

Esquizofrenia y la desconexión de algunos circuitos cerebrales

Jorge Ure*¹, Ricardo Marcelo Corral¹ y Eric Wainwright²

¹*Departamento de Docencia e Investigación, Hospital Psiquiátrico “José T. Borda”,
Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina*

²*Departamento de Psiquiatría, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina*

Resumen

La esquizofrenia es un síndrome de desconexión cerebral que involucra interacciones anormales entre redes neurales. Se piensa que mecanismos genéticos y no genéticos interactúan afectando al cerebro en desarrollo, lo cual da lugar a una predisposición a sufrir esquizofrenia. Hicimos una revisión de los datos actuales de la literatura que ponderan las anomalías de la sustancia blanca (principalmente desorganización axonal puntual en muchas vías) y la reducción del número total de neuronas en diferentes partes del cerebro, tronco cerebral y / o cerebelo, concluyendo con las siguientes observaciones: (i) la hipoactivación de las conexiones corticales prefrontales dorsolaterales y dorsomediales del núcleo talámico dorsomedial impide la activación normal de la memoria de trabajo causando trastorno cognitivo, (ii) la hiperactivación de las neuronas piramidales del hipocampo en relación a excesos de transmisión dopaminérgica subcortical causa síntomas positivos

*Correspondencia con los autores: jorgeure@hotmail.com

Artículo recibido: 2 de noviembre de 2019

Artículo aceptado: 20 de diciembre de 2019

<http://www.revneuropsi.com.ar>

ISSN: 1668-5415

como delirios paranoicos y alucinaciones auditivo verbales y (iii) la ineficiencia en la red de relevancia(SN) vinculada a la disminución de la población de neuronas fusiformes de Von Economo en la corteza cingulada anterior y reducción de la sustancia gris en la ínsula anterior puede vincularse con síntomas negativos, aberraciones en la red de modo predeterminado (DMN) y trastorno del reconocimiento de la propia imagen.

Palabras clave:Esquizofrenia – Disconectividad axonal - Pérdida neuronal- Núcleos talámicos dorsomediales - Sistema entorrinal hipocámpico - Red de saliencia.

Abstract

***Schizophrenia and Abnormal Brain Networks.** Schizophrenia is a brain disconnection syndrome involving abnormal interactions between wide spread networks. Genetic and non-genetic mechanisms are thought to interact affecting the developing brain resulting in a predisposition o suffer schizophrenia. We did are view of current data of research emphasizing on white matter abnormalities mainly punctual axonal disorganization in many pathways and reduction of total number of neurons in different parts of the brain, brainstem and/or cerebellum. Finally we consider: (i) hypoactivation of dorsolateral and dorsomedial prefrontal cortices from thalamic reticular and mediodorsal thalamus impairing the normal streaming of working memory and causing cognitive disorder, (ii) hyperactivation of hippocampal pyramidal neurons provoking hyperdopaminergic subcortical out bursts giving rise to positive symptoms like paranoid delusions and auditory verbal hallucinations and (iii) inefficiency of salience network (SN) linked to diminished population of Von Economo spindle neuron sinanterior cingulated cortex and reduction of gray matter in anterior insula which can be linked with negative symptoms, aberrancies in default-mode network (DMN) and self-face recognition disorder.*

Keywords: Schizophrenia - Axonal disconnectivity - Neuronal loss – Mediodorsal thalamic nucleus- Entorhinal- hippocampal system – Salience network.

1. Introducción

<http://www.revneuropsi.com.ar>

ISSN: 1668-5415

A pesar de la investigación intensiva durante más de cien años, las causas exactas de la esquizofrenia (SZ) siguen sin estar claras. La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico grave con una prevalencia de aproximadamente el 1% en la mayoría de las poblaciones estudiadas. Es un síndrome de desconexión cerebral que implica interacciones anormales entre redes (Yu et al 2012). Esto causa alteraciones en la cognición, el estado de ánimo, la interpretación de la realidad objetiva, las relaciones interpersonales, las habilidades sociales y el rendimiento laboral (Roth et al 1995). Habría un desacople entre procesos afectivos subcorticales con cognitivos corticales. Los pacientes no pueden filtrar información que en condiciones normales sería inconsciente, la cual les trastorna la interpretación de la realidad.

La edad de inicio es frecuentemente entre 12 y 30 años, y se asocia con riesgo genético multifactorial, que involucra genes en los cromosomas 1, 6, 8, 10, 13, 15, 16, 17 y 22.

Estudios genéticos

Más de 100 loci han sido asociados con el riesgo de padecer EZ, identificados mediante polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en estudios de asociación de genoma completo. Los SNPs considerados individualmente sólo explican una modesta fracción de dicha predisposición genética. El resto deriva de otros loci, de variantes raras y de interacciones entre genes y con el ambiente. Los efectos de los SNPs asociados al riesgo de padecer la enfermedad no se conocen con precisión, probablemente ellos puedan ocurrir a través de la regulación de genes que actúan en fases tempranas del desarrollo cerebral.

Los loci incluyen genes noveles cuya función se desconoce y otros ya previamente implicados en la fisiopatología de la enfermedad, por ejemplo, señalización de receptores NMDA (Harrison 2015). Brzustowicz et al. (1999) proveen evidencia significativa de riesgo de padecer la enfermedad ligada a marcadores en 13q32 y 8p21.

