

**Αναλυτική περιγραφή ερευνητικής μελέτης χρηματοδοτούμενης από το
Κοινωνικό Ίδρυμα Ιωάννη Σ. Λάτση**

**Κλινικοί, βιοχημικοί και γενετικοί συντελεστές της γνωστικής
δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια**

Συντονιστής: Δημήτριος Κόντης, Επιμελητής Α, Ψυχίατρος, Ψυχιατρικό
Νοσοκομείο Αττικής

Επιστημονικά Υπεύθυνη: Ελένη Φρυσίρα, Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα
Γενετικής, Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»

Φορέας: Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής

Δεκέμβριος 2010

**Αναλυτική περιγραφή ερευνητικής μελέτης χρηματοδοτούμενης από το
Κοινωνικό Ίδρυμα Ιωάννη Σ. Λάτση**

**Τίτλος μελέτης: Κλινικοί, βιοχημικοί και γενετικοί συντελεστές της
γνωστικής δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια**

Φορέας: Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής

Συντονιστής:

Δημήτριος Κόντης, Επιμελητής Α, Ψυχίατρος, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο
Αττικής

Επιστημονικά Υπεύθυνη:

Ελένη Φρυσίρα, Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Γενετικής, Νοσοκομείο Παίδων
«Αγία Σοφία»

Επιστημονική ομάδα:

Ειρήνη Θεοχάρη, Ειδικευόμενη Ψυχιατρικής, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής

Σπύρος Κλείσας, Ειδικευόμενος Ψυχιατρικής, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής

Σταματίνα Καλογεράκου, Ψυχολόγος, Εργαστήριο Πειραματικής Ψυχολογίας,
Ψυχιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Αιγινήτειο Νοσοκομείο

Αγγελική Ανδρεοπούλου, Ψυχολόγος, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής

Αγγελική Λαλίδου, Νοσηλεύτρια, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής

Ανθία Γαζή, Βιολόγος, Ψυχιατρικό Νοσοκομείο Αττικής

Χρυσταλένα Σοφοκλέους, Βιολόγος, Τμήμα Γενετικής, Νοσοκομείο Παίδων
«Αγία Σοφία»

Κλινικοί, βιοχημικοί και γενετικοί συντελεστές της γνωστικής δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια

Περίληψη μελέτης

Η γνωστική δυσλειτουργία είναι ένα από τα πυρηνικά χαρακτηριστικά της σχιζοφρένειας κι επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη λειτουργικότητα των ασθενών. Στόχος της μελέτης είναι η διερεύνηση των κλινικών, βιοχημικών και γενετικών συντελεστών αυτής της δυσλειτουργίας σε 92 χρόνιους ασθενείς με σχιζοφρένεια και 61 υγιείς μάρτυρες. Οι δύο ομάδες εξετάστηκαν ως προς την απόδοσή τους σε γνωστικές δοκιμασίες που αφορούν νοημοσύνη, μνήμη κι εκτελεστικές λειτουργίες. Οι ασθενείς εμφάνισαν χειρότερη απόδοση στο σύνολο των δοκιμασιών. Στην ομάδα των ασθενών, η απόδοση στη χωροταξική μνήμη εργασίας παρουσίασε αρνητική συσχέτιση με τη διάρκεια νόσου ανεξαρτήτως ηλικίας. Η σχέση της γνωστικής λειτουργίας με τα ψυχοπαθολογικά συμπτώματα ήταν μικρή, εύρημα που επιβεβαιώνει το ότι η πρώτη αποτελεί έναν ανεξάρτητο παράγοντα στη σχιζοφρένεια. Οι ασθενείς εξέφραζαν περισσότερα παράπονα για τις γνωστικές τους δυσχέρειες σε σχέση με τους υγιείς, τα οποία ωστόσο συνδέονταν περισσότερο με την ψυχοπαθολογία τους, παρά με την πραγματική γνωστική τους απόδοση. Η ομοκυστεΐνη πλάσματος εμφάνισε μικρή σχέση με τη γνωστική απόδοση, όταν εξαιρέθηκε η επίδραση της ηλικίας. Τέλος, διαπιστώθηκε η ύπαρξη αλληλεπίδρασης των γενετικών πολυμορφισμών των γονιδίων COMT και MTHFR στη γνωστική απόδοση, εύρημα το οποίο έχει σημαντικές προεκτάσεις για την αιτιοπαθογένεια και την αντιμετώπιση της γνωστικής δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια.

