

Hipótesis neurobiológicas en la esquizofrenia: una aproximación al entendimiento de la patología y de su tratamiento psicofarmacológico

Delfina Lahitou Herlyn

Año: 2023

La esquizofrenia es un trastorno psicótico crónico, que se caracteriza por síntomas como delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado y cambios en la afectividad y el comportamiento. Si bien la causa exacta de la esquizofrenia no se entiende aún completamente, se cree que hay varios factores que pueden contribuir, incluyendo factores genéticos, ambientales y neurobiológicos.

La comprensión de la interacción de estos factores y del efecto que pueden ejercer sobre el curso de la enfermedad y la vida del individuo nos ayudará a entender no sólo sus complejidades, sino también cómo los fármacos (que son quienes nos convocan a esta asignatura) actúan sobre este intrincado mundo de la neurobiología de la mente.

Diátesis y estrés

En general comprendemos a la enfermedad como el resultado de una interacción compleja entre factores biológicos (diátesis) y factores ambientales estresantes. Según esta teoría, ciertas personas tienen una predisposición biológica a desarrollar esquizofrenia, pero esta sólo se manifiesta cuando se produce un factor de estrés ambiental.

La **diátesis** puede ser genética (familiares de sangre de primer o segundo grado que la padecen) o resultar de otras condiciones médicas o factores biológicos que aumentan el riesgo de esquizofrenia, como lesiones cerebrales o exposición prenatal a infecciones virales. Esto no será suficiente para que la enfermedad se manifieste, sino que deberá existir un estrés ambiental que funcione como gatillo para que se produzca.

Nos detendremos ahora para mencionar algunos de los genes más importantes debido a la fuerte base genética que presenta este trastorno. Se estima que la heredabilidad de la enfermedad es del 80%. Aunque no se ha identificado un solo gen que cause la esquizofrenia, varios estudios han identificado varios genes que pueden aumentar el riesgo de desarrollar la enfermedad. Algunos de estos genes incluyen:

- **Gen COMT**: Este gen codifica la enzima catecol-O-metiltransferasa, que descompone la dopamina en el cerebro. Varias variantes del gen COMT se han relacionado con un mayor riesgo de esquizofrenia.
- **Gen DISC1**: Este gen (disrupted in schizophrenia 1) se identificó originalmente en una familia escocesa en la que varios miembros tenían esquizofrenia. Se ha demostrado que las mutaciones en este gen están asociadas con un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia.

- **Genes relacionados con la dopamina:** Varios genes que están involucrados en la regulación de la dopamina en el cerebro se han relacionado con un mayor riesgo de esquizofrenia. Estos incluyen los genes DRD2, DRD3 y DRD4, que codifican los receptores de dopamina.
- **Genes relacionados con la comunicación neuronal:** Varios genes que están involucrados en la comunicación entre las células cerebrales también se han relacionado con un mayor riesgo de esquizofrenia. Estos incluyen los genes NRG1 y neuregulina-1, que son importantes para la formación de sinapsis en el cerebro.

Como ya hemos mencionado previamente, la presencia de las mutaciones en estos genes no son suficientes para producir la enfermedad, sino que deben correlacionarse con otros factores del ambiente.

Los **factores ambientales estresantes** pueden incluir el consumo de drogas, la exposición a traumas o conflictos, la migración a un nuevo país o la pérdida de un ser querido. La exposición a estos factores puede aumentar el riesgo de esquizofrenia en personas con una predisposición biológica a la enfermedad. Con respecto al consumo de sustancias psicoactivas cabe destacar que, en particular, el consumo de **cannabis (marihuana)** se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar esquizofrenia. Varios estudios han demostrado una relación dosis-dependiente entre el consumo de cannabis y el riesgo de desarrollar esquizofrenia, lo que sugiere que cuanto más se consume, mayor será el riesgo. Además, otras drogas que afectan al sistema dopaminérgico, como la cocaína, la anfetamina y las metanfetaminas, también se han relacionado con un mayor riesgo de esquizofrenia. Sin embargo, en comparación con el cannabis, la evidencia sobre la relación entre estas drogas y la esquizofrenia es limitada. La hipótesis de diátesis estrés se basa en una gran cantidad de evidencia, incluidos estudios epidemiológicos que muestran que los factores ambientales estresantes aumentan el riesgo de esquizofrenia en personas con una predisposición biológica. Además, los estudios genéticos han demostrado que ciertos genes están asociados con un mayor riesgo de esquizofrenia, pero estos genes no son suficientes por sí solos para causar la enfermedad. Esta teoría tiene importantes implicaciones para la prevención y el tratamiento de la esquizofrenia.