Hovatha et al. (1999) reportaron similares datos respecto al cromosoma 1q32.2–q41 en familias de regiones de asentamiento tardío en Finlandia⁵. La más fuerte evidencia se obtuvo a partir del marcador D1S2709, que es un marcador intragénico del gene DISC1, un gen ya reportado como vinculado a la susceptibilidad a padecer esquizofrenia (Ekelund et al 2001).

Otras tres regiones (6p24-p23, 8p21-p22, y 10p14-p11) tienen varios estudios genómicos con similares hallazgos (Bassett et al 2001).

El síndrome de delección 22q11.2 (22qDS) también ha sido vinculado a una variable expresión fenotípica que incluye a la EZ. Aproximadamente 1% de los pacientes EZ son portadores del síndrome (Bassett et al 2008).

Moreno-De-Luca et al. (2010) han encontrado la delección 17q12 como una recurrente variante en el número de copias vinculada a alto riesgo de padecer autismo y EZ.

Sekar et al. (2016) reportan que la asociación de EZ con el locus del complejo mayor de histocompatibilidad está en alelos de los genes C4. Estos alelos promueven variables niveles de expresión de C4A y de C4B, y su asociación con EZ es proporcional a la tendencia a promover mayor expresión de C4A en el cerebro. Esto podría deberse a un excesivo nivel de actividad del complemento en el período posnatal, que redundaría en la reducción del número de sinapsis en los pacientes EZ.

Trastornos del neurodesarrollo

Las hipótesis en torno al neurodesarrollo han prevalecido en las últimas décadas (Lieberman 1999; Tsuang 2000; Lewis & Levitt 2002; Murray et al 2004). Se trataría de una interacción entre mecanismos genéticos y no genéticos que afectarían al cerebro en desarrollo para predisponer a sufrir EZ (Schmidt-Kastner et al 2006). Dicho trastorno del desarrollo podría preceder en años a la primera manifestación clínica (Weinberger 1987).

Anormalidades cognitivas marcadas se hallan presentes desde el comienzo de la enfermedad (Bilder et al 1991; Hoff et al 1992; Saykin et al 1994). La anomalía del neurodesarrollo puede afectar a la proliferación neuronal, a la migración, o a la diferenciación, pero un factor dependiente de la edad es necesario para el debut clínico de la EZ.

1) Una falla en la migración de neuronas intersticiales en la sustancia blanca del lóbulo frontal en los cerebros de pacientes EZ puede conducir a un armado defectuoso de circuitos corticales cerebrales (Akbarian et al 1996). Estas fallas, que pueden tener bases genéticas, se pueden extender al sistema olfatorio y explicar alteraciones en familiares sanos de los pacientes (Roalf et al 1996) o en los pacientes antes que aparezca la enfermedad (Kwapil et al 1996).

2) Otro dato estructural de los cerebros de pacientes con EZ es la disminución de las células de Von Economo en la corteza cingulada anterior en pacientes con debut precoz de la enfermedad (Brüne et al 2010). Estas células son importantes para integrar sensaciones corporales, empatía, autocontrol y habilidades sociales, y se encuentran también en las cortezas insulares y dorsolaterales prefrontales.

3) Se ha constatado agrandamiento de las cavidades ventriculares, ya al momento del primer brote psicótico (Fannon et al 2000).

Estrés

El estrés perinatal, por ejemplo infecciones virales, influencia la habilidad del individuo para soportar el estrés de la vida adulta. Tal vulnerabilidad puede resultar

en el desarrollo de anomalías en las proyecciones dopaminérgicas (DA) y glutamatérgicas (Glu) hacia la corteza cerebral, incluso en el período prenatal.

Berger et al. (2002) estudiaron los efectos del estrés prenatal en la expresión de subtipos de receptores DA y Glu en ratas cuyas madres estaban sometidas a estrés repetitivo durante la última semana de embarazo. Los receptores D2 aumentaron en la corteza frontal dorsal, prefrontal medial, CA1 del hipocampo y núcleo accumbens de las ratas que habían sufrido el estrés prenatal y este efecto fue duradero hasta la adultez. Estos cambios pueden traducirse en una alteración en el desarrollo pre y posnatal de las vías corticolímbicas y corticoestriatales, lo que puede resultar un substrato neurobiológico para la aparición de la EZ muchos años después.

Investigaciones en curso

Las técnicas actuales para la investigación de EZ, como PET, estudios morfométricos y volumétricos, fRMN con señales BOLD y / o FC, ROI, tensor de difusión (DTI), etc. han cambiado la búsqueda de un área cerebral única responsable de la aparición de síntomas de EZ, para orientarnos hacia las redes cerebrales y su conectividad funcional. Los estudios de DTI en EZ, han demostrado alteraciones en la fracción anisotrópica (FA) en la sustancia blanca debida a desorganización es microestructurales puntuales, disfunción axonal, con cambios en el número y/o densidad de fibras nerviosas y/o alteraciones en la mielinización. Estos hallazgos están en línea con las hipótesis de desconexión de Friston y Frith (1995) por lo que las redes cerebrales podrían tener un comportamiento aberrante a pesar de la apariencia estructural anatómica normal.

