

## A PROPOSITO DE LO BIOLÓGICO EN ESQUIZOFRENIA\*

Por ALFREDO SAAVEDRA V.\*\*

### RESUMEN

*Se exponen algunos hallazgos biológicos correspondientes a la alteración de las estructuras cerebrales encontradas en esquizofrénicos. En los estudios post-mortem y en los de imagenología in vivo se ha verificado: disminución del volumen cerebral, aumento de las cavidades ventriculares y de los surcos de la corteza, alteraciones neuronales y funcionales de los lóbulos prefrontales y temporales medios, a predominio izquierdo, y de sus conexiones, disminución de la sustancia gris central, del número de neuronas del núcleo dorsal del tálamo y del núcleo accumbens. Es indudable la influencia del factor genético, aunque los modelos de gen simple no son compatibles con los datos de los gemelos y familias. Es plausible la existencia de un desorden neurointegrativo, asociado a un factor genético y a circunstancias ambientales para la producción de esquizofrenia. Acerca de la hipótesis dopaminérgica, se ha aceptado más para los síndromes positivos, que muchos no los consideran propiamente esquizofrénicos, salvo los que se repiten y terminan en la cronicidad. Para los síndromes negativos, "verdadera esquizofrenia", se propone la hipodopaminergia.*

### SUMMARY

*Biological discoveries about alterations of cerebral structures found in schizophrenia are exposed. Post mortem studies and imaging in vivo studies have verified: decrease of cerebral volume, increase of ventricular cavities and cortical sulci, neuronal and functional alterations of prefrontal and middle temporal lobes and of its connections with left predominance, and decrease of the central gray matter with decrease of the number of neurons of the thalamic dorsal nucleus and nucleus accumbens. It's indoubtedly the influence of the genetic factor, even though the models of simple gen aren't compatibles with data of twins and families. It's reasonable the existence of a*

---

\* Ponencia presentada al Simposium "Avances en Esquizofrenia", organizado por la Asociación Psiquiátrica Peruana, el 8 de junio de 1993.

\*\* Profesor Emérito de la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

*neurointegrative disorder associated to a genetic factor and ambiental circumstances for the production of schizophrenia. About the dopaminergic hypothesis, it has been accepted more for the positive syndromes that many investigators doesn't consider properly schizophrenia, except the ones with repeated crisis ended in chronicity. The hypodopaminergia is proposed for the negative syndromes, "true schizophrenia".*

**PALABRAS - CLAVE:** Esquizofrenia, estudios post-mortem, tomografía axial computarizada, imágenes de resonancia magnética, genética, dopamina.

**KEY WORDS:** Schizophrenia, post-mortem studies, computerized axial tomography, magnetic resonance imaging, genetics, dopamine.

En las últimas décadas se ha desplegado una exigente y caudalosa investigación sobre los múltiples aspectos biopsicosociales que preceden, subyacen, rodean o acompañan al proceso esquizofrénico, iluminando su conocimiento y atisbando esperanzas para quienes lo sufren.

Nos ocuparemos sólo de algunos aspectos acerca de lo biológico en esquizofrénicos: lo relacionado al compromiso de las estructuras cerebrales. En tal sentido, las investigaciones se centran en estudios *post mortem* y en el examen de enfermos mediante tomografía axial computarizada (TAC) y mediante las nuevas técnicas de imágenes de resonancia magnética (IRM) que permiten el estudio *in vivo*. El presente trabajo comprende también una revisión del estado actual de la genética en esquizofrenia, de la teoría del disturbio neurointegrativo del desarrollo cerebral y de la hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia. Otros aspectos del problema fueron expuestos en un trabajo anterior del autor<sup>73</sup>.

#### **ESTUDIOS POST-MORTEM. COMPROMISO DE LOS LOBULOS TEMPORAL Y FRONTAL**

BOGERTS *et al.*<sup>11</sup>, en 1985 revelaron considerables reducciones de volumen

del lóbulo temporal y reducción del 20% del segmento palidal interno. PAKKENBERG en 1987, encontró una pérdida de 109 gramos y reducción significativa de los hemisferios cerebrales (8% de pérdida) y de un 6% de sustancia gris central, no así de la sustancia blanca. BROWN *et al.* en 1985, CROW *et al.* en 1989, PAKKENBERG en 1990, hallaron particularmente afectado el lóbulo temporal medio (circunvoluciones el hipocampo, amígdala y parahipocampo). BROWN *et al.*<sup>13</sup>, y ROBERTS<sup>70</sup>, señalaron una reducción promedio del peso del cerebro en 100 gramos, aumento del 19% en el volumen del cuerno anterior del ventrículo lateral y 97% en el del cuerno temporal.

PAKKENBERG<sup>61</sup> en 1990, halló entre 40% y 50% de reducción en el número de neuronas en el núcleo medio dorsal del tálamo y en el núcleo accumbens. El núcleo medio dorsal del tálamo sirve como una estación de posta para el sistema límbico; su alteración puede ser seguida de disfunción cortical prefrontal que a su vez altera el balance del sistema límbico a través de las conexiones de la corteza prefrontal con el núcleo accumbens.

LEON ALTSHULER *et al.*<sup>4</sup> en 1990, confirmaron los estudios de otros investigadores en las estructuras del lóbulo temporal medial, incluyendo el hipocampo y el parahipocampo.

BENES *et al.* en 1991, citado por VAN HORN *et al.*<sup>83</sup>, estudiaron las neuronas de la corteza prefrontal, girus cingulado anterior y zona motora primaria de cerebros de esquizofrénicos, encontrando que el número de interneuronas estaba preferentemente reducido en la mayoría de placas de la corteza cingulada, siendo mayor la diferencia en la placa II; en cambio las neuronas piramidales tenían más alta densidad en la placa V del área prefrontal; no hallaron variación en el número de la glía, deduciendo que el proceso neurodegenerativo no causaba la reducción interneuronal.

### TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA E IMAGENES DE RESONANCIA MAGNETICA

JOHNSTONS *et al.* en 1976, WEINBERGER en 1979, REIDER *et al.* en 1983, REVELEY *et al.* en 1984, GOETZ & VAN KAUM en 1986, FARMER *et al.* en 1987, citado por VAN HORN & MC MANUS<sup>83</sup>, en 1992, mediante la TAC hallaron agrandamiento de los ventrículos laterales y lo relacionaron con los síntomas negativos o esquizofrenia tipo II de Crow. WEINBERGER *et al.* citados por VAN HORN & MC MANUS, sugirieron que los cambios estructurales cerebrales pueden preceder al comienzo de los síntomas clínicos. Según OKASHA & MADHOUR en 1982, WEINBERGER *et al.* en 1983, NASRALLAH *et al.* en 1985, la prevalencia varía entre el 18% y el 40%.

SUDDATH *et al.*<sup>81</sup>, mediante IRM confirmaron los hallazgos *post mortem* citados sobre significativas reducciones de la sustancia gris del lóbulo temporal (18% en el hemisferio derecho, 21% en el izquierdo) particularmente a nivel de la amígdala y del hipocampo anterior. Ya anteriormente, en 1984, KOVELMAN &

SCHEIBEL, citados por VAN HORN & MC MANUS, hallaron desorganización de las células piramidales en ambos hipocampos, pero más notorio en el izquierdo, siendo máxima en las porciones anterior y media, entre la corteza entorinal y el hipocampo. FALKAI & ROBERTS<sup>26</sup>, encontraron reducido el número absoluto de células piramidales y su pérdida fue más notable en los paranoides que en los catatónicos no acompañándose de gliosis, datos confirmados por JESTE & LODZ en 1989.

