

# La señalización celular en la esquizofrenia

JOSÉ MANUEL GIMÉNEZ AMAYA

## RESUMEN

La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico devastador que afecta al 1% de la población mundial. En esta breve revisión, este grave cuadro psicopatológico se encuadra dentro de los recientes descubrimientos experimentales sobre las causas de la enfermedad y las posibles explicaciones fisiopatológicas que influyen en su manifestación clínica, haciendo especial hincapié en las rutas de señalización celular que podrían estar afectadas. Sin embargo, esta breve nota pretende también enmarcar estos hallazgos experimentales en un objetivo más amplio, que nos permita acercarnos científicamente a esta enfermedad mental y a cuestionarnos diversos aspectos del tratamiento de estos pacientes.

## SUMMARY

The schizophrenia is a very disabling psychiatric disorder that affects 1% of the population worldwide. In this brief revision, this severe psychopathological alteration is framed in the recent experimental research on the causes of this disease and in the possible physiopathological explanations that influence its clinical manifestations. The different cellular signaling pathways affected in this disease are especially kept in mind. However, this revision is also aimed to frame these experimental results in a wider goal that allows us to scientifically approach to this mental disease and to ask ourselves about the different aspects of its treatment.

## 1. LA ESQUIZOFRENIA: UN ENIGMA NEUROBIOLÓGICO EN EL SIGLO XXI

La esquizofrenia es quizá una de las alteraciones más graves que puede padecer un ser humano (1). Este proceso psiquiátrico se encuadra dentro de los trastornos psicóticos, procesos morbosos que llevan a estos pacientes a desconectar de la realidad o a interpretarla inadecuadamente (2). La sintomatología característica de este trastorno se basa en la presencia de alucinaciones, delirios y desorganización del pensamiento. El término de *esquizofrenia* viene de observaciones iniciales que hacían pensar que existían en ellos algún tipo de desconexión o separación de las funciones psíquicas, planteando esta enfermedad como una forma característica de separación de la personalidad, que no es el caso en absoluto (3).

Este trastorno afecta a 1% de la población mundial, sin presentar variaciones en este porcentaje en función de la raza o la extracción social. Sólo en Estados Unidos existen más de 2 millones de pacientes esquizofrénicos, siendo una alteración muy discapacitante y costosa para el entramado social. Si tomamos también a los Estados Unidos como ejemplo didáctico, según la *Society for Neuroscience*, en un día cualquiera, las personas con este trastorno psiquiátrico pueden ocupar alrededor de unas 100.000 camas hospitalarias con un costo anual de aproximadamente 32,5 mil millones de dólares.

### 1.1. Sintomatología positiva y negativa. Cognición

La esquizofrenia presenta una gran variedad de signos y síntomas también presentes en otras enfermedades psiquiátricas. Esto complica enormemente una catalogación adecuada y exacta del trastorno. En realidad cada vez se acepta con más rigor la existencia de un verdadero «espectro esquizofrénico» que varía desde los estados psicóticos más o menos puros de la enfermedad hasta los trastornos de la personalidad que participan también de alguna sintomatología esquizofrénica, y que hay que tener en cuenta a la hora de realizar el diagnóstico diferencial psiquiátrico. Se acepta, sin embargo, de forma general la presencia en estos enfermos de una sintomatología positiva, negativa y cognitiva. Como síntomas positivos entendemos aquellos que representan excesos en la conducta normal, mientras que por negativos entenderíamos disminución o pérdida sobre esa misma conducta.

Entre la sintomatología positiva lo más característico son las alucinaciones, los delirios, los trastornos del pensamiento reflexivo o articulado, lógico y creativo y, finalmente, las conductas o los comportamientos anormales. Por otra

parte, la sintomatología negativa presenta como más propio el embotamiento afectivo, la pérdida de vitalidad y la pobreza de pensamiento.

Las alucinaciones son percepciones sensoriales en ausencia de un estímulo. Suelen ser auditivas y es éste un síntoma cardinal de gran importancia para el diagnóstico de esquizofrenia (4). Los delirios son creencias falsas derivadas de la interpretación incorrecta de la realidad, no producidas por una alteración de la capacidad intelectual del sujeto y que no derivan de las propias creencias culturales del individuo. Los trastornos sociales derivados del resto de sintomatología positiva vienen al producirse un rechazo por parte del entorno del enfermo que se acompaña también de una inhibición del propio sujeto.

Por otra parte, cada vez se da más importancia en el estudio de esta afectación psiquiátrica a los cambios cognitivos que presentan estos pacientes. Aunque las alteraciones cognitivas no son en sí mismas un rasgo distintivo de la propia enfermedad mental, han sido detectados en la casi totalidad de las personas esquizofrénicas que presentaban un déficit en diferentes dominios cognitivos como la memoria de trabajo o la función ejecutiva. Muchas veces estos trastornos no son detectados como primarios en el diagnóstico, pero en bastantes casos puede tener un importancia capital en el enfoque terapéutico de reinserción de estos enfermos (2).

## 1.2. ¿Cómo se diagnostica la esquizofrenia?

Según la Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (5), los criterios diagnósticos de la esquizofrenia son los siguientes:

1. Al menos uno de los siguientes síntomas presentes de forma continúa durante un mes:

- Eco en el pensamiento, con presencia de inserciones o retiradas de comentarios o que su pensamiento es retransmitido de forma general.
- Delirios de que se le controlan partes de su cuerpo, sus acciones o sensaciones.
- Percepción delirante.
- Alucinaciones auditivas que proporcionan un comentario o que discuten con el paciente o que surgen de alguna parte de su cuerpo.
- Delirios extraños o inapropiados culturalmente.

2. O, también, al menos dos de los siguientes presentes de forma continúa durante un mes:

- Alucinaciones diarias persistentes acompañadas de delirios.
- Lenguaje hablado incoherente o irrelevante.
- Conductas catatónicas como, por ejemplo, el estupor o alteraciones posturales.
- Presencia de sintomatología negativa como, por ejemplo, una clara apatía o un estado de ánimo incongruente o embotado.

Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-IV-TR) (6), los criterios diagnósticos de la esquizofrenia son los siguientes:

1. Uno o dos de los siguientes síntomas característicos presentes de forma repetida y significativa durante un mes:

- Ideas delirantes.
- Alucinaciones.
- Lenguaje hablado de forma desorganizada.
- Conductas desorganizadas o catatónicas.
- Síntomas negativos.

2. Deterioro social u ocupacional.

3. Signos continuos de alteración por, al menos, seis meses, pero al menos presentes un mes para los síntomas referidos en el apartado 1 a no ser que hayan sido tratados.

### **1.3. ¿Por qué la esquizofrenia es una enfermedad tan compleja?**

Esta es una pregunta que cada vez se hace con más vigor y determinación la moderna neurobiología. Una alteración sintomatológica de esta entidad —cualquiera que haya tratado con enfermos esquizofrénicos puede experimentarlo— lleva a pensar que debería existir un trastorno cerebral de gran entidad, también, en gran medida, para poder actuar terapéuticamente sobre algo que percibimos tan devastador. Pero la realidad no es tan gratificante. Como veremos en los apartados siguientes, las alteraciones neurobiológicas de la esquizofrenia son en muchos casos más sutiles de lo esperado, con una cobertura genética que presenta asi-

mismo algunos problemas de interpretación. Esto ha llevado a muchos a pensar que estas enfermedades psiquiátricas han desplazado a la ciencia neural hacia las fronteras más profundas y distantes de la comprensión del enfermar en el hombre, ya que desarticulan, precisamente, aquello que nos hace más humanos.