Clinical, biochemical and genetic correlates of cognitive dysfunction in schizophrenia

Summary

Cognitive dysfunction is a core symptom of schizophrenia which is associated with patients' functioning. The aim of the study is to investigate the clinical, biochemical and genetic correlates of this dysfunction in a sample of 92 patients with chronic schizophrenia and 61 healthy controls. Both groups were assessed in terms of their performance on tasks of intelligence, memory and executive functioning. Patients demonstrated a worse performance compared with controls in all tasks. In the group of patients, spatial working memory impairments correlated positively with illness duration, independently of age. The relationship of symptoms with cognitive functioning was small, a finding that supports the hypothesis on the independence of cognitive dysfunction from clinical symptomatology in schizophrenia. Patients had more cognitive complaints than controls, although these complaints related to their psychopathology rather than their actual cognitive performance. The association of plasma homocysteine concentrations with cognitive functioning was not significant in both groups, after adjusting for the effect of age. An interaction of COMT and MTHFR polymorphisms on cognitive functioning was revealed which has important implications with respect to the pathophysiology and treatment of the disease.

Εισαγωγή

Η σχιζοφρένεια είναι μια ψυχική διαταραχή που επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη καθημερινή ζωή των ασθενών προκαλώντας δυσχέρειες στις διαπροσωπικές σχέσεις, στην ικανότητα για εργασία και στην κοινωνική τους συμπεριφορά. Η πλειοψηφία των ασθενών εμφανίζει σοβαρές κι εμμένουσες διαταραχές στην κοινωνική λειτουργικότητα. Οι διαταραχές αυτές οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στα συμπτώματα της νόσου, τα οποία, σύμφωνα με νεότερες μελέτες, μπορούν να χωριστούν σε πέντε κατηγορίες: τα θετικά, τα αρνητικά, τα συμπτώματα διέγερσης, τα συμπτώματα κατάθλιψης και τα γνωστικά συμπτώματα.

Τα γνωστικά συμπτώματα αποτελούν πυρηνικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας κι έχουν ίσως τον καθοριστικότερο ρόλο στην κοινωνική λειτουργικότητα των ασθενών. Οι ασθενείς με σχιζοφρένεια παρουσιάζουν ελλείμματα στις γνωστικές τους λειτουργίες, όπως διαπιστώνεται από γνωστικές ή νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Ειδικότερα, οι ασθενείς φαίνεται να υστερούν σε σχέση με υγιείς μάρτυρες σε επτά τομείς. Οι τομείς αυτοί είναι η μνήμη εργασίας, η προσοχή\εγρήγορση, η λεκτική μάθηση και μνήμη, η οπτική μάθηση και μνήμη, η ικανότητα επίλυσης προβλημάτων (εκτελεστικές λειτουργίες), η ταχύτητα επεξεργασίας ερεθισμάτων και η κοινωνική γνωσία.

Η διερεύνηση των συντελεστών αυτής της δυσλειτουργίας αποτελεί αναγκαία προϋπόθεση στην προσπάθεια αντιμετώπισης της γνωστικής δυσλειτουργίας των ασθενών με σχιζοφρένεια. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η γνωστική λειτουργία στη σχιζοφρένεια σχετίζεται με τα υπόλοιπα συμπτώματα της νόσου, αν και πολλοί ερευνητές αμφισβητούν αυτή τη σχέση και προτείνουν ότι τα γνωστικά ελλείμματα των ασθενών είναι ανεξάρτητα των υπόλοιπων συμπτωμάτων τους. Όσον αφορά στους βιοχημικούς παράγοντες που συνδέονται με την γνωστική λειτουργία στη σχιζοφρένεια, ο νευροδιαβιβαστής ντοπαμίνη βρίσκεται εδώ και πολλά χρόνια στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος. Το γεγονός αυτό οφείλεται κυρίως στο ότι η ντοπαμινεργική υπόθεση αποτελεί ακόμη την κυρίαρχη θεωρία αιτιοπαθογένειας της νόσου. Από την άλλη πλευρά, κι άλλες ουσίες, όπως η ομοκυστεΐνη είναι το τελευταίο διάστημα υπό διερεύνηση. Το ενδιαφέρον για

