

CORRELATOS CEREBRALES DE LOS DELIRIOS REFERENCIALES/DE PERSECUCIÓN EN LA ESQUIZOFRENIA: EXAMEN USANDO RMF Y UN PARADIGMA DE REALIDAD VIRTUAL DE UN VIAJE EN METRO**NEURAL CORRELATES OF REFERENTIAL/PERSECUTORY DELUSIONS IN SCHIZOPHRENIA: EXAMINATION USING FMRI AND A VIRTUAL REALITY UNDERGROUND TRAVEL PARADIGM**

Psychol Med (IF: 7,723; D1). 2022: 1-8
PubMed ID: 35730237; DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291722001751>

Paola Fuentes-Claramonte

FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona
CIBERSAM, ISCIII, Barcelona.

Pilar Salgado-Pineda

FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona
CIBERSAM, ISCIII, Barcelona.

Isabel Argila-Plaza

FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona.

María Ángeles García-León

FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona
CIBERSAM, ISCIII, Barcelona.

Núria Ramiro

Psychiatry Department, Hospital Sant Rafael, Barcelona.

Joan Soler-Vidal

FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona
CIBERSAM, ISCIII, Barcelona
Benito Menni Centre Assistencial en Salut Mental, Sant Boi de
Llobregat, Barcelona.

Auria Albacete

FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona
CIBERSAM, ISCIII, Barcelona

Nicolas Delgado

Qmenta, Barcelona.

Paulo Tavares

Qmenta, Barcelona.

María Llanos Torres

Hospital Mare de Dèu de la Mercé, Unitat Polivalent, Barcelona.

María Llanos Torres

Hospital Mare de Dèu de la Mercé, Unitat Polivalent, Barcelona

Amalia Guerrero-Pedraza

Benito Menni Centre Assistencial en Salut Mental, Sant Boi de Llobregat, Barcelona.

Francisco Portillo

Benito Menni Centre Assistencial en Salut Mental, Sant Boi de Llobregat, Barcelona.

Ester Boix

Mental Health Department, Hospital de Mataró, Mataró.

Josep Munuera

Diagnostic Imaging Department, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Antonio Arévalo

Hospital Sagrat Cor, Martorell, Barcelona.

Salvador Sarró

FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona. CIBERSAM, ISCIII, Barcelona.

Raymond Salvador

FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona. CIBERSAM, ISCIII, Barcelona.

Peter J. McKenna

FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona. CIBERSAM, ISCIII, Barcelona.
mckennapeter1@gmail.com

Edith Pomarol-Clotet

FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona. CIBERSAM, ISCIII, Barcelona.

Resumen

Los correlatos cerebrales de los delirios se han estudiado relativamente poco. Sin embargo, se ha descubierto que un paradigma de realidad virtual que simula un viaje en el metro de Londres evoca ideas de referencia tanto en sujetos sanos como en pacientes con esquizofrenia, lo que permite identificar las activaciones cerebrales en respuesta a estas experiencias.

Noventa pacientes con esquizofrenia/trastorno esquizoafectivo y 28 controles sanos se sometieron a una resonancia magnética funcional mientras veían versiones de realidad virtual de vagones del metro de Barcelona vacíos y llenos de personas. No hubo diferencias significativas en la activación entre los grupos al ver los vagones llenos. Sin embargo, los pacientes con delirios persecutorios mostraron una activación reducida en comparación con los que no tenían delirios en una región de la corteza temporal/occipital derecha. El hallazgo de esta activación reducida localizada cerca de la unión temporo-parietal derecha en pacientes con delirios persecutorios es de gran interés, ya que se considera que esta región desempeña un papel en la cognición social.

Palabras clave: delirios, esquizofrenia, realidad virtual, RMf

Abstract

The brain functional correlates of delusions have been relatively little studied. However, a virtual reality paradigm simulating travel on the London Underground has been found to evoke referential ideation in both healthy subjects and patients with schizophrenia, making brain activations in response to such experiences potentially identifiable.

