



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Correlats cerebrals del Trastorn Delirant mitjançant Ressonància Magnètica

Víctor Vicens Soler

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



Programa de Doctorat: Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut

Universitat de Barcelona

Títol: Correlats cerebrals del Trastorn Delirant mitjançant Ressonància Magnètica

Memòria de tesi doctoral presentada per **Víctor Vicens Soler** per optar al grau de
doctor per la Universitat de Barcelona

Directora de tesi: Dra. Edith Pomarol Clotet

Director de tesi: Dr. Joaquim Raduà Castaño

Tutor: Dr. David Bartrés Faz

Març de 2021

Agraïments

Prefaci

Aquesta tesi és el resultat de molts anys de treball i interès genuí pel Trastorn Delirant, antigament conegut com a Paranoia, un trastorn psiquiàtric consistent en la presència de deliris sense altres símptomes psicòtics com al·lucinacions. Per mi, aquest ha tingut sempre un regust a la vegada de novel·la negra i de manual de psiquiatria del segle XIX, entre altres coses a causa de l'escassa quantitat d'estudis científics moderns sobre el tema, que contrasta amb l'abundant literatura que havia generat durant el segle XIX.

Des del primer pacient amb Trastorn Delirant que vaig entrevistar quan era un resident de psiquiatria de segon any, em vaig adonar que em topava amb una sèrie de reptes que el feien únic: En primer lloc, la necessitat de dur a terme una mena d'investigació policial, per tal de fer aflorar, a l'entrevista, els deliris que tan curiosament guardaven els pacients. En segon lloc, el repte d'establir una relació metge-pacient que em permetés dur a terme un pla terapèutic en un ambient de col·laboració, amb vista a una bona evolució a llarg termini. Aquesta "aliança" amb el pacient afecte de Trastorn Delirant ha sigut clau per a fer possible aquesta tesi, especialment quan hem demanat als pacients que participessin en aquesta recerca, signessin consentiments i col·laboressin en els llargs estudis neuropsicològics i de neuroimatge. Em sento molt

orgullós d'haver mantingut una relació ètica i cordial amb els pacients que han participat voluntàriament en aquest estudi.

El tercer repte amb el qual em vaig trobar és el que probablement em va empènyer a dur a terme aquesta recerca: l'escepticisme dels meus companys de feina. Molts psiquiatres, al comentar els casos amb l'equip de treball, posaven en dubte el diagnòstic ("al final serà una esquizofrènia"), el tractament ("no responen a res"), o fins i tot que aconseguís reclutar una mostra suficient per a fer un estudi ("no col·laboraran"). Ràpidament, em vaig adonar que no tenia massa arguments per contestar, ja que la literatura científica era més aviat escassa, especialment pel que fa a estudis, amb pacients i controls, de marcadors biològics (neuroimatge i neuropsicologia sobretot). El camp de la neuroimatge, en concret, estava totalment orfe d'estudis mitjanament rigorosos.

La possibilitat de dur a terme l'estudi a la unitat de recerca FIDMAG de Sant Boi, que em va obrir les portes des de la meua arribada a l'hospital Benito Menni com a adjunt de la planta d'aguts, i posteriorment l'obtenció d'un contracte Rio Hortega per a la recerca, van permetre que pogués engegar aquest treball amb totes les garanties.

Agraïments:

Dels meus anys com a resident, he d'agrair especialment al Dr. Narcís Cardoner i a la Dra. Rosa Hernández el seu ensenyament i mentoratge, així com que m'introduïssin per primer cop al món de la recerca i en concret en el de la neuroimatge.

Posteriorment, ja a l'Hospital Benito Menni, vaig tenir la sort d'incorporar-me a un equip de recerca que em va permetre dur a terme el meu treball en la línia que més em va interessar, però que a més em va donar el suport necessari en tot moment.

En concret, he d'agrair a l'Edith Pomarol, codirectora d'aquesta tesi, la seva perseverança i força a l'hora de portar-me, a mi i a tants d'altres, del món de la clínica al món de la recerca, fent possible compaginar ambdues activitats, en benefici de tots.

Agraeixo també al Salva Sarró la seva amabilitat i pragmatisme en tot moment, així com la seva inesgotable capacitat d'ajudar-me a trobar nous candidats per a l'estudi.

Al Peter McKenna, agrair-li que hagi volgut dur a terme aquest treball juntament amb mi. Literalment, conduint de Sant Boi als diversos llocs on vam visitar els esmunyedissos pacients amb Trastorn Delirant, entrevistant tots i cadascun d'ells conjuntament. També, li agraeixo el seu rigor a l'hora de seleccionar i descartar candidats. Amb això sempre ens hem entès.

També, em sento molt afortunat de poder dir que el meu amic de la universitat, de la residència de psiquiatria, i del món de la recerca, ha acabat sent el meu mestre i codirector de tesi. Ell ha fet possible que, malgrat els canvis pels quals he passat els darrers anys, hagi pogut dur a bon port aquest projecte. Gràcies, Quim!

Dedico aquest treball a les meves àvies Mamata i Roser, que segur que ara estarien ben orgulloses del seu nét.

Al meu pare, Albert, i a la meva mare, Glòria, que ja sap el que suposa escriure una tesi doctoral amb dos fills corrent per casa.

Finalment, a la Clara, el Jan i la Gina, que dormen dolçament mentre escric aquestes línies. Us estimo.

There is doubtless a group of cases where a lasting, unshakable system of delusions clearly recognizable from the beginning, gradually developing, while presence of mind and the order of the train of thought are completely conserved. It is for these forms which I want to reserve the name of paranoia.

Emil Kraepelin, 1899

Finançament

Aquest projecte de recerca s'ha dut a terme a la unitat de recerca FIDMAG de Sant Boi de Llobregat (FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation). Ha sigut dirigit per la Dra. Edith Pomarol (FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation) i el Dr. Joaquim Raduà (IDIBAPS, Barcelona).

Totes les proves d'imatge s'han dut a terme a l'Hospital Sant Joan de Deu d'Esplugues de Llobregat.

El treball realitzat a la fase predoctoral va ser finançat tant per la unitat de recerca FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation com per un contracte Rio Hortega atorgat per l' *Instituto de Investigación Carlos III del Ministerio de Ciencia e Innovación*.

Índex

Agraïments	3
Finançament	9
Índex	11
Glossari	13
Tesi en format de compendi d'articles	15
Resum	17
Abstract (anglès)	19
Introducció	20
Justificació	21
Aproximació general al Trastorn Delirant	25
Revisió històrica del concepte	25
Fenomenologia dels deliris	32
Bases biològiques del Trastorn Delirant	35
Hipòtesi	47
Objectius	49
Materials i Mètodes	51
Article 1	55
Article 2	65
Resum global dels resultats	77
Discussió	89
Fortaleses i Limitacions	99
Conclusions	103
Bibliografia	105
Annexos	115
Article annex	117

Glossari

AAI - Absència d'adhesió intertalàmica

BADS - *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome* o avaluació conductual de la síndrome disexecutiva

CSP - *Càvum Septum Pellucidum*

DMN - *Default Mode Network* o xarxa neuronal per defecte

DRD4 - *Dopamine Receptor D4* o receptor de dopamina D4

ESQ - Esquizofrènia

HLA - *Human Leukocyte antigen* o antigen leucocitari humà

OR - *Odds Ratio* o oportunitat relativa

RM - Ressonància Magnètica

RMf - Ressonància Magnètica funcional

ROIs - *Regions of interest* o regions d'interès

TOC - Trastorn Obsessiu Compulsiu

VBM - *Voxel-Based morphometry* o morfometria basada en vòxel

WAIS-III - *Weschler Adult Intelligence Scale* o escala d'intel·ligència per a adults de Wechsler, 3^a Ed.

WMS-III - *Weschler Memory Scale* o escala de memòria de Wechsler, 3^a Ed.

Tesi en format de compendi d'articles

La tesi consta de 2 articles i un article annexat:

1. **Vicens V**, Radua J, Salvador R, Anguera-Camós M, Canales-Rodríguez EJ, Sarró S, Maristany T, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E. Structural and functional brain changes in delusional disorder. Br J Psychiatry. 2016 Feb;208(2):153-9.
2. Landin-Romero R, Amann BL, Sarró S, Guerrero-Pedraza A, **Vicens V**, Rodriguez-Cano E, Vieta E, Salvador R, Pomarol-Clotet E, Radua J. Midline Brain Abnormalities Across Psychotic and Mood Disorders. Schizophr Bull. 2016 Jan;42(1):229-38.

Ambdues revistes es troben en el primer quartil de la seva categoria.

Els dos articles sumen un factor d'impacte (IF) de $7,85 + 7,96 = 15,81$ (consultat l'11/2020).

Resum

Introducció: El Trastorn Delirant o “Paranoia”, consistent en deliris sense altra simptomatologia psicòtica, és una entitat molt poc estudiada de la qual es desconeixen els correlats neuronals. Aquest manca de coneixement és deguda en part a la relativa raresa del trastorn i en part a les dificultats de reclutament.

Objectiu: Investigar les potencials anomalies d’estructura i funció cerebral en pacients amb Trastorn Delirant en comparació a una mostra aparellada de controls sans.

Mètode: Vam invitar els participants a fer-se una ressonància magnètica amb seqüències estructurals i funcionals, tant en estat de repòs com durant la realització d’una tasca de memòria de treball (n-back), així com una exploració neuropsicològica. Per a comparar (entre pacients i controls) el volum regional de substància grisa, vam usar la morfometria basada en vòxels (VBM); per a les alteracions de la línia mitja, vam avaluar la presència de *cavum septum pellucidum* (CSP) i l’absència d’adhesió intertalàmica (AAI); per a l’activació cerebral cognitiva, vam usar RM funcional (fMRI) amb la tasca n-back; per a la connectivitat cerebral, vam calcular la correlació mitjana de cada vòxel amb la resta de vòxels de substància grisa durant fMRI en repòs. Addicionalment, per a l’avaluació neuropsicològica, vam usar la WAIS III (QI), la WMS-III (memòria) i la BADS (funció executiva).

Resultats: Vam reclutar 24 pacients amb Trastorn Delirant i 48 controls aparellats individualment (1:2) per edat, gènere, i QI premòrbid. En comparació als controls, els

pacients presentaven una disminució de substància grisa al còrtex frontal medial / cingulat anterior i la insula bilateral, un important augment de CSP i AAI, una absència de desactivació al còrtex frontal medial / cingulat anterior durant la tasca cognitiva, una disminució de connectivitat a la insula bilateral, un QI intacte, i una disminució moderada de la memòria i la funció executiva.

Conclusions: Aquest és el primer treball que realitza una caracterització completa de les alteracions cerebrals estructurals i funcionals del Trastorn Delirant, una entitat molt poc estudiada. Les alteracions anatòmiques són compatibles amb diverses teories sobre la patogènesi dels deliris, com la prominència aberrant o la hiperactivitat de la xarxa neuronal per defecte. També mostren que aquest trastorn presenta similituds amb altres psicosis però que, en molts aspectes, es troba a mig camí entre les alteracions observades en l'esquizofrènia i la normalitat.

Abstract (anglès)

Introduction: Delusional Disorder or “Paranoia,” consisting of delusions without other psychotic symptoms, is a very little studied entity whose neural correlates are unknown. This lack of knowledge is due in part to the relative rarity of the disorder and in part to recruitment difficulties.

Objective: To investigate potential abnormalities in brain structure and function compared to a paired sample of healthy controls.

Method: We invited participants to undergo an MRI with structural and functional sequences, both at rest and during the performance of a working memory task (n-back), as well as a neuropsychological examination. To compare (between patients and controls) the regional volume of grey matter, we used voxel-based morphometry (VBM); for midline alterations, we assessed the presence of cavum septum pellucidum (CSP) and the absence of interthalamic adhesion (AAI); for cognitive brain activation, we used functional MRI (fMRI) with the n-back task; for brain connectivity, we calculated the average correlation of each voxel with the rest of the grey matter voxels during resting-state fMRI. Additionally, for the neuropsychological assessment, we used the WAIS-III (IQ), WMS-III (memory) and BADS (executive function).

Results: We recruited 24 patients with Delusional Disorder and 48 healthy controls individually matched (1:2) for age, gender, and premorbid IQ. Compared to controls, patients had a decrease in grey matter in the anterior medial/cingulate frontal cortex

and bilateral insula, a significant increase in CSP and AAI, an absence of deactivation in the anterior medial/cingulate frontal cortex during the cognitive task, a decreased connectivity to the bilateral insula, an intact IQ, and a moderate decrease in memory and executive function.

Conclusions: This is the first work that performs a complete characterization of the structural and functional brain alterations of Delusional Disorder, a very little studied entity. Anatomical alterations are compatible with various theories about the pathogenesis of delusions, such as aberrant salience or hyperactivity of the default network. They also show that this disorder bears similarities to other psychoses but that, in many respects, it is halfway between the alterations observed in schizophrenia and normality.

Introducció

Justificació

El Trastorn Delirant (TD) és un trastorn que es caracteritza per la presència d'un deliri únic i fixe, que el pacient desenvolupa al llarg del temps. Aquest deliri és sovint de tipus persecutori, encara que pot ser també de grandiositat, hipocondríac, cel·lotípic, erotomaniac, mixt o inespecífic. Molts pacients, a més, experimenten deliris autoreferencials. L'altra característica principal del Trastorn Delirant és l'absència d'al·lucinacions auditives (o en tot cas lleus i ocasionals), així com dels símptomes negatius típics de l'esquizofrènia.

Es tracta d'un trastorn relativament infreqüent, tot i que existeixen dubtes raonables sobre la seva prevalença real, donada la característica quasinormalitat del funcionament dels afectats, així com la seva tendència a la desconfiança i l'escassa consciència de trastorn. La prevalença del Trastorn Delirant s'ha estimat entre el 0,03% (Kendler, 1982), i el 0,18% (Perälä et al., 2007).

Actualment, segueixen existint dubtes en relació amb la seva independència d'altres trastorns psiquiàtrics. El fet que la mateixa definició del trastorn inclogui referències explícites a les diferències amb l'esquizofrènia n'és un bon exemple. D'altra banda, en un recent estudi de seguiment (Marneros et al., 2012), es va concloure que l'estabilitat

diagnòstica del Trastorn Delirant és significativament superior a la del trastorn psicòtic breu o del trastorn esquizoafectiu, i equival a l'alta estabilitat diagnòstica de l'esquizofrènia.

En l'àmbit clínic, és un trastorn que acostuma a despertar sensacions contraposades: per una banda, la d'estar davant d'una "rara avis", d'un cas especial, en el qual una persona aparentment normal presenta una idea fixa clarament delirant i que, sovint, requereix una certa experiència o traça a l'entrevista psiquiàtrica, per tal d'obtenir-ne una imatge completa. D'altra banda, la sensació que el diagnòstic no és del tot consistent, que alguna cosa s'escapa, que ens ha fet passar per alt que en el fons es tracta d'una esquizofrènia. I finalment, la dificultat a l'hora d'escollir un tractament adequat, per una banda a causa de la manca de recomanacions científiques sòlides amb relació a l'estratègia terapèutica, i per l'altra per l'escassa consciència de malaltia dels pacients afectes de Trastorn Delirant, i per tant l'escassa adherència al tractament.

Així doncs, existeix un buit molt considerable quant a l'estudi del Trastorn Delirant, sobretot en comparació amb altres trastorns psiquiàtrics majors amb els quals comparteix símptomes, com és el cas de l'esquizofrènia. Això fa difícil establir diferències clares entre aquests trastorns, a la vegada que provoca un cert escepticisme dels clínics a l'hora de diagnosticar un trastorn del qual es coneix poc sobre la seva evolució a llarg termini i les diferències biològiques que té amb altres trastorns psicòtics.

Com a clínic d'una unitat d'aguts amb una gran quantitat d'ingressos, vaig tenir l'oportunitat de trobar casos de Trastorn Delirant amb una certa regularitat, i d'experimentar les dificultats de tractar aquest tipus de casos. Va ser la frustració davant l'absència d'unes pautes clares en l'àmbit diagnòstic i terapèutic la que em va motivar a començar a estudiar aquests casos amb més profunditat. D'altra banda, el nivell d'escepticisme d'alguns companys de professió davant el diagnòstic de Trastorn Delirant, cosa que no passa normalment amb altres trastorns de l'espectre psicòtic o afectiu, em va indicar clarament que faltaven dades científiques que donessin suport al clínic a l'hora d'abordar un pacient amb aquesta orientació diagnòstica.

L'oportunitat de poder accedir a una xarxa de centres ambulatoris i hospitalaris que cobria una àrea enorme de la població de la província de Barcelona, em va fer creure que era possible trobar un nombre suficient de pacients que ens permetessin realitzar un estudi de les seves bases biològiques. Així doncs, vam poder localitzar i entrevistar amb molta cura un grup de pacients afectes de Trastorn Delirant, fent un èmfasi molt especial en el diagnòstic clínic, per al qual ens vam ajudar d'una llarga entrevista semiestructurada (PSE, *Present State Examination*), que vam realitzar sistemàticament dos investigadors (el Professor Peter McKenna i jo mateix). Vam descartar tots els casos dubtosos, com per exemple els 4 casos de comorbiditat amb trastorn bipolar, que ja havíem publicat prèviament (Vicens et al., 2011).

Finalment, vam decidir centrar-nos en un aspecte clau del trastorn, que ha estat especialment oblidat per l'estudi científic d'aquesta malaltia, i que creiem que és clau per a la seva caracterització: la neuroimatge.

Aproximació general al Trastorn Delirant

Revisió històrica del concepte

El Trastorn Delirant és l'hereu del trastorn mental què Kraepelin va descriure fa més de cent anys com a Paranoia. Encara que la definició actual del Trastorn Delirant beu directament de la descripció de la Paranoia que en va fer el mestre alemany, és interessant fer-ne una breu revisió històrica, ja que Paranoia és un terme que ha sigut àmpliament usat des de fa segles, tant per la comunitat científica com per la població en general, amb significats que han anat variant al llarg del temps.

La paraula Paranoia, d'origen grec (Para - fora, Noia- pensament), va ser usada per primer cop en les tragèdies gregues d'Eurípides (480-406 aC), Èsquil (525-456 aC) i Aristòfanes (445-385 aC), per referir-se a la bogeria d'una forma general. Posteriorment va ser usada pels filòsofs Plató (427-347 aC) i Aristòtil (384-322 aC), així com per Hipòcrates (460-370 aC). Aquest darrer la relacionava els estats de "febres altes", descrivint una simptomatologia equivalent al que podríem orientar avui en dia com a delírium.

Però la història del Trastorn Delirant és la de la Paranoia moderna, recuperada dels llibres antics per Heinroth a principis del segle XIX, i usada per ell indistintament amb la paraula alemanya *Verrücktheit* (bojeria). Heinroth va descriure la Paranoia com una alteració de l'intel·lecte en la qual les emocions i la volició estaven conservades, tot i que reconeixia la dificultat de trobar-ne casos purs. Seguint aquesta línia, l'escola

nosològica alemanya va anar donant diferents usos a la paraula Paranoia durant el segle XIX, de forma que va convertir-se en un terme extremadament vague. En general, es va usar per referir-se als trastorns amb deliris no acompanyats d'agitació marcada i/o humor expansiu i/o retard psicomotor o humor deprimat.

La Paranoia Kraepeliniana

La història moderna del Trastorn Delirant comença amb Kraepelin. Després de fer les primeres descripcions dels trastorns ara coneguts com a esquizofrènia i trastorn bipolar, Kraepelin va dirigir la seva atenció cap a un concepte diagnòstic que, com hem explicat, ja existia: la Paranoia.

Tot i que, tal com explicàvem, a principis del segle XIX el terme Paranoia s'havia usat per referir-se a pacients que presentaven un sistema delirant ben organitzat en absència d'altres símptomes, l'ús d'aquest s'havia degradat fins al punt que en època de Kraepelin representava més del 50% dels diagnòstics que es realitzaven en aquell moment els hospitals mentals alemanys.

Kraepelin (1909) va dur a terme un esforç de recopilació de casos, i va acabar identificant unes desenes de pacients que presentaven una simptomatologia "pura": d'una banda, uns deliris ben estructurats, sistematitzats, amb coherència interna, i desenvolupats de forma insidiosa. D'altra banda, absència d'al·lucinacions o, en el cas de les al·lucinacions auditives, només en circumstàncies excepcionals, com per

exemple en un estat oníric o en una experiència visionària en les primeres etapes del trastorn. Els pacients tampoc no mostraven l'aplanament o la inadequació de l'afecte típics de l'esquizofrènia. Finalment, en qüestions no relacionades amb els seus deliris, els pacients eren completament racionals.

De fet, en va fer una descripció que és la que ha arribat, amb alguns canvis menors, fins als nostres dies. Aquest text és una traducció a l'anglès de Sabine Ayed de l'edició de 1899 del manual de Psiquiatria de Kraepelin.

“These, briefly, are the considerations which make me assume a fundamentally different attitude with respect to the question of paranoia. I consider only those cases of disease identical which, apart from differences in degree and particular incidents, have the same result in general [and the same] ... essential characteristics of the disease – the fundamental incurability [and], the permanent occurrence of delusions.... Of the great number of chronic cases which are usually grouped with paranoia, those where the delusions are attended with clear signs of mental debility, in my view, also need separate consideration. In these cases, we observe that the delusions rapidly take quite fantastic forms On the other hand, there is doubtless a group of cases where a lasting, unshakable system of delusions clearly recognizable from the beginning, gradually developing, while presence of mind and the order of the train of thought are completely conserved. It is for these forms which I want to reserve the name of paranoia.”

Decadència i renaixement

El treball de Kraepelin va ser posat en dubte per autors com Schneider, Freud o Kolle, que consideraven la Paranoia com una versió lleu de l'esquizofrènia.

De fet, Kolle (Kolle, 1931), per provar la seva hipòtesi, va revisar la història clínica de 19 pacients diagnosticats de Paranoia per Kraepelin de 4 a 22 anys després que es fes el diagnòstic originalment. En diversos casos va descobrir que havia aparegut simptomatologia suggestiva d'esquizofrènia, però també és cert que en 10 casos no va trobar cap canvi.

Així doncs, els anys que van seguir el treball de Kraepelin, van dur la Paranoia a un estat de latència, del qual no en va sortir fins a finals dels anys 70 del segle XX. El terme va anar perdent sentit en l'àmbit psiquiàtric, per ser usat de nou per descriure diferents patologies, ja sigui lligades a la personalitat (personalitat paranoide), a les característiques pròpies dels deliris (deliris paranoïdes) o a estats transitoris (estats paranoïdes).

DSM III-R

A finals dels anys 1970, l'APA (Associació de Psiquiatria Americana) estava fortament controlada per un sector de psiquiatres d'influència psicoanalítica. Això condicionava la classificació dels trastorns mentals, cosa que es plasmava als successius manuals DSM.

A finals d'aquella dècada, un grup de psiquiatres, classificats posteriorment com a

neo-Kraepelinians, va començar a publicar articles en els quals defensaven recuperar una classificació dels trastorns basada en la seva clínica, i no en la interpretació de les causes subjacents que provocaven els mateixos. En aquest context, el Trastorn Delirant va ser un dels cavalls de batalla més significatius.

Winokur era un d'aquests psiquiatres, i va ser el primer a publicar un influent article (1977) en el qual, revisant una sèrie de casos històrics del seu hospital, en va trobar una trentena que tenien una gran similitud amb la descripció de Kraepelin del trastorn anomenat paranoia. Per tal d'evitar les connotacions històriques del terme, i en una maniobra força brillant, Winokur en va proposar un nou nom, *Delusional Disorder* (Trastorn Delirant), que és el que fem servir en l'actualitat.

The controversy over the diagnostic status of paranoia is made unnecessarily difficult by the ambiguity of the term "paranoid". It is used in three different ways: (1) to denote suspiciousness; (2) to denote a specific type of delusion, ie, persecutory delusions; and (3) to describe a psychiatric syndrome (as in the term "paranoid psychoses") whose prominent feature is the presence of delusions that are not necessarily "paranoid" or persecutory delusions. To avoid the confusion induced by the ambiguity of the term "paranoid", this article, after Winokour, will call the group of delusional psychoses "delusional disorder" (DD). (Kendler, 1980)

Així doncs, seguint les descripcions proposades per Winokur i Kendler, i en el context de la revolució que va suposar el DSM-III-R, 90 anys després de la definició proposada

per Kraepelin, la Paranoia va passar del calaix de sastre dels Trastorns Paranoides (DSM-III) a anomenar-se Trastorn Delirant (DSM-III-R), amb uns criteris diagnòstics que no han canviat massa des de llavors.

DSM-V (2013)

El DSM-V ha mantingut les principals característiques diagnòstiques del DSM-IV i el DSM-III-R.