το ρόλο της ομοκυστεΐνης στη γνωστική λειτουργία στη σχιζοφρένεια πηγάζει κι από πρόσφατες αναφορές που συσχετίζουν τα επίπεδα της με τη γνωστική δυσλειτουργία στην άνοια τύπου Alzheimer. Η ομοκυστεΐνη είναι μια ουσία που εμπλέκεται σε μηχανισμούς ρύθμισης της λειτουργίας διαφόρων διαδικασιών μέσα στο κύτταρο, μεταξύ των οποίων είναι και η γονιδιακή έκφραση. Επιπλέον, τα επίπεδά της στο αίμα εξαρτώνται από τις συγκεντρώσεις της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος, η εξωγενής χορήγηση των οποίων οδηγεί σε μείωση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης. Ενδεχόμενη λοιπόν συσχέτιση της ομοκυστεΐνης με τη γνωστική λειτουργία στη σχιζοφρένεια θα σήμαινε ότι η χορήγηση της βιταμίνης B12 και του φυλλικού οξέος μπορεί να έχει ευεργετικό ρόλο στη γνωστική λειτουργία και κατ' επέκταση στη βελτίωση της εν γένει λειτουργικότητας των ασθενών. Τέλος, η γνωστική λειτουργία στη σχιζοφρένεια έχει κυρίως συνδεθεί με το γονίδιο του ενζύμου catechol-O-methyltransferase (COMT) που διασπάει τη ντοπαμίνη στον προμετωπιαίο φλοιό του εγκεφάλου. Το γονίδιο που κωδικοποιεί το ένζυμο COMT έχει τρεις διαφορετικές εκδοχές (πολυμορφισμούς) τον VAL-VAL, τον VAL-MET και τον MET-MET που συνδέονται με διαφορετική δραστηριότητα του ενζύμου. Τελευταία προτείνεται ότι το γονίδιο του ενζύμου methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR), το οποίο συμμετέχει στο μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης και ίσως επηρεάζει τη λειτουργία του γονιδίου COMT, επίσης συνδέεται με τη γνωστική λειτουργία στη σχιζοφρένεια. Το γονίδιο για το ένζυμο MTHFR έχει κι αυτό τρεις εκδοχές, τις CC, CT και TT, που σχετίζονται με διαφορετική δραστηριότητα του ενζύμου.

Στόχοι

Οι στόχοι της παρούσας μελέτης είναι οι εξής: (α) Η αναζήτηση κλινικών παραμέτρων που συνδέονται με τη γνωστική δυσλειτουργία σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (β) Η διερεύνηση του ρόλου της ομοκυστεΐνης στη γνωστική δυσλειτουργία στη σχιζοφρένεια (γ) Η διερεύνηση της επίδρασης και της αλληλεπίδρασης γενετικών πολυμορφισμών των γονιδίων COMT και MTHFR πάνω στη γνωστική λειτουργία στη σχιζοφρένεια.

Μέθοδος

92 ασθενείς με σχιζοφρένεια που νοσηλεύονταν σε τμήμα οξέων περιστατικών, ή φιλοξενούνταν σε στεγαστικές δομές (ξενώνες, οικοτροφεία, προστατευόμενα διαμερίσματα) του Ψυχιατρικού Νοσοκομείου Αττικής (ΨΝΑ). Μια ομάδα ελέγχου 61 υγιών μαρτύρων προερχόμενη από το προσωπικό του ίδιου νοσοκομείου αξιολογήθηκε από τους ίδιους ερευνητές. Οι δύο ομάδες αξιολογήθηκαν ως προς τις γνωστικές τους λειτουργίες με το εργαλείο γνωστικής αξιολόγησης Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) σε δοκιμασίες ταχύτητας κίνησης, μνήμης κι εκτελεστικής λειτουργίας. Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν επιπλέον ως προς το ηλικιακό νοσημοσύνη τους με τη δοκιμασία Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III) και με βάση μια σειρά κλιμάκων μέτρησης κλινικής συμπτωματολογίας που καλύπτουν όλο το φάσμα των συμπτωμάτων της νόσου. Επιπλέον συγκεντρώθηκαν στοιχεία που αφορούν το ψυχιατρικό τους ιστορικό και τη φαρμακευτική τους αγωγή. Τέλος, στην ομάδα των ασθενών και των υγιών μαρτύρων μετρήθηκαν βιοχημικές και γενετικές παράμετροι που έχουν σχετιστεί με τη γνωστική λειτουργία. Η κύρια βιοχημική παράμετρος που μετρήθηκε ήταν η ομοκυστεΐνη πλάσματος, ενώ τα γονίδια που εξετάστηκαν ήταν το γονίδιο COMT και το MTHFR.