Ninety patients with schizophrenia/schizoaffective disorder and 28 healthy controls underwent functional magnetic resonance imaging while they viewed virtual reality versions of full and empty Barcelona Metro carriages. There were no significant differences in activation between groups. However, patients with persecutory delusions showed a cluster of reduced activation compared to those without delusions in a region in the right temporal/occipital cortex. The finding of a cluster of reduced activation close to the right temporo-parietal junction in patients with persecutory delusions specifically is of potential interest, as this region is believed to play a role in social cognition.

Keywords: delusions, schizophrenia, virtual reality, fMRI

Introducción

Un síntoma importante, incluso definitorio, de la esquizofrenia son los delirios, creencias anormales que se mantienen con una convicción fija y que no son susceptibles de ser rebatidas. Aunque se pueden distinguir varios tipos de delirios en función de su contenido, dos de los más importantes son los persecutorios y los referenciales.

Durante muchos años la investigación sobre los delirios ha sido exclusivamente psicológica, y ha consistido en intentos de demostrar déficits o sesgos cognitivos asociados a la presencia del síntoma. Sin embargo, en los últimos años la neuroimagen funcional ha comenzado a identificar regiones cerebrales potencialmente asociadas al pensamiento delirante. La mayor parte de la investigación hasta la fecha se ha centrado en la teoría de Kapur (2003) sobre la “saliencia aberrante” de los delirios, que propone que un mal funcionamiento de la dopamina en el cerebro inducirá un estado en el que se asigna erróneamente una gran relevancia o saliencia a los estímulos neutros del entorno (dado que la función normal de la dopamina es precisamente señalar estímulos o eventos del entorno novedosos o relevantes para el individuo). Según esta teoría, tal estado es esencialmente equivalente al estado de ánimo delirante, y al identificar (erróneamente) como relevantes elementos neutros del entorno o interpretar comportamientos no dirigidos al individuo como relevantes para el mismo se facilita el desarrollo de los delirios de referencia y otros delirios.

Una de las estrategias para investigar los correlatos funcionales cerebrales de los delirios sería escanear a los pacientes mientras realizan tareas que provocan el pensamiento delirante. Hasta ahora solo se ha realizado un estudio de este tipo: Menon et al. (2011) escanearon a 14 pacientes con esquizofrenia con delirios de referencia y a 15 controles sanos mientras veían frases como “Él es perezoso” o “A ella le gusta beber café”, y tenían que indicar si sentían que las frases se referían específicamente a ellos. Los pacientes mostraron una menor activación que los controles en el córtex frontal medial, el estriado ventral y la ínsula.

Este pensamiento referencial también puede ser inducido mediante el uso de paradigmas de realidad virtual. Freeman et al. (2008) examinaron a sujetos sanos mientras llevaban puestas unas gafas que mostraban una simulación de un viaje en el metro de Londres. Durante el trayecto, los “avatares” (otros personajes presentes en la escena) miraban en diferentes direcciones de forma aleatoria y sonreían cuando su mirada se cruzaba con la del sujeto. Se encontró que los sujetos a menudo informaban de ideación referencial. Posteriormente, los autores demostraron que en pacientes con delirios esta ideación referencial era mucho más frecuente que en controles sanos (Freeman et al., 2010).

Desde FIDMAG se ha desarrollado una versión de la tarea de Freeman et al. (2008) para ser empleada durante la resonancia magnética funcional. Nuestra hipótesis es que la experiencia de este entorno de realidad virtual se asociará con diferencias en actividad cerebral en pacientes con esquizofrenia y controles sanos y que estas diferencias se asociarán a la presencia de delirios referenciales o persecutorios.

Método

Participantes

Un total de 90 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo según DSM-V fueron reclutados en los hospitales Benito Menni CASM, Sant Rafael, Sagrat Cor de Martorell y Mare de Deu de la Mercé. También se incluyeron 28 controles sanos reclutados entre el personal no clínico que trabaja en los hospitales y la población general. Todos los participantes eran diestros y tenían un CI superior a 70 evaluado con el Test de Acentuación de Palabras (TAP; Gomar et al., 2011) y el WAIS-III (subtests de Vocabulario, Semejanzas, Matrices y Cubos). Los dos grupos estaban emparejados por edad, sexo y CI. Todos los participantes dieron su consentimiento-

to por escrito. El estudio fue aprobado por el comité ético del grupo de hospitales Hermanas Hospitalarias.

