



Clínica y Salud

ISSN: 1130-5274

clin-salud@cop.es

Colegio Oficial de Psicólogos de Madrid
España

Saiz Ruiz, Jerónimo; Vega Sánchez, Diego C. de la; Sánchez Páez, Patricia
Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia
Clínica y Salud, vol. 21, núm. 3, 2010, pp. 235-254
Colegio Oficial de Psicólogos de Madrid
Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=180615360004>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica
Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Bases Neurobiológicas de la Esquizofrenia

The Neurobiological Basis of Schizophrenia

Jerónimo Saiz Ruiz, Diego C. de la Vega Sánchez y Patricia Sánchez Páez
Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Cibersam, Irycis - Madrid - España

Resumen. Profundizar en el conocimiento de la neurobiología de la Esquizofrenia es un elemento clave para perfeccionar nuestra capacidad de diagnóstico e identificar futuros objetivos de tratamiento y con ello, mejorar el pronóstico de los pacientes. Los avances realizados se han centrado en las fases avanzadas de la enfermedad, pero los estadios iniciales están peor definidos. Sin embargo, gran parte de la investigación actual se centra en estas fases iniciales de la enfermedad con el objetivo de encontrar biomarcadores que nos permitan identificar a aquellos sujetos en riesgo de padecer la enfermedad que se pudieran beneficiar de intervenciones tempranas que previniesen o mitigasen futuras complicaciones. Para alcanzar estos objetivos es imprescindible avanzar en el conocimiento de los mecanismos biológicos que están en el origen de la enfermedad a través de diferentes ramas del conocimiento médico como la genética, neuroimagen o la neurofisiología.

Palabras clave: esquizofrenia, neurobiología, genética, neurotransmisión, neuroimagen.

Abstract. Improving our knowledge of the neurobiology of schizophrenia is a key element to improving its diagnosis and identifying future targets for treatment, and by doing so, improving patients' prognosis. The progress made thus far has been focused on the advanced stages of the disease, but the early stages are much less well defined. However, most of the present research is directed at the early stages of the disease, with the aim of finding biomarkers that would allow us to identify subjects at risk of the disease and who could benefit from early interventions to prevent or mitigate future complications. To achieve these objectives, it is essential to have a clearer understanding of the underlying biology through the different branches of medicine such as genetics, neuroimaging or neurophysiology.

Key words: schizophrenia, neurobiology, genetics, neurotransmission, neuroimaging.

Introducción

La investigación de la Esquizofrenia ha avanzado notablemente en el último siglo. Desde que Kraepelin acuñara el término de “demencia precoz” para referirse a esta enfermedad, han sido numerosos los avances que se han realizado en los distintos campos de la medicina en relación a la biología subyacente al trastorno. Pese a ello, la etiología y fisiopatología apenas han sido aclaradas. La historia de la investigación de la Esquizofrenia está llena de

pasos en falso y teorías abandonadas. Incluso en la actualidad, a pesar de las numerosas publicaciones anuales que se realizan son pocas las que aportan datos relevantes. Este artículo tiene como objetivo revisar los principales hallazgos realizados hasta la fecha y las teorías con más peso en la concepción actual de la enfermedad.

Genética de la Esquizofrenia

La Esquizofrenia es una enfermedad con una elevada heredabilidad. A pesar de que la investigación en este campo está siendo muy productiva, alcan-

La correspondencia sobre este artículo dirigirla al primer autor al E-mail: jsaiz@psiQUIARIA.com

zando avances importantes en poco tiempo, no hemos sido capaces de explicar la transmisión familiar de esta enfermedad.

Estudios en familiares

El que la Esquizofrenia tiene un componente genético es algo que no se puede dudar. Basta con pensar que la prevalencia en la población general se sitúa entre el 0,1% y el 1%, pero aumenta dramáticamente en los familiares de pacientes esquizofrénicos. En el gráfico 1 se recoge el riesgo estimado para desarrollar Esquizofrenia a lo largo de la vida en los familiares de pacientes esquizofrénicos, datos obtenidos a través de estudios sistemáticos realizados en Europa occidental desde 1920 (McGue y Gottesman, 1989).

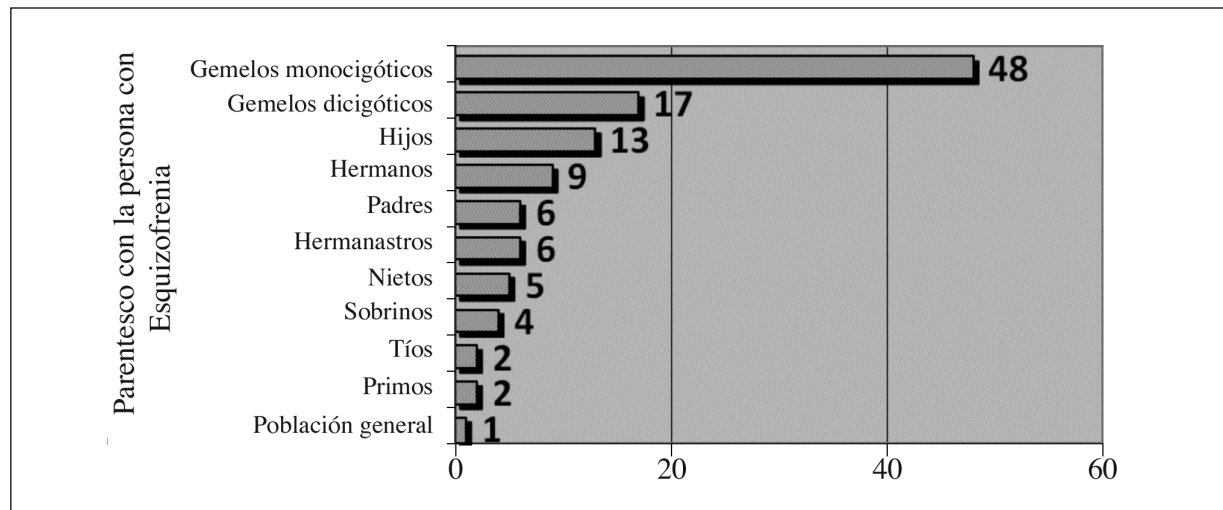
Como se ve en el gráfico, cuanto mayor es el grado de asociación familiar con un esquizofrénico, mayor es la posibilidad de desarrollar la enfermedad. Así por ejemplo, los primos o nietos de un esquizofrénico tienen un riesgo muy bajo, mientras que los gemelos univitelinos y los hijos de dos padres esquizofrénicos son los sujetos con mayor riesgo. Estos datos permiten concluir que cuanto mayor carga genética se comparte con un esquizofrénico, mayor es la posibilidad de desarrollar la enfermedad. Pudiera surgir la duda de si la mayor

agregación familiar se pudiera deber no tanto a la carga genética de las familias si no a los factores ambientales que rodean a estas familias. Para despejar estas sospechas se pueden recurrir a los estudios de gemelos y de adopción.

Estudios de gemelos

En estos estudios se compara si la presencia de un determinado rasgo (en nuestro caso la Esquizofrenia) es mayor en gemelos monocigóticos que en dicigóticos. Los gemelos monocigóticos comparten el 100% de su ADN, son genéticamente idénticos, mientras que los dicigóticos comparten el 50% de su ADN. Si un determinado rasgo se presenta con mayor concordancia en gemelos monocigóticos que en los dicigóticos podemos concluir que tiene un importante componente genético. Se han realizado numerosos estudios de gemelos, identificándose desde un principio una mayor concordancia en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos (Ban y cols, 1982; Kendler, 1983; Kringlen, 1976; Portin y Alanen, 1997; Kallmann, 1994), con cifras que oscilaban entre una concordancia en monocigóticos del 27% al 69%, y en dicigóticos del 5% al 31%. A pesar de la poca consistencia entre los resultados de los distintos estudios (que se explica por la existencia de diferencias en los criterios diagnósticos elegi-

Gráfico "Riesgo de presentar Esquizofrenia" Modificado de Gottesman (Gottesman y cols, 1991)



dos y por la variabilidad en los tamaños muestrales), siempre se obtuvieron mayores tasas de concordancia en los gemelos monocigóticos que en los dicigóticos. Aunque estos estudios permiten inferir la importancia del componente genético, sigue sin aclarar el papel que el ambiente juega en la aparición de la enfermedad. Es por esto la enorme importancia de los estudios de adopción.

Estudios de adopción

Estos estudios son una herramienta muy útil para diferenciar la influencia del componente genético de los factores ambientales en la transmisión de una determinada enfermedad. Mientras que en los estudios de gemelos el ambiente no varía, en los de adopción podemos comparar distintos tipos de ambientes en sujetos con una predisposición genética similar. De este modo pueden ayudar a esclarecer si son factores genéticos o ambientales los que intervienen en el desarrollo de la enfermedad. El primer estudio de adopción lo realizó Heston en 1966 en los Estados Unidos. Durante 30 años realizó seguimiento a un grupo de 47 pacientes, hijos de madres esquizofrénicas adoptados al nacer, y lo comparó con otro grupo control de 50 pacientes adoptados al nacer hijos de madres sanas. Mientras que en el grupo de los hijos de esquizofrénicas la prevalencia de la enfermedad fue de 11% (5 pacientes), en los controles no hubo ningún caso de Esquizofrenia (Heston, 1966). Estos resultados se han podido replicar en numerosos estudios posteriores (Tienari et al., 1987; Tienari y Wynne, 1994; Kety, 1976; Kety, 1983; Wender et al., 1977), lo que permite concluir la importancia del componente genético en el desarrollo de la Esquizofrenia, si bien queda claro que no es el único agente causal y que el ambiente juega un papel importante.

