

Revisión

Neuroanatomía estructural y funcional en desórdenes del Espectro Esquizofrénico

Neuroanatomy Structural and Functional In Schizophrenia Spectrum Disorders

JA Ure¹

R Caccuri²

L Alba-Ferrara³

EH Wainwright⁴

Para citar este artículo:

*

Recibido: 22/11/2023
Aceptado: 18/04/2024

Resumen

Objetivo: Atribución de diferentes síntomas en el espectro esquizofrénico de acuerdo con patentes distintivas de disfunción cerebral. **Métodos:** Una revisión narrativa de trabajos de investigación en tres áreas de integración cortico-subcorticales importantes para entender los síntomas esquizofrénicos: 1) Conexiones talamo-corticales y tálamo-subcorticales, 2) Déficit glutamatérgico en las células granulosas del giro dentado asociado a incremento de la actividad de las neuronas piramidales del hipocampo, y 3) Desconexiones en la Red de Relevancia (SN) entre la ínsula Anterior (IA), asociada con la Red en Default (DMN) y el gyrus cinguli anterior dorsal, (dACC), asociada con la Red Cognitiva (CEN). **Resultados:** Disbalance en las proyecciones talamocorticales: hipoconectividad entre el núcleo dorsomediano y las cortezas prefrontales dorsomediana y dorsolateral, y entre el núcleo talámico anterior y la corteza cingular anterior, asociada a déficits cognitivos; junto a hiperconectividad entre el núcleo ventrolateral talámico y las cortezas sensoriomotora, auditiva y visual y extensiones subcorticales, asociada a síntomas psicóticos. Contenidos psicóticos emergen desde el complejo dentato-hipocámpico a través de la desinhibición de las neuronas piramidales del hipocampo secundaria a déficit de receptores glutamatérgicos en las células granulares del giro dentado. La desconexión entre la ínsula anterior y la corteza cingular anterior dorsal (red de saliencia o relevancia) afectando el funcionamiento de las otras redes (DMN, CEN) puede provocar aberraciones o coactivaciones que provocan dificultades para distinguir el mundo exterior de uno mismo. **Conclusión:** Hay tres áreas nodales importantes para dilucidar la fisiopatología de las esquizofrenias: un disbalance en las conexiones talamocorticales asociado a disturbios cognitivos, aumento de descargas piramidales en el hipocampo ligada a la generación de contenidos psicóticos y desconexiones a nivel de la ínsula anterior que pueden conducir a confusión entre las percepciones del mundo exterior y los propios pensamientos y/o a trastornos del reconocimiento de la propia identidad.

Palabras clave: Esquizofrenia, RMN funcional, Giro dentado, Núcleos talámicos, Redes de relevancia.

1 Servicio de Neurología, Hospital “José T. Borda”, Buenos Aires, Argentina. Email: jorgeure@hotmail.com

2 Laboratorio de Anatomía Patológica, Hospital “José T. Borda”, Buenos Aires, Argentina.

3 Departamento de Resonancia Magnética Funcional, Hospital “El Cruce”, Florencio Varela, Buenos Aires, Argentina.

4 Servicios de Psiquiatría, Hospital Moyano y Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina.

Abstract

Purpose: Attribution of different symptoms in schizophrenia patients according to distinctive patterns of brain dysfunction. *Methods:* A review of the research work on three nodal hubs. These hubs are: 1) Thalamocortical and thalamosubcortical connections, 2) Glutamate deficit at the granule cells in dentate gyrus leading to enhanced hippocampal pyramidal neurons activity, and 3) Dysconnections at the Salience Network (SN), between Anterior Insula, (IA) associated with Default Mode Network (DMN) and dorsal anterior cingulate cortex (dACC), associated with Central executive network (CEN). *Results:* Imbalance of thalamocortical projections including hypoconnectivity between mediodorsal thalamus and dorsolateral and dorsomedial prefrontal cortices and anterior thalamic nuclei with anterior cingulate gyri causing cognitive deficits together with hyperconnectivity between ventrolateral thalamic nuclei and sensorimotor, auditive and visual regions and subcortical extensions causing psychotic symptoms. Psychotic contents emerged from the dentate-hippocampal region through enhanced pyramidal neurons activity following disinhibition secondary to glutamate receptors deficits at the dentate gyrus granule cell. Disconnection of anterior insula with dorsal anterior cingulate cortices (salience network, SN) and some regions of the central executive (CEN) and default mode network (DMN) can provoke aberrancies and coactivation of networks with difficulties to distinguish outside world from oneself. *Conclusion:* There are three nodal hubs in the physiopathology of schizophrenia. Imbalance of thalamocortical connections in line with cognitive disturbances, enhanced hippocampal activity linked with generation of psychotic contents and disconnectivity of anterior insula leading to confusion between external world and oneself and in some cases unawareness of personal identity.

Keywords: Schizophrenia, Functional MRI, Dentate gyrus, Thalamic nuclei, Salience networks.

ROLES DE LOS COLABORADORES

Dr. Jorge Ure: 1-2-3-6-7-10-12-13-14

Dr. Roberto Caccuri 1-10-11-12-13-14

Dra. Lucía Alba-Ferrara 1-2-3-5-9-11-14

Dr. Eric H. Wainwright 1-2-3-11-12-13-14

1. Conceptualización – Ideas; formulación o evolución de los objetivos y metas generales de la investigación.
2. Curación de datos – Actividades de gestión para anotar (producir metadatos), depurar datos y mantener los datos de la investigación (incluido el código de software, cuando sea necesario para interpretar los propios datos) para su uso inicial y su posterior reutilización.
3. Análisis formal – Aplicación de técnicas estadísticas, matemáticas, computacionales u otras técnicas formales para analizar o sintetizar datos de estudio.
4. Adquisición de fondos – Adquisición del apoyo financiero para el proyecto que conduce a esta publicación.
5. Investigación – Realización de una investigación y proceso de investigación, realizando específicamente los experimentos, o la recolección de datos/evidencia.
6. Metodología – Desarrollo o diseño de la metodología; creación de modelos.
7. Administración del proyecto – Responsabilidad de gestión y coordinación de la planificación y ejecución de la actividad de investigación.
8. Recursos – Suministro de materiales de estudio, reactivos, materiales, pacientes, muestras de laboratorio, animales, instrumentación, recursos informáticos u otras herramientas de análisis.
9. Software – Programación, desarrollo de software; diseño de programas informáticos; implementación del código informático y de los algoritmos de apoyo; prueba de los componentes de código existentes.
10. Supervisión – Responsabilidad de supervisión y liderazgo en la planificación y ejecución de actividades de investigación, incluyendo la tutoría externa al equipo central.

