

Παραληρητικές ιδέες: Νευροβιολογία και σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα

Νικόλαος Σουλτάνης, Αθανάσιος Τσελεμπής, Διονύσιος Μπράτης, Αργυρώ Παχή¹

ΑΡΘΡΟ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗΣ

Περίληψη

Οι παραληρητικές ιδέες αποτελούν κεντρικό χαρακτηριστικό των ψυχωτικών διαταραχών και έχουν αποτελέσει αντικείμενο εντατικής νευροβιολογικής διερεύνησης. Το παρόν άρθρο εξετάζει θεωρητικά μοντέλα σχηματισμού των παραληρητικών ιδεών, με έμφαση στη θεωρία της παρεκκλίνουσας σημαντικότητας και των προβλεπτικών σφαλμάτων. Παρουσιάζονται ευρήματα από τη νευροαπεικόνιση και την υπολογιστική ψυχιατρική που ενισχύουν τη σύνδεση μεταξύ νευρωνικής δραστηριότητας και παραληρητικών πεποιθήσεων.

Λέξεις-κλειδιά: παραληρητικές ιδέες, ψύχωση, ντοπαμίνη, νευροαπεικόνιση, υπολογιστική ψυχιατρική

Εισαγωγή

Η ανασκόπηση στοχεύει στην εξέταση θεωρητικών μοντέλων για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας των παραληρητικών ιδεών, επικεντρώνοντας τη μελέτη στα πρωτοπαθή ψυχωτικά σύνδρομα. Σύμφωνα με τη Θεωρία Παρεκκλίνουσας Σημαντικότητας (aberrant salience), δυσλειτουργίες στο σύστημα ανταμοιβής και στην ντοπαμινεργική δραστηριότητα οδηγούν στην ερμηνεία ασήμαντων ερεθισμάτων ως σημαντικών, προάγοντας την ανάπτυξη παραληρητικών ιδεών. Αντίστοιχα, η θεωρία των Προβλεπτικών Σφαλμάτων (prediction error) εστιάζει στην αδυναμία του εγκεφάλου να προσαρμόσει τις πεποιθήσεις με βάση τα αισθητηριακά δεδομένα, δημιουργώντας έτσι τις συνθήκες για εσφαλμένες εκτιμήσεις της πραγματικότητας και το σχηματισμό παραληρητικών ιδεών.

Η νευροαπεικονιστική έρευνα υποστηρίζει ότι οι παραληρητικές ιδέες συνδέονται με την ενεργοποίηση δικτύων όπως το δίκτυο απόδοσης σημαντικότητας (salience network), που περιλαμβάνει περιοχές όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, ο φλοιός του προσαγωγίου και το ραβδωτό σώμα, ενώ οι διαταραχές στη ντοπαμινεργική και γλουταματεργική διαβίβαση σημάτων παίζουν καίριο ρόλο. Επίσης υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις σχετικά με το μοντέλο των διαταραχών στην επεξεργασία των προβλεπτικών σφαλμάτων στα νευρωνικά δίκτυα του εγκεφάλου που βρίσκονται στον μετωπιαίο φλοιό, στο μεταιχμιακό σύστημα και στο ραβδωτό σώμα.

Η σύνθεση αυτών των θεωριών μπορεί να προσφέρει μια πιο ολοκληρωμένη κατανόηση της νευροβιολογίας των παραληρητικών ιδεών, η οποία θα μπορούσε να προαχθεί από την έρευνα στο τομέα της υπολογιστικής ψυχιατρικής.

Ορισμός και χαρακτηριστικά παραληρητικών ιδεών

Οι παραληρητικές ιδέες είναι εσφαλμένες πεποιθήσεις οι οποίες διατηρούνται με απόλυτη βεβαιότητα και δεν μεταβάλλονται με επιχειρήματα της αποδείξεως του αντιθέτου.

Το DSM-5 περιλαμβάνει διάφορους τύπους παραληρητικών ιδεών ανάλογα με το περιεχόμενό τους, όπως μεγαλείου, θρησκευτικού, διωκτικού, ερωτομανιακού, μηδενιστικού ή σωματικού περιεχομένου, αναφοράς και συσχέτισης. Διακρίνονται σε *αλλόκοτες* και *μη αλλόκοτες*, ανάλογα με το εάν προέρχονται ή όχι από συνήθεις εμπειρίες ζωής, αν είναι απίθανο να συμβούν και αν δεν γίνονται κατανοητές από το πολιτισμικό πλαίσιο του ατόμου που τις έχει.

Αλλόκοτες παραληρητικές ιδέες αφορούν την έλλειψη του ελέγχου του νου και του σώματος, όπως οι ιδέες

¹ Ψυχιατρική Κλινική, ΓΝΝΟΑ «Η Σωτηρία», Αθήνα, Ελλάδα

εκπομπής σκέψης και παθητικής επίδρασης (American Psychiatric Association, 2013).

Το πρόβλημα της σύγχρονης νευροβιολογίας

Από τη σύγχρονη βιβλιογραφία τεκμαίρεται ότι δεν έχει προσδιοριστεί κάποιος σαφής και αποδεκτός νευροβιολογικός μηχανισμός για τη δημιουργία, την έκφραση και την πορεία των παραληρητικών ιδεών. Η παθοφυσιολογία αυτής της διαταραχής του περιεχομένου της σκέψης φαίνεται να αποτελεί ένα ασαφές πεδίο γνώσης, καθώς η βιβλιογραφία εστιάζει κυρίως στη φαινομενολογία της (Corlett et al., 2010).

Σκοπός της παρουσίασης είναι η ανάδειξη ενός πιθανού θεωρητικού μοντέλου νευροβιολογίας -και παθοφυσιολογίας των παραληρητικών ιδεών-, με βάση τη διεθνή βιβλιογραφία. Τα δεδομένα αφορούν κυρίως πάσχοντες από πρωτοπαθή ψυχωτικά σύνδρομα. Η αναζήτηση έγινε στις πλατφόρμες Pubmed, scopus, google scholar.

Μία γνωστή θεωρία για το σχηματισμό των παραληρητικών ιδεών

Η Θεωρία Παρεκκλίνουσας Σημαντικότητας (Theory of Aberrant Salience)

Η Θεωρία Παρεκκλίνουσας Σημαντικότητας υποστηρίζει ότι οι παραληρητικές ιδέες που παρατηρούνται στις ψυχωτικές διαταραχές προκύπτουν από μια δυσλειτουργία στην απόδοση σημαντικότητας σε διάφορα ερεθίσματα του περιβάλλοντος.

Είναι κοινώς αποδεκτό πως η ντοπαμίνη παίζει κεντρικό ρόλο στο σύστημα ανταμοιβής και ενίσχυσης του εγκεφάλου. Σύμφωνα με την υπόθεση της κινητήριας σημασίας (motivational salience), η ντοπαμίνη ρυθμίζει τη μετατροπή εξωτερικών ερεθισμάτων σε νευρωνικές αναπαραστάσεις. Η ουδέτερη πληροφορία μέσω της δράσης της ντοπαμίνης μετατρέπεται σε ελκυστική ή απεχθή.

Το μεσομεταιχμιακό ντοπαμινεργικό σύστημα φαίνεται να καθορίζει τη σημαντικότητα των γεγονότων - εξωτερικών ερεθισμάτων (attribution of salience). Το άτομο εστιάζει τη προσοχή του σε αυτά και διαμορφώνει τη στοχοκατευθυνόμενη δραστηριότητά του έτσι ώστε να κερδίσει την επιβράβευση και να αποφύγει τη τιμωρία.