Estudios de ligamiento

Una vez se ha tenido la sospecha de que una enfermedad tiene una etiología genética, el siguiente paso es intentar identificar dicho gen. La finalidad de los estudios de ligamiento es averiguar si un

determinado gen, o varios genes, se asocian a la presencia o no de una enfermedad. Para establecer esta relación se utilizan marcadores genéticos localizados en la región cromosómica de interés (donde sospechamos que se localiza el gen responsable de la enfermedad), y vemos cómo se transmite a lo largo de varias generaciones de una misma familia que sufra la enfermedad a estudiar. Si la enfermedad y el marcador genético se transmiten juntos, podemos afirmar que en esa región existe un gen que interviene en la aparición de la enfermedad. Los estudios de ligamiento son muy útiles en enfermedades causadas por un solo gen, pero tienen unos resultados más limitados en enfermedades como la Esquizofrenia, en la que se cree intervienen varios genes. Esto ha provocado resultados contradictorios en el pasado al comparar los distintos estudios. Para corregir esto se ha recurrido a una herramienta estadística, el *Lod Score* que expresa la probabilidad de que el gen y el marcador se transmitan juntos frente a la probabilidad de que no lo hagan. De esta forma los estudios de ligamiento han ganado en potencia y han permitido concluir que, si bien no existe un gen concreto que se asocie de forma indiscutible a la Esquizofrenia, sí que hay determinados genes que juegan un papel importante en la aparición de la misma. Hasta la fecha, se han publicado más de 35 estudios de ligamiento y han aparecido señales de ligamiento significativas tanto en estudios individuales como en meta análisis (Segurado et al., 2003; Lewis et al., 2003; Badner y Gershon, 2002). En concreto, las regiones que con más fuerza se asocian a la Esquizofrenia son 1p, 2q, 3p, 5q, 6p, 8p, 10q, 16p (Ng et al., 2009), aunque constantemente aparecen nuevos estudios que proponen nuevas localizaciones (para obtener información actualizada consultar <http://www.schizophreniaforum.org/res/sczgene/default.asp>).

Estudios de asociación

El procedimiento consiste en comparar la frecuencia de alelos de un polimorfismo concreto en individuos no emparentados afectados por una misma enfermedad, con la frecuencia de presentación en individuos sanos de la misma población. La

principal ventaja respecto al resto de los estudios es que permiten identificar a genes que confieren un riesgo moderado de una enfermedad (Risch y Merikangas, 1996). Un primer procedimiento en los estudios de asociación es determinar los “genes candidatos” a investigar: genes que por su localización en regiones cromosómicas identificadas en estudios de ligamiento (genes candidatos posicionales), o porque estén implicados en alguna hipótesis fisiopatológica (genes candidatos funcionales), se cree pueden estar implicados en la aparición de la enfermedad. Un ejemplo de estos últimos son los genes implicados en el sistema dopaminérgico. Posteriormente, los avances técnicos permitieron dar un paso más, con estudios en los que siguiendo un modelo de casos y controles se estudia el genoma completo de pacientes y controles sanos en búsqueda de variaciones en su material genético, los GWAS (*Genome-Wide Association Studies*). En los últimos años se han realizado numerosos estudios. Los genes que hasta la fecha han acumulado una mayor evidencia de asociación con la Esquizofrenia son los que se presentan en la tabla 1, si bien las aportaciones de nuevos marcadores son continuas.

Factores de riesgo/ambientales

Aún habiéndose producido importantes avances en el conocimiento de esta enfermedad, podemos seguir afirmando, como se hacía hace diez años, que aunque sabemos que la heredabilidad de la Esquizofrenia es sustancial, la etiología de la misma está mal explicada en estos momentos (Cardno y Gottesman, 2000). A pesar de la importancia del componente genético en el origen de la Esquizofrenia, el efecto de los genes puede depender además

de la interacción entre ellos, de la interacción con agentes ambientales, tanto biológicos como psicosociales (Brown, 2006; Spauwen et al., 2006; van Os et al., 2005). A continuación se exponen algunos factores ambientales que se han relacionado con la etiología de la Esquizofrenia:

Estación de nacimiento: los individuos con Esquizofrenia tienen mayor probabilidad de haber nacido en los meses de invierno, con un riesgo relativo del 10% para los nacidos en invierno frente a los nacidos en verano (Bembenek, 2005). Este dato está fuertemente relacionado con el hecho de que los pacientes cuyas madres se encontraban en el segundo trimestre de embarazo durante una epidemia de gripe, tienen más riesgo de desarrollar Esquizofrenia (Brown, 2006).

Infecciones: además de la gripe, se han implicado otras infecciones que supuestamente, pudieran influir en el desarrollo del sistema nervioso central (Pérez Nevot et al., 2007) tanto durante el embarazo como en los primeros años de vida: la rubeola en el primer trimestre (Brown et al., 2001), polio en el segundo trimestre (Suvisaari et al., 1999), varicela en el nacimiento (Torrey et al., 1988), herpes virus (Buka et al., 2008), o de meningitis durante la infancia (Abraham et al., 2005).

Complicaciones perinatales: estas complicaciones pueden referirse tanto al embarazo, al parto como al desarrollo fetal (Hultman et al., 1999). La presencia de complicaciones obstétricas perinatales aumenta la vulnerabilidad a la Esquizofrenia, (siendo el riesgo relativo de padecer Esquizofrenia en estos sujetos de 2) (Verdoux y Sutter, 2002; Geddes et al., 1999). Por otro lado, las complicaciones obstétricas son más frecuentes en las madres de edad avanzada (Lopez-Castroman et al., 2010), lo que explicaría la relación entre madres mayores e hijos esquizofrénicos.

Tabla 1 Genes con máxima evidencia citados en el www.schizophreniaforum.org en Julio de 2010

#	Gen	Etnia	Polimorfismo	#	Gen	Etnia	Polimorfismo
1	<u>PGBD1</u>	Todas	rs13211507	8	<u>HTR2A</u>	Caucásica	rs6311
2	<u>NRGN</u>	Todas	rs12807809	9	<u>RELN</u>	Caucásica	rs7341475
3	<u>NOTCH4</u>	Todas	rs3131296	10	<u>MDGA1</u>	Todas	rs11759115
4	<u>PDE4B</u>	Todas	rs910694	11	<u>CCKAR</u>	Todas	rs1800857
5	<u>TCF4</u>	Todas	rs9960767	12	<u>DRD4</u>	Asiática	rs1800955
6	<u>DAOA</u>	Asiática	rs778293	13	<u>DRD1</u>	Todas	rs4532
7	<u>TPH1</u>	Todas	rs1800532	14	<u>APOE</u>	Caucásica	APOE_e2/3/4

Edad de los padres: además de la ya mencionada edad de la madre, otros estudios han encontrado una relación entre la edad avanzada parental y la Esquizofrenia (Zammit et al., 2003; Malaspina et al., 2001; Byrne et al., 2003). Sin embargo, en un meta análisis reciente se ha puesto de manifiesto que los padres de edad avanzada, independientemente del sexo, tienen más riesgo de tener hijos con Esquizofrenia, y que este riesgo también es mayor en los padres jóvenes menores de 25 años (Miller et al., 2010).

Cannabis: cada vez hay una mayor evidencia de la aparición de Esquizofrenia en consumidores de cannabis (Le Bec et al., 2009; Sevy et al., 2010; Dragt et al., 2010; Fernandez-Espejo et al., 2009; Wilson y Cadet, 2009). En los últimos años se ha llegado a identificar al Delta9-THC como el principio activo del cannabis con más poder para producir psicosis (Di et al., 2009).

Residencia urbana: el riesgo de presentar Esquizofrenia es mayor en aquellos que nacen o crecen en áreas urbanas (van Os et al., 2005). Si bien se desconoce el mecanismo etiopatogénico, se postula que sería la acción de factores biológicos y sociales más predominantes en los ambientes urbanos lo que estaría detrás de este fenómeno, actuando de forma sinérgica con la predisposición ambiental. Como candidatos potenciales encontramos la contaminación, el uso de tóxicos (cannabis) o la exclusión social (Kelly et al., 2010).

Etnia, inmigración y estrés psicosocial: al estudiar la aparición de la Esquizofrenia en inmigrantes africanos o caribeños en el Reino Unido y Holanda, así como en sus descendientes, se observó que tenían tasas 10 veces mayores que la población general. Sin embargo, estas tasas no están tan elevadas en los inmigrantes de piel no oscura ni en sus descendientes, lo que descarta que sea un efecto relacionado con la inmigración. Dado que las tasas de Esquizofrenia en sus países de origen tampoco eran superiores, parece ser un fenómeno relacionado con el estrés psicosocial de ser negro en poblaciones blancas (Eaton y Harrison, 2000).

Neurotransmisión y circuitos en Esquizofrenia

El mecanismo neuroquímico de la Esquizofrenia

permanece desconocido en nuestro tiempo. La hipótesis Dopaminérgica ha sido la más aceptada, sin embargo, resulta insuficiente para explicar toda la fenomenología de esta enfermedad y existen hallazgos que implican otros sistemas de neurotransmisión.

