

LA ANATOMIA DE LA ESQUIZOFRENIA Y LA TEORIA DOPAMINERGICA

Dr. Dionisio Nieto*

La discusión sobre si la esquizofrenia es una enfermedad determinada por alteraciones cerebrales anatómicamente demostrables, o por trastornos en el funcionamiento cerebral de índole metabólica, eléctrica o de otro tipo, está planteada desde que se estructuró como una entidad nosológica por Kraepelin (1) y Bleuler (2). Para ambos autores se trataba de una enfermedad cerebral. Los abrumadores argumentos reunidos por la investigación genética (3, 4) hablan indudablemente a favor de que se trata de un disturbo cerebral que altera el funcionamiento psíquico a través de anomalías metabólicas en ciertos sistemas cerebrales.

Sin embargo, los resultados de las investigaciones realizadas para revelar lesiones en el cerebro de los esquizofrénicos han sido siempre muy discutidos. Por una parte, las alteraciones señaladas por algunos autores en la corteza cerebral, fueron encontradas también en cerebros de sujetos aparentemente normales, sin antecedentes de esquizofrenia (5); y por otra, las lesiones observadas por distintos investigadores en regiones subcorticales no han sido tomadas en consideración por el afán dogmático de rechazar la organicidad de esta enfermedad (6, 7, 8).

Desde hace mucho tiempo hemos estudiado cerebros de esquizofrénicos, prestando especial atención a las regiones mesodiencefálicas. En el Segundo Congreso Internacional de Psiquiatría celebrado en Zurich en 1957 presentamos los primeros resultados de estas investigaciones (9). Posteriormente, en la obra "Pathology of the Nervous System", editada por Minckler, en el capítulo sobre Psicosis Mayores, en colaboración con Escobar, hemos descrito las lesiones que se encuentran en cerebros de esquizofrénicos

recogidos en las condiciones adecuadas para permitir una valoración de confianza (10). A continuación hacemos un resumen de estos hallazgos y de su posible significación a la luz de los conocimientos actuales sobre el reparto de los grupos neuronales y sus correspondientes sistemas de sinapsis conteniendo monoaminas.

Se estudiaron 10 cerebros de esquizofrénicos de evolución crónica, cuya sintomatología había comenzado entre 6 y 20 años antes de su muerte y que habían estado internados en el hospital psiquiátrico la mayor parte del tiempo. Durante los años que se recogieron estos cerebros no se empleaban todavía antipsicóticos en el tratamiento. Una enferma había sido tratada con insulina. Tres enfermos habían recibido electrochoques. Ninguno de ellos presentaba signos de deficiencia nutricional cuando murieron. La causa de la muerte fue en seis de ellos neumonía, en dos obstrucción intestinal, y en otros dos salmonelosis. Las edades oscilaron entre 29 y 52 años. Se utilizaron como controles tres cerebros de enfermos que habían fallecido en el Instituto de Cardiología, sin alteraciones mentales, por infarto cardiaco, de edades de 31, 39 y 43 años. Sólo se pudieron reunir diez cerebros porque tenían que ser de enfermos de más de seis años de evolución, y que pudieran extraerse en las 12 primeras horas de la muerte. Se fijaron en el líquido de Cajal al formolbromuro para la coloración de neuroglia. Se cortaron sagitalmente para hacer cortes de diencéfalo paralelos a la superficie lateral del tercer ventrículo. El método de coloración para la neuroglia empleado fue el de Rio-Hortega con el carbonato de plata-litio. No empleamos el método de Cajal para la neuroglia al oro-sublimado porque sólo es aplicable durante las dos o tres primeras semanas de fijación, mientras que el de Hortega es aplicable por varios meses. No se estudiaron estas regiones del cerebro en cortes transversales porque en esa forma no resaltan bien las áreas de gliosis, y no se obtiene una visión topográfica que resulte apreciable.

* Profesor de Psiquiatría, Facultad de Medicina y Jefe del Departamento de Neurobiología, Instituto de Investigaciones Biomédicas. Profesor Emérito, UNAM. Jefe del Servicio de Psiquiatría del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, SSA.

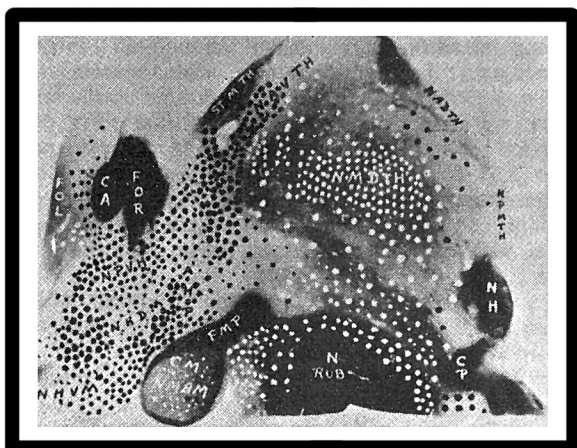


Fig. 1. Corte parasagital del cerebro que comprende diencefalo y parte del mesencéfalo. Los puntos blancos y negros indican los lugares donde se encontró gliosis de significación patológica. Este corte está teñido con el método de Nieto para mielina.

