

Νευροβιολογική Προσέγγιση των Διαταραχών του Παρανοϊκού Φάσματος

Άρθρο Ανασκόπησης

Α. Τσελεμπής, Δ. Μπράτης, Ε. Κονσολάκη, Α. Ρουμπή, Σ. Μπάρας, Γ. Βουράκη, Κ. Γιωτάκης, Α. Παχή

Περίληψη

Στην ψυχιατρική νοσολογία του Kraepelin πρωταρχικά περιγράφονται τρεις τύποι παρανοϊκών καταστάσεων που εννοιολογικά προσεγγίζουν τις διαγνωστικές οντότητες, σύμφωνα με τα σύγχρονα ταξινομητικά συστήματα, της παρανοϊκής σχιζοφρένειας, της παραληρητικής διαταραχής και της παρανοϊκής διαταραχής προσωπικότητας. Μια μακρά συζήτηση, που συντηρείται μέχρι τις ημέρες μας, επικεντρώνεται στο ερώτημα του εάν οι λιγότερο 'σοβαρές' παρανοϊκές διαταραχές, όπως η παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας και η παραληρητική διαταραχή βρίσκονται στο συνεχές της σχιζοφρένειας, ή εάν συνθέτουν ένα διακριτό νοσολογικό φάσμα που διαφοροποιείται από την σχιζοφρένεια. Μελέτες γενετικής επιδημιολογίας, μοριακής γενετικής, νευροψυχοψυχολογικές, νευροφυσιολογικές και νευροαπεικόνισης συγκεντρώθηκαν ως ανασκόπηση των μέχρι σήμερα διαθέσιμων, συναφών με το ερώτημα του συνεχούς των διαταραχών του παρανοϊκού φάσματος, ερευνητικών δεδομένων.

Λέξεις ευρητηρίου: σχιζοφρένεια, παραληρητική διαταραχή, παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας

Εισαγωγή

Αναπάντητο μέχρι τις μέρες μας παραμένει το ερώτημα που αφορά στη σχέση μεταξύ της παρανοϊκής διαταραχής προσωπικότητας, της παραληρητικής διαταραχής και της παρανοϊκής σχιζοφρένειας. Πρόκειται για ένα ερώτημα που, ανεξάρτητα από τις όποιες ταξινομητικές προσεγγίσεις και θεωρητικές διαφοροποιήσεις, απασχολεί την καθημερινή κλινική πρακτική, δεδομένου ότι αφορά τις συχνότερες, ίσως, κλινικές εικόνες που απαντώνται στις δομές ψυχικής υγείας. Μια διαφοροδιαγνωστική, επομένως, που θα προχωρά πέρα από την φαινομενολογία του συμπτώματος, είναι μια *sine qua non* προϋπόθεση για την κατεύθυνση της θεραπείας.

Ένα θεωρητικό σχήμα υποστηρίζει ότι η παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας ανήκει στο σχιζοφρενικό φάσμα, με την παραληρητική διαταραχή να τοποθετείται σ' ένα ενδιάμεσο βαθμό βαρύτητας στο ίδιο φάσμα. Σύμφωνα όμως με άλλη προγενέστερη προσέγγιση οι υπό συζήτηση διαταραχές ανήκουν στο παρανοϊκό φάσμα που διαφοροποιείται από το σχιζοφρενικό φάσμα ως προς το ιδιαίτερο γνωσιακό προφίλ του (Σχήμα 1).

Η έννοια του φάσματος υποδηλώνει ότι οι διακριτές ψυχιατρικές διαταραχές έχουν ομοιότητες μεταξύ τους είτε σε κλινικό επίπεδο είτε σε επίπεδο αιτιοπαθογένειας και παθοφυσιολογίας. Επιπλέον ολοένα και περισσότερες ενδείξεις υποδεικνύουν ότι τα ψυχωτικά συμπτώματα υφίστανται στον γενικό πληθυσμό σε ένα συνεχές διαβαθμισμένης βαρύτητας παρά ως φαινόμενο «όλον ή ουδέν».

Μελέτες γενετικής επιδημιολογίας, μοριακής γενετικής, νευροψυχολογικές, νευροφυσιολογικές και νευροαπεικόνισης συγκεντρώθηκαν ως ανασκόπηση των μέχρι σήμερα διαθέσιμων, συναφών με το ερώτημα, με το σκεπτικό ότι εάν οι διαγνωστικές κατηγορίες αντιπροσωπεύουν βιολογικές οντότητες τότε βιολογικοί δείκτες όπως αλληλόμορφα γονίδια, παράγωγα γονιδιακής έκφρασης, εγκεφαλική δομή ή γνωσιακή λειτουργικότητα θα συγκλίνουν στις συναφείς ψυχιατρικές διαταραχές και θα αποκλίνουν στις διακριτές.

*Ψυχιατρική Κλινική, ΓΝΝΘΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα, Ελλάδα

Υπεύθυνος για την αλληλογραφία συγγραφέας:

Διονύσιος Μπράτης
Λεωφόρος Μεσογείων 152, 11527, Αθήνα
Email: dionbratis@yahoo.gr

Μελέτες γενετικής επιδημιολογίας Οικογενειών, υιοθεσίας

Από μακρού έχει υποστηριχθεί ότι χαρακτηριστικά όπως η καχυποψία, η παρανοϊκή ετοιμότητα και οι παράξενες ιδέες επικρατούσαν μεταξύ των συγγενών των σχιζοφρενών ασθενών (Bleuler, 1922; Kretschmer, 1925).

Η ευρέως γνωστή μελέτη υιοθεσίας Danish Adoption Study του 1960 (Kety et al., 1968) ήταν η πρώτη μεθοδολογικά εξεζητημένη προσπάθεια ανίχνευσης των υποσυνδρομικών σχιζοφρενικόμορφων χαρακτηριστικών στους υιοθετημένους βιολογικούς απογόνους σχιζοφρενών ασθενών. Τα ευρήματα της μελέτης υποστήριζαν την ύπαρξη του σχιζοφρενικού φάσματος – το συνεχές των σχιζοφρενικόμορφων χαρακτηριστικών στους μη ψυχωτικούς συγγενείς των σχιζοφρενών ασθενών. Οι Kendler και συν. (Kendler, 1984) αναλύοντας ξανά τα δεδομένα των Kety και συν. επιβεβαίωσαν την προταθείσα γενετική σχέση της παρανοϊκής διαταραχής προσωπικότητας με την σχιζοφρένεια.

Ακολούθως, δυο μελέτες οικογενειών και μια μελέτη υιοθεσίας (Stephens et al., 1975; Webband Levinson, 1993; Erlenmeyer-Kimling, 1995) κατέδειξαν επικράτηση της παρανοϊκής διαταραχής προσωπικότητας σε συγγενείς σχιζοφρενών ασθενών έναντι συγγενών φυσιολογικών μαρτύρων. Επίσης μελέτες (Kendler, 1993, Parnas, 1993) κατέδειξαν ότι και οι 3 διαταραχές προσωπικότητας που υπάγονται στην Ομάδα Α των διαταραχών προσωπικότητας, δηλαδή η παρανοϊκή, η σχιζοειδής και η σχιζότυπη διαταραχή προσωπικότητας εμφανίζονται σε αυξημένα ποσοστά σε συγγενείς σχιζοφρενών ασθενών. Μελέτη των Varma και συν. (1992) ανέφερε ότι και οι 3 διαταραχές προσωπικότητας που υπάγονται στην Ομάδα Α των διαταραχών προσωπικότητας εμφανίζονται σε αυξημένα ποσοστά σε πρώτου βαθμού συγγενείς σχιζοφρενών ασθενών με παρανοϊκό τύπο σχιζοφρένειας και όχι σε συγγενείς σχιζοφρενών ασθενών με μη παρανοϊκό τύπο σχιζοφρένειας.

Όμως, μελέτη των Erlenmeyer-Kimling και συν. (Erlenmeyer-Kimling, 1995) ανέφερε ότι και οι 3 διαταραχές προσωπικότητας που υπάγονται στην Ομάδα Α των διαταραχών προσωπικότητας απαντούν τόσο σε απογόνους ασθενών με σχιζοφρένεια όσο και σε απογόνους ασθενών με συναισθηματική διαταραχή. Άρθρο ανασκόπησης των Webb και συν. 1993 (Webb and Levinson, 1993) καταγράφει ότι 3 από τις 6 μελέτες υποστήριζαν την οικογενή συσχέτιση μεταξύ παρανοϊκής διαταραχής προσωπικότητας και σχιζοφρένειας, αλλά μια εκτεταμένη μελέτη υπο-

στήριζε αυξημένο κίνδυνο παρανοϊκής διαταραχής προσωπικότητας σε συγγενείς ασθενών με συναισθηματικές διαταραχές και όχι με σχιζοφρένεια. Σε δυο πρόσφατες, καλά σχεδιασμένες, μελέτες (Asarnow et al., 2001; Nicolson et al., 2003) με αντικρουόμενα ευρήματα, η πρώτη κατέδειξε σχετικά μικρό μη στατιστικά σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης της παρανοϊκής διαταραχής προσωπικότητας σε συγγενείς ασθενών με σχιζοφρένεια με έναρξη στην παιδική ηλικία σε σύγκριση με συγγενείς ασθενών με διαταραχή ελλειμματικής προσοχής – υπερκινητικότητας (ΔΕΠΥ) και φυσιολογικούς μάρτυρες, ενώ η δεύτερη κατέδειξε μεγάλο και στατιστικά σημαντικό κίνδυνο εμφάνισης της παρανοϊκής διαταραχής προσωπικότητας σε γονείς σχιζοφρενών με έναρξη συμπτωμάτων τόσο κατά την παιδική ηλικία όσο και κατά την ενήλικη ζωή σε σύγκριση με γονείς φυσιολογικών μαρτύρων.

Επιπλέον, οι Chang και συν. (Chan et al., 2009) ανέφεραν ότι ποσοστό 3,4%–8,6% συγγενών πρώτου βαθμού σχιζοφρενών ασθενών έπασχε από παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας. Οι Tienari και συν. (Tienari et al., 2003) συμπέραναν ότι σε υιοθετημένα παιδιά σχιζοφρενών μητέρων η παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας ήταν η διαταραχή που απαντούσε σε μικρότερη συχνότητα σε σύγκριση με τις υπόλοιπες διαταραχές του σχιζοφρενικού φάσματος.

Στο επίμαχο λοιπόν ερώτημα εάν η παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας ανήκει στο νοσολογικό φάσμα της σχιζοφρένειας ή της παραληρητικής διαταραχής, άλλες μελέτες γενετικής επιδημιολογίας (de Portugal et al., 2013; Kendler, Gruenberg & Strauss, 1981; Kendler & Hays, 1981; Kendler, Masterson, et al., 1985; Winokur, 1985) υποστηρίζουν ότι ανήκει στο φάσμα της παραληρητικής διαταραχής, ενώ άλλοι ερευνητές (Maier et al., 1994; Kendler et al., 1987; Corruble, 1996) αναφέρουν ότι η παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας απαντούσε πιο συχνά σε συγγενείς ασθενών με μονοπολική κατάθλιψη σε σύγκριση με συγγενείς ασθενών με σχιζοφρένεια.

Μελέτες διδύμων

Μελέτες διδύμων που εξέταζαν με αυτοσυμπληρούμενα ερωτηματολόγια χαρακτηριστικά των διαταραχών προσωπικότητας της ομάδας Α σχεδόν ομοφώνως κατέδειξαν σημαντικές γενετικές επιδράσεις που τυπικά κυμαίνονταν μεταξύ 35% - 60%, ενώ απέτυχαν να καταδείξουν κοινές περιβαλλοντικές επιρροές (Claridge and Hewitt, 1987; Kendler et al., 1987; Linney et al., 2003; Jang et al., 2005).

Σε μελέτη διδύμων βασισμένη σε κλινικό δείγμα με την χρήση δομημένων κλινικών συνεντεύξεων -του Structured Clinical Interview for DSM-III-R Personality Disorders (SCID-II)- ανέφεραν χαμηλότερα ποσοστά κληρονομησιμότητας για την παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας (28%) (Torgersen et al., 2000). Σε μια πιο πρόσφατη μελέτη διδύμων με την χρήση του Structured Interview for DSM-IV Personality (SIDP-IV) αναφέρθηκε ποσοστό 21% για την παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας. Τα ποσοστά της κοινής γενετικής ευεπιφορότητας με τις άλλες διαταραχές προσωπικότητας της ομάδας A ήταν 100% για την σχιζοτυπη διαταραχή προσωπικότητας, 43% για την παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας και 29% για την σχιζοειδή διαταραχή προσωπικότητας (Kendler et al., 2006)

Τα αποτελέσματα αυτά είναι συμβατά με την υπόθεση ότι οι κοινοί γενετικά παράγοντες κινδύνου για τις διαταραχές προσωπικότητας της ομάδας A, αντανακλούν στον γενικό πληθυσμό την ευεπιφορότητα προς την σχιζοφρένεια. Ο εκτεταμένος φαινότυπος που αντιστοιχεί σ' αυτήν τη γενετική ευαλωτότητα συχνά περιγράφεται με τον όρο σχιζοφρενικό φάσμα.

Αξίζει να σημειωθεί πως λόγω της αμφισβήτωσης της αξιοπιστίας ως προς την σταθερότητα των μετρήσεων με τα ερωτηματολόγια και τις ημιδομημένες συνεντεύξεις, χρησιμοποιήθηκαν και τα 2 εργαλεία μέτρησης με διαφορά τόσο στον χρόνο όσο και στην μέθοδο αξιολόγησης και τα αποτελέσματα ήταν υψηλότερα συγκριτικά με την πρώτη μελέτη, αναφέροντας ποσοστά κληρονομησιμότητας 66% για την παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας (Kendler et al., 2007). Σε μια προοπτική μελέτη 10ετίας, προκειμένου να διερευνηθεί η χρονική σταθερότητα των γενετικών παραγόντων κινδύνου για τις διαταραχές προσωπικότητας της ομάδας A ανέφεραν ότι ποσοστό 68% της χρονικής σταθερότητας της ευεπιφορότητας για την παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας προέρχεται από τις επιδράσεις γενετικών παραγόντων (Kendler et al., 2015).

Παραληρητική διαταραχή

Ο Kraepelin περιέγραψε με σαφήνεια την παραληρητική διαταραχή (παράνοια) και την συμπεριέλαβε στο συνεχές της νοσολογίας διαταραχών με παραληρητικά στοιχεία, που περιελάμβαναν την παραφρένεια και την παρανοϊκή σχιζοφρένεια. Από την εποχή του Kraepelin πολλοί ψυχίατροι πίστευαν ότι η παράνοια και η παρανοϊκή σχιζοφρένεια ήταν τα

αντίθετα άκρα ενός συνεχούς ψυχωτικών διαταραχών με τα παραληρητικά στοιχεία ως κυρίαρχο σύμπτωμα. Παρόλα αυτά η αντιπαράθεση συνεχίζεται σε ότι αφορά το εάν η παραληρητική διαταραχή - paranoid (delusional) psychoses – ανήκει στο σχιζοφρενικό φάσμα ή είναι διακριτή νοσολογική οντότητα (Riecher-Rossler, 2003).

