



Ciencia y Sociedad

ISSN: 0378-7680

dpc@mail.intec.edu.do

Instituto Tecnológico de Santo Domingo

República Dominicana

Bogaert García, Huberto

Neuroanatomía del psiquismo y origen de la esquizofrenia (II)

Ciencia y Sociedad, vol. XXXII, núm. 1, enero-marzo, 2007, pp. 47-68

Instituto Tecnológico de Santo Domingo

Santo Domingo, República Dominicana

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=87032105>

- 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

**NEUROANATOMÍA DEL PSIQUISMO Y ORIGEN DE LA
ESQUIZOFRENIA (II)**

Huberto Bogaert García*

RESUMEN

La psicosis esquizofrénica tiene su origen en relaciones traumáticas que perturban el área ventromedial de los lóbulos frontales durante los primeros 18 meses de vida. Esos traumas actualizan el potencial del genoma humano y alteran la bioquímica cerebral; provocan el fracaso del yo ideal a partir de la disfunción de la ínsula y perturban la constitución del sí mismo y del ideal del yo a partir de las relaciones psicotóxicas con la madre.

PALABRAS CLAVES

Esquizofrenia, neuroanatomía, neuropsicología profunda.

ABSTRACT

Schizophrenic psychosis originates in traumatic relationships which disturb the ventromedial area of the frontal lobes during the first 18 months of life. These traumatic events realize the potential of the human genome and alter brain biochemistry; they provoke the failure of the ideal ego beginning with insula dysfunction, and they also alter the constitution of the self and of the ego ideal out of the psychotoxic relationships with the mother.

KEY WORDS

schizophrenia, neural anatomy, neural deep psychology

* Psicólogo clínico, psicoanalista y profesor del Instituto Tecnológico de Santo Domingo.
E-mail: hubertobogaert@yahoo.com

Introducción

En este artículo, presentamos los resultados de un estudio sobre el origen de la esquizofrenia. Junto a los aspectos genéticos y traumáticos, consideramos la bioquímica cerebral del esquizofrénico.

El estudio de la esquizofrenia requiere de un paradigma integrador que considere la genética y el entorno, la disociación subjetiva y la psicofarmacología. De ese modo, pretendemos articular el genoma humano con la diacronía y la fragmentación del sí mismo con el metabolismo cerebral, sin reducir los aspectos psicodinámicos de la psicosis a la neurobiología de la esquizofrenia.

1. Períodos críticos del desarrollo

Los períodos críticos del desarrollo dependen de la activación de genes específicos que controlan la expresión de enzimas, las cuales regulan la síntesis de proteínas y de lípidos que hacen posible el crecimiento de determinadas áreas cerebrales. Ahora bien, la activación de esos genes requiere de ciertos inputs medioambientales para manifestarse.

Las influencias ambientales actúan sobre las neurohormonas y sobre los neurotransmisores que activan los genes y regulan los períodos críticos del desarrollo. Las hormonas controlan la transcripción genética, la cual es influida por las interacciones con la madre. Las monoaminas y las neurohormonas regulan el marco temporal del desarrollo cerebral, y median el efecto que las influencias externas pueden tener en ese proceso durante los períodos críticos.

La génesis de las sinapsis y el crecimiento de las dendritas del cerebro del recién nacido son dependientes de la experiencia y sensibles a su influencia. La reorganización estructural e histoquímica más significativa de la región prefrontal ocurre durante los primeros dos años de vida, y depende de las interacciones que se producen con el mundo externo. Es durante este período que ocurre el desarrollo de la mayoría de los axones, dendritas y conexiones sinápticas que sustentan el comportamiento.

En el prosencéfalo, ocurren cambios neuroanatómicos relacionados con los procesos de troquelado. Esos cambios se producen en las neuronas implicadas en el almacenamiento de la información adquirida durante la experiencia, e incluyen aumento del tamaño y de la arborización de las ramas

terminales, del número de sinapsis y de la densidad de las vesículas sinápticas, así como del número y la morfología de las espinas dendríticas. La formación de estas espinas depende de la información visual que acompaña a las interacciones sociales; y los cambios morfológicos de estas alteran el procesamiento de la información neuronal, porque influyen en la modulación de la eficacia sináptica.

Como consecuencia del troquelado, se incrementa el número de los receptores colinérgicos situados en las dendritas de las capas profundas de la corteza orbitofrontal. Esto permite aumentar las conexiones sinápticas con los axones procedentes del área subcortical, es decir, del tálamo, la amígdala y el hipocampo. Sin embargo, la adaptación no solo exige la creación de estructuras y el establecimiento de funciones, sino la eliminación o la reorganización de las mismas, gracias a la poda de las sinapsis y de los axones excesivos que se producen durante el desarrollo postnatal. Estos procesos psicobiológicos de selección natural son dependientes de la experiencia. Durante los períodos críticos, la energía del metabolismo determina que las dendritas crezcan y que las neuronas alcancen un nuevo estado de organización. Pero también las células del sistema nervioso se exponen a un estado de “estrés oxidativo” que las hace vulnerables a la excitotoxicidad o a la muerte programada.

2. Aspectos genéticos y traumáticos

Desde el punto de vista genético, la esquizofrenia sigue un modo de transmisión poligénico, con una incidencia en la población de 1%. La tasa de concordancia entre gemelos univitelinos es de un 45%, lo que favorece la teoría de la interacción entre lo innato y lo adquirido. Como los gemelos monocigóticos no comparten siempre la esquizofrenia, se estima que el trastorno es el resultado de la interacción entre los genes y el medio ambiente⁽¹⁾. Tanto los niños que desarrollan posteriormente la enfermedad como sus hermanos muestran déficits perceptivos y motores, en el razonamiento espacial, el conocimiento verbal y la memoria. Sin embargo, los enfermos manifiestan déficits más severos en la velocidad perceptomotora y en la memoria de trabajo⁽²⁾.

(1) Sullivan, P.F. et al., Schizophrenia as a complex trait. Evidence from a meta-analysis of twin studies, en *Arch Gen Psychiatry*, 60, 2003, p. 1191.

(2) Niendam, T.A. et al., A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings, en *Am J Psychiatry*, 160, 11, 2003, pp. 2060-2062.

