 2009). Επιπλέον, οι μελέτες που αναφέρουν ελλείμματα της ΘτΝ ακόμη και σε ασθενείς με ύφεση της συμπτωματολογίας (Sprong et al. 2007), αντικρούουν τις θεωρίες τόσο του Frith όσο και της Hardy-Bayle.

Αξιοσημείωτο είναι επίσης ότι κάποιοι ερευνητές ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ της δυσλειτουργίας της ΘτΝ με τα αρνητικά συμπτώματα (Mazza et al. 2001; Bell & Mishara 2003; Martino et al. 2007; Mizrahi et al. 2007) και ότι υπήρξαν ορισμένες ομοιότητες ανάμεσα στους ασθενείς με βαριάς μορφής αρνητικά συμπτώματα και τους ασθενείς με αυτισμό, επιβεβαιώνοντας τη θεωρία του Frith.

Επίσης, ο Abu-Akel (1999) πρόσθεσε μία διαφορετική οπτική από τους προαναφερόμενους συγγραφείς όσον αφορά τη σχέση μεταξύ ΘτΝ και σχιζοφρένειας. Συγκεκριμένα πρότεινε ότι ορισμένοι ασθενείς με σχιζοφρένεια και θετικά συμπτώματα μπορεί να έχουν «υπερ-αναπτυγμένη» ΘτΝ. Δηλαδή η τάση των ασθενών να υπερ-αποδίδουν προθέσεις στους εαυτούς τους ή τους άλλους, όπως φαίνεται στις παραληρητικές τους ιδέες, μπορεί να σχετίζεται με την παραβίαση των κανόνων στο πραγματολογικό επίπεδο του λόγου και κατά συνέπεια να συμπεραίνουν λανθασμένα ότι οι άνθρωποι γύρω τους μοιράζονται τις ίδιες γνώσεις με τους ίδιους (Brune 2005). Παρομοίως, οι Walston και συνεργάτες υποστήριξαν ότι η ΘτΝ μπορεί να αποτελεί μία άθικτη ικανότητα για ορισμένους ασθενείς με σχιζοφρένεια καθώς μια μη δυσλειτουργική ικανότητα να συμπεραίνει τη ψυχική κατάσταση των άλλων ατόμων αποτελεί προϋπόθεση για την ανάπτυξη παραληρητικών ιδεών δίωξης,

τουλάχιστον όσον αφορά τις γνήσιες παραληρητικές διαταραχές (Walston et al. 2000). Ωστόσο, οι τελευταίες δύο θεωρητικές υποθέσεις δεν έχουν ακόμη ελεγχθεί εμπειρικά.

Εν κατακλείδι, από τις παραπάνω μελέτες φαίνεται ότι και οι τρεις ομάδες συμπτωμάτων που εμφανίζονται στη σχιζοφρένεια (θετικά συμπτώματα, αρνητικά συμπτώματα, αποδιοργανωτικά συμπτώματα) μπορεί να σχετίζονται με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ, αν και αυτές οι συσχετίσεις μπορεί να έχουν ποικίλες αιτίες και να διαφοροποιούνται ανάλογα με τη φάση της νόσου (οξεία ή ύφεση). Κατά συνέπεια, χρειάζεται περαιτέρω θεωρητική εμβάθυνση και εμπειρικός έλεγχος προκειμένου να εξαχθούν πιο ασφαλή συμπεράσματα.

1.4.3 Υπάρχει ειδικό έλλειμμα της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια ή εξαρτάται από τα υπόλοιπα νοητικά ελλείμματα;

Ένα κρίσιμο ερώτημα που έχει τεθεί από τους ερευνητές της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια, σχετίζεται με το κατά πόσο το έλλειμμα της ΘτΝ είναι ειδικό, όπως αυτό που έχει βρεθεί στις διαταραχές του αυτιστικού φάσματος, ή είναι δευτερογενές και ενδεχομένως εξαρτάται από τα γενικά νοητικά ελλείμματα, όπως στην προσοχή, στις εκτελεστικές λειτουργίες, στη μνήμη, στη γενική νοητική ικανότητα κτλ. (Mitchley et al. 1998; Langdon et al. 2001; Pickup & Frith 2001).

Ένας από τους πρωτοπόρους που εργάστηκαν στο θέμα, ήταν ο Fine και οι συνεργάτες του (2001), εξετάζοντας έναν ασθενή με εγγενή εγκεφαλική βλάβη στην αριστερή πλευρά της αμυγδαλής, που στην αρχή της ενήλικης ζωής του είχε διαγνωσθεί με σχιζοφρένεια και έπειτα με σύνδρομο Asperger. Στην πρώτη νευροψυχολογική εκτίμηση ο ασθενής επέδειξε σοβαρή δυσλειτουργία της ΘτΝ, ενώ στη δεύτερη, κατά την οποία αξιολογήθηκαν οι εκτελεστικές λειτουργίες και η

νοημοσύνη του, βρέθηκε ότι είχε φυσιολογική νοημοσύνη και κανονικές εκτελεστικές λειτουργίες. Το βασικό συμπέρασμα της μελέτης ήταν ότι η ΘτΝ δεν είναι απλά μία συνιστώσα των εκτελεστικών λειτουργιών, και ότι οι εκτελεστικές λειτουργίες μπορούν να αναπτυχθούν και να λειτουργούν ανεξάρτητα από τη ΘτΝ (Gavilán Ibáñez & García-Albea Ristol 2013).

Τα ευρήματα προηγούμενων μελετών υπήρξαν ασαφή ως προς την επίδραση των ελλειμμάτων των άλλων νοητικών λειτουργιών και της γενικής νοημοσύνης στη δυσλειτουργία της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια. Ο Brune (2003) βρήκε συσχέτιση μεταξύ των ελλειμμάτων της γενικής νοημοσύνης και της δυσλειτουργίας της ΘτΝ, ενώ σύμφωνα με τους Langdon και συνεργάτες (2001) τα ελλείμματα της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια μπορεί να προκαλούνται από ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες, αν και όταν σταθμίστηκε η επίδοση των ασθενών στις εκτελεστικές λειτουργίες, η δυσλειτουργία της ΘτΝ παρέμεινε. Άλλες μελέτες ανέφεραν επίσης συσχέτιση μεταξύ δυσλειτουργίας της ΘτΝ και ελλειμμάτων στις εκτελεστικές λειτουργίες ή/και τη μνήμη εργασίας (Murphy 1998; Langdon et al. 2001; Bora et al. 2006; Bora et al. 2007; Sharma et al. 2010), τη λεκτική μνήμη (Murphy 1998) και τη γενική νοημοσύνη (Corcoran et al. 1995; Murphy 1998; Brune 2003).

Ωστόσο, δύο προηγούμενες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις (Harrington et al. 2005; Brune et al. 2005) ανέφεραν ότι τα ελλείμματα στις νοητικές λειτουργίες και τη γενική νοημοσύνη δεν μπορούν να δικαιολογήσουν τη δυσλειτουργία της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια και συγκλίνουν στην άποψη ότι υπάρχει ειδικό έλλειμμα της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια. Συγκεκριμένα οι Harrington και συνεργάτες (2005) βρήκαν δυσλειτουργία της ΘτΝ σε 27 από τις 30 μελέτες που ανασκόπησαν, και τα ελλείμματα αυτά φάνηκε να ήταν σε μεγάλο βαθμό ανεξάρτητα από τα ελλείμματα στις νοητικές λειτουργίες (π.χ. μνήμη, προσοχή). Τα ευρήματα αυτά παρέμειναν

ισχυρά ανεξάρτητα από το είδος της δοκιμασίας αξιολόγησης της ΘτΝ, όπως δοκιμασίες με αλληλουχία εικόνων (Langdon et al. 1997; Sarfati et al. 1997a; 1997b; 1999; Langdon et al. 2001; Brunet et al. 2003), δοκιμασίες αναγνώρισης της ειρωνείας (Mitchley et al. 1998), της μεταφορικής σημασίας ή της πραγματικής πρόθεσης πίσω από τον έμμεσο λόγο (Corcoran et al. 1995), δοκιμασίες με μικρά αποσπάσματα κειμένων εικονογραφημένα με καρτούν (Frith & Corcoran 1996, Pickup & Frith 2001) ή με ανέκδοτα μέσω οπτικών ερεθισμάτων (ζωγραφίες καρτούν) (Corcoran et al. 1997). Επιπλέον, η μετα-ανάλυση των Sprong και συνεργατών ανέφερε ότι το γενικό νοητικό δυναμικό των ασθενών δεν επιδρά στο μέσο μέγεθος επίδρασης της δυσλειτουργίας της ΘτΝ (Sprong et al. 2007).

Πρέπει να επισημανθεί ότι οι εκτελεστικές λειτουργίες έχουν ενοχοποιηθεί περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη νοητική λειτουργία για την επίδραση τους στη ΘτΝ στη σχιζοφρένεια. Για αυτό το λόγο, ο Pickup (2008) ανασκόπησε 17 μελέτες από τη βιβλιογραφία που συνεξέτασαν τη ΘτΝ και τις εκτελεστικές λειτουργίες σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και βρήκε σημαντική δυσλειτουργία και στις δύο νοητικές λειτουργίες σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες. Σε 8 από αυτές τις μελέτες που ήταν δυνατή η στάθμιση των εκτελεστικών λειτουργιών, φάνηκε ότι τα ελλείμματα της ΘτΝ και των εκτελεστικών λειτουργιών είναι ανεξάρτητα, παρέχοντας ισχυρές ενδείξεις υπέρ της άποψης ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια αφορά ειδικό νοητικό τομέα και ότι δεν αποτελεί μέρος μιας γενικής εκτελεστικής δυσλειτουργίας. Ο συγγραφέας βέβαια τόνισε την ανάγκη διεξαγωγής επιπλέον νευροαπεικονιστικών μελετών για τη διερεύνηση της εκτελεστικής λειτουργίας και του δικτύου της ΘτΝ στο ίδιο δείγμα με σκοπό την ανίχνευση διακριτών νευρωνικών δικτύων.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, καθίσταται σαφές ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ στη σχιζοφρένεια δεν προκύπτει αποκλειστικά από τα ελλείμματα στις υπόλοιπες νοητικές λειτουργίες, τουλάχιστον στους ασθενείς με οξεία συμπτωματολογία. Ωστόσο, στη μετα-ανάλυση των Bora και συνεργατών (2009) βρέθηκε ότι τα ελλείμματα των ασθενών στη γενική νοημοσύνη συμβάλλουν σημαντικά στη δυσλειτουργία της ΘτΝ, αλλά μόνο στους ασθενείς με ύφεση της συμπτωματολογίας, ενώ τα ευρήματα μίας άλλης μελέτης έδειξαν ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς χωρίς συμπτώματα μπορεί να εξηγηθεί από τα ελλείμματα στη μνήμη εργασίας αυτών των ασθενών (Bora 2008). Επίσης, μία μελέτη σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με σχιζοφρένεια ανέδειξε ελλείμματα της ΘτΝ τα οποία υποχώρησαν μετά από τη διόρθωση του γενικού νοητικού δυναμικού (Pentarakis et al. 2008b), ενώ η δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή, έπαψε να είναι σημαντική σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες όταν έγινε στάθμιση των εκτελεστικών λειτουργιών (Bommer & Brune 2006).

Εν κατακλείδι, ενδεχομένως η επίδραση των νοητικών ελλειμμάτων στη δυσλειτουργία της ΘτΝ στις οξείες φάσεις της νόσου να επικαλύπτεται από τη σχέση μεταξύ ΘτΝ και συμπτωμάτων, ενώ στους ασθενείς με ύφεση της συμπτωματολογίας τα ελλείμματα των νοητικών λειτουργιών και της γενικής νοημοσύνης να διαμεσολαβούν στην παρατηρούμενη δυσλειτουργία της ΘτΝ. Οι αντιφάσεις στα προαναφερόμενα ευρήματα καταδεικνύουν την ανάγκη για διεξαγωγή περαιτέρω ερευνών με στόχο τον προσδιορισμό της επίδρασης των άλλων νοητικών ελλειμμάτων της ΘτΝ, σε ασθενείς με σχιζοφρένεια και ύφεση των συμπτωμάτων τους.

1.5 Η Θεωρία του Νου στη Διπολική Διαταραχή

Η δυσλειτουργία τόσο της κοινωνικής νόησης εν γένει όσο και της ΘτΝ ειδικότερα φάνηκε να επιδρά στην αυξημένη βαρύτητα των συμπτωμάτων, τη μακροχρόνια φύση των διαταραχών, τα υψηλά ποσοστά υποτροπών και την χαμηλή λειτουργικότητα σε ασθενείς με βαριές ψυχικές νόσους, υποστηρίζουν οι Mitchell & Young (2016) επισκοπώντας τα σχετικά ευρήματα σε διάφορες ψυχικές διαταραχές. Παρόλο που η διπολική διαταραχή (ΔΔ) είναι πιο συχνή από τη σχιζοφρένεια, η ΘτΝ σε αυτή τη διαταραχή δεν έχει διερευνηθεί στην ίδια έκταση με τη σχιζοφρένεια (Bora et al. 2016).

Ένα ζήτημα που έχει περιπλέξει τη διερεύνηση της ΘτΝ στη ΔΔ είναι η ίδια η φύση της νόσου και το γεγονός ότι στη διαγνωστική κατηγορία «διπολική διαταραχή» εντάσσονται διαταραχές με ετερογενή κλινικά χαρακτηριστικά, πορεία και έκβαση (Duffy 2014; Hasler & Wolf 2015). Δηλαδή, όχι μόνο αλλάζει η κλινική πορεία όταν ένας ασθενής παρουσιάζει εναλλασσόμενα και υποτροπιάζοντα καταθλιπτικά, μανιακά και ίσως και μικτά επεισόδια (Phillips & Kupfer 2013), αλλά υπάρχουν και υπότυποι ΔΔ βάσει της βαρύτητας των μανιακών συμπτωμάτων, της εμφάνισης ποικίλων ψυχωτικών συμπτωμάτων (Parker et al. 2013) καθώς και των πιθανών υπολειμματικών συμπτωμάτων (Leboyer & Kupfer 2010).

Μέχρι στιγμής λοιπόν, δεν έχει υπάρξει παρά μία μικρή προσπάθεια συστηματικής σύγκρισης των ελλειμμάτων της ΘτΝ σε όλους τους υπότυπους της ΔΔ, όσο κι αν η ποικιλομορφία της κλινικής τους εμφάνισης το απαιτεί (Schenkel et al. 2014). Ενδεχομένως τα αντιφατικά ευρήματα στις μελέτες του παρελθόντος να οφείλονται στην ετερογένεια της ΔΔ (Samame 2013), στην ανομοιογενή φύση του εκάστοτε δείγματος, ακόμη και στη συγχώνευση του δείγματος με άλλες συναισθηματικές διαταραχές, όπως η μείζονα κατάθλιψη (Inoue et al. 2004; Martino

et al. 2011). Παρόλο που το προφίλ των νευροψυχολογικών ελλειμμάτων και των ελλειμμάτων της κοινωνικής νόησης στις διάφορες φάσεις της ΔΔ παραμένει σε μεγάλο βαθμό ασαφές, τα τρέχοντα διαθέσιμα ευρήματα προτείνουν ότι κάποιου είδους δυσλειτουργία υπάρχει, οποιαδήποτε και αν είναι η φάση της διαταραχής (Bora et al. 2016).

1.5.1 Είναι το έλλειμμα της ΘτΝ μία μόνιμη δυσλειτουργία και σταθερό χαρακτηριστικό της νόσου (trait) ή ένα προσωρινό έλλειμμα σχετιζόμενο με την κατάσταση της νόσου (state);

Η προϋπάρχουσα βιβλιογραφία συνηγορεί με ισχυρά ευρήματα υπέρ της ύπαρξης ελλείμματος της ΘτΝ στην οξεία φάση της ΔΔ. Συγκεκριμένα, υπάρχουν έντεκα συνολικά μελέτες που αξιολόγησαν τη ΘτΝ σε ασθενείς σε οξεία φάση κάποιου συναισθηματικού επεισοδίου. Οι εννέα μελέτες εξ αυτών (Kerr et al. 2003; Bonshtein et al. 2006; Schenkel et al. 2008; Bazin et al. 2009; Wolf et al. 2010; Rosell & Van Rheenen 2013; Wiener et al. 2013; Schenkel et al. 2014; Bodnar et al. 2017) βρήκαν σημαντικού βαθμού ελλείμματα της ΘτΝ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Η δυσλειτουργία της ΘτΝ ανιχνεύτηκε τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς (Schenkel et al. 2008; 2014), καθώς και μέσω δοκιμασιών διαφορετικής φύσεως και βαθμού δυσκολίας.

Μια από τις πρώτες μελέτες που συνέκρινε την επίδοση των ασθενών σε καταθλιπτικό (N=15) ή μανιακό επεισόδιο (N=20) χρησιμοποιώντας τις δοκιμασίες πρώτης και δεύτερης τάξης εσφαλμένης πεποίθησης (False Belief Task) βρήκε ότι και οι δύο κλινικές ομάδες (οι ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο είχαν χειρότερη επίδοση από αυτή των ασθενών σε καταθλιπτικό επεισόδιο) υστερούσαν σημαντικά σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες (N=15) στο να αποδώσουν σωστά τις εσφαλμένες πεποιθήσεις για την τοποθεσία ενός αντικειμένου ή να προβλέψουν και να επεξεργαστούν τη συμπεριφορά κάποιου άλλου και αυτές οι διαφορές παρέμειναν

σημαντικές όταν έγινε έλεγχος του νοητικού δυναμικού των τριών ομάδων (Kerr et al. 2003). Επίσης, οι Bonshtein και συνεργάτες (2006) συνέκριναν την επίδοση 18 ασθενών με ΔΔ σε μανιακό ή καταθλιπτικό επεισόδιο και 22 υγιών μαρτύρων μέσω ιστοριών πρώτης και δεύτερης τάξης εσφαλμένης πεποίθησης (ToM Verbal Stories) (Frith & Corcoran 1996) καθώς και ιστοριών αναγνώρισης της ψυχικής κατάστασης του άλλου μέσω καρτούν (ToM Cartoon Stories) (Sarfati et al. 1997) και βρήκαν ότι οι ασθενείς με ΔΔ επέδειξαν χειρότερη επίδοση μόνο στις ιστορίες δεύτερης τάξης εσφαλμένης πεποίθησης, η οποία όμως δεν σχετίζεται με τα ελλείμματα στη νοητική ικανότητα ή στη μνήμη. Παρομοίως, 15 ασθενείς με ΔΔ σε μανιακό επεισόδιο υπολείπονταν σημαντικά σε σύγκριση με 15 υγιείς συμμετέχοντες στις ιστορίες απόδοσης πρόθεσης (Intention Stories Task) (Bazin et al. 2009). Στη μελέτη των Wolf και συνεργατών (2010) 33 ασθενείς με ΔΔ σε καταθλιπτικό (N=12) και σε μανιακό επεισόδιο (N=10) επέδειξαν σημαντικά ελλείμματα σε σύγκριση με 29 υγιείς συμμετέχοντες σε μία κλασική δοκιμασία αξιολόγησης της ΘτΝ, τη δοκιμασία τοποθέτησης των εικόνων στη σειρά (Picture Sequencing Task) (Langdon et al. 1997), στην οποία οι συμμετέχοντες πρέπει να τοποθετήσουν στη σωστή σειρά ιστορίες με εικόνες καρτούν που αναπαριστούν τη συνεργασία και την εξαπάτηση με συνακόλουθες ερωτήσεις που αφορούν την ψυχική κατάσταση των χαρακτήρων. Τα ελλείμματα της ΘτΝ των ασθενών παρέμειναν ακόμη και όταν ελέγχθηκαν τα ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες (ικανότητα σχεδιασμού και ικανότητα νοητικής ευελιξίας) (Wolf et al. 2010). Επιπρόσθετα, οι Rossell & Van Rheenen (2013) βρήκαν σημαντικά χαμηλή την επίδοση 28 ασθενών σε επεισόδιο μανίας (οι μισοί ασθενείς είχαν και ψυχωσικά συμπτώματα) σε σύγκριση με 29 υγιείς μάρτυρες μέσω της δοκιμασίας παράξενων ιστοριών (The Strange Stories Task) (Fletcher et al. 1995), δηλαδή ιστορίες που απαιτούν να συμπεράνεις για τις προθέσεις, τα

συναισθήματα και τις σκέψεις των πρωταγωνιστών των ιστοριών, ακόμη και όταν ελέγχθηκε το νοητικό δυναμικό των δύο ομάδων. Επίσης, σημαντική διαφορά μεταξύ 20 ασθενών με ΔΔ και 20 υγιών συμμετεχόντων βρέθηκε μέσω της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) (Baron- Cohen et al. 2001) στη μελέτη των Wiener και συνεργατών (2013). Στη δοκιμασία αυτή οι εξεταζόμενοι βλέπουν φωτογραφίες που απεικονίζουν την περιοχή των ματιών στο πρόσωπο ηθοποιών και τους ζητείται να επιλέξουν ποια από τις τέσσερις λέξεις που υπάρχουν γύρω από τη φωτογραφία περιγράφουν καλύτερα τι νιώθει ή τι σκέφτεται το άτομο που απεικονίζεται. Μέσω της ίδιας δοκιμασίας, ανιχνεύθηκε σημαντικό έλλειμμα της ΘτΝ σε 25 παιδιατρικούς ασθενείς με ΔΔ (17 με τύπου I και 8 με τύπου II) σε σύγκριση με 25 υγιείς μάρτυρες, καθώς και της νοητικής συνιστώσας της δοκιμασίας νοητικής και συναισθηματικής κατανόησης της οπτικής (του άλλου) (CEPTT), όχι όμως και της συναισθηματικής συνιστώσας της παραπάνω δοκιμασίας (Schenkel et al. 2014). Στην ίδια μελέτη τα ελλείμματα της ΘτΝ ανιχνεύτηκαν μόνο στους ασθενείς με ΔΔ τύπου I, και όχι στους ασθενείς με ΔΔ τύπου II. Επιπλέον, σε προγενέστερη μελέτη οι ίδιοι συγγραφείς βρήκαν χαμηλή επίδοση των παιδιατρικών ασθενών με ΔΔ (N=26) σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες (N=20) χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία υπαινιγμού (Hinting Task), δηλαδή ιστορίες αναγνώρισης της πραγματικής πρόθεσης πίσω από τον έμμεσο προφορικό λόγο και τις ιστορίες αναγνώρισης της εσφαλμένης πεποίθησης (Affective Story Task) (Schenkel et al. 2008). Αυτή η χαμηλή επίδοση των ασθενών με ΔΔ στη ΘτΝ φάνηκε να συσχετίζεται με τη νεαρή ηλικία των ασθενών, την πρώιμη έναρξη της νόσου και τα μανιακά συμπτώματα. Τέλος, στη πρόσφατη μελέτη των Bodnar και συνεργατών (2017) ασθενείς με ΔΔ σε καταθλιπτικό (N=25) και σε μανιακό επεισόδιο (N=25) επέδειξαν σημαντικά ελλείμματα σε σύγκριση με 25 υγιείς συμμετέχοντες σε

τέσσερις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, τη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test), τη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test), τη δοκιμασία παράξενων ιστοριών (The Strange Story Task) καθώς και τη δοκιμασία παράδειγμα κινούμενων σχημάτων (Moving Shapes Paradigm). Η επίδοση των ασθενών σε μανιακό και των ασθενών σε καταθλιπτικό επεισόδιο ήταν φτωχότερη από αυτή των υγιών συμμετεχόντων και στις τέσσερις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ. Επιπλέον, η δυσλειτουργία της ΘτΝ των ασθενών σε μανιακό επεισόδιο στη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) αναδείχτηκε ακόμη πιο σημαντική σε σύγκριση με αυτή των ασθενών σε καταθλιπτικό επεισόδιο, τόσο στη συνολική βαθμολόγηση της δοκιμασίας όσο και στις δύο διακριτές διαστάσεις της (νοητική και συναισθηματική).

Αντιθέτως, μόνο δύο μελέτες δεν ανίχνευσαν δυσλειτουργία της ΘτΝ στην οξεία φάση της νόσου (Sarfati & Hardy- Bayle 1999; Marjoram et al. 2005). Οι Sarfati και Hardy-Bayle (1999) αξιολόγησαν 10 ασθενείς σε ελαφρύ έως μέτριας βαρύτητας μανιακό επεισόδιο και 15 υγιείς συμμετέχοντες χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία αναγνώρισης της ψυχικής κατάστασης του άλλου μέσω καρτούν (Comic strip task) και δεν βρήκαν δυσλειτουργία της ΘτΝ στους ασθενείς. Επίσης, στη μελέτη των Marjoram και συνεργατών (2005) δεν ανιχνεύτηκε έλλειμμα της ΘτΝ στους 8 ασθενείς με ΔΔ εν συγκρίσει με τους 15 υγιείς μάρτυρες μέσω της δοκιμασίας υπαινιγμού (Hinting Task). Ωστόσο, καθώς οι μελέτες αυτές συνέκριναν και ασθενείς με σχιζοφρένεια ή/και με συναισθηματική ψύχωση, το δείγμα των ασθενών με ΔΔ στις δύο αυτές μελέτες ήταν ιδιαίτερα μικρό (N= 10 και N=8, αντίστοιχα). Βάσει των παραπάνω ευρημάτων, η ΘτΝ δυσλειτουργεί σημαντικά όταν οι ασθενείς με ΔΔ βιώνουν κάποιο συναισθηματικό επεισόδιο. Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η μετα-ανάλυση των Bora και συνεργατών που βρήκε μεγάλο μέγεθος

επίδρασης ($d = 1,23$) των ελλειμμάτων της ΘτΝ σε ασθενείς σε οξεία φάση της νόσου (Bora et al. 2016).

Ένας τρόπος για να αξιολογηθεί αν αυτή η δυσλειτουργία είναι σταθερό χαρακτηριστικό της ΔΔ ανεξάρτητα από τη φάση της νόσου, είναι η διερεύνηση των ελλειμμάτων της ΘτΝ σε ασθενείς σε ύφεση της συμπτωματολογίας ή σε νορμοθυμικούς ασθενείς την περίοδο της εξέτασης. Και ενώ θα ήταν ενδεχομένως αναμενόμενη η ύπαρξη σαφώς ηπιότερων ελλειμμάτων της ΘτΝ στους ασθενείς σε νορμοθυμία, τα ευρήματα που παρατηρήθηκαν δεν είναι αμελητέα. Δυο πρόσφατες μετα-αναλύσεις κατέδειξαν ότι το μέγεθος επίδρασης της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στη νορμοθυμία είναι μεσαίου μεγέθους ($0,5 < d < 0,8$) (Samame et al. 2013; Bora et al. 2016). Συγκεκριμένα, εικοσιμία συνολικά μελέτες διερεύνησαν την ύπαρξη δυσλειτουργίας της ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ σε νορμοθυμία, θέτοντας αυστηρά κριτήρια για τον ορισμό της νορμοθυμίας (HAMD < 7 , YMRS < 10). Η πλειονότητα των μελετών κατέδειξε σημαντικά ελλείμματα της ΘτΝ στους νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ (Inoue et al. 2004; Olley et al. 2005; Bora et al. 2005; Caponigro 2007; Lahera et al. 2008; Malhy et al. 2008; Shamay-Tsoory et al. 2009; Martino et al. 2011; Budak 2011; Sakarya 2012; Lahera et al. 2012; Ibanez et al. 2012; Andrews 2013; Benito et al. 2013) μέσω αξιολόγησης με ποικίλες και διαφορετικής δυσκολίας δοκιμασίες ΘτΝ.

Οι Inoue και συνεργάτες (2004) αξιολόγησαν 16 νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ (μετά από καταθλιπτικό επεισόδιο) και 34 ασθενείς με Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (ΜΚΔ) σε ύφεση σε σύγκριση με 50 υγιείς μάρτυρες μέσω των ιστοριών καρτούν εξαπάτησης και πρώτης και δεύτερης τάξης εσφαλμένης πεποίθησης (Cartoon Picture Stories) (Brune 2003) και βρήκαν σημαντικά χαμηλότερη την επίδοση των ασθενών στις ιστορίες δεύτερης τάξης εσφαλμένης πεποίθησης. Το

εύρημα αυτό ήταν ανεξάρτητο από το φύλο, την ηλικία, τη διάρκεια της νόσου και τη γενική νοημοσύνη. Η μελέτη των Olley και συνεργατών (2005) ανίχνευσε σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ σε 15 νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ σε σύγκριση με 13 υγιείς συμμετέχοντες μέσω της δοκιμασίας παράξενων ιστοριών (The Strange Stories Task) (Fletcher et al. 1995), όχι όμως και μέσω μίας δοκιμασίας αξιολόγησης της ΘτΝ με καρτούν (Cartoon Picture Stories). Παρομοίως, οι Bora και συνεργάτες (2005) βρήκαν χαμηλότερη την επίδοση 43 ασθενών με ΔΔ σε ύφεση σε σύγκριση με 30 υγιείς συμμετέχοντες στις δοκιμασίες υπαινιγμού (Hinting Task) και διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test). Η δυσλειτουργία της ΘτΝ παρέμεινε ακόμη και όταν ελέγχθηκε η ηλικία, η βαρύτητα της συμπτωματολογίας και το επίπεδο εκπαίδευσης. Επιπλέον, βρέθηκε ότι το φύλο, η φαρμακευτική αγωγή και το ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων δεν επιδρά στη ΘτΝ καθώς επίσης δεν ανιχνεύτηκε συσχέτιση μεταξύ των δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ και κλινικών παραγόντων, όπως η διάρκεια της νόσου, η ηλικία έναρξης της νόσου, η βαρύτητα και ο αριθμός των επεισοδίων.

Επιπλέον ενδείξεις υπέρ της ύπαρξης δυσλειτουργίας της ΘτΝ στη ΔΔ σε ύφεση προκύπτουν από τη μελέτη του Caponigro (2007) στην οποία αξιολογήθηκαν 19 νορμοθυμικοί ασθενείς με ΔΔ και 15 υγιείς συμμετέχοντες μέσω της δοκιμασίας πρώτης και δεύτερης τάξης εσφαλμένης πεποίθησης (False Belief Task) και βρέθηκε ότι οι ασθενείς είχαν σημαντικά χαμηλότερη επίδοση. Όταν όμως έγινε προσαρμογή του νοητικού δυναμικού και του εκπαιδευτικού επιπέδου των συμμετεχόντων, η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων εξαλείφθηκε (Caponigro 2007). Επίσης, οι Lahera και συνεργάτες (2008) αξιολόγησαν 75 ασθενείς με ΔΔ σε ύφεση της συμπτωματολογίας (42/75 με ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων) και 48 υγιείς μάρτυρες χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία παράξενων ιστοριών (The Strange Stories

Task) (Fletcher et al. 1995) και βρήκαν ότι οι ασθενείς επέδειξαν σημαντικά ελλείμματα της ΘτΝ. Μία μελέτη μικρότερου μεγέθους ανίχνευσε δυσλειτουργία της ΘτΝ σε 20 ασθενείς με ΔΔ σε ύφεση σε σύγκριση με 20 υγιείς μάρτυρες χρησιμοποιώντας για την αξιολόγηση της ΘτΝ τις εικονογραφημένες ιστορίες αναγνώρισης της ψυχικής κατάστασης του άλλου (ToM Animated Sequences) (Malhy et al. 2008).

Μια άλλη μελέτη συνέκρινε 19 ασθενείς με ΔΔ σε νορμοθυμία και 20 υγιείς συμμετέχοντες μέσω της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) και της δοκιμασίας αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) (Baron-Cohen 2001). Οι ασθενείς σημείωσαν σημαντικά χαμηλή επίδοση μόνο στη νοητική συνιστώσα της ΘτΝ, όχι όμως και στη συναισθηματική συνιστώσα της ΘτΝ καθώς και στη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Shamay-Tsoory 2009).

Ορισμένοι ερευνητές χρησιμοποίησαν το συνδυασμό δύο εργαλείων (δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) και δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test)) για να διερευνήσουν την ύπαρξη δυσλειτουργίας της ΘτΝ στην ύφεση των συμπτωμάτων. Συγκεκριμένα, οι Martino και συνεργάτες (2011) αξιολόγησαν 81 ασθενείς σε νορμοθυμία (N=45 με ΔΔ I, N=36 με ΔΔ II) σε σύγκριση με 34 υγιείς μάρτυρες, ενώ οι Ibanez και συνεργάτες (2013) αξιολόγησαν 13 νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ II σε σύγκριση με 41 υγιείς συμμετέχοντες. Και στις δύο μελέτες ανιχνεύτηκε έλλειμμα της ΘτΝ μόνο μέσω της δοκιμασίας αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) και όχι μέσω της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test). Αντιθέτως, η Budak (2011) αξιολόγησε 52 ασθενείς με ΔΔ σε νορμοθυμία σε σύγκριση με 60 υγιείς μάρτυρες μέσω της δοκιμασίας αναγνώρισης ατοπήματος

(Faux Pas Recognition Test), της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test), των ιστοριών ειρωνείας και εσφαλμένης πεποίθησης (False Belief Task) και βρήκε σημαντικό έλλειμμα της ΘτΝ σε όλες τις δοκιμασίες. Παρομοίως, μία ακόμη μελέτη χρησιμοποίησε ποικίλες δοκιμασίες για τη αξιολόγηση της ΘτΝ, όπως τη δοκιμασία αναγνώρισης αποπήματος (Faux Pas Recognition Test), τη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test), τις ιστορίες εσφαλμένης πεποίθησης (False Belief Task) και τη δοκιμασία υπαινιγμού (Hinting Task) σε 30 νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ και 30 υγιείς συμμετέχοντες και βρήκε σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ σε όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης (Sakarya 2012).

Επίσης, οι Lahera και συνεργάτες (2012) χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία αναγνώρισης αποπήματος (Faux Pas Recognition Test) για να διερευνήσουν την ύπαρξη δυσλειτουργίας της ΘτΝ και τη σχέση της με το επίπεδο λειτουργικότητας σε 39 νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ (20 ασθενείς χαμηλής λειτουργικότητας και 19 ασθενείς υψηλής λειτουργικότητας) και 39 υγιείς μάρτυρες. Οι ερευνητές βρήκαν ότι οι ασθενείς είχαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ, κυρίως οι ασθενείς με χαμηλό επίπεδο λειτουργικότητας (Lahera et al. 2012). Επιπρόσθετα, οι Benito και συνεργάτες (2013) βρήκαν χαμηλότερη την επίδοση 44 ασθενών με ΔΔ σε ύφεση σε σύγκριση με 48 υγιείς συμμετέχοντες στη δοκιμασία υπαινιγμού (Hinting Task). Τέλος, η Andrews (2013) αξιολόγησε την επίδοση 16 ασθενών με ΔΔ σε ύφεση και 20 υγιών συμμετεχόντων μέσω της δοκιμασίας αξιολόγησης Yoni (Yoni Task) μίας δοκιμασίας καρτούν αναγνώρισης πρώτης και δεύτερης τάξης της νοητικής και συναισθηματικής ΘτΝ (Shamay-Tsoory et al. 2007c). Οι ασθενείς σημείωσαν χαμηλή επίδοση στη νοητική συνιστώσα όχι όμως και στη συναισθηματική συνιστώσα της ΘτΝ (Andrews 2013).

Σε όλες τις παραπάνω μελέτες ανιχνεύτηκαν σημαντικά ελλείμματα της ΘτΝ στους νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ. Υπάρχουν όμως και λίγες μελέτες που δεν βρήκαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ στην ύφεση (Kerr et al. 2003; Martino et al. 2011; Ozel- Kizil 2012; Purcell et al. 2013; Simon et al. 2013; Caletti et al. 2013; Barrera et al. 2013; Ibanez et al. 2012). Οι Kerr και συνεργάτες (2003) ήταν οι πρώτοι που απέτυχαν να ανιχνεύσουν κάποια διαφορά στην επίδοση μεταξύ της ομάδας των νορμοθυμικών ασθενών με ΔΔ (N=13) και των υγιών συμμετεχόντων (N=15) στη δοκιμασία πρώτης και δεύτερης τάξης εσφαλμένης πεποίθησης (False Belief Task). Σύμφωνα με τους συγγραφείς το νοητικό δυναμικό των ασθενών ήταν καλό και δεν διέφερε από αυτό της ομάδας ελέγχου (Kerr et al. 2003). Επίσης, οι Purcell και συνεργάτες (2013) δεν κατάφεραν να ανιχνεύσουν δυσλειτουργία της ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) όταν συνέκριναν 26 ασθενείς με ΔΔ σε ύφεση και 28 υγιείς συμμετέχοντες, και ενώ οι δύο ομάδες ήταν εναρμονισμένες ως προς το γενικό νοητικό δυναμικό (Purcell et al. 2013). Το ίδιο αποτέλεσμα ανέδειξαν οι Martino και συνεργάτες (2011) και οι Ibanez και συνεργάτες (2012) που προαναφέραμε. Συγκεκριμένα, οι Martino και συνεργάτες (2011) αξιολόγησαν 81 ασθενείς σε νορμοθυμία (N=45 με ΔΔ I, N=36 με ΔΔ II) σε σύγκριση με 34 υγιείς μάρτυρες ενώ οι Ibanez και συνεργάτες (2013) αξιολόγησαν 13 νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ II σε σύγκριση με 41 υγιείς συμμετέχοντες μέσω της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) και σε καμία από τις δύο μελέτες δεν ανιχνεύτηκε έλλειμμα της ΘτΝ.

Στην ίδια γραμμή οι Ozel-Kizil και συνεργάτες (2012) παρόλο που χρησιμοποίησαν μία δοκιμασία αυξημένης δυσκολίας, τη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) δεν βρήκαν σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας των ασθενών με ΔΔ σε ύφεση με ψυχωσικά γνωρίσματα (N=10) και των

υγιών συμμετεχόντων (N=27). Ωστόσο, η μελέτη αυτή είχε μικρό δείγμα και δεν χρησιμοποίησε την πλήρη εκδοχή της δοκιμασίας αναγνώρισης ατοπήματος, παρά μόνο 5 από τις 20 ιστορίες. Την ίδια όμως δοκιμασία, τη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test), και μάλιστα στη πλήρη εκδοχή της, χρησιμοποίησε άλλη μία μελέτη, των Simon και συνεργατών, συγκρίνοντας 26 ασθενείς με ΔΔ σε ύφεση και 34 υγιείς μάρτυρες και δεν ανίχνευσε διαφορά στην επίδοση των δύο ομάδων (Simon et al. 2013).

Παρομοίως αρνητικά ήταν τα αποτελέσματα σε δύο μελέτες που διερεύνησαν τη ΘτΝ και στις δύο δοκιμασίες αξιολόγησης που χρησιμοποίησαν (Caletti et al. 2013; Barrera et al. 2013). Οι Caletti και συνεργάτες (2013) και οι Barrera και συνεργάτες (2013) χρησιμοποίησαν τις δοκιμασίες αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) και διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) για να συγκρίνουν την επίδοση των νορμοθυμικών ασθενών με ΔΔ (N=18 και N=12, αντίστοιχα) και των υγιών συμμετεχόντων (N=18 και N=12, αντίστοιχα), χωρίς να βρουν δυσλειτουργία της ΘτΝ με καμία από τις δοκιμασίες στην ομάδα των ασθενών. Ωστόσο, και στις δύο μελέτες το δείγμα των ασθενών ήταν σχετικά μικρό και μικτό, καθώς αποτελείτο σχεδόν κατά το ήμισυ από ασθενείς με ΔΔ τύπου II.

Παρόλο που τα ευρήματα των παραπάνω ερευνών φαίνονται αντιφατικά, η πλειοψηφία των μελετών στη ΔΔ που όρισαν με αυστηρά κριτήρια την ύφεση της συμπτωματολογίας βρήκαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ. Ως εκ τούτου, πρέπει να συμπεράνουμε ότι τα ελλείμματα της ΘτΝ δεν υπάρχουν μόνο στην οξεία φάση της νόσου αλλά φαίνεται να εμμένουν και μετά την ύφεση των συναισθηματικών επεισοδίων, καταδεικνύοντας ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ αποτελεί μόνιμο και σταθερό χαρακτηριστικό ΔΔ.

Πέραν του επεισοδίου και της ύφεσης έχει επίσης μελετηθεί και η φάση με υπολειμματικά συμπτώματα της ΔΔ όσον αφορά την πιθανή δυσλειτουργία της ΘτΝ. Συνολικά 8 μελέτες διερεύνησαν τη δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα και στις 5 εξ αυτών βρέθηκαν σημαντικά ελλείμματα της ΘτΝ (McKinnon et al. 2010; Montag et al. 2010; Wolf et al. 2010; Donohoe et al. 2012; Simon et al. 2013).

Οι Mc Kinnon και συνεργάτες (2010) αξιολόγησαν 14 ασθενείς με ΔΔ και υπολειμματικά καταθλιπτικά συμπτώματα σε σύγκριση με 14 υγιείς συμμετέχοντες μέσω μίας δοκιμασίας αξιολόγησης με σενάρια που περιγράφουν σύνθετες κοινωνικές καταστάσεις (όπως στη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπύματος) (McKinnon & Moscovitch 2007) και δύο ερωτήσεις πρώτης και δεύτερης τάξης ΘτΝ. Οι ερευνητές βρήκαν ότι η επίδοση των ασθενών με ΔΔ στη δεύτερης τάξης ερώτηση της ΘτΝ ήταν σημαντικά χαμηλότερη από αυτή των υγιών συμμετεχόντων και ότι η επίδοση στη δοκιμασία αξιολόγησης της ΘτΝ συσχετίζεται με τη βαρύτητα των υπολειπόμενων καταθλιπτικών συμπτωμάτων και τη διάρκεια της νόσου (Mc Kinnon et al. 2010). Επίσης, οι Montag και συνεργάτες (2010) χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC) για να διερευνήσουν την επίδοση 29 ασθενών με ΔΔ και υπολειμματικά συναισθηματικά συμπτώματα και 29 υγιών συμμετεχόντων και βρήκαν σημαντική δυσλειτουργία των ασθενών μόνο στη νοητική συνιστώσα της ΘτΝ, όχι όμως και στη συναισθηματική συνιστώσα της ΘτΝ (Montag et al. 2010).

Επιπρόσθετα, οι Wolf και συνεργάτες (2010) αξιολόγησαν 11 ασθενείς με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα και 29 υγιείς συμμετέχοντες μέσω ιστοριών καρτούν αναγνώρισης της συνεργασίας και της εξαπάτησης με σκοπό την τοποθέτηση τους στη σωστή σειρά και συνακόλουθες ερωτήσεις (πρώτης, δεύτερης και τρίτης τάξης)

αναγνώρισης της ψυχικής κατάστασης του άλλου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η ομάδα των ασθενών επέδειξε σημαντικά ελλείμματα στην παραπάνω δοκιμασία αξιολόγησης καθώς και στις τρεις ερωτήσεις ΘτΝ. Το εύρημα αυτό παρέμεινε ακόμη και όταν ελέγχθηκαν η ηλικία, το νοητικό δυναμικό και τα ελλείμματα των εκτελεστικών λειτουργιών (Wolf et al. 2010).

Παρομοίως, οι Donohoe και συνεργάτες (2012) αξιολόγησαν ένα μεγάλο δείγμα ασθενών με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα (N=110) σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες (N=163) χρησιμοποιώντας την ίδια δοκιμασία αξιολόγησης, τη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) και βρήκαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ. Δεν ανιχνεύτηκε όμως σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας υπαινιγμού (Hinting Task) στην ομάδα των ασθενών στην ίδια μελέτη (Donohoe et al. 2012). Στη μελέτη των Simon και συνεργατών (2013) οι 28 ασθενείς με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα επέδειξαν σημαντικά ελλείμματα της ΘτΝ σε σύγκριση με 34 υγιείς συμμετέχοντες μέσω της δοκιμασίας αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test). Βρέθηκε επίσης ότι η επίδοση των ασθενών στη δοκιμασία της ΘτΝ συσχετίζεται με τη βαρύτητα των υπολειπόμενων καταθλιπτικών και μανιακών συμπτωμάτων (Simon et al. 2013).

Εν αντιθέσει με τα ευρήματα των παραπάνω μελετών, που κατέδειξαν σημαντικά ελλείμματα της ΘτΝ στους ασθενείς, τρεις μελέτες δεν βρήκαν δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα. Συγκεκριμένα, οι Lee και συνεργάτες (2013) χρησιμοποίησαν το τρίτο μέρος της δοκιμασίας αναγνώρισης συμπερασμάτων σε κοινωνικά πλαίσια (TASIT), που αξιολογεί μέσω ιστοριών σαρκασμού και εξαπάτησης μια ανώτερη επιπέδου ικανότητα της ΘτΝ προκειμένου να συγκρίνουν την επίδοση 68 ασθενών με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα και 31 υγιών συμμετεχόντων. Οι ερευνητές δεν βρήκαν

σημαντικές διαφορές στην επίδοση των δύο ομάδων. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι το 1/3 των ασθενών είχε διαγνωσθεί με ΔΔ ΙΙ (46 ΔΔ Ι, 22 ΔΔ ΙΙ) (Lee et al. 2013). Επιπρόσθετα, οι Thaler και συνεργάτες (2013) αξιολόγησαν 24 ασθενείς με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα χωρίς ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων (ΔΔ⁻), 24 ασθενείς με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα και με ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων (ΔΔ⁺) και 24 υγιείς συμμετέχοντες μέσω των δοκιμασιών υπαινιγμού (Hinting Task) και διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test). Τα ευρήματα έδειξαν ότι καμία από τις δύο ομάδες ασθενών (ΔΔ⁻, ΔΔ⁺) δεν είχε σημαντικά χαμηλότερη επίδοση σε σύγκριση με αυτή των υγιών συμμετεχόντων και στις δύο δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ (Thaler et al. 2013). Τέλος, στη πρόσφατη μελέτη τους οι Feyerabend και συνεργάτες (2018) χρησιμοποίησαν δύο δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ με υψηλή οικολογική εγκυρότητα, τη δοκιμασία ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC) που αξιολογεί μέσω ιστοριών εσφαλμένης πεποίθησης, σαρκασμού, εξαπάτησης και ατοπημάτων (faux pas) μια ανώτερη επιπέδου ικανότητα της ΘτΝ, καθώς και τη συστοιχία διαβάσματος της σκέψης μέσω προσώπου και φωνής του Κέιμπριτζ (The Cambridge Mindreading Face-Voice Battery-CAM) που απαιτεί την αναγνώριση σύνθετων συναισθημάτων και ψυχικών καταστάσεων μέσω ερεθισμάτων του προσώπου και της φωνής, προκειμένου να συγκρίνουν την επίδοση 44 ασθενών με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα (24 με ΔΔ Ι και 20 με ΔΔ ΙΙ) και 40 υγιών συμμετεχόντων. Οι ερευνητές δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές στην επίδοση των δύο ομάδων σε καμία από τις δύο δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ και αποδίδουν το αρνητικό εύρημα τους στην υψηλή κοινωνική λειτουργικότητα των διπολικών ασθενών καθώς και στη φύση του δείγματος (ΔΔ Ι και ΔΔ ΙΙ) της εν λόγω μελέτης.

Εκτός από τις μελέτες σε ασθενείς με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα, υπάρχουν στη βιβλιογραφία ορισμένες μελέτες που διερεύνησαν τη ΘτΝ σε διπολικούς ασθενείς στις οποίες το δείγμα ήταν μικτό (Cusi et al. 2012; Rownland et al. 2013; Van Rheenen & Rossell, 2013; Lahera et al. 2015). Για τον λόγο αυτό οι μελέτες αυτές δεν εντάσσονται σε καμία από τις προαναφερθείσες κατηγορίες αμιγώς (οξεία φάση, ύφεση, υπολειμματικά συμπτώματα) αλλά συνιστούν από μόνες τους μία κατηγορία με μικτά δείγματα που επίσης παρέχει ενδείξεις υπέρ της ύπαρξης δυσλειτουργίας της ΘτΝ.

Στη μελέτη των Cusi και συνεργατών (2012) η επίδοση των ασθενών με ΔΔ (N=25) βρέθηκε σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες (N=25) μέσω της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test). Ωστόσο, το δείγμα των ασθενών αυτής της μελέτης δεν αποτελείτο αμιγώς από ασθενείς με υπολειμματικά συμπτώματα αλλά ήταν μικτό όσον αφορά τη φάση της νόσου (10 ασθενείς σε ύφεση, 12 ασθενείς με υπολειμματικά καταθλιπτικά συμπτώματα και 3 ασθενείς σε μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο) (Cusi et al. 2012). Επιπλέον, οι Rownland και συνεργάτες (2013) αξιολόγησαν με τη χρήση της δοκιμασίας αναγνώρισης συμπερασμάτων σε κοινωνικά πλαίσια (TASIT), μία σύνθετη δοκιμασία που αξιολογεί την ικανότητα αντίληψης του συναισθήματος καθώς και την απλή αλλά και πιο πολύπλοκη ικανότητα της ΘτΝ μέσω ιστοριών σαρκασμού και εξαπάτησης σε 33 ασθενείς με ΔΔ και σε 58 υγιείς μάρτυρες και βρήκαν ότι οι ασθενείς με ΔΔ σημείωσαν χαμηλότερη επίδοση μόνο στο τρίτο μέρος της δοκιμασίας που αξιολογεί μία αυξημένης δυσκολίας ΘτΝ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Εντούτοις, το δείγμα των ασθενών με ΔΔ ήταν μικτής φύσης (12 νορμοθυμικοί ασθενείς, 12 σε υπομανιακό επεισόδιο, 1 σε μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, 8 με συμπτώματα μικτού επεισοδίου) (Rownland et al. 2013).

Επιπρόσθετα, οι Van Rheenen και Rossell (2013) χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία εσφαλμένης πεποίθησης μέσω εικονογραφημένων ιστοριών (Picture Sequencing Task) (Langdon & Coltheart 1999), η οποία περιλαμβάνει μια αλληλουχία εικόνων της ΘτΝ και ερωτήσεις που αξιολογούν την πρώτης τάξης εσφαλμένη πεποίθηση, για να διερευνήσουν την ύπαρξη ελλειμμάτων της ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ. Συγκεκριμένα οι ερευνητές αξιολόγησαν 49 ασθενείς με ΔΔ σε σύγκριση με 49 υγιείς συμμετέχοντες και βρήκαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ μέτριου μεγέθους επίδρασης στην ομάδα των ασθενών. Όμως, και σε αυτή τη μελέτη των δείγμα των ασθενών ήταν μικτό, καθώς αποτελείτο από 16 ασθενείς σε μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, 4 ασθενείς σε (υπο)μανιακό επεισόδιο, 12 ασθενείς με μικτά συμπτώματα και 17 ασθενείς σε ύφεση, καθώς επίσης το 1/3 των ασθενών είχε διαγνωσθεί με ΔΔ ΙΙ. Ωστόσο, από τις συγκρίσεις που έγιναν μεταξύ των ασθενών από τις διαφορετικές φάσεις της νόσου δεν προέκυψαν διαφορές ως προς την επίδοση τους στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ (Van Rheenen & Rossell 2013).

Τέλος, μία πρόσφατη μελέτη διερεύνησε τη δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ συγκρίνοντας την επίδοση 46 διπολικών ασθενών με μικτό δείγμα (23 ασθενείς σε ύφεση, 4 ασθενείς σε μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο και 19 ασθενείς με υπολειμματικά καταθλιπτικά/ μανιακά συμπτώματα) και 50 υγιών συμμετεχόντων μέσω της δοκιμασίας υπαινιγμού (Hinting Task) και βρήκε δυσλειτουργία της ΘτΝ στην ομάδα των ασθενών, η οποία όμως εξαφανίστηκε μετά από τη διόρθωση Bonferroni. Επιπλέον φάνηκε ότι τα υπολειμματικά καταθλιπτικά συμπτώματα συσχετίζονται με το επίπεδο γενικής λειτουργικότητας των ασθενών (Lahera et al. 2015).

Βάσει της ανασκόπησης των παραπάνω ερευνών, φάνηκε ότι υπάρχουν σημαντικά ελλείμματα της ΘτΝ τόσο στους ασθενείς με ΔΔ σε πλήρη ύφεση όσο και

στους ασθενείς με υπολειμματικά συμπτώματα. Το συμπέρασμα αυτό συμφωνεί με τα ευρήματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης που βρήκε σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ μέτριου μεγέθους επίδρασης ($d = 0,72$) για τους ασθενείς με υπολειμματικά συμπτώματα και χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών σε ύφεση και εκείνων με υπολειμματικά συμπτώματα ($Q_{bet} = 0,97$, $p = 0,32$) (Bora et al. 2015). Παρότι οι περισσότερες μελέτες σε ασθενείς με υπολειμματικά συμπτώματα βρήκαν ελλείμματα της ΘτΝ, οφείλουμε εντούτοις να αναφερθούμε σε ορισμένους μεθοδολογικούς περιορισμούς. Πολλές μελέτες που βρήκαν ή δεν βρήκαν δυσλειτουργία της ΘτΝ είτε είχαν μικτό δείγμα (Cusi et al. 2012; Rownland et al. 2013; Van Rheenen & Rossell, 2013; Lahera et al. 2015) έτσι ώστε να χαρακτηρίζονται από σημαντική ετερογένεια, είτε είχαν μικρό δείγμα (Wolf et al. 2010; Mc Kinnon et al. 2010; Montag et al. 2010; Cusi et al. 2012; Thaler et al. 2013), που δεν επέτρεπε περαιτέρω στατιστικούς χειρισμούς και συσχετίσεις, είτε περιλάμβαναν και ασθενείς με ΔΔ II (McKinnon et al. 2010; Cusi et al. 2012; Lee et al. 2013; Van Rheenen & Rossell 2013), είτε αφορούσαν χρόνιους ασθενείς (Wolf et al. 2010), είτε βρήκαν δυσλειτουργία σε μία δοκιμασία αξιολόγησης της ΘτΝ άλλα δεν βρήκαν σε μία άλλη (Donohoe et al. 2012), είτε δεν συμπλήρωσαν όλοι οι ασθενείς τις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ (Rownland et al. 2013). Σε κάθε περίπτωση τα αποτελέσματα πρέπει να ερμηνευτούν με επιφύλαξη.

Συμπερασματικά, τα ευρήματα των μελετών που ανασκοπήθηκαν στο παρόν υποκεφάλαιο υποστηρίζουν ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ αποτελεί χαρακτηριστικό όλων των φάσεων της διπολικής νόσου. Ωστόσο, από τα ευρήματα αυτά δεν μπορεί σαφώς να διευκρινιστεί αν υπάρχουν διαφοροποιημένα πρότυπα δυσλειτουργίας της ΘτΝ (π.χ. σε βαρύτητα ή συνιστώσες) στις διαφορετικές φάσεις της ΔΔ.

1.5.2 Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ βαρύτητας των συμπτωμάτων και της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στη Διπολική Διαταραχή;

Ένας άλλος τρόπος για να διερευνηθεί αν η δυσλειτουργία της ΘτΝ αποτελεί μόνιμο και ειδικό χαρακτηριστικό της νόσου ή είναι δευτερογενής ως απόρροια κλινικών παραγόντων, είναι να αξιολογήσουμε στις σχετικές μελέτες τη συσχέτιση της βαρύτητας των συμπτωμάτων της διάθεσης με την επίδοση των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ.

Ενώ τα ελλείμματα της ΘτΝ διαδράμουν όλες τις φάσεις της ΔΔ, όπως προαναφέραμε, φαίνεται ότι η επίδοση μεταξύ των ασθενών σε ύφεση, των ασθενών με υπολειμματικά συμπτώματα και εκείνων σε οξεία φάση της διαταραχής στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ χαρακτηρίζεται από μια φθίνουσα διαβάθμιση.

Από τις 9 συνολικά μελέτες που ανιχνεύθηκε δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς σε οξεία φάση της ΔΔ, πέντε μελέτες δεν έκαναν καθόλου συσχετίσεις μεταξύ της βαρύτητας των κλινικών συμπτωμάτων και της επίδοσης στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ (Kerr et al. 2003; Bazin et al. 2009; Wiener et al. 2011; Rossell & Van Rheenen 2013; Bodnar et al. 2013), δύο μελέτες διερεύνησαν αλλά δεν ανίχνευσαν συσχετίσεις μεταξύ των βαρύτητας των συμπτωμάτων της διάθεσης και της επίδοσης στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ (Bohnstein et al. 2006; Wolf et al. 2010), ενώ δύο μελέτες βρήκαν θετικές συσχετίσεις μεταξύ της βαρύτητας των συμπτωμάτων της διάθεσης και της επίδοσης στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ (Schenkel et al. 2008; 2014). Συγκεκριμένα, οι Schenkel και συνεργάτες ανέδειξαν συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας των μανιακών συμπτωμάτων και της χαμηλότερης επίδοσης των παιδιατρικών ασθενών σε οξεία φάση της ΔΔ στη δοκιμασία υπαινιγμού (Hinting Task) και στην αρνητική συνθήκη των ιστοριών αναγνώρισης της εσφαλμένης πεποίθησης (Affective Story Task) (Schenkel et al. 2008). Μερικά

χρόνια αργότερα, οι ίδιοι συγγραφείς βρήκαν αρνητική συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας των μανιακών συμπτωμάτων σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΔΔ και της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test), όχι όμως και με τη δοκιμασία νοητικής και συναισθηματικής κατανόησης της οπτικής (του άλλου) (CEPTT) (Schenkel et al. 2014).

Από τις 11 συνολικά μελέτες ασθενών με υπολειμματικά συμπτώματα ή/ και με μικτό δείγμα, δύο μελέτες μόνο δεν έκαναν καθόλου συσχετίσεις μεταξύ των βαρύτητας κλινικών συμπτωμάτων και της επίδοσης στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ (Rownland et al. 2013; Thaler et al. 2013). Αντιθέτως, οι περισσότερες μελέτες διερεύνησαν αλλά δεν ανίχνευσαν σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας των συμπτωμάτων και της επίδοσης στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ (Montag et al. 2010; Wolf et al. 2010; Cusi et al. 2012; Donohoe et al. 2012; Van Rheenen & Rossell 2013; Lee et al. 2013; Lahera et al. 2015).

Συγκεκριμένα, οι Montag και συνεργάτες (2010) δεν ανίχνευσαν συσχέτιση μεταξύ της επίδοσης στη δοκιμασία ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC) και των καταθλιπτικών και μανιακών συμπτωμάτων των ασθενών με υπολειμματικά συμπτώματα, παρότι οι κλινικές κλίμακες (HAMD, YMRS) είχαν υψηλές βαθμολογίες. Παρομοίως, οι Wolf και συνεργάτες (2010) δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της επίδοσης των ασθενών με ΔΔ στη δοκιμασία τοποθέτησης των εικόνων στη σειρά (Picture Sequencing Task) και της βαρύτητας των συμπτωμάτων τους. Οι Cusi και συνεργάτες (2012) επίσης απέτυχαν να βρουν συσχέτιση μεταξύ της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) και της βαρύτητας των καταθλιπτικών συμπτωμάτων των ασθενών με υπολειμματικά συμπτώματα. Οι συγγραφείς απέδωσαν τη μη εύρεση συσχέτισης στη μικτή φύση του δείγματος καθώς συμπεριέλαβαν αρκετούς νορμοθυμικούς ασθενείς εκτός από

ασθενείς με υπολειμματικά συμπτώματα (Cusi et al. 2012). Μέσω της ίδιας δοκιμασίας και άλλοι ερευνητές απέτυχαν να βρουν συσχέτιση με τη βαρύτητα των καταθλιπτικών και μανιακών συμπτωμάτων σε ασθενείς με υπολειμματικά συμπτώματα (Donohoe et al. 2012).

Επιπλέον, οι Van Rheenen και Rossell (2013) δεν κατάφεραν να βρουν συσχέτιση μεταξύ της επίδοσης των ασθενών με μικτό δείγμα (16 ασθενείς σε μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, 4 ασθενείς σε (υπο)μανιακό επεισόδιο, 12 ασθενείς με μικτά συμπτώματα και 17 ασθενείς σε ύφεση) στη δοκιμασία εσφαλμένης πεποίθησης μέσω εικονογραφημένων ιστοριών (Picture Sequencing Task) και της βαρύτητας των συναισθηματικών συμπτωμάτων. Άλλη μια μελέτη απέτυχε να ανιχνεύσει συσχετίσεις μεταξύ της επίδοσης των ασθενών με μικτό δείγμα (23 ασθενείς σε ύφεση, 4 ασθενείς σε μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο και 19 ασθενείς με υπολειμματικά καταθλιπτικά/ μανιακά συμπτώματα) στη δοκιμασία υπαινιγμού (Hinting Task) και της βαρύτητας των καταθλιπτικών και μανιακών συμπτωμάτων, ενώ βρήκε συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας των υπολειμματικών καταθλιπτικών συμπτωμάτων και μίας άλλης πτυχής της κοινωνικής νόησης, της προκατάληψης στον αιτιολογικό προσδιορισμό (attributional bias) (Lahera et al 2015). Τέλος, οι Lee και συνεργάτες (2013) δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της δοκιμασίας αναγνώρισης συμπερασμάτων σε κοινωνικά πλαίσια (TASIT) και της βαρύτητας των κλινικών συμπτωμάτων στους ασθενείς με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα, αλλά το δείγμα της μελέτης περιλάμβανε πολλούς νορμοθυμικούς ασθενείς.

Τα ευρήματα των παραπάνω μελετών φαίνεται να υποστηρίζουν ότι το παρατηρούμενο έλλειμμα της ΘτΝ στη ΔΔ δεν οφείλεται στη διακύμανση της διάθεσης, αλλά μάλλον συνιστά μόνιμο χαρακτηριστικό της νόσου. Ωστόσο υπάρχουν δύο μελέτες με αντίθετα ευρήματα (Mc Kinnon et al. 2010; Simon et al.

2013). Συγκεκριμένα, οι Mc Kinnon και συνεργάτες (2010) βρήκαν σε ένα δείγμα ασθενών με υπολειμματικά συμπτώματα ότι η βαρύτητα των καταθλιπτικών συμπτωμάτων συσχετίζεται με χαμηλότερη επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης που περιλαμβάνουν πρώτης και δεύτερης τάξης ερωτήσεις της ΘτΝ. Επιπρόσθετα, οι Simon και συνεργάτες (2013) ανάδειξαν συσχέτιση μεταξύ χαμηλότερης επίδοσης των ασθενών με υπολειμματικά συμπτώματα στη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) και βαρύτητας των καταθλιπτικών και των μανιακών συμπτωμάτων.

Αντίθετα με τις υπόλοιπες μελέτες, τα ευρήματα των δύο τελευταίων μελετών υπογραμμίζουν τη σημασία των υπολειμματικών συμπτωμάτων και αποτελούν ενδείξεις ότι ενδεχομένως τα ελλείμματα των ασθενών με ΔΔ στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ να σχετίζονται με τη φάση της νόσου.