Στην ψύχωση παρατηρείται δυσλειτουργία της ντοπαμινεργικής διαβίβασης, καθώς εκείνη εκκρίνεται χωρίς να υπάρχει ερέθισμα. Έτσι αποδίδεται λανθασμένα σημαντικότητα σε φαινομενικώς ασήμαντα ερεθίσματα, που μπορεί να αφορούν εξωτερικά αντικείμενα και εσωτερικές αναπαραστάσεις τους. Συνεπώς, ο ανθρώπινος εγκέφαλος προσπαθεί να ερμηνεύσει γνωστικά τις νέες πληροφορίες των παθολογικά σημαντικών ερεθισμάτων με τον σχηματισμό νέων παραληρητικών ιδεών (Kapur, 2003).

Η ντοπαμινεργική υπερδραστηριότητα στο ραβδωτό σώμα, που εντοπίζεται ακόμη και πριν από την εκδήλωση της ψύχωσης, προσδίδει αυξημένη και υπερβολική σημασία σε αντιλήψεις και ιδέες του ατόμου. Αυτό ταιριάζει με πολλές αναφορές ασθενών κατά την αρχή της ψυχωτικής συνδρομής τους.

«Ανέπτυξα μεγαλύτερη επίγνωση. ... Οι αισθήσεις μου οξύνθηκαν. Με συνάρπαζαν τα μικρά ασήμαντα πράγματα ολόγυρά μου

«Οι αισθήσεις μου φαίνονταν ζωντανές».

«Αισθανόμουν ότι αυτό είχε τεράστια σημασία».

«Ένιωθα σαν να ταίριαζα τα κομμάτια του παζλ». «Οι ικανότητές μου για αισθητική αποτίμηση και έντονη αισθητηριακή δεκτικότητα ... είχαν επιταθεί τότε. Την ίδια ένταση να βιώνω τα πράγματα την είχα και άλλοτε, όταν ήμουν φυσιολογική, αλλά αυτές οι περίοδοι δεν κρατούσαν πολύ και, επίσης, συγκεράζονταν με άλλα συναισθήματα».(Mishara & Fusar-Poli, 2013)

Οι παραληρητικές ιδέες σε αυτό το πλαίσιο είναι μία από πάνω προς τα κάτω (top down) γνωστική προσπάθεια του ατόμου να εξηγήσει τις εμπειρίες της παρεκκλίνουσας σημαντικότητας (aberrant salience). Εδώ φαίνεται ο ρόλος που διαδραματίζουν τα βιώματα και το πολιτισμικό πλαίσιο του ατόμου, π.χ. ιδέες δίωξης από την αστυνομία σε έναν κάτοικο πόλης και ιδέες επιβουλής από έναν σαμάνο σε μια αφρικανική φυλή (McKenna, 2017).

Τα αντιψυχωτικά μειώνουν τη σημαντικότητα των ασυνήθιστων εμπειριών του πάσχοντος. Αναστέλλουν μεν τη δυσλειτουργική ντοπαμινεργική διαβίβαση, αλλά δεν την αλλάζουν ριζικά. Όσο ο ασθενής με ψύχωση λαμβάνει αντιψυχωτικό φάρμακο, οι παραληρητικές ιδέες δεν εξαλείφονται, αλλά παίρνουν πιο περιφερική θέση στον νου του. Έτσι, με τη διακοπή των φαρμάκων, οι ίδιες ιδέες και αντιλήψεις που ήταν μέρος των συμπτωμάτων αποκτούν ξανά σημαντικότητα και γίνονται κεντρικό σημείο της σκέψης και της συμπεριφοράς, και οι παραληρητικές ιδέες επιστρέφουν έντονα στην επιφάνεια (Kapur, 2003).

Η σχετική νευροαπεικόνιση με τη θεωρία της παρεκκλίνουσας σημαντικότητας

Νευροαπεικονιστικές μελέτες στις οποίες διενεργούνται δοκιμασίες επεξεργασίας της σημαντικότητας (salience) αναδεικνύουν πως οι ντοπαμινεργικοί μεσεγκεφαλικοί νευρώνες, οι προβολές τους στο ραβδωτό σώμα, καθώς και μετωποκροταφικές και μετωποβρεγματικές περιοχές του φλοιού, εμπλέκονται στον καταμερισμό της σημασίας σε ερεθίσματα.

Το δίκτυο απόδοσης σημασίας (salience network) φαίνεται να εντοπίζεται στην πρόσθια φλοιική νήσο (anterior insula), στον ραχιαιοπρόσθιο φλοιό του προσαγωγίου (dorsal anterior cingulate cortex, dACC), στην υπεροριακή έλικα του βρεγματικού Φλοιού (supramarginal gyrus), στον πρόσθιο προμετωπιαίο φλοιό, στο ραβδωτό σώμα, στον θάλαμο και στην παρεγκεφαλίδα. Σε αυτό το δίκτυο γίνεται η επεξεργασία των σημαντικών εξωτερικών και εσωτερικών πληροφοριών, και ενεργοποιείται σε πολλαπλές γνωστικές και συναισθηματικές διεργασίες.

Σύγχρονες μελέτες αναδεικνύουν δύο υποσυστήματα στο δίκτυο απόδοσης σημασίας, (dual-subsystem structure of the salience network), εντοπιζόμενα στη ραχιαία και κοιλιακή πρόσθια νησίδα (dorsal/ ventral anterior insula).

Σε μελέτη fMRI σε κατάσταση ηρεμίας σε υγιή άτομα και άτομα με σχιζοφρένεια, στους πάσχοντες διαπιστώθηκε μειωμένη λειτουργική συνδεσιμότητα (functional connectivity) στο ραχιαίο υποσύστημα απόδοσης σημασίας (dorsal salience subsystem), συγκεκριμένα μεταξύ της

ραχιαίας πρόσθιας νήσου (dorsal anterior insula, dAI) και μετωποβρεγματικών περιοχών (π.χ. paracingulate segment of the midcingulate cortex, middle frontal gyrus, precentral gyrus and supplementary motor area). Αυτά τα ευρήματα σχετίζονται με προβλήματα στην προσοχή και τη διαχείριση πληροφοριών από το εξωτερικό περιβάλλον. Αντίθετα, στο κοιλιακό υποσύστημα παρατηρήθηκε αυξημένη συνδεσιμότητα, ειδικά μεταξύ της κοιλιακής πρόσθιας νήσου (vAI) και του υπογόνιου πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου (subgenual anterior cingulate cortex, sgACC). Αυτή η αυξημένη συνδεσιμότητα συνδέεται με την έντονη συναισθηματική απόκριση, οδηγώντας σε αυξημένη συναισθηματική σημασία γεγονότων, που μπορεί να σχετίζεται με συμπτώματα όπως οι παραληρητικές ιδέες (Leonidas Mantonakis et al., 2024).

Σε συστηματική ανασκόπηση μελετών με fMRI ατόμων με μεγάλο ρίσκο εμφάνισης ψύχωσης και πασχόντων, η παρεκκλίνουσα σημαντικότητα συνδέεται με το κοιλιακό ραβδωτό σώμα και τη νήσο, περιοχές που σχετίζονται με την επεξεργασία ανταμοιβών και την απονομή σημασίας σε πληροφορίες. Επίσης συναξιολογήθηκε η παρεκκλίνουσα σημαντικότητα με σφάλματα στον εντοπισμό της πηγής πληροφοριών που κάνει το άτομο σε παλιές αναμνήσεις του, γνωστικό φαινόμενο που ονομάζεται έγχος πηγής των πληροφοριών (source monitoring). Ο έλεγχος της πηγής των πληροφοριών συνδέεται με τον μέσο προμετωπιαίο φλοιό και την άνω και μέση κροταφική έλικα. Στις δύο αυτές γνωστικές λειτουργίες φαίνεται να συμμετέχουν κοινοί νευρώνες, με κοινές περιοχές όπως ο πρόσθιος φλοιός του προσαγωγίου και ο ιππόκαμπος, οι οποίες συνδέονται τόσο με την απόδοση σημασίας όσο και με τον έλεγχο της πηγής της πληροφορίας, πιθανόν επηρεάζοντας την ανάπτυξη των παραληρητικών ιδεών. (Kowalski et al., 2021).

