

Alteraciones del conexionado neuronal debidas a trastornos del desarrollo neural prenatal en el origen de la sintomatología esquizofrénica

Autor

Federico Dajas

Médico psiquiatra. Investigador emérito, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable.

Correspondencia:
fdajas@gmail.com

Resumen

Se realiza una revisión y actualización de los aspectos estructurales y funcionales de la esquizofrenia que habiliten nuevas hipótesis fisiopatológicas. Los estudios de imagenología muestran un cerebro con aumento de volumen ventricular y disminución de volumen en áreas corticales, con afectaciones de moderadas a marcadas en regiones como los lóbulos frontal y temporal que se acompañan de circuitos alterados con desconexiones de diverso grado en núcleos y redes corticales y subcorticales. Esta disminución de volumen cortical se ha confirmado anatomopatológicamente y se atribuye no a una disminución del número de neuronas, sino a una retracción del neuropilo por una pérdida de espinas dendríticas, con disminución del espacio entre neuronas. Esta patología espinal-dendrítica refleja la base molecular del deshojado dendrítico e impide la conexión neuronal apropiada. Se puede considerar el origen de las desconexiones corticales difusas observadas y base de las alteraciones funcionales en la esquizofrenia. Los estudios genéticos no han permitido detectar genes directamente responsables de la patología, aunque han identificado regiones del ADN (locus) con participación en el riesgo de esquizofrenia que codifican para desarrollo neuronal (señalamiento, migración neuronal) y globalmente pueden ser responsables de una aberración en la migración neuronal que ubica a las neuronas en posiciones fuera de su localización normal definitiva en la organización columnar cortical, sin posibilidad de establecer conexiones apropiadas, lo que lleva a la desintegración postsináptica (pérdida de espinas) y desconexión circuital. Desde el punto de vista terapéutico, los resultados obtenidos sobre la plasticidad neuronal a través de técnicas múltiples (individual, cognitiva, social) ofrecen alternativas de mejorar la calidad de vida del paciente esquizofrénico.

Summary

A review and update of structural and functional aspects of schizophrenia which may make possible new pathophysiology hypothesis is presented. Brain imagenological studies show increased ventricle volume and decreased cortical areas volume with moderate to marked changes in frontal and temporal lobes and circuitry changes with disconnection of various degrees in nuclei and cortical and subcortical webs. This decrease in cortical volume has been confirmed in pathology studies and is not due to neuronal loss, but is linked to neuropili retraction and dendritic spine loss, with a decrease of space between neurons. This dendritic spine disorder shows dendritic pruning and prevents appropriate neuronal connection. Its origin and relationship with functional changes in schizophrenia are analyzed. Genetic studies have not detected any directly responsible genes, although some DNA regions (locus) which participate in schizophrenia risk and codify neural connections (signaling, neuronal migration) have been identified. They may be responsible of a disorder in neuronal migration which places neurons in abnormal positions not linked to the definitive normal localization in cortical column organization, with no possibility of appropriate convections, which leads to post synaptic disintegration (spine loss) and circuitry disconnection. From the therapeutic point of view, treatments that point to neuronal plasticity by means of multiple techniques (individual, cognitive, social) can offer ways of improving quality of life in schizophrenic patients.

Palabras clave

esquizofrenia
 neurodesarrollo
 dopamina
 glutamato
 genética

Key words

schizophrenia
neurodevelopment
dopamine
glutamate
genetics

I. Introducción

La esquizofrenia es sin duda una de las más devastadoras enfermedades psiquiátricas. Con una prevalencia de 2,7 a 8,3/1000 y una incidencia de 0,11 a 0,70/1000/año, es una enfermedad crónica, con un pico de comienzo temprano, adolescente (15-24 años), de prevalencia masculina y un pico adulto femenino sobre los 55-64 años.¹

Afecta todas las dimensiones de la persona —lo cognitivo, afectivo y volitivo— a lo largo de toda la vida, y causa un gran sufrimiento personal, familiar y social. Las causas de una afectación tan general son desconocidas; se han generado múltiples hipótesis que abarcan diferentes aspectos de la enfermedad. El enorme desarrollo de la genética, la biología molecular y las técnicas de imagenología de los últimos años ha abierto nuevas perspectivas y constituido la base de nuevas interpretaciones sobre su origen.

En el origen de la esquizofrenia intervienen factores ambientales y genéticos.² La sintomatología no es homogénea y se ha dividido en síntomas tipo 1, positivos, que corresponden al delirio, las alucinaciones y la desorganización del pensamiento, y síntomas tipo 2, negativos, que se caracterizan por déficits en las funciones afectivas, sociales y cognitivas, con tendencia al aislamiento y al apagamiento del afecto.³

La severidad de la sintomatología esquizofrénica queda bien ejemplificada en la denominación de *demencia precoz* con la que la llamó Kraepelin,⁴ identificando diversas presentaciones clínicas y afirmando la posibilidad de lesiones neuronales. Sin embargo, y pese a importantes esfuerzos de investigación, no se logró sino hasta avanzado el siglo

pasado demostrar en forma consistente una patología característica. El hallazgo aislado de un agrandamiento de ventrículos, sin características especiales, dio base para que durante largo tiempo la esquizofrenia fuese considerada como una enfermedad psicológica, sin base orgánica.

Esta situación ha cambiado en forma radical.⁵ El enorme avance tecnológico de la imagenología estructural y funcional, de la genética y la ingeniería molecular permiten hoy generar una visión *in vivo*, molecular, del cerebro humano, que, en la esquizofrenia en particular, abre puentes de lo molecular a lo funcional estableciendo bases que permiten construir nuevas hipótesis sobre la fisiopatología de la enfermedad.

Frente a los resultados anatomopatológicos negativos del siglo pasado, lo primero que cabe es analizar los resultados de los estudios estructurales imagenológicos actuales.

II. Las alteraciones estructurales en la esquizofrenia

Bien entrado el siglo xx, Johnstone⁶ estudia un grupo de pacientes esquizofrénicos con tomografía computada y describe un aumento de los ventrículos cerebrales. En 1999, un metaanálisis de McCarley *et al.*⁷ sobre 118 estudios de resonancia magnética confirmó un 80 % de agrandamiento ventricular. Otras revisiones coinciden en el hallazgo de una disminución de volumen cortical-frontal-temporal,^{8, 9} que oscila entre un 5 % y un 9 % según la zona considerada, con hasta un 10 % de disminución

hipocámpica.¹⁰ Se han descrito alteraciones por un lado de los ganglios basales (caudado) y también del tálamo.⁹ Un metaanálisis más tardío (Steen *et al.*¹¹) sobre 1424 pacientes con un primer episodio de esquizofrenia confirmó el agrandamiento ventricular y la disminución de volumen cerebral, particularmente hipocámpico.

Los estudios imagenológicos estructurales, por lo tanto, permiten observar en forma consistente un aumento del volumen ventricular y una disminución del tamaño cortical en la esquizofrenia.

III. Las alteraciones funcionales y circuitales

A las imágenes de la resonancia magnética simple, la resonancia magnética funcional (fMRI) agrega la posibilidad del estudio de cambios en la activación de áreas cerebrales y/o circuitos ligados a diferencias hemodinámicas que se pueden relacionar con déficits comportamentales. Las posibilidades de estudiar la patología cortical aumentan aún más con la resonancia del tensor de imagen (DTI) y la resonancia magnética espectroscópica (MRS).¹²

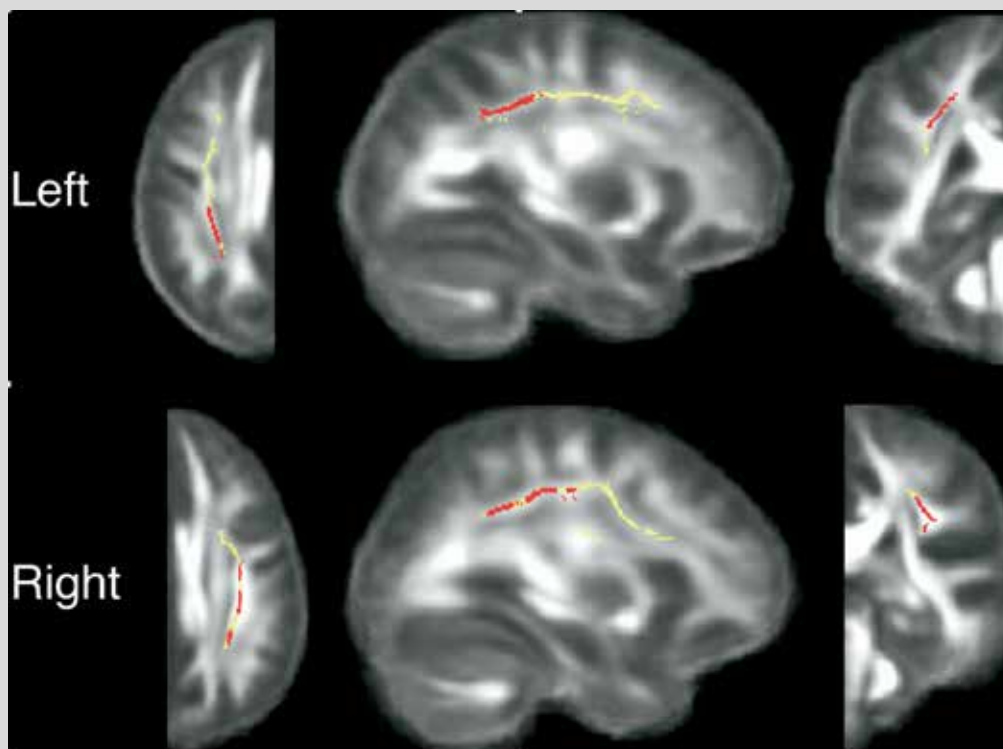
Estudios con fMRI en esquizofrenia han detectado déficits de activación cortical en acciones motoras, memoria de corto plazo, atención, flujo verbal, pensamiento emocional y toma de decisiones.¹³ Déficit en la activación durante la ejecución de tareas de memoria y ejecutivas se localizan preferentemente en la región frontotemporal (lóbulos temporales superior y ventromedial) y la corteza prefrontal, así como estructuras límbicas.¹³ En relación con la información sensorial, el estudio de los efectos de estímulos visuales y auditivos mostró una activación reducida en el tálamo derecho, la corteza prefrontal derecha y el lóbulo parietal.¹⁴