Un petit canvi que té cert interès per aquest doctorand és el fet que el DSM-V especifiqui, per primera vegada, que els pacients amb Trastorn Delirant poden haver patit episodis maníacs, encara que breus amb relació a la duració del Trastorn Delirant de base. Això va en la línia del que vam publicar prèviament (Vicens et al., 2011), on descrivíem 4 casos de comorbiditat d'episodis maníacs de duració breu (dies o setmanes) amb un diagnòstic de Trastorn Delirant d'anys d'evolució.

DSM-V criteria for delusional disorder

A The presence of one (or more) delusions with a duration of 1 month or longer.

B. Criterion A for schizophrenia has never been met.

Note: Hallucinations, if present, are not prominent and are related to the delusional theme (e.g., the sensation of being infested with insects associated with delusions of infestation).

C. Apart from the impact of the delusion(s) or its ramifications, functioning is not markedly impaired, and behavior is not obviously bizarre or odd.

D. If manic or major depressive episodes have occurred, these have been brief relative to the duration of the delusional periods

E. The disturbance is not attributable to the physiological effects of a substance or another medical condition and is not better explained by another mental disorder, such as body dysmorphic disorder or obsessive-compulsive disorder.

Fenomenologia dels deliris

Aquesta aproximació al Trastorn Delirant no podria ser completa sense una anàlisi fenomenològica de la simptomatologia principal del trastorn, els deliris. Un enfocament d'aquest tipus d'enfocament ens pot permetre explicar algunes similituds (TOC i Trastorn Delirant) i diferències (Trastorn Delirant i esquizofrènia). McKenna (1984), coautor dels articles presentats en aquest treball, va actualitzar l'obra de Wernicke i Jaspers, establint una concepció lleugerament diferent dels deliris. Va afirmar que les idees sobrevalorades del Trastorn Delirant (o "*delusion-like*") eren qualitativament diferents dels veritables deliris de l'esquizofrènia i va explicar que el fet d'estar convençut d'alguna cosa falsa o no real no implica un estat delirant, ja que el deliri té una qualitat "aliena" que no existeix en el Trastorn Delirant. Va concloure que les diferents monomanies que formen el Trastorn Delirant (trastorn dismòrfic corporal delirant, parasitosis delirant, gelosia delirant, deliris persecutoris, etcètera) mostren "semblances fenomenològiques amb les creences normals, i també s'assemblen a aquestes en el seu desenvolupament". Segons McKenna, aquestes idees sobrevalorades es desenvoluparien de manera similar, només diferint pel seu tema sobrevalorat / delirant. Per il·lustrar-ho, finalment va afegir: "les conviccions polítiques, religioses i ètiques apassionades estan tan indissolublement lligades a la personalitat i a l'experiència, sorgeixen de manera tan imprevisible i tenen la mateixa capacitat per alterar tota la forma de vida d'un individu".

En una línia similar, Insel i Akiskal (Insel & Akiskal, 1986) van defensar l'acceptació del terme "TOC amb trets psicòtics" després d'explicar que es pot produir el pas d'una

obsessió a un deliri quan una alteració afectiva condueix a l'abandonament de la resistència. De fet, s'ha subratllat posteriorment (Alonso et al., 2008) la influència negativa de les alteracions emocionals en la percepció de l'absurd en els símptomes del TOC, i s'ha suggerit un mecanisme similar (Fontenelle et al., 2006) per al trastorn dismòrfic corporal delirant.

Aquesta gènesi delirant gradual explicaria la dificultat que es troben els clínics a l'hora de separar els trastorns no delirants dels trastorns totalment delirants en els diferents subtipus de Trastorn Delirant. Un espectre d'*insight* podria ser comú no només per al trastorn dismòrfic corporal i el TOC, sinó també per a la resta de trastorns delirants, inclosos tots els seus subtipus, i probablement l'anorèxia nerviosa.

Així doncs, és interessant fer-se la pregunta de si, en el cas del Trastorn Delirant, els deliris evolucionen a partir d'obsessions, de preocupacions hipocondríiques, de gelosia patològica/obsessiva o de sensibilitat paranoica, fins a convertir-se en un deliri.

Comparteixen els diferents subtipus de Trastorn Delirant, de fet, un mecanisme diferent dels deliris de l'esquizofrènia i que evoluciona a través d'un ampli espectre d'*insight*? Millorar-ne la caracterització de les alteracions cerebrals és sens dubte un element clau per a trobar-hi les respostes.

Bases biològiques del Trastorn Delirant

Abans de dur a terme els estudis que es presenten en el marc d'aquesta tesi, vam realitzar una revisió exhaustiva de la literatura científica publicada des del 1977, l'any en el qual es va usar per primer cop el terme *Delusional Disorder*, la qual ens serveix com a punt de partida per a la nostra recerca. A continuació fem un resum d'aquesta revisió.

Neuroimatge

Els estudis de Neuroimatge relacionats amb el Trastorn Delirant són escassos i la majoria d'ells tenen problemes de validesa importants. Existeixen alguns *case reports*, així com diversos estudis amb sèries petites de pacients d'edat avançada, en els quals la presència d'alteracions cerebrals neurològiques vasculars fa que les troballes amb relació al Trastorn Delirant no puguin ser generalitzables.

Neuroimatge estructural

Flint et al. (Flint, 1991) van descriure en un estudi retrospectiu la presència de lesions de substància blanca en el 100% dels seus pacients amb Trastorn Delirant de més de 60 anys (paranoia d'aparició tardana), en comparació amb un 8% en els diagnosticats de parafrènia tardana (un trastorn semblant a la paranoia però amb al·lucinacions prominents). Aquests resultats no es van poder replicar amb pacients similars (Howard, 1994), en una mostra molt més gran, però de més de 80 anys de mitja. En lloc d'això, es va descriure un augment significatiu del volum de ventricles laterals en comparació amb els controls sans i amb els pacients amb esquizofrènia.

Neuroimatge funcional

Més enllà d'alguns informes de casos aïllats, únicament podem destacar un estudi (Ofiaz et al., 2014) en què es va dur a terme una anàlisi de casos i controls en 9 pacients amb Trastorn Delirant i 9 controls sans, que van ser explorats amb

Ressonància Magnètica funcional (RMf) durant la realització de la tasca cognitiva (n-back). En aquest estudi, els pacients amb Trastorn Delirant mostraven una activació disfuncional durant la realització de la tasca de memòria de treball a diverses zones del cervell, en concret en zones prefrontals, temporals i límbiques.

Finalment, i a manera de resum, una revisió recent de tota la literatura publicada en neuroimatge del Trastorn Delirant (González-Rodríguez et al., 2015), va constatar el següent: *“tot i que no es poden extreure conclusions clíniques sòlides de la nostra revisió, hem de subratllar que l'evidència d'estudis d'imatge estructurals i funcionals suggereix que les àrees fronto-temporo-parietals, així com els ganglis basals, poden ser regions d'interès o objectius per explicar millor la fisiopatologia dels deliris i estudiar correlacions potencials entre la disfunció de la xarxa cerebral i els efectes dels antipsicòtics”*. A continuació, conclouia que *“Es requereixen investigacions addicionals mitjançant una metodologia consistent per a una millor comprensió dels factors neurobiològics implicats en el Trastorn Delirant”*.

Genètica

La majoria dels estudis genètics de Trastorn Delirant revisats s'inclouen en estudis més amplis relacionats amb l'esquizofrènia. Tots ells presenten almenys una de les limitacions metodològiques següents: diagnòstic no sistemàtic, mostra petita, absència d'un grup control, diagnòstics fets sense entrevistes o riscos no ajustats per edat.

En el camp de l'Epidemiologia Genètica, la investigació del Trastorn Delirant es va iniciar el 1977 amb el mencionat treball de Winokur en el que va donar nom al mateix trastorn. Diversos estudis realitzats a principis dels anys 80 del segle XX per l'eminent psiquiatra Kenneth S. Kendler (Kendler, 1980, 1982; Kendler & Hays, 1981) constataren una manca de relació entre el diagnòstic de Trastorn Delirant i la presència d'esquizofrènia o trastorns afectius en els familiars dels probands. També es va descriure una manca d'augment del risc de Trastorn Delirant en els parents de pacients afectes d'esquizofrènia o de trastorns afectius. Quan es va avaluar el risc de Trastorn Delirant en els familiars de pacients amb Trastorn Delirant, aquests van presentar un baix percentatge de familiars afectats (0-1,8%).

En resum, és improbable una forta relació genètica entre esquizofrènia i Trastorn Delirant, però no es pot descartar una relació més feble. Pel que fa a l'heretabilitat del Trastorn Delirant, els resultats no són concloents, tot i que apunten cap a una absència d'aquesta.

D'altra banda, s'han dut a terme un grapat d'estudis d'associació genètica amb probands de Trastorn Delirant per desemascarar gens de susceptibilitat. La hipòtesi dopaminèrgica prevalent per a les psicosis ha portat els investigadors a centrar els seus estudis en les alteracions del sistema dopaminèrgic, principalment receptors i transportadors de dopamina. S'han associat diverses variacions gèniques al Trastorn Delirant, però els resultats positius han estat febles o no s'han pogut replicar: les mutacions de l'exó del gen receptor D4 de la dopamina (DRD4) s'han relacionat amb Trastorn Delirant (Catalano et al., 1993) i posteriorment s'han descartat (Serretti et al., 1999). S'han trobat resultats no conclouents similars per a DRD3, DRD2, la Tirosina Hidroxilasa i el Transportador de la Dopamina (DAT).

Només un estudi genètic ha abordat el trastorn des d'un punt de vista no dopaminèrgic: en una mostra considerable (101 pacients amb Trastorn Delirant), Debnath et al (2005) van descriure un augment significatiu (RR 8,5) de l'HLA-A03 en pacients amb Trastorn Delirant del grup ètnic bengalí indi. Tot i que van admetre que no estaven en condicions de proposar una patogènia autoimmune per al Trastorn Delirant, van suggerir la presència d'un locus de susceptibilitat a la regió HLA. Posteriorment, el mateix grup van descriure resultats comparables en l'esquizofrènia (Debnath et al., 2006), suggerint l'existència de possibles lligams etiològics entre esquizofrènia i Trastorn Delirant.

Finalment, Zenner et al (1997) analitzaven les conseqüències funcionals de la mutació DRD4 esmentada que s'havia relacionat amb el Trastorn Delirant, sense detectar

alteracions funcionals en l'afinitat del receptor per la dopamina (activació) o l'haloperidol (inactivació).

Com a conclusió, podem dir que cap de les troballes en el camp de la genètica no ha pogut ser replicada. D'altra banda, els mencionats estudis de Kendler amb relació a l'heretabilitat del trastorn no han sigut replicats amb mostres més grans i, tot i que segueixen sent la referència en el camp del Trastorn Delirant, no suposen una evidència sòlida.

La formació dels deliris, que són l'essència del mateix Trastorn Delirant s'ha analitzat des del punt de vista neuropsicològic en diferents estudis. Existeixen tres models que s'han investigat amb més o menys profunditat: un model de biaix cognitiu, un model de dèficit cognitiu i un model d'alteració perceptiva. L'objectiu final, en la majoria dels casos, ha estat comparar un Trastorn Delirant "pur" amb altres trastorns en què els deliris acompanyen una simptomatologia més complexa (esquizofrènia, psicosis afectives, etcètera).

Seguint el model del biaix cognitiu dels deliris, Fear i Healy (1996) hipotetitzaven que els pacients amb Trastorn Delirant tenen biaixos que "compensen" la seva baixa autoestima i tenen tendència a percebre's negativament. Van descriure un augment de la sensibilitat als estímuls relacionats amb l'amenaça, acompanyats de subtils dèficits cognitius socials (inflexibilitat cognitiva). Aquesta troballa no va poder ser replicada posteriorment (Bömmers & Brüne, 2007), portant a Abdel-Hamid & Brüne (2008) a concloure que "l'estat actual del coneixement no dóna suport a l'existència d'un estil atributiu específic associat a creences delirants en el Trastorn Delirant".

En la línia del model de dèficit cognitiu, Garety et al (1991) van comparar les actuacions de Trastorn Delirant, l'esquizofrènia i controls sans en una tasca inferencial probabilística neutra (on s'evita la introducció de material relacionat amb els deliris). Van observar que els subjectes delirants, independentment del seu diagnòstic,

arribaven a conclusions (*Jump to Conclusion*) molt abans que els Controls en aquestes tasques probabilístiques. També van trobar que els pacients delirants estaven més disposats a canviar les seves conclusions inicials quan s'enfrontaven a informació potencialment disconfirmativa. Tot i que inicialment, estudis successius, amb petites mostres, van trobar resultats no conclouents (C. F. Fear & Healy, 1997) o no significatius (Conway et al., 2002), les investigacions més recents ens porten cap a un punt lleugerament diferent: Ibañez-Casas i Cervilla (2012) conclouien que existia al Trastorn Delirant un deteriorament de funcions executives com la flexibilitat, la impulsivitat, el raonament i la memòria de treball, juntament amb la memòria i els processos d'aprenentatge.

També, en un estudi recent, Diaz-Caneja et al (2019), relacionen la presència de dèficits cognitius i d'alteracions de la memòria verbal amb un pitjor funcionament global dels pacients amb Trastorn Delirant. Aquestes alteracions suggereixen, també, un potencial rol de les intervencions cognitives en el tractament dels pacients amb Trastorn Delirant.

El paper de les alteracions perceptives en la gènesi dels deliris també ha estat proposat i investigat en el camp del Trastorn Delirant. Alguns estudis no han trobat alteracions perceptives (Conway et al., 2002; Garety PA et al., 1991) mentre que d'altres han descrit alteracions lleus en la percepció visuoespacial (Hardoy et al., 2004). Per la seva banda, en una replicació d'un estudi anterior, Campana et al (1998) van descriure una disfunció del seguiment ocular similar a la descrita per als pacients amb esquizofrènia.

Com a conclusió, podem dir que els estudis duts a terme fins ara apunten cap a una alteració de diverses funcions neuropsicològiques, i en particular de la memòria i de les funcions executives.

Tractament

En entorns clínics, el Trastorn Delirant es considera habitualment un trastorn difícil de tractar. En primer lloc, per la característica manca de consciència de trastorn dels pacients, i en segon lloc, per la manca de recomanacions clares quant al seu tractament. Històricament s'ha tractat amb antipsicòtics, però la revisió de la literatura científica disponible aporta conclusions més aviat poc prometedores.

Malgrat que inicialment s'havia considerat que el pimozide podria ser un tractament especialment efectiu en el Trastorn Delirant, especialment arran de les publicacions d'Alistair Munro (Munro, 1999; Munro & Mok, 1995), en una revisió recent, Skelton et al. (2015) conclouen que *“actualment no hi ha proves suficients per fer recomanacions basades en l'evidència per a tractaments de qualsevol tipus per a persones amb Trastorn Delirant. Les proves limitades que hem trobat no són generalitzables per a la població de persones amb Trastorn Delirant. Fins que no es trobin més proves, sembla raonable oferir tractaments que tinguin eficàcia en altres trastorns psiquiàtrics”*. Muñoz-Negro i Cervilla (2016) arriben a conclusions similars en la seva revisió, però matisen una possible superioritat dels antipsicòtics de primera generació, així com un possible benefici amb la introducció d'un tractament coadjuvant amb antidepressius.

Per la seva banda, Gonzalez-Rodriguez et al (2016), en un estudi observacional, reporten una resposta similar a antipsicòtics en una cohort de pacients amb esquizofrènia, comparat amb una cohort comparable de pacients amb Trastorn Delirant, concloent que *“Els percentatges de resposta antipsicòtica en Trastorn Delirant*

i les dosis d'antipsicòtics necessàries en el nostre estudi recolzen la hipòtesi que el Trastorn Delirant és un trastorn amb una resposta raonablement bona als antipsicòtics quan es tracta adequadament."

Hipòtesi

La hipòtesi principal d'aquesta tesi doctoral és que el Trastorn Delirant és un trastorn psiquiàtric que s'acompanya d'alteracions cerebrals estructurals i funcionals, i que aquestes alteracions són diferents de les que es poden observar en altres trastorns psicòtics com l'esquizofrènia.

Objectius

L'objectiu global d'aquesta tesi és estudiar de les característiques estructurals i funcionals cerebrals que presenten els pacients amb Trastorn Delirant. Aquest objectiu es concreta amb els següents objectius específics:

1. Estudiar les anomalies de volum cerebral regional de substància grisa en pacients amb Trastorn Delirant en comparació a una mostra de controls sans.
2. Estudiar les alteracions de la línia mitja cerebral en pacients amb Trastorn Delirant en comparació a una mostra de controls sans.
3. Estudiar les alteracions d'activació cerebral durant una tasca cognitiva en pacients amb Trastorn Delirant en comparació a una mostra de controls sans.
4. Estudiar les alteracions de connectivitat funcional cerebral en pacients amb Trastorn Delirant en comparació a una mostra de controls sans.
5. Addicionalment, estudiar les alteracions neuropsicològiques en pacients amb Trastorn Delirant en comparació a una mostra de controls sans.

Aquest treball ajudarà a una millor comprensió de la gènesi dels deliris. En tractar-se d'un trastorn amb una simptomatologia delirant molt delimitada, en absència de molts altres símptomes habituals en altres trastorns amb simptomatologia psicòtica, esperem poder caracteritzar de forma més acurada la base neurobiològica dels deliris.

Materials i Mètodes

En aquesta tesi, es van estudiar les possibles alteracions cerebrals del Trastorn Delirant en una mostra de 24 pacients que complien els criteris DSM-IV per a Trastorn Delirant, reclutats principalment al Complex Assistencial en Salut Mental Benito Menni, a Sant Boi de Llobregat, a les diferents unitats tant ambulatories (Centres de Salut Mental) com d'ingrés (unitats d'aguts i subaguts). També, es va contactar amb professionals de la salut mental que treballen als hospitals públics i consultes privades de l'àrea Metropolitana de Barcelona (Baix Llobregat, Barcelonès, i Vallès). Addicionalment, es van reclutar pacients provinents d'estudis de primers episodis psicòtics, diagnosticats de Trastorn Delirant i que es van entrevistar 2,5 a 4,5 anys després d'aquest primer episodi, confirmant que cap d'ells havia tingut un canvi en el diagnòstic.

Els diagnòstics es van establir mitjançant una entrevista psiquiàtrica estructurada, duta a terme per part de 2 psiquiatres, un d'ells el doctorand, i l'altre un psiquiatre amb més de 35 anys d'experiència i múltiples publicacions de referència en el camp de la psicosi i els deliris (Prof. Peter McKenna). Per dur a terme el diagnòstic, es va usar l'entrevista semi-estructurada *lifetime* del *Present State Examination*, 9^a edició, que es va traduir al castellà per a l'ocasió. A més, es va revisar la història clínica dels pacients i es va entrevistar els clínics responsables del seguiment dels pacients en el passat i en el moment de l'estudi.

Els pacients es van excloure en cas que tinguessin menys de 18 anys, fossin més grans de 65, tinguessin història present o passada de trauma cranial, història d'abús o

addicció a alcohol o drogues, o patissin algun tipus de retard mental. En línia amb el DSM-IV, es van incloure pacients que havien experimentat símptomes depressius, sempre que aquests haguessin tingut una durada curta en relació amb la durada dels deliris (la durada dels símptomes depressius no es descriu de forma operativa al DSM-IV, però en qualsevol cas, en la mostra reclutada, els pacients tenien una durada dels episodis depressius de dies a setmanes, en contraposició amb símptomes delirants de 4 a 26 anys de durada). Addicionalment, es va requerir que els pacients no tinguessin criteris de depressió major en el moment de l'estudi. Els pacients amb història de mania van ser exclosos de l'estudi. Tots els pacients seleccionats tenien deliris actius en el moment de l'exploració mitjançant neuroimatge. També, per a realitzar l'estudi de neuroimatge, es va requerir que els pacients fossin dretans.

El QI premòrbid es va estimar mitjançant l'ús d'una versió validada del *Test de Acentuación de Palabras* (TAP). Tant pacients com controls requerien tenir un QI superior a 70 , el qual es mesura usant 4 subtests del de l'Escala d'Intel·ligència de l'Adult de Weschler (WAIS-III). Addicionalment, es va realitzar una avaluació de la memòria mitjançant la WMS-III i de la síndrome disexecutiva mitjançant l'escala BADS. Les exploracions neuropsicològiques es van dur a terme entre 7 dies abans i el mateix dia de la realització de la prova d'imatge.

En el cas del primer article, per al qual es van poder reclutar 22 pacients amb trastorn delirant (es van reclutar dos pacients més per al segon estudi publicat) , els controls consistien en un grup d'adults sans, emparellats individualment 2:1 als pacients, seguint criteris d'edat, gènere, i QI premòrbid estimat. Van ser reclutats entre personal no-mèdic dels centres hospitalaris, coneguts, i persones de la comunitat a través

d'anuncis. També, van ser interrogats amb una entrevista estructurada per a descartar història de trastorns mentals personals o en familiars de primer grau, així com antecedents de tractament amb medicació psicotròpica, més enllà de l'ús esporàdic d'ansiolítics o hipnòtics. Tots eren dretans.

Per al segon article presentat, es van analitzar dades dels 24 pacients amb Trastorn Delirant, juntament amb dades de 615 pacients analitzats prèviament en una sèrie d'estudis de neuroimatge estructurals i funcionals. La mostra incloïa, a més dels pacients amb Trastorn Delirant, pacients amb esquizofrènia, trastorn esquizoafectiu, trastorn bipolar, trastorn depressiu major, i primers episodis psicòtics, maníacs o de depressió unipolar. Juntament amb aquesta mostra, es van analitzar les dades d'una mostra de 223 controls sans.

L'objectiu principal dels dos articles era establir quins tipus de canvis cerebrals estructurals i funcionals s'associen amb el Trastorn Delirant.

Es va usar *Voxel-Based Morphometry* (VBM) per a examinar la presència de canvis cerebrals estructurals regionals, i inspecció visual per a la detecció d'anomalies de la línia mitja. Per a l'avaluació de l'activació cerebral cognitiva es va dur a terme una Ressonància Magnètica funcional (RMf) durant la realització d'una tasca de memòria de treball, la tasca *n-back*, que s'ha utilitzat àmpliament en l'esquizofrènia i en altres trastorns mentals. També es va dur a terme una anàlisi de connectivitat funcional cerebral mitjançant RMf en repòs i exploracions neuropsicològiques.

Article 1

Vicens V, Radua J, Salvador R, Anguera-Camós M, Canales-Rodríguez EJ, Sarró S, Maristany T, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E. Structural and functional brain changes in delusional disorder. *Br J Psychiatry*. 2016 Feb;208(2):153-9. doi: 10.1192/bjp.bp.114.159087.

Structural and functional brain changes in delusional disorder

Victor Vicens, Joaquim Radua, Raymond Salvador, Maria Anguera-Camós, Erick J. Canales-Rodríguez, Salvador Sarró, Teresa Maristany, Peter J. McKenna* and Edith Pomarol-Clotet*

Background

Delusional disorder has been the subject of very little investigation using brain imaging.

Aims

To examine potential structural and/or functional brain abnormalities in this disorder.

Method

We used structural imaging (voxel-based morphometry, VBM) and functional imaging (during performance of the *n*-back task and whole-brain resting connectivity analysis) to examine 22 patients meeting DSM-IV criteria for delusional disorder and 44 matched healthy controls.

Results

The patients showed grey matter reductions in the medial frontal/anterior cingulate cortex and bilateral insula on

unmodulated (but not on modulated) VBM analysis, failure of de-activation in the medial frontal/anterior cingulate cortex during performance of the *n*-back task, and decreased resting-state connectivity in the bilateral insula.

Conclusions

The findings provide evidence of brain abnormality in the medial frontal/anterior cingulate cortex and insula in delusional disorder. A role for the former region in the pathogenesis of delusions is consistent with several other lines of evidence.

Declaration of interest

None.

Copyright and usage

© The Royal College of Psychiatrists 2016.

Delusional disorder is a relatively uncommon disorder that is characterised by a single form of psychotic symptom. Patients develop a fixed abnormal belief that is often persecutory in nature, although it may take other forms, e.g. grandiose, hypochondriacal or of sexual infidelity.¹ Many but not all patients also experience delusions of reference. Other psychotic symptoms, in particular auditory hallucinations, are either absent or only minor and occasional. A minority of patients – 21% according to a recent study² – ultimately develop schizophrenia. Comorbidity with mood disorders, especially major depression, also seems increasingly likely;^{3,4} however, current diagnostic criteria require that the total duration of mood episodes is brief relative to the duration of the delusional periods.