Al grupo de pacientes se les evaluó con los siguientes instrumentos: la subescala de delirios de la Escala de Calificación de Síntomas Psicóticos (PSYRATS-D; Haddock et al., 1999) para evaluar la presencia y gravedad de los delirios; la Escala de Entrevista de Ideas de Referencia (IRIS; Wong et al., 2012) para evaluar la presencia y gravedad de las ideas de referencia; y la escala PANSS (Kay et al., 1987) para proporcionar una indicación de los niveles generales de psicopatología.

Procedimiento

Durante la sesión de escáner todos los participantes realizaron la tarea del viaje en metro (Figura 1). En esta tarea, los participantes veían, desde una perspectiva de primera persona, un vagón virtual modelado a partir del metro de Barcelona. La tarea duraba 11 minutos y consistía en 12 bloques alternantes en los que el vagón estaba “lleno” o “vacío”. En la condición de “lleno” varias personas virtuales entraban en el tren y realizaban acciones como moverse, hacer gestos con las manos, cruzar las piernas, etc. Las acciones no eran abiertamente agresivas u hostiles, pero estaban diseñadas para ser lo suficientemente ambiguas como para poder evocar referencialidad y/o paranoia. Durante la condición “vacío” el participante estaba solo en el vagón, y para compensar la mayor complejidad visual de la condición “lleno”, se mostraban anuncios en las paredes y los monitores del vagón. Al salir del escáner los participantes completaron la Escala de Paranoia Social Estado (SSPS; Freeman et al., 2007), que evaluaba la presencia e intensidad de las ideas de referencia durante el viaje en el metro virtual.

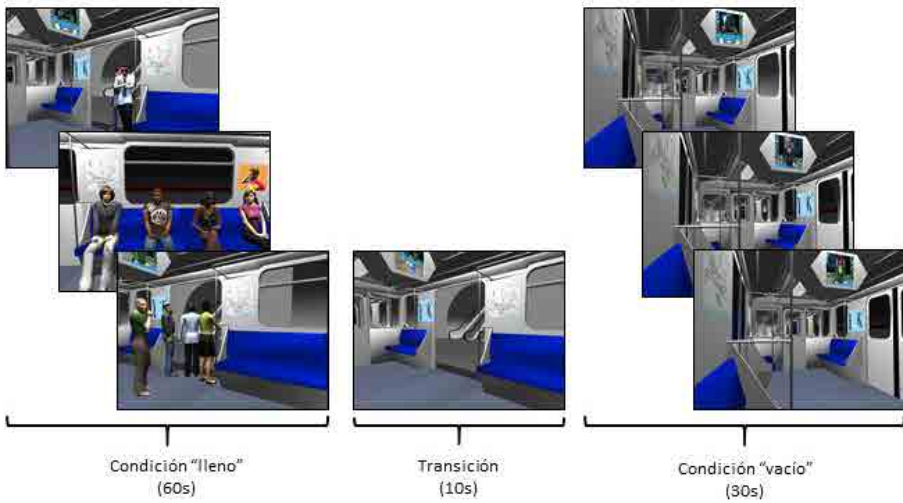


Figura 1:

Tarea de realidad virtual del viaje en metro. La tarea simula un viaje en el metro de Barcelona desde una perspectiva en primera persona, formada por bloques en los que los participantes estaban acompañados por personas virtuales y bloques en los que estaban solos. (Adaptado de Fuentes-Claramonte et al., 2022).

Análisis

El análisis estadístico se realizó mediante un modelo lineal general (MLG). Para cada sujeto se crearon regresores separados para los bloques “lleno” y “vacío”. Se ajustaron los MLG para generar mapas de activación individuales para el contraste lleno>vacío. Los análisis de segundo nivel (grupo) se realizaron dentro del módulo FEAT mediante MLGs de efectos mixtos. Todas las pruebas estadísticas se llevaron a cabo a nivel de grupo con un valor p corregido de 0,05 utilizando métodos de campos aleatorios gaussianos. Se utilizó un umbral de $z > 3.1$ ($p < 0,001$) para definir el conjunto inicial de clústeres.