Los genes que codifican la enzima citocromo oxidasa pueden estar implicados en la patogénesis de la esquizofrenia, en la medida en que sus mutaciones intervienen en las alteraciones del metabolismo oxidativo(3). Los genes que codifican esta enzima, sobre todo en los sistemas bioaminérgicos y sus receptores, pueden ser determinantes en el desarrollo de circuitos defectuosos en condiciones de mediar ulteriores trastornos psiquiátricos.

Las alteraciones de los sistemas genéticos que programan las bioaminas y sus receptores influyen negativamente sobre las neuronas de los circuitos dopaminérgico ventral tegmental y noradrenérgico lateral tegmental. Los genes responsables de la tiroxina hidroxilasa, enzima que regula la producción de dopamina y de noradrenalina, son esenciales en el desarrollo del feto y en su madurez postnatal.

Un ambiente temprano estresante puede influir sobre los sistemas genéticos de las neuronas catecolaminérgicas y de sus receptores a algunos próximos a las espinas dendríticas, sistemas que regulan el metabolismo de las áreas corticolímbicas. En los niños descuidados o abandonados, se observan niveles disminuidos de noradrenalina. Esto sugiere que el estrés modifica la expresión genética del sistema noradrenérgico(4).

Según Brazelton y Cramer, durante el cuarto mes la madre ya ha aprendido a mantener al infante en un estado positivo, lo que le confiere a ella la seguridad de estar en contacto estrecho con el bebé. Pero, durante el quinto mes, el hijo muestra un nuevo interés en el ambiente, en razón a una maduración del sistema nervioso central dependiente de la experiencia que el electroencefalograma registra. Como consecuencia de esta nueva actitud del infante, la madre es menos capaz de predecir el comportamiento del niño; y la mirada del menor crea confusión y afectos negativos en la figura tutelar. Esa interferencia de la reciprocidad escópica puede despertar en la madre viejos sentimientos de abandono, sobre todo si ella es incapaz de tolerar la independencia del hijo(5). Esto puede conducirla a tomar distancia del bebé(6).

(3) Marchbanks, R. M. et al., Aspects of oxidative metabolism in schizophrenia, en *British Journal of Psychiatry*, 167, 1995, pp. 293-298.

(4) Rogeness, G.A. y McClure, E.B., Development and neurotransmitter-environmental interactions, en *Development and Psychopathology*, 8, 1996, pp. 183-199.

(5) Característica de la madre esquizofrénica.

Según Schore, la amígdala, el cíngulo anterior y la ínsula son estructuras límbicas involucradas en las experiencias relacionales que anteceden al establecimiento del apego, durante los primeros meses de vida. La maduración de estas estructuras es afectada por los traumas que ocurren durante los períodos críticos del desarrollo de las mismas⁽⁷⁾.

La ínsula o isla de Reil es una estructura límbica involucrada con las funciones viscerales y autonómicas que median la generación del esquema corporal⁽⁸⁾. Schore sostiene que la maduración de la ínsula es dependiente de la experiencia, y que este sistema podría estar asociado con la ansiedad que surge aproximadamente a los seis meses⁽⁹⁾. Recibe proyecciones directas de los núcleos talámicos, y sus neuronas procesan información sobre el estado interno del cuerpo⁽¹⁰⁾. Según Craig, la ínsula derecha crea una imagen de la condición somática interoceptiva del sujeto⁽¹¹⁾. La ínsula posterior tiene conexiones recíprocas con la corteza de asociación somatosensorial.

Kasai y otros constataron una reducción del volumen bilateral de materia gris de la corteza insular entre los pacientes con un primer episodio esquizofrénico. Además, la resección de las lesiones localizadas en la ínsula determinó una cura parcial de los pacientes que padecían ataques con alucinaciones viscerales y somáticas, lo que puso de manifiesto la participación de esa región en la aparición de los síntomas⁽¹²⁾.

Las experiencias socializadoras estresantes que acontecen durante el segundo año de vida provocan vergüenza, y esta se acompaña de elevados niveles de cortisol. Si la figura tutelar no reduce el estrés del niño mediante funciones reparativas de resintonización, el equilibrio psicobiológico no se restablece. En consecuencia, las conexiones límbicas, que se encuentran en una etapa crítica de su desarrollo, se exponen a niveles elevados de corticosteroides y catecolaminas que inducen la destrucción en la sinapsis. Si la madre no participa en la reparación del estrés del niño, las conexiones límbicas están expuestas a altos niveles de neurotransmisores excitotóxicos,

(7) Schore A. N., *Affect dysregulation and disorders of the self*, W.W. Norton and Company, New York, 2003, p. 200.

(8) Craig, A.D. et al., Thermosensory activation of insular cortex, en *Nature Neuroscience*, 3, 2000, pp. 184-190.

(9) Schore, op.cit, p. 160. □

(10) Kandel, E. R., Schwartz J.H. y Jessell, T.M., *Principles of neural science*, McGraw-Hill, New York, 2000, pp. 481-482.

(11) Craig, A.D., How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body, en *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 2002, pp. 655-666.

(12) Kasai, K. et al., Differences and similarities in insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis, en *Arch Gen Psychiatry*, 60, 2003, p. 1076.

como el glutamato, durante períodos prolongados de tiempo. Por otra parte, el efecto neurotóxico de los glucocorticoides se amplifica con la activación de los receptores NMDA del glutamato.

El estrés traumático induce niveles excesivos de dopamina que activan los receptores NMDA del glutamato. Este último neurotransmisor, actuando sobre los receptores NMDA, incrementa el calcio intracelular en las neuronas, el cual, de no ser regulado, provoca daños e incluso la muerte de la célula. La dopamina y el glutamato, al generar radicales de hidróxido, pueden ser neurotóxicos y capaces de destruir las membranas de la neurona.

Los traumas relacionales que ocurren durante los primeros nueve meses de vida afectan la maduración de los circuitos límbicos de la amígdala y del cíngulo anterior. Si ocurren entre el final del primer año y el comienzo del segundo, afectan los circuitos corticolímbicos, que en ese momento se encuentran en un período crítico de su desarrollo. Las relaciones psicotóxicas con la madre pueden inducir una destrucción sináptica excesiva en las áreas corticolímbicas en desarrollo. Las interacciones de ciertos genes con el entorno son fuentes potenciales de alteraciones en el cableado de los circuitos frontolímbicos.