As a disorder that shares clinical features with, and may sometimes progress to, schizophrenia, it would be of interest to know whether delusional disorder is associated with the kind of brain structural abnormalities seen in this and other psychiatric disorders. To date, however, only one structural imaging study has been carried out: Howard *et al*⁵ used magnetic resonance imaging (MRI) to measure brain and lateral ventricular volume in 19 patients with late-onset (>60 years) delusional disorder, 35 patients with late-onset schizophrenia and 35 healthy controls. The main finding was a significant increase in lateral ventricular volume in patients with delusional disorder compared with both the healthy controls and the patients with schizophrenia.

On the same grounds, it would be of interest to know whether delusional disorder is associated with brain functional changes. However, no functional imaging studies of the disorder using the kind of paradigms typically employed in schizophrenia – i.e. regional blood flow/metabolism at rest, functional magnetic resonance imaging (fMRI) during cognitive activation paradigms and recently functional connectivity analysis – have as yet been carried out. Some studies have investigated functional imaging

correlates of delusions, but these have been carried out in patients with schizophrenia⁶ or high-risk individuals⁷ and have been directed to test specific theoretical proposals, particularly Kapur's aberrant salience hypothesis.⁸

In this study, we report a combined structural and functional imaging study in a sample of well-diagnosed patients with delusional disorder. The principal aim was to establish whether and to what extent the disorder is associated with structural and functional imaging changes. We used voxel-based morphometry (VBM) to examine for presence of structural brain changes. Functional imaging (fMRI) was carried out during performance of a cognitive task, the *n*-back task, which has been extensively employed in schizophrenia and in several other psychiatric disorders. We also performed a resting-state functional connectivity analysis.

Method

Participants

The patient sample consisted of 22 individuals meeting DSM-IV⁹ criteria for delusional disorder. They were recruited via requests to clinicians working in hospitals, out-patient facilities and private practices in Barcelona and surrounding areas. Three patients were also recruited from an ongoing first-episode psychosis study in Barcelona; these were re-interviewed 2.5–4.5 years after illness onset and it was confirmed that none of them had undergone subsequent diagnostic shift. Clinical details on the patients are given in Table DS1 (online data supplement).

Diagnoses were established by means of a detailed clinical evaluation carried out by two of the authors (V.V. and P.J.M.). A structured psychiatric interview using the lifetime version of the Present State Examination (PSE), 9th edition,¹⁰ could be additionally performed in 19 of the patients (the remaining 3 either declined further examination after the initial interview or

*Joint last authors.

became unavailable). We also reviewed the patients' case records and spoke to clinicians who had been involved in their care. Patients were excluded if they were younger than 18 or older than 65, had past or present neurological disease/brain trauma, or had a history of alcohol/substance misuse prior to the onset of the delusional symptoms. In accordance with DSM-IV we included patients who had experienced depressive symptoms, as long as periods of these were short in comparison to the duration of the delusions (duration of depression is not operationally defined in DSM-IV, but all patients with more than minor depressive symptoms in our sample had experienced one or more periods of depression lasting weeks to months against a background of delusions that had been continually present for between 4 and 26 years; see Table DS1). We additionally required that patients did not meet criteria for major depression at the time of the study. Patients who had a history of mania were excluded.

Two of the patients were related to each other, but a diagnosis of shared psychotic disorder was excluded as the delusions had been present in both of them intermittently for several years, including while they lived separately, and the beliefs persisted when they were admitted to different hospitals.

The patients were all right-handed. Twenty were receiving treatment with antipsychotic drugs at the time of evaluation and scanning (atypical: $n=16$, typical: $n=4$), although adherence was doubtful in some. Six patients were also taking antidepressants. Two patients had never received treatment. All the patients were actively delusional at the time of evaluation.

The controls consisted of healthy adults individually matched 2:1 to the patients by age, gender and estimated premorbid IQ. They were recruited from non-medical staff working in the hospital, their relatives and acquaintances, plus independent sources in the community. They were questioned following a structured format and were excluded if they reported a history of mental illness, history of major mental illness in a first-degree relative and/or treatment with psychotropic medication apart from non-habitual use of anxiolytics/hypnotics. They were all right-handed.

Premorbid IQ was estimated using an IQ-validated version of the Word Accentuation Test (Test de Acentuación de Palabras, TAP);¹¹ this requires pronunciation of low-frequency Spanish words whose accents have been removed. The patients were also required to have a current IQ in the normal range (i.e. >70), as measured using four subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III)¹² (vocabulary, similarities, block design and matrix reasoning).

Written informed consent was obtained from all participants. The study was approved by the local research ethics committee.

Data acquisition

All participants were scanned in the same 1.5-T GE Signa scanner (General Electric Medical Systems, Milwaukee, Wisconsin, USA) at Sant Joan de Déu Hospital in Barcelona, Spain. During the scan the following sequences were obtained: (a) structural T_1 MRI; (b) fMRI during performance of the n -back task; and (c) resting-state fMRI.

Structural imaging

High-resolution structural T_1 MRI data were obtained with the following parameters: number of axial slices 180; slice thickness 1 mm, slice gap 0 mm, matrix size 512×512 ; voxel resolution $0.5 \times 0.5 \times 1 \text{ mm}^3$; echo time (TE) 4 ms, repetition time (TR) 2000 ms, flip angle 15° . Raw intracranial and global grey matter volumes were estimated with FMRIB Software Library (FSL)

SIENAX,¹³ which removes the non-brain matter and segments into grey matter and other tissues. VBM analyses were also conducted with FSL, with the exception of the normalisation step (see below) which was conducted with the 'advanced normalisation tools' (ANTS)¹⁴ due to their increased accuracy.¹⁵ VBM pre-processing included the following steps: (a) removal of non-brain matter; (b) segmentation into grey matter and other tissues; (c) affine registration of the native-space grey matter images to a Montreal Neurological Institute (MNI) template (voxel size: $1.5 \times 1.5 \times 1.5 \text{ mm}^3$); (d) creation of a template by averaging the affine-registered grey matter images; (e) non-linear registration of the native-space grey matter images to the template with the high-resolution symmetric normalisation (SyN) algorithm included in ANTS; (f) creation of another template; (g) three extra iterations of the steps (e) and (f); (h) non-linear registration of the native-space grey matter images to the last template; (i) modulation (based on the non-linear normalisation but not on the previous affine registration), and (j) $\sigma=3 \text{ mm}$ (equivalent to full width at half maximum (FWHM) 8 mm) Gaussian-smoothing (i.e. the kernel size recommended in VBM for its increased sensitivity¹⁶).

Differences between patients and controls were tested with threshold-free cluster enhancement (TFCE) statistics,¹⁷ thresholding the results at $P < 0.01$ family-wise error (FWE)-corrected for multiple comparisons, and findings were broken up using the seed-based d mapping 'imgcalc' tool (www.sdmproject.com/sdmtools/imgcalc/).¹⁸ TFCE replaces the t -value of each voxel by a value that also includes the amount of cluster-like local spatial support, thus making the statistical procedure a compromise between voxel- and cluster-based statistics. We compared images using both unmodulated and modulated VBM, since the former has been argued to have greater statistical power for detecting changes at the so-called mesoscopic level, i.e. between macroscopic and microscopic.¹⁶

Cognitive task fMRI

Participants performed a sequential-letter version of the n -back task¹⁹ in the scanner. Two levels of memory load (1-back and 2-back) were presented in a blocked design manner. The task included eight 48 s blocks (four 1-back and four 2-back blocks presented in an interleaved way), plus eight 16 s baseline stimuli presented between the blocks, thus having a total length of 8.5 min ($8 \times 48 \text{ s} + 8 \times 16 \text{ s} = 512 \text{ s}$). During the blocks, a single letter was projected in a screen (viewable by the participant through a mirror inside the scanner) every 2 s (1 s on, 1 s off), making a total of 24 letters per block. Five of these 24 letters were repetitions located at random; the participants had to respond to these by pressing a button. Characters were shown in green in 1-back blocks and in red in the 2-back blocks. The baseline

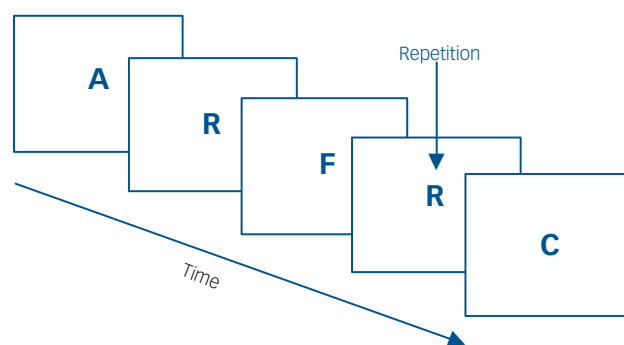


Fig. 1 Schematic of the n -back task.

stimulus was an asterisk flashing presented with the same frequency as the letters. The task is indicated schematically in Fig. 1.

All participants first went through a training session outside the scanner. Participants' performance was measured using the signal detection theory index of sensitivity, d' ,²⁰ which separately analyses true and false positives. Participants with negative d' values in either of or both of the 1-back and 2-back versions of the task, which suggests that they were not performing it, were excluded from this analysis.

During the task, a gradient-echo echo-planar (EPI) sequence depicting the blood oxygenation level-dependent (BOLD) contrast was acquired with the following parameters: number of volumes 266 (although the first 10 were discarded to avoid T_1 saturation effects), number of axial slices 16, slice thickness 7 mm, slice gap 0.7 mm, matrix size 64×64 , voxel resolution $3.1 \times 3.1 \times 7.7 \text{ mm}^3$, TE 20 ms, TR 2000 ms, flip angle 70° .

Pre-processing with FSL-FEAT included: (a) motion correction; (b) removal of non-brain matter; (c) $\sigma = 2 \text{ mm}$ (equivalent to FWHM 5 mm) Gaussian-smoothing (i.e. the default kernel size in FSL-FEAT); (d) grand-mean intensity normalisation of the entire 4D; (e) high-pass temporal filtering; (f) time-series statistical analysis with local autocorrelation correction; and (g) registration to a $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ MNI template. To minimise unwanted movement-related effects, scans with an estimated maximum absolute movement $> 3.0 \text{ mm}$ or an average absolute movement $> 0.3 \text{ mm}$ were excluded from this analysis. The effects of stimulus-correlated motion were controlled by including the motion parameters in the model.

Differences in fMRI activation maps between patients and controls were analysed with FSL-FLAME stage 1 with default height threshold ($z > 2.3$).²¹ Again, the statistical maps were cluster-thresholded to $P < 0.01$ FWE-corrected for multiple comparisons and findings were broken down using SDM 'imgcalc' tool.

Resting-state connectivity

A resting-state fMRI sequence lasting 8 min 50 s was acquired with the same parameters used for the cognitive task. The computer screen was switched off and the individuals were instructed to lie quietly in the scanner with their eyes open to minimise the risk of falling asleep during the acquisition.

Prior to performing the connectivity analysis, several pre-processing steps were carried out, mainly using functions of the FSL package: (a) removal of non-brain matter; (b) motion correction; (c) regression by independent components with clear edge effects extracted by individual independent component

analysis (*melodic* function) to minimise residual movement effects; (d) registration to a $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ MNI template; (e) $\sigma = 3 \text{ mm}$ Gaussian-smoothing (i.e. the kernel size used in previous analyses); and (f) regression by time-series from regions of interest (ROIs) located in cerebrospinal fluid and white matter to regress out global spurious trends. Once again scans with maximum movement of $> 3.0 \text{ mm}$ or mean movement $> 0.3 \text{ mm}$ were excluded from this analysis.

The analysis of resting-state connectivity was based on an overall measure of connectivity similar to those proposed by Buckner *et al.*²² and Cole *et al.*²³ Specifically, for each individual we calculated the average correlation between a voxel and each of the remaining voxels in the grey matter, leading to a brain map of average correlations. To reduce the computational burden, images were resampled to a voxel size of $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}^3$. Temporal filtering (Butterworth filter) on low frequencies (0.02–0.1 Hz) was applied as well, as most relevant patterns of resting-state connectivity have been previously described in this low-frequency range.

Differences between connectivity maps of patients and controls were tested for using TFCE statistics,¹⁷ thresholding the results at $P < 0.01$ FWE-corrected for multiple comparisons, and a breakdown of the findings was made using the SDM 'imgcalc' tool again. The average amount of movement was included as a covariate to minimise any possible residual effect of movement not eliminated in the pre-processing steps.

Results

Demographic and clinical findings for the patients and controls are shown in Table 1. The two groups were well-matched for age, gender and estimated premorbid IQ (clinical information on the patients is in Table DS1).

Structural imaging

All patients and controls were included in this analysis. The patients had marginally lower mean intracranial and overall grey matter volumes, but the differences did not reach statistical significance (intracranial volume: $1\,076\,590$ v. $1\,084\,373 \text{ mm}^3$, reduction 0.7%, $t = 0.27$, $P = 0.8$; grey matter volume: $560\,063$ v. $568\,926 \text{ mm}^3$, reduction 1.6%, $t = 0.68$, $P = 0.5$).

Analysis of unmodulated images revealed reductions of cortical grey matter in the medial frontal/anterior cingulate cortex and bilateral insula/middle temporal gyrus; there were also reductions in sparsely distributed small clusters (Table 2 and Fig. 2(a)).

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the samples

	Delusional disorder ($n = 22$)	Healthy controls ($n = 44$)	Comparison	P
Gender, male/female	10/12	20/24	$\chi^2 = 0$	1.00
Age, years; mean (s.d.)	45.1 (11.3)	45.2 (12.2)	$t = 0.03$	0.98
Estimated premorbid IQ; mean (s.d.) ^a	96.6 (11.0)	99.6 (10.5)	$t = 1.07$	0.29
Age at onset, years; mean (s.d.) ^b	36.7 (10.9)			
Duration of illness, years; mean (s.d.) ^b	8.4 (6.4)			
Type of belief				
Persecutory	17			
Erotomanic	1			
Hypochondriacal	1			
Mixed	3			

a. Information not available for one patient.
b. Information not available for four patients.
Further clinical details on the patients are in online Table DS1.

Table 2 Tabular description of the brain imaging findings ^a				
	Peak MNI	Size (voxels)	<i>P</i>	Cluster breakdown
Voxel-based morphometry (decreased volume)				
Medial frontal/anterior cingulate cortex and bilateral insula/middle temporal gyrus (BA 11 and 21 respectively)	60, -12, -12	3596	<0.001	Right middle frontal gyrus (946) Right inferior frontal gyrus (590) Right superior temporal gyrus (524) Right insula (485) Right rolandic operculum (354) Right precentral gyrus (177) Right Heschl gyrus (147) Right supramarginal gyrus (145) Right dorsolateral frontal cortex (80) Right postcentral gyrus (18) Right angular gyrus (19)
	-24, 30, -20	2965	0.001	Left inferior frontal gyrus (439) Left insula (423) Right medial/orbital frontal cortex (306) Left superior temporal gyrus (283) Left rolandic operculum (265) Left anterior cingulate gyrus (210) Left medial/orbital frontal cortex (182) Right anterior cingulate gyrus (151) Left middle frontal gyrus (117) Right gyrus rectus (100) Left Heschl gyrus (66) Left postcentral gyrus (59) Left precentral gyrus (54) Left gyrus rectus (48) Left supramarginal gyrus (39) Left middle temporal gyrus (48)
	-24, 54, 0	115	0.005	Left medial/orbital frontal cortex (37) Left middle frontal gyrus (27) Left dorsolateral frontal cortex (20)
	-54, -4, 48	113	0.007	Left postcentral gyrus (98) Left precentral gyrus (14)
	30, 38, -10	102	0.003	Right inferior frontal gyrus (52) Right middle frontal gyrus (48)
	-48, -72, 26	94	0.007	Left middle occipital gyrus (73) Left angular gyrus (12)
	54, 8, -36	86	0.004	Right inferior temporal gyrus (45) Right middle temporal gyrus (27)
	54, -56, 38	81	0.006	Left angular gyrus (38) Left inferior parietal gyri (35)
	-60, -54, 12	72	0.007	Left middle temporal gyrus (67)
	-54, 26, 22	53	0.004	Left inferior frontal gyrus (51)
	24, 60, -10	52	0.006	Right middle frontal gyrus (30) Right medial/orbital frontal cortex (21)
2-back task (failures of deactivation)				
Medial frontal/anterior cingulate cortex (BA 11)	4, 24, -8	1332	0.001	Medial/orbital frontal cortex (356) Anterior cingulate gyrus (242) Olfactory cortex (78) Gyrus rectus (30)
Resting-state (decreased connectivity)				
Bilateral insula (BA 48)	38, -10, 0	301	0.005	Right insula (110) Right putamen (56) Right rolandic operculum (14)
	-38, -16, -4	223	0.008	Left insula (78) Left rolandic operculum (37) Left supramarginal gyrus (26) Left Heschl gyrus (23)
MNI, Montreal Neurological Institute. a. Clusters with <50 voxels, regions with <10 voxels and white matter regions are not shown for simplicity.				

Analysis of modulated images did not yield significant differences between patients and controls. As noted in the Method, this could be a consequence of the fact that non-linear registration is able to capture gross, macroscopic variability such as brain shape abnormalities, but not more subtle mesoscopic differences such as cortical thinning. To test this hypothesis we applied surface-based morphometry of the structural data to ROIs

where there were unmodulated differences between the patients and the controls. This was done using the FreeSurfer software package (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>), which yields measures of thickness, area, mean curvature and volume in the chosen ROIs. The temporal VBM clusters were approximated by averaging the middle temporal, superior temporal and supra-marginal ROIs, and the mediofrontal VBM cluster by averaging

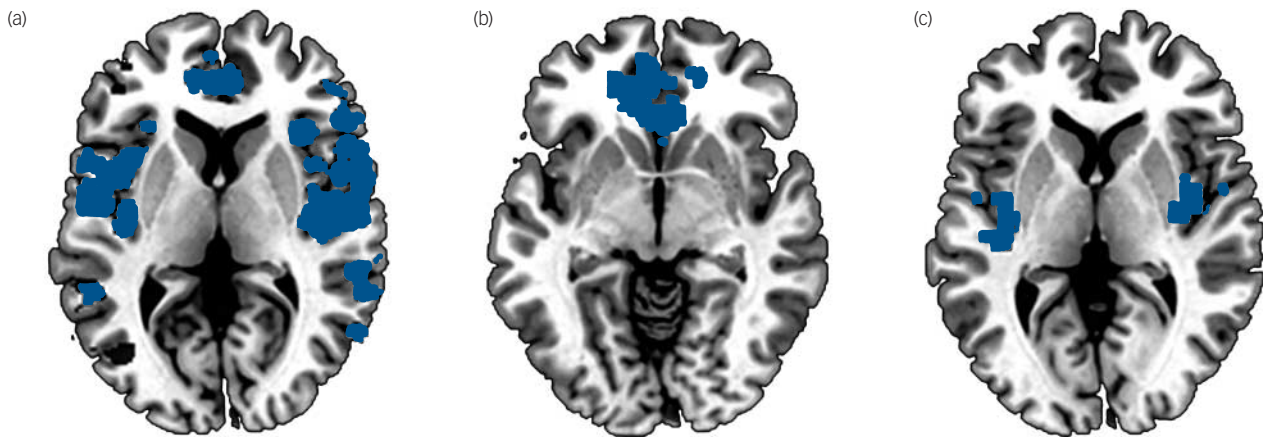


Fig. 2 Structural and functional imaging differences between the patients with delusional disorder and the controls. (a) Clusters of significant grey matter volume decrease in the anterior cingulate/medial frontal cortex and bilateral insula. (b) Cluster of significantly reduced de-activation in the 2-back *v.* baseline version contrast in the anterior cingulate/medial frontal cortex. (c) Clusters of significant decrease in resting-state connectivity in the bilateral insula.

the medial orbitofrontal, rostral anterior cingulate and superior frontal ROIs. The reduction of cortical thickness was found to be significant in most comparisons (right temporal reduction 3.9%, $P=0.002$; left temporal reduction 4.3%, $P<0.001$; right mediofrontal reduction 3.5%, $P=0.03$) but not in the left mediofrontal cluster (reduction 1.4%, $P=0.4$). No changes were observed in the other cortical measures with the exception of increased mean curvature in the right temporal cluster (increase 3.0%, $P=0.01$).

Both the unmodulated and modulated VBM findings were unchanged when the analysis was repeated excluding one of the two related patients.

Cognitive task fMRI

Four patients and six controls had to be excluded from this analysis due to excessive head movement. The remaining 18 patients and 38 controls continued to be matched for age (47.2 (s.d. = 11.6) *v.* 45.5 (s.d. = 12.0), $t=0.50$, $P=0.62$), gender (44.4% *v.* 47.4% males, $\chi^2=0.00$, $P=1.00$) and premorbid IQ (95.8 (s.d. = 11.3) *v.* 99.3 (s.d. = 11.2); $t=1.08$, $P=0.29$). No significant differences between the patients and controls were detected in stimulus-correlated motion ($P=0.12$), which was small or null in both groups. The patients performed significantly more poorly than the controls in both the 1-back ($d'=3.40$ (s.d. = 0.97) *v.* 4.30 (s.d. = 0.84), $t=3.28$, $P=0.003$) and the 2-back ($d'=2.26$ (s.d. = 1.07) *v.* 2.99 (s.d. = 1.09), $t=2.35$, $P=0.02$) versions of the task.

The 1-back *v.* baseline contrast did not reveal any significant differences in activation or deactivation between the two groups. However, in the 2-back *v.* baseline contrast, the patients showed a cluster of significant failure of deactivation in the medial frontal/anterior cingulate cortex (Table 2 and Fig. 2(b)). Extraction of mean cluster values confirmed that this was a region of deactivation in both groups; the mean BOLD response was -23.6 (s.d. = 19.3) in the controls and -7.2 (s.d. = 15.4) in the patients.

There was no correlation between the degree of medial frontal deactivation and performance (d'), either in the combined sample of patients and controls ($r=-0.08$, $P=0.56$) or when each group was considered separately (controls: $r=0.03$, $P=0.87$; patients: $r=0.09$, $P=0.71$).

Repeating the analyses after excluding one of the related patients or adding performance as a covariate resulted in no change to the findings.

Resting-state connectivity

Four patients and four controls had to be excluded from this analysis because of technical issues during acquisition, mainly head movement. The remaining 18 patients and 40 controls continued to be matched for age (46.5 (s.d. = 11.3) *v.* 45.3 (s.d. = 12.2); $t=0.37$, $P=0.71$), gender (44% *v.* 50% male, $\chi^2=0.016$, $P=0.91$) and premorbid IQ (96.1 (s.d. = 11.2) *v.* 99.5 (s.d. = 10.9), $t=1.08$, $P=0.28$).

Compared with the controls, the patients with delusional disorder showed a significant decrease in resting-state connectivity in the bilateral insula (Table 1 and Fig. 2(c)). Repeating the analyses after excluding one of the related patients did not affect the findings.

Discussion

This study found that patients with delusional disorder showed a pattern of structural and functional brain changes affecting the medial frontal/anterior cingulate cortex and the insula. Specifically, the patients showed reduced medial frontal/anterior cingulate grey matter volume reduction on unmodulated VBM and failure of de-activation in an overlapping area during working memory task performance. Additional volume reductions were found in the bilateral insula, and these were accompanied by lower resting-state functional connectivity in a similar region.

Structural changes in delusional disorder appear to share features with, but to be less widespread than, those seen in schizophrenia, the disorder with which it appears to have the strongest links in terms of shared clinical features and outcome. Thus, the medial frontal/anterior cingulate cortex and the insula are among the most consistently identified regions of cortical grey matter reduction in meta-analyses of MRI studies of schizophrenia.²⁴ In contrast, other notable regions of cortical volume reduction in schizophrenia, such as the dorsal and ventral lateral prefrontal cortex, were not seen in the patients with delusion disorder.

It should be noted that structural changes were only observed in our study when unmodulated VBM was used. This may reflect emerging evidence that subtle cortical volume changes – specifically those that are ‘mesoscopic’, i.e. between the macroscopic and microscopic level – are better detected by unmodulated VBM (e.g. see Radua *et al*¹⁶). This is a consequence of the fact that some changes are well-represented in the unmodulated images

whereas some are not well-captured by the non-linear registration, and so modulation only introduces macroscopic noise, ultimately reducing the statistical power. Such an interpretation was supported by further analysis of the regions of volume reduction identified by unmodulated VBM using surface-based morphometry; this found evidence of reduced cortical thickness, but not cortical area or volume reductions.

With respect to brain functional changes, cognitive task-related fMRI did not reveal statistically significant reduced activation in the dorsolateral prefrontal cortex or other regions of the prefrontal cortex in the patients. This is in contrast to schizophrenia, where the finding of task-related hypofrontality, although a somewhat inconsistent finding across individual studies, is supported by meta-analyses.^{25,26} On the other hand, we did find failure of de-activation in the medial frontal cortex, something that is now a well-replicated finding in schizophrenia²⁷ (see also Whitfield-Gabrieli *et al*²⁸ and Salgado-Pineda²⁹). Once again, therefore, delusional disorder appears to share some but seemingly not all of the functional imaging characteristics of schizophrenia.