11. Validación – Verificación, ya sea como parte de la actividad o por separado, de la replicabilidad/reproducción general de los resultados/experimentos y otros productos de la investigación.
12. Visualización – Preparación, creación y/o presentación del trabajo publicado, específicamente la visualización/presentación de datos.
13. Redacción – borrador original – Preparación, creación y/o presentación del trabajo publicado, específicamente la redacción del borrador inicial (incluyendo la traducción sustantiva).
14. Redacción – revisión y edición – Preparación, creación y/o presentación del trabajo publicado por los miembros del grupo de investigación original, específicamente revisión crítica, comentario o revisión – incluyendo las etapas previas o posteriores a la publicación.

INTRODUCCION

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica crónica caracterizada por una triple falla: 1) en la continuidad del procesamiento de la información, 2) en la capacidad de tomar contacto con la realidad emergente y 3) en la autopercepción de la identidad personal.

En este artículo se revisan conexiones entre diferentes regiones cerebrales con el objeto de dilucidar la fisiopatología de las psicosis crónicas del espectro esquizofrénico. La conectividad funcional (FC) se investiga a nivel sináptico mediante estudios neuroquímicos y de resonancia magnética espectroscópica (sMRI), a nivel de circuitos neuroanatómicos mediante seguimiento con tractografía DWI (*diffusion-weighted imaging*) y resonancia magnética estructural (MRI), y a nivel funcional mediante pruebas cognitivas y resonancia magnética funcional (fMRI).

Los estudios neuroquímicos se centran en la concentración de neurotransmisores y neuroreceptores. Los estudios neuroanatómicos mapean diferentes conectividades entre varios núcleos o áreas, y los estudios funcionales evalúan el funcionamiento de las redes cerebrales y sus posibles alteraciones. La alteración patológica puede aparecer en cualquiera o varios de estos niveles favoreciendo la irrupción del comportamiento psicótico. Otro factor a tener en cuenta es la compartimentación entre neuronas y astrocitos, que es necesaria para mantener estable la función de los neurotransmisores.

En los últimos años hemos publicado dos artículos sobre tres hipótesis complementarias acerca de la fisiopatología de las esquizofrenias: 1) hipoactivación de las cortezas prefrontales por algunos núcleos talámicos que alteran el flujo normal de la memoria de trabajo y generan fallos cognitivos, 2) síntomas positivos como consecuencia de insuficiencia glutamatérgica en el giro dentado con hiperactivación de las neuronas piramidales del hipocampo vinculada a descargas dopaminérgicas, y 3) ineficiencia de la red de relevancia (*salience network*) relacionada con una disminución del número de células en la corteza cingulada anterior dorsal y una conectividad alterada y reducción de neuronas a nivel de la ínsula anterior asociada con síntomas negativos y fallos en la red de modo predeterminado (*default mode network*) (Ure, Corral y Wainwright, 2018; Ure, Corral y Wainwright, 2019). En este artículo presentaremos más evidencias en esta misma dirección.

1. DISBALANCE EN CONEXIONES TALAMOCORTICALES

Los núcleos dorsomediano y anterior del tálamo se proyectan a la corteza prefrontal dorsolateral (dlPFC), mientras que los núcleos laterales se proyectan principalmente a regiones sensitivomotoras. Una gran cantidad de evidencia ha demostrado conectividad reducida desde regiones talámicas bilaterales, núcleos dorsomediano y anterior en particular, hasta la dlPFC, la corteza cingular anterior dorsal, partes del cuerpo estriado y el cerebelo, todo ello bilateral, en la esquizofrenia (SZ), con aumento de la conectividad entre los núcleos laterales del tálamo hacia las cortezas motoras y sensoriales visuales y/o auditivas (Barch, 2021).

Wang y col. (Wang, et al., 2015) estudiaron las redes talámicas en estado de reposo mediante resonancias magnéticas estructurales y funcionales en pacientes con SZ y controles sanos, encontrando conectividad talámica reducida en pacientes con SZ en la circunvolución frontal superior bilateral, la corteza cingulada anterior, el lóbulo parietal inferior y el cerebelo. En comparación con los controles, los pacientes exhibieron una conectividad talámica aumentada en la circunvolución precentral bilateral, la circunvolución occipital media y la circunvolución lingual.

Según Woodward y Heckers (Woodward y Heckers, 2016), al estudiar a 148 pacientes psicóticos mediante resonancia magnética funcional en estado de reposo, se encontró una conectividad prefrontotalámica reducida tanto en pacientes crónicos como en pacientes en etapa temprana. La hipoconectividad afectó la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza prefrontal medial y las áreas cerebelosas (*central executive network*. CEN) y se relacionó con deterioro cognitivo, en línea con las hipótesis de Andreasen sobre el compromiso del cerebelo en la esquizofrenia (Andreasen y Pierson, 2008).

En otro trabajo, Ferri y col. (Ferri, et al., 2018), al estudiar la conectividad funcional en estado de reposo en pacientes con SZ encontraron conectividad talámica reducida con la corteza cingular anterior y el cerebelo bilaterales y una conectividad aumentada con las cortezas sensitivomotoras. La conectividad del tálamo a la circunvolución temporal media se correlacionó positivamente con alucinaciones y delirios, mientras que la conectividad del tálamo al cerebelo se correlacionó negativamente con delirios y comportamientos bizarros.