3. Teorías farmacológicas

A. Carlsson⁽¹³⁾ asocia los síntomas positivos de la esquizofrenia con la sobreactividad del circuito mesolímbico dopaminérgico. Las proyecciones de este circuito hacia el núcleo accumbens son de importancia por las conexiones de ese núcleo con el sistema límbico. El núcleo accumbens recibe e integra inputs de la amígdala, el hipocampo, el cíngulo anterior, el área entorrinal y el lóbulo temporal. Por otra parte, el circuito mesocortical dopaminérgico es esencial para las funciones cognitivas normales de la corteza dorsolateral; y la desconexión de los lóbulos frontales, sobre todo en el nivel de la corteza dorsolateral, produce síntomas análogos a los síntomas negativos de la esquizofrenia.

(13) Carlsson A., Antipsychotic drugs and catecholamine synapses, en *J Psychiatr Res*, 11, 1974, pp. 57-64.

D. Weinberger propuso un esquema explicativo de la esquizofrenia. A su juicio, se da un incremento de la actividad metabólica en el trayecto mesolímbico dopaminérgico probablemente a través de los receptores D2, D3 y D4 α , que explicaría los síntomas positivos; y una disminución de esta actividad en las conexiones mesocorticales del lóbulo prefrontal, que explicaría los síntomas negativos. Este autor también afirma que es la reducción de la actividad mesocortical la que provoca la sobreactividad en el trayecto mesolímbico⁽¹⁴⁾.

Según Rotenberg, la esquizofrenia es el resultado de una insuficiencia del hemisferio derecho compensada mediante una hiperactividad del hemisferio izquierdo, que probablemente tiene su origen en experiencias emocionales. La hipoactividad del hemisferio derecho sería la responsable de los síntomas negativos, mientras la hiperactividad del hemisferio izquierdo explicaría los síntomas positivos. Como el sistema dopaminérgico es más activo en el hemisferio izquierdo, los medicamentos que reducen la dopamina mejoran los síntomas positivos pero tienen poco efecto sobre los síntomas negativos⁽¹⁵⁾. Los pacientes esquizofrénicos muestran con frecuencia un incremento del flujo sanguíneo y de la actividad metabólica del hemisferio izquierdo, así como un flujo sanguíneo y una actividad metabólica reducidos en el hemisferio derecho. Pycocck sugiere que la reducción de la actividad en un trayecto puede provocar un crecimiento neuronal compensatorio en el otro trayecto⁽¹⁶⁾.

La fenciclidina es una droga adictiva que produce una psicosis semejante a la esquizofrenia o exacerba los síntomas de este trastorno en los pacientes que la consumen. Esta droga se liga con las terminales dopaminérgicas del núcleo accumbens y con los receptores NMDA del glutamato. Cuando alcanza el primer objetivo molecular, aumenta la liberación de dopamina e inhibe su recaptación; cuando alcanza el segundo objetivo molecular, inhibe la liberación de dopamina. De ese modo, los efectos de la droga se explican porque estimula la liberación de dopamina en el trayecto mesolímbico, mientras bloquea la liberación de ese neurotransmisor en el trayecto mesocortical⁽¹⁷⁾.

(14) Weinberger, D.R., Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia, en *Arch Gen Psychiatry*, 44, 1987, pp. 660-669.

(15) Rotenberg, V.S., An Integrative psychophysiological approach to brain hemisphere functions in schizophrenia, en *Neurosci. Behav. Rev.*, 18, 1994, pp. 487-495.

(16) Pycocck C. J. et al., Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats, en *Nature*, 286, 1980, pp. 74-77.

(17) Kandel, op. cit., p. 1206.

F. Yasuno y otros encontraron que entre los esquizofrénicos se da una ligazón baja de la dopamina con los receptores D2 de la corteza del cíngulo anterior, lo que se correlaciona con los síntomas positivos de estos pacientes. En esta investigación, examinaron con tomografía por emisión de positrones la ligazón de la dopamina con los receptores D2 del tálamo. Las subregiones con baja ligazón fueron el núcleo dorsomedial y el núcleo pulvinar. El trastorno de la transmisión dopaminérgica en estas subregiones puede ser el mecanismo subyacente a los síntomas positivos de la esquizofrenia⁽¹⁸⁾.

Se constata una disfunción dopaminérgica presináptica en el estriado ventral, tanto en los esquizofrénicos medicados como en los no medicados. Esto favorece la hipótesis de la sobreactividad dopaminérgica en este trastorno, lo que podría ser resultado del aumento de la síntesis de dopamina, del número de receptores y/o de la afinidad con ellos⁽¹⁹⁾. Siever y Davis encontraron una actividad dopaminérgica más reducida en el estriado entre los pacientes con un trastorno esquizotípico de la personalidad (Schizotypal personality disorder), en comparación con los esquizofrénicos⁽²⁰⁾.

El trayecto mesolímbico dopaminérgico parte del tallo cerebral; y sus axones llegan a las áreas límbicas y al núcleo accumbens. Su hiperactividad parece mediar los síntomas positivos de la esquizofrenia y puede jugar un rol en la aparición de los síntomas agresivos y hostiles de este trastorno, sobre todo si el control serotoninérgico de la dopamina es aberrante⁽²¹⁾. El trayecto mesocortical dopaminérgico se proyecta hacia las áreas de la corteza, especialmente hacia las límbicas; y se cree que los síntomas negativos, y posiblemente los cognitivos, se deben a un déficit de dopamina en las áreas de proyección de este trayecto, como es el área dorsolateral frontal. Esa deficiencia puede ser primaria o consecuencia de una inhibición producida por el exceso de serotonina en ese trayecto. También puede relacionarse con la hiperactividad excitotóxica del glutamato.

(18) Yasuno, F. et al., Low dopamine D2 receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia, en *Am J Psychiatry*, 161, 6, 2004, pp. 1016-1022.

(19) McGowan, S. et al., Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia. A position emission tomographic [18 F] fluorodopa study, en *Arch Gen Psychiatry*, Vol. 61, 2004, pp. 134-142.

(20) Siever, L. J. y Davis, K.L., The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum, en *Am J Psychiatry*, 161, 3, 2004, pp. 398-413.

(21) Stahl, S., *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications*, Cambridge University Press, New York, 2000, p. 374.

Existen otros sistemas neuronales que interactúan con los sistemas dopaminérgicos. La conducta esquizofrénica puede ser producida por la interferencia de varios sistemas, actuando en paralelo o en combinación. La fenciclidina, que tiene efectos psicóticos semejantes a los de la esquizofrenia, se liga a las terminales dopaminérgicas del núcleo accumbens y a los receptores NMDA del glutamato. Por tanto, el sistema glutamatérgico también parece intervenir en la patofisiología de la esquizofrenia.