Our finding of decreased resting-state functional connectivity in the bilateral insula, on the other hand, has less clear parallels with schizophrenia. Connectivity findings in this latter disorder are complex, with both increases and decreases having been documented, although the balance is in favour of decreased connectivity.³⁰ The subset of studies examining resting-state connectivity in schizophrenia have tended to implicate the medial frontal cortex as a major site of alteration,^{28,31,32} and changes in the insula have been reported, although less frequently.^{33,34}

In part, the heterogeneity of connectivity results in schizophrenia may be due to the intrinsic complexity of connectivity analyses. Compared with VBM or task-related fMRI where comparisons are essentially made for each voxel, connectivity analyses usually involve the relation between different sets of regions, and so the results will be highly dependent on the connections explored. Our approach based on maps of mean correlations, though, has a very wide scope and does not focus on specific connections or region sets. Voxels that emerge as significant in this analysis are simply those with mean correlation levels differing between the two groups and the analysis is not informative on the specific connections altered.

The question arises of whether our findings have implications for the pathogenesis of delusions. One currently influential theoretical approach to delusions is of dysfunction in a dopamine-mediated reward system.⁸ Regions that are important for reward processing include a subcortical structure, the ventral striatum, but also the medial frontal cortex which, together with the orbitofrontal cortex, is considered to be the principal cortical area where computation of the predictive value of rewards takes place (e.g. Haber & Knutson³⁵).

From another perspective, the medial frontal cortex is one of the major components of the so-called default mode network, a series of interconnected brain regions which are active at rest but de-activate during performance of a wide range of cognitive tasks.³⁶ According to Buckner *et al*,³⁶ there are two broad views of default mode network function. One is that it carries out a range of internally directed cognitive operations such as autobiographical recall, envisaging the future and theory of mind. The other is that it underlies a state of 'watchfulness', a passive, low-level monitoring of the external environment for unexpected events in conditions where active attention is relaxed. Both of these proposals have potential explanatory power for delusions, with the latter being particularly relevant to referential delusions. It is interesting to note in this context that Menon *et al*³⁷ recently found evidence for brain functional abnormality in the medial

frontal cortex, insula and ventral striatum in a study which compared patients with schizophrenia with prominent referential delusions and controls during performance of a task designed to elicit abnormal self-reference.

Much less is known about the function of the insula, a cortical region folded deep within the sulcus separating the temporal lobe from the frontoparietal lobes, which has extensive connections to many cortical and limbic areas, and appears to integrate cognitive, affective, sensory and autonomic information.³⁸ Palaniyappan *et al*³⁹ have argued on various grounds for a role for the insula in auditory hallucinations,⁴⁰ which commonly co-occur with delusions as part of the 'reality distortion' syndrome, and also for involvement in a specific form of delusions, passivity symptoms. However, the evidence they cite in support of this proposal has to be regarded as preliminary.

This study has some limitations. The sample size was relatively small, and so the possibility of both false positive and false negative findings cannot be discounted. Also, of necessity patients with different subtypes of delusional disorder were grouped together, and these might not be homogeneous in terms of underlying aetiology. Additionally, we did not explore the historical comorbidity with major depression seen in some of the patients, and other comorbidities were not investigated. Beyond this, we examined brain function using cognitive task activation, which might not be ideally suited to demonstrating hypoactivations in patients with delusional disorder, who are often presumed to be more cognitively intact than patients with schizophrenia (although the patients in our study showed impaired performance on the *n*-back task). It should also be noted that functional connectivity results are known to be affected by the type of motion correction used.⁴¹ We applied a strategy involving several different steps, but alternative approaches, such as the 'scrubbing' method recently proposed by Power *et al*⁴² might have given different results. Finally, it should be noted that most of the patients had taken and/or were taking antipsychotic drugs, which may itself have the capacity to produce changes in brain structure.

Victor Vicens, MD, FIDMAG Germanes Hospitalàries, CIBERSAM, Sant Boi de Llobregat, Spain, Benito Menni CASM, Barcelona, Spain and Psychiatry and Mental Health Program, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain; **Joaquim Radua**, MD, BStat, PhD, FIDMAG Germanes Hospitalàries, CIBERSAM, Sant Boi de Llobregat, Spain and Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK; **Raymond Salvador**, BStat, PhD, **Maria Anguera-Camós**, BSc, **Erick J. Canales-Rodríguez**, BSc, **Salvador Sarró**, MD, FIDMAG Germanes Hospitalàries, CIBERSAM, Sant Boi de Llobregat, Spain; **Teresa Maristany**, MD, Hospital Sant Joan de Déu infantil, Barcelona, Spain; **Peter J. McKenna**, MD, **Edith Pomarol-Clotet**, MD, PhD, FIDMAG Germanes Hospitalàries, CIBERSAM, Sant Boi de Llobregat, Spain

Correspondence: Joaquim Radua, MD, PhD, FIDMAG Germanes Hospitalàries, C/Dr Antoni Pujadas 38-C, 08830 Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain. Email: jradua@fidmag.com

First received 16 Oct 2014, final revision 20 Jan 2015, accepted 31 Jan 2015

Funding

This work was supported by the Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM) and several grants from the Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación and the European Regional Development Fund (Rio Hortega contracts to VV (CM09/00297) and JR (CM11/00024), Miguel Servet Research contracts to RS (CP07/00048), EP-C (CP10/00596) and JR (CP14/00041); intensification grant to SS (10/231); project grants to RS (P110/01071), EP-C (P110/01058) and JR (P111/01766 and P114/00292) integrated into the National Plans 2008–2011 and 2013–2016 for research, development and innovation) and the Comisión per a Universitats i Recerca del DIUE from the Catalanian Government (2009SGR211).

References

- 1 Kendler KS. The nosologic validity of paranoia (simple delusional disorder). A review. *Arch Gen Psychiatry* 1980; **37**: 699–706.

- 2 Marneros A, Pillmann F, Wustmann T. Delusional disorders – are they simply paranoid schizophrenia? *Schizophr Bull* 2012; **38**: 561–8.
- 3 Maina G, Albert U, Bada A, Bogetto F. Occurrence and clinical correlates of psychiatric co-morbidity in delusional disorder. *Eur Psychiatry* 2001; **16**: 222–8.
- 4 de Portugal E, Martinez C, Gonzalez N, del Amo V, Haro JM, Cervilla JA. Clinical and cognitive correlates of psychiatric comorbidity in delusional disorder outpatients. *Aust N Z J Psychiatry* 2011; **45**: 416–25.
- 5 Howard RJ, Almeida O, Levy R, Graves P, Graves M. Quantitative magnetic resonance imaging volumetry distinguishes delusional disorder from late-onset schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1994; **165**: 474–80.
- 6 Heinz A, Schlagenhauf F. Dopaminergic dysfunction in schizophrenia: salience attribution revisited. *Schizophr Bull* 2010; **36**: 472–85.
- 7 Juckel G, Friedel E, Koslowski M, Witthaus H, Ozgurdal S, Gudlowski Y, et al. Ventral striatal activation during reward processing in subjects with ultra-high risk for schizophrenia. *Neuropsychobiology* 2012; **66**: 50–6.
- 8 Kapur S. Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; **160**: 13–23.
- 9 American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edn, text revision) (DSM-IV-TR)*. APA, 2000.
- 10 McGuffin P, Katz R, Aldrich J. Past and present state examination: the assessment of 'lifetime ever' psychopathology. *Psychol Med* 1986; **16**: 461–5.
- 11 Gomar JJ, Ortiz-Gil J, McKenna PJ, Salvador R, Sans-Sansa B, Sarro S, et al. Validation of the Word Accentuation Test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophr Res* 2011; **128**: 175–6.
- 12 Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale (3rd edn) (WAIS-III)*. Psychological Corporation, 1997.
- 13 Smith SM, Zhang Y, Jenkinson M, Chen J, Matthews PM, Federico A, et al. Accurate, robust, and automated longitudinal and cross-sectional brain change analysis. *Neuroimage* 2002; **17**: 479–89.
- 14 Avants BB, Yushkevich P, Pluta J, Minkoff D, Korczynowski M, Detre J, et al. The optimal template effect in hippocampus studies of diseased populations. *Neuroimage* 2010; **49**: 2457–66.
- 15 Klein A, Andersson J, Ardekani BA, Ashburner J, Avants B, Chiang MC, et al. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage* 2009; **46**: 786–802.
- 16 Radua J, Canales-Rodriguez EJ, Pomarol-Clotet E, Salvador R. Validity of modulation and optimal settings for advanced voxel-based morphometry. *Neuroimage* 2014; **86**: 81–90.
- 17 Smith SM, Nichols TE. Threshold-free cluster enhancement: addressing problems of smoothing, threshold dependence and localisation in cluster inference. *Neuroimage* 2009; **44**: 83–98.
- 18 Radua J, Grau M, van den Heuvel OA, Thiebaut de Schotten M, Stein DJ, Canales-Rodriguez EJ, et al. Multimodal voxel-based meta-analysis of white matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2014; **39**: 1547–57.
- 19 Gevins A, Cuttito B. Spatiotemporal dynamics of component processes in human working memory. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; **87**: 128–43.
- 20 Green DM, Swets JA. *Signal Detection Theory and Psychophysics*. Krieger, 1966.
- 21 Beckmann C, Jenkinson M, Smith SM. General multi-level linear modelling for group analysis in fMRI. *Neuroimage* 2003; **20**: 1052–63.
- 22 Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, Liu H, Hedden T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2009; **29**: 1860–73.
- 23 Cole MW, Pathak S, Schneider W. Identifying the brain's most globally connected regions. *Neuroimage* 2009; **49**: 3132–48.
- 24 Bora E, Fornito A, Radua J, Walterfang M, Seal M, Wood SJ, et al. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res* 2011; **127**: 46–57.
- 25 Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 2004; **110**: 243–56.
- 26 Minzenberg MJ, Laird AR, Thelen S, Carter CS, Glahn DC. Meta-analysis of 41 functional neuroimaging studies of executive function in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2009; **66**: 811–22.
- 27 Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2009; **33**: 279–96.
- 28 Whitfield-Gabrieli S, Thermenos HW, Milanovic S, Tsuang MT, Faraone SV, McCarley RW, et al. Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; **106**: 1279–84.
- 29 Salgado-Pineda P, Fakra E, Delaveau P, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E, Blin O. Correlated structural and functional brain abnormalities in the default mode network in schizophrenia patients. *Schizophr Res* 2011; **125**: 101–9.
- 30 Pettersson-Yeo W, Allen P, Benetti S, McGuire P, Mechelli A. Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? *Neurosci Biobehav Rev* 2011; **35**: 1110–24.
- 31 Salvador R, Sarro S, Gomar JJ, Ortiz-Gil J, Vila F, Capdevila A, et al. Overall brain connectivity maps show cortico-subcortical abnormalities in schizophrenia. *Hum Brain Mapping* 2010; **31**: 2003–14.
- 32 Ongur D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V, Cohen BM, et al. Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res* 2010; **183**: 59–68.
- 33 Liang M, Zhou Y, Jiang T, Liu Z, Tian L, Liu H, et al. Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport* 2006; **17**: 209–13.
- 34 Moran LV, Tagamets MA, Sampath H, O'Donnell A, Stein EA, Kochunov P, et al. Disruption of anterior insula modulation of large-scale brain networks in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2013; **74**: 467–74.
- 35 Haber SN, Knutson B. The reward circuit: linking primate anatomy and human imaging. *Neuropsychopharmacology* 2010; **35**: 4–26.
- 36 Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1124**: 1–38.
- 37 Menon M, Schmitz TW, Anderson AK, Graff A, Korostil M, Mamo D, et al. Exploring the neural correlates of delusions of reference. *Biol Psychiatry* 2011; **70**: 1127–33.
- 38 Critchley HD. Neural mechanisms of autonomic, affective, and cognitive integration. *J Comp Neurol* 2005; **493**: 154–66.
- 39 Palaniyappan L, Liddle PF. Does the salience network play a cardinal role in psychosis? An emerging hypothesis of insular dysfunction. *J Psychiatry Neurosci* 2012; **37**: 17–27.
- 40 Palaniyappan L, Balain V, Radua J, Liddle PF. Structural correlates of auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res* 2012; **137**: 169–73.
- 41 Fair DA, Nigg JT, Iyer S, Bathula D, Mills KL, Dosenbach NU, et al. Distinct neural signatures detected for ADHD subtypes after controlling for micro-movements in resting state functional connectivity MRI data. *Front Syst Neurosci* 2012; **6**: 80.
- 42 Power JD, Barnes KA, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. *Neuroimage* 2012; **59**: 2142–54.



Structural and functional brain changes in delusional disorder

By: Vicens V, Radua J, Salvador R, Anguera-Camós M,
Canales-Rodríguez EJ, Sarró S, Maristany T, PJ McKenna, Pomarol-Clotet E

Table DS1 Demographic and clinical features of the patients with delusional disorder

Age (years)	Sex (M/F)	Duration of illness	Type of belief	Referential delusions	Depressive symptoms	Other symptoms
55	F	10 years	Persecutory	Yes	No	Morbid jealousy
54	F	9 years	Persecutory	Yes	Yes ¹	-
38	M	2 years	Persecutory	No	No	-
32	M	7 years	Persecutory	No	No	-
41	F	7 years	Erotomantic	Yes	Yes	Anxiety with autonomic accompaniments
36	M	18 years	Persecutory	Yes	No	-
36	F	4 months	Hypochondriacal (infestation)	No	No	Taste in mouth and bodily sensations related to belief about illness / infection
52	F	17 years	Persecutory	Yes	Minor only	-
58	M	9 years	Persecutory	Yes	Yes	-
52	F	10 years	Persecutory / jealous	Yes	No	Morbid jealousy
51	F	5 years	Persecutory / erotomantic	Yes	Yes ¹	Delusion of presence, hypnopompic hallucinations
47	M	3 months	Persecutory	Yes	Minor only	Heard brief phrases on two or three occasions
32	M	4 years	Persecutory	No	Minor only	Felt mental and physical symptoms of 'poisoning'
32	M	4 years	Persecutory	Yes	Yes	-
35	M	17 years	Persecutory	Yes	Minor only	-
56	M	2 years	Persecutory	Yes	No	Felt as if he was the lead character in a film. Thought people on street could somehow read his thoughts
28	F	5 years	Persecutory	Yes	Minor only	Heard people talking outside her block of flats, could make out words like her name 'whore', and 'I'm going to kill you'
28	F	5 years	Persecutory	Yes	Minor only	Lability of mood, ritualistic behaviour
55	M	6 years	Persecutory	Yes	No	-
57	F	9 years	Persecutory	Yes	No	On two occasions heard neighbours three floors above saying things like 'you should be in charge of her'; for a period thought she smelt and people were avoiding her
54	F	12 years	Persecutory	Yes	Yes	-
63	F	26 years	Jealous / persecutory	Yes	Yes ¹	-

¹Met criteria for major depression at some point based on lifetime structured psychiatric interview.

Article 2

Landin-Romero R, Amann BL, Sarró S, Guerrero-Pedraza A, Vicens V, Rodriguez-Cano E, Vieta E, Salvador R, Pomarol-Clotet E, Radua J. Midline Brain Abnormalities Across Psychotic and Mood Disorders. *Schizophr Bull.* 2016 Jan;42(1):229-38. doi: 10.1093/schbul/sbv0

Midline Brain Abnormalities Across Psychotic and Mood Disorders

Ramón Landin-Romero¹⁻⁴, Benedikt L. Amann^{*1,2}, Salvador Sarró^{1,2}, Amalia Guerrero-Pedraza^{1,2}, Victor Vicens^{1,2}, Elena Rodriguez-Cano^{1,2}, Eduard Vieta^{2,5}, Raymond Salvador^{1,2}, Edith Pomarol-Clotet^{1,2}, and Joaquim Radua^{1,2,6}

¹FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona, Spain; ²CIBERSAM, Madrid, Spain; ³Neuroscience Research Australia, Sydney, Australia; ⁴ARC Centre of Excellence in Cognition and its Disorders, Australia; ⁵Hospital Clinic, Universitat de Barcelona, IDIBAPS, Barcelona, Spain; ⁶Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology, and Neuroscience, King's College, London, UK

*To whom correspondence should be addressed; FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Dr Antoni Pujadas 38, 08830 Sant Boi de Llobregat, Barcelona, Spain; tel: +34 936529999, fax: +34 936400268, e-mail: benedikt.amann@gmail.com

Patients with schizophrenia are known to have increased prevalence of abnormalities in midline brain structures, such as a failure of the septum pellucidum to fuse (cavum septum pellucidum) and the absence of the adhesio interthalamica. This is the first study to investigate the prevalence of these abnormalities across a large multidagnostic sample. Presence of cavum septum pellucidum and absence of the adhesio interthalamica was assessed in 639 patients with chronic schizophrenia, delusional disorder, schizoaffective disorder, bipolar disorder, major depressive disorder, or a first episode of psychosis, mania or unipolar depression. This was compared with 223 healthy controls using logistic-regression-derived odds ratios (OR). Patients with psychotic or mood disorders showed an increased prevalence of both abnormalities (OR of cavum septum pellucidum = 2.1, OR of absence of the adhesio interthalamica = 2.6, OR of both cavum septum pellucidum and absence of the adhesio interthalamica = 3.8, all $P < .001$). This increased prevalence was separately observed in nearly all disorders as well as after controlling for potential confounding factors. This study supports a general increased prevalence of midline brain abnormalities across mood and psychotic disorders. This nonspecificity may suggest that these disorders share a common neurodevelopmental etiology.

Key words: structural abnormalities/midline brain/cavum septum pellucidum/absent adhesio interthalamica/psychotic disorders/mood disorders

Introduction

A large body of literature has emphasized the role of aberrant neurodevelopmental processes in the pathophysiology of psychosis.¹ Only few of these studies have specifically examined the prevalence of abnormalities in

midline brain structures such as the septum pellucidum and the adhesio interthalamica. The septum pellucidum is a component of the limbic system that forms the medial walls of the lateral ventricles and consists of 2 layers or *laminae* of both gray and white matter. During fetal development there is a space between the 2 laminae which is normally fused in an anterior to posterior fashion by the age of 3–6 months.² When these laminae fail to fuse, they form a cavity known as cavum septum pellucidum (CSP³) or ‘fifth ventricle’ (figure 1 top). The incidence of CSP among healthy individuals varies considerably and some authors argue that a very small CSP (1–1.4 mm) is common with an incidence of 60%–80% and is therefore considered as part of the normal anatomy of the brain.⁴ The adhesio interthalamica, or *massa intermedia*, is a flattened gray matter band, thought to connect both thalami across the third ventricle, which generally fuses by the 13th week of gestation⁵ (figure 1 bottom). Postmortem studies have shown that the adhesio interthalamica is absent in 15%–25% of humans,⁶ suggesting the possibility of developmental problems during early gestation.

Consistent with the neurodevelopmental paradigm of psychosis, the presence of CSP and absent adhesio interthalamica (AAI) in schizophrenia has been related to abnormalities in the corpus callosum and limbic structures, such as the thalamus and the hippocampus, during fetal development, a time when risk factors for schizophrenia reportedly have their effect on the disorder.⁷ However, prevalence of CSP in psychosis is still controversial with some reports suggesting a higher^{8,9} and others providing a similar prevalence rate when compared with the normal population.^{10,11} A meta-analysis of CSP in schizophrenia spectrum disorders reported a higher prevalence of CSP of any size in 6 out of 15 included studies with 5 out of 15 showing greater occurrence of

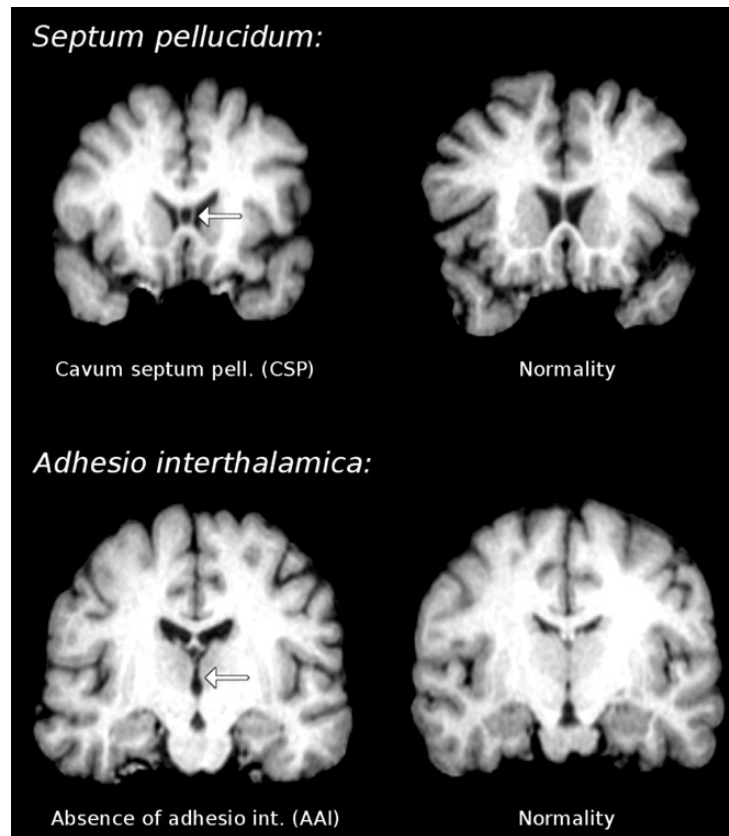


Fig. 1. Real examples of cavum septum pellucidum (CSP) and absence of adhesio interthalamica (AAI) in coronal magnetic resonance slices.

large CSP.¹² Broader consensus prevails in the literature regarding the prevalence of AAI in psychosis. A meta-analysis found a higher prevalence of AAI in patients with schizophrenia spectrum disorders in relation to healthy controls in 9 out of 11 included studies.¹³ Further studies have examined longitudinally these midline brain abnormalities in patients with a first episode of psychosis progressing to chronic schizophrenia, detecting that the length of the AAI, but not the CSP, can change during the course of the illness.^{14,15} So far, no studies have separately assessed the midline abnormalities in other schizophrenia spectrum disorders such as schizoaffective and delusional disorders.

Less attention has been paid to the study of mood disorders from a neurodevelopmental perspective.¹⁶ The literature available on midline brain abnormalities in these populations is scarce and the results are inconsistent with some studies reporting increased prevalence of CSP of any size in bipolar disorder and major depression^{17,18} while others found no evidence of CSP abnormalities.^{19,20} To our knowledge, only 2 studies to date have examined adhesio interthalamica abnormalities in mood disorders, detecting shorter adhesio interthalamica in bipolar patients and currently depressed major depression patients^{18,20} but not in remitted major depression patients.²⁰

To clarify and widen the prior findings and to get a more complex understanding of the nature of these midline brain abnormalities in severe mental disorders, we investigated the prevalence of CSP and AAI in a large cross sectional multidagnostic sample. Specifically, we included 639 patients with schizophrenia, delusional disorder, schizoaffective disorder, bipolar disorder, major depressive disorder, or a first episode of psychosis, mania, or unipolar depression, along with a sample of 223 healthy controls.