Un número considerable de trabajos describen una disminución leve en el número de células o volúmenes disminuidos en diferentes partes del cerebro de los pacientes con EZ, a veces antes del debut de los síntomas psicóticos (Tabla 1), algo que también se puede observar en sus padres o hermanos (Tabla 2). Estos hechos muestran que la enfermedad tiene un componente genético. Además, eventos estresantes perinatales o posnatales pueden desencadenar la predisposición a sufrir EZ en la edad adulta. Cuando la poda de las neuronas cerebrales alcanza cierto umbral, los circuitos anteriormente subnormales se vuelven insuficientes para generar impulsos y acciones normales para responder a las demandas de la vida adulta. Con respecto a los datos asimétricos sobre la participación del hemisferio izquierdo o derecho, ambos lados del cerebro participan en la enfermedad (Tabla 3).

Tabla 1. Alteraciones antes o al inicio de los síntomas psicóticos en pacientes con EZ.

Experiencias olfativas anormales pueden preceder a la aparición de la psicosis (Kwapil et al 1996).
Agrandamiento del tercer ventrículo y ventrículos laterales en estudios de RMN (Fannon et al 2000).

<http://www.revneuropsi.com.ar>

ISSN: 1668-5415

Alteraciones premórbidas en las pruebas neuropsicológicas (Lawrie et al 2003)
Reducción de la cantidad de neuronas en el gyruscinguli anterior, que muestra una especificidad subregional en las áreas dorsal y rostral (Fornito et al 2009).

Tabla 2. Alteraciones en parientes de primer grado o hermanos de pacientes con EZ.

Disfunción de los movimientos de seguimiento ocular en familiares de primer grado (Fornito et al 2009).
En estudios de resonancia magnética, volúmenes reducidos en el complejo amígdala-hipocampo en familiares de pacientes con EZ (Lawrie et al 2003)
Up-regulación en receptores D2 del caudado en gemelos monocigóticos sanos, estudio PET (Hirvonen et al 2005).
Los pacientes con EZ y los familiares de primer grado mostraron un déficit significativo en su capacidad para identificar correctamente los olores (Roalf et al 2006).
Por RMN: reducción del volumen de caudado en 50 descendientes de pacientes con EZ sin EZ (Rajarethinam et al 2007).
El aumento de la amplitud de P300 frontal y la reducción de la amplitud temporoparietal, parecen estar asociados con un mayor riesgo de EZ (Winterer et al 2003).
Disfunción de la red en modo predeterminado (DMN) en hermanos sanos de pacientes con EZ (Van Buuren et al 2012; Chang et al 2014; Guo et al 2014).
Aumento de la anisotropía en tractos DA en el cerebro medio de parientes no afectados (Alba-Ferrara et al 2013).
Reducción de FA en el tracto entre NAcc izquierdo y DLPFC izquierdo en hermanos no afectados (de Leeuw et al 2015).

Tabla 3. Hallazgos asimétricos izquierdo (i) y derecho (ii) en pacientes con EZ.

(i)

Disminución del volumen en hipocampo anterior izquierdo, amígdala, parahipocampo y giro temporal superior izquierdo en RMN (Shenton et al 1992).
La gravedad de las alucinaciones auditivo verbales (AVH) se correlacionó con la pérdida de volumen en el giro supramarginal inferior izquierdo (Gaser et al 2004).
FA disminuida en el fascículo arqueado izquierdo (Kubicki et al 2005).
FA talámica izquierda disminuida se correlacionó con los déficits de memoria de trabajo espacial (Qui et al 2009).
A través de la activación en fRMN, menor conectividad tálamo cortical en el prefrontal izquierdo (Marengo et al 2012).

<http://www.revneuropsi.com.ar>

ISSN: 1668-5415

Reducción de la FA en el tracto que conecta el NAcc izquierda y la DLPFC izquierda (de Leeuw et al 2015)

(ii)

Substancia blanca prefrontal derecha, substancia gris prefrontal derecha, y volumen del hipocampo derecho reducidos en estudios de RMN (Wible et al 2001).
Aumento del FSC (flujo sanguíneo cerebral) en la corteza parietal superior derecha en relación con síntomas positivos, estudio PET (Franck et al 2002).
La gravedad de las alucinaciones auditivo verbales (AVH) se correlacionó con la pérdida de volumen en los giros prefrontales medios / inferiores derechos (Gaser et al 2004).
FA disminuida en el fascículo occipitofrontal inferior derecho (Kubicki et al 2005).
Reducción de FA en el fascículo longitudinal superior derecho en sujetos con déficit (Rowland et al 2009).
La densidad de las neuronas de Von Economo (VEN) en el gyrus cinguli anterior derecho se correlacionó con la edad de inicio, e inversamente con la duración de la enfermedad en pacientes de inicio temprano, estudio post mortem (Brüne et al 2010)
EN DTI, cambio microestructural asimétrico en la extremidad anterior de la cápsula interna derecha, correlaciona con deterioro cognitivo (Mamah et al 2010).
Reducción del volumen temporal derecho en pacientes con déficit (Galderisi 2011).
En la fRMN, la actividad de la corteza prefrontal anterior derecha disminuida en reposo se correlacionó con los síntomas negativos (Mingoi et al 2012).
Déficit en el volumen de la ínsula posterior derecha en pacientes con síntomas negativos, estudio 3T RMN (Virupaksha et al 2012).
Disminución del volumen de la ínsula anterior derecha, datos de RMN (Gong et al 2015)