Los eventos neurodegenerativos que explicarían la esquizofrenia podrían estar mediados por la acción excesiva del glutamato. La excitación producida por este neurotransmisor provocaría la degeneración de las neuronas, las cuales se excitarían hasta morir. La excitotoxicidad del glutamato, cuando es limitada, puede ser útil para realizar la poda requerida para mantener el árbol dendrítico. Pero cuando es excesiva se convierte en una condición del trauma esquizofrénico.

El ácido glutámico o glutamato es sintetizado a partir de la glutamina, gracias a la enzima glutaminasa que se encuentra en las mitocondrias. El glutamato está presente en las fibras corticales del área prefrontal⁽²²⁾. Según McCabe y Horn, las perturbaciones de la transmisión sináptica producidas por el troquelado, se asocian con el incremento de los receptores NMDA del glutamato⁽²³⁾.

La dopamina y los receptores NMDA existen en las mismas capas de la corteza prefrontal⁽²⁴⁾. Knapp, Schmidt y Dowling señalan que las neuronas expuestas a la dopamina responden más al glutamato, lo que conlleva un incremento en la frecuencia de apertura de los canales⁽²⁵⁾. Se cree que la activación de los receptores NMDA altera el número de las sinapsis e incrementa las ramificaciones dendríticas. La activación de estos receptores, por la acción del glutamato, permite que los iones de calcio fluyan dentro de la

(22) Mora, F. y Cobo, M., The neurobiological basis of prefrontal cortex self-stimulation: a review and an integrative hypothesis, en *Progress in Brain Research*, 85, 1990, pp. 419-413.

(23) McCabe, B. J. y Horn, G., Learning and Memory: regional changes in N-methyl-D-aspartate receptors in the chick brain after imprinting, en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 85, 1988, pp. 2849-2853.

(24) Mora y Cobo, op. cit.

(25) Knapp, A. G. et al., Dopamine modulates the kinetics of ion channels gated by excitatory aminoacids in retinal horizontal cells, en *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 87, 1990, pp. 767-771. (26) Cocks, J.A. et al., Effects of thyroid hormone on the biochemical maturation of rat brain: conversion of glucosa-carbon into amino acids, en *Journal of neurochemistry*, 17, 1970, pp. 1275-1285.

célula. Durante los períodos críticos tempranos del desarrollo cerebral, la hormona tiroidea incrementa los niveles de glutamato⁽²⁶⁾; y los receptores NMDA modulan la bioquímica de la neurona.

Los resultados de la investigación de G. Tsai y otros confirman la hipótesis de que la esquizofrenia resulta de la hipofunción de ciertos sistemas neuronales glutamatérgicos. Además, sugieren que la eficacia de los neurolépticos puede relacionarse con el incremento de la actividad glutamatérgica⁽²⁷⁾. Previamente, Kim y otros propusieron que la esquizofrenia podía resultar de la hipofunción de las neuronas glutamatérgicas del cerebro. Observaron que la concentración de glutamato en el LCE era reducida entre los esquizofrénicos⁽²⁸⁾. La hipótesis fue aceptada cuando se demostró que la fenciclidina inducía un estado psicótico semejante a la esquizofrenia, actuando como antagonista no competitivo de los receptores NMDA⁽²⁹⁾.

Los sistemas glutamatérgico y dopaminérgico están íntimamente relacionados en el prosencéfalo⁽³⁰⁾. Sin embargo, no se sabe si la reducida neurotransmisión del glutamato es un defecto primario de la esquizofrenia o un defecto secundario a la excesiva activación de los receptores de la dopamina. La actividad dopaminérgica incrementada puede inhibir la función glutamatérgica y resultar en un estado hipoglutamatérgico. Por el contrario, la sobreactividad del sistema dopaminérgico puede ser el resultado de un defecto primario de la transmisión glutamatérgica⁽³¹⁾. La hipótesis acerca de la disfunción del sistema glutamatérgico en la esquizofrenia no es incompatible con la hipótesis de la disfunción del sistema dopaminérgico en este trastorno, ya que entre ambos sistemas existen relaciones sinápticas recíprocas en el prosencéfalo.

(26) Cocks, J.A. et al., Effects of thyroid hormone on the biochemical maturation of rat brain: conversion of glucosa-carbon into amino acids, en *Journal of neurochemistry*, 17, 1970, pp. 1275-1285.

(27) Tsai, G. et al., Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains, en *Arch Gen Psychiatry*, 52, 1995, pp. 829-836.

(28) Kim, J. S. et al., Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia, en *Neurosci Lett*, 20, 1980, pp. 379-382.

(29) Javitts, D.O. et al., Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia, en *Am J Psychiatry*, 148, 1991, pp. 1301-1308.

(30) Kotter, R., Postsynaptic integration of glutamatergic and dopaminergic signals in the striatum, en *Prog. Neurobiol.*, 44, 1994, pp. 163-196.

(31) Gattaz, W.F. et al., Glutamate in schizophrenics and healthy controls, en *Arch Psychiatr Nervenkr.*, 231, 1982, pp. 221-225.

Los resultados de la investigación de D. Dracheva y otros indican que entre los esquizofrénicos crónicos existe una expresión genética más elevada de las subunidades NR1 y NR2A de los receptores NMDA en la corteza prefrontal dorsolateral, y de la proteína postsináptica PSD-95 en la corteza occipital⁽³²⁾. Estos hallazgos pueden explicar la sensibilidad de estos pacientes hacia las drogas glutamatérgicas⁽³³⁾. La expresión de los genes que codifican NR1, NR2A y su anclante proteína postsináptica PSD-95 es más elevada. Esto podría significar que algunos receptores NMDA son más abundantes en la corteza dorsolateral prefrontal y en la corteza occipital de los esquizofrénicos. Esta interpretación concuerda con la hipótesis hipoglutamatérgica de la esquizofrenia⁽³⁴⁾.

Los resultados obtenidos por K. Albert y otros indican que en los esquizofrénicos se da una reducción selectiva de la proteína DARPP-32 en la corteza dorsolateral prefrontal. Los receptores D1 de la dopamina y los NMDA del glutamato se relacionan con la disfunción prefrontal. Estos receptores regulan, en direcciones opuestas, la cantidad de DARPP-32 fosforilada y activada. La DARPP-32 parece jugar un rol en los cambios patológicos que se dan en los sistemas dopaminérgico y glutamatérgico. Su disponibilidad reducida en la corteza dorsolateral puede contribuir a la aparición de los déficits cognitivos observados en los esquizofrénicos⁽³⁵⁾.