Η παραληρητική διαταραχή συνήθως συμπεριλαμβάνεται στις διαταραχές του σχιζοφρενικού φάσματος και ίσως να βρίσκεται στο συνεχές με την παρανοϊκή σχιζοφρένεια. Παρότι η παρανοϊκή σχιζοφρένεια ομαδοποιείται με τους άλλους τύπους σχιζοφρένειας, ίσως η αρχική εννοιολογική τοποθέτηση του Kraepelin ότι ανήκει στο ίδιο φάσμα με την παραληρητική διαταραχή να είναι δικαιολογημένη. Οι παρατηρήσεις του Kahlbaum ότι οι παρανοϊκές διαταραχές είναι διακριτές νοσολογικά οντότητες μπορεί να είναι ορθές αφού εμφανίζονται γενετικά διακριτές από τις άλλες ψυχώσεις.

Μελέτες γενετικής επιδημιολογίας

Γενετικές μελέτες οικογενειών ασθενών με παραληρητική διαταραχή δεν υποστηρίζουν την θεωρία του συνεχούς του σχιζοφρενικού φάσματος. Οι Schanda και συν. (Schanda et al., 1983) ανέφεραν ότι ο κίνδυνος της «άτυπης ψύχωση» ήταν μεγαλύτερος για τους συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με παραληρητική διαταραχή σε σύγκριση με συγγενείς ασθενών με παρανοϊκή σχιζοφρένεια. Οι Kendler και συν. (1985) περιγράφουν ότι η παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας μπορεί να έχει μεγαλύτερη οικογενή επίπτωση σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή συγκριτικά με ασθενείς με σχιζοφρένεια. Κάποιες μελέτες ανέφεραν ότι οι συγγενείς ασθενών με παραληρητική διαταραχή εμφανίζουν σε αυξημένα ποσοστά καχυποψία, ζήλια, παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας και παραληρητική διαταραχή συγκριτικά με συγγενείς φυσιολογικών μαρτύρων (Winokur, 1985) αλλά, δεν εμφάνιζαν αυξημένα ποσοστά σχιζοφρένειας ή συναισθηματικής διαταραχής.

Επιπλέον, περιπτώσεις ασθενών που ανήκαν στο σχιζοφρενικό φάσμα επικρατούσαν μεταξύ των βιολογικών συγγενών υιοθετημένων με σχιζοφρένεια ασθενών. Αυτό το γενετικό μοτίβο δεν βρέθηκε για την παραληρητική διαταραχή, και υπό αυτήν έννοια της γενετικής αιτιοπαθογένειας, η παραληρητική διαταραχή δεν φαινόταν ν' ανήκει στο σχιζοφρε-

νικό φάσμα. Θεωρείται ότι η παραληρητική διαταραχή ως νοσολογική οντότητα δίνει έμφαση σ' αυτό που αποκαλούμε ετερογένεια εντός του σχιζοφρενικού φάσματος (Rosmond et al., 2001; Kendler και συν. 1981).

Μελέτες μοριακής γενετικής

Παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας

Σε συμφωνία με την υπόθεση ότι η σχιζοφρένεια και οι συναφείς διαταραχές προσωπικότητας σχετίζονται με δυσλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος οι Rosmond και συν (Rosmond et al., 2001) ανέφεραν ότι οι διαταραχές προσωπικότητας της ομάδας Α σχετίζονται με πολυμορφισμό στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα D2 (DRD2). Επίσης μελέτη των Roussos και συν (Roussos et al., 2013) ανέφερε ότι το αλληλόμορφο Α του γονιδίου των καναλιών ασβεστίου - rs1006737 CACNA1C σχετιζόταν με παρανοϊκή ιδεασμό στο ερωτηματολόγιο σχιζοτυπίας – Schizotypal Traits Questionnaire (STQ). Επίσης πρόσφατες μελέτες (Roussos et al., 2011; Pasparakis et al., 2015) ανέφεραν ότι το αλληλόμορφο Α του γονιδίου rs1006737 CACNA1C σχετίζονταν με χαμηλότερη εξωστρέφεια και αυξημένη αποφυγή βλάβης, ιδιοσυγκρασιακό άγχος, και παρανοϊκό ιδεασμό σε υγιείς νέους άνδρες και τα αλληλόμορφα των γονιδίων rs10994336 ANK3 και rs1006737 CACNA1C σχετίζονταν με αυξημένη αντίδραση αιφνιδιασμού, υποδηλώνοντας τον πιθανό ρόλο των πολυμορφισμών στην ανίχνευση – επεξεργασία στρεσογόνων / απειλητικών ερεθισμάτων από το νευροκύκλωμα αμυγδαλή /ιππόκαμπος.

Μελέτη των Golimbet και συν. (Golimbet et al., 2004) σε ασθενείς με συναισθηματικές διαταραχές, διαταραχές του σχιζοφρενικού φάσματος και φυσιολογικούς μάρτυρες ανέφερε συσχέτιση μεταξύ του βραχέως αλληλόμορφου “s” και του γονότυπου “ss” του πολυμορφισμού του γονιδίου 5-HTTLPR (χαμηλή έκφραση του μεταφορέα σεροτονίνης) με χαμηλή βαθμολογία στην παράνοια στο MMPI.

Μελέτη των Smyrnis και συν (Smyrnis et al., 2007) ανέφερε ότι τα άτομα με val/ val γονότυπο του γονιδίου COMT είχαν υψηλότερες βαθμολογίες στον παράγοντα «παράνοια» στο ερωτηματολόγιο σχιζοτυπίας διαταραχής προσωπικότητας, σε σύγκριση με

αυτούς με Met/Val γονότυπο, υποδηλώνοντας μια θετική συσχέτιση μεταξύ του αλληλόμορφου Val και του παράγοντα «παράνοια».

Μελέτες μοριακής γενετικής

Παραληρητική διαταραχή

Οι Catalano και συν. (Catalano et al., 1993) διαπίστωσαν ότι πολυμορφισμός στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα D4 (DRD4) ανιχνεύθηκε σε σημαντικό βαθμό σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή σε σύγκριση με σχιζοφρενείς και φυσιολογικούς μάρτυρες. Οι Zenner και συν (Zenner et al., 1998) ανέφεραν πολλαπλούς γενετικούς πολυμορφισμούς στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα D4 (DRD4) να σχετίζονται με την παραληρητική διαταραχή. Οι Di Bella και συν. (1994) κατέδειξαν σημαντική συσχέτιση του αλληλόμορφου Ser9Ser στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα D3 (DRD3) σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή. Οι Serretti και συν (Serretti et al., 2000) κατέδειξαν μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αλληλόμορφου Ser311Cys στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα D2 (DRD2) και παραληρητικών ιδεών σε μείζονες ψυχωτικές διαταραχές (που περιελάμβαναν την παραληρητική διαταραχή και την σχιζοφρένεια). Αυτό αποτελεί ένδειξη ότι αυτή η μετάλλαξη μπορεί να σχετίζεται με την παραληρητική συμπτωματολογία ανεξαρτήτως της διάγνωσης.

Οι Morimoto και συν (Morimoto, 2002) πρότειναν ότι η παραληρητική διαταραχή ιδιαίτερα η διωκτικού τύπου αφορούσε μια ντοπαμινεργική ψύχωση και ότι οι πολυμορφισμοί των γονιδίων DRD2, DRD3 και/ ή TH (υδροξυλάσης της τυροσίνης) ήταν μέρη της γενετικής βάσης που προκαλούσε την υπερλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος και συνεπώς τα παρανοϊκά συμπτώματα. Σε μια μοριακή γενετική μελέτη για την παραληρητική διαταραχή κατέδειξαν υψηλή συχνότητα του γονότυπου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα D2 (DRD2) Ser311Cys σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή (κατά ICD-10) διωκτικού τύπου (21%), συγκριτικά με σχιζοφρενείς και μάρτυρες (6%). Επίσης υπήρχε μια σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του αλληλόμορφου του γονιδίου της TH και των προ θεραπεία επιπέδων του ομοβαλινικού οξέος στο πλάσμα pHVA στην παραληρητική διαταραχή.

Οι Debnath και συν (Debnath et al., 2006)

πρότειναν μια ανοσογενετική προσέγγιση στην αιτιοπαθογένεια των διαταραχών του παρανοϊκού φάσματος. Διερευνώντας γενετικές συσχετίσεις μεταξύ της παραληρητικής διαταραχής και της παρανοϊκής σχιζοφρένειας ανέφεραν ότι το γονίδιο HLA-A*03 σχετίζεται σημαντικά τόσο με την παραληρητική διαταραχή όσο και με την παρανοϊκή σχιζοφρένεια. Οι Wilke και συν. (Wilke et al., 1996) επεσήμαναν την πιθανότητα ανοσολογικών διαταραχών στις παρανοϊκές διαταραχές. Σε μελέτη τους ανέφεραν σημαντικά μειωμένη παραγωγή γ-ιντερφερόνης σε ασθενείς σε οξεία φάση παρανοϊκής σχιζοφρένειας.

Ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα

Μελέτες με προκλητά δυναμικά (σχήμα 2)

Παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας

Σε μελέτη των Liu και συν (Liu et al., 2007) βρέθηκε φυσιολογικό εύρος αρνητικού δυναμικού ασυμφωνίας (ΑΔΑ) σε ασθενείς με παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας, όχι μειωμένο, σε συμφωνία με προηγούμενη μελέτη που αφορούσε ασθενείς με παρανοϊκή σχιζοφρένεια (Sato et al., 2003). Αυτό το αποτέλεσμα σημαίνει ότι οι ασθενείς με παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας δεν εμφανίζουν διαταραχή στην επεξεργασία ερεθισμάτων και έχουν μια φυσιολογική ικανότητα να φιλτράρουν τα άσχετα ερεθίσματα. Αλλά εμφανίζουν αυξημένη επαγρύπνηση όπως υποδηλώνεται από την μείωση του λανθάνοντος χρόνου εμφάνισης του N1 δυναμικού, είχαν δηλαδή ταχύτερη αυτόματη επεξεργασία των ακουστικών ερεθισμάτων και των αλλαγών τους, με μέγιστο πλάτος να εμφανίζεται στα 135–140 ms περίπου, αλλά με φυσιολογική ικανότητα να φιλτράρουν τα άσχετα ερεθίσματα.

Ηλεκτροφυσιολογικά το δυναμικό N1 εμφανίζεται νωρίτερα στους ασθενείς με παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, στα ηλεκτρόδια Fz και Pz (στον μετωπιαίο και στον βρεγματικό λοβό). Σε πρόσφατη μελέτη των Xue-bing L και συν (Xue-bing L, 2011) ερευνήθηκε ο νευρωνικός μηχανισμός της καχυποψίας με την ΗΕΓ γραφική καταγραφή σε άτομα που είχαν προδιάθεση για σχιζοτυπία και άτομα που δεν είχαν προδιάθεση για σχιζοτυπία, με την πρόκληση του αισθήματος ότι 'έγιναν αντιληπτοί'. Τα αποτελέσματα κατέδειξαν μια θετική απόκλιση στα 250–400 ms μετά το ερέθισμα και στις δυο υπό έλεγχο ομάδες. Όμως το δυναμικό P3 ήταν σημαντικά μειωμένο στα άτομα με

προδιάθεση σχιζοτυπίας συγκριτικά με την άλλη ομάδα. Περαιτέρω ανάλυση κατέδειξε υποδραστικότητα στις μετωπιαίες και κροταφικές περιοχές στα άτομα με προδιάθεση σχιζοτυπίας, πιθανολογώντας ότι το μετωποκροταφικό νευροκύκλωμα παίζει ρόλο στην έναρξη των καχύποπτων σκέψεων. Η διαφορά στο δυναμικό P3 είχε αρνητική συσχέτιση με την καχυποψία/ παρανοειδή ιδεασμό.

Μελέτες με προκλητά δυναμικά

Παραληρητική διαταραχή

Μελέτη με ακουστικά προκλητά δυναμικά σε ασθενείς με σύνδρομο παραληρητικής παραγνώρισης ανέφερε σημαντική μείωση του πλάτους του P3 δεξιά μετωπιαία και σημαντική παράταση του λανθάνοντος χρόνου του P3 κεντρικά σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες (Parageorgiou et al., 2003). Σε μεταγενέστερη μελέτη η ίδια ομάδα επιχειρώντας να διευκρινίσει αν τα σύνδρομα παραληρητικής παραγνώρισης και η σχιζοφρένεια είναι διακριτές νοσολογικά οντότητες μελέτησαν με προκλητά δυναμικά σχιζοφρενείς ασθενείς με και χωρίς σύνδρομο παραληρητικής παραγνώρισης και ανέφεραν σημαντική μείωση του πλάτους του P3 μετωπιαία σε σχιζοφρενείς ασθενείς χωρίς σύνδρομο παραληρητικής παραγνώρισης και μικρότερη μείωση σε σχιζοφρενείς ασθενείς με παραληρητική παραγνώριση σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες (Parageorgiou et al., 2005).

Επίσης σε ασθενείς με παραληρητική παραγνώριση υπήρχε σημαντική αύξηση του λανθάνοντος χρόνου του P3 κεντρικά σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες. Οι ασθενείς χωρίς σύνδρομο παραληρητικής παραγνώρισης είχαν σημαντική μείωση του πλάτους του P3 αριστερά μετωπιαία συγκριτικά με ασθενείς με παραληρητική παραγνώριση (Parageorgiou και συν. 2005).

Μελέτες με προκλητά δυναμικά στην σχιζοφρένεια

Σε μελέτη των O' Donnell και συν. (O'Donnell et al. 1993) με ακουστικά προκλητά δυναμικά σε σχιζοφρενείς ασθενείς αναφέρθηκε αμφίπλευρη μείωση του πλάτους του N2 που σχετιζόταν με μείωση του όγκου φλοιού στην άνω κροταφική έλικα αριστερά καθώς και μείωση των μέσων κροταφικών δομών άμφω και κλινικά απαντούσε σε ασθενείς με χρονιότητα. Αντίθετα το πλάτος του P3 σχετιζόταν μόνο με τον όγκο φλοιού στην άνω κροταφική έλικα αριστε-

ρά στις οπίσθιες περιοχές και κλινικά σχετιζόταν με παραληρητικές ιδέες και διαταραχές στη δομή της σκέψης. Ελλείμματα στην 'συντακτική' διάσταση της εκάστοτε απάντησης (N400) αντικατοπτρίζουν τη δυσλειτουργία των υπεύθυνων νευρωνικών κυκλωμάτων και μελέτες των Pruetter και συν. (Pruetter et al., 2002) και Kiang και συν. (Kiang et al., 2008) υποδεικνύουν έλλειμμα στην έμμεση σημασιολογική προπαίδευση σε ασθενείς με παραληρητικές ιδέες χωρίς διαταραχές στην δομή της σκέψης. Αυτό το έλλειμμα σχετιζόταν με την βαρύτητα των παραληρητικών ιδεών υποδεικνύοντας τον πιθανό ρόλο τους στην παθογένειά των παραληρητικών ιδεών.