Otros estudios de IRM llevados a cabo por JUNG *et al.*<sup>40</sup>, han confirmado que en esquizofrenia el lóbulo temporal izquierdo fue más pequeño; el agrandamiento ventricular y la atrofia central estaban directamente relacionados a la severidad de los síntomas. DELISI *et al.*<sup>23</sup>, utilizando el mismo procedimiento (IRM) en 1988, investigaron las estructuras límbicas en esquizofrénicos y en sujetos con historias de esquizofrenia, encontrando reducción significativa del tamaño del lóbulo temporal mediano.

BREIER *et al.*<sup>12</sup>, mediante técnicas de IRM encontraron reducción anormal en la amígdala, hipocampo y corteza prefrontal dorsolateral, agrandamiento del núcleo caudado izquierdo, densidad neuronal disminuída, reducción en el volumen de la sustancia blanca prefrontal y del hipocampo, en relación con los hallazgos de DELISI *et al.*

### Compromiso especial del Lóbulo Frontal

BUCHSBAUM *et al.* y ANDREASEN *et al.*<sup>7</sup> afirman que algunos pacientes de esquizofrenia sufren disfunción específica del lóbulo frontal, muchas de cuyas funciones parecen estar perdidas en pacientes con síntomas negativos o de déficit; de allí que recomienden examinar la

relación entre severidad de síntomas y el grado de hipofrontalidad, entendida ésta como la incapacidad para incrementar el flujo sanguíneo prefrontal en respuesta a un estímulo cognitivo frontal, lo que se presenta en pacientes sin tratamiento neuroléptico.

MCGRATH<sup>56</sup> en 1991, con datos de la afasiología y de la neuropsicología, expresa que ciertos rasgos del desorden del pensamiento esquizofrénico pueden ser reinterpretados como debidos a disfunción del lóbulo frontal, de los circuitos córtico-subcorticales que se proyectan en la corteza prefrontal. Así, el habla requiere no sólo del intento de hablar, sino del establecimiento de un foco de tema para guiar la conversación, cuya inhabilidad conduciría a los aspectos negativos del desorden del pensamiento: el paciente no tiene nada que hablar, poca información sobre el tema; como ocurre según LIDDLE<sup>50</sup>, en el subgrupo de esquizofrénicos con síndrome de desorganización; pobreza del contenido del habla, y afecto inapropiado por disfunción del lóbulo frontal; o según KACZMAREK<sup>41</sup>, por lesiones de la corteza prefrontal dorsolateral. La inhabilidad para cambiar de foco o tema conduce a la perseveración que BARR *et al.* encontraron en el 20% de esquizofrénicos tipo II por disfunción de los mecanismos ejecutivos del lóbulo prefrontal. La secuencia, planeamiento y redacción del habla son funciones cerebrales del lóbulo frontal; cuando se alteran, falla la organización de las palabras en patrones según las reglas gramaticales, fallan las reglas del discurso, hay desorden en el establecimiento, mantenimiento y cambio del tema y el manejo de secuencias. La síntesis desordenada del pensamiento en los esquizofrénicos fue estudiada por MORICE & INGRAM en

1982: dichos pacientes usan sentencias más simples; lo cual fue confirmado por FRAZER *et al.* en 1986, KING *et al.*<sup>46</sup> en 1990, y están en consonancia con los hallazgos de KACZMAREK.

Aparte de estas verificaciones, ALEXANDER *et al.*<sup>3</sup>, resumen la existencia de un circuito cerrado entre el cortex prefrontal, parte del núcleo caudado, parte del segmento interno del globus pallidus, tálamo y regresa al cortex prefrontal. De acuerdo a SHALLICE<sup>75</sup>, los elementos subcorticales de este circuito tomarían parte en la producción del lenguaje, participando la corteza prefrontal en el sistema atencional de supervisión, en el mantenimiento y cambio de temas, control de errores y de allí el desorden formal del pensamiento por desconexión de las partes de la región prefrontal con las regiones subcorticales.

LIDDLE & MORRIS<sup>52</sup>, en 1991, al estudiar un grupo de 40 pacientes esquizofrénicos encontraron que los síntomas podrían agruparse en 3 síndromes en vez de los 2 de CROW: 1) pobreza psicomotora: pobreza del habla, afecto embotado, disminución de los movimientos espontáneos, asociado neuro-psicológicamente a empeoramiento del pensamiento abstracto y de la memoria de largo término; 2) desorganización: afecto inapropiado y varios desórdenes de la forma del pensamiento, neuro-psicológicamente asociado a empeoramiento de la concentración y del nuevo aprendizaje; y 3) distorsión de la realidad: delusiones varias, alucinaciones, asociadas neuro-psicológicamente al empeoramiento de un aspecto circunscrito de la función cognoscitiva; empeoramiento de la figura-fondo de la percepción. STUSS & BENTON, WEINBERGER *et al.* y LIDDLE<sup>50</sup>, afirman que los 2 primeros síndromes podrían estar asociados

con mal funcionamiento de diferentes sitios en los lóbulos frontales, mientras la distorsión correspondería a disfunción del lóbulo temporal. Sin embargo, en vista de las conexiones recíprocas estrechas del cortex prefrontal con otras áreas de asociación, con el sistema límbico y con los ganglios basales, los hallazgos no indican que la anomalía primaria en esquizofrénicos yace necesariamente en la corteza prefrontal. PERALTA *et al.*<sup>62</sup> en 1992, refuerzan las opiniones de LIDDLE acerca de los 3 síndromes de esquizofrénicos a los que añaden un cuarto, con sus implicancias clínico-neuropsicológicas.

RUBIN *et al.*<sup>72</sup> en 1991, señalan que los estudios de IRM y TAC parecen indicar una relación entre esquizofrenia y el desarrollo de lateralización cerebral. Tal defecto de lateralización puede correlacionarse con el hallazgo, por los autores, de un defecto en la modulación en el hemisferio izquierdo, pero como la corteza del lóbulo prefrontal tiene conexiones variadas con las regiones subcorticales, el defecto puede no estar necesariamente en dicha corteza sino en sus conexiones.

JERNIGAN *et al.*<sup>37</sup>, en estudios de IRM, también verificaron en esquizofrenia reducción de las estructuras del lóbulo temporal medio, e incremento del núcleo lenticular. ZIPURSKY *et al.*<sup>87</sup> en 1992, confirman los hallazgos de JERNIGAN *et al.* al encontrar menos sustancia gris en el grupo de esquizofrénicos que en los controles sanos, siendo el volumen ventricular 34% más grande y mayores los surcos corticales, lo que coincide con los hallazgos *post mortem* de SUDDATH *et al.* sobre disminución de la sustancia gris del lóbulo temporal correspondiente anatómicamente con la región que contiene el hipocampo anterior y la amígdala.

## EL PROBLEMA GENÉTICO Y LA DOMINANCIA CEREBRAL

La evidencia de un factor genético en esquizofrenia ha sido exhaustivamente revisada por MCGUFFIN *et al.*<sup>55</sup>, aceptándose que mientras es indudable -simple gen con variada penetrancia o poligénico- su naturaleza es oscura.