Algunas investigaciones postmortem han reportado la existencia de una neurotransmisión glutamatérgica anormal en los esquizofrénicos. Pero, además, la espectroscopía por resonancia magnética (H-MRS) ha permitido examinar el glutamato y la glutamina del cerebro in vivo. En ese sentido, Tibbo y otros encontraron que el nivel de glutamato y de glutamina en el cerebro de los adolescentes no psicóticos con alto riesgo genético de devenir esquizofrénicos era significativamente más alto en el área medial derecha del lóbulo frontal⁽³⁶⁾. Este descubrimiento favorece la hipótesis de la disfunción del glutamato en la etiología de la esquizofrenia.

(32) Dracheva, S. et al., N-methyl-D-aspartic acid receptor expression in the dorsolateral prefrontal cortex of elderly patients with schizophrenia, en *Am J Psychiatry* 158, 9, 2001, pp. 1400-1410.

(33) Dracheva, D. et al., op. cit., p. 1400.

(34) Ibid, p. 1407.

(35) Albert, K. A. et al., Evidence for decreased DARPP-32 in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia, en *Arch Gen Psychiatry*, 59, 2002, pp. 705-712.

(36) Tibbo, P. et al., 3-T proton MRS investigation of glutamate and glutamine in adolescents at high genetic risk for schizophrenia, en *Am J Psychiatry*, 161, 6, 2004, pp. 1116-1118.

El N-acetilaspargatoglutamato (NAAG) es un neuropéptido muy concentrado en las neuronas glutamatérgicas que antagoniza los efectos del glutamato en los receptores N-metil-D-aspartato. La molécula de NAAG es dividida en N-acetilaspargato y glutamato por la peptidasa NAALADASA. Si ocurre una reducción en la actividad de la NAALADASA, podemos suponer que se incrementan los niveles sinápticos de NAAG y disminuyen los niveles de aspartato y de glutamato. Esa reducción puede explicar algunos síntomas esquizofrénicos⁽³⁷⁾. En la investigación realizada por Tsai y otros se confirmó la hipótesis hipoglutamatérgica de la esquizofrenia. En los pacientes con este trastorno los niveles de NAAG estaban incrementados y los de aspartato y glutamato disminuidos. La actividad enzimática de la NAALADASA también estaba disminuida⁽³⁸⁾. Los cambios en la corteza prefrontal y en el hipocampo eran notables, regiones donde otros estudios neuropatológicos y neurofisiológicos indican anormalidades⁽³⁹⁾.

Théberge y otros llevaron a cabo un estudio comparativo in vivo utilizando la espectroscopía por resonancia magnética (H-MRS); y examinaron los niveles de glutamato, glutamina y N-acetilaspargato en pacientes esquizofrénicos crónicos medicados. Se encontraron niveles significativamente más bajos de glutamina y de glutamato en la corteza del cíngulo anterior izquierdo, mientras los niveles de glutamina en el tálamo izquierdo fueron más altos. Se constató una correlación negativa significativa entre el nivel de N-acetilaspargato y la duración de los síntomas positivos⁽⁴⁰⁾.

La ketamina es un anestésico antagonista de los receptores NMDA que produce síntomas análogos a los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia. La magnitud de los síntomas psicóticos producidos por este anestésico se correlaciona con el incremento de la actividad metabólica en el cíngulo anterior y en la corteza frontal inferior. Los estudios de neuroimagen sugieren que estas dos áreas cerebrales juegan un rol en la producción de los síntomas provocados por la ketamina, áreas que también están activas cuando ocurren los síntomas esquizofrénicos⁽⁴¹⁾. Esta observación es consistente con la hipótesis de la hipofunción de los receptores del glutamato en la esquizofrenia.

(37) Tsai, G., op. cit., pp. 829-836.

(38) *Ibid*, p. 832.

(39) Bogerts, B. et al., Reduced temporal limbic structures volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia, en *Psychiatry Res.*, 35, 1990, pp. 1-13.

(40) Théberge, J. et al., Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T Proton MRS, en *Am J Psychiatry*, 160, 12, 2003, pp. 2231-2233.

(41) Lahti, A.C. y Holcomb, H.H., Pharmacologic models, en *Am J Psychiatry*, 160, 12, 2003, p. 2091.

En ese sentido, conviene tener en cuenta que la carboxipeptidasa del glutamato II (GCP II) regula tanto la absorción del folato como la activación de los receptores NMDA, y convierte al antagonista de los receptores NMDA, N-acetil-aspartatoglutamato, en N-acetilaspártato y glutamato⁽⁴²⁾. Entre los esquizofrénicos, los niveles de GCP II y la concentración de folato son más bajos. Lo primero conlleva la hipoactividad de los receptores NMDA y lo segundo se correlaciona inversamente con los síntomas negativos de la esquizofrenia⁽⁴³⁾.

R. Smith y otros encuentran más altos niveles de EAAT1 y de EAAT2 (excitatory amino acid transporter transcripts) en el tálamo de los esquizofrénicos. Esto sugiere que otras moléculas, aparte de los receptores del glutamato, se expresan anormalmente en las sinapsis glutamatérgicas de estos pacientes⁽⁴⁴⁾. En el tálamo encontramos el ácido gammaaminobutírico (GABA), un neurotransmisor inhibitorio, que se forma a partir del glutamato, vía la enzima descarboxilasa del ácido glutámico⁽⁴⁵⁾. La hipoactividad funcional de la corteza prefrontal dorsolateral provoca una producción disminuida del ácido gammaaminobutírico en el circuito neuronal inhibitorio de la corteza prefrontal. Se constata, además, una expresión reducida de la descarboxilasa del ácido glutámico, la enzima clave en la síntesis del GABA⁽⁴⁶⁾.

Los resultados de la investigación de S. Akbarian y otros sugieren que los cambios en las sinapsis corticales gabaérgicas de los esquizofrénicos se asocian con una producción reducida del GABA, determinada por la disminución de la descarboxilasa del ácido glutámico. La disminuida expresión genética de la DAG podría relacionarse directamente con un defecto genético o con la influencia de un agente patógeno. Es improbable que esta disminución se deba a una pérdida general de células o a una pérdida específica de células gabaérgicas⁽⁴⁷⁾. Se asocia más bien con la hipoactividad funcional de la corteza frontal dorsolateral⁽⁴⁸⁾. Los resultados obtenidos por Akbarian

(42) Coyle, J., The nagging question of the function of N-acetylaspartateglutamate, en *Neurobiol. Dis.*, 4, 1997, pp. 231-238.