Παρότι η πλειονότητα των μελετών σε ασθενείς με υπολειμματικά συμπτώματα ή/και με μικτό δείγμα δεν βρήκαν συσχετίσεις με τα κλινικά συμπτώματα υποστηρίζοντας την εκδοχή του μόνιμου και σταθερού ελλείμματος της ΘτΝ, οι μεθοδολογικοί περιορισμοί αυτών των μελετών καθιστούν τα συμπεράσματα επισφαλή. Προκύπτει κατά συνέπεια, η ανάγκη για συστηματικές, προοπτικές μελέτες ώστε να διερευνηθεί με πιο έγκυρη μεθοδολογία αν η επίδοση των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ αλλάζει σύμφωνα με τη διακύμανση των συμπτωμάτων της διάθεσης.

1.5.3 Υπάρχει διαφοροποίηση μεταξύ της συναισθηματικής και της νοητικής συνιστώσας της ΘτΝ;

Τα τελευταία χρόνια έχει αναδειχθεί η σημασία της διάκρισης ανάμεσα στη νοητική και τη συναισθηματική ΘτΝ. Μία πρώτη διάκριση αναφορικά με αυτές τις δύο

συνιστώσες της ΘτΝ είναι μεταξύ αντιληπτικής ΘτΝ (social perceptual /mental state decoding) και συλλογιστικής ΘτΝ (social cognitive/mental state reasoning). Η συλλογιστική ΘτΝ (social cognitive/mental state reasoning) αναφέρεται στην ικανότητα να εξάγεις συμπεράσματα για την ψυχική κατάσταση των άλλων ανθρώπων βάσει λογικού συλλογισμού, δηλαδή στην ικανότητα να ενσωματώνεις πληροφορίες από το περιβάλλον και την προσωπική σου ιστορία (τάσεις, γνώσεις, εμπειρίες) για να κατανοήσεις τη συμπεριφορά του. Αντιθέτως, η αντιληπτική ΘτΝ (social perceptual /mental state decoding) αφορά στην αποκωδικοποίηση της ψυχικής κατάστασης των άλλων μέσω οπτικών και λεκτικών σημάτων, όπως μορφασμούς και εκφράσεις του προσώπου (Shamay-Tsoory et al. 2007). Όσον αφορά τη συλλογιστική ΘτΝ, (mental state reasoning) υπάρχει μία επιπλέον διάκριση, μεταξύ της νοητικής (cognitive ToM) και της συναισθηματικής (affective ToM) ΘτΝ που διαχωρίζει το είδος της συλλογιστικής, δηλαδή πού αναφέρεται ο συλλογισμός, σε σκέψεις ή σε συναισθήματα. Συγκεκριμένα, η νοητική ΘτΝ (cognitive ToM) εξετάζει την ικανότητα κατανόησης των πεποιθήσεων, σκέψεων, επιθυμιών των άλλων μέσω συλλογισμού με ερωτήσεις που απαιτούν κατανόηση της ψυχικής κατάστασης του άλλου σε γνωστικό / επιστημικό επίπεδο (π.χ. εσφαλμένης πεποίθησης: Πώς δηλαδή ο ήρωας παραπλανήθηκε πιστεύοντας μία εσφαλμένη πεποίθηση, βασιζόμενος σε εσφαλμένες πληροφορίες από κάποιον άλλον;), για παράδειγμα «Τι σκέφτεται ο ήρωας της ιστορίας;». Από την άλλη, η συναισθηματική ΘτΝ (affective ToM) εξετάζει την ικανότητα κατανόησης των συναισθημάτων των άλλων μέσω συλλογισμού με ερωτήσεις που απαιτούν ενσυναίσθηση και πρώτης τάξης κατανόηση της συναισθηματικής κατάστασης του άλλου, (π.χ. «Πώς νιώθει ο ήρωας της ιστορίας;») (Shamay-Tsoory et al. 2009; Mitchell & Phillips 2015). Αυτός ο δεύτερος διαχωρισμός της ΘτΝ (νοητική vs συναισθηματική μέσω συλλογισμού) αποτελεί και

την πυρηνική, κατ' εξοχήν ΘτΝ, την οποία θα διερευνήσουμε στο παρόν υποκεφάλαιο. Ωστόσο, ορισμένοι συγγραφείς αναφέρονται στην πρώτη διάκριση της ΘτΝ, συλλογιστική vs αντιληπτική (reasoning vs perceptual) ως διάκριση της νοητικής vs συναισθηματικής ΘτΝ (cognitive vs affective), γεγονός που συγχέει τα ευρήματα των ερευνών και κατά συνέπεια την ερμηνεία τους.

Μελέτες σε κλινικά σύνδρομα όπως η διαταραχή Άσπεργκερ (AD) (Rogers et al. 2007; Dziobek et al. 2008), η σχιζοφρένεια (Shamay-Tsoory et al. 2007c; Montag et al. 2007) και οι εγκεφαλικές βλάβες (Shamay-Tsoory et al. 2007a), αναφέρουν διακριτά ελλείμματα ανάμεσα στη συναισθηματική και τη νοητική ΘτΝ. Αρκετά ερευνητικά δεδομένα προτείνουν ότι οι δύο συνιστώσες της ΘτΝ (νοητική και συναισθηματική) είναι διακριτές, εμπλέκοντας ξεχωριστούς ψυχολογικούς και νευρολογικούς μηχανισμούς και πιθανόν να δεσμεύουν διακριτά προμετωπιαία κυκλώματα. Παλαιότερες μελέτες (Stone et al. 1998) με τη χρήση δοκιμασιών πρώτης και δεύτερης τάξης εσφαλμένων πεποιθήσεων, ειρωνείας και αναγνώρισης αποπήματος αναφέρουν ότι ασθενείς με βλάβες στον δεξί μεσοκοιλιακό και κογχομετωπιαίο λοβό (VM) επιδεικνύουν φτωχή επίδοση στις δοκιμασίες που αξιολογούν την συναισθηματική ΘτΝ (αναγνώριση του αποπήματος και της ειρωνείας) όχι όμως και στις δοκιμασίες που αξιολογούν τη νοητική ΘτΝ (δεύτερης τάξης εσφαλμένης πεποίθησης). Επιπλέον, νευρο-απεικονιστικές μελέτες κατέδειξαν ότι ο μέσος κογχομετωπιαίος λοβός εμπλέκεται κατά προτίμηση στην συναισθηματική σε σύγκριση με την νοητική κατανόηση της οπτικής (του άλλου) (Hynes et al. 2006), ενώ ο δεξιός πλαγιοραχιαίος προμετωπιαίος φλοιός (DLPFC) σχετίζεται περισσότερο με την νοητική κατανόηση της οπτικής (του άλλου) (Kalbe et al. 2010). Παρόμοια διάκριση μεταξύ νοητικής και συναισθηματικής ΘτΝ έχει γίνει και από τους Brothers και Ring (1992) αναφερόμενοι στη «κρύα» (νοητική) και

«ζεστή» (συναισθηματική) ΘτΝ. Οι ίδιοι συγγραφείς πρότειναν ότι η «ζεστή» συνιστώσα της ΘτΝ μπορεί να διαμεσολαβείται μέσω του μέσου και κογχικού (medial & orbital) προμετωπιαίου φλοιού (Brothers & Ring, 1992). Μία μελέτη επικεντρώθηκε στη διερεύνηση της διάκρισης μεταξύ νοητικής και συναισθηματικής ΘτΝ καθώς και της ύπαρξης διακριτών νευρωνικών οδών (Shamay-Tsoory et al. 2007a). Η συγκεκριμένη μελέτη συνέκρινε την επίδοση ασθενών με εντοπισμένες εγκεφαλικές βλάβες στο μεσοκοιλιακό μετωπιαίο λοβό, με ασθενείς με βλάβες στους πλαγιοραχιαίους λοβούς, με συνδυαστικές (μεσοκοιλιακές και πλαγιοραχιαίες) προμετωπιαίες βλάβες, καθώς και οπίσθιες βλάβες καθώς και με υγιείς συμμετέχοντες μέσω δύο δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ, τη δοκιμασία Yoni (Yoni Task) και δοκιμασίες δεύτερης τάξης εσφαλμένης πεποίθησης και ειρωνείας. Τα ευρήματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με βλάβες στο μεσοκοιλιακό μετωπιαίο λοβό είχαν μεγαλύτερη δυσλειτουργία της συναισθηματικής ΘτΝ ενώ οι ασθενείς με εκτεταμένες προμετωπιαίες (μεσοκοιλιακές και πλαγιοραχιαίες) βλάβες είχαν μεγαλύτερη δυσλειτουργία της νοητικής ΘτΝ, καταδεικνύοντας ότι η νοητική και συναισθηματική ΘτΝ σχετίζονται μεταξύ τους αλλά είναι εν μέρει διακριτές. Εν κατακλείδι, ορισμένα νευροαπεικονιστικά ευρήματα (Baron-Cohen et al. 1994; Goel et al. 1995; Fletcher et al. 1995; Gallagher et al., 2000; Gallagher & Frith, 2003; Grezes et al. 2004) καθώς και τα ευρήματα της μελέτης των Shamay-Tsoory και συνεργατών (2007a) προτείνουν ότι οι δύο συνιστώσες της ΘτΝ εξαρτώνται από ένα νευρωνικό δίκτυο που αποτελείται από την άνω κροταφική αύλακα, τους κροταφικούς πόλους και τον προμετωπιαίο φλοιό. Η κάθε περιοχή εξυπηρετεί έναν προεξάρχων -όχι όμως και αποκλειστικό- ρόλο στη λειτουργία της ΘτΝ. Παρόλο που η βασική νοητική ΘτΝ εξαρτάται από την άθικτη λειτουργία όλου του δικτύου, η συναισθηματική ΘτΝ εξαρτάται εξειδικευμένα από την συμβολή των μεσαίων

κογχομετωπιαίων περιοχών, όπου εδράζει η ενσωμάτωση των νοητικών και συναισθηματικών διεργασιών της ΘτΝ. Κατά συνέπεια, ενώ επιλεκτικές βλάβες στο μεσοκοιλιακό μετωπιαίο λοβό προκαλούν δυσλειτουργία της συναισθηματικής ΘτΝ, μόνο η βλάβη όλου του δικτύου συνολικά προκαλεί δυσλειτουργία της νοητικής ΘτΝ.

Η διερεύνηση της διαφοροποίησης μεταξύ νοητικής (cognitive) και συναισθηματικής (affective) ΘτΝ στη ΔΔ έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον αρκετών ερευνητών. Θα ήταν ίσως πρώιμο το συμπέρασμα ότι η συναισθηματική και η νοητική ΘτΝ είναι εξίσου δυσλειτουργική στη ΔΔ, λαμβάνοντας υπόψιν τα αναφερόμενα ευρήματα για (μερική) διαφοροποίηση των λειτουργικών νευρο-ανατομικών οδών στις δύο αυτές συνιστώσες (Mitchell & Phillips 2015) αλλά και τη διαφοροποίηση ως προς την επεξεργασία της κάθε συνιστώσας. Επιπλέον, εφόσον η ΘτΝ δεν είναι μία μονοδιάστατη κατασκευή τα εργαλεία αξιολόγησης της είναι σε μεγάλο βαθμό ετερογενή τόσο ως προς τη μορφή όσο και ως προς το περιεχόμενο (Mitchell & Young 2016). Ως εκ τούτου, άλλη μία σημαντική παράμετρος που επιδρά στα ευρήματα αφορά τα διαφορετικής φύσης εργαλεία αξιολόγησης της ΘτΝ που επιλέγουν οι ερευνητές για την αξιολόγηση της καθεμιάς συνιστώσας της ΘτΝ.

Οι Shamay-Tsoory και συνεργάτες (2009) υπήρξαν οι πρώτοι που διερεύνησαν τη διάκριση της νοητικής και συναισθηματικής ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) στους νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ και βρήκαν δυσλειτουργία μόνο της νοητικής και όχι της συναισθηματικής συνιστώσας της ΘτΝ (Shamay-Tsoory et al. 2009).

Σ' αυτό το σημείο πρέπει να επισημανθεί όπως αναφέρεται και στο υποκεφάλαιο με τις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ και βάσει των διακρίσεων των δύο συνιστωσών της ΘτΝ που προαναφέραμε στο παρόν υποκεφάλαιο, ότι η δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) είναι

μία δοκιμασία αντιληπτικής ΘτΝ (perceptual ToM) που χρησιμοποιεί αυτοματοποιημένες δεξιότητες (reflexive) αποκωδικοποίησης (decoding) των ψυχικών καταστάσεων. Επιπρόσθετα, η δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) δεν αξιολογεί αμιγώς τη συναισθηματική ΘτΝ (affective ToM) καθώς δεν αξιολογεί μόνο συναισθηματικές καταστάσεις (συναισθήματα) αλλά και νοητικές καταστάσεις (σκέψεις, προθέσεις), ως εκ τούτου δεν αποτελεί δοκιμασία αξιολόγησης της συναισθηματικής ΘτΝ (affective ToM), όπως αναφέρουν αρκετές μελέτες. Επιπλέον, η δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) δεν αξιολογεί μόνο τη νοητική ΘτΝ (cognitive ToM) αλλά και τη συναισθηματική ΘτΝ (affective ToM), ανάλογα με τον τρόπο βαθμολόγησης της δοκιμασίας που επέλεξαν οι ερευνητές στην εκάστοτε μελέτη. Ως εκ τούτου, θα παραθέσουμε τα ευρήματα των μελετών που χρησιμοποίησαν αυτά τα εργαλεία, αλλά με επιφύλαξη για το αν αντικατοπτρίζουν πραγματικά ελλείμματα ή μη, στις δύο συνιστώσες.

Μετά την μελέτη της Shamay- Tsoory και συνεργατών (2009), ακολούθησαν δύο μελέτες (Martino et al. 2011; Barrera et al. 2013) που χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) για την αξιολόγηση της συναισθηματικής ΘτΝ και τη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) για την αξιολόγηση της νοητικής ΘτΝ και συνέκριναν νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ με υγιείς συμμετέχοντες. Και οι δύο μελέτες βρήκαν ότι ασθενείς με ΔΔ επιδεικνύουν σημαντική δυσλειτουργία της νοητικής ΘτΝ αλλά όχι της συναισθηματικής ΘτΝ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Συγκεκριμένα, οι Martino και συνεργάτες (2011) βαθμολόγησαν τη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) με μία μόνο συνολική βαθμολογία και την χρησιμοποίησαν ως μεταβλητή αξιολόγησης της

νοητικής ΘτΝ, ενώ οι Barrera και συνεργάτες (2013) χρησιμοποίησαν ως μεταβλητή αξιολόγησης της νοητικής ΘτΝ μόνο τις ερωτήσεις που αφορούν τη νοητική ΘτΝ (άγνωστες σε μας) της δοκιμασίας αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test), όπως αναφέρουν.

Μία πρώτη εξήγηση των παραπάνω ευρημάτων θα μπορούσε να είναι η πρώτη διάκριση στην οποία προαναφερθήκαμε μεταξύ συλλογισμού και αποκωδικοποίησης (reasoning vs decoding). Ενώ η αποκωδικοποίηση της ψυχικής κατάστασης συνίσταται στην ικανότητα αντίληψης της ψυχικής κατάστασης των άλλων μέσω παρατηρούμενων πληροφοριών όπως εκφράσεις του προσώπου και μορφασμούς, η συλλογιστική της ψυχικής κατάστασης εμπλέκει την ικανότητα ενσωμάτωσης βιωματικών πληροφοριών και πληροφοριών από το πλαίσιο (συμπεριφορές, γνώσεις, εμπειρίες) με σκοπό τη κατανόηση της συμπεριφοράς άλλων ατόμων (Martino et al. 2011). Επιπλέον, η συλλογιστική ΘτΝ, έχει υψηλότερες απαιτήσεις γενικών νοητικών λειτουργιών, όπως η μνήμη εργασίας και οι εκτελεστικές λειτουργίες, στις οποίες οι ασθενείς με ΔΔ συχνά επιδεικνύουν ελλείμματα που ενδεχομένως εμπλέκονται στην παρατηρούμενη δυσλειτουργία της ΘτΝ (Mc Kinnon et al. 2013). Η δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) παρότι χρησιμοποιήθηκε από τους εν λόγω ερευνητές ως δοκιμασία αξιολόγησης της συναισθηματικής ΘτΝ στις δύο αυτές μελέτες αποτελεί ένα εργαλείο μέτρησης της ικανότητας αποκωδικοποίησης της συναισθηματικής και της νοητικής κατάστασης μέσω αντιληπτικών πληροφοριών (εκφράσεις, μορφασμοί). Αντιθέτως, η δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) αξιολογεί τόσο την νοητική όσο και τη συναισθηματική ΘτΝ και είναι μία πολύ πιο σύνθετη δοκιμασία που απαιτεί συλλογισμό για το αν κάποιος είπε κάτι ανάρμοστο ή που δεν θα έπρεπε να είχε ακούσει κάποιος άλλος (ατόπημα). Η δοκιμασία αυτή απαιτεί ανώτερης τάξης

ικανότητες της ΘτΝ, καθώς για να κατανοήσει κάποιος το απόπημα, πρέπει να αναπαραστήσει δύο νοητικές καταστάσεις, ότι το άτομο που το λέει δεν γνωρίζει ότι δεν πρέπει να το πει και ότι το άτομο που το ακούει θα νιώσει πληγωμένο ή προσβεβλημένο. Ενδεχομένως λοιπόν, τα ελλείμματα της αντιληπτικής ΘτΝ (mental state decoding) που αξιολογήθηκε μέσω της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) είτε είναι πραγματικά ηπιότερα και δεν ανιχνεύονται είτε εξαιτίας της αντανakλαστικής αντιληπτικής οδού της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) να μην μπορούν πάντα να ανιχνευτούν επαρκώς, σε σύγκριση με τη δυσλειτουργία της συλλογιστικής ΘτΝ (mental state reasoning) που εντοπίζεται πιο εύκολα μέσω πιο απαιτητικών δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ, όπως η δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) (Mitchell & Young 2016).

Οι Barrera και συνεργάτες θεώρησαν ότι η μη ύπαρξη ελλείμματος στη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) (κατ'αυτούς συναισθηματική ΘτΝ) αντανakλά την έλλειψη διαταραχής της διάθεσης, επειδή οι ασθενείς που εκτιμήθηκαν βρίσκονταν σε νορμοθυμία. Αυτή η θεώρηση βρίσκεται σε συμφωνία με άλλες τρεις μελέτες που συνέκριναν ασθενείς με ΔΔ σε νορμοθυμία με υγιείς μάρτυρες και βρήκαν δυσλειτουργία της νοητικής ΘτΝ και όχι της συναισθηματικής ΘτΝ, χρησιμοποιώντας στην ίδια δοκιμασία ερωτήσεις που αφορούσαν συναισθήματα και ερωτήσεις σχετικές με τη σκέψη μέσω συλλογισμού (Shamay-Tsoory et al. 2009; Montag et al. 2010; Andrews 2013). Και οι τρεις μελέτες διερεύνησαν τη δυσλειτουργία της νοητικής και της συναισθηματικής ΘτΝ στη ΔΔ με δοκιμασίες αξιολόγησης της συλλογιστικής ΘτΝ (mental state reasoning). Συγκριμένα, στη μελέτη των Shamay-Tsoory και συνεργατών (2009) χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition

Test), στη μελέτη των Montag και συνεργατών (2010) η δοκιμασία ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC), ενώ η Andrews (2013) χρησιμοποίησε τη δοκιμασία Yoni (Yoni Task). Ωστόσο, στη μελέτη των Schenkel και συνεργατών (2014) με παρόμοια μεθοδολογία με τις προηγούμενες μελέτες οι ασθενείς με ΔΔ βρίσκονταν σε οξεία φάση της νόσου, όχι σε νορμοθυμία, και συνεπώς η ύπαρξη τρέχοντων συναισθηματικών συμπτωμάτων δεν μπορεί να επεξηγήσει την έλλειψη δυσλειτουργίας της συναισθηματικής ΘτΝ, ενώ βρέθηκε δυσλειτουργία της νοητικής συνιστώσας, σε αυτή τη μελέτη (Schenkel et al. 2014). Εν τούτοις, παρόλο που οι «συναισθηματικές» και «νοητικές» ερωτήσεις περιλαμβάνονται στο ίδιο εργαλείο αξιολόγησης, οι ερωτήσεις αυτές χρειάζονται διαφορετικούς νοητικούς χειρισμούς. Συγκεκριμένα, οι Schenkel και συνεργάτες (2014) μέσω της χρήσης της δοκιμασίας νοητικής και συναισθηματικής κατανόησης της οπτικής (του άλλου) (CEPTT) και οι Montag και συνεργάτες (2010) μέσω της χρήσης της δοκιμασίας ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC) υποστηρίζουν ότι η αξιολόγηση της συναισθηματικής συνιστώσας απαιτεί την ικανότητα κατανόησης μίας πρώτης τάξης εσφαλμένης πεποίθησης και ενσυναίσθησης (πχ. αναγνώριση πώς μπορεί να αισθάνεται κάποιος ήρωας σε μια συγκεκριμένη κοινωνική περίσταση), ενώ η αξιολόγηση της νοητικής συνιστώσας απαιτεί αυξημένης δυσκολίας συλλογισμό για την ψυχική κατάσταση του άλλου και την κατανόηση εσφαλμένων πεποιθήσεων (π.χ. κατανόηση πώς ένας ήρωας μπορεί να παγιδεύτηκε πιστεύοντας κάτι που είναι εσφαλμένο στηριζόμενος στις πληροφορίες από έναν άλλο ήρωα). Επιπρόσθετα, η νοητική συνιστώσα της ΘτΝ απαιτεί την ερμηνεία της μη κυριολεκτικής σημασίας του λόγου άρα της αφαιρετικής σκέψης, που αποτελεί μία σύνθετη διαδικασία σε σύγκριση με την αντανακλαστική ικανότητα της πιο άμεσης ενσυναίσθησης που αποτελεί μία από τις ικανότητες που αξιολογεί η συναισθηματική ΘτΝ. Ως εκ τούτου,

η διαφορετικότητα ως προς το βαθμό πολυπλοκότητας των δύο συνιστωσών των δοκιμασιών και τις απαιτήσεις της γλώσσας, μπορεί να ευθύνονται για τη διάσταση ανάμεσα στις δύο συνιστώσες της ΘτΝ που παρατηρείται στα ευρήματα των προαναφερόμενων μελετών.

Μία πρόσφατη μελέτη (Andrews 2013) προσπάθησε να εξουδετερώσει κάποιους από τους προαναφερόμενους συγχυτικούς παράγοντες μέσω της δοκιμασίας Yoni (Yoni Task) (Shamay-Tsoory et al. 2007b) που ελαχιστοποιεί τις απαιτήσεις ως προς τη γλώσσα και τις εκτελεστικές λειτουργίες, χρησιμοποιώντας παράλληλα μία συνθήκη ελέγχου για την προσοχή και την κατανόηση. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης συμφώνησαν με εκείνα των προηγούμενων μελετών, δηλαδή έδειξαν σημαντική δυσλειτουργία μόνο της νοητικής και όχι της συναισθηματικής ΘτΝ σε νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ. Επιπλέον, υπήρξε συσχέτιση της δυσλειτουργίας της νοητικής ΘτΝ με την άμεση μνήμη, την προσοχή και τη νοητική ευελιξία. Ωστόσο, στη μόνη μελέτη που σταθμίστηκαν τα ελλείμματα των νοητικών λειτουργιών (προσοχή, λεκτική μνήμη, εκτελεστικές λειτουργίες) τα ευρήματα δεν άλλαξαν, αναδεικνύοντας δυσλειτουργία μόνο της νοητικής ΘτΝ και όχι της συναισθηματικής συνιστώσας (Montag et al. 2010).

Μία μόνο μελέτη (Donohoe et al. 2012) δεν συμφώνησε με τα ευρήματα όλων των προηγούμενων ερευνών (Shamay-Tsoory et al. 2009; Montag et al. 2010; Martino et al. 2011; Barrera et al. 2013; Andrews 2013; Schenkel et al. 2014), δηλαδή με τη δυσλειτουργία μόνο της νοητικής ΘτΝ. Οι Donohoe και συνεργάτες (2012) χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) ως μέτρηση της συναισθηματικής ΘτΝ και τη δοκιμασία υπαινιγμού (Hinting Task) ως μέτρηση της νοητικής ΘτΝ ανάδειξαν έλλειμμα της συναισθηματικής ΘτΝ, και όχι της νοητικής ΘτΝ. Οι συγγραφείς ανέφεραν ότι το

εύρημα αυτό πιθανόν να οφείλεται σε διαφορές στην ευαισθησία των εργαλείων αξιολόγησης, παρά να αντανakλά πραγματικές λειτουργικές διαφορές.

Τέλος, τα ευρήματα μίας πολύ πρόσφατης μελέτης (Bodnar et al. 2017) έδειξαν δυσλειτουργία τόσο της νοητικής όσο και της συναισθηματικής ΘτΝ στη ΔΔ και μάλιστα σε ασθενείς σε οξεία φάση κατάθλιψης και μανίας. Συγκεκριμένα, οι Bodnar και συνεργάτες (2017) συνέκριναν ασθενείς σε τρέχον μανιακό επεισόδιο, με ασθενείς σε τρέχον καταθλιπτικό επεισόδιο και με υγιείς συμμετέχοντες μέσω τεσσάρων δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ, τις δοκιμασίες διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test), αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) και παράδειγμα κινουμένων σχημάτων (Moving Shapes Paradigm) και οι τρεις ως μετρήσεις τόσο της συναισθηματικής όσο και της νοητικής ΘτΝ, και τη δοκιμασία παράξενων ιστοριών (The Strange Story Task) ως μέτρηση της νοητικής ΘτΝ. Η επίδοση των ασθενών σε μανία και των ασθενών σε κατάθλιψη ήταν φτωχότερη από αυτή των υγιών συμμετεχόντων και στις τέσσερις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ. Επιπλέον, η δυσλειτουργία των ασθενών σε μανιακό επεισόδιο στη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) αναδείχτηκε ακόμη πιο σημαντική σε σύγκριση με αυτή των ασθενών σε καταθλιπτικό επεισόδιο, τόσο στη συνολική βαθμολόγηση της δοκιμασίας όσο και στις δύο διακριτές συνιστώσες της (νοητική και συναισθηματική). Αυτή η μελέτη είναι σε συμφωνία με τα ευρήματα μίας πρόσφατης μετα-ανάλυσης που έδειξαν ότι τόσο η νοητική ΘτΝ ($d = 0,68$) όσο και η συναισθηματική ΘτΝ ($d = 0,46$) ήταν δυσλειτουργικές στη ΔΔ, χωρίς να βρεθούν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους (Bora et al. 2016). Στην εν λόγω μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της ΘτΝ, οι δοκιμασίες: παράξενες ιστορίες της Happe (Happé's Strange Stories), αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test), διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in

the Mind Test), υπαινιγμού (Hinting Task), Yoni (Yoni Task), ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC), αναγνώρισης συμπερασμάτων σε κοινωνικά πλαίσια (TASIT), καθώς και διαφορετικές εκδοχές άλλων δοκιμασιών, όπως εσφαλμένων πεποιθήσεων είτε μέσω λεκτικών είτε μέσω εικονογραφημένων ιστοριών, ιστοριών της ΘτΝ και εικονογραφημένων ιστοριών της ΘτΝ. Ωστόσο, οι συγγραφείς δεν παρείχαν ακριβή στοιχεία αναφορικά με τις δοκιμασίες που χρησιμοποίησαν για την ανάλυση της κάθε συνιστώσας (νοητική, συναισθηματική) της ΘτΝ.

Τέλος, εν αντιθέσει με τα προαναφερόμενα ευρήματα, μία πρόσφατη μελέτη (Feyerabend 2018) δεν βρήκε καμία διαφορά μεταξύ της επίδοσης ασθενών με ΔΔ σε ύφεση και αυτής των υγιών μαρτύρων σε καμία από τις δοκιμασίες που αξιολογούν τις δύο συνιστώσες της ΘτΝ (συλλογιστικής vs αντιληπτικής) παρόλο που χρησιμοποίησε δύο δοκιμασίες αξιολόγησης με υψηλή οικολογική εγκυρότητα, τη δοκιμασία ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC) για την αξιολόγηση της συλλογιστικής ΘτΝ (ToM-reasoning) και τη συστοιχία διαβάσματος της σκέψης μέσω προσώπου και φωνής του Κέμπριτζ (The Cambridge Mindreading Face-Voice Battery-CAM) για την αξιολόγηση της αντιληπτικής ΘτΝ (ToM-decoding).

Σε κάθε περίπτωση, διαφαίνεται ότι τα συμπεράσματα των σχετικών ερευνών δεν θα πρέπει να θεωρούνται ασφαλή, χωρίς να λαμβάνονται υπόψιν μεθοδολογικά ζητήματα όπως το επίπεδο πολυπλοκότητας της ΘτΝ που αξιολογείται, οι διαφορετικές δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ και η διάκριση των συνιστωσών της ΘτΝ (συλλογιστικής vs αντιληπτικής και νοητικής vs συναισθηματικής) που έχουν επιλέξει οι εκάστοτε μελέτες, καθώς και οι απαιτήσεις σε επίπεδο γενικών νοητικών λειτουργιών των δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ. Ενδεχομένως με ορισμένα

εργαλεία αξιολόγησης να μην είναι δυνατό να ανιχνευθούν τα ήπια ελλείμματα της ΘτΝ στους νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ (Olley et al. 2005). Κατά συνέπεια, οι μελλοντικές μελέτες θα χρειαστεί να χρησιμοποιήσουν μεγαλύτερης ποικιλίας δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ (Schenkel et al. 2014), που θα είναι πιο οικολογικής φύσεως και με σενάρια που θα μιμούνται καλύτερα την καθημερινή ζωή.

1.5.4 Υπάρχει διαφοροποίηση στη δυσλειτουργία της ΘτΝ μεταξύ των ασθενών με Διπολική Διαταραχή I και των ασθενών με Διπολική Διαταραχή II;

Με βάση το τρέχον διαγνωστικό και στατιστικό εγχειρίδιο των ψυχικών διαταραχών (DSM-5) της Αμερικάνικης Ψυχιατρικής Εταιρείας (2013), η διάγνωση και η αξιολόγηση της βαρύτητας ενός μανιακού επεισοδίου έχει συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια. Οι ασθενείς με ΔΔ που βίωσαν ένα μανιακό ή μικτό επεισόδιο διάρκειας τουλάχιστον μίας εβδομάδας, ή όσοι ασθενείς βίωσαν μανιακό επεισόδιο τέτοιας βαρύτητας που ακολούθησε νοσοκομειακή νοσηλεία, ορίζονται ως ασθενείς με διπολική διαταραχή I (ΔΔ I). Αντιθέτως όσοι ασθενείς με ΔΔ βίωσαν λιγότερο έντονα υπερθυμική διάθεση (υπομανία) αλλά όχι πλήρες μανιακό ή μικτό επεισόδιο, ορίζονται ως πάσχοντες από διπολική διαταραχή II (ΔΔ II).

Αρκετές μελέτες προσπάθησαν να διερευνήσουν το νευροψυχολογικό προφίλ του φάσματος της ΔΔ και την ύπαρξη ή όχι διαφορών μεταξύ ΔΔ I και ΔΔ II, καταλήγοντας σε αντικρουόμενα και επισφαλή συμπεράσματα κυρίως λόγω σοβαρών μεθοδολογικών περιορισμών, με ορισμένες μελέτες να φανερώνουν την ύπαρξη ενός κοινού νευροψυχολογικού προφίλ είτε ίδιας είτε διαφορετικής βαρύτητας εις βάρος της ΔΔ I, ενώ άλλες υποστηρίζουν διακριτά νευροψυχολογικά προφίλ μεταξύ των δυο υποτύπων (Sole et al. 2012). Σύμφωνα με πρόσφατες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, οι τομείς νοητικής λειτουργίας στους οποίους φάνηκε να εμφανίζουν τη μεγαλύτερη δυσλειτουργία οι ασθενείς με ΔΔ I, είναι: η λεκτική μνήμη και μάθηση, οι

εκτελεστικές λειτουργίες, η συγκέντρωση, η προσοχή, η ταχύτητα επεξεργασίας και ο νοητικός εντοπισμός (Wingo et al. 2011) ενώ οι ασθενείς με ΔΔ II εμφανίζουν δυσλειτουργία στην προσοχή/ ταχύτητα επεξεργασίας, τη μνήμη εργασίας, την ικανότητα αναστολής και -σε μικρότερο βαθμό- στη λεκτική μνήμη (Sole et al. 2012). Οι συγκριτικές μελέτες υποστήριξαν ότι οι ασθενείς με ΔΔ I σημείωσαν χαμηλότερη επίδοση στις εκτελεστικές λειτουργίες (Harkavy-Friedman et al. 2006; Torrent et al. 2006; Hsiao et al. 2009), τη μνήμη εργασίας (Bora et al. 2010), τη λεκτική μνήμη (Torrent et al. 2006; Hsiao et al. 2009; Bora et al. 2010) και την ταχύτητα επεξεργασίας (Hsiao et al. 2009), σε σχέση με τους ασθενείς με ΔΔ II (Aminoff et al. 2013). Μία μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι παρότι οι ασθενείς με ΔΔ II επέδειξαν λιγότερη δυσλειτουργία σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΔΔ I στην οπτική και λεκτική μνήμη και την σημασιολογική λεκτική ευχέρεια, η συνολική νοητική δυσλειτουργία της ΔΔ II είναι εξίσου σοβαρή με αυτή της ΔΔ I, καθώς και στους τομείς της μνήμης εργασίας, των εκτελεστικών λειτουργιών, της προσοχής και της ταχύτητας επεξεργασίας (Bora et al. 2011). Μία άλλη πρόσφατη μετα-ανάλυση 23 ερευνών έδειξε ότι οι ασθενείς με ΔΔ I είχαν σημαντικά χαμηλότερη επίδοση σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΔΔ II, στη γενική νοητική ικανότητα ($d=0,17$), τη λεκτική μνήμη ($d= 0,26$), την ταχύτητα επεξεργασίας ($d=0,21$) καθώς και στην ταχύτητα ($d=0,16$) και ακρίβεια ($d=0,17$) των εκτελεστικών λειτουργιών. Δεν ίσχυσε όμως το ίδιο για την οπτική μνήμη, την προσοχή και την μνήμη εργασίας, καθώς δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων (Bora 2018).

Όσον αφορά τη ΘτΝ, οι περισσότερες μελέτες μέχρι στιγμής έχουν επικεντρωθεί στα ελλείμματα της ΘτΝ στη ΔΔ I, ωστόσο ορισμένες πιο πρόσφατες μελέτες συμπεριέλαβαν συγκρίσεις μεταξύ της ΔΔ I και της ΔΔ II, τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Οι Martino και συνεργάτες (2011) βρήκαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας αναγνώρισης αποπήματος (Faux Pas Recognition Test) σε σύγκριση με υγιείς συμμετέχοντες τόσο στους ασθενείς με ΔΔ Ι (N= 45) όσο και στους ασθενείς με ΔΔ ΙΙ (N=36) χωρίς διαφορά μεταξύ των δύο κλινικών ομάδων, ενώ και οι δύο διαγνωστικοί υπότυποι της ΔΔ (ΔΔ Ι και ΔΔ ΙΙ) δεν σημείωσαν έλλειμμα της ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Mind in the Eyes Test), ούτε εμφάνισαν διαφορά στη μεταξύ τους επίδοση. Παρόμοια ήταν τα ευρήματα μέσω των ίδιων δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ στη μελέτη των Ibanez και συνεργατών (2012), που χρησιμοποίησαν όμως αμιγώς δείγμα ασθενών με ΔΔ ΙΙ (N= 13) σε σύγκριση με 13 υγιείς συμμετέχοντες. Επιπλέον, οι Van Rheenen και Rossell (2013) ανίχνευσαν σημαντικά ελλείμματα της ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας αξιολόγησης ιστορίες εσφαλμένης πεποίθησης (Picture Sequencing Task) στους ασθενείς με ΔΔ χωρίς να παρατηρηθεί σημαντική διαφορά στην επίδοση μεταξύ των ασθενών με ΔΔ Ι (N=37) και των ασθενών με ΔΔ ΙΙ (N=12). Επίσης, οι Benito και συνεργάτες (2013) ανίχνευσαν σημαντικά ελλείμματα της ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας υπαινιγμού (Hinting Task) στους ασθενείς με ΔΔ χωρίς να παρατηρηθεί σημαντική διαφορά στην επίδοση μεταξύ των ασθενών με ΔΔ Ι (N=39) και των ασθενών με ΔΔ ΙΙ (N=5).

Φαίνεται λοιπόν ότι οι ασθενείς με ΔΔ Ι και ΔΔ ΙΙ παρουσιάζουν το ίδιο προφίλ επίδοσης στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ. Αυτό επιβεβαιώνεται και από μία ακόμη μελέτη, που δεν ανίχνευσε δυσλειτουργία της ΘτΝ στο τρίτο μέρος της δοκιμασίας αναγνώρισης συμπερασμάτων σε κοινωνικά πλαίσια (The Awareness of Social Inference Test- TASIT) στους ασθενείς με ΔΔ (Lee et al. 2013). Το αρνητικό εύρημα παρέμεινε ακόμη κι όταν έγιναν συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών με ΔΔ Ι (N=46) και των ασθενών με ΔΔ ΙΙ (N=22). Η έλλειψη διαφοράς ως προς την

επίδοση των δύο κλινικών ομάδων φάνηκε και από τα ευρήματα μίας πρόσφατης μετα-ανάλυσης 3 ερευνών, όπου δεν βρέθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ τους στον τομέα της κοινωνικής νόησης ($d=0,03$), στην οποία περιλήφθηκαν οι δοκιμασίες: αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test), διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Mind in the Eyes Test), αναγνώρισης συμπερασμάτων σε κοινωνικά πλαίσια (TASIT) και υπαινιγμού (Hinting Task) (Bora 2018).

Εν αντιθέσει με τις μελέτες στους ενήλικες, η δυσλειτουργία της ΘτΝ στους παιδιατρικούς ασθενείς με ΔΔ φαίνεται να διαφοροποιείται εν μέρει μεταξύ των δύο διαγνωστικών υποτύπων. Η πρώτη μελέτη που αξιολόγησε παιδιατρικούς ασθενείς με ΔΔ (Schenkel et al. 2008), βρήκε σημαντικά χαμηλότερη την επίδοση τόσο των ασθενών με ΔΔ I (N=18) όσο των ασθενών με ΔΔ II (N=8) σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες (N=20) στις δοκιμασίες υπαινιγμού (Hinting Task) και στις ιστορίες αναγνώρισης της εσφαλμένης πεποίθησης (Affective Story Task). Ωστόσο, ενώ στις ιστορίες αναγνώρισης της εσφαλμένης πεποίθησης (Affective Story Task) δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο υποτύπων της ΔΔ, στη δοκιμασία υπαινιγμού (Hinting Task) οι ασθενείς με ΔΔ I σημείωσαν σημαντικά χαμηλότερη επίδοση σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΔΔ II (Schenkel et al. 2008). Σε πιο πρόσφατη εργασία τους οι ίδιοι συγγραφείς ανίχνευσαν σημαντικό έλλειμμα της ΘτΝ σε 25 παιδιατρικούς ασθενείς και των δύο υποτύπων (ΔΔ I (17), ΔΔ II (8)) σε σύγκριση με 25 υγιείς μάρτυρες μέσω της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test), καθώς και μέσω της νοητικής συνιστώσας της δοκιμασίας αναγνώρισης της νοητικής και συναισθηματικής κατάστασης του άλλου (CEPTT- Cognitive and Emotional Perspective Taking Task), όχι όμως και μέσω της συναισθηματικής συνιστώσας της παραπάνω δοκιμασίας (Schenkel et al. 2014). Εντούτοις, τα προαναφερόμενα ελλείμματα της ΘτΝ ανιχνεύτηκαν μόνο στους

ασθενείς με ΔΔ I, και όχι στους ασθενείς με ΔΔ II υποδεικνύοντας ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ αφορά μόνο τους ασθενείς με ΔΔ I. Ωστόσο, τα ευρήματα της εν λόγω μελέτης δεν θα μπορούσαν να γενικευτούν εφόσον για την ομάδα της ΔΔ II χρησιμοποιήθηκε πολύ μικρό δείγμα (N=8) (Schenkel et al. 2014).

Συμπερασματικά, δεν υπάρχουν επαρκή ευρήματα υπέρ της ύπαρξης διαφοροποιημένου προφίλ δυσλειτουργίας της ΘτΝ μεταξύ των δύο διαγνωστικών υποτύπων της διαταραχής, τουλάχιστον όσον αφορά τους ενήλικες ασθενείς. Ενδεχομένως αυτή η ομοιότητα να αποτελεί άλλη μία ένδειξη της δυσλειτουργίας της ΘτΝ ως ένα μόνιμο και σταθερό χαρακτηριστικό της διπολικής νόσου. Ωστόσο, οι παιδιατρικοί ασθενείς φαίνεται να διαφοροποιούνται εν μέρει μεταξύ των δύο διαγνωστικών υποτύπων, με τους ασθενείς με ΔΔ II να σημειώνουν μικρότερης βαρύτητας έως καθόλου δυσλειτουργία της ΘτΝ.

1.5.5 Υπάρχει δυσλειτουργία της ΘτΝ στους υγιείς συγγενείς των ασθενών με Διπολική Διαταραχή;

Στα προηγούμενα υποκεφάλαια αναφερθήκαμε στα ευρήματα πολλών μελετών που φανερώνουν την ύπαρξη ελλειμμάτων της ΘτΝ τόσο στην οξεία φάση της ΔΔ (Kerr et al. 2003; Schenkel et al. 2008; Wolf et al. 2010; Schenkel et al. 2014; Rossell & Van Rheenen et al. 2013) όσο και στη φάση ύφεσης των συμπτωμάτων (Bora et al. 2005; Olley et al 2005; Lahera et al. 2008; Martino et al. 2011). Η δυσλειτουργία ήταν εμφανής μέσω ποικίλων δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ, όπως οπτικών δοκιμασιών, δηλαδή δοκιμασιών που χρησιμοποιούν οπτικά ερεθίσματα, όπως η δοκιμασία τοποθέτησης των εικόνων στη σειρά (Picture Sequencing Task) και η δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Mind in the Eyes Test) (Bora et al. 2005; Van Rheenen & Rossell 2013) καθώς και λεκτικών δοκιμασιών, δηλαδή μέσω λεκτικών ερεθισμάτων (π.χ. ιστορίες) όπως η δοκιμασία αναγνώρισης

αποπήματος (Faux Pas Recognition Test) και η δοκιμασία παράξενων ιστοριών (The Strange Stories Task) (Martino et al. 2011; Rossell & Van Rhee 2013). Επίσης, τα ευρήματα μίας πρόσφατης μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι τα παραπάνω ελλείμματα αφορούν τόσο απλές και όσο και σύνθετες δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, που αξιολογούν διαφορετικές αλλά σχετιζόμενες μεταξύ τους διαστάσεις της ΘτΝ, τη συναισθηματική και τη νοητική συνιστώσα της ΘτΝ, με μεσαίο μέγεθος επίδρασης (Samame et al. 2012). Τα παραπάνω αποτελούν ισχυρές ενδείξεις της ύπαρξης μόνιμης δυσλειτουργίας της ΘτΝ στη διπολική νόσο, όμως άλλη μία όψη αυτής της διερεύνησης είναι κατά πόσο η δυσλειτουργία αυτή έχει κοινή προδιάθεση με την κλινική νόσο. Μία ένδειξη ότι τα ελλείμματα της ΘτΝ στη ΔΔ σχετίζονται με την εκδήλωση της νόσου ή έχουν γενετική προδιάθεση αποτελεί η ανίχνευση δυσλειτουργίας της ΘτΝ σε ομάδες με υψηλό γενετικό φορτίο της ΔΔ.

Ενώ υπάρχουν αρκετά πρόσφατα ευρήματα που υποστηρίζουν την ύπαρξη δυσλειτουργίας της ΘτΝ σε άτομα υψηλού κινδύνου για την εκδήλωση σχιζοφρένειας (Bora et al. 2009; Bora & Pantelis 2013), μία διαταραχή που πιθανόν έχει σημαντική γενετική επικάλυψη με τη ΔΔ, δεν υπάρχουν αρκετές μελέτες που να διερευνούν το ίδιο θέμα σε πρώτου βαθμού υγιείς συγγενείς ασθενών με ΔΔ.

Οι Reynolds και συνεργάτες (2014) αξιολόγησαν 20 πρώτου βαθμού υγιείς συγγενείς ασθενών με ΔΔ σε σύγκριση με 20 υγιείς συμμετέχοντες μέσω τριών δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ, τη λεκτική δοκιμασία παράξενων ιστοριών (The Strange Stories Task), την οπτική δοκιμασία τοποθέτησης των εικόνων στη σειρά (Picture Sequencing Task), και την δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Mind in the Eyes Test). Οι ερευνητές ανίχνευσαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ στους πρώτου βαθμού υγιείς συγγενείς μόνο στη λεκτική δοκιμασία (The Strange Stories Task) της ΘτΝ και όχι στην οπτική δοκιμασία

(Picture Sequencing Task) ή τη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Mind in the Eyes Test), προτείνοντας ότι οι υγιείς συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΔΔ διατηρούν μεν άθικτες τις ικανότητες της ΘτΝ μέσω της οπτικής αντιληπτικής οδού καθώς και την ικανότητα αποκωδικοποίησης της συναισθηματικής κατάστασης μέσω αντιληπτικών πληροφοριών, αλλά επιδεικνύουν συγκεκριμένη δυσλειτουργία στη λεκτική ΘτΝ, που πιθανόν να αποτελεί έναν υποψήφιο ενδοφαινότυπο για τη ΔΔ (Reynolds et al. 2014).

Επιπλέον, σε μία άλλη σχετική μελέτη, 23 παιδιά και έφηβοι με γονιό που νοσεί από ΔΔ και που οι ίδιοι βιώνουν μόνο ορισμένες συναισθηματικές διακυμάνσεις αλλά χωρίς να πληρούν τα κριτήρια για ΔΔ, βρέθηκαν χωρίς σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ σε σύγκριση με 25 υγιείς μάρτυρες, μέσω μίας δοκιμασίας αναγνώρισης των ψυχικών καταστάσεων και των εσφαλμένων πεποιθήσεων (NEPSY-II) ακόμη κι όταν ελέγχθηκε στατιστικά το νοητικό δυναμικό των δυο ομάδων (Whitney et al. 2013). Δεν προκύπτει λοιπόν ότι τα ελλείμματα της ΘτΝ προϋπάρχουν του πρώτου μανιακού επεισοδίου και της πλήρους κλινικής έναρξης της νόσου.

Συνεπώς, δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις υπέρ της προγνωστικής αξίας των ελλειμμάτων της ΘτΝ σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου για τη ΔΔ και προκύπτει η ανάγκη να διερευνηθεί περαιτέρω κατά πόσο αυτά τα ελλείμματα προηγούνται της νόσου ή όχι. Η ανακάλυψη πιθανών πρώιμων προειδοποιητικών σημείων και η αναγνώριση πρώιμων σταδίων της διπολικής νόσου, πριν το πρώτο μανιακό επεισόδιο, είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη παρεμβάσεων πρόληψης ή καθυστέρησης της έναρξης της διαταραχής (Ratheesh et al. 2015).

1.5.6 Σχετίζεται το έλλειμμα της ΘτΝ στη Διπολική Διαταραχή με προηγούμενο ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων;

Τα ψυχωσικά συμπτώματα συναντώνται συχνά στη ΔΔ, κυρίως στη φάση της μανίας (Pope & Lipinski 1978). Συνήθως αναφέρονται παραληρητικές ιδέες και ακουστικές ψευδαισθήσεις (Goodwin & Jamison 1990). Η εμφάνιση των ψυχωσικών συμπτωμάτων έχει συσχετιστεί με υψηλά ποσοστά ψυχωσικής διαταραχής στο οικογενειακό ιστορικό (Potash et al. 2001), με υψηλή συννοσηρότητα (Strakowski et al. 1995), καθώς και με δυσμενή κλινική έκβαση (Coryell et al. 1990) και χαμηλότερη ψυχοκοινωνική προσαρμογή. Από κάποιες άλλες μελέτες έχει προταθεί ότι η ανάπτυξη των ψυχωσικών συμπτωμάτων μπορεί να συσχετίζεται με πρόωμη έναρξη (Strober 1996) και αλλαγές στην εγκεφαλική δομή (Reite et al. 1999). Η σχέση της ΘτΝ με την ανάπτυξη και την πορεία της ψύχωσης έχει αποτελέσει αντικείμενο διαφωνιών μεταξύ των ερευνητών και έχουμε αναφέρει στα προηγούμενα κεφάλαια τα σχετικά ευρήματα και τις επικρατούσες απόψεις (Frith 1992; Brune 2005; Harrington et al. 2005).

Όσον αφορά την ΔΔ τίθεται το ίδιο ερώτημα: ποιά η σχέση της φύσης ορισμένων ψυχωσικών συμπτωμάτων – όπως οι παραληρητικές ιδέες δίωξης, το σύνδρομο παθητικότητας-εξωτερικής επίδρασης, η αποδιοργάνωση της σκέψης και του λόγου – με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ. Οι Marjoram και συνεργάτες (2005) διερεύνησαν την ύπαρξη δυσλειτουργίας της ΘτΝ σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, ασθενείς με ΔΔ και ασθενείς με μείζονα κατάθλιψη και βρήκαν ότι τα ελλείμματα της ΘτΝ συσχετίζονται με την ύπαρξη παραληρητικών ιδεών και ψευδαισθήσεων, ανεξάρτητα από τη διαταραχή. Επίσης, όπως αναφέραμε σε προηγούμενα κεφάλαια, από τις σχετικές ανασκοπήσεις διαπιστώνεται ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ αποτελεί χαρακτηριστικό όλων των μείζονων ψυχώσεων, ανεξαρτήτως διάγνωσης (Bora et al.

2009; Guastella et al. 2013). Από αυτήν την παρατήρηση απορρέει η άποψη ότι σε σχέση με όλους τους τύπους συμπτωμάτων της διπολικής νόσου, είναι πιθανότερο η ΘτΝ να σχετίζεται με τα ψυχωσικά συμπτώματα ή με το ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων. Αυτή η διαπίστωση επίσης αιτιολογείται από την εν μέρει αλληλοεπικάλυψη συμπτωμάτων μεταξύ της σχιζοφρένειας και της ΔΔ (Lewandowski et al. 2011) και των συχνών ψυχωσικών συμπτωμάτων στη φάση της μανίας (Ostergaard et al. 2013).

Βάσει της παραπάνω συλλογιστικής διατυπώθηκε η υπόθεση ότι η ύπαρξη ψυχωσικών συμπτωμάτων στη ΔΔ σχετίζεται με αυξημένη δυσλειτουργία της ΘτΝ, αν και δεν φάνηκε να επιβεβαιώνεται μέσω ερευνών. Συγκεκριμένα, οι Lahera και συνεργάτες (2008) υπήρξαν οι πρώτοι που διερεύνησαν τη ΘτΝ μέσω της λεκτικής δοκιμασίας παράξενες ιστορίες της Happe (Happé's Strange Stories) σε δείγμα 75 ασθενών με ΔΔ σε νορμοθυμία, εκ των οποίων 42 είχαν προηγούμενο ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων και 33 ασθενείς δεν είχαν καθώς και σε δείγμα 48 υγιών μαρτύρων. Τα αποτελέσματα έδειξαν έλλειμμα της ΘτΝ στην ομάδα των νορμοθυμικών ασθενών σε σύγκριση με τους υγιείς, χωρίς όμως να υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στους ασθενείς με ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων και σε αυτούς χωρίς ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων. Επίσης, οι Bora και συνεργάτες (2005) βρήκαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ σε 43 ασθενείς με ΔΔ σε σύγκριση με 30 υγιείς συμμετέχοντες στη δοκιμασία υπαινιγμού (Hinting Task) και διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Mind in the Eyes Test). Ωστόσο, όταν συνέκριναν 26 ασθενείς με ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων με 17 ασθενείς χωρίς ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων δεν βρήκαν επίδραση του ιστορικού ψυχωσικών συμπτωμάτων στην επίδοση στις δοκιμασίες υπαινιγμού (Hinting Task) και

διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Mind in the Eyes Test), αν και την ώρα της αξιολόγησης οι ασθενείς ήταν νορμοθυμικοί (Bora et al. 2005).

Σε δύο πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα δεν ανιχνεύτηκε σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες, ακόμη κι όταν το δείγμα διαχωρίστηκε σε ασθενείς με ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων και σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων (Lee et al. 2013; Thaler et al. 2013). Συγκεκριμένα, οι Thaler και συνεργάτες (2013) αξιολόγησαν 24 ασθενείς με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα χωρίς ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων, 24 ασθενείς με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα και με ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων και 24 υγιείς συμμετέχοντες μέσω των δοκιμασιών υπαινιγμού (Hinting Task) και διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test). Καμία από τις δύο ομάδες ασθενών δεν είχε σημαντικά χαμηλότερη επίδοση σε σύγκριση με αυτή των υγιών συμμετεχόντων και στις δύο δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ. Επίσης, οι Lee και συνεργάτες (2013) αξιολόγησαν 31 ασθενείς με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα χωρίς ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων, 15 ασθενείς με ΔΔ και υπολειμματικά συμπτώματα και με ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων και 31 υγιείς συμμετέχοντες μέσω του τρίτου μέρους της δοκιμασίας αναγνώρισης συμπερασμάτων σε κοινωνικά πλαίσια (TASIT) χωρίς να βρουν δυσλειτουργία της ΘτΝ στη συνολική ομάδα των ασθενών με ΔΔ σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες. Επιπρόσθετα, ακόμη κι όταν έγιναν συγκρίσεις μεταξύ των ασθενών με ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων $\Delta\Delta^+$ (N=14) και των ασθενών χωρίς ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων $\Delta\Delta^-$ (N=31) δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Τα ευρήματα των δύο τελευταίων μελετών συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης του ελλείμματος της ΘτΝ ως προσωρινό έλλειμμα (state) της νόσου και ανεξάρτητο από το ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων.

Συνεπώς, τόσο οι μελέτες που ανίχνευσαν έλλειμμα της ΘτΝ στους ασθενείς με ΔΔ και ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων (Bora et al. 2005; Lahera et al. 2008), όσο και οι μελέτες που δεν βρήκαν δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ και ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων (Thaler et al. 2013; Lee et al. 2013), δεν ανάδειξαν συσχέτιση της ΘτΝ με το ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων. Επίσης, μία πρόσφατη μετα-ανάλυση δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση του ιστορικού των ψυχωσικών συμπτωμάτων στην επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ στους ασθενείς με ΔΔ, παρά μόνο μία τάση φτωχότερης επίδοσης των ασθενών με ΔΔ και ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων έναντι των ασθενών χωρίς ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων ($d = 0,25$) (Bora & Pantelis 2016). Μόνη εξαίρεση αποτελεί η μελέτη των Rossell & Van Rheenen (2013) που χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία παράξενων ιστοριών (The Strange Stories Task), βρήκαν συσχέτιση στο όριο της στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των ελλειμμάτων της ΘτΝ και της ύπαρξης παραληρητικών ιδεών στην οξεία φάση της ΔΔ. Επιπρόσθετα, μία ακόμη πιο πρόσφατη μετα-ανάλυση (Bora 2018) τεσσάρων μελετών ενισχύοντας τα ευρήματα της προηγούμενης, ανέδειξε σημαντικά φτωχότερη επίδοση των ασθενών με ΔΔ και ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων έναντι των ασθενών χωρίς ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων ($d = 0,22$) στον τομέα της κοινωνικής νόησης που περιλαμβάνει τις ακόλουθες δοκιμασίες: αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test), διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Mind in the Eyes Test), αναγνώρισης συμπερασμάτων σε κοινωνικά πλαίσια (TASIT) και υπαινιγμού (Hinting Task).

Ωστόσο ορισμένοι συγγραφείς έθεσαν το ερώτημα κατά πόσο τα ελλείμματα της ΘτΝ στη ΔΔ αποδίδονται στη γενικότερη νοητική δυσλειτουργία αυτών των ασθενών και αν αυτό συμβαίνει ανεξάρτητα ή όχι από την ύπαρξη ψυχωσικών συμπτωμάτων (Lahera et al. 2008). Τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης έδειξαν

ότι το έλλειμμα της ΘτΝ συνοδεύεται από αντίστοιχα ελλείμματα στη διατήρηση της προσοχής και τις εκτελεστικές λειτουργίες, ευρήματα τα οποία βρίσκονται σε συμφωνία με προηγούμενες σχετικές μελέτες (Clark et al. 2002; Quraishi et al. 2002; Bora et al. 2005). Από την άλλη, στην εν λόγω μελέτη δεν υπήρχαν διαφορές στη νοητική επίδοση ανάμεσα στο δείγμα των ασθενών με ή χωρίς ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων καθώς και στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, όπως προαναφέραμε (Lahera et al. 2008). Αυτό συμφωνεί με άλλες μελέτες, που τα ευρήματά τους αντιβαίνουν στην υπόθεση μιας υποκατηγορίας «διπολικών-ψυχωσικών ασθενών» με ένα ειδικό νοητικό έλλειμμα (Albus et al. 1996; Martinez-Aran et al. 2004; Glahn et al. 2007). Επιπλέον, μία μελέτη (Selva et al. 2007) έδειξε ότι η επίδοση στην προσοχή, τη λεκτική μνήμη και λεκτική ευχέρεια καθώς και στις εκτελεστικές λειτουργίες, είναι παρόμοια στους ασθενείς με ΔΔ με ή χωρίς ψυχωσικά συμπτώματα. Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση (Bora et al. 2010) έδειξε ότι οι διπολικοί ασθενείς με ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων είχαν χειρότερη επίδοση σε 4 από τους 6 συνολικά τομείς νοητικής λειτουργικότητας (σχεδιασμός και συλλογιστική, μνήμη εργασίας, λεκτική μνήμη και ταχύτητα επεξεργασίας) αλλά και σε συγκεκριμένες δοκιμασίες αξιολόγησης νοητικών ικανοτήτων, σε σύγκριση με τους ασθενείς με ΔΔ χωρίς ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων με μέτριο μέγεθος επίδρασης. Επίσης, μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 22 μελετών επιβεβαίωσε τα παραπάνω ευρήματα αναδεικνύοντας χειρότερη επίδοση των διπολικών ασθενών με ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων εν συγκρίσει με τους διπολικούς ασθενείς χωρίς ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων στη γενική νοητική ικανότητα ($d=0,19$), τη λεκτική μνήμη ($d=0,28$), την ταχύτητα επεξεργασίας ($d=0,16$), τη ταχύτητα ($d=0,15$) και την ακρίβεια ($d=0,22$) των εκτελεστικών λειτουργιών καθώς και τη μνήμη εργασίας ($d=0,12$), όχι όμως και για την προσοχή και την οπτική μνήμη (Bora 2018).

Κατά συνέπεια, μπορεί η δυσλειτουργία της ΘτΝ να μη διαφοροποιείται επαρκώς από την ύπαρξη ή όχι ψυχωσικών συμπτωμάτων στη ΔΔ, εντούτοις η ύπαρξη ψυχωσικών συμπτωμάτων συνδέεται σε σημαντικό βαθμό με μειωμένη γενική νοητική λειτουργικότητα των ασθενών με ΔΔ.

Βάσει των παραπάνω, φαίνεται πως τα ψυχωσικά συμπτώματα ούτε ευθύνονται για τη δυσλειτουργία της ΘτΝ ούτε την επιβαρύνουν σημαντικά στη ΔΔ. Αντιθέτως, τα νοητικά ελλείμματα φαίνεται να συμβάλλουν και να επηρεάζουν σημαντικά τόσο τη γενική λειτουργικότητα και ενδεχομένως τη ΘτΝ στους ασθενείς με ΔΔ, όπως θα εξετάσουμε αμέσως παρακάτω.

1.5.7 Η σχέση των ελλειμμάτων της ΘτΝ και των ελλειμμάτων σε άλλες νοητικές λειτουργίες στη Διπολική Διαταραχή

Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες έχουν αναδείξει ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με ΔΔ εμφανίζει εμμένοντα νοητικά ελλείμματα, μεσαίου έως μεγάλου μεγέθους επίδρασης, στην προσοχή, την ταχύτητα επεξεργασίας, τη λεκτική μνήμη και τις εκτελεστικές λειτουργίες ακόμη και σε περιόδους ύφεσης της συμπτωματολογίας (Robinson et al. 2006; Torres et al. 2007; Mann-Wrobel et al. 2011). Αυτού του είδους τα νοητικά ελλείμματα συσχετίζονται αρνητικά με την ψυχοκοινωνική και εργασιακή λειτουργικότητα των ασθενών (Martínez-Arán et al. 2004; Martino et al. 2008; Harvey et al. 2010) και έχουν επανειλημμένα αναγνωριστεί ως ισχυροί προβλεπτικοί παράγοντες της μακροχρόνιας έκβασης της λειτουργικότητας τους σε συγχρονικές (Dickerson et al. 2004; Martino et al. 2008; Fullford et al. 2014) και προοπτικές μελέτες (Tabarés-Seisdedos et al. 2008; Martino et al. 2009; Bonnín et al. 2010). Αν και λίγες μέχρι στιγμής, οι προοπτικές μελέτες έχουν δείξει αντιφατικά ευρήματα για την πορεία των νοητικών ελλειμμάτων στη ΔΔ, καθώς κάποιες υποστηρίζουν ότι τα ελλείμματα είναι σταθερά στο χρόνο (Balanzá-

Martínez et al. 2005; Mur et al. 2008a; 2008b; Schouws et al. 2012; Gildengers et al. 2013), ενώ άλλες αναδεικνύουν ένα πρότυπο προοδευτικής έκπτωσης της νοητικής λειτουργίας (Moorhead et al. 2007; Gildengers et al. 2009). Ωστόσο, μία πρόσφατη μετα-ανάλυση (Samame et al. 2014) 12 μελετών αξιολόγησε την ενδεχόμενη μεταβολή της επίδοσης των ασθενών με ΔΔ σε νορμοθυμία ή με ήπια συμπτωματολογία, σε 14 τομείς νοητικών λειτουργιών σε μακροχρόνιο επίπεδο. Τα αποτελέσματα δεν έδειξαν σημαντική μεταβολή της επίδοσης των ασθενών σε καμία από τις νοητικές λειτουργίες μεταξύ της πρώτης και της δεύτερης αξιολόγησης (4,62 έτη μετά), ισχυροποιώντας την άποψη της σταθερής φύσης των νοητικών ελλειμμάτων στη πορεία της ΔΔ (Samame et al. 2014).