Η θεωρία των προβλεπτικών σφαλμάτων (Predictive errors) και οι μπαγεσιανοί προβλεπτικοί μηχανισμοί

Μια άλλη θεωρία που εντοπίζεται στη βιβλιογραφία ονομάζεται θεωρία του μπαγεσιανού εγκεφάλου. Συναντάται περισσότερο στο τομέα της υπολογιστικής νευροεπιστήμης (computational neuroscience) και υπολογιστικής ψυχιατρικής (computational psychiatry). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, ο ανθρώπινος εγκέφαλος μπορεί να παρομοιαστεί με μια στατιστική μηχανή με ιεραρχημένες λειτουργίες που προσπαθεί να προβλέψει τωρινά και μελλοντικά γεγονότα με βάση τις προηγούμενες εμπειρίες. Ο εγκέφαλος δημιουργεί πιθανότητες για υποθέσεις που εξηγούν όσο καλύτερα γίνεται αισθητηριακά δεδομένα, ερμηνεύοντας έτσι τον εξωτερικό και εσωτερικό κόσμο. Αυτές οι υποθέσεις ανανεώνονται συνεχώς με βάση μαθηματικούς κανόνες πιθανοτήτων. Οι μαθηματικοί κανόνες αντιστοιχούν σε μπαγεσιανούς αλγορίθμους. Στόχος είναι η καλύτερη πρόβλεψη του περιβάλλοντος και ο περιορισμός της έκπληξης και της αβεβαιότητας, κάτι που αντιστοιχεί στη βέλτιστη υπολογιστική και θερμοδυναμική επάρκεια του εγκεφάλου. Η αβεβαιότητα μπορεί να αφορά την αβεβαιότητα των πεποιθήσεων από την εμπειρία ενός ατόμου καθώς και την αβεβαιότητα των περιβαλλοντικών ερεθισμάτων που τελικά λαμβάνει στη πραγματικότητα (Friston, 2010).

Για να μπορέσει κανείς να κατανοήσει τη λειτουργία αυτού του μοντέλου, πρέπει να φανταστεί τις πεποιθήσεις του ατόμου για κάποιο ερέθισμα και το πραγματικό

ερέθισμα ως γκαουσιανές κανονικές κατανομές. Το εύρος της καμπύλης της πεποίθησης για την πραγματικότητα (expectation) αντιπροσωπεύει την αβεβαιότητα της πεποίθησης (μεγάλο εύρος), μικρότερη βεβαιότητα του ατόμου αντιπροσωπεύει την αβεβαιότητα για την πραγματικότητα (μεγάλο εύρος, πιο ασαφής η αντίληψη του πραγματικού γεγονότος/ερεθίσματος). Η απόκλιση μεταξύ πεποίθησης για την πραγματικότητα και της πραγματικότητας είναι το προβλεπτικό σφάλμα (prediction error). Με βάση το προβλεπτικό σφάλμα, το άτομο ανανεώνει τις πεποιθήσεις του για την πραγματικότητα και καταλήγει σε μία πρόβλεψη (estimation) για την πραγματικότητα (Sterzer et al., 2018).

Η σύγκριση και η αποθήκευση πληροφοριών που αφορούν τις πεποιθήσεις και την πραγματικότητα πιθανώς να πραγματοποιείται μέσω ταλαντώσεων νευρωνικών δικτύων του φλοιού. Οι νευρώνες σε αυτά τα δίκτυα πυροδοτούνται ταυτόχρονα και ταλαντώνονται με συχνότητες που καταγράφονται σε ΗΕΓ (Corlett et al., 2010).

Όταν υπάρχει σημαντική ασυμφωνία μεταξύ της πεποίθησης για ένα συμβάν και του πραγματικού συμβάντος, γνωστό ως σφάλμα πρόβλεψης, ενεργοποιείται η μάθηση, με σκοπό να υπάρξει ενημέρωση των προβλέψεων της πραγματικότητας και η προσοχή να εστιαστεί στις νέες προβλέψεις. Οι παραπάνω λειτουργίες αντιστοιχούν σε ιεραρχημένα νευρωνικά επίπεδα (levels), όπου τα ανώτερα επίπεδα νευρωνικής ιεραρχίας στέλνουν από πάνω προς τα κάτω σήματα για την πρόβλεψη της εισερχόμενης αισθητηριακής πληροφορίας προς κατώτερα επίπεδα, ώστε τελικά το άτομο να δράσει ανάλογα με την πρόβλεψη.

Σήματα προβλέψεων είναι δυνατόν να στέλνονται από τα ανώτερα στα κατώτερα ιεραρχικά επίπεδα μέσω NMDA γλουταμεργικής διαβίβασης (Sterzer et al., 2018). Όσον αφορά τα προβλεπτικά σφάλματα, φαίνεται να διαβιβάζονται προς τα ανώτερα επίπεδα μέσω γλουταμεργικής AMPA διαβίβασης (Sterzer et al., 2018). Οι ιδιότητες των NMDA και οι AMPA υποδοχέων φαίνεται να παίζουν κεντρικό ρόλο στον ρυθμό και τον συντονισμό της σηματοδότησης μεταξύ νευρωνικών δικτύων του φλοιού (Durstewitz, 2009).

Τα ανώτερα επίπεδα όπως αυτά στον προμετωπιαίο φλοιό, ανανεώνουν τις προβλέψεις τους για να περιοριστεί το προβλεπτικό σφάλμα την επόμενη φορά. Ο βαθμός ανανέωσης προβλέψεων των ανώτερων επιπέδων εξαρτάται από την ακρίβεια του προβλεπτικού σφάλματος που στέλνεται σε αυτά. Με τον όρο «ακρίβεια προβλεπτικών σφαλμάτων» εννοούμε την αξιοπιστία τους, το πόσο σημαντικά θεωρούνται. Η ακρίβεια καθορίζει το πόσο «βαρύ» θα θεωρηθεί ένα προβλεπτικό σφάλμα και, έτσι, το πόσο θα επηρεάσει την πρόβλεψη. Για παράδειγμα, σε ένα αβέβαιο εξωτερικό περιβάλλον, το σήμα που παράγει το σφάλμα πρόβλεψης μπορεί να θεωρηθεί λιγότερο αξιόπιστο (λιγότερο ακριβές), με αποτέλεσμα το σφάλμα να έχει μειωμένη επίδραση στις επόμενες προβλέψεις.

Η ακρίβεια του προβλεπτικού σφάλματος εξαρτάται και από τις προηγούμενες εμπειρίες του ατόμου και τη βεβαιότητα που έχει το άτομο για τις πεποιθήσεις του. Η ακρίβεια μπορεί να κωδικοποιείται μέσω τροποποίησης της ισχύος του δυναμικού της μεμβράνης του μετασυναπτικού νευρώνα σε σχέση με το δυναμικό της μεμβράνης του προσυναπτικού νευρώνα (synaptic gain)· συγκεκριμένα,

μέσω τροποποίησης του μετα-συναπτικού δυναμικού που αποκτά η μεμβράνη (post synaptic gain) πυραμιδικών νευρώνων των επιπολής φλοιικών στρωμάτων (Feldman & Friston, 2010). Αλλαγές στο μετασυναπτικό δυναμικό μπορεί να διαμεσολαβούνται από την ενεργοποίηση NMDA υποδοχέων (Feldman & Friston, 2010).