En esta breve revisión apuntaremos unas consideraciones sobre la etiopatogenia de la enfermedad, para seguir con unos comentarios —forzosamente generales y no exhaustivos— sobre la neurobiología de esta alteración, haciendo especial hincapié en los mecanismos de señalización celular que podrían verse alterados y de esta manera no separamos del marco en que se mueve esta monografía.

## **2. EXPLORACIÓN ETIOPATOGÉNICA DE LA ESQUIZOFRENIA: ALGUNAS PERPLEJIDADES A UN PROBLEMA COMPLEJO**

En esta primera parte de nuestro rastreo por las causas de la esquizofrenia vamos a hacer unas referencias a los estudios genéticos así como a algunas hipótesis de interés que han ido surgiendo en los últimos años referentes al neurodesarrollo o a la alteración de algunos neurotransmisores. Sobre esto último y sobre las alteraciones morfológicas neuropatológicas, celulares o sinápticas profundizaremos con más detenimiento en los apartados posteriores de este trabajo.

### **2.1. ¿Es la esquizofrenia una enfermedad hereditaria?**

Como ya hemos analizado previamente, la esquizofrenia es una alteración clínica muy compleja. La pregunta de este apartado es pertinente por el hecho de que siendo el riesgo de padecer esta alteración psiquiátrica de un 1% en la población general, asciende al 6,5 % en familiares de primer grado en estos pacientes (7) y a más del 40% en gemelos monozigóticos (8). Todo ello sugiere que existe un factor de riesgo de padecer la enfermedad ligado a la transmisión genética (2).

Podríamos concluir que los familiares de personas esquizofrénicas tienen más posibilidades de padecer la enfermedad y esto es mayor en los de primer grado. Es claro, por tanto, que no se trata sencillamente de una típica enfermedad hereditaria con el esquema de organización mendeliana que implica a un solo gen, sino más bien una alteración compleja en la que también están implicados factores genéticos diversos. Además, aunque estos últimos podrían jugar un papel en el desarrollo de la esquizofrenia, no explican por sí solos su modo de presentación en la población afectada por esta enfermedad mental.

## **2.2. Neurogenética de la esquizofrenia: genes candidatos a estar alterados en este trastorno psiquiátrico**

En los últimos años, se ha conseguido con éxito identificar algunos genes que podrían estar implicados en el aumento del riesgo de padecer la esquizofrenia (2, 9). En el año 2002, un grupo en Islandia identificó un haplotipo en el gen de Neuroregulina 1 (NRG1) en el cromosoma 8p que parecía doblar el riesgo de padecer esquizofrenia y que fue replicado en estudios llevados a cabo en Escocia y Gales en el Reino Unido así como en Sudáfrica y China (2, 10). Otros genes candidatos identificados en los últimos años han sido Disbindina (DTNBP1) en el cromosoma 6p, activador D amino oxidasa (DAOA) en el cromosoma 13, catecolmetil transferasa (COMT) en el cromosoma 22q11 y otros relacionados con translocaciones de cromosomas como NPAS3 o DISC1. Este último estaría muy implicado en el desarrollo de las neuronas y en su adecuado funcionamiento en el adulto merced a su implicación en el transporte intracelular mediado por los microtúbulos (9).

Aunque se acepta que existen una serie de genes que podrían estar implicados en el riesgo de padecer la enfermedad y algunos de estos están alterados en la población normal, los pacientes esquizofrénicos podrían heredar estas alteraciones que sumadas a otros factores de riesgo podrían disparar la floración sintomática de este desorden psíquico.

## **2.3. ¿Hay factores ambientales implicados en la esquizofrenia?**

El hecho de que el riesgo de padecer la esquizofrenia en gemelos monozygóticos sea cercana al 50% y no del 100% nos hace pensar que existen otros factores epigenéticos o quizá también ambientales implicados en la fisiopatología de esta enfermedad (2). Así, un meta-análisis ha demostrado que los pacientes esquizofrénicos experimentan con una mayor frecuencia trastornos obstétricos, de forma especial, nacimiento prematuro, bajo peso al nacimiento o hipoxia perinatal (11). También se ha visto que estos enfermos nacen con más frecuencia en el final del invierno o al comienzo de la primavera, reflejando, quizá, alguna exposición viral intrauterina. Todos estos factores podrían alterar el correcto desarrollo del sistema nervioso central de estas personas.

En las personas adultas se han podido identificar como factores de riesgo el aislamiento social, la inmigración, el consumo de drogas o la vida en la ciudad (12). Finalmente, y a modo conclusivo en este apartado, podríamos decir

que todos estos factores de riesgo apuntan a una compleja interacción entre factores biológicos (genéticos o de neurodesarrollo), psicológicos y sociales que podrían llevar a un desajuste en el balance de desarrollo de la infancia y primeros años de la juventud que darían como resultado la aparición de la psicosis en el final de la juventud o primeros años de la edad adulta (13).

#### **2.4. Hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia**

La dopamina, uno de los neurotransmisores cerebrales más conocidos, es un precursor de la adrenalina y noradrenalina. Durante mucho tiempo esta catecolamina ha sido implicada en la fisiopatología de la esquizofrenia, a través de un aumento de su acción en el sistema mesolímbico (2). Existen evidencias experimentales en esta dirección ya que: a) las personas que ingieren grandes dosis de amfetamina, que favorece la liberación de dopamina a nivel sináptico, puede dar lugar a la producción de delirios y alucinaciones auditivas en gente sana; b) pequeñas dosis de amfetamina puede empeorar la sintomatología psicótica en pacientes esquizofrénicos, c) los fármacos antipsicóticos típicos pueden producir como efecto secundario una alteración de los ganglios basales («extrapiramidal») al bloquear la neurotransmisión dopaminérgica en la sustancia negra mesencefálica, al tiempo que se ha observado que la eficacia antipsicótica se correlaciona muy directamente con su capacidad bloqueante de la neurotransmisión dopaminérgica; d) antagonistas dopaminérgicos son capaces de reducir la sintomatología positiva de la esquizofrenia; y, e) se ha observado por métodos farmacológicos y fisiológicos que existe una influencia de la neurotransmisión dopaminérgica en el procesamiento de las redes corticales de la corteza prefrontal (9, 14-16).

#### **2.5. Hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia**

Aunque existe evidencia experimental sobre la posible implicación de la dopamina en la esquizofrenia, también hay algunos datos que dan lugar a ciertas inconsistencias a la hora de plantear esta hipótesis como única. De esta manera, mientras que los fármacos antipsicóticos pueden a menudo controlar en un primer momento la sintomatología positiva de este trastorno psiquiátrico como es el caso de los delirios y las alucinaciones, se ha observado también una tendencia a ser menos efectivos en aquellos que han sufrido esta sintomatología durante muchos años. Además estos fármacos son mucho menos exitosos en el

control de la sintomatología negativa o de las alteraciones cognitivas, como es el caso del déficit de memoria (2).