Βάσει των παραπάνω, μπορεί να υποτεθεί ότι τα παρατηρούμενα ελλείμματα της ΘτΝ στη ΔΔ είναι επιφανόμενο της νευροψυχολογικής δυσλειτουργίας αυτών των ασθενών ή τουλάχιστον, ότι υπάρχει εν μέρει αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των ελλειμμάτων άλλων νοητικών λειτουργιών και αυτών της ΘτΝ. Κατά συνέπεια προκύπτει το ερώτημα, ποιές είναι οι συσχετίσεις μεταξύ των ελλειμμάτων της ΘτΝ και άλλων νοητικών ελλειμμάτων; Δύο σημαντικές πτυχές αυτού του ερωτήματος είναι πρώτον, κατά πόσον εμμένουν τα ελλείμματα της ΘτΝ όταν έχει ελεγχθεί στατιστικά η επίδοση των ασθενών στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες και δεύτερον, με ποιόν τρόπο η ικανότητα της ΘτΝ των ασθενών συσχετίζεται με την επίδοση τους στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες.

Συνολικά 12 μελέτες διερεύνησαν την επίδραση των νοητικών ελλειμμάτων στην επίδοση των ασθενών με ΔΔ στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ (Bora et al, 2005; Olley et al. 2005; Caponigro 2007; Lahera et al. 2008; Montag et al. 2010; Wolf et al. 2010; Martino et al. 2011; Donohoe et al. 2012; Andrews 2013; Rossell & Van Rheenen 2013; Simon et al. 2013; Reynolds et al. 2014; Bodnar et al. 2017). Στην

πρώτη μελέτη αυτού του είδους (Bora et al. 2005) βρέθηκαν συσχετίσεις μεταξύ της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Mind in the Eyes Test) και της ταχύτητας επεξεργασίας, της διατήρησης της προσοχής και της ικανότητας αναστολής της απόκρισης, καθώς και μεταξύ της δοκιμασίας υπαινιγμού (Hinting Task) και της νοητικής ευελιξίας (εκτελεστικές λειτουργίες). Επίσης, ισχυρές συσχετίσεις βρέθηκαν μεταξύ της επίδοσης των ασθενών στη δοκιμασία παράξενων ιστοριών (The Strange Stories Task) και της ικανότητας επίλυσης προβλήματος και σχεδιασμού (Stockings of Cambridge Task - SOC) των εκτελεστικών λειτουργιών (Olley et al. 2005), καθώς και μεταξύ της επίδοσης των ασθενών στη ίδια δοκιμασία (παράξενων ιστοριών – The Strange Stories Task) και των ελλειμμάτων διατήρησης της προσοχής καθώς και της ικανότητας επίλυσης προβλήματος και σχεδιασμού (WCST) των εκτελεστικών λειτουργιών (Lahera et al. 2008). Οι Simon και συνεργάτες (2013) βρήκαν επίσης σημαντική συσχέτιση μεταξύ της νοητικής ευελιξίας (λάθη εμμονής του WCST) και της επίδοσης των ασθενών στη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test). Οι Bodnar και συνεργάτες (2017) βρήκαν στους διπολικούς ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ της δοκιμασίας αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) και της δοκιμασίας παραδείγματος κινουμένων σχημάτων (Moving Shapes Paradigm) και των ικανοτήτων σχεδιασμού, ταχύτητας επεξεργασίας, οπτικής αντίληψης, οπτικοχωρικού συντονισμού και μνήμης εργασίας, καθώς και μεταξύ των δοκιμασιών διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Mind in the Eyes Test) και παράξενων ιστοριών (The Strange Stories Task) και των ικανοτήτων νοητικού σχεδιασμού, αποδοτικού συλλογισμού, νοητικής ευελιξίας και αναστολής της απάντησης. Επιπλέον, στην ίδια μελέτη βρέθηκαν στους διπολικούς ασθενείς σε επεισόδιο μανίας ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ της δοκιμασίας αναγνώρισης

αποπήματος (Faux Pas Recognition Test) και των ικανοτήτων σχεδιασμού, νοητικής ευελιξίας και αποδοτικού συλλογισμού, μεταξύ της δοκιμασίας παραδείγματος κινουμένων σχημάτων (Moving Shapes Paradigm) και της ταχύτητας επεξεργασίας και του οπτικοχωρικού συντονισμού, καθώς και μεταξύ της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Mind in the Eyes Test) και της προσοχής, της οπτικοχωρικής μνήμης εργασίας και της νοητικής ευελιξίας. Φαίνεται ότι οι περισσότερες συσχετίσεις ανιχνεύονται στους ασθενείς σε καταθλιπτικό παρά σε μανιακό επεισόδιο (Bodnar et al. 2017).

Τα τελευταία χρόνια η συνύπαρξη των ελλειμμάτων της ΘτΝ και της νοητικής δυσλειτουργίας άρχισε να αξιολογείται σε ορισμένες μελέτες μέσω εκτεταμένης συστοιχίας δοκιμασιών, όπως η RBANS (Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status) στη μελέτη της Andrews (2013), στην οποία η δυσλειτουργία της νοητικής συνιστώσας της ΘτΝ συσχετίστηκε σημαντικά με ελλείμματα στην άμεση μνήμη, την προσοχή και τη νοητική ευελιξία. Επιπλέον, μία πρόσφατη μετα-ανάλυση ανέδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γενικής νοητικής ικανότητας [όπως μετρήθηκε μέσω τρέχοντος IQ ή/και άλλων διαθέσιμων νοητικών λειτουργιών (λεκτική, οπτική μνήμη, μνήμη εργασίας, προσοχή, ικανότητες συλλογισμού και επίλυσης προβλημάτων, ταχύτητα επεξεργασίας)] και της ΘτΝ, τόσο στο σύνολο του δείγματος των ασθενών με ΔΔ (ασθενείς σε οξεία φάση, σε ύφεση και με υποκλινικά συμπτώματα) όσο και όταν εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με οξεία συμπτωματολογία (Bora et al. 2016). Τα ευρήματα των παραπάνω μελετών υποστηρίζουν ότι τα νοητικά ελλείμματα εξηγούν, εν μέρει τουλάχιστον, τη φτωχή επίδοση των ασθενών με ΔΔ στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ.

Το γεγονός ότι εν μέρει μόνο προκαλείται η μειωμένη επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ από άλλα νοητικά ελλείμματα που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς, έχει επιβεβαιωθεί από μελέτες που έλεγξαν στατιστικά ορισμένες νευροψυχολογικές μεταβλητές, εξουδετερώνοντας με αυτόν τον τρόπο την επίδραση των αντίστοιχων νοητικών ελλειμμάτων στην επίδοση των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ. Συγκεκριμένα, οι Wolf και συνεργάτες (2010) βρήκαν ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ των ασθενών με ΔΔ στη δοκιμασία τοποθέτησης των εικόνων στη σειρά (Picture Sequencing Task) παρέμεινε ακόμη και όταν ελέγχθηκαν τα ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες (ικανότητα σχεδιασμού και ικανότητα νοητικής ευελιξίας) και τη γενική νοητική ικανότητα (IQ). Επίσης, οι Montag και συνεργάτες (2010) παρατήρησαν ότι η δυσλειτουργία της νοητικής συνιστώσας της ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (Movie for Assessment of Social Cognition- MASC) παρέμεινε σημαντική ακόμη και μετά από έλεγχο τόσο των εκτελεστικών λειτουργιών όσο και της προσοχής και της λεκτικής μνήμης. Επιπρόσθετα, σε δύο μελέτες (Donohoe et al. 2012; Rossell & Van Rheenen 2013) ελέγχθηκε στατιστικά η επίδραση της γενικής νοητικής ικανότητας (IQ), ωστόσο δεν εξαφανίστηκε η παρατηρούμενη δυσλειτουργία της ΘτΝ που αξιολογήθηκε είτε μέσω της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Mind in the Eyes Test) (Donohoe et al. 2012) είτε μέσω της δοκιμασίας παράξενων ιστοριών (The Strange Stories Task) (Rossell & Van Rheenen 2013). Με τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν και αυτά πρόσφατης μελέτης που βρήκε δυσλειτουργία της ΘτΝ σε πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών με ΔΔ και στην οποία όταν ελέγχθηκαν στατιστικά οι εκτελεστικές λειτουργίες και η προσοχή, τα ελλείμματα της ΘτΝ παρέμειναν στατιστικά σημαντικά (Reynolds et al. 2014). Τα παραπάνω ευρήματα συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης ενός ειδικού ελλείμματος της

ΘτΝ, καθώς δεν δικαιολογείται πλήρως από την επίδραση των υποκείμενων ελλειμμάτων σε άλλες νοητικές λειτουργίες, που συνεκτιμήθηκαν. Εντούτοις, δύο μελέτες σε ασθενείς με ΔΔ αντικρούουν την παραπάνω υπόθεση. Στην πρώτη από αυτές τα παρατηρούμενα ελλείμματα της ΘτΝ που ανιχνεύτηκαν μέσω της δοκιμασίας αναγνώρισης αποπήματος (Faux Pas Recognition Test), εξαλείφθηκαν όταν συνεκτιμήθηκε η επίδραση της προσοχής (Martino et al. 2011). Στη δεύτερη μελέτη όταν συνεκτιμήθηκε η επίδραση της γενικής νοητικής ικανότητας (IQ) εξαφανίστηκαν τα ελλείμματα της ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας εσφαλμένης πεποίθησης πρώτης και δεύτερης τάξης (False Belief Task) (Caponigro 2007).

Τέλος, είναι σημαντικό να προσθέσουμε ότι σε δύο μελέτες που δεν ανιχνεύτηκε δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ σε ύφεση, το νοητικό δυναμικό των ασθενών ήταν εναρμονισμένο με αυτό των υγιών συμμετεχόντων (Kerr et al. 2003; Purcell et al. 2013).

Κατά συνέπεια, προκύπτει η ανάγκη για εκτενέστερη μελέτη με μεγαλύτερα δείγματα ασθενών, που θα διερευνήσει διεξοδικά και πιο εξειδικευμένα τόσο τις εκτελεστικές λειτουργίες όσο κι ένα ευρύ φάσμα νοητικών λειτουργιών προκειμένου να αποσαφηνιστεί η όποια πιθανή επίδραση της γενικής νοητικής δυσλειτουργίας στην επίδοση των ασθενών με ΔΔ στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ.

1.6 Σκοπός και υποθέσεις της παρούσας μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να συμβάλει στη διερεύνηση πιθανών ελλειμμάτων της ΘτΝ στη ΔΔ καθώς και της πιθανής σχέσης των ελλειμμάτων αυτών με την πορεία της νόσου, με κλινικές μεταβλητές και με ελλείμματα σε άλλες νοητικές λειτουργίες.

Για τον σκοπό αυτόν θέσαμε τα εξής ερευνητικά ερωτήματα:

- 1) Υπάρχει δυσλειτουργία της ΘτΝ στη ΔΔ και τι επιπέδου δυσκολίας (βάσει του βαθμού συνθετότητας των δοκιμασιών αξιολόγησής της) ή διάκρισης (νοητική ή/και συναισθηματική συνιστώσα) είναι αυτή;
- 2) Η δυσλειτουργία της ΘτΝ αποτελεί μόνιμο και σταθερό χαρακτηριστικό της νόσου (trait) ή ένα προσωρινά εμφανιζόμενο έλλειμμα σχετιζόμενο με την κατάσταση της νόσου (state), εμφανίζεται δηλαδή και στην ύφεση ή μόνο στα επεισόδια της ΔΔ;
- 3) Κατά πόσον ο βαθμός δυσλειτουργίας της ΘτΝ επηρεάζεται από κλινικούς παράγοντες, όπως η βαρύτητα των συναισθηματικών συμπτωμάτων ή/και το ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων;
- 4) Η δυσλειτουργία της ΘτΝ στη ΔΔ επηρεάζεται από ελλείμματα σε άλλες βασικές νοητικές λειτουργίες ή οφείλεται εξ ολοκλήρου σε αυτά;

Με βάση τα παραπάνω ερωτήματα σχεδιάσαμε μία προοπτική μελέτη αξιολογώντας τη ΘτΝ καθώς και άλλες νοητικές λειτουργίες σε δείγμα ασθενών με ΔΔ Ι σε συναισθηματικό επεισόδιο και έπειτα σε ύφεση των συμπτωμάτων σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Εξ όσων γνωρίζουμε, πρόκειται για την πρώτη προοπτική μελέτη στη ΔΔ που αξιολογεί την επίδραση της ύφεσης της συμπτωματολογίας στη ΘτΝ.

Βασιζόμενοι στα ευρήματα προηγούμενων μελετών για τη δυσλειτουργία της ΘτΝ στη ΔΔ, υποθέσαμε ότι:

- 1α) Θα βρεθεί έλλειμμα της ΘτΝ σε αυξημένων απαιτήσεων δοκιμασίες αξιολόγησης της (Faux Pas Recognition Test, Hinting Task).
- 1β) Θα βρεθεί έλλειμμα της ΘτΝ μόνο στη νοητική συνιστώσα της ΘτΝ και όχι στη συναισθηματική συνιστώσα.

2) Θα εμφανιστούν ελλείμματα της ΘτΝ τόσο στην οξεία φάση όσο και στην ύφεση της διαταραχής. Ωστόσο ο τύπος και η βαρύτητα της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στην ύφεση θα διαφέρει από αυτήν της οξείας φάσης.

3α) Η βαρύτητα των συναισθηματικών συμπτωμάτων εντός επεισοδίου θα σχετίζεται με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ.

3β) Τα υπολειμματικά συναισθηματικά συμπτώματα θα σχετίζονται με το βαθμό δυσλειτουργίας της ΘτΝ στην ύφεση της διαταραχής.

3γ) Ο τύπος του επεισοδίου (κατάθλιψη ή μανία) δεν θα σχετίζεται με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ. Άρα ο ίδιος βαθμός δυσλειτουργίας θα εμφανίζεται τόσο κατά τη φάση της κατάθλιψης όσο και κατά τη φάση της μανίας.

3δ) Το ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων δεν θα σχετίζεται με τη βαρύτητα των ελλειμμάτων της ΘτΝ.

4) Η δυσλειτουργία της ΘτΝ στην ύφεση θα επηρεάζεται – εν μέρει – από ελλείμματα στις εξής νοητικές λειτουργίες: λεκτική μνήμη, προσοχή, εκτελεστικές λειτουργίες, μνήμη εργασίας, ταχύτητα επεξεργασίας.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ

1.1 Επιλογή του δείγματος της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης μας αποτέλεσαν 71 ασθενείς (58 γυναίκες και 13 άντρες) ηλικίας 22-65 ετών που πληρούσαν τα κριτήρια του DSM-IV για τη Διπολική Διαταραχή I (American Psychiatric Association, 1994), εκ των οποίων οι 32 βρίσκονταν σε καταθλιπτικό και οι 39 σε μανιακό επεισόδιο, και 48 υγιείς συμμετέχοντες. Από τους 71 ασθενείς, οι 28 είχαν συνοσηρή διαταραχή. Συγκεκριμένα, δεκαπέντε ασθενείς είχαν διαταραχή προσωπικότητας, δέκα ασθενείς αγχώδη διαταραχή, δύο ασθενείς ψυχογενή βουλιμία και ένας ασθενής είχε διαταραχή σωματικών συμπτωμάτων. Οι υγιείς μάρτυρες εναρμονίστηκαν ως προς το φύλο, την ηλικία και τα έτη εκπαίδευσης με τους ασθενείς.

Η συλλογή του κλινικού δείγματος έγινε από την ψυχιατρική κλινική του Γενικού Κρατικού Νοσοκομείου Αθηνών Γ. Γεννηματάς και από το τμήμα βραχείας νοσηλείας της Α΄ Ψυχιατρικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών – Αιγινήτειο Νοσοκομείο. Στην ομάδα των υγιών μαρτύρων συμμετείχαν εθελοντικά άτομα από τις τοπικές κοινότητες. Η κλινική και νευροψυχολογική αξιολόγηση των ασθενών έγινε σε δύο φάσεις. Η πρώτη αξιολόγηση διενεργήθηκε στη φάση της εισαγωγής τους στην κλινική (τις πρώτες ημέρες της νοσηλείας τους), ενώ η δεύτερη αξιολόγηση (follow-up) πραγματοποιήθηκε τέσσερις τουλάχιστον εβδομάδες μετά το τέλος της νοσηλείας τους (μέσος όρος $7,2 \pm 3,4$ εβδομάδες) και μόνο εφόσον οι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια της νορμοθυμίας (βλ. παρακάτω). Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή την ώρα της αξιολόγησης, τόσο κατά την πρώτη εκτίμηση όσο

και κατά την επανεκτίμηση. Συγκεκριμένα, όλοι ελάμβαναν παράγοντες σταθεροποιητικούς του συναισθήματος (λίθιο, βαλπροϊκό νάτριο κ.ά. αντιεπιληπτικά), ενώ σημαντικό ποσοστό λάμβανε συμπληρωματικά αντιψυχωσικά (70% κατά την πρώτη εκτίμηση και 62% κατά την επανεκτίμηση) ή/και αντικαταθλιπτικά (42% κατά την πρώτη εκτίμηση και 38% κατά την επανεκτίμηση) καθώς και βενζοδιαζεπίνες (73% κατά την πρώτη εκτίμηση και 63% κατά την επανεκτίμηση).

Τα κριτήρια αποκλεισμού από το δείγμα ήταν: ιστορικό κρανιο-εγκεφαλικής κάκωσης καθώς και άλλων νευρολογικών νόσων, ιστορικό λοιμώξεων ΚΝΣ, ιστορικό πρόσφατης χρήσης εξαρτησιογόνων ουσιών (το τελευταίο εξάμηνο), ιστορικό πρόσφατης ηλεκτροσπασμοθεραπείας (το τελευταίο έτος), ιστορικό περιγεννητικών συμβάντων, ύπαρξη νοητικής υστέρησης, καθώς και ηλικία μεγαλύτερη των 65 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) καθώς και όλα τα προαναφερθέντα για το δείγμα των ασθενών. Απαραίτητη προϋπόθεση για όλους τους συμμετέχοντες ήταν να αποτελεί η ελληνική τη μητρική τους γλώσσα. Όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν για τον σκοπό και τη διαδικασία της έρευνας και έδωσαν έγγραφη συγκατάθεση για τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Στοιχεία του ιστορικού των ασθενών και πρόσθετες κλινικές πληροφορίες λαμβάνονταν από τον ιατρικό φάκελο κάθε ασθενούς σε συνεργασία με το θεράποντα ιατρό.

1.2 Μέσα συλλογής δεδομένων

Για κάθε ασθενή της μελέτης λαμβάνονταν τα κάτωθι δημογραφικά στοιχεία: φύλο, ηλικία, έτη σπουδών, τρέχουσα επαγγελματική απασχόληση, οικογενειακή κατάσταση. Καταγράφηκαν επίσης στοιχεία του ψυχιατρικού ιστορικού των

ασθενών, όπως η διάγνωση, η ηλικία έναρξης, η διάρκεια της νόσου, ο αριθμός νοσηλειών, η λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή και τυχόν συνυπάρχοντα σωματικά νοσήματα.

1.2.1 Κλινική εκτίμηση

Για τη διαβαθμισμένη εκτίμηση των *ψυχοπαθολογικών παραμέτρων* στους ασθενείς με ΔΔ χρησιμοποιήθηκαν οι εξής ευρέως χρησιμοποιούμενες κλινικές κλίμακες:

- ***Κλίμακα Εκτίμησης της Κατάθλιψης του Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale– HDRS) (Hamilton 1960)***

Η κλίμακα αυτή χρησιμοποιείται επί πολλά χρόνια στην κλινική πράξη και αξιολογεί τη βαρύτητα της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας. Αποτελείται από 21 λήμματα, εκ των οποίων στη σύντομη εκδοχή της κλίμακας βαθμολογούνται τα πρώτα 17 λήμματα. Οκτώ λήμματα βαθμολογούνται σε πενταβάθμια κλίμακα που έχει εύρος από 0 (απουσία συμπτώματος) έως 4 (μέγιστης βαρύτητας σύμπτωμα), ενώ τα υπόλοιπα εννέα λήμματα βαθμολογούνται σε τριβάθμια κλίμακα με εύρος 0 (απουσία συμπτώματος) έως 2 (μέγιστης βαρύτητας σύμπτωμα). Η βαθμολογία της κλίμακας θεωρείται παθολογική εφόσον είναι άνω των 20 βαθμών. Ενώ το κριτήριο για την ύφεση είναι βαθμολογία κάτω των 8 βαθμών. Η χορήγηση γίνεται μέσω κλινικής συνέντευξης και η διάρκειά της είναι περίπου 15-20 λεπτά.

- ***Κλίμακα Εκτίμησης της Μανίας του Young (Young Mania Rating Scale – YMRS) (Young 1978)***

Η κλίμακα μανίας του Young αποτελεί την πλέον ευρέως χρησιμοποιημένη κλίμακα αξιολόγησης της βαρύτητας του μανιακού επεισοδίου και αποτελείται από 11 λήμματα, τα οποία βαθμολογούνται με βάση την κλινική κατάσταση του ασθενούς τις τελευταίες 48 ώρες. Επιπλέον πληροφορίες μπορεί να αντληθούν από την κλινική παρατήρηση και τις πληροφορίες των συγγενών παράλληλα με την κλινική συνέντευξη. Ακολουθεί και αυτή η κλίμακα τον τύπο βαθμολόγησης της κλίμακας Hamilton (HRSD) για την κατάθλιψη. Η βαθμολογία της κλίμακας θεωρείται παθολογική εφόσον είναι άνω των 12 βαθμών, ενώ το κριτήριο για την ύφεση της συμπτωματολογίας έχει οριστεί βαθμολογία κάτω των 6 βαθμών. Χορηγείται σε διάρκεια 15-30 λεπτών.

Στην παρούσα μελέτη ως κριτήρια για τη *νορμοθυμία* ορίστηκαν βαθμολογία ≤ 7 στην κλίμακα HDRS και ≤ 8 στην κλίμακα YMRS (Tohen et al. 2009).

- ***Βραχεία Κλίμακα Ψυχιατρικής Εκτίμησης (Brief Psychiatric Rating Scale – BPRS) (Burger et al. 1997)***

Η κλίμακα αυτή αξιολογεί τη βαρύτητα της ψυχωσικής συμπτωματολογίας. Αποτελείται από 18 λήμματα που περιγράφουν αντίστοιχες κατηγορίες συμπτωμάτων (διαταραχές σκέψης, απόσυρση, εχθρικότητα/καχυποψία, κατάθλιψη/άγχος), τα οποία βαθμολογούνται σε επταβάθμια κλίμακα που έχει εύρος από 1 (απουσία συμπτώματος) έως 7 (μέγιστης βαρύτητας σύμπτωμα). Η βαθμολόγηση βασίζεται στις παρατηρήσεις του εξεταστή σε συνέντευξη διάρκειας 15-30 λεπτών με τον ασθενή, κατά την οποία εκτιμάται και η συνολική εκφορά του λόγου του.

1.2.2 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.

1.2.2.α) Αξιολόγηση του γενικού νοητικού δυναμικού

Η αξιολόγηση του γενικού νοητικού δυναμικού έγινε με δύο υποδοκιμασίες του *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS, Wechsler 1955)*, την υποδοκιμασία *Λεξιλόγιο* (Λεκτική υποδοκιμασία) και την υποδοκιμασία *Σχέδια με κύβους* (Πρακτική υποδοκιμασία). Το κριτήριο αποκλεισμού για όλα τα υποκείμενα είναι η βαθμολογία κάτω του 79 στο WAIS.

- Η υποδοκιμασία *Λεξιλόγιο (Vocabulary)* (WAIS, Wechsler 1955)

Η υποδοκιμασία *Λεξιλόγιο* αξιολογεί το εύρος του λεξιλογίου, την ικανότητα της κατανόησης λέξεων και της λεκτικής έκφρασης της σημασίας τους. Επιπρόσθετα μετρά την ικανότητα σχηματισμού λεκτικών εννοιών, την επίκτητη γνώση και την μακρόχρονη μνήμη. Συσχετίζεται επίσης ισχυρά με το εκπαιδευτικό επίπεδο του εξεταζόμενου, ενώ θεωρείται η υποδοκιμασία με τη μεγαλύτερη συσχέτιση με τη γενική νοητική ικανότητα του ατόμου. Αποτελείται από 40 λέξεις με αύξοντα βαθμό δυσκολίας τις οποίες το υποκείμενο καλείται να ορίσει (να δώσει τον ορισμό/σημασία τους), με κάποια σύντομη φράση ή με συνώνυμο. Ξεκινάει από απλές λέξεις, όπως «κρεβάτι» και «χειμώνας» και καταλήγει σε σπάνιες λέξεις, όπως «ανάλεκτα», «ενδελεχής» και «ανεξιθρησκία». Η ανώτατη βαθμολογία της κάθε λέξης που ορίζεται σωστά από το υποκείμενο είναι 2 βαθμοί, ενώ αν ο ορισμός είναι ελλιπής βαθμολογείται με 1 βαθμό. Η χορήγηση συνεχίζεται μέχρι το υποκείμενο να αποτύχει

να απαντήσει (να δώσει ορισμό) σε πέντε συνεχόμενες λέξεις. Η μέγιστη βαθμολογία που μπορεί να λάβει το υποκείμενο, είναι 80 βαθμοί. Η διαδικασία χορήγησης διαρκεί 15-20 λεπτά (Lezak 1995).

- Η υποδοκιμασία **Σχέδια με κύβους (Block Design)** (WAIS, Wechsler 1955)

Η υποδοκιμασία Σχέδια με κύβους αξιολογεί την ικανότητα οπτικής αντίληψης αφηρημένων ερεθισμάτων, τον οπτικο-κινητικό συντονισμό, τη σύνθεση, την ταχύτητα γνωστικής επεξεργασίας, την οπτικο-χωρική εικονική ικανότητα, τη μάθηση μέσω δοκιμής και πλάνης, την αναπαραγωγή μοντέλων, τον στρατηγικό σχεδιασμό του τρόπου αντιμετώπισης δραστηριοτήτων, την ικανότητα ανάλυσης του όλου στα επιμέρους συστατικά και την ικανότητα σχηματισμού μη λεκτικών εννοιών. Αποτελεί μία δομική δοκιμασία όπου το υποκείμενο πρέπει να αναπαράγει διάφορα σχέδια χρησιμοποιώντας κύβους τριών διαστάσεων (με κόκκινο και άσπρο χρώμα). Η υποδοκιμασία περιλαμβάνει 10 σχέδια. Το υποκείμενο αρχικά αντιγράφει απλά σχέδια των τεσσάρων κύβων που φτιάχνονται από τον εξεταστή, και έπειτα αναπαράγει βαθμιαία πιο πολύπλοκα σχέδια που απαιτούν μέχρι και εννέα κύβους, αντιγράφοντας τα από εκτυπωμένα σχέδια πάνω σε μικρές κάρτες. Τα σχέδια 1 και 2 βαθμολογούνται με 0, 2, ή 4 μονάδες. Τα σχέδια 3 έως 6 βαθμολογούνται με 2 ή 4 μονάδες. Στα σχέδια 7 έως 10 δίνονται επιπλέον μονάδες (5, 6 μονάδες) για τη γρήγορη και σωστή αναπαραγωγή κάθε σχεδίου μέσα στο συγκεκριμένο χρονικό όριο. Για τα πρώτα σχέδια με τέσσερις κύβους υπάρχει χρονικό όριο 1 λεπτό, ενώ για τα σχέδια με εννέα κύβους το χρονικό περιθώριο ορίζεται στα 2 λεπτά. Η χορήγηση διακόπτεται μετά από δύο συνεχόμενες αποτυχίες (Lezak 1995).

1.2.2.β) Αξιολόγηση βασικών νοητικών λειτουργιών

- Η υποδοκιμασία *Μνήμη αριθμών (Digit Span)* (WAIS, Wechsler 1955)

Η υποδοκιμασία Μνήμη αριθμών του WAIS μετρά το εύρος άμεσης μνήμης, την ενεργό μνήμη (μνήμη εργασίας), την ακουστική βραχύχρονη μνήμη και ανάκληση πληροφοριών, την προσοχή/συγκέντρωση και την ικανότητα σειροθετικής επεξεργασίας πληροφοριών και κωδικοποίησης πληροφοριών για περαιτέρω νοητική επεξεργασία. Ο εξεταζόμενος καλείται να συγκρατήσει προσωρινά στη μνήμη του και να ανακαλέσει βαθμιαία αυξανόμενες σειρές αριθμών με συγκεκριμένο τρόπο. Από την υποδοκιμασία αυτή προκύπτουν οι εξής δείκτες, που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη:

1) ευθεία επανάληψη (digit forward), κατά την οποία ο εξεταζόμενος πρέπει να επαναλάβει επακριβώς σειρές αριθμών (από 3 μέχρι 10) που του εκφωνούνται διαδοχικά από τον εξεταστή με ρυθμό ένας αριθμός ανά δευτερόλεπτο. Για κάθε σειρά αριθμών δίνονται δύο προσπάθειες με διαφορετικές αλληλουχίες αριθμών. Για κάθε σειρά αριθμών που ανακαλείται σωστά, ο εξεταζόμενος παίρνει 1 βαθμό. Η αξιολόγηση διακόπτεται όταν ο εξεταζόμενος αποτύχει να ανακαλέσει σωστά και στις δύο προσπάθειες της ίδιας σειράς. Η ανώτερη βαθμολογία που μπορεί να λάβει είναι 16 βαθμοί.

2) αντίστροφη επανάληψη (digit backwards), όπου ο εξεταζόμενος πρέπει να επαναλάβει αντίστροφα καθεμία σειρά αριθμών που του εκφωνείται. Για κάθε σειρά αριθμών που ανακαλείται σωστά, ο εξεταζόμενος παίρνει 1 βαθμό. Η ανώτερη δυνατή βαθμολογία είναι 16 βαθμοί. Η αντίστροφη επανάληψη απαιτεί ανώτερου επιπέδου νοητική επεξεργασία από ότι η ευθεία επανάληψη και αποτελεί τον πιο αξιόπιστο δείκτη μέτρησης της μνήμης εργασίας (working memory) (Lezak 1995).

- Η **Δοκιμασία Οπτικοκινητικής Ιχνηλάτησης (Trail Making Test, TMT)** (Reitan 1971)

Η δοκιμασία Οπτικοκινητικής Ιχνηλάτησης ελέγχει σύνθετες λειτουργίες της προσοχής (ικανότητα οπτικοκινητικής αντίχνευσης, ικανότητα μετατόπισης της προσοχής), κινητική ταχύτητα και εκτελεστικές λειτουργίες. Αποτελεί ένα εργαλείο ποσοτικής αξιολόγησης της οπτικο-κινητικής αντίχνευσης, της αντιληπτικής ικανότητας, της ικανότητας εναλλαγής της προσοχής και αναστολής της αντίδρασης. Αποτελείται από δύο μέρη (Α και Β). Το πρώτο μέρος (**TMT – Α**) αξιολογεί τη διατήρηση της προσοχής και την οπτικο-κινητική αντίχνευση και αποτελείται από διάσπαρτους με τυχαίο τρόπο αριθμούς από το 1 έως το 25 εντός κύκλων. Ο στόχος του υποκειμένου είναι να ενώσει τους κύκλους με τη σωστή σειρά των αριθμών όσο πιο γρήγορα γίνεται, χωρίς να σηκώσει το μολύβι από το χαρτί. Το δεύτερο μέρος (**TMT – Β**) αξιολογεί την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, την ικανότητα αναστολής της απάντησης, την ταχύτητα εναλλαγής κατεύθυνσης της προσοχής, τη μετατόπιση της προσοχής καθώς και τις εκτελεστικές λειτουργίες, όπως, για παράδειγμα, την ικανότητα σχεδιασμού, την ικανότητα εφαρμογής στρατηγικών, την νοητική ευκαμψία κ.ά. Αποτελείται τόσο από αριθμούς όσο κι από γράμματα διάσπαρτα στο χαρτί με τυχαίο τρόπο. Σε αυτό το επίπεδο το υποκείμενο θα πρέπει να ενώνει εναλλάξ αριθμούς και γράμματα με το μολύβι ενώνοντάς τα με τη σειρά: από το 1 στο Α στο 2 στο Β στο 3 στο Γ, μέχρι το 13. Έχουν χρησιμοποιηθεί διάφοροι τρόποι βαθμολόγησης του εργαλείου και πλέον συνηθίζεται να εφιστούμε την προσοχή του υποκειμένου στα λάθη προκειμένου να τα διορθώνει και έτσι βαθμολογούμε βάσει του χρόνου ολοκλήρωσης της δοκιμασίας, ο οποίος δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 λεπτά. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ως μεταβλητές ο χρόνος ολοκλήρωσης του κάθε μέρους χωριστά (Lezak 1995).

- Η *Δοκιμασία Χρώμα-Λέξη του Stroop (Stroop Color and Word Test – Stroop)* (Stroop 1935)

Η δοκιμασία αυτή ελέγχει επιλεκτική προσοχή, ικανότητα συγκέντρωσης, ικανότητα διατήρησης της προσοχής, ικανότητα κατεύθυνσης και ευελιξία της προσοχής, ικανότητα αναστολής αυθόρμητης απάντησης και αντίστασης στην παρεμβολή αλληλοσυγκρουόμενων ερεθισμάτων. Υπάρχουν πολλές εκδοχές αυτής της δοκιμασίας που χρησιμοποιούνται ευρέως ως προς τα χρώματα των λέξεων αλλά και τα φύλλα χορήγησης. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήσαμε τη φόρμα με τα τρία φύλλα χορήγησης (δοκιμασία ανάγνωσης λέξεων-χρωμάτων, δοκιμασία κατονομασίας χρωμάτων και δοκιμασία παρεμβολής λέξεων-χρωμάτων) και τα τρία χρώματα (μπλε, κόκκινο, πράσινο) στα δύο τελευταία φύλλα. Το πρώτο φύλλο αποτελείται από πέντε στήλες των είκοσι λέξεων-χρώματα 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. Θεωρείται ότι απαιτείται περισσότερος χρόνος ανάγνωσης των χρωματισμένων συμβόλων (δεύτερο φύλλο) σε σύγκριση με τον χρόνο ανάγνωσης των ονομάτων των χρωμάτων (πρώτο φύλλο), και ακόμη περισσότερος χρόνος απαιτείται για την ανάγνωση του χρώματος του μελανιού, όπου η λέξη που επενδύεται από το μελάνι έχει το όνομα άλλου χρώματος (τρίτο φύλλο). Το τελευταίο αποτελεί φαινόμενο νοητικής επιβράδυνσης λόγω αποτυχίας της επιλεκτικής προσοχής ή της σύγκρουσης της απάντησης (response conflict). Η οδηγία που δίνεται στον εξεταζόμενο είναι να διαβάσει κάθετα τις στήλες όσο πιο γρήγορα μπορεί. Τα δύο πρώτα φύλλα αξιολογούν την προσοχή, τη συγκέντρωση και την ταχύτητα επεξεργασίας, ενώ το τρίτο φύλλο αξιολογεί την ταχύτητα προσαρμογής

της οπτικής επιλεκτικής προσοχής σε συνθήκη με αλληλοσυγκρουόμενα ερεθίσματα, «παρεμβολή» (Stroop interference). Σε περίπτωση λάθους ο εξεταστής διορθώνει τον εξεταζόμενο και η βαθμολόγηση γίνεται ως προς το χρόνο (45 δευτερόλεπτα για το κάθε φύλλο) (Lezak 1995). Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ως μεταβλητές ο αριθμός των ερεθισμάτων που ειπώθηκε σωστά σε κάθε συνθήκη (*Λέξη, Χρώμα, Παρεμβολή*).

- **Η Δοκιμασία Ταξινόμησης Καρτών του Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test – WCST)** – εκδοχή 64 καρτών (Grant & Berg 1948)

Η δοκιμασία αυτή θεωρείται το καλύτερο εργαλείο αξιολόγησης των εκτελεστικών λειτουργιών, καθώς περιλαμβάνει επίλυση προβλημάτων και έλεγχο των υποθέσεων, αφαιρετική σκέψη και ικανότητα μεταβολής νοητικής κατεύθυνσης (set-shifting). Σκοπός του υποκειμένου είναι να ομαδοποιήσει τις 64 κάρτες με γεωμετρικά σχήματα που του δίνονται στο χέρι, και οι οποίες διαφέρουν ως προς το χρώμα, τον αριθμό και το σχήμα, σε σχέση με τις τέσσερις κάρτες- ερεθίσματα που βρίσκονται τοποθετημένες στο τραπέζι. Ο εξεταστής αναφέρει μετά από την τοποθέτηση της κάθε κάρτας αν είναι σωστή ή λάθος η τοποθέτηση, χωρίς όμως να επιτρέπεται στο υποκείμενο να αλλάξει την τοποθέτηση της κάρτας (Lezak 1995). Έχοντας ολοκληρώσει σωστά την ομαδοποίηση της κάθε κατηγορίας (10 συνεχείς σωστές τοποθετήσεις), το υποκείμενο υποχρεούται να μεταπηδήσει σε άλλη κατηγορία (π.χ. από το χρώμα στο σχήμα) για μία σειρά συμπλήρωσης κατηγοριών (το μέγιστο έξι) (Heaton 1981). Για την παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ως μεταβλητές ο *αριθμός των κατηγοριών που συμπληρώθηκαν επιτυχώς, τα λάθη εμμονής* (δηλαδή επίμονη τοποθέτηση καρτών σε λάθος κατηγορία ή στην προηγούμενη παρόλο που το κριτήριο της κατηγορίας έχει αλλάξει) και ο *συνολικός αριθμός λαθών*.

- Η *Δοκιμασία Ανάκλησης της Ιστορίας του Babcock (Babcock Story Recall Test - Babcock)* (Babcock 1930)

Σε αυτήν τη δοκιμασία αξιολογείται η άμεση αλλά και η καθυστερημένη ανάκληση μέσω μίας ιστορίας με 21 σημασιολογικά-μνημονικά σημεία που βαθμολογούνται. Ο εξεταστής διαβάζει την ιστορία στο υποκείμενο και του ζητάει μόλις τελειώσει την ανάγνωση, να ανακαλέσει στη μνήμη του όσα περισσότερα στοιχεία μπορεί να θυμηθεί. Έπειτα ο εξεταστής ξαναδιαβάζει την ιστορία για να τη «φρεσκάρει» στη μνήμη του υποκειμένου και τον ενημερώνει ότι θα του την ξαναζητήσει αργότερα (20 λεπτά από την πρώτη ανάκληση). Στη βαθμολογία της άμεσης ανάκλησης προστίθενται τέσσερις μονάδες προκειμένου να ισοσταθμιστεί με τη δεύτερη ανάγνωση της ιστορίας κατά την καθυστερημένη ανάκληση. Μία μονάδα δίνεται για κάθε μνημονικό σημείο που ανακαλείται σωστά, ενώ μισή μονάδα δίνεται για τα συνώνυμα, τα παράγωγα ή για τα ελλείμματα που δεν αλλάζουν όμως τη γενική ιδέα της ιστορίας (Lezak 1995). Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ως μεταβλητές οι βαθμολογίες της άμεσης και της καθυστερημένης ανάκλησης.

- Η *Δοκιμασία Ακουστικής Λεκτικής Μάθησης του Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT)* (Rey 1964)

Αποτελεί μία λεκτική δοκιμασία σειριακής μάθησης που απαρτίζεται από 15 λέξεις. Εξετάζει την ικανότητα άμεσης ανάκλησης, παρέχει καμπύλη μάθησης καθώς και τις στρατηγικές μάθησης ή εντοπίζει την απουσία τους, εξάγει αναδρομικές και προδρομικές τάσεις παρεμβολής αλλά και τάσεις σύγχυσης ή ομιλίας στο αντικείμενο των λέξεων. Επίσης αξιολογεί τη βραχυπρόθεσμη και τη μακροπρόθεσμη διατήρηση της μνήμης, η οποία ακολουθεί τη διαδικασία της διάσπασης, και επιτρέπει τη σύγκριση ανάμεσα στη μάθηση και την ικανότητα ανάκτησης της μνήμης. Αποτελείται από πέντε απόπειρες ανάκλησης της πρώτης λίστας των 15 λέξεων, από

την ανάγνωση μίας δεύτερης λίστας 15 λέξεων καθώς και από μία έκτη ανάκληση της πρώτης λίστας. Η διαδικασία διαρκεί 10-15 λεπτά. Η μνημονική διατήρηση εξετάζεται και μετά από 30 λεπτά. Ο εξεταστής διαβάζει τις λέξεις της κάθε λίστας (5 φορές – 5 δοκιμασίες) με ρυθμό μία λέξη το δευτερόλεπτο και το υποκείμενο πρέπει να ανακαλέσει όσες περισσότερες λέξεις μπορεί κάθε φορά με τυχαία σειρά. Ο εξεταστής καταγράφει τη σειρά των λέξεων που ανακλήθηκαν κάθε φορά. Μετά την 5^η ανάκληση ο εξεταστής διαβάζει τις λέξεις της Β λίστας και καταγράφει τις λέξεις που κατάφερε να ανακαλέσει το υποκείμενο. Έπειτα ζητείται από το υποκείμενο να ανακαλέσει όσες περισσότερες λέξεις μπορεί από την λίστα Α (6^η δοκιμασία). Η ανάκληση της 1^{ης} δοκιμασίας αποτελεί κυρίως αξιολόγηση της βραχυπρόθεσμης μνήμης εργασίας. Η διαφορά του αριθμού των λέξεων που ανακαλούνται ανάμεσα στην 1^η και την 5^η δοκιμασία δείχνει το ρυθμό της μάθησης. Τριάντα λεπτά μετά την 6^η δοκιμασία ο εξεταστής ξαναζητά από το υποκείμενο να ανακαλέσει τις λέξεις της λίστας Α (7^η δοκιμασία). Αυτή η τελευταία δοκιμασία μας δίνει πληροφορίες για την ικανότητα του υποκειμένου να ανακαλέσει τις λέξεις που κατάφερε να απομνημονεύσει. Η βαθμολογία της κάθε δοκιμασίας αποτελείται από τον αριθμό των λέξεων που κατάφερε να ανακαλέσει σωστά. Μπορεί επίσης να υπολογισθεί και μία συνολική βαθμολογία των δοκιμασιών 1-5. Τέλος, δίνεται και μία δοκιμασία αναγνώρισης (8^η δοκιμασία), καθώς ο εξεταστής δίνει στο υποκείμενο μια λίστα 50 λέξεων, όπου εμπεριέχονται οι λέξεις από τις λίστες Α και Β όπως και κάποιες άλλες άσχετες λέξεις σημασιολογικά ή φωνητικά παρόμοιες με τις λέξεις των λιστών Α και Β ή αντώνυμες αυτών. Αυτή η προσπάθεια αξιολογεί την ικανότητα διατήρησης στη μνήμη. Επιπλέον εξετάζει την ικανότητα του υποκειμένου να εξετάσει πότε ή με ποια άλλη πληροφορία μπορεί να συνδέσει ένα στοιχείο για να γίνει κτήση, όπως επίσης μας παρέχει στοιχεία ενδεχόμενης αποδιοργανωμένης ανάκλησης. Αν υπάρχει

πρόβλημα στη διατήρηση της νέας πληροφορίας, τότε στη δοκιμασία αναγνώρισης η επίδοση του θα είναι ελαφρώς καλύτερη από αυτή που επιτεύχθηκε στη δοκιμασία ανάκλησης (7^η δοκιμασία). Η δοκιμασία αναγνώρισης βαθμολογείται από το άθροισμα των σωστών λέξεων που αναγνωρίστηκαν από τις λίστες Α και Β. Μπορούν επίσης να βαθμολογηθούν και οι λάθος λέξεις που ανακλήθηκαν στην δοκιμασία αναγνώρισης (9^η δοκιμασία) (Lezak 1995). Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν ως μεταβλητές οι μετρήσεις *άμεσης μνήμης*, *βέλτιστης μάθησης*, *καμπύλης μάθησης* (σύνολο δοκιμασιών 1-5), *άμεσης ανάκλησης*, *καθυστερημένης ανάκλησης* και *αναγνώρισης*.

1.2.2.γ) Αξιολόγηση της Θεωρίας του Νου (ΘτΝ)

- Η *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης (False Belief Task)* (Corcoran et al. 1995; Frith et al. 1996)

Η δοκιμασία αποτελείται από δύο ιστορίες που διαβάζονται δυνατά στον εξεταζόμενο, και έπειτα του απευθύνονται δύο ερωτήσεις. Η πρώτη ερώτηση μπορεί να απαντηθεί μόνο με γνώση της ψυχικής κατάστασης ενός εκ των χαρακτήρων της ιστορίας (ερώτηση της ΘτΝ) και αντικατοπτρίζει την εσφαλμένη πεποίθηση του ήρωα για την κατάσταση (βαθμολογείται με 1 βαθμό). Ως μέσο αξιολόγησης της κατανόησης, γίνεται μία δεύτερη ερώτηση επί μίας άλλης όψης της κατάστασης (ερώτηση πραγματικότητας). Αυτή η ερώτηση μπορεί να απαντηθεί σωστά και χωρίς να χρησιμοποιηθούν ικανότητες της ΘτΝ. Η δεύτερη ερώτηση αποσκοπεί επίσης στην αξιολόγηση της μνημονικής ικανότητας του εξεταζόμενου. Αν το υποκείμενο απαντήσει λάθος στην ερώτηση πραγματικότητας, τότε η απάντηση που έδωσε στην ερώτηση της ΘτΝ αγνοείται, προκειμένου να διασφαλιστεί ότι το εργαλείο καταμετρά

έλλειμμα της ικανότητας της ΘτΝ και όχι της κατανόησης ή της μνήμης. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν δύο ιστορίες από την αρχική εκδοχή της δοκιμασία (αυτές που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη των Janssen et al. 2003) και χρησιμοποιήθηκε ως μεταβλητή η συνολική βαθμολογία στις ερωτήσεις της ΘτΝ.

- Η **Δοκιμασία Υπαινιγμού (Hinting task)** (Corcoran et al. 1995; Frith et al. 1996; Janssen et al. 2003)

Η δοκιμασία υπαινιγμού προσθέτει στη διαδικασία της αξιολόγησης της ΘτΝ την ικανότητα των υποκειμένων να συμπεραίνουν τις πραγματικές προθέσεις πίσω από τον άμεσο προφορικό λόγο. Η αυθεντική δοκιμασία αποτελείται από 10 ιστορίες όπου παρουσιάζεται η διάδραση ανάμεσα σε δύο χαρακτήρες, εκ των οποίων 4 ιστορίες χρησιμοποιούνται σε αυτήν τη μελέτη. Όλες οι ιστορίες τελειώνουν με έναν από τους χαρακτήρες να διατυπώνει έναν προφανή υπαινιγμό. Το υποκείμενο έπειτα ερωτάται τι πραγματικά πιστεύει ότι εννοεί ο ήρωας, όταν το είπε αυτό. Η σωστή απάντηση σε αυτό το επίπεδο αξιολογείται με 2 μονάδες και έπειτα διαβάζεται η επόμενη ιστορία. Αν το υποκείμενο αποτύχει να απαντήσει σωστά, ένας πιο ξεκάθαρος υπαινιγμός προστίθεται στο κείμενο από τον εξεταστή. Το υποκείμενο ερωτάται τότε τι θα ήθελε ο ήρωας της ιστορίας να κάνει ο άλλος ήρωας. Αν δοθεί σωστή απάντηση σε αυτό το επίπεδο, το υποκείμενο βαθμολογείται με 1 μονάδα. Αν πάλι αποτύχει να απαντήσει σωστά, βαθμολογείται με 0. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκε ως μεταβλητή η συνολική βαθμολογία στις 4 ερωτήσεις υπαινιγμού.

- Η **Δοκιμασία Αναγνώρισης Ατόπηματος (Faux Pas Recognition Test – Faux Pas)** (Baron- Cohen et al. 1999)

Το Faux Pas, δηλαδή το ατόπημα, συμβαίνει όταν κάποιος λέει κάτι χωρίς να σκέφτεται ότι το άτομο που το ακούει μπορεί να μην θέλει να το ακούσει ή να

προσβάλλεται ή να πληγώνεται από αυτό. Συνεπώς η αιτιολογημένη αναγνώριση του ατοπήματος (Faux Pas) απαιτεί την κατανόηση της διαφοράς της νοητικής κατάστασης ανάμεσα στο άτομο που μιλάει, και στο άτομο που ακούει (κατανόηση νοητικού σφάλματος), καθώς και την επίγνωση ότι η δήλωση έχει συναισθηματικό αντίκτυπο στον αποδέκτη (κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου). Η δοκιμασία αποτελείται από 20 ιστορίες τοποθετημένες σε τυχαία σειρά. Λάθη κοινωνικής νόησης τύπου Faux Pas βρίσκονται σε 10 από αυτές τις ιστορίες, ενώ οι υπόλοιπες 10 ιστορίες εξυπηρετούν το ρόλο των ιστοριών ελέγχου. Στον εξεταζόμενο διαβάζονται οι ιστορίες ενώ ταυτόχρονα μπορεί να τις βλέπει μπροστά του σε έντυπη μορφή. Μετά την ανάγνωση κάθε ιστορίας, ο εξεταζόμενος ερωτάται ερωτήσεις της ΘτΝ και ερωτήσεις ελέγχου (που αναφέρονται στην κατανόηση της ιστορίας). Οι ερωτήσεις της ΘτΝ είναι οι εξής:

1. Είπε κάποιος κάτι που δεν έπρεπε να πει ή κάτι ανάρμοστο;
2. Ποιος το είπε; (κάτι το οποίο δεν έπρεπε να πει και ή κάτι το ανάρμοστο)
3. Γιατί δεν θα έπρεπε να το πει ή γιατί ήταν ανάρμοστο;
4. Γιατί πιστεύεις ότι το είπε;
5. Ήξερε ο/η X ότι ο/η Y...; (επιβεβαιώνεται η ικανότητα του εξεταζόμενου να αντιληφθεί πότε το Faux Pas συμβαίνει χωρίς πρόθεση)
6. Πώς αισθάνθηκε ο/η Y (θύμα του faux pas);

Η σωστή απάντηση σε καθεμία από τις παραπάνω ερωτήσεις στις 10 ιστορίες Faux Pas λαμβάνει από 1 βαθμό. Κάποιος ο οποίος απαντάει όχι στην 1η ερώτηση οποιασδήποτε ιστορίας Faux Pas, βαθμολογείται με 0 όσον αφορά ολόκληρη την ιστορία. Στις 10 ιστορίες ελέγχου, όπου δεν υπάρχει Faux Pas, ο εξεταζόμενος λαμβάνει 1 βαθμό στην περίπτωση που απαντήσει σωστά, δηλαδή πως κανένας δεν είπε κάτι που δεν θα έπρεπε να πει, και ερωτώνται περαιτέρω μόνο οι ερωτήσεις

ελέγχου, ενώ παίρνει 0 αν απαντήσει λάθος. Παρόλο που οι Shamay-Tsoory (2009) και συνεργάτες υπήρξαν οι πρώτοι που χρησιμοποίησαν την δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (*Faux Pas Recognition Test*) σε νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ, η βαθμολόγηση που επέλεξαν ήταν διαφορετική. Συγκεκριμένα, διαχώρισαν δύο συνιστώσες: 1) την *αναγνώριση του Faux Pas* (τις δύο πρώτες ερωτήσεις: «Είπε κάποιος κάτι που δεν έπρεπε να πει ή κάτι ανάρμοστο;» και «Ποιος είπε κάτι το οποίο δεν έπρεπε να πει και ή κάτι το ανάρμοστο;») και 2) την *κατανόηση του Faux Pas* (τις δύο επόμενες ερωτήσεις α) «Γιατί δεν θα έπρεπε να το πει ή γιατί ήταν ανάρμοστο;» (συναισθηματική ΘτΝ) και β) «Γιατί πιστεύεις ότι το είπε;» (νοητική ΘτΝ)). Ο δεύτερος δείκτης περιλαμβάνει ερωτήσεις που αφορούν και τις δύο συνιστώσες (συναισθηματική και νοητική) χωρίς ωστόσο να περιλαμβάνει καθόλου την τελευταία και εξίσου σημαντική ερώτηση («Πώς αισθάνθηκε ο/η Υ (θύμα του faux pas);») που αποτελεί και την κατ' εξοχήν συναισθηματική ΘτΝ, δηλαδή την κατανόηση του συναισθηματικού βιώματος (Shamay-Tsoory et al. 2009).

Στην παρούσα μελέτη η εν λόγω δοκιμασία βαθμολογήθηκε ως εξής:

α) βαθμολογήθηκε ως δείκτης της γενικής ικανότητας ΘτΝ

- το άθροισμα των σωστών αναγνωρίσεων του *Faux Pas* (1^η και 2^η ερώτηση) και των σωστών απορρίψεων στις ιστορίες ελέγχου (*Faux Pas – αναγνώριση*)

β) χρησιμοποιήθηκαν ως δείκτες της νοητικής συνιστώσας της ΘτΝ:

- η κατανόηση του κοινωνικά ανάρμοστου σχόλιου των ατόμων που έκαναν το ατόπημα, λόγω του συναισθηματικού αντίκτυπου που θα είχε στο άλλο άτομο (3^η ερώτηση) (*Faux Pas – κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου*), και

- η κατανόηση των προθέσεων και των πεποιθήσεων των χαρακτήρων που έκαναν το ατόπημα (4^η ερώτηση) (*Faux Pas – κατανόηση νοητικού σφάλματος*)

γ) χρησιμοποιήθηκε ως δείκτης της συναισθηματικής συνιστώσας της ΘτΝ (της ορθής αναγνώρισης/ταυτοποίησης των συναισθημάτων των άλλων):

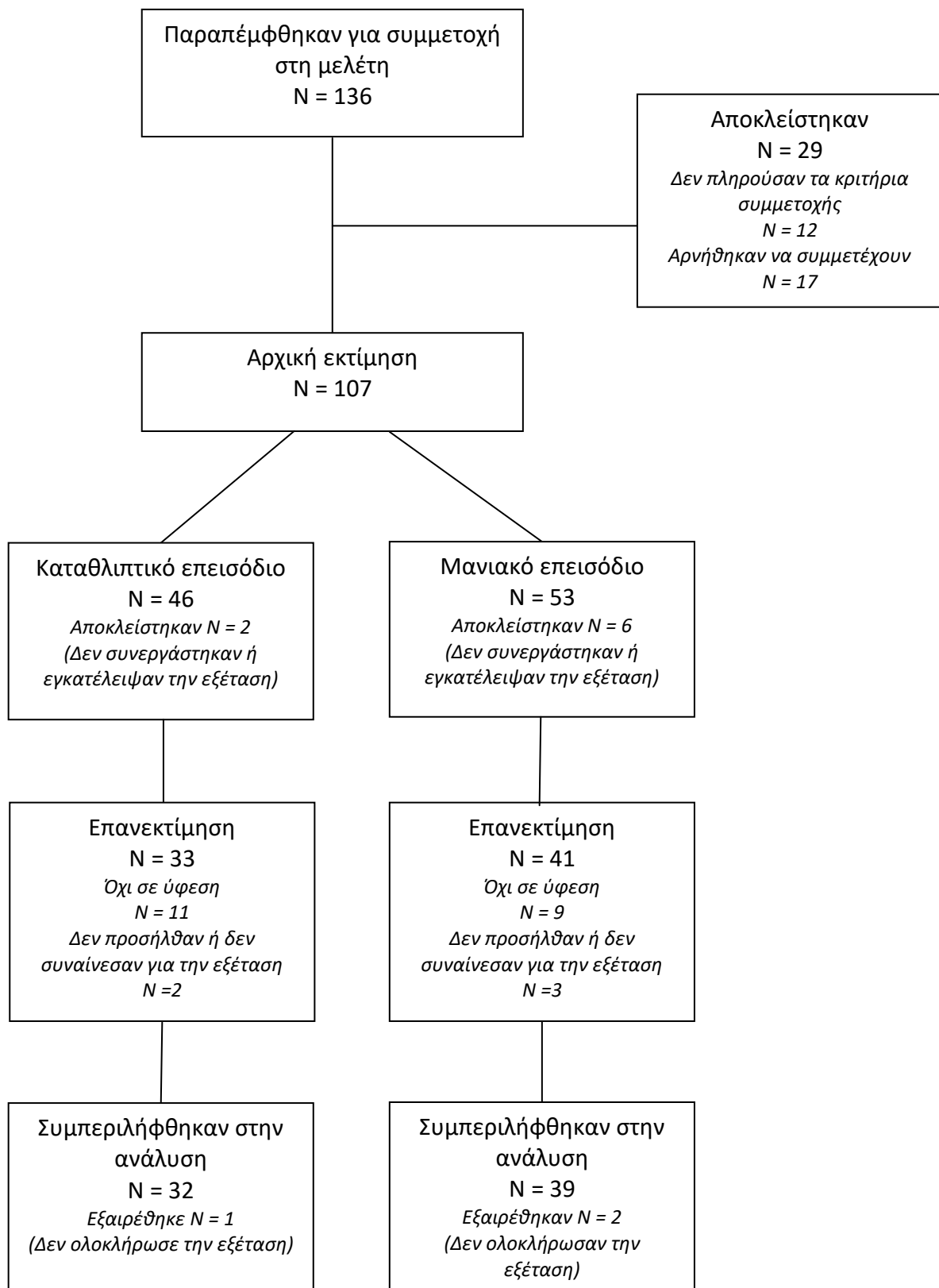
- η ταυτοποίηση του συναισθηματικού αντίκτυπου που έχει το ατόπημα στο «θύμα» της κάθε ιστορίας (6^η ερώτηση) (*Faux Pas – κατανόηση συναισθηματικού βιώματος*).

1.3 Διαδικασία συλλογής των δεδομένων

Η συλλογή των ερευνητικών δεδομένων έγινε με ατομικές συνεντεύξεις κατά τις οποίες χορηγήθηκαν τα προαναφερθέντα κλινικά και νευροψυχολογικά μέσα (βλ. 1.2 Μέσα συλλογής δεδομένων). Οι συναντήσεις με τους ασθενείς γίνονταν στα πλαίσια της νοσηλείας τους μέσα στις κλινικές, σε δύο συνεδρίες που διενεργούνταν εντός δυο ημερών και έπειτα από συνεννόηση με τους θεράποντες ιατρούς τους (από τους οποίους λαμβάνονταν και στοιχεία ιστορικού των ασθενών για διασταύρωσή τους με τα αντίστοιχα στοιχεία που παρείχαν οι ίδιοι οι ασθενείς), ενώ η επανεκτίμηση γινόταν με προγραμματισμένο ραντεβού μετά την έξοδο τους από την κλινική στο ίδιο χρονικό διάστημα. Οι συμμετέχοντες ενημερώνονταν για τον σκοπό της έρευνας και για τη διάρκεια της συνέντευξης, που ήταν περίπου 3,5 ώρες (κατανεμημένη σε δύο συνεδρίες). Στους συμμετέχοντες γινόταν σαφές ότι θα τηρηθεί η ανωνυμία και το απόρρητο των προσωπικών τους στοιχείων και κατόπιν αυτοί υπέγραφαν τη δήλωση συγκατάθεσης για συμμετοχή στην έρευνα. Πριν από τη διεξαγωγή καθεμίας συνέντευξης είχε εξασφαλιστεί η απόλυτη συναίνεση τους και σε καμία περίπτωση δεν ασκήθηκε πίεση σε υποψηφίους που είχαν ενδοιασμούς ως προς τη συμμετοχή τους.

Ο τρόπος διεξαγωγής της συνέντευξης/αξιολόγησης είχε ως εξής: αφού εκφωνούνταν οι οδηγίες για κάθε μία κλίμακα και γινόταν σαφές ότι το υποκείμενο είχε καταλάβει τις οδηγίες, άρχιζε η χορήγηση των δοκιμασιών, στις οποίες ο

εξεταζόμενος είτε απαντούσε προφορικά, είτε έγραφε ό,τι του ζητείτο από τις οδηγίες. Όπου κρινόταν σκόπιμο, δίνονταν διευκρινήσεις σε τυχόν απορίες του εξεταζόμενου σχετικά με το νόημα των ερωτήσεων. Όλοι οι ασθενείς που παραπέμπονταν για συμμετοχή στη μελέτη, εκτιμήθηκαν αρχικά για την επιλεξιμότητά τους με βάση τα κριτήρια συμμετοχής και αποκλεισμού που αναφέρθηκαν παραπάνω. Από όσους ασθενείς παραπέμφθηκαν αρχικά, αποκλείστηκαν από τη συμμετοχή στη μελέτη 29 (12 ασθενείς αποκλείστηκαν επειδή δεν πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής και 17 αρνήθηκαν τη συμμετοχή τους στη μελέτη μετά την ενημέρωσή τους). Η συνολική ροή των συμμετεχόντων στη μελέτη παρουσιάζεται στην *Εικόνα 1*.



Εικόνα 1

Διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων ασθενών στη μελέτη.

Από το δείγμα εξαιρέθηκαν επιπλέον 8 ασθενείς επειδή δεν κατέστη δυνατό να ολοκληρώσουν το νευροψυχολογικό έλεγχο κατά την αρχική εκτίμηση (αδυνατούσαν να συνεργαστούν ή εγκατέλειψαν την εξέταση), 5 ασθενείς κατά την επανεκτίμηση, επειδή αρνήθηκαν να προσέλθουν ή δεν συναίνεσαν να υποβληθούν εκ νέου σε νευροψυχολογικό έλεγχο και άλλοι 3 επειδή δεν ολοκλήρωσαν το νευροψυχολογικό έλεγχο κατά την επανεκτίμηση.

Από τους ασθενείς που προσήλθαν στη δεύτερη αξιολόγηση, 4 εβδομάδες μετά το πέρας της νοσηλείας τους (7-10 εβδομάδες μετά την πρώτη αξιολόγηση), 25 ασθενείς δεν εμφάνιζαν ύφεση συμπτωματολογίας με βάση τα κριτήρια που τέθηκαν από τη μελέτη (βλ. παραπάνω). Σε αυτούς τους ασθενείς δόθηκε νέο ραντεβού για επανεκτίμηση μετά από 4 εβδομάδες προκειμένου να επέλθει κλινική ύφεση. Από αυτούς τους ασθενείς μόνο οι 5 πληρούσαν τα κριτήρια της ύφεσης στη δεύτερη συνάντηση, επανεκτιμήθηκαν και συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, ενώ οι υπόλοιποι 20 ασθενείς δεν αξιολογήθηκαν και εξαιρέθηκαν από το τελικό δείγμα.