Como Price y Friston (2001) han afirmado, la EZ puede interpretarse como un fallo del córtex prefrontal para controlar la actividad de los lóbulos temporales, aplanando las acciones volitivas (síntomas negativos) y causando alucinaciones y delirios psicóticos (síntomas positivos). En términos neuroquímicos, la desregulación de las neuronas dopaminérgicas, serotoninérgicas, GABAérgicas y glutamatérgicas disminuye la eficiencia de la información de contexto y la actualización flexible de la información almacenada (síntomas cognitivos) (Braver et al 1999). La expresión de receptores de glutamato determinada genéticamente podría ser un déficit común en pacientes con EZ en diferentes áreas, como el sistema entorrinal-hipocámpico, la corteza prefrontal, el cerebelo, el núcleo dorsomediano del tálamo (DM) y/o la corteza cingular anterior (Ure et al 2018). Cambios post-mortem moleculares en los hipocampos de los pacientes con EZ sugieren disminución en la transmisión glutamatérgica en el giro dentado y las fibras musgosas provocando aumento de la

<http://www.revneuropsi.com.ar>

ISSN: 1668-5415

actividad de neuronas piramidales hipocámpicas desinhibidas y déficit a nivel de la construcción de *patterns* mnemónicos diferenciados (Kolomeets et al 2005, 2007; Tamminga et al 2010). Según Lisman et al. (2008) la hiperactivación de las neuronas piramidales del hipocampo provoca hiperdopaminergia en centros subcorticales (substancia nigra, núcleo accumbens), dando lugar a síntomas positivos como por ejemplo, los delirios paranoides y/o las alucinaciones auditivas verbales. La hipoactivación de la corteza prefrontal dorsal medial y lateral desde el núcleo DM talámico (Popken et al 2000; Young et al 2000; Wagner et al 2013; Ure et al 2018), causaría déficits cognitivos cuya expresión más severa sería la desorganización del pensamiento (Figura 1).

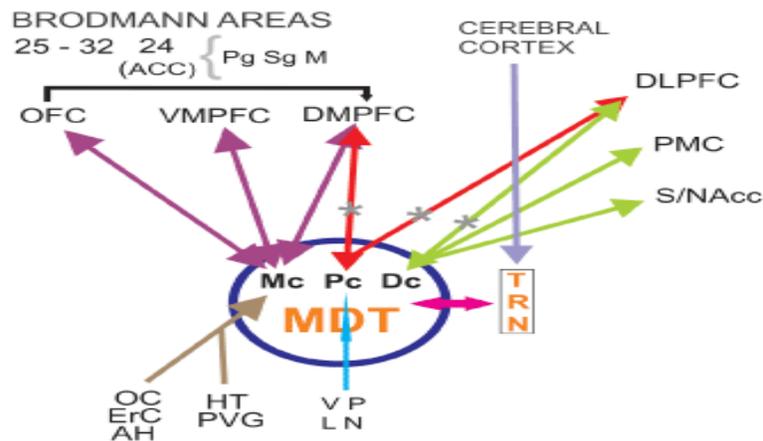
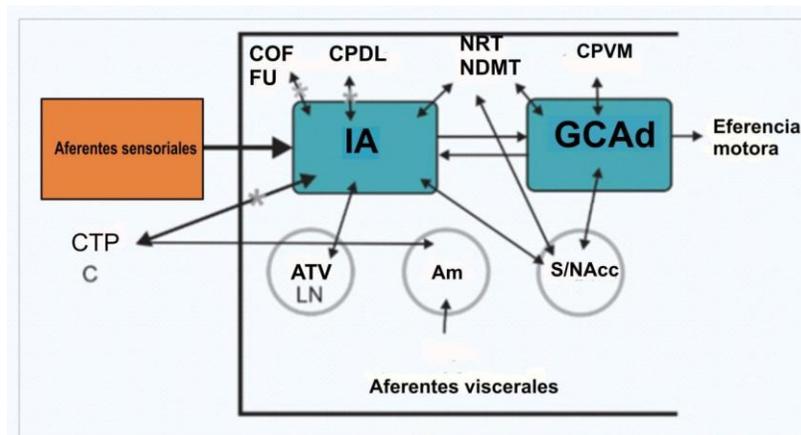


Figura 1. Hipoactivación de la red frontocingulotalámica (FCTN) entre DLPFC y DMPFC con el sector talámico TRN-MD. FCTN está involucrado en síntomas cognitivos de SZ y psicosis desorganizada. TRN: Núcleo reticular talámico. MDT: núcleo talámico dorsomediano. Mc: Sector magnocelular. Pc: sector parvocelular. Dc: sector densocelular. OC: Corteza Olfativa. ErC: Corteza Entorrinal. AH: amígdala-hipocampo. HT: hipotálamo. PVG: substancia gris periventricular. VP: Pallidum ventral. LN: Locus Niger. OFC: Corteza Orbitofrontal. VMPFC: Corteza prefrontal ventromedial. DMFFC: Corteza prefrontal dorsomedial. DLPFC: Corteza prefrontal dorsolateral. PMC: PremotorCortex. S / NAcc: Striatum / Nucleus accumbens. ACC: Corteza Cingulada Anterior. Pg: Sector perigenual. Sg: Sector supragenual. M: sector medio. Defectos específicos encontrados en pacientes con SZ, según Popken et al. y Wagner et al.