Μελέτες επί της προπαλμικής αναστολής ΠΠΑ (Perry και Braff 1994) ανέφεραν συσχέτιση των παραληρητικών ιδεών στην σχιζοφρένεια με ελλείμματα αισθητικοκινητικού ηθμού και οι Dawson και συν. (Dawson et al., 2000) κατέγραψαν συσχέτιση των παραληρητικών ιδεών και της καχυποψίας με διαταραχές στην ΠΠΑ μόνο όταν ο εξεταζόμενος καλείτο να προσέξει και όχι όταν είχε την οδηγία να αγνοήσει τον προπαλμό, υποδεικνύοντας προσδοκητικές τροποποιήσεις στην ενεργοποίηση των μηχανισμών προσοχής υπό τις επιδράσεις των παραληρητικών ιδεών.

Μελέτη των Louzā και συν. (1989) που επιχειρούσε ν' αναδείξει τις διαφορές στο P3 στα σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά μεταξύ παρανοϊκών και μη παρανοϊκών σχιζοφρενών ασθενών ανέφερε ότι μετά ερεθισμό νεύρου δεξιά η ομάδα των μη παρανοϊκών εμφάνιζε μια σημαντική αύξηση του λανθάνοντος χρόνου αλλά φυσιολογικού πλάτους P3, ενώ η ομάδα των παρανοϊκών είχε τάση για μείωση του πλάτους του P3 με φυσιολογικό λανθάνοντα χρόνο. Μετά ερεθισμό αριστερά αύξηση του λανθάνοντος χρόνου του P3 παρατηρήθηκε στην ομάδα των παρανοϊκών ασθενών με μείωση του πλάτους του, ενώ η ομάδα των μη παρανοϊκών είχαν παραπλήσιες των φυσιολογικών μαρτύρων.

Γενικά ασθενείς με παρανοϊκή σχιζοφρένεια έχουν πιο ήπιες διαταραχές στα μακράς διάρκειας δυναμικά – γνωσιακά σε σύγκριση με ασθενείς με μη παρανοϊκή σχιζοφρένεια, και διαταραχές στα P1, N1, P2, MMN είναι συνήθως αμφίπλευρες, ενώ σε ασθενείς με μη παρανοϊκή σχιζοφρένεια εμφανίζουν πлагίωση. Αυτό σημαίνει ότι οι ασθενείς με παρανοϊκή σχιζοφρένεια έχουν λιγότερες βλάβες στις μετωποκροταφικές συνδέσεις που τους επιτρέπουν την διάκριση σχετικών από άσχετων ερεθισμάτων (Oades

και συν. 1996).

Νευροφυσιολογικά ευρήματα

Παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας

Μελέτες αναφέρουν ότι οι ασθενείς των διαταραχών προσωπικότητας της ομάδας Α με οικογενειακό ιστορικό σχιζοφρένειας εμφανίζουν σχιζοφρενικόμορφα εργαστηριακά ευρήματα (Thaker et al., 2000). Μελετώντας τις προσακκαδικές και τις αντισακκαδικές οφθαλμικές κινήσεις σε 55 συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σχιζοφρένεια (οι 21 ανήκαν στην Ομάδα Α διαταραχών προσωπικότητας) και σε 62 άλλα άτομα από τον γενικό πληθυσμό (οι 25 ανήκαν στην Ομάδα Α διαταραχών προσωπικότητας) κατάληξαν στο συμπέρασμα ότι οι συγγενείς ασθενών με σχιζοφρένεια ιδιαίτερα αυτοί που ανήκαν στην Ομάδα Α είχαν σημαντικές δυσκολίες στις αντισακκαδικές δοκιμασίες. Επίσης μελετώντας τις οφθαλμικές κινήσεις παρακολούθησης κινούμενου στόχου σε 32 συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με σχιζοφρένεια (οι 13 ανήκαν στην Ομάδα Α διαταραχών προσωπικότητας) και σε 75 άλλα άτομα από τον γενικό πληθυσμό (οι 24 ανήκαν στην Ομάδα Α διαταραχών προσωπικότητας) κατάληξαν στο συμπέρασμα ότι οι συγγενείς ασθενών με σχιζοφρένεια ιδιαίτερα αυτοί που ανήκαν στην Ομάδα Α είχαν σημαντικές δυσκολίες στις οφθαλμικές κινήσεις παρακολούθησης κινούμενου στόχου.

Νευροφυσιολογικά ευρήματα

Παραληρητική διαταραχή

Οι Gambini και συν. (Gambini et al., 1993) μελέτησαν τις οφθαλμικές κινήσεις παρακολούθησης κινούμενου στόχου και τις σακκαδικές οφθαλμικές κινήσεις σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή, σχιζοφρένεια και φυσιολογικούς μάρτυρες. Ανέφεραν ότι οι σχιζοφρενείς ασθενείς διέφεραν από τους φυσιολογικούς μάρτυρες στις οφθαλμικές κινήσεις παρακολούθησης, ενώ και οι δυο ομάδες ασθενών εμφάνιζαν περισσότερες σακκαδικές κινήσεις σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας παρακολούθησης. Επίσης βρήκαν ότι οι ασθενείς με παραληρητική διαταραχή σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς διέφεραν στις εκούσιες σακκαδικές κινήσεις. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με παραληρητική διαταραχή εμφανίζουν δυσλειτουργία στο σύστημα οπτικής αναζήτησης.

Η ίδια ομάδα ερευνητών ακολούθως (Campana et al., 1998) σε άλλη μελέτη ανέφερε διαταραχή και στις οφθαλμικές κινήσεις παρακολούθησης σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή προτείνοντας εγκεφαλική δυσλειτουργία παρόμοια μ' αυτήν των ασθενών με σχιζοφρένεια. Επίσης ανέφεραν ότι φυσιολογικές κινήσεις παρακολούθησης σχετίζονταν με βελτίωση στην ψυχοπαθολογία πιθανόν λόγω των αντιψυχωτικών φαρμάκων.

Νευροψυχολογικά ευρήματα

Παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας

Παρόμοια αλλά ήσσονος βαρύτητας μ' αυτά που απαντούν στην σχιζοφρένεια γνωσιακά ελλείμματα χαρακτηρίζουν την σχιζότυπη διαταραχή προσωπικότητας (Siever, 2005). Δεν υπάρχουν μελέτες σχετικά με τα γνωσιακά ελλείμματα σε άτομα με παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας, αλλά η έκπτωση στην απόκτηση και επεξεργασία πληροφοριών φαίνεται να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την παράνοια, όπως σε περιπτώσεις κώφωσης όπου υπάρχει προδιάθεση για την ανάδυση παράνοιας τόσο σε πειραματικές (Zimbardo et al., 1981) όσο και σε πραγματικές συνθήκες (Sanchez Galan et al., 2000; van der Werf et al., 2007).

Οι Besteiro-González et al. (2004) ανέφεραν ότι οι διαταραχές προσωπικότητας της Ομάδας Α χαρακτηρίζονταν από ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες σύμφωνα με νευροψυχολογικές δοκιμασίες. Οι Coolidge και συν. (Coolidge et al., 2009) που εξέτασαν 49 φοιτητές κολλεγίου με το ερωτηματολόγιο διαταραχών προσωπικότητας – Coolidge Axis II Inventory - και νευροψυχολογικές δοκιμασίες, ανέφεραν ότι η δοκιμασία Digits Backwards subtest ήταν ο ισχυρότερος προβλεπτικός δείκτης για τις διαταραχές προσωπικότητας (αρνητική συσχέτιση). Σε μελέτη των Coolidge και συν. (Coolidge et al., 2004) που εξέτασαν την υπόθεση αν οι διαταραχές προσωπικότητας είναι ψυχολογικές εκδηλώσεις ελλειμμάτων στις εκτελεστικές λειτουργίες, διερευνώντας τη διωνυμική συσχέτιση της συν-κληρονομησιμότητας (δυσ σύνδρομο με κοινό γονότυπο) αυτών των μεταβλητών σε 314 διδύμους- 96 μονοζυγωτικούς και 61 διζυγωτικούς, ανέφεραν ότι και οι διαταραχές προσωπικότητας και τα ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες ήταν κληρονομήσιμα σε σημαντικό βαθμό. Η αναλογία των παρατηρούμενων συσχετίσεων που αποδίδονταν σε κληρονομικούς παράγοντες κυμαινόταν από 0,27 για την σχιζοειδή διαταραχή προσω-

πικότητας μέχρι 0,64 για την ιστριονική. Για την παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας ήταν 0,43.

Συνεπώς, υφίστανται σημαντικές γενετικές επιδράσεις (συν-κληρονομησιμότητα) μεταξύ των ελλειμμάτων στις εκτελεστικές λειτουργίες και των διαταραχών προσωπικότητας, γεγονός που πιθανόν υποδηλώνει ότι κάποια από τα χαρακτηριστικά συμπτώματα των διαταραχών προσωπικότητας μπορεί να οφείλονται σε ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες.

Η υπερεπαγρύπνιση των παρανοϊκών φαίνεται να τους οδηγεί στο να προσέχουν και να θυμούνται (με προκατειλημμένο και ίσως με ιδεομηρυκαστικό τρόπο) τα ερεθίσματα που σχετίζονται με απειλή. Αυτού του τύπου η διεργασία έχει αναφερθεί για πληθυσμούς με κλινική (Garety and Freeman, 1999) και μη κλινική παράνοια (Combs, 2004).

Λειτουργικά ελλείμματα που αφορούν κοινωνικές δεξιότητες έχουν επίσης αναφερθεί, όπως ελλείμματα που αναδείχθηκαν σε νευροψυχολογικές δοκιμασίες συναισθηματικής και κοινωνικής αντίληψης και συμπεριφοράς (Combs, 2004), καθώς και στην «θεωρία του νου» (Kinderman et al., 1998) που πιθανόν συμβάλει στην εγγενή τάση των παρανοϊκών να προσωποποιούν τις αρνητικές κοινωνικές συναλλαγές.

Νευροψυχολογικά ευρήματα

Παραληρητική διαταραχή (Πίνακας 3)

Συγγραφείς υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς με παραληρητική διαταραχή πρέπει να μην έχουν σημαντική έκπτωση νευρογνωσιακών λειτουργιών και κάποιοι υποστηρίζουν ότι αυτό είναι προαπαιτούμενο για την διάγνωση, αφού οι συστηματοποιημένες παραληρητικές ιδέες δεν συμβαδίζουν με τα νευρογνωσιακά ελλείμματα (Kunert et al., 2007).

Άλλωστε ένα από τα κλινικά χαρακτηριστικά της παραληρητικής διαταραχής είναι η απουσία σημαντικής λειτουργικής έκπτωσης. Παρότι υφίσταται εκτεταμένη βιβλιογραφία αναφορικά με τα νευρογνωσιακά ελλείμματα στη σχιζοφρένεια, ελάχιστες μελέτες έχουν αξιολογήσει τις νευρογνωσιακές διαταραχές σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή. Κάποιες από αυτές τις μελέτες αναφέρουν ήπια ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες και στην μνήμη μεταξύ ασθενών με παραληρητική διαταραχή και φυσιολογικών μαρτύρων, αλλά κάποιες άλλες

ανάφεραν μικρές διαφοροποιήσεις μεταξύ ασθενών με παραληρητική διαταραχή και ασθενών με παρανοϊκή σχιζοφρένεια, υποστηρίζοντας το συνεχές των ψυχωτικών συμπτωμάτων.

Προγενέστερες μελέτες δεν ανάδειξαν διαφοροποιήσεις μεταξύ ασθενών με παραληρητική διαταραχή και φυσιολογικών μαρτύρων (Evans et al., 1996), ενώ πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή υποστηρίζουν την ύπαρξη γνωσιακών ελλειμμάτων στις εκτελεστικές και μνημονικές λειτουργίες (Ibanez-Casas et al., 2013; Leposavić, et al., 2009; Yesilyurt et al., 2008).

Οι πρόσφατες και πιο εκτεταμένες μελέτες (Larcin et al. 2008; Grover et al., 2011) αναφέρουν ότι οι ασθενείς με παραληρητική διαταραχή είχαν παρόμοια νευρογνωσικά ελλείμματα σε σύγκριση με τους ασθενείς με παρανοϊκή σχιζοφρένεια. Πρότειναν ότι η ομοιότητα των νευρογνωσιακών προφίλ πιθανόν υποδηλώνει ότι παρόμοιοι υποκείμενοι βιολογικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για τα ελλείμματα στις δυο διαταραχές που ανήκουν στο παρανοϊκό φάσμα. Οι ασθενείς με παραληρητική διαταραχή είχαν μειωμένη ικανότητα γνωσιακής ευελιξίας, ταχύτητας επεξεργασίας πληροφοριών, ικανότητας μάθησης, ενημέρωσης με νέες πληροφορίες και αναστολής άχρηστων πληροφοριών, μνήμης και κριτικής ικανότητας (Ibanez-Casas et al., 2013).

Τα αποτελέσματα της μελέτης όπως ανέφεραν δεν συμφωνούσαν με την παραδοσιακή άποψη ότι οι ασθενείς με παραληρητική διαταραχή διατηρούν καλό επίπεδο νευρογνωσιακών λειτουργιών και ως προς τις εκτελεστικές λειτουργίες οι επιδόσεις τους τοποθετούνται στο ενδιάμεσο μεταξύ ασθενών με σχιζοφρένεια και μαρτύρων. Σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή με ενεργό ψυχοπαθολογία η δυσλειτουργία σε προμετωπιαίες δομές ήταν παρόμοια μ' αυτή που παρατηρείται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια (Oflaz et al., 2014). Προτάθηκε (Hui et al., 2015) η συνεκτίμηση και στις δυο διαταραχές της νευρογνωσιακής διάστασης. Ίδια πρόταση υπήρξε και από τους (de Portugal et al., 2013), που αναφέρθηκαν στην συμπερίληψη των νευρογνωσιακών ελλειμμάτων εντός του φάσματος της ψυχοπαθολογίας της παραληρητικής διαταραχής.

Νευροαπεικονιστικά ευρήματα

Παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας

Δυστυχώς δεν έχουν διεξαχθεί νευροαπεικο-

νιστικές μελέτες αποκλειστικά σε άτομα με παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας παρότι σε αναφορές περιστατικών ο εγκεφαλικός τραυματισμός μπορεί να συμβάλει στα παρανοϊκά συμπτώματα ή σε χαρακτηριστικά όπως η ζηλοτυπία. Σε προοπτική μελέτη 30 ετών σε ασθενείς με εγκεφαλικό τραυματισμό αναφέρθηκε υψηλή συχνότητα (8.3%) παρανοϊκής διαταραχής προσωπικότητας (Koronen et al., 2002).