Teorías neurobiológicas de la esquizofrenia:

Existen múltiples teorías neurobiológicas de la esquizofrenia que intentan explicar la sintomatología que se produce en la esquizofrenia. Intentaremos describir algunas de ellas con la intención de acercarnos al mejor entendimiento para el tratamiento de la misma.

Hipótesis dopaminérgica

Esta teoría sugiere que la esquizofrenia puede ser causada por un desbalance de actividad dopaminérgica en el cerebro. La dopamina es un neurotransmisor que se

sabe que está involucrado en la regulación de la emoción, el pensamiento y la percepción.

Al respecto siempre se ha descrito un **exceso de dopamina** en ciertas áreas del cerebro, especialmente en la **vía mesolímbica**. La vía mesolímbica conecta el área tegmental ventral (ATV) en el mesencéfalo con el núcleo accumbens y sería la responsable de generar los síntomas positivos de la enfermedad, al menos en parte. Estos son: alucinaciones, delirios, desorganización del pensamiento o del comportamiento. Esta hipótesis se basa en varias líneas de evidencia, incluyendo el hecho de que los **fármacos que bloquean los receptores de dopamina, como los antipsicóticos, son eficaces para reducir los síntomas positivos de la esquizofrenia**.

Por otro lado, se ha propuesto que el **déficit de dopamina en la vía mesocortical**, que conecta el ATV con la corteza prefrontal. Esta vía se ha implicado en la regulación de la cognición, el aprendizaje y la memoria, y se cree que su disfunción está implicada en la fisiopatología de la enfermedad. Puede contribuir a los síntomas negativos de la esquizofrenia, como la apatía, la falta de motivación y el aislamiento social, entre otros. Además, la disfunción de la vía mesocortical también puede contribuir a los síntomas cognitivos de la enfermedad, como la dificultad para concentrarse, la memoria de trabajo y la toma de decisiones.

Lo curioso al respecto de esto es que se cree que la disfunción de la vía mesocortical puede contribuir a la hiperactividad de la vía mesolímbica, ya que la actividad reducida de la vía mesocortical puede llevar a una disminución en la inhibición de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens que debería producirse desde áreas corticales del cerebro.

Aunque la hipótesis dopaminérgica ha sido ampliamente aceptada, también se ha argumentado que es una simplificación excesiva de la compleja patología de la esquizofrenia. Se han propuesto otras hipótesis neurobiológicas, como la hipótesis del pruning sináptico y la hipótesis del filtro talámico, que pueden interactuar con la función dopaminérgica para producir los síntomas de la enfermedad.

Hipótesis glutamatérgica

Otra teoría es que la esquizofrenia puede estar relacionada con una disminución de la actividad glutamatérgica en el cerebro. El glutamato es otro neurotransmisor que se sabe que está involucrado en la regulación de la emoción, el pensamiento y la percepción. Se ha encontrado evidencia de que los pacientes con esquizofrenia tienen niveles reducidos de glutamato en ciertas áreas del cerebro, lo que podría explicar los síntomas negativos de la enfermedad (apatía, anhedonia, etc.).

El glutamato es el principal sistema de neurotransmisión excitatorio en el cerebro. Se cree que la disfunción de estas sinapsis excitatorias que se producen en la corteza cerebral estarían relacionadas con el desarrollo de la enfermedad. Esta hipótesis se basa, al menos en parte, en la evidencia de que la mayoría de los agentes antipsicóticos atípicos tienen un efecto modulador positivo en la transmisión glutamatérgica.

Se ha propuesto que la disfunción glutamatérgica puede ocurrir en varias vías cerebrales, incluyendo la corteza prefrontal, la corteza cingulada y el hipocampo. La disfunción de la transmisión glutamatérgica en estas áreas puede estar asociada con los síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, así como con los déficits cognitivos.