La red de relevancia (SN), compuesta principalmente por la ínsula anterior y la parte dorsal del gyrus cinguli anterior, opera en el pasaje entre la red predeterminada (DMN) que funciona durante la actividad mental autorreferencial endógenamente guiada y la red de control cognitivo (CCN), exógenamente guiada ante demandas mentales cognitivas (Figura 2). Se han detectado anomalías en la ínsula anterior (Gong et al 2015) y en la corteza cingular dorsal anterior (Fornito et al 2009) de pacientes esquizofrénicos. La disfunción de la SN (con disminución de las VEN) ha sido vinculada con dificultades para distinguir las percepciones del exterior de la atención interoceptiva, aberraciones a nivel de la DMN, síntomas negativos y trastornos del reconocimiento del propio rostro (Palaniyappan et al 2012; Menon 2015) (Figura 2).



RED DE RELEVANCIA (SN). IA: ínsula anterior. GCAd: córtex cingulado anterior dorsal. HT: hipotálamo. ATV: área tegmental ventral. LN: locus niger. Am: amígdala. S / NAcc: estriado / núcleo accumbens. CTP: corteza temporal basolateropolar. C: Cingulum. FU: fascículo uncinado. NDMT: núcleo dorsomediano talámico. NRT: núcleo reticular talámico. COF: corteza orbitofrontal. CPVM: Corteza prefrontal ventromedial. CPDL: Corteza prefrontal dorsolateral⁵³.

Figura 2. Red de relevancia

Ateraciones de la memoria

Los pacientes pueden confundir percepciones presentes con intrusiones del pasado por un déficit en la identificación del nuevo *pattern*. Sufren dificultades para

<http://www.revneuropsi.com.ar>

ISSN: 1668-5415

organizar la información serialmente en el tiempo, introduciendo recuerdos remotos como si fuesen experiencias actuales. Producen errores cognitivos, confundiendo lo percibido con lo evocado. Se trata de recuerdos psicóticos con asociaciones inapropiadas e ilógicas y susceptibilidades paranoides. La continuidad de la percepción interna del transcurrir del tiempo puede estar alterada, de modo que perdiendo fragmentos de la realidad viven parcialmente fuera de ella. La memoria prospectiva deja de funcionar. No habiendo proyección al futuro, los pacientes viven anclados entre un pasado anterior al comienzo de la enfermedad y un presente limitado en el cual meramente sobreviven.

El disturbo cognitivo de los pacientes EZ entraña fallas afectivas que discapacitan al paciente para vivir en conexión con el mundo de las otras personas. “El tiempo no pasa para mí”, dice un paciente de Minkowski (1980). En muchos casos el paciente vive en estado subconciente, sujeto a vivencias paratímicas de extrañamiento o a explosiones distímicas. No entiende que es lo que siente. Refiere Conrad (1958) que un paciente le dice: “Pasa algo, pero no sé que es. Dígame doctor: ¿Qué es lo que pasa?”. A los trastornos afectivos suceden, en los casos más graves, la disgregación o el vacío del pensamiento, con un discurso impregnado por neologismos y/o estereotipias verbales, y el debilitamiento del pensamiento activo (*tattige Gedanken*) (Kleist 1937; Goldar 1990), reemplazado a veces por las alucinaciones auditivas. Por suerte, la introducción de los fármacos antipsicóticos ha acortado la duración de los brotes psicóticos y mejorado el pronóstico de estos pacientes, retrasando o evitando la institucionalización que termina por empeorarlos.

2. Discusión

Las técnicas actuales para la investigación de SZ, como PET, estudios morfométricos y volumétricos, fMRI con señales BOLD y / o FC, ROI, DTI, etc. han cambiado la búsqueda de un área cerebral única responsable de la aparición de síntomas de SZ por la atención a las redes cerebrales y su conectividad funcional. Los estudios de imágenes con tensor de difusión (DTI) en pacientes con SZ han demostrado difusión anisotrópica fraccionada inferior en la sustancia blanca debido a: a) desorganización microestructural con disfunción axonal secundaria a la pérdida de coherencia de algunas zonas de fibras de la sustancia blanca, b) cambios en el número y / o densidad de fibras de interconexión o c) cambios en la mielinización. Estos hallazgos están en línea con las hipótesis de desconexión de Friston y Frith (1995). Se debe decir además que estas redes pueden tener un comportamiento aberrante evidente en estudios funcionales a pesar de una apariencia estructural anatómica normal.