Για την καχυποψία που αποτελεί κύριο χαρακτηριστικό της παρανοϊκής διαταραχής προσωπικότητας υπάρχουν ενδείξεις ότι αυτή σχετίζεται με την δραστηριότητα εγκεφαλικών δομών δεξιά κροταφικά, περιοχές που επίσης έχουν σχετιστεί με την επαγρύπνηση (Robertson and Garavan, 2004). Με τη μέθοδο της τρακτογραφίας οι Nakamura et al. (2005) επεσήμαναν συσχέτιση της καχυποψίας με μειωμένη συνδεσμικότητα μετωπιοκροταφικών δομών δεξιά μέσω της αγκιστρωτής δεσμίδας. Μελέτη των (Fisher et al., 2014) σε μη κλινικό πληθυσμό, αναφέρει ότι η καχυποψία σχετίζεται με πρώιμη ανίχνευση στην συναισθηματική πληροφορία κατά τη διάρκεια νευροψυχολογικής δοκιμασίας με παραλλαγή του Stroop task, που αντανάκλα στην εγκεφαλική ενεργοποίηση δεξιά κροταφικά. Αυξημένη καχυποψία σχετιζόταν με αυξημένο N200 δεξιά κροταφικά σε όλα τα ερεθίσματα, άσχετα από το συναισθηματικό φορτίο.

Επίσης η παράνοια αποτελεί την κλασική εκδήλωση της πρώιμης άνοιας (Eustace et al., 2002) και φαίνεται να επιπολάζει στους υπερήλικες (95 ετών) και σε νεώτερες ηλικίες φαινόταν ότι ήταν προάγγελος άνοιας (Östling and Skoog, 2002).

Ανατομικά νευροαπεικονιστικά ευρήματα στην παραληρητική διαταραχή (Πίνακας 2Α)

Νευρολογικές μελέτες που σκόπευαν να διευκρινίσουν την παθοφυσιολογία των παραληρητικών διαταραχών ανέφεραν την παρουσία ισχαιμικών εμφράκτων κροταφοβρεγματικά (Braun and Suffren, 2011; Vallar and Ronchi, 2009).

Σύμφωνα με πρόσφατο (2015) άρθρο ανασκόπησης, από τις 14 μελέτες που αναφέρονταν σε δομικές μεταβολές σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή, σε 4 περιπτώσεις ασθενών με παραληρητική διαταραχή σωματικού τύπου δεν αναδείχθηκαν δομικές εγκεφαλικές μεταβολές με τη χρήση MRI (Ota et al., 2003; Freudemann et al., 2010; Uezato et al., 2012). Σε αρκετές άλλες μελέτες αναδείχθηκε

διάχυτη εγκεφαλική ατροφία (Wada et al., 1999; Huber et al., 2008), καθώς και διεύρυνση όλων των κοιλιών (Narumoto et al., 2006).

Σε ότι αφορά στην αναζήτηση εγκεφαλικών περιοχών όπου εμφανίζονται δομικές εγκεφαλικές μεταβολές στην λευκή ουσία έχουμε αντικρουόμενα ευρήματα. Ελλείμματα στην λευκή ουσία στους μετωπιαίους λοβούς αναφέρθηκαν σε 3 ασθενείς, στους βρεγματικούς σε 2 και σε 1 δεξιά κροταφοβρεγματικά. Πρόσφατη μελέτη (Wolf et al., 2013) ανέφερε ογκομετρικά μείωση φαιάς ουσίας μετωποκροταφικά, στο ραβδωτό σώμα δεξιά και στον θάλαμο αριστερά και αύξηση λευκής ουσίας στο ραβδωτό άμφω σε 16 ασθενείς με παραληρητική διαταραχή σωματικού τύπου- παρασίτωση- σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες.

Μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης στην παραληρητική διαταραχή (Πίνακας 2B)

Μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης με SPECT ως αναφορές περιστατικών κατέδειξαν μεταβολές στην αιματική ροή στις κροταφοβρεγματικές περιοχές (Hayashi et al., 2004; Narumoto et al., 2006; Wada et al., 1999).

Σύμφωνα με πρόσφατο άρθρο ανασκόπησης (González-Rodríguez et al., 2015), αναζητώντας εξειδίκευση στις εγκεφαλικές περιοχές με μειωμένη εγκεφαλική αιματική ροή, σε 5 ασθενείς αυτή αναφέρθηκε για τις κροταφοβρεγματικές περιοχές (Wada et al., 1999; Ota et al., 2003; Hayashi et al., 2004) δεξιά κροταφικά (Narumoto et al., 2006), αριστερά κροταφοβρεγματικά (Hayashietal., 2004; Wada et al., 1999), και αυξημένη εγκεφαλική αιματική ροή αναφέρθηκε σε έναν ασθενή δεξιά κροταφικά (Uezato et al., 2012), και σε άλλον περιγράφηκε καθολική ασυμμετρία μετωποκροταφικά (Umezaki et al., 2013).

Επίσης δυσλειτουργία προμετωπιαίων (μειωμένη ενεργοποίηση του οπισθοπλάγιου προμετωπιαίου φλοιού αριστερά) αναφέρθηκε σε 9 ασθενείς με παραληρητική διαταραχή με τη χρήση fMRI κατά τη διάρκεια νευροψυχολογικής δοκιμασίας n-back (Oflaz et al., 2014). Στην ίδια μελέτη αναφέρθηκε αυξημένη ενεργοποίηση κροταφικά καθώς και αυξημένη ενεργοποίηση στην ατρακτοειδή έλικα και στην οπίσθια περιοχή της έλικας του προσαγωγίου.

Μεταβολές στην νευροαπεικόνιση στην παρα-

ληρητική διαταραχή

Σε μελέτη των Vicens και συν. (Vicens et al., 2016) με τη χρήση της ογκομετρίας (voxel-based morphometry) και της λειτουργικής νευροαπεικόνισης κατά τη διάρκεια νευροψυχολογικής δοκιμασίας n-back, αλλά και με μελέτη λειτουργικής συνδεσιμότητας με BOLD fMRI σε συνθήκες ηρεμίας, μελέτησαν 22 ασθενείς με παραληρητική διαταραχή. Ανάφεραν ως προς την ογκομετρία μείωση φαιάς ουσίας στις μέσες μετωπιαίες δομές και πρόσθια περιοχή της έλικας προσαγωγίου και αμφίπλευρα στην νήσο αποτυχία αποενεργοποίησης στις μέσες μετωπιαίες δομές και πρόσθια περιοχή της έλικας προσαγωγίου κατά τη διάρκεια της νευροψυχολογικής δοκιμασίας n-back καθώς και μείωση λειτουργικής συνδεσιμότητας- BOLD fMRI- σε συνθήκες ηρεμίας αμφίπλευρα στην νήσο.

Οι δομικές και λειτουργικές μεταβολές μεταξύ ασθενών με παραληρητική διαταραχή και μαρτύρων αφορούν: (α) σημαντικές ατροφίες στην πρόσθια περιοχή της έλικας προσαγωγίου / μέσο προμετωπιαίο φλοιό και αμφοτερόπλευρα στην νήσο (β) αποτυχία αποενεργοποίησης στις μέσες μετωπιαίες δομές και πρόσθια περιοχή της έλικας προσαγωγίου και (γ) μείωση λειτουργικής συνδεσιμότητας- BOLD fMRI- σε συνθήκες ηρεμίας αμφίπλευρα στην νήσο.

Ανατομικά νευροαπεικονιστικά ευρήματα στην σχιζοφρένεια

Οι Ha και συν. (Ha et al., 2004) με τη χρήση MRI σε 35 ασθενείς με παρανοϊκή σχιζοφρένεια ανάφεραν σημαντική φλοιώδη ατροφία στην νήσο και στον οπισθοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό αριστερά και στις μέσες μετωπιαίες και κροταφικές δομές καθώς και στην πρόσθια περιοχή της έλικας προσαγωγίου. Σε μελέτες με MRI σε σχιζοφρενείς ασθενείς η μείωση μεγέθους της άνω κροταφικής έλικας αριστερά σχετιζόταν με τα παραγωγικά συμπτώματα (Barta and Powers, 1990; Gaser, 2004; Nestor et al., 2007) διαταραχές της δομής και του περιεχομένου της σκέψης (McCarley, 1993), και με τα νευρογνωσιακά ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες (Nestor et al., 2007).

Οι Cascella και συν. (2012) με τη χρήση MRI σε 43 ασθενείς με σχιζοφρένεια ανάφεραν αρνη-

τική συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας των παραληρητικών ιδεών και του μεγέθους του αριστερού προτειχίσματος και της νήσου δεξιά. Στην σχιζοφρένεια αναφέρονται ατροφίες στην φαιά ουσία αμφοτερόπλευρα στη νήσο /κάτω μετωπιαία περιοχή, άνω κροταφική έλικα, πρόσθια περιοχή της έλικας προσαγωγίου/ μέσος μετωπιαίος φλοιός, θάλαμος και αριστερή αμυγδαλή. Στην λευκή ουσία αναφέρεται μείωση στην διημισφαιρική επικοινωνία, πρόσθια θαλαμική ακτινοβολία, κάτω επιμήκης δεσμίδα, κάτω μετωπιοιακή δεσμίδα, μεσολόβιο και ψαλίδα (Bora et al., 2011).

Μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης στην σχιζοφρένεια

Οι περισσότερες μελέτες σε σχιζοφρενείς ασθενείς με fMRI (Barch et al., 2001; Callicott, 1998; Driesen et al., 2008) καταδεικνύουν μειωμένη προμετωπιαία ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια νευροψυχολογικών δοκιμασιών που ελέγχουν την ενεργό μνήμη και τις εκτελεστικές λειτουργίες. Προηγούμενες μελέτες ανέφεραν ότι συμπτώματα αποδιοργάνωσης αλλά και διαταραχών της σκέψης σε σχιζοφρενείς ασθενείς σχετιζόνταν με μειωμένη ενεργοποίηση του οπισθοπλάγιου προμετωπιαίου φλοιού (Menon et al., 2001; Perlstein et al., 2001; Yoon et al., 2008).

Μελέτες λειτουργικής νευροαπεικόνισης στην σχιζοφρένεια διαπίστωσαν διαταραχές στην ενεργοποίηση της άνω κροταφικής έλικας κατά τη διάρκεια εκτελεστικών λειτουργιών (Gur et al., 2006), που σχετιζόταν με διαταραχές στη δομή της σκέψης (Kircher et al., 2001). Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια μελέτες υποστηρίζουν την μείωση ενεργοποίησης της πρόσθιας περιοχής της έλικας του προσαγωγίου (Honey et al., 2005; Neuhause et al., 2007), αλλά και αύξηση της ενεργοποίησης της οπίσθιας περιοχής που έχει αναφερθεί ότι σχετιζόταν με δικτυακού περιεχομένου παραληρητικές ιδέες (Blackwood et al., 2004).

Οι Menon και συν. (Menon et al., 2011) με τη χρήση MRI ανέφεραν ότι οι ιδέες συσχέτισης - αναφοράς σε ασθενείς με σχιζοφρένεια σχετιζόνταν με αυξημένη ενεργοποίηση του μέσου κοιλιακού και οπίσθιου μέσου προμετωπιαίου φλοιού, της πρόσθιας και οπίσθιας περιοχής της έλικας προσαγωγίου και του παράκεντρου λοβίου, περιοχές που έχουν ισχυρές συνδέσεις με δομές του μεταιχμιακού και του

ραβδωτού ντοπαμινεργικού συστήματος. Η ενεργοποίηση στην νήσο και στο κοιλιακό ραβδωτό σχετιζόταν με την βαρύτητα των παραληρητικών ιδεών.

Λειτουργικά νευροαπεικονιστικά ευρήματα στην σχιζοφρένεια

Παρότι οι σχιζοφρενείς ασθενείς ενεργοποιούσαν τον οπισθοπλάγιο προμετωπιαίο λιγότερο από τους μάρτυρες, ενεργοποιούσαν ισχυρά την πρόσθια περιοχή της έλικας προσαγωγίου, υποδεικνύοντας ότι στην σχιζοφρένεια διαταράσσεται ή αντιστρέφεται η λειτουργική συνδεσιμότητα των προμετωπιαίων και μεταιχμιακών δομών (Glahnet et al., 2005).

Ευρήματα από fMRI δείχνουν ότι εμφανίζονται περιοχές με σημαντικές διαφορές μεταξύ σχιζοφρενών και μαρτύρων κατά την διάρκεια νευροψυχολογικών δοκιμασιών n-backtask. Υποδεικνύουν υποενεργοποίηση στη σχιζοφρένεια, δηλαδή περιοχές που οι μάρτυρες ενεργοποιούσαν σημαντικά περισσότερο σε σύγκριση με τους ασθενείς (Pomarol-Clotet et al., 2010). Για παράδειγμα, έχει βρεθεί αποτυχία καταστολής του δυναμικού ηρεμίας σε σχιζοφρενείς συγκριτικά με συγγενείς τους 1^{ου} βαθμού και μάρτυρες σε περιοχές του οπίσθιου τμήματος της έλικας προσαγωγίου, μέσου προμετωπιαίου φλοιού και στο προσφηνειοειδές λόβιο (Whitfield-Gabrieli et al., 2009).

Ευρήματα λειτουργικής συνδεσιμότητας σε ασθενείς με σχιζοφρένεια

Σχετικά με τη λειτουργική συνδεσιμότητα σε συνθήκες ηρεμίας έχει βρεθεί σημαντικά αυξημένη συνδεσιμότητα στις μέσες προμετωπιαίες περιοχές σε συγγενείς και ασθενείς σε σύγκριση με μάρτυρες και επίσης σημαντικά αυξημένη στην οπίσθια περιοχή της έλικας προσαγωγίου και στο προσφηνειοειδές λόβιο σε ασθενείς σε σύγκριση με μάρτυρες (Whitfield-Gabrieli et al., 2009). Επίσης, έχει βρεθεί μειωμένη συνδεσιμότητα μεταξύ περιοχών της νήσου δεξιά και περιοχών του δυναμικού αδράνειας στην σχιζοφρένεια (Moran et al., 2013).

Συμπεράσματα

Η παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας σχετίζεται γενετικά και επιδημιολογικά με την σχιζοφρένεια λιγότερο ισχυρά σε σύγκριση με την σχιζοτύπη διαταραχή προσωπικότητας (σχήμα 3).