(43) Goff, D.C. et al., Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia, en *Am J Psychiatry* 161, 9, 2004, pp. 1705-1708.

(44) Smith, R.E., Expression of excitatory amino acid transporter transcripts in the thalamus of subjects with schizophrenia, en *Am J Psychiatry*, 158, 9, 2001, pp. 1393-1399.

(45) Stahl, op. cit., pp. 311-312.

(46) Akbarian, S. et al., Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics, en *Arch Gen Psychiatry*, 52, 1995, pp. 258-266.

(47) Akbarian, op. cit., p. 264.

(48) Ibid, p. 258.

y otros sustentan la hipótesis de un trastorno de la transmisión gabaérgica en la corteza prefrontal de los esquizofrénicos, trastorno que es consecuencia de una reducida biosíntesis del GABA en las neuronas del circuito inhibitorio de la corteza prefrontal⁽⁴⁹⁾.

Diferentes estudios sugieren que la corteza prefrontal juega un rol importante en la patología de la esquizofrenia⁽⁵⁰⁾. Los resultados de la investigación de J. Crook y otros indican que existe un trastorno de la neurotransmisión colinérgica en la corteza prefrontal de los esquizofrénicos. Es posible que los receptores muscarínicos estén envueltos, específicamente los receptores M1 y M4. El incremento de la transmisión dopaminérgica en el trayecto mesolímbico puede inducir un incremento colinérgico en el nivel cortical y una baja ligazón con estos receptores muscarínicos. La neurotransmisión colinérgica aberrante en la corteza prefrontal induce trastornos cognitivos en los esquizofrénicos⁽⁵¹⁾.

Finalmente, podemos afirmar que, aunque las drogas que aumentan el nivel de dopamina æL-Dopa, cocaína, anfetaminaæ pueden inducir episodios psicóticos semejantes a los de la esquizofrenia, la actividad dopaminérgica excesiva no explica de un modo definitivo la aparición del trastorno. Otros sistemas de neurotransmisión parecen intervenir. Por otra parte, es difícil extrapolar los mecanismos de acción de un agente farmacológico a los mecanismos causales de una enfermedad. Aun cuando los antipsicóticos ocupan los receptores de la dopamina poco después de su administración, los efectos terapéuticos tardan semanas. Además, el fármaco puede producir cambios que compensen la enfermedad sin afectar los mecanismos etiológicos involucrados. La droga puede bloquear un receptor de la dopamina y así mejorar los síntomas, sin que actúe sobre las neuronas determinantes de la enfermedad.

(49) Lewis, D.A., Neural circuitry of the prefrontal cortex in schizophrenia, en *Arch Gen Psychiatry*, 52, 1995, p.269.

(50) Weinberger, D.R. et al., Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: regional cerebral blood flow (rCBF) evidence, en *Arch Gen Psychiatry*, 43, 1986, pp. 114-125.

(51) Crook, J.M. et al., Low muscarinic receptor binding in prefrontal cortex from subjects with schizophrenia: a study of Brodmann's areas 8,9,10, and 46 and the effects of neuroleptic drug treatment, en *Am J Psychiatry*, 158, 6, 2001, pp. 918-925.

4. El sueño y la esquizofrenia

Muchos investigadores reconocen que los sueños y la esquizofrenia comparten ciertos mecanismos⁽⁵²⁾. Según Tassin, la sucesión desordenada de las imágenes oníricas se explica por la persistencia de la actividad dopaminérgica y la disminución de la actividad producida por otros neuromoduladores⁽⁵³⁾. Ciertos aspectos del sueño y de la esquizofrenia resultan de la sobreactivación del sistema de gratificación, el cual forma parte del sistema dopaminérgico mesolímbico–mesocortical⁽⁵⁴⁾.

Cuando el sistema de gratificación es estimulado, aumentan los niveles de energía, se incrementan los sueños y la esquizofrenia puede ocurrir. Pero cuando este sistema es lesionado, los pacientes pierden interés en los objetos, cesan los sueños y los síntomas positivos alucinaciones y delirios decrecen. El sistema de gratificación se relaciona con la esquizofrenia y con los sueños⁽⁵⁵⁾.

El que duerme no puede explorar o buscar el objeto de su interés. Por esa razón, podemos suponer que el sueño ocurre en sustitución de la acción motivada. Los lóbulos frontales están implicados en las acciones de la vigilia y se encuentran inhibidos durante el sueño. Este último involucra el prosencéfalo posterior, al activar los lóbulos parietales, temporales y occipitales. La experiencia onírica es vivida como una percepción imaginativa y como una cognición diferente al pensamiento de la vigilia, el cual cuenta con la inhibición frontal. Cuando el sujeto está despierto, los lóbulos frontales programan, regulan y verifican la cognición, la percepción y el afecto. Cuando estos lóbulos se inhiben, la experiencia subjetiva deviene delirante y alucinatoria⁽⁵⁶⁾.

Durante la experiencia onírica, el foco de la cognición motivada se desplaza desde los sistemas de acción orientados por metas hasta los sistemas perceptuales, sobre todo los visoespaciales. La anatomía funcional del sueño es semejante a la de la esquizofrenia, según las investigaciones realizadas mediante técnicas de neuroimagen funcional. En la esquizofrenia, sin

(52) Solms, M. y Turnbull, O., *The brain and the inner world. An introduction to the neuroscience of subjective experience*, Other Press, New York, 2002, p. 205.

(53) Tassin, J.P., *Peut-on trouver un lien entre l'inconscient psychanalytique et les connaissances actuelles en neurologie?* en *Neuropsych.*, 4,8, 1989, pp. 421-434.

(54) Panksepp, J., *Affective Neuroscience: The foundations of human and animal emotions*, Oxford University Press, New York, 1998, pp. 144-163.

(55) Solms, M. y Turnbull, O., *op.cit.*, pp. 207-208.

(56) *Ibid*, p. 212.

embargo, lo que más se activa es el componente audioverbal de los sistemas perceptuales⁽⁵⁷⁾.

