

**Universidad de Buenos Aires**

**Facultad de Psicología**

**Cátedra de BIOLOGÍA DEL COMPORTAMIENTO**

**Profesor Asociado Regular Dr. Rubén N. Muzio**

**ESQUIZOFRENIA Y ALZHEIMER**

**- Material complementario -**

**Dr. Rubén N. Muzio**

# Esquizofrenia

\* Criterios Diagnósticos → Síntomas (+) y Síntomas (-)

## Esquizofrenia

### Criterios Diagnósticos del DSM IV

- A. Síntomas característicos: dos o más de los siguientes durante por lo menos un mes
1. Ideas delirantes
  2. Alucinaciones (auditivas)
  3. Lenguaje desorganizado
  4. Comportamiento catatónico o gravemente desorganizado
  5. Síntomas negativos por ejemplo, aplanamiento afectivo, alogia o abulia.
- B. Disfunción social o laboral
- C. Duración de al menos seis meses incluyendo síntomas prodrómicos y residuales
- D. Exclusión de los trastornos esquizoafectivo y del estado de ánimo
- E. Exclusión del consumo de sustancias y de enfermedad médica
- F. Relación con un trastorno generalizado del desarrollo

Síntomas (+)

Síntomas (-)

# Neuroanatomía de la Esquizofrenia:

## Hallazgos Neuroanatómicos

- Dilatación ventricular: pérdida de tejido neural (\*).
  - Alteraciones en el hipocampo: Disminución de la densidad y tamaño de las células piramidales (\*). Arreglo anormal de células (anomalías circuitales).
  - Disminución del tamaño del giro hipocampal (\*).
- Estudios con MRI: Disminución del lóbulo temporal izquierdo, el hipocampo izquierdo y el giro hipocampal izquierdo (\*).

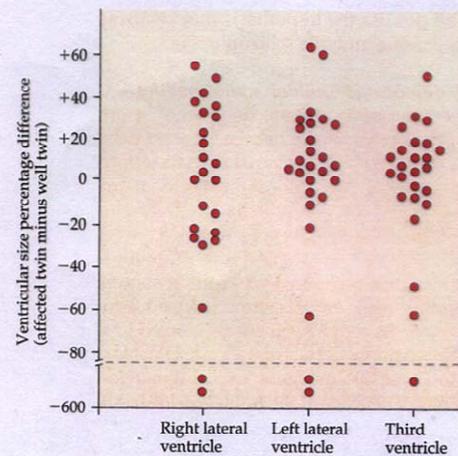
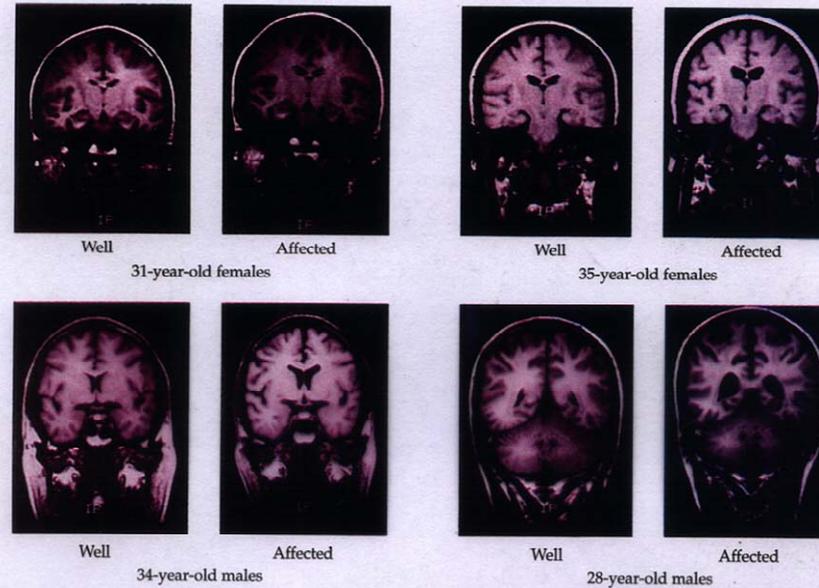
Estas alteraciones están asociadas a los síntomas positivos

- Disminución del tamaño del lóbulo frontal y de su metabolismo energético (\*).
  - Alteraciones en la citoarquitectura de la corteza prefrontal dorsolateral: Disminución de receptores glutamatérgicos y de las fibras dopaminérgicas (\*).
- Estudios con gemelos discordantes: hallazgos correlacionan con disminución del tamaño del hipocampo.