La hipótesis de la existencia de una hipofunción de los receptores glutamatérgicos NMDA (según las siglas inglesas de N-metil-D-ácido aspártico) ha intentado superar estas dificultades experimentales de la hipótesis dopaminérgica. Esta hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia se basa, entre otros, en los siguientes hallazgos experimentales: a) la ketamina y la fenciclidina, antagonistas de los receptores NMDA, pueden inducir un estado que es indistinguible de la esquizofrenia, presentando una sintomatología positiva y negativa; b) estos efectos psicóticos de los fármacos antes referidos pueden ser tratados efectivamente con haloperidol, un potente antipsicótico (17); c) la administración de ketamina se asocia con un aumento del recambio de glutamato, de forma particular en la corteza cingular anterior y con una pérdida de interneuronas gabaérgicas en el hipocampo y en el tálamo. Estos cambios pueden ser reversibles con tratamientos que incluyen haloperidol o clozapina (2).

Sin embargo, los intentos terapéuticos de modificar el sistema glutamatérgico en la esquizofrenia se han visto acompañados de resultados poco convincentes, probablemente ligados también a las posibles interacciones con el sistema dopaminérgico (18, 19).

## **2.6. ¿Ha sido una exploración fallida?**

¿Cómo la alteración de la neurotransmisión dopaminérgica o glutamatérgica en un entorno genético y ambiental con posibilidades de verse afectado puede llevar a una sintomatología tan florida desde el punto de vista perceptivo y cognitivo? Esta pregunta va al fondo de una cuestión central en la Neurociencia actual: que la acción neurobiológica de diferentes sustancias (neurotransmisores, receptores o proteínas ligadas a ellos) a través de diferentes caminos de señalización celular podría llevar anclado una distorsión profunda de la percepción, del pensamiento y de la conducta. No es fácil, por lo tanto, contestar a esta pregunta, que además debe esperar a la exposición del apartado posterior de este trabajo. Pero vaya por delante una consideración necesaria, y de alguna manera parcialmente conclusiva, después de haber repasado los aspectos centrales de la fisiopatogenia de la esquizofrenia: la anatomía morfofuncional que cada vez cuenta más en el estudio del sistema nervioso de las enfermedades psiquiátricas es la celular y molecular; y es ahí —especialmente en esta última— donde forma y función se confunden (20).

### 3. ALTERACIONES MORFOFUNCIONALES EN LOS CEREBROS ESQUIZOFRÉNICOS

#### 3.1. Neuropatología de la esquizofrenia

No existen patrones neuropatológicos que desde el punto de vista macroscópico sean observables de forma sistemática en estos enfermos. Esto plantea un gran problema para un análisis fisiopatológico certero en este punto. Sin embargo, también podemos decir que existen estudios que confirman que el volumen ventricular está con frecuencia agrandado y que el volumen cortical disminuido. Es claro que estos rasgos morfológicos no parecen representar un problema focal, aunque también existe cierta unanimidad en que la pérdida volumétrica en la corteza cerebral, tiene cierta preferencia por la hipocampal y la prefrontal. ¿A qué obedece este último hecho referido? No se sabe con certeza aunque se sospecha que el problema podría estar en anormalidades dendríticas con ausencia de gliosis y en la pérdida neuronal. Al hablar de los cambios celulares en la esquizofrenia en el apartado siguiente volveremos a retomar este tema con más detenimiento (2).

#### 3.2. Neuroimagen (funcional) en la esquizofrenia

Las modernas técnicas de neuroimagen están ofreciendo a la neurociencia clínica una valiosísima ayuda para el estudio de los trastornos psiquiátricos, y de forma muy especial la enfermedad que venimos tratando. Las anormalidades que se observan con más frecuencia en la esquizofrenia son el aumento del los ventrículos laterales y del tercer ventrículo, reducción del volumen en el lóbulo temporal (formación del hipocampo, giro parahipocampal, giro temporal superior) y, en menor medida, en los lóbulos frontal (corteza orbitofrontal) y parietal (9, 21). También se han referido en la literatura alteraciones en el tálamo, los ganglios basales, el cuerpo calloso o el cerebelo (9). Se ha sugerido que algunos de estos cambios, aunque no todos, podrían ser progresivos con el desarrollo de la enfermedad (22).

Los recientes avances en la tecnología de la neuroimagen como es el caso de la resonancia magnética funcional (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI) o la imagen difusión de la tensión del agua (*diffusion tensor imaging*, DTI) han permitido que los neurocientíficos se hayan movido desde las mediciones estructurales que buscan anomalías regionales a otros paradigmas que exploren con más precisión ese binomio funcional que implica la asignación de

funciones a estructuras localizadas en amplias redes corticales y subcorticales, y que podrían estar implicadas en la esquizofrenia (9).

De esta manera, utilizando fMRI para valorar la función ejecutiva o la memoria de estos pacientes, se ha podido observar alteraciones en la corteza prefrontal dorsolateral, lóbulo temporal medial, formación del hipocampo y giro parahipocampal, corteza cingular anterior y parietal posterior, estriado, tálamo y cerebelo (23). Recientes estudios de fMRI están buscando integrar datos genéticos y neuroimagen (24). Estos resultados están poniendo de manifiesto la importancia de entender y de estudiar el sistema nervioso central desde la perspectiva de la neurobiología de sistemas, aspecto este que debería complementar los estudios más moleculares o celulares con el objetivo de proporcionar cosmovisiones de comprensión de cómo se conectan entre sí las estructuras en el sistema nervioso y de sus posibles alteraciones. Así, estos estudios con fMRI sugieren que cuando observamos una prueba que realizan pobremente los pacientes esquizofrénicos, existe una red de zonas cerebrales alteradas, más que una estructura determinada. Ello explicaría por qué los hallazgos neuropatológicos que antes hemos comentado no sean algo común en todos los pacientes examinados.

La moderna técnica de neuroimagen DTI se basa en la detección de la difusión de agua y puede mostrar anormalidades en la sustancia blanca. Los estudios primeros que se hicieron y los que se llevan a cabo en estos momentos ponen de manifiesto la posibilidad de que exista una desorganización en la sustancia blanca de estos pacientes en regiones cerebrales tales como las cortezas prefrontal y temporal así como en el cuerpo calloso o en el fascículo uncinado (9, 25, 26). Aunque hacen falta más análisis que confirmen esta posible alteración de la sustancia blanca en estos pacientes, en la actualidad las técnicas de neuroimagen aplicadas a la esquizofrenia intentan combinar fMRI y DTI con el objetivo de poder identificar esa posible interrupción sistémica cortical y subcortical que cada vez con más agudeza apuntan los estudios de neuroimagen funcional.

#### **4. BIOLOGÍA CELULAR DE LA ESQUIZOFRENIA: LAS INTER-NEURONAS PODRÍAN JUGAR UN PAPEL IMPORTANTE**

A pesar de mostrar uno de los cuadros clínicos más devastadores de toda la psicopatología, no se ha encontrado aún un fenotipo celular específico para la esquizofrenia. Las investigaciones sobre la biología celular de este trastorno realizadas hasta la fecha se han centrado en el estudio de las células gliales, así como en el número, distribución y tamaño de las neuronas a nivel cortical y subcortical.

Con respecto al estudio de las células gliales, la mayor parte de los trabajos señalan una ausencia de proliferación de glía (27-29), aunque hay autores que sugieren una disminución en la densidad glial a nivel cortical (30-32). Estos datos en conjunto han llevado a favorecer la hipótesis de que la esquizofrenia podría entenderse como un trastorno del neurodesarrollo, abandonando toda adscripción de este trastorno al capítulo de las enfermedades neurodegenerativas.