Los patrones de hipo/hiperconectividad cortico-subcortical se extienden desde el tálamo hasta los núcleos de los ganglios basales y podrían vincularse de manera distintiva entre el deterioro psicótico y el cognitivo. La red de relevancia (SN) que relaciona las cortezas límbicas prefrontales mostró conexiones disminuidas con el tálamo dorsomediano y la parte ventral del cuerpo estriado y el tálamo, causando déficits cognitivos. Por el contrario, la red auditivo-sensitivo-motora que incluye las cortezas sensitivomotoras primarias mostró un aumento de conexiones con el núcleo ventral anterior del tálamo y las partes dorsales del cuerpo estriado y pálido, y este patrón se correlacionó con síntomas psicóticos (Avram, et al., 2018).

Yao y col. (Yao, et al., 2020) han estudiado a 42 pacientes o hermanos de pacientes, en comparación con 44 controles sanos utilizando un enfoque de tractografía probabilística DWI talámico-cruzado. La interconectividad talamoprefrontal se redujo en SZ y hermanos en relación con los controles con un aumento en la conectividad estructural tálamo-motora en SZ, pero no en los hermanos ni en el grupo de control. Por lo tanto, mientras que la conectividad talamoprefrontal alterada es un marcador de vulnerabilidad, la talamomotora alterada resultó ser una expresión de la enfermedad.

Xi y col. (Xi, et al., 2020) llegaron a conclusiones similares: la desconectividad talámico-prefronto-cerebelosa mostró una reducción significativa en pacientes y niños en comparación con los controles. Esta disminución de la desconectividad talámica prevaleció en el núcleo dorsomediano, mientras que el aumento de la conectividad sensitivomotora-talámica pudo vincularse con los síntomas clínicos de los pacientes y se localizó en las regiones talámica dorsal y ventral lateral. .

La disminución de la conectividad talámico-prefrontal puede estar asociada con un alto riesgo genético de padecer esquizofrenia, mientras que una mayor conectividad sensitivomotora-talámica puede ser un biomarcador neuronal de la enfermedad. Un grupo de inicio temprano mostró el mismo patrón que el de inicio en adultos: aumento de la conectividad sensitivomotora-talámica y disminución de la conectividad prefronto-cerebelosa-talámica circunscrita a la corteza prefrontal medial. La hiperconectividad talámica sensitivomotora es fundamental para la expresión del fenotipo de esquizofrenia independientemente de la edad de inicio, lo que plantea la posibilidad de la maduración de una red funcional aberrante acelerada en los pacientes de inicio temprano (Zhang, et al., 2021).

Basados en las pruebas de memoria de trabajo (WM) y en la resonancia magnética funcional en estado de reposo (rsfMRI), Wu y col. (Wu, et al., 2022) recopilaron datos de 172 pacientes con SZ y 103 controles, con respecto al desbalance de los circuitos talamocorticales. Los pacientes con SZ mostraron una conectividad reducida entre el tálamo y las cortezas prefrontales y cerebelosas, pero hiperconectividad con las cortezas sensitivomotoras, ambas relacionadas con un peor rendimiento en WM, menor precisión en las tareas, y mayores tiempos de respuesta. Los resultados entre las tareas de WM y la rsfMRI pudieron correlacionarse, indicando que el desequilibrio de las conexiones corticales talámicas contribuyó a los déficits de la WM.

El papel de la DLPFC, el núcleo dorsomediano del tálamo (MD) y el núcleo caudado dorsal (dCN) en la memoria de trabajo y en la toma de decisiones ha sido estudiado con tecnología de neuromoduladores genéticos vinculados a intervenciones de circuitos específicos en primates. Los investigadores han observado una reducción significativa de la conectividad funcional en estado de reposo entre DLPFC, MD y dCN en pacientes con SZ, pero no en controles sanos, ni en pacientes autistas o depresivos mayores (Yahata, Hirabashi y Minamimoto, 2023).

Por lo tanto, gran cantidad de evidencia ha demostrado conectividad reducida de algunas regiones talámicas bilaterales, principalmente de los núcleos dorsomediano y talámico anterior, con áreas bilaterales del *central executive network* (dlPFC, corteza cingular anterior dorsal, partes del estriado y cerebelo) en pacientes esquizofrénicos, y esta alteración aparece ligada a trastornos cognitivos y de la memoria de trabajo, en tanto que la hiperconectividad entre los tálamos y las cortezas sensitivomotoras, auditivas y visuales, se ha relacionado con la emergencia de síntomas psicóticos.

2. ACTIVIDAD GLUTAMATERGICA DISMINUIDA EN LA CIRCUNVOLUCION DENTADA / AUMENTADA EN LAS NEURONAS PIRAMIDALES DEL HIPOCAMPO

Se ha propuesto que los sistemas de glutamato y de dopamina contribuyen significativamente a la fisiopatología de la esquizofrenia.

En una revisión reciente (McCutcheon, Krystal & Howes, 2020), se examinaron estudios de neuroimagen post mortem e in vivo, preclínicos y farmacológicos. Concluyeron que los factores de riesgo genéticos y ambientales de la esquizofrenia subyacen a

alteraciones de las funciones glutamatérgica y dopaminérgica. Sin embargo, si bien las influencias genéticas pueden subyacer directamente a la disfunción glutamatérgica, pocas variantes de riesgo genético implican directamente al sistema dopaminérgico, indicando que las alteraciones en la señalización de la dopamina probablemente se deban a otros factores. A diferencia de la dopamina, los hallazgos genéticos recientes respaldan la opinión que las anomalías glutamatérgicas pueden desempeñar un papel importante en la fisiopatología de la esquizofrenia. Inversamente, es más probable que la disfunción dopaminérgica desarrolle anomalías ulteriores en otros sistemas, incluido el sistema glutamatérgico.

A diferencia de las neuronas de dopamina, que están restringidas a vías anatómicas relativamente bien circunscritas, la señalización del glutamato ocurre de manera ubicua en todo el cerebro y, como resultado, la disfunción de este sistema tiene el potencial de causar una amplia gama de deficiencias.