Επίσης, η ακρίβεια των προβλεπτικών σφαλμάτων μπορεί να μεταβάλλεται μέσω της ντοπαμίνης και της ακετυλοχολίνης, ανάλογα με το επίπεδο ιεραρχίας (Sterzer et al., 2018). Οι υποδοχείς ντοπαμίνης, σεροτονίνης και οι μουσκαρινικοί υποδοχείς επηρεάζουν επίσης το συναπτικό δυναμικό. Όλοι εκτός από τους μουσκαρινικούς εμπλέκονται στην G-πρωτεϊνική ενδοκυτταρική σηματοδότηση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την τροποποίηση της νευρωνικής διεγερσιμότητας μέσω μεταβολών σε ιοντικούς διαύλους, συμπεριλαμβανομένου του NMDA υποδοχέα (Adams et al., 2013).

Τα συναπτικά δυναμικά εξαρτώνται και από τη δυναμική των νευρωνικών δικτύων, καθώς ο συγχρονισμός γρήγορων ταλαντώσεων, κυρίως στο φάσμα γ συχνοτήτων 40-100Hz (c.f., synchronous gain: Chawla et al., 1999). Ο ανασταλτικός GABA υποδοχέας συντονίζει τον συγχρονισμό αυτό. Στον φλοιό, ένας GABAεργικός διάμεσος νευρώνας (parvalbumin positive basket cell / PVBC) συνδέεται με πολλαπλά πυραμιδικά κύτταρα, τα οποία υπερπoλώνει. Όταν αυτή η υπερπόλωση φθίνει, τα φλοιικά πυραμιδικά κύτταρα ενεργοποιούνται (firing) συγχρονισμένα και δημιουργούν μια συγχρονική ταλάντωση στο νευρωνικό δίκτυο, η οποία επαναλαμβάνεται κυκλικά (Gonzalez-Burgos and Lewis, 2012).

Η αντίληψη του ατόμου κατευθύνεται από τη σύνθεση νέων αισθητηριακών πληροφοριών σε σχέση με τις παλαιότερες εμπειρικές πεποιθήσεις. Η συγκέντρωση (attention) του ατόμου στα ερεθίσματα αυξάνει την ακρίβεια των προβλεπτικών σφαλμάτων και την επίδρασή τους στα ανώτερα νευρωνικά ιεραρχικά επίπεδα. Η αμφίδρομη επικοινωνία μεταξύ των νευρωνικών ιεραρχικών επιπέδων πραγματοποιείται σε φλοιικές περιοχές. Τα από κάτω προς τα πάνω προβλεπτικά σφάλματα προέρχονται από επιπολής φλοιικά στρώματα και οι από πάνω προς τα κάτω προβλέψεις από βαθύτερα φλοιικά στρώματα. Η ακριβής από πάνω προς τα κάτω διαβίβαση προβλέψεων διαμεσολαβείται από νευροτροποποιητικούς μηχανισμούς. Μέσω των επακόλουθων από τις πληροφορίες συμπερασμάτων, η συμπεριφορά του ατόμου μειώνει την αβεβαιότητα του εξωτερικού και εσωτερικού κόσμου (<https://shorturl.at/0mr4s>, UCL-London's Global University; Corlett et al., 2010; Sterzer et al., 2018).

Τα παραληρήματα προκύπτουν όταν υπάρχει ασυμφωνία και αστάθεια μεταξύ αυτών των προβλέψεων και των πραγματικών αισθητηριακών εμπειριών, γεγονός που οδηγεί σε σφάλμα πρόβλεψης το οποίο ο εγκέφαλος προσπαθεί να διορθώσει σχηματίζοντας νέες, συχνά ψευδείς, πεποιθήσεις. Οι παραληρητικές ιδέες αντικατοπτρίζουν την αποτυχία της από κάτω προς τα πάνω και από πάνω προς τα κάτω επικοινωνίας των νευρωνικών κυκλωμάτων, με αποτέλεσμα οι προβλέψεις για την πραγματικότητα να μην προσαρμόζονται σωστά με βάση εκείνη. Οι από πάνω προς τα κάτω προβλέψεις, οι οποίες κατευθύνουν την σκέψη, γίνονται υπερβολικά άκαμπτες ή διαστρεβλωμένες. Αυτό οδηγεί τον εγκέφαλο να ερμηνεύει

νέες αισθητηριακές εμπειρίες με βάση ψευδείς πεποιθήσεις. Αυτό ενδεχομένως ερμηνεύει γιατί οι ασθενείς εμμένουν σε παραληρητικές ιδέες και συνεχίζουν να τις πιστεύουν ακόμη και όταν υπάρχουν αποδείξεις του αντιθέτου (Corlett et al., 2010; Sheffield et al., 2024).

Νευρωνικά κυκλώματα στον ιππόκαμπο, στον προμετωπιαίο φλοιό και το ραβδωτό σώμα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάλυση πληροφοριών.

Σε διάφορες μελέτες φαίνεται να υπάρχει μειωμένη επεξεργασία των προβλεπτικών σφαλμάτων στον μεσεγκέφαλο, στο ραβδωτό σώμα και σε φλοιικές περιοχές (Ermakova et al., 2018; Katthagen et al., 2020).

Η διαταραχή της ντοπαμινεργικής διαβίβασης πιθανώς επάγεται από το ψυχοκοινωνικό στρες. Το στρες μπορεί να αυξάνει τη δραστηριότητα της μικρογλοίας στον ιππόκαμπο και μπορεί να ευοδώνει έτσι την απελευθέρωση ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα. Η διαταραχή στην ντοπαμινεργική διαβίβαση εντοπίζεται σε διάφορα νευρωνικά κυκλώματα όπως της κοιλιακής καλύπτρας (VTA) και του ραβδωτού σώματος. Η αυξημένη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση μπορεί να εμπλέκεται στην επεξεργασία βιολογικά σημαντικών γεγονότων, όπως είναι τα προβλεπτικά σφάλματα, και να ενισχύει τη σημασία άσχετων γεγονότων-ερεθισμάτων, οδηγώντας στη δημιουργία παράδοξων και επίμονων πεποιθήσεων (Corlett et al., 2010; Katthagen et al., 2020). Αυτή η δυσλειτουργία παρατηρείται σε περιοχές όπως ο ιππόκαμπος, ο πρόσθιος φλοιός του προσαναγωγίου και το ραβδωτό σώμα, όπου τα μη φυσιολογικά σήματα σφάλματος πρόβλεψης συμβάλλουν στην επιμονή και τον σχηματισμό παραληρητικών ιδεών. Ανεπάρκεια στην ακρίβεια της αναπαράστασης προηγούμενων πεποιθήσεων σε σχέση με αισθητηριακά δεδομένα και δυσλειτουργικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε προηγούμενες πεποιθήσεις και αισθητηριακά δεδομένα σε ένα συνεχώς μεταβαλλόμενο περιβάλλον φαίνεται να είναι μηχανισμοί ψυχωτικών εκδηλώσεων (Heinz et al., 2018).

Η αμυγδαλή παίζει επίσης ρόλο στην απόδοση συναισθηματικής σημασίας στα σφάλματα πρόβλεψης, επηρεάζοντας την ένταση με την οποία ένα άτομο «διατηρεί» μια παραληρητική ιδέα.

Παραδείγματα από τύπους παραληρητικών ιδεών

Ιδέες αναφοράς

Σε πειράματα υγιών ενηλίκων η χορήγηση κεταμίνης φαίνεται να τους προκαλεί παραληρητικές ιδέες αναφοράς (POMAROL-CLOTET et al., 2006). Η κεταμίνη επεμβαίνει στη σηματοδότηση στα φλοιικά νευρωνικά δίκτυα. Αποκλείει NMDA υποδοχείς, πιθανώς διαταράσσοντας έτσι τις από πάνω προς τα κάτω πιθανές προβλέψεις για τη πραγματικότητα, ενώ την ίδια στιγμή αυξάνει την από κάτω προς τα πάνω AMPA σηματοδότηση, αυξάνοντας επίσης την απέκκριση ακετυλοχολίνης στις συνάψεις (Jackson et al., 2004).