Σε αντιστοιχία με την εκτίμηση και την επανεκτίμηση των ασθενών με τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, δύο εκτιμήσεις διενεργήθηκαν και για τους υγιείς μάρτυρες με ίδια χρονική απόσταση μεταξύ τους, δηλαδή 8 εβδομάδες (± 1 εβδομάδα), προκειμένου να εξομοιωθούν οι δύο ομάδες όσον αφορά την επίδραση της μάθησης λόγω των επαναλαμβανόμενων χορηγήσεων (practice effect). Κατά συνέπεια, οι επιδόσεις στις δοκιμασίες των ασθενών στο επεισόδιο συγκρίθηκαν αντιστοίχως με τις επιδόσεις των υγιών μαρτύρων στην πρώτη εκτίμηση (χρόνος T1) και οι επιδόσεις των ασθενών κατά την ύφεση με αυτές των μαρτύρων στην επανεκτίμησή τους (χρόνος T2).

1.4 Στατιστική ανάλυση των δεδομένων

Η κανονικότητα της κατανομής όλων των μεταβλητών στο συνολικό δείγμα ελέγχθηκε μέσω της δοκιμασίας Kolmogorov–Smirnov και με εξέταση της κύρτωσης και της ασυμμετρίας (kurtosis and skewness). Εν συνεχεία, χρησιμοποιήθηκαν για όλες τις συγκρίσεις παραμετρικές δοκιμασίες για τις μεταβλητές με κανονική κατανομή (εφόσον και άλλες προϋποθέσεις για τη συγκεκριμένη δοκιμασία πληρούνταν) και οι αντίστοιχες μη-παραμετρικές δοκιμασίες για τις μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή.

Για τις συγκρίσεις μεταξύ δύο ομάδων (όπως ασθενών με ΔΔ και των υγιών μαρτύρων ή ασθενών σε επεισόδιο κατάθλιψης και ασθενών σε επεισόδιο μανίας) χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία t-test ή η αντίστοιχη μη-παραμετρική δοκιμασία Mann-Whitney U για τις ποσοτικές μεταβλητές και η δοκιμασία χ^2 για τις κατηγορικές μεταβλητές. Οι διαφορές μεταξύ τριών ομάδων (όπως μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών και της ομάδας ελέγχου) ελέγχθηκαν με τη δοκιμασία one-way ANOVA και με τη μη-παραμετρική δοκιμασία Kruskal-Wallis για τις μεταβλητές κανονικής και μη-κανονικής κατανομής αντιστοίχως. Οι κατά-ζεύγη (pairwise), δηλαδή ανά δύο ομάδες, συγκρίσεις έγιναν μέσω των post hoc διορθώσεων Bonferroni και της δοκιμασίας Mann-Whitney για τις μεταβλητές κανονικής και μη-κανονικής κατανομής αντιστοίχως.

Για την εκτίμηση των συσχετίσεων μεταξύ των επιδόσεων στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ και άλλων μεταβλητών, δημογραφικών, κλινικών και νευροψυχολογικών, στο επεισόδιο ή σε νορμοθυμία, υπολογίστηκαν οι συντελεστές συσχέτισης Spearman's ρ , ώστε να υπάρχει κοινή μέτρηση για όλες τις μεταβλητές, με κανονική και με μη-κανονική κατανομή.

Για να υπάρχει κοινή μέτρηση και επειδή υπήρξαν πολλές μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή, δεν ήταν δυνατό να εφαρμοστεί repeated-measures ANOVA για τις συγκρίσεις επαναληπτικών μετρήσεων. Ως εναλλακτική μέθοδος και προκειμένου να υπολογιστούν οι διαφοροποιήσεις μεταξύ των ομάδων (ασθενείς σε επεισόδιο κατάθλιψης, ασθενείς σε επεισόδιο μανίας και υγιείς μάρτυρες) στις μεταβολές μεταξύ αρχικής εκτίμησης και επανεκτίμησης ($T1 - T2$), χρησιμοποιήθηκαν μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την εκάστοτε τιμή στην επανεκτίμηση και ανεξάρτητες μεταβλητές (παράγοντες πρόβλεψης) την αντίστοιχη αρχική τιμή και την ομάδα του δείγματος. Ως ένδειξη διαφοροποίησης θεωρήθηκε η συμβολή της ομάδας ως προβλεπτικός παράγοντας στο εκάστοτε ως άνω μοντέλο και υπολογίστηκε η σημαντικότητά της (τιμές t και p). Σε κάθε μοντέλο παλινδρόμησης που χρησιμοποιήθηκε, ελέγχθηκε ο ομοιοσκεδασμός των υπολοίπων (residuals) με το αντίστοιχο διασποράς (scatter plot) και η αποδεκτή συν-γραμμικότητα (collinearity) μέσω του δείκτη Variance Inflation Factor ($VIF < 10$).

Για να ελεγχθεί εάν υφίσταται δυσλειτουργία της $\Theta\tau N$ στους ασθενείς με $\Delta\Delta$ σε νορμοθυμία, εφόσον εξαιρεθεί η πιθανή επίδραση ελλειμμάτων σε άλλες νοητικές λειτουργίες, και πάλι δεν μπορούσε να χρησιμοποιηθεί δοκιμασία ANOVA με συμμεταβλητές (covariates) για τις μεταβλητές με μη-κανονική κατανομή και επιλέχθηκε η χρήση αντίστοιχων μοντέλων πολλαπλής παλινδρόμησης. Για το σκοπό αυτό, για κάθε επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της $\Theta\tau N$ που υπολειπόταν σημαντικά στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες στη νορμοθυμία, δημιουργήθηκαν μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης με αυτή την επίδοση ως εξαρτημένη μεταβλητή και παράγοντες πρόβλεψης ιεραρχικά εισαγόμενους την ομάδα (ασθενείς με $\Delta\Delta$ – υγιείς μάρτυρες) στο πρώτο βήμα και στο δεύτερο βήμα μία – κάθε φορά διαφορετική – επίδοση σε νευροψυχολογική δοκιμασία που είχε βρεθεί

προηγουμένως ότι εμφανίζει συσχέτιση μεσαίας ή μεγάλης ισχύος ($\rho > 0,30$) με την εξαρτημένη μεταβλητή και στην οποία παρουσίαζαν έλλειμμα οι ασθενείς κατά την ύφεση. Σε κάθε μοντέλο παλινδρόμησης που χρησιμοποιήθηκε, ελέγχθηκε ο ομοιοσκεδασμός των υπολοίπων και η αποδεκτή συν-γραμμικότητα, όπως περιγράφηκε παραπάνω.

Το κριτήριο στατιστικής σημαντικότητας για όλες τις δοκιμασίες ορίστηκε στο επίπεδο $p=0,05$. Για όλες τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό στατιστικής επεξεργασίας IBM SPSS Statistics version 24.

2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

2.1 Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Από όλες τις σχετικές ποσοτικές μεταβλητές μόνο η διάρκεια νόσου (σε έτη) παρουσίασε κανονική κατανομή και γι' αυτό σε όλες τις άλλες συγκρίσεις χρησιμοποιήθηκαν μη-παραμετρικές δοκιμασίες. Όπως ήταν αναμενόμενο, λόγω της σχετικής αντιστοίχισης των ομάδων, δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών και των υγιών μαρτύρων όσον αφορά στο φύλο, την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης. Επιπλέον, όπως ήταν αναμενόμενο, προκύπτει ότι οι ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο είχαν σημαντικά μεγαλύτερες τιμές στην κλίμακα HDRS από τους ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο και αντιστρόφως, οι ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο είχαν σημαντικά μεγαλύτερες τιμές στην κλίμακα YMRS από τους ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο. Αυτές οι διαφορές παρέμειναν στατιστικά σημαντικές πέραν του επεισοδίου και κατά την ύφεση, παρόλο που όλοι οι ασθενείς με ΔΔ στην επανεκτίμηση βρίσκονταν σε συνδρομική ύφεση και είχε οριστεί ως κριτήριο νορμοθυμίας να έχουν τιμές ≤ 8 στην κλίμακα HDRS και ≤ 6 στην κλίμακα YMRS. Στην κλίμακα BPRS οι δύο ομάδες ασθενών δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους ούτε κατά το επεισόδιο ούτε στην ύφεση.

Οι δύο ομάδες ασθενών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ τους ούτε όσον αφορά την ηλικία έναρξης της νόσου, τη διάρκεια της νόσου και τον αριθμό των προηγούμενων νοσηλείων. Υπήρχε ωστόσο σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην ύπαρξη ιστορικού ψυχωσικού επεισοδίου, με σαφή επικράτηση των ασθενών σε τρέχον επεισόδιο μανίας.

Πίνακας 1

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) και των υγιών μαρτύρων.

	Ασθενείς ΔΔ Επεισόδιο Κατάθλιψης (n = 32) M.O. (T.A.)	Ασθενείς ΔΔ Επεισόδιο Μανίας (n = 39) M.O. (T.A.)	Υγιείς Μάρτυρες (n = 48) M.O. (T.A.)	Συγκρίσεις [#]	p
Φύλο (Γυναίκες)*	23 (71,9)	27 (69,2)	35 (72,9)	$\chi^2 = 0,15$	0,929
Ηλικία (έτη)	42,7 (10,8)	38,1 (10,8)	40,0 (11,9)	H = 2,84	0,242
Εκπαίδευση (έτη)	13,7 (3,0)	13,4 (3,1)	13,2 (3,3)	H = 0,26	0,876
Ηλικία έναρξης (έτη)	28,2 (8,9)	26,2 (7,2)	--	U = 0,90	0,370
Διάρκεια νόσου (έτη)	16,1 (10,1)	12,4 (8,9)	--	t = 1,62	0,110
Αριθμός νοσηλείων	2,9 (2,3)	3,5 (3,6)	--	U = -0,23	0,815
Ιστορικό ψυχωτικού επεισοδίου*	12 (37,5)	29 (74,3)	--	$\chi^2 = 9,79$	0,002
HDRS			3,1 (3,2)		
Επεισόδιο	22,9 (6,2)	4,6 (1,2)		U = 7,27	< 0,001
Υφεση	6,1 (2,0)	1,1 (1,1)		U = 7,03	< 0,001
YMRS			1,2 (1,8)		
Επεισόδιο	4,5 (4,0)	28,0 (5,3)		U = -7,22	< 0,001
Υφεση	1,3 (2,0)	4,2 (1,9)		U = -5,03	< 0,001
BPRS			21,1 (2,2)		
Επεισόδιο	42,8 (9,9)	38,2 (8,3)		U = 1,83	0,068
Υφεση	25,8 (4,0)	25,1 (4,2)		U = 0,75	0,451

* η (%)

[#] χ^2 , Kruskal-Wallis H, Mann-Whitney U, t-test

M.O. = μέσος όρος, T.A. = τυπική απόκλιση, HDRS = Hamilton Depression Rating Scale, YMRS = Young Mania Rating Scale, BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale

2.2 Νοητικές επιδόσεις των ασθενών με Διπολική Διαταραχή και των υγιών μαρτύρων – Συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων και μεταβολή μεταξύ των δύο εκτιμήσεων

Οι επιδόσεις στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες των τριών ομάδων του δείγματος σε κάθε φάση εκτίμησης, δηλαδή T1 (κατά τη διάρκεια επεισοδίου των ασθενών) και T2 (για τους ασθενείς στην ύφεση) παρουσιάζονται στον Πίνακα 2. Κανονική κατανομή στο δείγμα της μελέτης παρουσίαζαν μόνο οι μεταβλητές Χρώμα και Παρεμβολή της δοκιμασίας Stroop, οι δύο βαθμολογίες της δοκιμασίας Babcock και η βαθμολογία Βέλτιστη μάθηση της δοκιμασίας RAVLT. Ωστόσο, για την τελευταία μεταβλητή δεν πληρούνταν η συνθήκη της ομογένειας της διακύμανσης για τη χρήση της δοκιμασίας ANOVA και κατά συνέπεια μόνο για τις υπόλοιπες από τις παραπάνω μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε one-way ANOVA στις συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων.

Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα του Πίνακα 2, οι ασθενείς με ΔΔ – τόσο οι ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο όσο και οι ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο – παρουσίασαν σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες και στα επεισόδια της νόσου και στην ύφεση σημαντικά ελλείμματα στις περισσότερες από τις δοκιμασίες αξιολόγησης που ελέγχθηκαν. Οι λίγες εξαιρέσεις που παρατηρούνται είναι οι εξής:

- Στο WAIS – *Λεξιλόγιο* υπολείπονται σημαντικά μόνο οι ασθενείς σε επεισόδιο κατάθλιψης τόσο στο επεισόδιο όσο και στην ύφεση.
- Στη δοκιμασία WAIS – *Μνήμη αριθμών – ευθεία επανάληψη* υπολείπονται σημαντικά μόνο οι ασθενείς σε επεισόδιο κατάθλιψης και μόνο στην ύφεση.
- Στη δοκιμασία RAVLT – *Άμεση μνήμη* υπάρχει σημαντικό έλλειμμα και στις δύο ομάδες ασθενών αλλά μόνο στο επεισόδιο και όχι στην ύφεση.
- Στη δοκιμασία Babcock – *Άμεση ανάκληση* δεν παρουσιάζεται έλλειμμα σε καμία από τις ομάδες των ασθενών και στις δύο εκτιμήσεις, ενώ στην *Καθυστερημένη ανάκληση* της ίδιας δοκιμασίας παρατηρήθηκε σημαντικό

έλλειμμα και στις δύο ομάδες ασθενών αλλά μόνο στο επεισόδιο και όχι στην ύφεση.

Πρέπει να τονιστεί ότι σε καμία από τις νευροψυχολογικές δοκιμασίες που ελέγχθηκαν, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών στις κατά ζεύγη συγκρίσεις ούτε κατά τη διάρκεια του επεισοδίου ούτε στην ύφεση.

Οι διαφοροποιήσεις στη μεταβολή από την πρώτη εκτίμηση στην επανεκτίμηση ($T1 - T2$) ελέγχθηκαν μέσω μοντέλων πολλαπλής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την τιμή επανεκτίμησης και με ανεξάρτητες μεταβλητές την τιμή αρχικής εκτίμησης και την ομάδα. Όπως υποδεικνύεται στον Πίνακα 2, μεταξύ ασθενών (ως συνολική ομάδα, $n = 71$) και υγιών μαρτύρων σημαντική διαφοροποίηση στη μεταβολή παρατηρήθηκε στις δύο υποκλίμακες *Σχέδια με Κύβους* και *Μνήμη αριθμών – ευθεία επανάληψη* της δοκιμασίας *WAIS*, στις δύο βαθμολογίες *Λέξη* και *Παραμβολή* της δοκιμασίας *Stroop*, στη δοκιμασία *TMT – Α* και στη βαθμολογία *Κατηγορίες* της δοκιμασίας *WCST*. Μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών (σε καταθλιπτικό επεισόδιο και σε μανιακό επεισόδιο) η μόνη σημαντική διαφοροποίηση στις μεταβολές των επιδόσεων μεταξύ $T1$ και $T2$ παρατηρήθηκε στη δοκιμασία *TMT – Β*.

Πίνακας 2

Νοητικές επιδόσεις των ασθενών με Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) και των υγιών μαρτύρων κατά την πρώτη εκτίμηση (Τ1 – επεισόδιο) και την επανεκτίμηση (Τ2 – ύφεση). Συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων σε κάθε φάση και εκτίμηση της διαφοροποίησης των ομάδων στη μεταβολή μεταξύ των δύο εκτιμήσεων.

	Ασθενείς ΔΔ Επεισόδιο Κατάθλιψης (n = 32)		Ασθενείς ΔΔ Επεισόδιο Μανίας (n = 39)		Υγιείς Μάρτυρες (n = 48)		Συγκρίσεις			
	<i>Επεισόδιο</i>	<i>Υφεση</i>	<i>Επεισόδιο</i>	<i>Υφεση</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T1 – T2</i>	<i>T1 – T2</i>
	M.O. (T.A.)	M.O. (T.A.)	M.O. (T.A.)	M.O. (T.A.)	M.O. (T.A.)	M.O. (T.A.)	H / F #	H / F #	t (A vs Y)	t (K vs M)
WAIS – Λεξιλόγιο	10,7 (1,8)	10,9 (2,5)	10,9 (3,1)	11,3 (2,7)	12,0 (1,6)	12,2 (1,5)	8,94* †	8,96* †	1,08	0,48
WAIS – Σχέδια με	8,2 (2,2)	8,8 (2,1)	8,3 (1,8)	9,0 (1,9)	11,2 (2,2)	12,5 (2,0)	41,10*** †‡	55,98***	4,89***	0,34
WAIS – Μνήμη αριθμών										
Ευθεία επανάληψη	5,7 (1,4)	5,9 (1,3)	5,6 (1,1)	6,1 (1,1)	6,1 (1,3)	6,7 (1,2)	3,53	12,38** †	2,26*	0,87
Αντίστροφη επανάληψη	4,2 (1,2)	4,2 (1,3)	3,9 (0,9)	4,2 (1,2)	5,0 (1,4)	5,3 (1,3)	15,57*** †‡	19,65***	1,97	0,50
Stroop										
Λέξη	81,0 (17,7)	85,3 (19,9)	88,3 (22,0)	87,2 (23,7)	100,4 (16,4)	101,8 (15,4)	22,87*** †‡	19,80***	2,14*	0,15
Χρώμα	55,0 (14,4)	62,7 (12,7)	57,4 (13,8)	60,6 (13,6)	70,7 (13,8)	74,3 (13,4)	15,56*** †‡	13,43***	1,38	1,35
Παρεμβολή	29,9 (12,3)	35,0 (11,9)	30,1 (11,5)	34,1 (12,1)	45,4 (11,7)	54,9 (10,7)	24,26*** †‡	44,92***	5,37***	0,46
RAVLT										
Άμεση μνήμη	5,6 (1,7)	6,9 (1,7)	5,8 (2,0)	7,3 (1,9)	7,3 (2,3)	7,8 (2,3)	17,63*** †‡	5,43	1,31	0,83
Βέλτιστη μάθηση	10,6 (2,5)	11,7 (2,6)	10,3 (2,8)	11,9 (2,2)	13,9 (1,8)	14,2 (1,9)	47,85*** †‡	38,99***	1,30	0,73
Καμπύλη μάθησης	43,2 (10,7)	49,1 (10,3)	41,1 (14,5)	49,1 (11,3)	55,9 (10,0)	57,9 (8,8)	34,59*** †‡	22,37***	0,75	0,38
Άμεση ανάκληση	8,4 (3,3)	10,0 (3,3)	7,6 (3,2)	9,2 (2,8)	12,5 (2,6)	12,9 (2,5)	47,37*** †‡	35,44***	0,15	0,52
Καθυστερημένη ανάκληση	8,1 (3,0)	10,0 (2,7)	7,2 (3,5)	9,5 (2,9)	12,6 (2,6)	12,7 (2,5)	51,73*** †‡	30,60***	0,76	0,11
Αναγνώριση	17,0 (5,5)	18,9 (5,5)	16,2 (6,1)	17,4 (4,8)	21,3 (6,0)	22,3 (5,4)	18,03*** †‡	18,86***	1,70	1,10
Babcock										
Άμεση ανάκληση	13,7 (3,5)	16,0 (3,8)	13,6 (3,1)	14,6 (4,3)	14,9 (3,4)	15,2 (3,2)	2,05	1,26	1,50	1,53
Καθυστερημένη ανάκληση	12,0 (4,3)	14,2 (3,8)	11,5 (3,6)	13,0 (3,5)	14,7 (3,7)	14,9 (3,5)	8,53*** †‡	2,96	1,29	1,20

TMT – A	68,6 (62,4)	52,8 (33,8)	57,6 (34,7)	42,9 (20,1)	36,2 (20,2)	27,0 (18,3)	27,91*** †‡	37,26***	2,90**	1,22
TMT – B	156 (79)	149 (89)	163 (80)	124 (60)	87 (56)	70 (52)	37,06*** †‡	40,09***	1,21	2,51*
WCST										
Κατηγορίες	1,9 (1,2)	2,6 (1,4)	1,9 (1,4)	2,2 (1,5)	3,3 (1,2)	3,9 (1,1)	26,59*** †‡	29,12***	2,48*	1,17
Λάθη εμμονής	17,4 (9,8)	12,8 (7,1)	15,9 (9,4)	14,1 (9,6)	8,2 (6,0)	8,1 (5,9)	26,72*** †‡	12,52** †‡	0,07	1,34
Σύνολο λαθών	28,9 (11,4)	24,2 (13,1)	28,9 (12,5)	25,1 (13,5)	17,6 (10,2)	21,1 (12,5)	23,64*** †‡	14,93** †‡	0,04	0,39

Kruskal-Wallis H, One-way ANOVA F (Stroop – Χρώμα και Παρεμβολή, Babcock)

Στατιστική σημαντικότητα: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$

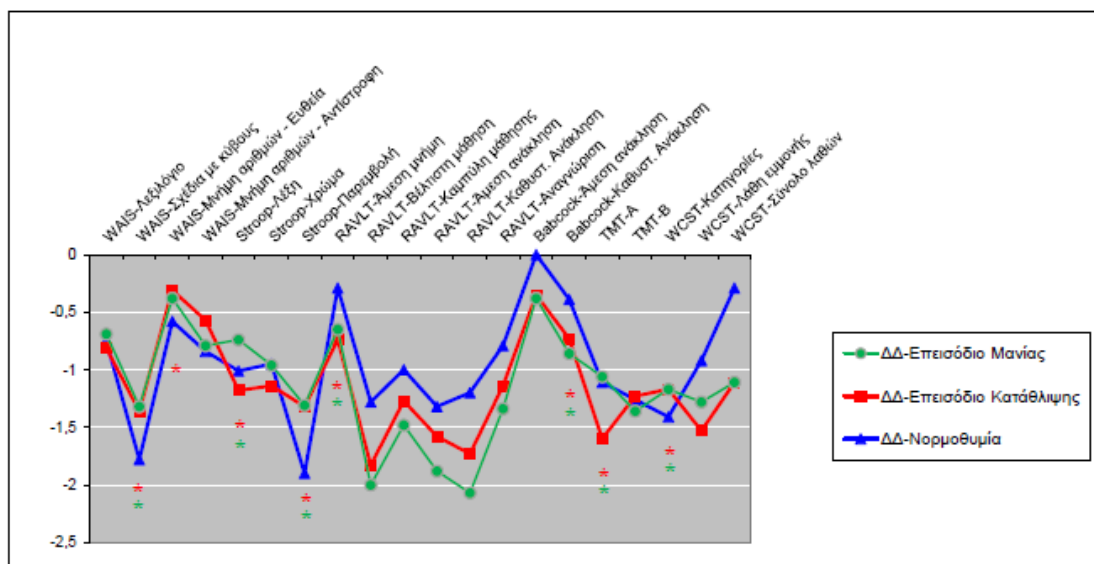
A = Ασθενείς, K = ασθενείς σε επεισόδιο κατάθλιψης, M = ασθενείς σε επεισόδιο μανίας, Y = υγιείς μάρτυρες

T1, T2: One-way ANOVA ή Kruskal-Wallis H test μεταξύ των τριών ομάδων στην αρχική εκτίμηση (T1, επεισόδιο) και στην επανεκτίμηση (T2, ύφεση). Κατά ζεύγη συγκρίσεις με post hoc Bonferroni test: † $K < Y$ ‡ $M < Y$.

T1 – T2: Πολλαπλή παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την τιμή επανεκτίμησης και με ανεξάρτητες μεταβλητές την τιμή αρχικής εκτίμησης και την ομάδα. Ελέγχεται η στατιστικά σημαντική επίδραση της ομάδας επί της τελικής τιμής (group effect) σε κάθε μοντέλο παλινδρόμησης, όπου η ομάδα ορίζεται: A vs Y ή K vs M.

M.O. = μέσος όρος, T.A. = τυπική απόκλιση, WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale, Stroop = Stroop Color and Word Test, RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test, Babcock = Babcock Story Recall Test, TMT = Trail Making Test, WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

Το νευροψυχολογικό προφίλ των ασθενών κατά τη διάρκεια του επεισοδίου της νόσου και στη νορμοθυμία απεικονίζεται στο γράφημα της *Εικόνας 2*, το οποίο απεικονίζει τις τιμές z (z scores) των δύο ομάδων ασθενών και του συνόλου τους στη νορμοθυμία, υπολογιζόμενες με βάση τους αντίστοιχους μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις της ομάδας των υγιών μαρτύρων στην αρχική εκτίμηση (T1) και την επανεκτίμηση (T2). Όπως χαρακτηριστικά απεικονίζεται στο γράφημα, ορισμένες από τις διαφοροποιήσεις με μεγάλο μέγεθος (σε z -score) μεταξύ επεισοδίων και νορμοθυμίας, προκύπτουν επειδή οι επιδόσεις των ασθενών σε νορμοθυμία υπολείπονται των υγιών μαρτύρων περισσότερο από όσο στο επεισόδιο (συγκεκριμένα στις υποκλίμακες *Σχήματα με Κύβους* και *Μνήμη αριθμών – ευθεία επανάληψη* της δοκιμασίας WAIS, στην βαθμολογία *Παρεμβολή* της δοκιμασίας *Stroop* και στη βαθμολογία *Κατηγορίες* της δοκιμασίας WCST). Αυτό προκύπτει επειδή η βελτίωση των υγιών μαρτύρων από την πρώτη στη δεύτερη εκτίμηση ξεπέρασε κατά πολύ τη βελτίωση των ασθενών (μεγαλύτερο practice effect). Αντιστρόφως, απεικονίζονται μεγάλου μεγέθους βελτιώσεις των ασθενών από το επεισόδιο στη νορμοθυμία σε άλλες δοκιμασίες: βαθμολογία *Λέξη* της δοκιμασίας *Stroop*, βαθμολογία *Άμεση μνήμη* της δοκιμασίας RAVLT, βαθμολογία *Καθυστερημένη ανάκληση* της δοκιμασίας Babcock και της δοκιμασίας TMT – A.



Εικόνα 2

Η επίδραση της ύφεσης στις νοητικές λειτουργίες: Οι επιδόσεις στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες (σε τιμές z) των ασθενών με Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) κατά τη διάρκεια του επεισοδίου της νόσου (κατάθλιψη ή μανία) και σε νορμοθυμία.

Με (*) επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ επεισοδίων και νορμοθυμίας.

2.3 Επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ των ασθενών με Διπολική Διαταραχή και των υγιών μαρτύρων – Συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων και μεταβολή μεταξύ των δύο εκτιμήσεων

Οι επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ των τριών ομάδων του δείγματος σε κάθε φάση εκτίμησης, δηλαδή T1 (κατά τη διάρκεια επεισοδίου των ασθενών) και T2 (για τους ασθενείς στην ύφεση) παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Καμία σχετική μεταβλητή δεν παρουσίαζε κανονική κατανομή και γι' αυτό χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά μη-παραμετρικές δοκιμασίες για τις συγκρίσεις.

Όπως προκύπτει από τα αποτελέσματα του Πίνακα 3, οι ασθενείς με ΔΔ – τόσο οι ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο όσο και οι ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο – παρουσίασαν σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες στη διάρκεια του επεισοδίου της νόσου (T1) σημαντικά ελλείμματα σε όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ που ελέγχθηκαν, με μόνη εξαίρεση τη βαθμολογία στη Δοκιμασία Faux Pas – Αναγνώριση. Όταν όμως οι ασθενείς εμφάνισαν ύφεση των

συμπτωμάτων (T2), δεν παρουσίαζαν πλέον σημαντική διαφορά από τους υγιείς μάρτυρες στη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης*. Στις άλλες δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘtN οι διαφορές μεταξύ ασθενών και μαρτύρων παρέμειναν στατιστικά σημαντικές και στη νορμοθυμία, παρότι παρουσιάστηκε αριθμητική μείωση της διαφοράς στις βαθμολογίες, ιδιαίτερα στις επιδόσεις της *Δοκιμασίας Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* και *Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος*.

Οι διαφοροποιήσεις στη μεταβολή από την πρώτη εκτίμηση στην επανεκτίμηση (T1 – T2) ελέγχθηκαν μέσω μοντέλων πολλαπλής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την τιμή επανεκτίμησης και με ανεξάρτητες μεταβλητές την τιμή αρχικής εκτίμησης και την ομάδα – ασθενείς έναντι υγιών μαρτύρων και ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο έναντι ασθενών σε μανιακό επεισόδιο. Ωστόσο, όπως παρουσιάζεται και στον Πίνακα 3, καμία διαφοροποίηση μεταξύ των ομάδων στις μεταβολές δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική.

Πίνακας 3

Επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της Θεωρίας του Νου των ασθενών με Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) και των υγιών μαρτύρων κατά την πρώτη εκτίμηση (T1 – επεισόδιο) και την επανεκτίμηση (T2 – ύφεση). Συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων σε κάθε φάση και εκτίμηση της διαφοροποίησης των ομάδων στη μεταβολή μεταξύ των δύο εκτιμήσεων.

	Ασθενείς ΔΔ Επεισόδιο Κατάθλιψης (n = 32)		Ασθενείς ΔΔ Επεισόδιο Μανίας (n = 39)		Υγιείς Μάρτυρες (n = 48)		Συγκρίσεις			
	<i>Επεισόδιο</i>	<i>Υφεση</i>	<i>Επεισόδιο</i>	<i>Υφεση</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>	<i>T1 – T2</i>	<i>T1 – T2</i>
	M.O. (T.A.)	M.O. (T.A.)	M.O. (T.A.)	M.O. (T.A.)	M.O. (T.A.)	M.O. (T.A.)	H [#]	H [#]	t (A vs Y)	t (K vs M)
False Belief	1,4 (0,8)	1,7 (0,5)	1,5 (0,8)	1,9 (0,3)	1,8 (0,5)	1,9 (0,4)	9,66** †‡	4,37	0,49	1,49
Hinting	6,6 (1,2)	7,0 (1,5)	5,9 (1,8)	6,7 (1,4)	7,3 (0,8)	7,5 (0,7)	15,96*** ‡	6,88* ‡	0,91	0,08
Faux Pas										
Recognition	24,6 (3,3)	25,6 (3,2)	23,6 (3,9)	26,3 (4,1)	25,1 (5,0)	26,2 (4,5)	4,82	2,88	1,17	1,79
Affective understanding	7,1 (1,9)	7,9 (1,4)	7,2 (2,2)	8,3 (2,1)	8,7 (1,6)	9,0 (1,2)	19,29*** †‡	14,6** †	0,51	1,06
Cognitive understanding	4,7 (2,0)	5,3 (2,3)	4,3 (2,6)	5,7 (2,6)	6,9 (2,0)	7,3 (1,7)	26,67*** †‡	16,28***	0,26	1,51
Emotional perspective taking	5,2 (2,5)	6,1 (2,7)	5,0 (2,3)	6,4 (2,4)	7,2 (2,2)	7,4 (2,0)	20,59*** †‡	7,02*	1,03	0,08

[#] Kruskal-Wallis H

Στατιστική σημαντικότητα: * p < 0,05 ** p < 0,01 *** p < 0,001

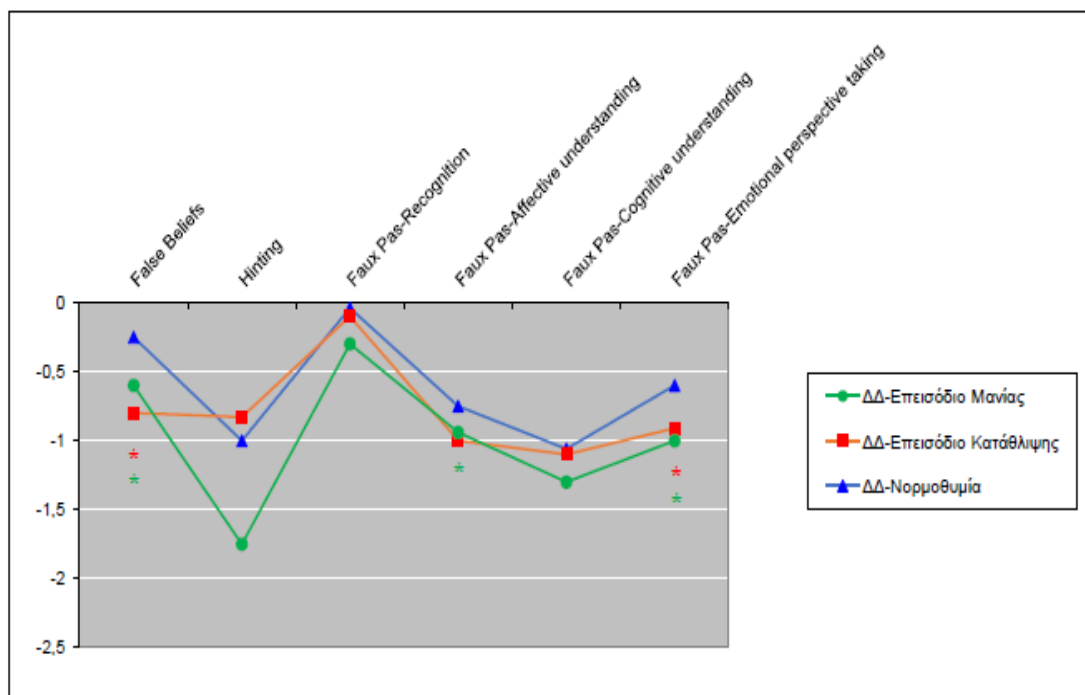
A = Ασθενείς, K = ασθενείς σε επεισόδιο κατάθλιψης, M = ασθενείς σε επεισόδιο μανίας, Y = υγιείς μάρτυρες

T1, T2: Kruskal-Wallis H test μεταξύ των τριών ομάδων στην αρχική εκτίμηση (T1, επεισόδιο) και στην επανεκτίμηση (T2, ύφεση). Κατά ζεύγη συγκρίσεις με post hoc Bonferroni test: † K < Y ‡ M < Y.

T1 – T2: Πολλαπλή παλινδρόμηση με εξαρτημένη μεταβλητή την τιμή επανεκτίμησης και με ανεξάρτητες μεταβλητές την τιμή αρχικής εκτίμησης και την ομάδα. Ελέγχεται η στατιστικά σημαντική επίδραση της ομάδας επί της τελικής τιμής (group effect) σε κάθε μοντέλο παλινδρόμησης, όπου η ομάδα ορίζεται: A vs Y ή K vs M.

M.O. = μέσος όρος, T.A. = τυπική απόκλιση, False Belief = First Order False Belief Task, Hinting = Hinting task, Faux Pas = Faux Pas Recognition Test.

Το προφίλ επίδοσης των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ κατά τη διάρκεια του επεισοδίου της νόσου και στη νορμοθυμία απεικονίζεται στο γράφημα της *Εικόνας 3*, το οποίο απεικονίζει τις τιμές *z* (*z scores*) των δύο ομάδων ασθενών και του συνόλου τους στη νορμοθυμία, υπολογιζόμενες με βάση τους αντίστοιχους μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις της ομάδας των υγιών μαρτύρων στην αρχική εκτίμηση (T1) και την επανεκτίμηση (T2). Όπως απεικονίζεται στο γράφημα, καθώς προκύπτει και από τα παραπάνω, σημαντικές μεταβολές – δηλαδή μεγάλου μεγέθους βελτίωση στις επιδόσεις από το επεισόδιο στη νορμοθυμία – εμφανίζονται στις *Δοκιμασίες Εσφαλμένης Πεποίθησης*, *Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* και *Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος*.



Εικόνα 3

Η επίδραση της ύφεσης στη Θεωρία του Νου: Οι επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ (σε τιμές *z*) των ασθενών με Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) κατά τη διάρκεια του επεισοδίου της νόσου (κατάθλιψη ή μανία) και σε νορμοθυμία.

Με (*) επισημαίνονται οι στατιστικά σημαντικές διαφοροποιήσεις μεταξύ επεισοδίων και νορμοθυμίας.

2.4 Συσχετίσεις της Θεωρίας του Νου με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά στους ασθενείς με Διπολική Διαταραχή

Οι συσχετίσεις των επιδόσεων των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ με τα δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη, εμφάνισαν μερικές διαφοροποιήσεις μεταξύ επεισοδίου και ύφεσης και ως εκ τούτου θα πρέπει να παρουσιάζονται ξεχωριστά για τις δύο φάσεις.

Σημαντικές, αλλά μικρής έως μεσαίας ισχύος αρνητικές συσχετίσεις βρέθηκαν στο επεισόδιο μεταξύ της ηλικίας και των επιδόσεων στη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση νοητικού σφάλματος* ($p = -0,35$) και *Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος* ($p = -0,25$). Στην ύφεση σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις με την ηλικία εμφάνισαν οι επιδόσεις στη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση νοητικού σφάλματος* ($p = -0,39$) και *Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* ($p = -0,28$) καθώς και στη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης* ($p = -0,30$). Η εκπαίδευση βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά, με μικρή έως μεσαία ισχύ, στο επεισόδιο με καλύτερες επιδόσεις σε όλες τις βαθμολογίες στη *Δοκιμασία Faux Pas – Αναγνώριση* ($p = 0,29$), *Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* ($p = 0,34$), *Faux Pas – Κατανόηση νοητικού σφάλματος* ($p = 0,26$) και *Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος* ($p = 0,26$) καθώς και με τη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης* ($p = 0,26$). Στην ύφεση διατηρούνται σημαντικές συσχετίσεις με τις προαναφερόμενες βαθμολογίες στη *Δοκιμασία Faux Pas* πλην της τελευταίας ($p = 0,31 / 0,33 / 0,30$ αντιστοίχως) και με τη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης* ($p = 0,32$).

Η ηλικία έναρξης της νόσου βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά και αρνητικά μόνο με την επίδοση στη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση νοητικού σφάλματος* στο επεισόδιο ($p = -0,25$) και στην ύφεση ($p = -0,30$). Η διάρκεια της νόσου δεν

σχετιζόταν σημαντικά με καμία επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ στο επεισόδιο, ενώ στην ύφεση βρέθηκε μία μόνο σημαντική αλλά μικρής ισχύος συσχέτισή της με μικρότερη επίδοση στη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης* ($p = -0,24$). Ο αριθμός προηγούμενων νοσηλειών δεν βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με καμία επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ ούτε στο επεισόδιο ούτε στη νορμοθυμία.

Κατά τη διάρκεια του επεισοδίου στους ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο η βαθμολογία στις κλίμακες HDRS και YMRS δεν συσχετιζόταν σημαντικά με καμία επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ. Στους ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας στην κλίμακα HDRS και στις βαθμολογίες της *Δοκιμασίας Faux Pas – Αναγνώριση* ($p = 0,40$) και *Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* ($p = 0,35$), καθώς επίσης σημαντική αρνητική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της βαθμολογίας στην κλίμακα YMRS και στη *Δοκιμασία Υπαινιγμού* ($p = -0,40$). Στην ύφεση βρέθηκαν σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις της βαθμολογίας στην κλίμακα HDRS και στη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* ($p = -0,28$) και μεταξύ της βαθμολογίας στην κλίμακα YMRS και στη *Δοκιμασία Υπαινιγμού* ($p = -0,33$). Η βαθμολογία στην κλίμακα BPRS δεν βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με καμία επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ ούτε στο επεισόδιο – καταθλιπτικό ή μανιακό – ούτε στη νορμοθυμία.

Το θετικό ιστορικό ψυχωσικού επεισοδίου δεν βρέθηκε να σχετίζεται με καμία επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ ούτε στο επεισόδιο ούτε στη νορμοθυμία. Οι συγκρίσεις με Mann-Whitney των επιδόσεων σε όλες τις βαθμολογίες των δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ μεταξύ όσων ασθενών με ΔΔ είχαν ψυχωσικό επεισόδιο στο ιστορικό τους ($n = 41$) και όσων δεν είχαν ($n = 30$), απέδωσαν

στατιστικά μη-σημαντικά αποτελέσματα ($p > 0,05$), τόσο για τις επιδόσεις στο επεισόδιο όσο και για αυτές στην ύφεση.

Παρομοίως ελέγχθηκε η επίδραση του φύλου και δεν βρέθηκε να σχετίζεται με καμία επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ ούτε στο επεισόδιο ούτε στη νορμοθυμία. Οι συγκρίσεις με Mann-Whitney των επιδόσεων σε όλες τις βαθμολογίες στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ μεταξύ των γυναικών ασθενών με ΔΔ ($n = 50$) και των ανδρών ($n = 21$), απέδωσαν στατιστικά μη-σημαντικά αποτελέσματα ($p > 0,05$), τόσο για τις επιδόσεις στο επεισόδιο όσο και για αυτές στην ύφεση.

2.5 Συσχετίσεις της Θεωρίας του Νου με άλλες νοητικές λειτουργίες στους ασθενείς με Διπολική Διαταραχή

Οι συσχετίσεις των επιδόσεων των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ με τις επιδόσεις σε άλλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη, εμφάνισαν μερικές διαφοροποιήσεις μεταξύ επεισοδίου και ύφεσης και ως εκ τούτου θα πρέπει να παρουσιάζονται ξεχωριστά για τις δύο φάσεις. Ήταν επίσης οι συσχετίσεις αυτές σε σημαντικό βαθμό διαφορετικές μεταξύ των δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ.

Οι συσχετίσεις μεταξύ επιδόσεων στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ και τις άλλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες κατά τη διάρκεια του επεισοδίου παρουσιάζονται αναλυτικά στον *Πίνακα 4*. Εδώ θα αναφέρουμε μόνο τις συσχετίσεις που έχουν μεσαία ($p > 0,30$) ισχύ. Πρέπει να επισημανθεί ότι δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με μεγάλη ισχύ ($p > 0,50$). Η *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης* βρέθηκε να σχετίζεται μόνο με τις βαθμολογίες *Κατηγορίες* και *Λάθη εμμονής* της δοκιμασίας WCST. Η *Δοκιμασία Υπαινιγμού* βρέθηκε να σχετίζεται με τις υποκλίμακες *Λεξιλόγιο* και *Σχέδια με κύβους* της δοκιμασίας WAIS, με όλες τις βαθμολογίες της δοκιμασίας

RAVLT πλην της Άμεσης μνήμης και της Αναγνώρισης, με τις βαθμολογίες Άμεσης και Καθυστερημένης Ανάκλησης της δοκιμασίας Babcock και με τη δοκιμασία TMT – B. Όσον αφορά τη Δοκιμασία Faux Pas, η επίδοση στη Δοκιμασία Faux Pas – Αναγνώριση σχετιζόταν αποκλειστικά με όλες τις επιδόσεις της δοκιμασίας RAVLT, πλην της Άμεσης μνήμης. Η επίδοση στη Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου σχετιζόταν με την υποκλίμακα Λεξιλόγιο της δοκιμασίας WAIS, με όλες τις βαθμολογίες της δοκιμασίας RAVLT πλην της Άμεσης μνήμης και της Αναγνώρισης, με τη βαθμολογία Καθυστερημένη ανάκληση της δοκιμασίας Babcock και με τη δοκιμασία TMT – B. Η επίδοση στη Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση νοητικού σφάλματος σχετιζόταν με την υποκλίμακα Λεξιλόγιο της δοκιμασίας WAIS, με τις βαθμολογίες Χρώμα και Παρεμβολή της δοκιμασίας Stroop, με τις βαθμολογίες Άμεση και Καθυστερημένη ανάκληση της δοκιμασίας RAVLT και με το TMT – B. Η επίδοση στη Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος σχετιζόταν με μεσαία ισχύ μόνο με τη δοκιμασία TMT – B.

Πίνακας 4

Συσχετίσεις μεταξύ επιδόσεων στις δοκιμασίες αξιολόγησης της Θεωρίας του Νου και άλλων νοητικών επιδόσεων στους ασθενείς με Διπολική Διαταραχή κατά την πρώτη εκτίμηση (επεισόδιο). Συντελεστές Spearman's ρ.

	False Belief	Hinting	Faux Pas			
			<i>Recognition</i>	<i>Affective understanding</i>	<i>Cognitive understanding</i>	<i>Emotional perspective taking</i>
WAIS – Λεξιλόγιο	0,17	0,46***	0,27*	0,31**	0,31**	0,27*
WAIS – Σχέδια με κύβους	-0,04	0,34**	0,14	0,14	0,00	0,15
WAIS – Μνήμη αριθμών						
Ευθεία επανάληψη	0,06	0,20	0,16	0,13	0,05	0,15
Αντίστροφη επανάληψη	0,05	0,26*	0,17	0,29*	0,29*	0,16
Stroop						
Λέξη	0,05	0,14	0,08	0,15	0,28*	0,15
Χρώμα	-0,04	0,21	0,17	0,23	0,34**	0,22
Παρεμβολή	0,09	0,29*	0,16	0,26*	0,32**	0,24*
RAVLT						
Άμεση μνήμη	0,07	0,17	0,01	0,07	0,12	-0,02
Βέλτιστη μάθηση	0,13	0,35**	0,33**	0,34**	0,29*	0,20
Καμπύλη μάθησης	0,12	0,33**	0,36**	0,36**	0,32**	0,17
Άμεση ανάκληση	0,13	0,42***	0,47***	0,42***	0,31**	0,27*
Καθυστερημένη ανάκληση	0,07	0,34**	0,41***	0,41***	0,28*	0,25*
Αναγνώριση	0,00	0,20	0,43***	0,29	0,28*	0,17
Babcock						
Άμεση ανάκληση	0,14	0,39**	0,21	0,27*	0,19	0,16
Καθυστερημένη ανάκληση	0,09	0,48***	0,26*	0,35**	0,29*	0,20
TMT – A	-0,13	-0,12	-0,15	-0,16	-0,27*	-0,26*
TMT – B	-0,05	-0,34**	-0,28*	-0,34**	-0,37**	-0,35**
WCST						
Κατηγορίες	0,31**	0,21	0,09	0,16	0,24*	0,27*

Λάθη εμμονής	-0,30*	-0,23	-0,10	-0,20	-0,25*	-0,24*
Σύνολο λαθών	-0,22	-0,25*	-0,02	-0,16	-0,21	-0,25*

Στατιστική σημαντικότητα: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.

M.O. = μέσος όρος, T.A. = τυπική απόκλιση, False Belief = First Order False Belief Task, Hinting = Hinting task, Faux Pas = Faux Pas Recognition Test, WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale, Stroop = Stroop Color and Word Test, RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test, Babcock = Babcock Story Recall Test, TMT = Trail Making Test, WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

Οι συσχετίσεις μεταξύ επιδόσεων στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ και τις άλλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες στη νορμοθυμία παρουσιάζονται αναλυτικά στον Πίνακα 5. Εδώ θα αναφέρουμε μόνο τις συσχετίσεις που έχουν μεσαία ($p > 0,30$) ισχύ, ενώ δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με μεγάλη ισχύ ($p > 0,50$). Η Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης βρέθηκε να σχετίζεται με τις εξής βαθμολογίες: την υποκλίμακα Σχέδια με κύβους της δοκιμασίας WAIS, τη υποκλίμακα Μνήμη αριθμών – Ευθεία και Αντίστροφη επανάληψη της δοκιμασίας WAIS, τις βαθμολογίες Άμεση μνήμη και Καμπύλη μάθησης της δοκιμασίας RAVLT, τη βαθμολογία Καθυστερημένη ανάκληση της δοκιμασίας Babcock και τις δύο βαθμολογίες της δοκιμασίας TMT – Α και Β. Η Δοκιμασία Υπαινιγμού βρέθηκε να σχετίζεται με τη βαθμολογία Παρεμβολή της δοκιμασίας Stroop, με όλες τις βαθμολογίες της δοκιμασίας RAVLT πλην της Άμεσης μνήμης και της Βέλτιστης μάθησης και με τις δύο βαθμολογίες Άμεση και Καθυστερημένη ανάκληση της δοκιμασίας Babcock. Η επίδοση στη Δοκιμασία Faux Pas – Αναγνώριση σχετιζόταν μόνο με τη βαθμολογία Άμεση μνήμη της δοκιμασίας RAVLT και με τη δοκιμασία TMT – Β. Η επίδοση στη Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου σχετιζόταν με τις υποκλίμακες Λεξιλόγιο και Μνήμη αριθμών – Αντίστροφη επανάληψη της δοκιμασίας WAIS, με όλες τις βαθμολογίες της δοκιμασίας RAVLT πλην της Αναγνώρισης, με τις βαθμολογίες Άμεση και Καθυστερημένη ανάκληση της δοκιμασίας Babcock και με τη δοκιμασία TMT – Β. Ακριβώς τις ίδιες σημαντικές μεσαίας ισχύος συσχετίσεις εμφάνισε και η επίδοση στη Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση νοητικού σφάλματος με τη μόνη προσθήκη της συσχέτισής της με τη δοκιμασία TMT – Α. Η επίδοση στη Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος σχετιζόταν με την υποκλίμακα Λεξιλόγιο της δοκιμασίας WAIS, με όλες τις βαθμολογίες της δοκιμασίας RAVLT πλην

της Άμεσης μνήμης και της Αναγνώρισης και με τη βαθμολογία Άμεση ανάκληση της δοκιμασίας *Babcock*.

Πίνακας 5

Συσχετίσεις μεταξύ επιδόσεων στις δοκιμασίες αξιολόγησης της Θεωρίας του Νου και άλλων νοητικών επιδόσεων στους ασθενείς με Διπολική Διαταραχή κατά την επανεκτίμηση (ύφεση). Συντελεστές Spearman's ρ .

	False Belief	Hinting	Faux Pas			
			Recognition	Affective understanding	Cognitive understanding	Emotional perspective taking
WAIS – Λεξιλόγιο	0,30*	0,20	0,29*	0,46**	0,35**	0,31**
WAIS – Σχέδια με κύβους	0,36**	0,14	0,16	0,29*	0,25*	0,25*
WAIS – Μνήμη αριθμών						
Ευθεία επανάληψη	0,34**	0,06	0,22	0,17	0,27*	0,06
Αντίστροφη επανάληψη	0,47***	0,08	0,23*	0,38**	0,38**	0,22
Stroop						
Λέξη	0,26*	0,18	0,10	0,21	0,22	-0,06
Χρώμα	0,19	0,15	0,12	0,30*	0,16	0,14
Παρεμβολή	0,14	0,33**	0,03	0,17	0,25*	0,16
RAVLT						
Άμεση μνήμη	0,40**	0,23	0,32**	0,41***	0,49***	0,21
Βέλτιστη μάθηση	0,20	0,29*	0,24*	0,41***	0,36**	0,35**
Καμπύλη μάθησης	0,34**	0,38**	0,24*	0,45***	0,45***	0,32**
Άμεση ανάκληση	0,22	0,38**	0,22	0,38**	0,31**	0,31**
Καθυστερημένη ανάκληση	0,24*	0,46***	0,27*	0,42***	0,37**	0,33**
Αναγνώριση	0,06	0,33**	0,17	0,27*	0,28*	0,25*
Babcock						
Άμεση ανάκληση	0,26*	0,38**	0,27*	0,38**	0,25*	0,31**
Καθυστερημένη ανάκληση	0,33**	0,42***	0,22	0,39**	0,25*	0,26*
TMT – A	-0,38**	-0,11	-0,30*	-0,30*	-0,34**	-0,09
TMT – B	-0,41***	-0,17	-0,31**	-0,39**	-0,47***	-0,29*
WCST						

Κατηγορίες	0,16	0,06	0,12	0,19	0,13	0,14
Λάθη εμμονής	-0,18	-0,17	-0,17	-0,23	-0,16	-0,26*
Σύνολο λαθών	-0,15	-0,17	-0,17	-0,25*	-0,18	-0,28*

Στατιστική σημαντικότητα: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$.

M.O. = μέσος όρος, T.A. = τυπική απόκλιση, False Belief = First Order False Belief Task, Hinting = Hinting task, Faux Pas = Faux Pas Recognition Test, WAIS = Wechsler Adult Intelligence Scale, Stroop = Stroop Color and Word Test, RAVLT = Rey Auditory Verbal Learning Test, Babcock = Babcock Story Recall Test, TMT = Trail Making Test, WCST = Wisconsin Card Sorting Test.

2.6 Η επίδραση άλλων νοητικών λειτουργιών στις επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της Θεωρίας του Νου στους ασθενείς με Διπολική Διαταραχή σε νορμοθυμία

Προκειμένου να ελεγχθεί η επίδραση των ελλειμμάτων άλλων νοητικών λειτουργιών στη ΘτΝ των ασθενών με ΔΔ στη νορμοθυμία, έγινε ανάλυση με ιεραρχικά μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης. Όπως περιγράφηκε παραπάνω στη μεθοδολογία, σε καθένα από αυτά τα μοντέλα εξαρτημένη μεταβλητή ήταν μία επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, που βρέθηκε να υπολείπεται σημαντικά στους ασθενείς έναντι των υγιών μαρτύρων στην ύφεση (συνεπώς όλες εκτός από την επίδοση στη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης* και στην *Δοκιμασία Faux Pas – Αναγνώριση*). Σε κάθε μοντέλο εισήχθησαν ιεραρχικά ως ανεξάρτητες μεταβλητές (παράγοντες πρόβλεψης) η ομάδα (ασθενείς με ΔΔ – υγιείς μάρτυρες) στο πρώτο βήμα και στο δεύτερο βήμα μία – κάθε φορά διαφορετική – επίδοση σε νευροψυχολογική δοκιμασία που είχε βρεθεί προηγουμένως ότι εμφανίζει συσχέτιση μεσαίας ή μεγάλης ισχύος ($p > 0,30$) με την εξαρτημένη μεταβλητή (βλ. παραπάνω και Πίνακα 5) και επιπλέον βρέθηκε επίσης να υπολείπεται στους ασθενείς στη νορμοθυμία έναντι των υγιών μαρτύρων. Εξετάστηκε σε κάθε ανάλυση κατά πόσο παρέμεινε στο τελικό μοντέλο σημαντική η επίδραση της ομάδας ως προβλεπτικού παράγοντα και συνεπώς δεν εξαλείφθηκε αυτή η επίδραση από την εισαγωγή άλλης νοητικής επίδοσης ως προβλεπτικού παράγοντα. Η σχετική ανάλυση με τα στοιχεία που αφορούν το συγκεκριμένο ερώτημα, παρουσιάζεται στον *Πίνακα 6*.

Πίνακας 6

Η επίδραση άλλων νοητικών λειτουργιών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ στους ασθενείς με Διπολική Διαταραχή σε ύφεση εξεταζόμενη μέσω ιεραρχικής ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης. Παρουσιάζεται η επίδραση της ομάδας συμμετεχόντων (ασθενείς με ΔΔ / υγιείς μάρτυρες) στις επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, όταν εισάγονται ως επιπλέον ανεξάρτητες μεταβλητές οι επιδόσεις σε άλλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες, μία σε κάθε μοντέλο ανάλυσης.

Μεταβλητές	Adjusted R ²	Beta*	t*	p*
Εξαρτημένη: Hinting				
Χωρίς άλλες ανεξάρτητες μεταβλητές	0,06	0,26	2,89	0,005
<i>Εισερχόμενες ανεξάρτητες μεταβλητές</i>				
Stroop – Παρεμβολή	0,06	0,20	2,08	0,040
RAVLT – Καμπύλη μάθησης	0,12	0,15	1,56	0,121
RAVLT – Άμεση ανάκληση	0,14	0,09	0,89	0,373
RAVLT – Καθυστερημένη ανάκληση	0,16	0,07	0,76	0,450
RAVLT – Αναγνώριση	0,09	0,18	1,94	0,055
Εξαρτημένη: Faux Pas – Affective understanding				
Χωρίς άλλες ανεξάρτητες μεταβλητές	0,07	0,28	3,19	0,002
<i>Εισερχόμενες ανεξάρτητες μεταβλητές</i>				
WAIS – Λεξιλόγιο	0,14	0,22	2,48	0,015
WAIS – Μνήμη αριθμών – Αντίστροφη επανάληψη	0,14	0,17	1,81	0,073
RAVLT – Βέλτιστη μάθηση	0,16	0,12	1,20	0,232
RAVLT – Καμπύλη μάθησης	0,18	0,14	1,50	0,137
RAVLT – Άμεση ανάκληση	0,22	0,06	0,59	0,559
RAVLT – Καθυστερημένη ανάκληση	0,20	0,08	0,87	0,388
TMT – B	0,24	0,08	0,92	0,357
Εξαρτημένη: Faux Pas – Cognitive understanding				
Χωρίς άλλες ανεξάρτητες μεταβλητές	0,13	0,37	4,35	< 0,001
<i>Εισερχόμενες ανεξάρτητες μεταβλητές</i>				
WAIS – Λεξιλόγιο	0,18	0,32	3,70	< 0,001
WAIS – Μνήμη αριθμών – Αντίστροφη επανάληψη	0,23	0,24	2,71	0,008
RAVLT – Βέλτιστη μάθηση	0,23	0,20	2,14	0,035
RAVLT – Καμπύλη μάθησης	0,22	0,24	2,71	0,008
RAVLT – Άμεση ανάκληση	0,23	0,19	2,02	0,045
RAVLT – Καθυστερημένη ανάκληση	0,23	0,19	2,10	0,038
TMT – A	0,25	0,22	2,61	0,010
TMT – B	0,34	0,15	1,82	0,071
Εξαρτημένη: Faux Pas – Emotional perspective taking				
Χωρίς άλλες ανεξάρτητες μεταβλητές	0,05	0,24	2,72	0,007
<i>Εισερχόμενες ανεξάρτητες μεταβλητές</i>				
WAIS – Λεξιλόγιο	0,10	0,19	2,10	0,037
RAVLT – Βέλτιστη μάθηση	0,13	0,09	0,87	0,384
RAVLT – Καμπύλη μάθησης	0,17	0,09	0,99	0,324
RAVLT – Άμεση ανάκληση	0,15	0,06	0,57	0,570
RAVLT – Καθυστερημένη ανάκληση	0,18	0,04	0,42	0,678
TMT – B	0,09	0,14	1,44	0,153

* Οι τιμές αναφέρονται στην ομάδα (ασθενείς με ΔΔ / υγιείς μάρτυρες) ως ανεξάρτητη μεταβλητή σε κάθε τελικό μοντέλο παλινδρόμησης.

Όπως προέκυψε από τις σχετικές αναλύσεις, η επίδραση της ομάδας στις επιδόσεις στη *Δοκιμασία Υπαιγιγμού* παρέμεινε στατιστικά σημαντική όταν εισήχθη η επίδραση της βαθμολογίας *Παρεμβολή* της δοκιμασίας *Stroop*, αλλά δεν ήταν πλέον σημαντική όταν εισήχθησαν άλλες επιδράσεις σε αντίστοιχα μοντέλα, ήτοι των βαθμολογιών *Βέλτιστη μάθηση*, *Καμπύλη μάθησης*, *Άμεση ανάκληση*, *Καθυστερημένη ανάκληση* και *Αναγνώριση* της δοκιμασίας *RAVLT*.

Η επίδοση στη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* παρέμεινε στατιστικά σημαντική όταν εισήχθη η επίδραση της βαθμολογίας *Λεξιλόγιο* της δοκιμασίας *WAIS*, αλλά δεν ήταν πλέον σημαντική όταν εισήχθησαν άλλες επιδράσεις σε αντίστοιχα μοντέλα, και συγκεκριμένα η επίδραση της βαθμολογίας *Μνήμη αριθμών – Αντίστροφη επανάληψη* της δοκιμασίας *WAIS*, η επίδραση των βαθμολογιών *Βέλτιστη μάθηση*, *Καμπύλη μάθησης*, *Άμεση ανάκληση* και *Καθυστερημένη ανάκληση* της δοκιμασίας *RAVLT* και η επίδραση της δοκιμασίας *TMT – B*.

Σε αντιδιαστολή, η επίδοση στη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση νοητικού σφάλματος* παρέμεινε στατιστικά σημαντική όταν εισήχθη η επίδραση πολλών άλλων δοκιμασιών στα αντίστοιχα μοντέλα, και συγκεκριμένα η επίδραση της βαθμολογίας *Λεξιλόγιο* της δοκιμασίας *WAIS*, η επίδραση της βαθμολογίας *Μνήμη αριθμών – Αντίστροφη επανάληψη* της δοκιμασίας *WAIS*, η επίδραση των βαθμολογιών *Βέλτιστη μάθηση*, *Καμπύλη μάθησης*, *Άμεση ανάκληση* και *Καθυστερημένη ανάκληση* της δοκιμασίας *RAVLT* και η επίδραση της δοκιμασίας *TMT – A*.

Μόνο στο μοντέλο στο οποίο εισήχθη η επίδραση της δοκιμασίας *TMT – B* ως δεύτερος προβλεπτικός παράγοντας, εξαλείφθηκε οριακά η σημαντικότητα της ομάδας ως προβλεπτικού παράγοντα ($p = 0,071$).

Τέλος, η επίδοση στη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος* παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα στην ανάλυση με τα προαναφερόμενα για τη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου*. Παρέμεινε στατιστικά σημαντική όταν εισήχθη η επίδραση της βαθμολογίας *Λεξιλόγιο* της δοκιμασίας *WAIS*, αλλά δεν ήταν πλέον σημαντική όταν εισήχθησαν άλλες επιδράσεις σε αντίστοιχα μοντέλα, και συγκεκριμένα η επίδραση των βαθμολογιών *Βέλτιστη μάθηση*, *Καμπύλη μάθησης*, *Άμεση ανάκληση* και *Καθυστερημένη ανάκληση* της δοκιμασίας *RAVLT* και η επίδραση της δοκιμασίας *TMT – B*.

3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

3.1 Η δυσλειτουργία της ΘτΝ στη Διπολική Διαταραχή

Σκοπός της μελέτης μας ήταν η αναζήτηση πιθανών ελλειμμάτων της ΘτΝ στους ασθενείς με ΔΔ και η συσχέτιση τους με την πορεία της νόσου, με κάποιες κλινικές μεταβλητές καθώς και με ελλείμματα σε άλλες νοητικές λειτουργίες.

Το **πρώτο** ερευνητικό ερώτημα που θέσαμε αφορούσε στο ενδεχόμενο ύπαρξης δυσλειτουργίας της ΘτΝ στους ασθενείς με ΔΔ και στη βαρύτητα της, η οποία εκτιμάται με βάση τον βαθμό συνθετότητας/δυσκολίας των δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση ή του είδους της δυσλειτουργίας, αν είναι δηλαδή νοητικού ή συναισθηματικού τύπου. Τα ευρήματά μας έδειξαν την ύπαρξη σοβαρής δυσλειτουργίας της ΘτΝ στους ασθενείς αυτούς και με τις τρεις δοκιμασίες αξιολόγησης που χορηγήθηκαν, δηλαδή τη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης*, τη *Δοκιμασία Υπαινιγμού* και τη *Δοκιμασία Αναγνώρισης Αποπήματος (Faux Pas)*. Η δυσλειτουργία αφορούσε και τις δύο συνιστώσες ΘτΝ τόσο τη νοητική όσο και την συναισθηματική.