Fig. 2. Esquema donde se señalan los sitios aproximados de donde se tomaron los cortes de las microfotografías de las figuras siguientes.

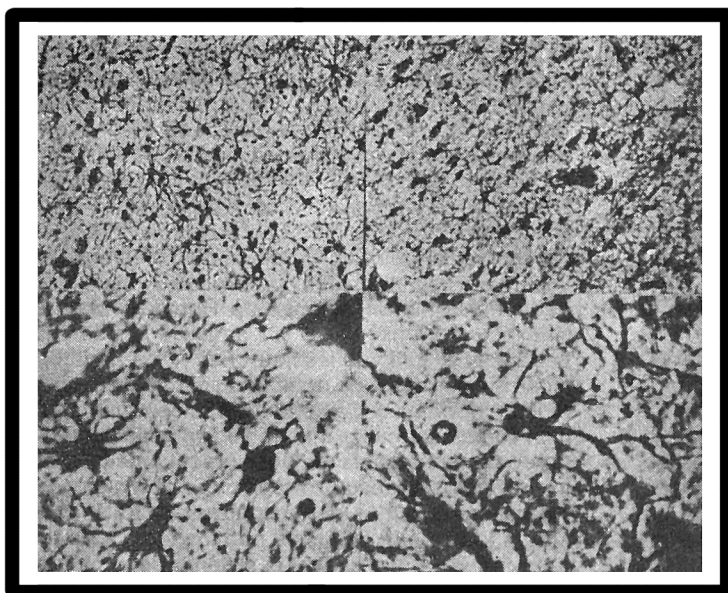
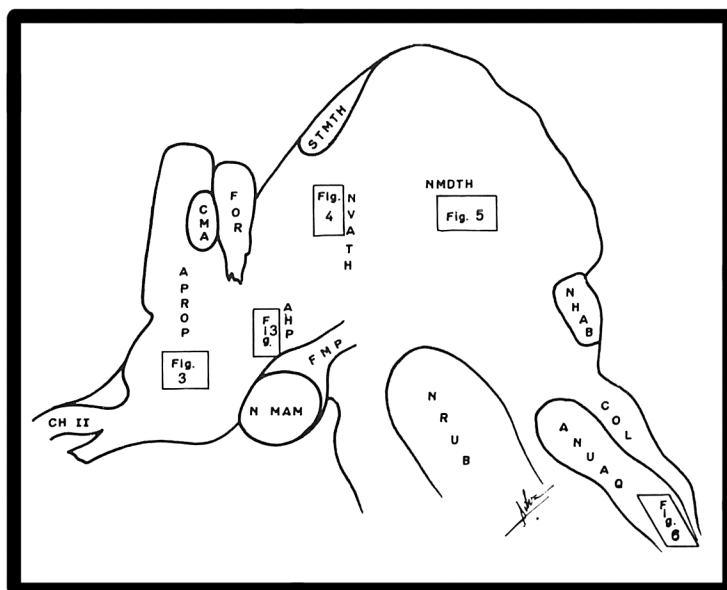


Fig. 3. Varios aspectos de la proliferación neuróglia en las áreas hipotalámicas anteriores y posteriores.

Estas mismas regiones, en cada caso, fueron estudiadas con el método de Nissl y con el método del carbonato de plata simple de Rio-Hortega para citología neuronal, sin que se pudieran revelar lesiones evidentes. Es un hecho bien establecido que en estos lugares que rodean al tercer ventrículo y en el mesencéfalo es prácticamente imposible poner de manifiesto alteraciones en la morfología neuronal, por la gran variabilidad de tipos celulares, o en la densidad neuronal, por la falta de un patrón arquitectónico normal que sirva de comparación segura. Nadie es capaz de apreciar con razonable seguridad alteraciones citológicas o de densidad neuronal en la sustancia reticular del mesencéfalo o del diencefalo. Una prueba muy elocuente de esto es lo que ocurre en las encefalitis, cuyas lesiones se localizan preferentemente en el tronco cerebral, como la encefalitis de Economo. Cuando hay ocasión de estudiar un cerebro de un enfermo muerto durante el periodo agudo no hay dificultad en revelar las lesiones, que consisten en la infiltración inflamatoria perivascular y la reacción de la microglia en las regiones correspondientes. Pero pasado el periodo agudo, y dependiendo del tiempo transcurrido y del daño que se haya producido en el parénquima, lo único que se encontrará será una cicatriz glial de mayor o menor intensidad y extensión, según los casos. En la encefalitis epidémica, que ataca con bastante predilección al mesencéfalo, la única estructura en la que se pueden revelar cambios neuronales es la *Substantia nigra* porque sus células son muy grandes, y resaltan mucho, además, por su pigmento. Pero si la *Substantia nigra* no resulta especialmente dañada, como ocurre en el parkinsonismo idiopático, entonces, más que las lesiones neuronales, que evidentemente se producen, lo que indica el grado lesional es la cicatriz neuróglia que se desarrolla en los lugares dañados.