Οι παραληρητικές ιδέες αναφοράς είναι δυνατόν να σχηματίζονται λόγω της διαταραχής της προσοχής που προκαλούν τα παθολογικά προβλεπτικά σφάλματα (Pearce and Hall, 1980). Σε αυτή τη δυσλειτουργία μπορεί να μεσολαβεί η έκκριση ακετυλοχολίνης λόγω της έκπληξης του ατόμου, από τον βασικό πυρήνα του Meynert (Bao et al.,

2001; Holland and Gallagher, 2006; Lee et al., 2005). Τα άτομα μπορεί να επικεντρώνουν την προσοχή τους σε άσχετα ερεθίσματα και γεγονότα στο εξωτερικό περιβάλλον και να τους δίνουν προσωπική σημασία. Οι εμπειρίες αυτές απαιτούν εξήγηση από το άτομο, και έτσι είναι δυνατόν να σχηματίζονται οι παραληρητικές ιδέες αναφοράς (Corlett et al., 2010).

Ιδέες παθητικής επίδρασης

«Τα δάχτυλά μου σηκώνουν το στίλο, μα δεν τα ελέγχω. Ό,τι κάνουν δεν έχει καμία σχέση μ' εμένα».

Πιθανώς ένα άτομο να έχει διαταραχή στην πρόβλεψη των αισθητηριακών αποτελεσμάτων των ενεργητικών κινήσεων του σώματός του (Blakemore, 2003; Blakemore et al., 2003; Frith, 2005). Ενδέχεται να είναι ελλειμματική η συγκεκριμενοποίηση των κινητικών προβλέψεων στην παρεγκεφαλίδα, και σε αυτό είναι δυνατόν να συμμετέχουν βρεγματικές και μετωπιαίες φλοιικές δομές (Frith, 2005; Schnell et al., 2008). Μια κίνηση χωρίς σαφή πρόβλεψη του αποτελέσματός της ενδέχεται να οδηγήσει σε απόδοσή της σε παράγοντα εξωτερικό του ατόμου.

Επίσης, προβλεπτικά σφάλματα λόγω «θορύβου» από απορρυθμισμένους μεσεγκεφαλικούς ντοπαμινεργικούς νευρώνες που συνδέονται με τον προμετωπιαίο φλοιό είναι δυνατόν να διαταράσσουν τις προβλέψεις σχετικά με τη «βούληση για πράξη» – «πράξη» – «αξιολόγηση αποτελέσματος της πράξης». Η εξαρτημένη μάθηση στην οποία συμμετέχουν τα βασικά γάγγλια δεν εξαρτάται απαραίτητα από τη συνειδητή αξιολόγηση του αποτελέσματος των πράξεων. Ενώ μπορεί η στοχοκατεύθυνση και η αξιολόγηση του αποτελέσματος των πράξεων να διαταράσσεται, η εξαρτημένη μάθηση μπορεί να παραμένει λειτουργικά η ίδια.

Οι εμπειρίες παθητικού ελέγχου είναι δυνατόν να εξηγηθούν ως ελεγχόμενες ενέργειες από το σύστημα μάθησης συμπεριφοράς όταν το σύστημα στοχοκατευθυνόμενης δραστηριότητας κάνει ασαφείς προβλέψεις (Corlett et al., 2010).

Νευροαπεικόνιση και παραληρητικές ιδέες

Τα νευροαπεικονιστικά ευρήματα αφορούν κυρίως δεδομένα από μελέτες με Fmri και PET.

Ο ραχιοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός (DLPFC), ο (αριστερός) κογχομετωπιαίος φλοιός και ο ιππόκαμπος παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση, ανάπτυξη και διατήρηση των παραληρητικών ιδεών. Ο δεξιός μετωπιαίος φλοιός συνδέεται λειτουργικά με τα παραληρήματα, ανεξαρτήτως του περιεχομένου τους.

Η δραστηριότητα του ιππόκαμπου/παραϊππόκαμπου και του αριστερού ραχιαίου μέσου προμετωπιαίου φλοιού φαίνεται να συμβάλλει αρνητικά στη σοβαρότητα των παραληρημάτων.

Υπάρχουν διαφορές στην αναφερόμενη λειτουργική δραστηριότητα του φλοιού του προσαγωγίου, αλλά οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν σε μείωση της δραστηριότητας του πρόσθιου και αύξηση της δραστηριότητας του οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου. Οι κροταφοβρεγματικές περιοχές μπορεί να συνδέονται με παραληρητικές διαταραχές. Διαφορετικοί υποτύποι παραληρημάτων μπορεί να ενεργοποιούν συγκεκριμένες περιοχές του εγκεφάλου. Στο σύνδρομο Capgras

αναφέρθηκε μειωμένη δραστηριότητα του οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα παραληρήματα. Αυξημένη λειτουργική συνδεσιμότητα του αριστερού ρετροσπληνικού φλοιού, που είναι υπεύθυνος για την αίσθηση οικειότητας ενός προσώπου, μπορεί να προκαλεί παραλήρημα τύπου παραγνώρισης προσώπων.

Σχετικά περισσότερες περιοχές του εγκεφάλου συμμετέχουν όταν υπάρχουν παραληρητικές ιδέες αναφοράς σε σύγκριση με άλλους τύπους παραληρημάτων. Η σοβαρότητα των παραληρημάτων αναφοράς επηρεάζεται από την έσω νήσο, το κοιλιακό ραβδωτό σώμα και τις μεσαίες προμετωπιαίες περιοχές, συμπεριλαμβανομένου του κοιλιακού μέσου προμετωπιαίου φλοιού. Το δεξιό εγκεφαλικό ημισφαίριο και η σηματοδότηση της ντοπαμίνης φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στο ζηλοτυπικό παραλήρημα. Στα δικτυικά παραληρήματα, συμμετέχουν το μεταιχμιακό σύστημα, το παραμεταιχμιακό σύστημα και το σύστημα οπτικής επεξεργασίας. Οι νευροαπεικονιστικές μελέτες για τα δικτυικά παραληρήματα είναι λίγες, και αναφέρουν κυρίως νευρολογική δυσλειτουργία του δεξιού μετωπιαίου λοβού. Καταργημένη δραστηριότητα του ραχιαίου πρόσθιου φλοιού του προσαγωγίου, καθώς και αυξημένη δραστηριότητα του οπίσθιου φλοιού του προσαγωγίου, είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε δικτυικά παραληρήματα. Επίσης σε αυτά εμπλέκονται το μεταιχμιακό σύστημα, το παραμεταιχμιακό σύστημα και το σύστημα οπτικής επεξεργασίας (Arjmand et al., 2020).

Οι παραληρητικές ιδέες στη σχιζοφρένεια συσχετίζονται κυρίως με μειώσεις στη μάζα της φαιάς ουσίας στον ραχαιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, στον αριστερό ταινιοειδή πυρήνα (κέντρο του εγκεφάλου που συμμετέχει στην επίγνωση του εαυτού), στον ιππόκαμπο, στη νήσο, στην αμυγδαλή, στον θάλαμο, στην ανώτερη κροταφική έλικα και στη μέση μετωπιαία έλικα (Rootes-Murdy et al., 2022).