Estas alteraciones están asociadas a los síntomas negativos.

(\*): respecto de controles normales.

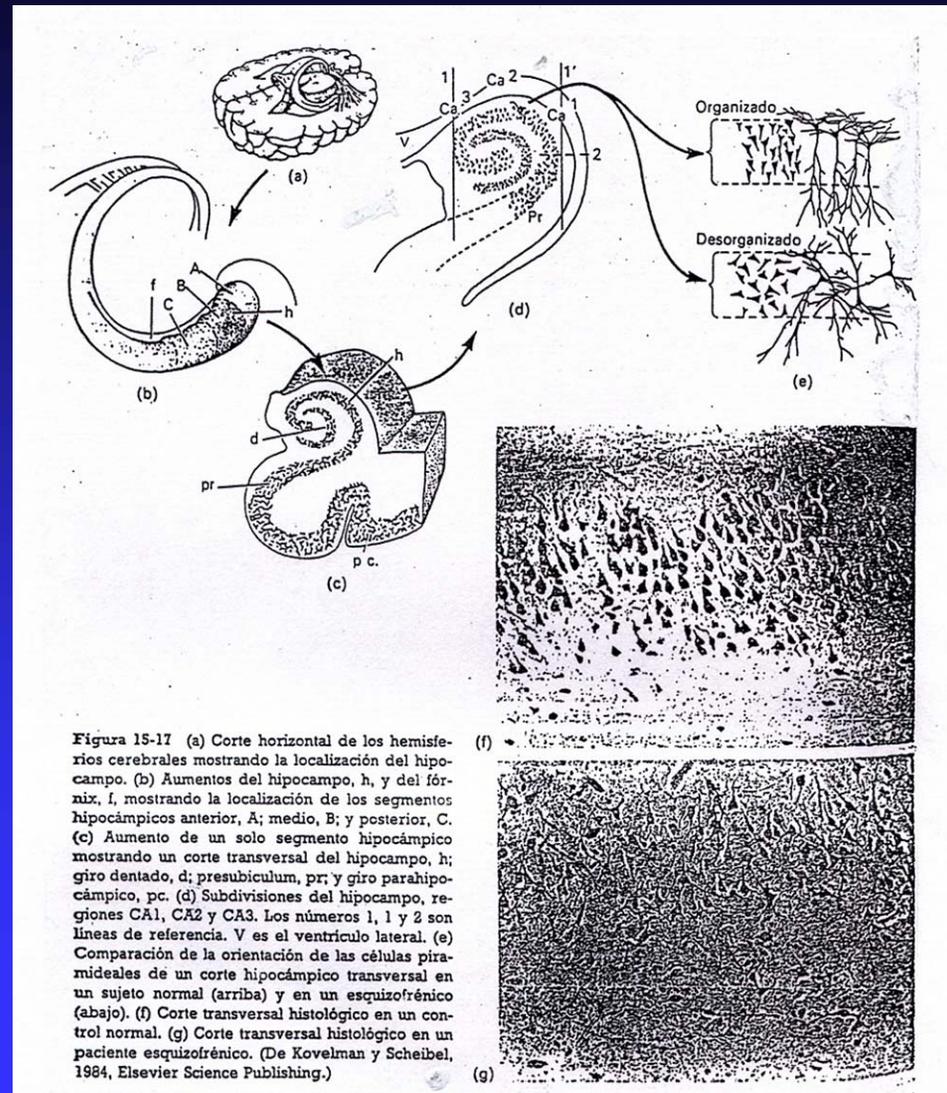
## Gemelos discordantes: anatomía cerebral



### 16.5 Identical Genes, Different Fates

(Top) Although each member of these pairs of monozygotic twins has the exact same genes, only one of each of the twins developed schizophrenia (the twin with larger ventricles). (Bottom) Measurements of these subjects' ventricles. After Torrey et al., 1994. MRIs courtesy of E. Fuller Torrey.