Si pasamos a resumir los trabajos que estudian el número y la distribución de neuronas en el cerebro esquizofrénico, vemos que a nivel cortical no se han encontrado datos de pérdida neuronal significativa, salvo en algunas subpoblaciones celulares que además no son señaladas de forma constante (28, 33-40). Por el contrario, los resultados obtenidos a nivel subcortical sugieren una disminución significativa en el número de neuronas en dos estructuras que han sido implicadas en la fisiopatología de la esquizofrenia: el núcleo *accumbens septi* del estriado ventral y el núcleo mediodorsal del tálamo, este último de forma más controvertida (41-46).

Si ahora nos centramos en la biología celular de los sistemas de neurotransmisión implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia, es preciso destacar que las alteraciones encontradas en el sistema gabaérgico de los pacientes esquizofrénicos es uno de los hallazgos más consistentes de este trastorno psiquiátrico. Así, la enzima responsable de la síntesis del principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central, la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD), se encuentra reducida en la corteza prefrontal dorsolateral de los pacientes esquizofrénicos (47), sin que exista una alteración significativa en el número total de interneuronas corticales. Este dato experimental nos hace pensar que estos cambios observados han de atribuirse posiblemente a alteraciones en algunas de las distintas subpoblaciones gabaérgicas corticales, por ejemplo de aquellas que son inmunoreactivas también para la proteína ligadora del calcio intracelular, la parvalbúmina (48).

Finalmente, por lo que respecta al análisis de los somas neuronales, se ha descrito una reducción significativa en el tamaño de las células piramidales tanto en la corteza prefrontal dorsolateral como en el hipocampo (49-51), aunque estos datos tampoco son absolutamente concluyentes (30, 52). En general, se acepta también que puede haber una pérdida global del neuropilo cortical (35, 53) y también alteraciones en la forma y organización de los distintos procesos neuronales que indicarían un trastorno subyacente de conectividad sináptica (54, 55).

## 5. EL ESTUDIO DE LA SEÑALIZACIÓN CELULAR EN LA ESQUIZOFRENIA ESTÁ APORTANDO DATOS VALIOSOS A LA NEUROBIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Antes hemos señalado la posible implicación de varios neurotransmisores en la fisiopatología de la esquizofrenia, y entre ellos de una manera especial la dopamina y el glutamato, que a su vez han sido objeto de hipótesis sobre el origen de este trastorno psiquiátrico. Pero cada uno de estos sistemas neuroquímicos no son sistemas estáticos y aislados. Numerosas moléculas con funciones muy diversas (receptores, transportadores, moléculas estructurales o reguladoras de función, etc.) a través de interacciones proteína-proteína dan lugar a cascadas de señalización intracelular y desempeñan un papel imprescindible en la neurotransmisión celular (56, 57). Estudios recientes han demostrado que estos sistemas neuroquímicos, aparentemente dispares, que regulan la neurotransmisión cerebral convergen a través de sus cascadas de transducción de señales, proporcionando un nuevo modelo integrado de los sistemas neuroquímicos cerebrales (58).

Pero tampoco la complejidad de los síntomas de la esquizofrenia cabe explicarla como un modelo neuroquímico aislado y estático (59). Estudios post mórtem, han puesto de manifiesto alteraciones en la expresión transcripcional y proteica de los receptores y de sus proteínas de interacción a distintos niveles de la regulación y señalización de los sistemas neuroquímicos, mostrando alteraciones específicas de determinadas regiones cerebrales en la esquizofrenia (60-63). A nivel del sistema dopaminérgico, se ha visto un aumento de la expresión de los receptores D2 en el estriado en esquizofrenia (61, 64), así como un incremento significativo de la expresión de los receptores D3 en el estriado ventral (61, 65).

Por otro lado no se ha encontrado ninguna alteración en estructuras cerebrales de la proteína encargada del transporte de dopamina al interior celular, el llamado transportador de dopamina (*dopamine transporter*, DAT) (61, 66) pero sí se ha visto alterada la enzima tirosina hidroxilasa, que clave de la síntesis de la dopamina. Estudios recientes del laboratorio de la Dra. Akil en Estados Unidos han descrito una disminución del número de axones marcados positivamente para la tirosina hidroxilasa en las cortezas entorrinal y prefrontal (61, 67, 68), resultado que sugiere un déficit de dopamina en las cortezas prefrontal y entorrinal. También se ha visto en la corteza prefrontal un descenso en los niveles de expresión proteica del compuesto DARPP-32, un potente inhibidor de la proteína fosfatasa 1, molécula que modula la actividad de distintos receptores y ca-

nales iónicos de los distintos sistemas neuroquímicos dopaminérgicos y glutamatérgicos (69).

Pero es en este último sistema en donde se han descrito las mayores alteraciones en tejido post mórtem de la expresión de los receptores y proteínas implicadas en la neurotransmisión del glutamato. Dependiendo de la estructura cortical o subcortical estudiada se han observado cambios en pacientes esquizofrénicos en la expresión transcripcional y proteica de los receptores ionotrópicos y metabotrópicos y los transportadores y moléculas que interactúan con ellos modulando su funcionamiento. La variabilidad de los resultados obtenidos probablemente es debida a las distintas metodologías empleadas para su estudio, así como a la variabilidad entre cohortes utilizadas con distintas características, de edad, condiciones clínicas, tratamiento, etc. (62, 70-74). Así, en el estudio de la expresión de los receptores ionotrópicos NMDA y AMPA en esquizofrenia no se han descrito cambios en el número de receptores, pero sí se han observado alteraciones en la expresión de sus subunidades sugiriendo que existen cambios en la estequiometría de los receptores en distintas áreas cerebrales (74, 75).

Por otro lado se han comprobado cambios en la expresión de las llamadas proteínas «de tráfico» que interactúan con el receptor NMDA, sugiriendo alteraciones a niveles intracelulares que afectan de manera distinta a las diferentes áreas cerebrales. De esta manera, se han descrito cambios en la expresión de PSD95 y NF-L tanto en el tálamo como en la corteza cerebral excepto en el hipocampo y se han visto cambios en la expresión de SAP102 únicamente en el tálamo de pacientes esquizofrénicos (62, 76). También se han observado diferencias en la expresión de las proteínas que regulan el tráfico de AMPA en estructuras corticales y subcorticales como es el caso de la expresión de PICK1, que disminuye en la corteza prefrontal pero no en el tálamo (77).

Pero la neurotransmisión glutamatérgica no solo está regulada por los receptores y sus proteínas asociadas. Los transportares de glutamato juegan también un papel primordial en la organización funcional de la sinapsis glutamatérgica. Alteraciones en la regulación o en la cantidad de estos transportadores puede dar lugar a excitotoxicidad o a un déficit de glutamato en la hendidura sináptica. Esta es la razón por la que se han estudiado con detalle en la esquizofrenia la expresión de estas moléculas, así como de sus proteínas reguladoras. Así, en el tálamo de pacientes esquizofrénicos se ha descrito un aumento de la expresión del ARN mensajero de EAAT2, pero no de EAAT1 o EAAT3, así como el aumento de la expresión de las proteínas reguladoras JWA y KIAA0302. Sin embargo, en la corteza prefrontal se ha observado un incremento

en la expresión del ARN mensajero de EAAT1 y en las proteínas KIAA0302 y GPS1, y un descenso de la cantidad de EAAT3; sin embargo, no se han comprobado cambios en la expresión de EAAT2 y de JWA (78-80).