La falta de descarga en los sistemas 5-HT durante la etapa MOR permite explicar la actividad alucinatoria del sueño. La actividad onírica se asemeja al estado provocado por el LSD, que es un bloqueador de la serotonina. Las drogas que reducen la disponibilidad de serotonina en las sinapsis tienden a intensificar los estados alucinatorios inducidos por el LSD. Por el contrario, las drogas que aumentan la actividad de la serotonina en el cerebro atenúan las alucinaciones inducidas por esta droga, así como las producidas durante la etapa MOR⁽⁵⁸⁾. Los esquizofrénicos no muestran elevaciones compensatorias de los MOR del sueño, después de períodos impuestos de privación de estos. Al parecer, existe una relación entre la esquizofrenia y la descarga que ocurre durante esa etapa del sueño⁽⁵⁹⁾.

Conclusión

La esquizofrenia es un trastorno de conducta determinado por un troquelado perturbador; un síndrome psicótico, análogo al producido por las lesiones orbitofrontales bilaterales, que es consecuencia de la disfunción traumática de esta área ventromedial de los lóbulos frontales.

Los estudios sobre el área orbitofrontal nos revelan que este sistema madura en el marco de la relación madre-hijo durante los primeros 18 meses de vida; y que los traumas pregenitales influyen decididamente en su desarrollo. En ese sentido, se constata: fracaso del yo ideal a los seis meses, asociado con la disfunción de la ínsula; distorsión del sí mismo motor y disociación posterior de la imagen del cuerpo, asociadas con la acción tóxica del glutamato entre 13 y 17 meses; trastorno del ideal del yo y del sí mismo a los 18 meses, por las anomalías del neurodesarrollo prefrontal.

Las áreas orbitofrontales maduran en función a la experiencia durante el primer año y medio de vida del niño. Si asumimos que el control del movimiento está en el origen del sí mismo motor, más nuclear que el somatosensorial, y que este sí mismo primordial está organizado en torno a

(57) *Ibid.* p. 213.

(58) Resnick, O. et al., LSD-25 action in normal subjects treated with a monoamine oxidase inhibitor, en *Life Sci.*, 3, 1964, pp. 1207-1214.

(59) Panksepp, J., *op. cit.*, pp. 162-163.

circuitos glutamatérgicos, se comprende que cuando la madre no participa en la reparación del estrés del niño durante el período de entrenamiento tardío, las conexiones límbicas están expuestas a altos niveles de glutamato. Las relaciones psicotóxicas con la madre pueden inducir una destrucción sináptica excesiva en las áreas corticolímbicas en desarrollo.

Sin embargo, antes de iniciarse el período de entrenamiento, antes de que ocurra el control del movimiento y la experiencia de la vergüenza, antes de que empiece el narcisismo, aproximadamente durante el quinto mes de vida, el infante muestra un nuevo interés en el ambiente y manifiesta una nueva actitud que la madre no siempre es capaz de tolerar. En ese momento, la mirada del niño confunde y provoca afectos negativos en la figura materna. Esa interferencia de la reciprocidad escópica puede despertar, sobre todo en la madre esquizofrenógena, viejos sentimientos de abandono que afectan la relación madre-hijo y traumatizan al menor, en la medida en que la relación escópica y la sincronía cara a cara se perturban y, consecuentemente, los niveles de opiáceos endógenos en el cerebro del niño se reducen. Esto afecta el crecimiento de los circuitos dopaminérgicos, los cuales sustentan la excitación simpática que subyace al goce del menor. Esos eventos relacionales traumáticos también inhiben el crecimiento de la red constituida entre el cíngulo anterior y el sistema límbico, e interfieren con la maduración de la ínsula, afectando la constitución de la imagen del cuerpo.

En ese sentido, llama la atención que el agrandamiento de los ventrículos laterales sea un cambio estructural frecuentemente observado en los esquizofrénicos. Christian Gaser y otros, utilizando resonancia magnética, encontraron que la reducción del tálamo –especialmente de los núcleos mediales–, del estriado y de la corteza insular contribuye al agrandamiento ventricular⁽⁶⁰⁾.

Si la predisposición genética es una condición para que se cumpla el destino esquizofrénico, los eventos relacionales traumáticos actualizan el potencial del genoma humano, perturban el desarrollo neurobiológico de los circuitos orbitofrontales y alteran la bioquímica del sistema. Las teorías psicofarmacológicas de la esquizofrenia dan prioridad a los trastornos dopaminérgico y glutamatérgico, los cuales transforman el pensamiento de la vigilia y lo asemejan al pensamiento onírico. Sin embargo, conviene tener

(60) Gaser, C. et al., Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex, en *Am J Psychiatry*, 161, 1, 2004, pp. 154-156.

en cuenta que es durante la adolescencia o la adultez temprana cuando surge la enfermedad, porque es en ese momento cuando se ponen a prueba las sinapsis de los circuitos orbitofrontales. Durante la adolescencia, el cerebro experimenta una reorganización significativa⁽⁶¹⁾. La sobreproducción y la poda de las sinapsis son características de esta etapa⁽⁶²⁾. Por otra parte, el estrés puede precipitar la ruptura esquizofrénica, ya que el sistema mesolímbico dopaminérgico responde a él más que ningún otro sistema dopaminérgico⁽⁶³⁾.

La adolescencia es una etapa del desarrollo durante la cual las hormonas gonadales –reguladas por el hipotálamo– alcanzan altos niveles; y la reorganización cerebral puede ser el resultado de los cambios en la amígdala y en las áreas límbico-prefrontales que inervan el hipotálamo y modulan la reactividad emocional. Además, interviene la alteración del balance existente entre los sistemas dopaminérgicos –mesolímbico y mesocortical–, envueltos en la regulación del estrés⁽⁶⁴⁾.

Bibliografía

Akbarian, S. et al., Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics, en *Arch Gen Psychiatry*, 52, 1995.

Albert, K. A. et al., Evidence for decreased DARPP-32 in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia, en *Arch Gen Psychiatry*, 59, 2002.

Bogerts, B. et al., Reduced temporal limbic structures volumes on magnetic resonance images in first episode schizophrenia, en *Psychiatry Res.*, 35, 1990.

Brazelton, T.B. y Cramer, B.G., *The earliest relationship*, Addison-Wesley, MA, 1990.

(61) Spear, L.P., The adolescent brain and age-related behavioral manifestations, en *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 2000, pp. 417-463.

(62) Huttenlocher, P.R., Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex, en *American Journal of Mental Deficiency*, 88, 1984, pp. 488-496.