Para dejar bien claro que los hallazgos anatómicos necesitan ser valorados en función de la naturaleza y evolución de la enfermedad, veamos qué es lo que ocurre en procesos tan genuinamente orgánicos como la Corea de Huntington. Está bien establecido, y sobre ello no hay ninguna objeción, que en esta enfermedad lo que se lesiona específicamente es el cuerpo caudado y el putamen primariamente. La enfermedad puede tener una evolución que a veces es mayor de 15 años. Si se estudia un cerebro de muchos años de enfermedad, la atrofia del estriado será muy marcada, la gliosis muy intensa, y las lesiones secundarias de atrofia de otras estructuras bien apreciables. Pero si ese mismo cerebro se hubiera estudiado en los tres o cuatro primeros años de evolución del proceso, porque la persona hubiera muerto de una afección intercurrente, aunque ya con el síndrome neurológico manifiesto, es perfectamente posible que las lesiones no se hubieran podido demostrar por encontrarse en sus fases iniciales. Traslándose estas mismas reflexiones al caso de la esquizofrenia con su variabilidad de formas clínicas y de evolución, y se comprenderá que muchas observaciones que han dado por seguro que no hay cambios anatómicos, pueden no tener una tal significación.

Hechas estas consideraciones, que consideramos muy importantes para establecer un criterio objetivo, vamos a exponer los resultados de la investigación.

En todos los cerebros estudiados encontramos una gliosis difusa de intensidad variable, que comprendía la formación reticular, el mesencéfalo, el hipotálamo, los núcleos medial y anterior del tálamo, extendiéndose

incluso, hasta la región del septum. La localización y extensión de la gliosis en diencefalo y mesencéfalo está representada por los puntos marcados en la Fig. 1. En la Fig. 2 se hace un esquema donde se indican aproximadamente los sitios a que corresponden los cortes mostrando gliosis de las fotomicrografías (3, 4, 5). En cuatro casos había también gliosis marcada en el Asta de Ammon. En vista de ello se investigó con técnicas de mielina y axones el fornix en todo su trayecto, no encontrándose aquí alteraciones.

La gliosis observada en estas estructuras podría tener significación, aunque en principio se necesitaría integrar una imagen con esta técnica de un número mayor de cerebros de personas sanas, de diferentes enfermedades y, por supuesto, de más casos de esquizofrenia. Sin embargo, llama la atención que puedan revelarse modificaciones en una región tan estratégica del cerebro. En realidad aquí está la encrucijada más importante de las estructuras que componen el lóbulo límbico. Alteraciones a este nivel, sin que necesariamente tengan que ser grandes lesiones, pueden trastornar en forma importante el funcionamiento de estos complejos circuitos que indudablemente coordinan las altas funciones corticales, como la ideación, la vida emocional y la modulación afectiva, y las tendencias instintivas, muchas de estas últimas reguladas por el complejo hipotálamo-hipófisis, y quizás también por la pineal. Así se produciría una "incoordinación ideo-afectivo-instintiva", que en términos esquemáticos podría considerarse como la perturbación más representativa de la esquizofrenia.

Aunque las investigaciones que se vienen desarrollando hace ya algunos años para identificar el error bioquímico que constituye la base de la esquizofrenia no han proporcionado todavía resultados concluyentes, las observaciones clínicas referentes al posible modo de acción de una serie de medicamentos que poseen un efecto evidentemente antiesquizofrénico, como las fenotiazinas, las butirofenonas, la reserpina y otros fármacos, han permitido formular hipótesis atractivas que arrojan mucha luz sobre este problema. Junto a esto, la comprobación bien establecida por el momento en la investigación clínica de que las amfetaminas y otros estimulantes como el metilfenidato a dosis bajas intensifican notablemente la sintomatología esquizofrénica, y a dosis altas ocasionan en sujetos normales cuadros clínicos no diferenciables de la esquizofrenia, permite también una aproximación razonable para la comprensión de los mecanismos bioquímicos cerebrales que se encuentran alterados en esta enfermedad (11, 12).

Como es bien sabido, los medicamentos antiesquizofrénicos determinan a dosis más o menos altas un síndrome extrapiramidal, que puede ser del tipo del parkinsonismo clásico o de sus múltiples equivalentes. Está igualmente bien comprobado desde las fundamentales investigaciones de Hornykiewicz, que el síndrome parkinsoniano o sus equivalentes se debe a una degeneración de las neuronas y vías dopaminérgicas del estriado con notable disminución del contenido en dopamina. Se llegó a establecer una correlación clínica entre el grado de acción antipsicótica y el grado de parkinsonismo, pues prácticamente los mejores efectos antiesquizofrénicos se obtenían con los medicamentos más parkinsonizantes. De todo esto surgió la llamada hipótesis dopaminérgica de la esquizofrenia, según la cual el sistema dopaminérgico estaría exaltado en las fases más o menos agudas de la

Fig. 4. Aspectos de la proliferación neuróglia en los núcleos anteriores del tálamo.