Todos estos datos sugieren posibles alteraciones a distintos niveles de la señalización celular de la transmisión glutamatérgica en el cerebro esquizofrénico. Dado que cada estructura cerebral desempeña un papel diferente en las conexiones corticales, cortico-subcorticales y subcorticales que utilizan el glutamato como principal neurotransmisor excitatorio cabe esperar que estos cambios observados en la expresión de las moléculas implicadas directa o indirectamente en este tipo de sinapsis sean distintos según la estructura cerebral donde han sido estudiados.

## **6. HACIA UNA RESTAURACIÓN SINÁPTICA Y MOLECULAR COMO ESTRATEGIA ESPERANZADORA EN ESTOS PACIENTES**

### **6.1. Psicofarmacología: lecciones fisiopatológicas de una historia apasionante**

El descubrimiento, a mitad del siglo XX, de la psicofarmacología representa una importante piedra miliar en el estudio de los trastornos mentales y de la neurociencia en general. Para muchos, se podría decir que, junto con el advenimiento de las poderosas técnicas de neuroimagen, es responsable en gran medida del relieve científico y social de que goza en nuestros días la ciencia neural.

Hasta 1950 no existía una terapia efectiva para tratar la esquizofrenia. El primer fármaco que resultó útil para este propósito fue la clorpromacina, cuyo hallazgo es otra pieza fascinante de la historia de la neurociencia. El neurocirujano francés Henri Laborit (1914-1995) pensó que la ansiedad que sufrían sus pacientes antes de la cirugía se debía a la liberación masiva de la sustancia histamina, lo que también tenía el efecto adverso de interferir con la anestesia y provocar en ocasiones una muerte súbita. Para bloquear la liberación de esta amina biógena probó varios antihistamínicos intentando encontrar uno que calmase a los enfermos. Descubrió, tras varios intentos, que la clorpromacina era la más efectiva. Y con ello empezó a pensar que esa acción sedante de este compuesto podría ser útil también en algunos trastornos psiquiátricos. En 1952, esta idea de Laborit fue investigada por Jean Delay (1907-1987) y Pierre Deniker (1917-1998), que encontraron que la clorpromacina en dosis altas podía ser muy eficaz para calmar a personas con sintomatología esquizofrénica o maniaco de-

presiva que se mostraban agitados y agresivos. En 1964, tras años de estudio, quedó claro que la clorpromacina y otros compuestos de la familia de las fenotiazinas tenían efectos específicos sobre la sintomatología psicótica en la esquizofrenia. Estos fármacos mitigaban o abolían los delirios, las alucinaciones y algunos tipos de pensamientos complejos y desorganizados; y, además, si se mantenía esta medicación durante la remisión de la sintomatología psicótica, la recaída de los enfermos se reducía muy significativamente. La terapia antipsicótica había entrado en la historia de la Psiquiatría, revolucionando de forma radical esta especialidad médica (81).

## **6.2. Mecanismos de acción en la restauración de las rutas de señalización celular**

Es objetivo que con los datos que hemos referido en la segunda parte de esta breve nota sobre la esquizofrenia, la restauración de rutas de señalización celular que estuviesen afectadas sería un abordaje terapéutico a tener en consideración en el futuro. De forma general, podemos establecer dos estrategias terapéuticas en esta dirección: una dirigida a la potenciación de mecanismos de señalización celular en neuronas que han sobrevivido a la enfermedad y que podrían suplir la pérdida celular mejorando el funcionamiento de las sinapsis en puntos críticos del sistema nervioso central; y otra, reparando esos caminos funcionales en los que el trastorno podría haber alterado de forma selectiva determinadas unidades de señalización haciendo inefectiva la acción de los neurotransmisores.

Para que estas estrategias sean ciertamente efectivas necesitaríamos saber con seguridad los puntos nodales lesionados en las redes neuronales afectadas en la esquizofrenia. Evidentemente, la corteza cerebral, especialmente la asociativa multimodal, debería ser el objeto más inmediato de nuestra atención. Sin embargo, sin despreciar en absoluto esa diana terapéutica, me gustaría aventurar aquí otra hipótesis que podríamos tener en cuenta en futuras investigaciones: la de las relaciones cortico-subcorticales, y entre estas, especialmente las centradas en el tálamo, como punto nodal de las relaciones cortico-corticales a través de proyecciones subcorticales (46, 82-84). En estos núcleos talámicos se podría actuar de forma muy eficaz, por ejemplo, directamente sobre las interneuronas. Es por ello que nos parece urgente acotar un mapa talámico en el cerebro humano sobre la distribución de las neuronas de proyección y de las interneuronas en los diferentes núcleos talámicos, estudiando las posibles variaciones en el número de estos subgrupos celulares en las alteraciones psiquiátricas.

La potenciación o reparación de rutas celulares o moleculares en la esquizofrenia nos introduce de lleno, pienso yo, en la regulación génica de los distintos caminos de acción de la facilitación e inhibición de receptores de membrana en la neurotransmisión cortical y subcortical de GABA, glutamato y dopamina. Para ello es necesario también en este caso un verdadero mapa morfofuncional de la distribución temporal y espacial de estas sustancias relacionadas con la funcionalidad sináptica.

## **7. UNA VISIÓN «HOLÍSTICA» DE LA ESQUIZOFRENIA: LAS ALTERACIONES MENTALES EN LAS FRONTERAS BIOLÓGICAS DE LA MENTE**

Entender las enfermedades mentales, y entre ellas de forma muy prominente la esquizofrenia, es quizá el reto más alto que tiene la neurociencia en nuestros días (84-86). En este breve resumen sobre la neurobiología de este trastorno mental hemos visto que existen datos biológicos que nos muestran alteraciones en estos enfermos en su procesamiento cerebral. Las preguntas claves estarían encaminadas a saber si la enfermedad se reduce exclusivamente a eso. ¿Es la esquizofrenia una enfermedad más del sistema nervioso como lo son, por ejemplo, la enfermedad de Parkinson o la esclerosis lateral amiotrófica? ¿Podría tratarse sencillamente con un conjunto de medidas neurobiológicas que permitan rediseñar genes, sinapsis o redes corticales que estén dañadas? ¿Sería posible «reconstruir» de nuevo ese cerebro alterado por el peso de la enfermedad mental? En definitiva, todo esto nos podría llevar también a cuestionarnos si, en realidad, podríamos cambiar el núcleo de lo que somos nosotros mismos o si eso, en el caso de los enfermos esquizofrénicos, supone curar su enfermedad.

En este punto es donde, en mi opinión, conviene recuperar una visión más «holística» del trastorno mental. Holismo es entendido de forma clásica como la doctrina filosófica que propugna la concepción de cada realidad como un todo distinto de la suma de las partes que lo componen. Desde esta perspectiva, una visión «holística» de la esquizofrenia nos llevaría necesariamente a tener una comprensión «sumativa» o «aditiva» de las distintas alteraciones que hemos expuesto aquí, centrando todo el proceso en la persona misma que está enferma que abarca una comprensión mayor que la suma de las distintas disfunciones neurobiológicas por separado.