Hipótesis Dopaminérgica

Esta hipótesis sostiene que los síntomas de la Esquizofrenia se deben a un exceso de dopamina o a una elevada sensibilidad a este neurotransmisor (Matthysse, 1974). Se formuló tras el descubrimiento de que los antipsicóticos efectivos en la Esquizofrenia eran antagonistas de los receptores dopaminérgicos (Carlsson y Lindqvist, 1963) y tras la observación de que los agentes liberadores de dopamina podían producir síntomas psicóticos (Rotrosen et al., 1979; Thompson et al., 2004; Lieberman et al., 1987). Las principales vías dopaminérgicas cerebrales que nos interesa señalar son:

Mesolímbica: Proyecta desde el área tegmental ventral del mesencéfalo a ciertas áreas límbicas, como el núcleo *accumbens*, que forma parte del circuito de recompensa. Teóricamente la hiperactividad dopaminérgica de esta vía explicaría la producción de los síntomas positivos en las psicosis. Además, este circuito es importante para la regulación de las respuestas emocionales, la motivación, el placer y la recompensa, por lo que una disfunción a este nivel, podría explicar parte de los síntomas negativos observados en la Esquizofrenia. En este caso, existiría un déficit en la función dopaminérgica. Quizás, la mayor incidencia de abuso de sustancias en la Esquizofrenia, podría explicarse como un intento de potenciar la función deficitaria de este sistema de recompensa o centro del placer mesolímbico (Grace, 1993; Grace, 1991a). Por otro lado, la hiperactividad de las neuronas dopaminérgicas de esta vía puede desempeñar un papel en las conductas agresivas y hostiles de la Esquizofrenia, sobre todo si se asocia a un control serotoninérgico errático.

Mesocortical: Proyecta desde el área tegmental ventral a córtex prefrontal ventromedial y dorsolateral. Los haces que conectan con el córtex ventrome-

dial, se han relacionado con funciones de regulación de emociones y afectividad, por lo que, un déficit dopaminérgico en esta vía podría explicar parte de los síntomas negativos y afectivos observados en la Esquizofrenia. Por otro lado, los haces que proyectan al cortex dorsolateral se relacionan con la regulación de funciones cognitivas, por lo que algunos de los síntomas negativos y cognitivos de la Esquizofrenia pueden ser debidos a un déficit de actividad dopaminérgica a este nivel (Cropley et al., 2006).

Nigroestriada: Proyecta desde la sustancia negra del troncoencéfalo a los ganglios basales o estriado. Esta vía forma parte del sistema extrapiramidal y desempeña un papel clave en el control de los movimientos motores. En la Esquizofrenia no tratada, esta vía puede estar relativamente preservada. Sin embargo, las sustancias que bloquean los receptores de dopamina D2 en esta vía, reproducen trastornos de movimiento como la enfermedad de Parkinson (con temblor, rigidez y acinesia/bradicinesia), acatisia y distonía, provocados por la deficiencia de dopamina a este nivel. Cuando la dopamina está en exceso en esta vía, se producen movimientos hiperkinéticos como corea, tics o discinesias. Un ejemplo sería la discinesia tardía inducida por neurolepticos que puede aparecer por el bloqueo crónico de estos receptores en esta vía nigroestriada.

Tuberoinfundibular: Constituida por las neuronas que proyectan desde el hipotálamo a la hipófisis anterior, mediando en funciones neuroendocrinas. Regula la secreción de prolactina a la circulación sanguínea inhibiendo su liberación. Al recibir tratamiento con fármacos que bloquean los receptores dopaminérgicos D2 en esta vía se elevan los niveles de prolactina, pudiendo surgir efectos secundarios (galactorrea, amenorrea y disfunción sexual). En pacientes con Esquizofrenia que no reciben tratamiento antipsicótico se considera normal el funcionamiento de esta vía.

La hipótesis con más aceptación conceptual ha sido la dopaminérgica, a pesar de lo cual, el grueso de los datos que la apoyan son indirectos (efecto psicotizante de sustancias dopaminérgicas y efecto antipsicótico de fármacos antidopaminérgicos) (Keshavan et al., 2008). En la versión revisada de la hipótesis dopaminérgica, se propone que la

Esquizofrenia se asociaría a una disregulación en la transmisión dopaminérgica: por un lado se observaría una hiperfunción dopaminérgica subcortical en las proyecciones mesolímbicas, que resultaría en la hiperestimulación de los receptores D2 con aparición de sintomatología positiva. Por otro lado, una hipofunción en las proyecciones dopaminérgicas mesocorticales al córtex prefrontal, que resulta en la hipoestimulación de los receptores D1 con la consecuente sintomatología negativa, afectiva y cognitiva. Sin embargo, las vías dopaminérgicas nigroestriada y tuberoinfundibular permanecerían relativamente preservadas (Davis et al., 1991; Laruelle et al., 2003).

Para poder explicar la complejidad de la Esquizofrenia se han propuesto teorías basadas en la alteración del sistema dopaminérgico donde pueden tener cabida alteraciones en otros sistemas de neurotransmisión. En este contexto se desarrolló la teoría de la constricción de los límites de tolerancia a la dopamina, donde se plantea la coexistencia de situaciones de hiperdopaminergia e hipodopaminergia relativa por una alteración de la modulación de la actividad de este neurotransmisor (Ashcroft et al., 1981; Grace, 1991b). Esta modulación dependería de otros neurotransmisores y de la interacción de los diferentes receptores dopaminérgicos, existiendo mecanismos moduladores de compensación homeostática, que implican disminución o aumento de receptores dopaminérgicos en función de la concentración existente de dopamina en la hendidura sináptica. De este modo, cuando existe un exceso de concentración de dopamina en la hendidura sináptica, se produce una disminución de receptores y a la inversa. En condiciones normales, en respuesta a estímulos como el estrés, el disparo neuronal de dopamina se produce de manera fásica, inmediata, siendo ésta rápidamente reincorporada sin dar lugar a la mediación del mecanismo de homeostasis descrito. Sin embargo, en reposo la dopamina se libera de manera tónica a la hendidura sináptica, manteniéndose más tiempo, dando lugar a la activación de los mecanismos de compensación homeostática reguladores de la densidad de receptores. Esta liberación tónica de dopamina se mantendría gracias a la actividad de la corteza cerebral, que a través de proyecciones glutamatérgicas corticosubcorticales conse-

guiría un tono dopaminérgico adecuado (Grace, 1991b).

La disregulación dopaminérgica subcortical observada en la Esquizofrenia podría ser secundaria al fracaso de la corteza prefrontal (Weinberger y Lipska, 1995; Grace, 1991b; Lewis y Levitt, 2002). Así, Carlsson describe un modelo en el que la corteza prefrontal modularía la actividad cerebral del cerebro medio mediante una vía activadora, constituida por proyecciones glutamatérgicas hacia las neuronas dopaminérgicas; y otra vía inhibitoria mediante proyecciones glutamatérgicas hacia las interneuronas gabaérgicas (Carlsson y Lindqvist, 1963). Según el modelo de Grace, en la Esquizofrenia existiría una hipoglutamatergia corticosubcortical, con lo que la liberación tónica de dopamina estaría disminuida, disminuyendo su concentración en la hendidura sináptica. Consecuentemente a esta disminución, se activarían mecanismos homeostáticos de hipersensibilidad dopaminérgica, generando una hiperactivación dopaminérgica postsináptica en respuesta a una actividad dopaminérgica fásica (Grace, 1991b).

Hipótesis Glutamatérgica

Los mecanismos propuestos para explicar la mediación del glutamato en la Esquizofrenia encuentran su fundamento en la neurotoxicidad inducida por este neurotransmisor y su interacción con la dopamina (Coyle, 2006). El glutamato es un neurotransmisor excitatorio capaz de actuar sobre cualquier neurona cerebral. Existen cinco vías glutamatérgicas específicas, con relevancia en la fisiopatología de la Esquizofrenia.

Vías corticotroncoencefálicas: Vía descendente que tiene un papel esencial en la regulación de liberación de neurotransmisores. Se proyecta desde las neuronas piramidales del cortex prefrontal a centros del troncoencefalo:

- Núcleos del rafe: responsables de la neurotransmisión serotoninérgica.
- *Locus coeruleus*: encargado de la neurotransmisión noradrenérgica
- Sustancia negra: con neurotransmisión dopaminérgica.

- Área tegmental ventral: con neurotransmisión dopaminérgica. Actúa indirectamente en este área a través de interneuronas inhibitorias gabaérgicas, frenando de esta manera la vía dopaminérgica mesolímbica con una inhibición tónica de la liberación de dopamina.

Tras varias observaciones, se desarrolló una hipótesis en la que los receptores NMDA, específicamente en las proyecciones corticoencefálicas, podrían ser hipoactivos en la Esquizofrenia, resultando una hiperactividad dopaminérgica mesolímbica con aparición de sintomatología positiva (Javitt y Zukin, 1991; Javitt y Coyle, 2004; Pariente et al., 2004). Asimismo, se observó que cuando los receptores NMDA son hipofuncionantes debido a la acción del antagonista fenciclidina (PCP), además de los síntomas positivos descritos aparecían síntomas negativos, cognitivos y afectivos típicos de la Esquizofrenia. Esto se debe a que las neuronas glutamatérgicas córtico-troncoencefálicas actúan como un acelerador de las neuronas dopaminérgicas mesocorticales, a diferencia de las neuronas glutamatérgicas córtico-troncoencefálicas sobre las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas, donde actúan por medio de interneuronas gabaérgicas como antes se ha señalado. Es por ello, que la hipofunción del receptor NMDA en las proyecciones córtico-troncoencefálicas conllevaría una hipoactividad en la vía mesocortical dopaminérgica, explicando de esta manera la aparición de síntomas negativos, afectivos y cognitivos en la Esquizofrenia (Coyle et al., 2003; Tsai y Coyle, 2002).