Asimismo, la fMRI ha permitido caracterizar disfunciones en dominios cognitivos

que se correlacionan con la sintomatología¹⁵ y, por ejemplo, los trastornos de memoria de corto plazo se han ligado a la disfunción de la corteza prefrontal dorsal¹⁶ o el procesamiento de emociones, a anomalías límbicas. Sin embargo, la descripción simple de la localización de una hipoactividad¹⁷ no contribuye en forma significativa a la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad. Un desarrollo de la fMRI en la que se asocian a los resultados imagenológicos procesamientos estadísticos, permite medir la activación coordinada de diferentes áreas corticales.

En este contexto, los estudios que examinaron los circuitos relacionados con el lenguaje encontraron una conectividad anormal frontotemporal o fallos en la conectividad frontotemporal, frontocerebelosa y frontohipocámpica en la memoria de corto plazo.¹⁷ El análisis del procesamiento emocional permitió detectar una conectividad anómala amígdala prefrontal.¹⁸ Liang *et al.*,¹⁹ con estudios de fMRI en reposo, detectaron una disminución ampliamente distribuida de la conectividad funcional cerebral.

A estos estudios se ha agregado la anisotropía fraccional (FA), que permite analizar imagenológicamente la *sustancia blanca*. Con esta metodología, Karlsgodt *et al.*²⁰ han descrito una marcada pérdida de integridad del conexionado, con cambios en el fascículo longitudinal superior que representa los axones de conexión frontoparietotemporal (figura 1). En un estudio más reciente, Nakamura *et al.*²¹ observaron además importantes alteraciones en el conexionado frontooccipital y en la cápsula interna.



Estudio de anisotropía fraccional comparando controles y pacientes esquizofrénicos que muestra el *fascículo longitudinal superior* en amarillo (imagen central). Las zonas en rojo son áreas de menor valor de anisotropía (fraccionamiento de la vía) de los pacientes esquizofrénicos en relación con controles. (Tomado de Karlsgodt *et al.*²⁰)

Globalmente, los estudios de anisotropía muestran conexiones afectadas (corticocorticales, frontotemporales y frontooccipitales), que incluyen los contactos entre áreas involucradas en el lenguaje, el comportamiento motor y los procesos cognitivos.

La función cerebral, en dominios funcionales como el procesamiento visual, la atención, la memoria y el control cognitivo, se establece sobre el desarrollo de distintos pero interconectados grupos de circuitos corticales y subcorticales.²² Es la función integrada de este conexasiónado la que permite concluir en acciones motoras y sociales ajustadas a las necesidades ambientales o los objetivos personales.

Un circuito neural típicamente se refiere a un grupo de neuronas interconectadas que en conjunto definen una función, recibiendo in-

formación que el circuito modifica y transmite a otros circuitos para mayor modificación, procesándose así un gran conjunto de información relacionada con procesos cognitivos y reguladores. *Los circuitos neurales no son estáticos, sino que desde la vida prenatal a la vida adulta sufren un extraordinariamente complejo proceso de cambios guiados por procesos genéticos y ambientales que determinan el nacimiento y la muerte de neuronas y la transformación y reformulación de sus axones y sinapsis.*²²

Los numerosos ejemplos de desconexión cerebral observados con la fMRI en la esquizofrenia permiten postular que la sintomatología se origina en la imposibilidad de integrar la actividad de circuitos locales o distribuidos ligados a las diversas funciones cerebrales.

Otros estudios imagenológicos, como la tomografía de emisión de positrones (PET), permiten observar otros cambios funcionales. Detectando, por ejemplo, el ligado de *fluor-deoxi-glucosa* en la neurona, se identifican regiones funcionalmente activas por tener un mayor consumo de glucosa.

Estudios en pacientes esquizofrénicos han permitido observar un hipofrontalismo, con una disminución significativa del consumo de glucosa en el lóbulo frontal, en relación con controles.²³

En suma, los estudios de imagenología muestran un cerebro con aumento de volumen ventricular y disminución de volumen en áreas corticales, con afectaciones de moderadas a marcadas en regiones como los lóbulos frontal y temporal que se acompañan de circuitos alterados con desconexiones de diverso grado en núcleos y redes corticales y subcorticales.

A diferencia de lo postulado durante gran parte del siglo xx, la esquizofrenia se reconoce hoy como una enfermedad con una importante patología cerebral.

IV. ¿Un proceso degenerativo?

Una primera explicación de las alteraciones cerebrales descritas sería atribuir las a un proceso degenerativo que disminuye la población neuronal y sus conexiones.

Sin embargo, características patológicas propias de los procesos neurodegenerativos como la gliosis no se han descrito en forma consistente en la esquizofrenia.^{24, 25} Si bien se pueden observar algunos cambios neurodegenerativos con características de demencia de Alzheimer en pacientes esquizofrénicos ancianos, estos no difieren de un grupo control.^{26, 27} Pese a la progresión temporal de las afecciones corticales que se ha contemplado en algunos casos,²⁸ la observación de las alteraciones corticales ya antes del primer episodio de la enfermedad y su falta de progresividad a lo largo del tiempo son importantes argumentos

contrarios a la naturaleza neurodegenerativa progresiva de la esquizofrenia.^{29, 30}

En un estudio anatomopatológico del cerebro de 64 pacientes esquizofrénicos, Jakob y Beckman³¹ encontraron en las áreas límbicas (corteza entorrinal, giro parahipocámpico) anomalías citoarquitectónicas, particularmente en la segunda capa cortical. No observaron signos de atrofia o gliosis.

Se han descrito menor número de neuronas en algunas zonas corticales, particularmente interneuronas.³² En una interesante investigación, Rajkowska *et al.*³³ compararon en un detallado análisis estereológico los cerebros de pacientes esquizofrénicos y pacientes portadores de enfermedad de Huntington (donde se tiene certeza del proceso degenerativo). En los pacientes esquizofrénicos encontraron una disminución del tamaño y número de neuronas piramidales solo en el área 3 cortical, particularmente en la corteza prefrontal. En los enfermos de Huntington la disminución del tamaño neuronal era global al igual que una densidad disminuida de grandes pirámides que se acompañaba de un 70 % de disminución de la densidad neuronal y un gran incremento de la glía. Estudios adicionales han mostrado que la disminución de tamaño en neuronas piramidales en la esquizofrenia solo se da en un subtipo de estas.³⁴

Lo más importante desde el punto de vista de la patología cortical en la esquizofrenia es la descripción de un *aumento de la densidad neuronal en áreas cerebrales.*

V. Aumento de densidad neuronal, pérdida de espinas dendríticas

Utilizando técnicas estereológicas de análisis de cerebros *post mortem* de pacientes esquizofrénicos, Selemon *et al.*³³ lograron demostrar un aumento del «empaquetamiento» neuronal, sin que ello signifique más neuronas ni aumento de células gliales, sino una disminución del neuropilo, particularmente

el árbol dendrítico, en la zona dorsolateral del lóbulo frontal (DLPC).*

Múltiples trabajos posteriores³⁵⁻³⁷ confirmaron la disminución de espinas dendríticas en la zona frontal y temporal, además de otras áreas corticales (figura 2), lo cual reafirma el hecho de que se trata de uno de los hallazgos neuropatológicos más consistentes en pacientes esquizofrénicos. La disminución es de una media de 23 %, oscilando según los estudios entre 6,5 y 66 %.³⁸ Si bien se han encontrado reducciones concomitantes del árbol dendrítico, esto no ha sido confirmado en todos los estudios.³⁸

Por lo tanto, la disminución de volumen cortical observada con las técnicas imagenológicas se ha confirmado anatomopatológicamente y se atribuye no a una disminución del número de neuronas, sino a una retracción

del neuropilo por una pérdida de espinas dendríticas, con disminución del espacio entre neuronas.