Οι ελάχιστες νευροβιολογικές μελέτες που αφιερώθηκαν αποκλειστικά ή πρωταρχικά στην παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας και οι ελλιπείς ενδείξεις για την αξιοπιστία και εγκυρότητα της διαταραχής, κυρίως λόγω του ότι η ιδιοσυγκρασιακή παράνοια από την οποία χαρακτηρίζονται οι ψυχιατρικοί ασθενείς φαίνεται να εξηγείται καλύτερα από άλλες ψυχιατρικές διαγνώσεις, οδήγησαν στην εξαίρεση της, ως διακριτή διαταραχή προσωπικότητας, από το αναθεωρημένο- υβριδικό μοντέλο διαταραχών προσωπικότητας του DSM-V (σχήμα 4), και στην υπαγωγή της στην κατηγορία “Personality Disorder Trait Specified” όπου ο κλινικός κατατάσσει την ιδιοσυγκρασιακή παράνοια.

Μελέτες γενετικής επιδημιολογίας υποστηρίζουν την οικογενή συσχέτιση της παρανοϊκής διαταραχής προσωπικότητας με την παραληρητική διαταραχή αλλά υπό την έννοια της γενετικής αιτιοπαθογένειας, η παραληρητική διαταραχή δεν φαίνεται ν' ανήκει στο σχιζοφρενικό φάσμα. Διερευνώντας όμως γενετικές συσχετίσεις μεταξύ της παραληρητικής διαταραχής και της παρανοϊκής σχιζοφρένειας προτάθηκε μια ανοσογενετική προσέγγιση στην αιτιοπαθογένεια των διαταραχών του παρανοϊκού φάσματος.

Μελέτες μοριακής γενετικής υποστηρίζουν ότι οι πολυμορφισμοί των γονιδίων DRD2, DRD3 είναι μέρη της γενετικής βάσης που προκαλεί την υπερλειτουργία του ντοπαμινεργικού συστήματος και συνεπώς τα παρανοϊκά συμπτώματα. Νευροφυσιολογικές μελέτες αναφέρουν διαταραχή στις οφθαλμικές κινήσεις παρακολούθησης σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή προτείνοντας εγκεφαλική δυσλειτουργία παρόμοια μ' αυτήν των ασθενών με σχιζοφρένεια. Νευροψυχολογικές μελέτες αναφέρουν ότι οι ασθενείς με παραληρητική διαταραχή είχαν παρόμοια νευρογνωσιακά ελλείμματα σε σύγκριση με τους ασθενείς με παρανοϊκή σχιζοφρένεια και η ομοιότητα των νευρογνωσιακών προφίλ πιθανόν υποδηλώνει ότι παρόμοιοι υποκείμενοι βιολογικοί παράγοντες είναι υπεύθυνοι για τα ελλείμματα στις δυο διαταραχές που ανήκουν στο παρανοϊκό φάσμα.

Ως προς τις νευροαπεικονιστικές μελέτες οι ανατομικές και λειτουργικές μεταβολές που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή ομοιάζουν με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια αλλά είναι λιγότερο εκτεταμένες (Πίνακας 3).

Λόγω της σημαντικής ετερογένειας που παρατηρείται στην διαγνωστική κατηγορία της παραληρητικής διαταραχής έχει προταθεί διαφορετικός τρόπος ταξινόμησης από αυτόν που χρησιμοποιείται στο ταξινομητικό σύστημα βάσει του περιεχομένου των παραληρητικών ιδεών (de Portugal et al., 2013). Η παρανοϊκή διάσταση της παραληρητικής διαταραχής σχετίζεται με προνοσηρή παρανοϊκή διαταραχή προσωπικότητας, αρνητικές εμπειρίες στην παιδική ηλικία, νομικά προβλήματα, σοβαρή έκπτωση λειτουργικότητας και πτωχή θεραπευτική συμμόρφωση και ανταπόκριση. Η γνωσιακή διάσταση σχετίζεται με έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών, χρήση τοξικών ουσιών, σωματική συννοσηρότητα, πιθανές οπτικές ψευδαισθήσεις, μειωμένη συννοσηρότητα με καταθλιπτικές διαταραχές και σοβαρή έκπτωση λειτουργικότητας. Η σχιζοειδική διάσταση απαντά σε ανύπαντρους ασθενείς και σχετίζεται με οικογενειακό ιστορικό σχιζοφρένειας, προνοσηρή προσωπικότητα πιο συχνά σχιζοειδική ή σχιζοτύπη, πιθανότητα ακουστικών ψευδαισθήσεων και δυσθυμίας. Η συναισθηματική διάσταση σχετίζεται με οικογενειακό ιστορικό κατάθλιψης, προνοσηρή ιδεοψυχαναγκαστική προσωπικότητα, σωματικού τύπου παραληρητικές ιδέες, απουσία παραληρητικών ιδεών αναφοράς, απτικές και οσφρητικές ψευδαισθήσεις, καταθλιπτικές και αγχώδεις διαταραχές και αυτοκτονικότητα.

Βιβλιογραφία

- Asarnow, R.F., Nuechterlein, K.H., Fogelson, D., Subotnik, K.L., Payne, D.A., Russell, A.T., Asamen, J., Kuppinger, H., Kendler, K.S., 2001. Schizophrenia and Schizophrenia-Spectrum Personality Disorders in the First-Degree Relatives of Children With Schizophrenia: The UCLA Family Study. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 581. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.6.581>
- Barch, D.M., Carter, C.S., Braver, T.S., Sabb, F.W., MacDonald, A., Noll, D.C., Cohen, J.D., 2001. Selective Deficits in Prefrontal Cortex Function in Medication-Naive Patients With Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 280. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.3.280>
- Barta PE, Pearson GD, Powers RE, Richards SS, Tune LE. Auditory hallucinations and smaller superior temporal gyral volume in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1990;147:1457–1462.
- Besteiro-González, J.L., Lemos-Giráldez, S., Muñoz, J., 2004. Neuropsychological, Psychophysiological, and Personality Assessment of DSM-IV Clusters of Personality Disorders. *Eur. J. Psychol. Assess.* 20, 99–105. <https://doi.org/10.1027/1015-5759.20.2.99>
- Blackwood, N.J., Bentall, R.P., Fytche, D.H., Simmons, A., Murray, R.M., Howard, R.J., 2004. Persecutory delusions and the determination of self-relevance: an fMRI investigation. *Psychol. Med.* 34, 591–596. <https://doi.org/10.1017/S0033291703008997>
- Bleuler, E., 1922. Die probleme der schizoidie und der syntonie. *Z. Für Gesamte Neurol. Psychiatr.* 78, 373–399. <https://doi.org/10.1007/BF02867623>
- Bora, E., Fornito, A., Radua, J., Walterfang, M., Seal, M., Wood, S.J., Yücel, M., Velakoulis, D., Pantelis, C., 2011. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: A multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr. Res.* 127, 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.020>
- Braun, C.M.J., Suffren, S., 2011. A general neuropsychological model of delusion. *Cognit. Neuropsychiatry* 16, 1–39. <https://doi.org/10.1080/13546800903442314>
- Callicott, J., 1998. Functional Magnetic Resonance Imaging Brain Mapping in Psychiatry: Methodological Issues Illustrated in a Study of Working Memory in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 18, 186–196. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(97\)00096-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(97)00096-1)
- Campana, A., Gambini, O., Scarone, S., 1998. Delusional disorder and eye tracking dysfunction: preliminary evidence of biological and clinical heterogeneity. *Schizophr. Res.* 30, 51–58. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(97\)00106-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(97)00106-0)
- Catalano, M., Nobile, M., Novelli, E., Nöthen, M.M., Smeraldi, E., 1993. Distribution of a novel mutation in the first exon of the human dopamine D4 receptor gene in psychotic patients. *Biol. Psychiatry* 34, 459–464. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90236-7](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90236-7)
- Chan, R.C.K., Huang, J., Wang, Y., Gong, Q., 2009. Psychological investigation of the “feeling of being seen through” in a non-clinical sample using an ERP paradigm. *Brain Res.* 1254, 63–73. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.11.085>
- Claridge, G., Hewitt, J.K., 1987. A biometrical study of schizotypy in a normal population. *Personal. Individ. Differ.* 8, 303–312. [https://doi.org/10.1016/0191-8869\(87\)90030-4](https://doi.org/10.1016/0191-8869(87)90030-4)
- Combs, D., 2004. The role of subclinical paranoia on social perception and behavior. *Schizophr. Res.* 69, 93–104. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00051-3](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00051-3)
- Coolidge, F.L., Segal, D.L., Appiequist, K., 2009. Working memory deficits in personality disorder traits: A preliminary investigation in a nonclinical sample. *J. Res. Personal.* 43, 355–361. <https://doi.org/10.1016/j.jrp.2008.12.039>
- Coolidge, F.L., Thede, L.L., Jang, K.L., 2004. Are Personality Disorders Psychological Manifestations of Executive Function Deficits? Bivariate Heritability Evidence from a Twin Study. *Behav. Genet.* 34, 75–84. <https://doi.org/10.1023/B:BEGE.0000009486.97375.53>
- Dawson, M.E., Schell, A.M., Hazlett, E.A., Nuechterlein, K.H., Filion, D.L., 2000. On the clinical and cognitive meaning of impaired sensorimotor gating in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 96, 187–197. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(00\)00208-0](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(00)00208-0)
- de Portugal, E., González, N., del Amo, V., Haro, J.M., Díaz-Caneja, C.M., de Dios Luna del Castillo, J., Cervilla, J.A., 2013. Empirical redefinition of delusional disorder and its phenomenology: the DELIREMP study. *Compr. Psychiatry* 54, 243–255. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.08.002>
- Debnath, M., Das, S.K., Bera, N.K., Nayak, C.R., Chaudhuri, T.K., 2006. Genetic Associations between Delusional Disorder and Paranoid Schizophrenia: A Novel Etiologic Approach. *Can. J. Psychiatry* 51, 342–349. <https://doi.org/10.1177/070674370605100602>
- Driesen, N.R., Leung, H.-C., Calhoun, V.D., Constable, R.T., Gueorguieva, R., Hoffman, R., Skudlarski, P., Goldman-Rakic, P.S., Krystal, J.H., 2008. Impairment of Working Memory Maintenance and Response in Schizophrenia: Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence. *Biol. Psychiatry* 64, 1026–1034. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.07.029>
- Erlenmeyer-Kimling, L., 1995. The New York High-Risk Project: Psychoses and Cluster A Personality Disorders in Offspring of Schizophrenic Parents at 23 Years of Follow-up. *Arch. Gen. Psychiatry* 52, 857. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1995.03950220067013>
- Eustace, A., Coen, R., Walsh, C., Cunningham, C.J., Walsh, J.B., Coakley, D., Lawlor, B.A., 2002. A longitudinal evaluation of behavioural and psychological symptoms of probable Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 17, 968–973. <https://doi.org/10.1002/gps.736>
- Evans, D., Paulsen, S., Jackuelyn, M., Heaton, K., Jeste, V., 1996. A clinical and neuropsychological comparison of delusional disorder and schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1996 Summer;8(3):281-6.
- Fisher, J.E., Miller, G.A., Sass, S.M., Siltan, R.L., Edgar, J.C., Stewart, J.L., Zhou, J., Heller, W., 2014. Neural correlates of suspiciousness and interactions with anxiety during emotional and neutral word processing. *Front. Psychol.* 5. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00596>
- Freudenmann, R.W., Kölle, M., Huwe, A., Luster, M., Reske, S.N., Huber, M., Lepping, P., Wolf, R.C., Schönfeldt-Lecuona, C., 2010. Delusional infestation: Neural correlates and antipsychotic therapy investigated by multimodal neuroimaging. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 34, 1215–1222. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.06.022>
- Gambini O, Colombo C, Cavallaro R, Scarone S., 1993. Smooth pursuit eye movements and saccadic eye movements in patients with delusional disorder. *Am J Psychiatry.* 1993