Vía córtico-estriada y córtico-accumbens y vías tálamocorticales: Las dos primeras forman parte del brazo descendente del haz córtico-estriado-tálamo-cortical (CSTC), mientras que las terceras constituyen el brazo ascendente de vuelta del mismo. Habitualmente las proyecciones glutamatérgicas descendentes finalizan sobre neuronas gabaérgicas en el estriado, que a su vez proyectan al tálamo creando un filtro sensorial.

La hipofunción del receptor NMDA en los haces CSTC provoca la reducción de la función inhibitoria del filtro talámico, lo que puede dar lugar a un exceso de información sensorial en el córtex, apareciendo de esta manera síntomas positivos de la Esquizo-

frenia. Además de esto, cabe señalar el efecto de la hiperactividad dopaminérgica mesolímbica explicado con anterioridad, que en los haces CSTC reduce aun más la efectividad del filtro talámico, haciendo que demasiada información escape al córtex cerebral de manera difusa, contribuyendo de esta manera a la producción de alucinaciones y otros síntomas corticales como los negativos, afectivos y cognitivos.

Vías corticotalámicas: Es una vía glutamatérgica que aporta entradas sensoriales al tálamo desde el córtex. Una hipofunción de los receptores de NMDA a este nivel provoca una disregulación de la información que llega al córtex debido a una sobrecarga y malfuncionamiento de las entradas glutamatérgicas corticales directamente desde el filtro talámico.

Vías corticocorticales: Las neuronas piramidales se conectan entre sí mediante glutamato. Teniendo en cuenta la hipótesis de la Esquizofrenia del receptor glutamatérgico hipofuncionante, existiría una comunicación corticocortical disfuncional caótica, pudiendo dar lugar a la aparición de síntomas de Esquizofrenia.

Por último, hacer mención a la hipótesis excitotóxica de la Esquizofrenia que propone la neurodegeneración como resultado de una excesiva neurotransmisión excitadora glutamatérgica, para explicar el curso en declive de esta enfermedad. Esta excitotoxicidad parece ser la vía final común de muchos trastornos neurodegenerativos neuropsiquiátricos. Se cree que la actividad glutamatérgica excitadora normal se altera, comenzando un proceso patológico de sobreexcitación que puede acompañarse de diversos síntomas, y que finalmente conlleva a la muerte neuronal. La excitación neuronal limitada mediada por los receptores NMDA de glutamato es necesaria para la potenciación a largo plazo, formación de memoria y sinaptogénesis, siendo útil para llevar a cabo el podado dendrítico que trata de deshacerse de la materia cerebral muerta (Goff y Wine, 1997; Konradi y Heckers, 2003).

Podemos concluir que la hipofunción glutamatérgica podría servir de nexo entre distintos modelos etiopatogénico, como la teoría dopaminérgica, el neurodesarrollo; la plasticidad sináptica disfuncional y la hipótesis degenerativa.

Hipótesis Serotoninérgica

Las hipótesis que implican a la serotonina en la Esquizofrenia, señalan su papel trófico en el neurodesarrollo, su interacción con el sistema dopaminérgico y los efectos de la serotonina en la corteza prefrontal a través de sus receptores 5HT_{2A} (Kapur y Remington, 1996). En los últimos años se ha sugerido un aumento del tono serotoninérgico central en los pacientes con Esquizofrenia (Abel et al., 1996; Monteleone et al., 1999). Diversos autores han sugerido que la sintomatología negativa de la Esquizofrenia reflejaría en parte, una hipofunción dopaminérgica en la corteza prefrontal, debida al efecto inhibitorio que tendría la serotonina a ese nivel (Weinberger y Berman, 1988; Weinberger y Lipska, 1995; Davis et al., 1991). Es por ello, que los fármacos inhibidores de la función serotoninérgica desinhibirían la transmisión dopaminérgica en el córtex prefrontal, mejorando la clínica negativa (Kapur y Remington, 1996; Sepehry et al., 2007).

Sistema Colinérgico

La administración de agonistas colinérgicos provoca un aumento de sintomatología negativa en los pacientes con Esquizofrenia y una aparición de estos síntomas en los sanos (Peralta y Cuesta, 1995), sosteniendo algunos autores, que la hiperactividad colinérgica media en la sintomatología negativa de la Esquizofrenia (Tandon y Greden, 1989; Davis et al., 1991).

Sistema Gabaérgico

Estudios *postmortem* de pacientes con Esquizofrenia han encontrado niveles reducidos en el cortex prefrontal de la descarboxilasa del ácido glutámico, que es el indicador de la síntesis de GABA (Lewis et al., 2005). Además, los receptores de GABA estarían regulados al alza como mecanismo compensador a los menores niveles de GABA (Jarskog et al., 2007).

Otros sistemas

Además de los sistemas de neurotransmisión señalados anteriormente, la Esquizofrenia se ha relacionado con el ácido gamma-aminobutírico (GABA), neuropéptidos, receptores adrenérgicos y mensajeros secundarios.

Hipótesis del Neurodesarrollo

Actualmente la investigación tiende a plantear la Esquizofrenia como una enfermedad del neurodesarrollo, en la que el proceso patológico ocurriría durante el desarrollo cerebral mucho antes que las manifestaciones clínicas (Yui et al., 1999; Laruelle et al., 2003). Los eventos del desarrollo incluyen diferenciación y migración de precursores neuronales, proliferación de dendritas y axones, muerte celular programada o apoptosis y poda sináptica (Ashe et al., 2001).

La teoría del neurodesarrollo postula que, al menos una parte de los esquizofrénicos tendrían un trastorno como resultado de una alteración producida durante el periodo del neurodesarrollo y cuyo origen sería genético, ambiental o por una combinación de ambos. Dicha lesión temprana interactuaría con el proceso de maduración normal del cerebro, sobre todo en áreas corticales relacionadas con la respuesta a situaciones de estrés en el adulto, lo cual daría lugar a la aparición de los síntomas tras un pequeño periodo silente en la adolescencia tardía y en los adultos jóvenes (Lewis y Levitt, 2002). Este modelo lo que postula es que una predisposición genética aunada a agentes ambientales tempranos (infecciones virales y procesos inmunológicos entre otros) produciría alteraciones en el neurodesarrollo que llevarían a un control cortical deficiente de la actividad dopaminérgica subcortical y el estrés lo que haría sería sensibilizar este sistema, que ya está funcionando mal desde el primer día, para en algún momento producir lo que nosotros conocemos como episodio psicótico.

El daño neuronal también podría estar mediado por procesos de excitotoxicidad, genéticamente programados o provocados ambientalmente. Si estos procesos ocurren en etapas tempranas del desarrollo,

antes de que las conexiones sinápticas se completen, provocan un estado de desconectividad del córtex cerebral que da lugar a síntomas de Esquizofrenia (Stephan et al., 2006). Así, algunos autores afirman que la ausencia de gliosis en las cortezas cerebrales de los pacientes con Esquizofrenia no descarta un proceso neurodegenerativo, pues podría haber una pérdida neuronal por apoptosis (Lieberman, 1999).

Neuroimagen Estructural

Las pruebas de neuroimagen estructural constituyen una excelente herramienta para el conocimiento de las alteraciones neuroanatómicas presentes en la Esquizofrenia de una manera no invasiva. Entre ellas encontramos la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM), con ciertas ventajas respecto a la primera, entre otras una capacidad de resolución de la imagen más alta. No obstante, y a pesar del desarrollo de las nuevas técnicas empleadas en neuroimagen funcional, los hallazgos no han aportado avances relevantes en cuanto a su aplicación en el diagnóstico clínico de la Esquizofrenia. Los datos obtenidos en investigación hasta el momento actual, muestran una enorme heterogeneidad en las alteraciones estructurales presentes en los pacientes con Esquizofrenia, lo que parece reflejar la gran variabilidad clínica de esta enfermedad. A pesar de que se ha avanzado mucho en este campo, los resultados no son del todo concluyentes, en parte por los problemas metodológicos a la hora de delimitar el concepto de Esquizofrenia. En la Tabla 2 se muestra un resumen de las conclusiones de una exhaustiva revisión de 118 estudios caso-control en Esquizofrenia, realizados con RM (Dye et al., 1999; McCarley et al., 1999).

Los diferentes estudios apuntan hacia la implicación en la neuropatología de la Esquizofrenia, de varias estructuras:

Ventrículos laterales: Se observa con una unanimidad de los estudios prácticamente completa, un aumento del volumen ventricular cerebral como hallazgo inespecífico, desconociendo por el momento su significación (Dye et al., 1999; Wright et al., 2000; Kapur et al., 2000). Esta alteración ha sido detectada ya en las primeras fases de la enfermedad,

Tabla 2. Resultados neuroimagen estructural

Estructura estudiada	Hallazgo	Frecuencia de replicado
Volumen cerebral total	Sin alteraciones	81%
Ventrículos laterales	Aumentados	77%
Lóbulo temporal	Volumen disminuido	62%
Estructuras lóbulo temporal medial (hipocampo, amígdala, giro parahipocampal)	Volumen disminuido	77%
Lóbulo frontal	Volumen disminuido	55%
Sustancia gris cortical	Reducción de volumen en áreas específicas	86%

por lo que no puede ser atribuida al efecto de la cronicidad o a la exposición a la medicación (Andrea-sen et al., 1990). Este aumento de volumen se observa especialmente en sus astas frontales y temporales (Shenton et al., 2001; Lawrie y Abuk-meil, 1998).