## Alteraciones hipocampales



## Hipótesis y teorías de la Esquizofrenia

### \* Teoría del Neurodesarrollo:

- Interacción G x A
- Alteraciones neuroanatómicas del desarrollo prenatal (2do. trimestre embarazo).
- Aparición enfermedad en adolescencia →  
Hormonas sexuales como disparadores.

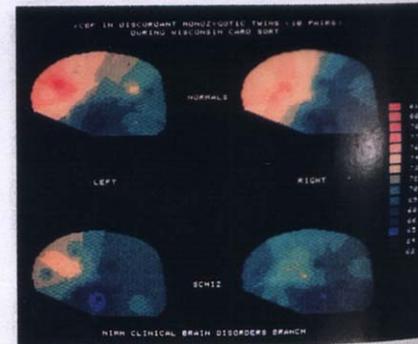
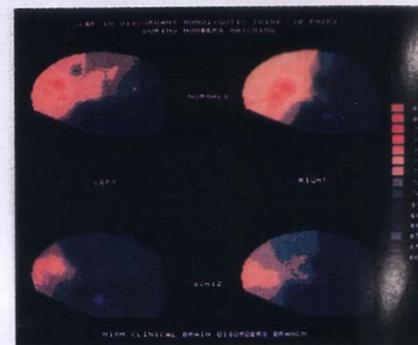
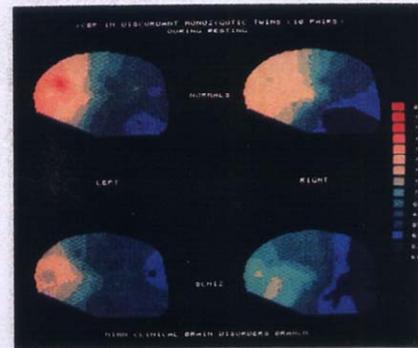
### \* Teoría Hipofrontalidad:

- Pobre desempeño en tareas cognitivas con requerimiento prefrontal.
- Menor activación prefrontal que controles normales en test de memoria (*working memory*).

## Hipofrontalidad en la Esquizofrenia

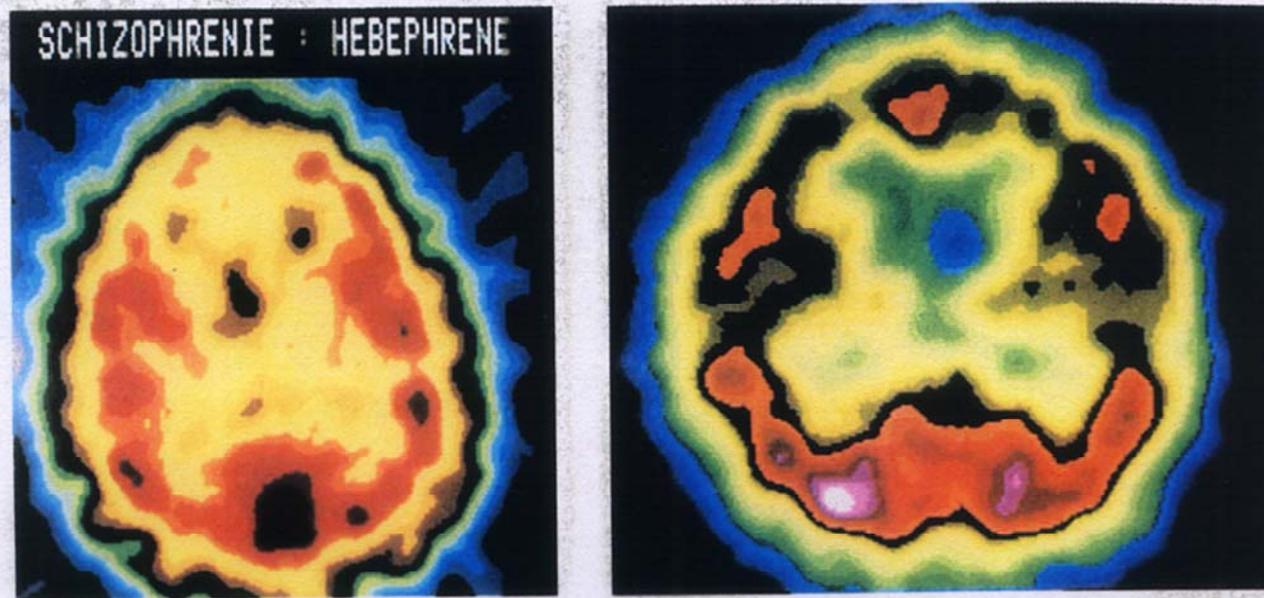


Bajo desempeño  
cognitivo en  
tareas de memoria



**16.7 Hypofrontality in Schizophrenia**  
Regions of increased cerebral blood flow during a number-matching task (*middle*) and the Wisconsin Card Sort (*bottom*) is more restricted in schizophrenics. Courtesy of Karen Berman.