- Sep;150(9):1411-4.
- Garety, P.A., Freeman, D., 1999. Cognitive approaches to delusions: A critical review of theories and evidence. *Br. J. Clin. Psychol.* 38, 113–154. <https://doi.org/10.1348/014466599162700>
- Gaser, C., 2004. Neuroanatomy of “Hearing Voices”: A Frontotemporal Brain Structural Abnormality Associated with Auditory Hallucinations in Schizophrenia. *Cereb. Cortex* 14, 91–96. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhg107>
- Glahn, D.C., Ragland, J.D., Abramoff, A., Barrett, J., Laird, A.R., Bearden, C.E., Velligan, D.I., 2005. Beyond hypofrontality: A quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum. Brain Mapp.* 25, 60–69. <https://doi.org/10.1002/hbm.20138>
- Golimbet, V.E., Alfimova, M.V., Shchebatykh, T.V., Abramova, L.I., Kaleda, V.G., Rogae, E.I., 2004. Serotonin transporter polymorphism and depressive-related symptoms in schizophrenia. *Am. J. Med. Genet.* 126B, 1–7. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.20135>
- González-Rodríguez, A., Molina-Andreu, O., Penadé, R., Catalán, R., Bernardo, M., 2015. Structural and Functional Neuroimaging Findings in Delusional Disorder: Diagnostic and Therapeutic Implications. *Open Psychiatry J.* 9, 17–25. <https://doi.org/10.2174/1874354401509010017>
- Grover, S., Kulhara, P., Bhateja, G., Nehra, R., Kumar, S., 2011. A comparative study of cognitive deficits in patients with delusional disorder and paranoid schizophrenia. *Ind. Psychiatry J.* 20, 107. <https://doi.org/10.4103/0972-6748.102499>
- Gur, R.E., Calkins, M.E., Gur, R.C., Horan, W.P., Nuechterlein, K.H., Seidman, L.J., Stone, W.S., 2006. The Consortium on the Genetics of Schizophrenia: Neurocognitive Endophenotypes. *Schizophr. Bull.* 33, 49–68. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl055>
- Ha, T.H., Youn, T., Ha, K.S., Rho, K.S., Lee, J.M., Kim, I.Y., Kim, S.I., Kwon, J.S., 2004. Gray matter abnormalities in paranoid schizophrenia and their clinical correlations. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 132, 251–260. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.05.001>
- Hayashi, H., Oshino, S., Ishikawa, J., Kawakatsu, S., Otani, K., 2004. Paroxetine treatment of delusional disorder, somatic type. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 19, 351–352. <https://doi.org/10.1002/hup.590>
- Honey, G.D., Pomarol-Clotet, E., Corlett, P.R., Honey, R.A.E., Mckenna, P.J., Bullmore, E.T., Fletcher, P.C., 2005. Functional dysconnectivity in schizophrenia associated with attentional modulation of motor function. *Brain* 128, 2597–2611. <https://doi.org/10.1093/brain/awh632>
- Huber, M., Karner, M., Kirchlner, E., Lepping, P., Freudenmann, R.W., 2008. Striatal lesions in delusional parasitosis revealed by magnetic resonance imaging. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32, 1967–1971. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.09.014>
- Hui, C.L.M., Lee, E.H.M., Chang, W.C., Chan, S.K.W., Lin, J., Xu, J.Q., Chen, E.Y.H., 2015. Delusional disorder and schizophrenia: a comparison of the neurocognitive and clinical characteristics in first-episode patients. *Psychol. Med.* 45, 3085–3095. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001051>
- Ibanez-Casas, I., De Portugal, E., Gonzalez, N., McKenney, K.A., Haro, J.M., Usall, J., Perez-Garcia, M., Cervilla, J.A., 2013. Deficits in Executive and Memory Processes in Delusional Disorder: A Case-Control Study. *PLoS ONE* 8, e67341. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067341>
- Jang, K.L., Woodward, T.S., Lang, D., Honer, W.G., Livesley, W.J., 2005. The Genetic and Environmental Basis of the Relationship Between Schizotypy and Personality: A Twin Study. *J. Nerv. Ment. Dis.* 193, 153–159. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000154842.26600.bd>
- Kendler, K.S., 1984. An Independent Analysis of the Danish Adoption Study of Schizophrenia: VI. The Relationship Between Psychiatric Disorders as Defined by DSM-III in the Relatives and Adoptees. *Arch. Gen. Psychiatry* 41, 5–5. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1984.01790170029004>
- Kendler, K.S., Aggen, S.H., Neale, M.C., Knudsen, G.P., Krueger, R.F., Tambs, K., Czajkowski, N., Ystrom, E., Ørstavik, R.E., Reichborn-Kjennerud, T., 2015. A longitudinal twin study of cluster A personality disorders. *Psychol. Med.* 45, 1531–1538. <https://doi.org/10.1017/S0033291714002669>
- Kendler, K.S., Czajkowski, N., Tambs, K., Torgersen, S., Aggen, S.H., C. Neale, M., Reichborn-Kjennerud, T., 2006. Dimensional representations of DSM-IV Cluster A personality disorders in a population-based sample of Norwegian twins: a multivariate study. *Psychol. Med.* 36, 1583–1591. <https://doi.org/10.1017/S0033291706008609>
- Kendler, K.S., Heath, A., Martin, N.G., 1987. A genetic epidemiologic study of self-report suspiciousness. *Compr. Psychiatry* 28, 187–196. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(87\)90026-5](https://doi.org/10.1016/0010-440X(87)90026-5)
- Kendler, K.S., Myers, J., Torgersen, S., Neale, M.C., Reichborn-Kjennerud, T., 2007. The heritability of cluster A personality disorders assessed by both personal interview and questionnaire. *Psychol. Med.* 37, 655. <https://doi.org/10.1017/S0033291706009755>
- Kety, S.S., Rosenthal, D., Wender, P.H., Schulsinger, F., 1968. The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *J. Psychiatr. Res.* 6, 345–362. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(68\)90026-5](https://doi.org/10.1016/0022-3956(68)90026-5)
- Kiang, M., Kutas, M., Light, G.A., Braff, D.L., 2008. An Event-Related Brain Potential Study of Direct and Indirect Semantic Priming in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 165, 74–81. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07050763>
- Kinderman, P., Dunbar, R., Bentall, R.P., 1998. Theory-of-mind deficits and causal attributions. *Br. J. Psychol.* 89, 191–204. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.1998.tb02680.x>
- Kircher, T.T.J., Bulimore, E.T., Brammer, M.J., Williams, S.C.R., Broome, M.R., Murray, R.M., McGuire, P.K., 2001. Differential activation of temporal cortex during sentence completion in schizophrenic patients with and without formal thought disorder. *Schizophr. Res.* 50, 27–40. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00042-6](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00042-6)
- Koponen, S., Taiminen, T., Portin, R., Himanen, L., Isoniemi, H., Heinonen, H., Hinkka, S., Tenovuori, O., 2002. Axis I and II Psychiatric Disorders After Traumatic Brain Injury: A 30-Year Follow-Up Study. *Am. J. Psychiatry* 159, 1315–1321. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.8.1315>
- Kretschmer, E. (1925). *Physique and character*. London: Kegan

- Paul.
- Kunert, H.J., Norra, C., Hoff, P., 2007. Theories of Delusional Disorders. *Psychopathology* 40, 191–202. <https://doi.org/10.1159/000100367>
- Leposavić I, Leposavić L & Jašović-Gašić M, 2009. NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE OF DELUSIONAL DISORDER. *Psychiatria Danubina*, 2009; Vol. 21, No. 2, pp 166–173
- Li, X., Huang, J., Cheung, E.F.C., Gong, Q., Chan, R.C.K., 2011. Event-related potential correlates of suspicious thoughts in individuals with schizotypal personality features. *Soc. Neurosci.* 6, 559–568. <https://doi.org/10.1080/17470919.2011.568716>
- Linney, Y.M., Murray, R.M., Peters, E.R., MacDonald, A.M., Rijdsdijk, F., Sham, P.C., 2003. A quantitative genetic analysis of schizotypal personality traits. *Psychol. Med.* 33, 803–816. <https://doi.org/10.1017/S0033291703007906>
- Liu, Y., Shen, X., Zhu, Y., Xu, Y., Cai, W., Shen, M., Yu, R., Wang, W., 2007. Mismatch negativity in paranoid, schizotypal, and antisocial personality disorders. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 37, 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2007.03.001>
- Maier, W., Lichtermann, D., Minges, J., Heun, R., 1994. Personality Disorders Among the Relatives of Schizophrenia Patients. *Schizophr. Bull.* 20, 481–493. <https://doi.org/10.1093/schbul/20.3.481>
- McCarley, R.W., 1993. Auditory P300 Abnormalities and Left Posterior Superior Temporal Gyrus Volume Reduction in Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 50, 190. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1993.01820150036003>
- Menon, M., Schmitz, T.W., Anderson, A.K., Graff, A., Korostil, M., Mamo, D., Gerretsen, P., Addington, J., Remington, G., Kapur, S., 2011. Exploring the Neural Correlates of Delusions of Reference. *Biol. Psychiatry* 70, 1127–1133. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.037>
- Menon, V., Anagnoson, R.T., Mathalon, D.H., Glover, G.H., Pfefferbaum, A., 2001. Functional Neuroanatomy of Auditory Working Memory in Schizophrenia: Relation to Positive and Negative Symptoms. *NeuroImage* 13, 433–446. <https://doi.org/10.1006/nimg.2000.0699>
- Moran, L.V., Tagamets, M.A., Sampath, H., O'Donnell, A., Stein, E.A., Kochunov, P., Hong, L.E., 2013. Disruption of Anterior Insula Modulation of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 74, 467–474. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.02.029>
- Morimoto, K., 2002. Delusional Disorder Molecular Genetic Evidence for Dopamine Psychosis. *Neuropsychopharmacology* 26, 794–801. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00421-3](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00421-3)
- Nakamura, M., McCarley, R.W., Kubicki, M., Dickey, C.C., Niznikiewicz, M.A., Voglmaier, M.M., Seidman, L.J., Maier, S.E., Westin, C.-F., Kikinis, R., Shenton, M.E., 2005. Fronto-Temporal Disconnectivity in Schizotypal Personality Disorder: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Biol. Psychiatry* 58, 468–478. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.016>
- Narumoto, J., Ueda, H., Tsuchida, H., Yamashita, T., Kitabayashi, Y., Fukui, K., 2006. Regional cerebral blood flow changes in a patient with delusional parasitosis before and after successful treatment with risperidone: A case report. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 30, 737–740. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.029>
- Nestor, P.G., Onitsuka, T., Gurrera, R.J., Niznikiewicz, M., Frumin, M., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 2007. Dissociable contributions of MRI volume reductions of superior temporal and fusiform gyri to symptoms and neuropsychology in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 91, 103–106. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.11.025>
- Neuhaus, A.H., Koehler, S., Opgen-Rhein, C., Urbanek, C., Hahn, E., Dettling, M., 2007. Selective anterior cingulate cortex deficit during conflict solution in schizophrenia: An event-related potential study. *J. Psychiatr. Res.* 41, 635–644. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.06.012>
- Nicolson, R., Brookner, F.B., Lenane, M., Gochman, P., Ingraham, L.J., Egan, M.F., Kendler, K.S., Pickar, D., Weinberger, D.R., Rapoport, J.L., 2003. Parental Schizophrenia Spectrum Disorders in Childhood-Onset and Adult-Onset Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160, 490–495. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.3.490>
- O'Donnell, P., O'Donnell BF1, Shenton ME, McCarley RW, Faux SF, Smith RS, Salisbury DF, Nestor PG, Pollak SD, Kikinis R, Jolesz FA. The auditory N2 component in schizophrenia: relationship to MRI temporal lobe gray matter and to other ERP abnormalities. *Biol Psychiatry.* 1993 Jul 1-15;34(1-2):26-40.
- Oflaz, S., Akyuz, F., Hamamci, A., Firat, Z., Keskinlikci, C., Kilickesmez, O., Cihangiroglu, M., 2014. Working memory dysfunction in delusional disorders: An fMRI investigation. *J. Psychiatr. Res.* 56, 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.04.022>
- Östling, S., Skoog, I., 2002. Psychotic Symptoms and Paranoid Ideation in a Nondemented Population-Based Sample of the Very Old. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 53. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.59.1.53>
- Ota, M., Mizukami, K., Katano, T., Sato, S., Takeda, T., Asada, T., 2003. A case of delusional disorder, somatic type with remarkable improvement of clinical symptoms and single photon emission computed tomography findings following modified electroconvulsive therapy. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 27, 881–884. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00118-0](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00118-0)
- Papageorgiou, C., Lykouras, L., Alevizos, B., Ventouras, E., Mourtzouchou, P., Uzunoglu, N., Christodoulou, G.N., Rabavilas, A., 2005. Psychophysiological differences in schizophrenics with and without delusional misidentification syndromes: A P300 study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 593–601. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.01.016>
- Papageorgiou, C., Ventouras, E., Lykouras, L., Uzunoglu, N., Christodoulou, G.N., 2003. Psychophysiological evidence for altered information processing in delusional misidentification syndromes. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 27, 365–372. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(02\)00353-6](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(02)00353-6)
- Pasparakis, E., Koiliari, E., Zouraraki, C., Tsapakis, E.-M., Roussos, P., Giakoumaki, S.G., Bitsios, P., 2015. The effects of the CACNA1C rs1006737 A/G on affective startle modulation in healthy males. *Eur. Psychiatry* 30, 492–498. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.03.004>
- Perlstein, W.M., Carter, C.S., Noll, D.C., Cohen, J.D., 2001. Relation of Prefrontal Cortex Dysfunction to Working Memory and Symptoms in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 158, 1105–1113.

- <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1105>
- Pomarol-Clotet, E., Canales-Rodríguez, E.J., Salvador, R., Sarró, S., Gomar, J.J., Vila, F., Ortiz-Gil, J., Iturria-Medina, Y., Capdevila, A., McKenna, P.J., 2010. Medial prefrontal cortex pathology in schizophrenia as revealed by convergent findings from multimodal imaging. *Mol. Psychiatry* 15, 823–830. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.146>
- Prueter C, Becker S, Kawohl W, Kunert HJ, Lócke F, Norra C, Hoff P: Semantic priming in chronic paranoid and depressive patients: an event-related potential study. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 252:S20
- Riecher-Rossler, A., 2003. Late-Onset Schizophrenia Versus Paranoid Psychoses: A Valid Diagnostic Distinction? *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 11, 595–604. <https://doi.org/10.1176/appi.ajgp.11.6.595>
- Rosmond, R., Rankinen, T., Chagnon, M., Pérusse, L., Chagnon, Y., Bouchard, C., Björntorp, P., 2001. Polymorphism in exon 6 of the dopamine D2 receptor gene (DRD2) is associated with elevated blood pressure and personality disorders in men. *J. Hum. Hypertens.* 15, 553–558. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001231>
- Roussos, P., Bitsios, P., Giakoumaki, S.G., McClure, M.M., Hazlett, E.A., New, A.S., Siever, L.J., 2013. CACNA1C as a risk factor for schizotypal personality disorder and schizotypy in healthy individuals. *Psychiatry Res.* 206, 1–3. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.08.039>
- Roussos, P., Giakoumaki, S.G., Georgakopoulos, A., Robakis, N.K., Bitsios, P., 2011. The CACNA1C and ANK3 risk alleles impact on affective personality traits and startle reactivity but not on cognition or gating in healthy males: CACNA1C and ANK3 polymorphisms, and endophenotypes. *Bipolar Disord.* 13, 250–259. <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2011.00924.x>
- Sato, Y., Yabe, H., Todd, J., Michie, P., Shinozaki, N., Sutoh, T., Hiruma, T., Nashida, T., Matsuoka, T., Kaneko, S., 2003. Impairment in activation of a frontal attention-switch mechanism in schizophrenic patients. *Biol. Psychol.* 62, 49–63. [https://doi.org/10.1016/S0301-0511\(02\)00113-8](https://doi.org/10.1016/S0301-0511(02)00113-8)
- Serretti, A., Lattuada, E., Lorenzi, C., Lilli, R., Smeraldi, E., 2000. Dopamine receptor D2 Ser/Cys 311 variant is associated with delusion and disorganization symptomatology in major psychoses. *Mol. Psychiatry* 5, 270–274. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000726>
- Siever, L.J., 2005. Endophenotypes in the personality disorders. *Clin. Res.* 7, 13.
- Smyrnis, N., Avramopoulos, D., Evdokimidis, I., Stefanis, C.N., Tsekou, H., Stefanis, N.C., 2007. Effect of Schizotypy on Cognitive Performance and Its Tuning by COMT val158 Met Genotype Variations in a Large Population of Young Men. *Biol. Psychiatry* 61, 845–853. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.07.019>
- Stephens, D.A., Atkinson, M.W., Kay, D.W.K., Roth, M., Garside, R.F., 1975. Psychiatric Morbidity in Parents and Sibs of Schizophrenics and Non-Schizophrenics. *Br. J. Psychiatry* 127, 97–108. <https://doi.org/10.1192/bjp.127.2.97>
- Takayanagi, M., Wentz, J., Takayanagi, Y., Schretlen, D.J., Ceyhan, E., Wang, L., Suzuki, M., Sawa, A., Barta, P.E., Ratnanather, J.T., Cascella, N.G., 2013. Reduced anterior cingulate gray matter volume and thickness in subjects with deficit schizophrenia. *Schizophr. Res.* 150, 484–490. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.036>
- Thaker, G.K., Ross, D.E., Cassady, S.L., Adami, H.M., Medoff, D.R., Sherr, J., 2000. Saccadic eye movement abnormalities in relatives of patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 45, 235–244. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(99\)00193-0](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(99)00193-0)
- Tienari, P., Wynne, L.C., Läksy, K., Moring, J., Nieminen, P., Sorri, A., Lahti, I., Wahlberg, K.-E., 2003. Genetic Boundaries of the Schizophrenia Spectrum: Evidence From the Finnish Adoptive Family Study of Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 160, 1587–1594. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.9.1587>
- Torgersen, S., Lygren, S., Øien, P.A., Skre, I., Onstad, S., Edvardsen, J., Tambs, K., Kringle, E., 2000. A twin study of personality disorders. *Compr. Psychiatry* 41, 416–425. <https://doi.org/10.1053/comp.2000.16560>
- Uezato, A., Yamamoto, N., Kurumaji, A., Torihara, A., Umezaki, Y., Toyofuku, A., Nishikawa, T., 2012. Improvement of Asymmetrical Temporal Blood Flow in Refractory Oral Somatic Delusion After Successful Electroconvulsive Therapy: *J. ECT* 28, 50–51. <https://doi.org/10.1097/YCT.0b013e31822e581e>
- Umezaki, Y., Katagiri, A., Watanabe, M., Takenoshita, M., Sakuma, T., Sako, E., Sato, Y., Torihara, A., Uezato, A., Shibuya, H., Nishikawa, T., Motomura, H., Toyofuku, A., 2013. Brain perfusion asymmetry in patients with oral somatic delusions. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 263, 315–323. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0390-7>
- Vallar, G., Ronchi, R., 2009. Somatoparaphrenia: a body delusion. A review of the neuropsychological literature. *Exp. Brain Res.* 192, 533–551. <https://doi.org/10.1007/s00221-008-1562-y>
- Vicens, V., Radau, J., Salvador, R., Anguera-Camós, M., Canales-Rodríguez, E.J., Sarró, S., Maristany, T., McKenna, P.J., Pomarol-Clotet, E., 2016. Structural and functional brain changes in delusional disorder. *Br. J. Psychiatry* 208, 153–159. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.159087>
- Wada, T., Kawakatsu, S., Komatani, A., Okuyama, N., Otani, K., 1999. Possible association between delusional disorder, somatic type and reduced regional cerebral blood flow. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 23, 353–357. [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(98\)00098-0](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(98)00098-0)
- Webb, C.T., Levinson, D.F., 1993. Schizotypal and paranoid personality disorder in the relatives of patients with schizophrenia and affective disorders: a review. *Schizophr. Res.* 11, 81–92. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(93\)90041-G](https://doi.org/10.1016/0920-9964(93)90041-G)
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H.W., Milanovic, S., Tsuang, M.T., Faraone, S.V., McCarley, R.W., Shenton, M.E., Green, A.I., Nieto-Castanon, A., LaViolette, P., Wojcik, J., Gabrieli, J.D.E., Seidman, L.J., 2009. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 106, 1279–1284. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809141106>
- Wilke, I., Arolt, V., Rothermundt, M., Weitzsch, Ch., Hornberg, M., Kirchner, H., 1996. Investigations of cytokine production in whole blood cultures of paranoid and residual schizophrenic patients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 246, 279–284. <https://doi.org/10.1007/BF02190280>
- Winokur, G., 1985. Familial psychopathology in delusional disorder. *Compr. Psychiatry* 26, 241–248. [https://doi.org/10.1016/0010-440X\(85\)90069-0](https://doi.org/10.1016/0010-440X(85)90069-0)
- Wolf, R.C., Huber, M., Depping, M.S., Thomann, P.A., Karner, M., Lepping, P., Freudenmann, R.W., 2013. Abnormal gray