El equilibrio entre excitación e inhibición es crucial para la función fisiológica normal, y los receptores NMDA pueden desempeñar un papel fundamental. Se ha propuesto que la alteración de este equilibrio da como resultado anomalías del EEG observadas en la esquizofrenia asociadas con un aumento de las oscilaciones gamma en reposo, que se propone están relacionadas con síntomas cognitivos (Uhlhaas y Singer, 2010). La alteración de la actividad oscilatoria normal refleja lo que se ha observado cuando se administra ketamina (antagonista de NMDA) a voluntarios sanos. También se ha propuesto que en la esquizofrenia la hipofunción de NMDA puede afectar principalmente a las interneuronas (Coyle, 2006), lo que a su vez conduciría a una mayor actividad en las neuronas piramidales. Este aumento de actividad incoordinada puede ser la causa de las alteraciones de la actividad oscilatoria normal mencionadas anteriormente, actuando como un ruido que perjudica la coordinación de la actividad que se transmite a las regiones subcorticales (Moghaddam y Javitt, 2012).

Según McHugh y col. (McHugh, et al., 2007) la formación de distintas representaciones de múltiples contextos, lugares y episodios, es una función crucial del hipocampo. Se ha sugerido que la subregión del giro dentado cumple esa función. Los autores probaron esta hipótesis generando y analizando una cepa de ratón que carece del gen que codifica la subunidad esencial del receptor NR1 de N-metil-D-aspartato (NMDA), específicamente en las células granulares del giro dentado (DG). Los ratones mutantes se desempeñaron normalmente en el condicionamiento de miedo contextual, pero presentaron una capacidad disminuida para distinguir dos contextos similares. Se observó una reducción significativa de la tasa de activación en las células piramidales CA3 cuando los ratones mutantes fueron transferidos de un contexto a otro. Estos resultados proporcionan evidencia de que los receptores NMDA en las células granulares de la circunvolución dentada desempeñan un papel crucial en el proceso de separación de patrones (*pattern separation*).

Los estudios de imágenes del hipocampo en la esquizofrenia han identificado dos alteraciones en el lóbulo temporal medial: aumentos en la perfusión sanguínea basal y disminuciones en la activación relacionada con la tarea. Estas observaciones, junto con los cambios convergentes en las proteínas postsinápticas del hipocampo, sugieren que los mecanismos de plasticidad neuronal podrían estar alterados en la esquizofrenia. Si la separación de patrones del hipocampo disminuye debido a una falla funcional parcial del giro dentado (lo que resulta en “asociaciones espurias”) y también si la completitud de patrones (*pattern completion*) se acelera y es cada vez más inexacta debido al aumento de la actividad asociativa de CA3, es concebible que las asociaciones puedan ser falsas (contenidos psicóticos) y que impulsadas por la ansiedad o el estrés,

las asociaciones erróneas quedarán memorizadas como un recuerdo válido, a pesar de su contenido psicótico, pudiendo provocar delirios y trastornos del pensamiento (Tamminga, et al., 2012).

DG media el procesamiento mnésico de la información espacial. Este proceso incluye: “(a) la operación de codificación grupal de múltiples entradas sensoriales implicando una integración de dichas entradas para determinar una representación espacial, (b) la separación de patrones de información espacial (especialmente métrica), que comprende la reducción de interferencia entre ubicaciones espaciales similares, (c) la separación de patrones de contexto, (d) importancia del contexto en el reconocimiento de objetos, y (e) integración temporal y de memoria remota con separación de patrones espaciales basada en parte en la neurogénesis. Además, la circunvolución dentada ventral (vDG) media el procesamiento mnésico de la información del olor como lo indica la separación del patrón de olor” (Kesner, 2013).

Líneas de evidencia convergente han sugerido que existen anomalías en la transmisión del glutamato en la esquizofrenia. La neurotransmisión glutamatérgica involucra numerosas moléculas que facilitan la liberación de glutamato, la activación de receptores, la recaptación de glutamato y otras actividades sinápticas (Figura 1). La evidencia de anomalías glutamatérgicas en la esquizofrenia ha implicado principalmente a los subtipos NMDA y AMPA del receptor de glutamato (Rubio, Drummond & Meadow-Woodruff, 2012). La expresión de estos receptores y otras moléculas asociadas con la neurotransmisión del glutamato se ha estudiado sistemáticamente en el cerebro de la esquizofrenia. Estos estudios generalmente han revelado cambios específicos de regiones y moléculas en la transcripción del receptor de glutamato y la expresión de proteínas en esta enfermedad. En la región del hipocampo, el *binding* disminuido de MK801 (bloqueador de NMDA) sugirió anomalías en el receptor de NMDA en la esquizofrenia (Beneyto, et al., 2007). Apoyando esta línea, un estudio sobre proteínas GluN1 específicas de pan e isoformas informó una disminución en la expresión total de las isoformas GluN1 y GluN1-4b en el hipocampo izquierdo, y de la isoforma GluN1-2b en el hipocampo derecho (Vrajova, et al., 2010).

La unión del receptor AMPA en la subregión CA2 del hipocampo fue significativamente menor en la esquizofrenia. El nivel de ARNm para las subunidades NR1 y NR2B del receptor NMDA fue significativamente diferente entre grupos; en varias subregiones del hipocampo, el nivel de ARNm de NR1 era menor y el nivel de ARNm de NR2B era mayor en la esquizofrenia. Debido a que la subunidad NR1 del receptor NMDA es fundamental para la actividad completa del receptor, una reducción de NR1 en el hipocampo en la esquizofrenia sugiere un deterioro funcional en la transmisión glutamatérgica en el receptor NMDA, lo que resulta en una reducción de la transmisión glutamatérgica dentro (y posiblemente eferente también) del hipocampo en la esquizofrenia. Este defecto podría ser la base de un estado hipoglutamatérgico en regiones de la corteza límbica, lo que coincide con los resultados publicados de otras líneas de investigación (Gao, et al., 2000).

Law y Deakin (Law y Deakin, 2001) encontraron reducciones en la expresión del gen NMDAR1 del hipocampo izquierdo. Utilizando histoquímica de hibridación *in situ*, midieron el ARNm de la subunidad NMDAR1 del receptor de glutamato NMDA en muestras post-mortem del hipocampo de pacientes esquizofrénicos, depresivos, bipolares y controles normales. Observaron un efecto estadístico significativo en la circunvolución dentada y una tendencia en la región CA3. Todos los grupos psiquiátricos tuvieron niveles reducidos de ARNm de NMDAR1 en comparación con los controles normales. A diferencia de los grupos de pacientes afectivos, las reducciones en el grupo

de esquizofrenia fueron más pronunciadas en el lado izquierdo que en el derecho. La expresión de ARNm de poli A también mostró pérdidas en el lado izquierdo en la circunvolución dentada en la esquizofrenia y las reducciones en NMDAR1 siguieron siendo significativas cuando se expresaron como una proporción de poli A.