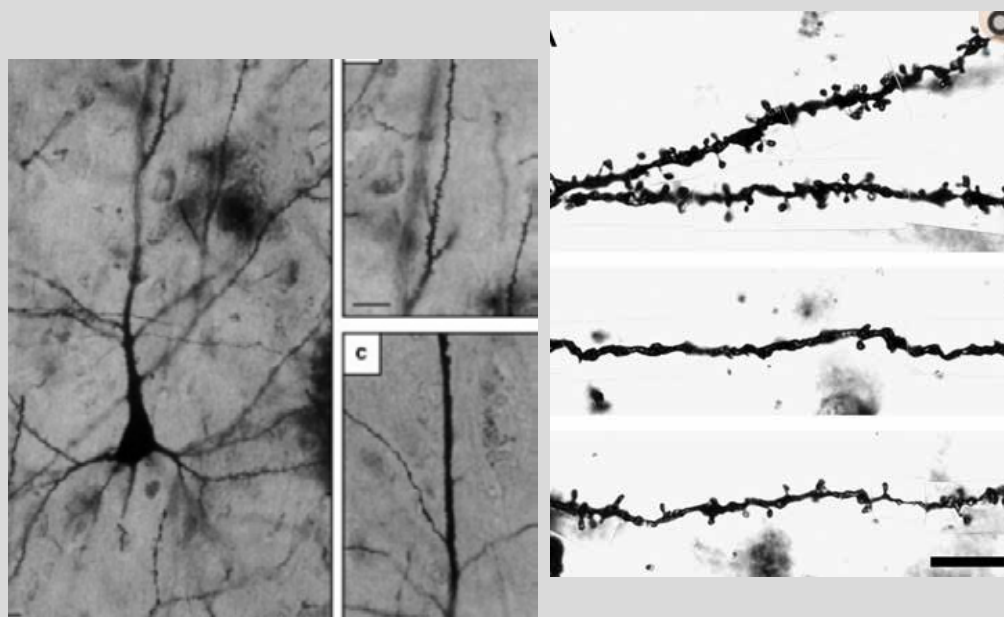
¿Cuál es la importancia de este hallazgo?

La espina dendrítica es la zona de sinapsis axodendrítica, «blanco» del crecimiento axonal, punto de contacto entre neuronas para la transmisión de la información circuital. Menor número de espinas dendríticas significa menor número de sinapsis, menor metabolismo y déficit del conexionado neural y de la circulación de información cortical.

La importancia de estos hallazgos en los estudios de pacientes esquizofrénicos surge de que las espinas dendríticas son un componente integral de la formación circuital neuronal y se puede decir que la función cerebral es una propiedad emergente de la conexión entre neuronas establecida en espinas.

* Algunos autores (Pierri et al.³⁴) han descrito leve disminución de un subtipo de neuronas en la capa cortical 3.

Figura 2 |



Izquierda: Dendritas con espinas (arriba), en controles, comparadas con dendritas en corteza frontal de pacientes esquizofrénicos (medio). Es notoria la pérdida de espinas dendríticas. Derecha: Neurona piramidal de un individuo control e imágenes de dendritas con pérdida de espinas (extremo izquierdo). (Tomado de Garey LJ et al.³⁹)

El «deshojado» del árbol dendrítico neuronal encontrado en la esquizofrenia ha dado origen a la *pruning*, hipótesis del origen de la sintomatología (hipótesis de poda dendrítica).⁴⁰

Quien la formuló por primera vez fue Feinberg,⁴¹ en 1982. En el cerebro humano, desde el nacimiento hasta la adolescencia se desarrolla un gran número de sinapsis, en exceso. En la adolescencia, en un proceso de reorganización y en pos de una eficiencia funcional, las sinapsis son eliminadas en gran número, con disminución de espinas dendríticas (*pruning*). Feinberg postuló que un fenómeno similar, de mayor intensidad y no regulado podría ocurrir en la esquizofrenia.

La «poda dendrítica» permite explicar la disminución de volumen de áreas corticales con el concomitante aumento de volumen ventricular cerebral, sin muerte neuronal.

Esta poda dendrítica se puede relacionar, por ejemplo, con el hipometabolismo prefrontal descrito previamente y podría contribuir a la expresión de la sintomatología esquizofrénica. El área prefrontal del lóbulo frontal es fundamental en los procesos asociativos e integradores de la actividad cortical y subcortical que llevan al comportamiento en pos de un objetivo, a través de funciones ejecutivas. Entre otras razones, este rol clave es facilitado por una mayor capacidad de integración y de procesamiento debido a unas estructuras dendríticas más complejas que el resto de la corteza: dendritas más largas, con mayor cantidad de espinas, de mayor tamaño,⁴² lo que permite una integración circuital más compleja. La pérdida de estas espinas a nivel prefrontal implica la imposibilidad de establecer adecuadamente las integraciones y asociaciones que son base de un comportamiento individual socialmente integrado.

VI. La patología molecular espinal dendrítica en la esquizofrenia

Las sinapsis glutamatérgicas comprenden la mayoría de las conexiones entre neuronas piramidales que se establecen en las espinas dendríticas. Otros estudios han mostrado una disminución de los transcritos que codifican proteínas de la presinapsis en el cerebro de pacientes esquizofrénicos.⁴³

Por ello, a un nivel molecular, como una evidencia de la patología esquizofrénica estructural dendrítica, las proteínas ligadas a la sinapsis de glutamato se han encontrado modificadas en la esquizofrenia.⁴⁴ La proteína MAP2 (*microtubule-associated protein 2*), clave en la formación de microtúbulos y por tanto en la plasticidad ligada a espinas, se ha encontrado disminuida en esquizofrenia.

Las espinas dendríticas sufren un continuo proceso de reorganización con crecimiento y retracción. La F actina es una proteína clave en este proceso y depende a su vez de moléculas reguladoras de la familia de proteínas RhoGTPasa, pequeñas proteínas de ligado GTP como kalirin 7 y CdC42 (*cell division cycle 42*). Estas son claves en la transducción intracelular de la regulación del citoesqueleto de actina que confiere estructura a las espinas dendríticas. *Estos marcadores moleculares están disminuidos en el área frontal dorsolateral en pacientes esquizofrénicos.*⁴⁵

Un estudio realizado por Rubio *et al.* en pacientes esquizofrénicos detectó una disminución de CdC42 y PAK1 (*p21 activated kinase*) en corteza cerebral, particularmente el área dorsal frontal, lo que estaría indicando fallas en el metabolismo molecular estructural de la espina dendrítica que la hacen proclive a su disminución y pérdida.⁴⁶ Otros estudios han sido coincidentes en la detección de un déficit en la transcripción de proteínas del señalamiento celular que modulan la dinámica de las espinas dendríticas,^{47, 48} punto que también ha sido discutido, sobre todo en relación con los niveles de PAK1 en la corteza auditiva.⁴⁹

La pérdida de espinas dendríticas es mayor en la zona apical de las neuronas piramidales del área 3 cortical a donde llegan las conexiones glutamatérgicas,^{50, 51} en una alteración que parece ser más importante en el área cortical dorsal prefrontal.³⁴

Esta patología espinal-dendrítica refleja la base molecular del deshojado dendrítico e impide la conexión neuronal apropiada. Se puede considerar el origen de las desconexiones corticales difusas observadas y base de las alteraciones funcionales en la esquizofrenia.

Dado que el desarrollo cerebral implica la ejecución en tiempo y espacio de miríadas de procesos moleculares y celulares orquestados y coordinados en complejos programas genéticos por los cuales casi 100.000 millones de neuronas⁵² se ubican en un punto de una superficie de casi un metro cuadrado de corteza cerebral y establecen conexiones con otras neuronas,* se puede comprender que este complejo proceso es un período de máxima sensibilidad para la expresión de cambios genéticos, aunque estos tengan extensión limitada en el genoma.

Ya que la esquizofrenia no parece deberse a un proceso degenerativo, se debe atribuir a cambios genéticoambientales. Por ello analizaremos a continuación las evidencias de la influencia de genes susceptibles para esquizofrenia sobre el desarrollo cerebral y su posible importancia en las desconexiones mencionadas previamente.

VII. Evidencias de la relación de genes con susceptibilidad para esquizofrenia con el desarrollo neuronal

Estudios que comparan las tasas de concordancia de mellizos monocigotos y dicigotos han mostrado que la esquizofrenia tiene una tasa de heredabilidad de 60 a 80 %.^{53, 54}

No se han demostrado genes cuya expresión sea necesaria y suficiente para la aparición

de la sintomatología esquizofrénica, habiéndose detectado, por ejemplo, solo múltiples pequeñas variantes genéticas (SNP, *single nucleotide polymorphism*) de baja incidencia, a lo largo del genoma.

En uno de los estudios genómicos más completo realizado, se investigaron 36.989 individuos con esquizofrenia y 113.075 controles,⁵⁵ incluidos en un metaanálisis de 53 estudios realizado por el Psychiatric Genomic Consortium (PGC).**

Se detectaron 128 variantes comunes distribuidas en 108 localizaciones (*loci*) a lo largo del genoma con significación estadística para esquizofrenia.

Cada una de las 108 localizaciones contiene múltiples genes, cada uno con un muy pequeño incremento de riesgo para la enfermedad, menor a un 2 % considerando los alelos.

Además de estas variantes comunes se han identificado variantes raras (CNV-variantes de copia) en ocho localizaciones, con una incidencia mayor. Estas últimas variantes son pleiotrópicas, con una gran penetrancia para otras enfermedades como autismo, déficit intelectual, ADDH y epilepsia.***

Se han estudiado también una serie de raras mutaciones puntuales (SNV) e inserciones por su riesgo potencial para la enfermedad, sin que ningún estudio lograra significancia estadística.