TSUANG *et al.*<sup>82</sup> y MURRAY & REVELEY<sup>57</sup>, encontraron que los riesgos de morbilidad para esquizofrenia fueron 5.5% entre los parientes de esquizofrénicos y de 0.6% entre controles sanos. GUZE *et al.*<sup>34</sup>, hallaron 8.3% entre parientes de esquizofrénicos en 1er. grado. KENDLER & ROBINETTE<sup>44</sup>, encontraron tasas de concordancia de 30.9% para gemelos univitelinos y 6.5% para gemelos divitelinos, mientras que en Finlandia, KOSVENVUO *et al.*<sup>47</sup>, hallaron una concordancia de 11% y 1.8%, respectivamente. KAY<sup>43</sup> señala en 10% el riesgo para los hijos de esquizofrénicos; si ambos padres son esquizofrénicos la tasa se eleva a cerca del 40%.

Entre los modelos de transmisión genética el más influyente ha sido la teoría de la dominancia parcial que supone que todos los homocigóticos, y una proporción pequeña de heterocigóticos tendrán la enfermedad, mientras escaparía la mayoría de heterocigóticos.

Pero O'ROURKE<sup>58</sup>, TSUANG *et al.* y MCGUE *et al.*, citados por MURRAY & REVELEY<sup>57</sup>, mediante análisis matemáticos, han demostrado que los modelos de gen simple no son compatibles con los datos que proporcionan los gemelos y las familias. Es improbable que la transmisión de esquizofrenia se deba sólo a la herencia de un simple locus, para ello sería menester considerar un marcador genético que identificara al individuo poseedor

del gen. Como REVELEY & REVELEY<sup>66</sup>, señalan en su revisión, el enorme esfuerzo desplegado en el estudio de la monoaminoxidasa plaquetaria, con la suposición que ella sería un marcador genético pero que no ha sido posible identificar; aunque este tipo de aproximación a la esquizofrenia ha sido revitalizado por el desarrollo dramático en la tecnología del ADN. Lo que se piensa más bien es que la esquizofrenia es causada por el efecto aditivo de un largo número de genes a una variedad de influencias ambientales. Puede ser simple o más complejo, postulándose varios umbrales de riesgo, más allá de los cuales varios tipos de esquizofrenia crecientemente llegan a hacerse manifiestos. REVELEY *et al.* sugieren que el grupo de esquizofrénicos con historia familiar tienden a enfermar más temprano y a ser casos más severos.

CROW *et al.* en 1989, CROW en 1990 y CROW<sup>19</sup> en 1991, en base a estudios morfológicos recientes, creen que los cambios cerebrales en esquizofrénicos son asimétricos y que esta asimetría es específica de la psicosis lo cual conduce a la eventualidad que la anomalía en esquizofrenia es una anomalía de los determinantes genéticos de asimetría cerebral, relacionada con la capacidad del habla y de la conversación.

ANNET en 1985, propuso que el gen de la dominancia cerebral -el factor de cambio derecho- es transmitido de un modo dominante autosomal. CROW en 1989, sugirió que el gen de dominancia cerebral podría estar localizado en la región pseudoautosomal, pequeña región de cromosomas sexuales dentro de los cuales hay un intercambio de materiales en la meiosis masculina entre los cromosomas X e Y.

RAKIC<sup>63</sup>, piensa que dos clases de genes están involucrados en el desarrollo cortical; una regula el número de unidades radiales (columnas) en la corteza; una falla, dentro de los seis meses de gestación, reduciría el número de columnas, siendo igual el contenido de neuronas de cada columna. Una segunda clase de genes es responsable del control de la proliferación neuronal dentro de las unidades radiales; su falla ocasionará disminución de la producción neuronal dentro de las unidades y una corteza más delgada como se ve en el girus parahipocámpico en esquizofrenia.

CROW<sup>19</sup> afirma que el fenotipo es difícil de definir, expresando que se puede acercar a la comprensión genética mediante las técnicas de biología molecular o identificar o localizar el gen candidato y sus productos, considerando en esquizofrenia: a) una penumbra de disturbios de la personalidad relacionados entre sí (personalidad esquizotípica, borderline y paranoide); autores como CROW y ANGST & SCHARFELTES, hablan de un *continuum* de psicosis basadas genéticamente; b) el modo de transmisión es desconocido; SHERRINGTON *et al.*<sup>77</sup> y KENNEDY *et al.*<sup>45</sup>, piensan en un tipo dominante aunque para ellos es posible también transmisión recesiva; c) hay la posibilidad de heterogeneidad; diferentes lugares están involucrados en diferentes sitios, por diferentes genes, haciendo esto difícil evaluar la variabilidad del fenotipo; por eso, también se hace difícil afirmar que un pariente dado de un esquizofrénico está definitivamente inafecto.

La búsqueda del ligamen genético para la identificación del gen de la psicosis se observa en los intentos de demostrar el ligando sobre los cromoso-

mas 5 (SHERRINGTON *et al.* en 1988) y 11 (ST. CLAIR *et al.*<sup>74</sup> en 1989). Algunos esperan encontrar un gen "candidato" en los receptores microtransmisores o genes enzimas.

### LA TEORIA DEL DISTURBIO DEL NEURODESARROLLO CEREBRAL Y LA GENÉTICA

Desde hace algunos años ha tomado cuerpo la idea que aparte de factores genéticos, ligado a ellos, intervendría un desorden neuroevolucionista que ocurriría en los primeros tiempos de la vida fetal del futuro esquizofrénico. DEBRAY<sup>21</sup>, JONES & MURRAY<sup>39</sup>, AKBARIAN *et al.*<sup>1, 2</sup>, y BLOOM<sup>10</sup>, expresan que en la genética de la esquizofrenia no hay que esperar encontrar sólo uno o varios genes que codifiquen directamente los síntomas del primer rango y/o los negativos; en lugar de ello se puede hallar un defecto en el control del neurodesarrollo cerebral, cuyo resultado es un conjunto de cambios estructurales que predisponen a la esquizofrenia tardía. La hipótesis de MURRAY es etimológicamente heterogénea: una variedad de acontecimientos determinados genéticamente producen un fenotipo morfológico y clínico similar debiendo considerarse de acuerdo a RISCH<sup>67</sup> la interinfluencia gen-gen y gen-ambiente.

Los avances neuropatológicos y de neuroimágenes de los últimos 15 años han puesto en evidencia, como acabamos de revisar, anomalías en el lóbulo temporal de muchos esquizofrénicos (MURRAY en 1985 y 1990; WEINBERGER en 1987): disminución del volumen de los lóbulos temporales consecuencia de gliosis que de acuerdo a FALKAI *et al.*<sup>27</sup> y BRUTON *et al.*<sup>12</sup>, eleva la posibilidad de un defecto en la proliferación celular en el

cerebro en desarrollo que afecta principalmente la formación hipocámpica, filogenéticamente antigua que se desarrolla exclusivamente a partir de la zona ventricular hacia afuera.

El desarrollo cerebral involucra una cascada de controles genéticos y epigenéticos con genes que regulan cada uno la expresión de otros e interaccionan con factores ambientales locales para producir un conjunto de proteínas reguladoras, algunas de las cuales, las glucoproteínas o "moléculas de adhesión" celular, son cruciales para la migración celular, desde las placas interiores hacia la corteza. Se conoce más de 30 moléculas de adhesión, con variedad de formas, resultantes, según MURRAY *et al.*<sup>57</sup> de cambiar el ARN mensajero procedente de un simple gen (mecanismo epigenético) y cambios en la calidad del ácido siálico asociado con el núcleo de proteína. Se reconoce que el papel de la molécula de adhesión en la migración celular puede ser de relevancia en esquizofrenia.