Hallazgos recientes de imágenes in vivo y estudios de tejidos post-mortem humanos en psicosis esquizofrénica han demostrado cambios funcionales y moleculares en los subcampos del hipocampo que pueden asociarse con la hiperexcitabilidad del hipocampo. Segev y col. utilizaron un ratón *knockout* para GluN1 específico de un subcampo con una perturbación molecular similar a una enfermedad expresada solo en el giro dentado (DG) y evaluaron su asociación con la fisiología del hipocampo y comportamientos similares a la psicosis, demostrando un perfil de comportamiento notablemente similar cuando se indujo la hiperactividad de CA3. Estos cambios en subcampos del hipocampo podrían proporcionar la base para el aumento observado en la actividad del hipocampo humano en la esquizofrenia, basado en la reducción compartida de GluN1 específica de G (Segev, et al., 2020).

Posiblemente, las alteraciones prevalentes se puedan encontrar en la subunidad NR1 del receptor NMDA, principalmente en el hipocampo izquierdo a nivel de las células granulares del núcleo dentado.

3. ALTERACIONES EN LA CONECTIVIDAD DE LA INSULA ANTERIOR

La alteración de la red de saliencia (SN) (midcingulo-insular) se ha encontrado consistentemente en pacientes con esquizofrenia y se cree que causa síntomas específicos. Sin embargo, el patrón de desconexión funcional de la SN sigue sin estar claro en el primer episodio de esquizofrenia (FES). En un estudio realizado por Huang y col. (Huang, et al., 2020) se inscribieron sesenta y cinco pacientes con FES y sesenta y seis controles sanos y se los sometió a una resonancia magnética funcional en estado de reposo (rsfMRI). Once regiones de interés (ROI) dentro de la SN se derivaron de los picos del *análisis de componente independiente de grupo* (gICA). Se realizaron análisis de conectividad funcional (FC) en todo el cerebro basados en las ROI con todas las regiones de la SN como ROI. En el grupo FES se encontraron áreas de hiper e hipoconectividad en la SN. Específicamente, la FC estaba aumentada entre la SN y el circuito cortico-cerebeloso y la corteza prefrontal, mientras que la FC reducida se objetivó dentro del circuito cortico-estriato-talámico-cortical (CSTC). Estos hallazgos sugieren que FES está asociado con una desregulación pronunciada de la SN, caracterizada prominentemente por la hiperconectividad con la corteza prefrontal y el cerebelo y la hipoconectividad del circuito CSTC de la SN (ver Figura 2).

Rossler y col. investigaron los cambios inducidos por la dopamina en la conectividad funcional de la ínsula anterior derecha (rAI), y su asociación con experiencias de tipo psicótico (Rossler, et al., 2020). Las experiencias de tipo psicótico se evaluaron mediante el Cuestionario de Experiencias Excepcionales revisado (PAGE-R). Luego recibieron placebo (n = 32) o 200 mg de L-DOPA (n = 33), un precursor de la dopamina, por vía oral, y se sometieron a una rsfMRI. En un enfoque de ROI-a-vóxel, se analizaron los cambios inducidos por la dopamina en la conectividad funcional de la rAI y se evaluó la relación entre los cambios de conectividad funcional y la puntuación PAGE-R. La L-DOPA redujo la conectividad funcional entre la rAI y la corteza auditiva *planum polare* izquierda. En el grupo placebo, se encontró una fuerte correlación negativa entre la puntuación PAGE-R y la conectividad funcional de la rAI

con el *planum polare*; en el grupo de L-DOPA, hubo en cambio una fuerte correlación positiva entre la puntuación PAGE-R y la conectividad funcional entre rAI y *planum polare*. Los autores concluyeron que las experiencias de tipo psicótico están asociadas con la interrupción de la información auditiva a la rIA inducida por la dopamina, lo que puede conducir a una atribución aberrante en la red de saliencia (SN).

White y col. (White, et al., 2010) presentaron un análisis de conectividad de red funcional (FC) de redes espaciales identificadas durante sensaciones somáticas para probar la hipótesis que la conectividad de la red de saliencia se altera durante el procesamiento de información en la esquizofrenia. Se observó una FC significativamente reducida en la esquizofrenia en comparación con los controles: entre la ínsula y la ACC (corteza cingulada anterior), la ínsula y la corteza frontal ventromedial (*default mode network*), y el frontal dorsolateral y el parietal izquierdo con el giro cingulado posterior y angular. La conectividad de la red de saliencia reducida durante el procesamiento de la información en la esquizofrenia sugiere alteraciones en el sistema que provocan cambios entre estados cerebrales funcionales contextualmente relevantes. Esta alteración puede proporcionar una explicación de varias características clínicas del trastorno.

En otro estudio en busca de anomalías en la SN, la conectividad funcional y estructural se examinó utilizando un enfoque basado en las ROI y estadísticas espaciales basadas en DWI. Las medidas de conectividad funcional y los índices de difusión de las regiones perturbadas se correlacionaron con las puntuaciones y se compararon entre ARMS (estado mental de riesgo) con y sin transición a psicosis. Los sujetos ARMS exhibieron una FC reducida entre la ínsula anterior ventral izquierda y otras regiones de la SN. También se encontró una anisotropía fraccional (FA) reducida con difusividad axial a lo largo de los tractos de sustancia blanca muy cerca de regiones de conectividad funcional alterada, incluidos los circuitos talámofronto-estriados y el cíngulo. Las medidas de FA extraídas de estas regiones alteradas de la sustancia blanca se correlacionaron con la gravedad de los síntomas individuales en el grupo ARMS. Además, la conectividad funcional entre la ínsula bilateral y la FA en el haz del fórceps menor se redujo aún más en los sujetos que desarrollaron psicosis después de 2 años. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de la desconexión insular en las primeras etapas de la psicosis (Wang, et al., 2016).