3.1.1. Ελλείμματα της ΘτΝ τόσο στο επεισόδιο όσο και στην ύφεση

Ειδικότερα, επιβεβαιώθηκε η υπόθεση μας ότι θα διαπιστωθεί έλλειμμα της ΘτΝ στις δοκιμασίες αξιολόγησης αυξημένων απαιτήσεων όπως είναι η *Δοκιμασία Υπαινιγμού* και η *Δοκιμασία Αναγνώρισης Αποπήματος (Faux Pas)*. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με ΔΔ είτε βρίσκονταν σε καταθλιπτικό είτε σε μανιακό επεισόδιο παρουσίασαν σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες στη διάρκεια του επεισοδίου της νόσου (T1) σημαντικά ελλείμματα σε όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ που ελέγχθηκαν, με μόνη εξαίρεση τη βαθμολογία στη *Δοκιμασία Faux Pas – Αναγνώριση*. Όταν όμως οι ασθενείς επανήλθαν στη νορμοθυμία (T2), έπαψαν πλέον να παρουσιάζουν σημαντική διαφορά από τους υγιείς μάρτυρες στη *Δοκιμασία Εσφαλμένης*

Πεποίθησης. Στις άλλες δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ οι διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων παρέμειναν στατιστικά σημαντικές και στη νορμοθυμία, παρότι παρουσιάστηκε μείωση στο μέγεθος της διαφοράς στις βαθμολογίες, ιδιαίτερα στις δύο βαθμολογίες της *Δοκιμασίας Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* και *Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος*. Επιπλέον παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές – δηλαδή μεγάλου μεγέθους βελτίωση στις επιδόσεις από το επεισόδιο στη νορμοθυμία – στη *Δοκιμασία Εσφαλμένης πεποίθησης*, και στις δύο βαθμολογίες της *Δοκιμασίας Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* και *Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος*.

Άρα τα ελλείμματα της ΘτΝ στους ασθενείς με ΔΔ διαπιστώθηκαν σε όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης ανεξαρτήτως επιπέδου δυσκολίας, τόσο στην οξεία φάση της νόσου και όσο και στην ύφεση του συναισθηματικού επεισοδίου, εκτός από τα ελλείμματα στη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης* που βελτιώθηκαν σημαντικά.

Τα ευρήματα μας σχετικά με την ύπαρξη δυσλειτουργίας της ΘτΝ στην οξεία φάση της ΔΔ συμφωνούν με όλες σχεδόν τις μελέτες της βιβλιογραφίας, η οποία συνηγορεί με ισχυρά ευρήματα υπέρ της ύπαρξης ελλείμματος της ΘτΝ στην οξεία φάση της ΔΔ (Kerr et al. 2003; Bohnstein et al. 2006; Schenkel et al. 2008; Bazin et al. 2009; Wolf et al. 2010; Rosell & Van Rheenen 2013; Wiener et al. 2013; Schenkel et al. 2014; Bora et al. 2016; Bodnar et al. 2017). Οι παραπάνω μελέτες ανέδειξαν σημαντικό βαθμού ελλείμματα της ΘτΝ στους ασθενείς με ΔΔ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Αξίζει εδώ να μεταφερθούμε στην μετα-ανάλυση των Bora και συνεργατών που βρήκε μεγάλο μέγεθος επίδρασης ($d = 1,23$) των ελλειμμάτων της ΘτΝ σε ασθενείς που βρίσκονται σε οξεία φάση της νόσου (Bora et al. 2016). Η δυσλειτουργία της ΘτΝ ανιχνεύτηκε τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς (Schenkel et al. 2008; 2014) μέσω δοκιμασιών αξιολόγησης διαφορετικής

φύσεως και βαθμού δυσκολίας. Τα ευρήματα μας δεν συμφωνούν με δύο μόνο μελέτες, οι οποίες δεν ανίχνευσαν δυσλειτουργία της ΘτΝ στην οξεία φάση της νόσου (Sarfati & Hardy- Bayle 1999; Marjoram et al. 2005). Οι Sarfati και Hardy-Bayle (1999) αξιολόγησαν 10 ασθενείς σε -ελαφρύ έως μέτριας βαρύτητας- μανιακό επεισόδιο και 15 υγιείς μάρτυρες χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία αναγνώρισης της ψυχικής κατάστασης του άλλου μέσω καρτούν (Comic Strip Task) και δεν βρήκαν δυσλειτουργία της ΘτΝ στους ασθενείς. Επίσης, στη μελέτη των Marjoram και συνεργατών (2005) δεν ανιχνεύτηκε έλλειμμα της ΘτΝ στους 8 ασθενείς με ΔΔ σε σύγκριση με τους 15 υγιείς μάρτυρες μέσω της Δοκιμασίας Υπαινιγμού (Hinting Task). Οι δύο αυτές μελέτες συμπεριελάμβαναν όμως και ασθενείς με σχιζοφρένεια ή/και με συναισθηματική ψύχωση, άρα το δείγμα των ασθενών με αμιγή ΔΔ ήταν ιδιαίτερα μικρό και ίσως σε αυτό να οφείλεται το αρνητικό τους εύρημα. Βάσει των παραπάνω ευρημάτων, η ΘτΝ δυσλειτουργεί σημαντικά όταν οι ασθενείς με ΔΔ βιώνουν κάποιο συναισθηματικό επεισόδιο.

Όπως προαναφέραμε τα ελλείμματα της ΘτΝ στους ασθενείς με ΔΔ που παρατηρήθηκαν σε όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης (ανεξαρτήτως επιπέδου δυσκολίας) στην οξεία φάση της νόσου παρέμειναν και στην ύφεση του συναισθηματικού επεισοδίου, εκτός από τα ελλείμματα στη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης*, τα οποία βελτιώθηκαν σημαντικά κατά την ύφεση. Τα ευρήματα μας συμφωνούν με την βιβλιογραφία καθώς δυο πρόσφατες μετα-αναλύσεις κατέδειξαν ότι το μέγεθος επίδρασης της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στη νορμοθυμία είναι μεσαίου μεγέθους ($0,5 < d < 0,8$) (Samame et al. 2012; Bora et al. 2016). Συγκεκριμένα, είκοσι μελέτες μέχρι σήμερα διερεύνησαν την ύπαρξη δυσλειτουργίας της ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ σε νορμοθυμία, θέτοντας αυστηρά κριτήρια για τον ορισμό της νορμοθυμίας (HAMD <7, YMRS <10). Στην πλειονότητα τους οι μελέτες κατέγραψαν σημαντικά

ελλείμματα της ΘτΝ στους νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ (Inoue et al. 2004; Olley et al. 2005; Bora et al. 2005; Caponigro 2007; Lahera et al. 2008; Malhy et al. 2008; Shamay-Tsoory et al. 2009; Martino et al. 2011; Budak 2011; Sakarya 2012; Lahera et al. 2012; Ibanez et al. 2012; Simon et al. 2013; Andrews 2013; Benito et al. 2013) μέσω της αξιολόγησης με ποικίλες και διαφορετικής δυσκολίας δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ.

Ωστόσο, τα ελλείμματα στη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης* της μελέτης μας που παρατηρήθηκαν στην οξεία φάση της νόσου, βελτιώθηκαν σημαντικά στην ύφεση του συναισθηματικού επεισοδίου. Το εύρημα μας αυτό συμφωνεί με τη μελέτη των Kerr και συνεργατών (2003), οι οποίοι χρησιμοποιώντας τις Δοκιμασίες Εσφαλμένης Πεποίθησης πρώτης και δεύτερης τάξης (False Belief Task) βρήκαν ότι οι ασθενείς με ΔΔ, υστερούσαν σημαντικά σε σύγκριση με τους υγιείς συμμετέχοντες, ώστε να αποδώσουν σωστά τις εσφαλμένες πεποιθήσεις για την τοποθεσία ενός αντικειμένου ή να προβλέψουν και να επεξεργαστούν τη συμπεριφορά κάποιου άλλου. Οι διαφορές αυτές παρέμειναν σημαντικές, όταν έγινε έλεγχος του νοητικού δυναμικού των τριών ομάδων. Στη συνέχεια, όπως και εμείς, απέτυχαν να ανιχνεύσουν κάποια διαφορά στην επίδοση μεταξύ της ομάδας των νορμοθυμικών ασθενών με ΔΔ και των υγιών μαρτύρων στη Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης (False Belief Task). Σύμφωνα με τους συγγραφείς το νοητικό δυναμικό των ασθενών ήταν ικανοποιητικό και δεν διέφερε από αυτό της ομάδας ελέγχου (Kerr et al. 2003). Ενδεχομένως, το εύρημα αυτό να σχετίζεται με το γεγονός ότι η *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης* είναι μία απλή δοκιμασία, που μετρά την ικανότητα του συμμετέχοντος να κατανοεί απλώς ότι υπάρχει διαφορετική πεποίθηση στο άλλο άτομο και είναι σχετικά λιγότερο περίπλοκη, από άλλες δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη, όπως η *Δοκιμασία Υπαινιγμού* και η

Δοκιμασία Αναγνώρισης Αποπήματος (Faux Pas). Οι τελευταίες δοκιμασίες είναι πιο σύνθετες και προϋποθέτουν μία «ανώτερου επιπέδου» ΘτΝ, που επιτρέπει την κατανόηση αυτού που λέγεται από τον άλλο με βάση τη θέση του και το μήνυμα που θέλει να δώσει μέσα από το λόγο. Πιθανόν, αυτός είναι ο λόγος που το έλλειμμα στη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης* που διαπιστώθηκε στην οξεία φάση, έπαψε να υπάρχει όταν οι ασθενείς επανήλθαν στη νορμοθυμία.

Ωστόσο, υπάρχουν και ορισμένες μελέτες που δεν βρήκαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ στην ύφεση (Kerr et al. 2003; Martino et al. 2011; Ozel- Kizil 2012; Purcell et al. 2013; Simon et al. 2013; Caletti et al. 2013; Barrera et al. 2013; Ibanez et al. 2012). Σε αυτές τις μελέτες διαπιστώθηκαν κάποιες μεθοδολογικές αδυναμίες που ενδεχομένως να συνέβαλαν στα αρνητικά ευρήματα. Ορισμένες περιελάμβαναν στο δείγμα πολύ μικρό αριθμό ασθενών ΔΔ (10-13 ασθενείς) (Kerr et al. 2003; Ozel- Kizil 2012; Barrera et al. 2013), που είναι περιοριστικό για την εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων αλλά και για την εφαρμογή πολύπλοκων στατιστικών χειρισμών. Άλλες πάλι μελέτες, χρησιμοποίησαν δείγμα που αποτελείτο εν μέρει ή εξ ολοκλήρου από ασθενείς με ΔΔ II (Ibanez et al. 2012; Caletti et al. 2013; Barrera et al. 2013). Οι μελέτες αυτές δεν μπορούν να συγκριθούν με εκείνες των ασθενών με ΔΔ I, καθώς η ΔΔ II είναι μεν παρόμοια διαταραχή με τη ΔΔ I αλλά με ηπιότερη συνήθως συμπτωματολογία και με λιγότερα συνοδά νοητικά ελλείμματα. Άλλες πάλι μελέτες, χρησιμοποίησαν εργαλεία που πιθανώς δεν ήταν έγκυρα για την αξιολόγηση της ΘτΝ ή επαρκώς ευαίσθητα, στην ανίχνευση στατιστικά σημαντικών διαφορών όπως η δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) (Martino et al. 2011; Purcell et al. 2013) ή χρησιμοποίησαν τη βραχεία μορφή της Δοκιμασίας Αναγνώρισης Αποπήματος (Faux Pas Recognition Test) (Ozel- Kizil 2012). Εν τέλει, η επιλογή του κατάλληλου εργαλείου αξιολόγησης και η σωστή

χορήγηση του είναι εξαιρετικά σημαντικά για την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων κάθε μελέτης, καθώς η ΘτΝ είναι μία πολυδιάστατη και προς το παρόν, αρκετά μπερδεμένη έννοια μεταξύ κλινικών και ερευνητών με διαφορετικές συνιστώσες και ορισμούς. Ως εκ τούτου, είναι αναγκαία η προσεκτική αξιολόγηση του κάθε εργαλείου που χρησιμοποιήθηκε όταν κρίνουμε τα αποτελέσματα των μελετών που διερεύνησαν την ΘτΝ. Παρόλο που τα ευρήματα των παραπάνω ερευνών είναι αντιφατικά, στην πλειονότητα των μελετών που όρισαν με αυστηρά κριτήρια την ύφεση της συμπτωματολογίας, προέκυψε σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ.

Οδηγούμαστε λοιπόν στο συμπέρασμα ότι τα ελλείμματα της ΘτΝ δεν υπάρχουν μόνο στην οξεία φάση της νόσου αλλά φαίνεται να παραμένουν και μετά την ύφεση των συναισθηματικών επεισοδίων, υποδεικνύοντας ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ αποτελεί μόνιμο και σταθερό της ΔΔ.

3.1.2 Νοητική και συναισθηματική ΘτΝ στη Διπολική Διαταραχή

Η υπόθεση μας ότι θα βρεθεί έλλειμμα μόνο στη νοητική και όχι στη συναισθηματική συνιστώσα της ΘτΝ δεν επιβεβαιώθηκε. Αντίθετα, στην οξεία φάση της νόσου, παρατηρήθηκε δυσλειτουργία τόσο στη νοητική (*Δοκιμασίες Εσφαλμένης Πεποίθησης, Υπαινιγμού και Faux Pas – Κατανόηση νοητικού σφάλματος*) όσο και στη συναισθηματική ΘτΝ (*Δοκιμασία Faux Pas – α) Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου και β) Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος*). Ενώ στην ύφεση του επεισοδίου, μολονότι οι δύο συνιστώσες και ιδιαίτερα η συναισθηματική, βελτιώνονταν, παρέμεναν σημαντικά δυσλειτουργικές. Προκειμένου να αναλύσουμε τα ευρήματα μας αναφορικά με την εν λόγω υπόθεση, ώστε να διαχωρίσουμε τις δύο συνιστώσες της ΘτΝ θα πρέπει να αναφερθούμε ξανά στη βαθμολόγηση της

Δοκιμασίας Αναγνώρισης Ατόπηματος (Faux Pas). Στη μελέτη μας η δοκιμασία βαθμολογήθηκε ως εξής:

α) ως δείκτες της *νοητικής συνιστώσας* της ΘτΝ χρησιμοποιήθηκαν:

- η κατανόηση του κοινωνικά ανάρμοστου σχόλιου των ατόμων που έκαναν το ατόπημα, λόγω του συναισθηματικού αντίκτυπου που θα είχε στο άλλο άτομο (3^η ερώτηση) (*Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου*), και
- η κατανόηση των προθέσεων και των πεποιθήσεων των χαρακτήρων που έκαναν το ατόπημα (4^η ερώτηση) (*Faux Pas – Κατανόηση νοητικού σφάλματος*), ενώ

β) ως δείκτης της *συναισθηματικής συνιστώσας* της ΘτΝ (της ορθής αναγνώρισης/ταυτοποίησης των συναισθημάτων των άλλων) χρησιμοποιήθηκε:

- η ταυτοποίηση του συναισθηματικού αντίκτυπου που έχει το ατόπημα στο «θύμα» της κάθε ιστορίας (6^η ερώτηση) (*Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος*).

Κατά συνέπεια, το εύρημα μας ότι παρατηρήθηκε δυσλειτουργία τόσο στη νοητική (*Δοκιμασία Faux Pas – α) Κατανόηση νοητικού σφάλματος* και β) *Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου*) όσο και στη συναισθηματική ΘτΝ (*Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος*) στην οξεία φάση της νόσου δεν συμφωνεί με τις περισσότερες προϋπάρχουσες μελέτες. Και μολονότι και οι δύο συνιστώσες (ιδιαίτερα η συναισθηματική) βελτιώνονται στην ύφεση του επεισοδίου, παραμένουν σημαντικά δυσλειτουργικές.

Συμφωνεί ωστόσο με τα αποτελέσματα δύο μετα-αναλύσεων (Samame et al. 2015; Bora et al. 2016) και μίας πρόσφατης μελέτης σε ασθενείς σε οξεία φάση (Bodnar et al. 2017). Η μετα-ανάλυση των Samame και συνεργατών (2015) έδειξε δυσλειτουργία τόσο της νοητικής όσο και της συναισθηματικής ΘτΝ στη ΔΔ σε ασθενείς σε ύφεση χρησιμοποιώντας τις δοκιμασίες διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) (Hedges' $g = 0.27$, 95% CI= 0.09 to 0.44, $p =$

0.003), αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) (Hedges' $g = 0.58$, 95% CI= 0.38 to 0.78, $p < 0.000001$), υπαινιγμού (Hinting Task) (Hedges' $g = 0.45$, 95% CI= 0.20 to 0.70, $p = 0.0005$), συναισθηματικής νοημοσύνης των Mayer-Salovey-Caruso (Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test) και συναισθηματικής αναγνώρισης μέσω οπτικών ερεθισμάτων. Τα ευρήματα μας είναι επίσης σε συμφωνία με τα ευρήματα μίας πρόσφατης μετα-ανάλυσης που έδειξε ότι τόσο η νοητική ΘτΝ ($d = 0,68$) όσο και η συναισθηματική ΘτΝ ($d = 0,46$) ήταν δυσλειτουργικές στη ΔΔ, χωρίς να βρεθούν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους (Bora et al. 2015). Στην εν λόγω μετα-ανάλυση χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της ΘτΝ οι δοκιμασίες: παράξενες ιστορίες της Happe (Happé's Strange Stories), αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test), διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test), υπαινιγμού (Hinting Task), Yoni (Yoni task), ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC), αναγνώρισης συμπερασμάτων σε κοινωνικά πλαίσια (TASIT), καθώς και διαφορετικές εκδοχές άλλων δοκιμασιών, όπως εσφαλμένων πεποιθήσεων είτε μέσω λεκτικών είτε μέσω εικονογραφημένων ιστοριών, ιστοριών της ΘτΝ και εικονογραφημένων ιστοριών της ΘτΝ. Ωστόσο, οι συγγραφείς δεν παρείχαν ακριβή στοιχεία αναφορικά με τις δοκιμασίες που χρησιμοποίησαν για την ανάλυση της κάθε συνιστώσας (νοητική, συναισθηματική) της ΘτΝ.

Επιπλέον, οι Bodnar και συνεργάτες (2017) βρήκαν δυσλειτουργία τόσο της νοητικής όσο και της συναισθηματικής ΘτΝ στη ΔΔ σε ασθενείς σε οξεία φάση κατάθλιψης και μανίας. Συγκεκριμένα, συνέκριναν ασθενείς σε τρέχον μανιακό επεισόδιο, με ασθενείς σε τρέχον καταθλιπτικό επεισόδιο και με υγιείς μάρτυρες μέσω τεσσάρων δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ, τις δοκιμασίες διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test), αναγνώρισης ατοπήματος (Faux

Pas Recognition Test) και παράδειγμα κινουμένων σχημάτων (Moving Shapes Paradigm) και οι τρεις ως μετρήσεις τόσο της συναισθηματικής όσο και της νοητικής ΘτΝ, καθώς και τη δοκιμασία παράξενων ιστοριών (The Strange Story Task) ως μέτρηση της νοητικής ΘτΝ. Η επίδοση των ασθενών σε μανία και των ασθενών σε κατάθλιψη ήταν φτωχότερη από αυτή των υγιών συμμετεχόντων και στις τέσσερις δοκιμασίες της ΘτΝ. Επιπλέον, η δυσλειτουργία των ασθενών σε μανιακό επεισόδιο στη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) αναδείχτηκε ακόμη πιο σημαντική σε σύγκριση με αυτή των ασθενών σε καταθλιπτικό επεισόδιο, τόσο στη συνολική βαθμολόγηση της δοκιμασίας όσο και στις δύο διακριτές διαστάσεις της (νοητική και συναισθηματική).

Αντιθέτως, τα ευρήματά μας δεν συμφωνούν με πέντε μελέτες που διερεύνησαν τη δυσλειτουργία της νοητικής και της συναισθηματικής ΘτΝ στη ΔΔ και βρήκαν έλλειμμα μόνο στη νοητική και όχι στη συναισθηματική συνιστώσα (Shamay-Tsoory et al. 2009; Montag et al. 2010; Martino et al. 2011; Andrews 2013; Schenkel et al. 2014). Τέσσερις εξ αυτών των μελετών χρησιμοποίησαν δοκιμασίες αξιολόγησης της συλλογιστικής ΘτΝ (mental state reasoning). Συγκεκριμένα, στη μελέτη των Shamay-Tsoory (2009) και συνεργατών χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test), στη μελέτη των Montag και συνεργατών (2010) η δοκιμασία ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC), οι Andrews και συνεργάτες (2013) χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία Yoni (Yoni Task) και οι Schenkel και συνεργάτες (2014) τη δοκιμασία νοητικής και συναισθηματικής κατανόησης της οπτικής (του άλλου) (CEPTT). Επιπλέον, οι Martino και συνεργάτες (2011) που χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) για την αξιολόγηση της συναισθηματικής ΘτΝ και τη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) για την αξιολόγηση

της νοητικής ΘτΝ, βρήκαν επίσης έλλειμμα μόνο στη νοητική ΘτΝ. Το αρνητικό εύρημα αυτών των μελετών στη συναισθηματική ΘτΝ οφείλεται πιθανόν στη χρήση διαφορετικών εργαλείων αξιολόγησης αλλά και στον τρόπο βαθμολόγησης τους.

Παρόλο που οι Shamay-Tsoory (2009) και συνεργάτες χρησιμοποίησαν όπως και εμείς τη δοκιμασία αναγνώρισης αποπήματος (*Faux Pas Recognition Test*) σε νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ, η βαθμολόγηση που επέλεξαν, ήταν διαφορετική. Συγκεκριμένα, διαχώρισαν δύο συνιστώσες: 1) την *αναγνώριση του Faux Pas* (τις δύο πρώτες ερωτήσεις: «Είπε κάποιος κάτι που δεν έπρεπε να πει ή κάτι ανάρμοστο;» και «Ποιος είπε κάτι το οποίο δεν έπρεπε να πει και ή κάτι το ανάρμοστο;») και 2) την *κατανόηση του Faux Pas* (τις δύο επόμενες ερωτήσεις α) «Γιατί δεν θα έπρεπε να το πει ή γιατί ήταν ανάρμοστο;» (συναισθηματική ΘτΝ) και β) «Γιατί πιστεύεις ότι το είπε;» (νοητική ΘτΝ)). Ο δεύτερος δείκτης περιλαμβάνει ερωτήσεις που αφορούν και τις δύο συνιστώσες (συναισθηματική και νοητική) χωρίς ωστόσο να περιλαμβάνει καθόλου την τελευταία και εξίσου σημαντική ερώτηση («Πώς αισθάνθηκε ο/η Υ (θύμα του faux pas);») που αποτελεί και την κατ' εξοχήν συναισθηματική ΘτΝ, δηλαδή την κατανόηση του συναισθηματικού βιώματος. Ως εκ τούτου, η διαφορετική βαθμολόγηση της δοκιμασίας στην εν λόγω μελέτη πιθανόν να ευθύνεται για τα διαφορετικά ευρήματα μας.

Οι Montag και συνεργάτες (2010), οι Andrews και συνεργάτες (2013) και οι Schenkel και συνεργάτες (2014), χρησιμοποιώντας στην ίδια δοκιμασία (ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC), δοκιμασία Yoni (Yoni Task) και δοκιμασία νοητικής και συναισθηματικής κατανόησης της οπτικής (του άλλου) (CEPTT) αντίστοιχα) ερωτήσεις που αφορούσαν συναισθήματα και ερωτήσεις σχετικές με την σκέψη μέσω συλλογισμού, ερμήνευσαν την ύπαρξη δυσλειτουργίας μόνο στη νοητική ΘτΝ, υποστηρίζοντας ότι η αξιολόγηση της συναισθηματικής

συνιστώσας απαιτεί την ικανότητα κατανόησης μίας πρώτης τάξης εσφαλμένης πεποίθησης και ενσυναίσθηση (πχ. αναγνώριση πώς μπορεί να αισθάνεται κάποιος ήρωας σε μια συγκεκριμένη κοινωνική περίσταση), ενώ η αξιολόγηση της νοητικής συνιστώσας απαιτεί αυξημένης δυσκολίας συλλογισμό για την ψυχική κατάσταση του άλλου και την κατανόηση εσφαλμένων πεποιθήσεων (π.χ. κατανόηση πώς ένας ήρωας μπορεί να παγιδεύτηκε πιστεύοντας κάτι που είναι εσφαλμένο στηριζόμενος στις πληροφορίες από έναν άλλο ήρωα). Επιπρόσθετα, η νοητική συνιστώσα της ΘτΝ προϋποθέτει την πρόσληψη της μη κυριολεκτικής σημασίας του λόγου, άρα την αφαιρετική σκέψη, που αποτελεί μία σύνθετη διαδικασία σε σύγκριση με την αντανακλαστική ικανότητα της πιο άμεσης ενσυναίσθησης, που αποτελεί μία από τις ικανότητες που αξιολογεί η συναισθηματική ΘτΝ.

Ωστόσο, στη μελέτη των Schenkel και συνεργατών (2014) με παρόμοια μεθοδολογία με τις προηγούμενες μελέτες, οι ασθενείς με ΔΔ βρίσκονταν σε οξεία φάση της νόσου, όχι σε νορμοθυμία, και συνεπώς η ύπαρξη συμπτωματολογίας δεν μπορεί να επεξηγήσει την έλλειψη δυσλειτουργίας της συναισθηματικής ΘτΝ, ενώ βρέθηκε δυσλειτουργία της νοητικής συνιστώσας στη μελέτη αυτή (Schenkel et al. 2014). Εν τούτοις, παρόλο που οι «συναισθηματικές» και «νοητικές» ερωτήσεις περιλαμβάνονται στο ίδιο εργαλείο αξιολόγησης, οι ερωτήσεις αυτές χρειάζονται διαφορετικούς νοητικούς χειρισμούς. Ενδεχομένως το αρνητικό εύρημα των παραπάνω ερευνών σχετικά με τη συναισθηματική ΘτΝ να οφείλεται στο γεγονός ότι τα ερεθίσματα των εργαλείων που χρησιμοποιήθηκαν και αφορούν την συναισθηματική ΘτΝ, είναι περισσότερο εντυπωσιακά με αποτέλεσμα να διατηρείται καλύτερα η προσοχή των ασθενών με θετική επίδραση στην απόδοση τους. Επιπρόσθετα, ενδέχεται η άθικτη συναισθηματική ΘτΝ να οφείλεται στις χαμηλές νοητικές απαιτήσεις αυτών των ερωτήσεων, εν αντιθέσει με τις ερωτήσεις της

νοητικής ΘτΝ που απαιτούν αφαιρετική σκέψη και είναι κατά συνέπεια περισσότερο απαιτητικές.

Οι Martino και συνεργάτες (2011) που επίσης βρήκαν έλλειμμα μόνο στη νοητική ΘτΝ χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) ως μεταβλητή αξιολόγησης της νοητικής ΘτΝ, αλλά βαθμολογώντας την με μία μόνο συνολική βαθμολογία, ενώ για τη συναισθηματική ΘτΝ χρησιμοποίησαν τη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test), η οποία αποτελεί ένα εργαλείο μέτρησης της ικανότητας αποκωδικοποίησης της συναισθηματικής και της νοητικής κατάστασης μέσω αντιληπτικών πληροφοριών (εκφράσεις, μορφασμοί), δηλαδή της αντιληπτικής ΘτΝ (mental state decoding). Ενδεχομένως λοιπόν, τα ελλείμματα της αντιληπτικής ΘτΝ (mental state decoding) που αξιολογήθηκε μέσω της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) είτε είναι πραγματικά ηπιότερα και δεν ανιχνεύονται είτε εξαιτίας της αντανάκλαστικής αντιληπτικής οδού της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) να μην μπορούν πάντα να ανιχνευτούν επαρκώς, σε σύγκριση με τη δυσλειτουργία της συλλογιστικής ΘτΝ (mental state reasoning) που εντοπίζεται πιο εύκολα μέσω πιο απαιτητικών δοκιμασιών, όπως είναι η δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test).

Επίσης, τα ευρήματά μας δεν συμφωνούν με μία μόνο πρόσφατη μελέτη (Feyerabend 2018), η οποία δεν βρήκε δυσλειτουργία σε καμία από τις δύο συνιστώσες της ΘτΝ καθώς δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ της επίδοσης ασθενών με ΔΔ σε ύφεση και αυτής των υγιών μαρτύρων σε καμία από τις δύο συνιστώσες της ΘτΝ που εξέτασε, συλλογιστική (ToM-reasoning) vs αντιληπτική (ToM-decoding), παρόλο που χρησιμοποίησε δύο δοκιμασίες με υψηλή οικολογική εγκυρότητα, τη

δοκιμασία ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC) για την αξιολόγηση της συλλογιστικής ΘτΝ και τη συστοιχία διαβάσματος της σκέψης μέσω προσώπου και φωνής του Cambridge (The Cambridge Mindreading Face-Voice Battery-CAM) για την αξιολόγηση της αντιληπτικής ΘτΝ. Σε καμία περίπτωση δεν θα μπορούσαμε να πούμε ότι οι δοκιμασίες που χρησιμοποιήθηκαν στην εν λόγω μελέτη έχουν κάποια αντιστοιχία με αυτές που χρησιμοποιήσαμε στη δική μας μελέτη για την αξιολόγηση και διαφοροποίηση της νοητικής από τη συναισθηματική ΘτΝ. Η συστοιχία διαβάσματος της σκέψης μέσω προσώπου και φωνής του Cambridge (CAM) αξιολογεί την αντιληπτική ΘτΝ (social perceptual /mental state decoding) και όχι την συναισθηματική ΘτΝ μέσω συλλογιστικής, όπως την ορίσαμε στο αντίστοιχο υποκεφάλαιο, και η δοκιμασία ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC) είναι μία σύνθετη δοκιμασία, που περιλαμβάνει ερωτήσεις που αφορούν κλασικές έννοιες της ΘτΝ, συμπεριλαμβανομένης της πρώτης και δεύτερης τάξης εσφαλμένες πεποιθήσεις, την εξαπάτηση, τα ατοπήματα (faux pas), τις μεταφορές, τον σαρκασμό και την πειθώ, και ως εκ τούτου δεν αξιολογεί αμιγώς τη νοητική ΘτΝ.

Επιπλέον, τα ευρήματά μας δεν συμφωνούν ούτε με τη μοναδική μέχρι σήμερα μελέτη που βρήκε δυσλειτουργία της συναισθηματικής συνιστώσας της ΘτΝ αλλά όχι και της νοητικής ΘτΝ (Donohoe 2012). Οι Donohoe και συνεργάτες (2012) χρησιμοποιώντας τη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) για την μέτρηση της συναισθηματικής ΘτΝ και τη δοκιμασία υπαινιγμού (Hinting Task) για την μέτρηση της νοητικής ΘτΝ, εντόπισαν έλλειμμα της συναισθηματικής ΘτΝ, και όχι της νοητικής ΘτΝ. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι το εύρημα τους αυτό, πιθανά συνδέεται με διαφορές στην ευαισθησία των εργαλείων αξιολόγησης, και δεν αντανakλά πραγματικές λειτουργικές διαφορές. Και σε αυτήν την περίπτωση η δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the

Mind Test) δεν αποτελεί μέτρηση αμιγώς της συναισθηματικής ΘτΝ αλλά περιλαμβάνει και τη νοητική συνιστώσα και επιπλέον δεν αξιολογεί την συναισθηματική ΘτΝ μέσω συλλογιστικής αλλά την αντιληπτική ΘτΝ (social perceptual /mental state decoding), που αφορά στην αποκωδικοποίηση της ψυχικής κατάστασης των άλλων μέσω οπτικών και λεκτικών σημάτων, όπως μορφασμούς και εκφράσεις του προσώπου (Shamay-Tsoory et al. 2007).

3.2. Η δυσλειτουργία της ΘτΝ ως σταθερό χαρακτηριστικό της Διπολικής Διαταραχής

Το **δεύτερο** ερευνητικό μας ερώτημα αφορούσε στο κατά πόσον, η δυσλειτουργία της ΘτΝ αποτελεί μόνιμο και σταθερό χαρακτηριστικό της νόσου (trait) ή ένα προσωρινά εμφανιζόμενο έλλειμμα σχετιζόμενο με την κατάσταση της νόσου (state), δηλαδή εάν εμφανίζεται και στην ύφεση ή μόνο στα επεισόδια της ΔΔ. Όπως προαναφέραμε, βάσει των ευρημάτων της παρούσας μελέτης, δυσλειτουργία της ΘτΝ παρατηρείται σε όλες τις φάσεις της νόσου (και στην ύφεση και στα επεισόδια). Πιο συγκεκριμένα, τα ευρήματά μας υποστηρίζουν την υπόθεση μας ότι θα εμφανιστούν μεν ελλείμματα της ΘτΝ τόσο στην οξεία φάση όσο και στην ύφεση της διαταραχής, δηλαδή ότι είναι μόνιμο χαρακτηριστικό της νόσου (trait), ωστόσο ο τύπος και η βαρύτητα της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στην ύφεση, θα διαφέρουν από αυτών της οξείας φάσης. Πιο ειδικά, οι ασθενείς με ΔΔ στη διάρκεια του επεισοδίου – τόσο οι ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο όσο και οι ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο – παρουσίασαν σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες σημαντικά ελλείμματα σε όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ που ελέγχθηκαν, με μόνη εξαίρεση τη βαθμολογία στη *Δοκιμασία Faux Pas – Αναγνώριση*. Όταν όμως οι ασθενείς εμφάνισαν ύφεση συμπτωμάτων, δεν παρουσίαζαν πλέον σημαντική διαφορά από τους υγιείς μάρτυρες στη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποιήσης*. Στις άλλες δοκιμασίες της ΘτΝ οι διαφορές

μεταξύ ασθενών και μαρτύρων παρέμειναν στατιστικά σημαντικές και στη νορμοθυμία. Ωστόσο, παρουσιάστηκε μείωση του μεγέθους της διαφοράς στις βαθμολογίες μεταξύ επεισοδίου και ύφεσης, ιδιαίτερα στις δύο βαθμολογίες της *Δοκιμασίας Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* και *Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος*, οπότε και παρατηρήθηκε σημαντική διαφοροποίηση ως προς τον βαθμό βαρύτητας των ελλειμμάτων από την οξεία φάση στην φάση ύφεσης των συμπτωμάτων, στην οποία εμφανίζονται βελτιωμένα. Από την άλλη πλευρά, όλα τα ελλείμματα παραμένουν στατιστικώς σημαντικά και κατά την ύφεση των συναισθηματικών συμπτωμάτων, με μόνη εξαίρεση την επίδοση των ασθενών στη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης*, στην οποία το έλλειμμα εξαφανίστηκε στην φάση ύφεσης.

Όσον αφορά τις διαφοροποιήσεις στη μεταβολή από την πρώτη εκτίμηση στην επανεκτίμηση ($T1 - T2$), ελέγχθηκαν μέσω μοντέλων πολλαπλής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή την τιμή επανεκτίμησης και με ανεξάρτητες μεταβλητές, την τιμή αρχικής εκτίμησης και την ομάδα – ασθενείς έναντι υγιών μαρτύρων και ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο έναντι ασθενών σε μανιακό επεισόδιο. Ωστόσο, καμία διαφοροποίηση μεταξύ των ομάδων στις μεταβολές δεν βρέθηκε να είναι στατιστικά σημαντική. Το προφίλ της λειτουργίας της ΘtN στους ασθενείς κατά τη διάρκεια του επεισοδίου της νόσου και στη νορμοθυμία απεικονίζει σημαντικές μεταβολές – δηλαδή μεγάλου μεγέθους βελτίωση στις επιδόσεις από το επεισόδιο στη νορμοθυμία – στη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης*, και στις δύο βαθμολογίες της *Δοκιμασίας Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* και *Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος*.

Η βιβλιογραφία συνηγορεί με ισχυρά ευρήματα υπέρ της ύπαρξης μόνιμου ελλείμματος της ΘtN, δηλαδή τόσο στην οξεία φάση όσο και στην ύφεση της ΔΔ.

Συγκεκριμένα, όπως προαναφέραμε αναλυτικά στο πρώτο ερευνητικό ερώτημα, υπάρχουν έντεκα συνολικά μελέτες που αξιολόγησαν τη ΘτΝ σε ασθενείς κατά τη διάρκεια συναισθηματικού επεισοδίου. Οι εννέα εξ αυτών (Kerr et al. 2003; Bohnstein et al. 2006; Schenkel et al. 2008; Bazin et al. 2009; Wolf et al. 2010; Rosell & Van Rheenen 2013; Wiener et al. 2013; Schenkel et al. 2014; Bodnar et al. 2017) βρήκαν σημαντικού βαθμού ελλείμματα της ΘτΝ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Η δυσλειτουργία της ΘτΝ ανιχνεύτηκε τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς (Schenkel et al. 2008; 2014) μέσω δοκιμασιών διαφορετικής φύσεως και βαθμού δυσκολίας. Αντιθέτως, μόνο δύο μελέτες δεν ανίχνευσαν δυσλειτουργία της ΘτΝ στην οξεία φάση της νόσου (Sarfati & Hardy- Bayle 1999; Marjoram et al. 2005). Στις δύο αυτές μελέτες, το δείγμα των ασθενών με ΔΔ ήταν ιδιαίτερα μικρό (N= 10 και N=8, αντίστοιχα) και αυτός θα μπορούσε να είναι ο λόγος μη ανίχνευσης στατιστικά σημαντικών διαφορών. Επιπλέον, η μετα-ανάλυση των Bora και συνεργατών βρήκε μεγάλο μέγεθος επίδρασης ($d = 1,23$) των ελλειμμάτων της ΘτΝ σε ασθενείς σε οξεία φάση της νόσου (Bora et al. 2016). Κατά συνέπεια, βάσει των παραπάνω ευρημάτων η ΘτΝ δυσλειτουργεί σημαντικά όταν οι ασθενείς με ΔΔ βιώνουν κάποιο συναισθηματικό επεισόδιο.

Όσον αφορά την ύφεση της διαταραχής, όπως προαναφέραμε αναλυτικά στο πρώτο ερευνητικό ερώτημα, είκοσι συνολικά μελέτες διερεύνησαν την ύπαρξη δυσλειτουργίας της ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ σε νορμοθυμία, θέτοντας αυστηρά κριτήρια για τον ορισμό της νορμοθυμίας (HAMD <7, YMRS <10). Δεκαπέντε εξ αυτών κατέδειξαν σημαντικά ελλείμματα της ΘτΝ στους νορμοθυμικούς ασθενείς με ΔΔ (Inoue et al. 2004; Olley et al. 2005; Bora et al. 2005; Caponigro 2007; Lahera et al. 2008; Malhy et al. 2008; Shamay- Tsoory et al. 2009; Martino et al. 2011; Budak 2011; Sakarya 2012; Lahera et al. 2012; Ibanez et al. 2012; Simon et al. 2013;

Andrews 2013; Benito et al. 2013) μέσω αξιολόγησης με ποικίλες και διαφορετικής δυσκολίας δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ. Επιπλέον, δυο πρόσφατες μετα-αναλύσεις, ανέδειξαν ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ στη νορμοθυμία είναι μεσαίου μεγέθους επίδρασης ($0,5 < d < 0,8$) (Samame et al. 2012; Bora et al. 2016). Ωστόσο, υπάρχουν και ορισμένες μελέτες που δεν βρήκαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ στην ύφεση (Kerr et al. 2003; Martino et al. 2011; Ozel- Kizil 2012; Purcell et al. 2013; Simon et al. 2013; Caletti et al. 2013; Barrera et al. 2013; Ibanez et al. 2012). Σε αυτές τις μελέτες διαπιστώθηκαν κάποιες μεθοδολογικές αδυναμίες που ενδεχομένως να συνέβαλαν στα αρνητικά ευρήματα. Ορισμένες περιελάμβαναν στο δείγμα πολύ μικρό αριθμό ασθενών με ΔΔ (10-13 ασθενείς) (Kerr et al. 2003; Ozel- Kizil 2012; Barrera et al. 2013), που είναι περιοριστικό για την εξαγωγή ασφαλών αποτελεσμάτων αλλά και για την εφαρμογή πολύπλοκων στατιστικών χειρισμών. Άλλες πάλι μελέτες, χρησιμοποίησαν δείγμα που αποτελείτο εν μέρει ή εξ ολοκλήρου από ασθενείς με ΔΔ II (Ibanez et al. 2012; Caletti et al. 2013; Barrera et al. 2013). Οι μελέτες αυτές δεν μπορούν να συγκριθούν με εκείνες των ασθενών με ΔΔ I, καθώς η ΔΔ II είναι μεν παρόμοια διαταραχή με τη ΔΔ I αλλά με ηπιότερη συνήθως συμπτωματολογία και με λιγότερα συνοδά νοητικά ελλείμματα. Άλλες πάλι μελέτες, χρησιμοποίησαν εργαλεία που πιθανώς δεν ήταν έγκυρα για την αξιολόγηση της ΘτΝ ή επαρκώς ευαίσθητα, στην ανίχνευση στατιστικά σημαντικών διαφορών όπως η δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) (Martino et al. 2011; Purcell et al. 2013) ή χρησιμοποίησαν τη βραχεία μορφή της Δοκιμασίας Αναγνώρισης Ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) (Ozel- Kizil 2012).

Παρόλο που τα ευρήματα των παραπάνω ερευνών φαίνονται αντιφατικά, η πλειονότητα των μελετών της ΘτΝ στη ΔΔ που όρισαν με αυστηρά κριτήρια την

ύφεση της συμπτωματολογίας βρήκαν σημαντική δυσλειτουργία της ΘτΝ. Ως εκ τούτου, πρέπει να συμπεράνουμε ότι τα ελλείμματα της ΘτΝ δεν υπάρχουν μόνο στην οξεία φάση της νόσου αλλά φαίνεται να εμμένουν και μετά την ύφεση των συναισθηματικών επεισοδίων, καταδεικνύοντας ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ αποτελεί μόνιμο και σταθερό χαρακτηριστικό της ΔΔ (trait). Ωστόσο, από τα ευρήματα αυτά δεν μπορεί σαφώς να διευκρινιστεί αν υπάρχουν διαφοροποιημένα πρότυπα δυσλειτουργίας της ΘτΝ (π.χ. σε βαρύτητα ή αναφορικά με τις συνιστώσες) στις διαφορετικές φάσεις της ΔΔ όπως επίσης και άλλοι συγχυτικοί ή/και αστάθμητοι παράγοντες, όπως το είδος και η δοσολογία της φαρμακευτικής αγωγής που μπορεί να την επηρεάσουν. Επιπλέον, για την πληρέστερη τεκμηρίωση της υπόθεσης μας ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ αποτελεί μόνιμο χαρακτηριστικό της νόσου (trait), χρειάζεται να γίνει περαιτέρω έρευνα προκειμένου να διερευνηθεί εκτενώς κατά πόσο αυτά τα ελλείμματα προηγούνται της νόσου ή όχι, σε ασθενείς σε πρώτο επεισόδιο μανίας καθώς και σε υγιείς συγγενείς των ασθενών με ΔΔ. Η ανακάλυψη πιθανών πρώιμων προειδοποιητικών σημείων και η αναγνώριση πρώιμων σταδίων της διπολικής νόσου, πριν το πρώτο μανιακό επεισόδιο, είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθόσον μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη παρεμβάσεων πρόληψης ή καθυστέρησης της έναρξης της διαταραχής.

3.3 Η επίδραση κλινικών παραγόντων στη δυσλειτουργία της ΘτΝ στη Διπολική Διαταραχή

Το **τρίτο** ερευνητικό μας ερώτημα ήταν κατά πόσον ο βαθμός δυσλειτουργίας της ΘτΝ επηρεάζεται από κλινικούς παράγοντες, όπως η βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων, ο τύπος του επεισοδίου ή/και το ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων.

3.3.1 Η επίδραση των συμπτωμάτων στη ΘτΝ

Σύμφωνα με τα ευρήματα της μελέτης μας, η δυσλειτουργία της ΘτΝ συσχετίζεται με την κλινική βαρύτητα των επεισοδίων κατάθλιψης ή μανίας των ασθενών που ελέγχθηκαν, ενώ φάνηκε ότι οι δύο τύποι επεισοδίων διαφέρουν ως προς τη συσχέτιση της κλινικής βαρύτητάς τους με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ. Συγκεκριμένα, κατά τη διάρκεια του επεισοδίου στους ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο οι βαθμολογία στις κλίμακες HDRS και YMRS δεν συσχετιζόταν σημαντικά με καμία επίδοση στις δοκιμασίες της ΘτΝ ενώ στους ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας στην κλίμακα HDRS και στις δύο βαθμολογίες της Δοκιμασίας *Faux Pas – Αναγνώριση* ($p = 0,40$) και *Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* ($p = 0,35$), καθώς επίσης σημαντική αρνητική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της βαθμολογίας στην κλίμακα YMRS και στη Δοκιμασία *Υπαινιγμού* ($p = -0,40$). Φαίνεται λοιπόν ότι όσον αφορά τους ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο, η ύπαρξη καταθλιπτικών συμπτωμάτων συνδέεται με μεγαλύτερη ικανότητα στην αναγνώριση κοινωνικών ατοπημάτων και στην κατανόηση του συναισθηματικού αντίκτυπου αυτών, ενώ παράλληλα η βαρύτητα των μανιακών συμπτωμάτων τους συνδέεται με μειωμένη ικανότητα στην κατανόηση των υπαινιγμών στις κοινωνικές αλληλεπιδράσεις.

Συνεπώς τα ευρήματα μας δεν επιβεβαιώνουν συνολικά την υπόθεση μας ότι η βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια επεισοδίου θα σχετίζεται με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ, παρά μόνο σε ό,τι αφορά τους ασθενείς σε μανιακό και όχι σε καταθλιπτικό επεισόδιο. Τα ευρήματα μας συμφωνούν με δύο μελέτες των Schenkel και συνεργατών (2008, 2014) που βρήκαν ότι η βαρύτητα των μανιακών συμπτωμάτων παιδιατρικών ασθενών με ΔΔ σε οξεία φάση μανίας επιβαρύνει την λειτουργία της ΘτΝ (Δοκιμασίες υπαινιγμού, συναισθηματικής ιστορίας και

διαβάσματος του νου στα μάτια, αντίστοιχα). Αντιθέτως, οι Bohnstein και συνεργάτες (2006) και οι Wolf και συνεργάτες (2010) δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας των μανιακών και των καταθλιπτικών συμπτωμάτων σε ασθενείς σε οξεία φάση και της επίδοσης τους στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ (δοκιμασίες εσφαλμένης πεποίθησης μέσω εικονογραφημένων ιστοριών και δεύτερης τάξης εσφαλμένης πεποίθησης, αντίστοιχα). Στις υπόλοιπες μελέτες ασθενών σε οξεία φάση δεν πραγματοποιήθηκαν συσχετίσεις μεταξύ της βαρύτητας των κλινικών συμπτωμάτων και της ΘτΝ.

Στην ύφεση, βρέθηκαν σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις της βαθμολογίας ανάμεσα στην κλίμακα HDRS και στη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* ($\rho = -0,28$) και μεταξύ της βαθμολογίας στην YMRS και στη *Δοκιμασία Υπαινιγμού* ($\rho = -0,33$). Αυτό σημαίνει ότι όσο πιο έντονα καταθλιπτικά συμπτώματα έχουν ασθενείς σε ύφεση (υπολειμματικά συμπτώματα), τόσο μικρότερη η ικανότητα τους να κατανοούν τον συναισθηματικό αντίκτυπο των κοινωνικών ατοπημάτων και όσο πιο έντονα υπολειμματικά μανιακά συμπτώματα υπάρχουν, τόσο μικρότερη η ικανότητα των ασθενών να κατανοούν τον υπαινιγμό που υποκρύπτει ο έμμεσος προφορικός λόγος. Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει κάποια επίδραση των κλινικών συμπτωμάτων στην επίδοση των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, κυρίως στην ύφεση χωρίς ωστόσο να είναι ιδιαίτερα ισχυρή, εφόσον το μέγεθος των συσχετίσεων που ήταν στατιστικά σημαντικές, ήταν μικρό προς μέτριο (λίγο μικρότερο ή λίγο μεγαλύτερο του 0,3). Η βαθμολογία της κλίμακας BPRS δεν βρέθηκε να σχετίζεται σημαντικά με καμία επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ ούτε στο επεισόδιο – καταθλιπτικό ή μανιακό – ούτε στη νορμοθυμία. Συνεπώς η βαρύτητα των ψυχωσικού τύπου συμπτωμάτων, όταν αυτά

εμφανίζονται στη διάρκεια των καταθλιπτικών ή των μανιακών επεισοδίων της νόσου, δεν φαίνεται να επηρεάζει τη λειτουργία της ΘτΝ.

Κατά συνέπεια, η υπόθεση μας ότι τα υπολειμματικά συναισθηματικά συμπτώματα θα σχετίζονταν με το βαθμό δυσλειτουργίας στην ύφεση της διαταραχής, δεν επιβεβαιώθηκε, παρότι επισημάνθηκαν ορισμένες σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις μεταξύ της βαθμολογίας στην κλίμακα HDRS και στη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* και μεταξύ της βαθμολογίας στην κλίμακα YMRS και στη *Δοκιμασία Υπαινιγμού*, οι οποίες όμως ήταν ήπιου βαθμού. Πρέπει ωστόσο να λάβουμε υπόψιν ότι οι ασθενείς μας βρίσκονταν σε αυστηρά οριζόμενη συνδρομική ύφεση και κατά συνέπεια το εύρος διακύμανσης της βαρύτητας των συμπτωμάτων ήταν μικρό. Τα ευρήματα μας συμφωνούν με τα αντίστοιχα παλαιότερων μελετών στις περισσότερες των οποίων, ανεξαρτήτως μεγέθους του δείγματος δεν ανιχνεύτηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας των συμπτωμάτων και της επίδοσης στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, ανεξάρτητα από τη δοκιμασία αξιολόγησης που χρησιμοποιήθηκε [δοκιμασίες διαβάσματος του νου στα μάτια, τοποθέτησης των εικόνων στη σειρά, εσφαλμένης πεποίθησης μέσω εικονογραφημένων ιστοριών, υπαινιγμού, αναγνώρισης συμπερασμάτων σε κοινωνικά πλαίσια (TASIT) και ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC)] (Montag et al. 2010; Wolf et al. 2010; Cusi et al. 2012; Donohoe et al. 2012; Van Rheenen & Rossell 2013; Lee et al. 2013; Lahera et al. 2015). Τα ευρήματα των παραπάνω μελετών φαίνεται να υποστηρίζουν ότι το παρατηρούμενο έλλειμμα της ΘτΝ στη ΔΔ δεν οφείλεται στη διακύμανση της διάθεσης, αλλά μάλλον συνιστά μόνιμο χαρακτηριστικό της νόσου. Ωστόσο, υπάρχουν δύο μελέτες με αντίθετα ευρήματα, που βρήκαν ότι η βαρύτητα των υπολειμματικών καταθλιπτικών συμπτωμάτων συσχετίζεται με χαμηλότερη επίδοση

στις πρώτης και δεύτερης τάξης ερωτήσεις της ΘτΝ αφενός (Mc Kinnon et al. 2010) και αφετέρου ότι η βαρύτητα των υπολειμματικών καταθλιπτικών και μανιακών συμπτωμάτων συσχετίζεται με χαμηλότερη επίδοση στη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) (Simon et al. 2013). Το εύρημα των Simon και συνεργατών συμφωνεί μερικώς με το εύρημα της παρούσας μελέτης περί συσχέτισης της βαθμολογίας στην κλίμακα HDRS με τη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου*. Αντίθετα με τις υπόλοιπες μελέτες, τα ευρήματα των δύο τελευταίων μελετών υπογραμμίζουν τη σημασία των υπολειμματικών συμπτωμάτων και αποτελούν ενδείξεις ότι ενδεχομένως τα ελλείμματα της ΘτΝ στους ασθενείς με ΔΔ στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ να σχετίζονται με τη φάση της νόσου. Τα ευρήματα των προαναφερόμενων μελετών δείχνουν αντιφατικά ως προς την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ των υπολειμματικών συμπτωμάτων και της δυσλειτουργίας της ΘτΝ ή όχι. Είναι πιθανό να υπάρχει κάποια επίδραση των κλινικών συμπτωμάτων στην επίδοση των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, χωρίς ωστόσο αυτή να είναι ιδιαίτερα ισχυρή και κυρίως φαίνεται να εξαρτάται από τη δοκιμασία αξιολόγησης της ΘτΝ. Επιπρόσθετα, υπεισέρχονται και άλλοι συγχυτικοί παράγοντες με πιθανή επίδραση στη ΘτΝ, όπως η λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή.

3.3.2 Τύπος επεισοδίου και ΘτΝ

Τα ευρήματά μας επιβεβαιώνουν την υπόθεσή σύμφωνα με την οποία ο τύπος του επεισοδίου (κατάθλιψη ή μανία) δεν θα σχετιζόταν με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ, άρα ο ίδιος βαθμός δυσλειτουργίας θα εμφανιζόταν τόσο στην φάση της κατάθλιψης όσο και στη φάση της μανίας. Η μόνη διαφοροποίηση που βρέθηκε μεταξύ των δύο τύπων επεισοδίου ήταν ότι δυσλειτουργία της ΘτΝ στη *Δοκιμασία Υπαινιγμού*

επέδειξαν μόνο όσοι ασθενείς βρίσκονταν σε μανιακό επεισόδιο και όχι όσοι βρίσκονταν σε καταθλιπτικό επεισόδιο. Δύσκολα μπορούν να βρεθούν πιθανές εξηγήσεις για αυτό το εύρημα, δηλαδή αναφορικά με το έλλειμμα ειδικά των ασθενών σε μανιακό επεισόδιο ως προς την ικανότητα τους να κατανοούν τον υπαινιγμό που υποκρύπτει ο έμμεσος προφορικός λόγος, χωρίς να εμφανίζουν διαφοροποίηση σε καμία άλλη από τις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη. Αξίζει επίσης να επισημανθεί ότι αυτή η διαφοροποίηση μεταξύ των δύο υπο-ομάδων ασθενών (καταθλιπτικών ή μανιακών) παραμένει και στην ύφεση της συμπτωματολογίας. Φαίνεται ότι παρά την αποδρομή του μανιακού επεισοδίου ο χρόνος δεν ήταν επαρκής ώστε να επιτρέψει την περαιτέρω βελτίωση της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στους ασθενείς που βρίσκονταν σε μανιακό επεισόδιο, υποδεικνύοντας ίσως μεγαλύτερου βαθμού δυσλειτουργία των ασθενών σε μανιακό επεισόδιο στην ικανότητα συλλογισμού και κριτικής σκέψης. Από τις προηγούμενες μελέτες που διενεργήθηκαν σε ασθενείς σε οξεία φάση της ΔΔ, μόνο τέσσερις διαχώρισαν το συνολικό δείγμα των ασθενών σε καταθλιπτικό και σε μανιακό επεισόδιο και έκαναν συγκρίσεις μεταξύ τους ως προς την επίδοση τους στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ. Οι Kerr και συνεργάτες (2003) και οι Bodnar και συνεργάτες (2107) ανίχνευσαν διαφορές στις επιδόσεις των δύο υπο-ομάδων ασθενών καθώς τόσο οι ασθενείς σε καταθλιπτικό όσο και οι ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο σημείωσαν δυσλειτουργία στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, αλλά οι ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο είχαν χειρότερη επίδοση από αυτή των ασθενών σε καταθλιπτικό επεισόδιο σε όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ που χρησιμοποιήθηκαν [(δοκιμασίες πρώτης και δεύτερης τάξης εσφαλμένης πεποίθησης (False Belief Task), αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test), διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Eyes in the Mind Test) και παράξενων

ιστοριών (The Strange Stories Task)]. Οι Kerr και συνεργάτες (2003) αποδίδουν την πτωχότερη επίδοση των ασθενών σε μανιακό επεισόδιο στη δοκιμασία πρώτης και δεύτερης τάξης εσφαλμένης πεποίθησης (False Belief Task) στη χαμηλή μέτρηση IQ των ασθενών σε μανιακό επεισόδιο εν συγκρίσει με τους ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο και τους ασθενείς σε ύφεση, ενώ οι Bodnar και συνεργάτες (2017) ανίχνευσαν αυτή τη διαφορά μέσω της δοκιμασίας αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) και ιδιαίτερα στη συναισθηματική συνιστώσα της δοκιμασίας, αποδίδοντας τη διαφορά στη συσχέτιση της συναισθηματικής συνιστώσας με την πτωχή επίδοση στις εκτελεστικές λειτουργίες (ικανότητα σχεδιασμού και εναλλαγής κατεύθυνσης) (WCST). Επιπρόσθετα, στη μελέτη των Bazin και συνεργατών (2009) μόνο οι ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο υπολείπονταν σημαντικά στις ιστορίες απόδοσης πρόθεσης (Intention Stories Task) σε σύγκριση τόσο με τους ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο όσο και με τους υγιείς μάρτυρες. Αντιθέτως, οι Wolf και συνεργάτες (2010) βρήκαν ότι δεν διέφερε η επίδοση των ασθενών σε καταθλιπτικό και εκείνων σε μανιακό επεισόδιο στη δοκιμασία τοποθέτησης των εικόνων στη σειρά (Picture Sequencing Task), καθώς και οι δύο υπο-ομάδες ασθενών επέδειξαν σημαντικά ελλείμματα της ΘτΝ σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες.

Στη μελέτη μας η μόνη διαφορά μεταξύ των δύο υπο-ομάδων ασθενών ανιχνεύτηκε μέσω της *Δοκιμασίας Υπαινιγμού* - μόνο οι ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο επέδειξαν δυσλειτουργία αλλά όχι οι ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο – και όχι μέσω των υπολοίπων δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ. Οι προϋπάρχουσες μελέτες που διερεύνησαν την ύπαρξη διαφορών μεταξύ των δυο επεισοδίων διαφοροποιούνται από τη δική μας ως προς το ότι: α) είτε βρήκαν σημαντική δυσλειτουργία και στα δύο επεισόδια της διαταραχής (Kerr et al. 2003; Bodnar et al. 2017) αλλά με τους ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο να υπολείπονται σοβαρά των

ασθενών σε καταθλιπτικό επεισόδιο, β) είτε βρήκαν σημαντική δυσλειτουργία μόνο στους ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο σε σύγκριση με τους ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο και τους υγιείς συμμετέχοντες στις ιστορίες απόδοσης πρόθεσης (Intention Stories Task) (Bazin et al. 2009) γ) ή δεν βρήκαν καμία διαφορά μεταξύ των δύο επεισοδίων στην επίδοση τους στη δοκιμασία τοποθέτησης των εικόνων στη σειρά (Picture Sequencing Task) καθώς και οι δύο κλινικές υπο-ομάδες υπολείπονταν σημαντικά των υγιών συμμετεχόντων (Wolf et al. 2010). Από τα προαναφερόμενα ευρήματα προκύπτει ότι οι ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο τείνουν να επιδεικνύουν χαμηλότερη επίδοση σε σύγκριση με τους ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο ή να επιδεικνύουν αμιγώς εκείνοι δυσλειτουργία, σε κάποιες δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ. Αυτό το προεξάρχον έλλειμμα των ασθενών σε μανιακό επεισόδιο ενδεχομένως να οφείλεται στα συμπτώματα του μανιακού επεισοδίου που συχνά είναι μεγαλύτερης κλινικής βαρύτητας σε σχέση με αυτά του καταθλιπτικού επεισοδίου και δεν επιτρέπουν επαρκή κριτική σκέψη, ικανότητα αναστολής μίας παρορμητικής λανθασμένης απάντησης λόγω υπερβολικής ταχύτητας της σκέψης και ικανότητα αναστολής της παρόρμησης και την ύπαρξη ορθού συλλογισμού. Επιπλέον, τα ευρήματα της δικής μας μελέτης και συγκεκριμένα αυτά που αφορούν τη *Δοκιμασία Υπαιγιμού*, συμφωνούν με εκείνα των Bazin και συνεργατών (2009) που χρησιμοποίησαν τις Ιστορίες Απόδοσης Πρόθεσης (Intention Stories Task) και βρήκαν επίσης φτωχότερη επίδοση των ασθενών σε μανιακό επεισόδιο σε σύγκριση με τους ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο. Και οι δύο δοκιμασίες αξιολογούν την ικανότητα απόδοσης πρόθεσης ώστε να είναι δυνατή η κατανόηση του έμμεσου νοήματος. Φαίνεται ότι αυτή η ικανότητα παραβλάπτεται πιο σοβαρά στους ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο, πιθανόν για τους λόγους που προαναφέραμε. Σε κάθε

περίπτωση τα ανωτέρω αποτελούν μία πιθανή εξήγηση και χρειάζεται να διερευνηθούν περαιτέρω.

3.3.3 Ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων και ΘτΝ

Τέλος, η υπόθεση μας ότι το ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων δεν θα σχετιζόταν με τη βαρύτητα των ελλειμμάτων της ΘτΝ επιβεβαιώθηκε πλήρως, καθώς το θετικό ιστορικό ψυχωσικού επεισοδίου δεν βρέθηκε να σχετίζεται με καμία επίδοση των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ ούτε στο επεισόδιο ούτε στη νορμοθυμία. Οι συγκρίσεις των επιδόσεων σε όλες τις βαθμολογίες στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ μεταξύ όσων ασθενών με ΔΔ είχαν ψυχωσικό επεισόδιο στο ιστορικό τους ($n = 41$) και όσων δεν είχαν ($n = 30$), απέδωσαν στατιστικά μη-σημαντικές διαφορές ($p > 0,05$), τόσο για τις επιδόσεις στο επεισόδιο όσο και για αυτές στην ύφεση. Τα ευρήματα μας συμφωνούν με τη βιβλιογραφία καθώς τόσο οι μελέτες που ανίχνευσαν έλλειμμα της ΘτΝ στους ασθενείς με ΔΔ και ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων (Bora et al. 2005; Lahera et al. 2008), όσο και οι μελέτες που δεν βρήκαν δυσλειτουργία της ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ και ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων (Thaler et al. 2013; Lee et al. 2013), δεν ανέδειξαν συσχέτιση της ΘτΝ με το ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων σε καμία από τις δοκιμασίες που χρησιμοποίησαν (δοκιμασίες υπαινιγμού, διαβάσματος του νου στα μάτια, παράξενων ιστοριών της Harpe, αναγνώρισης συμπερασμάτων σε κοινωνικά πλαίσια (TASIT)). Επίσης, μία πρόσφατη μετα-ανάλυση δεν ανέδειξε σημαντική επίδραση του ιστορικού των ψυχωσικών συμπτωμάτων στην επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ στους ασθενείς με ΔΔ, παρά μόνο μία τάση φτωχότερης επίδοσης των ασθενών με ΔΔ και ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων έναντι των ασθενών χωρίς ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων, η οποία ήταν μικρού μεγέθους ($d = 0,25$) (Bora & Pantelis 2015). Αξίζει τέλος να αναφερθεί ότι δύο μόνο μελέτες

εξαιρούνται, η μελέτη των Marjoram και συνεργατών (2005) και εκείνη των Rossell & Van Rheenen (2013) χρησιμοποιώντας τις δοκιμασίες υπαινιγμού και κατανόησης ιστορίας αντίστοιχα, βρήκαν συσχέτιση στο όριο της στατιστικής σημαντικότητας μεταξύ των ελλειμμάτων της ΘτΝ και της ύπαρξης παραληρητικών ιδεών στην οξεία φάση της ΔΔ.