Sistema límbico y áreas temporolímbicas: Para algunos autores, las alteraciones del lóbulo temporal son los hallazgos más consistentes en la Esquizofrenia (Crow, 1990), mientras que para otros lo son las reducciones bilaterales del hipocampo, hallazgo que suele estar presente en los pacientes sin déficit (Liddle et al., 1994; Buchanan et al., 1993). Numerosos estudios coinciden en que en la Esquizofrenia existe una disminución de volumen del complejo hipocampo-amígdala y giro temporal superior (Nelson et al., 1998; Wright et al., 2000; Matsumoto et al., 2001). Así como una disminución de la sustancia blanca de los lóbulos temporales y giro parahipocampal (Sanfilipo et al., 2000; Wright et al., 2000).

Córtex prefrontal: Se observa una reducción significativa del volumen total de la sustancia gris prefrontal en primeros episodios de pacientes con Esquizofrenia en comparación con controles sanos (Wible et al., 2001).

Volumen total cerebral: Se observa una disminución del volumen cerebral asociado al ensanchamiento de los surcos corticales, sin que existan diferencias interhemisféricas (Kleinschmidt et al., 1994). Diversos autores coinciden en que las regiones más afectadas de la corteza son las áreas prefrontal y temporal (Wright et al., 2000).

Tálamo: Debido a la implicación de esta estructura en el procesamiento de la información sensorial, el estudio de las alteraciones a este nivel tiene un interés especial. Aunque los resultados obtenidos hasta el momento son contradictorios, hay numero-

sos estudios que apuntan hacia la reducción del volumen del tálamo como uno de los posibles sustratos en la etiopatogenia de esta enfermedad (Andreasen et al., 1990; Wright et al., 2000; Andrea-sen et al., 1994; Ettinger et al., 2001; Flaum et al., 1995; Gur et al., 1998).

Ganglios de la base: Se observa el aumento de volumen de estructuras como el nucleo caudado, el putamen y el pálido en los pacientes esquizofrénicos respecto a los controles sanos (Wright et al., 2000). Sin embargo, estas diferencias volumétricas detectadas parecen relacionarse con la medicación neuroléptica. Así, el aumento del volumen en el caudado se ha relacionado con el tratamiento con antipsicóticos típicos, mientras que este aumento revertiría cuando se sustituyen éstos por los antipsicóticos de segunda generación (Corson et al., 1999; Scheepers et al., 2001).

Hipófisis: En un estudio realizado con pacientes con Esquizofrenia activa, se observa un mayor tamaño hipofisario, lo que sugiere una activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal en las fases activas de la enfermedad, respecto a pacientes con enfermedad más cronicada, en los que se encuentra disminuido, como consecuencia de repetidos episodios de hiperactividad del eje (Pariante et al., 2004).

Neuroimagen funcional

La aplicación de técnicas de neuroimagen funcional como la tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y resonancia magnética funcional (RMf), en el estudio de la biología de la Esquizofrenia, ha posibilitado la investigación de cuestiones que nos ayudan a entender la fisiopatología de esta enfermedad. A pesar de las dificultades

para extraer conclusiones sobre los hallazgos obtenidos, debido en parte a los diversos problemas metodológicos, muchos de los trabajos relacionan de forma clara la etiopatogenia de la enfermedad con alteraciones de los lóbulos frontal y temporal, así como con los circuitos de conexión frontotemporales (Meyer-Lindenberg et al., 2005). Así por ejemplo, se ha observado en diferentes estudios de la función cerebral una falta de activación del cortex prefrontal dorsolateral cuando se somete a tareas cognitivas. Respecto a la región temporal los estudios publicados son menos consistentes, encontrándose trabajos que hablan a favor de una hiperactividad, otros que lo hacen a favor de la hipoactividad, y otros que no hayan datos significativos (Zakzanis et al., 2000; Davidson y Heinrichs, 2003).

La neuroimagen funcional de circuitos en pacientes con Esquizofrenia sugiere que el procesamiento de información es anómalo en áreas clave del cerebro vinculadas a los síntomas específicos de este trastorno. De este modo, puede demostrarse la vinculación de síntomas cognitivos al córtex prefrontal dorsolateral y la relación entre los síntomas de disregulación emocional con la amígdala. Sin embargo, encontramos hallazgos discordantes en los diferentes estudios y posiblemente la mejor explicación para justificarlos es que la disfunción cortical en la Esquizofrenia es probablemente más complicada que una simple hiperactivación o hipoactivación de los circuitos, pudiéndose describir mejor como una pérdida de sincronía (Winterer y Weinberger, 2004). Por otro lado, señalar que las pruebas de neuroimagen funcional tienen el potencial de desenmascarar endofenotipos biológicos clínicamente silentes en hermanos no afectados de pacientes con Esquizofrenia que comparten algunos de los mismos genes de riesgo, pero no los suficientes para desarrollar la enfermedad. Asimismo, la neuroimagen funcional también tiene el potencial de desenmascarar endofenotipos biológicos silentes en pacientes presintomáticos destinados a desarrollar la enfermedad en un futuro (Fusar-Poli y Borgwardt, 2007).

Neurofisiología

Esta rama de la medicina permite estudiar la acti-

vidad eléctrica cerebral bien en reposo o durante la realización de ciertos ejercicios. Estos estudios permiten la obtención de biomarcadores que reflejan el estado de diferentes regiones cerebrales, así como aportar datos para la formulación de hipótesis que impliquen determinadas localizaciones o sistemas de neurotransmisión.

Electroencefalografía

Es el registro de la actividad eléctrica cerebral en reposo. Aplicado en el estudio de la Esquizofrenia ha aportado algunos hallazgos significativos en sujetos afectados, llegándose a identificar datos específicos, como son variaciones en las ondas alfa 1, alfa2, delta y theta en función del predominio de síntomas positivos o negativos (John et al., 2009). Los pacientes con Esquizofrenia tienen asimetrías interhemisféricas que se han visto reflejadas en estudios con EEG, comprobándose que aumentan con la duración de la enfermedad y la existencia de síntomas negativos (Jalili et al., 2010).

Potenciales evocados

Registran la actividad eléctrica de las vías sensoriales en reposo y ante estímulos. Cuando exponemos a controles sanos a estímulos auditivos repetitivos se observa una inhibición de la respuesta a este estímulo repetitivo que se puede recoger mediante un registro electroencefálico, la onda P50. Esto es el reflejo de un mecanismo de inhibición sensorial para eliminar estímulos irrelevantes (Campanella y Guerit, 2009). En los sujetos con Esquizofrenia se ha comprobado que existen alteraciones en la onda P50 (Bramon et al., 2004) que podrían reflejar una sobrecarga sensorial que les imposibilitaría discriminar la información importante, hecho que podría relacionarse con la aparición de las alucinaciones auditivas (García M. y Arango C., 2010). Este descubrimiento ha sido un hallazgo consistente, que ha sido propuesto como el marcador biológico mejor establecido para diferenciar sujetos sanos de afectados por Esquizofrenia (Bramon et al., 2004).

Otro marcador neurofisiológico, la onda P300, también se ha visto alterada en esquizofrénicos, con una disminución de su amplitud significativa. Se trata de un potencial evocado relacionado con eventos, y para producirla se utiliza el paradigma *oddball*: se somete al sujeto a un estímulo auditivo continuo uniforme debiendo responder ante la escucha de estímulos anormales (presionando un botón de un pulsador o contando), produciéndose la onda P300 unos 300ms después de la aparición del estímulo. La onda P300 tiene dos subcomponentes, la onda P3a, que se produce con cada estímulo y que se localiza en la región frontal, y la onda P3b que se origina ante el estímulo anormal y tiene una localización más parietal (Javitt et al., 2008). Se sabe que tanto la onda P3a como la P3b son de menor amplitud en pacientes con Esquizofrenia (Frodin-Bauch et al., 1999; Mathalon et al., 2000). Además, se ha relacionado la onda P3b con los síntomas residuales, y se han observado otras variaciones respecto a su amplitud, latencia y topografía que se han implicado con anormalidades anatómicas, en concreto, con una reducción de la materia gris en el giro temporal superior posterior izquierdo. Sin embargo, la disminución de la onda P300 no es específica de la Esquizofrenia, habiéndose observado también en pacientes con dependencia a alcohol, trastorno bipolar o enfermedad de Alzheimer, entre otros trastornos (Javitt et al., 2008). Se ha comprobado que la heredabilidad de la anormalidad de la amplitud de la onda P300 es alta, en torno al 70-80%, por lo que podría servir como marcador de riesgo.