Mallikarjun y col. intentaron dilucidar la conectividad funcional intrínseca en pacientes que presentaban un primer episodio de psicosis (FEP). Los datos de rsfMRI estaban disponibles de 18 pacientes con FEP, 9 de los cuales también experimentaron alucinaciones verbales auditivas (AVH) de duración suficiente en el escáner, lo que permitió la captura de síntomas en la resonancia magnética funcional en comparación con 18 controles sanos. Los resultados de la captura de síntomas se utilizaron para identificar con precisión regiones cerebrales específicas activas durante la AVH, incluyendo la corteza temporal superior, la ínsula, el precúneo, el cingulado posterior y el complejo parahipocámpico. Al utilizarlos como ROI, los pacientes con FEP y AVH mostraron un aumento de FC en reposo entre el la SN y el cerebelo, pero reducida entre el claustro y la ínsula, en comparación con los controles sanos. Es posible que la actividad aberrante dentro de la SN pueda estar directamente relacionada con una evaluación deficiente de la actividad interna que provoca las AVH (Mallikarjun, et al., 2018).

Limongi y col., probaron la hipótesis de la desconexión de dos nodos centrales de la red de saliencia, la corteza cingulada anterior dorsal (dACC) y la ínsula anterior, en 20 pacientes con un primer episodio de psicosis y 20 sujetos de control sanos, y estable-

cieron tres tipos de correlaciones entre medidas de sMRI de glutamato, conectividad efectiva de rsfMRI, y correlaciones entre medidas de esta conectividad y estimaciones de precisión inherentes al rendimiento en el test de Stroop y la psicopatología. La concentración de glutamato se asoció con una mayor y menor conectividad inhibitoria en la dACC y en la ínsula anterior, respectivamente. La concentración de glutamato se correlacionó negativamente con la influencia inhibitoria sobre la población neuronal excitadora en la dACC de sujetos con un primer episodio de psicosis (FES o FEP). Además, parámetros computacionales aberrantes en el Stroop se asociaron con conexiones inhibitorias aberrantes. Finalmente, la fuerza de las conexiones desde la dACC a la ínsula anterior se correlacionó negativamente con la gravedad del aislamiento social. Estos hallazgos respaldan un vínculo entre la desinhibición cortical mediada por glutamato, los déficits de conectividad efectiva y el rendimiento computacional en la psicosis (Limongi, et al., 2020).

Bolton y col. enfatizan en el rol de la ínsula anterior derecha en el gobierno de las transiciones de CEN (*central executive network*) a DMN (*default mode network*) y viceversa, disfuncionales antes del inicio de la psicosis, especialmente cuando ocurren los primeros síntomas psicóticos atenuados. En sujetos con delirios y alucinaciones subliminales habría una activación prolongada SN/DMN con una pérdida de competencia con un estado de activación de la SN/CEN paralela a la desactivación de la DMN. Estas características sugieren que la conmutación anormal de las redes altera la capacidad de distinguir entre el mundo interno y el entorno externo, lo que se acompaña de una pérdida de flexibilidad y una conciencia excesiva de los procesos internos reflejados por la expresión prolongada del patrón de coactivación del modo predeterminado (DMN) de la ínsula anterior derecha. (Bolton, et al., 2020).

Schiwy y col. eligieron dos enfoques para la evaluación cognitiva, la batería cognitiva de consenso MATRICS (MCCB) combinada con una puntuación global y el factor de desorganización derivado de un modelo de cinco factores de la escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS). La DMN y la SN se identificaron mediante análisis de componentes independientes en data de rsfMRI (Schiwy, et al., 2022). Los autores encontraron una conectividad significativamente menor dentro del área motora suplementaria derecha (SMA) y putamen bilateral en pacientes con psicosis en comparación con los controles. En los pacientes, el análisis de regresión lineal reveló que la conectividad aberrante de la SMA se asociaba con una cognición global deteriorada, mientras que la conectividad bilateral disfuncional del putamen predecía la desorganización intelectual. Estos resultados apoyan la hipótesis de que la conectividad disfuncional de la SN es importante en la fisiopatología de los déficits cognitivos en la esquizofrenia.

Se resumen algunos hallazgos relevantes: 1) experiencias de tipo psicótico han podido asociarse con la interrupción inducida por la dopamina de la entrada auditiva a la red de saliencia lo que puede conducir a una atribución aberrante, 2) la conectividad reducida de la red de saliencia durante el procesamiento de la información en la esquizofrenia sugiere una alteración en el sistema que efectúa cambios entre estados cerebrales funcionales contextualmente relevantes. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de la alteración de la conectividad funcional de la ínsula en las primeras etapas de la psicosis (FEP o FES), y 3) la conmutación anormal entre redes (DNM, SN, CEN) favorece la confusión de estímulos exteriores respecto de contenidos generados en la propia conciencia.

DISCUSIÓN

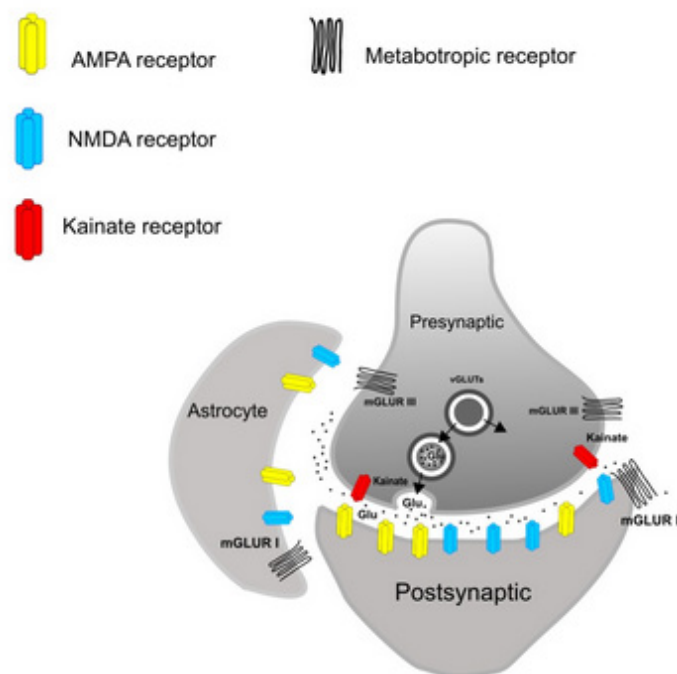
La expresión del receptor de glutamato determinada genéticamente puede ser un déficit común en pacientes esquizofrénicos en diferentes áreas como el giro dentado y el hipocampo (Beneito, et al., 2007; Vrajova, et al., 2010; Tamminga, et al., 2012), núcleos talámicos dorsomedianos, (Ibrahim, et al., 2000), corteza cingulada anterior (Taylor, et al., 2015; Wang, et al., 2019; Reid, et al., 2019), cortezas prefrontales (Smucny, Carter & Maddock, 2021) y cerebelo (Yeganeh-Doost, et al., 2011).