Pienso que esto sí es una buena estrategia de acción, porque todo indica que estamos ante cuadros clínicos que desde el punto de vista biológico son difíci-

les de atacar en su comprensión precisamente por su «holismo» fisiopatológico. Me intentaré explicar mejor. Consideremos las alteraciones génicas que hemos esbozado aquí como punto de partida. Esos genes pueden desencadenar modificaciones en las proteínas sinápticas que regulan la neurotransmisión, lo mismo que en la síntesis o degradación de receptores sinápticos. Todo ello puede alterar la comunicación celular en áreas nerviosas especialmente de la corteza cerebral y de la comunicación corticocortical directa o a través de estructuras subcorticales como el tálamo o los ganglios basales (46, 84, 86, 87). Pero, ¿eso es todo?

El psiquiatra y filósofo alemán Thomas Fuchs ha puesto de manifiesto en los últimos años los problemas que pueden surgir si se considera la enfermedad mental únicamente desde una perspectiva neurobiológica (86, 89-91). Este autor ha señalado que el peligro de incrustarse en este reduccionismo neurobiológico podría llevar a olvidar aspectos tan básicos como confundir los efectos con las causas. Por ejemplo, tomando como paradigma la neurociencia de sistemas, se ha descrito muy recientemente que en la esquizofrenia hay una disminución de la jerarquía cortical frontal y la presencia de más puntos nodales extrafrontales (88). Sin embargo, este hecho no indica por sí mismo la etiología del proceso psicótico.

Es decir, las causas parciales que nos ofrece la neurobiología no son capaces de explicar proporcionadamente los efectos patológicos de dicha enfermedad. Sólo tomadas en conjunto y comprendiéndolas en un paradigma que las supera puede comprenderse el proceso entero. Puesto que en la esquizofrenia se da sobre todo un trastorno de la relación con la realidad (la realidad del entorno, la realidad de otras personas y la realidad de uno mismo), ese paradigma debe tener en cuenta cuestiones como «¿qué significa estar en relación con la realidad?», o «¿qué es una relación adecuada o trastornada con la realidad?». Claramente, la neurobiología no puede por sí misma responder a estas preguntas, a no ser que se inserte en un horizonte más amplio e interdisciplinar; un horizonte que permita conectar las observaciones neurobiológicas parciales e interpretarlas psíquicamente.

Sin embargo, hoy en día la tendencia, en gran medida, no recoge esta necesidad, como lo demuestra el hecho del declive de la práctica de la psicoterapia por parte de los psiquiatras (90). Esto supone muchas veces una reducción de la experiencia de la enfermedad —y, en general, de su realidad— a la dimensión bioquímica-molecular, lo cual es contrario a toda evidencia, tanto por parte del paciente como del psicoterapeuta.

A la vista de todo esto, parece conveniente rescatar un aspecto muy olvidado y abandonado en todo este itinerario de localización cerebral psiquiátrica

que es el hecho de la existencia de unas relaciones de la persona enferma con su entorno, algo que Fuchs ha denominado relación ecológica. Esta nueva forma de entender la enfermedad mental y su abordaje terapéutico, podría jugar un papel nada despreciable en la comprensión de las complejas relaciones entre neurobiología y fenomenología psiquiátrica, y en el establecimiento de pautas psicoterapéuticas más eficaces (91, 92).

En definitiva, los datos aportados en esta breve nota muestran la existencia de alteraciones neurobiológicas en los enfermos esquizofrénicos que deben ser tenidos en cuenta para abordar estrategias terapéuticas eficaces en el entorno relacional de estos enfermos que presentan un trastorno tan devastador con la realidad material circundante y/o con otras personas.

## AGRADECIMIENTOS

El autor agradece al Dr. Sergio Sánchez-Migallón la lectura crítica de este trabajo y a sus colaboradores Raúl Alelú-Paz e Ibone Huerta la valiosa ayuda prestada en la redacción del manuscrito con sus sugerencias y aclaraciones. En los últimos años el autor ha sido financiado con la ayuda BFU2006-01189 del Ministerio de Ciencia e Innovación para el estudio de la neurobiología celular y sináptica de la esquizofrenia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kandel ER (1991) Disorders of thought: schizophrenia. En Kandel ER, Schwartz JH y Jessell TM (eds.) Principles of Neural Science. New York: Elsevier, pp 853-868.
2. Picchioni MM y Murray R (2008) Schizophrenia. *Scholarpedia* 3 (4), 4132.
3. Bleuler E (1911) Dementia Praecox oder die Gruppe der Schizophrenien. Leipzig: Deuticke.
4. Nayani TH y David AS (1996) The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychol Med* 26, 177-189.
5. World Health Organization (1992) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems-Tenth Revision (ICD-10). Geneva: WHO.
6. American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. Washington, DC: American Psychiatric Association.

7. Kendler KS, McGuire M, Gruenberg AM, Ohare A, Spellman M y Walsh D (1993) The Roscommon Family Study. 1. Methods, Diagnosis of Proband, and Risk of Schizophrenia in Relatives. *Arch Gen Psychiatry* **50**, 527-540.
8. Cardno AG, Marshall EJ, Coid B, Macdonald AM, Ribchester TR, Davies NJ, Venturi P, Jones LA, Lewis SW, Sham PC, Gottesman II, Farmer AE, McGuffin P, Reveley AM y Murray RM (1999) Heritability estimates for psychotic disorders. *Arch Gen Psychiatry* **56**, 162-168.
9. Ross CA, Margolis RL, Reading SAJ, Pletnikov M y Coyle JT (2006) Neurobiology of schizophrenia. *Neuron* **52**, 139-153.
10. Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, Brynjolfsson J, Gunnarsdottir S, Ivarsson O, Chou TT, Hjaltason O, Birgisdottir B, Jonsson H, Gudnadottir VG, Gudmundsdottir E, Bjornsson A, Ingvarsson B, Ingason A, Sigfusson S, Hardardottir H, Harvey RP, Lai D, Zhou M, Brunner D, Mutel V, Gonzalo A, Lemke G, Sainz J, Johannesson G, Andresson T, Gudbjartsson D, Manolescu A, Frigge ML, Gurney ME, Kong A, Gulcher JR, Petursson H y Stefansson K (2002) Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* **71**, 877-892.
11. Canon M, Jones PB y Murray RM (2002) Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* **159**, 1080-1092.
12. Boydell J, van Os J, McKenzie K y Murray RM (2004) The association of inequality with the incidence of schizophrenia. An ecological study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* **39**, 597-599.
13. Broome MR, Wooley JB, Tabraham P, Johns LC, Bramon E, Murray GK, Parian-te C, McGuire PK y Murray RM (2005) What causes the onset of psychosis? *Schizophr Res* **79**, 23-34.
14. Baumeister AA y Francis JL (2002) Historical development of the dopamine hypothesis of schizophrenia. *J History Neurosci* **11**, 265-277.
15. Seeman P (2006) Targeting the dopamine D2 receptor in schizophrenia. *Expert Opin Ther Targets* **10**, 515-531.
16. Lisman J, Buzsáki G (2008) A neural coding scheme formed by the combined function of gamma and theta oscillations. *Schizophr Bull* **34**, 974-980.
17. Giannini AJ, Nageotte C, Loisel RH, Malone DA y Price WA (1984-1985) Comparison of chlorpromazine, haloperidol and pimozide in the treatment of phencyclidine psychosis: DA-2 receptor specificity. *J Toxicol Clin Toxicol* **22**, 573-579.
18. Patil ST, Zhang L, Martenyi F, Lowe SL, Jackson KA, Andreev BV, Avedisova AS, Bardenstein LM, Gurovich IY, Morozova MA, Mosolov SN, Neznanov NG, Reznik AM, Smulevich AB, Tochilov VA, Johnson BG, Monn JA y Schoepp DD (2007)

Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nat Med* **13**, 1102-1107.