Methods

Subjects

Data for this study have been previously analyzed in a series of neuroimaging studies evaluating structural and functional differences between patients with psychotic or mood disorders and healthy controls (table 1).²¹⁻²⁵ In these studies all adult patients had been scanned using the same resonance imaging (MRI) scanner and met Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) criteria (or in case of schizoaffective disorder additionally also Research Diagnostic Criteria) for their corresponding disorders. Patients had been recruited in hospitals and outpatient facilities in Barcelona and surrounding areas. Adult healthy controls

Table 1. Demographical, Clinical, and Neuropsychological Description of the Sample

	Age (y)		Sex (women)		University Studies ^a		Premorbid IQ ^b (TAP)		Current IQ ^c (WAIS-III)		Executive Function ^d (BADS)		Memory ^e (WMS)		Age of Onset ^f (y)		Duration of the Disease ^f (y)	
	mean	SD	n	%	N	%	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD	mean	SD
Healthy controls (<i>n</i> = 223)	36.0	11.3	124	55.6	74	43.3	23.7	4.5	108.5	14.7	100.8	12.6	42.1	8.0	—	—	—	—
All patients (<i>n</i> = 639)	39.4	11.9	259	40.5	88	18.2	21.5	5.1	91.2	16.9	78.3	22.2	29.1	8.5	—	—	13.4	11.6
First episode of psychosis (<i>n</i> = 85)	26.9	8.2	27	31.8	11	14.5	20.8	4.4	89.1	15.7	83.9	19.7	27.6	7.4	26.7	8.6	0.5	1.3
First episode of mania (<i>n</i> = 38)	30.6	9.6	16	42.1	7	33.3	22.8	5.3	98.4	18.8	88.4	19.1	33.6	9.8	30.5	10.0	0.2	1.0
First episode of depression (<i>n</i> = 14)	44.2	13.6	5	35.7	3	25.0	18.6	4.4	90.2	18.1	79.1	22.0	31.1	9.8	44.0	12.9	0.7	1.0
Schizophrenia (<i>n</i> = 219)	41.1	10.9	60	27.4	16	11.2	20.0	5.1	87.6	16.8	71.8	23.7	27.0	8.3	22.5	6.9	17.8	11.0
Delusional disorder (<i>n</i> = 24)	47.2	11.0	15	62.5	3	18.8	20.5	6.0	101.1	17.9	86.2	26.6	33.6	8.8	32.8	11.9	17.5	13.2
Schizoaffective disorder (<i>n</i> = 47)	41.9	9.6	20	42.6	2	5.4	21.4	5.3	88.4	15.4	73.2	22.6	29.6	7.4	22.9	7.4	18.7	10.9
Bipolar disorder (<i>n</i> = 189)	41.5	10.3	99	52.4	45	28.7	23.5	4.4	94.9	16.6	82.2	19.5	30.4	8.3	26.0	9.0	15.3	10.1
Major depressive disorder (<i>n</i> = 23)	51.3	10.9	17	73.9	1	4.8	21.7	4.1	92.7	11.7	76.9	17.7	34.5	7.9	33.6	12.5	17.3	10.8

Note: n, number of cases; BADS, Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome; TAP, “Test de Acentuacion de Palabras” (Word Accentuation Test); WMS, Wechsler Memory Scale.

^aInformation missing for 208 (24.1%) individuals.

^bInformation missing for 113 (13.1%) individuals.

^cInformation missing for 141 (16.4%) individuals.

^dInformation missing for 238 (27.6%) individuals.

^eInformation missing for 289 (33.5%) individuals.

^fInformation missing for 111 (17.4%) patients.

had been recruited from nonmedical staff working in the hospital, their relatives and acquaintances, plus independent sources in the community. Controls had been questioned and excluded if they reported a history of mental illness and/or treatment with psychotropic medication. After complete description of the study, written informed consent had been obtained from all participants and the studies had been approved by the local research ethics committee.

The following information had been retrieved from both patients and controls: age, sex, education level (whether the participant had completed university studies or not), premorbid IQ, current IQ, and memory and executive function scores. Premorbid IQ had been estimated using the 'Test de Acentuación de Palabras' (Word Accentuation Test)²⁶ which requires pronunciation of Spanish words whose accents have been removed. Current IQ was measured using 4 subtests of the Wechsler Adult Intelligence Scale III (vocabulary, similarities, block design, and matrix reasoning). Memory had been assessed using the Spanish version of the third edition of the Wechsler Memory Scale (WMS-III),²⁷ and executive function had been tested using the Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS), which has also been adapted for the use in Spanish populations.²⁸

The following information had been additionally retrieved for patients: age of onset, duration of the disease, and whether the patient had been scanned during the first episode or during the chronic phase of the disorder. No information could be retrieved regarding cumulative lifetime medication.

MRI Data Acquisition and Assessment

All individuals had been scanned in the same 1.5 Tesla GE Signa scanner (General Electric Medical Systems) located at the Sant Joan de Déu Hospital in Barcelona. A high-resolution structural T1 MRI sequence with the following parameters had been used: number of axial slices = 180; slice thickness = 1 mm, slice gap = 0 mm, matrix size = 512 × 512; voxel resolution 0.5 × 0.5 × 1 mm³; echo time (TE) = 4 ms, repetition time (TR) = 2000 ms, flip angle = 15°.

Structural images had the nonbrain matter removed with the 'brain extraction tool' (BET), were affine-registered to a standard 1 × 1 × 1 mm³ MNI template, had their intensity standardized to a 0–255 scale, and were sliced for presentation in a zoomable and scrollable computer screen. Scans from 49 (5.5%) of the initial 898 individuals included in the study had to be discarded because motion artifacts prevented a correct evaluation of the midline abnormalities, but valid subsequent longitudinal scans could be retrieved for 13 of these individuals.

The anatomical slices were presented and assessed in coronal plane. In the instances when the image was

unclear it was also assessed in other planes and in native space and further discussed with other researchers if required, blind to the group condition. When assessing CSP, all degrees of abnormality were labeled as abnormal (even the mildest ones), but those abnormal CSPs with an anteroposterior length > 5mm were additionally considered 'large'. Presence of AAI and CSP was established when it could be identified on at least 1 slice. The same researcher (R.L.-R.) assessed all the images, blind to any information of the individuals. Prior to this assessment, 1 subsample of 50 cases had been analyzed by 2 of the researchers (R.L.-R. and J.R.) and discrepancies discussed to reach consensus; this process was repeated with 2 further random subsamples of 100 individuals until complete inter-rater reliability was achieved.

Statistical Analysis

Being a case-control study, associations between prevalence of midline abnormalities and disease were assessed using odds ratios (OR) rather than relative risks or hazard ratios. Note however that odds ratios may exaggerate the relative risk. Thus, for example, an OR = 3 may mean that patients have more chances to show midline abnormalities (or the other way round), but probably not as much as 3 times more. OR for the prevalence of CSP or AAI were estimated by means of logistic regressions, and they were re-evaluated including potential confounding factors as covariates in case of statistical significance. These (age, sex, education, premorbid IQ, IQ, BADS, and WMS) had been previously assessed in the sample of healthy controls. Two clinical factors (age of onset and duration of disease) were also assessed.

Given that this study investigated 2 brain abnormalities in 8 disorders, only *P* values ≤ .003 (ie, 0.05/16) were considered statistically significant, with the exception of the study of confounding factors where no Bonferroni correction for multiple comparisons was applied in order to maximize the detection of potential confounding factors.

Results

Psychotic and mood disorders were moderate-to-strongly associated with the prevalence of both CSP (of any size) and AAI: OR of CSP = 2.1, OR of AAI = 2.6, and OR of both CSP and AAI = 3.8 (all *P* < .001). Investigation of potential confounding factors in healthy controls showed a strong relationship between age and AAI (OR = 3.1; [table 2](#)) and a moderate relationship between premorbid or current IQ and CSP (OR = 0.6). Given the strong correlation between premorbid and current IQ (*P* < .001), only the former was considered. Inclusion of these potential confounding factors in the comparisons between patients and controls did not substantially alter the results. To note, there was no association between CSP

Table 2. Prevalence of Midline Brain Abnormalities Across Mental Disorders and Healthy Controls

	CSP (of any size)			AAI		
	Prevalence	OR (95% CI)	P	Prevalence	OR (95% CI)	P
Potential confounding factors in healthy controls, <i>n</i> = 223	<i>n</i>	%		<i>N</i>	%	
Age ^a (>40 y vs ≤40 y)	23/73 vs 48/150	32 (vs 32)	1.0 (0.5–1.8)	28/73 vs 25/150	38 (vs 17)	3.1 (1.6–5.9)
Sex (women vs men)	34/124 vs 37/99	27 (vs 37)	0.6 (0.4–1.1)	25/124 vs 28/99	20 (vs 28)	0.6 (0.3–1.2)
University studies vs no university studies	21/74 vs 39/97	28 (vs 40)	0.6 (0.3–1.1)	16/74 vs 25/97	22 (vs 26)	0.8 (0.4–1.6)
Premorbid IQ ^a (TAP > 22)	33/127 vs 21/55	26 (vs 38)	0.6 (0.3–1.1)	29/127 vs 14/55	23 (vs 25)	0.9 (0.4–1.8)
Current IQ ^a , (>100) (covarying by TAP)	29/119 vs 18/49	24 (vs 37)	0.6 (0.3–1.1)	29/119 vs 10/49	24 (vs 20)	1.3 (0.6–2.9)
BADS ^a (>100)	22/92 vs 21/61	24 (vs 34)	0.7 (0.3–1.7)	18/92 vs 17/61	20 (vs 28)	0.6 (0.3–1.4)
WMS ^a (>40)	17/77 vs 21/63	22 (vs 33)	0.6 (0.3–1.2)	15/77 vs 18/63	19 (vs 29)	0.6 (0.3–1.3)
Patients vs controls and clinical factors (<i>n</i> = 862)						
All patients, <i>n</i> = 639 (covarying by TAP age)	314/639 vs 71/223	49 (vs 32)	2.1 (1.5–2.9)	285/639 vs 53/223	45 (vs 24)	2.6 (1.8–3.7)
First episode of psychosis, <i>n</i> = 85 (covarying by TAP age)	48/85	51 (vs 32)	2.2 (1.5–3.2)		42 (vs 24)	2.3 (1.6–3.3)
First episode of mania, <i>n</i> = 38 (covarying by age)	12/38	56 (vs 32)	2.8 (1.7–4.7)	36/85	42 (vs 24)	2.4 (1.4–4.0)
First episode of depression, <i>n</i> = 14 (covarying by age)	8/14	54 (vs 32)	2.6 (1.4–4.6)	16/38	57 (vs 24)	4.2 (2.4–7.4)
Schizophrenia, <i>n</i> = 219 (covarying by TAP age)	103/219	32 (vs 32)	1.0 (0.5–2.0)	9/14	42 (vs 24)	2.3 (1.1–4.7)
Delusional disorder, <i>n</i> = 24 (covarying by TAP age)	16/24	47 (vs 32)	2.9 (1.0–9.0)		51 (vs 24)	3.4 (1.6–7.1)
Schizoaffective disorder, <i>n</i> = 47 (covarying by age)	19/47	57 (vs 32)	1.9 (1.3–2.8)	95/219	64 (vs 24)	5.8 (1.9–19.5)
Bipolar disorder, <i>n</i> = 189 (covarying by TAP age)	98/189	48 (vs 32)	2.0 (1.3–3.1)		58 (vs 24)	4.3 (1.4–15.4)
Major depressive disorder, <i>n</i> = 23 (covarying by age)	10/23	67 (vs 32)	4.3 (1.8–11.0)	14/24	43 (vs 24)	2.5 (1.6–3.7)
Age of onset ^a (>25 y; covarying by diagnosis)	102/207 vs 159/321	40 (vs 32)	4.5 (1.8–12.6)	19/47	40 (vs 24)	2.2 (1.1–4.2)
Duration of the disease ^a (>15 y; covarying by diagnosis)	105/215 vs 156/313	49 (vs 50)	1.5 (0.8–2.8)	82/189	34 (vs 24)	1.7 (0.8–3.3)
		49 (vs 50)	2.3 (1.5–3.5)		43 (vs 24)	2.5 (1.6–3.8)
		43 (vs 32)	2.6 (1.7–4.1)		38 (vs 24)	2.0 (1.3–3.0)
		49 (vs 50)	1.6 (0.7–3.9)	14/23	61 (vs 24)	5.0 (2.1–12.6)
		49 (vs 50)	1.0 (0.7–1.4)	99/207 vs 122/321	43 (vs 24)	2.4 (1.0–6.4)
		49 (vs 50)	1.1 (0.7–1.6)		48 (vs 38)	1.4 (1.0–2.0)
		49 (vs 50)	1.1 (0.7–1.6)	111/215 vs 110/313	52 (vs 35)	0.8 (0.5–1.2)
		49 (vs 50)	1.1 (0.7–1.6)			2.5 (1.7–3.8)
		49 (vs 50)	1.1 (0.7–1.6)			1.6 (1.0–2.5)

Note: AAI, absent adhesio interthalamica; CSP, Cavum Septum Pellucidum; n.s., not significant.

^aFor descriptive purposes, prevalence of midline brain abnormalities have been calculated after binarizing the age, TAP, IQ, BADS, WMS, age of onset, and duration of the disease, but *P* values have been calculated using the original continuous variables to avoid a reduction in statistical power.

^bStatistical significance after correction for multiple comparisons.

and AAI (only controls: $\chi^2 = 0.02$, $p = .90$; only patients: $\chi^2 = 0.30$, $P = .58$; all together: $\chi^2 = 1.4$, $P = .23$).

As shown in figure 2 and table 2, the higher prevalence of CSP in patients than in controls could be separately observed for all disorders (except the first episode of mania), with similar results obtained after controlling for premorbid IQ. Specifically, the difference between patients and controls was strong and statistically significant in delusional disorder (OR = 4.3), moderate and statistically significant in first episode of psychosis, schizophrenia and bipolar disorder (OR = 1.9–2.8), and moderate but not reaching statistical significance in the remaining, smaller-sized samples (OR = 1.5–2.0). This higher prevalence could be separately observed in bipolar patients with current Young Mania Rating Scale²⁹ (YMRS) ≥ 20 ($n = 41$; OR = 3.9 after controlling by premorbid IQ, $P < .001$), patients with current Hamilton Rating Scale for Depression³⁰ (HRSD) ≥ 20 ($n = 45$, OR = 3.9, $P < .001$), and patients with both YMRS < 20 and HRSD < 20 ($n = 79$, OR = 2.3, $P = .004$); these differences between the so-defined manic/depressed and euthymic patients did not reach statistical significance ($P = .026$).

Since AAI OR and estimated prevalence substantially changed after controlling for age, only findings using age as covariate are summarized here (see table 2 for complete results). Again, higher prevalence in patients than in controls could be separately observed for all disorders (OR = 2.0–4.2), though statistical significance was only reached for first episode of psychosis or mania and for schizophrenia (and almost reached for bipolar disorder). Again, the higher prevalence could be separately observed in bipolar patients with current Y-MRS ≥ 20 (OR = 2.3; after controlling for age, $P = .024$), patients with current

HRSD ≥ 20 (OR = 2.0, $P = .050$), and patients with both YMRS < 20 and HRSD < 20 (OR = 1.8, $P = .040$).

The prevalence of AAI was the same in patients with a chronic disorder than in patients with a first episode (45% vs 45%, $\chi^2 = 0$, $P = 1$). This was striking given that patients with a chronic disorder were substantially older than patients with a first episode (42.1 vs 29.7 years, $t = 12$, $P < .001$) and that we had found a strong association between age and prevalence of AAI both in controls and in patients (>40 years OR = 3.1 and 2.6, both $P < .001$). To further assess these apparently contradictory results we fitted a multiple logistic regression of the presence of AAI as a function of having a disorder, of having the first episode of the disorder, and of age, with the odds ratios of the 3 variables being >1 and statistically significant ($P \leq .002$).

No statistically significant differences in the prevalence of midline abnormalities were observed between first episode of psychosis and first episode of mania, between schizophrenia and bipolar disorder, or between psychotic and mood disorders. There were neither statistically significant differences between those patients with a first episode of psychosis who subsequently developed schizophrenia and those who did not.

We further examined the effects of age of onset and duration of the disease for each specific disorder (table 3). There were no statistically significant effects in the prevalence of CSP of any size and age of onset or duration of disease in any of the diagnostic categories. Similarly, we found no significant associations between AAI and age of onset in any specific disorder although there was a moderate but not reaching statistical significance effect between older age of onset and AAI in first episode

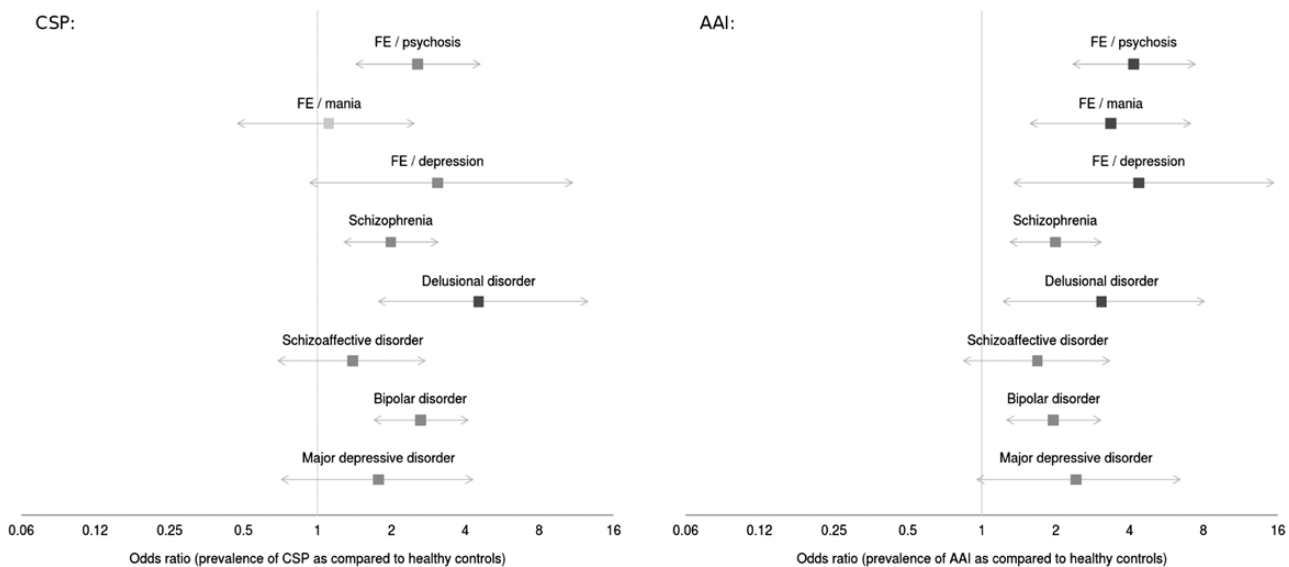


Fig. 2. Odds ratios of the prevalence of cavum septum pellucidum of any size and absent adhesio interthalamica in psychotic and mood disorders. Left: cavum septum pellucidum (CSP; of any size) odds ratios corrected for premorbid IQ (TAP score, see Text). Right: absent adhesio interthalamica (AAI) odds ratios corrected for age. FE: first episode.

Table 3. Effects of the Age of Onset and Duration of the Disease for Each Specific Specific Disorders

	Cavum Septum Pellucidum (of any size)			Absent Adhesio Interthalamica		
	Prevalence (%)	OR (95% CI)	<i>P</i>	Prevalence	OR (95% CI)	<i>P</i>
Age of onset (>25 y)						
All patients (covarying by diagnosis, <i>n</i> = 528)	49 vs 50	1.0 (0.7 – 1.4)	n.s.	48 vs 38	1.4 (1.0 – 2.0)	.020
First episode of psychosis (<i>n</i> = 75)	66 vs 53	1.7 (0.7 – 4.4)	n.s.	50 vs 33	2.1 (0.8 – 5.4)	n.s.
First episode of mania (<i>n</i> = 25)	38 vs 22	2.1 (0.4 – 17.3)	n.s.	56 vs 33	2.6 (0.5 – 15.9)	n.s.
Schizophrenia (<i>n</i> = 186)	43 vs 50	0.7 (0.4 – 1.4)	n.s.	38 vs 40	0.9 (0.5 – 1.9)	n.s.
Schizoaffective disorder (<i>n</i> = 36)	43 vs 36	1.3 (0.3 – 5.2)	n.s.	29 vs 45	0.5 (0.1 – 1.9)	n.s.
Bipolar disorder (<i>n</i> = 170)	48 vs 54	0.8 (0.4 – 1.5)	n.s.	49 vs 36	1.7 (0.9 – 3.2)	n.s.
Major depressive disorder (<i>n</i> = 21)	43 vs 29	1.9 (0.3 – 16.4)	n.s.	57 vs 57	1.0 (0.1 – 6.4)	n.s.
Duration of the disease (>15 y)						
All patients (covarying by diagnosis, <i>n</i> = 528)	49 vs 50	1.1 (0.7 – 1.6)	n.s.	52 vs 35	2.5 (1.7 – 3.8)	<.001
Schizophrenia (<i>n</i> = 186)	50 vs 46	1.2 (0.6 – 2.1)	n.s.	48 vs 28	2.4 (1.3 – 4.5)	.008
Schizoaffective disorder (<i>n</i> = 36)	45 vs 31	1.8 (0.5 – 7.5)	n.s.	50 vs 25	3.0 (0.8 – 13.8)	n.s.
Bipolar disorder (<i>n</i> = 170)	50 vs 52	0.9 (0.5 – 1.7)	n.s.	54 vs 32	2.5 (1.4 – 4.8)	.002
Major depressive disorder (<i>n</i> = 21)	27 vs 50	0.4 (0.1 – 2.2)	n.s.	73 vs 40	4.0 (0.7 – 28.6)	n.s.

Note: For descriptive purposes, prevalence of midline brain abnormalities have been calculated after binarizing the age of onset/duration of illness, but *P* values have been calculated using the original continuous variables to avoid a reduction in statistical power. First episode of depression and delusional disorder are not shown because age of onset/duration of illness was available only in 11 and 4 patients.

psychosis (OR = 2.1) and first episode mania (OR = 2.6). On the other hand, there was a moderate and significant effect between the prevalence of AAI and a longer duration of the disease in schizophrenia and bipolar disorder. The lack of statistical power due to small sample sizes prevented these analyses in the first episode depression and delusional disorder groups. Finally, age of onset and duration of illness had no relationship with any midline abnormality after controlling for age.

The low prevalence of large CSP (80 patients and 14 controls) prevented a robust assessment of group differences, but frequencies seemed also higher in the group of patients (12.5% in patients vs 6.3% in controls, OR = 2.1, *P* = .012).

Discussion

To our knowledge, this is the first study examining the prevalence of CSP and AAI in a large cross sectional multidagnostic sample of patients with mood and psychotic disorders using homogeneous MRI methods of acquisition and assessment. In addition, reported results also include first evidence of higher prevalence of these midline brain abnormalities in patients with some specific disorders such as schizoaffective or delusional disorder.

Our findings show that a diagnosis of psychotic or mood disorder is associated with a higher prevalence of CSP and AAI, even after controlling for potential confounding factors such as age or premorbid IQ. Splitting psychotic and mood disorders into discrete DSM-IV diagnoses resulted in moderate to strong associations with CSP in all conditions except in patients with a first

manic episode. There were also moderate to strong associations between presence of AAI and any of the studied disorders.

CSP results in psychotic disorders are in agreement with previous studies finding increased prevalence in first episode psychosis³¹ and schizophrenia³² although several other studies had found no significant differences.^{4,10,19} In their recent meta-analysis, Trzesniak and colleagues¹² attributed these conflicting results to a significant variability in methods, to small sample sizes and to publication bias. They concluded that only a large CSP is associated with psychosis while a small CSP could be considered a normal neuroanatomical variation. Our results, however, show a significantly increased prevalence of CSP of any size in schizophrenia spectrum disorders. In agreement with this meta-analysis,¹³ our results also suggest a greater prevalence of AAI in schizophrenia spectrum disorders.

The increased prevalence of CSP in bipolar disorder in our study is also supported by previous studies based on large samples and adequate MRI methods.^{17,18} This is in contrast with the observed relationship between prevalence of CSP (of any size) and major depression, which conflicts with previous studies.^{19,33} These studies, however, had used small sample sizes and broad diagnostic categories (eg, mixing schizoaffective, bipolar and unipolar affective disorders). Finally, as far as we know, only 1 study has previously examined the prevalence of AAI in bipolar disorder,¹⁸ and another one in major depression,²⁰ finding in both cases a shorter adhesio interthalamica but reporting no significant differences in prevalence. It can be argued that in unipolar depression the rather late occurrence of unipolar depression together with its

association with dementia may suggest that this disorder, in contrast to the other ones, is not or less neurodevelopmental in origin. As we tested effects between increased prevalence of midline brain abnormalities and later onset of disease or disease severity without significant effects, we add evidence favoring an underlying neurodevelopmental theory also in unipolar depression.