De estos análisis se deriva que hay algunos factores a considerar en los estudios genéticos de esquizofrenia:

- Muchas de las variantes genéticas asociadas al riesgo para la enfermedad están localizadas en regiones que no codifican para proteínas y tienen una naturaleza reguladora (por ejemplo, regulan la división de microARN, que a su vez modula la expresión o la represión de genes que expresan proteínas en momentos precisos del desarrollo⁵⁶).
- Estas variantes asociadas están en proximidad (y ellas mismas muestran) zonas de metilación, que indican una sensibilidad para *cambios epigenéticos*.

* Las estimaciones de número de sinapsis por neurona varían entre unas 7000 a 80.000. Esto llevaría el total de sinapsis del neocórtex a los 600 trillones o incluso cuatrillones.⁵²

** El Psychiatric Genomic Consortium es una organización internacional creada para el estudio multinacional del genoma de enfermedades psiquiátricas. Habiendo comenzado en 2007, reúne hoy a más de 800 investigadores en más de 83 países que acceden a 900.000 muestras.

*** Así, la variante de copia 16p11.2 se asocia a autismo y esquizofrenia.

Esto podría explicar la sensibilidad de la sintomatología esquizofrénica frente a cambios socioambientales adversos, sobre todo en la etapa prodrómica y como precipitantes, por activación de los locus candidatos para la enfermedad.

Es importante destacar que estudios recientes han demostrado la importancia de influencias ambientales (epigenéticas) en la transformación original de las neuronas embrionarias.⁵⁷

- Los cambios encontrados *tienden a expresarse en el período prenatal.*
- Se asocian con mutaciones *de novo* y deleciones que pueden llegar al 0,2 % del genoma.⁵⁸
- Una particular dificultad para la identificación de genes individuales la da el *linkage*, o la expresión por asociación de los genes de un locus con aquellos que están próximos.

En conjunto, los estudios genéticos realizados muestran la compleja naturaleza poligenética de la esquizofrenia,⁵⁸ razón por la cual no es posible determinar un único o varios genes causales y solamente se han identificado múltiples locus con incidencia de riesgo parcial para la enfermedad, los que a su vez actúan en conjunto.

*Precisamente, esto es lo que aportaron Gulsuner *et al.*,⁵⁹ integrantes del Consorcio para la Genética de la Esquizofrenia* en un excelente estudio genético.*

*Utilizaron estudios exómicos** para analizar el ADN de pacientes esquizofrénicos «esporádicos», es decir, sin antecedentes familiares, comparándolos con el ADN de padres y hermanos y con controles absolutos. Esto les permitió identificar mutaciones *de novo* presentes solo en los pacientes. Identificadas las proteínas transcriptas de estos genes, las localizaron en transcriptomas de regiones de tejido cerebral.*

Encontraron que en los pacientes esquizofrénicos los genes con mutaciones se coexpresan y transcriben en complejas redes de proteínas

en la corteza cerebral, en la región prefrontal, preferentemente las áreas dorsolateral y ventral.

Los 54 genes en los que detectaron mutaciones se coexpresan en 12 redes relacionadas con la neurogénesis, incluyendo la regulación transcripcional, la transmisión sináptica, la señalización celular y la migración neuronal.

De esta forma, generaron evidencias que indicarían que la alteración de la neurogénesis prefrontal parece tener una importancia crítica en el desarrollo de la sintomatología esquizofrénica.

En una muy reciente investigación⁶⁰ se compararon estudios genómicos con otros seis tipos de estudios estadísticos y de comparación de genes. Se llegó a la conclusión de que se pueden identificar 41 genes «prometedores», con evidencia genética robusta de ser contribuyentes al riesgo para esquizofrenia. Seis de ellos (CNTN4, GATAD2A, GPM6A, MMP16, PSMA4 y TCF4) son candidatos particularmente sólidos.

Estudiando la distribución en tejido cerebral, encontraron que estos genes se expresan en la etapa prenatal temprana.

*CNTN4 codifica para contactina4, proteína clave en el desarrollo temprano del sistema nervioso influyendo la guía axónica y la proliferación de las neuronas progenitoras.⁶⁰ GATAD2A y GPM6A también son claves en el desarrollo temprano: regulan la migración neuronal, el crecimiento dendrítico y de espinas. TCF4 regula la organización columnar de las neuronas piramidales en el área prefrontal.^{61, ***}*

*El gen DISC1 (*disrupted in schizophrenia 1*) ha sido también relacionado con riesgo de esquizofrenia y otras enfermedades mentales como trastorno bipolar. DISC1 codifica para una proteína de múltiple localización subcelular (centrosoma, citoesqueleto, sinapsis, etc.).⁶² Las funciones de DISC1 en el cerebro en desarrollo incluyen la migración neuronal y el crecimiento dendrítico. En el adulto se relaciona con la plasticidad sináptica.⁶³*

La información genética disponible proporciona entonces una fuerte evidencia de la influencia de alteraciones prenatales tempranas

* El Consorcio para la Genética de la Esquizofrenia es una asociación de investigadores patrocinada por los Institutos de Salud de Estados Unidos (NIMH).

** A diferencia de los estudios genómicos, los análisis exómicos analizan solamente la porción codificadora del ADN, aquella que genera proteínas, que luego pueden ser identificadas en tejidos (transcriptómica).

*** Otro gen que se ha descrito en forma individual con riesgo para esquizofrenia es el gen que codifica el canal de calcio (CACNA1C).

nas del neurodesarrollo en la fisiopatología de la esquizofrenia. Los datos familiares, en conjunto con los estudios de mellizos, permiten establecer la existencia de una base genética de la mayoría de los casos de esquizofrenia.^{64, 65}

Si bien hay acuerdo en el gran peso de la dotación genética, se reconoce la importancia de influencias ambientales prenatales como infecciones o hipoxia fetal intrauterina,⁶⁶ llegándose a una influencia multifactorial de interacción genético-ambiental que incide en el desarrollo esquizofrénico. El entorno psicosocial, que puede influir en la fase prenatal (drogadicción, por ejemplo), tiene su importancia particularmente en la edad posnatal temprana.

Para comprender cómo estos cambios pueden determinar las alteraciones de la corteza

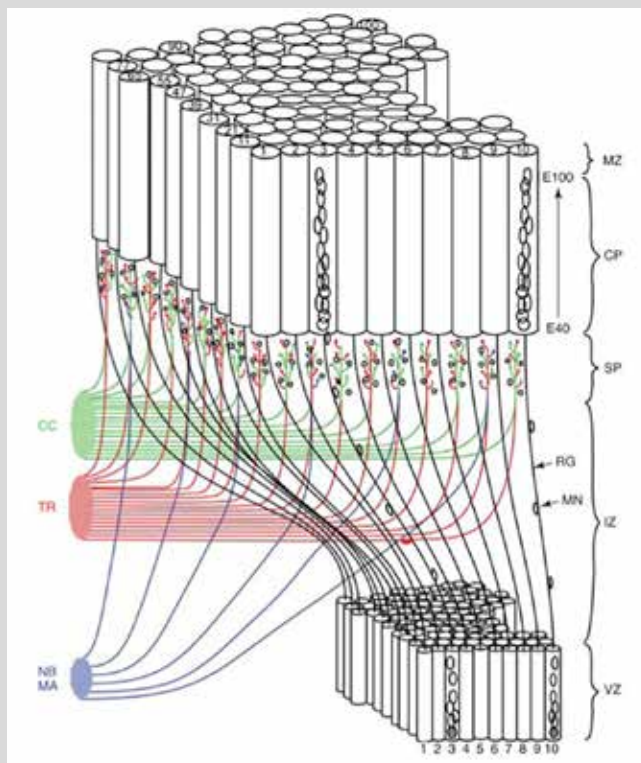
adulta por su expresión prenatal debemos describir sucintamente algunos aspectos del desarrollo cerebral.

Las neuronas se originan en la fase prenatal en la pared ventricular, donde maduran en columnas las neuronas progenitoras de los diferentes tipos corticales (figura 3: VZ). Se desplazan luego radialmente hacia la superficie cortical (figura 3: MN, neurona desplazándose) a través de ejes formados por células gliales (figura 3: RG). Alcanzado su lugar programado, en columnas de neuronas corticales (figura 3: CP) reciben y establecen conexiones tangenciales corticales (figura 3: CC, en verde), talámicas (figura 3 TR, en rojo) y monoaminérgicas (figura 3: MA, en azul) que definen su rol y funciones.*

* Estimaciones calculan que durante el desarrollo se generan unas 4,6 millones de neuronas y 42,2 millones de sinapsis por hora (unas 700.000 por segundo).⁵² Ya serían de preocupar las consecuencias de un «atraso» del reloj del neurodesarrollo por algún evento ambiental en unos pocos minutos (!).

Figura 3 |

Reconstrucción tridimensional de la migración neuronal, basada en estudio electromicroscópico de secciones seriadas de cerebros fetales de monos



Abreviaturas: CC: conexión corticocortical; CP: placa cortical; IZ: zona intermedia; MA: monoamina; MN: neuronas migrando; MZ: zona marginal; MNB: núcleo basal; RG: glía radial; SP: subplaca; TR: radiación talámica; VZ: zona ventricular. (Tomado de Tsuang M.⁶⁷)

Es fácil comprender lo extremadamente complejo del programa genético que primero permite la diferenciación neuronal y luego promueve el desplazamiento de las neuronas hasta la ubicación definitiva. Es muy importante el hecho de que las neuronas arriban a su ubicación ya diferenciadas y establecen inmediatamente *protomapas*, conexiones locales de neuronas e interneuronas que atraen conexiones, enviando a su vez axones en busca de contactos funcionales (*handshake hypothesis*).⁶⁷

Los genes con alguna significación estadística para esquizofrenia se expresan precisamente en estas etapas de desarrollo. Dado que estos genes se transcriben en múltiples proteínas que modulan, por ejemplo, la migración neuronal, pueden alterar la posición final de las neuronas e impedir el establecimiento de conexiones axónicas correctas.