Βάσει των παραπάνω, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι τα ψυχωσικά συμπτώματα στη ΔΔ δεν φαίνεται να ευθύνονται για τη δυσλειτουργία της ΘτΝ, ούτε να την επιβαρύνουν σημαντικά. Αντιθέτως, τα νοητικά ελλείμματα φαίνεται να συμβάλλουν και να επηρεάζουν σημαντικά, τόσο τη γενική λειτουργικότητα και ενδεχομένως τη ΘτΝ στους ασθενείς με ΔΔ.

3.4 Η επίδραση άλλων νοητικών λειτουργιών στη ΘτΝ

Το **τέταρτο** ερευνητικό μας ερώτημα αφορούσε στην πιθανότητα η δυσλειτουργία της ΘτΝ στη ΔΔ να προκύπτει εξ ολοκλήρου ή να επηρεάζεται από ελλείμματα σε άλλες βασικές νοητικές λειτουργίες.

Αρχικά πρέπει να αναφέρουμε ότι οι συσχετίσεις των επιδόσεων των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ με τις επιδόσεις στις άλλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη, εμφάνισαν μερικές διαφοροποιήσεις μεταξύ επεισοδίου και ύφεσης. Επίσης, οι συσχετίσεις αυτές διαφοροποιούνταν σημαντικά ανάλογα με τις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ. Κατά τη διάρκεια του επεισοδίου, δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση ανάμεσα στις επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ και στις άλλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες με μεγάλη ισχύ ($p > 0,50$). Συσχετίσεις μεσαίας ισχύος ($p > 0,30$) αφορούσαν τη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης*, που βρέθηκε να σχετίζεται μόνο με τις δύο βαθμολογίες *Κατηγορίες* και *Λάθη εμμονής* της δοκιμασίας WCST (σχεδιασμός και η

νοητική ευελιξία εκ των εκτελεστικών λειτουργιών), καθώς και τη *Δοκιμασία Υπαινιγμού*, που βρέθηκε να σχετίζεται με τις δύο υποδοκιμασίες *Λεξιλόγιο* και *Σχέδια με κύβους* της δοκιμασίας *WAIS* (γενική νοητική ικανότητα και οπτικοχωρικές ικανότητες), με όλες τις βαθμολογίες της δοκιμασίας *RAVLT* πλην της *Άμεσης μνήμης* και της *Αναγνώρισης*, με τις δύο βαθμολογίες *Άμεση* και *Καθυστερημένη ανάκληση* της δοκιμασίας *Babcock* και με τη δοκιμασία *TMT – B*. Όσον αφορά τη *Δοκιμασία Faux Pas*, η επίδοση στη *Δοκιμασία Faux Pas – Αναγνώριση* σχετιζόταν αποκλειστικά με όλες τις βαθμολογίες της δοκιμασίας *RAVLT*, πλην της *Άμεσης μνήμης*. Η επίδοση στη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* σχετιζόταν με τη υποδοκιμασία *Λεξιλόγιο* του *WAIS*, με όλες τις βαθμολογίες της δοκιμασίας *RAVLT* πλην της *Άμεσης μνήμης* και της *Αναγνώρισης*, με τη βαθμολογία *Καθυστερημένη ανάκληση* της δοκιμασίας *Babcock* και με τη δοκιμασία *TMT – B*. Η επίδοση στη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση νοητικού σφάλματος* σχετιζόταν με τη υποδοκιμασία *Λεξιλόγιο* της δοκιμασίας *WAIS*, με τις βαθμολογίες *Χρώμα* και *Παρεμβολή* της δοκιμασίας *Stroop*, με τις βαθμολογίες *Άμεση* και *Καθυστερημένη ανάκληση* της δοκιμασίας *RAVLT* και με τη δοκιμασία *TMT – B*. Η επίδοση στη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος* σχετιζόταν με μεσαία ισχύ μόνο με τη δοκιμασία *TMT – B*.

Όσον αφορά τους ασθενείς που βρίσκονταν σε νορμοθυμία, επίσης δεν βρέθηκαν συσχετίσεις με μεγάλη ισχύ ($p > 0,50$) ανάμεσα στις επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της *ΘτΝ* και στις άλλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Οι συσχετίσεις που είχαν μεσαία ισχύ ($p > 0,30$) αφορούσαν τη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης*, που βρέθηκε να σχετίζεται με τις δύο υποδοκιμασίες *Σχέδια με κύβους* και *Μνήμη αριθμών – Ευθεία* και *Αντίστροφη επανάληψη* του *WAIS*, με τις βαθμολογίες *Άμεση μνήμη* και *Καμπύλη μάθησης* της δοκιμασίας *RAVLT*, με τη

βαθμολογία *Καθυστερημένη ανάκληση* της δοκιμασίας *Babcock* και με τις δύο βαθμολογίες της δοκιμασίας *TMT – A* και *B*. Επίσης, αφορούσαν τη *Δοκιμασία Υπαινιγμού*, που βρέθηκε να σχετίζεται με τη βαθμολογία *Παρεμβολή* της δοκιμασίας *Stroop*, με όλες τις βαθμολογίες της δοκιμασίας *RAVLT* πλην της *Άμεσης μνήμης* και της *Βέλτιστης μάθησης* και με τις βαθμολογίες *Άμεση* και *Καθυστερημένη ανάκληση* της δοκιμασίας *Babcock*. Η επίδοση στη *Δοκιμασία Faux Pas – Αναγνώριση* σχετιζόταν μόνο με τη βαθμολογία *Άμεση μνήμη* της δοκιμασίας *RAVLT* και με τη δοκιμασία *TMT – B*. Η επίδοση στη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* σχετιζόταν με τις δύο υποκλίμακες *Λεξιλόγιο* και *Μνήμη αριθμών – Αντίστροφη επανάληψη* της δοκιμασίας *WAIS*, με όλες τις βαθμολογίες της δοκιμασίας *RAVLT* πλην της *Αναγνώρισης*, με τις βαθμολογίες *Άμεση* και *Καθυστερημένη ανάκληση* της δοκιμασίας *Babcock* και με τη δοκιμασία *TMT – B*. Τις ίδιες σημαντικές, μεσαίας ισχύος συσχετίσεις εμφάνισε και η επίδοση στη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση νοητικού σφάλματος* με τη μόνη προσθήκη της σημαντικής συσχέτισής της με τη δοκιμασία *TMT – A*. Η επίδοση στη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος* σχετιζόταν με την υποδοκιμασία *Λεξιλόγιο* της δοκιμασίας *WAIS*, με όλες τις βαθμολογίες της δοκιμασίας *RAVLT* πλην της *Άμεσης μνήμης* και της *Αναγνώρισης* και με την βαθμολογία *Άμεση ανάκληση* της δοκιμασίας *Babcock*.

Δεδομένου ότι καμία νευροψυχολογική δοκιμασία δεν σχετιζόταν ισχυρά με τις επιδόσεις των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ παρά μόνο κάποιες με μέτρια ισχύ τόσο κατά το επεισόδιο όσο και κατά την ύφεση, μπορούμε να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ στη ΔΔ (και πιο ειδικά με όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ που χρησιμοποιήσαμε) δεν εξαρτάται κατ' αποκλειστικότητα αλλά σαφώς επηρεάζεται από ελλείμματα σε άλλες βασικές

νοητικές λειτουργίες. Συνεπώς, τα ευρήματα μας συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης ενός «ειδικού ελλείμματος» της ΘτΝ, καθώς δεν δικαιολογείται πλήρως από την επίδραση των υποκείμενων ελλειμμάτων σε άλλες νοητικές λειτουργίες, που συνεκτιμήθηκαν. Εξ όσων γνωρίζουμε, μία μόνο μελέτη διερεύνησε την δυσλειτουργία της ΘτΝ στην οξεία φάση της ΔΔ με συσχετίσεις αντίστοιχες της δικής μας μελέτης. Συγκεκριμένα, οι Bodnar και συνεργάτες (2017) συμφώνησαν εν μέρει με τα ευρήματα μας βρίσκοντας συσχετίσεις μεταξύ της επίδοσης των ασθενών στη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) με τη δοκιμασία TMT-B (ταχύτητα επεξεργασίας, νοητική ευελιξία, ικανότητα αναστολής απάντησης) και με τις τρεις βαθμολογίες Κατηγορίες (ικανότητα σχεδιασμού), Απαντήσεις Σωστού Κριτηρίου (ικανότητα αντίληψης των σωστών κανόνων) και Συνολικά Λάθη (ικανότητα μεταβολής νοητικής κατεύθυνσης) της δοκιμασίας WCST. Συγκεκριμένα, στην εν λόγω μελέτη αναδείχτηκαν συσχετίσεις στους ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο μεταξύ της επίδοσης τους στη συνολική βαθμολογία της δοκιμασίας αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) με τη δοκιμασία TMT-B και με τις δύο βαθμολογίες Απαντήσεις Σωστού Κριτηρίου και Συνολικά Λάθη της δοκιμασίας WCST. Επίσης, αναδείχτηκαν συσχετίσεις μεταξύ της επίδοσης τους στη δοκιμασία Faux Pas –Νοητική συνιστώσα με τις δύο βαθμολογίες Συνολικά Λάθη και Απαντήσεις Σωστού Κριτηρίου της δοκιμασίας WCST, καθώς και μεταξύ της επίδοσης τους στη δοκιμασία Faux Pas – Συναισθηματική συνιστώσα με τη βαθμολογία Απαντήσεις Σωστού Κριτηρίου της δοκιμασίας WCST. Επιπλέον, συσχετίσεις αναδείχτηκαν και στους ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο, ωστόσο μόνο μεταξύ της επίδοσης τους στη δοκιμασία Faux Pas - Συναισθηματική συνιστώσα με τις τρεις βαθμολογίες Κατηγορίες, Συνολικά Λάθη και Απαντήσεις Σωστού Κριτηρίου της δοκιμασίας WCST.

Όσον αφορά τους ασθενείς σε ύφεση της συμπτωματολογίας, τα ευρήματα μας συμφωνούν μόνο με τη μελέτη των Martino και συνεργατών (2011), που βρήκε συσχέτιση μεταξύ της επίδοσης των ασθενών στη συνολική βαθμολογία της δοκιμασίας αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) με τη δοκιμασία TMT- A, και εν μέρει με τη μελέτη του Caponigro (2007), που βρήκε συσχέτιση μεταξύ της επίδοσης των ασθενών στη δοκιμασία εσφαλμένης πεποίθησης (False Belief Task) με το IQ. Επιπλέον, οι Bora και συνεργάτες (2005) βρήκαν συσχετίσεις μεταξύ της επίδοσης των ασθενών στη δοκιμασία υπαινιγμού (Hinting Task) με τις δύο βαθμολογίες της δοκιμασίας TMT – A και B, με τις δύο βαθμολογίες Κατηγορίες και Λάθη εμμονής της δοκιμασίας WCST και με τη δοκιμασία Continuous Performance Test (CPT), ενώ οι Simon και συνεργάτες (2013) βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της επίδοσης των ασθενών στη δοκιμασία αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test) (μία συνολική βαθμολογία) με τη βαθμολογία Λάθη εμμονής της δοκιμασίας WCST.

Ωστόσο υπάρχουν μελέτες που βρήκαν συσχετίσεις με ορισμένες νευροψυχολογικές δοκιμασίες χρησιμοποιώντας άλλες δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ. Για παράδειγμα, οι Andrews και συνεργάτες (2013) βρήκαν συσχετίσεις μεταξύ της επίδοσης των ασθενών στη νοητική συνιστώσα της δοκιμασίας Yoni (Yoni Task) με την προσοχή και την άμεση μνήμη (της νευροψυχολογικής συστοιχίας RBANS) και με τη νοητική ευελιξία (Brixton Test). Οι Olley και συνεργάτες (2005) βρήκαν συσχετίσεις μεταξύ της επίδοσης των ασθενών με ΔΔ στη δοκιμασία παράξενων ιστοριών (The Strange Stories Task) και της ικανότητας επίλυσης προβλήματος και σχεδιασμού (Stockings of Cambridge task - SOC) των εκτελεστικών λειτουργιών. Οι Wolf και συνεργάτες (2010) βρήκαν συσχετίσεις μεταξύ της επίδοσης των ασθενών στη δοκιμασία τοποθέτησης των εικόνων στη σειρά (Picture Sequencing Task) με το

IQ και τη βαθμολογία Λάθη εμμονής της δοκιμασίας WCST. Επιπρόσθετα, η Lahera και συνεργάτες (2008) και οι Rossell & Van Rheezen (2013) βρήκαν συσχετίσεις μεταξύ της επίδοσης των ασθενών στην ίδια δοκιμασία (παράξενες ιστορίες – The Strange Stories Task) με τα ελλείμματα διατήρησης της προσοχής (Asarnow's Span of Apprehension Test), την ικανότητα επίλυσης προβλήματος και σχεδιασμού (WCST) των εκτελεστικών λειτουργιών και με τη γενική νοητική ικανότητα. Αρκετές μελέτες βρήκαν συσχετίσεις μεταξύ της επίδοσης των ασθενών στη δοκιμασία διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Mind in the Eyes Test) με την υποκλίμακα Λεξιλόγιο της δοκιμασίας WAIS (Purcell et al. 2013), με τη γενική νοητική ικανότητα (IQ) (Donohoe et al. 2012), με την ταχύτητα επεξεργασίας (TMT-B), με τη διατήρησης της προσοχής (TMT- A), με την ικανότητα αναστολής της απόκρισης (Stroop – Παρεμβολή), με τη μάθηση και την άμεση και καθυστερημένη ανάκληση (RAVLT) (Bora et al. 2005). Τέλος, οι Montag και συνεργάτες (2010) βρήκαν συσχετίσεις της επίδοσης των ασθενών στη νοητική συνιστώσα της δοκιμασίας ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC) με τη λεκτική μνήμη (RAVLT).

Επιπρόσθετα, επιβεβαιώθηκε η υπόθεση μας ότι η δυσλειτουργία της ΘtN στην ύφεση θα επηρεαζόταν – εν μέρει – από ελλείμματα στις εξής νοητικές λειτουργίες: λεκτική μνήμη, προσοχή, εκτελεστικές λειτουργίες, μνήμη εργασίας, ταχύτητα επεξεργασίας. Όπως προέκυψε από τις σχετικές αναλύσεις, η επίδραση της ομάδας (ασθενείς / υγιείς) στις επιδόσεις στη *Δοκιμασία Υπαινηγμού* παρέμεινε στατιστικά σημαντική όταν εισήχθη η επίδραση της βαθμολογίας *Παρεμβολή* της δοκιμασίας *Stroop*, αλλά δεν ήταν πλέον σημαντική όταν εισήχθησαν άλλες επιδράσεις σε αντίστοιχα μοντέλα, συγκεκριμένα η επίδραση των βαθμολογιών

Βέλτιστη μάθηση, Καμπύλη μάθησης, Άμεση ανάκληση, Καθυστερημένη ανάκληση και Αναγνώριση της δοκιμασίας RAVLT.

Η επίδραση της ομάδας στην επίδοση της *Δοκιμασίας Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου* παρέμεινε στατιστικά σημαντική όταν εισήχθη η επίδραση της υποκλίμακας *Λεξιλόγιο* της δοκιμασίας WAIS, αλλά δεν ήταν πλέον σημαντική όταν εισήχθησαν άλλες επιδράσεις σε αντίστοιχα μοντέλα, και συγκεκριμένα η επίδραση της υποκλίμακας *Μνήμη αριθμών – Αντίστροφη επανάληψη* της δοκιμασίας WAIS, η επίδραση των βαθμολογιών *Βέλτιστη μάθηση, Καμπύλη μάθησης, Άμεση ανάκληση και Καθυστερημένη ανάκληση* της δοκιμασίας RAVLT και η επίδραση της δοκιμασίας *TMT – B*. Η επίδραση της ομάδας στην επίδοση της *Δοκιμασίας Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος* παρουσίασε παρόμοια αποτελέσματα στην ανάλυση, με τα προαναφερόμενα για τη *Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου*. Παρέμεινε στατιστικά σημαντική όταν εισήχθη η επίδραση της υποκλίμακας *Λεξιλόγιο* της δοκιμασίας WAIS, αλλά δεν ήταν πλέον σημαντική όταν εισήχθησαν άλλες επιδράσεις σε αντίστοιχα μοντέλα, και συγκεκριμένα η επίδραση των βαθμολογιών *Βέλτιστη μάθηση, Καμπύλη μάθησης, Άμεση ανάκληση και Καθυστερημένη ανάκληση* της δοκιμασίας RAVLT και η επίδραση της δοκιμασίας *TMT – B*. Το παραπάνω εύρημα προκαλεί ενδιαφέρον καθώς θα ήταν μάλλον αναμενόμενο αυτή η συνιστώσα της ΘτΝ (η κατανόηση συναισθηματικού βιώματος) να παραμένει άθικτη ως πιο αντανakλαστική εξ ορισμού. Αντιθέτως, φαίνεται να επηρεάζεται αρκετά από τις υπόλοιπες νοητικές λειτουργίες.

Σε αντιδιαστολή, η επίδραση της ομάδας στην επίδοση της *Δοκιμασίας Faux Pas – Κατανόηση νοητικού σφάλματος* παρέμεινε στατιστικά σημαντική όταν εισήχθη η επίδραση πολλών άλλων νοητικών λειτουργιών στα αντίστοιχα μοντέλα, και

συγκεκριμένα η επίδραση των δύο υποδοκιμασιών *Λεξιλόγιο* και *Μνήμη αριθμών* – *Αντίστροφη επανάληψη* της δοκιμασίας WAIS, η επίδραση των βαθμολογιών *Βέλτιστη μάθηση*, *Καμπύλη μάθησης*, *Άμεση ανάκληση* και *Καθυστερημένη ανάκληση* της δοκιμασίας RAVLT και της δοκιμασίας TMT-A. Μόνο στο μοντέλο στο οποίο εισήχθη η επίδραση της δοκιμασίας TMT-B ως δεύτερος προβλεπτικός παράγοντας, εξαλείφθηκε οριακά η σημαντικότητα της ομάδας ως προβλεπτικού παράγοντα ($p = 0,071$). Παρόλο που θα ήταν αναμενόμενο τα ελλείμματα στις περισσότερες νοητικές λειτουργίες να επιδρούν στο έλλειμμα της *Δοκιμασίας Faux Pas – Κατανόηση νοητικού σφάλματος*, εφόσον είναι μία κατεξοχήν συλλογιστική διεργασία. Το τελευταίο εύρημα δηλώνει ότι το έλλειμμα της *Δοκιμασίας Faux Pas – Κατανόηση νοητικού σφάλματος* είναι γνήσιο και ανεξάρτητο από ελλείμματα σε άλλες νοητικές λειτουργίες. Μόνο η νοητική ευελιξία, όπως ειδικά αποτιμάται από τη δοκιμασία TMT-B, φαίνεται ότι έχει επίδραση σε αυτή τη συνιστώσα της ΘτN στη ΔΔ.

Τα ευρήματα μας δείχνουν ότι εν μέρει τουλάχιστον, η μειωμένη επίδοση της ΘτN σε ασθενείς με ΔΔ προκαλείται από άλλα νοητικά ελλείμματα που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς. Ωστόσο, δεν θα μπορούσαμε να υποστηρίξουμε ότι τα ελλείμματα της ΘτN στη ΔΔ είναι αποκλειστικά συνέπεια άλλων νοητικών ελλειμμάτων από την στιγμή που οι συσχετίσεις τους με επιδόσεις σε άλλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες ήταν μικρού έως μεσαίου μεγέθους, μόνο. Αυτό επιβεβαιώνεται από μελέτες που επίσης ήλεγξαν στατιστικά ορισμένες νευροψυχολογικές μεταβλητές, εξουδετερώνοντας με αυτόν τον τρόπο την επίδραση των αντίστοιχων νοητικών ελλειμμάτων στην επίδοση των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτN. Συγκεκριμένα, οι Wolf και συνεργάτες (2010) βρήκαν ότι η δυσλειτουργία της ΘτN των ασθενών με ΔΔ όπως αξιολογήθηκε με τη δοκιμασία τοποθέτησης των εικόνων στη σειρά (Picture Sequencing Task) παρέμεινε ακόμη και όταν ελέγχθηκαν τα

ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες (ικανότητα σχεδιασμού και ικανότητα νοητικής ευελιξίας) (WCST) και τη γενική νοητική ικανότητα (IQ). Επίσης, οι Montag και συνεργάτες (2010) παρατήρησαν ότι η δυσλειτουργία στη νοητική συνιστώσα της ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας ταινία για την αξιολόγηση της κοινωνικής νόησης (MASC) παρέμεινε σημαντική ακόμη και μετά από έλεγχο τόσο των εκτελεστικών λειτουργιών όσο και της προσοχής και της λεκτικής μνήμης (RAVLT). Επιπρόσθετα, σε δύο μελέτες (Donohoe et al. 2012; Rossell & Van Rheezen 2013) ελέγχθηκε στατιστικά η επίδραση της γενικής νοητικής ικανότητας (IQ), ωστόσο δεν εξαλείφθηκε η παρατηρούμενη δυσλειτουργία της ΘτΝ που αξιολογήθηκε είτε μέσω της δοκιμασίας διαβάσματος του νου στα μάτια (Reading the Mind in the Eyes Test) (Donohoe et al. 2012) είτε μέσω της δοκιμασίας παράξενων ιστοριών (The Strange Stories Task) (Rossell & Van Rheezen 2013). Από την άλλη πλευρά, σε δύο μελέτες ασθενών με ΔΔ προέκυψαν αντίθετα αποτελέσματα. Στην πρώτη από αυτές τα παρατηρούμενα ελλείμματα της ΘτΝ που ανιχνεύτηκαν μέσω της δοκιμασίας αναγνώρισης ατοπήματος (Faux Pas Recognition Test), εξαλείφθηκαν όταν συνεκτιμήθηκε η επίδραση της προσοχής (TMT-A) (Martino et al. 2011). Στη δεύτερη μελέτη όταν συνεκτιμήθηκε η επίδραση της γενικής νοητικής ικανότητας (IQ) εξαλείφθηκαν τα ελλείμματα της ΘτΝ μέσω της δοκιμασίας εσφαλμένης πεποίθησης πρώτης και δεύτερης τάξης (False Belief Task) (Caponigro 2007). Παρότι είναι αντιφατικά, τα παραπάνω ευρήματα σε συνδυασμό με τα ευρήματα της μελέτης μας συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης ενός «ειδικού ελλείμματος» της ΘτΝ, καθότι δεν δικαιολογείται απόλυτα από την επίδραση των υποκείμενων ελλειμμάτων σε άλλες νοητικές λειτουργίες, που συνεκτιμήθηκαν. Ωστόσο, οι επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ επηρεάζονται σε άλλοτε διαφορετικό βαθμό – αναλόγως και τις

απαιτήσεις της συγκεκριμένης δοκιμασίας – από ελλείμματα σε άλλες νοητικές λειτουργίες.

3.5 Μεθοδολογικοί περιορισμοί της μελέτης

Κατά την ερμηνεία των ευρημάτων αυτής της μελέτης πρέπει να ληφθούν υπόψη οι μεθοδολογικοί περιορισμοί της. Η ερμηνεία όλων των προαναφερθέντων ευρημάτων έγινε κατόπιν πολύπλευρης διερεύνησης τόσο των διαστάσεων της ΘτΝ όσο και εκείνων των παραγόντων που ενδέχεται να αλληλεπιδρούν με την επίδοση των ασθενών σε κάθε δοκιμασία, δηλαδή των νοητικών, κλινικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών τους. Όλες οι δοκιμασίες της ΘτΝ προσαρμόστηκαν στα ελληνικά δεδομένα με τη φιλοδοξία να προσομοιάζουν όσο το δυνατό περισσότερο καθημερινές και οικίες κοινωνικές καταστάσεις.

Στους περιορισμούς της παρούσας έρευνας θα μπορούσαν να συγκαταλεγούν το μικρό ποσοστό των ανδρών, που δεν επέτρεψε τη διερεύνηση της επίδρασης του φύλου στη ΘτΝ, καθώς και η έλλειψη αξιολόγησης της γενικής λειτουργικότητας. Θα ήταν σίγουρα εγκυρότερη πλην της νοητικής λειτουργικότητας μια συνολική αξιολόγηση της γενικής λειτουργικότητας, που θα λάμβανε υπόψη και άλλα στοιχεία, όπως το βιοτικό επίπεδο και την επαγγελματική απασχόληση των ασθενών, καθώς και την ποιότητα και ποσότητα των κοινωνικών τους συναναστροφών. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να λάβουμε υπόψιν και τους περιορισμούς που προκύπτουν αναπόφευκτα όσον αφορά την οικολογική εγκυρότητα των ευρημάτων, καθώς ενδέχεται η επίδοση σε «εργαστηριακές συνθήκες» να διαφέρει σημαντικά από την επίδοση των ασθενών μέσα στην κοινότητα και σε πραγματικές κοινωνικές περιστάσεις.

Τέλος, μειονέκτημα της παρούσας μελέτης μπορεί να θεωρηθεί η πιθανή επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής στη νευροψυχολογική λειτουργικότητα των

ασθενών με ΔΔ. Ωστόσο, λαμβάνοντας υπόψιν τη πληθώρα μελετών που έχουν ερευνήσει και διαπιστώσει διάφορα νοητικά ελλείμματα σε ασθενείς με ΔΔ, φαίνεται ότι μέρος των φαρμάκων που λαμβάνουν οι ασθενείς, επηρεάζει την επίδοση στις νοητικές δοκιμασίες. Ωστόσο το μέγεθος αυτής της επίδρασης είναι συζητήσιμο. Σε πρόσφατη μελέτη των Goswami και συνεργατών (2009) δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις νευροψυχολογικές επιδόσεις των ασθενών σε νορμοθυμία που λάμβαναν φαρμακευτική αγωγή, σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν αγωγή. Εξάλλου στην κλινική πρακτική ο εντοπισμός ασθενών με εγκατεστημένη ΔΔ που δεν λαμβάνουν φαρμακευτική αγωγή είναι μάλλον δυσχερής και κατά συνέπεια, αυτός ο περιορισμός κατά τον σχεδιασμό της μελέτης δεν ήταν δυνατό να αποφευχθεί, συνυπολογίζοντας και τα σχετικά θέματα ηθικής και δεοντολογίας.

3.6 Κλινικές υποδείξεις και προτάσεις για περαιτέρω έρευνα

Η μελέτη μας υποστηρίζει ισχυρά την υπόθεση ότι η δυσλειτουργία της ΘtN είναι σταθερό χαρακτηριστικό της ΔΔ τύπου I και δεν σχετίζεται με την κατάσταση (state) της διαταραχής. Υπάρχει συνεχής δυσλειτουργία της ΘtN σε όλες τις φάσεις της διαταραχής παρότι αυτή παρουσιάζει διαφορές ανάλογα με τη βαρύτητα των επεισοδίων και κατά την ύφεση. Επηρεάζεται, αλλά σε μικρό βαθμό από τη βαρύτητα της συμπτωματολογίας κυρίως στα επεισόδια, αλλά και στη νορμοθυμία. Δεν φαίνεται να επηρεάζεται από άλλα κλινικά χαρακτηριστικά, όπως το ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων ή η ύπαρξη ψυχωσικών χαρακτηριστικών στο επεισόδιο της διαταραχής. Το συμπέρασμα αυτό υποδεικνύει την ανάγκη η έρευνα να επικεντρωθεί στην προσπάθεια αναζήτησης μίας «πυρηνικής σχέσης» μεταξύ της ανάπτυξης της ΘtN και της ευαλωτότητας για τη ΔΔ, όπως τα ερωτήματα που ήδη διερευνώνται για τη σχέση αυτή σε επίπεδο γονιδιώματος (genome-wide) (Gurung &

Prata 2015) και σε επίπεδο αλληλο-επικαλυπτόμενου νευρωνικού υποβάθρου μεταξύ της δυσλειτουργίας της ΘτΝ και της ΔΔ (Savitz et al. 2014).

Όσον αφορά την κλινική σημασία των ευρημάτων μας, αυτή μπορεί να εξεταστεί μέσα από τα εξής σχετικά ερωτήματα:

A) ποιά είναι η επίδραση της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στη βαρύτητα της διαταραχής εν γένει και ειδικότερα στη λειτουργικότητα των πασχόντων,

B) έχει κάποια προγνωστική σημασία ο βαθμός δυσλειτουργίας της ΘτΝ για τους πάσχοντες από ΔΔ,

Γ) ποιά θα πρέπει να είναι η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση που λαμβάνει υπόψιν της τα ζητήματα της δυσλειτουργίας της ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ.

Είναι γεγονός ότι η επίδραση της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στη λειτουργικότητα των ασθενών με ΔΔ, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, ενώ οι υπάρχουσες μελέτες δεν έχουν επιτύχει να προσδιορίσουν σαφώς τη σχέση μεταξύ αυτών των ελλειμμάτων και της γενικής λειτουργικότητας (Olley et al. 2005; Malhi et al. 2007; Lahera et al. 2012; Barrera et al. 2013; Caletti et al. 2013; Purcell et al. 2013), και αυτός ήταν ένας σοβαρός περιορισμός και της παρούσας μελέτης. Ωστόσο, είναι γνωστό ότι στη σχιζοφρένεια, τα ελλείμματα της ΘτΝ αποτελούν κρίσιμο παράγοντα που επιδρά αρνητικά στην ικανότητα των ασθενών να διαχειρίζονται προβλήματα της καθημερινότητας τους ή ακόμη να έχουν φυσιολογικές κοινωνικές επαφές. Κατ' αντιστοιχία μπορούμε να υποθέσουμε ότι τα ελλείμματα της ΘτΝ έχουν αρνητική επίδραση στη συμπεριφορά των ασθενών με ΔΔ, είτε αυτοί βρίσκονται σε οξεία φάση (μανία ή κατάθλιψη) είτε είναι σε νορμοθυμία. Οι ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία της ΘτΝ δεν είναι σε θέση να κατανοήσουν τον αντίκτυπο της συμπεριφοράς τους στους άλλους και αυτό μπορεί να ενισχύει την τάση τους να επιδίδονται σε απερίσκεπτες ή επικίνδυνες δραστηριότητες. Επιπλέον, καθότι

αδυνατούν λόγω της ελλειμματικής ΘτΝ να κατανοήσουν την άποψη των άλλων για τα συμπτώματά τους και τις παθολογικές τους συμπεριφορές, περιμένουμε να έχουν χαμηλή εναισθησία, όπως έχει παρατηρηθεί αντίστοιχα στη σχιζοφρένεια (Konstantakopoulos et al. 2014). Όλα αυτά είναι πολύ πιθανό να συνδέονται με τη βαρύτητα των επεισοδίων αλλά και με τη φτωχότερη λειτουργικότητα των ασθενών, κυρίως στα επεισόδια αλλά και στην ύφεση. Με βάση τα παραπάνω, η σχέση της δυσλειτουργίας της ΘτΝ με τη λειτουργικότητα των ασθενών με ΔΔ θα πρέπει να αποτελέσει στο μέλλον αντικείμενο βαθύτερης διερεύνησης.

Επιπλέον, η δυσκολία των ασθενών στην αντίληψη και κατανόηση της οπτικής των άλλων μπορεί να αποτελέσει εμπόδιο σε ορισμένες ψυχοθεραπευτικές παρεμβάσεις, όπως για παράδειγμα, στη γνωσιακή – συμπεριφορική θεραπεία, η οποία θεωρείται επί του παρόντος ως η πλέον ενδεδειγμένη ψυχοθεραπευτική προσέγγιση της ΔΔ (Basco & Rush 1996; Scott 1996; Lam et al. 2000). Αντίστοιχα θα μπορούσε να μελετηθεί κατά πόσον ο βαθμός δυσλειτουργίας της ΘτΝ αποτελεί δυσμενή παράγοντα για μία αποτελεσματική ψυχοθεραπεία αλλά και γενικότερα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΔΔ. Μια βαθύτερη κατανόηση της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στη ΔΔ θα έχει μεγάλη κλινική χρησιμότητα για τη χάραξη βελτιωμένων ψυχολογικών ή νοητικών θεραπειών που θα βοηθούν τους ασθενείς στις δεξιότητες της καθημερινής ζωής. Η μελέτη μας επιχείρησε να καλύψει ένα κενό στην έρευνα για τη μακροχρόνια εξέλιξη των ελλειμμάτων της ΘτΝ στη ΔΔ και τη σημασία τους. Ωστόσο, για τη διερεύνηση της σχέσης των ελλειμμάτων αυτών με τη μακροπρόθεσμη πρόγνωση θα χρειαστούν μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας, που θα εξετάζουν την εξέλιξη των ελλειμμάτων στο χρόνο και την πιθανή επίδρασή τους στο μακροπρόθεσμο θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Κατ' αντιστοιχία με τα παραπάνω ερωτήματα, τίθενται και άλλα, σχετικά με το κατά πόσο τα ελλείμματα της ΘτΝ επηρεάζουν τις θεραπευτικές προσπάθειες αποκατάστασης της νοητικής δυσλειτουργίας στη ΔΔ και αντιστρόφως, κατά πόσο δηλαδή μπορούν αυτά τα ελλείμματα να βελτιωθούν μέσα από αυτές. Ειδικές θεραπείες νοητικής επανόρθωσης (Cognitive Remediation Therapy, CRT) έχουν πλέον δοκιμαστεί επανειλημμένα στη ΔΔ (Anaya et al. 2012) και ένα ενδιαφέρον ερευνητικό ερώτημα θα ήταν η σχέση του αποτελέσματός τους με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ αλλά και η πιθανή επίδραση της CRT σε αυτή. Η απάντηση στο ερώτημα αυτό έχει εξαιρετική σημασία για την ουσιαστική αποτελεσματικότητα της CRT. Από τη σχιζοφρένεια γνωρίζουμε ότι η ΘτΝ αποτελεί τόσο διαμεσολαβητικό παράγοντα στην επίδραση της νοητικής δυσλειτουργίας στη γενική λειτουργικότητα όσο και ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα στη λειτουργικότητα (Jha 2012; Pickup et al. 2008). Γνωρίζουμε επίσης ότι η CRT εμφανίζει θετική επίδραση όχι μόνο στις νοητικές λειτουργίες που στοχεύει (προσοχή, μνήμη, εκτελεστικές λειτουργίες) αλλά και στην κοινωνική νόηση (Tan et al. 2018). Σε θεωρητικό επίπεδο, αυτό συμφωνεί με την υπόθεση μίας αιτιοκρατικής σχέσης μεταξύ των εκτελεστικών λειτουργιών και της ΘτΝ, σε όλη την πορεία της κανονικής ανάπτυξης (Devine & Hughes 2014; Moriguchi 2014). Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης (οι συσχετίσεις μεταξύ της ΘτΝ και των άλλων νοητικών λειτουργιών που βρήκαμε), υποστηρίζουν το ίδιο ενδεχόμενο. Ο περιορισμός των ελλειμμάτων σε άλλες νοητικές λειτουργίες θα μπορούσε να βελτιώσει – τουλάχιστον σε κάποιο βαθμό – τις δεξιότητες της ΘτΝ των ασθενών με ΔΔ.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στη ΔΔ εξετάζεται πλέον και από την πλευρά της ανάπτυξης ειδικών θεραπειών, όπως επί χρόνια διερευνάται στη σχιζοφρένεια (Peyroux et al. 2014). Από τη σχετική βιβλιογραφία

προκύπτει μία αισιόδοξη προοπτική για πιθανή πρόοδο στην αποκατάσταση των ελλειμμάτων της ΘτΝ στη ΔΔ (Cusi et al. 2012b; Schenkel et al. 2014), όπως έχει ήδη παρατηρηθεί στη σχιζοφρένεια. Η προσεκτική αξιολόγηση των εξελίξεων στη βιβλιογραφία σχετικά με την αποκατάσταση της κοινωνικής νόησης στη σχιζοφρένεια θα αποτελέσει πιθανώς την βάση για την ανάπτυξη ανάλογων θεραπειών στη ΔΔ. Πράγματι, έχει ήδη υπάρξει τουλάχιστον μια αναφορά προγράμματος αποκατάστασης που αναπτύχθηκε αρχικά για ασθενείς με σχιζοφρένεια, και θα μπορούσε να εφαρμοστεί με επιτυχία και σε ασθενείς με ΔΔ (Lahera et al. 2013). Επιπλέον έχει υποστηριχθεί ότι εάν η νευρο-αναπτυξιακή φύση της σχιζοφρένειας και η χρονιότητα της μετριάζουν σε κάποιο βαθμό την ικανότητα ανάκτησης της ΘτΝ, οι λιγότερο έντονες νευρο-αναπτυξιακές διεργασίες που αποτελούν το υπόβαθρο της ΔΔ, μας επιτρέπουν να υποθέσουμε ότι υπάρχουν ακόμα μεγαλύτερες δυνατότητες επιτυχίας στις προσπάθειες για την αποκατάσταση της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στη ΔΔ (Korkmaz, 2011). Τέλος, με την κατανόηση των νοητικών μηχανισμών που αποτελούν τη βάση της δυσλειτουργίας της ΘτΝ, αναμένεται να διευκολυνθεί σημαντικά η διαμόρφωση μεθόδων αποκατάστασης αυτών των δεξιοτήτων. Δεδομένης της αυξανόμενης κατανόησης των νευρο-βιολογικών δικτύων που εμπλέκονται στη ΘτΝ, η έρευνα στον τομέα της νευρο-απεικόνισης μπορεί να συμβάλλει στην αποσαφήνιση των υποκείμενων δυσλειτουργικών εγκεφαλικών μηχανισμών και κατ' επέκταση στην προοπτική αποκατάστασής της, σε ασθενείς με ΔΔ.

4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση πιθανών ελλειμμάτων της ΘτΝ στους ασθενείς που πάσχουν από ΔΔ και της πιθανής συσχέτισης τους με την πορεία της νόσου, με κάποιες κλινικές μεταβλητές καθώς και με ελλείμματα σε άλλες νοητικές λειτουργίες.

Το πρώτο ερευνητικό ερώτημα που θέσαμε, αφορούσε στο ενδεχόμενο ύπαρξης δυσλειτουργίας της ΘτΝ στη ΔΔ και στην βαρύτητα της, η οποία εκτιμάται με βάση τον βαθμό συνθετότητας/δυσκολίας των δοκιμασιών που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της ή του είδους της δυσλειτουργίας, αν είναι δηλαδή νοητικού ή συναισθηματικού τύπου. Τα ευρήματά μας έδειξαν ότι τα ελλείμματα της ΘτΝ στους ασθενείς με ΔΔ παρατηρήθηκαν σε όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης (*Δοκιμασίες Εσφαλμένης Πεποίθησης, Υπαινιγμού και Αναγνώρισης Αποπήματος - Faux Pas*), ανεξαρτήτως επιπέδου δυσκολίας, καθώς και στις δύο συνιστώσες της ΘτΝ τόσο της νοητική όσο και της συναισθηματική στην οξεία φάση της νόσου, και παρέμειναν και στην ύφεση του συναισθηματικού επεισοδίου με εξαίρεση τα ελλείμματα στη *Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης*, που εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στην ύφεση. Ειδικότερα, η υπόθεση μας ότι θα προέκυπταν ελλείμματα της ΘτΝ μέσω δοκιμασιών αξιολόγησης αυξημένων απαιτήσεων, όπως η *Δοκιμασία Υπαινιγμού* και η *Δοκιμασία Αναγνώρισης Αποπήματος - Faux Pas*, επιβεβαιώθηκε. Ως εκ τούτου, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι τα ελλείμματα της ΘτΝ δεν ανιχνεύονται μόνο στην οξεία φάση της νόσου αλλά παραμένουν και μετά την ύφεση των συναισθηματικών επεισοδίων, υποδηλώνοντας ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ αποτελεί μόνιμο και σταθερό χαρακτηριστικό της ΔΔ.

Η υπόθεση μας ότι θα διαπιστωνόταν έλλειμμα μόνο στη νοητική και όχι στη συναισθηματική συνιστώσα της ΘτΝ δεν επιβεβαιώθηκε. Αντιθέτως, στην οξεία

φάση της νόσου η δυσλειτουργία παρατηρήθηκε τόσο στη νοητική (*Δοκιμασίες Εσφαλμένης Πεποίθησης, Υπαιγιμού και Faux Pas – Κατανόηση νοητικού σφάλματος*) όσο και στη συναισθηματική συνιστώσα της ΘτΝ (*Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου και Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος*) και στην ύφεση του επεισοδίου, παρόλο που και οι δύο συνιστώσες της ΘτΝ (ιδιαίτερα η συναισθηματική) βελτιώθηκαν, εν τούτοις παρέμειναν σημαντικά δυσλειτουργικές.

Το δεύτερο ερευνητικό ερώτημα που θέσαμε, αφορούσε στο κατά πόσον η δυσλειτουργία της ΘτΝ αποτελεί μόνιμο και σταθερό χαρακτηριστικό της νόσου (trait) ή ένα προσωρινά εμφανιζόμενο έλλειμμα σχετιζόμενο με την κατάσταση της νόσου (state), δηλαδή εάν εμφανίζεται και στην ύφεση ή μόνο στα επεισόδια της ΔΔ. Όπως προαναφέραμε, βάσει των ευρημάτων της παρούσας μελέτης, δυσλειτουργία της ΘτΝ παρατηρείται σε όλες τις φάσεις της νόσου (και στην ύφεση και στα επεισόδια). Τα ευρήματά μας επιβεβαίωσαν επίσης την υπόθεση μας ότι θα εμφανιστούν μεν ελλείμματα της ΘτΝ τόσο στην οξεία φάση όσο και στην ύφεση της διαταραχής, ωστόσο ο τύπος και η βαρύτητα της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στην ύφεση θα διαφέρουν από αυτών της οξείας φάσης. Ειδικότερα, οι ασθενείς με ΔΔ – τόσο οι ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο όσο και οι ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο – παρουσίασαν σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες στη διάρκεια του επεισοδίου της νόσου σημαντικά ελλείμματα σε όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ που ελέγχθηκαν, με μόνη εξαίρεση τη γενική ικανότητα της ΘτΝ (*Δοκιμασία Faux Pas – Αναγνώριση*). Όταν οι ασθενείς εμφάνισαν ύφεση των συμπτωμάτων, οι διαφορές μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων παρέμειναν στατιστικά σημαντικές σε όλες τις δοκιμασίες, πλην της επίδοσης των ασθενών στην ικανότητα κατανόησης της εσφαλμένης πεποίθησης του άλλου ατόμου (*Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης*), στην οποία οι ασθενείς δεν παρουσίαζαν πλέον σημαντική διαφορά από τους υγιείς

μάρτυρες. Ωστόσο, παρουσιάστηκε σημαντική μείωση του μεγέθους της διαφοράς στις βαθμολογίες μεταξύ επεισοδίου και ύφεσης, ιδιαίτερα στις ικανότητες κατανόησης του συναισθηματικού αντίκτυπου στο άλλο άτομο και ταυτοποίησης του συναισθηματικού αντίκτυπου του άλλου ατόμου, οι οποίες στην ύφεση εμφανίστηκαν βελτιωμένες. Τα ευρήματά μας ανέδειξαν τη ΘτΝ ως μόνιμο χαρακτηριστικό της νόσου (trait), ενισχύοντας την υπόθεση ύπαρξης μίας «πυρηνικής σχέσης» ανάμεσα στην ανάπτυξη της ΘτΝ και την ευαλωτότητα για τη ΔΔ.

Το τρίτο ερευνητικό ερώτημα που θέσαμε, ήταν κατά πόσον ο βαθμός δυσλειτουργίας της ΘτΝ επηρεάζεται από κλινικούς παράγοντες, όπως η βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων, ο τύπος του επεισοδίου ή/και το ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων. Όσον αφορά την επίδραση των συμπτωμάτων στη ΘτΝ, τα ευρήματά μας έδειξαν ότι οι δύο τύποι επεισοδίων διαφέρουν όσον αφορά τη συσχέτιση της κλινικής βαρύτητάς τους με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ. Συγκεκριμένα, στους ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο η βαθμολογία στις κλίμακες HDRS και YMRS δεν συσχετίζονταν σημαντικά με καμία επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, ενώ στους ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας στην κλίμακα HDRS και της επίδοσης των ασθενών στην γενική ικανότητα της ΘτΝ καθώς και στην ικανότητα κατανόησης του συναισθηματικού αντίκτυπου στο άλλο άτομο (*Δοκιμασία Faux Pas – Αναγνώριση και Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου*), καθώς επίσης σημαντική αρνητική συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της βαθμολογίας στην κλίμακα YMRS και της επίδοσης των ασθενών στην ικανότητα αντίληψης της πρόθεσης που υποκρύπτεται στον έμμεσο προφορικό λόγο (*Δοκιμασία Υπαινιγμού*). Συνεπώς, η υπόθεσή μας ότι η βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια επεισοδίου θα σχετίζεται με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ, δεν επιβεβαιώθηκε συνολικά βάσει των ευρημάτων μας,

παρά μόνο σε ό,τι αφορά τους ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο. Όσον αφορά την μελέτη των ασθενών που βρίσκονταν σε ύφεση, βρέθηκαν σημαντικές αρνητικές συσχετίσεις ανάμεσα στις βαθμολογίες στην κλίμακα HDRS και της επίδοσης των ασθενών στην κατανόηση του συναισθηματικού αντίκτυπου στο άλλο άτομο (*Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου*) και μεταξύ της βαθμολογίας στην YMRS και της επίδοσης των ασθενών στην ικανότητα αντίληψης της πρόθεσης που υποκρύπτεται στον έμμεσο προφορικό λόγο (*Δοκιμασία Υπαινιγμού*). Φαίνεται λοιπόν ότι υπάρχει κάποια επίδραση των κλινικών συμπτωμάτων στην επίδοση των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ κυρίως στην ύφεση, η οποία ωστόσο δεν είναι ιδιαίτερα ισχυρή, εφόσον το μέγεθος των συσχετίσεων που ήταν στατιστικά σημαντικές, ήταν μικρό προς μέτριο.

Τα ευρήματά μας επιβεβαίωσαν την υπόθεση μας ότι ο τύπος του επεισοδίου (κατάθλιψη ή μανία) δεν θα σχετιζόταν με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ. Αποδείχτηκε ότι ο ίδιος βαθμός δυσλειτουργίας εμφανιζόταν τόσο στη φάση της κατάθλιψης όσο και στη φάση της μανίας. Η μόνη διαφοροποίηση που βρέθηκε μεταξύ των δύο τύπων επεισοδίου, ήταν ότι δυσλειτουργία στην ικανότητα αντίληψης της πρόθεσης που υποκρύπτεται στον έμμεσο προφορικό λόγο (*Δοκιμασία Υπαινιγμού*) επέδειξαν μόνο οι ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο και όχι οι ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο. Συνεπώς, ο τύπος και τα αντίστοιχα συμπτώματα του κάθε επεισοδίου δεν διαφοροποιούν ουσιαστικά την δυσλειτουργία της ΘτΝ στη ΔΔ ενισχύοντας περαιτέρω την υπόθεση της ύπαρξης «πυρηνικής σχέσης» ανάμεσα στη ΘτΝ και τη ΔΔ.

Η επόμενη υπόθεση μας ότι τα υπολειμματικά συναισθηματικά συμπτώματα θα σχετιζόνταν με το βαθμό δυσλειτουργίας στην ύφεση της διαταραχής δεν επιβεβαιώθηκε, γιατί παρόλο που βρέθηκαν κάποιες σημαντικές αρνητικές

συσχετίσεις μεταξύ της βαθμολογίας στην κλίμακα HDRS και της επίδοσης των ασθενών στην κατανόηση του συναισθηματικού αντίκτυπου στο άλλο άτομο (*Δοκιμασία Faux Pas – Κατανόηση συναισθηματικού αντίκτυπου*) και μεταξύ της βαθμολογίας στην κλίμακα YMRS και της επίδοσης των ασθενών στην ικανότητα αντίληψης της πρόθεσης που υποκρύπτεται στον έμμεσο προφορικό λόγο (*Δοκιμασία Υπαινιγμού*), αυτές ήταν ήπιου βαθμού. Πρέπει ωστόσο να λάβουμε υπόψιν ότι οι ασθενείς μας βρίσκονταν σε αυστηρά οριζόμενη συνδρομική ύφεση και κατά συνέπεια το εύρος διακύμανσης της βαρύτητας των συμπτωμάτων ήταν μικρό. Ωστόσο, είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι τα ευρήματα ορισμένων μελετών υπογραμμίζουν τη σημασία των υπολειμματικών συμπτωμάτων και ενδεχομένως να αποτελούν ενδείξεις ότι τα ελλείμματα των ασθενών με ΔΔ στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ να σχετίζονται με τη φάση της νόσου. Δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι είναι πιθανό να υπάρχει κάποια επίδραση των κλινικών συμπτωμάτων στην επίδοση των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, η οποία ωστόσο δεν είναι ιδιαίτερα ισχυρή και κυρίως φαίνεται να εξαρτάται από τη δοκιμασία αξιολόγησης της ΘτΝ. Επιπρόσθετα, υπεισέρχονται και άλλοι συγχυτικοί παράγοντες με πιθανή επίδραση στη ΘτΝ, όπως η λαμβανόμενη φαρμακευτική αγωγή.

Η υπόθεση μας ότι το ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων δεν θα σχετιζόταν με τη βαρύτητα ελλειμμάτων της ΘτΝ, επιβεβαιώθηκε πλήρως, καθώς το θετικό ιστορικό ψυχωσικού επεισοδίου δεν βρέθηκε να σχετίζεται με καμία επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ ούτε στο επεισόδιο ούτε στη νορμοθυμία. Βάσει των παραπάνω, φαίνεται πως τα ψυχωσικά συμπτώματα ούτε ευθύνονται για τη δυσλειτουργία της ΘτΝ ούτε την επιβαρύνουν σημαντικά στη ΔΔ.

Η παρούσα μελέτη διερεύνησε διεξοδικά αν η δυσλειτουργία της ΘτΝ στη ΔΔ προκύπτει εξ ολοκλήρου ή επηρεάζεται από ελλείμματα σε άλλες βασικές νοητικές λειτουργίες. Αρχικά πρέπει να αναφέρουμε ότι οι συσχετίσεις των επιδόσεων των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ με τις επιδόσεις στις άλλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες που εξετάστηκαν στην παρούσα μελέτη, εμφάνισαν μερικές διαφοροποιήσεις μεταξύ επεισοδίου και ύφεσης. Επίσης, οι συσχετίσεις αυτές ήταν σε σημαντικό βαθμό διαφορετικές μεταξύ των δοκιμασιών αξιολόγησης της ΘτΝ. Τόσο κατά τη διάρκεια του επεισοδίου όσο και κατά τη νορμοθυμία δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με μεγάλη ισχύ ($p > 0,50$) ανάμεσα στις επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ και στις άλλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Υπήρξαν ορισμένες συσχετίσεις μεσαίας ισχύος ($p > 0,30$), που αφορούσαν όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ με τις εξής νοητικές λειτουργίες: γενική νοητική ικανότητα, οπτικο-χωρική εικονική ικανότητα και ικανότητα οπτικής αντίληψης αφηρημένων ερεθισμάτων και σύνθεσης, ταχύτητα νοητικής επεξεργασίας, μνήμη εργασίας, άμεση λεκτική μνήμη, άμεση και καθυστερημένη ανάκληση, ικανότητα μάθησης, οπτικο-κινητική αντίχνευση, νοητική ευελιξία, αναστολή της αντίδρασης, ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών καθώς και ικανότητα συγκέντρωσης, διατήρησης και εναλλαγής της προσοχής. Εφόσον καμία νευροψυχολογική δοκιμασία δεν σχετιζόταν ισχυρά με τις επιδόσεις στη δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ παρά μόνο κάποιες με μέτρια ισχύ και στις δύο φάσεις της νόσου (οξεία και ύφεση), φαίνεται ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ στη ΔΔ (και πιο ειδικά με όλες τις δοκιμασίες ΘτΝ που χρησιμοποιήσαμε) δεν προκύπτει εξ ολοκλήρου αλλά σαφώς επηρεάζεται από ελλείμματα σε άλλες βασικές νοητικές λειτουργίες. Ως εκ τούτου, τα ευρήματά μας συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης ενός «ειδικού ελλείμματος» της ΘτΝ, καθώς δεν δικαιολογείται πλήρως από την επίδραση των υποκείμενων ελλειμμάτων σε άλλες

νοητικές λειτουργίες, που συνεκτιμήθηκαν. Επιπρόσθετα, επιβεβαιώθηκε η υπόθεση μας ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ στην ύφεση θα επηρεάζεται – εν μέρει – από ελλείμματα στις εξής νοητικές λειτουργίες: λεκτική μνήμη, προσοχή, εκτελεστικές λειτουργίες, μνήμη εργασίας, ταχύτητα επεξεργασίας, όπως προέκυψε από σχετικές αναλύσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ. Ακόμη και η φαινομενικά αντανakλαστική λειτουργία της ταυτοποίησης του συναισθηματικού αντίκτυπου στο άλλο άτομο (*Δοκιμασία Faux Pas- Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος*) φάνηκε ότι επηρεάζεται αρκετά από τις υπόλοιπες νοητικές λειτουργίες, ενώ αντιθέτως το έλλειμμα στη λειτουργία κατανόησης των προθέσεων των χαρακτήρων (*Δοκιμασία Faux Pas- Κατανόηση νοητικού σφάλματος*) – μία κατεξοχήν συλλογιστική διεργασία – φάνηκε ότι είναι γνήσιο και ανεξάρτητο από ελλείμματα σε άλλες νοητικές λειτουργίες εκτός από τη νοητική ευελιξία, την αναστολή της αντίδρασης και την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών που φαίνεται ότι έχουν επίδραση σε αυτή τη συνιστώσα της ΘτΝ στη ΔΔ. Παρότι τα ευρήματα μας δείχνουν ότι εν μέρει τουλάχιστον η μειωμένη επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ προκαλείται από άλλα νοητικά ελλείμματα που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς, τα ελλείμματα της ΘτΝ στη ΔΔ δεν είναι αποκλειστικά συνέπεια άλλων νοητικών ελλειμμάτων.

Συνεπώς, τα ευρήματα της μελέτης μας υποστηρίζουν ισχυρά την ύπαρξη ενός «ειδικού ελλείμματος» της ΘτΝ. Ωστόσο, οι επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ επηρεάζονται σε άλλοτε διαφορετικό βαθμό – αναλόγως και τις απαιτήσεις της συγκεκριμένης δοκιμασίας – από ελλείμματα σε άλλες νοητικές λειτουργίες. Τα παραπάνω συνηγορούν υπέρ της άποψης ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ προϋπάρχει στη ΔΔ και δεν αποτελεί δευτερογενές επακόλουθο των γενικών νοητικών ελλειμμάτων που παρατηρούνται στη πορεία της νόσου. Ως εκ τούτου, η επίδραση

της ΘτΝ ως βασικής συνιστώσας της κοινωνικής νόησης στην ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα των ασθενών με ΔΔ πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω, και βάσει των ευρημάτων μας, η ΘτΝ θα μπορούσε να είναι παράγοντας διαμεσολάβησης στη σχέση μεταξύ βασικών νοητικών ελλειμμάτων και κοινωνικής δυσλειτουργίας στη ΔΔ. Κατά προέκταση, η θεραπεία των νοητικών ελλειμμάτων που εμφανίζονται σταθερά στην πορεία της ΔΔ, είναι κρίσιμος παράγοντας για τη βελτίωση της κοινωνικής νόησης και πιθανόν της σφαιρικής λειτουργικότητας των ασθενών.

ΠΕΡΙΛΗΠΤΙΚΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΩΝ

Προηγούμενες μελέτες παρείχαν ευρήματα υπέρ της ύπαρξης δυσλειτουργίας της Θεωρίας του Νου (ΘτΝ) στη διπολική διαταραχή (ΔΔ) τόσο στην οξεία φάση της νόσου όσο και στην ύφεση. Ωστόσο, υπολειπόμενα συμπτώματα, το ιστορικό των ψυχωσικών συμπτωμάτων καθώς και συνυπάρχοντα ελλείμματα άλλων νοητικών λειτουργιών αποτελούν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες των μελετών αυτών. Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη προοπτική μελέτη με σκοπό να εκτιμήσει την επίδραση της ύφεσης στη ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ συνεξετάζοντας κλινικές παραμέτρους και άλλες νοητικές λειτουργίες. Η ΘτΝ αξιολογήθηκε σε 71 ασθενείς (58 γυναίκες και 13 άντρες) με ΔΔ τύπου I, εκ των οποίων οι 32 βρίσκονταν σε καταθλιπτικό και οι 39 σε μανιακό επεισόδιο, κατά τη διάρκεια επεισοδίου και κατά την ύφεση της συμπτωματολογίας, καθώς και σε 48 υγιείς μάρτυρες. Οι δύο ομάδες εναρμονίστηκαν ως προς το φύλο, την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης. Χρησιμοποιήθηκαν τρεις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ με διαφορετικά επίπεδα πολυπλοκότητας: Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης (False Belief Task), Δοκιμασία υπαινιγμού (Hinting Task) και Δοκιμασία αναγνώρισης ατοπύματος (Faux Pas Recognition Test). Αξιολογήθηκαν παράλληλα με συστοιχία νευροψυχολογικών δοκιμασιών το γενικό νοητικό δυναμικό, η μνήμη εργασίας, η προσοχή, η ταχύτητα επεξεργασίας, η λεκτική μνήμη και μάθηση και οι εκτελεστικές λειτουργίες. Για την κλινική εκτίμηση χορηγήθηκαν στους ασθενείς οι κλίμακες: Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS), Young Mania Rating Scale (YMRS) και Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Οι διαφορές μεταξύ των ασθενών – σε οξεία φάση και σε ύφεση – και της ομάδας ελέγχου στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες, ελέγχθηκαν με τη δοκιμασία one-way ANOVA με post hoc Bonferroni διορθώσεις. Η επίδραση των άλλων νοητικών δυσλειτουργιών στα ελλείμματα των ασθενών σε δοκιμασίες

αξιολόγησης της ΘτΝ ελέγχθηκε μέσω γενικών γραμμικών μοντέλων. Τα ευρήματα δείχνουν την ύπαρξη σοβαρής δυσλειτουργίας της ΘτΝ μέσω και των τριών δοκιμασιών αξιολόγησης που χορηγήθηκαν (ανεξαρτήτως επιπέδου δυσκολίας) καθώς και στις δύο συνιστώσες της ΘτΝ (νοητική και συναισθηματική) στην οξεία φάση της νόσου. Τα ελλείμματα της ΘτΝ παρέμειναν και στην ύφεση του συναισθηματικού επεισοδίου, με μόνη εξαίρεση τα ελλείμματα στην ικανότητα αναγνώρισης της εσφαλμένης πεποίθησης του άλλου ατόμου (Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης), που βελτιώθηκαν σημαντικά, καταδεικνύοντας ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ αποτελεί μόνιμο και σταθερό χαρακτηριστικό ΔΔ. Ωστόσο, ο τύπος και η βαρύτητα της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στην ύφεση διαφέρει από αυτήν της οξείας φάσης. Επιπρόσθετα, οι δύο τύποι επεισοδίων διαφέρουν ως προς τη συσχέτιση της κλινικής βαρύτητάς τους με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ. Συγκεκριμένα, η βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια του επεισοδίου σχετίζεται με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ μόνο σε μανιακό και όχι σε καταθλιπτικό επεισόδιο. Επιπλέον, υπάρχει κάποια επίδραση των κλινικών συμπτωμάτων στην επίδοση των ασθενών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ, κυρίως στην ύφεση χωρίς ωστόσο να είναι ιδιαίτερα ισχυρή, καθώς το μέγεθος των συσχετίσεων που ήταν στατιστικά σημαντικές, ήταν μικρό προς μέτριο. Όσον αφορά τον τύπο του επεισοδίου (κατάθλιψη ή μανία), βρέθηκε ότι δεν σχετίζεται με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ, άρα ότι ο ίδιος βαθμός δυσλειτουργίας εμφανίζεται τόσο στη φάση της κατάθλιψης όσο και στη φάση της μανίας. Η μόνη διαφοροποίηση που βρέθηκε μεταξύ των δύο τύπων επεισοδίου, ήταν ότι δυσλειτουργία στην ικανότητα αντίληψης της πρόθεσης που υποκρύπτεται στον έμμεσο προφορικό λόγο (Δοκιμασία Υπαινιγμού) επέδειξαν μόνο οι ασθενείς σε μανιακό επεισόδιο και όχι οι ασθενείς σε καταθλιπτικό επεισόδιο. Το θετικό ιστορικό ψυχωσικού επεισοδίου δεν βρέθηκε να σχετίζεται με καμία επίδοση

αξιολόγησης της ΘτΝ ούτε στο επεισόδιο ούτε στη νορμοθυμία. Όσον αφορά την επίδραση των γενικών νοητικών λειτουργιών, τόσο κατά τη διάρκεια του επεισοδίου όσο και κατά τη νορμοθυμία δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με μεγάλη ισχύ ($p > 0,50$) ανάμεσα στις επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ και στις άλλες νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Υπήρξαν ορισμένες συσχετίσεις μεσαίας ισχύος ($p > 0,30$) που αφορούσαν όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ με τις εξής νοητικές λειτουργίες: γενική νοητική ικανότητα, οπτικο-χωρική εικονική ικανότητα και ικανότητα οπτικής αντίληψης αφηρημένων ερεθισμάτων και σύνθεσης, ταχύτητα νοητικής επεξεργασίας, μνήμη εργασίας, άμεση λεκτική μνήμη, άμεση και καθυστερημένη ανάκληση, ικανότητα μάθησης, οπτικο-κινητική αντίληψη, νοητική ευελιξία, αναστολή της αντίδρασης, ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, καθώς και ικανότητα συγκέντρωσης, διατήρησης και εναλλαγής της προσοχής. Εφόσον καμία νευροψυχολογική δοκιμασία δεν σχετιζόταν ισχυρά με τις επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ και στις δύο φάσεις της νόσου (οξεία και ύφεση), φαίνεται ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ στη ΔΔ (και πιο ειδικά με όλες τις δοκιμασίες αξιολόγησης που χρησιμοποιήσαμε) δεν προκύπτει εξ ολοκλήρου αλλά σαφώς επηρεάζεται από ελλείμματα σε άλλες βασικές νοητικές λειτουργίες. Ως εκ τούτου, τα ευρήματά μας συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης ενός «ειδικού ελλείμματος» της ΘτΝ, καθώς δεν δικαιολογείται πλήρως από την επίδραση των υποκείμενων ελλειμμάτων σε άλλες νοητικές λειτουργίες, που συνεκτιμήθηκαν. Ωστόσο, η δυσλειτουργία της ΘτΝ στην ύφεση επηρεάζεται – εν μέρει – από ελλείμματα στη λεκτική μνήμη και μάθηση, την προσοχή, τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη μνήμη εργασίας και την ταχύτητα επεξεργασίας, όπως προέκυψε από σχετικές αναλύσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ. Ακόμη και η φαινομενικά αντανακλαστική λειτουργία της ταυτοποίησης του συναισθηματικού αντίκτυπου στο άλλο άτομο (Δοκιμασία Faux

Pas – Κατανόηση συναισθηματικού βιώματος) φάνηκε ότι επηρεάζεται αρκετά από τις υπόλοιπες νοητικές λειτουργίες, ενώ αντιθέτως το έλλειμμα στη λειτουργία κατανόησης των προθέσεων των χαρακτήρων (Δοκιμασία Faux Pas- Κατανόηση νοητικού σφάλματος) - μία κατεξοχήν συλλογιστική διεργασία- φάνηκε ότι είναι γνήσιο και ανεξάρτητο από ελλείμματα σε άλλες νοητικές λειτουργίες αν και η νοητική ευελιξία, η αναστολή της αντίδρασης και η ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών είχαν σημαντική επίδραση σε αυτή τη συνιστώσα της ΘτΝ στη ΔΔ. Παρότι τα ευρήματα μας έδειξαν – εν μέρει τουλάχιστον – ότι η μειωμένη επίδοση στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ προκαλείται από άλλα νοητικά ελλείμματα που εμφανίζουν αυτοί οι ασθενείς, τα ελλείμματα της ΘτΝ στη ΔΔ δεν φάνηκε να είναι αποκλειστικά συνέπεια άλλων νοητικών ελλειμμάτων. Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης ενός ειδικού, σταθερού και μόνιμου ελλείμματος της ΘτΝ, καθώς δεν δικαιολογείται πλήρως από την επίδραση των υποκείμενων ελλειμμάτων σε άλλες νοητικές λειτουργίες, που συνεκτιμήθηκαν. Ωστόσο, οι επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ επηρεάζονται σε άλλοτε διαφορετικό βαθμό – αναλόγως και τις απαιτήσεις της συγκεκριμένης δοκιμασίας – από ελλείμματα σε άλλες νοητικές λειτουργίες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Θεωρία του Νου (ΘτΝ) είναι η ικανότητα να συμπεραίνουμε και να προβλέπουμε την ψυχική κατάσταση των άλλων ανθρώπων. Προηγούμενες μελέτες παρείχαν ευρήματα υπέρ της ύπαρξης δυσλειτουργίας της ΘτΝ στη διπολική διαταραχή (ΔΔ) τόσο στην οξεία φάση της νόσου όσο και στην ύφεση. Ωστόσο, οι περισσότερες μελέτες ήταν συγχρονικές ενώ τα υπολειπόμενα συμπτώματα, το ιστορικό των ψυχωσικών συμπτωμάτων καθώς και συνυπάρχοντα ελλείμματα άλλων νοητικών λειτουργιών αποτελούν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες των μελετών αυτών. Η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη προοπτική μελέτη με σκοπό τη διερεύνηση της επίδρασης της ύφεσης στη ΘτΝ σε ασθενείς με ΔΔ συνεξετάζοντας κλινικές παραμέτρους και άλλες νοητικές λειτουργίες.