Αποτελέσματα και Συμπεράσματα

Οι ασθενείς εμφάνισαν χειρότερη απόδοση στο σύνολο των δοκιμασιών σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι η ομάδα των ασθενών έχει κατά μέσο όρο λιγότερα χρόνια εκπαίδευσης από τους μάρτυρες. Παρόλα αυτά, οι ασθενείς εξακολουθούσαν να υστερούν σε σχέση με τους μάρτυρες και μετά την αφαίρεση της επίδρασης των ετών εκπαίδευσης σε δοκιμασίες ταχύτητας κίνησης, μνήμης κι εκτελεστικών λειτουργιών, εύρημα που σημαίνει ότι γενικά υστερούν ως προς τη γνωστική τους λειτουργία.

Στην ομάδα των ασθενών, η διάρκεια νόσου σχετίστηκε αρνητικά με όλες τις γνωστικές λειτουργίες, εύρημα που κι αυτό θα μπορούσε εν μέρει να

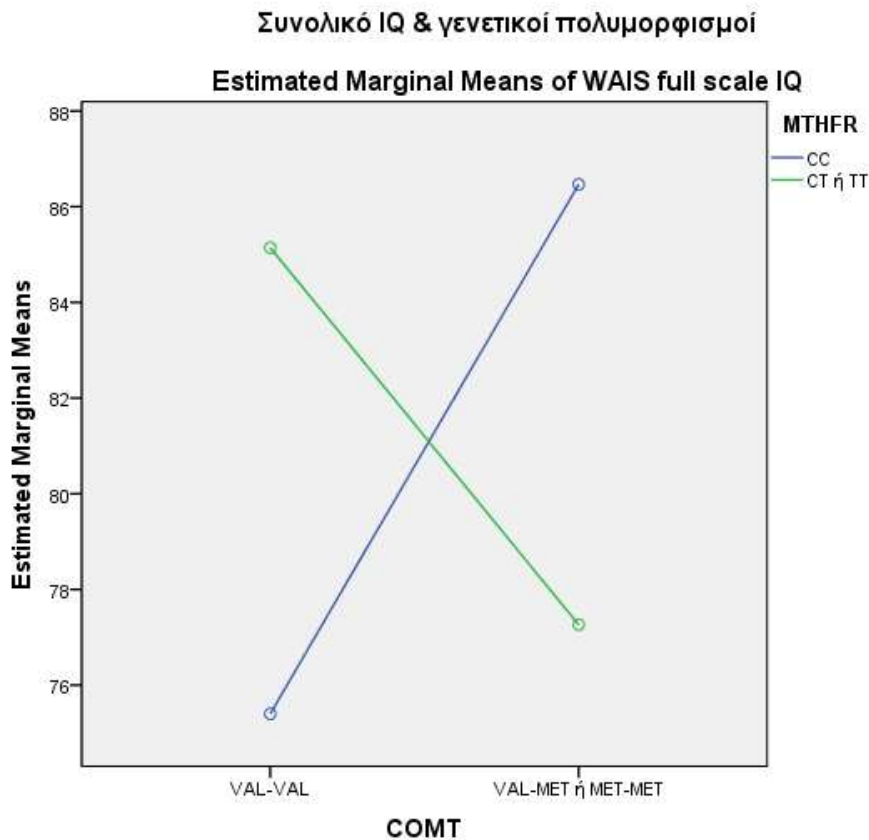
οφείλεται και στην επίδραση της ηλικίας. Ελέγχοντας αυτή την επίδραση βρήκαμε ότι η αρνητική επίδραση της διάρκειας νόσου επί της χωροταξικής μνήμη εργασίας αποδείχτηκε ανεξάρτητη από την ηλικία. Η διερεύνηση της σχέσης της γνωστικής λειτουργίας με τα ψυχοπαθολογικά συμπτώματα απέδειξε ότι αυτή ήταν μικρή κι αφορούσε κυρίως τα αρνητικά συμπτώματα της σχιζοφρένειας. Το συγκεκριμένο εύρημα υποστηρίζει τη θεωρία ότι η γνωστική δυσλειτουργία αποτελεί έναν ξεχωριστό παράγοντα στη σχιζοφρένεια και δεν είναι άμεσα συνδεδεμένη με τα υπόλοιπα συμπτώματα της νόσου. Φάνηκε όμως ότι τα γνωστικά ελλείμματα, αν και δεν συνδέονται στενά με τις υπόλοιπες κύριες κατηγορίες συμπτωμάτων της σχιζοφρένειας, αντανακλούν τις πραγματικές λειτουργικές δυσχέρειες των ασθενών. Παράλληλα, βρέθηκε ότι η γνωστική δυσλειτουργία των ασθενών έχει στενή σχέση με τη σφαιρική εντύπωση που σχηματίζει ο κλινικός θεραπευτής για εκείνους. Σχετικά με την υποκειμενική αντίληψη της γνωστικής τους λειτουργίας, οι ασθενείς φάνηκαν να εκφράζουν περισσότερα παράπονα για τις γνωστικές τους δυσχέρειες σε σχέση με τους υγιείς μάρτυρες. Τα παράπονα αυτά συνδέονταν ωστόσο περισσότερο με τα κλινικά συμπτώματά τους και λιγότερο με τις γνωστικές τους δυσχέρειες.