The present study is also the first to report increased prevalence of midline brain abnormalities in pure samples of schizoaffective disorder and delusional disorder patients. Schizoaffective disorder was associated with a moderately increased prevalence of CSP and AAI in relation to healthy controls, and delusional disorder ranked among those disorders with highest prevalence in CSP and AAI. In comparison to other psychoses, both schizoaffective and delusional disorders have been scarcely investigated using brain imaging techniques. However, recent VBM and functional MRI studies have reported similar changes in brain volume and activity in schizophrenia and schizoaffective disorder,^{23,34–36} supporting the idea that schizoaffective disorder might resemble more schizophrenia than bipolar disorder. The few structural imaging studies that have investigated delusional disorder³⁷ have also shown evidence of convergent brain abnormality in the medial frontal/anterior cingulate cortex and bilateral insula, which are also regions abnormal in schizophrenia.^{38–41}

The findings of the present study are relevant to the discussion on the neurodevelopmental versus neurodegenerative course of psychiatric disorders. The neurodevelopmental models attribute the pathology to alterations in the prenatal-to-early adolescent development while the neurodegenerative models identify progressive neurodegeneration as the core attribute. Abnormal neurodevelopment is present in many children and adolescents who eventually develop psychosis.⁴² Our findings underline this widely accepted concept and provide strong evidence that this may be also true in a wider array of diagnoses including mood, schizoaffective, and delusional disorders. Early insults to the brain have been argued to produce dynamic alterations rather than static ones in the brain ontogeny.¹⁶ Such dynamic processes may explain our remarkable finding of first episode patients presenting with a higher prevalence of AAI than patients in chronic phases when controlling for age effects (ie, for a given age, first episode patients have higher prevalence of AAI than chronic patients). As a potential explanation for such a result, one may speculate on an initial separation of both thalami triggered by the first episode onset that would subsequently stabilize or even revert (to some extent). However, unless replicated, this may very well be considered a spurious result, especially because the effects of age should be taken with caution as they were not found in the meta-analysis by Trzesniak and colleagues.¹³

In order to resolve whether CSP and AAI abnormalities remain stable over time or are influenced by neurodegeneration or neuroplasticity, future studies should use a longitudinal follow-up of cases 'at risk' on the basis of

the presence of these midline brain abnormalities, starting in critical ages of the neurodevelopment such as in childhood and adolescence. To complete the diagnostic spectrum, further studies might also include other populations with abnormal neurodevelopmental trajectories such as autism spectrum disorders and attention deficit hyperactivity disorder, and examine the relationship between these midbrain abnormalities and other relevant neighbouring regions such as the thalamic nuclei, the hippocampus and the corpus callosum. Such approaches will need to take into account that a progressive disease inherent component may also play a role in the neuropathology of mental disorders, at least in other brain regions such as the cortex in schizophrenia but also in other diseases.

Strengths of the study are the inclusion of a large cross sectional multidagnostic sample (639 patients with several mood and psychotic disorders and 223 healthy controls), and the rigorous approach and definitions adopted for assessing the abnormalities, now considered the golden standard.¹⁹ Several limitations must be also highlighted. First, even though moderate to strong relationships could be separately observed for nearly all conditions, some of them did not reach statistical significance due to their relatively smaller sample size. Future studies with larger samples of patients with these disorders may confirm our findings. Second, we decided to code brain abnormalities as binary variables (i.e. presence vs. absence), whereas other studies have adopted continuous approaches such as measuring the length of the adhesio interthalamica. Interestingly, these studies observed that patients with psychosis spectrum disorders have shorter adhesio interthalamica than controls.^{43–45} Third, it must be noted that the prevalence of AAI in our sample is at the very high end of that reported in previous studies.⁴⁶ This estimated higher prevalence may reflect a true higher prevalence in our sample, but it could also be related to differences in imaging procedures or to our criterion to establish AAI even when it could be identified on only 1 slice. Forth, as stated earlier the relationship between AAI and age found in this paper was not found in the meta-analysis by Trzesniak and colleagues.¹³ Further studies may confirm or reject this specific relationship, but in any case patients showed increased prevalence of AAI independently of the inclusion of age as a covariate. Fifth and as stated before, we could not assess the effects of the lifetime intake of medication as this information was not available. This has to be taken into account because some authors have suggested that antipsychotic medication eg, influences volumetric brain structure.⁴⁷ Indeed, antipsychotic medications have been related to morphological alterations in hippocampus,⁴⁸ which could influence measures of CSP,⁴⁹ and a negative correlation between daily medication dosage and the length of the adhesio interthalamica in chronic schizophrenia patients has been actually reported.⁴⁶ Furthermore, the significant effect between a higher prevalence of AAI in patients

with schizophrenia and bipolar disorder with longer disease duration might be also mediated by the longer duration of the pharmacological treatment.

To sum up, this study supports a general increased prevalence of structural midline brain abnormalities across mood and psychotic disorders. This finding may be relevant as this lack of specificity may suggest that these disorders share a common neurodevelopmental etiology.

Funding

Catalonian Government (2014-SGR-1573 to the Research Unit of FIDMAG) and several grants from the Plan Nacional de I+D+i and co-funded by the Instituto de Salud Carlos III-Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación, Plan Nacional 2008 -2011 and 2013 -2016; European Regional Development Fund (FEDER): Stabilization Contract grant (CES12/024 to B.L.A.); Miguel Servet research contracts (CPII13/00018 to R.S., CP10/00596 to E.P.-C., CP14/00041 to J.R.) and Research Projects (PI11/01766 and PI14/00292 to J.R., PI07/1278 and PI10/02622 to B.L.A., PI10/01058 and PI14/01148 to E.P.-C., PI05/1874, PI10/01071, PI14/01151 to R.S.). These funding organizations played no role in the study design, in the collection, analysis and interpretation of the data, in the writing of the manuscript, and in the decision to submit the article for publication.

Acknowledgments

We acknowledge the generous support by the Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Instituto Carlos III, Madrid, Spain and FEDER Fund. We also would like to sincerely acknowledge Dr Tsutomu Takahashi for his helpful comments on an early version of this manuscript. Dr B.L. Amann has served as speaker for Janssen, Lundbeck and Otsuka. Dr Vieta has received grants and served as consultant, advisor or CME speaker for the following entities: AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Elan, Eli Lilly, Ferrer, Forest Research Institute, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Sunovion, Takeda, Teva, the Spanish Ministry of Science and Innovation (CIBERSAM), the Seventh European Framework Programme (ENBREC), and the Stanley Medical Research Institute. The rest of the authors have declared that there are no conflicts of interest in the last 3 years.

References

- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 2010;468:187–193.
- Shaw CM, Alvord EC Jr. Cava septi pellucidi et vergae: their normal and pathological states. *Brain*. 1969;92:213–223.
- Rakic P, Yakovlev PI. Development of the corpus callosum and cavum septi in man. *J Comp Neurol*. 1968;132:45–72.
- Nopoulos P, Swayze V, Flaum M, Ehrhardt JC, Yuh WT, Andreasen NC. Cavum septi pellucidi in normals and patients with schizophrenia as detected by magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry*. 1997;41:1102–1108.
- Rosales RK, Lemay MJ, Yakovlev PI. The development and involution of massa intermedia with regard to age and sex. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1968;27:166.
- Samra KA, Cooper IS. Radiology of the massa intermedia. *Radiology*. 1968;91:1124–1128.
- Wright P, Takei N, Rifkin L, Murray RM. Maternal influenza, obstetric complications, and schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1714–1720.
- Rajarethinam R, Miedler J, DeQuardo J, et al. Prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia studied with MRI. *Schizophr Res*. 2001;48:201–205.
- Shioiri T, Oshitani Y, Kato T, et al. Prevalence of cavum septum pellucidum detected by MRI in patients with bipolar disorder, major depression and schizophrenia. *Psychol Med*. 1996;26:431–434.
- de Souza Crippa JA, Zuardi AW, Busatto GF, et al. Cavum septum pellucidum and adhesio interthalamica in schizophrenia: an MRI study. *Eur Psychiatry*. 2006;21:291–299.
- Takahashi T, Suzuki M, Hagino H, et al. Prevalence of large cavum septi pellucidi and its relation to the medial temporal lobe structures in schizophrenia spectrum. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007;31:1235–1241.
- Trzesniak C, Oliveira IR, Kempton MJ, et al. Are cavum septum pellucidum abnormalities more common in schizophrenia spectrum disorders? A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2011;125:1–12.
- Trzesniak C, Kempton MJ, Busatto GF, et al. Adhesio interthalamica alterations in schizophrenia spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:877–886.
- Takahashi T, Nakamura K, Ikeda E, et al. Longitudinal MRI study of the midline brain regions in first-episode schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2013;212:150–153.
- Trzesniak C, Schaufelberger MS, Duran FL, et al. Longitudinal follow-up of cavum septum pellucidum and adhesio interthalamica alterations in first-episode psychosis: a population-based MRI study. *Psychol Med*. 2012;42:2523–2534.
- Arango C, Fraguas D, Parellada M. Differential neurodevelopmental trajectories in patients with early-onset bipolar and schizophrenia disorders. *Schizophr Bull*. 2014;40(suppl 2):S138–S146.
- Kim MJ, Lyoo IK, Dager SR, et al. The occurrence of cavum septi pellucidi enlargement is increased in bipolar disorder patients. *Bipolar Disord*. 2007;9:274–280.
- Takahashi T, Malhi GS, Wood SJ, et al. Midline brain abnormalities in established bipolar affective disorder. *J Affect Disord*. 2010;122:301–305.
- Kwon JS, Shenton ME, Hirayasu Y, et al. MRI study of cavum septi pellucidi in schizophrenia, affective disorder, and schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry*. 1998;155:509–515.
- Takahashi T, Yücel M, Lorenzetti V, et al. Midline brain structures in patients with current and remitted major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009;33:1058–1063.
- Pomarol-Clotet E, Canales-Rodríguez EJ, Salvador R, et al. Medial prefrontal cortex pathology in schizophrenia as revealed by convergent findings from multimodal imaging. *Mol Psychiatry*. 2010;15:823–830.

22. Rodríguez-Cano E, Sarró S, Monté GC, et al. Evidence for structural and functional abnormality in the subgenual anterior cingulate cortex in major depressive disorder. *Psychol Med*. 2014;44:3263–3273.
23. Amann BL, Canales-Rodriguez EJ, Madre M, et al. Brain structural changes in schizoaffective disorder compared to schizophrenia and bipolar disorder [published online ahead of print May 13, 2015]. *Acta Psychiatr Scand*. doi:10.1111/acps.12440.
24. Radua J, Canales-Rodriguez, EJ, Pomarol-Clotet, E, Salvador, R. Validity of modulation and optimal settings for advanced voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2004;86:81–90.
25. Canales-Rodriguez EJ, Pomarol-Clotet E, Radua J, et al. Structural abnormalities in bipolar euthymia: a multi-contrast molecular diffusion imaging study. *Biol Psychiatry*. 2014;76:239–248.
26. Gomar JJ, Ortiz-Gil J, McKenna PJ, et al. Validation of the Word Accentuation Test (TAP) as a means of estimating premorbid IQ in Spanish speakers. *Schizophr Res*. 2011;128:175–176.
27. Pereña J, Seisdedos, N., Corral, S., Arribas, D., Santamaría, P., Sueiro, M. *Spanish Adaptation of the Wechsler Memory Scale*. Madrid, Spain: TEA Ediciones; 2004.
28. Vargas ML, Sanz JC, Marín JJ. Behavioral assessment of the dysexecutive syndrome battery (BADS) in schizophrenia: a pilot study in the Spanish population. *Cogn Behav Neurol*. 2009;22:95–100.
29. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978;133:429–435.
30. Hamilton M. Rating depressive patients. *J Clin Psychiatry*. 1980;41:21–24.
31. Kasai K, McCarley RW, Salisbury DF, et al. Cavum septi pellucidi in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: an MRI study. *Schizophr Res*. 2004;71:65–76.
32. DeLisi LE, Hoff AL, Kushner M, Degreef G. Increased prevalence of cavum septum pellucidum in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1993;50:193–199.
33. Brisch R, Bernstein HG, Krell D, et al. Volumetric analysis of septal region in schizophrenia and affective disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;257:140–148.
34. Madre M, Pomarol-Clotet E, McKenna P, et al. Brain functional abnormality in schizo-affective disorder: an fMRI study. *Psychol Med*. 2013;43:143–153.
35. Madre M, Radua J, Landin-Romero R, et al. Trait or state? A longitudinal neuropsychological evaluation and fMRI study in schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2014;159:458–464.
36. Yuhui D, Jingyu L, Jing S, Hao H, Pearlson GD, Calhoun VD. Exploring Difference and Overlap Between Schizophrenia, Schizoaffective and Bipolar Disorders Using Resting-State Brain Functional Networks. 36th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, Chicago, IL; 26–30 August 2014; 2014:1517–1520. <http://embs.embs.org/2014/>.
37. Vicens V, Radua J, Salvador R, et al. Structural and functional brain changes in delusional disorder *Br J Psychiatry*. In press.
38. Bora E, Fornito A, Radua J, et al. Neuroanatomical abnormalities in schizophrenia: a multimodal voxelwise meta-analysis and meta-regression analysis. *Schizophr Res*. 2011;127:46–57.
39. Fusar-Poli P, Radua J, McGuire P, Borgwardt S. Neuroanatomical maps of psychosis onset: voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naïve VBM studies. *Schizophr Bull*. 2012;38:1297–1307.
40. Radua J, Borgwardt S, Crescini A, et al. Multimodal meta-analysis of structural and functional brain changes in first episode psychosis and the effects of antipsychotic medication. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012;36:2325–2333.
41. Palaniyappan L, Balain V, Radua J, Liddle PF. Structural correlates of auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 2012;137:169–173.
42. Rapoport JL, Giedd JN, Gogtay N. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol Psychiatry*. 2012;17:1228–1238.
43. Shimizu M, Fujiwara H, Hirao K, et al. Structural abnormalities of the adhesio interthalamica and mediodorsal nuclei of the thalamus in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008;101:331–338.
44. Takahashi T, Suzuki M, Nakamura K, et al. Association between absence of the adhesio interthalamica and amygdala volume in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2008;162:101–111.
45. Takahashi T, Suzuki M, Zhou SY, et al. Prevalence and length of the adhesio interthalamica in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2008;164:90–94.
46. Takahashi T, Yücel M, Yung AR, et al. Adhesio interthalamica in individuals at high-risk for developing psychosis and patients with psychotic disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32:1708–1714.
47. Chakos MH, Schobel SA, Gu H, et al. Duration of illness and treatment effects on hippocampal volume in male patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2005;186:26–31.
48. McClure RK, Phillips I, Jazayerli R, Barnett A, Coppola R, Weinberger DR. Regional change in brain morphometry in schizophrenia associated with antipsychotic treatment. *Psychiatry Res*. 2006;148:121–132.
49. Dickey CC, McCarley RW, Xu ML, et al. MRI abnormalities of the hippocampus and cavum septi pellucidi in females with schizotypal personality disorder. *Schizophr Res*. 2007;89:49–58.

Resum global dels resultats

El principal resultat d'aquesta tesi és la caracterització del Trastorn Delirant en l'àmbit de les alteracions en l'estructura i funció cerebral. Es tracta del primer cop que, per al Trastorn Delirant, es realitza un estudi d'imatge cerebral equiparable als realitzats habitualment en el camp de l'esquizofrènia o dels trastorns afectius, tant pel que fa als mètodes com pel que fa a la mida de la mostra.

Els resultats fan palès que existeixen alteracions tant en l'estructura com en la funcionalitat del cervell de les persones afectes pel Trastorn Delirant. Aquestes alteracions posicionarien aquest trastorn a mig camí entre la normalitat i l'esquizofrènia.

A continuació analitzem els resultats en detall.

Canvis regionals de substància grisa

L'anàlisi d'imatges no modulades va revelar reduccions de la substància grisa cortical a l'escorça cingulada frontal / anterior medial i a la insula bilateral / girus temporal mig.

L'anàlisi d'imatges modulades, per la seva banda, no va detectar diferències estadísticament significatives entre pacients i controls. Això podria ser una conseqüència del fet que el registre no lineal és capaç de captar les variabilitats a escala macroscòpica, com les anomalies de la forma del cervell, però no les diferències mesoscòpiques més subtils, com l'aprimament cortical.

Per testejar aquesta hipòtesi vam dur a terme una anàlisi de *surface-based morphometry* als ROIs (*regions of interest / regions d'interès*) on hi havia diferències a l'anàlisi no modulada entre els pacients i els controls, fent servir el software FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>). Aquesta anàlisi permet obtenir mesures de gruix, àrea, curvatura mitjana i volum en els ROIs escollits. Els clústers temporals de VBM es van agrupar fent una mitjana dels ROIs temporals mitjans, temporals superiors i supra-marginals, i el clúster mediofrontal es va agrupar fent la mitjana dels ROIs orbitofrontal medial, cingulat anterior rostral i frontal superior. La reducció del gruix cortical va ser significativa en la majoria de les comparacions (reducció temporal dreta 3,9%, $P = 0,002$; reducció temporal esquerra 4,3%, $P < 0,001$; reducció mediofrontal dreta 3,5%, $P = 0,03$) però no en el clúster esquerre medial-frontal (reducció 1,4%, $P = 0,4$). No es van observar canvis en les altres mesures corticals, a excepció d'un augment de la curvatura mitjana al clúster temporal dret (augment del 3,0%, $P = 0,01$).

Alteracions de la línia mitja

Vam analitzar la presència d'alteracions a la línia mitja cerebral, i en concret la presència de Cavum Septum Pellucidum (CSP) i d'Absència d'Adhesió Intertalàmica (AAI) de 24 persones afectes de Trastorn Delirant, juntament amb persones afectes d'esquizofrènia, trastorn esquizoafectiu, trastorn bipolar, trastorn depressiu major, primer episodi de psicosi, mania i depressió unipolar (639 pacients en total), juntament amb una mostra de 223 controls sans.

Es va observar una prevalença més alta de CSP en pacients que en controls, per separat, per a tots els trastorns analitzats excepte al primer episodi maníac. De forma molt rellevant, la diferència entre pacients i controls va ser més forta i estadísticament significativa en el Trastorn Delirant (OR = 4,3). També, es va trobar una associació moderada i estadísticament significativa en el primer episodi de psicosi, esquizofrènia i trastorn bipolar (OR = 1,9-2,8) i moderada però sense significació estadística en la resta de mostres de mida més petita (OR = 1,5-2,0).

Quant a l'AAI, es va observar una elevada prevalença en la majoria de trastorns, i un cop més en el Trastorn Delirant (58% TD vs. 24% Controls, OR = 4.5 (1.9–11.0), $P=0.001$), tot i que la relació estadística desapareixia al covariar per l'edat (49% vs. 24%, OR = 3.1 (1.2–8.1), $P=0.018$). Aquesta relació sí que era significativa a la mostra de pacients amb esquizofrènia sense covariar per edat (43% vs. 24%, OR = 2.5 (1.6–3.7), $P<0.001$) i covariant (38% vs. 24%, OR = 2.0 (1.3–3.1), $P=0.002$). La limitació de la mida

de la mostra del Trastorn Delirant i el nombre de comparacions realitzades (i la pertinent correcció per múltiples comparacions) van limitar la potència estadística dels resultats en aquest cas. La figura 1 resumeix les troballes de l'article publicat, tot destacant les alteracions de la línia mitja al Trastorn Delirant.

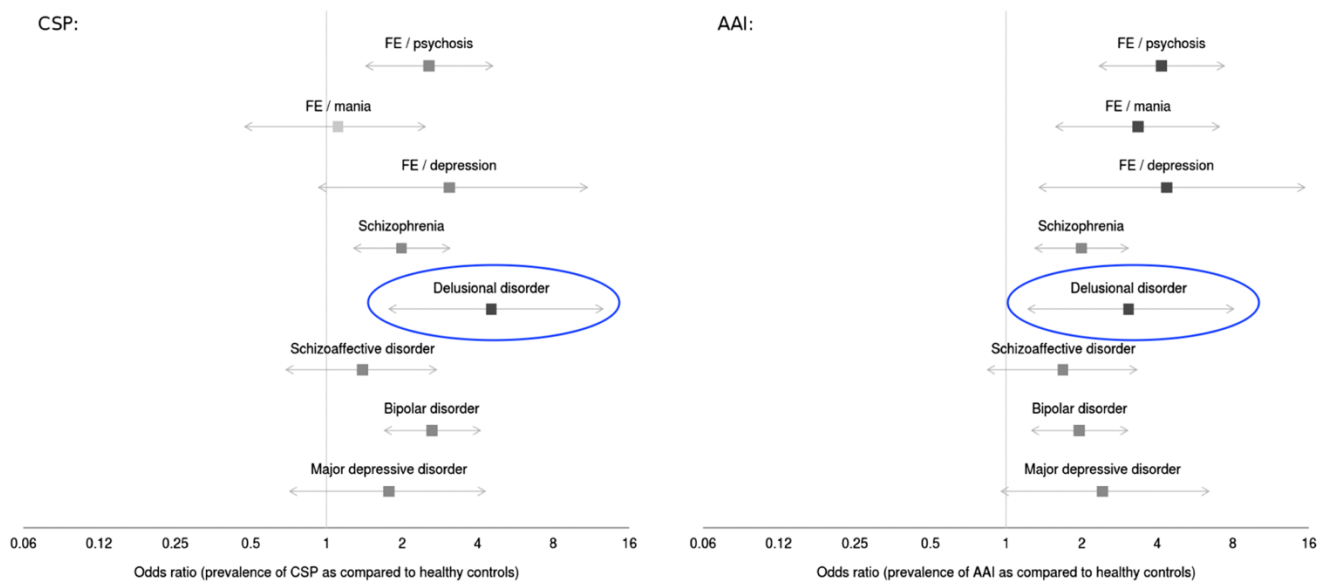


Fig 1. OR de la prevalença de *cavum septum pellucidum* (CSP) i d'*absència d'adhesió intertalàmica* (AAI) als trastorns psicòtics i afectius. A l'esquerra, OR de CSP corregits per QI premòrbid (puntuació TAP). A la dreta, OR d'AAI corregits per edat.

Canvis en l'activació cerebral durant una tasca cognitiva

Es van haver d'excloure, a causa del moviment excessiu del cap, 4 pacients i 6 controls en aquesta anàlisi.

Pel que fa a la realització de les proves de funció cerebral, en primer lloc es va observar que els pacients tenien un rendiment significativament més baix que els controls tant a la tasca 1-back ($d' = 3,40$ (sd = 0,97) vs. $4,30$ (sd = 0,84), $t = 3,28$, $P = 0,003$) com a la tasca 2-back ($d' = 2,26$ (sd = 1,07) vs. $2,99$ (sd = 1,09), $t = 2,35$, $P = 0,02$).

La RMf no va revelar cap reducció de l'activació estadísticament significativa a l'escorça prefrontal dorsolateral o en altres regions de l'escorça prefrontal en els pacients. Això contrasta amb l'esquizofrènia, on la hipofrontalitat es troba força documentada en diferents estudis i meta-anàlisis.

A la tasca 1-back (vs. nivell basal), no van aparèixer diferències significatives a l'activació o desactivació entre Trastorn Delirant i controls sans. En canvi, a la tasca 2-back (vs. nivell basal), els pacients van mostrar una zona de manca de desactivació a l'escorça cingulada frontal / anterior medial.

No vam trobar cap correlació entre el grau de desactivació frontal medial i el rendiment (d'), ni en la mostra conjunta de pacients i controls ($r = 0,08$, $P = 0,56$) ni quan es va considerar cada grup per separat (controls: $r = 0,03$, $P = 0,87$; pacients: $r = 0,09$, $P = 0,71$).

Alteracions de la connectivitat cerebral en repòs

Es van haver d'excloure d'aquesta anàlisi 4 pacients i 4 controls, per problemes tècnics durant l'adquisició, principalment per moviment del cap.

Els 18 pacients restants i els 40 controls van continuar coincidint per edat (46,5 (sd = 11,3) vs. 45,3 (sd = 12,2); $t = 0,37$, $P = 0,71$), sexe (44% v.50% home, $\chi^2 = 0,016$, $P = 0,91$) i QI premòrbid (96,1 (sd = 11,2) v.99,5 (sd = 10,9), $t = 1,08$, $P = 0,28$).

En comparació amb els controls, els pacients amb Trastorn Delirant van mostrar una disminució significativa de la connectivitat en estat de repòs a la insula bilateral.

Els resultats de les alteracions estructurals, funcionals i de la connectivitat en repòs es poden observar a la Figura 2, extreta de l'article.

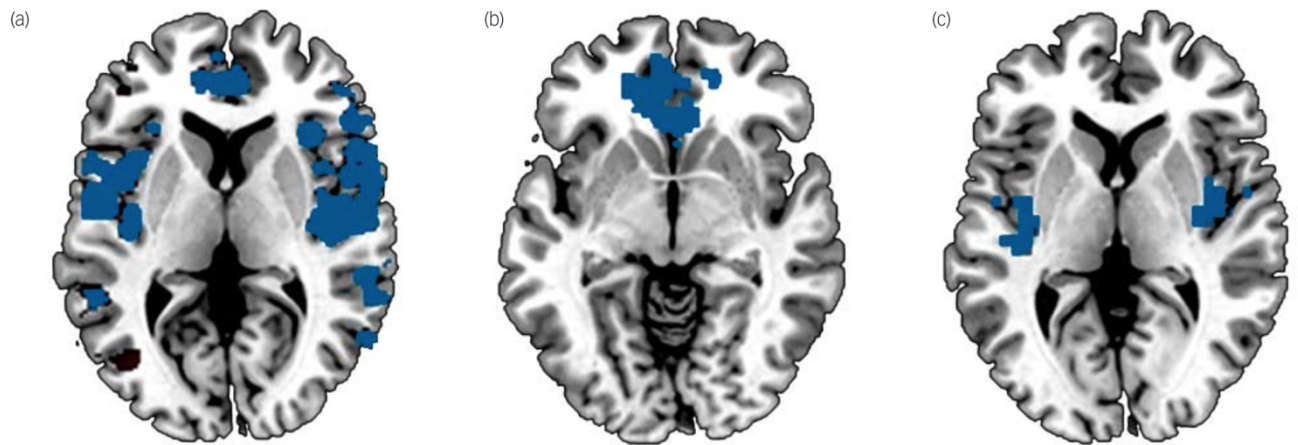


Fig 2. Aquesta figura il·lustra les principals diferències estructurals, funcionals i de connectivitat cerebrals entre els pacients amb Trastorn Delirant i els controls.