Η ΘτΝ αξιολογήθηκε σε 71 ασθενείς με ΔΔ I, (32 ΔΔ-K και 39 ΔΔ-ΜΑ), κατά τη διάρκεια επεισοδίου και κατά την ύφεση της συμπτωματολογίας, καθώς και σε 48 υγιείς μάρτυρες. Οι δύο ομάδες εναρμονίστηκαν ως προς το φύλο, την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης. Χρησιμοποιήθηκαν τρεις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘτΝ με διαφορετικά επίπεδα πολυπλοκότητας: Δοκιμασία Εσφαλμένης Πεποίθησης, Δοκιμασία Υπαινιγμού και Δοκιμασία Αναγνώρισης Αποπήματος. Αξιολογήθηκαν παράλληλα με συστοιχία νευροψυχολογικών δοκιμασιών το γενικό νοητικό δυναμικό, η μνήμη εργασίας, η προσοχή, η ταχύτητα επεξεργασίας, η λεκτική μνήμη και μάθηση και οι εκτελεστικές λειτουργίες. Για την κλινική εκτίμηση χορηγήθηκαν στους ασθενείς οι κλίμακες: Hamilton Depression Rating Scale, Young Mania Rating Scale και Brief Psychiatric Rating Scale.

Τα ευρήματα δείχνουν την ύπαρξη σοβαρής δυσλειτουργίας της ΘτΝ μέσω και των τριών δοκιμασιών αξιολόγησης που χορηγήθηκαν και στις δύο συνιστώσες της ΘτΝ (νοητική και συναισθηματική) στην οξεία φάση της νόσου. Τα ελλείμματα της

ΘτΝ παρέμειναν και στην ύφεση του επεισοδίου, με μόνη εξαίρεση τα ελλείμματα στην ικανότητα αναγνώρισης της εσφαλμένης πεποίθησης του άλλου ατόμου. Ωστόσο, ο τύπος και η βαρύτητα της δυσλειτουργίας της ΘτΝ στην ύφεση διαφέρει από αυτήν της οξείας φάσης. Επιπρόσθετα, οι δύο τύποι επεισοδίων διαφέρουν ως προς τη συσχέτιση της κλινικής βαρύτητάς τους με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ. Η βαρύτητα των κλινικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια του επεισοδίου σχετίζεται με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ μόνο σε μανιακό και όχι σε καταθλιπτικό επεισόδιο. Επιπλέον, υπάρχει κάποια μικρής ισχύος επίδραση των κλινικών συμπτωμάτων στην επίδοση των ασθενών στις δοκιμασίες της ΘτΝ, κυρίως στην ύφεση. Ο τύπος του επεισοδίου (κατάθλιψη ή μανία) βρέθηκε ότι δεν σχετίζεται με τη δυσλειτουργία της ΘτΝ. Το ιστορικό ψυχωσικών συμπτωμάτων δεν βρέθηκε να σχετίζεται με καμία επίδοση της ΘτΝ ούτε στο επεισόδιο ούτε στη νορμοθυμία. Όσον αφορά την επίδραση των γενικών νοητικών λειτουργιών, βρέθηκαν μόνο μεσαίας ισχύος συσχετίσεις που αφορούσαν όλες τις δοκιμασίες της ΘτΝ με τις περισσότερες νοητικές λειτουργίες και στις δύο φάσεις της νόσου. Εφόσον καμία νευροψυχολογική δοκιμασία δεν σχετιζόταν ισχυρά με τις επιδόσεις στις δοκιμασίες της ΘτΝ, φαίνεται ότι η δυσλειτουργία της ΘτΝ στη ΔΔ δεν προκύπτει εξ ολοκλήρου αλλά σαφώς επηρεάζεται από ελλείμματα σε άλλες βασικές νοητικές λειτουργίες. Ωστόσο, η δυσλειτουργία της ΘτΝ στην ύφεση επηρεάζεται – εν μέρει – από ελλείμματα στη λεκτική μνήμη και μάθηση, την προσοχή, τις εκτελεστικές λειτουργίες, τη μνήμη εργασίας και την ταχύτητα επεξεργασίας.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης συνηγορούν υπέρ της ύπαρξης ενός ειδικού και μόνιμου ελλείμματος της ΘτΝ (trait), καθώς δεν δικαιολογείται πλήρως από την επίδραση των υποκείμενων νοητικών ελλειμμάτων που συνεκτιμήθηκαν. Ωστόσο, οι επιδόσεις στις δοκιμασίες της ΘτΝ επηρεάζονται σε άλλοτε διαφορετικό βαθμό –

αναλόγως και τις απαιτήσεις της συγκεκριμένης δοκιμασίας – από ελλείμματα σε άλλες νοητικές λειτουργίες.

SUMMARY

Clinical and neuropsychological investigation of Theory of Mind deficits in the course of bipolar affective disorder

Previous studies in bipolar disorder (BD) suggest patients' deficient performance in Theory of Mind (ToM) tasks, both during manic or depressive episodes and in remission. However, most of the extant studies were cross-sectional and did not control for potential confounders such as residual symptoms, history or presence of psychotic symptoms or co-existent deficits in other cognitive functions. The present study is the first prospective study that assessed the effect of remission on ToM in patients with BD controlling for clinical variables and other cognitive deficits.

ToM was assessed in 71 patients with BD type I during an episode of the illness (32 BD-DEP and 39 BD-MA) and in remission as well as in 48 healthy controls. The two groups were matched for gender, age and education level. Three tests with different levels of complexity were used to assess ToM: First Order False Belief Task, Hinting Task and Faux Pas Recognition Test. Concomitantly, a comprehensive battery of neuropsychological tests was administered to all participants assessing general intelligence, working memory, attention, speed processing, verbal learning and memory and executive functions. The clinical scales Hamilton Depression Rating Scale, Young Mania Rating Scale and Brief Psychiatric Rating Scale were also administered to the patients. Differences on neuropsychological tests between patients – in acute phase and in remission – and the control group were tested using one-way ANOVA with post hoc Bonferroni corrections. The effect of other clinical and cognitive deficits on patients' ToM dysfunction was controlled for using general linear models.

The patients showed significantly lower performance in all ToM tests, as well as at the two aspects of ToM (cognitive and affective), during the acute phases as compared to the control group. Moreover, these impairments persisted during remission in all ToM tests, except patients' poor performance on the First Order False Belief Task. However the type and the effect size of ToM dysfunction was different between acute phases and remission. Additionally, the two episode types differed in the correlation between clinical variables and ToM dysfunction. The severity of clinical symptoms during acute phase was correlated with ToM dysfunction only in manic and not in depression episodes. Moreover, there was a mild effect of clinical symptoms on patients' performance in ToM tests, mainly in remission. The type of episode (depression or mania) was not correlated with ToM dysfunction. The history of psychotic symptoms was not correlated with any ToM performance neither in acute phase nor in remission. Regarding the effect of cognitive functions, none of them was strongly correlated with patients' ToM performance neither in acute phase nor in remission. They were some significant correlations of moderate effect size between all ToM tests and cognitive functions (general intelligence, visuospatial ability, working memory, attention, speed processing, verbal learning and memory and executive functions). As none of the patients' cognitive performances was strongly correlated with any ToM performances in both acute phase and remission, it is not likely ToM impairment in BD to be exclusively due to cognitive dysfunction, but it is certainly affected by it. However, ToM impairment in remission is partially affected by deficits in verbal memory and learning, attention, working memory, processing speed and cognitive functions.

The findings of current study are in favor of the existence of a specific and stable ToM deficit (trait) as it is not fully justified by the effect of underlying

cognitive deficits that were controlled for. Nonetheless patients' performance in ToM tests is sometimes affected in a significant level – depended on the complexity of the tasks – by deficits in cognitive functions.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΑΝΑΦΟΡΩΝ

- Abu-Akel, A. (1999). Impaired theory of mind in schizophrenia. *Pragmatics and Cognition* 7, 247-282.
- Abu-Akel, A. (2003a). A neurobiological mapping of theory of mind. *Brain Research Reviews* 43(1), 29-40.
- Abu-Akel, A. (2003b). The neurochemical hypothesis of theory of mind. *Medical Hypotheses* 60, 382-386.
- Abu-Akel, A., Abushualeh, K. (2004). Theory of mind in violent and nonviolent patients with paranoid schizophrenia. *Schizophrenia Research* 69, 45-53.
- Albus, M., Hubmann, W., Wahlheim, C., Sobizack, N., Franz, U., Mohr, F. (1996). Contrasts in neuropsychological test profile between patients with first-episode schizophrenia and first-episode affective disorders. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 94(2), 87-93.
- Allain, P., Havet-Thomassin, V., Verny, C., Gohier, B., Lancelot, C., Besnard, J., Fasotti, L., Le Gall, D. (2011). Evidence for deficits of different components of theory of mind in Huntington's disease. *Neuropsychology* 25, 741-751.
- Allman, J., Brothers, L. (1994). Faces, fear and the amygdala. *Nature* 372, 613-614.
- Ames, D.R. (2004a). Inside the mind reader's tool kit: projection and stereo-typing in mental state inference. *Journal of Personality and Social Psychology* 87, 340-353.
- Ames, D.R. (2004b). Strategies for social inference: a similarity contingency model of projection and stereotyping in attribute prevalence estimates. *Journal of Personality and Social Psychology* 87, 573-585.
- Aminoff, S.R., Hellvin, T., Lagerberg, T.V., Berg, A.O., Andreassen, O.A., Melle, I. (2013). Neurocognitive features in subgroups of bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 15, 272-283.
- Amodio, D.M., Frith, C.D. (2006). Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nature Review Neuroscience* 7, 268-277.
- Anaya, C., Martinez Aran, A., Ayuso-Mateos, J.L., Wykes, T., Vieta E., Scott, J. (2012). A systematic review of cognitive remediation for schizo-affective and affective disorders. *Journal of Affective Disorders* 142(1-3), 13-21.
- Andrews, S.C. (2013). *Exploring Social Cognition and Mirror Systems in Schizophrenia and Bipolar Disorder*. Monash University. (<http://arrow.monash.edu.au/hdl/1959.1/909606>).
- Ang, G.K., Pridmore, S. (2009). Theory of mind and psychiatry: an introduction. *Australasian Psychiatry* 17, 117-122.

Anselmetti, S., Bechi, M., Bosia, M., Quarticelli, C., Ermoli, E., Smeraldi, E., Cavallaro, R. (2009). 'Theory' of mind impairment in patients affected by schizophrenia and in their parents. *Schizophrenia Research* 115, 278-285.

Apperly, I.A. (2008). Beyond Simulation-Theory and Theory-Theory: why social cognitive neuroscience should use its own concepts to study "theory of mind. *Cognition* 107, 266-283.

Arntz, A., Bernstein, D., Oorschot, M., and Schobre, P. (2009). Theory of mind in borderline and cluster-C personality disorder. *Journal of Nervous and Mental Disease* 197, 801-807.

Asperger, H. (1944). Die "autistischen Psychopathen" im Kindesalter. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 117, 76-136.

Babcock H. (1930). An experiment in the measurement of mental deterioration. *Archives of Psychology* 117, 105.

Balanzá-Martínez, V., Tabarés-Seisdedos, R., Selva-Vera, G., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Salazar-Fraile, J., Leal-Cercós, C., Vieta, E., Gómez-Beneyto, M. (2005). Persistent cognitive dysfunctions in bipolar I disorder and schizophrenic patients: a 3-year follow-up study. *Psychotherapy and Psychosomatics* 74(2), 113-119.

Balogh, N., Egerházi, A., Berecz, R., Csukly, G. (2014). Investigating the state-like and trait-like characters of social cognition in schizophrenia: a short term follow-up study. *Schizophrenia Research* 159 (2-3), 499-505.

Baron-Cohen, S., Leslie, A., Frith, U. (1985). Does the autistic child have a 'theory of mind'? *Cognition* 21, 37-46.

Baron-Cohen, S., Leslie, A., Frith, U. (1986). Mechanical, behavioural and intentional understanding of picture stories in autistic children. *The British Journal of Developmental Psychology* 4, 113-125.

Baron-Cohen, S. (1988). Social and pragmatic deficits in autism: Cognitive or affective? *Journal of Autism and Developmental Disorders* 18, 379-402.

Baron-Cohen, S. (1991). The theory of mind deficit in autism: How specific is it? *British Journal of Developmental Psychology* 9, 301-314.

Baron-Cohen, S., Ring, H., Moriarty, J., Schmitz, B., Costa, D., Ell, P. (1994). Recognition of mental state terms. Clinical findings in children with autism and a functional neuroimaging study of normal adults. *British Journal of Psychiatry* 165, 640-649.

Baron-Cohen, S. (1995). *Mindblindness: An Essay on Autism and Theory of Mind*. Cambridge, MA: Bradford/MIT Press.

Baron-Cohen, S., Wheelwright, D., Jolliffe, T. (1997). Is there a language of the eyes? Evidence from normal adults and adults with autism and asperger syndrome. *Visual*

Cognition 4, 311-331.

Baron-Cohen, S., O'Riordan, M., Stone, V., Jones, R., Plaisted, K. (1999a). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 29, 407-418.

Baron-Cohen, S., Ring, H.A., Wheelwright, S., Bullmore, E.T., Brammer, M.J., Simmons, A., Williams, S.C. (1999b). Social intelligence in the normal and autistic brain: An fMRI study. *European Journal of Neuroscience* 11, 1891-1898.

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., Plumb, I. (2001). The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 42(2), 241-251.

Barrera, A., Vazquez, G., Tannenhause, L., Lolich, M., and Herbst, L. (2013). Theory of mind and functionality in bipolar patients with symptomatic remission. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* 6, 67-74.

Basco, M.R., Rush, A.J. (1996). *Cognitive-behavioral therapy for bipolar disorder*. New York: Guilford Press.

Bazin, N., Brunet-Gouet, E., Bourdet, C., Kayser, N., Falissard, B., Hardy-Bayle, M.C., Passerieux, C. (2009). Quantitative assessment of attribution of intentions to others in schizophrenia using an ecological video-based task: a comparison with manic and depressed patients. *Psychiatry Research* 167, 28-35.

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.

Begeer, S., Rieffe, C., Terwogt, M.M., Stockmann, L. (2003). Theory of mind-based action in children from the autism spectrum. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 33, 479-487.

Bejanin, A., Chételat, G., Laisney, M., Pélerin, A., Landeau, B., Merck, C., Belliard, S., de La Sayette, V., Eustache, F., Desgranges, B. (2016). Distinct neural substrates of affective and cognitive theory of mind impairment in semantic dementia. *Social Neuroscience* 6, 1-16.

Bell, M.D., Mishara, A.L. (2006). Does negative symptom change relate to neurocognitive change in schizophrenia? Implications for targeted treatments. *Schizophrenia Research* 81, 17-27.

Benito, A., Lahera, G., Herrera, S., Muncharaz, R., Benito, G., Fernandez-Liria, A., Montes, J.M. (2013). Deficits in recognition, identification, and discrimination of facial emotions in patients with bipolar disorder. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* 35, 435-438.

- Bennett, J. (1978). Some remarks about concepts. *Behavioral and Brain Sciences* 1, 557-560.
- Berecz, H., Tényi, T., Herold, R. (2016). Theory of Mind in Depressive Disorders: A Review of the Literature. *Psychopathology* 49(3), 125-134.
- Bertoux, M., Delavest, M., de Souza, L.C., Funkiewiez, A., Lipine, J.P., Fossati, P., Dubois, B., Sarazin, M. (2012). Social cognition and emotional assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 83, 411-416.
- Bibby, H., McDonald, S. (2005). Theory of mind after traumatic brain injury. *Neuropsychologia* 43, 99-114.
- Blair, R.J.R. (2008). Fine cuts of empathy and the amygdala: dissociable deficits in psychopathy and autism. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 61, 157-170.
- Bodden, M.E., Mollenhauer, B., Trenkwalder, C., Cabanel, C., Eggert, K.M., Unger, M.M., Oertel, W.H., Kessler, J., Dodel, R., Kalbe, E. (2010). Affective and cognitive Theory of Mind in patients with Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 16, 466-470.
- Bodnar, A., Rybakowski, J.K. (2017). Mentalization deficit in bipolar patients during an acute depressive and manic episode: association with cognitive functions. *International Journal of Bipolar Disorders* 5, 38.
- Bolton, T.L., Thaddeus, L. (1902). A biological view of perception. *Psychological Review* 9 (6), 537-548.
- Bommer, I., Brune, M. (2006) Social cognition in "pure" delusional disorder. *Cognitive Neuropsychiatry* 11, 493-503.
- Bonnín, C.M., Martínez-Arán, A., Torrent, C., Pacchiarotti, I., Rosa, A.R., Franco, C., Murru, A., Sanchez-Moreno, J., Vieta, E. (2010). Clinical and neurocognitive predictors of functional outcome in bipolar euthymic patients: a long-term, follow-up study. *Journal of Affective Disorders* 121(1-2), 156-160.
- Bonshtein, U., Leiser, D., Levine, J. (2006). Naive theory impairment in schizophrenia. Is it domain specific? *Journal of Nervous and Mental Disease* 194, 753-759.
- Bora, E., Vahip, S., Gonul, A.S., Akdeniz, F., Alkan, M., Ogut, M., Eryavuz, A. (2005). Evidence for theory of mind deficits in euthymic patients with bipolar disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 112, 110-116.
- Bora, E., Eryavuz, A., Kayahan, B., Sungu, G., Veznedaroglu, B. (2006). Social functioning, theory of mind and neurocognition in outpatients with schizophrenia; mental state decoding maybe a better predictor of social functioning than mental state reasoning. *Psychiatry Research* 145, 95-103.

Bora, E., Sehitoglu, G., Aslier, M., Atabay, I., Veznedaroglu, B. (2007). Theory of mind and unawareness of illness in schizophrenia: Is poor insight a mentalizing deficit? *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 257, 104-111.

Bora, E., Gokcen, S., Kayahan, B., Veznedaroglu, B. (2008). Deficits of social-cognitive and social-perceptual aspect of theory of mind in remitted patients with schizophrenia. Effect of residual symptoms. *Journal of Nervous and Mental Disease* 196, 95-99.

Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C. (2009). Theory of mind impairment in schizophrenia: meta-analysis. *Schizophrenia Research* 109(1-3), 1-9.

Bora, E. (2009). Theory of mind in schizophrenia spectrum disorders. *Turkish Journal of Psychiatry* 20(3), 269-281.

Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C. (2010). Neurocognitive markers of psychosis in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders* 127, 1-9.

Bora, E., Yücel, M., Pantelis, C., Berk, M. (2011). Meta-analytic review of neurocognition in bipolar II disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 123, 165-174.

Bora, E., Pantelis, C. (2013). Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research* 144, 31-36.

Bora, E., Bartholomeusz, C., Pantelis, C. (2015). Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychological Medicine* 46(2), 253-264.

Bora, E., Berk, M. (2016). Theory of mind in major depressive disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 191, 49-55.

Bora, E., Bartholomeusz, C., Pantelis, C. (2016). Meta-analysis of Theory of Mind (ToM) impairment in bipolar disorder. *Psychological medicine* 46(2), 253-264.

Bora, E. (2018). Neurocognitive features in clinical subgroups of bipolar disorder: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders* 229, 125-134.

Bosco, F. M., Colle, L., Pecorara, R. S., Tirassa, M. (2006). Th.o.m.a.s. Theory of Mind Assessment Scale: Uno strumento per la valutazione clinica della teoria della mente. *Sistemi Intelligenti* 2, 215-242.

Bosco, F. M., Colle, L., De Fazio, S., Bono, A., Ruberti, S., Tirassa, M. (2009). Th.o.m.a.s.: An exploratory assessment of Theory of Mind in schizophrenic subjects. *Consciousness and Cognition* 18(1), 306-319.

Bowman, L.C., Liu, D., Meltzoff, A.N., Wellman, H.M. (2012). Neural correlates of belief-and desire-reasoning in 7-and 8-year-old children: an event-related potential study. *Developmental Science* 15, 618-632.

- Brothers, L. (1990). The social brain: a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain, *Concepts in Neuroscience* 14(2), 27-51.
- Brothers, L., Ring, B. (1992). A neuroethological framework for the representation of minds. *Journal of Cognitive Neuroscience* 4, 107-118.
- Brownell, H. Happé, F. Blum, A., Pincus, D. (1998). Distinguishing lies from jokes: Theory of mind deficits and discourse interpretation in right hemisphere brain damaged patients. *Brain and Language* 62, 310-321.
- Brüne, M. (2003). Theory of mind and the role of IQ in chronic disorganized schizophrenia. *Schizophrenia Research* 60, 57-64.
- Brüne, M. (2005a). Theory of mind in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophrenia Bulletin* 31, 21-42.
- Brüne, M., Bodenstein, L. (2005b). Proverb comprehension reconsidered – ‘Theory of Mind’ and the pragmatic use of language in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 75(2-3), 233-239.
- Brüne, M., Brüne-Cohrs, U. (2006). Theory of mind- evolution, brain mechanisms and psychopathology. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 30, 437-455.
- Brüne, M., Blank, K., Witthaus, H., Saft, C. (2011). Theory of mind in impaired in Huntington’s disease. *Movement Disorders* 26, 671-678.
- Brunet, E., Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M.C., Decety, J. (2000). A PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task. *NeuroImage* 11, 157-166.
- Brunet, E., Sarfati, Y., Harde-Bayle, M.C. (2003). Reasoning about physical causality and other’s intentions in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry* 8, 129–139.
- Budak, E.A. (2011). *Theory of mind and its relationship with clinical features and social functioning in remitted bipolar patients*. Thesis. Istanbul. Bakırkoy Research and Training Hospital.
- Burger, G.K., Calsyn, R.J., Morse, J.A., Klinkenberg, W.D., Trusty, M.L. (1997). Factor structure of the expanded brief psychiatric rating scale. *Journal of Clinical Psychology* 53(5), 451-454.
- Byrne, R.W. (2003). Tracing the evolutionary path of cognition. In: Brüne, M., Ribbert, H., Schiefenhovel, W. (Eds.), *The Social Brain. Evolution and Pathology* (pp.43-60). New York: Wiley.
- Cabeza, R., Ciaramelli, E., Moscovitch, M. (2012). Cognitive contributions of the ventral parietal cortex: an integrative theoretical account. *Trends in Cognitive Sciences* 16, 338-352
- Caletti, E., Paoli, R.A., Fiorentini, A., Cigliobianco, M., Zugno, E., Serati, M., Orsenigo, G., Grillo, P., Zago, S., Caldiroli, A., Prunas, C., Giusti, F., Consonni, D.,

- Altamura, A.C. (2013). Neuropsychology, social cognition and global functioning among bipolar, schizophrenic patients and healthy controls: preliminary data. *Frontiers in Human Neuroscience* 7, 661.
- Cao, Y., Zhao, Q.D., Hu, L.J., Sun, Z.Q., Sun, S.P., Yun, W.W., Yuan, Y.G. (2013). Theory of mind deficits in patients with esophageal cancer combined with depression. *World Journal of Gastroenterology* 19, 2969-2973.
- Caponigro, J.M. (2007). *Social Cognitive Deficits in Schizophrenia, Schizoaffective Disorder, and Bipolar Disorder: Similarities and Differences*. University of Pittsburgh: Pittsburgh.
- Carlson, S.M., Moses, L.J. (2001). Individual differences in inhibitory control and children's theory of mind. *Child Development* 72, 1032-1053.
- Carpendale, J.I.M., Lewis, C. (2004). Constructing an understanding of mind: The development of children's social understanding within social interaction. *Behavioral and Brain Sciences* 27, 79-96.
- Carrington, S.J., Bailey, A.J. (2009). Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Human Brain Mapping* 30(8), 2313-2335.
- Castelli, I., Pini, A., Alberoni, M., Liverta-Sempio, O., Baglio, F., Massaro, D., Marchetti, A., Nemni, R. (2011). Mapping levels of theory in mind in Alzheimer's disease: a preliminary study. *Aging & Mental Health* 15, 157-168.
- Chakrabarti, S., Fombonne, E. (2005). Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Journal of American Psychiatry* 162, 1133-1141.
- Channon, S., Crawford, S. (2000). The effects of anterior lesions on performance on a story comprehension test: Left anterior impairment on a theory of mind-type task. *Neuropsychologia* 38 (7), 1006-1017.
- Ciaramidaro, A., Adenzato, M., Enrici, I., Erk, S., Pia, L., Bara, B.G., Walter, H. (2007). The intentional network: How the brain reads varieties of intentions. *Neuropsychologia* 45, 3105-3113.
- Clark, L., Iversen, S.D., Goodwin, G.M. (2002). Sustained attention deficit in bipolar disorder. *British Journal of Psychiatry* 180, 313-319.
- Combs, D.R., Adams, S.D., Penn, D.L., Roberts, D., Tiegreen, J., Stem, P. (2007). Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for inpatients with schizophrenia spectrum disorders: Preliminary findings. *Schizophrenia Research* 91, 112-116.
- Cook, E.H., Leventhal, B.L. (1996). The serotonin system in autism. *Current Opinion in Pediatric* 8, 348-354.
- Corbetta, M., Patel, G., Shulman, G.L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* 58, 306-324.

- Corcoran, R., Mercer, G., Frith, C.D. (1995). Schizophrenia, symptomatology and social influence: Investigating "theory of mind" in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 17(1), 5-13.
- Corcoran, R., Frith, C.D. (1996). Conversational conduct and the symptoms of schizophrenia. *Cognitive Neuropsychology* 1, 305-318.
- Corcoran, R., Frith, C.D. (2003). Autobiographical memory and theory of mind: evidence of a relationship in schizophrenia. *Psychological Medicine* 31, 897-905.
- Corcoran, R., Rowse, G., Moore, R., Blackwood, N., Kinderman, P., Howard, R., Cummins, S., Bentall, R.P. (2008). A transdiagnostic investigation of 'theory of mind' and 'jumping to conclusions' in patients with persecutory delusions. *Psychological Medicine* 38, 1577-1583.
- Corrigan, P.W., Wallace, C.J., Green, M.F. (1992). Deficits in social schemata in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 8(2), 129-135.
- Corrigan, P.W., Green, M.F. (1993). Schizophrenic patients' sensitivity to social cues: the role of abstraction. *Journal of American Psychiatry* 150(4), 589-594.
- Corrigan, P.W., Addis, I.B. (1995). The effects of cognitive complexity on a social sequencing task in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 16(2), 137-144.
- Coryell, W., Endicott, J., Keller, M. (1990). Outcome of patients with chronic affective disorder: a five-year follow-up. *American Journal of Psychiatry* 147(12), 1627-1633.
- Cotter, J., Granger, K., Backx, R., Hobbs, M., Looi, C.Y., Barnett, J.H. (2018). Social cognitive dysfunction as a clinical marker: A systematic review of meta-analyses across 30 clinical conditions. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 84, 92-99.
- Csukly, G., Czobor, P., Szily, E., Takacs, B., Simon, L. (2009). Facial expression recognition in depressed subjects: the impact of intensity level and arousal dimension. *Journal of Nervous and Mental Disease* 197, 98-103.
- Cuerva, A.G., Sabe, L., Kuzis, G., Tiberti, C., Dorrego, F., Starkstein, S.E. (2001). Theory of mind and pragmatic abilities in dementia. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 14, 153-158.
- Cusi, A.M., Macqueen, G.M., McKinnon, M.C. (2012a). Patients with bipolar disorder show impaired performance on complex tests of social cognition. *Psychiatry Research* 200, 258-264.
- Cusi, A.M., Nazarov, A., Holshausen, K., Macqueen, G.M., McKinnon, M.C. (2012b). Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. *Journal of Psychiatry Neuroscience* 37, 154-169.
- Cusi, A.M., Nazarov, A., Macqueen, G.M., McKinnon, M.C. (2013). Theory of mind deficits in patients with mild symptoms of major depressive disorder. *Psychiatry*

Research 210, 672-674.

Dahlgren, S.O., Trillingsgaard, A. (1996). Theory of mind in non-retarded children with autism and Asperger's Syndrome: a research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 37, 759-763.

Dapretto, M., Davies, M.S., Pfeifer, J.H., Scott, A.A., Sigman, M., Bookheimer, S.Y., Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature Neuroscience* 9, 28-30.

Davidson, R.J., Putnam, K.M., Larson, C.L. (2000). Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation-a possible prelude to violence. *Science* 289 (5479), 591-594.

De Achával, D., Costanzo, E.Y., Villarreal, M., Jáuregui, I.O., Chiodi, A., Castro, M.N., Fahrner, R.D., Leiguarda, R.C., Chu, E.M., Guinjoan, S.M. (2010). Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychologia* 48, 1209-1215.

Dennett, D.C. (1978). Beliefs about beliefs. *Behavioral and Brain Sciences* 1, 568-570.

Denny, B., Kober, H., Wager, T.D., Ochsner, K.N. (2012). A meta-analysis of functional neuroimaging studies of self and other judgments reveals a spatial gradient for mentalizing in medial prefrontal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience* 24, 1742-1752.

Devine, R.T., Hughes, C. (2014). Relations between false belief understanding and executive function in early childhood: a meta-analysis. *Child Development* 85, 1777-1794.

Dickerson, F.B., Boronow, J.J., Stallings, C.R., Origoni, A.E., Cole, S., Yolken, R.H. (2004). Association between cognitive functioning and employment status of persons with bipolar disorder. *Psychiatric Services* 55(1), 54-58.

Dodge, K.A. (1993). Social-cognitive mechanisms in the development of conduct disorder and depression. *Annual Review of Psychology* 44, 559-558.

Dohnel, K., Schuwerk, T., Meinhardt, J., Sodian, B., Hajak, G., Sommer, M. (2012). Functional activity of the right temporo-parietal junction and of the medial prefrontal cortex associated with true and false belief reasoning. *NeuroImage* 60, 1652-1661.

Dolan, M., Fullam, R. (2004). Theory of mind and mentalizing ability in antisocial personality disorders with and without psychopathy. *Psychological Medicine* 34, 1093-1102.

Donohoe, G., Duignan, A., Hargreaves, A., Morris, D.W., Rose, E., Robertson, D., Cummings, E., Moore, S., Gill, M., Corvin, A. (2012). Social cognition in bipolar disorder versus schizophrenia: comparability in mental state decoding deficits. *Bipolar Disorders* 14, 743-748.

Drury, V.M., Robinson, E.J., Birchwood, M. (1998). 'Theory of mind' skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychological Medicine* 28, 1101-1112.

Duffy, A. (2014). Toward a comprehensive clinical staging model for bipolar disorder: integrating the evidence. *Canadian Journal of Psychiatry* 59, 659-666.

Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Eustache, F., Desgranges, B. (2010). Age effects on different components of theory of mind. *Consciousness and Cognition* 20(3), 627-642.

Duval, C., Bejanin, A., Piolino, P., Laisney, M., de La Sayette, V., Belliard, S., Eustache, F., Desgranges, B. (2012). Theory of mind impairments in patients with semantic dementia. *Brain* 135, 228-241.

Dziobek, I., Rogers, K., Fleck, S., Bahnemann, M., Heekeren, H.R., Wolf, O.T., Convit, A. (2008). Dissociation of cognitive and emotional empathy in adults with Asperger syndrome using the Multifaceted Empathy Test (MET). *Journal of Autism and Developmental Disorders* 38(3), 464-473.

Eslinger, P.J., Moore, P., Troiani, V., Antani, S., Cross, K., Kwok, S., Grossman, M. (2007). Oops! resolving social dilemmas in frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 78, 457-460.

Euteneuer, F., Schaefer, F., Stuermer, R., Boucsein, W., Timmermann, L., Barbe, M.T., Ebersbach, G., Otto, J., Kessler, J., Kalbe, E. (2009). Dissociation of decision making under ambiguity and decision making under risk in patients with Parkinson's disease: a neuropsychological and psychophysiological study. *Neuropsychologia* 47, 2882-2890.

Fernandez-Duque, D., Baird, J.A., Black, S.E. (2009). False-belief understanding in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 31, 489-497.

Feyerabend, J., Lüttke, S., Grosse-Wentrup, F., Wolter, S., Hautzinger, M., Wolkenstein, L. (2018). Theory of mind in remitted bipolar disorder: Younger patients struggle in tasks of higher ecological validity. *Journal of Affective Disorders* 231, 32-40.

Fine, C., Lumsden, J., Blair, R.J.R. (2001). Dissociation between 'theory of mind' and executive functions in a patient with early left amygdale damage. *Brain* 124, 287-298.

Fiszdon JM, Richardson R, Greig, T., Bell M.D. (2007). A comparison of basic and social cognition between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research* 91, 117-121.

Fletcher, P.C., Happe, F., Frith, U., Baker, S.C., Dolan, R.J., Frackowiak, R.S., Frith,

C.D. (1995). Other minds in the brain: A functional imaging study of ‘theory of mind’ in story comprehension. *Cognition* 57, 109-128.

Fodor, J. (1983). *The Modularity of Mind*. Cambridge, MA: MIT Press.

Fonagy, P. (1989). On tolerating mental states: theory of mind in borderline personality. *Bull Anna Freud Centre* 12, 91-115.

Fonagy, P. (1997). Attachment and reflective function: Their role in self organization. *Development and Psychopathology* 9, 679-700.

Frith, C.D. (1992). *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Hove, UK: Lawrence Erlbaum Associates.

Frith, C.D., Corcoran, R. (1996). Exploring ‘theory of mind’ in people with schizophrenia. *Psychological Medicine* 26, 521-530.

Frith, U., Frith, C.D. (2001). The biological basis of social interaction. *Current Directions in Psychological Science* 10, 151-155.

Frith, C.D., Frith, U. (2006). The neural basis of mentalizing. *Neuron* 50, 531-534.

Frith, C.D., Frith, U. (2011). Mechanisms of social cognition. *Annual Review of Psychology* 63, 1-27.

Fulford, D., Peckham, A.D., Johnson, K., Johnson, S.L. (2014). Emotion perception and quality of life in bipolar I disorder. *Journal of Affective Disorders* 152-154, 491-497.

Funkiewiez, A., Bertoux, M., De Souza, L.C., Levy, R., Dubois, B. (2012). The SEA (Social Cognition and Emotional Assessment): a clinical neuropsychological tool for the early diagnosis of frontal variant frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology* 26, 81-90.

Fusar-Poli, P., Deste, G., Smieskova, R., Barlati, S., Yung, A.R., Howes, O., Stieglitz, R.D., Vita, A., McGuire, P., Borgwardt, S. (2012). Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Archives of General Psychiatry* 69, 562-571.

Gallagher, H.L., Happe, F., Brunswick, N., Fletcher, P.C., Frith, U., Frith, C.D. (2000). Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of ‘theory of mind’ in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia* 38, 11-21.

Gallagher, S. (2001). The practice of mind: Theory, simulation, or interaction? *Journal of Consciousness Studies* 5-7, 83-108.

Gallagher, H. L., Frith, C.D. (2003). Functional imaging of ‘theory of mind’. *Trends in Cognitive Sciences* 7(2), 77-83.

Gallagher, S., Hutto, D. (2008). Understanding others through primary interaction and narrative. In T. Racine, C. Sinha, J. Zlatev, & E. Itkonen (Eds.), *The shared mind: Perspectives on intersubjectivity*. Netherlands, Amsterdam: Benjamin.

Gallese, V., Goldman, A. (1998). Mirror neurons and the simulation theory of mindreading. *Trends in Cognitive Sciences* 2, 493-501.

Gallese, V. (2001). The “Shared Manifold Hypothesis”: From mirror neurons to empathy. *Journal of Consciousness Studies* 8, 35-50.

Gallese, V. (2007). Before and below ‘theory of mind’: embodied simulation and the neural correlates of social cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 362, 659-669.

Ganis, G., Kosslyn, S.M., Stose, S., Thompson, W.L., Yurgelun-Todd, D.A. (2003). Neural correlates of different types of deception: An fMRI investigation. *Cerebral Cortex* 13, 830-836.

Gavilán Ibáñez, J.M., García-Albea Ristol, J.E. (2013). Theory of mind and language comprehension in schizophrenia. *Psicothema* 25(4), 440-445.

Geng, J.J., Mangun, G.R. (2011). Right temporoparietal junction activation by a salient contextual cue facilitates target discrimination. *NeuroImage* 54, 594-601.

Geng, J.J., Vossel, S., (2013). Re-evaluating the role of TPJ in attentional control: contextual updating? *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37, 2608-2620.

German, T.P, Hehman, J.A. (2006). Representational and executive selection resources in 'theory of mind': evidence from compromised belief-desire reasoning in old age. *Cognition* 101(1), 129-152.

Gildengers, A.G., Mulsant, B.H., Begley, A., Mazumdar, S., Hyams, A.V., Reynolds, C.F., Kupfer, D.J., Butters, M.A. (2009). The longitudinal course of cognition in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 11(7), 744-752.

Gildengers, A., Tatsuoka, C., Bialko, C., Cassidy, K.A., Dines, P., Emanuel, J., Al Jurdi, R.K., Gyulai, L., Mulsant, B.H., Young, R.C., Sajatovic, M. (2013). Correlates of disability in depressed older adults with bipolar disorder. *Cutting Edge Psychiatry Practice* 1, 332-338.

Glahn, D.C., Bearden, C.E., Barguil, M., Barrett, J., Reichenberg, A., Bowden, C.L., Soares, J.C., Velligan, D.I. (2007). The neurocognitive signature of psychotic bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 62(8), 910-916.

Gleichgerricht, E., Torralva, T., Roca, M., Pose, M., Manes, F. (2011). The role of social cognition in moral judgement in frontotemporal dementia. *Social Neuroscience* 6, 113-122.

Glenberg, A.M. (2011). Introduction to the mirror neuron forum. *Perspectives on Psychological Science* 6, 363-368.

Goel, V., Grafman, J., Sadato, N., Hallett, M. (1995). Modeling other minds. *NeuroReport* 6, 1741-1746.

- Gokcen S, Bora E, Erermis S, Kesikci H, Aydin C. (2009). Theory of mind and verbal working memory deficits in parents of autistic children. *Psychiatry Research* 166(1), 46-53.
- Goldman, A. (2009). Mirroring, simulating, and mind reading. *Mind and Language* 24, 235–252.
- Goodwin, F., Jamison, K. (2007). *Manic-depressive illness*. New York, NY: Oxford University Press.
- Gopnik, A., Wellman, H.M. (1994). The theory theory. In: Hirschfeld, L., Gelman, S. (Eds.), *Mapping the Mind* (pp.257-293). New York: Cambridge University Press.
- Gopnik, A. (2003). The theory theory as an alternative to the innateness hypothesis. In: Antony, L., Hornstein, N. (Eds.), *Chomsky and his Critics* (pp.238-254). New York: Basil Blackwell.
- Gopnik, A., Wellman, H.M. (2012). Reconstructing constructivism: causal models, Bayesian learning mechanisms, and the theory theory. *Psychological Bulletin* 138, 1085-1108.
- Gordon, R.M. (1992). The simulation theory: objections and misconceptions. *Mind and Language* 7, 11-34.
- Goswami, U., Sharma, A., Varma, A., Gulrajani, C., Ferrier, I.N., Young, A.H., Gallagher, P., Thompson, J.M., Moore, P.B. (2009). The neurocognitive performance of drug-free and medicated euthymic bipolar patients do not differ. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 120(6), 456-463.
- Grant, D.A., Berg, E.A. (1948). A behavioural analysis of degree of reinforcement and ease of shifting to new responses in a Weigl-type card sorting problem. *Journal of Experimental Psychology* 38, 404-411.
- Green, M.F., Horan, W.P. (2010). Social cognition in schizophrenia. *Current Directions in Psychological Science* 19, 243-248.
- Green, M.F., Bearden, C.E., Cannon, T.D., Fiske, A.P., Helleman, G.S., Horan, W.P., Kee, K., Kern, R.S., Lee, J., Sergi, M.J., Subotnik, K.L., Sugar, C.A., Ventura, J., Yee, C.M. Nuechterlein, K.H. (2012). Social cognition in schizophrenia, Part 1: performance across phase of illness. *Schizophrenia Bulletin* 38(4), 854-64.
- Green, M.F., Horan, W.P., Lee, J. (2015). Social cognition in schizophrenia. *Nature Review Neuroscience* 16 (10), 620-631.
- Gregory, C., Lough, S., Stone, V., Erzinclioglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S., Hodges, J.R. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain* 125(4), 752-764.
- Greig, T.C., Bryson, G.J., Bell, M.D. (2004). Theory of mind performance in

schizophrenia: Diagnostic, symptom, and neuropsychological correlates. *Journal of Nervous and Mental Disease* 192, 12-18.

Grezes, J., Frith, C., Passingham, R. E. (2004). Brain mechanisms for inferring deceit in the actions of others. *Journal of Neuroscience* 24, 5500-5505.

Guastella, A.J., Hermens, D.F., Van Zwieten, A., Naismith, S.L., Lee, R.S., Cacciotti-Saija, C., Scott, E.M., Hickie, I.B. (2013). Social cognitive performance as a marker of positive psychotic symptoms in young people seeking help for mental health problems. *Schizophrenia Research* 149, 77-82.

Gurung, R., Prata, D.P. (2015). What is the impact of genome-wide supported risk variants for schizophrenia and bipolar disorder on brain structure and function? A systematic review. *Psychological Medicine* 45, 2461-2480.

Gusnard, D.A., Akbudak, E., Shulamn, G.L., Raichle, M.E. (2001). Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: Relation to a default mode of brain function. *Proceedings of the National Academic Sciences of USA* 98, 4259-4264.

Gweon, H., Dodell-Feder, D., Bedny, M., Saxe, R. (2013). Theory of mind performance in children correlates with functional specialization of a brain region for thinking about thoughts. *Child Development* 83, 1853-1868.

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 23, 56-62.

Happé, F. (1993). Communicative competence and theory of mind in autism: A test of relevance theory. *Cognition* 48, 101-119.

Happé, F.G. (1994). An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 24(2), 129-154.

Happe, F.G., Winner, E., Brownell, H. (1998). The getting of wisdom: Theory of mind in old age. *Developmental Psychology* 34, 358-362.

Happe, F. G., Brownell, H., Winner, E. (1999). Acquired 'theory of mind' impairments following stroke. *Cognition* 70, 211-240.

Happe, F., Mahli, G. S., Checkley, S. (2001). Acquired mind-blindness following frontal lobe surgery. A single case study of impaired "theory of mind" in a patient treated with stereotactic anterior capsulotomy. *Neuropsychologia* 39, 744-750.

Hardy-Bayle, M.C. (1994). Organisation de l'action, phenomenes de conscience et representation mentale de l'action chez des schizophrenes. *Actualites Psychiatriques* 20, 393-400.

Hardy-Bayle, M.C., Sarfati, Y., Passerieux, C. (2003). The cognitive basis of disorganization symptomatology in schizophrenia and its clinical correlates: Toward a pathogenetic approach to disorganization. *Schizophrenia Bulletin* 29(3), 459-471.

Harkavy-Friedman, J.M., Keilp, J.G., Grunebaum, M.F., Sher, L., Printz, D., Burke, A.K., Mann, J.J., Oquendo, M. (2006). Are BPI and BPPII suicide attempters distinct neuropsychologically? *Journal of Affective Disorders* 94, 255-259.

Harkness, K.L., Jacobson, J.A., Duong, D., Sabbagh, M.A. (2010). Mental state decoding in past depression: Effect of sad versus happy mood induction. *Cognition and Emotion* 24, 497-513.

Harkness, K.L., Washburn, D., Theriault, J.E., Lee, L., Sabbagh, M.A. (2011). Maternal history of depression is associated with enhanced theory of mind in depressed and nondepressed adult women. *Psychiatry Research* 189, 91-96.

Harman, G. (1978). Studying the chimpanzee's theory of mind. *Behavioral and Brain Sciences* 1, 576-577.

Harrington, L., Langdon, R., Siegert, R.J., McClure, J. (2005a). Schizophrenia, theory of mind and persecutory delusions. *Cognitive Neuropsychiatry* 10, 87-104.

Harrington, L., Siegert, R.J., McClure, J. (2005b). Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognitive Neuropsychiatry* 10, 249-286.

Harris, P.L. (1992). From simulation to folk psychology: the case for development. *Mind and Language* 7, 120-144.

Harris, P.L. (2000). *The Work of the Imagination*. England, Oxford: Blackwell.

Hartwright, C.E., Apperly, I.A., Hansen, P.C. (2012). Multiple roles for executive control in belief-desire reasoning: Distinct neural networks are recruited for self perspective inhibition and complexity of reasoning. *NeuroImage* 61, 921-930.

Harvey, P.D., Wingo, A.P., Burdick, K.E., Baldessarini, R.J. (2010). Cognition and disability in bipolar disorder: lessons from schizophrenia research. *Bipolar Disorders* 12(4), 364-375.

Hasler, G., Wolf, A. (2015). Toward stratified treatments for bipolar disorders. *European Neuropsychopharmacology* 25(3), 283-294.

Havet-Thomassin, V., Allain, P., Etcharry-Bouyx, F., Le Gall, D. (2006). What about theory of mind after severe brain injury? *Brain Injury* 20, 83-91.

Healey, K.M., Penn, D.L., Perkins, D., Woods, S.W., Addington, J. (2013). Theory of mind and social judgments in people at clinical high risk of psychosis. *Schizophrenia Research* 150, 498-504.

Henry, J.D., Phillips, L.H., Crawford, J.R., Ietswaart, M., Summers, F. (2006). Theory of mind following traumatic brain injury: The role of emotion recognition and executive dysfunction. *Neuropsychologia* 44, 1623-1628.

Herold, R., Tenyi, T., Lenard, K., Trixler, M. (2002). Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychological Medicine* 32, 1125-1129.

Herold, R., Feldmann, A., Simon, M., Tenyi, T., Kover, F., Nagy, F., Varga, E., Fekete, S. (2009). Regional gray matter reduction and theory of mind deficit in the early phase of schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119, 199-208.

Horan, W.P., Green, M.F., DeGroot, M., Fiske, A., Hellemann, G., Kee, K., Kern, R.S., Lee, J., Sergi, M.J., Subotnik, K.L., Sugar, C.A., Ventura, J., Nuechterlein, K.H. (2012). Social cognition in schizophrenia, part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophrenia Bulletin* 38, 865-872.

Hsiao, Y.L., Wu, Y.S., Wu, J.Y., Hsu, M.H., Chen, H.C., Lee, S.Y., Lee, I.H., Yeh, T.L., Yang, Y.K., Ko, H.C., Lu, R.B. (2009). Neuropsychological functions in patients with bipolar I and bipolar II disorder. *Bipolar Disorders* 11, 547-554.

Hughes, C. (1998). Executive function in preschoolers: links with theory of mind and verbal ability. *British Journal of Developmental Psychology* 16, 233-253.

Humphrey, N.K. (1976). The social function of intellect. In: Bateson, P.P.G., Hinde, R.A. (Eds.), *Growing Points in Ethology* (pp.303-317). Cambridge: Cambridge University Press.

Hynes, C.A., Baird, A.A., Grafton, S.T. (2006). Differential role of the orbital frontal lobe in emotional versus cognitive perspective-taking. *Neuropsychologia* 44, 374-483.

Iacoboni, M., Molnar-Szakacs, I., Gallese, V., Buccino, G., Mazziotta, J.C., Rizzolatti, G. (2005). Grasping the intentions of others with one's own mirror neuron system. *PLoS Biology* 3, 79.

Iacoboni, M., Dapretto, M. (2006). The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience* 7, 942-951.

Iacoboni, M. (2009). Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annual Review of Psychology* 60, 653-670.

Ibanez, A., Urquina, H., Petroni, A., Baez, S., Lopez, V., do Nascimento, M., Herrera, E., Guex, R., Hurtado, E., Blenkman, A., Beltrachini, L., Gelormini, C., Sigman, M., Lischinsky, A., Torralva, T., Torrente, F., Cetkovich, M., Manes, F. (2012). Neural processing of emotional facial and semantic expressions in euthymic bipolar disorder (BD) and its association with theory of mind (ToM). *PLoS ONE* 7(10), 46877.

Inoue, Y., Tonooka, Y., Yamada, K., Kanba, S. (2004). Deficiency of theory of mind in patients with remitted mood disorder. *Journal of Affective Disorders* 82, 403-409.

Inoue, Y., Yamada, K., Hirano, M., Shinohara, M., Tamaoki, T., Iguchi, H., Tonooka, Y., Kanba, S. (2006). Impairment of theory of mind in patients in remission following first episode of schizophrenia. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 256, 326-328.

- Irani, F., Platek, S.M., Panyavin, I.S., Calkins, M.E., Kohler, C., Siegel, S.J., Schachter, M., Gur, R.E., Gur, R.C. (2006). Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophrenia Research* 88, 151-160.
- Jahshan, C.S., Sergi, M.J. (2007). Theory of mind, neurocognition, and functional status in schizotypy. *Schizophrenia Research* 89, 278-286.
- Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J., Van Os, J. (2003). Alterations in theory of mind inpatients with schizophrenia and nonpsychotic relatives. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 108, 110-117.
- Jha, M. (2012). Theory of Mind Deficit in Schizophrenia and Associated Cognitive Functions. *Psychological Studies* 57(3), 283-291.
- Johnson, C.N., Wellman, H.M. (1980). Children's developing understanding of mental verbs: Remember, know and guess. *Child Development* 51, 1095-1102.
- Jolly, A. (1966). Lemur social behaviour and primate intelligence. *Science* 153, 501-506.
- Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A.T., Nowak, D.A., Dafotakis, M., Bangard, C., Brand, M., Shamay-Tsoory, S., Onur, O.A., Kessler, J. (2010). Dissociating cognitive from affective theory of mind: a TMS study. *Cortex* 46(6), 769-780.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbance of affective contact. *The Nervous Child* 2, 217-250.
- Karmiloff-Smith, A., Grant, J., Bellugi, U., Baron-Cohen, S. (1995). Is there a social module? Language, face processing and theory of mind in William's syndrome and autism. *Journal of Cognitive Neuroscience* 7, 196-208.
- Kawamura, M., Koyama, S. (2007). Social cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 254, 49-53.
- Kelemen, O., Keri, S., Must, A., Benedek, G., Janka, Z. (2004). No evidence for impaired theory of mind in unaffected first-degree relatives of schizophrenia patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 110, 146-149.
- Kelemen, O., Erdelyi, R., Pataki, I., Benedek, G., Janka, Z., Keri, S. (2005). Theory of mind and motion perception in schizophrenia. *Neuropsychology* 19, 494-500.
- Kern, R.S., Horan, W.P. (2010). Definition and Measurement of Neurocognition and Social Cognition. In Roder, V. Medalia, A. (eds), *Neurocognition and Social Cognition in Schizophrenia Patients. Basic Concepts and Treatment. Key Issues in Mental Health* (pp.1-22). Switzerland, Basel: Karger.
- Kerr, S. L., Neale, J. M. (1993). Emotion perception in schizophrenia: Specific deficit or further evidence of generalized poor performance? *Journal of Abnormal Psychology* 102(2), 312-318.

Kerr, N., Dunbar, R.I., Bentall, R.P. (2003). Theory of mind deficits in bipolar affective disorder. *Journal of Affective Disorders* 73, 253-259.

Kettle, J.W., O'Brien-Simpson, L., Allen, N.B. (2008). Impaired theory of mind in first-episode schizophrenia: comparison with community, university and depressed controls. *Schizophrenia Research* 99, 96-102.

Kim, H.S., Shin, N.Y., Jang, J.H., Kim, E., Shim, G., Park, H.Y., Hong, K.S., Kwon, J.S. (2011). Social cognition and neurocognition as predictors of conversion to psychosis in individuals at ultra-high risk. *Schizophrenia Research* 130, 170-175.

Kinderman, P., Bentall, R. (1996). A new measure of causal focus: the Internal, Personal and Situational Attributions Questionnaire. *Personality and Individual Differences* 20(2), 261-264.

Kobayashi, C., Glover, G., Temple, C. (2007). Children's and adults' neural bases of verbal and nonverbal 'Theory of Mind'. *Neuropsychologia* 45, 1522-1532.

Konstantakopoulos, G., Ploumpidis, D., Oulis, P., Patrikelis, P., Nikitopoulou, S., Papadimitriou, G.N., David, A.S. (2014). The relationship between insight and theory of mind in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 152(1), 217-222.

Korkmaz, B. (2011). Theory of mind and neurodevelopmental disorders of childhood. *Pediatric Research* 69, 101-108.

Kozel, F.A., Revell, L.J., Lorberbaum, J.P., Shastri, A., Elhai, J.D., Horner, M.D., Smith, A., Nahas, Z., Bohning, D.E., George, M.S. (2004). A pilot study of functional magnetic resonance imaging brain correlates of deception in healthy young men. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 16, 295-305.

Kubit, B., Jack, A.I. (2014). Rethinking the role of the rTPJ in attention and social cognition in light of the opposing domains hypothesis: findings from an ALE-based meta-analysis and resting-state functional connectivity. *Frontiers in Human Neuroscience* 7, 323.

Ladegaard, N., Larsen, E.R., Videbech, P., Lysaker, P.H. (2014a). Higher-order social cognition in first-episode major depression. *Psychiatry Research* 216, 37-43.

Ladegaard, N., Lysaker, P.H., Larsen, E.R., Videbech, P. (2014b). A comparison of capacities for social cognition and metacognition in first episode and prolonged depression. *Psychiatry Research* 220, 883-889.

Ladegaard, N., Videbech, P., Lysaker, P.H., Larsen, E.R. (2016). The course of social cognitive and metacognitive ability in depression: deficits are only partially normalized after full remission of first episode major depression. *British Journal of Clinical Psychology* 55(3), 269-286.

Lahera, G., Montes, J.M., Benito, A., Valdivia, M., Medina, E., Mirapeix, I., Sáiz-Ruiz, J. (2008). Theory of mind deficit in bipolar disorder: is it related to a previous

history of psychotic symptoms? *Psychiatry Research* 161, 309-317.

Lahera, G., Ruiz-Murugarren, S., Iglesias, P., Ruiz-Bennasar, C., Herrería, E., Montes, J.M., Fernández-Liria, A. (2012). Social cognition and global functioning in bipolar disorder. *Journal of Nervous Mental Disease* 200, 135-141.

Lahera, G., Benito, A., Montes, J.M., Fernandez-Liria, A., Olbert, C.M., Penn, D.L. (2013). Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 146, 132-136.

Lahera, G., Herrera, S., Reinares, M., Benito, A., Rullas, M., Gonzalez-Cases, J., Vieta, E. (2015). Hostile attributions in bipolar disorder and schizophrenia contribute to poor social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 131, 472-482.

Lam, D.H., Bright, J., Jones, S., Hayward, P., Schuck, N., Chisholm, D., Sham, P. (2000). Cognitive Therapy for Bipolar Illness- A Pilot Study of Relapse Prevention. *Cognitive Therapy and Research* 24(5), 503-520.

Langdon, R., Michie, P.T., Ward, P.B., McConaghy, N., Catts, S., Coltheart, M. (1997). Defective self and/or other mentalising in schizophrenia: A cognitive neuropsychological approach. *Cognitive Neuropsychiatry* 2, 167-193.

Langdon, R., Coltheart, M. (1999). Mentalising, schizotypy, and schizophrenia. *Cognition* 71(1), 43-71.

Langdon, R., Coltheart, M., Ward, P.B., Catts, S.V. (2001). Mentalising, executive planning and disengagement in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry* 6, 81-108.

Langdon, R., Coltheart, M., Ward, P.B., Catts, S.V. (2002). Disturbed communication in schizophrenia: the role of poor pragmatics and poor mind-reading. *Psychological Medicine* 32, 1273-1284.

Langdon, R., Coltheart, M. (2004). Recognition of metaphor and irony in young adults: the impact of schizotypal personality traits. *Psychiatry Research* 125, 9-20.

Lavoie, M.-A.A., Plana, I., Bédard Lacroix, J., Godmaire-Duhaime, F., Jackson, P.L., Achim, A.M. (2013). Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Research* 209, 129-135.

Leboyer, M., Kupfer, D.J. (2010). Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention. *Journal of Clinical Psychiatry* 71, 1689-1695.

Lee, T.M., Liu, H.L., Tan, L.H., Chan, C.C., Mahankali, S., Feng, C.M., Hou, J., Fox, P.T., Gao, J.H. (2002). Lie detection by functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping* 15, 157-164.

Lee, D.A., Randall, F., Beattie, G., Bentall, R.P. (2004). Delusional discourse: an investigation comparing the spontaneous causal attributions of paranoid and non-paranoid individuals. *Psychology and Psychotherapy* 77(4), 525-540.

- Lee, L., Harkness, K.L., Sabbagh, M.A., Jacobson, J.A. (2005). Mental state decoding abilities in clinical depression. *Journal of Affective Disorders* 86, 247-258.
- Lee, R.S., Hermens, D.F., Porter, M.A., Redoblado-Hodge, M.A. (2012). A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders* 140, 113-124.
- Lee, J., Altshuler, L., Glahn, D.C., Miklowitz, D.J., Ochsner, K., Green, M.F. (2013). Social and nonsocial cognition in bipolar disorder and schizophrenia: relative levels of impairment. *American Journal of Psychiatry* 170, 334-341.
- Lee, T.Y., Hong, S.B., Shin, N.Y., Kwon, J.S. (2015). Social cognitive functioning in prodromal psychosis: A meta analysis. *Schizophrenia Research* 164(13), 28-34.
- Leslie, A.M., Friedman, O., German, T.P. (2004). Core mechanisms in ‘theory of mind’. *TRENDS in Cognitive Sciences* 8(12), 528-533.
- Lewandowski, K.E., Cohen, B.M., Keshavan, M.S., Ongür, D. (2011). Relationship of neurocognitive deficits to diagnosis and symptoms across affective and non-affective psychoses. *Schizophrenia Research* 133(1-3), 212-217.
- Lieberman, M.D. (2010). Social cognitive neuroscience. In Fiske, S.T., Gilbert, D.T., Lindzey, G. (Eds.), *Handbook of social psychology* (pp.143-193). Hoboken, NJ, US: John Wiley & Sons Inc.
- Lillard, A.S., Kavanaugh, R.L. (2014). A longitudinal study of the relationship between symbolic understanding and theory of mind in preschoolers. *Child Development* 65, 1050-1066.
- Liu, D., Meltzoff, A.N., Wellman, H.M. (2009). Neural correlates of belief-and desire-reasoning. *Child Development* 80, 1163-1171.
- Lough, S., Kipps, C.M., Treise, C., Watson, P., Blair, J.R., Hodges, J.R. (2006). Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia* 44, 950-958.
- Lysaker, P.H., Olesek, K.L., Warman, D.M., Martin, J.M., Salzman, A.K., Nicolo, G., Salvatore, G., Dimaggio, G. (2011). Metacognition in schizophrenia: correlates and stability of deficits in theory of mind and self-reflectivity. *Psychiatry Research* 190, 18-22.
- Mahy, C.E.V., Moses, L.J., Pfeifer, J.H. (2014). How and where: Theory-of-mind in the brain. *Developmental Cognitive Neuroscience* 9, 68-81.
- Malhi, G.S., Lagopoulos, J., Das, P., Moss, K., Berk, M., Coulston, C.M. (2008). A functional MRI study of theory of mind in euthymic bipolar disorder patients. *Bipolar Disorders* 10, 943-956.
- Mancuso, F., Horan, W.P., Kern, R.S., Green, M.F. (2011). Social cognition in psychosis: Multidimensional structure, clinical correlates, and relationship with

functional outcome. *Schizophrenia Research* 125, 143-151.

Mann-Wrobel, M.C., Carreno, J.T., Dickinson, D. (2011). Meta-analysis of neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: an update and investigation of moderator variables. *Bipolar Disorders* 13(4), 334-342.

Manstead, A.S., Dosmukhambetova, D., Shearn, J., Clifton, A. (2013). The influence of dysphoria and depression on mental state decoding. *Journal of Social and Clinical Psychology* 32, 113-130.