Resultados

Lo datos sociodemográficos de la muestra se muestran en la Tabla 1. Todos los pacientes recibían medicación antipsicótica: 5 antipsicóticos típicos, 70 antipsicóticos atípicos y 13 ambos.

Tabla 1. Datos sociodemográficos y clínicos de los grupos de esquizofrenia y control.

Variable	Esquizofrenia (n=90)	Controles (n=28)
Sexo (M/F)	55/35	17/11
Edad	M=43,13; DT=10,88	M=38,86; DT=13,78
CI premórbido	M=98,48; DT=9,12)	M=101,11; DT=7,26
PSYRATS-D	Mediana=0; RIQ=13	
IRIS	Mediana=7,5; RIQ=24	
PANSS Total	M=55,19; DT=15,46	
PANSS Positivo	M=12,4; DT=4,62	
PANSS Negativo	M=16,76; DT=7,09	
PANSS Psicopatología General	M=26,03; DT=7,33	
Duración de la enfermedad (años)	M=18,85; DT=11,48	
Dosis de antipsicóticos (equivalentes CPZ)	M=439,17; DT=326,2	

Nota. Los valores son medias (M) y desviación típica (DT), o medianas y rangos intercuartiles (RIQ) para distribuciones asimétricas.

La tarea del metro evocó ideación referencial, según el cuestionario SSPS, tanto en los pacientes como en los controles sanos (pacientes = 17,11 (dt=10,36); controles = 17,75 (dt=10,22); $p=.77$). Además, se encontró correlación significativa entre la puntuación de la SSPS y la puntuación de la IRIS ($r=0,41$; $p<.001$), con una tendencia a la correlación también con la puntuación de la PSYRATS-D ($r=0,19$; $p=.07$).

La activación cerebral para el contraste de interés (“lleno”>“vacío”) fue similar en pacientes y controles, incluyendo áreas del córtex occipital, el giro fusiforme, el cuneo y precuneo, el córtex temporal medio y superior y el giro supramarginal. También se encontró activación en el giro precentral, el córtex frontal inferior, el polo temporal y el córtex frontal medial. A nivel subcortical se encontró activación en el tálamo, mesencéfalo, hipocampo, amígdala y en los ganglios basales. No se encontraron diferencias en activación cerebral entre pacientes y controles.

Relación con las ideas de referencia en el grupo de pacientes

En primer lugar, las puntuaciones en el SSPS se emplearon para separar los pacientes que reportaron ideación referencial/persecutoria durante la tarea ($n=54$, que puntuaron 11 o más en la escala) y los que no tuvieron ideación ($n=35$, que puntuaron 10 que es la puntuación mínima). Los dos grupos eran equivalentes en cuanto a sexo, edad y CI premórbido. Los resultados no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

La escala IRIS permitió dividir la muestra en 37 pacientes libres de ideas de referencia y 52 pacientes con ideas de referencia con distinto nivel de gravedad. En este caso los resultados tampoco mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Por último se empleó la PSYRATS-D que mostró una clara evidencia de bimodalidad con 46 pacientes que puntuaban 0 en todos los ítems y 46 pacientes que puntuaban 6 o más. La comparación entre los pacientes con y sin delirios no mostró diferencias significativas. Sin embargo, de la muestra de pacientes con delirios se identificaron a 28 con delirios persecutorios (equivalentes a los 46 pacientes sin delirios en términos de sexo, edad y CI premórbido). En este caso la comparación de la activación cerebral entre los pacientes con delirios de persecución y los pacientes sin delirios mostró una región de hipoactivación en los pacientes con delirios persecutorios en el córtex temporal posterior medio y el córtex occipital medio.



Figura 2:

Región en el córtex temporal medio y occipital medio derecho que muestra hipoactivación en los pacientes con delirios persecutorios comparados con pacientes sin delirios. (Extraído de Fuentes-Claramonte et al., 2022).