Όσον αφορά το ρόλο της ομοκυστεΐνης στη γνωστική λειτουργία, η ομοκυστεΐνη πλάσματος εμφάνισε μικρή σχέση με τη γνωστική απόδοση, όταν εξαιρέσαμε την επίδραση της ηλικίας τόσο στους υγιείς μάρτυρες, όσο και στους ασθενείς. Από το παραπάνω εύρημα συνάγεται ότι η στρατηγική της μείωσης της ομοκυστεΐνης μέσω βιταμινών του συμπλέγματος Β ή φυλλικού οξέος στους ασθενείς με σχιζοφρένεια, με στόχο τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας, δεν προβλέπεται να έχει αποτέλεσμα, αφού η σχέση της ομοκυστεΐνης με τη γνωστική λειτουργία ακόμη κι αν υπάρχει είναι μικρή. Αυτό φυσικά δεν αποκλείει την ευνοϊκή επίδραση της χορήγησης των βιταμινών αυτών στη γνωστική λειτουργία στη σχιζοφρένεια μέσω διαφορετικών μηχανισμών πέραν της ρύθμισης των επιπέδων της ομοκυστεΐνης.

Τέλος, σε σχέση με τους γενετικούς συντελεστές της γνωστικής λειτουργίας στη σχιζοφρένεια, διαπιστώθηκε ότι οι γενετικοί πολυμορφισμοί των γονιδίων COMT και MTHFR αλληλεπιδρούν στη γνωστική απόδοση των

ασθενών και των υγιών μαρτύρων (σχήμα). Το τελευταίο εύρημα έχει ιδιαίτερη σημασία για την αιτιοπαθογένεια και την αντιμετώπιση της γνωστικής δυσλειτουργίας στη σχιζοφρένεια, προτείνοντας νέους στόχους θεραπευτικής παρέμβασης που αφορούν στους ενδοκυττάριους μηχανισμούς στους οποίους εμπλέκονται αυτά τα δύο γονίδια.

Σχήμα: Η αλληλεπίδραση των γονιδίων COMT και MTHFR στο συνολικό πηλίκo νοημοσύνης στους ασθενείς με σχιζοφρένεια



Στο σχήμα αυτό φαίνεται ότι οι πολυμορφισμοί CT ή TT του γονιδίου MTHFR συνδέονται με υψηλότερο συνολικό IQ της υπο-ομάδας των ασθενών που διαθέτει τον πολυμορφισμό VAL-VAL του γονιδίου COMT, σε σύγκριση με τον πολυμορφισμό CC του γονιδίου MTHFR. Αντίστοιχα, οι πολυμορφισμοί CT ή TT του γονιδίου MTHFR συνδέονται με χαμηλότερο συνολικό IQ της υπο-ομάδας των ασθενών που διαθέτει τους πολυμορφισμούς VAL-MET ή MET-MET του γονιδίου COMT, σε σύγκριση με τον πολυμορφισμό CC του γονιδίου MTHFR.