En particular, se cree que la disfunción glutamatérgica en la **corteza prefrontal** puede estar relacionada con los déficits cognitivos y los síntomas negativos de la enfermedad, como la dificultad para concentrarse y la falta de motivación. Se ha encontrado que la actividad de los **receptores NMDA** (un tipo de receptor glutamatérgico) está reducida en la corteza prefrontal en pacientes con esquizofrenia. Los estudios sugieren que la alteración de la función de los receptores NMDA puede contribuir a la aparición de síntomas psicóticos y cognitivos en la esquizofrenia.

El receptor NMDA (N-metil-D-aspartato) es un tipo de receptor de glutamato que se encuentra en la mayoría de las neuronas excitatorias del cerebro.

Se trata de un receptor ionotrópico que se activa cuando el glutamato y el co-agonista glicina se unen a los sitios de unión en el receptor. Cuando esto sucede, los iones de calcio (Ca^{2+}) pueden entrar en la célula a través del canal del receptor, lo que desencadena una serie de eventos bioquímicos y moleculares que son importantes en la **plasticidad sináptica y en el aprendizaje y la memoria**. La activación del receptor NMDA depende de la despolarización de la célula, lo que significa que el receptor sólo se activa cuando hay un potencial de acción en la célula. Este requisito lo diferencia de otros receptores de glutamato, como los receptores AMPA y kainato, que pueden ser activados por el glutamato independientemente del estado de polarización de la célula. Está compuesto por cuatro subunidades: dos subunidades GluN1 obligatorias y dos subunidades GluN2 o GluN3. Los diferentes tipos de subunidades GluN2 y GluN3 confieren al receptor propiedades únicas y regulan su sensibilidad al glutamato y a otros moduladores. Por este motivo, un enfoque particularmente prometedor en la hipótesis glutamatérgica de la esquizofrenia es la modulación de estos receptores NMDA. Por lo tanto, se han desarrollado tratamientos que tienen como objetivo modular la función de los receptores NMDA para mejorar los síntomas de la enfermedad.

Por otro lado, la disfunción glutamatérgica en la **corteza cingulada** puede estar relacionada con los síntomas positivos de la enfermedad, como los **delirios y las alucinaciones**. La corteza cingulada está involucrada en la integración sensoriomotora, la atención y la memoria, y se cree que la disfunción glutamatérgica en esta área puede contribuir a la aparición de los síntomas positivos de la esquizofrenia.

En resumen, esta hipótesis postula que la disfunción del sistema glutamatérgico en varias áreas cerebrales está involucrada en la patología de la esquizofrenia, y que la corrección de esta disfunción puede ser una estrategia terapéutica prometedora para tratar la enfermedad.

Hipótesis de la desconexión

Esta teoría sugiere que la esquizofrenia puede ser el resultado de una desconexión entre diferentes áreas del cerebro. Se ha encontrado evidencia de que los pacientes con esquizofrenia tienen una disminución en la actividad sincronizada entre diferentes áreas del cerebro, lo que podría explicar la falta de coherencia en el pensamiento y la percepción que se observa en la enfermedad.

Esta teoría se basa en la idea de que la esquizofrenia es una enfermedad neurológica, que afecta la forma en que diferentes áreas del cerebro se comunican entre sí. Esto puede deberse a factores genéticos, ambientales o una combinación de ambos. La disminución en la conectividad puede ser causada por una variedad de factores, como la neuroinflamación, la pérdida de células cerebrales y las anomalías estructurales.

Las áreas del cerebro que se cree que están más afectadas por la desconexión en la esquizofrenia incluyen la **corteza prefrontal, el hipocampo, la amígdala y el tálamo**. La desconexión entre estas áreas del cerebro se cree que conduce a la aparición de síntomas positivos y negativos de la esquizofrenia, como delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado, falta de emociones y aislamiento social. La teoría de la desconexión en la esquizofrenia sigue siendo objeto de investigación y debate en la comunidad científica. Aunque hay evidencia que respalda esta teoría, también hay otras teorías que buscan explicar la complejidad de la esquizofrenia y sus síntomas. Indudablemente se correlaciona con sus dos antecesoras teorías que involucran neurotransmisores (dopaminérgica y glutamatérgica).