<http://www.revneuropsi.com.ar>

ISSN: 1668-5415

Hay un número considerable de informes que describen una disminución sutil en el número de células o volúmenes disminuidos en diferentes partes del cerebro de los pacientes con SZ, a veces antes del debut de los síntomas psicóticos (Tabla 1) o en sus parientes o hermanos de primer grado (Tabla 2). Estos hechos muestran que la enfermedad tiene un componente genético y que eventos estresantes peri o postnatales pueden desencadenar la predisposición a sufrir SZ en la edad adulta. Cuando la poda de las neuronas cerebrales alcanza cierto umbral, los circuitos anteriormente subnormales se vuelven insuficientes para generar acciones normales para responder a las demandas de la vida adulta. Con respecto a los datos asimétricos del hemisferio izquierdo o derecho, está bien establecido que ambos lados del cerebro participan en la enfermedad (Tabla 3).

Bibliografía

Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hetrick WP, Bunney WE, Jr Jones EG. (1996). Mal distribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch. Gen. Psychiatry*; 53:425–36.

Alba-Ferrara LM, de Erausquin GA. (2013). What does an isotropy measure? Insights from increased and decreased an isotropy in selective fiber tracts in schizophrenia. *Front Integr Neurosci*; 11(7):9.

Bassett A, Chow EW. (2008). Schizophrenia and 22q11.2 Deletion Syndrome. *Curr Psychiatry Rep* ; 10(2):148–157.

Bassett AE, Chow EW, Waterworth D, Brzustowicz L. (2001). Genetic Insights into Schizophrenia. *Can J Psychiatry*; 46(2):131–137.

Berger MA, Barros VG, Sarchi MI, Tarazi FI, Antonelli MC. (2002). Long-term effects of prenatal stress on dopamine and glutamate receptors in adult rat brain. *Neurochem Res*; (11):1525-33.

Bilder RM, Lipschutz-Broch L, Reiter G, Geisler S, Mayerhoff D, Lieberman JA. (1991). Neuropsychological deficits in the early course of first episode schizophrenia. *Schizophr Res*; 5(3):198-1999.

Braver TS, Barch DM, Cohen JD. (1999). Cognition and control in schizophrenia: a computational model of dopamine and prefrontal function. *Biol Psychiatry*; 46(3):312-328.

<http://www.revneuropsi.com.ar>

ISSN: 1668-5415

Brüne M, Schöbel A, Karau R, Benali A, Faustmann PM, Juckel G, Petrasch-Parwez E. (2010). Von Economo neurondensity in the anterior cingulate cortex is reduced in early on set schizophrenia. *Acta Neuropathol*; 119(6):771-78.

Brzustowicz L, Honer WG, Chow EW, Little D, Hogan J, Hodgkinson K, Bassett A. (1999). Linkage of Familial Schizophrenia to Chromosome 13q32. *Am J Hum Genet*; 65(4):1096-1103.

Chang X, Shen H, Wang L, Liu Z, Xin W, Hu D, Miao D. (2014). Altered default mode and fronto-parietal network subsystems in patients with schizophrenia and their unaffected siblings. *Brain Res*; 1562:87-99.

Conrad K. Die (1958). *Beginnen der Schizophrenie; Versuche einer Gestaltanalyse des Wahns*. Thieme. Stuttgart.

de Leeuw M, Bohlken MM, Mandl RCW, Kahn RS, Vink M. (2015). Reduced fronto-striatal white matter integrity in schizophrenia patients and unaffected siblings: a DTI study. *NPJ Schizophr* 1:15001.

Ekelund J, Hovatta I, Parker A, Paunio T, Varilo T, Martin R, Suhonen J, Ellonen P, Chan G, Sinsheimer J, Sobri E, Juvonen H, Arajärvi R, Timonen T, Suvisaari J, Lonnqvist J, Meyer J, Peltonen L. (2001). Chromosome 1 loci in Finnish schizophrenia families. *Hum Mol Genet*; 10(15):1611-17.

Fannon D, Tennakoon L, O'Ceallaigh S, Doku V, Soni W, Chitnis X, Lowe J, Sumich A, Sharma T. (2000). Third ventricle enlargement and developmental delay in first-episode psychosis: preliminary findings. *Br J Psychiatry*; 177 (4) 354-359.

Fornito A, Yücel M, Dean B, Wood SJ, Pantelis C. (2009). Anatomical abnormalities of the anterior cingulate cortex in schizophrenia: Bridging the gap between neuroimaging and neuropathology. *Schizophr Bull*; 35(5):973-993.

Franck N, O'Leary S, Flaum M, Hichwa RD, Andreasen NC. (2002). Cerebral blood flow changes associated with Schneiderian first-rank symptoms in Schizophrenia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 14(3):277-282.

Friston KJ, Frith CD. (1995). Schizophrenia: a disconnection syndrome? *Clin Neurosci*; 3(2):89-97.

Galderisi S. (2011). Brain imaging correlates of schizophrenia negative symptoms. *15th World Congress of Psychiatry-Abstract Book*, 205-6.

Gaser C, Nenadic I, Volz HP, Büchel C, Sauer H. (2004). Neuroanatomy of "hearingvoices": a frontotemporal brain structural abnormality associated with auditory allucinations in schizophrenia. *Cereb Cortex*; 14(1):91-6.

Goldar JC. (1990). Lóbulo Frontal y psicosis. *Acta PsiquiatrPsicol Am Lat*; 36:37-47.