En 1975 y 1977, FISH postuló que lo heredado en esquizofrenia, al menos en individuos con comienzo más temprano y curso más crónico, era un defecto neurointegrativo que denominó "pandesmaduración". Para FISH *et al.*<sup>30</sup> en 1992, los niños que presentan lo que ahora se define como desorden esquizotípico de personalidad, exhibían ese defecto. El modelo de FISH es semejante al de MEEHL y al más reciente de ASHAROW *et al.*; los tres enfatizan un desorden neurointegrativo subyacente que conduce a los síntomas esquizotípicos pero no necesariamente a esquizofrenia. Resumiendo, FISH *et al.* definen el índice de desmaduración por tres características: a) retardo transitorio del aspecto motor y/o visual del cociente del desarrollo, seguido por una

aceleración de la tasa del desarrollo y luego un retorno al nivel normal; b) perfil de función anormal; c) retardo del crecimiento esquelético.

JERNIGAN *et al.*<sup>37</sup> en 1991, mediante el empleo de IRM, con trazadores metabólicos y ligandos de sustancias especiales, resumen como sigue los hallazgos anatómicos de pacientes esquizofrénicos: numerosas anomalías, algunas congruentes con cambios degenerativos, tales como agrandamiento ventricular y gliosis; otras sugerentes de anomalías del desarrollo neuronal, como tamaño cerebral pequeño, anomalías callosas, incremento del volumen de algunas estructuras de los ganglios basales, volúmenes límbicos reducidos no acompañados de gliosis, reducciones en la corteza órbito-frontal medial, lateral: circunvolución del uncus, amígdala, hipocampo, parahipocampo, ínsula inferior y polo temporal. Los cambios en el sistema lenticular se incrementan con la edad en la cual emerge el desorden: a más temprano el comienzo, más dramático el aumento del volumen lenticular.

ROBERTS *et al.* en 1987, plantearon que los cambios estructurales se ajustan más bien el perfil de un disturbio en el desarrollo cerebral, presente desde el nacimiento, y que precede al comienzo de los síntomas clínicos. El mecanismo que causa la aberración es efectivo desde el tercer trimestre de la vida fetal, afecta a ambos hemisferios y altera el desarrollo de la corteza temporal, especialmente la parahipocámpica. El desarrollo de corteza temporal izquierda viene detrás de la derecha, así cualquier factor que altera a ambos simultáneamente, afectará inevitablemente más al lado izquierdo. El giro parahipocámpico sirve como puerta de

entrada y salida para toda información que entra o sale del hipocampo y amígdalas, por lo cual para FRITH & DONE<sup>26</sup>, serían centrales de la integración afecto-intelecto; cambios en las capacidades funcionales parahipocámpicas tendrían significativos efectos sobre tales procesos integrativos y sobre el funcionamiento de muchos otros sistemas, p.e. corteza prefrontal dorsolateral según WEINBERGER. Cambios en la estructura y función debidos a anomalías del desarrollo, inevitablemente alterarán la neuroquímica de otras regiones cerebrales.

REYNOLDS<sup>65</sup>, afirma que los cerebros de esquizofrénicos sufren anomalías del desarrollo que preferente pero no exclusivamente afectan el lóbulo temporal medio (giro parahipocámpico, hipocampo, amígdala), que tiene indudable papel en la integración y procesamiento del ingreso de información desde la corteza asociativa, cuya disfunción resultaría en síntomas que forman el núcleo del síndrome esquizofrénico. La causa de la anomalía es posiblemente genética en la abrumadora mayoría de los casos y afecta el desarrollo cerebral en el tercer trimestre.

La hipótesis de migración neuronal perturbada en esquizofrenia fue lanzada a raíz de estudios citoarquitectónicos de la formación hipocámpica y de la corteza temporal medial, resumidos recién en los trabajos de AKBARIAN *et al.*<sup>1, 2</sup> en 1993: grupos de neuronas típicas del estrato II del área entorinal fueron localizados en un estrato cortical más profundo en cerebros de esquizofrénicos, lo cual sugeriría que neuronas destinadas a las placas corticales superficiales no alcanzan su blanco definitivo ubicándose en estratos corticales más profundos.



BLOOM<sup>10</sup> en 1993, recuerda que "el sistema nervioso central embrionario consiste de una simple capa de epitelio columnar pseudoestratificado llamado *zona ventricular*, que generará todas las neuronas y glia del cerebro adulto. Luego se desarrolla una segunda capa llamada *zona marginal*, que será la pia del cerebro en desarrollo, casi libre de células que contiene algo de los más tempranos sistemas de fibras aferentes que llegan a las regiones precursoras cerebrales. Luego, entre las zonas ventricular y marginal se desarrolla una *zona intermedia*, conforme las neuronas postmitóticas se diferencian y dejan la zona ventricular para sus eventuales ubicaciones dentro de la sustancia gris. Los patrones de laminación celular cortical emergen de un modelo dentro-fuera; esto es, células destinadas para las capas profundas de la corteza emergen primero desde la zona ventricular, mientras células destinadas para ubicaciones progresivamente más superficiales emergen más y más tarde. Se ha estimado que la neurogénesis cortical humana ocurría entre los días embrionarios 40 y 125. Además en la corteza cerebral en desarrollo hay otros 3 elementos: 1) en la unión entre las zonas intermedia y marginal, las neuronas en migración forman una estructura transitoria llamada *placa cortical*, que define la ubicación de las fibras que llegan a la región cortical, como también las fibras de salida de las más tempranas neuronas corticales intrínsecas en diferenciación; 2) en la interfase más profunda entre las zonas intermedia y ventricular, emerge una nueva capa proliferativa llamada *zona subventricular* que llega a ser la única zona proliferativa celular para lo restante de la organogénesis cerebral. Dentro de la región entre la placa cortical y la zona

subventricular, las fibras que entran y abandonan la corteza formarán eventualmente la sustancia blanca cortical; 3) es en este estrato llamado *subplaca cortical*, donde las neuronas inmunoreactivas NADPH-d son encontradas normalmente. Un elemento final general del desarrollo cerebral puede ser mencionado, especialmente la *fase regresiva postproliferativa* en la cual aquellas neuronas incapaces de hacer circuitos funcionales apropiadamente, morirán".

BLOOM<sup>10</sup>, señala que el concepto de esquizofrenia como un desorden neuroevolucionista se basa en la naturaleza de los datos microscópicos, encontrados por AKBARIAN *et al.*: neuronas desorientadas, extraviadas, anormalmente grandes y patrones anormales de mielinización. El descubrimiento de un *subset* de neuronas corticales que contienen la enzima diaforasa-fosfato dinucleótido adenina-nicotinamida y de algunas de sus cualidades, como provocar por oxidación sus propios factores coenzimáticos para las reacciones de transporte del electrón, resistir los procesos neuropatológicos de la enfermedad de Alzheimer y de otras condiciones degenerativas, tienen además la habilidad de prevenir la necrosis celular debido a la liberación local de óxido nítrico; tales neuronas se hallaban significativamente disminuidas en la sustancia gris cortical y en la sustancia blanca superficial de esquizofrénicos.

Los hallazgos aportados por AKBARIAN *et al.* para la corteza prefrontal, asumen que las neuronas inmunoreactivas NADPH-d se encuentran tempranamente en abundancia en la subplaca cortical. El desplazamiento de las neuronas NADPH-d desde la sustancia blanca cortical superficial a la sus-

tancia blanca subcortical profunda, constituye el signo presuntivo que envuelve la conducta migratoria anormal de esta clase de neuronas o un anormal grado de supervivencia dentro de su estrato de proliferación más allá de su ciclo de vida normal en la corteza en desarrollo.