Νευροαπεικόνιση και προβλεπτικά σφάλματα στη ψύχωση

Διάφορες μελέτες με Fmri έχουν γίνει σε άτομα με υψηλό ρίσκο για ψυχωτικές εκδηλώσεις, σε άτομα με πρώιμα συμπτώματα ψύχωσης και σε χρόνιους ψυχωτικούς ασθενείς. Στις παραπάνω κατηγορίες ατόμων αξιολογούνται ευρήματα στον εγκέφαλο, όσον αφορά την επεξεργασία των προβλεπτικών σφαλμάτων. Για να επιτευχθεί αυτό στη νευροαπεικόνιση, τα άτομα υποβάλλονται σε διάφορες παράλληλες ψυχολογικές δοκιμασίες. Φαίνεται ότι οι διαταραχές στο προβλεπτικό σφάλμα της ανταμοιβής εντοπίζονται σε ντοπαμινεργικές περιοχές του μεσεγκεφάλου, καθώς και σε περιοχές του ραβδωτού σώματος και του μεταιχμιακού συστήματος, αλλά και σε φλοιικές περιοχές όπως ο ραχαιοπλάγιος προμετωπιαίος φλοιός (Morris et al., 2012; Murray et al., 2008; Schlagenhauf et al., 2014). Σε δείγμα ατόμων με αρχόμενη ψύχωση διαπιστώθηκε δυσλειτουργία της αξιολόγησης των προβλεπτικών σφαλμάτων στον ραχαιοπλάγιο προμετωπιαίο φλοιό, με συγκριτικά κανονική φλοιική λειτουργία σε άτομα με υψηλό ρίσκο για ψύχωση που είχαν μόνο ήπιες ψυχωτικές εκδηλώσεις (Ermakova et al., 2018).

Όσον αφορά την ακρίβεια των προβλεπτικών σφαλμάτων, υπάρχουν ενδείξεις από Fmri μελέτη ότι τα άτομα με αρχόμενη ψύχωση έχουν δυσκολίες στη μάθηση που σχετίζεται με τον βαθμό της ακρίβειας των

προβλεπτικών σφαλμάτων στον άνω μετωπιαίο φλοιό (Haarsma et al., 2020).

Μια συνδυαστική θεώρηση (Two factor theory)

Σύμφωνα με μελέτες, η φασική απελευθέρωση ντοπαμίνης αντιστοιχεί στη δύναμη και τη σημασία που αποκτούν οι αναντιστοιχίες μεταξύ αναμενόμενου και μη αναμενόμενου αποτελέσματος μιας ανταμοιβής. Το προβλεπτικό σφάλμα οδηγεί τη μάθηση, την ανταμοιβή και την τιμωρία, μεταφέροντας στον εγκέφαλο τη πληροφορία αν η έκβαση μιας πράξης είναι θετική ή αρνητική. Αυτά τα προβλεπτικά σφάλματα αποκτούν θετική ή αρνητική χροιά αναλόγως. Αυτά ονομάζονται προβλεπτικά σφάλματα ανταμοιβής (reward prediction error) (Diederer & Fletcher, 2020). Η φασική απελευθέρωση ντοπαμίνης αντιστοιχεί στην απόδοση σημασίας σε αισθητικά ερεθίσματα και εσωτερικές αναπαραστάσεις (Heinz et al., 2018; Maia & Frank, 2017). Στα ψυχωτικά σύνδρομα ο σχηματισμός παραληρητικών ιδεών προωθείται από τη διαταραγμένη πυροδότηση ντοπαμινεργικών νευρώνων, με την απόδοση σημασίας σε άσχετα ερεθίσματα (Heinz, 2002; Kapur, 2003) — πρόκειται για το προαναφερθέν φαινόμενο «παρεκκλίνουσας σημαντικότητας» (aberrant salience). Στη σχιζοφρένεια, η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της επεξεργασίας προηγούμενων πεπιοθήσεων και νέων αισθητηριακών πληροφοριών μπορεί να προκαλέσει διαταραχή στη σηματοδότηση του προβλεπτικού σφάλματος. Στον μπαγερσιανό εγκέφαλο, αυτό μπορεί να ερμηνευτεί ως μια ανακρίβεια στη σηματοδότηση προηγούμενων πεπιοθήσεων (μεγαλύτερη αστάθεια προηγούμενης πεπιοθήσης αυξάνει την αβεβαιότητα με την οποία τη διατηρεί το άτομο), που συνδυάζεται με ανακριβή εισερχόμενα σήματα από κατώτερα ιεραρχικά επίπεδα του αισθητηριακών φλοιικών περιοχών. Έτσι δημιουργείται παθολογική σηματοδότηση προβλεπτικών σφαλμάτων, με μειωμένη ακρίβεια, χωριστά από την εξαρτώμενη από την ντοπαμίνη υποφλοιική σηματοδότηση των προβλεπτικών σφαλμάτων ανταμοιβής.

Εδώ πιθανώς η διαταραγμένη κωδικοποίηση των προβλεπτικών σφαλμάτων ανταμοιβής ερμηνεύεται από την υπερντοπαμινεργική κατάσταση των υποφλοιικών κέντρων του εγκέφαλου, υπό το πρίσμα της θεωρίας παρεκκλίνουσας σημαντικότητας. Όμως οι ψυχωτικές εμπειρίες, όπως οι παραληρητικές ιδέες, σχετίζονται και με προβλεπτικά σφάλματα που δεν περιορίζονται σε σήματα επιβράβευσης ή τιμωρίας. Αυτό ίσως να εξηγείται από το γεγονός ότι ακόμη και μετά τη θεραπεία με αντιψυχωτικό, ο ασθενής με παραληρητικές ιδέες μπορεί να τις διατηρούν (πλέον με μειωμένη σημασία γι' αυτούς).

Η προβλεπτική λειτουργία του εγκέφαλου, λοιπόν, δεν επηρεάζεται μόνο από την ντοπαμινεργική ανταμοιβή, αλλά και από γενικότερα αισθητηριακά σήματα, τα οποία φιλτράρονται ή παραμορφώνονται λόγω διαταραχών στις περιοχές επεξεργασίας των αισθητηριακών πληροφοριών. Έτσι, αν τα αισθητηριακά σήματα που λαμβάνει ο εγκέφαλος είναι αλλοιωμένα ή προσαρμοσμένα με λανθασμένο τρόπο σε κάποια προηγούμενη πεπιοθήση, ο εγκέφαλος μπορεί να αποδώσει ιδιαίτερη βαρύτητα σε κάποια ερεθίσματα, ανεξάρτητα από το αν εμπεριέχουν πραγματική ανταμοιβή ή όχι (Sterzer et al., 2018).

Τα παραπάνω θα μπορούσαν να εξηγούν τη διαταραχή της διάκρισης άσχετων και σχετικών πληροφοριών και να οδηγούν σε εσφαλμένα συμπεράσματα και εσφαλμένη ανανέωση πεπιοθήσεων στο άτομο.

Τα εσφαλμένα συμπεράσματα είναι δυνατόν να οφείλονται σε παθολογική κωδικοποίηση της ακρίβειας που έχουν προηγούμενες πεπιοθήσεις σε διαφορετικά επίπεδα της νευρωνικής ιεραρχίας του φλοιού. Έτσι, είναι δυνατόν να διαμορφώνονται συνθήκες πρόσφορες για τον σχηματισμό παραληρητικών ιδεών. Και ίσως το κλειδί για μια συνδυαστική θεωρία για τις παραληρητικές ιδέες να βρίσκεται στη περαιτέρω μελέτη του ιπποκαμπο-μετωπο-ραβδωτού νευρωνικού δικτύου μέσω της υπολογιστικής νευροψυχιατρικής (Heinz et al., 2018).