Hipótesis de la inflamación

La teoría de la inflamación en la esquizofrenia propone que la inflamación en el cerebro es un factor importante en el desarrollo y progresión de la esquizofrenia. La inflamación es un proceso natural del cuerpo para combatir infecciones y lesiones, pero cuando se produce en exceso puede causar daño celular y tisular. Esta teoría sugiere que la **inflamación crónica en el cerebro** puede contribuir al desarrollo de la esquizofrenia y a la persistencia de los síntomas.

La evidencia de la teoría de la inflamación en la esquizofrenia se basa en varios hallazgos. Los estudios han encontrado que las personas con esquizofrenia tienen niveles más altos de marcadores inflamatorios en la sangre y el líquido cefalorraquídeo en comparación con las personas sanas. Además, se ha demostrado que la inflamación crónica puede dañar el cerebro y disminuir su capacidad para reparar y regenerar células.

También se ha descubierto que las personas con esquizofrenia tienen un mayor riesgo de sufrir infecciones e inflamación crónica en otras partes del cuerpo, como el sistema cardiovascular y el tracto gastrointestinal. Podría asociarse al aumento del riesgo cardiovascular que tienen estos pacientes, entre otras cosas. Esto sugiere que la inflamación puede ser una respuesta global de todo el cuerpo y no solo limitada al cerebro.

Se cree que en la esquizofrenia el sistema inmunológico puede estar desregulado y que la inflamación crónica puede afectar la capacidad del cerebro para producir

neurotransmisores importantes, como la dopamina y el glutamato, lo que puede contribuir a los síntomas de la esquizofrenia.

Teoría de la poda sináptica

La poda sináptica (*"pruning"* en inglés) es un proceso normal del desarrollo cerebral que implica la eliminación de sinapsis no utilizadas o débiles, lo que permite una organización más eficiente del cerebro. Hay momentos en la trayectoria de vida del individuo en donde este proceso parece cobrar una relevancia más alta, por ejemplo durante la adolescencia. Poder eliminar aquellas conexiones que no se utilizan o no son útiles ayuda a optimizar y fortalecer aquellas conexiones que son ampliamente utilizadas.

La teoría del pruning sináptico en la esquizofrenia es una hipótesis que sugiere que la enfermedad puede estar relacionada con una alteración en el proceso de poda sináptica durante el desarrollo del cerebro. Según esta teoría, en la esquizofrenia, la poda sináptica se produce de manera excesiva o desorganizada, lo que puede llevar a la **eliminación de conexiones sinápticas importantes** para la función cerebral normal. Esto, a su vez, podría contribuir a la alteración en la conectividad cerebral que se ha observado en pacientes con esquizofrenia. Los factores que pueden estar implicados son múltiples, desde genéticos a ambientales y combinaciones de ambas. Un factor ambiental importante que parecería intervenir en este proceso de poda sináptica es el cannabis, ya que produciría un prolongamiento de la poda sináptica en un momento vital para el desarrollo del cerebro, como es la adolescencia. Así, el proceso de poda se desregularía y se produciría una poda indiscriminada y descontrolada de conexiones sinápticas.

Se han encontrado varias líneas de evidencia que respaldan esta teoría. Por ejemplo, los estudios de imagen cerebral han demostrado que los pacientes con esquizofrenia tienen una **disminución en la densidad de materia gris** en ciertas áreas del cerebro, lo que sugiere una pérdida de conexiones sinápticas. Además, se ha encontrado evidencia de que los pacientes con esquizofrenia tienen niveles elevados de proteínas que están implicadas en la eliminación de sinapsis.

Se necesitan más investigaciones para comprender completamente el papel de la poda sináptica en la esquizofrenia y cómo podría estar relacionada con otros factores neurobiológicos y ambientales en el desarrollo de la enfermedad.

Teoría del filtro talámico

La teoría del filtro talámico en la esquizofrenia es una hipótesis que sugiere que la enfermedad podría estar relacionada con una **disfunción en el filtro sensorial del tálamo**, que es una estructura del cerebro que actúa como una especie de "puerta de entrada" para la información sensorial que llega al cerebro.