Discusión

En el presente estudio los grupos de controles y pacientes con esquizofrenia mostraron un patrón amplio de activación cerebral durante la presentación de escenas de realidad virtual que evocaron ideación de referencia en ambos grupos. Las activaciones relacionadas con la tarea se observaron en el córtex occipital, tal y como se esperaba dada la complejidad de los estímulos visuales presentados en la tarea, pero también se observaron activaciones en el precuneo, el córtex parietal inferior y el giro angular entre otras regiones. No se encontraron diferencias en activación entre pacientes y controles. Sin embargo, los pacientes con delirios persecutorios mostraron activación reducida en comparación con aquellos sin delirios, en un clúster en el temporal posterior derecho y el córtex occipital lateral.

Esta región es próxima a la unión temporoparietal, una región que ha atraído gran interés debido a su aparente papel en un conjunto diverso de funciones cognitivas de alto nivel (Decety y Lamm, 2007; Eddy, 2016). Estas incluyen la conciencia del propio cuerpo y su ubicación en el espacio, la imitación de acciones, la teoría de la mente (Eddy, 2016) y posiblemente también otros aspectos de la cognición social (Decety y Lamm, 2007). Aunque es un hallazgo que tendría que confirmarse en otros estudios, provisionalmente sugiere que el mantenimiento de los delirios persecutorios se asocia con una actividad alterada de una parte del cerebro implicada, entre otras cosas, en la teoría de la mente. Además, este hallazgo encajaría con la influyente propuesta de Frith (1992) de que los delirios persecutorios y referenciales reflejan una capacidad deteriorada para interpretar correctamente los estados mentales de los demás, lo que lleva a inferencias erróneas sobre sus intenciones.

www.fidmag.org

Bibliografía

Decety, J., & Lamm, C. (2007). The role of the right temporoparietal junction in social interaction: How low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neuroscientist*, 13, 580–593.

Eddy, C. M. (2016). The junction between self and other? Temporo-parietal dysfunction in neuropsychiatry. *Neuropsychologia*, 89, 465–477.

Freeman, D., Pugh, K., Antley, A., Slater, M., Bebbington, P., Gittins, M., ...Garety, P. (2008). Virtual reality study of paranoid thinking in the general population. *British Journal of Psychiatry*, 192, 258–263.

Freeman, D., Pugh, K., Vorontsova, N., Antley, A., & Slater, M. (2010). Testing the continuum of delusional beliefs: An experimental study using virtual reality. *Journal of Abnormal Psychology*, 119, 83–92.

Frith, C. D. (1992). *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Hove: Erlbaum, UK: Taylor & Francis.

Fuentes-Claramonte, P., Salgado-Pineda, P., Argila-Plaza, I., García-León, M. Á., Ramiro, N., Soler-Vidal, J., ... & Pomarol-Clotet, E. (2022). Neural correlates of referential/persecutory delusions in schizophrenia: examination using fMRI and a virtual reality underground travel paradigm. *Psychological medicine*, 1–8.

Gomar, J. J., Ortiz-Gil, J., McKenna, P. J., Salvador, R., Sans-Sansa, B., Sarro, S., ... Pomarol-Clotet, E. (2011). Validation of the word accentuation test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophrenia Research*, 128, 175–176.

Haddock, G., McCarron, J., Tarrier, N., & Faragher, E. B. (1999). Scales to measure dimensions of hallucinations and delusions: The psychotic symptom rating scales (PSYRATS). *Psychological Medicine*, 29, 879–889.

Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160, 13–23.

Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13, 261–276.

Menon, M., Schmitz, T. W., Anderson, A. K., Graff, A., Korostil, M., Mamo, D., ... Kapur, S. (2011). Exploring the neural correlates of delusions of reference. *Biological Psychiatry*, 70, 1127–1133.

Wong, G. H., Hui, C. L., Tang, J. Y., Chiu, C. P., Lam, M. M., Chan, S. K., ...Chen, E. Y. (2012). Screening and assessing ideas and delusions of reference using a semi-structured interview scale: A validation study of the ideas of reference interview scale (IRIS) in early psychosis patients. *Schizophrenia Research*, 135, 158–163.