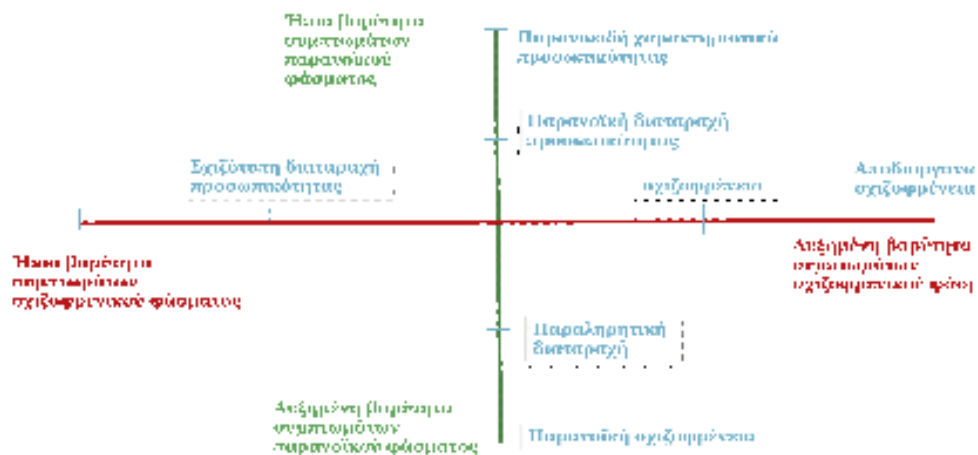
and white matter volume in delusional infestation. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 46, 19–24.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.06.004>

Yoon, J.H., Minzenberg, M.J., Ursu, S., Walters, R., Wendelken, C., Ragland, J.D., Carter, C.S., 2008. Association of Dorsolateral Prefrontal Cortex Dysfunction With Disrupted Coordinated Brain Activity in Schizophrenia: Relationship With Impaired Cognition, Behavioral Disorganization, and Global Function. *Am. J. Psychiatry* 165, 1006–1014.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07060945>

Zenner, M.-T., Nobile, M., Henningsen, R., Smeraldi, E., Civelli, O., Hartman, D.S., Catalano, M., 1998. Expression and characterization of a dopamine D4R variant associated with delusional disorder. *FEBS Lett.* 422, 146–150.
[https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(97\)01617-7](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(97)01617-7)

Zimbardo, P.G., Anderson, S., Kabat, L.G. Induced hearing deficit generates experimental paranoia. *Science.* 1981 Jun 26;212(4502):1529-31.

ΜΟΝΤΕΛΟ ΠΑΡΑΝΟΪΚΟΥ ΚΑΙ ΣΚΙΖΟΦΡΕΝΙΚΟΥ ΦΑΣΜΑΤΟΣ

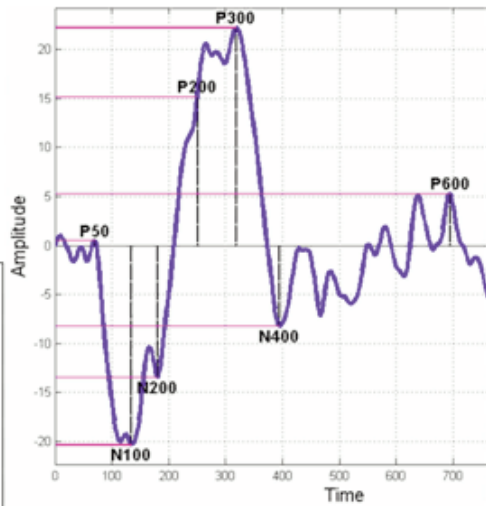
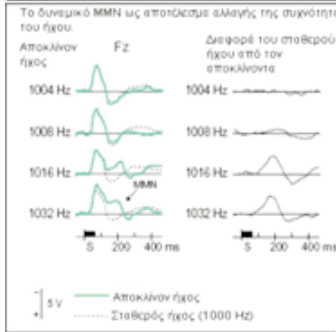


Σχ. 1. Μοντέλο (Συμά)

ΣΧΗΜΑ 1

ΗΛΕΚΤΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ -ΜΕΛΕΤΕΣ ΜΕ ΠΡΟΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΚΑ

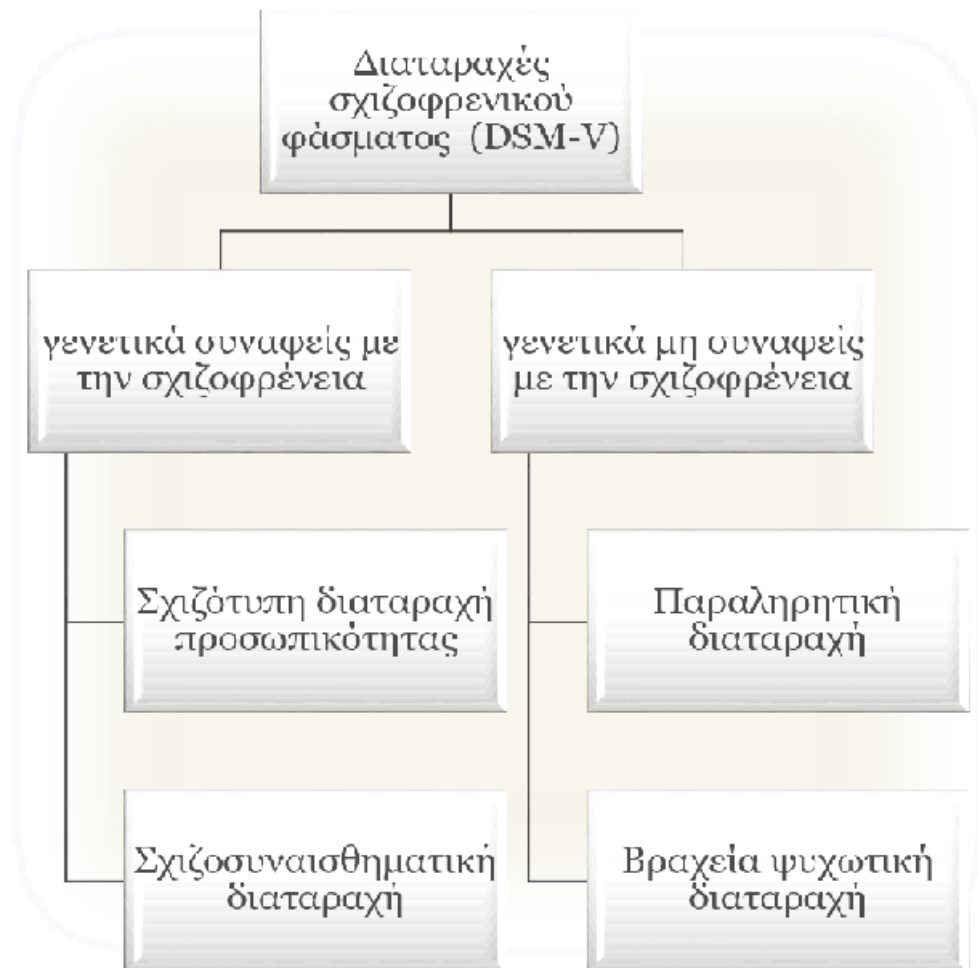
Δείκτης...	
P50	ασυνείδητης προσοχής
N100	συνείδητης επιλεκτικής προσοχής
P200	επικέντρωσης προσοχής
N200	αντίδρασης προσανατολισμού
P300	λειτουργικής μνήμης
N400	συντακτικής διάστασης της απάντησης
P600	σημαντικής διάστασης

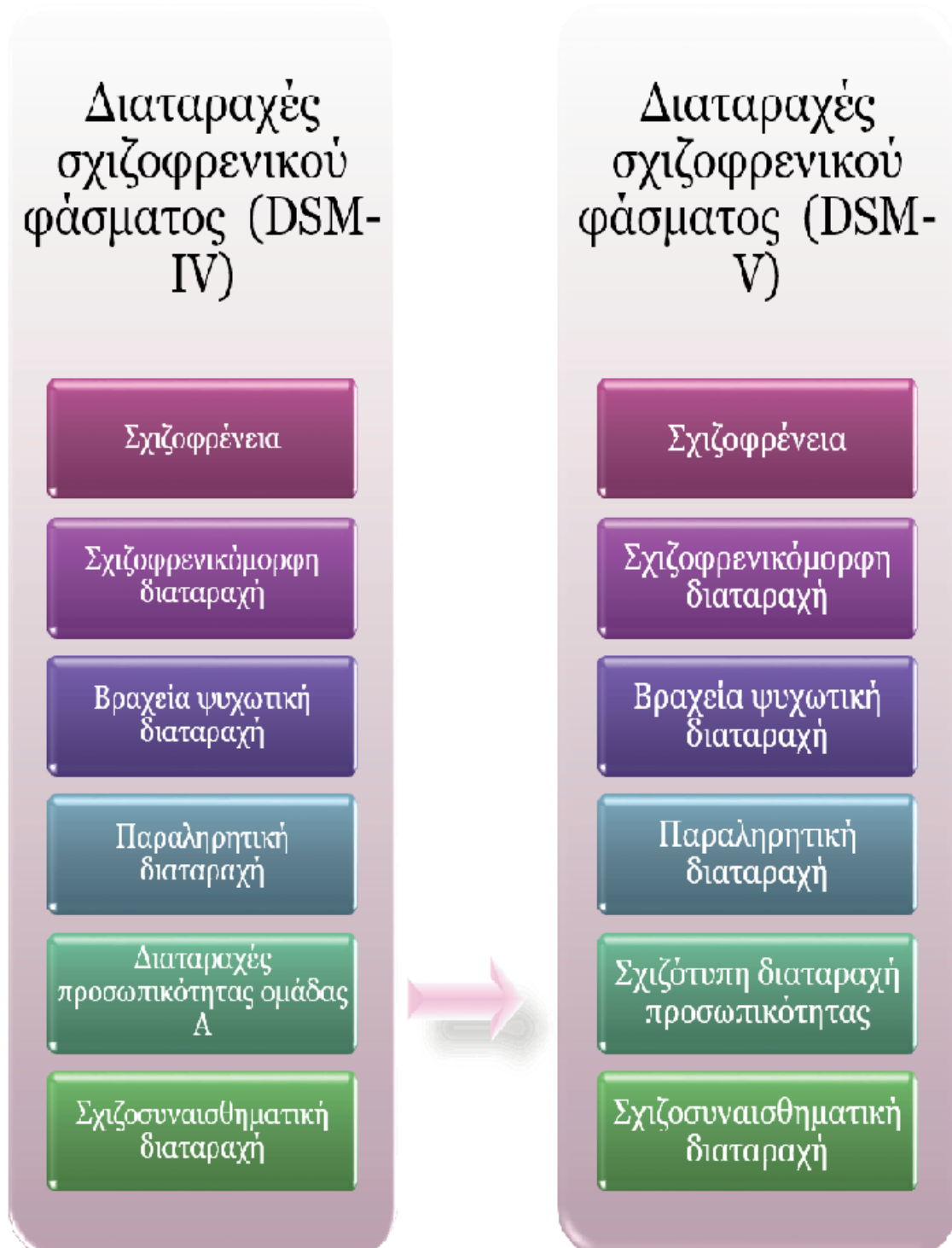


ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΑ ΑΚΟΥΣΤΙΚΑ ΠΡΟΚΑΤΑΔΥΝΑΜΙΚΑ ΣΤΗΝ ΣΧΙΣΟΦΡΕΝΕΙΑ

ΔΥΝΑΜΙΚΑ	ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	ΣΥΜΦΩΝΙΑ ΣΤΙΣ ΜΕΛΕΤΕΣ
P50/P1	ΜΕΛΙΣΜΕΝΗ ΑΠΚΡΙΣΗ	ΕΣΧΑΣΗ ΣΥΜΦΩΝΙΑ
N1	ΜΕΛΙΣΗ ΕΡΓΩΣ	ΣΥΜΦΩΝΙΑ
P2	ΜΕΛΙΣΗ Ή ΑΥΞΗΣΗ ΕΡΓΩΣ	ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΗ ΜΕΛΙΑ
MMN	ΜΕΛΙΣΗ ΕΡΓΩΣ	ΣΥΜΦΩΝΙΑ
P3	ΜΕΛΙΣΗ ΕΡΓΩΣ & ΑΥΞΗΣΗ ΑΔΕΛΑΦΟΚΙΝΗΣΕ ΧΡΩΜΑΤΩΝ	ΣΥΜΦΩΝΙΑ

Το δυναμικό N1 και το αρνητικό δυναμικό ασυμφωνίας ΑΔΑ υποδηλώνουν φαινόμενα συνείδητης επιλεκτικής προσοχής και των νευρωνικών συνδέσεων στις κροταφοβρεγματικές και προμετωπιαίες περιοχές.