## Activación temporal → Alucinaciones auditivas



**Figure 16.10**  
PET scans of (left) a person with schizophrenia and (right) a person without schizophrenia

Red indicates the highest level of metabolism, followed by yellow, green, and blue. Several studies have found that people with schizophrenia have lower-than-normal activity in their frontal cortex (toward the top in each figure). (SPL/Photo Researchers, Inc.)

## \* Hipótesis Dopaminérgica:

- Aumento liberación DA o aumento sensibilidad a DA.

### Hipótesis Dopaminérgica

1960: Diversos hallazgos han sugerido niveles anormalmente altos de dopamina como base de la esquizofrenia.

#### Evidencias:

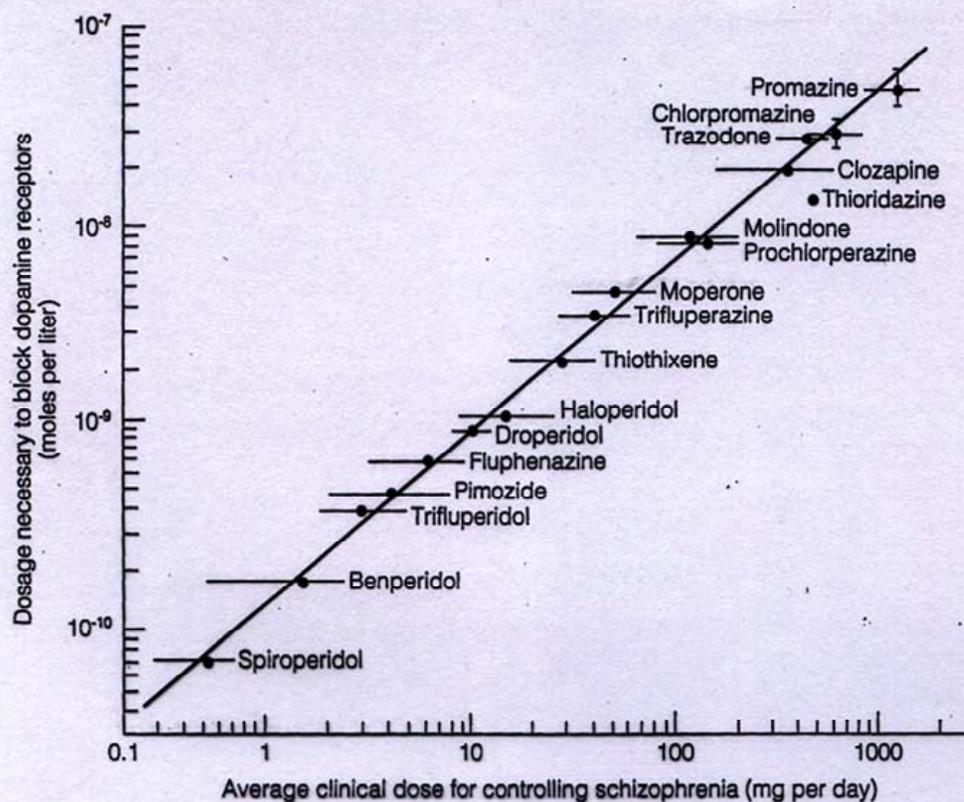
- Psicosis producida por anfetaminas.
- Enfermedad de Parkinson.
- Efecto de los neurolépticos (antipsicóticos) típicos (bloqueo de receptores D2 de dopamina).