Πιθανή σχέση νευροαναπτυξιακής υπόθεσης της σχιζοφρένειας και προβλεπτικών σφαλμάτων

Υπάρχουν διάφορες πιθανές συσχετίσεις μεταξύ διαταραχών στη νευροανάπτυξη και την εμφάνιση σχιζοφρένειας, σύμφωνα με τη γνωστή πλέον νευροαναπτυξιακή υπόθεση για τη σχιζοφρένεια. Έχουν βρεθεί γονίδια των «homeoboxes» (HOX), DNA-σχηματισμοί οι οποίοι ρυθμίζουν το πώς σχηματίζεται η αρχιτεκτονική των νευρώνων του εγκέφαλου (patterning). Φαίνεται πως γονιδιακές μεταλλάξεις των «homeoboxes» μεταβάλλουν τη σωστή ανάπτυξη των νευρωνικών δικτύων σε φλοιικές και υποφλοιικές περιοχές, όπως ο μετωπιαίος φλοιός, το ραβδωτό σώμα, η αμυγδαλή και η παρεγκεφαλίδα (Corlett et al., 2010).

Οι δυσλειτουργικές ανατομικές και λειτουργικές συνδέσεις μεταξύ των νευρώνων των δικτύων αυτών θα μπορούσε πιθανώς να εξηγήσει τη διαταραχή στην επεξεργασία προβλεπτικών σφαλμάτων που θα οδηγούσαν στον σχηματισμό παραληρητικών ιδεών.

Η νευροφλεγμονή και τα προβλεπτικά σφάλματα

Η νευροφλεγμονή πιθανώς μειώνει τη λειτουργική συνδεσιμότητα των νευρωνικών δικτύων σε φλοιικές περιοχές, όπως ο κοιλιακός μέσος προμετωπιαίος φλοιός, καθώς και σε άλλες, όπως το ραβδωτό σώμα και το μεταιχμιακό σύστημα (Yin et al., 2019). Η διαταραχή στη συνδεσιμότητα νευρωνικών δικτύων θα μπορούσε να αντιστοιχεί σε διαταραχή στην επεξεργασία των προβλεπτικών σφαλμάτων, συμβάλλοντας στον σχηματισμό παραληρητικών ιδεών, όπως και στην παραπάνω υπόθεση.

Πώς η θεωρία των προβλεπτικών σφαλμάτων εφαρμόζεται κλινικά - ένα παράδειγμα από τη CBT θεραπεία

Η γνωστική συμπεριφορική θεραπεία για την ψύχωση (CBTp) θεωρείται η ψυχοθεραπεία εκλογής για τις παραληρητικές ιδέες. Στις βασικές παρεμβάσεις που γίνονται περιλαμβάνονται η ψυχοεκπαίδευση για την ψυχολογική εμπειρία του ατόμου, όπως ο φόβος και η

ανησυχία. Γίνεται ανάλυση του πώς τα συναισθήματα που συνυπάρχουν με την παραληρητική ιδέα επηρεάζουν το άτομο καθημερινά, και χρησιμοποιούνται τεχνικές αντιμετώπισής τους με συμπεριφορικές ασκήσεις. Κατά τις ασκήσεις αυτές, ο θεραπευτής επικοινωνεί στον θεραπευόμενο εναλλακτικούς τρόπους σκέψης και εξηγήσεις για τις βιωματικές εμπειρίες του. Σκοπός δεν είναι να αντικρουστούν οι παραληρητικές ιδέες, αλλά να παρουσιαστούν και να ενισχυθούν εναλλακτικές σκέψεις-πεποιθήσεις ως προς αυτές. Σύμφωνα με τη θεωρία προβλεπτικών σφαλμάτων, οι παραληρητικές ιδέες θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως υψηλού επιπέδου πεποιθήσεις που σχηματίζονται από παθολογικά προβλεπτικά σφάλματα και από ασήμαντα ερεθίσματα. Οι τεχνικές της CBTp έχουν ως αποτέλεσμα αυξημένη σιγουριά για τις αισθητηριακές εμπειρίες και μειωμένη αβεβαιότητα για τις παραληρητικές ιδέες, που εδώ είναι ήδη σχηματισμένες πεποιθήσεις (priors). Έτσι ενισχύονται μη παραληρητικές νέες πεποιθήσεις (Sheffield et al., 2024).

Συμπεράσματα

Η ευρύτερη κατανόηση των νευροβιολογικών μηχανισμών των παραληρητικών ιδεών παραμένει ένα πεδίο μελέτης με πολλαπλές θεωρίες και μελέτες στη διεθνή επιστημονική βιβλιογραφία. Η εξέλιξη της τεχνολογίας της καταγραφής και της απεικόνισης των εγκεφαλικών λειτουργιών ίσως δώσει σαφέστερες απαντήσεις.

Η νευροβιολογία των ψυχωτικών εκδηλώσεων μπορεί να μελετηθεί περαιτέρω μέσω του μοντέλου της υπολογιστικής ψυχιατρικής.

Η υπολογιστική ψυχιατρική είναι μια νέα ενδιαφέρουσα προσέγγιση στην ψυχιατρική, στην οποία η ελληνική βιβλιογραφία είναι σχεδόν ανύπαρκτη. Ενδιαφέρον θα είχε η ανάπτυξη του επιστημονικού αυτού κλάδου και στην Ελλάδα, καθώς και η συναφής μελέτη και εφαρμογή της σε κλινικά πλαίσια.