La posición aberrante puede llevar a que las sinapsis no se establezcan adecuadamente, provocando la retracción de espinas y la poda dendrítica, la que se acompaña de una pérdida de la plasticidad sináptica.* Las alteraciones principales no estarían en las neuronas, sino en sus conexiones. *Como el crecimiento axonal desarrolla múltiples puntos de contacto sináptico, la pérdida de una conexión dendrítica no afecta la vida neuronal, aunque establece un conexionado aberrante.***

Manifestaciones de estas perturbaciones tempranas se pueden ver en la edad adulta, en la localización anómala en el área entorrinal (lóbulo temporal anterior) de grupos de neuronas (neuronas pre-alfa, futuras pirámides).^{68, 69} La posición aberrante impide la conexión axonal correcta (con retracción espinal, postsináptica). Dado el importante rol de esta región en asociaciones sensoriales y límbicas, estos hechos contribuirían al fenotipo clínico. Otras neuronas en posición alterada se han detectado en la *sustancia blanca*, en una detención de su movimiento cortical.⁷⁰

En estos casos, como en la poda dendrítica del área basal piramidal de la zona 3, no son afectaciones masivas, sino alteraciones localizadas con capacidad de alterar los grandes

circuitos neurales integradores provocando los déficits funcionales que se manifiestan en la clínica.

Otras alteraciones neuronales embrionarias, como las que involucran número y tamaño de neuronas, dan lugar a patologías de pliegamiento cortical muy severas.⁷¹

¿Cuáles son las conexiones afectadas y cómo explican la sintomatología esquizofrénica?

VIII. Las conexiones cerebrales afectadas en la esquizofrenia

Las conexiones corticales cerebrales se integran primariamente a un nivel cortico-cortical, de las cuales las corticofrontales son funcionalmente fundamentales desde el punto de vista de la integración comportamental y social, integrando la información sensorio-motora en la zona prefrontal.

Se establecen conexiones descendentes (*top down*) con axones corticobasales, que regulan núcleos como la *sustancia negra*, donde se encuentran las neuronas dopaminérgicas.

De los múltiples circuitos funcionalmente importantes, se describirá particularmente el circuito corticobasal cortical con eje en los ganglios basales por su relación particular con la fisiopatología esquizofrénica. Allí se establecen conexiones de las áreas cerebrales relacionadas con la emoción (estriado anterior, accumbens, amígdala), la memoria (hipocampo, entre otros) y la información interna (hipotálamo). Estos circuitos se «cierran» volviendo a la zona prefrontal (*bottom up*) a través del tálamo. En la zona prefrontal se logra establecer así un proceso que integra aspectos cognitivos, afectivos y mnésicos, como base de las acciones que permiten ubicar correctamente al individuo en su mundo.

Las alteraciones de conexionado descritas previamente afectan la integración cognitiva y afectivo-emocional, dificultando la ubicación y acción apropiada en el medioambiente y el

* Aunque también se sumaría un efecto genético directo. Estudios experimentales con el gen de riesgo para esquizofrenia MHC (*major histocompatibility complex*) que expresa la proteína C4 han demostrado que la ausencia de esta por mutación genética produce poda dendrítica.⁶⁷

** Federico Dajas-Bailador, comunicación personal, a partir de datos experimentales descritos en: Dajas-Bailador F, Jones EV, Whitmarsh AJ. The JIP1 scaffold protein regulates axonal development in cortical neurons. *Curr Biol* 2008; 18(3):221-6.

entorno sociofamiliar, tal cual ocurre en la esquizofrenia.

Las alteraciones cognitivas y motoras tempranas que han sido unánimemente detectadas en los pacientes esquizofrénicos se han tomado como la primera evidencia de un proceso de desconexión cerebral.⁷² Demostraciones de alteraciones en los neurotransmisores de las vías alteradas serían otra parte clave de la evidencia.

IX. Las vías corticales glutamatérgicas

El glutamato es el principal neurotransmisor excitatorio cerebral, dando cuenta de las principales vías de conexionado y de un 60 a 80 % del metabolismo.⁷³

El hallazgo de niveles disminuidos de glutamato en líquido cefalorraquídeo en pacientes esquizofrénicos⁷⁴ llevó a postular el origen glutamatérgico de la esquizofrenia. Estudios posteriores no dieron respaldo al hallazgo inicial,⁷³ aunque algunos mostraron cambios en los receptores, sobre todo del receptor glutamatérgico ionotrópico NMDA (n-metil-D-aspartato).

La sinapsis neuronal glutamatérgica se establece sobre las espinas dendríticas neuronales. Ya sea por la alteración de la migración neuronal o por consecuencia genética directa, la retracción espinal impediría la formación de sinapsis y llevaría a la desconexión neuronal.

Los datos estructurales analizados previamente sobre una alteración del conexionado cortical en la esquizofrenia^{21, 75} estarían en la línea de esta alteración glutamatérgica.

Un metaanálisis, con 23 estudios y más de 800 pacientes esquizofrénicos, que analizó los resultados del tratamiento con agonistas del receptor NMDA del glutamato (glicina, serina), mostró un efecto beneficioso en síntomas negativos cuando se agregaban los agonistas al tratamiento antidopaminérgico.⁷⁶ Estudios posteriores no lograron corroborar totalmente estos resultados. La dificultad para determinar glutamato en el cerebro

posiblemente influya en este sentido, así como la carencia de agonistas potentes de los receptores de glutamato, como lo son los fármacos antidopaminérgicos.

Una hipótesis que de todas maneras se mantiene es la posibilidad de que el glutamato esté más involucrado que la dopamina en los aspectos clínicos negativos de la enfermedad.

X. La desconexión neuronal dopaminérgica que sustenta la sintomatología esquizofrénica

A diferencia del glutamato hay una evidencia consistente de la participación de cambios de la dopamina en la esquizofrenia. Desde la efectividad clínica de los neurolépticos típicos y atípicos, que son potentes bloqueantes de receptores de dopamina, a los estudios *in vivo* que muestran un aumento de la dopamina presináptica y los receptores D₂ en el núcleo caudado, la dopamina participa en las manifestaciones clínicas de la esquizofrenia.*

Lindström *et al.*⁷⁷ exploraron la distribución de dopamina en pacientes esquizofrénicos utilizando¹¹ CL-dopa y PET, y encontraron un aumento significativo en el caudado putamen. El hipofrontalismo funcional se acompaña de una disminución significativa de la población de receptores de dopamina, sobre todo D1, en el lóbulo frontal.⁷⁸

La dopamina aparece vinculada a los síntomas positivos que mejoran claramente luego del tratamiento, con menor efecto (a veces variable) en los síntomas negativos, cognitivos y afectivos. En 1991 Davis reconceptualizó la hipótesis de los mecanismos de dopamina en la esquizofrenia⁷⁹ sobre la base de los resultados que muestran una hipodopaminergia frontal y el aumento estriatal de dopamina. Como se explicitó previamente, las neuronas dopaminérgicas de la *sustancia negra* están bajo el control moduladorio prefrontal y estriatal. Desde el punto de vista de la desconexión neuronal, la pérdida de este control por la

* Explícitamente se menciona solamente el receptor D₂. Existe una numerosa literatura sobre los otros receptores como D₃, D₄, muchas veces no coincidente, que extendería en demasía la revisión.

disfunción prefrontal llevaría al aumento de la actividad dopaminérgica en el estriado y en las regiones corticales temporales (figura 4B). Este concepto lo complementa con el concepto de la «prominencia» o «marca sobresaliente». Se ha demostrado experimentalmente que la *sustancia negra* (y la dopamina, por lo tanto) marca, frente a diversos estímulos exteriores, el aspecto sobresaliente de uno de estos, lo que permitirá integrar luego con otras vías corticales que llevarán a la percepción interior y a una posible acción comportamental. El aumento de dopamina impide la marca sobresaliente al activar varios estímulos por igual. Diversos estímulos tienen igual valor. Agregada a la desconexión corticocortical, se genera un mundo interior con una falta de integración y un grado de perplejidad que impediría la captación adecuada de la realidad, lo cual dificulta una inserción social y un accionar comportamental apropiados, y abre la posibilidad de la adjudicación paranoide y más, del delirio y el mundo alucinatorio, por la falsa adjudicación externa de la activación sensorial.

Las rupturas circuitales explicarían la sintomatología clínica. Como hemos visto, existe un control corticosubcortical (corteza cerebral-ganglios basales) con una reentrada subcortical-cortical (figura 4 A). Los ganglios basales actúan como un área de integración límbico-cognitivo-mnésico en el estriado *asociativo*, la región en la que precisamente están más alterados los niveles de dopamina.⁸⁰ La reentrada cortical a un área prefrontal ya deficitaria en su funcionamiento es por lo tanto desregulada. Se generarían así dificultades de percepción y ejecutivas. El bloqueo dopaminérgico dado por los neurolépticos restablece niveles neuronales apropiados y la mejoría clínica.⁷³

XI. Las posibilidades terapéuticas en el contexto de la desconexión neuronal

En la perspectiva patológica planteada, no existirían opciones terapéuticas para actuar directamente sobre conexiones disgregadas. Sin embargo, a diferencia de las afectaciones cerebrales neurodegenerativas, se mantiene una alternativa de tratamiento de gran valor: la neurona.