(63) Panksepp, J., op. cit., p. 162.

(64) Schore, op. cit., p. 173.

Carlsson A., Antipsychotic drugs and catecholamine synapses, en *J Psychiatr Res*, 11, 1974.

Cocks, J.A. et al., Effects of thyroid hormone on the biochemical maturation of rat brain: conversion of glucosa-carbon into amino acids, en *Journal of neurochemistry*, 17, 1970.

Coyle, J., The nagging question of the function of N-acetylaspartateglutamate, en *Neurobiol. Dis.*, 4, 1997.

Craig, A.D. et al., Thermosensory activation of insular cortex, en *Nature Neuroscience*, 3, 2000.

Craig, A.D., How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body, en *Nature Reviews Neuroscience*, 3, 2002.

Crook, J.M. et al., Low muscarinic receptor binding in prefrontal cortex from subjects with schizophrenia: a study of Brodmann's areas 8,9,10, and 46 and the effects of neuroleptic drug treatment, en *Am J Psychiatry*, 158, 6, 2001.

Dracheva, S. et al., N-methyl-D-aspartic acid receptor expression in the dorsolateral prefrontal cortex of elderly patients with schizophrenia, en *Am J Psychiatry* 158, 9, 2001.

Gaser, C. et al., Ventricular enlargement in schizophrenia related to volume reduction of the thalamus, striatum, and superior temporal cortex, en *Am J Psychiatry*, 161, 1, 2004.

Gattaz, W.F. et al., Glutamate in schizophrenics and healthy controls, en *Arch Psychiatr Nervenkr.*, 231, 1982.

Goff, D.C. et al., Folate, homocysteine, and negative symptoms in schizophrenia, en *Am J Psychiatry* 161, 9, 2004.

Huttenlocher, P.R., Synapse elimination and plasticity in developing human cerebral cortex, en *American Journal of Mental Deficiency*, 88, 1984.

Javitts, D.O. et al., Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia, en *Am J Psychiatry*, 148, 1991.

Kandel, E. R., Schwartz J.H. y Jessell, T.M., Principles of neural science, McGraw-Hill, New York, 2000.

Kasai, K. et al., Differences and similarities in insular and temporal pole MRI gray matter volume abnormalities in first-episode schizophrenia and affective psychosis, en Arch Gen Psychiatry, 60, 2003.

Kim, J. S. et al., Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia, en Neurosci Lett, 20, 1980.

Knapp, A. G. et al., Dopamine modulates the kinetics of ion channels gated by excitatory aminoacids in retinal horizontal cells, en Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 87, 1990.

Kotter, R., Postsynaptic integration of glutamatergic and dopaminergic signals in the striatum, en Prog. Neurobiol., 44, 1994.

Lahti, A.C. y Holcomb, H.H., Pharmacologic models, en Am J Psychiatry, 160, 12, 2003.

Lewis, D.A., Neural circuitry of the prefrontal cortex in schizophrenia, en Arch Gen Psychiatry, 52, 1995.

Marchbanks, R. M. et al., Aspects of oxidative metabolism in schizophrenia, en British Journal of Psychiatry, 167, 1995.

McCabe, B. J. y Horn, G., Learning and Memory: regional changes in N-methyl-D-aspartate receptors in the chick brain after imprinting, en Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 85, 1988.

McGowan, S. et al., Presynaptic dopaminergic dysfunction in schizophrenia. A position emission tomographic [18 F] fluorodopa study, en Arch Gen Psychiatry, Vol. 61, 2004.

Mora, F. y Cobo, M., The neurobiological basis of prefrontal cortex self-stimulation: a review and an integrative hypothesis, en Progress in Brain Research, 85, 1990.

Niendam, T.A. et al., A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings, en Am J Psychiatry, 160, 11, 2003.

Panksepp, J., *Affective Neuroscience: The foundations of human and animal emotions*, Oxford University Press, New York, 1998.

Pycock C. J. et al., Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats, en *Nature*, 286, 1980.

Resnick, O. et al., LSD-25 action in normal subjects treated with a monoamine oxidase inhibitor, en *Life Sci.*, 3, 1964.

Rogeness, G.A. y McClure, E.B., Development and neurotransmitter-environmental interactions, en *Development and Psychopathology*, 8, 1996.

Rotenberg, V.S., An Integrative psychophysiological approach to brain hemisphere functions in schizophrenia, en *Neuroci. Behav. Rev.*, 18, 1994.

Schore A. N., *Affect dysregulation and disorders of the self*, W.W. Norton and Company, New York, 2003.

Siever, L. J. y Davis, K.L., The pathophysiology of schizophrenia disorders: perspectives from the spectrum, en *Am J Psychiatry*, 161, 3, 2004.

Smith, R.E., Expression of excitatory amino acid transporter transcripts in the thalamus of subjects with schizophrenia, en *Am J Psychiatry*, 158, 9, 2001.

Solms, M. y Turnbull, O., *The brain and the inner world. An introduction to the neuroscience of subjective experience*, Other Press, New York, 2002.

Spear, L.P., The Adolescent brain and age-related behavioral manifestations, en *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 24, 2000.

Stahl, S., *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications*, Cambridge University Press, New York, 2000.

Sullivan, P.F. et al, Schizophrenia as a complex trait. Evidence from a meta-analysis of twin studies, en *Arch Gen Psychiatry*, 60, 2003.

Tassin, J.P., Peut-on trouver un lien entre l'inconscient psychanalytique et les connaissances actuelles en neurologie? en *Neuropsych.*, 4,8, 1989.

Théberge, J. et al., Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy

comparison subjects measured with 4.0-T Proton MRS, en Am J Psychiatry, 160, 12, 2003.

Tibbo, P. et al., 3-T proton MRS investigation of glutamate and glutamine in adolescents at high genetic risk for schizophrenia, en Am J Psychiatry, 161, 6, 2004.

Tsai, G. et al., Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains, en Arch Gen Psychiatry, 52, 1995.

Weinberger, D.R. et al., Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia: regional cerebral blood flow (rCBF) evidence, en Arch Gen Psychiatry, 43, 1986.

Weinberger, D.R., Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia, en Arch Gen Psychiatry, 44, 1987.

Yasuno, F. et al., Low dopamine D2 receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia, en Am J Psychiatry, 161, 6, 2004.

Recibido: 05/05/06
Aprobado: 12/06/06