Βιβλιογραφία

- Adams, R. A., Stephan, K. E., Brown, H. R., Frith, C. D., & Friston, K. J. (2013). The Computational Anatomy of Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 4(47). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00047>
- American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Pearson.
- Arjmand, S., Kohlmeier, K. A., Behzadi, M., Ilaghi, M., Mazhari, S., & Shabani, M. (2020). Looking into a Deluded Brain through a Neuroimaging Lens. *The Neuroscientist*, 27(1), 73–87. <https://doi.org/10.1177/1073858420936172>
- Bao, S., Chan, V. T., & Merzenich, M. M. (2001). Cortical remodelling induced by activity of ventral tegmental dopamine neurons. *Nature*, 412(6842), 79–83. <https://doi.org/10.1038/35083586>
- Blakemore, S.-J., Oakley, D. A., & Frith, C. D. (2003). Delusions of alien control in the normal brain. *Neuropsychologia*, 41(8), 1058–1067. [https://doi.org/10.1016/s0028-3932\(02\)00313-5](https://doi.org/10.1016/s0028-3932(02)00313-5)
- Blakemore, S.-J. (2003). Deluding the motor system. *Consciousness and Cognition*, 12(4), 647–655. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2003.07.001>
- Corlett, P. R., Taylor, J. R., Wang, X.-J., Fletcher, P. C., & Krystal, J. H. (2010). Toward a neurobiology of delusions. *Progress in Neurobiology*, 92(3), 345–369. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.06.007>
- Chawla, D., Lumer, E. D., & Friston, K. J. (1999). The Relationship Between Synchronization Among Neuronal Populations and Their Mean Activity Levels. *Neural Computation*, 11(6), 1389–1411. <https://doi.org/10.1162/089976699300016287>
- Diederen, K. M. J., & Fletcher, P. C. (2020). Dopamine, Prediction Error and Beyond. *The Neuroscientist*, 27(1), 107385842090759. <https://doi.org/10.1177/1073858420907591>
- Durstewitz, D. (2009). Implications of synaptic biophysics for recurrent network dynamics and active memory. *Neural Networks*, 22(8), 1189–1200. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2009.07.016>
- Ermakova, A. O., Knolle, F., Justicia, A., Bullmore, E. T., Jones, P. B., Robbins, T. W., Fletcher, P. C., & Murray, G. K. (2018). Abnormal reward prediction-error signalling in antipsychotic naive individuals with first-episode psychosis or clinical risk for psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 43(8), 1691–1699. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0056-2>
- Feldman, H., & Friston, K. J. (2010). Attention, Uncertainty, and Free-Energy. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00215>
- Frith, C. (2005). The neural basis of hallucinations and delusions. *Comptes Rendus Biologies*, 328(2), 169–175. <https://doi.org/10.1016/j.crv.2004.10.012>
- Friston, K. (2010). The free-energy principle: a unified brain theory? *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 127–138. <https://doi.org/10.1038/nrn2787>
- Gonzalez-Burgos, G., & Lewis, D. A. (2012). NMDA Receptor Hypofunction, Parvalbumin-Positive Neurons, and Cortical Gamma Oscillations in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 950–957. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs010>
- Haarsma, J., Fletcher, P. C., Griffin, J. D., Taverne, H. J., Ziauddeen, H., Spencer, T. J., Miller, C., Kathagen, T., Goodyer, I., Diederen, K. M. J., & Murray, G. K. (2020). Precision weighting of cortical unsigned prediction error signals benefits learning, is mediated by dopamine, and is impaired in psychosis. *Molecular Psychiatry*, 26(9), 5320–5333. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0803-8>
- Heinz, A. (2002). Dopaminergic dysfunction in alcoholism and schizophrenia – psychopathological and behavioral correlates. *European Psychiatry*, 17(1), 9–16. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(02\)00628-4](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(02)00628-4)
- Heinz, A., Murray, G. K., Schlagenhauf, F., Sterzer, P., Grace, A. A., & Waltz, J. A. (2018). Towards a Unifying Cognitive, Neurophysiological, and Computational Neuroscience Account of Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 45(5), 1092–1100. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby154>
- Holland, P. C. (2006). Different Roles for Amygdala Central Nucleus and Substantia Innominata in the Surprise-Induced Enhancement of Learning. *Journal of Neuroscience*, 26(14), 3791–3797. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0390-06.2006>
- Jackson, M. E., Homayoun, H., & Moghaddam, B. (2004). NMDA receptor hypofunction produces concomitant firing rate potentiation and burst activity reduction in the prefrontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(22), 8467–8472. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308455101>
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160(1), 13–23. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>
- Katthagen, T., Kaminski, J., Heinz, A., Buchert, R., & Schlagenhauf, F. (2020). Striatal Dopamine and Reward Prediction Error Signaling in Unmedicated Schizophrenia Patients. *Schizophrenia Bulletin*, 46(6), 1535–1546. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa055>
- Lee, H. J. (2005). Role of Amygdalo-Nigral Circuitry in Conditioning of a Visual Stimulus Paired with Food. *Journal of Neuroscience*, 25(15), 3881–3888. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.0416-05.2005>
- Maia, T. V., & Frank, M. J. (2017). An Integrative Perspective on the Role of Dopamine in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 81(1), 52–66. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.05.021>
- McKenna, P. (2017). The Saliency Theory of Delusions. Cambridge University Press EBooks. <https://doi.org/10.1017/9781139871785.009>
- Mishara, A. L., & Fusar-Poli, P. (2013). The Phenomenology and Neurobiology of Delusion Formation During Psychosis Onset: Jaspers, Truman Symptoms, and Aberrant Salience. *Schizophrenia Bulletin*, 39(2), 278–286. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs155>
- Murray, G. K., Corlett, P. R., Clark, L., Pessiglione, M., Blackwell, A. D., Honey, G., Jones, P. B., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., & Fletcher, P. C. (2008). How dopamine dysregulation leads to psychotic symptoms? Abnormal mesolimbic and mesostriatal prediction error signalling in psychosis. *Molecular Psychiatry*, 13(3), 239–239. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002157>
- POMAROL-CLOTET, E., HONEY, G. D., MURRAY, G. K., CORLETT, P. R., ABSALOM, A. R., LEE, M., MCKENNA, P. J., BULLMORE, E. T., & FLETCHER, P. C. (2006). Psychological effects of ketamine in healthy volunteers. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 189. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.015263>
- Rootes-Murdy, K., Goldsmith, D. R., & Turner, J. A. (2022). Clinical and Structural Differences in Delusions Across Diagnoses: A Systematic Review. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 15. <https://doi.org/10.3389/fnint.2021.726321>
- Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 160(1), 13–23. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>
- Leonidas Mantonakis, Efstratios Karavasilis, Stefanos Dimitrakopoulos, Poulou, L. S., Georgios Velonakis, Nikolaos Kelekis, & Nikolaos Smyrnis. (2024). Differential Effects in the Subsystems of the Saliency Network in Schizophrenia. *The Open Neuroimaging Journal*, 17(1). <https://doi.org/10.2174/0118744400303855240416071944>

Li, H., Hu, J., Chen, A., Wang, C., Chen, L., Tian, F., Zhou, J., Zhao, Y., Chen, J., Tong, Y., Loh, K. P., Xu, Y., Zhang, Y., Hasan, T., & Yu, B. (2022). Single-Transistor Neuron with Excitatory–Inhibitory Spatiotemporal Dynamics Applied for Neuronal Oscillations. *Advanced Materials*, 34(51). <https://doi.org/10.1002/adma.202207371>

McLean, B. F., Mattiske, J. K., & Balzan, R. P. (2018). Towards a reliable repeated-measures beads task for assessing the jumping to conclusions bias. *Psychiatry Research*, 265, 200–207. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.04.043>

Morris, R. W., Vercammen, A., Lenroot, R., Moore, L., Langton, J. M., Short, B., Kulkarni, J., Curtis, J., O'Donnell, M., Weickert, C. S., & Weickert, T. W. (2012). Significant differences in fMRI related activity between healthy adults and people with schizophrenia during reward-related prediction-errors. *Molecular Psychiatry*, 17(3), 235–235. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.1>

Kowalski, J., Aleksandrowicz, A., Dąbkowska, M., & Gawęda, Ł. (2021). Neural Correlates of Aberrant Salience and Source Monitoring in Schizophrenia and At-Risk Mental States—A Systematic Review of fMRI Studies. *Journal of Clinical Medicine*, 10(18), 4126. <https://doi.org/10.3390/jcm10184126>

Sheffield, J. M., Brinen, A. P., Feola, B., Heckers, S., & Corlett, P. R. (2024). Understanding Cognitive Behavioral Therapy for Psychosis (CBTp) Through the Predictive Coding Framework. *Biological Psychiatry Global Open Science*, 100333–100333. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2024.100333>

Sterzer, P., Adams, R. A., Fletcher, P., Frith, C., Lawrie, S. M., Muckli, L., Petrovic, P., Uhlhaas, P., Voss, M., & Corlett, P. R. (2018). The Predictive Coding Account of Psychosis. *Biological Psychiatry*, 84(9), 634–643. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.05.015>

Schlagenhauf, F., Huys, Q. J. M., Deserno, L., Rapp, M. A., Beck, A., Heinze, H.-J., Dolan, R., & Heinz, A. (2014). Striatal dysfunction during reversal learning in unmedicated schizophrenia patients. *NeuroImage*, 89, 171–180. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.034>

Schnell, K., Heekeren, K., Daumann, J., Schnell, T., Schnitker, R., Möller-Hartmann, W., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2008). Correlation of passivity symptoms and dysfunctional visuomotor action monitoring in psychosis. *Brain*, 131(10), 2783–2797. <https://doi.org/10.1093/brain/awn184>

Yin, L., Xu, X., Chen, G., Mehta, N. D., Haroon, E., Miller, A. H., Luo, Y., Li, Z., & Felger, J. C. (2019). Inflammation and decreased functional connectivity in a widely-distributed network in depression: Centralized effects in the ventral medial prefrontal cortex. *Brain, Behavior, and Immunity*, 80, 657–666. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.05.011>