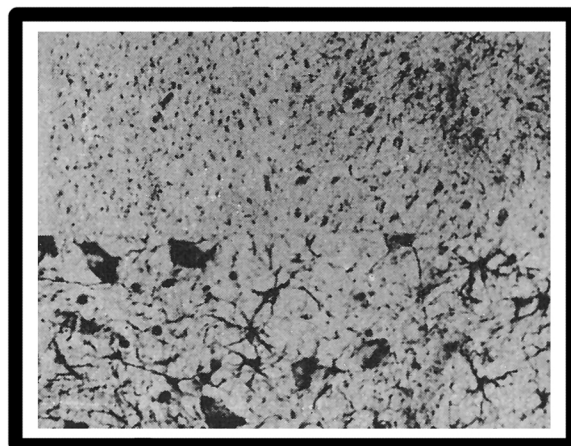
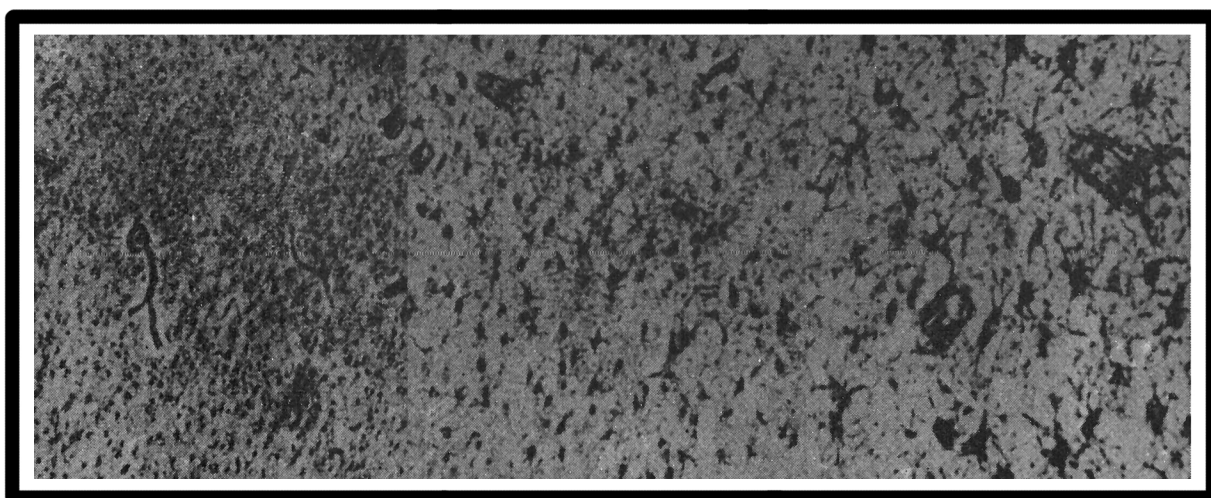


Fig. 5. Aspectos de la proliferación neuróglia en los núcleos dorso-mediales del tálamo.



enfermedad, por un aumento de la sensibilidad de los receptores dopamínicos. Existe otra posibilidad, y es la de que otro sistema neurotransmisor, como el del GABA, pudiera controlar por algún mecanismo la sensibilidad de los receptores dopamínicos o su concentración en dopamina.

En relación con todas estas concepciones han sido de una importancia extraordinaria los estudios anatómicos e histoquímicos que han sido posibles gracias a la introducción de la técnica de la histofluorescencia de Carlsson y col. que permite demostrar las catecolaminas e indolaminas intraneuronales. Con este procedimiento se ha estudiado la distribución de las neuronas que contienen noradrenalina (NA), dopamina (DA) y 5-hidroxitriptamina (5HT). Las neuronas que contienen estos neurotransmisores tienen su asiento casi exclusivamente en grupos celulares del tronco cerebral. Las neuronas noradrenálicas y de serotonina envían axones descendientes a la médula espinal, que terminan en neuronas de las astas anteriores, posteriores y laterales. Pero hay dos sistemas importantes de noradrenalina que ascienden respectivamente desde la formación reticular medial y el

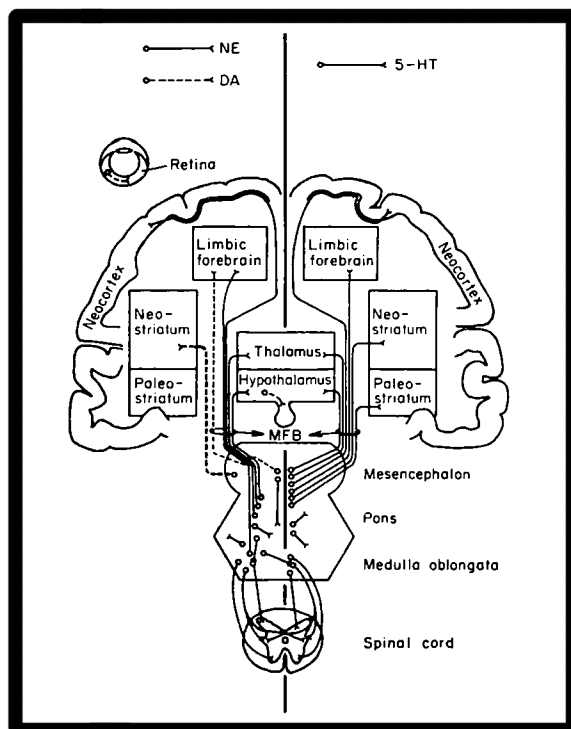


Fig. 6. Esquema de Andén y colaboradores sobre la distribución de los distintos sistemas neuronales de neurotransmisores. NE = Norepinefrina. DA = Dopamina. 5-HT = 5-Hidroxitriptamina (Serotonina).

locus ceruleus y que suben por el haz medial del cerebro anterior para alcanzar el hipotálamo, la eminencia mediana, y la amígdala, por una parte; y por la otra todo el neocortex.