Gong Q, Dazzan P, Scarpazza C, Kasai K, Hu X, Marques TR, Iwashiro N, Huang X, Murray RM, Koike S, David AS, Yamasue H, Lui S, Mechelli A. (2015). A Neuroanatomical Signature for Schizophrenia Across Different Ethnic Groups. *Schizophr Bull*; 41 (6):1266-75.

Guo W, Su Q, Yao D, Jiang J, Zhang J, Zhang Z et al. (2014). Decreased regional activity of default-mode network in unaffected siblings of schizophrenia patients at rest. *Eur.Neuropsychopharmacol*; 24:545-552.

Harrison PJ. (2015). Recent genetic findings in schizophrenia and their therapeutic relevance. *J Psychopharmacol*; 29(2):85-96.

Hirvonen J, van Erp TG, Huttunen J, Aalto S, Nagren K, Huttunen M, Lonnqvist J, Kaprio J, Hietala J, Cannon TD. (2005). Increased caudate dopamine D2 receptor availability as a genetic marker for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 62:371-378.

Hoff AL, Riordan H, O'Donnell DW, Morris L, DeLisi LE. (1992). Neuropsychological functioning of first-episode schizophreniform patients. *Am J Psychiatry*; 149:898-903.

Hovatta I, Varilo T, Suvisaari J, Terwilliger JD, Ollikainen V, Arajärvi R, Juvonen, H, Kokko-Sahin ML, Väisänen L, Mannila H. et al. (1999). A genome wide screen for schizophrenia genes in an isolated, Finnish population, suggesting multiple susceptibility loci. *Am. J. Hum. Genet.*; 65:1114-24.

Kleist K. (1937). Bericht über die Gehirnpathologie in ihrer Bedeutung für Neurologie und Psychiatrie. *Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie*; 158-93.

Kolomeets NS, Orlovskaya DD, Uranova NA. (2007). Decreased numerical density of CA3 hippocampal mossy fiber synapses in schizophrenia. *Synapse*; 61:615-21.

Kolomeets NS, Orlovskaya DD, Rachmanova VI, Uranova NA. (2005). Ultra structural alterations in hippocampal mossy fiber synapses in schizophrenia: a post-mortem morphometric study. *Synapse*; 57:47-55.

Kubicki M, Park H, Westin CF, Nestor PG, Mulkern RV, Maier SE, Niznikiewicz M, Connor EE, Levitt JJ, Frumin M, Kikinis R, Jolesz FA, McCarley RW, Shenton ME. (2005). DTI and MTR abnormalities in schizophrenia: Analysis of white matter integrity. *Neuroimage*; 26(4):1109-18.

<http://www.revneuropsi.com.ar>

ISSN: 1668-5415

Kwapil TR, Chapman JP, Chapman LJ, Miller MB. (1996). Deviant factory experiences as indicators of risk for psychosis. *Schizophr Bull*; 22:371–82.

Lawrie S, Whalley HC, Job D, Johnstone HC (2003). Structural and Functional Abnormalities of the Amygdala in Schizophrenia. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*; 985(1):445-460.

Lewis DA, Levitt P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annu Rev Neurosci*; 25:409–32.

Lieberman JA. (1999). Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? A clinical and neurobiological perspective. *Biol Psychiatry*; 46:729–39.

Lisman JE, Coyle JT, Green RW, Javitt DC, Benes FM, Heckers S, Grace AA. (2008). Circuit-based framework for understanding neurotransmitter and risk gene interactions in schizophrenia. *Trends Neurosci*; 31(5):234-42.

Mamah D, Conturo TE, Harms MP, Akbudak E, Wang L, McMichael AR, Gado MH, Barch DM, Csernansky JG. (2010). Anterior thalamic radiation integrity in schizophrenia: a diffusion-tensor imaging study. *Psychiatry Res*; 183(2):144-50.

Marenco S, Stein JL, Savostyanova AA, Sambataro F, Tan HY, Goldman AL, Verchinski BA, Barnett AS, Dickinson D, Apud JA, Callicott JH, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR. (2012). Investigation of anatomical thalamo-cortical connectivity and fMRI activation in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* ; 37:499–507.

Menon V. (2015). Salience network. *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. 2:597-611.

Mingoia G, Wagner G, Langbein K, Maitra R, Smesny S, Dietzek M, Burmeister HP, Reichenbach JR, Schlosser RG, Gaser C, Sauer H, Nenadic I. (2012). Default mode network activity in schizophrenia studied at resting state using probabilistic ICA. *Schizophr Res*; 138:143-9.

Minkowski E. (1980). *La Esquizofrenia. Psicopatología de los Esquizoides y los Esquizofrénicos*. Paidós. Buenos Aires , 83.

Moreno-De-Luca D, Mulle JG, Kaminsky E, Sanders SJ, Myers SM, Adam MP, Pakula AT, Eisenhauer NJ, Uhas K, Weik L, Guy L, Care ME, Morel CF, Boni C, Salbert BA, Chandrareddy A, Demmer LA, Chow EW, Surti U, Aradhya S, Pickering DL, Golden DM, Sanger WG, Aston E, Brothman AR, Gliem TJ, Thorland EC, Ackley T, Iyer R, Huang S, Barber JC, Crolla JA, Warren ST, Martin CL, Ledbetter DH. (2010). Deletion 17q12 is a recurrent copy number variant that confers high risk of autism and schizophrenia. *Am J Hum Genet.*; 87(5):618-30.