19. Seeman, P (2008) Glutamate agonists for schizophrenia stimulate dopamine D2High receptors. *Schizophr Res* **99**, 373-374.
20. Reinoso Suárez F (1991) Anatomía Humana. Gran Enciclopedia Rialp. Madrid: Rialp.
21. Steen RG, Mull C, McClure R, Hamer RM y Lieberman JA (2006) Brain volume in first-episode schizophrenia - Systematic review and meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* **188**, 510-518.
22. Rapoport JL, Addington AM, Frangou S y Psych MR (2005) The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* **10**, 434-449.
23. Niznikiewicz MA, Kubicke M y Shenton ME (2003) Recent structural and functional imaging findings in schizophrenia. *Curr Opin Psychiatry* **16**, 123-147.
24. Turner JA, Smyth P, Macciardi F, Fallon JH, Kennedy JL y Potkin SG (2006) Imaging phenotypes and genotypes in schizophrenia. *Neuroinformatics* **4**, 21-49.
25. Kanaan RA, Kim JS, Kaufmann WE, Pearlson GD, Barker GJ y McGuire PK (2005) Diffusion tensor imaging in schizophrenia. *Biol Psychiatry* **58**, 921-929.
26. Kubicki M, Westin CF, McCarley RW y Shenton ME (2005) The application of DTI to investigate white matter abnormalities in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* **1064**, 134-148.
27. Roberts GW, Colter N, Lofthouse R, Bogerts B, Zech M y Crow TJ (1986) Gliosis in schizophrenia: a survey. *Biol Psychiatry* **21**, 1043-1050.
28. Benes FM, McSparren J, Bird ED, SanGiovanni JP y Vincent SL (1991) Deficits in small interneurons in prefrontal and cingulate cortices of schizophrenic and schizoaffective patients. *Arch Gen Psychiatry* **48**, 996-1001.
29. Arnold SE, Trojanowski JQ, Gur RE, Blackwell P, Han LY y Choi C (1998) Absence of neurodegeneration and neural injury in the cerebral cortex in a sample of elderly patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **55**, 225-232.
30. Cotter DR, Pariante CM y Everall IP (2001) Glial cell abnormalities in major psychiatric disorders: the evidence and implications. *Brain Res Bull* **55**, 585-595.
31. Stark AK, Uylings HB, Sanz-Arigita E y Pakkenberg B (2004) Glial cell loss in the anterior cingulate cortex, a subregion of the prefrontal cortex, in subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* **161**, 882-888.
32. Uranova NA, Vostrikov VM, Orlovskaya DD y Rachmanova VI (2004) Oligodendroglial density in the prefrontal cortex in schizophrenia and mood disorders: a study from the Stanley Neuropathology Consortium. *Schizophr Res* **67**, 269-275.

33. Pakkenberg B (1993) Total nerve cell number in neocortex in chronic schizophrenics and controls estimated using optical disectors. *Biol Psychiatry* **34**, 768-772.
34. Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE Jr y Jones EG (1995) Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* **52**, 258-266.
35. Selemon LD, Rajkowska G y Goldman-Rakic PS (1995) Abnormally high neuronal density in the schizophrenic cortex: a morphometric analysis of prefrontal area 9 and occipital area 17. *Arch Gen Psychiatry* **52**, 805-818.
36. Selemon LD, Rajkowska G y Goldman-Rakic PS (1998) Elevated neuronal density in prefrontal area 46 in brains from schizophrenic patients: application of a three-dimensional, stereologic counting method. *J Comp Neurol* **392**, 402-412.
37. Benes FM, Vincent SL y Todtenkopf M (2001) The density of pyramidal and nonpyramidal neurons in anterior cingulate cortex of schizophrenic and bipolar subjects. *Biol Psychiatry* **50**, 395-406.
38. Thune JJ, Uylings HB y Pakkenberg B (2001) No deficit in total number of neurons in the prefrontal cortex in schizophrenics. *J Psychiatr Res* **35**, 15-21.
39. Walker MA, Highley JR, Esiri MM, McDonald B, Roberts HC, Evans SP y Crow TJ (2002) Estimated neuronal populations and volumes of the hippocampus and its subfields in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **159**, 821-828.
40. Zhang ZJ y Reynolds GP (2002) A selective decrease in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res* **55**, 1-10.
41. Byne W, Buchsbaum MS, Mattiace LA, Hazlett EA, Kemether E, Elhakem SL, Purohit DP, Haroutunian V y Jones L (2002) Postmortem assessment of thalamic nuclear volumes in subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* **159**, 59-65.
42. Popken GJ, Bunney WE Jr, Potkin SG y Jones EG (2000) Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. *Proc Natl Acad Sci USA* **97**, 9276-9280.
43. Young KA, Manaye KF, Liang C, Hicks PB y German DC (2000) Reduced number of mediodorsal and anterior thalamic neurons in schizophrenia. *Biol Psychiatry* **47**, 944-953.
44. Cullen TJ, Walker MA, Parkinson N, Craven R, Crow TJ, Esiri MM y Harrison PJ (2003) A postmortem study of the mediodorsal nucleus of the thalamus in schizophrenia. *Schizophr Res* **6**, 157-166.
45. Dorph-Petersen KA, Pierri JN, Sun Z, Sampson AR y Lewis DA (2004) Stereological analysis of the mediodorsal thalamic nucleus in schizophrenia: volume, neuron number, and cell types. *J Comp Neurol* **472**, 449-462.

46. Alelú-Paz R y Giménez-Amaya JM (2008) The mediodorsal thalamic nucleus and schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* **33**, 489-498.
47. Lewis DA, Hashimoto T y Volk DW (2005) Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* **6**, 312-324.
48. Lewis DA, Cruz DA, Melchitzky DS y Pierri JN (2001) Lamina-specific deficits in parvalbumin-immunoreactive varicosities in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia: evidence for fewer projections from the thalamus. *Am J Psychiatry* **158**, 1411-1422.
49. Arnold SE, Franz BR, Gur RC, Gur RE, Shapiro RM, Moberg PJ y Trojanowski JQ (1995) Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry* **152**, 738-748.
50. Zaidel DW, Esiri MM y Harrison PJ (1997) Size, shape, and orientation of neurons in the Leith and right hippocampus: investigation of normal asymmetries and alterations in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **154**, 812-818.
51. Rajkowska G, Selemon LD y Goldman-Rakic PS (1998) Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry* **55**, 215-224.
52. Benes FM, Davidson J y Bird ED (1986) Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* **43**, 31-35.
53. Selemon LD y Goldman-Rakic PS (1999) The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* **45**, 17-25.
54. Honer WG, Young C y Falkai P (2000) Synaptic pathology. En Harrison PJ y Roberts GW (eds.) *The Neuropathology of Schizophrenia*. New York: Oxford University Press, pp 105-136.
55. Lauer M, Johannes S, Fritzen S, Senitz D, Riederer P y Reif A (2005) Morphological abnormalities in nitric-oxide-synthase-positive striatal interneurons of schizophrenic patients. *Neuropsychobiology* **52**, 111-117.
56. Greengard P (2001) The neurobiology of dopamine signaling. *Biosci Rep* **21**, 247-269.
57. Boeckers T (2006) The postsynaptic density. *Cell Tissue Res* **326**, 409-422.
58. Greengard P, Allen PB y Nairn AC (1999) Beyond the dopamine receptor: the DARPP-32/protein phosphatase-1 cascade. *Neuron* **23**, 435-447.
59. Stephan KE, Baldeweg T y Friston KJ (2006) Synaptic plasticity and dysconnection in schizophrenia. *Biol Psychiatry* **59**, 929-939.
60. Beneyto M, Kristiansen LV, Oni-Orisan A, McCullumsmith RE y Meador-Woodruff JH (2007) Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders. *Neuropsychopharmacology* **32**, 1888-1902.