Tres localizaciones (Figura 2) pueden contribuir a la disfunción mental de la esquizofrenia: 1) El desequilibrio de las proyecciones talamocorticales, que incluye conectividad reducida entre el tálamo mediodorsal y los núcleos talámicos anteriores con las cortezas prefrontales dorsolateral, dorsomedial y circunvoluciones cinguladas anteriores y cerebelo, ocasionando déficits cognitivos; junto con hiperconectividad entre los núcleos talámicos ventrolaterales y las regiones sensitivomotoras, auditivas y visuales y el estriado dorsal, causando síntomas psicóticos. 2) Contenidos psicóticos surgiendo de la región dentadohipocampal a través de una mayor actividad de las neuronas piramidales del hipocampo consecutiva a desinhibición secundaria por déficits de receptores de glutamato en las células granulares del giro dentado. 3) Las desconexiones de la ínsula anterior con las cortezas cingulares anteriores dorsales (red de saliencia, SN), y con algunas regiones del ejecutivo central (CEN) y con la red de modo predeterminado (DMN), puede provocar aberraciones y coactivación de redes que causan dificultades para distinguir el mundo interior del exterior.

CONCLUSIÓN

Una gran cantidad de estudios experimentales recientes apoyan la hipótesis de tres centros nodales en la fisiopatología de la esquizofrenia. Desequilibrio de las conexiones talamocorticales en consonancia con alteraciones cognitivas, aumento de la actividad del hipocampo vinculado con la generación de contenidos psicóticos y desconexión de la ínsula anterior que lleva a confusión entre el mundo externo e interno y, en algunos casos, a alteraciones en la autoconciencia y la percepción de la propia identidad.

Figura 1.



BIBLIOGRAFIA

- Andreasen, N.C., Pierson, R. (2008). The role of the cerebellum in schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 64(2): 81–88.
- Avram, M., Brandl, F., Bäuml, J., Sorg, C. (2018). Cortico-thalamic hypo- and hyper-connectivity extend consistently to basal ganglia in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*; 43(11): 2239–2248.
- Barch, D.M. (2021). The Centrality of Both Hyper- and Hypo-thalamocortical Connectivity in Psychosis. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 60(4): 438–440.
- Beneyto, M., Kristiansen, L.V., Oni-Orisan, A., McCullumsmith R.E., et al. (2007). Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders. *Neuropsychopharmacology*; 32:1888–1902. doi: 10.1038/sj.npp.1301312.
- Bolton, T.A.W., Wotruba, D., Buechler, R., Theodoridou, A., et al. (2020). Triple Network Model Dynamically Revisited: Lower Salience Network State Switching in Pre- psychosis. *Front. Physiol* 11 February. Sec. Fractal Physiology. Volume 11. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00066>.
- Coyle, J. (2006). Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*; 26: 365–84.
- Ferri, J., Ford, J.M., Roach, B.J., Turner, J.A., et al. (2018). Resting-state thalamic dysconnectivity in schizophrenia and relationships with symptoms. *Psychol Med*; 48(15): 2492–2499.
- Gao, X.M., Sakai, K., Roberts, R.C., Conley, R.R., et al. (2000). Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 157(7): 1141–1149.
- Huang, H., Botao, Z., Jiang, Y., Tang, Y. et al. (2020). Aberrant resting-state functional connectivity of salience network in first-episode schizophrenia. *Brain Imaging Behav* 2020; 14(5): 1350–1360.
- Kesner, R.P. (2013). An analysis of the dentate gyrus function. *Behav Brian Res* 2013; 254: 1–7. doi: 10.1016/j.bbr.2013.01.012. Epub 2013 Jan 21.
- Ibrahim, H.M., Hogg, A.J. Jr, Healy, D.J., Haroutunian, V., Davis, K.L., Meador-Woodruff, J.H. (2000). Ionotropic glutamate receptor binding and subunit mRNA expression in thalamic nuclei in schizophrenia. *Am J Psychiatry*; 157: 1811–1823.
- Law, A.J., Dekin, J.F. (2001). Asymmetrical reductions of hippocampal NMDAR1 glutamate receptor mRNA in the psychoses. *Neuroreport*; 12(13): 2971–2974.
- Limongi, R., Jeon, P, Mackinley, M., Das, T., et al. (2020). Glutamate and disconnection in the salience network: Neurochemical, effective connectivity and computational evidence in schizophrenia. *Biol Psychiatry*; 88(3): 273–281.
- Mallikarjun, P.K., Lalousis, P.A., Dunne, T.F., Heinze, K., et al. (2018). Aberrant salience network functional connectivity in auditory verbal hallucinations: a first episode psychosis sample. *Transl Psychiatry*; 8(1): 69. doi: 10.1038/s41398-018-0118-6. PMID: 29581420; PMCID: PMC5913255.
- McCutcheon, R.A., Krystal, J.H., Howes, O.D. (2020). Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. Feb; 19 (1):15–33. doi: 10.1002/wps.20693. PMID: 31922684; PMCID: PMC6953551.