En la degeneración cerebral (como la enfermedad de Alzheimer) el proceso clave es la muerte neuronal y la gliosis. En la esquizofrenia, la disminución de *sustancia gris* ocurre sin muerte neuronal. Aunque no es posible cambiar la ubicación aberrante de las neuronas, sí es posible estimularlas, apelando a una función primordial del sistema nervioso: *la plasticidad neuronal*.

Es de tal importancia el concepto de plasticidad neuronal, que citaré textualmente las definiciones de los autores que han trabajado en ello.⁸¹

«La neuroplasticidad es un proceso continuo que permite el remodelamiento inmediato, de mediana o larga duración de la organización neurosináptica, con el objetivo de optimizar el funcionamiento de redes neuronales...

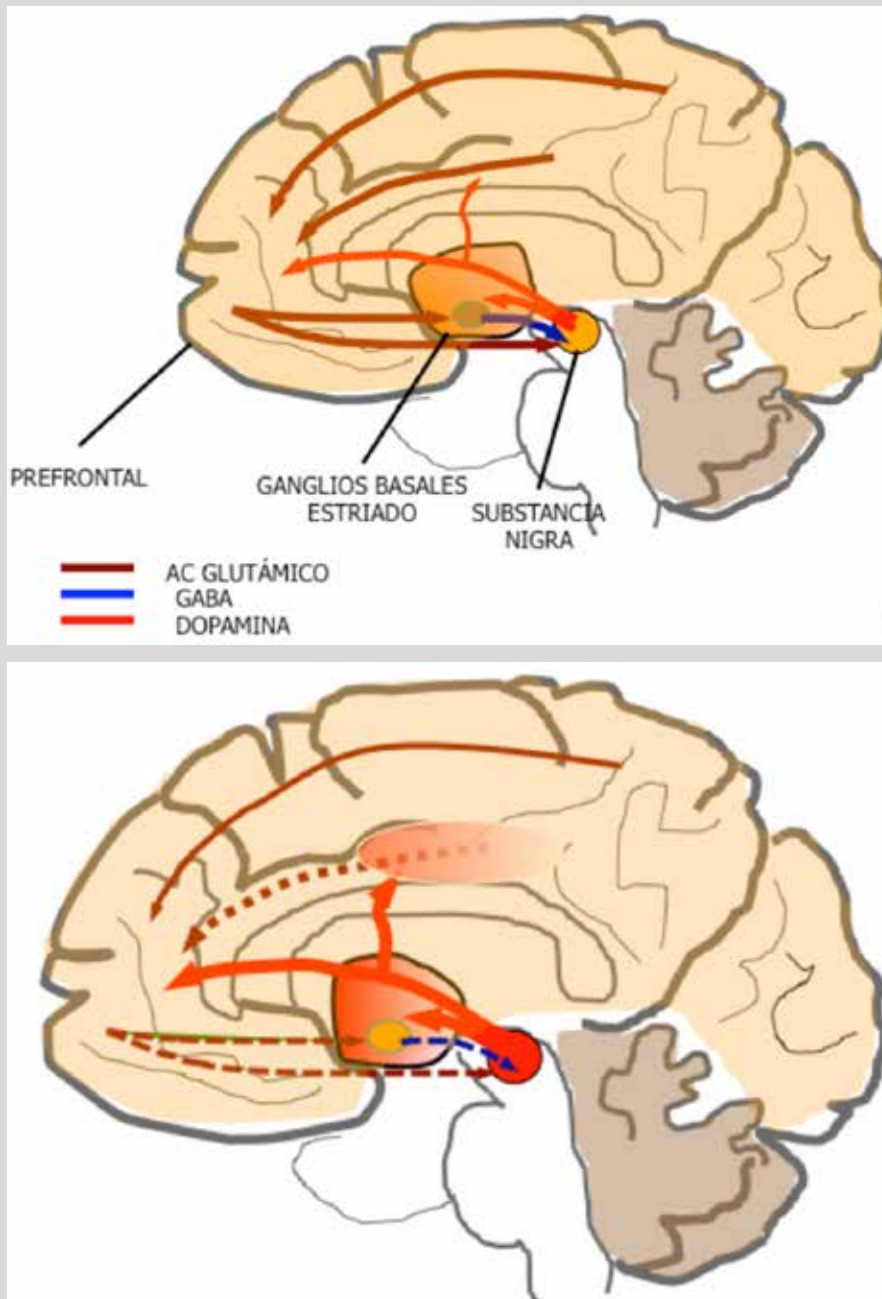
... Se refiere a la capacidad de las neuronas de cambiar su forma y su función en respuesta a alteraciones en el entorno [...] depende principalmente de cambios en la fortaleza de las conexiones sinápticas entre neuronas y de *la formación de nuevas conexiones* [...] ocurre cuando las neuronas responden a actividades de neuronas vecinas que son espontáneamente activas o *son activadas por eventos en el medio externo...*» (subrayados nuestros).

Esta plasticidad no se refiere a la neuroplasticidad electrofisiológica que ha sido descrita como disminuida en la esquizofrenia luego de estimulación magnética transcranial,⁸² sino a la plasticidad estructural dendroaxónica.

La importancia de la plasticidad neuronal es tal que se han descrito cambios compensatorios espontáneos, implicando un

Figura 4 | La desconexión neuronal en vías de neurotransmisores

Revisión



Vista esquemática lateral cerebral.

- A. En marrón. Vías glutamatérgicas corticales y corticoestriatales. Azul: vías gabaérgicas estriatonígricas. Rojo: dopamina.
- B. Déficit glutamatérgico cortical (punteado) en las conexiones corticofrontales. Hipofrontalismo. Desconexión frontoestriatal y frontolímbica. Desconexión estriatonígrica. Hiperactividad dopaminérgica.

remodelamiento plástico en áreas cerebrales distintas a las afectadas principalmente en la esquizofrenia (por ejemplo, área occipital).⁸³ Las perspectivas de futuro son prometedoras, desde que, a nivel experimental en ratones, las alteraciones provocadas por la mutación de un gen candidato a esquizofrenia se logran mejorar con una pérdida de función con un microRNA.⁸⁴

Ya se ha demostrado experimentalmente que el tratamiento con neurolépticos, además del bloqueo dopaminérgico, induce cambios en la plasticidad sináptica neuronal en el núcleo caudado.⁸⁵

El cambio de paradigma, de una concepción neurodegenerativa a la teoría de la alteración del neurodesarrollo, habilita la estimulación plástica de las áreas intactas del cerebro, para promover la reducción sintomática y la recuperación funcional.

El agregado de diferentes tipos de terapia se ha demostrado que ayuda en la recuperación estructural esquizofrénica. Así, Eack *et al.*⁸⁶ lograron demostrar con terapia cognitiva intensiva y terapia social una mejora no solo cognitiva, sino también de las alteraciones corticales temporales (amígdala, hipocampo).

Los pacientes esquizofrénicos sufren trastornos cognitivos de entidad variable, a veces severos, que dificultan, entre otras cosas, el monitoreo de la realidad y su afirmación externa. *Se ha podido demostrar que una terapia de entrenamiento cognitivo (computarizado)⁸⁷ refuerza el circuito cognitivo, con aumento de actividad (vista por resonancia magnética funcional) en el área cortical prefrontal. Notablemente, esto se acompañó de una mejoría funcional seis meses después.*

Estas evidencias fortalecen el concepto clínico de que una terapia inclusiva intensa (cognitiva, individual, social, comportamental) asociada al tratamiento neuroléptico provoca cambios plásticos cerebrales que pueden llevar a optimizar el funcionamiento social del paciente esquizofrénico, mejorando notablemente su calidad de vida.

XII. Conclusiones

Los datos anatomopatológicos e imagenológicos confirman la existencia de una patología cerebral en la esquizofrenia que se manifiesta por la existencia de ventrículos laterales agrandados con disminución de *sustancia gris* temporofrontal. Las zonas corticales presentan un aumento de la densidad neuronal, con áreas con pérdida de espinas dendríticas.

Las alteraciones del conexionado cortico-cortical y corticosubcortical aparecen como un elemento muy importante de la patología esquizofrénica.

Los estudios genéticos no han permitido detectar genes *directamente* responsables de la patología, aunque han identificado más de 100 regiones del ADN (*locus*) con participación en el riesgo de esquizofrenia. Las zonas genómicas involucradas codifican para desarrollo neuronal (señalamiento, migración neuronal) y globalmente pueden ser responsables, entre otras alteraciones, de una aberración en la migración neuronal que ubica a las neuronas en posiciones fuera de su localización normal en la organización columnar cortical, sin posibilidad de establecer conexiones apropiadas, lo cual lleva a la desintegración circuital.

Factores ambientales, ligados al desarrollo (hipoxia, por ejemplo) y sociofamiliares se suman para confluír en un resultado común.