Del sistema dopaminico se han identificado dos grandes vías ascendentes, con neuronas de origen en el tronco cerebral: la primera es el haz nigroestriatal que se origina en las grandes células de la *Substantia nigra* y cuyos axones terminan en las pequeñas neuronas del cuerpo estriado y del putamen; la segunda se origina en las neuronas del núcleo tegmental dorsal (que está por dentro y adelante de la *Substantia nigra*) y sus axones, sin cruzar, suben junto con el haz nigroestriatal en el fascículo medial del cerebro anterior dando terminales ricas en dopamina en la parte anterior del núcleo caudado, en lo que se viene llamando estriado límbico que comprende la parte profunda del tubérculo olfatorio, el núcleo accumbens septi, y el núcleo de la estria terminalis. El núcleo accumbens, el cual se considera ahora una parte importante del sistema dopaminérgico mesolímbico (y que recibe además vías serotoninérgicas), fue primeramente descrito por Meynert en 1871, y lo consideró como la parte polar anterior del caudado. Ziehen en 1904 le dio el nombre de "núcleo accumbens septi" porque parecía ser una especie de inclinación frente al septum. Se pueden distinguir en él dos partes, tanto histológica como histoquímicamente: una parte externa menos celular que se confunde con el caudado, pareciendo idéntico a éste arquitectural e histoquímicamente; y una parte interior más densa que se confunde con el septum y que recibe terminaciones noradrenérgicas. Rostralmente el núcleo accumbens se junta al tubérculo olfatorio, cuyas pequeñas células granulares están agrupadas en lo que se ha llamado islotes de Calleja, que según Koikegami y cols. proyectan hacia los centros hipotálámicos responsables del control de los factores que liberan gonadotropinas, y que absorben específicamente y con gran intensidad gránulos radioactivos de estrógeno después de su administración parenteral. El núcleo central de la amígdala es también parecido arquitectural e histoquímicamente al estriado límbico. Aunque tradicionalmente adscrito al cerebro olfatorio, es evidente que no tiene que ver con la olfacción, puesto que persiste en los cetáceos que no tienen olfato.

Se han hecho gran cantidad de investigaciones experimentales para tratar de ver si el exceso de dopamina en ciertas regiones cerebrales, especialmente en el núcleo accumbens y en otras regiones puede ser el trastorno básico de la esquizofrenia. A pesar de que existen una serie de datos que hablan a favor del mecanismo dopaminérgico en esta enfermedad, las cosas no son realmente claras, y existe todavía una gran cantidad de datos contradictorios sobre este punto. Otros grupos de investigadores han sugerido que el exceso de dopamina, sobre todo en las vías dopamínicas mesolímbicas, puede ser causado por insuficiencia de GABA (13). Algunos autores han usado en el tratamiento de la esquizofrenia un derivado de este neurotransmisor, el Baclophen o Lioresal, con resultados variables. Sin embargo es conveniente señalar que las cualidades gabérgicas del Baclophen han sido últimamente puestas en duda. Para probar la hipótesis de la deficiencia en GABA en la esquizofrenia tiene que recurrirse a la utilización de otras sustancias que hasta ahora parece que si aumentan los niveles de este neurotransmisor en el

cerebro. Por ejemplo, nosotros hemos venido utilizando el dipropilacetato de magnesio, fármaco que se emplea habitualmente para el tratamiento de la epilepsia, y que parece tener efectos indudables para elevar el GABA en el cerebro. Al principio lo empleamos en enfermos de Corea de Huntington, puesto que se sabe con seguridad que en esta enfermedad se encuentran muy bajos los niveles de GABA en el cuerpo estriado. Hemos tratado hasta el momento 10 enfermos de Corea de Huntington y los resultados han sido dudosos. En 4 enfermos hubo mejoría ostensible, y en los restantes se produjo inicialmente mejoría, que fue desapareciendo al cabo de 2 semanas. De estos ensayos preliminares sólo se puede concluir que parece tener eficacia inicialmente, y después se desarrolla tolerancia. Por otra parte hemos usado también el dipropilacetato de magnesio en 6 casos de esquizofrenia, y sólo hemos visto efectos favorables iniciales en 2 casos.

Recientemente un grupo de investigadores de Cambridge y de Londres (14) han hecho una comunicación preliminar sobre los resultados de un estudio neuroquímico de 41 cerebros de esquizofrenia, en comparación con una serie de cerebros control. La dopamina, la descarboxilasa del ácido glutámico y la colina-acetiltransferasa fueron medidas en cuatro regiones de los cerebros postmortem. En el grupo psicótico se encontró la dopamina más elevada hasta un 48 por ciento en el núcleo accumbens, pero normal en el putamen. La actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico estaba significativamente disminuida en el grupo psicótico, alrededor del 50 por ciento en el núcleo accumbens, amígdala e hipocampo, y alrededor del 30 por ciento en el putamen. La actividad de la colina acetiltransferasa era significativamente más baja en el núcleo accumbens del grupo psicótico, pero normal en otras regiones cerebrales. Es posible que el incremento de dopamina y la reducida actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico y de la colina-acetiltransferasa en las áreas límbicas del cerebro tengan relación con la esquizofrenia y con las psicosis esquizofrenoides. Pero la relación de estas anomalías neuroquímicas con la propia enfermedad o con los tratamientos neurolépticos puede prestarse a discusión.