(a) RM estructural: important disminució del volum de substància grisa a l'escorça frontal cingulada / medial anterior i a l'ínsula bilateral.

(b) RM funcional: absència de desactivació durant la realització de la tasca 2-back vs. basal a l'escorça frontal anterior cingulada / medial.

(c) Connectivitat: disminució significativa de la connectivitat en estat de repòs a laínsula bilateral.

Neuropsicologia del Trastorn Delirant

En el context d'aquest estudi, es van dur a terme una sèrie de proves neuropsicològiques, que formen part de la bateria estàndard de proves que es realitzen als participants dels estudis de neuroimatge a la unitat de recerca on es van realitzar (FIDMAG Sant Boi). Tot i que no formen part del nucli d'aquesta tesi, centrada en la neuroimatge, creiem que és rellevant exposar-ne els resultats, ja que ens ajudaran a posar en context les troballes i discutir-ne la rellevància.

Les proves neuropsicològiques dutes a terme són el quocient intel·lectual premòrbid (QI premòrbid), el quocient intel·lectual actual (QI actual) i les proves de memòria i funció executiva.

- QI premòrbid: es va estimar mitjançant el '*Test de Acentuación de Palabras*', que requereix la pronunciació de paraules espanyoles els accents de les quals s'han eliminat. Aquest test permet estimar de forma acurada el QI dels pacients previ a l'inici del trastorn psiquiàtric, i per tant permet aparellar pacients i controls per QI previ a l'inici del trastorn.
- QI actual: es va mesurar utilitzant 4 subproves de l'escala d'intel·ligència per a adults de Wechsler III (vocabulari, similituds, disseny de blocs, i raonament matricial).

- Memòria: es va avaluar mitjançant la versió espanyola de la tercera edició de l'escala de memòria de Wechsler (WMS-III)
- Funció executiva: es va avaluar mitjançant la bateria BADS (*Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*), també adaptada per a l'ús a les poblacions espanyoles.

Les dades de l'avaluació neuropsicològica dels pacients amb Trastorn Delirant van aportar resultats molt interessants per al treball que estem presentant. A la publicació de *Schizophrenia Bulletin* vam presentar-nos succintament per no augmentar excessivament la longitud del manuscrit (recordem que a la publicació vam reportar a més del trastorn delirant, les alteracions en diferents trastorns psicòtics i afectius). Aquí els presentarem de forma més detallada.

En primer lloc, vam observar que els pacients amb Trastorn Delirant presentaven dèficits de memòria, mesurada amb l'escala WMS (33.6 vs. 42.1 en controls sans; $p < 0,001$) i alteracions moderades en la funció executiva, mesurada amb l'escala BADS (86.2 vs. 100.84 en controls sans; $p = 0,038$). En canvi, no presentaven diferències en la intel·ligència mesurada a l'escala WAIS (101.1 vs. 108.5 en controls sans; $p = 0,09$), que de fet dona una puntuació al voltant de la mitjana poblacional en el grup de Trastorn Delirant.

Aquests dèficits eren notablement **menors que els dels pacients amb esquizofrènia**: menor alteració de la memòria que en esquizofrènia (33,6 vs. 27,0; $p = 0,005$), menor alteració de la funció executiva (86,2 vs. 71,8; $p = 0,05$), i QI més elevat (101,1 vs. 87,6;

p=0,003). De fet, vam observar diferències més grans entre els pacients amb esquizofrènia i els pacients amb Trastorn Delirant, que entre els pacients amb Trastorn Delirant i controls sans.

Les següents taules resumeixen els resultats de la comparació del rendiment entre controls, i pacients amb Trastorn Delirant i entre pacients amb Trastorn Delirant i pacients amb esquizofrènia amb les diferents proves neuropsicològiques realitzades.

	Trastorn Delirant	Controls sans	Valor P
<i>WAIS (QI)</i>	101,1	108,5	0,1
<i>WMS (memòria)</i>	33,6	42,1	<0,001
<i>BADS (disfunció executiva)</i>	86,2	100,8	0,03

Taula 1: Neuropsicologia del Trastorn Delirant vs. Controls sans

	Trastorn Delirant	Esquizofrènia	Valor P
<i>WAIS (QI)</i>	101,1	87,64	0,003
<i>WMS (memòria)</i>	33,6	26,9	0,005
<i>BADS (disfunció executiva)</i>	86,2	71,7	0,05

Taula 2: Neuropsicologia del Trastorn Delirant vs. ESQ

És d'especial rellevància el fet que, de tots els trastorns analitzats, és a dir esquizofrènia crònica, trastorn esquizoafectiu, trastorn bipolar, trastorn depressiu major, i primers episodis de depressió unipolar, mania o psicosi, el Trastorn Delirant és l'únic que no presenta un QI disminuït respecte als controls sans.

Discussió

Aquest treball és el primer estudi multimodal de neuroimatge sobre el trastorn delirant en el qual s'han usat a la vegada tècniques d'anàlisi com la Morfometria Basada en Vòxel (VBM), la Ressonància Magnètica Funcional, o l'estudi de la connectivitat en repòs, que són amplament usades per a l'estudi de la major part dels trastorns psiquiàtrics i en especial de l'esquizofrènia i altres trastorns psicòtics. També s'han analitzat per primer cop les alteracions de la línia mitja cerebral en els pacients amb Trastorn Delirant.

Alteracions del volum cerebral:

Al primer estudi, focalitzat en les alteracions estructurals i funcionals globals del Trastorn Delirant, vam trobar que els pacients amb Trastorn Delirant presenten un patró de canvis cerebrals estructurals i funcionals que afecten el còrtex cingulat anterior / frontal medial i la insula. Específicament, els pacients mostraven una reducció del volum de la substància grisa a la regió frontal medial i anterior cingulada quan vam dur a terme un estudi VBM sense modular. També, vam trobar reduccions addicionals de volum a la insula bilateral, acompanyades d'una menor connectivitat funcional en estat de repòs a la mateixa àrea.

Els nostres resultats apunten a una superposició amb les alteracions cerebrals que s'han descrit de forma consistent en el camp de l'esquizofrènia. De fet, a escala estructural, el còrtex cingulat anterior / frontal medial i la insula són unes de les àrees més consistentment identificades com a regions amb disminució de substància grisa en la psicosi (Bora et al., 2011). En canvi, no vam trobar alteracions a zones com el còrtex prefrontal lateral dorsal i ventral, que també han estat relacionades consistentment amb reduccions de volum cortical a l'esquizofrènia.

Així doncs, aquests resultats apunten cap a una superposició dels correlats cerebrals del Trastorn Delirant amb alguns dels correlats cerebrals més característics de l'esquizofrènia, però d'altra banda, no hem trobat algunes de les alteracions que també acostumen a descriure's als estudis sobre l'esquizofrènia.

Alteracions de la línia mitja:

Al segon estudi, en el qual es presentaven també resultats per a altres trastorns, tant psicòtics com afectius, els nostres resultats mostren un augment significatiu de la prevalença de CSP al Trastorn Delirant (el trastorn amb major OR de tots), així com una major prevalença d'AAI.

Fins on hem pogut investigar, en el moment de la seva publicació aquest era el primer estudi que examinava la prevalença de CSP i AAI en una gran mostra transversal de pacients amb trastorns de l'estat d'ànim i psicòtics mitjançant mètodes d'adquisició i

avaluació de RM homogenis. Més important en el context d'aquesta tesi és que els resultats reportats també inclouen les primeres evidències d'una prevalença més elevada d'aquestes anomalies cerebrals de la línia mitja en pacients amb Trastorn Delirant.

Els resultats relatius a la presència de CSP en trastorns psicòtics coincideixen amb estudis previs que en van trobar una prevalença augmentada en primer episodi psicòtic (Kasai et al., 2004) i en esquizofrènia (Delisi et al., 1993), tot i que és cert que d'altres estudis no van trobar diferències significatives.

El CSP és una alteració del desenvolupament, i per tant la major prevalença de CSP en el Trastorn Delirant podria donar força als models que atribueixen la patologia a alteracions del desenvolupament des de la fase prenatal fins a la preadolescència. De fet, és sabut que molts nens i adolescents que acaben desenvolupant psicosi tenen un neurodesenvolupament anormal (Rapoport et al., 2012). Aquests models neurodesenvolupamentals contrasten amb els models neurodegeneratius, que atribueixen la patologia a una neurodegeneració progressiva.

Cal destacar, però, que el nostre estudi detectà alteracions de la línia mitja a tots els trastorns, afectius i psicòtics investigats. Aquesta manca d'especificitat podria suggerir una alteració del neurodesenvolupament transdiagnòstica, comuna per a aquests trastorns, tot i que es tractaria d'una evidència molt preliminar.

Alteracions de la funció cerebral:

La interpretació de les alteracions funcionals que hem trobat al nostre estudi pot ser bastant similar: d'una banda, la RMf durant la realització de tasques cognitives no va revelar una reducció de l'activació estadísticament significativa a l'escorça prefrontal dorsolateral o a altres regions de l'escorça prefrontal en els pacients amb Trastorn Delirant. Això contrasta amb l'esquizofrènia, on s'ha descrit en diverses metanàlisis la presència d'hipofrontalitat durant la realització d'aquestes tasques. Però d'altra banda, vam trobar un fracàs de desactivació a l'escorça frontal medial, cosa que és una troballa ben replicada en l'esquizofrènia (Broyd et al., 2009; Salgado-Pineda et al., 2011; Whitfield-Gabrieli et al., 2009). Un cop més, també a nivell funcional, la conclusió sembla ser que el Trastorn Delirant comparteix característiques amb l'esquizofrènia, però sembla presentar una afectació més limitada.

Finalment, la nostra troballa de disminució de la connectivitat funcional en estat de repòs a la insula bilateral, en canvi, té paral·lelismes menys clars amb l'esquizofrènia. Les troballes de connectivitat en aquest darrer trastorn són complexes, ja que s'han documentat tant augments com disminucions, tot i que les darreres publicacions van en la línia d'una disminució de la connectivitat (Dong et al., 2018).

Alteracions neuropsicològiques:

Addicionalment, els resultats de les proves neuropsicològiques dutes a terme revelen la presència d'alteracions neuropsicològiques entre els pacients afectes de Trastorn Delirant, especialment pel que fa a la memòria i la funció executiva. Aquests resultats concorden amb els pocs estudis publicats en aquest camp. Per exemple, Leposavić et al (2009) van trobar en una cohort de pacients amb Trastorn Delirant un QI similar al de la nostra mostra (103) i alteracions a la memòria verbal, que atribuirem a dèficits en l'atenció. Van concloure que "el perfil neuropsicològic dels pacients amb Trastorn Delirant suggereix disfuncions en les regions anteriors del cervell, especialment la zona prefrontal [...]".

Anant una mica més enllà, Diaz-Caneja et al (2019) van estudiar les alteracions neuropsicològiques al trastorn delirant, i el seu impacte funcional, observant que les alteracions cognitives i de memòria presents al Trastorn Delirant s'associaven amb alteracions del funcionament global més enllà de la gravetat de la simptomatologia psicòtica, i van concloure que "El deteriorament de la memòria verbal i els símptomes cognitius semblen afectar la funcionalitat en el Trastorn Delirant, més enllà de la gravetat de la idea paranoica. Això suggereix un paper potencial per a les intervencions cognitives en el maneig del Trastorn Delirant". És important destacar que aquestes funcions cognitives, si bé es mostren afectades en comparació amb els controls sans, es troben significativament més conservades que en l'esquizofrènia, tant en aquest estudi com en el nostre.

Les troballes neuropsicològiques existents a la nostra mostra, relatives a la memòria, funció executiva i intel·ligència, coincideixen amb les escasses referències publicades prèviament. És especialment rellevant posar-les en relació amb el criteri diagnòstic C

per al Trastorn Delirant, tal com està descrit al DSM-V (i anàlogament, a qualsevol definició *krapeliniana* del Trastorn Delirant o Paranoia). Aquest criteri afirma que, al Trastorn Delirant, *“més enllà de l’impacte del(s) deliri(s) o de les seves ramificacions, el funcionament no es troba marcadament afectat, i el comportament no és clarament estrany o extravagant”*. D’una banda, sembla que reflecteixin a la perfecció una de les claus d’aquesta definició: “el funcionament no es troba **notablement** afectat”. En el nostre estudi, el funcionament sembla una mica pitjor que el dels controls sans, però probablement no suficientment perquè es trobi “notablement afectat”. Si agafem com a referència l’esquizofrènia, en lloc dels controls sans, el funcionament global sembla clarament millor en els pacients amb Trastorn Delirant versus els subjectes afectes d’esquizofrènia. D’altra banda, és interessant avaluar l’impacte que té per al clínic la preservació de la capacitat intel·lectual. Això és especialment rellevant en àmbits clínics on la funció executiva és més difícil d’avaluar, mentre que l’entrevista clínica deixa clar que ens trobem davant d’un subjecte amb una capacitat cognitiva generalment preservada.

Així doncs, aquests resultats es poden interpretar de dues formes: per una banda, en la línia del DSM-V, en el Trastorn Delirant la capacitat intel·lectual sembla estar relativament preservada, sobretot si prenem com a referència els pacients amb esquizofrènia, enfront dels quals destaca sobretot l’absència de deteriorament del QI. Però vistes les alteracions (moderades) de la funció executiva (mesurada a la BADS) i la memòria (mesurada a la WMS), la lectura es pot fer en un sentit diferent, convergint amb les troballes a la neuroimatge del Trastorn Delirant descrites al nostre estudi, cosa

que situaria un cop més el Trastorn Delirant en un punt mig entre la normalitat i l'esquizofrènia.

Implicació en la patogènesi dels deliris:

La teoria de la Prominència Aberrant (*Aberrant Salience*)

Una de les teories més influents a l'hora d'explicar la gènesi dels deliris és la teoria de l'*aberrant salience* o prominència aberrant (Kapur, 2003), que relaciona els deliris amb alteracions al sistema de recompensa mitjançat per la dopamina. Kapur proposa l'existència d'una transmissió de dopamina desregulada que condueix a un alliberament de dopamina independent de l'estímul. Aquesta aberració neuroquímica usurparia el procés normal d'atribució de prominència als estímuls externs i conduiria a una assignació errònia de prominència a objectes externs i representacions internes, cosa que acabaria, després d'un procés de cristallització, amb l'aparició del deliri. Per tant, la dopamina, que en condicions normals és un mediador de prominències rellevants, en estat psicòtic es converteix en un creador de prominències, en aquest cas aberrants.

Les regions que han demostrat estar relacionades amb el processament de la recompensa inclouen una estructura subcortical, el striatum ventral, i les neurones dopaminèrgiques del cervell mig, però molt especialment el còrtex cingulat anterior

que, juntament amb el còrtex orbitofrontal, es considera una àrea clau, a on es realitza el càlcul del valor predictiu de les recompenses (Haber & Knutson, 2010).

Les alteracions estructurals al còrtex cingulat anterior dels pacients amb Trastorn Delirant que hem descrit al nostre estudi reforçarien la hipòtesi que existeix una implicació d'aquestes estructures corticals en la gènesi dels deliris, que podria ser compartida entre l'esquizofrènia i el Trastorn Delirant.

La teoria de la hiperactivitat de la Xarxa Neuronal per Defecte

Una de les teories més interessants amb relació a la gènesi dels deliris implica la Xarxa Neuronal per Defecte o *Default Mode Network* (DMN), que des que va ser proposada per primer cop el 2001, s'ha convertit en un important tema de recerca, en especial en el camp de l'esquizofrènia. Aquesta xarxa estaria formada per una sèrie de zones cerebral interconnectades que estan actives durant el repòs, però es desactiven durant la realització d'una àmplia gamma de tasques cognitives. En aquesta hi estaria fortament implicat el còrtex frontal medial.

La DMN s'activa durant formes especialment avançades de pensament (Buckner & DiNicola, 2019), com per exemple les tasques que requereixen realitzar inferències socials, interpretar l'estat mental d'altres persones (Teoria de la Ment), records autobiogràfics o la planificació del futur. En canvi, es desactiva a l'hora de dur a terme tasques que exigeixen elevada atenció o en estats de passivitat (ex: com ara avaluació de paraules o classificació d'objectes visuals). Les publicacions més recents refereixen

un fracàs en la desactivació però no en l'activació de la DMN en l'esquizofrènia (Hu et al., 2017,)

La presència de marcades alteracions a nivell del còrtex frontal medial als pacients amb Trastorn Delirant del nostre estudi ens fa pensar que, igual que a l'esquizofrènia (Baker et al., 2014), la disfunció d'aquesta xarxa podria jugar un paper important en el cas del Trastorn Delirant, i en concret podria estar relacionada amb la patogènesi dels deliris.

Còrtex frontal medial i autoreferencialitat:

És interessant, també, posar en relació les nostres troballes, tant estructurals com funcionals, amb una simptomatologia molt característica del Trastorn Delirant: l'autoreferencialitat. Menon et al. (2011) van analitzar els correlats neuronals dels deliris autoreferencials, típics de l'esquizofrènia, però que també ho són del Trastorn Delirant, trobant una clara relació entre la presència d'aquesta simptomatologia i la presència d'alteracions funcionals a nivell del còrtex frontal medial. En la mateixa línia, recentment De Pisapia et al. (2019) proposaven un rol central del còrtex prefrontal medial en el processament de la informació autoreferencial amb contingut emocional, i en especial d'informació amb atributs negatius.

Les nostres troballes, centrades en gran part en el còrtex frontal medial, reforçarien la relació proposada per Menon entre autoreferencialitat i alteracions del còrtex frontal medial.

Fortaleses i Limitacions

Les principals fortaleses d'aquest treball són:

Selecció de la mostra:

En el camp del Trastorn Delirant, aquest no és el primer estudi que n'intenta caracteritzar les alteracions cerebrals i els seus correlats. Però un cop revisats els estudis prèviament publicats, en la majoria trobem els mateixos defectes o biaixos, relacionats amb una selecció de la mostra basada en criteris poc rigorosos. Els defectes més habituals són: diagnòstic retrospectiu, diagnòstic basat únicament en històries clíniques, entrevistes clíniques superficials o no suficientment estructurades, i manca de criteris d'exclusió rigorosos (ex: edat mitja > 65 anys). Donat que es tracta d'un trastorn en el qual la clínica i la història evolutiva són cabdals a l'hora de dur a terme el diagnòstic, creiem que un diagnòstic retrospectiu, basat en històries clíniques, una entrevista clínica superficial o la manca de criteris d'exclusió rigorosos pot portar fàcilment a la contaminació de la mostra, especialment amb casos d'esquizofrènia sense simptomatologia al·lucinatòria o amb poc deteriorament cognitiu o funcional. Així doncs, una de les grans fortaleses d'aquest treball és el fet que la mostra de pacients ha estat seleccionada amb un gran rigor: vam entrevistar múltiples vegades els pacients, familiars i responsables terapèutics dels pacients i vam revisar curosament les històries clíniques, per eliminar qualsevol dubte respecte a la validesa del diagnòstic de Trastorn Delirant. Creiem que encara aporta més solidesa a la mostra el fet que totes les entrevistes s'hagin dut a terme conjuntament per part de 2 psiquiatres amb

experiència en el camp de la psicosi i del Trastorn Delirant, un d'ells referent en el món de la psicosi i dels deliris (PJ McKenna), amb més de 35 anys d'experiència i múltiples publicacions de referència en el camp de la psicosi.

Avaluació multimodal:

En el cas del primer article publicat, el fet d'haver usat diferents seqüències i tècniques d'anàlisi per tal d'estudiar tant l'estructura com la funció cerebral, suposa una gran fortalesa, i ens ha permès arribar a resultats convergents que confereixen més robustesa a l'estudi que si haguéssim realitzat l'estudi mitjançant una sola modalitat.

Avaluació transdiagnòstica:

En el cas del segon article, és una fortalesa la presència d'una mostra molt gran de pacients amb diferents diagnòstics (639), així com controls (223), la qual cosa permet donar més robustesa als resultats, i sobretot posar en context les troballes al Trastorn Delirant (el trastorn amb l'alteració més significativa del CSP) en relació amb diferents trastorns psicòtics i no psicòtics.

Evidentment, aquest treball té també algunes limitacions:

En primer lloc, la mida de la mostra de pacients amb Trastorn Delirant és relativament petita, motiu pel qual no es pot descartar que no tinguéssim prou potència estadística per a detectar altres anomalies. Dit això, cal comentar, però, que es tracta d'una de les mostres més grans de pacients amb Trastorn Delirant publicades, donada la dificultat

de reclutament associada a aquest trastorn. A més a més, si bé no podem descartar que amb mostres més grans haguéssim trobat anomalies menors, també és veritat que vam tenir suficient potència per detectar les anomalies majors i per tant potencialment més rellevants. També a causa de la mida de la mostra, no s'ha pogut fer una anàlisi dels subgrups del trastorn delirant. Aquests subtipus (erotomaniac, cel·lotípic, megalomaniac, persecutori, somàtic i mixt), presenten diferències clíniques que han fet pensar a alguns investigadors en l'existència de diferències fisiopatològiques que podrien portar fins i tot a diferents abordatges farmacològics. Seria molt interessant poder-ne fer un estudi per separat més endavant.

Al segon article publicat, la limitació més gran és l'ús d'un sistema binari a l'hora de codificar les alteracions cerebrals (presents vs. absents), comparat amb l'adopció de mesuraments continus en altres estudis.

D'altra banda, tampoc hem pogut tenir en compte la presència de comorbiditats (destacable prevalença de depressió major a la mostra), tot i que sí que s'han eliminat, per evitar un potent factor de confusió, els casos amb comorbiditat d'episodis maníacs.

També cal comentar que per a la ressonància funcional vam usar una tasca específica i una anàlisi de connectivitat específica, per la qual cosa cal anar amb precaució a l'hora d'extrapolar aquests resultats a altres tasques o altres mesures de connectivitat.

Finalment, una altra limitació important és que la majoria de pacients estaven en tractament amb fàrmacs antipsicòtics, la qual cosa pot haver contaminat els resultats per la seva potencial capacitat de causar canvis cerebrals per si mateixos.

Conclusions

- Els pacients amb Trastorn Delirant presenten alteracions cerebrals estructurals i funcionals, que son rellevants en comparació amb els controls sans.
- Les alteracions de la volumetria cerebral es concentren al còrtex frontal medial / cingulat anterior i la insula bilateral, i s'acompanyen d'alteracions de la línia mitja (augment de presència de CSP i d'AAI).
- A nivell funcional, existeix una absència de desactivació al còrtex frontal medial / cingulat anterior durant l'activació cognitiva.
- Els pacients amb Trastorn Delirant presenten una disminució de la connectivitat funcional en estat de repòs a l'insula bilateral
- Aquestes alteracions s'associen a un QI preservat, i una disminució moderada de la memòria i la funció executiva.
- Les alteracions anatòmiques i funcionals són compatibles amb diverses teories sobre la patogènesi dels deliris, com la prominència aberrant o la hiperactivitat de la xarxa neuronal per defecte.
- El Trastorn Delirant té similituds amb altres trastorns psicòtics, però en molts aspectes es troba a mig camí entre les alteracions observades en l'esquizofrènia i la normalitat.

Bibliografia

Abdel-Hamid, M., & Brüne, M. (2008). *Neuropsychological Aspects of Delusional Disorder*. *Current Psychiatry Reports*, 10: 229–234.

Alonso, P., Menchón, J. M., Segalàs, C., Jaurrieta, N., Jiménez-Murcia, S., Cardoner, N., Labad, J., Real, E., Pertusa, A., & Vallejo, J. (2008). Clinical implications of insight assessment in obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 49(3), 305–312.

<https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2007.09.005>

Baker, J. T., Holmes, A. J., Masters, G. A., Yeo, B. T. T., Krienen, F., Buckner, R. L., & Ongür, D. (2014). Disruption of cortical association networks in schizophrenia and psychotic bipolar disorder. *JAMA Psychiatry*, 71(2), 109–118. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3469>

Bömmner, I., & Brüne, M. (2007). Neuropsychologische Aspekte wahnhafter Störungen. Charakteristischer Attribuierungsstil oder kognitives Defizit? *Nervenarzt*, 78(7), 796–801. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2213-9>

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. In *Schizophrenia Research* (Vol. 127, Issues 1–3, pp. 46–57). <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.020>

Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. In *Neuroscience and*

Biobehavioral Reviews (Vol. 33, Issue 3, pp. 279–296).