Según esta teoría, en la esquizofrenia, el filtro talámico no funciona correctamente, lo que resulta en una sobrecarga de información sensorial que llega al cerebro y una falta de discriminación entre los estímulos relevantes e irrelevantes. Esta sobrecarga de información podría contribuir a los síntomas positivos de la esquizofrenia, como alucinaciones y delirios. Para dar un ejemplo: información que normalmente nos

parece irrelevante como las patentes de los autos de repente llega a la corteza y se le da una relevancia mayor de la que en realidad tiene, interpretándose así como “señales” que nos están enviando.

Se han encontrado varias líneas de evidencia que respaldan esta teoría. Por ejemplo, los estudios de imagen cerebral han demostrado una disminución en el tamaño de ciertas áreas del tálamo en pacientes con esquizofrenia, así como una disminución en la actividad de las neuronas en estas áreas. Además, los estudios han demostrado que los pacientes con esquizofrenia tienen dificultades para filtrar información sensorial y discriminar entre estímulos relevantes e irrelevantes.

Se ha demostrado que la disfunción de la vía dopaminérgica talámica puede afectar la capacidad del cerebro para filtrar la información que llega a las cortezas de manera adecuada. La **vía dopaminérgica talámica** también ha sido relacionada con la función de filtro sensorial, que es la capacidad del cerebro para filtrar la información y permitir el procesamiento de información importante para la tarea en cuestión. La actividad elevada de la vía dopaminérgica en el tálamo puede hacer que este sea menos selectivo en la información que transmite, lo que puede llevar a una sobrecarga sensorial y una dificultad para filtrar la información sensorial irrelevante.

Como se demuestra con este último ejemplo, las teorías neurobiológicas de la esquizofrenia se complementan entre sí. Ninguna alcanza a explicar por sí sola la complejidad de la patología, pero todas nos acercan al conocimiento global de la fisiopatología.

Está claro que se necesitan más investigaciones para comprender completamente el papel de estas hipótesis y de su funcionamiento en conjunto. Creemos que es fundamental además continuar por estas vías de investigación, ya que es posible que nos ayuden a desarrollar nuevos fármacos y a prevenir el desarrollo de la enfermedad en un futuro.

Referencias bibliográficas:

Abi-Dargham, A. (2004). The role of dopamine in schizophrenia and dopaminergic treatment. *TheScientificWorldJournal*, 4, 694-709. doi: 10.1100/tsw.2004.110

Meltzer, H. Y. (1999). The role of dopamine in schizophrenia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(Suppl 12), 7-10; discussion 11-3. PMID: 10418806

Bilder, R. M., Volavka, J., Lachman, H. M., & Grace, A. A. (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 29(11), 1943-1961.

Collingridge, G. L., Peineau, S., Howland, J. G., & Wang, Y. T. (2010). Long-term depression in the CNS. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(7), 459-473. <https://doi.org/10.1038/nrn2867>

Coyle, J. T. (2012). NMDA receptor and schizophrenia: a brief history. *Schizophrenia Bulletin*, 38(5), 920-926. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs076>

Coyle, J.T. (2006). Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 26(4-6), 365-384.

Floresco, S. B., & Jentsch, J. D. (2011). Pharmacological enhancement of memory and executive functioning in laboratory animals. *Neuropsychopharmacology*, 36(1), 227-250. doi: 10.1038/npp.2010.168

Friston, K. J. (1998). The disconnection hypothesis. *Schizophrenia research*, 30(2), 115-125.

Gleichman, A. J., & Lynch, D. R. (2019). NMDA receptor modulators in the treatment of drug addiction. *Pharmaceuticals*, 12(4), 145. <https://doi.org/10.3390/ph12040145>

Goldsmith, D. R., Haroon, E., Woolwine, B. J., Jung, M. Y., Wommack, E. C., Harvey, P. D., & Miller, A. H. (2016). Inflammatory markers are associated with decreased psychomotor speed in patients with major depressive disorder. *Brain, Behavior, and Immunity*, 56, 281-288.

Grace, A. A. (2000). Gating of information flow within the limbic system and the pathophysiology of schizophrenia. *Brain Research Reviews*, 31(2-3), 330-341.

Harrison, P. J., & Weinberger, D. R. (2005). Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular psychiatry*, 10(1), 40-68.

Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. *Schizophrenia bulletin*, 35(3), 549-562.