Estas investigaciones son muy importantes, sin embargo, aunque el aumento de la dopamina parece favorecer la teoría dopaminérgica, la disminución de la descarboxilasa glutámica y de la colina-acetiltransferasa favorecerían la hipótesis de Roberts de una deficiencia en GABA.

Aparte de las teorías que con algunas bases experimentales y clínicas hablan a favor de la posibilidad de un trastorno en los neurotransmisores del grupo de las catecolaminas y del GABA en la esquizofrenia, hay otras hipótesis que favorecen la existencia de un trastorno en la serotonina. Por ahora no pueden integrarse adecuadamente las doctrinas en función de la alteración de un solo tipo de neurotransmisor. Es más verosímil que estén involucrados distintos sistemas. En este sentido los hallazgos anatómicos descritos por nosotros tienen un reparto que en conjunto coincide con la distribución de los sistemas de los diferentes neurotransmisores en los centros subcorticales, según puede verse en el mapa de Anden y cols. (15). Es decir, si encontramos modificaciones histológicas en estas regiones donde están distribuidas estas neuronas y sus vías correspondientes, es lógico pensar que tales alteraciones tengan significación,

según señalamos en nuestra primera comunicación al Congreso Internacional de Psiquiatría de Zurich hace 20 años, y que hemos vuelto a describir en el libro de Patología del Sistema Nervioso de Minckler.

Por otra parte es de un interés extraordinario recordar que existen ya desde hace tiempo contribuciones importantes desde otros puntos de vista, que fundamentan la importancia de estas alteraciones anatómicas. En 1957 Huber (16), publicó un importante trabajo sobre sus observaciones con estudios pneumoencefalográficos y clínicos en 190 esquizofrénicos. Su material comprendía todos los tipos clínicos y todas las formas de curso de la enfermedad, constituyendo el material más extenso y representativo analizado hasta esa fecha. El estudio se realizó con la metodología más cuidadosa. Huber encontró modificaciones patológicas en las dos terceras partes de sus pacientes. Las anomalías más pronunciadas y frecuentes fueron encontradas en los ventrículos. Por ejemplo, el sistema ventricular se encontraba dilatado en el 81.8 por ciento de los enfermos que mostraban un deterioro intenso. Hizo también estudios de evolución a intervalos de 3 semanas a 5 años, comprobando que las anomalías se intensificaban cuando había signos de una agravación clínica progresiva. Huber consideró que estas modificaciones indicaban claramente que la causa de la esquizofrenia era un proceso orgánico cerebral.

En 1962 Haugh (17) publicó su monografía en los suplementos del Acta Psychiatrica Scandinavica, sobre sus estudios pneumoencefalográficos y clínicos en una serie de 278 enfermos mentales de ambos sexos que comprendían las principales entidades psiquiátricas. De todo este material 137 casos eran esquizofrénicos, pero se descartaron 36 porque se comprobó que había antecedentes de trauma cerebral, alcoholismo, leucotomía, o porque se trataba de enfermos de alguna edad. Los 101 enfermos restantes constituyen un grupo bastante representativo, todos ellos con menos de 60 años de edad, y entre los cuales había todos los tipos clínicos y las distintas formas de evolución. En el 58 por ciento de esos casos se encontraron imágenes anormales. En 43 casos los ventrículos estaban dilatados; sólo en 21 casos había atrofia cortical ligera y en 1 marcada. La dilatación difusa del sistema ventricular se comprobó en las dos terceras partes de los casos anormales. Las diferencias en el tamaño ventricular medio eran significativas a un nivel de 0.05 por ciento por lo que se refiere al tercer ventrículo. La correlación era evidente entre el deterioro mental y la dilatación ventricular.

Estos trabajos de Huber y de Haug no merecieron, a nuestro entender, la atención debida en los círculos psiquiátricos hasta que recientemente se han vuelto a confirmar mediante la tomografía axial computarizada. En efecto, en octubre de 1976 Johnstone y cols. (18) han publicado un trabajo de gran importancia en el cual se comunican los resultados observados con este procedimiento en 17 esquizofrénicos crónicos en comparación con un grupo de 8 controles. En el grupo de los esquizofrénicos se evidenció un aumento indudable del tamaño de los ventrículos en comparación con los sujetos que sirvieron de control. La importancia de este estudio la hacen recaer los autores en el hecho de que se utilizaron sujetos normales como control para estimar las anomalías. Este trabajo ha sido objetado por distintos autores, alegando que las anomalías descritas podían estar

en relación con los medicamentos neurolépticos utilizados en el tratamiento, con deficiencias alimenticias o con otros factores que se han invocado siempre que se describen modificaciones auténticamente orgánicas en la esquizofrenia. Crow y Johnstone refutan estas objeciones señalando que en el análisis de su material se podía descartar la influencia de tales factores. Denis Hill ha señalado que podría tratarse de psicosis esquizofrenoides consecutivas a encefalitis, una interpretación que también nos comunicó Richter a nosotros personalmente cuando conoció los resultados de nuestros estudios histológicos. Sin embargo, la coincidencia de las investigaciones de Huber, de Haugh, Crow y Johnstone, y los hallazgos histológicos reportados por nosotros y otros autores, permiten una interpretación unitaria de la neuroanatomía de la esquizofrenia con todo el caudal de investigaciones a nivel neuroquímico y psicofarmacológico que se vienen realizando en estos últimos años.