El déficit del neurodesarrollo es el origen de las desconexiones neuronales múltiples y puntuales que destruyen asociaciones circuitales. Se pierden acciones modulatorias glutamatérgicas corticales y dopaminérgicas corticosubcorticales que llevan al aumento del neurotransmisor. Globalmente, la desconexión neuronal genera el fenotipo esquizofrénico.

Terapias intensivas y múltiples, al estimular la plasticidad neuronal de áreas corticales, en asociación con el tratamiento neuroléptico, pueden contribuir en forma notoria a la mejoría de la calidad de vida del paciente esquizofrénico.

Agradecimientos

Se agradece particularmente la colaboración de la Dra. Pilar Bailador, quien realizó una lectura crítica del manuscrito original y sus correcciones.

Referencias bibliográficas

1. **Messias EL, Chen CY, Eaton WW.** Epidemiology of schizophrenia: review of findings and myths. *Psychiatr Clin North Am* 2007; 30(3):323-38. doi: 10.1016/j.psc.2007.04.007
2. **Morgan C, Fisher H.** Environment and schizophrenia: environmental factors in schizophrenia: childhood trauma - A critical review. *Schizophr Bull* 2007; 33(1):3-10. doi: 10.1093/schbul/sbl053
3. **Jablensky A.** The diagnostic concept of schizophrenia: its history, evolution, and future prospects. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12(3):271-87. PMID: 20954425
4. **Kraepelin E.** *Dementia praecox and paraphrenia.* Edinburgh: E. & S. Livingstone; 1919, 352pp.
5. **Powchik P, Davidson M, Haroutunian V, et al.** Postmortem studies in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1998; 24(3):325-41. doi: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033330
6. **Johnstone EC, Owens DG, Crow TJ.** Temporal lobe structure as determined by nuclear magnetic resonance in schizophrenia and bipolar affective disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52(6):736-41. doi: 10.1136/jnnp.52.6.736
7. **McCarley RW, Wible CG, Frumin M, et al.** MRI anatomy of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45(9):1099-119. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00018-9
8. **Lawrie SM, Abukmeil SS.** Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 1998; 172(2):110-20. doi: 10.1192/bjp.172.2.110
9. **Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW.** A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49(1-2):1-52. doi: 10.1016/s0920-9964(01)00163-3
10. **Gur RE, Turetsky BI, Cowell PE, et al.** Temporolimbic volume reductions in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(8):769-75. doi: 10.1001/archpsyc.57.8.769
11. **Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM, Lieberman JA.** Brain volume in first-episode schizophrenia: systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 2006; 188(6):510-18. doi: 10.1192/bjp.188.6.510
12. **Gur RE, Keshavan MS, Lawrie SM.** Deconstructing psychosis with human brain imaging. *Schizophr Bull* 2007; 33(4):921-31. doi: 10.1093/schbul/sbm045
13. **Gur RE, Gur RC.** Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12(3):333-43. PMID: 20954429
14. **Braus DF, Weber-Fahr W, Tost H, Ruf M, Henn FA.** Sensory information processing in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59(8):696-701. doi: 10.1001/archpsyc.59.8.696
15. **Ruiz S, Birbaumer N, Sitaram R.** Abnormal neural connectivity in schizophrenia and fMRI-brain-computer interface as a potential therapeutic approach. *Front Psychiatry* 2013; 4:17-29. doi: 10.3389/fpsy.2013.00017
16. **Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, et al.** Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry* 2000; 48(2):99-109. doi: 10.1016/s0006-3223(00)00227-4
17. **Meyer-Lindenberg AS, Olsen RK, Kohn PD, et al.** Regionally specific disturbance of dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62(4):379-86. doi: 10.1001/archpsyc.62.4.379

18. **Anticevic A, Repovs G, Krystal JH, Barch DM.** A broken filter: prefrontal functional connectivity abnormalities in schizophrenia during working memory interference. *Schizophr Res* 2012; 141(1):8-14. doi: 10.1016/j.schres.2012.07.007
19. **Liang M, Zhou Y, Jiang T, et al.** Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport* 2006; 17(2):209-13. doi: 10.1097/01.wnr.0000198434.06518.b8
20. **Karlsgodt KH, van Erp TG, Poldrack RA, Bearden CE, Nuechterlein KH, Cannon TD.** Diffusion tensor imaging of the superior longitudinal fasciculus and working memory in recent-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 63(5):512-18. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.06.017
21. **Nakamura K, Kawasaki Y, Takahashi T, et al.** Reduced white matter fractional anisotropy and clinical symptoms in schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Psychiatry Res* 2012; 202(3):233-8. doi: 10.1016/j.psychres.2011.09.006
22. **Tau GZ, Peterson BS.** Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35(1):147-68. doi: 10.1038/npp.2009.115
23. **Buchsbaum MS, Cappelletti J, Ball R, et al.** Positron emission tomographic image measurement in schizophrenia and affective disorders. *Ann Neurol* 1984; 15(suppl):s157-65. doi: 10.1002/ana.410150730
24. **Roberts GW.** Schizophrenia: a neuropathological perspective. *Br J Psychiatry* 1991; 158(1):8-17. doi: 10.1192/bjp.158.1.8
25. **Harrison PJ.** Postmortem studies in schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2000; 2(4):349-57. PMID: 22033474
26. **Baldessarini RJ, Hegarty JD, Bird ED, Benes FM.** Meta-analysis of post-mortem studies of Alzheimer's disease-like neuropathology in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1997; 154(6):861-63. doi: 10.1176/ajp.154.6.861
27. **Arnold SE, Trojanowski JQ, Gur RE, Blackwell P, Han LY, Choi C.** Absence of neurodegeneration and neural injury in the cerebral cortex in a sample of elderly patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55(3):225-32. doi: 10.1001/archpsyc.55.3.225
28. **Sporn AL, Greenstein DK, Gogtay N, et al.** Progressive brain volume loss during adolescence in childhood-onset schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160(12):2181-9. doi: 10.1176/appi.ajp.160.12.2181
29. **Weinberger DR.** Computed tomography (CT) findings in schizophrenia: speculation on the meaning of it all. *J Psychiatr Res* 1984; 18(4):477-90. doi: 10.1016/0022-3956(84)90035-9
30. **Vita A, De Peri L, Silenzi C, Dieci M.** Brain morphology in first-episode schizophrenia: a meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr Res* 2006; 82(1):75-88. doi: 10.1016/j.schres.2005.11.004
31. **Jakob H, Beckmann H.** Prenatal developmental disturbances in the limbic allocortex in schizophrenics. *J Neural Transm* 1986; 65(3-4):303-26. doi: 10.1007/bf01249090
32. **Jaaro-Peled H, Ayhan Y, Pletnikov MV, Sawa A.** Review of pathological hallmarks of schizophrenia: comparison of genetic models with patients and nongenetic models. *Schizophr Bull* 2010; 36(2):301-13. doi: 10.1093/schbul/sbp133
33. **Selemon LD, Rajkowska G, Goldman-Rakic PS.** Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol* 1998; 392(3):402-12. doi: 10.1002/(SICI)1096-9861(19980316)392:3<402::AID-CNE9>3.0.CO;2-5
34. **Pierri JN, Volk CL, Auh S, Sampson A, Lewis DA.** Somal size of prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia: differential effects across neuronal subpopulations. *Biol Psychiatry* 2003; 54(2):111-20. doi: 10.1016/s0006-3223(03)00294-4

- 35. Glantz LA, Lewis DA.** Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(1):65-73. doi: 10.1001/archpsyc.57.1.65
- 36. Konopaske GT, Lange N, Coyle JT, Benes FM.** Prefrontal cortical dendritic spine pathology in schizophrenia and bipolar disorder. *JAMA Psychiatry* 2014; 71(12):1323-31. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.1582
- 37. Glausier JR, Lewis DA.** Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience* 2013; 251:90-107. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.04.044
- 38. Moyer CE, Shelton MA, Sweet RA.** Dendritic spine alterations in schizophrenia. *Neurosci Lett* 2015; 601:46-53. doi: 10.1016/j.neulet.2014.11.042.
- 39. Garey LJ, Ong WY, Patel TS, et al.** Reduced dendritic spine density on cerebral cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998; 65(4):446-53. doi: 10.1136/jnnp.65.4.446
- 40. Boksa P.** Abnormal synaptic pruning in schizophrenia: urban myth or reality? *J Psychiatry Neurosci* 2012; 37(2):75-7. doi: 10.1503/jpn.120007
- 41. Feinberg I.** Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res* 1983; 17(4):319-34. doi: 10.1016/0022-3956(82)90038-3
- 42. Miller EK, Cohen JD.** An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24:167-202. doi: 10.1146/annurev.neuro.24.1.167
- 43. Mirnics K, Middleton FA, Lewis DA, Levitt P.** Analysis of complex brain disorders with gene expression microarrays: schizophrenia as a disease of the synapse. *Trends Neurosci* 2001; 24(8):479-86. doi: 10.1016/s0166-2236(00)01862-2
- 44. Arnold SE, Lee VM, Gur RE, Trojanowski JQ.** Abnormal expression of two microtubule-associated proteins (MAP2 and MAP5) in specific subfields of the hippocampal formation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci* 1991; 88(23):10850-4. doi: 10.1073/pnas.88.23.10850
- 45. Hill JJ, Hashimoto T, Lewis DA.** Molecular mechanisms contributing to dendritic spine alterations in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Mol Psychiatr* 2006; 11(6):557-66. doi: 10.1038/sj.mp.4001792
- 46. Rubio MD, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH.** Abnormalities of the Duo/Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1/p21-activated kinase 1 pathway drive myosin light chain phosphorylation in frontal cortex in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2012; 71(10):906-14. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.02.006
- 47. Brunet A, Datta SR, Greenberg ME.** Transcription-dependent and -independent control of neuronal survival by the PI3K-Akt signaling pathway. *Curr Opin Neurobiol* 2001; 11(3):297-305. doi: 10.1016/s0959-4388(00)00211-7
- 48. Ide M, Lewis DA.** Altered cortical CDC42 signaling pathways in schizophrenia: implications for dendritic spine deficits. *Biol Psychiatry* 2010; 68(1):25-32. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.02.016
- 49. Deo AJ, Goldszer IM, Li S, et al.** PAK1 protein expression in the auditory cortex of schizophrenia subjects. *PLoS One* 2013; 8(4):1-11. doi: 10.1371/journal.pone.0059458
- 50. Kolluri N, Sun Z, Sampson AR, Lewis DA.** Lamina-specific reductions in dendritic spine density in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2005; 162(6):1200-2. doi: 10.1176/appi.ajp.162.6.1200
- 51. Glantz LA, Lewis DA.** Decreased dendritic spine density on prefrontal cortical pyramidal neurons in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57(1):65-73. doi: 10.1001/archpsyc.57.1.65
- 52. Silbereis JC, Pochareddy S, Zhu Y, Li M, Sestan N.** The cellular and molecular landscapes of the developing human central nervous system. *Neuron* 2016; 89(2):248-68. doi: 10.1016/j.neuron.2015.12.008