BLOOM, considera que los resultados de AKBARIAN *et al.* son compatibles con un disturbio en la subplaca cortical durante el desarrollo, en el cual el patrón de muerte celular programada está comprometido por un defecto en la migración neuronal ordenada hacia la placa cortical. Los cambios sobrevenidos por alteración en la distribución de la población celular tendrán serias consecuencias para el establecimiento de un patrón normal de conexiones corticales que conducirá a una ruptura potencial de la función del lóbulo frontal en esquizofrenia. La ubicación anormal de las neuronas también implicaría que éstas podrían haber establecido conexiones con algunos blancos sustitutos, desde que por la ausencia de sus circuitos aferentes y eferentes -como lo señala Janice STEVENS<sup>78</sup>, en 1992- no es posible conocer cuán apropiados pueden ser sus patrones de innervación.

Sin embargo, no se puede concluir sin vacilar, qué células fuera de su posición deben estar desconectadas disfuncionalmente, pues se conjetura que las neuronas purifican y fortalecen sus conexiones sinápticas, adaptando las más adecuadas para sus atributos programados genéticamente. Pero nada de la orquestación temporal precisa de los pasos que están debajo de la migración neuronal, formación sináptica y refinamiento sináptico, las células dejadas atrás en su migración a través de cortex, podrían reflejar, por ejemplo, desconexiones

prematuras, por factores tróficos, de los genes responsables de tal migración. Por otro lado, el genoma de un árbol familiar dado podría "simplemente" fallar en mantener la expresión de uno u otro de los genes requeridos para completar el proceso de migración cortical neuronal.

Además, AKBARIAN *et al.* revelaron que algunas neuronas que contienen la enzima diaforasa fosfato adenina nicotinamida llamadas células o neuronas NADPH-d, alcanzan la subplaca y después la placa cortical del tubo neural, mientras que un número sustancial es detenido en su camino entre las paredes ventriculares y la subplaca, estableciéndose en posiciones anormales en la sustancia blanca. Aseguran también dichos autores que una alteración en la tasa y regulación del programa de muerte celular entre las neuronas NADPH-d de la subplaca misma daría razón de los cambios y secundariamente afectaría la migración neuronal. Finalmente, concluyen que migración celular defectuosa puede ser un rasgo general en la corteza esquizofrénica y no sólo confinada a la subclase de neuronas que contienen la enzima NADPH-d.

El compromiso de las neuronas NADPH-d en el proceso esquizofrénico es de interés debido al hecho que tales células, medidas por su inmunoreactividad por neuropéptidos tales como somatostatina y neuropéptido Y, son los mayores componentes de la subplaca, son generadas tempranamente en el desarrollo cortical, están involucradas en el establecimiento de las conexiones corticales y son las más cabalmente sujetas a la muerte celular programada. Un disturbio del tiempo de llegada a su ubicación final o en la programación del ciclo de muerte, tendría profundas consecuencias para el

establecimiento de patrones de otras neuronas corticales y de los modelos normales de conectividad de otras células corticales.

Una de las más severas consecuencias de una falla en establecer adecuados patrones de conexiones en la corteza prefrontal sería una ruptura de sus interacciones normales con los centros corticales y subcorticales y una desconexión funcional de otras partes del sistema límbico. Si el disturbio conexional es sutil, síndromes psicopatológicos se harían manifiestos primariamente cuando estos circuitos sufren maduración funcional o sobrevienen situaciones de stress como en la adolescencia temprana. Un disturbio mayor en la conectividad cortical sería esencial, aunque no necesariamente suficiente, para el comienzo de psicosis en esquizofrenia.

WADDINGTON<sup>85</sup> en 1993, resume el consenso actual de la mayoría de investigaciones, en el sentido, que cada vez se tiende a ver esquizofrenia como un desorden neuroevolucionista, con evidencia clínica y morfológica de daño de las estructuras límbicas. También se piensa como STEVENS que la esquizofrenia podría ser consecuencia de reorganización sináptica anómala en uno o más lugares corriente abajo, en respuesta a las anomalías halladas en el hipocampo y otras regiones cerebrales, promovidas por acontecimientos críticos del período reproductor y cómo el encendido promueve crecimiento y reorganización anormal sináptica.

### *LUCES Y SOMBRAS SOBRE LA HIPOTESIS DOPAMINERGICA*

Para ROBERTS (1977) el efecto bioquímico de la esquizofrenia se halla

en el sistema neuronal que controla la actividad de la dopamina; en dicho sistema habría una disminución de la influencia inhibitoria de las neuronas gabaérgicas. Según MELTZER & STAHL (1976) y DAVID & SYNDER (1978), citados por A. SAAVEDRA<sup>73</sup> en 1983, la esquizofrenia se relaciona con un exceso de actividad dopamínica; pero el origen del exceso de producción o actividad de dopamina en esquizofrenia permanece ignorado o incierto. Al aparecer los neurolépticos y verificarse su rápida acción antipsicótica en el curso de pocas semanas, la teoría dopaminérgica de la esquizofrenia cobró vigencia, más aun cuando sustancias agonistas de la dopamina como los psicoestimulantes noradrenérgicos acentuaban los desórdenes esquizofrénicos, los que a su vez eran neutralizados por los neurolépticos.

Posteriormente, se ha verificado que los neurolépticos no eran eficaces en todas las formas de esquizofrenia, sino sólo en los cuadros agudos, excitados, alucinatorio-delusional o sea con síntomas positivos o del tipo I de Crow o síndrome de distorsión de la realidad de LIDDLE. En los cuadros crónicos, asociales, adinámicos, improductivos o necios, con diversas alteraciones del pensamiento o sea con los síntomas negativos, tipo II de Crow o de los síndromes de pobreza motora y desorganización de LIDDLE, los neurolépticos resultaban poco menos de ineficaces.

Los síntomas del primer tipo, con síntomas de primer rango son coincidentes con elevadas tasas de producción de dopamina, son hiperdopaminérgicos, o falla su destrucción o hay desajuste en la regulación con las otras catecolaminas: serotonina y norepinefrina. En ellos son eficaces los neurolépticos; algunos autores consideran tales casos como no pro-

piamente esquizofrénicos, no se acompañan de cambios estructurales ni se advierten las anomalías verificadas con TAC e IRM, salvo cuando se repiten y terminan en la cronicidad. Los segundos, los síntomas negativos, tipo II, corresponderían a la verdadera esquizofrenia Kraepeliniana refractaria a los neurolépticos, con alteraciones estructurales y disfuncionales detectadas *in vivo* sobre todo por IRM; allí el uso prolongado de los neurolépticos además de ser clínicamente ineficaz, puede llevar a la disquinesia tardía. En esta forma se ha verificado hipodopaminergia. De todos modos, los hallazgos encontrados tanto en el síndrome tipo I como sobre todo en el tipo II, llevan a pensar seriamente que la esquizofrenia no es más un desorden funcional sino orgánico. Una revisión sumaria sobre la teoría dopaminérgica publicó entre nosotros CHÁVEZ<sup>17</sup> en 1990.