Enfocando el problema de las bases cerebrales de la esquizofrenia desde un punto de vista muy amplio, K. Davison y C.R. Bagley (19) hicieron una extraordinaria revisión de la literatura que abarca 782 trabajos referentes a la presentación de psicosis de tipo esquizofrénico asociadas a los más distintos trastornos orgánicos del Sistema Nervioso Central. Este trabajo se publicó en 1969 en la monografía especial No. 4 (Current Problems in Neuropsychiatry) del British Journal of Psychiatry. Como nos parece que esta publicación no ha tenido la difusión que merece, dada la extraordinaria tarea que realizaron sus autores, creemos que es de mucho interés resumir su contenido.

En las conclusiones del extenso trabajo dicen los autores lo siguiente:

"Adoptando una definición operante de esquizofrenia (la cual es discutida acertadamente en la introducción), se examinaron las publicaciones referentes a la asociación de psicosis de tipo esquizofrénico con los siguientes trastornos orgánicos del Sistema Nervioso Central: - Epilepsia - Traumatismo cerebral - Tumor cerebral - Encefalitis de varios tipos - Sífilis cerebral - Encefalopatía reumática y Corea de Sydenham - Parkinsonismo - Enfermedad de Wilson - Corea de Huntington - Enfermedades degenerativas cerebrales de varios tipos - Ataxia de Friederich - Enfermedades de neurona motora - Enfermedades de la médula espinal - Enfermedades musculares - Enfermedades desmielinizantes - Narcolepsia - Trastornos cerebro-vasculares - Trastornos metabólicos y tóxicos del cerebro".

La relación de estas psicosis con la esquizofrenia ordinaria fue considerada en sus aspectos conceptuales, clínicos y genéticos y se postulan las posibles hipótesis patogénicas. A la luz proporcionada por este material, se revisan las opiniones sobre el papel que juega la disfunción de distintas áreas del cerebro en la patogénesis de la esquizofrenia.

Se llegó a las siguientes conclusiones generales:

1. En muchos trastornos orgánicos del Sistema Nervioso Central la presentación de "esquizofrenia" excede a lo que podría esperarse por asociación casual.

2. Las lesiones del lóbulo temporal y del diencefalon son de particular significación en la génesis de estas psicosis.

3. Se observan correlaciones pequeñas, pero significativas, entre los síntomas psicóticos individuales y sitios específicos de lesión cerebral.

4. Estas psicosis tienen un rango de síntomas semejantes a lo que se observa habitualmente en las psicosis que se diagnostican como esquizofrenias.

5. Los rasgos clínicos que se alegan como distintivos entre estas psicosis y la "verdadera" esquizofrenia son completamente ilusorios.

6. No hay información suficiente que permita llegar a una conclusión respecto a cómo responden al tratamiento y cuál es la evolución última de estas psicosis.

7. En general estas psicosis se presentan en enfermos que no tienen carga genética esquizofrénica.

8. El sitio de la lesión cerebral parece ser más importante que la predisposición del paciente en la génesis de estas psicosis.

9. En la mayor parte de los casos el trastorno orgánico del Sistema Nervioso Central parece ser una causa necesaria de la psicosis.

10. En enfermos con diagnóstico de esquizofrenia se encuentran alteraciones orgánicas del Sistema Nervioso Central en una minoría substancial, pero en las psicosis de la infancia, y posiblemente en las de edad avanzada, estas alteraciones orgánicas cerebrales son de particular importancia.

Como se ve por las conclusiones de este importante trabajo, pueden presentarse con más frecuencia de lo que sería de esperar por casualidad, síndromes esquizofrénicos no diferenciables de la esquizofrenia común en las más distintas lesiones cerebrales, sobre todo cuando éstas se localizan en lóbulo temporal y diencéfalo. Obsérvese, sin embargo, que en la conclusión número 10 se afirma que en la esquizofrenia común y corriente no suelen encontrarse alteraciones orgánicas del Sistema Nervioso Central, si se exceptúan las esquizofrenias infantiles y tardías, en las cuales sí hay una correlación con daño cerebral. No obstante Davison y Bagley consignan nuestras investigaciones, y las de otros investigadores, a nivel microscópico, pero no les confieren una significación terminante.