61. Guillin O, Abi-Dargham A y Laruelle M (2007) Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* **78**, 1-39.
62. Kristiansen LV, Huerta I, Beneyto M y Meador-Woodruff JH (2007) NMDA receptors and schizophrenia. *Curr Opin Pharmacol* **7**, 48-55.
63. McCullumsmith RE, Kristiansen LV, Beneyto M, Scarr E, Dean B y Meador-Woodruff JH. (2007) Decreased NR1, NR2A, and SAP102 transcript expression in the hippocampus in bipolar disorder. *Brain Res* **1127**, 108-118.
64. Mackay AV, Iversen LL, Rossor M, Spokes E, Bird E, Arregui A, Creese I y Synder SH (1982) Increased brain dopamine and dopamine receptors in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **39**, 991-997.
65. Gurevich EV, Bordelon Y, Shapiro RM, Arnold SE, Gur RE y Joyce JN (1997) Mesolimbic dopamine D3 receptors and use of antipsychotics in patients with schizophrenia. A postmortem study. *Arch Gen Psychiatry* **54**, 225-232.
66. Chinaglia G, Alvarez FJ, Probst A y Palacios JM (1992) Mesostriatal and mesolimbic dopamine uptake binding sites are reduced in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy: a quantitative autoradiographic study using [3H]mazindol. *Neuroscience* **49**, 317-327.
67. Akil M, Pierri JN, Whitehead RE, Edgar CL, Mohila C, Sampson AR y Lewis DA (1999) Lamina-specific alterations in the dopamine innervation of the prefrontal cortex in schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* **156**, 1580-1589.
68. Akil M, Edgar CL, Pierri JN, Casali S y Lewis DA (2000) Decreased density of tyrosine hydroxylase-immunoreactive axons in the entorhinal cortex of schizophrenic subjects. *Biol Psychiatry* **47**, 361-370.
69. Albert KA, Hemmings HC Jr, Adamo AI, Potkin SG, Akbarian S, Sandman CA, Cotman CW, Bunney WE Jr y Greengard P (2002) Evidence for decreased DARPP-32 in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* **59**, 705-712.
70. Meador-Woodruff JH y Healy DJ (2000) Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Res Rev* **31**, 288-294.
71. Meador-Woodruff JH, Clinton SM, Beneyto M y McCullumsmith RE (2003) Molecular abnormalities of the glutamate synapse in the thalamus in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* **1003**, 75-93.
72. McCullumsmith RE, Clinton SM y Meador-Woodruff JH (2004) Schizophrenia as a disorder of neuroplasticity. *Int Rev Neurobiol* **59**, 19-45.
73. Gupta DS, McCullumsmith RE, Beneyto M, Haroutunian V, Davis KL y Meador-Woodruff JH (2005) Metabotropic glutamate receptor protein expression in the prefrontal cortex and striatum in schizophrenia. *Synapse* **57**, 123-131.

74. Scarr E, Beneyto M, Meador-Woodruff JH y Deans B (2005) Cortical glutamatergic markers in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **30**, 1521-1531.
75. Ibrahim HM, Hogg AJ Jr, Healy DJ, Haroutunian V, Davis KL y Meador-Woodruff JH (2000) Ionotropic glutamate receptor binding and subunit mRNA expression in thalamic nuclei in schizophrenia. *Am J Psychiatry* **157**, 1811-1823.
76. Beneyto M y Meador-Woodruff JH (2007) Lamina-specific abnormalities of NMDA receptor-associated postsynaptic protein transcripts in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* **33**, 2175-2186.
77. Beneyto M y Meador-Woodruff JH (2006) Lamina-specific abnormalities of AMPA receptor trafficking and signaling molecule transcripts in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Synapse* **60**, 585-598.
78. Smith RE, Haroutunian V, Davis KL y Meador-Woodruff JH (2001) Expression of excitatory amino acid transporter transcripts in the thalamus of subjects with schizophrenia. *Am J Psychiatry* **158**, 1393-1399.
79. Huerta I, McCullumsmith RE, Haroutunian V, Giménez-Amaya JM y Meador-Woodruff JH (2006) Expression of excitatory amino acid transporter interacting protein transcripts in the thalamus in schizophrenia. *Synapse* **59**, 394-402.
80. Bauer D, Gupta D, Haroutunian V, Meador-Woodruff JH y McCullumsmith RE (2008) Abnormal expression of glutamate transporter and transporter interacting molecules in prefrontal cortex in elderly patients with schizophrenia. *Schizophr Res* **104**, 108-120.
81. Giménez-Amaya JM y Murillo JI (2007) Mente y cerebro en la neurociencia contemporánea. Una aproximación a su estudio interdisciplinar. *Scripta Theologica* **39**, 607-635.
82. Reinoso-Suárez F (1984) Connectional patterns in parietotemporooccipital association cortex of the feline cerebral cortex. En Reinoso-Suárez F y Ajmone-Marsan C (eds.) *Cortical Integration: Basic, Archicortical, and Cortical Association Levels of Neural Integration*. New York: Raven Press, pp 255-279.
83. Alelú-Paz R y Giménez-Amaya JM (2007) Chemical parcellation of the anterior thalamic nuclei in the human brain. *J Neural Transm* **114**, 969-981.
84. Giménez-Amaya JM (2008) Anatomía química del tálamo en la esquizofrenia. *An R Acad Nac Med (Madrid)* **125**, 179-191.
85. Kandel ER (1998) A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* **155**, 457-469.
86. Fuchs T (2006) Ethical issues in neuroscience. *Curr Opin Psychiatry* **19**, 600-607.
87. Giménez-Amaya JM, de las Heras S, Erro E, Mengual E, Lanciego JL (2000) Considerations on the thalamostriatal system with some functional implications. *Histol Histopathol* **15**, 1285-1292.

88. Bassett DS, Bullmore E, Verchinski BA, Mattay VS, Weinberger DR y Meyer-Lindenberg A (2008) Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia. *J Neurosci* **28**, 9239-9248.
89. Fuchs T (2004) Neurobiology and psychotherapy: an emerging dialogue. *Curr Opin Psychiatry* **17**, 479-485.
90. Mojtabai R y Olfson M (2008) National trends in psychotherapy by office-based psychiatrists. *Arch Gen Psychiatry* **65**, 962-970.
91. Fuchs T (2004) Ecología del cerebro. Una perspectiva sistémica para la psiquiatría y la psicoterapia. *Arch Psiquiatría* **67**, 17-34.
92. Fuchs T (2007) Psychotherapy of the lived space: a phenomenological and ecological concept. *Am J Psychother* **61**, 423-439.