### CONCLUSIONES

- 1) Se expone los resultados de las investigaciones *post mortem* de cerebros de esquizofrénicos, verificándose en proporción elevada de casos, pero no en la totalidad, disminución del volumen de las estructuras cerebrales, con predominio en el hemisferio izquierdo, reducción de la sustancia gris central no así de la blanca, reducción del número de neuronas en el núcleo medio dorsal del tálamo, en el núcleo accumbens, en la corteza prefrontal, giro cingulado anterior y zona motora; reducción del número de interneuronas en la mayoría de las placas de la corteza, y reducción de las estructuras del lóbulo temporal medial (parahipocampo, hipocampo y amígdala).
- 2) También en muchos casos de las formas negativas de esquizofrenia: agrandamiento de los ventrículos laterales a la TAC e IRM; reducción del lóbulo temporal izquierdo y de la sustancia gris del lóbulo temporal, desorganización y reducción de las células piramidales en ambos hipocampos, hipofrontalidad y alteraciones del lenguaje por compromiso de los centros y/o vías del lenguaje, lesiones de la corteza prefrontal dorsolateral, por defecto en la modulación del hemisferio izquierdo.
- 3) Es indudable la influencia del factor genético, según se aprecia del estudio de las familias y descendientes de esquizofrénicos y de los gemelos uni y bivitelinos. En cuanto a la transmisión se acepta la dominancia parcial, aunque los modelos de gen simple no son compatibles con los datos que proporcionan los gemelos y las familias. Cada vez se piensa más que la esquizofrenia es causada por el efecto aditivo de la alteración de un largo número de genes a una variedad de influencias ambientales.
- 4) Los estudios morfológicos recientes muestran que los cambios cerebrales en esquizofrénicos son asimétricos, por anomalías de los determinantes genéticos de asimetría cerebral relacionada con la capacidad del habla y de la conversación. Se ha tratado de identificar el gen de la psicosis mediante el ligando sobre los cromosomas 5 y 11.
- 5) Cada vez se cree más que un desorden neuroevolucionista ocurriría en los primeros días de la vida fetal del futuro esquizofrénico; este defecto alte-

raría el neurodesarrollo cerebral que, al lado de los genes, predispondría a esquizofrenia tardía: el desarrollo cerebral involucra una cascada de controles genéticos y epigenéticos, con genes que regulan cada uno la expresión de otros e interaccionan con factores ambientales locales para producir un conjunto de proteínas reguladoras, algunas de las cuales, las glucoproteínas o "moléculas de adhesión" celular son cruciales para la migración celular desde las placas interiores hasta la corteza.

En esta misma línea está la tesis del defecto neurointegrativo, la "pandesmaduración", observada en niños que presentan el trastorno esquizotípico de la personalidad. Se piensa, pues, que los cerebros de esquizofrénicos sufren anomalías del desarrollo que preferente pero no exclusivamente afectan el lóbulo temporal medio, de indudable papel en la integración y procesamiento del

ingreso de información desde la corteza asociativa, cuya disfunción resultaría en síntomas que son el núcleo del síndrome esquizofrénico.

- 6) Acerca de la hipótesis dopaminérgica de esquizofrenia, se pensaba que el exceso de dopamina o la disminución de la influencia inhibitoria del sistema gabaérgico, o la disregulación que ocurría con la serotonina y la norepinefrina, ocasionaban los síntomas esquizofrénicos. Pero desde que se estudiaron más los tipos o síndromes esquizofrénicos, se vio que los neurolepticos, sólo actuaban en el tipo II, de síntomas positivos, en los cuales se verificaba exceso de dopamina, no así en el tipo I, que se acompañaba de severos cambios estructurales y de síntomas negativos, o sea la esquizofrenia Kraepeliniana, en la cual más bien se encontraba disminución de dopamina, y tendencia a la disquinesia tardía con el uso de neurolepticos.

### ZUSAMMENFASSUNG

Man hatte die Änderungen in der Gehirnstruktur bei Schizophrenikern untersucht. Es wurde eine Verminderung des Zerebralen Gewichts, eine Vergrößerung der ventrikuli cerebri, sowie neuronale Änderungen und funktionelle Variationen der Kortex prefrontalis und des mittleren Schläfenlappens gefunden. Sehr wichtig ist der Einfluss der genetischen Faktoren. Der Verfasser behauptet, dass die dopaminergische Hypothese für die positiven Syndrome und die hypodopaminergische Hypothese für die negativen Syndrome sein können.

### BIBLIOGRAFIA

1. AKBARIAN, S., BUNNEY, W. E., POLKIN, S. C., *et al.* (1993): "Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-disphorase cells in frontal lobe of Schizophrenic implies

disturbances of cortical development". *Arch. Gen. Psychiatry*, 50: 169-177.- 2. AKBARIAN, S., VIÑUELA, A., KIM, J. J. *et al.* (1993): "Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide

- phosphate-disphorase neurons in temporal lobe of schizophrenic implies anomalous cortical development". *Arc. Gen. Psychiatry*, 50: 178-187.-
3. ALEXANDER, G. E., DELONG, M. R. & STRICK, P. L. (1986): "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex". *Annual Review of Neuroscience*, 9: 357-381.-
4. ALTSHULER, L. L. CASANOVA, M., GOLDBERG, T. E. *et al.* (1990): "The hippocampus and parahippocampus in schizophrenic, suicide, and control brains". *Arch. Gen. Psychiatry*, 47: 1029-1034.-
5. ANDREASEN, N. C., OLSEN, S. A., DENNERT, J. B. *et al.* (1982): "Ventricular enlargement in schizophrenic relationship to positive and negative symptoms". *Am. J. Psychiatry*, 139: 197-302.-
6. ANDREASEN, N. C., SWAYZE, V. W., FLAUM *et al.* (1990): "Ventricular enlargement in schizophrenia evaluated with computed tomographic scanning. Effects of gender, age and stage of illness". *Arch. Gen. Psychiatry*, 47: 1008-1015.-
7. ANDREASEN, N. C., REZAI, K., ALLIGER, R. *et al.* (1992): "Hypofrontality in neuroleptic-naïve patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the tower of London". *Arch. Gen. Psychiatry*, 42: 943-958.-
8. BARON, M. & GRUEN, R. S. (1991): "Schizophrenia and affective disorders: are they genetically linked?". *Brit. J. Psychiatry*, 159: 267-270.-
9. BARON, M., GRUEN, R. A. & ROMOGRUEN, J. M. (1992): "Positive and negative symptoms. Relation to familial transmission in schizophrenia". *Brit. J. Psychiatry*, 161: 610-614.-
10. BLOOM, F. E. (1993): "Advancing in neurodevelopmental origin for schizophrenia" (Comment). *Arch. Gen. Psychiatry*, 50: 224-227.-
11. BOGERTS, B., MEERTZ, E. & SCHONFELDT-BAUCH, R. (1985): "Basal ganglia and limbic system pathology in schizophrenia; a morphometric study of brain volume and shrinkage". *Arch. Gen. Psychiatry*, 42: 784-791.-
12. BREIER, A., BUCHANAN, R. W., ELKASHEF, A. *et al.* (1992): "Brain morphology and schizophrenia. A magnetic resonance imaging study of limbic, prefrontal cortex, and caudate structures". *Arch. Gen. Psychiatry*, 49: 921-926.-
13. BROWN, R., COLTER, N., CORSELLIS, J. A. N. *et al.* (1985): "Brain weight and parahippocampus gyrus thickness are decreased and temporal horn area is increased in schizophrenia". *Arch. Gen. Psychiatry*, 44: 14.-
14. BROWN, R., COLTER, N., CORSELLIS, J. A. N. *et al.* (1986): "Postmortem evidence of structural brain changes in schizophrenia; differences in brain weight, temporal horn area and parahippocampal gyrus compared with affective disorders". *Arch. Gen. Psychiatry*, 43: 36-42.-
15. BRUTON, C. J., CROW, T. J., FRITH, C. D. *et al.* (1990): "Schizophrenia and the brain: a prospective clinico-neuropathology study". *Psychological Med.* 20: 285-305.-
16. CARPENTER, W. T. (1992): "The negative symptom challenge". (Comment). *Arch. Gen. Psychiatry*, 49: 236-237.-
17. CHÁVEZ, H. (1990): "Aspectos neuroquímicos y fisiopatológicos de la esquizofrenia: Revisión general del problema etiológico en su vertiente orgánica". *Anales de Salud Mental*, 6: 75-80.-
18. CROW, T. J. (1986): "Temporal desorientation in chronic schizophrenia. The implication of an 'organic' psychological impairment for the concept of 'functional' psychoses". En *Contemporary issues in schizophrenia*, T. A. Kerr and R. P. Snaith (Eds.) London, Pg. 168-174.-
19. CROW, T. J. (1991): "The search for the psychoses gene. Molecular biology symposium". *Brit. J. Psychiatry*, 158: 611-614.-
20. CROWE, R. R. (1982): "Recent genetic research in schizophrenia". En *Schizophrenia as a brain disease*. Fritz A. Henn y Henry A. Nasrallah (Eds.), University Press, Oxford, Pg. 40-60.-
21. DEBRAY, Q. (1982): "Facteurs héréditaires dans la schizophrénie". *Enciclo. Med. Chir.*, Paris, Psychiatrie 37290 A 10.-
22. DONNELLY, E. P., WEINBERGER, D. R., WALDMAN, I. N. *et al.* (1980): "Cognitive impairment associated with morphological brain abnormalities on computed tomography in chronic schizophrenic patients". *J. Ner. and Mental Disease*, 168: 305-308.-
23. DELISI, L. E., DAUPHINARDS, D. & GERSON, J. B. (1988): "Perinatal complications and reduced size of brain limbic structures in familial schizophrenia". *Schizophrenia Bull.*, 14: 185-191.-
24. ECCLESTON, D. (1986): "Organic aspects of Schizophrenia: Overview". En *Contemporary issues in schizophrenia*, T. A. Kerr and R. P. Snaith (Eds.) London, Pg. 199-206.-
25. ERLIENMEYER-KIMLING, L., CORNBLATT, B., FRIEDMAN, D. *et al.* (1982): "Neurological, electrophysiological, and attentional deviations in children at risk for schizophrenia". En *Schizophrenia as a brain disease*, Fritz A. Henn y Henry A. Nasrallah (Eds.), University Press, Oxford.-
26. ECKENHOFF, M. E. & RAKIC, P. (1984): "Radial organisation of the hippocampal dentate gyrus. A golgi ultrastructural and immunocytochemical analysis in the developing rhesus monkey". *J. of Comparative Neurology*, 2: 81-116.-
27. FALKAI, P., BOGERTS, B. & ROZUMEK, M. (1988b): "Limbic pathology in schizophrenia: the entorhinal region - a morphometric study". *Biological Psychiatry*, 24: 515-521.-
28. FENTON, W. S. & MCGGLASHAN, T. H. (1991): "Natural history of schizophrenia subtypes I. Longitudinal study of