- McHugh, T.J., Jones, M.W., Quinn, J.J., Balthasar, N., et al. (2007). Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science*. Jul 6;317(5834):94-9. doi: 10.1126/science.1140263. Epub 2007 Jun 7. PMID: 17556551.
- Moghaddam, B., Javitt, D. (2012). From revolution to evolution: the glutamate hypothesis of schizophrenia and its implication for treatment. *Neuropsychopharmacology*; 37: 4-15.
- Reid, M.A., Salibi, N., White, D.M. et al. (2019). 7T proton magnetic resonance spectroscopy of the anterior cingulate cortex in first-episode schizophrenia. *Schizophr Bull*; 45: 180-189.
- Rössler, J., Rössler, W., Seifritz, E., Unterrassner, L., et al. (2020). Dopamine-induced dysconnectivity between salience network and auditory cortex in subjects with psychotic-like experiences: A randomized double-blind placebo-controlled study. *Schizophr Bull*; 46(3): 732-740.
- Rubio, M.D., Drummond, J.B., Meadow-Woodruff, J.H. (2012). Glutamate receptor abnormalities in schizophrenia: implications for innovative treatments. *Biomol Ther (Seoul)*; 20(1): 1-18.
- Schiwy, L.C., Garcia Forlim, C., Fischer, D.J., Kühn, S., et al. (2022). Aberrant functional connectivity within the salience network is related to cognitive deficits and disorganization in psychosis. *Schizophr Res*; 246: 103-111. doi: 10.1016/j.schres.2022.06.008. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35753120.
- Segev, A., Yanagi, M., Scott, D., Southcott, S.A., et al. (2020). Reduced GluN1 in mouse dentate gyrus is associated with CA3 hyperactivity and psychosis-like behaviors. *Mol Psychiatry*; 25(11): 2832-2843.
- Smucny, J., Carter C.S., Maddock, R.J. (2021). Medial Prefrontal Cortex Glutamate Is Reduced in Schizophrenia and Moderated by Measurement Quality: A Meta-analysis of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Biol Psychiatry*. Nov 1;90(9):643-651. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.06.008. Epub 2021 Jun 12. PMID: 34344534; PMCID: PMC9303057.
- Tamminga, C., Southcott, S., Sacco, C., Wagner, A.D., et al. (2012). Glutamate dysfunction in hippocampus: relevance of dentate gyrus and CA3 signaling. *Schizophr Bull*; 38(5): 927-935.
- Taylor, R., Neufeld, R.W.J., Schaefer, B., et al. (2015). Functional magnetic resonance spectroscopy of glutamate in schizophrenia and major depressive disorder: anterior cingulate activity during a color-word Stroop task. *NPJ Schizophr*; 1: 15028.
- Uhlhaas, P.J., Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*; 11: 100-13.
- Ure, J.A., Corral, R.M., Wainwright, E.H. (2018). Schizophrenia and Brain Networks. *Neuro Neurosurg*. doi: 10.15761/NNS.1000102, 1(1): 1-10.
- Ure, J.A., Corral, R.M., Wainwright, E.H. (2019). Esquizofrenia y la desconexión de algunos circuitos cerebrales. *Rev. argent. Neuropsicol*; 36:46-62.
- Vrajova, M., Stastny, F., Horacek, J., Lochman, J., et al. (2010). Expression of the hippocampal NMDA receptor GluN1 subunit and its splicing isoforms in schizophrenia: post-mortem study. *Neurochem. Res* 2010; 35: 994–1002. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10030318.
- Wang, A.M., Pradhan, S., Coughlin, J.M., et al. (2019). Assessing brain metabolism with 7-T proton magnetic resonance spectroscopy in patients with first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry*;76: 314-323.

- Wang, C., Ji, F., Hong, Z., Poh, J.S., et al. (2016). Disrupted salience network functional connectivity and white-matter microstructure in persons at risk for psychosis: findings from the LYRICS study. *Psychol Med*; 46(13): 2771-2783.
- Wang, H.L.S., Rau, C.L., Li, Y.M., Chen, Y.P., et al. (2015). Disrupted thalamic resting-state functional networks in schizophrenia. *Front Behav Neurosci*, Feb 25;9:45. doi: 10.3389/fnbeh.2015.00045. eCollection 2015.
- White, T., Joseph, V., Francis, S.T., Liddle, P.F. (2010). Aberrant salience network (bilateral insula and anterior cingulate cortex) connectivity during information processing in schizophrenia. *Schizophr Res*; 123(2-3): 105-115.
- Woodward, N.D., Heckers, S. (2016). Mapping Thalamocortical Functional Connectivity in Chronic and Early Stages of Psychotic Disorders. *Biol Psychiatry*;Jun15;79(12):101625. doi:10.1016/j.biopsych.2015.06.026. Epub 2015 Jul 2.
- Wu, G., Palaniyappan, L., Zhang, M., Yang, J., et al. (2022). Imbalance Between Prefronto-Thalamic and Sensorimotor-Thalamic Circuitries Associated with Working Memory Deficit in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. Jan 21;48(1):251-261. doi: 10.1093/schbul/sbab086. PMID: 34337670; PMCID: PMC 8781324.
- Xi, C., Liu, Z.N., Yang, J., Zhang, W., et al. (2020). Schizophrenia patients and not their healthy siblings share decreased prefronto-thalamic connectivity but not increased sensorimotor-thalamic connectivity. *Schizophr Res*; Aug; 222:354-361. doi: 10.1016/j.schres.2020.04.033. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32507372.
- Yahata, N., Hirabayashi, T., Minamimoto, T. (2023). Prefronto-subcortical hypoconnectivity in schizophrenia: translation of critical pathways for symptom-related functions in nonhuman primates. *Cold Spring Harbor Laboratory Preprint*. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.02.17.528919>.
- Yao, B., Neggers, S.F.W., Kahn, R.S., Thakkar, K.N. (2020). Altered thalamocortical structural connectivity in persons with schizophrenia and healthy siblings. *Neuroimage Clin*; 28: 102370, doi 10.1016/j.nicl.2020.102370. Epub 2020 Jul 31.
- Yeganeh-Doost, P., Gruber, O., Falkai, P., Schmitt, A. (2011). The role of the cerebellum in schizophrenia: from cognition to molecular pathways. *Clinics* (Sao Paulo); 66 Suppl 1(Suppl 1):71-7. doi: 10.1590/s1807-59322011001300009. PMID: 21779725; PMCID: PMC3118440.
- Zhang, M., Palaniyappan, L., Deng, M., Zhang, W., et al. (2021). Abnormal thalamocortical adolescents with early-onset schizophrenia. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*; 60(4): 479-489.