<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.002>

Buckner, R. L., & DiNicola, L. M. (2019). The brain's default network: updated anatomy, physiology and evolving insights. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 20, Issue 10, pp. 593–608). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0212-7>

Campana, A., Gambini, O., & Scarone, S. (1998). Delusional disorder and eye tracking dysfunction: preliminary evidence of biological and clinical heterogeneity. In *Schizophrenia Research* (Vol. 30). ELSEVIER.

Catalano, M., Nobile, M., Novelli, E., N6then, M. M., & Smeraldi, E. (1993). Distribution of a Novel Mutation in the First Exon of the Human Dopamine D4 Receptor Gene in Psychotic Patients. In *BIOL PSYCHIATRY* (Vol. 459).

Conway, C. R., Bollini, A. M., Graham, B. G., Keefe, R. S. E., Schiffman, S. S., & McEvoy, J. P. (2002). Sensory acuity and reasoning in delusional disorder. *Comprehensive Psychiatry*, 43(3), 175–178. <https://doi.org/10.1053/comp.2002.32358>

de Pisapia, N., Barchiesi, G., Jovicich, J., & Cattaneo, L. (2019). The role of medial prefrontal cortex in processing emotional self-referential information: a combined TMS/fMRI study. *Brain Imaging and Behavior*, 13(3), 603–614. <https://doi.org/10.1007/s11682-018-9867-3>

Debnath, M., Das, S. K., Bera, N. K., Nayak, C. R., & Chaudhuri, T. K. (2005). A Study of HLA-Linked Genes in a Monosymptomatic Psychotic Disorder in an Indian Bengali Population. In *Can J Psychiatry* (Vol. 50, Issue 5).

- 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. In *W Can J Psychiatry* (Vol. 51, Issue 6).
- Delisi, L. E., Hoff, A. L., Kushner, M., & Degreef, G. (1993). Increased Prevalence of Cavum Septum Pellucidum in Schizophrenia. *Psychiatry Research*, 193–199.
[https://doi.org/10.1016/0925-4927\(93\)90030-l](https://doi.org/10.1016/0925-4927(93)90030-l)
- Díaz-Caneja, C. M., Cervilla, J. A., Haro, J. M., Arango, C., & de Portugal, E. (2019). Cognition and functionality in delusional disorder. *European Psychiatry*, 55, 52–60.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2018.09.010>
- Dong, D., Wang, Y., Chang, X., Luo, C., & Yao, D. (2018). Dysfunction of Large-Scale Brain Networks in Schizophrenia: A Meta-analysis of Resting-State Functional Connectivity. *Schizophrenia Bulletin*, 44(1), 168–181. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbx034>
- Fear, C., & DAVID HEALY, Helensharp. (1996). Cognitive Processes in Delusional Disorders Background. Studies of schizophrenics with persecutory delusions have shown cognitive. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 168).
- Fear, C. F., & Healy, D. (1997). Probabilistic reasoning in obsessive-compulsive and delusional disorders. In *Psychological Medicine* (Vol. 27). Cambridge University Press Probabilistic.
- Flint, A. J. , R. S. L. , & E. M. R. (1991). Late-onset paranoia: Distinct from paraphrenia? . *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 6(2), 103–109.

Fontenelle, L. F., Mendlowicz, M. v., Kalaf, J., & Versiani, M. (2006). The problem of delusional ugliness: Is it really body dysmorphic disorder? In *World Journal of Biological Psychiatry* (Vol. 7, Issue 2, pp. 110–115). <https://doi.org/10.1080/15622970500287420>

Garety PA, Hemsley DR, & Wessely Y. (1991). Reasoning in Deluded Schizophrenic and Paranoid Patients. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 179(4), 194–201.
<https://doi.org/10.1097/00005053-199104000-00003>

González-Rodríguez, A., Catalán, R., Penadés, R., Ruiz, V., Torra, M., & Bernardo, M. (2016). Antipsychotic response in delusional disorder and schizophrenia: a prospective cohort study. In *Actas Esp Psiquiatr* (Vol. 44, Issue 4).

González-Rodríguez, A., Molina-Andreu, O., Penadés, R., Catalán, R., & Bernardo, M. (2015). Structural and Functional Neuroimaging Findings in Delusional Disorder: Diagnostic and Therapeutic Implications. In *The Open Psychiatry Journal* (Vol. 9).

Haber, S. N., & Knutson, B. (2010). The reward circuit: Linking primate anatomy and human imaging. In *Neuropsychopharmacology* (Vol. 35, Issue 1, pp. 4–26).
<https://doi.org/10.1038/npp.2009.129>

Hardoy, M. C., Carta, M. G., Catena, M., Hardoy, M. J., Cadeddu, M., Dell’Osso, L., Hugdahl, K., & Carpiniello, B. (2004). Impairment in visual and spatial perception in schizophrenia and delusional disorder. *Psychiatry Research*, 127(1–2), 163–166.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.03.002>

Howard, R. J. , A. O. , L. R. , G. P. , & G. M. (1994). Quantitative Magnetic Resonance Imaging Volumetry Distinguishes Delusional Disorder from Late-Onset Schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 165(04), 474–480.

Hu, M. L., Zong, X. F., Mann, J. J., Zheng, J. J., Liao, Y. H., Li, Z. C., He, Y., Chen, X. G., & Tang, J. S. (2017). A Review of the Functional and Anatomical Default Mode Network in Schizophrenia. In *Neuroscience Bulletin* (Vol. 33, Issue 1, pp. 73–84). Science Press.
<https://doi.org/10.1007/s12264-016-0090-1>

Ibanez-Casas, I., & Cervilla, J. A. (2012). Neuropsychological research in delusional disorder: A comprehensive review. In *Psychopathology* (Vol. 45, Issue 2, pp. 78–95).
<https://doi.org/10.1159/000327899>

Insel, T. R., & Akiskal, H. S. (1986). *Obsessive-Compulsive Disorder With Psychotic Features: A Phenomenologic Analysis*.

Kapur, S. (2003). Psychosis as a State of Aberrant Salience: A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia. In *Am J Psychiatry* (Vol. 160).
<http://ajp.psychiatryonline.org>

Kasai, K., McCarley, R. W., Salisbury, D. F., Onitsuka, T., Demeo, S., Yurgelun-Todd, D., Kikinis, R., Jolesz, F. A., & Shenton, M. E. (2004). Cavum septi pellucidi in first-episode schizophrenia and first-episode affective psychosis: An MRI study. *Schizophrenia Research*, 71(1), 65–76.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.12.010>

- Kendler, K. S. (1980). The Nosologic Validity of Paranoia (Simple Delusional Disorder): A Review. *Archives of General Psychiatry*, 37(6). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1980.01780190097012>
- Kendler, K. S. (1982). Demography of Paranoid Psychosis (Delusional Disorder). *Archives of General Psychiatry*, 39(8). <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1982.04290080012003>
- Kendler, K. S., & Hays, P. (1981). *Paranoid Psychosis (Delusional Disorder) and Schizophrenia A Family History Study*. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1980.01780300059007>
- Kolle, K. (1931). *Die Primare Verruckheit (Primary Paranoia)*. Thieme.
- Kraepelin, E. (1909). *Lehrbuch der Psychiatrie, 8th ed. Leipzig: Barth (8th ed.)*. Barth.
- Kraepelin Emil. (1899). *A Textbook for Students and Physicians (Translation of the 6th Edition of Psychiatrie-Translator Volume 2-Sabine Ayed)* (M. S. H. P. Canton, Ed.).
- Leposavić, I., Leposavić, L., & Jašović-Gašić, M. (2009). NEUROPSYCHOLOGICAL PROFILE OF DELUSIONAL DISORDER. In *Psychiatria Danubina* (Vol. 21, Issue 2).
- Marneros, A., Pillmann, F., & Wustmann, T. (2012). Delusional disorders-are they simply paranoid schizophrenia? *Schizophrenia Bulletin*, 38(3), 561–568. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq125>
- Martin-Subero M, Fuentes-Claramonte P, Salgado-Pineda P, Salavert J, Arevalo A, Bosque C, Sarri C, Guerrero-Pedraza A, Santo-Angles A, Capdevila A, Sarró S, Salvador R, McKenna PJ, Pomarol-Clotet E. Autobiographical memory and default mode network function in

schizophrenia: an fMRI study. *Psychol Med.* 2021 Jan;51(1):121-128. doi:
10.1017/S0033291719003052.

McKenna, P. J. (1984). Disorders with overvalued ideas. In *British Journal of Psychiatry* (Vol. 145, Issue DEC., pp. 579–585). <https://doi.org/10.1192/bjp.145.6.579>

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. *Biological Psychiatry*, 70(12), 1127–1133.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.05.037>

Muñoz-Negro, J. E., & Cervilla, J. A. (2016). A Systematic Review on the Pharmacological Treatment of Delusional Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(6), 684–690.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000595>

Munro, A. (1999). *Delusional Disorder: Paranoia and Related Illnesses*. Cambridge University Press.

Munro, A., & Mok, H. (1995). *AN OVERVIEW OF TREATMENT IN PARANOIA / DELUSIONAL DISORDER*.

Oflaz, S., Akyuz, F., Hamamci, A., Firat, Z., Kesinkiliç, C., Kilickesmez, O., & Cihangiroglu, M. (2014). Working memory dysfunction in delusional disorders: An fMRI investigation. *Journal of Psychiatric Research*, 56(1), 43–49. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.04.022>

Perälä, J., Suvisaari, J., Samuli, J., Saarni, I., Kuoppasalmi, K., Pirkola, S., Partonen, T., Tuulio-Henriksson, A., Hintikka, J., Kieseppä, T., Häkkinen, T., Koskinen, S., & Lönqvist, J.

(2007). Lifetime Prevalence of Psychotic and Bipolar I Disorders in a General Population. In *Arch Gen Psychiatry* (Vol. 64).

Rapoport, J. L., Giedd, J. N., & Gogtay, N. (2012). Neurodevelopmental model of schizophrenia: Update 2012. In *Molecular Psychiatry* (Vol. 17, Issue 12, pp. 1228–1238).

<https://doi.org/10.1038/mp.2012.23>

Salgado-Pineda, P., Fakra, E., Delaveau, P., McKenna, P. J., Pomarol-Clotet, E., & Blin, O. (2011). Correlated structural and functional brain abnormalities in the default mode network in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, 125(2–3), 101–109.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.10.027>

Serretti, A., Lilli, R., di Bella, D., Bertelli, S., Nobile, M., Novelli, E., Catalano, M., & Smeraldi, E. (1999). Dopamine Receptor D4 Gene is not Associated With Major Psychoses. In *J. Med. Genet. (Neuropsychiatr. Genet.)* (Vol. 88).

Skelton, M., Khokhar, W. A., & Thacker, S. P. (2015). Treatments for delusional disorder. *Schizophrenia Bulletin*, 41(5), 1010–1012. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv080>

Vicens, V., Sarró, S., & McKenna, P. J. (2011). Comorbidity of delusional disorder with bipolar disorder: Report of four cases. *Journal of Affective Disorders*, 134(1–3), 431–433.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.05.035>

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., Lavolette, P., Wojcik, J., Gabrieli, J. D. E., & Seidman, L. J. (2009). Correction for ““Hyperactivity and hyperconnectivity of the default

network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia,." In *Proc Natl Acad Sci* (Vol. 4). www.pnas.org/cgi/content/full/

Winokur, G. (1977). Delusional Disorder (Paranoia). In *Comprehensive Psychiatry Official Journal of the American Psychopathological Association* (Vol. 18, Issue 6).

Zenner, M.-T., Nobile, M., Henningsen, R., Smeraldi, E., Civelli, O., Hartman —y, D. S., & Catalano, M. (1997). *Expression and characterization of a dopamine D4R variant associated with delusional disorder.*

Annexos

En el context de l'estudi del Trastorn Delirant, vam publicar prèviament, amb el mateix grup de recerca amb el que es va dur a terme posteriorment la recerca que es presenta aquí, un article sobre la comorbiditat del Trastorn Delirant. Degut a que s'havia publicat prèviament a l'inici de la inscripció en el curs de doctorat, i al fet que no es tracta d'un estudi amb casos i controls sinó d'un recull de casos, no s'ha inclòs en el corpus d'aquesta tesi.

També, el fet que els casos referits en aquest article no s'incloguessin en la mostra analitzada en els articles 1 i 2 d'aquesta tesi fa palesa el rigor de la selecció de la mostra final, en la qual es va voler evitar en tot moment la contaminació per casos on pogués haver-hi algun tipus de dubte amb el diagnòstic o amb factors de confusió rellevants, com seria en aquest cas la presència d'episodis maníacs concomitants al Trastorn Delirant.

D'altra banda, un altre motiu per no haver inclòs aquest grup de pacients en l'estudi de neuroimatge és el fet que el DSM-IV, vigent en el moment en el qual es va iniciar aquest treball, no explicitava la presència de quadres maníacs de forma concomitant al Trastorn Delirant, sinó que únicament parlava d'*episodis afectius*. Curiosament, un dels únics canvis que introdueix el DSM-V en els criteris diagnòstics del Trastorn Delirant, dos anys després de l'article que aquí es presenta, és que fa explícit que pot haver-hi episodis maníacs, sempre que siguin de curta duració.

Comorbiditat del Trastorn Delirant amb trastorns afectius segons el DSM	
DSM IV	Si s'han produït episodis afectius simultàniament amb deliris, la seva durada total ha estat breu en relació amb la durada dels períodes delirants.
DSM V	Si s'han produït episodis maníacs o de depressió major, aquests han estat breus en relació amb la durada dels períodes delirants.

Taula 3: canvis en els criteris diagnòstics referents a la comorbiditat de trastorns afectius en els manuals DSM IV i V

Article annex

Vicens V, Sarró S, McKenna PJ. Comorbidity of delusional disorder with bipolar disorder: report of four cases. *J Affect Disord.* 2011 Nov;134(1-3):431-3. doi: 10.1016/j.jad.2011.05.035. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21652084.



Brief report

Comorbidity of delusional disorder with bipolar disorder: Report of four cases

V. Vicens*, S. Sarró, P.J. McKenna

Benito Menni Complex Assistencial en Salut Mental, Barcelona, Spain

Germanes Hospitalàries FIDMAG, Spain

Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 19 April 2011

Received in revised form 11 May 2011

Accepted 17 May 2011

Available online 8 June 2011

Keywords:

Delusional disorder

Mania

Bipolar disorder

Comorbidity

ABSTRACT

Background: Although it is accepted that patients with delusional disorder can show co-existing depression, comorbidity with bipolar disorder is not a recognised feature.

Method: Case report of patients who showed both delusional disorder and mania or hypomania. The patients were examined using lifetime structured psychiatric interview where possible.

Results: Four patients are described who met criteria for delusional disorder, with durations ranging from 2 to 15 years, and also experienced one or more episodes of mania or hypomania.

Limitations: Case reports cannot quantify a clinical association.

Conclusions: These cases suggest that there is an association between delusional disorder and affective disorder which goes beyond the occurrence of depressive symptoms in the disorder.

© 2011 Elsevier B.V. All rights reserved.

Following [Kendler's \(1980\)](#) review of the concept, delusional disorder is now accepted as a distinct clinical entity. Nevertheless, doubts remain about its independence from other major psychiatric disorders. For example, in a recent follow-up study, [Marneros et al. \(in press\)](#) found that 6 of 33 (18%) patients meeting ICD 10 and DSM IV criteria for delusional disorder underwent a conversion to schizophrenia, on average after 7–8 years of illness.

[Kendler's \(1980\)](#) original criteria for delusional disorder excluded the presence of a full affective syndrome. This requirement has since been relaxed with respect to depression, with both DSM IV and ICD 10 stating that mild depressive symptoms and even a full major depressive episode can be present intermittently (although DSM IV requires that it should be relatively brief). Comorbid bipolar disorder, however, remains an exclusion: DSM IV implies that presence of mood elevation should lead to a dual diagnosis of psychotic disorder NOS and bipolar disorder NOS.

This article presents four patients who showed typical presentations of delusional disorder but who had also, at some point in their lives, experienced clear-cut episodes of mania or hypomania.

Case 1. After a theft at his workplace, a 28-year-old single printer started to believe that his bosses and colleagues suspected he was involved. He noticed his coworkers talking about him and giving him looks, and found that the settings of his press machine were changed when he was not there. He eventually came to believe that his bosses were monitoring him with cameras and microphones. He moved to a different job and the symptoms stopped. Some months later, however, after a previous workmate appeared in the workplace, they started again, and he became convinced that attempts were being made to poison him. The patient went on to change his job several times. When he did not work in the printing industry he did not experience any symptoms. However, he was often attracted back by the high salary he could earn, and then the symptoms always returned.

Four years later the patient was admitted with a two-week history of expansive mood, irritability, decreased need for sleep, increased speech and disinhibition. He was diagnosed as manic

* Corresponding author at: Antoni Pujadas 38, Sant Boi de Llobregat, 08830 (Barcelona), Spain. Tel.: +34 617 34 54 30.

E-mail address: victorvicens@gmail.com (V. Vicens).

and improved on treatment. He did not persist with treatment and two years later, he was re-admitted with similar symptoms. Since then he has remained well on lithium and olanzapine. He works full time and has recently obtained higher qualifications. He has a long-term girlfriend who he lives with.

Lifetime structured psychiatric interview using the Present State Examination, 9th Edition (Wing et al., 1974) revealed referential beliefs, plus a fixed persecutory delusion that his original bosses wanted to harm him. He denied ever having experienced hallucinations or first-rank symptoms. The patient accepts that he has bipolar disorder but is convinced that this was caused by intentional poisoning.

Case 2. At the age of 33 a secretary overheard a remark at work and realised that an event that took place six years previously, where she thought she was being suspected of cheating in an examination, had gotten back to her current place of work. From then on she started noticing her colleagues making comments about her being promiscuous and sleeping with her teachers in order to pass exams. They would refer to her indirectly by using the name of a cheap brand of tampons or by repeating the slogan from a TV advert. At one point someone at work commented ‘Your husband wears glasses, doesn't he?’, which she took to mean that the person was implying that her daughter was not her husband's. She was treated with olanzapine but remained symptomatic.

Ten years later she stopped all treatment. Her paranoid symptoms became worse, but then she became overtalkative and irritable. She started writing pages every day while listening to music and singing loudly. She was admitted and was noted to show pressure of speech and flight of ideas; she also described feeling that she was the best typist in the world and was unusually sexually attractive. She was treated with risperidone and slowly improved.

She underwent structured psychiatric interview four months after discharge. She accepted that her previous grandiose ideas were unfounded, but continued to experience the previous persecutory and referential beliefs. She denied past or present hallucinations and there were no other symptoms of schizophrenia.

Case 3. This 34-year-old woman developed symptoms of morbid jealousy two years previously. At home, she noticed that things were being moved when she was out, and found long black hairs on the floor (her hair was blonde). She called her husband repeatedly at work, checked his clothes for perfume, investigated what telephone calls he had made, and once went to a neighbour's house to accuse her of being her husband's lover. She had two admissions over this period and received treatment with olanzapine.

Structured psychiatric interview revealed a fixed delusion of infidelity and referential delusions related to this. She also described two periods of mild to moderate depressive symptoms during the previous two years; however, neither of these met criteria for major depressive disorder. She had never experienced hallucinations or other psychotic symptoms. When asked about hypomanic symptoms at any point in her life, she described that 11 years previously, two months after breaking up with a boyfriend, she started feeling euphoric without a reason. She felt very healthy and full of energy, and some nights didn't sleep at all. She spent a lot of money on

clothes, bought a car she could barely afford and, although normally a shy person, she became very talkative. She also had multiple casual sexual relations with men, something she had not done before or since. At work, she felt she was the fastest and the best, and noticed everything was going too slowly for her. Her parents felt she was acting strangely. The episode terminated spontaneously after around four months.

Case 4. This 44-year-old single man was first admitted at the age of 27, with a two-week history of hyperactivity and decreased need for sleep. He described a feeling of well-being and believed he was a famous psychiatrist. Objectively, he showed disinhibition, irritability and pressure of speech. He improved rapidly on treatment with lithium. He had three further episodes with similar symptoms at the ages of 28, 43 and 44; all of these occurred after he stopped lithium or took it irregularly. Between admissions he continued to work as an administrator.

At the age of 40, the patient stated that he fell in love with a TV presenter the first time he saw her reading the news. He started writing letters to her and believed that she was answering them through smiles and hints in what she said on TV. His letters to her became increasingly sexual, and eventually the presenter took legal action to prevent him having any kind of contact with her. He interpreted this as proof of her love for him, and resumed writing to her.

The patient was interviewed towards the end of his most recent admission for hypomania. No affective symptoms were evident at this time. He was absolutely convinced that the TV presenter reciprocated his love. He described a number of referential delusions relating to her appearances on TV, but denied ever having experienced auditory or other hallucinations, or first rank symptoms. He stated that he had a good knowledge of psychology, as a result of having done a correspondence course, and became guarded on further questioning about this, raising the suspicion that he continued to hold pathological beliefs in this area.

1. Discussion

The four patients described here all showed typical pictures of delusional disorder, yet they also experienced unequivocal episodes of mania or hypomania. Schizophrenia/schizoaffective psychosis does not appear to be a credible alternative diagnosis, given the patients' absence of psychotic symptoms other than delusions and their lack of decline in functioning over 2–15 years. The fact that three of them experienced delusions for long periods when they were euthymic also makes any argument that they were really suffering from psychotic forms of bipolar disorder difficult to sustain.

Two studies of paranoia in the pre-DSM III era found that 6% (Retterstol, 1966) and 3% (Winokur, 1977) showed evidence of major affective disorder at follow-up. Later, Akiskal et al. (1983) described five patients with delusional disorder who responded to antidepressant treatment. One of these cases later went on to have a manic episode. Recent surveys of patients meeting diagnostic criteria for delusional disorder also point in the same direction: Maina et al. (2001) found that 23 of 64 patients qualified for an additional lifetime diagnosis of major depression, and that the mood disorder preceded the onset of the delusional disorder in

approximately one-third of cases. Grover et al. (2007) found that one of 88 patients had a previous history of mania. de Portugal et al. (2011) found that 21 of 86 patients had experience one or more episodes meeting criteria for major depression and two had a past history of hypomania.

Taken together, the findings suggest that there is a genuine clinical association between delusional disorder and affective disorder, which includes not just major depression but also bipolar disorder. One might even speculate that the higher frequency of major depression than mania associated with the disorder simply reflects the higher frequency of unipolar major depression than bipolar disorder in the general population.

Role of funding source

This work was supported by the following organisations: the Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM and AGAUR, from the Catalanian Government. Victor Vicens has been supported by a Rio Hortega grant (CM09/00297) and Salvador Sarró by an intensification grant (10/231) both from the ISCIII. These organisations had no further role in the writing of the report; and in the decision to submit the paper for publication.

Conflict of interest

None of the authors declare any conflict of interest.

Acknowledgements

Supported by the Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación en Red de Salud Mental, CIBERSAM.

References

- Akiskal, H.S., Arana, G.W., Baldessarini, R.J., Barreira, P.J., 1983. A clinical report of thymoleptic-responsive atypical paranoid psychoses. *Am. J. Psychiatry* 140, 1187–1190.
- de Portugal, E., Martínez, C., González, N., Del Amo, V., Haro, J.M., Cervilla, J.A., 2011. Clinical and cognitive correlates of psychiatric comorbidity in delusional disorder outpatients. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 45, 416–425.
- Grover, S., Biswas, P., Avasthi, A., 2007. Delusional disorder: study from North India. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 61, 462–470.
- Kendler, K.S., 1980. The nosologic validity of paranoia (simple delusional disorder). A review. *Arch. Gen. Psychiatry* 37, 699–706.
- Maina, G., Albert, U., Badà, A., Bogetto, F., 2001. Occurrence and clinical correlates of psychiatric comorbidity in delusional disorder. *Eur. Psychiatry* 16, 222–228.
- Marneros, A., Pillmann, F., Wustmann, T., 2011. Delusional disorders — are they simply paranoid schizophrenia? *Schizophr. Bull.* in press.
- Retterstol, N., 1966. *Paranoid and Paranoiac Psychoses*. Thomas, Springfield, Illinois.
- Wing, J.K., Cooper, J.E., Sartorius, N., 1974. *The Measurement and Classification of Psychiatric Symptoms*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Winokur, G., 1977. Delusional disorder (paranoia). *Compr. Psychiatry* 18, 511–521.