Potencial de Disparidad

También llamado "*Mismatch negativity*" (MMN), es un registro de potencial evocado auditivo que se produce, al igual que la onda P300, cuando una secuencia de estímulos auditivos repetitivos se interrumpe con sonidos inesperados y diferentes. Una peculiaridad de éste es su independencia de la atención del sujeto a estudiar, es preatencional, por lo que es de especial interés en sujetos que no quieren o no pueden colaborar durante la prueba (Escera, 1997). Cuando se ha aplicado en sujetos con Esquizofrenia se ha com-

probado una reducción de la amplitud del MMN en enfermos crónicos, lo que indica un deterioro en el procesamiento de la información auditiva dependiente del contexto y en la memoria sensorial auditiva (Umbricht y Krljes, 2005). Además, se ha visto que los registros de MMN son normales en los primeros episodios de Esquizofrenia y que sin embargo empeoran en pacientes crónicos, con mayor presencia de síntomas negativos, lo que reflejaría un deterioro en la corteza auditiva primaria (Umbricht y Krljes, 2005). Se cree refleja una disfunción en el receptor de N-metil D-aspartato (NMDA), ya que se ha reproducido las anomalías en el registro con la administración de antagonistas de NMDA en primates.

Discusión

Las últimas décadas de investigación de la neurobiología de la Esquizofrenia han aportado interesantes datos sobre la anatomía, neurotransmisión y neuropatología de esta enfermedad. Los avances técnicos y la cada vez mayor capacidad de compartir los nuevos hallazgos han jugado un papel fundamental en esta progresión de nuestro conocimiento. Muchas ideas se han abandonado, pero otras se han visto reforzadas por datos que las apoyan y lo más importante, siguen surgiendo nuevas teorías.

En el campo de la genética es sin duda donde los avances tecnológicos han permitido cambiar radicalmente nuestra visión de la enfermedad. En pocos años hemos pasado de buscar genes aislados a realizar barridos completos del genoma. Hemos pasado de intentar explicar la Esquizofrenia mediante esquemas de genética clásica a entender que se trata de una enfermedad de herencia compleja, dependiente de varios genes así como de diversos factores ambientales. La investigación de las causas exógenas de la Esquizofrenia es una de las direcciones en las que más se puede avanzar en los próximos años. Así por ejemplo, los estudios con cannabis seguramente aporten mucha información en el futuro, ya que a su incremento paulatino en el consumo en la población general, se añaden cada vez mayores evidencias de su relación con la psicosis en general y con la Esquizofrenia en particular. En neuroimagen, tanto estructural como funcional, y en neurofisiolo-

gía, las herramientas de las que disponemos se superan año tras año, cada vez ofrecen datos más precisos y cada vez son capaces dar respuesta a nuevas preguntas.

Así pues, los avances se realizan desde distintas líneas de investigación pero con la intención de converger en una dirección común: es necesario utilizar un enfoque multidisciplinar para dar respuesta a las preguntas que la neurobiología de la Esquizofrenia nos plantea. Además de las materias ya mencionadas, es necesario emplear las aportaciones que se hagan desde otras ramas del conocimiento. Los avances en la nosología, con unos criterios diagnósticos más refinados y en los que se incluyan medidas objetivas (como los déficits cognitivos), en la investigación básica, en la psicofarmacología o en la neuropsicología, han de ser integrados. En neuropsicología por ejemplo, se han realizado importantes avances en la comprensión de los mecanismos cognitivos y fisiológicos subyacentes a los signos y sín-

tomas de la Esquizofrenia, lo cual nos permite mejorar nuestro conocimiento de la neurobiología del trastorno, así como las estrategias de tratamiento, tanto psicológicas como farmacológicas.

En estos años hemos acumulado numerosos e importantes datos sobre las causas de la Esquizofrenia, pero seguimos sin poder explicar su etiología. No sabemos qué significado tienen muchos de los hallazgos encontrados y no tenemos pruebas de las teorías propuestas. Aún hoy la hipótesis dopaminérgica, la más aceptada, se sustenta más en datos indirectos que en directos, y no conocemos cómo se relacionan los síntomas con los resultados en la neuroimagen o en la anatomopatología. La situación actual y el balance de estos años de investigación pueden resumirse de dos formas: pensando que a pesar del trabajo realizado no hemos solucionado el problema, o que en estos años se han generado más datos, se han formulado nuevas teorías y propuesto más ideas que en ninguna época anterior.

Extended Summary

The neurobiological basis of Schizophrenia

Improving our knowledge of the neurobiology of schizophrenia is a key element in order to improve diagnosis and identify future targets for treatment, and, in doing so, also improve patients' prognosis. The progress made thus far has been focused on the advanced stages the disease, but the early stages are much less well defined. However, most of the present research is directed at the early stages of the disease, with the aim of finding biomarkers that would allow us to identify subjects at risk of the disease and who could benefit from early interventions to prevent or mitigate future complications. To achieve these objectives, it is essential to have a clearer understanding of the underlying biology through the different branches of medicine such as genetics, neuroimaging or neurophysiology.

The genetics of schizophrenia

Family studies

Schizophrenia is a disease with a high level of heritability. Family studies demonstrate this, and

also the greater the degree of genetic affinity with the affected family member, the higher the risk of schizophrenia being present. That is, the more genetic material is shared, the greater the risk of having schizophrenia.

Twin studies

The results of the numerous twin studies that have been carried out show a higher concordance for the disease among monozygotic twins (27% to 69%) than among dizygotic twins (5% to 31%).

Adoption studies of schizophrenia

This type of study is useful in order to differentiate the influence of genetic and environmental conditions. The first study, done in the 1960's, compared the index offspring of adopting-away schizophrenic biological parents with control adoptees whose adopting-away parents were non-schizophrenic. It showed an increased rate of illness in the index adoptees, supporting a genetic hypothesis. Later studies obtained similar results.

Linkage studies

Linkage studies use family samples to evaluate the connection between genetic markers and the disease. More than 35 linkage studies have been carried out into schizophrenia. The chromosomal regions most likely to contain susceptible genes for schizophrenia were 1p, 2q, 3p, 5q, 6p, 8p, 10q, 16p.

Association studies

This kind of study investigates the risk of developing schizophrenia when specific gene variants are present. Association studies allow us to detect genes which have even a relatively small effect on the appearance of schizophrenia. In recent years, several studies have been carried out using modern genome-wide association studies (GWAS) techniques, reporting the following to be risk genes for the development of schizophrenia: PGBD1, NRG1, NOTCH4, PDE4B, TCF4, DAOA and TPH1.

Environmental risk factors

Various environmental exposures, both biological and psychosocial risk factors, have been implicated in the etiology of schizophrenia.

Season of birth: subjects born during winter are more likely to develop schizophrenia (5–10% greater than those born in summer).

Infections: several infections, (such as influenza, rubella or toxoplasmosis) are associated with a higher risk of presenting Schizophrenia. Although the mechanism is unclear, it is supposed that these infections interfere with normal fetal brain development.

Perinatal complication: adverse events during pregnancy or birth have been linked to doubling of the risk of developing schizophrenia in the offspring.

Age of the parents: older parent are associated with a higher risk of schizophrenia being present in the offspring. Recent studies have also found higher risk in parents younger than 25 years old.

Cannabis: an increasing number of studies have found a higher risk of developing schizophrenia among cannabis consumers. Its psychotic action is

particularly related to Delta-9-tetrahydrocannabinol.

Other factors: living in cities during the childhood years and being an immigrant are important risk factors for developing schizophrenia.

Neurotransmission and Schizophrenia circuits

The neurochemical mechanism of schizophrenia remains unknown. To explain the complexity of this disease, numerous theories have been proposed based on the alteration of the dopaminergic system where changes in other neurotransmitter systems can also be involved.

Dopaminergic hypothesis

This is currently the most widely accepted hypothesis. It suggests that schizophrenia is associated with a dysregulation in dopaminergic transmission: on the one hand subcortical dopaminergic hyperfunction in the mesolimbic projections would be observed, resulting in hyperstimulation of D2 receptors with positive symptomatology. Furthermore, a hypofunction in mesocortical dopaminergic projections to the prefrontal cortex would also be observed, resulting in understimulation of D1 receptor with the consequent negative, affective and cognitive symptoms of this. However, the dopaminergic nigrostriatal and tuberoinfundibular would remain relatively preserved.

Glutamatergic Hypothesis

The mechanisms proposed to explain the mediation of glutamate in schizophrenia are based on the neurotoxicity induced by this neurotransmitter and its interaction with dopamine. After several observations, a hypothesis was developed according to which NMDA receptors, specifically in corticoencephalic projections, may be hypoactive in schizophrenia. This NMDA receptor hypofunction would lead on the one hand to dopaminergic mesolimbic hyperactivity (with the appearance of positive symptoms), and on the other hand, due to mediation GABAergic

inhibitory interneurons, to hypoactivity in the dopaminergic mesocortical pathway (with the emergence of negative, affective and cognitive symptoms).

Other systems

Schizophrenia has been associated with other neurotransmitter systems, with the serotonergic, cholinergic and GABAergic being the most remarkable.

Neurodevelopmental hypothesis

The neurodevelopmental theory states that, at least some patients with schizophrenia have this disease as a result of an alteration occurring during the period of neurodevelopment, and that its origin is genetic, environmental or a combination of both. This early lesion interacts with normal maturation of the brain, especially in cortical areas related to the response to stress in adults, which would lead to the onset of symptoms after a short window period in late adolescence and young adults.

Imaging

In vivo neuroimaging techniques, such as computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI), have shown great development over recent years. However, the results of studies employing these techniques have been quite heterogeneous.