- paranoid, hebephrenic and indifferentiated schizophrenia". *Arch. Gen. Psychiatry*, 48: 969-977.- 29. FENTON, W. S. & MCGLASHAN, T. H. (1991): II "Positive and negative symptoms and long-term course". *Arch. Gen. Psychiatry*, 48: 978-986.- 30. FISH, B., MARCUS, J., SYDNEY, H. L. *et al.* (1992): "Infants at risk for schizophrenia: sequelae of genetic neurointegrative defect: A review and replication analysis of pandsymaturation in the Jerusalem infant development study". *Arch. Gen. Psychiatry*, 49: 221-235.- 31. FRITH, C. D. & DONE, D. J. (1988): "Towards a neuropsychology of schizophrenia". *Brit. J. Psychiatry*, 151: 437-443.- 32. GERSON, S. N., BENSON, R. & FRAZIER, S. H. (1977): "Diagnosis: schizophrenia versus posterior aphasia". *Am. J. Psychiatry*, 134: 966-969.- 33. GOTTESMAN, I. I. & SHIELDS (1982): *The epigenetic puzzle*, Cambridge University Press, Cambridge.- 34. GUZE, G. B., CLONINGER, C. R. MARTIN, R. L. *et al.* (1983): A follow up and reliability study of schizophrenia". *Arch. Gen. Psychiatry*, 40: 1273-1276.- 35. HECKERS, S., HEINSEN, H., HEINSEN, Y. C. *et al.* (1990): "Limbic structures and lateral ventricle in schizophrenia". *Arch. Gen. Psychiatry*, 47: 1016-1022.- 36. JACOB, H. & BECKMAN, H. (1986): "Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenia". *J. of Neural Transmission*, 66: 303-326.- 37. JERNIGAN, T. L. ZISOOK, S., HEATON, R. K. *et al.* (1991): "Magnetic resonance imaging abnormalities in lenticular nuclei and cerebral cortex in schizophrenia". *Arch. Gen. Psychiatry*, 48: 881-890.- 38. JOHNSTONE, E. C. (1993): "Schizophrenia: problems in clinical practice". *Lancet*, 341 (8844): 536-538.- 39. JONES, P. & MURRAY R. M. (1991): "The genetic of schizophrenia is the genetics of neurodevelopment?". *Brit. J. Psychiatry*, 158: 615-623.- 40. JOUNG, A. H., BLACKWOOD, D. H. R., ROXBOROUGH, H. *et al.* (1991): "A magnetic resonance imaging study of schizophrenia: brain structures and clinical symptoms". *Brit. J. Psychiatry*, 158: 158-164.- 41. KACZMAREK, B. L. J. (1984): "Neurolinguistic analysis of verbal utterances in patients with local lesions of the frontal lobes". *Brain and Language*, 21: 52-58.- 42. KACZMAREK, B. L. J. (1987): "Regulatory function of the frontal lobes: a neurolinguistic perspective". En *The Frontal Lobes Revisited*, E. Perecman (Ed.), The I. R. B. N. Press, New York.- 43. KAY, D. N. K. (1986): "Assesment of familial risks in schizophrenia and their application in genetic counselling". En *Contemporary issues in schizophrenia*, T. A. Kerr and R. P. Snaith (Eds.), London, Pg. 268-287.- 44. KENDLER, K. S. & ROBINETTE, C. D. (1983): "Schizophrenia in the National Academy of Sciences National Research Council Twin Registry. A 16 - year update". *Am. J. Psychiatry*, 140: 1551-1563.- 45. KENNEDY, J. L., GIUFFRA, L. A., MOISES, H. L. *et al.* (1988): "Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosoma 5 in a Northern Swedish Pedigree". *Nature*, 336: 167-170.- 46. KING, D. J., WILSON, A., COOPER S. J. *et al.* (1991): "The clinical correlates of neurological soft signs in chronic schizophrenia". *Brit. J. Psychiatry*, 158: 770-775.- 47. KOSKENVUO, M., LANGIUVAMIO, H., KAPRIO J. *et al.* (1984): "Psychiatric hospitalization in twins". *Acta genética médica gemetológica*, 33: 321-332.- 48. LANTERI-LAURA, G., DEL PISTOIA, L. & KHALAT, E. (1982): "Les principales théories dans la psychiatrie contemporaine". Editions techniques - *Encyd. Med. Chir.* (Paris-France) 37006 A 10, 14 pag.- 49. LIDDLE, P. & CROW, T. J. (1984): Age disorientation in chronic schizophrenia is associated with global intellectual impairment". *Brit. J. Psychiatry*, 144: 193-199.- 50. LIDDLE, P. F. (1987): "Schizophrenia syndromes, cognitive performance and neurological disfunction". *Psychol. Medicine*, 17: 49-57.- 51. LIDDLE, P. F., FRISTON, S. R., HIRSCH, S. R. *et al.* (1990): "Regional cerebral metabolic activity in chronic schizophrenia". *Schizophrenia Research*, 3: 23-24.- 52. LIDDLE, P. F. & MORRIS, D. (1991): "Schizophrenic Syndromes and frontal lobe performance". *Brit. J. Psychiatry*, 158: 340-345.- 53. LIDDLE, P. F., FRISTON, H. J., FRITH, C. D. *et al.* (1992): "Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia". *Brit. J. Psychiatry*, 160: 179-186.- 54. MACKAY ANGUS, V. P. (1980): "Positive and negative schizophrenic symptoms and the rol of dopamine". *Brit. J. Psychiatry*, 137: 379-386.- 55. MCGUFFIN, P., MURRAY, R. M. & REVELEY, A. M. (1987b): "Genetic influence on the psychoses". *Brit. Medical Bul.*- 56. MCGRATH, J. (1991): "Ordering thoughts on thought disorder". *Brit. J. Psychiatry*, 158: 307-316.- 57. MURRAY, R. N. & REVELEY A. A. (1986): "Genetic aspects of schizophrenia: Overview". En *Contemporary Issues in Schizophrenia*: T. A. Kerr and R. P. Snaith (Eds.), London, pgs. 261-267.- 58. O'ROURKE, D. H., GOTTESMAN, I. I., SUAREZ, B. K. *et al.* (1982): "Refutation of the single locus model in the etiology of Schizophrenia". *Am. J. Human Genetics*, 33: 630-649.- 59. OWEN, F. & CROSS, A. J. (1989): "Schizophrenia". En *Neurotransmitters, Drugs and Disease*, A. Webster and C. C. Jordan (Eds.) Bakwel Scientific Publications, Pg. 336-354.- 60. PARDOEN, D. & MENDLEWICZ, J. (1985): "Aspects biologiques de la schizophrénie". *Encych. Med.*