- 53. Birnbaum R, Weinberger DR.** Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia 2017; 18(12):727-40. doi: 10.1038/nrn.2017.125
- 54. Lichtenstein P, Yip BH, Björk C, et al.** Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study. *Lancet* 2009; 373(9659):234-9. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60072-6
- 55. Ripke S, Neale BM, Corvin A, et al.** Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 2014; 511(7510):421-7. doi: 10.1038/nature13595
- 56. Petsko GA.** Guilt by association. *Genome Biol* 2009; 10(4):104. doi: 10.1186/gb-2009-10-4-104
- 57. Yoon KJ, Vissers C, Ming GL, Song H.** Epigenetics and epitranscriptomics in temporal patterning of cortical neural progenitor competence. *J Cell Biol* 2018; 217(6):1901-14. doi: 10.1083/jcb.201802117
- 58. Veltman JA, Brunner HG.** De novo mutations in human genetic disease. *Nat Rev Genet* 2012; 13(8):565-75. doi: 10.1038/nrg3241
- 59. Gulsuner S, Walsh T, Watts AC, et al.** Spatial and temporal mapping of de novo mutations in schizophrenia to a fetal prefrontal cortical network. *Cell* 2013; 154(3):518-29. doi: 10.1016/j.cell.2013.06.049
- 60. Ma C, Gu C, Huo Y, Li X, Luo XJ.** The integrated landscape of causal genes and pathways in schizophrenia. *Transl Psychiatry* 2018; 8(1):67. doi: 10.1038/s41398-018-0114-x
- 61. Page SC, Hamersky GR, Gallo RA, et al.** The schizophrenia- and autism-associated gene, transcription factor 4 regulates the columnar distribution of layer 2/3 prefrontal pyramidal neurons in an activity-dependent manner. *Mol Psychiatr* 2018; 23(2):304-15. doi: 10.1038/mp.2017.37
- 62. Ishizuka K, Paek M, Kamiya A, Sawa A.** A review of disrupted-in-schizophrenia-1 (*disc1*): neurodevelopment, cognition, and mental conditions. *Biol Psychiatry* 2006; 59(12):1189-97. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.03.065
- 63. Roberts RC.** Schizophrenia in translation: Disrupted in schizophrenia (*DISC1*): integrating clinical and basic findings. *Schizophr Bull* 2007; 33(1):11-5. doi: 10.1093/schbul/sbl063
- 64. Prescott CA, Gottesman II.** Genetically mediated vulnerability to schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am* 1993; 16(2):245-267. PMID: 8332563
- 65. Gottesman II.** Schizophrenia epigenesis: past, present, and future. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 384:26-33. doi: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb05887.x
- 66. Tsuang M.** Schizophrenia: genes and environment. *Biol Psychiatry* 2000; 47(3):210-20. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00289-9
- 67. Rakic P, Ayoub AE, Breunig JJ, Dominguez MH.** Decision by division: making cortical maps. *Trends Neurosci* 2009; 32(5):291-301. doi: 10.1016/j.tins.2009.01.007
- 68. Falkai P, Schneider-Axmann T, Honer WG.** Entorhinal cortex pre-alpha cell clusters in schizophrenia: quantitative evidence of a developmental abnormality. *Biol Psychiatry* 2000; 47(11):937-43. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00250-4
- 69. Kovalenko S, Bergmann A, Schneider-Axmann T, et al.** Regio entorhinalis in schizophrenia: more evidence for migrational disturbances and suggestions for a new biological hypothesis. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36(Suppl 3):S158-61. doi: 10.1055/s-2003-45124
- 70. Connor CM, Crawford BC, Akbarian S.** White matter neuron alterations in schizophrenia and related disorders. *Int J Dev Neurosci* 2011; 29(3):325-34. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2010.07.236
- 71. Fernández V, Llinares-Benadero C, Borrell V.** Cerebral cortex expansion and folding: what have we learned? *EMBO J* 2016; 35(10):1021-44. doi: 10.15252/embj.201593701
- 72. Tripathi A, Kar SK, Shukla R.** Cognitive deficits in schizophrenia: understanding the biological correlates and remediation

- strategies. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2018; 16(1):7-17. doi: 10.9758/cpn.2018.16.1.7
- 73. Howes O, McCutcheon R, Stone J.** Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol* 2015; 29(2):97-115. doi: 10.1177/0269881114563634
- 74. Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B.** Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett* 1980; 20(3):379-82. doi: 10.1016/0304-3940(80)90178-0
- 75. Karlsgodt KH, van Erp TG, Poldrack RA, Bearden CE, Nuechterlein KH, Cannon TD.** Diffusion tensor imaging of the superior longitudinal fasciculus and working memory in recent-onset schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2008; 63(5):512-18. doi: 10.1016/J.BIOPSYCH.2007.06.017
- 76. Tsai GE, Lin PY.** Strategies to enhance N-methyl-D-aspartate receptor-mediated neurotransmission in schizophrenia, a critical review and meta-analysis. *Curr Pharm Des* 2010; 16(5):522-537. doi: 10.2174/138161210790361452
- 77. Lindström LH, Gefvert O, Hagberg G, et al.** Increased dopamine synthesis rate in medial prefrontal cortex and striatum in schizophrenia indicated by L-(β -¹¹C) DOPA and PET. *Biol Psychiatry* 1999; 46(5):681-8. doi: 10.1016/S0006-3223(99)00109-2
- 78. Patel NH, Vyas NS, Puri BK, Nijran KS, Al-Nahhas A.** Positron emission tomography in schizophrenia: a new perspective. *J Nucl Med* 2010; 51(4):511-20. doi: 10.2967/jnumed.109.066076
- 79. Davis KL, Kahn RS, Ko G, Davidson M.** Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry* 1991; 148(11):1474-86. doi: 10.1176/ajp.148.11.1474
- 80. Kesby JP, Eyles DW, McGrath JJ, Scott JG.** Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience. *Transl Psychiatry* 2018; 8(1):30. doi: 10.1038/s41398-017-0071-9
- 81. Kaas JH.** Neural plasticity. In: Smelser NJ, Baltus PB. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences*. Elsevier; 2001, pp. 10541-6.
- 82. Voineskos D, Rogasch NC, Rajji TK, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ.** A review of evidence linking disrupted neural plasticity to schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2013; 58(2):86-92. doi: 10.1177/070674371305800205
- 83. Guo S, Palaniyappan L, Liddle PF, Feng J.** Dynamic cerebral reorganization in the pathophysiology of schizophrenia: a MRI-derived cortical thickness study. *Psychol Med* 2016; 46(10):2201-14. doi: 10.1017/S0033291716000994
- 84. Diamantopoulou A, Sun Z, Mukai J, et al.** Loss-of-function mutation in *Mirta22/Emc10* rescues specific schizophrenia-related phenotypes in a mouse model of the 22q11.2 deletion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017; 114(30):E6127-E6136. doi: 10.1073/pnas.1615719114
- 85. Eastwood SL, Burnet PW, Harrison PJ.** Striatal synaptophysin expression and haloperidol-induced synaptic plasticity. *Neuroreport* 1994; 5(6):677-80. doi: 10.1097/00001756-199402000-00004
- 86. Eack SM, Hogarty GE, Cho RY, et al.** Neuroprotective effects of cognitive enhancement therapy against gray matter loss in early schizophrenia: results from a 2-year randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(7):674-82. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.63
- 87. Subramaniam K, Luks TL, Fisher M, Simpson GV, Nagarajan S, Vinogradov S.** Computerized cognitive training restores neural activity within the reality monitoring network in schizophrenia. *Neuron* 2012; 73(4):842-53. doi: 10.1016/j.neuron.2011.12.024