Lateral Ventricles: Enlargement of the lateral ventricles is reported in all the studies. This macroscopic brain structural change is present from the beginning of the illness.

Limbic System and temporal lobe: reduction in the volume of both areas has been reported in many studies.

Prefrontal cortex: reduction in the volume of this area has been reported in first psychotic episodes.

Total brain volume: A reduction of the total brain volume has been reported, with no interhemispheric differences.

Thalamus: Although the findings are less consistent, it is suggested that there is a reduction in the volume of the Thalamus.

Basal ganglia: The relative volumes of the basal ganglia structures (caudate, putamen and globus pallidus) were higher in patients with schizophrenia.

Pituitary Gland: A higher volume has been reported in this structure, which may be related to an increased hypothalamic-pituitary-adrenal axis.

Functional imaging

Functional techniques include functional magnetic resonance imaging (fMRI), positron-emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT). A frequent observation reported from these studies is the lack of activation of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) when challenged with cognitive tasks. The results in other brain regions were less consistent. Increased temporal activity was reported in some studies, although many others showed decreased activity in this region.

Neurophysiology

Electroencephalography (EEG)

The recording of electrical activity along the scalp produced by the firing of neurons within the brain, known as electroencephalography (EEG), has shown significant results among patients with schizophrenia. Alpha 1, alpha 2, delta and theta waves varied depending on the presence of positive or negative symptoms. In schizophrenic patients abnormalities of asymmetry increased as the duration of the disease increased, and correlated with the negative symptoms.

Event-related potentials (ERP)

This is the recording of electrical potential from the nervous system of a human following the presentation of a stimulus. When normal controls are

exposed to repetitive auditory stimuli, there is an inhibition of responsiveness to these repeated stimuli, which is indexed by a decreased P50 reflecting the activation of an inhibitory mechanism to block out irrelevant stimuli. However, most patients with schizophrenia have an impairment of P50 sensory gating. This is arguably the best established biological finding in schizophrenia.

The P300 is elicited using an auditory oddball paradigm in which patients are exposed to a series of tones and have to respond to deviant ones. Schizophrenia is associated with blunted amplitude of the auditory P300 response to salient stimuli.

Mismatch Negativity (MMN) is an endogenous auditory ERP elicited using an auditory oddball paradigm. Unlike other ERPs, MMN is independent of subjects' attention. Reduction in the amplitude of MMN has been consistently replicated in schizophrenia.

Conclusions

The last decades of research into the neurobiology of schizophrenia have provided interesting results. Our concept of the disease has benefited from the improvement of the techniques and the attempts to connect the different areas of knowledge. However, this rapid development must continue since there are still many aspects to clarify.

Referencias

- Abel, K. M. et al. (1996). Enhancement of the prolactin response to d-fenfluramine in drug-naïve schizophrenic patients. *British Journal of Psychiatry*, 168, 57-60.
- Abrahao, A. L. et al. (2005). Childhood meningitis increases the risk for adult schizophrenia. *World Journal of Biological Psychiatry*, 6 Suppl 2, 44-48.
- Andreasen, N. et al. (1990). Magnetic resonance imaging of the brain in schizophrenia. The pathophysiologic significance of structural abnormalities. *Archives of General Psychiatry*, 47, 35-44.
- Andreasen, N. C. et al. (1994). Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science*, 266, 294-298.
- Ashcroft, G. W. et al. (1981). Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *British Journal of Psychiatry*, 138, 268-269.
- Ashe, P. C. et al. (2001). Schizophrenia, a neurodegenerative disorder with neurodevelopmental antecedents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 25, 691-707.
- Badner, J. A. y Gershon, E. S. (2002). Meta-analysis of whole-genome linkage scans of bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 7, 405-411.
- Ban, T. A. et al. (1982). Psychopharmacology and Leonhard's classification of chronic schizophrenias. *International Pharmacopsychiatry*, 17, 153-162.
- Bembenek, A. (2005). [Seasonality of birth in schizophrenia patients. Literature review]. *Psychiatric rehabilitation in Poland*, 39, 259-270.
- Bramon, E. et al. (2004). Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 70, 315-329.
- Brown, A. S. (2006). Prenatal infection as a risk factor for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32, 200-202.
- Brown, A. S. et al. (2001). A.E. Bennett Research Award. Prenatal rubella, premorbid abnormalities, and adult schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49, 473-486.
- Buchanan, R. W. et al. (1993). Structural abnormalities in deficit and nondeficit schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 150, 59-65.
- Buka, S. L. et al. (2008). Maternal exposure to herpes simplex virus and risk of psychosis among adult offspring. *Biological Psychiatry*, 63, 809-815.
- Byrne, M. et al. (2003). Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Archives of General Psychiatry*, 60, 673-678.
- Campanella, S. y Guerit, J. M. (2009). How clinical neurophysiology may contribute to the understanding of a psychiatric disease such as schizophrenia. *Neurophysiologie Clinique*, 39, 31-39.

- Cardno, A. G. y Gottesman, I. I. (2000). Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *American Journal of Medical Genetics*, 97, 12-17.
- Carlsson, A. y Lindqvist, M. (1963). Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3 methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacologica et Toxicologica (Copenh)*, 20, 140-144.
- Corson, P. W. et al. (1999). Change in basal ganglia volume over 2 years in patients with schizophrenia: typical versus atypical neuroleptics. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1200-1204.
- Coyle, J. T. (2006). Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 26, 365-384.
- Coyle, J. T. et al. (2003). Converging evidence of NMDA receptor hypofunction in the pathophysiology of schizophrenia. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003, 318-327.
- Cropley, V. L. et al. (2006). Molecular imaging of the dopaminergic system and its association with human cognitive function. *Biological Psychiatry*, 59, 898-907.
- Crow, T. J. (1990). Temporal lobe asymmetries as the key to the etiology of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 16, 433-443.
- Davidson, L. L. y Heinrichs, R. W. (2003). Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Research*, 122, 69-87.
- Davis, K. L. et al. (1991). Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *American Journal of Psychiatry*, 148, 1474-1486.
- Di, F. M. et al. (2009). High-potency cannabis and the risk of psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 195, 488-491.
- Dragt, S. et al. (2010). Age of onset of cannabis use is associated with age of onset of high-risk symptoms for psychosis. *Canadian Journal of Psychiatry*, 55, 165-171.
- Dye, S. M. et al. (1999). No evidence for left superior temporal dysfunction in asymptomatic schizophrenia and bipolar disorder. PET study of verbal fluency. *British Journal of Psychiatry*, 175, 367-374.
- Eaton, W. y Harrison, G. (2000). Ethnic disadvantage and schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica Suppl*, 38-43.
- Escera, C. (1997). Potencial de Disparidad (*Mismatch Negativity*): características y aplicaciones. *Anuario de Psicología* 72, 63-80.
- Ref Type: Abstract
- Ettinger et al. (2001). Magnetic resonance imaging of the thalamus in first-episode psychosis. *American Journal of Psychiatry*, 158, 116-118.
- Fernandez-Espejo, E. et al. (2009). Role of cannabis and endocannabinoids in the genesis of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 206, 531-549.
- Flaum, M. et al. (1995). Effects of diagnosis, laterality, and gender on brain morphology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 152, 704-714.
- Frodl-Bauch, T. et al. (1999). P300 subcomponents reflect different aspects of psychopathology in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45, 116-126.
- Fusar-Poli, P. y Borgwardt, S. (2007). Integrating the negative psychotic symptoms in the high risk criteria for the prediction of psychosis. *Medical Hypotheses*, 69, 959-960.
- García M. y Arango C. (2010). Neuroimagen y Neurofisiología de la Esquizofrenia. In J Vallejo y C. Leal (Eds.), *Tratado de Psicopatología* (pp. 1029-1044). Barcelona: Ars Médica.
- Geddes, J. R. et al. (1999). Schizophrenia and complications of pregnancy and labor: an individual patient data meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 25, 413-423.
- Goff, D. C. y Wine, L. (1997). Glutamate in schizophrenia: clinical and research implications. *Schizophrenia Research*, 27, 157-168.
- Gottesman, I. et al. (1991). *Schizophrenia genesis: The origins of madness*. New York: Springer Netherlands.
- Grace, A. A. (1991a). Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*, 41, 1-24.
- Grace, A. A. (1993). Cortical regulation of subcortical dopamine systems and its possible relevance to schizophrenia. *Journal of Neural Transmission. General Section*, 91, 111-134.