Πίνακας 1: ΝΕΥΡΟΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑΡΑΛΗΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ

ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑΡΑΛΗΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΟ ΔΕΙΓΜΑ	ΕΥΡΗΜΑΤΑ
Ieste και συν. 1991	17 ασθενείς με παραληρητική διαταραχή	12 ασθενείς με παρανοϊκή σχιζοφρένεια	οι ασθενείς με παραληρητική διαταραχή είχαν μεγαλύτερη έκπτωση νευρογνωσιακών λειτουργιών (χαμηλότερες βαθμολογίες στην Halstead-Reitan Impairment Index), συγκριτικά με σχιζοφρενείς ασθενείς
Evans και συν. 1996	14 ασθενείς με παραληρητική διαταραχή	50 ασθενείς με σχιζοφρένεια	ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές ως προς την προσοχή, λεκτικές και κινητικές δεξιότητες, ψυχοκινητικότητα, μνήμη, αφαιρετική σκέψη και γνωστική ευελιξία. Οι βαθμολογίες στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες (Halstead-Reitan δοκιμασία) ήταν ελάχιστα καλύτερες στην ομάδα της παραληρητικής διαταραχής αλλά το μέγεθος του δείγματος δεν επέτρεπε στατιστική διαφοροποίηση
Fujii και συν. 1999	2 ασθενείς με ερωτομανιακό παραληρημα		με τη χρήση του Wisconsin Card Sorting Test (WCST) και κατέδειξαν έκπτωση στην γνωστική ευελιξία και συνενριμκή μάθηση και ανέφεραν ότι αυτά τα γνωστικά ελλείμματα πιθανόν συμβάλουν στην συντήρηση της παραληρητικής ιδέας
Copway και συν. 2002	10 ασθενείς με παραληρητική διαταραχή	φυσιολογικοί μάρτυρες	δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές στις αισθητηριακές ικανότητες και κρίση με τη χρήση του Iowa Gambling Task και πρότειναν ότι οι ασθενείς με παραληρητική διαταραχή μπορεί να έχουν γνωσιακό προφίλ που τους προδιαθέτει να βγάλουν συμπεράσματα με πολύ λιγότερα δεδομένα σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς
Parageorgiou και συν. 2003	9 ασθενείς με σύνδρομο παραληρητικής παραγνώρισης	11 μάρτυρες	ως προς την ενεργό μνήμη με το digit span test και ανέφεραν ότι οι ασθενείς εμφάνιζαν σημαντική έκπτωση
Bommer και Brune 2006	22 ασθενείς με παραληρητική διαταραχή	22 φυσιολογικοί μάρτυρες	οι ασθενείς έκαναν περισσότερα λάθη εμμονής σε σύγκριση με τους μάρτυρες, είχαν δυσκολίες στην κατανόηση των παροιμιών, αλλά φαινόταν να διατηρούν τις βασικές κοινωνικές γνωσιακές ικανότητες (ήπια έκπτωση)
Bommer και Brune 2007	22 ασθενείς με παραληρητική διαταραχή	ομάδα φυσιολογικών μαρτύρων	οι ασθενείς με παραληρητική διαταραχή και συνοσηρότητα κατάθλιψης έκαναν περισσότερα λάθη και περισσότερα λάθη εμμονής στο WCST σε σύγκριση με τους μάρτυρες
Larcin και συν. 2008	ασθενείς με παραληρητική διαταραχή	ασθενείς με παρανοϊκή και μη παρανοϊκή σχιζοφρένεια και μάρτυρες	όλες οι ομάδες ασθενών είχαν ελλείμματα στην προσοχή συγκριτικά με τους μάρτυρες, χωρίς να έχουν διαφορές μεταξύ τους και ως προς την λεκτική μάθηση και μνήμη οι ασθενείς με παραληρητική διαταραχή και με παρανοϊκή σχιζοφρένεια είχαν παρόμοιες επιδόσεις, χαμηλότερες σε σύγκριση με φυσιολογικούς μάρτυρες αλλά υψηλότερες σε σύγκριση με ασθενείς με μη παρανοϊκή σχιζοφρένεια
Leposavić και συν. 2009	30 ασθενείς με παραληρητική διαταραχή σε ύφεση	30 μάρτυρες	έκπτωση κυρίως στις δοκιμασίες προσοχής, λεκτικής μνήμης και στην ψυχοκινητικότητα
Bröne και συν. 2010	22 ασθενείς με παραληρητική διαταραχή		οι συμπεριφορές μακιαβελισμού (όρος που αναφέρεται σε συμπεριφορές που στοχεύουν στην εκμετάλλευση και την χειραγώγηση των άλλων) σχετίζονταν σημαντικά με τα λάθη εμμονής στο WCST
Grover και συν. 2011	20 ασθενείς με παραληρητική διαταραχή	20 ασθενείς με παρανοϊκή σχιζοφρένεια και 20 μαρτύρων	Σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς μάρτυρες οι ασθενείς με παραληρητική διαταραχή και οι ασθενείς με παρανοϊκή σχιζοφρένεια είχαν σημαντική έκπτωση στην προσοχή, οπτική μάθηση και μνήμη. Σε σύγκριση με τους ασθενείς με παρανοϊκή σχιζοφρένεια οι ασθενείς με παραληρητική διαταραχή είχαν μεγαλύτερη έκπτωση στην προσοχή, οπτική μάθηση και μνήμη, λεκτική ενεργό μνήμη και εκτελεστικές λειτουργίες.
Ibanez-Casas και συν. 2013	86 ασθενείς με παραληρητική διαταραχή	343 φυσιολογικούς μάρτυρες	οι ασθενείς με παραληρητική διαταραχή εμφάνιζαν έκπτωση των εκτελεστικών λειτουργιών και της μνήμης συγκριτικά με τους μάρτυρες
Oflaz και συν. 2014	9 ασθενείς με παραληρητική διαταραχή με ενεργό ψυχοπαθολογία	9 φυσιολογικούς μάρτυρες	ανάφεραν αυξημένο αριθμό λαθών και εκτεταμένη απορρόμηση των λειτουργιών της οπτικοχωρικής μνήμης εργασίας στο N-back task
Hui και συν. 2015	71 ασθενείς με παραληρητική διαταραχή	71 ασθενείς με σχιζοφρένεια (πρώτου επεισοδίου)	παρόμοια ελλείμματα σε τομείς εκτελεστικών λειτουργιών και ενεργού μνήμης μεταξύ των δυο ομάδων ασθενών και πρότειναν την συνεκτίμηση και στις δυο διαταραχές της νευρογνωσιακής διάτασης

ΚΡΙΤΗΡΙΑ	ΜΕΘΟΔΟΣ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ	ΑΣΦΚΝΣΣ ΜΕ ΠΑΡΑΛΗΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΓΡΑΦΑΧΗ	ΕΥΓΕΝΕΤΙΚΟ ΔΕΙΓΜΑ	ΣΥΦΗΜΑΤΑ
Ylft et al. συν. 1993	CT	21 ασθενείς με παρληρητική βλακτεργία	21 ασθενείς με παρληρητική βλακτεργία	η κλινική εξέταση των άνω άκρων έδειξε ασθενών με παρληρητική βλακτεργία είχαν ως ποσοστό ελαφριά συγγενικά έμφρακτα σε σύγκριση με το 2% των ασθενών με παρληρητική βλακτεργία
Bow and συν. συν. (1994)	MRI	26 ασθενείς με παρληρητική βλακτεργία	21 ασθενείς με παρληρητική βλακτεργία, 33 μλητρες	οι άνω άκρες έδειξαν έμφρακτα ασθενών με παρληρητική βλακτεργία είχαν διατηρήσει κλίμακων κλιμάκων σε σύγκριση με τους συγγενικά ασθενείς και είχαν διατηρήσει μικρότερο κλίμακων κλιμάκων σε σύγκριση με φυσιολογικούς μλητρες
Huber και συν. 2002	MRI	3 ασθενείς με παρληρητική βλακτεργία	3 με διακεκοπτή παρληρητική παροχέωση λήγα γενικής κεντρικής κατάστασης 3 με διακεκοπτή παρληρητική παροχέωση λήγα έλλειξη φτωχών κεντρικής βλακτεργίας	4 με διακεκοπτή παρληρητική παροχέωση λήγα γενικής κεντρικής κατάστασης είχαν βλάβες στο ροβινάκι διακεκοπτή παρληρητική βλακτεργία δεν είχαν οποιαδήποτε βλάβες
Ota et al. 2003, Alchana et al., 2005, Furudama et al. et al., 2006, Uzato et al., 2007	MRI	4 περιπτώσεις ασθενών με παρληρητική βλακτεργία συγγενικά υήκον		δεν αναβλήθηκαν δομικές αγγειακές μεταβολές
Miller et al., 1999, Wada et al. 1999, Huber et al., 2002 /Narimoto et al., 2006	MRI			βλάβες αγγειακής στροφής / κεντρικής διατήρησης άλλων των κλιμάκων

ΕΡΕΥΝΗΤΕΣ	ΜΕΘΟΔΟΣ ΝΕΥΡΩΔΗ ΠΕΙΚΟΝΙΣΗΣ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΑΡΑΔΗΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ	ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΟ ΔΕΙΓΜΑ	ΕΥΡΗΜΑΤΑ
Wada και συν. 1999	SPECT	1 ασθενής με παροληργιακή δυσταξία σχεματικό σύνδρομο		μειωμένη γλοβερλική αιμαιορροή στους κροταφικούς γυμναστές
Ότα και συν. 2008	SPECT	1 ασθενής με παροληργιακή δυσταξία σχεματικό σύνδρομο		μειωμένη γλοβερλική αιμαιορροή στους κροταφικούς γυμναστές
Narabayashi et al., 2006	SPECT	1 ασθενής με παροληργιακή δυσταξία σχεματικό σύνδρομο		αποθρομβωτική μείωση γλοβερλικής αιμαιορροής (c CBF)
Preussner et al. 2010	SPECT	1 ασθενής με παροληργιακή δυσταξία σχεματικό σύνδρομο		μειωμένη αιμαιορροή στην ντοριαμινεργιακή υποκορμικοβιβιακή ηρα και μειωμένη αιμαιορροή στα ραβδωτά και στην αγγειακή σφαιρίρα κροταφικά
Ofilm et al., 2014	fMRI	9 ασθενείς με παροληργιακή δυσταξία	9 φρονιλο γλαυκώ μειστορμαξ	μειωμένη ενεργότητα και αποθρομβωτικό περιμετωματικό φλοιώδικο κροταφικό σε σύγκριση με την ομάδα φρονιλο γλαυκώ μειστορμαξ

Πίνακας 3: ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΠΑΡΑΛΗΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΚΑΙ ΣΧΙΖΟΦΡΕΝΕΙΑ

	ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ	ΔΙΑΦΟΡΕΣ	ΣΧΟΛΙΑ
ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	Οι μέσες μετωπιαίες δομές και η πρόσθια περιοχή της έλικας προσαγωγίου καθώς και η νήσος είναι μεταξύ των πιο συχνά αναφερομένων περιοχών που παρατηρείται φλοιώδης ατροφία σε μεταanalύσεις με τη χρήση MRI σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, όπως και σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή.	Όμως υπάρχει διαφοροποίηση ως προς άλλες περιοχές που παρατηρείται φλοιώδης ατροφία μόνο σε σχιζοφρενείς ασθενείς, όπως οι ραχιαίες και κοιλιακές πλάγιες προμετωπιαίες περιοχές.	Οι ανατομικές μεταβολές που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή ομοιάζουν με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια αλλά είναι λιγότερο εκτεταμένες.
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΑ ΝΕΥΡΟΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	Στις λειτουργικές διαφοροποιήσεις με τη χρήση fMRI κατά τη διάρκεια της νευροψυχολογικής δοκιμασίας n-back καταδείχθηκε αποτυχία αποενεργοποίησης στις μέσες μετωπιαίες δομές και πρόσθια περιοχή της έλικας προσαγωγίου σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή, εύρημα που πλέον ανευρίσκεται συχνά σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.	Δεν αναδείχθηκαν σημαντικές διαφοροποιήσεις στην ενεργοποίηση περιοχών του οπισθοβελόνιου προμετωπιαίου φλοιού ή άλλων προμετωπιαίων δομών, αντίθετα απ' ότι παρατηρείται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια, όπου παρατηρείται υποδραστικότητα στις προμετωπιαίες περιοχές κατά τη διάρκεια νευροψυχολογικών δοκιμασιών.	Οι λειτουργικές μεταβολές που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή ομοιάζουν με αυτές που παρατηρούνται σε ασθενείς με σχιζοφρένεια.
ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΗΣ ΣΥΝΔΕΣΙΜΟΤΗΤΑΣ		Το εύρημα της μείωσης λειτουργικής συνδεσιμότητας - BOLD fMRI- σε συνθήκες ηρεμίας αμφίπλευρα στην νήσο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με παραληρητική διαταραχή δεν αναφέρεται για ασθενείς με σχιζοφρένεια, όπου τα ευρήματα που αναφέρονται για την λειτουργική συνδεσιμότητα είναι πολύπλοκα με μελέτες να υποστηρίζουν τόσο αύξηση όσο και μείωση αν και περισσότερο υποστηρίζεται η μείωση της λειτουργικής συνδεσιμότητας του εγκεφάλου, ιδιαίτερα στις μέσες μετωπιαίες δομές και λιγότερο συχνά στη νήσο, σε συνθήκες ηρεμίας.	Οι Nasrallah και συν. 1986 αναφέρθηκαν στην διαταραγμένη συνδεσιμότητα των φλοιϊκών δικτύων και συσχέτισαν την μειωμένη διημοσφαιρική μεταφορά πληροφοριών με τις παραληρητικές διαταραχές. Αναφορικά με τις παραληρητικές ιδέες ερευνητικές ενδείξεις υποστηρίζουν την διαταραχή συνδεσιμότητας μεταξύ του μετωπιαίου φλοιού, συννευρικών περιοχών και παραμεταχιαικών δομών που επφέρουν ασυμφωνία μεταξύ γνωσιακού αντιληπτικού και συναισθηματικού πεδίου, που υπό ειδικές συνθήκες μπορεί να επάγει παραληρητικές ιδέες.