Mar, R.A. (2011). The neural bases of social cognition and story comprehension. *Annual Review of Psychology* 62, 103-134.

Marjoram, D., Tansley, H., Miller, P., MacIntyre, D., Cunningham Owens, D.G., Johnstone, E.C., Lawrie, S. (2005). A Theory of Mind investigation into the appreciation of visual jokes in schizophrenia. *BioMed Central Psychiatry* 5, 12.

Marjoram, D., Miller, P., McIntosh, A.M., Cunningham Owens, D.G., Johnstone, E.C., Lawrie, S. (2006). A neuropsychological investigation into Theory of mind and enhanced risk of schizophrenia. *Psychiatry Research* 144, 9-37.

Mars, R.B., Sallet, J., Schüffelgen, U., Jbabdi, S., Toni, I., Rushworth, M.F. (2012). Connectivity-based subdivisions of the human right “temporoparietal junction area”: evidence for different areas participating in different cortical networks. *Cerebral Cortex* 22, 1894-1903.

Marshall, P.J., Young, T., Meltzoff, A.N. (2010). Neural correlates of action observation and execution in 14-month-old infants: an event-related EEG desynchronization study. *Developmental Science* 14, 474-480.

Martínez-Arán, A., Vieta, E., Reinares, M., Colom, F., Torrent, C., Sánchez-Moreno, J., Benabarre, A., Goikolea, J.M., Comes, M., Salamero, M. (2004). Cognitive function across manic or hypomanic, depressed, and euthymic states in bipolar disorder. *American Journal of Psychiatry* 161(2), 262-270.

Martino, D.J., Bucay, D., Butman, J.T., Allegri, R.F. (2007). Neuropsychological frontal impairments and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Research* 152, 121-128.

Martino, D.J., Marengo, E., Igoa, A., Scápola, M., Ais, E.D., Perinot, L., Strejilevich, S.A. (2009). Neurocognitive and symptomatic predictors of functional outcome in bipolar disorders: a prospective 1 year follow-up study. *Journal of Affective Disorders* 116(1-2), 37-42.

Martino, D.J., Strejilevich, S.A., Fassi, G., Marengo, E., Igoa, A. (2011). Theory of mind and facial emotion recognition in euthymic bipolar I and bipolar II disorders. *Psychiatry Research* 189, 379-384.

Martín-Rodríguez, J.F., León-Carrión, J. (2010). Theory of mind deficits in patients with acquired brain injury: a quantitative review. *Neuropsychologia* 48(5), 1181-

Martins-Junior, F.E., Sanvicente-Vieira, B., Grassi-Oliveira, R., Brietzke, E. (2011). Social cognition and Theory of Mind: controversies and promises for understanding major psychiatric disorders. *Psychology & Neuroscience* 4(3), 347-351.

Mary, A., Slama, H., Mousty, P., Massat, I., Capiat, T., Drabs, V., Peigneux, P. (2016). Executive and attentional contributions to Theory of Mind deficit in attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD). *Child Neuropsychology* 22(3), 345-365.

Mason, M.F., Banfield, J.F., Macrae, C.N. (2004). Thinking about actions: The neural substrates of person knowledge. *Cerebral Cortex* 14, 209-214.

Mathersul, D., McDonald, S., Rushby, J. (2013). Understanding advanced theory of mind and empathy in high-functioning adults with autism spectrum disorder. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 35(5), 655-668.

Mattern, M., Walter, H., Hentze, C., Schramm, E., Drost, S., Schoepf, D., Fangmeier, T., Normann, C., Zobel I., Schnell, K. (2015). Behavioral evidence for an impairment of affective theory of mind capabilities in chronic depression. *Psychopathology* 48, 240-250.

Mayer, J. D., Salovey, P., Caruso, D. R., Sitarenios, G. (2001). Emotional intelligence as a standard intelligence. *Emotion* 1(3), 232-242.

Maylor, E.A., Moulson, J.M., Muncer, A.M., Taylor, L.A. (2002). Does performance on theory of mind tasks decline in old age? *The British Journal of Psychology* 93, 465-485.

Mazza, M., DeRisio, A., Surian, L., Roncone, R., Casacchia, M. (2001). Selective impairments of theory of mind in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 47, 299-308.

Mazza, M., Di Michele, V., Pollice, R., Casacchia, M., Roncone, R. (2008). Pragmatic language and theory of mind deficits in people with schizophrenia and their relatives. *Psychopathology* 41, 254-263.

McCabe, K., Houser, D., Ryan, L., Smith, V., Trouard, T. (2001). A functional imaging study of cooperation in two-person reciprocal exchange. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98, 11832-11835.

McDonald, S., Flanagan, S., Rollins, J. (2002). *The Awareness of Social Inference Test (TASIT)*. England, Suffolk: Thames Valley Test Company Ltd.

McDonald, S., Flanagan, S., Rollins, J. Kinch, J. (2003). TASIT: a new clinical tool for assessing social perception after traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 18, 219-238.

McKinnon, M.C., Moscovitch, M. (2007). Domain-general contributions to social reasoning: theory of mind and deontic reasoning re-explored. *Cognition* 102(2), 179-

McKinnon, M.C., Cusi, A.M., Macqueen, G.M. (2010). Impaired theory of mind performance in patients with recurrent bipolar disorder: Moderating effect of cognitive load. *Psychiatry Research* 177, 261-262.

Mealey, L., Kinner, S. Psychopathy, Machiavellianism and theory of mind (2003). In: Brune, M., Ribbert, H., Schiefenhover, W. (Eds.), *The Social Brain. Evolution and Pathology* (pp.355-372). New York: Wiley.

Mengelberg, A., Siegert, R.J. (2003). Is theory of mind impaired in Parkinson's disease? *Cognitive Neuropsychiatry* 8, 191-209.

Meyer, J., Shean, G. (2006). Social-cognitive functioning and schizotypal characteristics. *Journal of Psychology* 140, 199-207.

Mikhailova, E.S., Vladimirova, T.V., Iznak, A.F., Tsusulkovskaya, E.J., Sushko, N.V. (1996). Abnormal recognition of facial expression of emotions in depressed patients with major depression disorder and schizotypal personality disorder. *Biological Psychiatry* 40, 697-705.

Milders, M., Fuchs, S., Crawford, J.R. (2003). Neuropsychological impairments and changes in emotional and social behaviour following severe traumatic brain injury. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 25, 157-172.

Mimura, M., Oeda, R., Kawamura, M. (2006). Impaired decision-making in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 12, 169-175.

Mitchell, J.P., Banaji, M.R., Macrae, C.N. (2005). The link between social cognition and self-referential thought in the medial prefrontal cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience* 17, 1306-1315.

Mitchell, J.P., Macrae, C.N., Banaji, M.R. (2006). Dissociable medial pre-frontal contributions to judgments of similar and dissimilar others. *Neuron* 50, 1-9.

Mitchell, J.P. (2008). Activity in right temporo-parietal junction is not selective for theory-of-mind. *Cerebral Cortex* 18, 262-271.

Mitchell, J.P. (2009). Inferences about mental states. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 364, 1309-1316.

Mitchell, R.L.C., Phillips, L.H. (2015). The overlapping relationship between emotion perception and theory of mind. *Neuropsychologia* 70, 1-10.

Mitchell, R.L., Young, A.H. (2016). Theory of mind in bipolar disorder and its comparison to the impairments observed in schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry* 6, 188-227.

Mitchley, N.J., Barber, J., Gray, Y.M., Brooks, N., Livingston, M.G. (1998). Comprehension of irony in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry* 3, 127-138.

- Mizrahi, R., Korostil, M., Starkstein, S.E., Zipursky, R.B., Kapur, S. (2007). The effect of antipsychotic treatment on Theory of Mind. *Psychological Medicine* 37, 595-601.
- Mo, S., Su, Y., Chan, R.C., Liu, J. (2008). Comprehension of metaphor and irony in schizophrenia during remission: the role of theory of mind and IQ. *Psychiatry Research* 157, 21-29.
- Monetta, L., Grindrod, C.M., Pell, M.D. (2009). Irony comprehension and theory of mind deficits in patients with Parkinson's disease. *Cortex* 45, 972-981.
- Montag, C., Heinz, A., Kunz, D., Gallinat, J. (2007). Self-reported empathic abilities in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 92(1-3), 85-89.
- Montag, C., Ehrlich, A., Neuhaus, K., Dziobek, I., Heekeren, H.R., Heinz, A., Gallinat, J. (2010). Theory of mind impairments in euthymic bipolar patients. *Journal of Affective Disorders* 123, 264-269.
- Moorhead, T.W., McKirdy, J., Sussmann, J.E., Hall, J., Lawrie, S.M., Johnstone, E.C., McIntosh, A.M. (2007). Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biological Psychiatry* 62(8), 894-900.
- Moriguchi, Y. (2014). The early development of executive function and its relation to social interaction: a brief review. *Frontiers in Psychology* 5, 388.
- Mosconi, M.W., Mack, P.B., McCarthy, G., Pelphrey, K.A. (2005). Taking an "intentional stance" on eye-gaze shifts: A functional neuroimaging study of social perception in children. *Neuroimage* 27, 247-252.
- Muller, F., Simion, A., Reviriego, E., Galera, C., Mazaux, J.M., Barat, M., Joseph, P.A. (2010). Exploring theory of mind after severe traumatic brain injury. *Cortex* 46, 1088-1099.
- Mur, M., Portella, M.J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., Vieta, E. (2008a). Long-term stability of cognitive impairment in bipolar disorder: a 2-year follow-up study of lithium-treated euthymic bipolar patients. *Journal of Clinical Psychiatry* 69(5), 712-719.
- Mur, M., Portella, M.J., Martínez-Arán, A., Pifarré, J., Vieta, E. (2008b). Neuropsychological profile in bipolar disorder: a preliminary study of monotherapy lithium-treated euthymic bipolar patients evaluated at a 2-year interval. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 118(5), 373-381.
- Muris, P., Steerneman, P., Meesters, C., Merckelbach, H., Herselenberg, R., van den Hogen, T., van Dongen, L. (1999). The TOM test: a new instrument for assessing theory of mind in normal children and children with pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 29, 67-80.

Murphy, D. (1998). Theory of mind in a sample of men with schizophrenia detained in a special hospital: its relationship to symptom profiles and neuropsychological tests. *Criminal Behaviour and Mental Health* 8, 13-26.

Nejati, V., Zabihzadeh, A., Maleki, G., Tehranchi, A. (2012). Mind reading and mindfulness deficits in patients with major depression disorder. *The Procedia - Social and Behavioral Sciences* 32, 431-437.

Nezlek, J.B., Hampton, C.P., Shean, G.D. (2000). Clinical depression and day-to-day social interaction in a community sample. *Journal of Abnormal Psychology* 109, 11-19.

Nichols, S., Stich, S., Leslie, A., Klein, D. (1995). Varieties of off-line simulation. In: Carruthers, P., Smith, P. (Eds.), *Theories of Theories of Mind* (pp.39-74). Cambridge: Cambridge University Press.

Ohmuro, N., Matsumoto, K., Katsura, M., Sakuma, A., Iizuka, K., Kikuchi, T., Obara, C., Hamaie, Y., Uchida, T., Sunakawa, E., Ito, F., Matsuoka, H. (2012). *Association of deficits in theory of mind and functioning in at-risk mental states and first-episode psychosis*. IEPA conference, San Fransisco.

Olley, A.L., Malhi, G.S., Bachelor, J., Cahill, C.M., Mitchell, P.B., Berk, M. (2005). Executive functioning and theory of mind in euthymic bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 7(5), 43-52.

Ostergaard, S.D., Bertelsen, A., Nielsen, J., Mors, O., Petrides, G. (2013). The association between psychotic mania, psychotic depression and mixed affective episodes among 14,529 patients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 147(1-3), 44-50.

Ozel-Kizil, E., Baskak, B., Uran, P., Cihan, B., Zivrali, E., Ates, E., Cangoz, B. (2012). Recognition of faux pas dysfunction in patients with schizophrenia, bipolar disorder, their unaffected relatives and healthy controls. *European Neuropsychopharmacology* 22, 306.

Parker, G., Graham, R., Hadzi-Pavlovic, D., McCraw, S., Hong, M., Friend, P. (2013). Differentiation of bipolar I and II disorders by examining for differences in severity of manic/hypomanic symptoms and the presence or absence of psychosis during that phase. *Journal of Affective Disorders* 150, 3, 941-947.

Passerieux, C., Hardy-Bayle, M.C. (2000). Can verbalization remedy the theory of mind in schizophrenia? *Psychopathology* 33, 246-251.

Pellicano, E. (2010). The development of core cognitive skills in autism: a 3-year prospective study. *Child Development* 81, 1400-1416.

Pentaraki AD, Stefanis NK, Stahl D, Kaliora, S.C., Roukas, D., Theleritis, C., Chatzimanolis, I., Smyrnis, N., Russell, T., Kravariti, E., Murray, R., Touloupoulou, T. (2008a). Theory of mind in families with schizophrenia: understanding mental representation in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 98(suppl.), 190-191.

Pentarakis, A.D., Stefanis, N.K., Stahl, D., Kaliora, S.C., Roukas, D., Theleritis, C., Chatzimanolis, I., Smyrnis, N., Russell, T., Kravariti, E., Touloupoulou, T., Murray, R. (2008b). Theory of mind as a potential endophenotype of schizophrenia: understanding false beliefs in families with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 98(suppl.), 103.

Perner, J., Wimmer, H. 'John thinks that Mary thinks..'. (1985). Attribution of second-order beliefs by 5-10 year old children. *Journal of Experimental Child Psychology* 39, 437-471.

Perner, J., Frith, U., Leslie, A., Leekam, S. (1989). Exploration of the autistic child's theory of mind: Knowledge, belief, and communication. *The Nervous Child* 60, 689-700.

Perner, J., Aichhorn, M., Kronbichler, M., Staffen, W., Ladurner, G. (2006). Thinking of mental and other representations: the roles of left and right temporo-parietal junction. *Social Neuroscience* 1, 245-258.

Perner, J., Leekam, S. (2008). The curious incident of the photo that was accused of being false: issues of domain specificity in development, autism, and brain imaging. *Quarterly Journal of Experimental Psychology* 61, 76-89.

Perner, J., Roessler, J. (2012). From infants' to children's appreciation of belief. *Trends in Cognitive Sciences* 16, 519-525.

Peron, J., Vicente, S., Leray, E., Drapier, S., Drapier, D., Cohen, R., Biseul, I., Rouaud, T., Le Jeune, F., Sauleau, P., Verin, M. (2009). Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? A study in Parkinson's disease. *Neuropsychologia* 47, 406-414.

Peron, J., Le Jeune, F., Haegelen, C., Dondaine, T., Drapier, D., Sauleau, P., Reymann, J.M., Drapier, S., Rouaud, T., Millet, B., Verin, M. (2010). Subthalamic nucleus stimulation affects theory of mind network: a PET study in Parkinson's disease. *PLoS One* 5, 9919.

Perrett, D.I., Harries, M.H., Bevan, R., Thomas, S., Benson, P.J., Mistlin, A.J., Chitty, A.J., Hietanen, K.J., Ortega, J.E. (1989). Frameworks of analysis for the neural representation of animate objects and action. *Journal of Experimental Biology* 146, 87-114.

Peterson, C., Semmel, A., von Baeyer, C., Abramson, L.Y., Metalsky, G.I., Seligman M.E.P. (1982). The Attributional Style Questionnaire. *Cognitive Therapy and Research* 6(3), 287-299.

Peyroux, E., Franck, N. RC2S: a cognitive remediation program to improve social cognition in schizophrenia and related disorders. (2014). *Frontiers in Human Neuroscience* 8, 400.

- Pfeifer, J.H., Iacoboni, M., Mazziotta, J.C., Dapretto, M. (2008). Mirroring others' emotions relates to empathy and social abilities during childhood *NeuroImage* 39, 2076-2085.
- Pfeifer, J.H., Masten, C.L., Borofsky, L.A., Dapretto, M., Fuligni, A.J., Lieberman, M.D. (2009). Neural correlates of direct and reflected self-appraisals in adolescents and adults: when social perspective taking informs self-perception. *Child Development* 80, 1016-1038.
- Pfeifer, J.H., Merchant, J.S., Colich, N.L., Rudie, J.D., Dapretto, M. (2011). *Self-other differentiation in cortical midline structures is atypical in children and adolescents with high-functioning ASD*. In: Paper session presented at the International Meeting for Autism Research, San Diego, CA.
- Pfeifer, J.H., Merchant, J.S., Colich, N., Hernandez, L., Rudie, J., Dapretto, M. (2013). Neural and behavioral responses during self-evaluative processes differ in youth with and without autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 43, 272-285.
- Phillips, M.L., Kupfer, D.J. (2013). Bipolar disorder diagnosis: challenges and future directions. *Lancet* 381, 1663-1671.
- Pickup, G.J., Frith, C.D. (2001). Theory of mind impairments in schizophrenia: Symptomatology, severity and specificity. *Psychological Medicine* 31, 207-220.
- Pickup, G.J. (2006). Theory of mind and its relation to schizotypy. *Cognitive Neuropsychiatry* 11, 177-192.
- Pickup, G.J. (2008). Relationship between Theory of Mind and Executive Function in Schizophrenia: A Systematic Review. *Psychopathology* 41, 206-213.
- Pilowsky, T., Yirmiya, N., Arbelle, S., Mozes, T. (2000). Theory of mind abilities of children with schizophrenia, children with autism, and normally developing children. *Schizophrenia Research* 42, 145-155.
- Poletti, M., Enrici, I., Adenzato, M. (2012). Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: Neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 36(9), 2147-2164.
- Poletti, M., Sonnoli, A., Bonuccelli, U. (2014). Mild depressive symptoms are associated with enhanced affective theory of mind in nonclinical adult women. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 26, 63-64.
- Ponnet, K., Buysse, A., Roeyers, H., De Corte, K. (2005). Empathic accuracy in adults with a pervasive developmental disorder during an unstructured conversation with a typically developing stranger. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 35, 585-600.
- Pope, H.G., Lipinski, J.F. (1978). Diagnosis in schizophrenia and manic-depressive illness: a reassessment of the specificity of 'schizophrenic' symptoms in the light of

current research. *Archives in General Psychiatry* 35(7), 811-828.

Potash, J.B., Willour, V.L., Chiu, Y.F., Simpson, S.G., MacKinnon, D.F., Pearlson, G.D., DePaulo, J.R.Jr., McInnis, M.G. (2001). The familial aggregation of psychotic symptoms in bipolar disorder pedigrees. *American Journal of Psychiatry* 158(8), 1258-1264.

Pousa, E., Duno, R., Brebion, G., David, A.S., Ruiz, A.I., Obiols, J.E. (2008). Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. *Psychiatry Research* 158, 1-10.

Preißler, S., Dziobek, I., Ritter, K., Hauke, H.R., Heekeren, H., Roepke, S. (2010). Social Cognition in Borderline Personality Disorder: Evidence for Disturbed Recognition of the Emotions, Thoughts, and Intentions of others. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 4, 182.

Premack, D., Woodruff, G. (1978). Does the chimpanzee have a 'theory of mind'? *Behavioral and Brain Sciences* 4, 515-526.

Puce, A., Allison, T., Bentin, S., Gore, J.C., McCarthy, G. (1998). Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movement. *Journal of Neuroscience* 18, 188-199.

Purcell, A.L., Phillips, M., Gruber, J. (2013). In your eyes: does theory of mind predict impaired life functioning in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 151, 1113-1119.

Pylyshyn, Z.W. (1978). When is attribution of beliefs justified? *The Behavioral and Brain Sciences* 4, 592-593.

Quraishi, S., Frangou, S. (2002). Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *Journal of Affective Disorders* 72(3), 209-226.

Randall, F., Corcoran, R., Day, J.C. Bentall, R.P. (2003). Attention, theory of mind, and causal attributions in people with persecutory delusions: A preliminary investigation. *Cognitive Neuropsychiatry* 8, 287-294.

Ratheesh, A., Cotton, S.M., Betts, J.K., Chanen, A., Nelson, B., Davey, C.G., McGorry, P.D., Berk, M., Bechdolf, A. (2015). Prospective progression from high-prevalence disorders to bipolar disorder: Exploring characteristics of pre-illness stages. *Journal of Affective Disorders* 183, 45-48.

Reitan, R.M. (1971). Trail Making Test Results for Normal and Brain-Damaged Children. *Perceptual and Motor Skills* 33, 575-581.

Reite, M., Teale, P., Rojas, D.C., Arciniegas, D., Sheeder, J. (1999). Bipolar disorder: anomalous brain asymmetry associated with psychosis. *American Journal of Psychiatry* 156(8), 1159-1163.

Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. France, Paris: Presses

Universitaires de France.

Reynolds, M.T., Van Rheenen, T.E., Rossell, S.L. (2014). Theory of mind in first degree relatives of individuals with bipolar disorder. *Psychiatry Research* 219(2), 400-402.

Richell, R.A., Mitchell, D.V., Newman, C., Leonard, A., Baron-Cohen, S., Blair, R.J. (2003). Theory of mind and psychopathy: can psychopathic individuals read the 'language of the eyes'? *Neuropsychologia* 41, 523-526.

Rilling, J.K., Sanfey, A.G., Aronson, J.A., Nystrom, L.E. Cohen, J.D. (2004). The neural correlates of theory of mind within interpersonal interactions. *NeuroImage* 22, 1694-1703.

Rizzolatti, G. Craighero, L. (2004). The mirror-neuron system. *Annual Review of Neuroscience* 27, 169-192.

Robinson, L.J., Ferrier, I.N. (2006). Evolution of cognitive impairment in bipolar disorder: a systematic review of cross-sectional evidence. *Bipolar Disorders* 8(2), 103-116.

Roca, M., Torralva, T., Gleichgerricht, E., Chade, A., Arevalo, G.G., Gershanik, O., Manes, F. (2010). Impairments in social cognition in early medicated and unmedicated Parkinson's disease. *Cognitive and Behavioral Neurology* 23, 152-158.

Rogers, L. (2005). Cognitive and social advantages of having a lateralised brain. In: Malashichev, Y., Deckel, A. (Eds.), *Behavioral and Morphological Asymmetries in Vertebrates*. Washington, DC, Georgetown: Landes Bioscience.

Rosenthal, R., Hall, J. A., DiMatteo, M. R., Rogers, P. L., Archer, D. (1979). *Sensitivity to nonverbal communication: The PONS Test*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.

Rossell, S.L., Van Rheenen, T.E. (2013). Theory of mind performance using a story comprehension task in bipolar mania compared to schizophrenia and healthy controls. *Cognitive Neuropsychiatry* 18, 409-421.

Rothmayr, C., Sodian, B., Hajak, G., Dohnel, K., Meinhardt, J., Sommer, M. (2010). Common and distinct neural networks for false-belief reasoning and inhibitory control. *NeuroImage* 56, 1705-1713.

Rowe, A.D., Bullock, P., Polkey, C.E., Morris, R.G. (2001). Theory of mind impairment and their relationship to executive functioning following frontal lobe excisions. *Brain* 124, 600-616.

Rowland, J.E., Hamilton, M.K., Vella, N., Lino, B.J., Mitchell, P.B., Green, M.J. (2013). Adaptive associations between social cognition and emotion regulation are absent in schizophrenia and bipolar disorder. *Frontiers in Psychology* 3, 607.

Ruby, P. Decety, J. (2001). Effect of subjective perspective taking during simulation

of action: a PET investigation of agency. *Nature Neuroscience* 4, 546-550.

Russell, J. (1997). How executive disorders can bring about an inadequate 'theory of mind'. In: Russell, J. (Ed.), *Autism as an Executive Disorder* (pp.256-304). New York, NY: Oxford University Press.

Russell, T.A., Reynaud, E., Herba, C., Morris, R., Corcoran, R. (2006). Do you see what I see? Interpretations of intentional movement in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 81, 101-111.

Sabbagh, M.A. (2004a). Understanding orbitofrontal contributions to theory-of-mind reasoning: implications for autism. *Brain Cognition* 55, 209-219.

Sabbagh, M.A., Moulson, M.C., Harkness, K.L. (2004b). Neural correlates of mental state decoding in human adults: an event-related potential study. *Journal of Cognitive Neuroscience* 16(3), 415-426.

Sabbagh, M.A. (2011). *Adjusting expectations: understanding the role of the right temporal-parietal juncture in representational theory of mind*. In: Paper session presented at the Society for Research in Child Development Meeting Montreal, QC, Canada.

Sakarya, A. (2012). *Association of ToM deficits with insight and other cognitive functions among remitted schizophrenia and bipolar disorder patients*. Thesis. Ankara University.

Saltzman, J., Strauss, E., Hunter, M., Archibald, S. (2000). Theory of mind and executive functions in normal human aging and Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society* 6, 781-788.

Samamé, C., Martino, D.J., Strejilevich, S.A. Social cognition in euthymic bipolar disorder: systematic review and meta-analytic approach. (2012). *Acta Psychiatrica Scandinavica* 125(4), 266-280.

Samame, C. (2013). Social cognition throughout the three phases of bipolar disorder: a state-of-the-art overview. *Psychiatry Research* 210, 1275-1286.

Samamé, C., Martino, D.J., Strejilevich, S.A. (2014). Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Journal of Affective Disorders* 164, 130-138.

Samson, D., Apperly, I.A., Chiavarino, C., Humphreys, G.W. (2004). Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief. *Nature Neuroscience* 7, 499-500.

Santangelo, G., Vitale, C., Trojano, L., Errico, D., Amboni, M., Barbarulo, A.M., Grossi, D., Barone, P. (2012). Neuropsychological correlates of theory of mind in patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders* 27, 98-105.

Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M.C., Besche, C., Widlocher, D. (1997a). Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: a non-verbal exploration with comic strips. *Schizophrenia Research* 25, 199-209.

Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M.C., Nadel, J., Chevalier, J.F., Widlocher, D. (1997b). Attribution of mental states to others in schizophrenic patients. *Cognitive Neuropsychiatry* 2, 1-17.

Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M.C., Brunet, E., Widlocher, D. (1999). Investigating theory of mind in schizophrenia: Influence of verbalization in disorganized and non-disorganized patients. *Schizophrenia Research* 37, 183-190.

Savitz, J.B., Price, J.L., Drevets, W.C. (2014). Neuropathological and neuromorphometric abnormalities in bipolar disorder: view from the medial prefrontal cortical network. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 42, 132-147.

Savla, G.N., Vella, L., Armstrong, C.C., Penn, D.L., Twamley, E.W. (2013). Deficits in domains of social cognition in schizophrenia: a meta-analysis of the empirical evidence. *Schizophrenia Bulletin* 39, 979-992.

Saxe R, Kanwisher N. (2003). People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in “theory of mind”. *NeuroImage* 19, 1835-1842.

Saxe, R., Carey, S., Kanwisher, N. (2004). Understanding other minds: Linking developmental psychology and functional neuroimaging. *Annual Review of Psychology* 55, 87-124.

Saxe, R., Wexler, A. (2005). Making sense of another mind: the role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychologia* 43, 1391-1399.

Saxe, R., Powell, L.J. (2006). It's the thought that counts: specific brain regions for one component of theory of mind. *Psychological Science* 17(8), 692-699.

Saxe, R. (2009). The neural evidence for simulation is weaker than I think you think it is. *Philosophical Studies* 144, 447-456.

Saxe, R. (2010). The right temporo-parietal junction: a specific brain region for thinking about thoughts. In: Leslie, A., German, T. (Eds.), *Handbook of Theory of Mind*. New York: Taylor & Francis Group.

Schaafsma, S.M., Pfaff, D.W., Spunt, R.P., Adolphs, R. (2015). Deconstructing and reconstructing theory of mind. *Trends in Cognitive Sciences* 19(2), 65-72.

Schenkel, L.S., Marlow-O'Connor M., Moss, M., Sweeney J. A., Pavuluri M. N. (2008). Theory of mind and social inference in children and adolescents with bipolar disorder. *Psychological Medicine* 38, 791-800.

Schenkel, L.S., Chamberlain, T.F., Towne, T.L. (2014). Impaired Theory of Mind and psychosocial functioning among pediatric patients with Type I versus Type II bipolar disorder. *Psychiatry Research* 215, 740-746.

Scholl, B.J., Leslie, A.M. (1999). Modularity, development and 'theory of mind.' *Mind & Language*, 14(1), 131-153.

Scholl, B.J., Leslie, A.M. (2001). Minds, modules, and meta-analysis. Commentary on "Meta-analysis of theory-of-mind development: The truth about false belief." *Child Development* 72 (3), 696-701.

Schouws, S.N., Stek, M.L., Comijs, H.C., Dols, A., Beekman, A.T. (2012). Cognitive decline in elderly bipolar disorder patients: a follow-up study. *Bipolar Disorders* 14(7), 749-755.

Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., Perner, J. (2014). Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 42, 9-34.

Schwanenflugel, P., Fabricius, W., Noyes, C. (1996). Developing organization of mental verbs: evidence for the development of a constructivist theory of mind in middle childhood. *Cognitive Development* 11, 265-294.

Scott, J. (1996). Cognitive therapy for clients with bipolar disorder. *Cognitive and Behavioral Practice* 3, 29-51.

Selva, G., Salazar, J., Balanzá-Martínez, V., Martínez-Arán, A., Rubio, C., Daban, C., Sánchez-Moreno, J., Vieta, E., Tabarés-Seisdedos, R. (2007). Bipolar I patients with and without a history of psychotic symptoms: do they differ in their cognitive functioning? *Psychiatry Research* 41(3-4), 265-272.

Shallice, T. (2001). 'Theory of mind' and the prefrontal cortex. *Brain* 124, 247-248.

Shamay-Tsoory, S.G., Aharon-Peretz, J. (2007a). Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: A lesion study. *Neuropsychologia* 45(13), 3054-3067.

Shamay-Tsoory, S.G., Aharon-Peretz, J., Levkovitz, Y. (2007b). The neuroanatomical basis of affective mentalizing in schizophrenia: comparison of patients with schizophrenia and patients with localized prefrontal lesions. *Schizophrenia Research* 90, 274-283.

Shamay-Tsoory, S.G., Shur, S., Barcai-Goodman, L., Medlovich, S., Harari, H., Levkovitz, Y. (2007c). Dissociation of cognitive from affective components of theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry Research* 149, 11-23.

Shamay-Tsoory, S., Harari, H., Szepsenwol, O., Levkovitz, Y. (2009). Neuropsychological evidence of impaired cognitive ToM in bipolar disorder empathy in euthymic bipolar disorder. *Journal of Neuropsychiatry Clinical Neuroscience* 21, 59-67.

Shany-Ur, T., Poorzand, P., Grossman, S.N., Growdon, M.E., Jang, J.Y., Ketelle,

- R.S., Miller, B.L., Rankin, K.P. (2012). Comprehension of insincere communications in neurodegenerative diseases: lies, sarcasm and theory of mind. *Cortex* 48(10), 1329-1341.
- Sharma, R., Solanki, R.K., Singh, P., Swami, M.K. (2010). Evaluation of Theory of mind (ToM) deficit in schizophrenia as a trait marker and its correlation with executive function. *Journal of Mental Health and Human Behavior* 15(1), 11-18.
- Shenton, M.E., Chandlee, C.D., Frumin, M., McCarley, R.W. (2001). A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 49(1-2), 1-52.
- Shur, S., Shamay-Tsoory, S.G., Levkovitz, Y. (2008). Integration of emotional and cognitive aspects of theory of mind in schizophrenia and its relation to prefrontal neurocognitive performance. *Cognitive Neuropsychiatry* 13(6), 472-490.
- Siegal, M., Carrington, J., Radel, M. (1996). Theory of mind and pragmatic understanding following right hemisphere damage. *Brain and Language* 53, 40-50.
- Siegal, M., Varley, R. (2002). Neural systems involved in 'theory of mind'. *Nature Reviews Neuroscience* 3, 463-471.
- Simon, M., Herold, R., Hajnal, A.S., Varga, E., Fekete, S., Tenyi, T. (2013). Theory of mind deficit in bipolar patients with subsyndromal illness. *European Neuropsychopharmacology* 23, 295-296.
- Sitskoorn, M.M., Aleman, A., Ebisch, S.J., Appels, M.C., Kahn, R.S. (2004). Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research* 71, 285-295.
- 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. *Schizophrenia Bulletin* 32, 179-194.
- Snowden, J.S., Gibbons, Z.C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., Foster, J., Happe, F., Neary, D. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia* 41, 688-701.
- Sodian, B., Frith, U. (1992). Deception and Sabotage in Autistic, Retarded and Normal Children. *The journal of child psychology and psychiatry* 33(3), 591-605.
- Solé, B., Bonnin, C.M., Torrent, C., Balanzá-Martínez, V., Tabarés-Seisdedos, R., Popovic, D., Martínez-Arán, A., Vieta, E. (2012). Neurocognitive impairment and psychosocial functioning in bipolar II disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 125(4), 309-317.
- Sommer, M., Dohnel, K., Sodian, B., Meinhardt, J., Thoermer, C., Hajak, G. (2007). Neural correlates of true and false belief reasoning. *Neuroimage* 35, 1378-1384.
- Southgate, V., Johnson, M.H., Osborne, T., Csibra, G. (2009). Predictive motor activation during action observation in human infants. *Biology Letters* 5, 769-772.

Southgate, V., Johnson, M.H., El Karoui, I., Csibra, G. (2010). Motor system activation reveals infants' on-line prediction of others' goals. *Psychological Science* 21, 355-359.

Spence, S.A., Farrow, T.F., Herford, A.E., Wilkinson, I.D., Zheng, Y., Woodruff, P.W. (2001). Behavioural and functional anatomical correlates of deception in humans. *NeuroReport* 12, 2849-2853.

Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., van Engeland, H. (2007). Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* 191, 5-13.

Stanford, A.D., Messinger, J., Malaspina, D., Corcoran, C.M. (2011). Theory of mind in patients at clinical high risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 131, 11-17.

Ste,V.E., Baron-Cohen, S., Knight, R.T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience* 10, 640-656.

Stöber, G., Nöthen, M.M., Pörzgen, P., Brüss, M., Bönisch, H., Knapp, M., Beckmann, H., Propping, P. (1996). Systematic search for variation in the human norepinephrine transporter gene: identification of five naturally occurring missense mutations and study of association with major psychiatric disorders. *American Journal of Medical Genetics* 67(6), 523-532.

Stone, V.E., Baron-Cohen, S., Knight, R.T. (1998). Frontal Lobe Contributions to Theory of Mind. *Journal of Cognitive Neuroscience* 10(5), 640-656.

Strakowski, S.M., Keck, P.E.Jr., McElroy, S.L., Lonczak, H.S., West, S.A. (1995). Chronology of comorbid and principal syndromes in first-episode psychosis. *Comprehensive Psychiatry* 36(2), 106-112.

Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology* 18, 643-662.

Stuss, D.T., Gallup, G.G.Jr, Alexander, M.P. (2001). The frontal lobes are necessary for 'theory of mind'. *Brain* 124(2), 279-286.

Subotnik, K.L., Nuechterlein, K.H., Green, M.F., Horan, W.P., Nienow, T.M., Ventura, J., Nguyen, A.T. (2006). Neurocognitive and social cognitive correlates of formal thought disorder in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research* 85(1-3), 84-95.

Sullivan, K., Winner, E., Hopfield, N. (1995). How children tell lie from joke: The role of second order mental state attribution. *British Journal of Developmental Psychology* 13, 191-204.

Surguladze, S.A., Young, A.W., Senior, C., Brebion, G., Travis, M.J., Phillips, M.L. (2004). Recognition accuracy and response bias to happy and sad facial expressions in patients with major depression. *Neuropsychology* 18, 212-218.

Szanto, K., Dombrovski, A.Y., Sahakian, B.J., Mulsant, B.H., Houck, P.R., Reynolds, C.F., Clark, L. (2012). Social emotion recognition, social functioning, and attempted suicide in late-life depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 20, 257-265.

Szily, E., Kéri, S. (2009). Anomalous subjective experience and psychosis risk in young depressed patients. *Psychopathology* 42, 229-235.

Tabarés-Seisdedos, R., Balanzá-Martínez, V., Sánchez-Moreno, J., Martínez-Aran, A., Salazar-Fraile, J., Selva-Vera, G., Rubio, C., Mata, I., Gómez-Beneyto, M., Vieta, E. (2008). Neurocognitive and clinical predictors of functional outcome in patients with schizophrenia and bipolar I disorder at one-year follow-up. *Journal of Affective Disorders* 109(3), 286-299.

Tan, B-L., Sara-Ann Lee, S-A., Lee, J. Social cognitive interventions for people with schizophrenia: A systematic review. (2018). *Asian Journal of Psychiatry* 35, 115-131.

Thaler, N.S., Allen, D.N., Sutton, G.P., Vertinski, M., Ringdahl, E.N. (2013). Differential impairment of social cognition factors in bipolar disorder with and without psychotic features and schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 47, 2004-2010.

Thoma, P., Schmidt, T., Juckel, G., Norra, C., Suchan, B. (2015). Nice or effective? Social problem solving strategies in patients with major depressive disorder. *Psychiatry Research* 228, 835-842.

Thompson, A., Papas, A., Bartholomeusz, C., Allott, K., Amminger, G.P., Nelson, B., Wood, S., Yung, A. (2012). Social cognition in clinical “at risk” for psychosis and first episode psychosis populations. *Schizophrenia Research* 141, 204-209.

Tohen, M., Frank, E., Bowden, C.L., Colom, F., Ghaemi, S.N., Yatham, L.N., Malhi, G.S., Calabrese, J.R., Nolen, W.A., Vieta, E., Kapczinski, F., Goodwin, G.M., Suppes, T., Sachs, G.S., Chengappa, K.N.R., Grunze, H., Mitchell, P.B., Kanba, S., Berk, M. (2009). The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) Task Force report on the nomenclature of course and outcome in bipolar disorders. *Bipolar Disorders* 11, 453-473.

Tomasello, M., Call, J., Hare, B. (2003). Chimpanzees understand psychological states - the question is which ones and to what extent. *Trends in Cognitive Sciences* 7, 153-156.

Torralva, T., Kipps, C.M., Hodges, J.R., Clark, L., Bekinschtein, T., Roca, M., Calcagno, M.L., Manes, F. (2007). The relationship between affective decision-making and theory of mind in the frontal variant of fronto-temporal dementia. *Neuropsychologia* 45, 342-349.

Torralva, T., Roca, M., Gleichgerrcht, E., Bekinschtein, T., Manes, F. (2009). A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain* 132, 1299-1309.

- Torrent, C., Martínez-Arán, A., Daban, C., Sánchez-Moreno, J., Comes, M., Goikolea, J.M., Salamero, M., Vieta, E. (2006). Cognitive impairment in bipolar II disorder. *British Journal of Psychiatry* 189, 254-259.
- Torres, I.J., Boudreau, V.G., Yatham, L.N. (2007). Neuropsychological functioning in euthymic bipolar disorder: a meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl.*, 17-26.
- Trivers, R. (1971). The evolution of reciprocal altruism. *The Quarterly Review of Biology* 46, 35–57.
- Tsuruya, N., Kobayakawa, M., Kawamura, M. (2011). Is “reading mind in the eyes” impaired in Parkinson’s disease? *Parkinsonism & Related Disorders* 17, 246-248.
- Uddin, L.Q., Iacoboni, M., Lange, C., Keenan, J.P. (2007). The self and social cognition: the role of cortical midline structures and mirror neurons. *Trends in Cognitive Sciences* 11, 153-157.
- Uekermann, J., Channon, S., Lehmkmper, C., Abdel-Hamid, M., Vollmoeller, W., Daum, I. (2008). Executive function, mentalizing and humor in major depression. *Journal of the International Neuropsychological Society* 14, 55-62.
- Van der Meer, L., Groenewold, N.A., Nolen, W.A., Pijnenborg, M., Aleman, A., (2011). Inhibit yourself and understand the other: Neural basis of distinct processes underlying theory of mind. *NeuroImage* 56, 2364-2374.
- Van Overwalle, F., Baetens, K. (2009). Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. *Neuroimage* 48(3), 564-584.
- Van Randenborgh, A., Huffmeier, J., Victor, D., Klocke, K., Borlinghaus, J., Pawelzik, M. (2012). Contrasting chronic with episodic depression: an analysis of distorted socio-emotional information processing in chronic depression. *Journal of Affective Disorders* 141, 177-184.
- Van Rheenen, T.E., Rossell, S.L. (2013). Picture sequencing task performance indicates theory of mind deficit in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 151, 1132-1134.
- Varga, S. (2010). Pretence, social cognition and self-knowledge in autism. *Psychopathology* 44, 46-52.
- Ventura, J., Yee, C.M., Nuechterlein, K.H. (2012). Social cognition in schizophrenia, part 1: performance across phase of illness. *Schizophrenia Bulletin* 38, 854-864.
- Verdon, C. M., Fossati, P., Verny, M., Dieudonné, B., Teillet, L., Nadel, J. (2007). Social cognition: An early impairment in dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 21, 25-30.
- Versmissen, D., Janssen, I., Myin-Germeys, I., Mengelers, R., Campo, J.A., van Os, J., Krabbendam, L. (2008). Evidence for a relationship between mentalising deficits

and paranoia over the psychosis continuum. *Schizophrenia Research* 99, 103-110.

Vogeley, K., Bussfeld, P., Newen, A., Herrmann, S., Happe, F., Falkai, P., Maier, W., Shah, N.J., Fink, G.R., Zilles, K. (2001). Mind reading: Neural mechanisms of theory of mind and self-perspective. *Neuroimage* 14 (1), 170-181.

Vollm, B.A., Taylor, A.N.W, Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., Deakin, J.F., Elliott, R. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: A functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *NeuroImage* 29, 90-98.

Wang, Y.G., Wang, Y.Q., Chen, S.L., Zhu, C.Y., Wang, K. (2008). Theory of mind disability in major depression with or without psychotic symptoms: a componential view. *Psychiatry Research* 161, 153-161.

Washburn, D., Wilson, G., Roes, M., Rnic, K., Harkness, K.L. (2016). Theory of mind in social anxiety disorder, depression, and comorbid conditions. *Journal of Anxiety Disorders* 37, 71-77.

Waytz, A., Mitchell, J.P. (2011). Two mechanisms for simulating other minds: dissociations between mirroring and self-projection. *Current Directions in Psychological Science* 20, 197-200.

Wechsler, D. (1955). *Manual for the Wechsler Adult Intelligence Scale*. Oxford, England: Psychological Corporation.

Weinberger, D.R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry* 4, 660-669.

Wellman, H.M. (1983). Metamemory revised. In: Chi, M.T.H. (Ed), *Trends in memory development research* (pp.31-51). Switzerland, Basel: Karger.

Wellman, H.M. (1985). The child's theory of mind: the development of conceptions of cognition. In: Yussen, S.R. (Ed), *The growth of rejection in children* (pp.169-206). San Diego, CA: Academic Press.

Wellman, H.M., Liu, D. (2004). Scaling of theory-of-mind tasks. *Child Development* 75(2), 523-541.

Whiten, A. Social complexity and social intelligence. (2000). *Novartis Foundation for Sustainable Development* 233, 185-196.

Whitney, J., Howe, M., Shoemaker, V., Li, S., Marie Sanders, E., Dijamco, C., Acquaye, T., Phillips, J., Singh, M., Chang, K. (2013). Socio-emotional processing and functioning of youth at high risk for bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders* 148(1), 112-117.

Wiener, D., Andrzejewska, M., Bodnar, A., Rybakowski, J. (2011). Disturbances of the theory of mind and empathy in schizophrenia and bipolar affective illness. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 6, 85-92.

Wilbertz, G., Brakemeier, E.L., Zobel, I., Harter, M., Schramm, E. (2010). Exploring preoperational features in chronic depression. *Journal of Affective Disorders* 124, 262-269.

Wimmer, H., Perner, J. (1983). Beliefs about beliefs: Representation and constraining function of world beliefs in young children's. *Cognition* 13(1), 103-128.

Wingo, A.P., Baldessarini, R.J., Compton, M.T., Harvey, D.P. (2010). Correlates of recovery of social functioning in type I and II bipolar disorder patients. *Psychiatry Research* 177(1-2), 131-134.

Wolf, F., Brüne, M., Assion, H.J. (2010). Theory of mind and neurocognitive functioning in patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders* 12, 657-666.

Wolkenstein, L., Schönenberg, M., Schirm, E., Hautzinger, M. (2011). I can see what you feel, but I can't deal with it: impaired theory of mind in depression. *Journal of Affective Disorders* 132, 104-111.

Wykes, T., Hamid, S., Wagstaff, K. (2001). Theory of mind and executive functions in the non-psychotic siblings of patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research* 49, 148.

Yamada, K., Inoue, Y., Kanba, S. (2015). Theory of mind ability predicts prognosis of outpatients with major depressive disorder. *Psychiatry Research* 230, 604-608.

Youmans, G., Bourgeois, M.S. (2010). Theory of Mind in individuals with Alzheimer - type dementia. *Aphasiology* 24(4), 515-534.

Young, R.C., Biggs, J.T., Ziegler, V.E., Meyer, D.A. (1978). A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *The British Journal of Psychiatry* 133, 429-435.

Young, L., Saxe, R. (2008). The neural basis of belief encoding and integration in moral judgment. *Neuroimage* 40, 1912-1920.

Young, L., Camprodon, J.A., Hauser, M., Pascual-Leone, A., Saxe, R. (2010). Disruption of the right temporo-parietal junction with trans-cranial magnetic stimulation reduces the role of beliefs in moral judgments. *Proceedings of the National Academy of Science* 107, 6753-6758.

Yu, R.L., Wu, R., Chiu, M., Tai, C., Lin, C., Hua, M. (2012). Advanced Theory of Mind in patients at early stage of Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders* 18, 21-24.

Zahavi, D. (2005). *Subjectivity and selfhood: Investigating the first-person perspective*. Cambridge, MA: MIT Press.

Zaitchik, D., Koff, E., Brownell, H., Winner, E., Albert, M. (2004). Inference of mental states in patients with Alzheimer's disease. *Cognitive Neuropsychiatry* 9, 301-

313.

Zaitchik, D., Koff, E., Brownell, H., Winner, E., Albert, M. (2006). Inference of beliefs and emotions in patients with Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 20, 11-20.

Zhu, C.Y., Lee, T.M., Li, X.S., Jing, S.C., Wang, Y.G., Wang, K. (2007). Impairments of social cues recognition and social functioning in Chinese people with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 61, 149-158.

Zobel, I., Werden, D., Linster, H., Dykieriek, P., Drieling, T., Berger, M., Schramm, E. (2010). Theory of mind deficits in chronically depressed patients. *Depression and Anxiety* 27, 821-828.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ ΠΙΝΑΚΩΝ-ΕΙΚΟΝΩΝ

Πίνακας 1

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) και των υγιών μαρτύρων.....195

Πίνακας 2

Νοητικές επιδόσεις των ασθενών με Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) και των υγιών μαρτύρων κατά την πρώτη εκτίμηση (T1 – επεισόδιο) και την επανεκτίμηση (T2 – ύφεση). Συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων σε κάθε φάση και εκτίμηση της διαφοροποίησης των ομάδων στη μεταβολή μεταξύ των δύο εκτιμήσεων.....198

Πίνακας 3

Επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της Θεωρία του Νου των ασθενών με Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) και των υγιών μαρτύρων κατά την πρώτη εκτίμηση (T1 – επεισόδιο) και την επανεκτίμηση (T2 – ύφεση). Συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων σε κάθε φάση και εκτίμηση της διαφοροποίησης των ομάδων στη μεταβολή μεταξύ των δύο εκτιμήσεων.....203

Πίνακας 4

Συσχετίσεις μεταξύ επιδόσεων στις δοκιμασίες αξιολόγησης της Θεωρίας του Νου και άλλων νοητικών επιδόσεων στους ασθενείς με Διπολική Διαταραχή κατά την πρώτη εκτίμηση (επεισόδιο). Συντελεστές Spearman's ρ209

Πίνακας 5

Συσχετίσεις μεταξύ επιδόσεων στις δοκιμασίες αξιολόγησης της Θεωρίας του Νου και άλλων νοητικών επιδόσεων στους ασθενείς με Διπολική Διαταραχή κατά την επανεκτίμηση (ύφεση). Συντελεστές Spearman's ρ213

Πίνακας 6

Η επίδραση άλλων νοητικών λειτουργιών στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘtN στους ασθενείς με ΔΔ σε ύφεση εξεταζόμενη μέσω ιεραρχικής ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης.....216

Εικόνα 1

Διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων ασθενών στη μελέτη.....189

Εικόνα 2

Η επίδραση της ύφεσης στις νοητικές λειτουργίες: Οι επιδόσεις στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες (σε τιμές z) των ασθενών με Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) κατά τη διάρκεια του επεισοδίου της νόσου (κατάθλιψη ή μανίας) και σε νορμοθυμία.....201

Εικόνα 3

Η επίδραση της ύφεσης στη Θεωρία του Νου: Οι επιδόσεις στις δοκιμασίες αξιολόγησης της ΘtN (σε τιμές z) των ασθενών με Διπολική Διαταραχή (ΔΔ) κατά τη διάρκεια του επεισοδίου της νόσου (κατάθλιψη ή μανίας) και σε νορμοθυμία.....204

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Δοκιμασίες Αξιολόγησης ΘτΝ

A) Δοκιμασίες Εσφαλμένης Πεποίθησης πρώτης τάξης (False Belief Task first order)

Παράδειγμα σεναρίου ιστορίας εσφαλμένης πεποίθησης

Ο Γιάννης έχει αφήσει 5 τσιγάρα στο πακέτο του. Βάζει το πακέτο στο τραπέζι και βγαίνει από το δωμάτιο. Εν τω μεταξύ, η Ευγενία μπαίνει μέσα, παίρνει ένα από τα τσιγάρα του Γιάννη και φεύγει από το δωμάτιο, χωρίς να το ξέρει ο Γιάννης.

Ερώτηση Θεωρίας του Νου: Όταν ο Γιάννης έρχεται πίσω για τα τσιγάρα του, πόσα τσιγάρα νομίζει ότι του έχουν μείνει;

Ερώτηση πραγματικότητας: Πόσα τσιγάρα έχουν πραγματικά μείνει στο πακέτο του Γιάννη;

Παράδειγμα σεναρίου ιστορίας εσφαλμένης πεποίθησης

Η Μαρία έχει ένα κουτί με σοκολάτες το οποίο το βάζει στο τελευταίο συρτάρι της για ασφάλεια. Λίγο αργότερα μπαίνει μέσα ο Βασίλης ο Κλέφτης και ρωτάει τη Μαρία «Πού είναι οι σοκολάτες σου, στο πρώτο ή στο τελευταίο συρτάρι;» Η Μαρία δεν θέλει να βρει ο Βασίλης τις σοκολάτες της.

Ερώτηση Θεωρίας του Νου: Σε ποιο συρτάρι λέει η Μαρία ότι είναι οι σοκολάτες της, στο τελευταίο ή στο πρώτο; Γιατί;

Ερώτηση πραγματικότητας: Πού είναι πραγματικά οι σοκολάτες;

Corcoran et al. 1995; Frith et al. 1996

B) Δοκιμασίες Υπαινιγμού (Hinting Task)

Παράδειγμα σεναρίου ιστορίας υπαινιγμού

Η Μαρία μπαίνει στο μπάνιο για να κάνει ένα ντους. Η Άννα μόλις έχει κάνει μπάνιο. Η Μαρία παρατηρεί ότι το μπάνιο είναι βρώμικο. Φωνάζει στην Άννα, στον επάνω όροφο, «Δεν μπορούσες να βρεις το Azax, Άννα;».

Ερώτηση: Τι εννοεί πραγματικά η Μαρία όταν το λέει αυτό;

(Αν το υποκείμενο αποτυγχάνει να απαντήσει ή δίνει λάθος απάντηση:)

Προσθέτουμε: Η Μαρία συνεχίζει λέγοντας: «Είσαι πολύ τεμπέλα μερικές φορές, Άννα».

Ερώτηση: Τι θέλει η Μαρία να κάνει η Άννα;

Παράδειγμα σεναρίου ιστορίας υπαινιγμού

Τα γενέθλια της Ρεβέκκας πλησιάζουν. Λέει στον μπαμπά της «Αγαπάω τα ζώα, και ειδικά τα σκυλιά!»

Ερώτηση: Τι εννοεί πραγματικά η Ρεβέκκα όταν το λέει αυτό;

(Αν το υποκείμενο αποτυγχάνει να απαντήσει ή δίνει λάθος απάντηση:)

Προσθέτουμε: Η Ρεβέκκα συνεχίζει λέγοντας: «Θα είναι ανοιχτό το μαγαζί με τα κατοικίδια την ημέρα των γενεθλίων μου μπαμπά;»

Ερώτηση: Τι θέλει η Ρεβέκκα να κάνει ο μπαμπάς της;

Corcoran et al. 1995; Frith et al. 1996; Janssen et al. 2003

Γ) Δοκιμασία Αναγνώρισης Αποπήματος (Faux Pas Recognition Test)

Παράδειγμα σεναρίου ιστορίας faux pas

Ο σύζυγος της Ελένης οργάνωνε ένα πάρτι έκπληξη για τα γενέθλιά της. Κάλεσε την Σάρα, μια φίλη της Ελένης και της είπε: «Μην πεις τίποτα σε κανέναν και ειδικά στην Ελένη». Μια ημέρα πριν από το πάρτι η Ελένη βρισκόταν στο σπίτι της Σάρα και η Σάρα έριξε λίγο καφέ πάνω σε ένα καινούργιο φόρεμα το οποίο ήταν κρεμασμένο πάνω στην καρέκλα της. «Ωχ!» Είπε η Σάρα, «ήταν να το φορέσω στο πάρτι σου!» «Ποιο πάρτι;» είπε η Ελένη. «Έλα τώρα», είπε η Σάρα, «πάμε να δούμε αν μπορούμε να το καθαρίσουμε».

Είπε κάποιος κάτι το οποίο δεν θα έπρεπε να πει ή κάτι το ανάρμοστο;

Αν ναι τότε ρωτήστε:

Ποιος είπε κάτι το οποίο δεν έπρεπε να πει και ή κάτι το ανάρμοστο»;

Γιατί δεν θα έπρεπε να το πει ή γιατί ήταν ανάρμοστο;

Γιατί πιστεύεις ότι το είπε;

Θυμότανε η Σάρα ότι το πάρτι ήταν έκπληξη;

Πως νομίζεις ότι αισθάνθηκε η Ελένη;

Ερωτήσεις ελέγχου:

Στην ιστορία για ποιόν προοριζόταν το πάρτι έκπληξη;

Τι χύθηκε πάνω στο φόρεμα;

Παράδειγμα σεναρίου ιστορίας ελέγχου

Ο Θωμάς βρισκόταν σε ένα εστιατόριο. Κατά λάθος του χύθηκε λίγος καφές στο πάτωμα. «Θα σας φέρω ένα άλλο καφέ» είπε ο σερβιτόρος. Ο σερβιτόρος έφυγε για λίγο. Ο Νίκος ήταν ένα άλλος πελάτης του εστιατορίου ο οποίος περίμενε στο ταμείο για να πληρώσει. Ο Θωμάς πήγε προς το Νίκο και είπε, «Μου χύθηκε καφές πάνω στο τραπέζι. Μπορείτε να το καθαρίσετε;»

Είπε κάποιος κάτι το οποίο δεν θα έπρεπε να πει ή κάτι το ανάρμοστο;

Αν ναι τότε ρωτήστε:

Ποιος είπε κάτι το οποίο δεν έπρεπε να πει και ή κάτι το ανάρμοστο»;

Γιατί δεν θα έπρεπε να το πει ή γιατί ήταν ανάρμοστο;

Γιατί πιστεύεις ότι το είπε;

Ήξερε ο Θωμάς πως ο Νίκος είναι κι αυτός πελάτης;

Πως νομίζεις ότι αισθάνθηκε ο Νίκος;

Ερωτήσεις ελέγχου:

Στην ιστορία, γιατί ο Νίκος στεκόταν δίπλα στο ταμείο;

Τι χύθηκε στον Θωμά;

Stone et al. 1998

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΕΚΠΟΝΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

A) ΑΡΘΡΑ

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

Κωνσταντακόπουλος Γ., Ιωαννίδης Ν., Πατρικέλης Π., Σουμάνη Α., Ουλής Π., Σακκάς Δ., Παπαδημητρίου Γ. Ν., Πλουμπίδης Δ.

ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ 2011, 22(3): 195-206.

2) The relationship of Theory of Mind with symptoms and cognitive impairment in bipolar disorder: A prospective study

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Sakkas D., Oulis P.

Psychiatriki 2015, 26(1): 17-17.

3) Clinical and cognitive factors affecting psychosocial functioning in remitted patients with bipolar disorder

Konstantakopoulos G., Ioannidi N., Typaldou M., Sakkas D., Oulis P.

Psychiatriki, 2016, 27(3): 182-191.

4) Theory of mind in euthymic bipolar disorder versus schizophrenia: The impact of neurocognition

Konstantakopoulos G., Ioannidi N., Ploumpidis D., Kravariti E., Typaldou M., Sakkas D., Papadimitriou G.N., Oulis P.

Psychiatry Research 2018, Accepted for publication

5) Theory of mind in patients with bipolar disorder during episodes and in remission: A prospective study

Ioannidi N., Ploumpidis D., Psarros K., Typaldou M., Sakkas D., Konstantakopoulos G.

Submitted for publication

B) ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

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

Konstantakopoulos G., Patrikelis P., Ioannidi N., Soumani A., Oulis P., Sakkas D., Ploumpidis D., Papadimitriou G.N.

European Psychiatry 2010, 25 (suppl 1): 1431-1432

2) Neurocognitive function in bipolar disorder: an examination during episode and in remission

Konstantakopoulos G., Ioannidi N., Patrikelis P., Economou A., Sakkas D., Ploumpidis D., Oulis P.

European Psychiatry 2010, 25 (suppl 1): 1433-1434

3) Is Theory of Mind impairment a trait- marker in bipolar disorder?

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Patrikelis P., Ekonomou A., Oulis P., Sakkas D., Ploumpidis D., Oulis P.

European Psychiatry 2011, 26(suppl 1): 216-217

4) Cognitive functioning during depressive and manic episodes in bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Ploumpidis D., Sakkas D., Papadimitriou G.N., Oulis P.

Bipolar Disorders 2012, 14 (suppl 1): 85

5) Empathy and Theory of Mind in euthymic bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Ploumpidis D., Typaldou M., Sakkas D., Papadimitriou G.N., Oulis P.

European Psychiatry 2013; 28 (suppl 1): 1262

6) Cognitive and affective Theory of Mind in schizophrenia and euthymic bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Ploumpidis D., Typaldou M., Sakkas D., Papadimitriou G.N., Oulis P.

European Psychiatry 2014; 29 (suppl 1): 0988

7) The effect of theory of mind, neurocognition and residual symptoms on social functioning in remitted patients with bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Typaldou M., Sakkas D., Oulis P.

Bipolar Disorders 2016, 18 (suppl 1):92

Γ) ANAPHTHMENES ANAKOINΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

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

Konstantakopoulos G., Patrikelis P., **Ioannidi N.**, Soumani A., Oulis P., Sakkas D., Ploumpidis D., Papadimitriou G.N.

18^ο Συνέδριο της Πανευρωπαϊκής Ψυχιατρικής Εταιρείας, Μόναχο - Φεβρουάριος- Μάρτιος, 2010

Neurocognitive function in bipolar disorder: An examination during episode and in remission

Konstantakopoulos G., **Ioannidi N.**, Patrikelis P., Ekonomou A., Sakkas D., Ploumpidis D., Oulis P.

18^ο Συνέδριο της Πανευρωπαϊκής Ψυχιατρικής Εταιρείας, Μόναχο - Φεβρουάριος- Μάρτιος, 2010

Is Theory of Mind impairment a trait- marker in bipolar disorder?

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Patrikelis P., Ekonomou A., Sakkas D., Ploumpidis D., Oulis P.

19^ο Συνέδριο της Πανευρωπαϊκής Ψυχιατρικής Εταιρείας, Βιέννη - Μάρτιος, 2011

Νοητικές λειτουργίες στη διπολική διαταραχή: Συγκριτική εξέταση κατά τη διάρκεια επεισοδίων και στην ύφεση

Κωνσταντακόπουλος Γ., **Ιωαννίδη Ν.**, Ουλής Π., Πλουμπίδης Δ., Σακκάς Δ., Πατρικέλης Π., Οικονόμου Α., Παπαδημητρίου Γ.Ν.

21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, Αθήνα- Μάιος, 2011

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

Κωνσταντακόπουλος Γ., Πλουμπίδης Δ., Πατρικέλης Π., **Ιωαννίδη Ν.**, Σουμάνη Α., Ουλής Π., Σακκάς Δ., Παπαδημητρίου Γ.Ν.

21^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, Αθήνα- Μάιος, 2011

Cognitive functioning during depressive and manic episodes in bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Ploumpidis D., Sakkas D., Papadimitriou G.N., Oulis P.¹

5^ο Συνέδριο της Διεθνούς Εταιρείας για τις Διπολικές Διαταραχές, Κωνσταντινούπολη- Μάρτιος, 2012

Empathy and Theory of Mind in euthymic bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Ploumpidis D., Typaldou M., Sakkas D., Papadimitriou G.N., Oulis P.

20^ο Συνέδριο της Πανευρωπαϊκής Ψυχιατρικής Εταιρείας, Πράγα- Μάρτιος, 2013

Cognitive and affective Theory of Mind in schizophrenia and euthymic bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Ploumpidis D., Typaldou M., Sakkas D., Papadimitriou G.N., Oulis P.

21^ο Συνέδριο της Πανευρωπαϊκής Ψυχιατρικής Εταιρείας, Μόναχο – Μάρτιος, 2014

Ενσυναίσθηση και Θεωρία του Νου σε νορμοθυμικούς ασθενείς με διπολική διαταραχή

Ιωαννίδη Ν., Κωνσταντακόπουλος Γ., Πλουμπίδης Δ., Τυπάλδου Μ., Παπαδημητρίου Γ.Ν., Σακκάς Δ., Ουλής Π.

22^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, Ιωάννινα –Μάιος, 2014

The effect of theory of mind, neurocognition and residual symptoms on social functioning in remitted patients with bipolar disorder

Ioannidi N., Konstantakopoulos G., Typaldou M., Sakkas D., Oulis P.

18^ο Συνέδριο της Διεθνούς Εταιρείας για τις Διπολικές Διαταραχές, Άμστερνταμ- Ιούλιος, 2016

Δ) ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Θεωρία του Νου στη σχιζοφρένεια και τη διπολική διαταραχή: Η σχέση τους με τα συμπτώματα και με άλλα νοητικά ελλείμματα

24^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρεία, Αλεξανδρούπολη- Απρίλιος 2016

Νοητική και συναισθηματική Θεωρία του Νου στη διπολική διαταραχή
26^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχιατρικής, *Ελληνική Ψυχιατρική Εταιρία, Κως-Μάιος 2018*