- Gur, R. E. et al. (1998). Subcortical MRI volumes in neuroleptic-naive and treated patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155, 1711-1717.
- Heston, L. L. (1966). Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *British Journal of Psychiatry*, 112, 819-825.
- Hultman, C. M. et al. (1999). Prenatal and perinatal risk factors for schizophrenia, affective psychosis, and reactive psychosis of early onset: case-control study. *British Medical Journal*, 318, 421-426.
- Jalili, M. et al. (2010). Attenuated asymmetry of functional connectivity in schizophrenia: A high-resolution EEG study. *Psychophysiology*.
- Jarskog, L. F. et al. (2007). Schizophrenia: new pathological insights and therapies. *Annual Review of Medicine*, 58, 49-61.
- Javitt, D. C. y Coyle, J. T. (2004). Decoding schizophrenia. *Scientific American*, 290, 48-55.
- Javitt, D. C. et al. (2008). Neurophysiological biomarkers for drug development in schizophrenia. *Nature Reviews Drug Discovery*, 7, 68-83.
- Javitt, D. C. y Zukin, S. R. (1991). Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 148, 1301-1308.
- John, J. P. et al. (2009). EEG power spectra differentiate positive and negative subgroups in neuroleptic-naive schizophrenia patients. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 21, 160-172.
- Kallmann, F. J. (1994). The genetic theory of schizophrenia. An analysis of 691 schizophrenic twin index families. 1946. *American Journal of Psychiatry*, 151, 188-198.
- Kapur, S. et al. (2000). Relationship between dopamine D(2) occupancy, clinical response, and side effects: a double-blind PET study of first-episode schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 514-520.
- Kapur, S. y Remington, G. (1996). Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 153, 466-476.
- Kelly, B. D. et al. (2010). Schizophrenia and the city: A review of literature and prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. *Schizophrenia Research*, 116, 75-89.
- Kendler, K. S. (1983). Overview: a current perspective on twin studies of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 140, 1413-1425.
- Keshavan, M. S. et al. (2008). Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophrenia Research*, 106, 89-107.
- Kety, S. S. (1976). Studies designed to disentangle genetic and environmental variables in schizophrenia: some epistemological questions and answers. *American Journal of Psychiatry*, 133, 1134-1137.
- Kety, S. S. (1983). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees: findings relevant to genetic and environmental factors in etiology. *American Journal of Psychiatry*, 140, 720-727.
- Kleinschmidt, A. et al. (1994). In vivo morphometry of planum temporale asymmetry in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 12, 9-18.
- Konradi, C. y Heckers, S. (2003). Molecular aspects of glutamate dysregulation: implications for schizophrenia and its treatment. *Pharmacology & Therapeutics*, 97, 153-179.
- Kringlen, E. (1976). Twins-still our best method. *Schizophrenia Bulletin*, 2, 429-433.
- Laruelle, M. et al. (2003). Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1003, 138-158.
- Lawrie, S. M. y Abukmeil, S. S. (1998). Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *British Journal of Psychiatry*, 172, 110-120.
- Le Bec, P. Y. et al. (2009). [Cannabis and psychosis: search of a causal link through a critical and systematic review]. *Encephale*, 35, 377-385.
- Lewis, C. M. et al. (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part II: Schizophrenia. *American Journal of Human Genetics*, 73, 34-48.
- Lewis, D. A. et al. (2005). Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, 6, 312-324.
- Lewis, D. A. y Levitt, P. (2002). Schizophrenia as a disorder of neurodevelopment. *Annual Review of Neuroscience*, 25, 409-432.

- Liddle, P. et al. (1994). Syndromes of schizophrenia. Classic literature. *British Journal of Psychiatry*, 165, 721-727.
- Lieberman, J. A. et al. (1987). Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 91, 415-433.
- Lopez-Castroman J et al. (2010). Differences in maternal and paternal age between schizophrenia and other psychiatric disorders. *Schizophrenia Research*, 116, 184-90.
- Malaspina, D. et al. (2001). Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 58, 361-367.
- Mathalon, D. H. et al. (2000). Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *Biological Psychiatry*, 47, 434-449.
- Matsumoto, H. et al. (2001). Structural magnetic imaging of the hippocampus in early onset schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 49, 824-831.
- Matthysse, S. (1974). Dopamine and the pharmacology of schizophrenia: the state of the evidence. *Journal of Psychiatric Research*, 11, 107-113.
- McCarley, R. W. et al. (1999). MRI anatomy of schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 45, 1099-1119.
- McGue, M. y Gottesman, I. I. (1989). Genetic linkage in schizophrenia: perspectives from genetic epidemiology. *Schizophrenia Bulletin*, 15, 453-464.
- Meyer-Lindenberg, A. S. et al. (2005). Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 62, 379-386.
- Miller, B. et al. (2010). Meta-analysis of Paternal Age and Schizophrenia Risk in Male Versus Female Offspring. *Schizophrenia Bulletin*.
- Monteleone, P. et al. (1999). Prolactin hyperresponsiveness to D-fenfluramine in drug-free schizophrenic patients: a placebo-controlled study. *Biological Psychiatry*, 45, 1606-1611.
- Nelson, M. D. et al. (1998). Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Archives of General Psychiatry*, 55, 433-440.
- Ng, M. Y. et al. (2009). Meta-analysis of 32 genome-wide linkage studies of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 14, 774-785.
- Pariante, C. M. et al. (2004). Pituitary volume in psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 185, 5-10.
- Peralta, V. y Cuesta, M. J. (1995). Negative symptoms in schizophrenia: a confirmatory factor analysis of competing models. *American Journal of Psychiatry*, 152, 1450-1457.
- Pérez Nevot et al. (2007). Epidemiología de la Esquizofrenia. En A. Chinchilla (Ed.), *Las Esquizofrenias: Sus hechos clínicos y valores clínicos y terapéuticos* (pp. 21-39). Madrid: Elsevier Masson.
- Portin, P. y Alanen, Y. O. (1997). A critical review of genetic studies of schizophrenia. II. Molecular genetic studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95, 73-80.
- Risch, N. y Merikangas, K. (1996). The future of genetic studies of complex human diseases. *Science*, 273, 1516-1517.
- Rotrosen, J. et al. (1979). Neuroendocrine effects of apomorphine: characterization of response patterns and application to schizophrenia research. *British Journal of Psychiatry*, 135, 444-456.
- Sanfilipo, M. et al. (2000). Volumetric measure of the frontal and temporal lobe regions in schizophrenia: relationship to negative symptoms. *Archives of General Psychiatry*, 57, 471-480.
- Scheepers, F. E. et al. (2001). Effect of clozapine on caudate nucleus volume in relation to symptoms of schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 158, 644-646.
- Segurado, R. et al. (2003). Genome scan meta-analysis of schizophrenia and bipolar disorder, part III: Bipolar disorder. *American Journal of Human Genetics*, 73, 49-62.
- Sepehry, A. A. et al. (2007). Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) add-on therapy for the negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 68, 604-610.
- Sevy, S. et al. (2010). Are cannabis use disorders associated with an earlier age at onset of psychosis? A study in first episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*.
- Shenton, M. E. et al. (2001). A review of MRI find-

- ings in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 49, 1-52.
- Spauwen, J. et al. (2006). Impact of psychological trauma on the development of psychotic symptoms: relationship with psychosis proneness. *British Journal of Psychiatry*, 188, 527-533.
- Stephan, K. E. et al. (2006). Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 59, 929-939.
- Suvisaari, J. et al. (1999). Association between prenatal exposure to poliovirus infection and adult schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1100-1102.
- Tandon, R. y Greden, J. F. (1989). Cholinergic hyperactivity and negative schizophrenic symptoms. A model of cholinergic/dopaminergic interactions in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 46, 745-753.
- Thompson, J. L. et al. (2004). Developmental pathology, dopamine, and stress: a model for the age of onset of schizophrenia symptoms. *Schizophrenia Bulletin*, 30, 875-900.
- Tienari, P. et al. (1987). The Finnish adoptive family study of schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 21, 437-445.
- Tienari, P. J. y Wynne, L. C. (1994). Adoption studies of schizophrenia. *Annals of Medicine*, 26, 233-237.
- Torrey, E. F. et al. (1988). Schizophrenic births and viral diseases in two states. *Schizophrenia Research*, 1, 73-77.
- Tsai, G. y Coyle, J. T. (2002). Glutamatergic mechanisms in schizophrenia. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 42, 165-179.
- Umbrecht, D. y Krljes, S. (2005). Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 76, 1-23.
- van Os, J. et al. (2005). The schizophrenia envirome. *Current Opinion in Psychiatry*, 18, 141-145.
- Verdoux, H. y Sutter, A. L. (2002). Perinatal risk factors for schizophrenia: diagnostic specificity and relationships with maternal psychopathology. *American Journal of Medical Genetics*, 114, 898-905.
- Weinberger, D. R. y Berman, K. F. (1988). Speculation on the meaning of cerebral metabolic hypofrontality in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 14, 157-168.
- Weinberger, D. R. y Lipska, B. K. (1995). Cortical maldevelopment, anti-psychotic drugs, and schizophrenia: a search for common ground. *Schizophrenia Research*, 16, 87-110.
- Wender, P. H. et al. (1977). Schizophrenics' adopting parents. Psychiatric status. *Archives of General Psychiatry*, 34, 777-784.
- Wible, C. G. et al. (2001). Prefrontal cortex, negative symptoms, and schizophrenia: an MRI study. *Psychiatry Research*, 108, 65-78.
- Wilson, N. y Cadet, J. L. (2009). Comorbid mood, psychosis, and marijuana abuse disorders: a theoretical review. *Journal of Addictive Diseases*, 28, 309-319.
- Winterer, G. y Weinberger, D. R. (2004). Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends in Neurosciences*, 27, 683-690.
- Wright, I. C. et al. (2000). Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 157, 16-25.
- Yui, K. et al. (1999). Neurobiological basis of relapse prediction in stimulant-induced psychosis and schizophrenia: the role of sensitization. *Molecular Psychiatry*, 4, 512-523.
- Zakzanis, K. K. et al. (2000). Searching the schizophrenic brain for temporal lobe deficits: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, 30, 491-504.
- Zammit, S. et al. (2003). Paternal age and risk for schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 183, 405-408.

Manuscrito recibido: 28/09/2010

Revisión recibida: 06/10/2010

Manuscrito aceptado: 08/2010