- Chir.* (Paris, France) 37290 A 20, 12 p.- 61. PAKKENBERG, B. (1990): "Pronounced reduction of total neuron number in mediodorsal thalamic nucleus and nucleus accumbens in schizophrenics". *Ach. Gen. Psychiatry*, 47: 1023-1028.- 62. PERALTA, V., DE LEÓN, J. & CUESTA, M. J. (1992): "Are there more than two syndromes in schizophrenia? A Critique of the positive and negative dichotomy". *Brit. J. Psychiatry*, 161: 335-343.- 63. RAKIC, P. (1971): "Neuron-glia relationship during granule cell migration in developing cerebellar cortex: a golgi and electron microscopic study in macacus rhesus". *J. Comparative Neurology*, 141: 183-312.- 64. RAKIC, P. (1988): "Specification of cerebral cortical areas". *Science*, 241: 170-176.- 65. REYNOLDS, G. P. (1989): "Beyond the dopamine hypothesis: the neurochemical pathology of schizophrenia". *Brit. J. Psychiatry*, 155: 305-316.- 66. REVELEY, M. A. & REVELEY A. M. (1986): "Genetic markers, biological markers and platelet M. A. O." En *Contemporary issues in schizophrenia*, T. A. Kerr and R. P. Snaith (Eds.), London, Pgs. 318-323.- 67. RISCH, N. (1990): "Linkage strategies for genetically complex traits: I Multilocus models". *Am. J. of Human Genetics*, 46: 222-228.- 68. ROBERTS, J. (1980): "The use of the CAT head scanner in psychiatry", M. Phil Thesis, University of London.- 69. ROBERTS, G. W., DONE D. J., BRUTON, C. J. *et al.* (1990): "A 'mock-up' of schizophrenia. Schizophrenia - like psychoses and temporal lobe epilepsy". *Biological Psychiatry*, 28: 127-141.- 70. ROBERTS, G. W. (1991): "Schizophrenia: a neuropathological perspective". *Brit. J. Psychiatry*, 158: 8-17.- 71. ROBERTS, D. & CLARIDGE, S. (1991): "A genetic model compatible with a dimensional view of schizophrenic". *Brit. J. Psychiatry*, 158: 451-456.- 72. RUBIN, P., HOLM, S., FRIBERG, L. *et al.* (1991): "Altered modulation of prefrontal and subcortical brain activity in newly diagnosed schizophrenia and schizophreniform disorder". *Arch. Gen. Psychiatry*, 48: 987-995.- 73. SAAVEDRA, A. (1983): "Consideraciones acerca de lo biológico en la esquizofrenia". *Revista de Neuro-Psiquiatría*, 46: 65-86.- 74. ST. CLAIR, D. M., BLACKWOOD, D. MUIR, W. *et al.* (1989): "No linkage of chromosome 11q-9<sup>13</sup> markers to schizophrenia in scottish families". *Nature*, 339: 305-309.- 75. SHALLICE, T. (1982): "Specific impairments of planning", *Philosophical Transaction of the Royal Society of London*, 298: 199-209.- 76. SHAPIRO, S. (1981): *Contemporary theories of Schizophrenia. Review and synthesis*. McGraw Hill Book Co., New York.- 77. SHERRINGTON, R., BRYNJOLFSSON, J., PERTURSSON, H. *et al.* (1988): "Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5". *Nature*, 336: 164-167.- 78. STEVENS, M., CROW, T. J., BOWMAN, M. J. *et al.* (1978): "Age desorientation in schizophrenia: a constant prevalence of 25% in chronic mental hospital population?". *Brit. J. Psychiatry*, 133: 130-136.- 79. STEVENS, J. R. (1992): "Abnormal reinnervation as a basis for schizophrenia: a hypothesis". *Arch. Gen. Psychiatry*, 49: 238-243.- 80. STRAYHORN, J. M. (1982): "Schizophrenic Disorders". En *Foundations of Clinical Psychiatry*, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, Pg. 129-171.- 81. SUDDATH, R. L., CASANOVA, M. F., GOLDBERG, T. E. *et al.* (1989): "Temporal lobe pathology in schizophrenia: a quantitative magnetic resonance imaging study". *Am. J. Psychiatry*, 146: 464-472.- 82. TSUANG, M., WINOKUR, G. & CROWE, R. (1980): "Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives with schizophrenia, manía, depression and surgical conditions". *Brit. J. Psychiatry*, 137: 497-504.- 83. VAN HORN, J. D. & McMANUS, I. C. (1992): "Ventricular enlargement in schizophrenia. A meta-analysis of studies of the Ventricular Brain Radio (VBR)". *Brit. J. Psychiatry*, 160: 687-697.- 84. WADDINGTON, J. L. (1993): "Schizophrenia: developmental neuroscience and pathobiology", *Lancet*, 341, (8844): 531-536.- 85. WADDINGTON, J. L., O'CALLAGHAN, E. & LARKIN, C. (1990): "Physical anomalies and neuro-developmental abnormality in schizophrenia: new clinical correlates". *Schizophrenia Research*, 3: 90.- 86. WEINBERGER, D. R. (1989): "Computed tomography (CT) findings in schizophrenia: speculations on the meaning of it all". *J. Psychiat. Research*.- 87. ZIPURSKY, R. B., LIM, K. O., SULLIVAN, E., *et al.* (1992): "Widespread cerebral gray matter volume deficits in schizophrenia". *Arch. Gen. Psychiatry*, 49: 195-295.