Nosotros creemos que todos estos datos pueden ser susceptibles de una interpretación unitaria si se tienen en cuenta las siguientes consideraciones:

Las lesiones microscópicas encontradas, junto con los datos de la pneumoencefalografía y de la tomografía, se localizan en las regiones temporolimbicas y diencefálicas, lo mismo que la mayor parte de las lesiones macroscópicas. Es decir, en aquellos parajes donde también se distribuyen los principales circuitos neuronales que contienen los neurotransmisores más importantes que parecen tener que ver, con la mayor probabilidad, con el disturbio esquizofrénico. Así como existen distintos procesos cerebrales como la encefalitis, la intoxicación con monóxido de carbono, la impregnación con psicofármacos antipsicóticos, que ocasionan un síndrome de Parkinson, hay también un parkinsonismo idiopático en el cual se degenera específicamente el sistema dopaminérgico cerebral. Este modelo lesional, anatómico y bioquímico, es perfectamente extrapolable a la esquizofrenia. Cuando las lesiones cerebrales gruesas (tumores, traumatismos, encefalitis, procesos degenerativos como la Corea de Huntington, la enfermedad de Wilson, ciertas intoxicaciones y otros procesos) ocasionan la disfunción de los circuitos neuronales (¿dopaminérgicos? ¿gabérgicos? ¿serotoninérgicos?) que parecen estar involucrados en la esquizofrenia, se produce un síndrome de este tipo. Y en otras ocasiones, por predisposición genética y otros

factores añadidos, estos sistemas neuronales degeneran por sí solos y se produce la esquizofrenia idiopática, cuya base anatómica estaría representada por esas lesiones mínimas, pero suficientes para alterar la coordinación de importantes funciones mentales cuya regulación está a cargo de esos circuitos de neurotransmisores.

BIBLIOGRAFIA

1. KRAEPELIN, E.: *Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und "A" rzte*. Leipzig, Ambrosius Barth, 1896, 1910 y 1913.
2. BLEULER, E.: *Tratado de Psiquiatría*. Calpe. Madrid, 1924.
3. ZERBIN-RÜDIN, E.: Psicosis endógenas. En la obra *Genética Humana*. Tomo V/2. Enfermedades psiquiátricas. Ediciones Toray, S.A. Barcelona, 1969.
4. SLATER, E.; COWIE, V.: *The genetics of mental disorders*. Oxford University Press, 1971.
5. PETERS, G.: Zur frage der pathologischen Anatomie der Schizophrenie. *Ztschr. Neurol. u. Psychiat*, 160: 361-372, 1937.
6. MORGAN, L.O.; GREGORY, H.S.: Pathological changes in the Tuber cinereum in a group of Psychoses. *J. Nerv. & Ment. Dis.*, 82: 286-291, 1935.
7. FINFGELD, E.W.: Pathologic Anatomic Investigations on the Anterior Thalamic Nucleus in Schizophrenia. *Proceedings First International Congress of Neuropathology*, Rome, 1952.
8. BAÜMER, H.: Investigation on the Nucleus Medialis Lateralis of the Thalamus in Schizophrenia. *Ibid.*
9. NIETO, D.: Cerebral lesions in schizophrenia. Their neuroanatomical and neurophysiological significance. *Congress report of the Second International Congress for Psychiatry*, Phiebig, Zurich, 2, 1957.
10. NIETO, D.; ESCOBAR, A.: "Major Psychoses" En: *Pathology of the Nervous System*. Vol. 3. Ed. J. Minckler, McGraw-Hill Book Company, New York, pp. 2654-2665, 1972.
11. SNYDER, S.H.: Amphetamine Psychosis: A "Model" Schizophrenia Mediated by Catecholamines. *Am. J. Psychiatry*, 130: 61-67, 1973.
12. JANOWSKI, S.D.; DAVIS, M.J.; EL-YOUSEF, M.K.: Effects of Amphetamine and Methylphenidate in Schizophrenics. *Psychopharmacology Bulletin*. 10:3, 15-24, 1974.
13. VAN KAMMEN, D.P.: Gaba and the Dopamine Hypothesis of Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 132: 2, February, 1977.
14. BIRD, E.D. et al.: Increased Brain Dopamine and Reduced Glutamic Acid Decarboxylase and Choline Acetyl Transferase Activity in Schizophrenia and Related Psychoses. *The Lancet*, 2:8049, 1157-1159, 3 December 1977.
15. ANDEN, E.; DAHLSTRÖM, A.; FUXE, K.; LARSSON, K.; OLSSON, L.; ÜNGERSTEDT, U.: Ascending Monoamine neurons to the telencephalon and diencephalon. *Acta Physiol. Scand*, 67:313-326, 1966.
16. HUBER, G.: citado y comentado en la monografía de Haug (17).
17. HAUG, J. O.: Pneumoencephalographic studies in mental disease. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 38: Supplement 165, 104 págs., 1962.
18. JOHNSTONE, E.; CROW, T.J.; FRITH, C.D.; HUSBAND, J.; KREEL, L.: Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic shizophrenia. *The Lancet*, 11: 294, 1976.
19. DAVISON, K.; BAGLEY, C.R.: Schizophrenia-like Psychoses associated with organic disorders of the Central Nervous System: A review of the literature. *Current Problems in Neuropsychiatry*. Edited by R.N. Herrington and published by Headley Brothers Ltd. Ashford, Kent. by authority of the Royal Médico-Psychological Association, 1969.