#### Críticas:

- Los neurolépticos típicos reducen los síntomas positivos, pero no los negativos.
- Falta de correspondencia entre el bloqueo de receptores D2 producido por los fármacos y los cambios conductuales.
- Los antipsicóticos atípicos actúan sobre la acetilcolina y sobre los receptores serotoninérgicos.
- No pudo demostrarse consistentemente niveles altos de dopamina ni aumento en las tasas de recambio en pacientes esquizofrénicos.

## Evidencias Hipótesis dopaminérgica:

- Bloqueo receptores D2 → Control ataques psicóticos



**Figure 16.16**  
**Antidopamine effects of neuroleptic drugs**  
*Drugs are arranged along the horizontal axis in terms of the average daily dose prescribed for schizophrenic patients. (Horizontal lines indicate common ranges of dosage.) Along the vertical axis is a measurement of the amount of each drug required to achieve a certain degree of blockage of post-synaptic dopamine receptors. A drug's effectiveness in blocking dopamine synapses is almost perfectly correlated with its ability to control schizophrenia. (From Seeman, Lee, Chau-Wong, & Wong, 1976.)*

## \* Hipótesis Serotoninérgica:

- Antipsicóticos atípicos → acción sobre sistema Serotonina-Dopamina.

(menos efectos extrapiramidales -trastornos motores-)

- \* Clozapine } - fuerte bloqueo Serotonina
- \* Risperidone } - débil bloqueo DA en corteza frontal

- Participación de otros receptores: 5HT2 / 5HT3 / D1 / D4.

## Concepto Dual (papel DA en esquizofrenia):

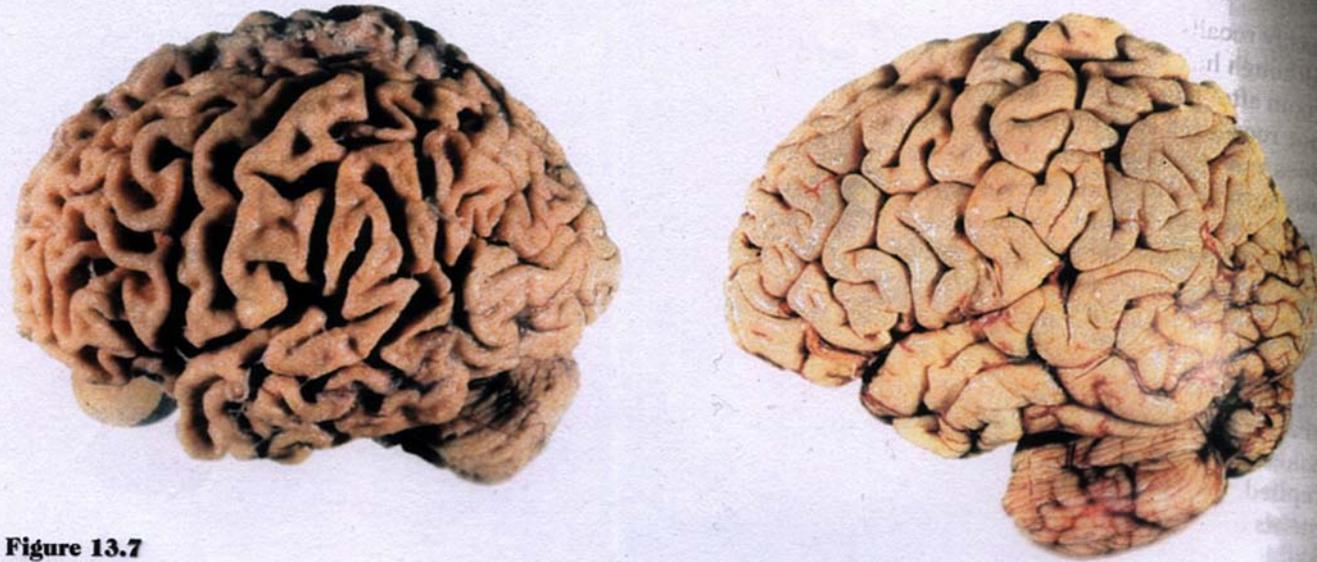
- \* Déficit [DA] en corteza prefrontal → Síntomas (-)
- \* Exceso [DA] en sistema límbico → Síntomas (+)

- **Aspecto interesante**  
**Antipsicóticos Atípicos** ( - Disminuye [DA] en sistema límbico.  
- Aumenta [DA] en corteza prefrontal.