Javitt, D. C. (2012). Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *International Review of Neurobiology*, 101, 69-95. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394816-8.00004-3>

Javitt, D. C. (2007). Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *International Review of Neurobiology*, 78, 69-108.

Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 160(1), 13-23.

Kegeles, L. S., Abi-Dargham, A., Frankle, W. G., Gil, R., Cooper, T. B., Slifstein, M., ... & Laruelle, M. (2010). Increased synaptic dopamine function in associative regions of the striatum in schizophrenia. *Archives of general psychiatry*, 67(3), 231-239. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.194

Keshavan, M. S., & Coyle, J. T. (2012). Neurobiology of schizophrenia: an update. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 1-2.

Laruelle, M. (1998). Imaging dopamine transmission in schizophrenia. A review and meta-analysis. *QJM: An International Journal of Medicine*, 91(11), 711-716.

Leweke, F. M., Koethe, D., & Gerth, C. W. (2005). Cannabinoide in der Psychiatrie: Warum ein Verbot zu kurz greift [Cannabinoids in psychiatry: why a ban is not enough]. *Deutsches Ärzteblatt International*, 102(51-52), A3530-A3534.

Liddle, P. F. (1992). The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *British Journal of Psychiatry*, 161(3), 299-308.

Linszen, D. H., Dingemans, P. M., & Lenior, M. E. (1994). Cannabis abuse and the course of recent-onset schizophrenic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 51(4), 273-279.

Lodge, D. J., & Grace, A. A. (2011). Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 31(26), 9408-9419.

Miller, B. J., Goldsmith, D. R., & Buckley, P. F. (2019). Meta-analysis of the association between age at onset of schizophrenia and outcome. *The American Journal of Psychiatry*, 176(10), 784-793.

Miller, B. J., & Buckley, P. F. (2016). The case for treating depression in patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry Residents' Journal*, 11(11), 6-9.

Moghaddam, B. (2003). Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron*, 40(5), 881-884.

Moore, T. H., Zammit, S., Lingford-Hughes, A., Barnes, T. R., Jones, P. B., Burke, M., & Lewis, G. (2007). Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review. *The Lancet*, 370(9584), 319-328.

Mueser, K. T., & McGurk, S. R. (2004). Schizophrenia. *The Lancet*, 363(9426), 2063-2072.

Müller, N., & Schwarz, M. J. (2010). The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. *Molecular psychiatry*, 15(6), 538-548.

Paoletti, P., Bellone, C., & Zhou, Q. (2013). NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(6), 383-400. <https://doi.org/10.1038/nrn3504>

Porteous, D. J., Thomson, P., Brandon, N. J., & Millar, J. K. (2006). The genetics and biology of DISC1--an emerging role in psychosis and cognition. *Biological psychiatry*, 60(2), 123-131.

Schizophrenia and inflammation. (2017). Harvard Health Publishing.

https://www.health.harvard.edu/newsletter_article/schizophrenia-and-inflammation

Stefansson, H., Rujescu, D., Cichon, S., Pietiläinen, O. P., Ingason, A., Steinberg, S., ... & Sigurdsson, E. (2008). Large recurrent microdeletions associated with schizophrenia. *Nature*, 455(7210), 232-236.

Stone, J.M., Morrison, P.D., & Pilowsky, L.S. (2007). Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia--a synthesis and selective review. *Journal of Psychopharmacology*, 21(4), 440-452.

Tan, H. Y., Callicott, J. H., & Weinberger, D. R. (2007). Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia. *Cerebral cortex*, 17(suppl_1), i171-i181.

Umbricht, D., & Krljes, S. (2005). Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 76(1), 1-23.

van Os, J., Bak, M., Hanssen, M., Bijl, R. V., de Graaf, R., & Verdoux, H. (2002). Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 156(4), 319-327.

Walker, E. F., & Diforio, D. (1997). Schizophrenia: a neural diathesis-stress model. *Psychological Review*, 104(4), 667-685.

Zammit, S., Lewis, G., Rasbash, J., Dalman, C., Gustafsson, J. E., & Allebeck, P. (2010). Individuals, schools and neighborhood: a multilevel longitudinal study of variation in incidence of psychotic disorders. *Archives of General Psychiatry*, 67(9), 914-922.