<http://www.revneuropsi.com.ar>

ISSN: 1668-5415

Murray RM, Sham P, Van Os J, Zanelli J, Cannon M, McDonald C. (2004). A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Res*; 71:405–416.

Palaniyappan L, Balain V, Radua J, Liddle PF. (2012). Structural correlates of auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.*; 137:169–73.

Popken GJ, Bunney Jr WE, Potkin SG, Jones EG. (2000). Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. *Proc Natl Acad Sci USA*; 97: 9276–80.

Price CJ, Friston KJ. (2001). Functional neuroimaging of neuropsychologically impaired patients. En *Handbook of Functional Neuroimaging of Cognition*, Cabeza R and Kingstone A (Eds). A Bradford Book, The MIT Press, Cambridge, MA, 379-99.

Qiu A, Zhong J, Graham S, Chia MY, Sim K. Combined analyses of thalamic volume, shape and white matter integrity in first-episode schizophrenia. *Neuroimage* 2009; 47(4):1163-1171.

Rajarethinam R, Upadhyaya A, Tsou P, Upadhyaya M, Keshavan MS (2007). Caudate volume in offspring of patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry*; 191(3) 258-259.

Roalf DR, Turetsky BI, Owzar K, Balderston CC, Johnson SC, Brensinger CM, Gur RE, Siegel SJ, Moberg PJ. (2006). Unirhinal olfactory function in schizophrenia patients and first-degree relatives. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*; 18:389–396.

Roth BL, Meltzer HY. (1995). The role of serotonin in schizophrenia, in *Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress*, Bloom FE and Kupfer DJ (Eds.). Raven Press, New York, 1215-28.

Rowland LM, Spieker EA, Francis A, Barker PB, Carpenter WT, Buchanan RW. (2009). White matter alterations in deficit schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*; 34(6):1514–22.

Saykin AJ, Shtasel DL, Gur RE, Kester DB, Mozley LH, Stafiniak P, Gur RC. (1994). Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 51(2):124-31.

Schmidt-Kastner R, van Os J, Steinbusch HWM, Schmitz C. (2006). Gene regulation by hypoxia and the neurodevelopmental origin of schizophrenia. *Schizophr Res*; 84:253–271.

Sekar A, Bialas AR, de Rivera H, Davis A, Hammond TR, Kamitaki N, Tooley K, Presumey J, Baum M, Van Doren V, Genovese G, Rose SA, Handsaker RE, Daly MJ, Carroll MC, Stevens B, McCarroll SA. (2016). Schizophrenia risk from complex variation of complement component 4. *Nature*; 530: 177–183.

Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, Pollak SD, LeMay M, Wible CG, Hokama H, Martin J, Metcalf D, Coleman M, McCarley RW. (1992). Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med.*; 327(9):604-12.

Tamminga C, Stan AD, Wagner AD. (2010). The hippocampal formation in schizophrenia. *Am J Psychiatry*;167:1178-93.

Tsuang M. (2000). Schizophrenia: genes and environment. *BiolPsychiatry*; 47:210-220.

Ure JA, Corral R, Wainwright E. (2018). Schizophrenia and Brain Networks. *Neuro Neurosurg.* doi: 10.15761/NNS.1000102, 1(1): 1-10.

Ure JA, D'Onofrio H. (1999). Ocular movements in psychiatric practice. *PartOne. Alcmeón*; 7(4): 333-362.

Van Buuren M, Vink M, Kahn RS. (2012). Default-mode network dysfunction and self-referential processing in healthy siblings of schizophrenia patients. *Schizophr Res*; 142:237–243.

Virupaksha HS, Kalmady SV, Shivakumar V, Arasappa R, Venkatasubramanian G, Gangadhar BN. (2012). Volume and asymmetry abnormalities of insula in antipsychotic-naïve schizophrenia: A 3-Tesla magnetic resonance imaging study. *Indian J PsycholMed*; 34(2):133-139.

Wagner G, Koch K, Schachtzabel C, Schultz C, Gaser C, Reichenbach JR, SauerH, Bär KJ, Schlösser RG. (2013). Structural basis of the fronto-thalamic dysconnectivity in schizophrenia: A combined DCM-VBM study. *NeuroimageClin*; 3:95-105.

Weinberger DR. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 44:660-669.

Wible CG, Anderson J, Shenton ME, Kricun A, Hirayasu Y, Tanaka S, Levitt JJ, O'Donnell BF, Kikinis R, Jolesze FA, McCarley RW. (2001). Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study. *Psychiatry Res*; 108(2):65–78.

Winterer G, Egan MF, Raedler T, Sanchez C, Jones DW, Coppola R, Weinberger DR. (2003). P300 and genetic risk for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*; 60(11):1158-67.

Young KA, Manaye KF, Liang C, Hicks PB, German DC. (2000). Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia. *BiolPsychiatry*; 47:944–53.

Yu Q, Allen EA, Sui J, Arbabshirani MR, Pearlson G, Calhoun VD. (2012). Brain connectivity networks schizophrenia underlying resting state functional magnetic resonance imaging. *Curr Top MedChem.* 12(21):2415-25.