Por lo tanto:

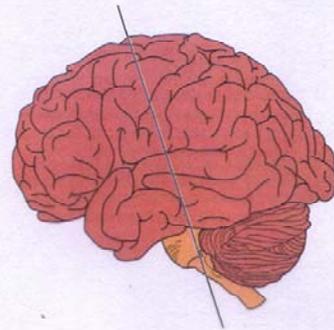
Antipsicóticos atípicos → tratan síntomas (+) y (-)

# Alzheimer



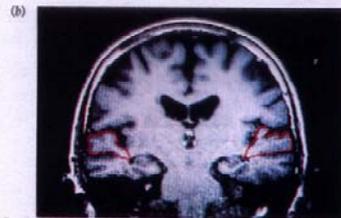
**Figure 13.7**  
**Brain atrophy in**  
**Alzheimer's disease**  
*The cerebral cortex of an*  
*Alzheimer's patient (left)*  
*has gyri that are clearly*  
*shrunken in comparison*  
*with those of a normal per-*  
*son (right). (Photos courtesy*  
*of Dr. Robert D. Terry.)*

## Procesos normales de envejecimiento



### 4.22 Some Brain Variables Correlate with Memory Decline in Aging

(Top) Plane of MRI images illustrating the variables tested for correlation with memory decline in normal aged people. (a) Hippocampal formation. (b) Supratemporal gyrus. (c) Space between brain and skull. Only shrinkage of the hippocampal formation correlated with memory decline. From Golomb et al., 1994.

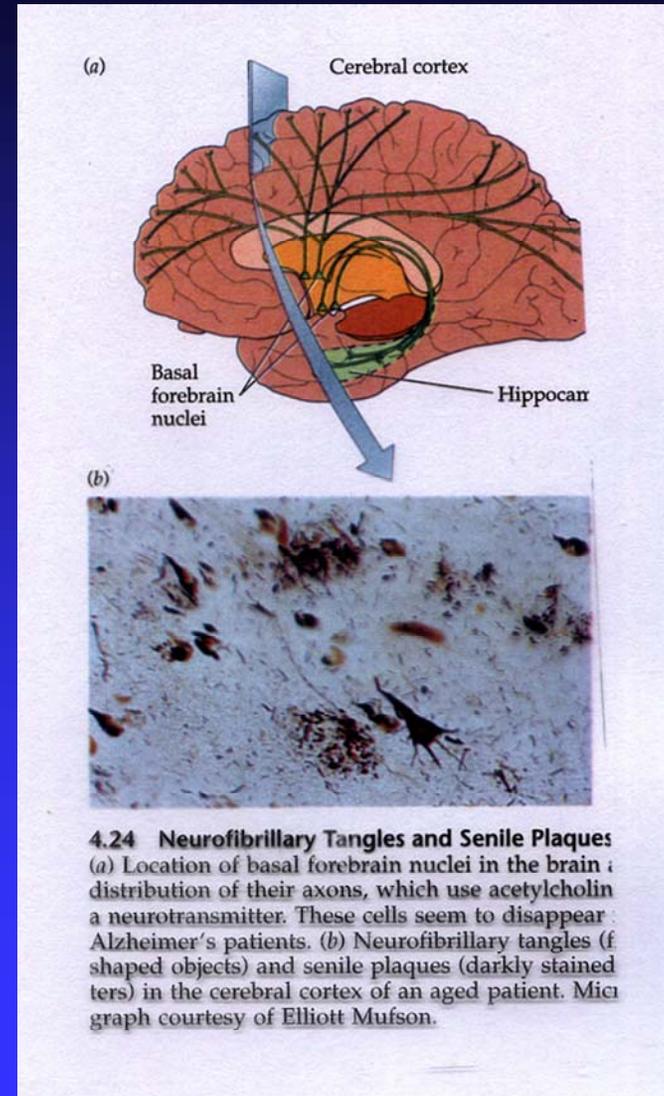


## Cambios a nivel celular

### Estudios microscópicos:

- \* Ovillos o nodos neurofibrilares  
→ proteína tau
- \* Placas seniles (oscuras)  
→ proteína beta-amiloide

- **Nro. de placas seniles** →  
directamente proporcional a  
magnitud deterioro cognitivo



## Cambios a nivel celular

